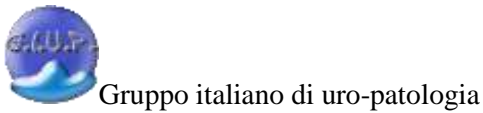
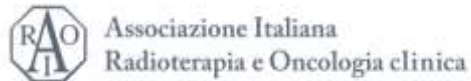




Linee guida CARCINOMA DELLA PROSTATA

Edizione 2021

In collaborazione con





Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida
Roma, 26 novembre 2021

Coordinatore Francesco Boccardo Clinica di Oncologia Medica – IRCCS Ospedale Policlinico San Martino e Università degli Studi - Genova

Segretario Elisa Zanardi Clinica di Oncologia Medica – IRCCS Ospedale Policlinico San Martino -Genova

**Membri
del Panel**

Orazio Caffo Oncologia Medica – Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari – Ospedale Santa Chiara – Trento

Massimo Gion Centro Regionale Biomarcatori - Regione del Veneto - ULSS12 Veneziana – Venezia

Michelangelo Fiorentino Anatomia Patologica- Dipartimento di Medicina Specialistica, Diagnostica e Sperimentale Università degli Studi - Bologna

Giario Conti Urologia – ASST Lariana - Como

Veronica Giasotto Radiologia – IRCCS Ospedale Policlinico San Martino - Genova

Laura Evangelista Medicina Nucleare – Università degli Studi di Padova

Carlo Terrone Clinica Urologica – IRCCS Ospedale Policlinico San Martino e Università degli Studi- Genova

Alessandro Magli Radioterapia – Azienda Sanitaria Universitaria Integrata – Udine

Metodologia Giovanni Pappagallo Epidemiologo Clinico (AIOM)

Revisori	Francesco Ceci	AIMN	Medicina Nucleare – Istituto Europeo di Oncologia - Milano
	Sergio Bracarda	AIOM	Oncologia Medica – Azienda Ospedaliera S.Maria-Terni
	Giuseppe Procopio	AIOM	Oncologia Medica Genitourinaria – Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori – Milano
	Barbara Alicja Jereczek-Fossa	AIRO	Radioterapia – IRCCS Istituto Europeo di Oncologia– e Università degli Studi - Milano
	Alessandro Sciarra	SIU	Urologia - Policlinico Umberto I e Università La Sapienza-Roma
	Maurizio Colecchia	GIUP SIAPEC	Patologia Diagnostica e di Laboratorio – Università Vita-Salute – IRCCS San Raffaele Istituto Scientifico - Milano
	Gianpiero Cardone	SIRM	Radiologia – IRCCS Ospedale San Raffaele Turro - Milano
	Rolando Maria D’Angelillo	SIURO	Radioterapia Oncologica – Policlinico Universitario Campus Bio-Medico-Roma

Con la collaborazione di

Andrea Sorrentino, Chiara Trevisiol Radiologia – IRCCS Ospedale Policlinico San Martino -Genova;
IRCCS Istituto Oncologico Veneto - Padova.

Indice


Premessa: Come leggere le raccomandazioni *	6
Glossario	10
Algoritmi	11
Sinossi dei quesiti clinici e delle raccomandazioni	16
1.0. Epidemiologia ed Eziologia	21
1.1. Epidemiologia	21
1.2. Eziologia, fattori di rischio e fattori protettivi	21
2.0 Genetica del carcinoma prostatico	23
3.0 Chemioprevenzione, diagnosi precoce e screening	27
3.1. Chemioprevenzione	27
3.2. Diagnosi precoce e screening	30
4.0 Anatomia patologica e classificazione	36
4.1. Classificazione TNM del carcinoma prostatico	37
4.1.1 Classificazione clinica	37
4.1.2 Classificazione patologica	37
4.2. Classificazione istologica del carcinoma prostatico	38
4.2.1 Immunofenotipo del carcinoma prostatico	39
4.2.2 Grado Istologico del carcinoma prostatico	39
4.3. Il referto istologico: le agobiopsie prostatiche e la prostatectomia	40
4.3.1. Agobiopsie prostatiche	40
4.3.2 Referto dei casi positivi per neoplasia	40
4.3.3 Indicazioni generali riguardanti il grado.	41
4.3.4. Prostatectomia	41
5.0 Diagnosi	44
5.1. <i>esplorazione rettale</i>	44
5.2 <i>Dosaggio dell'antigene prostatico specifico (PSA)</i>	45
5.2.1. Metodo di dosaggio	45
5.2.2. Accuratezza diagnostica del PSA e dei "derivati" del PSA	46
5.2.3 Altri marcatori	48
5.3 Tecniche di immagini	53
5.3.1. Ecografia transrettale	53
5.3.2. Tomografia computerizzata (TC)	53
5.3.3. Risonanza magnetica (RM)	53
5.4. Agobiopsia prostatica	58
6.0 Stadiazione	60
6.1. <i>Generalità</i>	60
6.2. <i>Ruolo dell'esplorazione rettale</i>	61
6.3. <i>Ruolo della biopsia prostatica</i>	62
6.4. <i>Ruolo della linfadenectomia di staging</i>	62
6.5. <i>Tecniche d'immagine</i>	66
6.5.1. Ecografia transrettale	66
6.5.2. TC e RM	66
6.5.3. Scintigrafia Ossea con Radiofarmaci Osteotropi e PET/TC con 18F fluoruro	68
6.5.4 Tomografia ad Emissione di Positroni (PET) con altri radio-farmaci	69
6.6 <i>Ruolo del PSA</i>	75

7.0	Terapia del carcinoma prostatico	77
7.1.	<i>Generalità</i>	77
7.2.	Terapia della malattia M0	78
7.2.1.	Premesse	78
7.2.2.	Le politiche di sorveglianza: “watchful waiting” e “active surveillance”	79
7.2.3.	Trattamenti locali con fini di radicalità	86
7.2.4.	Trattamenti multimodali	106
7.3.	Trattamento della malattia recidiva a livello biochimico.....	113
7.3.1.	Definizione di recidiva biochimica dopo trattamenti locali	113
7.4.	Malattia recidiva clinicamente evidenziabile in loggia prostatica e/o in pelvi	122
7.5.	Terapia della malattia metastatica (M1).....	123
7.5.1.	Terapia della malattia ormonosensibile (“hormone-naive”)	123
7.5.2.	Terapia della malattia oligometastatica	147
7.5.3.	Terapia della malattia resistente alla castrazione metastatica (mCRPC)	149
7.5.4.	Trattamento delle metastasi ossee.....	164
8.0.	Follow-Up e risposta alla terapia	165
8.1.	<i>Generalità</i>	165
8.2.	Monitoraggio della risposta terapeutica: dosaggio del PSA	165
8.2.1.	PSA dopo prostatectomia radicale.....	165
8.2.2.	PSA dopo radioterapia con intenti curativi.....	166
8.2.3.	PSA in corso di terapia ormonale	166
8.2.4.	PSA in corso di chemioterapia	166
8.3.	Monitoraggio della tossicità e delle sequele	167
8.4.	Modalità organizzative e pazienti unfit.....	168
9.0.	Appendice 1: Sintassi di ricerca e flow-chart PRISMA per i singoli quesiti clinici.....	172
10.0.	Appendice 2: modalità ed esiti del processo di revisione	182
	Manuale metodologico AIOM	183

Premessa: Come leggere le raccomandazioni *

Le raccomandazioni cliniche fondamentali vengono presentate in tabelle e vengono corredate dalla qualità delle prove a supporto e dalla forza della raccomandazione

La riga d'intestazione della tabella è **arancione**, sia nel caso di applicazione dell'intero processo formale del metodo GRADE (v. capitolo specifico), sia nel caso in cui la sola valutazione della qualità delle prove sia stata prodotta secondo le dimensioni suggerite dal metodo GRADE.

Qualità Globale delle prove (1)	Raccomandazione clinica (3)	Forza della raccomandazione (2)
<p>MODERATA</p> 	la Bicalutamide per 24 mesi in associazione alla radioterapia può essere presa in considerazione come opzione terapeutica	Condizionata a Favore

(1) QUALITÀ GLOBALE DELLE PROVE: PRECEDE LA RACCOMANDAZIONE

Per raccomandazioni prodotte a partire dal 2016, infatti, la tabella delle raccomandazioni si avvicina a quella derivante da tutto il processo formale GRADE (ALTA, MODERATA, BASSA, MOLTO BASSA).

(2) FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE CLINICA

La forza della raccomandazione clinica viene graduata in base all'importanza clinica, su 4 livelli:

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
Forte a Favore	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'”intervento” xxx dovrebbe essere preso in considerazione come opzione di prima intenzione”	L'intervento in esame dovrebbe essere considerato come prima opzione di prima intenzione (evidenza che i benefici sono prevalenti sui danni)
Condizionata a Favore	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'”intervento” xxx può essere preso in considerazione come opzione di prima intenzione, in alternativa a yyy”	L'intervento in esame può essere considerato come opzione di prima intenzione, consapevoli dell'esistenza di alternative ugualmente proponibili (incertezza riguardo alla prevalenza dei benefici sui danni)
Condizionata a Sfavore	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'”intervento” xxx non dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione, in alternativa a yyy”	L'intervento in esame non dovrebbe essere considerato come opzione di prima intenzione; esso potrebbe comunque essere suscettibile di impiego in casi altamente selezionati e previa completa condivisione con il paziente (incertezza riguardo alla prevalenza dei danni sui benefici)

Forte a Sfavore	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'”intervento” xxx non deve essere preso in considerazione come opzione di prima intenzione”	L'intervento in esame non deve essere in alcun caso preso in considerazione (evidenza che i danni sono prevalenti sui benefici)
------------------------	--	---

(3) LA RACCOMANDAZIONE CLINICA

Deve esprimere l'importanza clinica di un intervento/procedura/strumento. Dovrebbe essere formulata sulla base del P.I.C.O.* del quesito (popolazione, intervento, confronto, outcome). In alcuni casi può contenere delle specifiche per i sottogruppi, indicate con il simbolo √.

QUESITI AFFRONTATI CON APPROCCIO FORMALE GRADE

Le raccomandazioni scaturite dall'applicazione di tutto il processo formale GRADE sono strutturate come nell'esempio sottostante.

QUESITO xx:
RACCOMANDAZIONE:
Forza della raccomandazione:
Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno: <i>Sono state rilevate le seguenti limitazioni:</i> <i>Conclusioni per motivare il bilancio beneficio/danno:</i>
Implicazioni per le ricerche future:
Certeza delle Prove La certeza delle prove è stata giudicata per i seguenti motivi:
Certeza globale delle prove:

CONFLITTO DI INTERESSE

Come da Manuale Metodologico LG AIOM 2021, I membri del panel si astengono dalla votazione della forza della raccomandazione quando fanno parte dell'authorship di uno o più lavori considerati per la raccomandazione.

Nelle tabelle riassuntive delle raccomandazioni viene espressamente indicato il potenziale conflitto di interesse per ciascuna raccomandazione (vedi esempio sottostante).

Certezza Globale delle prove	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
MODERATA	In pazienti con melanoma in stadio IIIA (con metastasi al linfonodo sentinella di almeno 1 mm), IIIB, IIIC o IIID con mutazione BRAF V600 una terapia adiuvante con dabrafenib + trametinib dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione terapeutica	Forte a Favore
COI: Astenuti per possibili conflitti di interesse: Dr. XX, Dr. YY		

Scopo e obiettivi della Linea Guida

Le finalità delle Linee Guida AIOM sono:

1. Migliorare e standardizzare “la pratica clinica”
2. Offrire al paziente sull’intero territorio nazionale la possibilità della “migliore cura”
3. Garantire un riferimento basato sull’evidenza per le istituzioni nazionali e regionali, per gli organismi regolatori ed i “payers”.

Attualmente le Linee Guida AIOM sono rivolte solo all’utilizzo medico, ma non ristretto al solo ambito oncologico. Sono disponibili da aprile 2015 nel sito di AIOM Fondazione opuscoli informativi per i pazienti, redatti dai singoli Gruppi di Lavoro delle Linee Guida, in attesa di produrre anche Linee Guida formali rivolte ai pazienti.

All’interno del testo, nella sezione di appartenenza, vengono riportati i quesiti clinici, ai quali la Linea Guida intende rispondere, formulati secondo l’acronimo PICO.

Per i quesiti NON sviluppati con l’intero processo GRADE, ma per i quali solo la certezza delle prove è stata valutata secondo metodo GRADE, la forza della raccomandazione si basa su un consenso informale tra i membri del panel.

Le Linee Guida AIOM CARCINOMA DELLA PROSTATA hanno lo scopo di formulare specifiche **raccomandazioni in relazione a quesiti clinici riguardanti la stadiazione e il trattamento della malattia nelle sue diverse fasi** (neoplasia localizzata, recidiva biochimica dopo trattamento locale, malattia metastatica ormono-sensibile e resistente alla castrazione, malattia non metastatica resistente alla castrazione). Nel testo sono inoltre presenti **indicazioni relativamente alla prevenzione e alle procedure diagnostiche, terapeutiche e di follow-up comunemente condivise dalla comunità scientifica e utilizzate nella pratica clinica. Il testo contiene inoltre informazioni relative a studi clinici che potrebbero cambiare la pratica clinica allorquando saranno acquisiti dati più maturi ovvero saranno disponibili dati pubblicati in extenso su riviste con comitato redazionale dopo revisione da parte di esperti ovvero, infine, quando le procedure o i trattamenti destinati a cambiare la pratica saranno stati approvati dagli enti regolatori Europei e Italiano.**

La popolazione cui si rivolgono è rappresentata da soggetti con diagnosi di carcinoma della prostata nelle varie fasi della malattia, rimandando al giudizio del clinico che ha in cura il soggetto la responsabilità di valutare la possibilità di applicare al singolo paziente quanto suggerito o raccomandato dalle linee guida in funzione della loro compatibilità con l’età e con lo stato generale di salute del paziente. Come ricordato più

volte nel testo, appare opportuno ricordare che tale valutazione dovrebbe sempre possibilmente essere effettuata da medici specialisti esperti nell'ambito di gruppi multidisciplinari di patologia.

Glossario

ADT= terapia androgeno-deprivativa/soppressiva

ARSI= androgen receptor signalling inhibitors (inibitori del segnale del recettore androgenico)

ARTA= androgen receptor-targeted agents

BAT (o CAB)= blocco androgenico totale (combined androgen blockade)

CRPC= castration resistant prostate cancer (carcinoma prostatico resistente alla castrazione)

EAP= expanded access program

HSPC= hormone sensitive prostate cancer (carcinoma prostatico ormonosensibile)

Imaging = diagnostica per immagini

M0CRPC= carcinoma prostatico resistente alla castrazione non metastatico

MFS= metastasis free survival

OS= overall survival (sopravvivenza globale)

OT= ormonoterapia

PD= progressione di malattia

PFS= progression-free survival (sopravvivenza libera da progressione)

PR= prostatectomia radicale

PSA DT = PSA Doubling Time

QOL= Quality of life: qualità della vita

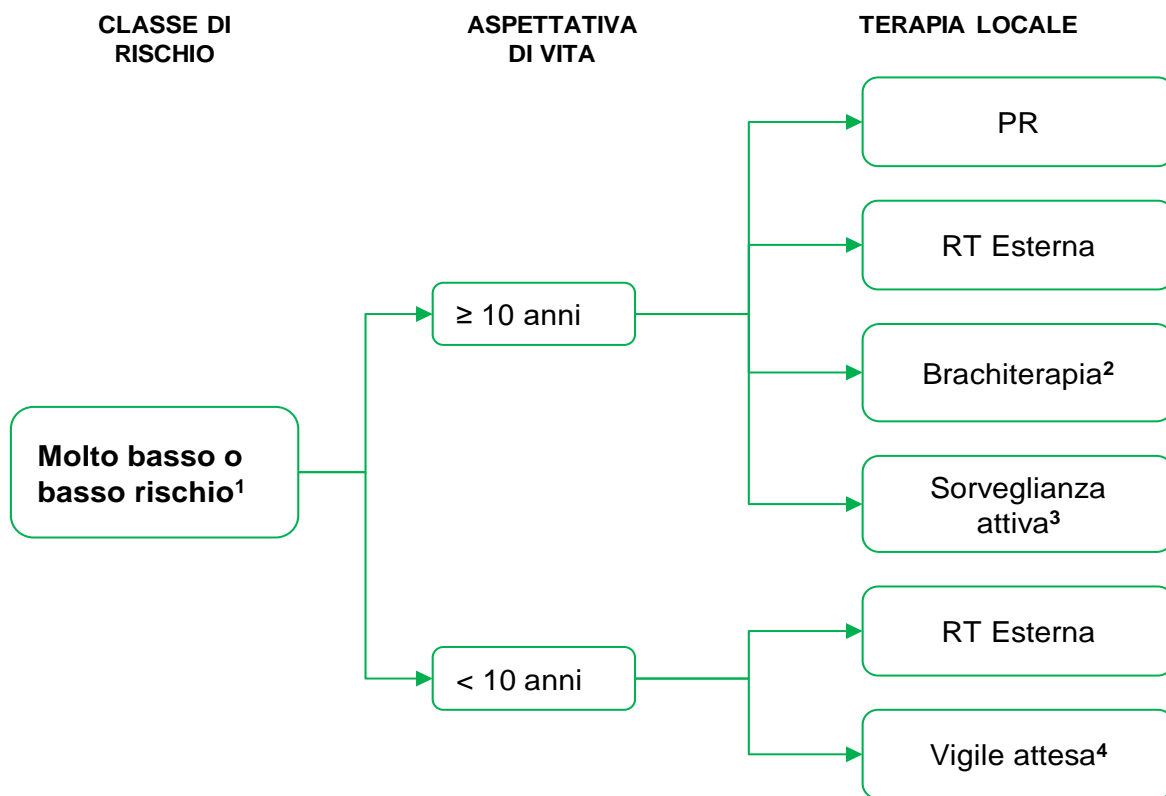
rPFS= progression-free survival (sopravvivenza libera da progressione) radiologica

RT= radioterapia

SSN= Sistema Sanitario Nazionale

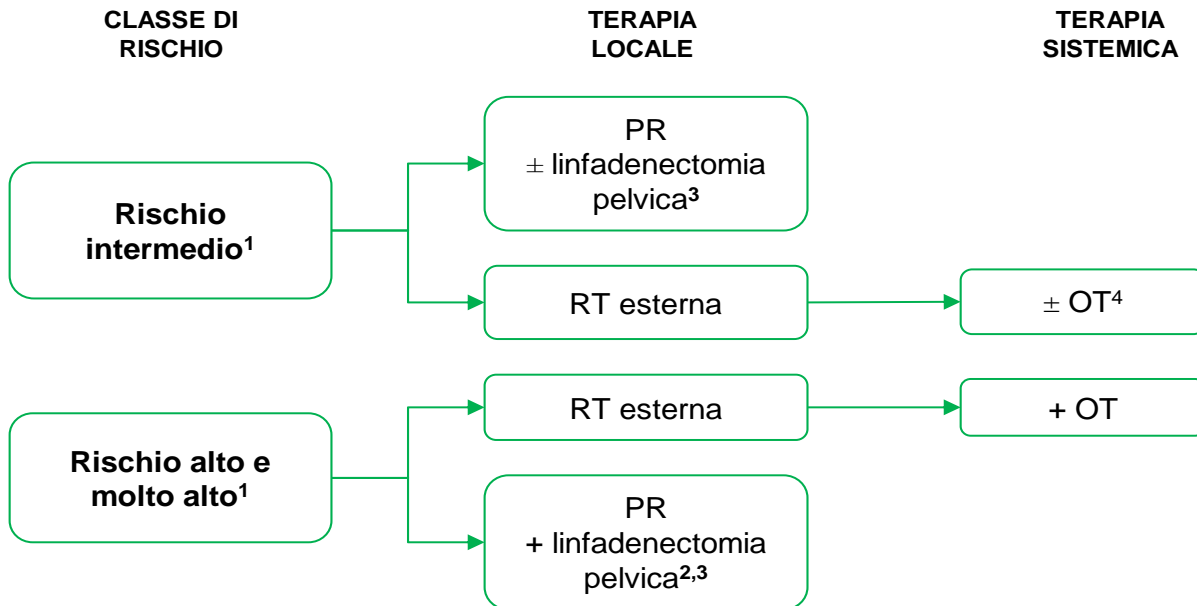
Algoritmi

Figura 1.1 - Terapia della malattia localizzata M0



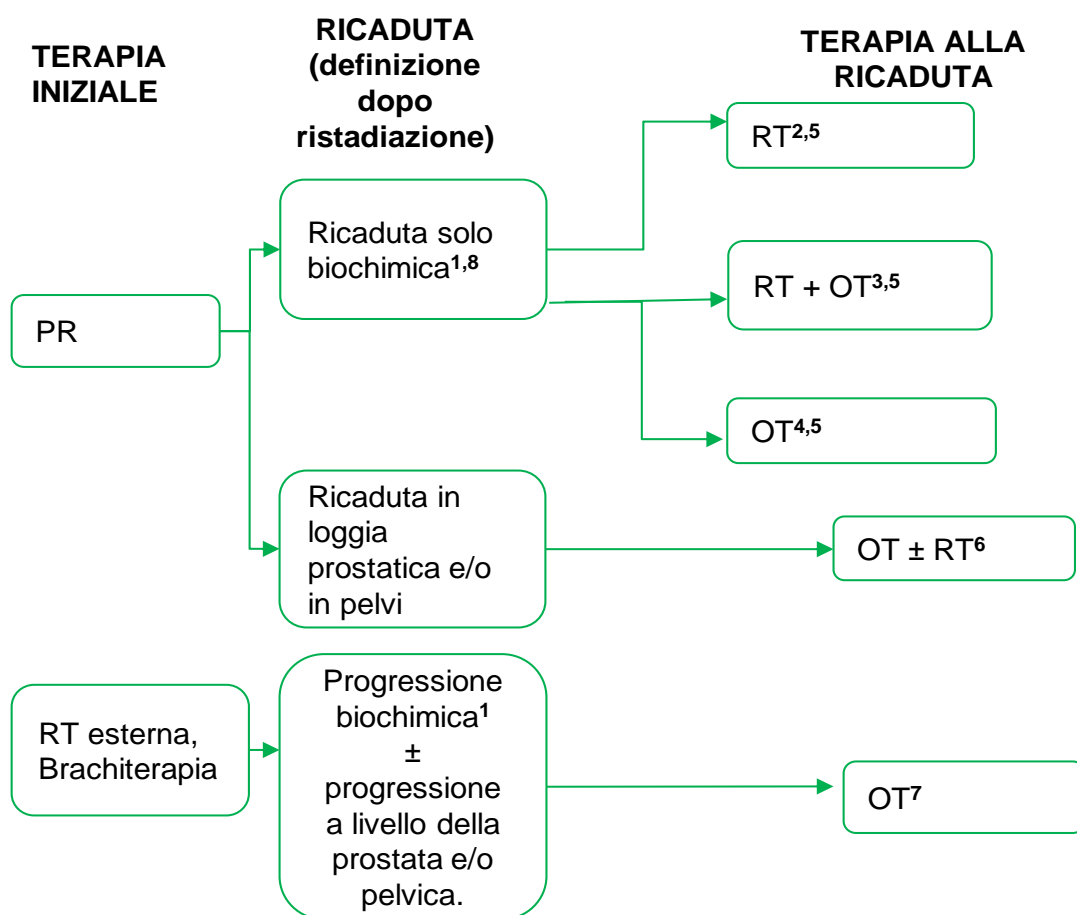
1. Vedere «classificazione di rischio» paragrafo 7.2.1
2. Per volumi prostatici >15-20 ml e <50 ml; no precedente TURP
3. Solo all'interno di rigorosi protocolli di follow-up, basati sulla ripetizione sistematica delle biopsie prostatiche, del dosaggio del PSA, della visita clinica e, in casi selezionati, della RMmp. Vedere **quesito clinico N°3**
4. Terapia palliativa da avviare in caso di progressione clinica

Figura 1.2 - Terapia della malattia localizzata M0*



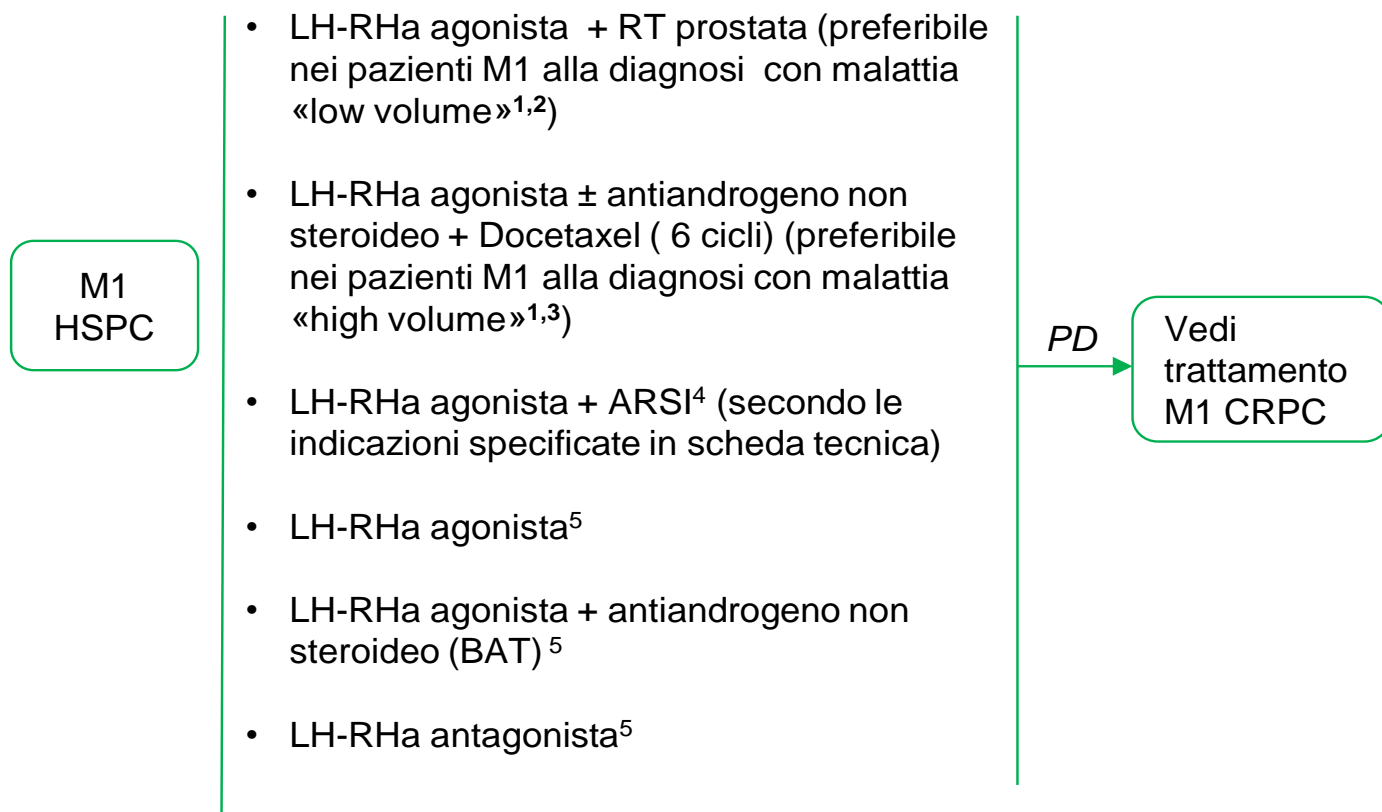
* Tale algoritmo si riferisce a pazienti con aspettativa di vita ≥ 10 anni e senza controindicazioni assolute a specifiche opzioni terapeutiche.

1. Vedere «classificazione di rischio» paragrafo 7.2.1
2. In casi altamente selezionati, vedere paragrafo 7.2.3.1.3
3. Valutare trattamenti adiuvanti a seconda della presenza o meno di fattori prognostici sfavorevoli (vedi paragrafi 7.2.4.3 e 7.2.4.4 e **quesito clinico N°4**)
4. OT preferibile nella classe di rischio intermedio sfavorevole

Figura 2 - Terapia della malattia recidiva dopo trattamenti locali


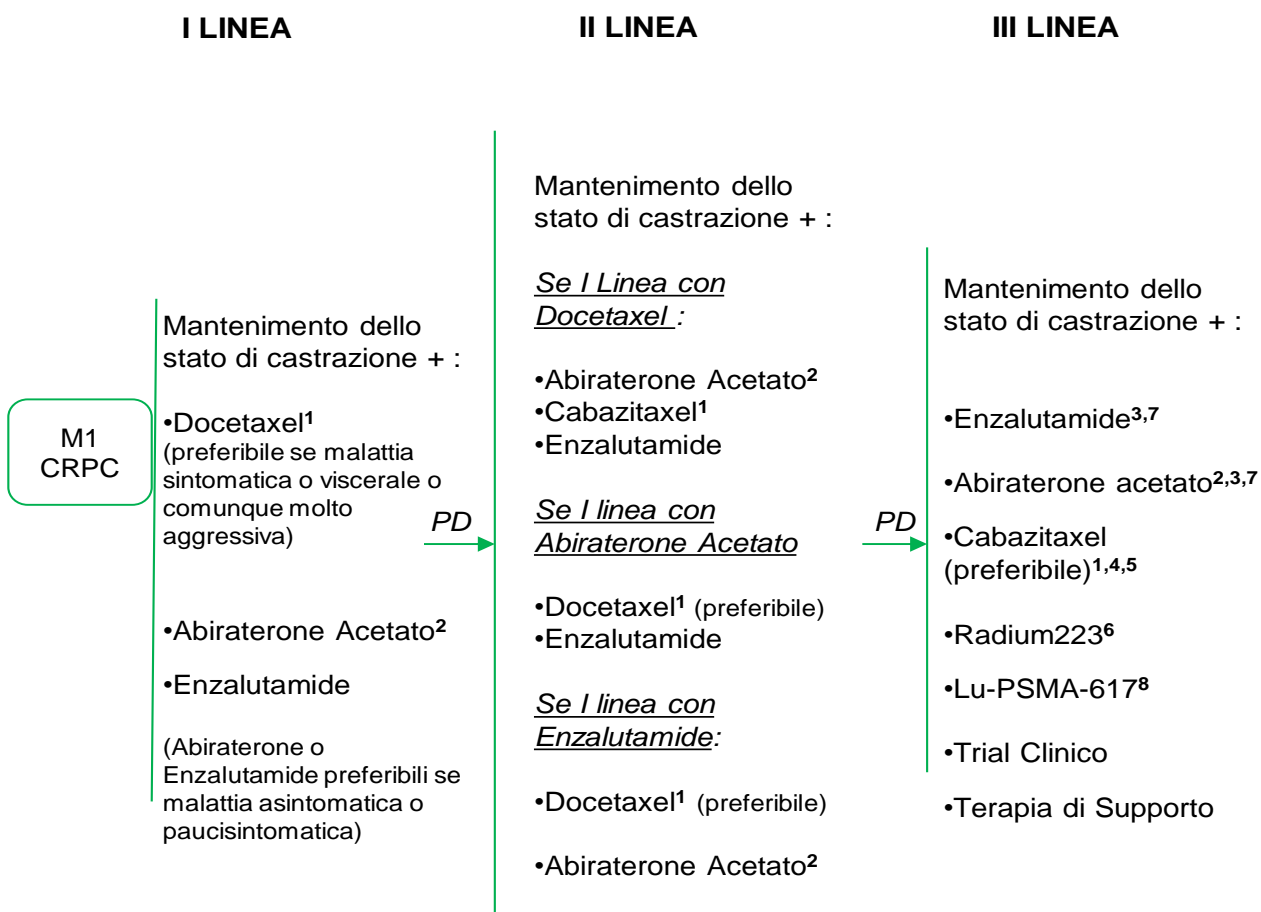
1. per la definizione di ricaduta/progressione biochimica in funzione del trattamento locale vedere paragrafo 7.3.1.
2. Da considerarsi preferibilmente nei pazienti a prognosi migliore: Gleason ≤ 6 , PSA DT > 10 mesi, intervallo libero > 12 mesi.
3. La OT che ha dimostrato di incrementare in maniera statisticamente significativa la sopravvivenza globale è Bicalutamide 150 mg/die somministrata per 24 mesi. (**Vedere inoltre quesito clinico N°5**)
4. Pazienti non candidabili a RT
5. Le varie opzioni terapeutiche derivano da evidenze scientifiche differenti, rappresentate in alcuni casi da studi retrospettivi, in altri da studi prospettici, pertanto hanno una diversa qualità dell'evidenza; per tali specifiche si rimanda al testo (paragrafi 7.3.1, 7.3.1.1 e 7.3.1.3) e al **quesito clinico N°5**.
6. Vedere paragrafo 7.4
7. Nei pazienti nei quali sia evidenziabile anche una progressione a livello prostatico e/o pelvico, può essere preso in considerazione un approccio di tipo locale: chirurgia di salvataggio, crioterapia, HIFU, brachiterapia, radioterapia focale (con fotoni o protoni); ma le evidenze scientifiche sono ancora scarse e derivanti da studi retrospettivi. Vedere inoltre paragrafo 7.3.1.3
8. In casi selezionati si può prendere in considerazione anche la sola **osservazione**

Figura 3 – Terapia della malattia metastatica (M1): ormonosensibile (HSPC)



1. per la definizione di malattia «low volume» e «high volume» vedere paragrafo 7.5.1.6.
2. Vedere **quesito clinico N°9**
3. Vedere **quesito clinico N°8**
4. Questa opzione non è rimborsata dal SSN al momento della stesura di queste linee guida
5. Nei pazienti unfit alle diverse opzioni di trattamento combinato

Figura 4 –Terapia della Malattia Metastatica (M1): resistente alla castrazione (CRPC)



1. Somministrato in associazione a prednisone 10 mg/die.
2. Somministrato in associazione a prednisone/prednisolone 10 mg/die.
3. Se non utilizzato in precedenza un altro ARSI.
4. Solo nei pazienti che hanno già effettuato un precedente trattamento con Docetaxel.
5. Preferibile se nelle linee precedenti è già stato somministrato Abiraterone o Enzalutamide, in particolare nei pazienti con risposta ad ARSI < 12 mesi (vedere **quesito clinico N° 10**)
6. Se malattia esclusivamente ossea e sintomatica, secondo le attuali indicazioni AIFA (vedere paragrafo 7.5.3.4).
7. Vedere anche **quesito clinico N°10**
8. Disponibile in Italia come EAP e non rimborsato dal SSN al momento della stesura di queste linee guida

Sinossi dei quesiti clinici e delle raccomandazioni

Quesito Clinico N°1 (testo pagine 70-72)

Nei pazienti affetti da carcinoma prostatico a rischio alto o molto alto, la PET con PSMA marcato è raccomandabile come alternativa alla diagnostica per immagini convenzionale (TC con mdc dell'addome completo/pelvi e scintigrafia ossea) in termini di accuratezza diagnostica?

Certeza globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Moderata	La PET/TC con 68Ga-PSMA può essere presa in considerazione in alternativa alla diagnostica convenzionale nei pazienti con neoplasie a rischio alto o molto alto	Condizionata a Favore
COI: i Membri del Panel non dichiarano conflitti di interesse in atto per il presente quesito		

Quesito Clinico N°2 (testo pagine 73-75)

Nei pazienti con malattia resistente alla castrazione, definiti M0 in base alla diagnostica per immagini convenzionale (TC e scintigrafia ossea), la PET con PSMA marcato è raccomandabile come metodica integrativa in termini di accuratezza diagnostica?

Certeza globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Molto Bassa	Nei pazienti con malattia resistente alla castrazione, definiti M0 in base alla diagnostica per immagini convenzionale (TC e scintigrafia ossea), la PET con PSMA marcato può essere presa in considerazione, in special modo nei pazienti a maggior rischio (PSADT<10 mesi)	Condizionata a Favore
COI: i Membri del Panel non dichiarano conflitti di interesse in atto per il presente quesito		

QUESITO Clinico N°3 (testo pagine 82-86)

Nei pazienti affetti da carcinoma prostatico localizzato a rischio molto basso o basso, la sorveglianza attiva è raccomandabile come alternativa al trattamento immediato con prostatectomia radicale o radioterapia, in termini di mortalità, mortalità cancro specifica e tollerabilità?

Certeza globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Moderata	Nei pazienti affetti da carcinoma prostatico localizzato, a rischio molto basso o basso, la sorveglianza attiva dovrebbe essere presa in considerazione fra le possibili opzioni terapeutiche da offrire a questi pazienti, purché essi siano informati adeguatamente sui potenziali vantaggi e svantaggi e purché siano inseriti in protocolli rigorosi di follow-up presso centri che abbiano adeguata esperienza con questa strategia.	Forte a Favore
COI: i Membri del Panel non dichiarano conflitti di interesse in atto per il presente quesito		

QUESITO Clinico N° 4 (testo pagine 111-113)

Nei pazienti prostatectomizzati con stadio patologico pT3 pN0 con/senza margini positivi, l'irradiazione della loggia prostatica differita alla risalita del PSA dal valore del nadir postoperatorio azzerato o pressochè tale (comunque <0.2 ng/ml) è raccomandabile come alternativa al trattamento radioterapico postoperatorio immediato (adiuvante), in termini di progressione di malattia e di tossicità?

Certeza globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Bassa	Nei pazienti con stadio patologico pT3 pN0 con/senza margini positivi l'irradiazione della loggia prostatica differita alla risalita del PSA (rispetto al valore di nadir postoperatorio, purché < 0.2 ng/ml), può essere presa in considerazione in alternativa al trattamento postoperatorio adjuvante.	Condizionata a favore
COI: i Membri del Panel non dichiarano conflitti di interesse in atto per il presente quesito		

Quesito Clinico N° 5 (testo pagine 116-118)

Nei pazienti avviati a radioterapia (RT) di salvataggio per recidiva biochimica dopo prostatectomia radicale, l'aggiunta della terapia ormonale è raccomandabile in alternativa alla sola RT, in termini di sopravvivenza globale (OS), tollerabilità e qualità di vita (QOL)?

Certezza globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Bassa	L'uso di Bicalutamide per 24 mesi in associazione alla RT può essere preso in considerazione come opzione terapeutica nei pazienti avviati a RT di salvataggio per recidiva biochimica (specie nei pazienti con PSA>1,5 ng/ml)	Condizionata a Favore
COI: i Membri del Panel non dichiarano conflitti di interesse in atto per il presente quesito		

Quesito Clinico N°6 (testo pagine 120-123)

Nei pazienti M0 affetti da carcinoma prostatico resistente alla castrazione (CRPC) ad alto rischio (PSA DT≤10 mesi) l'aggiunta di un ARSI alla terapia androgeno-soppressiva (ADT) in corso è raccomandabile rispetto alla sola prosecuzione della ADT in termini di sopravvivenza libera da metastasi (MFS), sopravvivenza globale (OS), tossicità e qualità di vita (QOL)?

Certezza globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Moderata	Nei pazienti M0 affetti da CRPC ad alto rischio (PSA DT≤10 mesi) il trattamento con ARSI dovrebbe essere preso in considerazione in aggiunta alla ADT.	Forte a Favore
COI: i Membri del Panel non dichiarano conflitti di interesse in atto per il presente quesito		

Quesito clinico N°7 (testo pagine 133-139)

Nei pazienti affetti da neoplasia prostatica ormonosensibile metastatica (M1), il trattamento con un ARSI (abiraterone, apalutamide, enzalutamide) in associazione alla terapia androgeno-soppressiva (ADT) è raccomandabile rispetto alla sola ADT, in termini di sopravvivenza globale (OS), tossicità e qualità di vita (QOL)?

Certezza globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Moderata	Nei pazienti affetti da neoplasia prostatica ormonosensibile metastatica (M1) dovrebbe essere presa in considerazione la possibilità di associare un trattamento con un ARSI alla terapia androgeno-deprivativa <i>upfront</i> .	Forte a Favore
COI: i Membri del Panel non dichiarano conflitti di interesse in atto per il presente quesito		

NB: Il trattamento con ARSI ha ricevuto l'approvazione della FDA. In Italia questi farmaci hanno ricevuto l'indicazione in scheda tecnica AIFA per il trattamento del carcinoma prostatico metastatico ormonosensibile ad alto rischio e di nuova diagnosi (Abiraterone Acetato) e per il trattamento del carcinoma prostatico metastatico ormonosensibile (Apalutamide ed Enzalutamide) ma non sono ancora ammessi al rimborso.

QUESITO Clinico N° 8 (testo pagine 139-142)

Nei pazienti con neoplasia prostatica ormonosensibile metastatica (M1) alla diagnosi *high volume* (HV) secondo i criteri CHAARTED, che non abbiano controindicazioni alla chemioterapia, il trattamento con docetaxel in associazione alla terapia androgeno-soppressiva (ADT) è raccomandabile rispetto alla sola ADT, in termini di sopravvivenza globale (OS), tossicità e qualità della vita (QOL)?

Certezza globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Moderata	Nei pazienti con neoplasia prostatica ormonosensibile, metastatica alla diagnosi (M1), <i>high volume</i> secondo i criteri CHAARTED, e che non abbiano controindicazioni alla chemioterapia, l'associazione <i>upfront</i> di docetaxel (6 cicli) alla ADT dovrebbe essere presa in considerazione.	Forte a Favore
COI: i Membri del Panel non dichiarano conflitti di interesse in atto per il presente quesito		

NB Nei pazienti *low-volume* il rapporto tra benefici e danni è meno favorevole e quindi questa opzione terapeutica rimane una possibilità da considerare prudentemente dopo rigorosa selezione dei pazienti. In

entrambi i casi il rapporto benefici/danni va condiviso con i pazienti dopo una attenta valutazione multi-specialistica.

QUESITO Clinico N°9 (testo pagine 145-147)

Nei pazienti affetti da carcinoma prostatico metastatico all’esordio con basso numero di metastasi (malattia oligo-metastatica o *low volume* secondo i criteri CHAARTED) l’aggiunta della radioterapia sul volume prostatico alla terapia androgeno soppressiva (ADT) è raccomandabile in alternativa alla sola ADT in termini di mortalità globale, mortalità cancro specifica e tossicità?

Certezza globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Molto Bassa	Nei pazienti affetti da carcinoma prostatico metastatico all’esordio con basso numero di metastasi (malattia oligo-metastatica o <i>low volume</i> secondo i criteri CHAARTED) l’aggiunta della radioterapia sul volume prostatico alla terapia androgeno soppressiva (ADT) può essere presa in considerazione.	Condizionata a Favore
COI: i Membri del Panel non dichiarano conflitti di interesse in atto per il presente quesito		

Quesito Clinico N°10 (testo pagine 157-158)

Nei pazienti affetti da neoplasia prostatica metastatica resistente alla castrazione (mCRPC) che abbiano ricevuto in precedenza il docetaxel in sequenza con un ARSI (docetaxel/ARSI ovvero ARSI/docetaxel) e nei quali la risposta ad ARSI sia stata di durata inferiore ai 12 mesi, il trattamento di terza linea con Cabazitaxel è raccomandabile come opzione terapeutica da preferire al trattamento con un secondo ARSI in termini di sopravvivenza libera da progressione radiologica (rPFS), sopravvivenza globale (OS), qualità della vita (QOL) e tollerabilità?

Certezza globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Moderata	Nei pazienti affetti da neoplasia prostatica metastatica resistente alla castrazione (mCRPC) che abbiano ricevuto in precedenza il Docetaxel in sequenza con un ARSI (Docetaxel/ARSI ovvero ARSI/Docetaxel) e nei quali la risposta ad ARSI sia stata di durata inferiore ai 12 mesi, il trattamento di terza linea con Cabazitaxel dovrebbe essere preso in considerazione.	Forte a Favore
COI: i Membri del Panel non dichiarano conflitti di interesse in atto per il presente quesito		

1.0. Epidemiologia ed Eziologia

1.1. Epidemiologia

La maggior parte dei Registri Tumori rileva un aumento dell'incidenza del carcinoma prostatico, che attualmente, in molti Paesi occidentali, rappresenta il tumore più frequente nel sesso maschile¹⁻³.

In Italia il carcinoma della prostata è attualmente la neoplasia più frequente tra i maschi e rappresenta oltre il 20% di tutti i tumori diagnosticati a partire dai 50 anni di età^{4,5}. Nel 2020 erano attesi circa 36.074 nuovi casi. Secondo i dati AIRTUM⁵ tra il 2008 e il 2016 l'incidenza è lievemente aumentata (+3.4%) nei maschi di età inferiore ai 49 anni ma è rimasta sostanzialmente invariata nelle decadi successive. Come per altre neoplasie, l'incidenza fa registrare un gradiente Nord-Sud: rispetto ai 147,4 casi x 100.000/anno tra residenti del Nord-Italia, le regioni del Centro fanno infatti registrare 139,6/casi x 100.000 e quelle del Sud 108,03 casi x 100.000. Queste differenze, oltre alla diversa frequenza di impiego del PSA come test di screening opportunistico,⁴ sono probabilmente spiegabili con la differente incidenza di possibili fattori di suscettibilità e, soprattutto, col diverso stile di vita, in particolare per quanto riguarda la dieta e l'introito di fattori di tipo protettivo come gli antiossidanti. **Per quanto riguarda la mortalità**, nel 2020 nel nostro Paese erano previsti 7.696 decessi per cancro prostatico⁵. In Italia il carcinoma prostatico, pur trovandosi al primo posto per incidenza occupa il terzo posto nella scala della mortalità, nella quasi totalità dei casi riguardando maschi al di sopra dei 70 anni. Si tratta comunque di una causa di morte in costante moderata diminuzione.^{4,5} Non si osservano sostanziali differenze di mortalità per questa neoplasia fra le varie aree del Paese, con livelli assestati su 30-35 decessi ogni 100.000 abitanti/anno, solo leggermente superiori nel meridione⁴.

La sopravvivenza dei pazienti con carcinoma prostatico, non considerando la mortalità per altre cause, è attualmente attestata al 92% a 5 anni dalla diagnosi, in costante e sensibile crescita⁴. Il principale fattore correlato a questa tendenza temporale è dato dall'anticipazione diagnostica e dalla progressiva diffusione dello screening opportunistico mediante somministrazione del PSA, comportante una certa riduzione dell'incidenza dei tumori in stadio avanzato alla diagnosi, peraltro con distribuzione disomogenea sul territorio nazionale. A ciò è ascrivibile, per la sopravvivenza, il gradiente Nord-Sud presente nel Paese (intorno al 92% al Nord, al 91% al Centro e 88% al Sud; dati standardizzati per età)⁴. Infine, per quanto riguarda i **dati di prevalenza** riferiti al nostro Paese, si stima che nel 2020 tra gli uomini che convivono con una pregressa diagnosi di neoplasia, 563.960 di essi abbiano ricevuto una pregressa diagnosi di carcinoma prostatico⁵. Il 55% di queste diagnosi è stato formulato da meno di 5 anni e il 14% da più di 10 anni. La quota dei pazienti che hanno ricevuto una diagnosi di carcinoma prostatico è maggiore al Nord (1.428 casi ogni 100.000 abitanti nel Nord-Ovest, 1395 nel Nord-Est) rispetto al Centro (1015 casi) e al Sud (588 casi)⁴.

1.2. Eziologia, fattori di rischio e fattori protettivi

Non vi è dubbio che l'eziologia del carcinoma prostatico sia multifattoriale e sia il risultato di una complessa interazione tra fattori genetici di suscettibilità (responsabili della familiarità e della diversa incidenza nelle razze umane) ed ambientali (dieta, cancerogeni presenti nell'ambiente).

Fattori di rischio:

- Età (l'incidenza del tumore aumenta con l'età)⁶.
- Razza (la razza nera è più a rischio per i più elevati livelli circolanti di androgeni, di DHT e di 5-alfa reduttasi)⁷.
- Fattori ormonali (elevati livelli circolanti di testosterone e di IGF-1 predispongono all'insorgenza del tumore)⁸.
- Storia familiare di tumore della prostata⁹
- Fattori genetici [vedi capitolo 2.0]

- Stile di vita: dieta (eccessivo apporto calorico e di grassi)^{10,11}.
- Obesità^{12,13}
- Altezza^{12,13}
- Fumo¹²
- Consumo di prodotti caseari; introito di calcio¹²

Fattori protettivi:

- Attività fisica¹²
- Consumo di caffè¹²
- Consumo di pomodori¹²
- Consumo di pesce¹²
- Vitamina D¹²
- Uso di statine¹²

Il grado di evidenza è diverso; per alcuni fattori di rischio l'evidenza è forte (per esempio età, razza, storia familiare, alterazioni genetiche) per altri è debole (per esempio il consumo di prodotti caseari, l'introito di calcio), per altri, come l'altezza, è debole rispetto al rischio globale di cancro della prostata ma elevato in relazione ai tumori più avanzati e alle forme più letali. In generale l'evidenza relativa ai possibili effetti protettivi è bassa, fatto salvo per l'attività fisica, che tuttavia sembrerebbe maggiormente collegata al rischio di mortalità per tutte le cause nei pazienti con diagnosi di carcinoma prostatico. Secondo alcuni autori, l'estrema eterogeneità del carcinoma prostatico dal punto di vista biologico e clinico, che fa sì che a fianco di neoplasie con caratteristiche indolenti coesistano neoplasie aggressive, rapidamente evolutive ed altamente letali, dovrebbe far considerare separatamente i fattori di rischio per le neoplasie globalmente intese e quelli che predispongono maggiormente allo sviluppo delle neoplasie con maggiore potenziale evolutivo¹². Vero è che in molti Paesi i risultati degli studi epidemiologici più recenti possono essere parzialmente inficiati dall'utilizzo del PSA come test di screening opportunistico, per la possibile associazione tra la pratica di sottoporsi a controlli regolari del PSA e lo stile di vita, in particolare le abitudini alimentari.

Per quanto riguarda la **familiarità**, si stima che il rischio sia almeno raddoppiato nel caso un familiare di primo grado risulti affetto da questa neoplasia⁸. Se due o più parenti di primo grado risultano affetti, il rischio aumenta di 5-11 volte⁸. **In realtà, solo un piccolo sottogruppo di pazienti affetti da carcinoma della prostata (meno del 15 %) sviluppa una malattia su base ereditaria** (tra i criteri di ereditarietà: presenza di tre o più familiari affetti, o almeno di due familiari che abbiano sviluppato la malattia prima dei 55 anni). **Il carcinoma eredo-familiare di solito viene diagnosticato più precocemente rispetto al carcinoma sporadico**⁷(vedi anche capitolo 2.0).

L'obesità è stata correlata con il rischio di carcinoma prostatico in diversi studi, con risultati contrastanti; la maggior parte degli studi sembrerebbe tuttavia indicare un aumentato rischio di carcinoma prostatico nonché un'associazione con il rischio di una maggiore letalità per carcinoma prostatico nei pazienti dopo la diagnosi^{12,13}. D'altra parte l'obesità è implicata nella de-regolazione di varie *pathways* ormonali che comportano aumentati livelli di insulina, estradiolo e citochine di tipo infiammatorio che possono avere un ruolo patogenetico nella cancerogenesi prostatica¹². Anche l'**altezza** è stata correlata con il rischio di sviluppare un carcinoma prostatico, specie neoplasie più avanzate ed aggressive, anche se, nuovamente, i risultati dei vari studi sono contrastanti. Non del tutto conclusivi sono anche gli studi sul ruolo del **fumo** di sigaretta, così come **sull'assunzione di calcio e sul consumo di prodotti caseari**, che in genere contengono elevate quantità di calcio^{12,13}. Un meccanismo potenziale di associazione tra elevata assunzione di calcio e incidenza del carcinoma prostatico, potrebbe essere mediato dalla soppressione dei livelli circolanti di di-idrossi-vitamina D (che è ipotizzata avere effetti protettivi) e ad un aumentato livello di IGF¹². **Più solidi sembrerebbero invece i dati a favore dell'effetto protettivo legato al consumo di pesce e di caffè¹² nonché all'uso di statine per abbassare il colesterolo¹².**

Fattori come il consumo di alcool, il comportamento sessuale, l'infiammazione cronica e l'esposizione professionale sono stati tutti correlati con l'eziopatogenesi della malattia e con la progressione neoplastica⁶. Anche in questo caso i risultati sono tuttavia contrastanti^{12,13}. In realtà si tende ad attribuire maggiore rilevanza dal punto di vista eziopatogenetico alla ridotta esposizione a possibili fattori protettivi come le Vitamine C e D, gli oligoelementi, e gli antiossidanti (si veda anche 3.1)^{6,14}.

Bibliografia

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016; 66(1): 7-30.
2. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013; 49(6): 1374-403.
3. Arnold M, Karim-Kos HE, Coebergh JW, et al. Recent trends in incidence of five common cancers in 26 European countries since 1988: Analysis of the European Cancer Observatory. *Eur J Cancer* 2015; 51(9): 1164-87.
4. AIOM-AIRTUM. I numeri del cancro in Italia. Edizioni Intermedia, Brescia 2019
5. AIOM-AITRUM. I numeri del cancro in Italia. Edizioni Intermedia, Brescia 2020
6. Leitzmann MF, Rohrmann S. Risk factors for the onset of prostatic cancer: age, location, and behavioral correlates. *Clinical epidemiology* 2012; 4: 1-11.
7. Kheirandish P, Chingewundoh F. Ethnic differences in prostate cancer. *British Journal of cancer* 2011; 105(4): 481-5.
8. Shaneyfelt T, Husein R, Bublely G, Mantzoros CS. Hormonal predictors of prostate cancer: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2000; 18(4): 847-53
9. Hemminki K. Familial risk and familial survival in prostate cancer. *World J Urol* 2012; 30(2): 143-8.
10. Montie JE. Observations on the epidemiology and natural history of prostate cancer. *Urology* 1994; 44(16): 2-8.
11. Kolonel LN, Nomura AM, Cooney RV. Dietary fat and prostate cancer: current status. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91(5): 414-28.
12. Pernar CH, Ebot EM, Mucci LA. The epidemiology of prostate cancer. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2018; 8: ao30361
13. Bashir MN. Epidemiology of prostate cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015 16:5137-5141
14. Gallagher RP, Kutynec CL. Diet, micronutrients and prostate cancer: a review of the evidence. *Can J Urol* 1997; 4(2 Supp 1): 22-7.

2.0 Genetica del carcinoma prostatico

La familiarità è un fattore di rischio noto per il carcinoma della prostata¹⁻³. Il carcinoma prostatico è inoltre associato alla **sindrome HBOC** (*hereditary breast and ovarian cancer*) e alla **sindrome di Lynch**, entrambe legate a mutazioni germinali dei geni coinvolti nel riparo del DNA⁴⁻⁸. E' stato rilevato che circa il 10% dei pazienti affetti da carcinoma prostatico e che hanno sviluppato almeno un'ulteriore neoplasia sono portatori di mutazioni germinali associate ad un aumentato rischio oncogeno⁹. Alla luce di queste evidenze appare ragionevole approfondire a livello anamnestico la presenza di neoplasie nello stesso paziente e/o nei suoi familiari per evidenziare eventuali sindromi ereditarie che comportano un elevato rischio di cancro e per suggerire un'eventuale consulenza genetica. Globalmente circa il 12% dei pazienti affetti da carcinoma prostatico in fase metastatica è portatore di mutazioni germinali a carico di almeno uno dei 16 geni coinvolti nel riparo del DNA, più frequentemente a livello del gene BRCA2^{10,11}. La percentuale di mutazioni di questi geni a livello germinale è risultata alquanto inferiore nei pazienti affetti da neoplasie prostatiche localizzate¹². In uno studio condotto su pazienti affetti da carcinoma prostatico metastatico in fase di

resistenza alla castrazione, la percentuale di mutazioni germinali a carico di geni coinvolti nel riparo del DNA è risultata ancora maggiore¹³. **Sembra pertanto che la percentuale di mutazioni germinali a carico di geni coinvolti nel riparo del DNA sia progressivamente maggiore in funzione dello stadio e della fase evolutiva della malattia. La percentuale di mutazioni germinali a carico di questi geni, e in particolare di BRCA2, è risultata inoltre maggiore nei pazienti con una storia familiare di carcinoma mammario¹⁴ e negli ebrei Ashkenazi¹⁵. Le mutazioni germinali a carico di BRCA2, e in minor misura, di BRCA1 implicano un aumentato rischio di sviluppare il cancro della prostata^{7,8,15,16}.** Altre mutazioni a carico di geni coinvolti nel riparo del DNA come ATM, PALB2 e CHEK2, rappresentano pure un fattore di maggiore suscettibilità a sviluppare un cancro prostatico¹⁷⁻²⁰. Inoltre le neoplasie prostatiche degli individui portatori di mutazioni a carico dei geni BRCA1 e 2 si sviluppano più precocemente e tendono ad avere un comportamento più aggressivo che è causa di una ridotta speranza di vita²¹⁻²⁶. Un recente studio su una ampia coorte di pazienti trattati con inibitori del segnale del recettore androgenico di nuova generazione (ARSI), ha evidenziato il significato prognostico sfavorevole di alterazioni del gene RB1. Peraltro in questo studio le mutazioni di BRCA 1 e 2 non mostravano alcun valore predittivo della risposta a questi farmaci rispetto ai pazienti che non presentavano queste mutazioni²⁷. **Il carcinoma della prostata è inoltre spesso associato a mutazioni somatiche. Mutazioni somatiche dei geni coinvolti nel riparo del DNA sono state descritte nel 19% delle neoplasie localizzate alla prostata e nel 23% delle neoplasie metastatiche in fase di resistenza alla castrazione. La maggior parte di queste mutazioni interessa i geni BRCA2 e ATM¹⁰⁻¹¹.** Queste mutazioni somatiche sono non infrequentemente associate ad analoghe mutazioni germinali. **Mentre lo screening genetico può avere qualche rilevanza nei soggetti sani con familiarità o con consanguinei affetti da sindromi eredo-familiari, in quanto suscettibili di un monitoraggio del PSA (vedi capitolo 3.2), nei pazienti già affetti dal cancro ed in particolare in quelli che sviluppano una malattia resistente alla castrazione, lo screening per eventuali mutazioni di questi geni, incluse le mutazioni di tipo somatico, potrebbe avere una qualche utilità nell'indirizzare le scelte terapeutiche, soprattutto in certe fasi della malattia. Diversi studi suggeriscono che le mutazioni a carico di diversi geni implicati nel riparo del DNA possano predisporre alla risposta agli inibitori di Poly-ADP ribosio-polimerasi (PARP). Gli studi con Olaparib ed altri PARP inibitori hanno mostrato risultati promettenti²⁸⁻³⁰. Lo studio PROFOUND è un trial di fase III che ha confrontato Olaparib versus Enzalutamide o Abiraterone acetato in un totale di 245 pazienti affetti da carcinoma prostatico resistente alla castrazione (CRPC) M1 con alterazioni di BRCA 1-2 e/o ATM. I risultati sono stati pubblicati da De Bono et al sul New England Journal of Medicine nel 2020³¹. I pazienti sono stati randomizzati in un rapporto di 2:1 (162 nel braccio di trattamento con Olaparib e 83 nel braccio di trattamento con Enzalutamide o Abiraterone, a discrezione dello sperimentatore). L'end point primario di questo studio era la rPFS (sopravvivenza libera da progressione radiologica) mentre l'OS (sopravvivenza globale) era compresa tra gli endpoint secondari. Nello studio è stata inoltre inclusa un'altra coorte di pazienti (N=142) che presentavano altre alterazioni geniche. Per entrambe le coorti era consentito il cross-over ad Olaparib dopo la revisione centrale in cieco dei risultati. Nei pazienti con mutazioni di BRCA 1-2 e/o ATM, la rPFS mediana è risultata pari a 7.39 mesi nel braccio in trattamento con Olaparib versus 3.55 mesi nel braccio di trattamento con Abiraterone o Enzalutamide (HR 0.34, LC95%: 0.25-0.47, p<0.0001). Anche la durata mediana della OS è risultata superiore nei pazienti assegnati ad Olaparib: 18.5 mesi versus 15.11(HR 0.64, LC95%:0.43-0.97)³¹. È stato inoltre riportato che alterazioni dei geni coinvolti nel riparo del DNA sono in grado di predire la risposta del CRPC metastatico al cisplatino e ai suoi derivati³²⁻³⁴. Questi dati tuttavia non possono tradursi in raccomandazioni specifiche ma piuttosto suggeriscono l'opportunità di implementare studi basati sull'uso dei platino-derivati nei pazienti che presentano mutazioni dei geni del riparo del DNA. Analogamente è difficile tradurre nella pratica clinica le indicazioni che provengono dagli studi che suggeriscono che i pazienti affetti da CRPC e portatori di mutazioni di BRCA1-2 siano più sensibili al trattamento con Abiraterone o Enzalutamide piuttosto che al trattamento con taxani¹³. È stato evidenziato che mutazioni somatiche dei geni MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2 possono indurre instabilità dei micro satelliti tumorali e difetti nei meccanismi di riparazione del DNA per errori di appaiamento (mismatch repair: MMR) e sono talvolta associate a mutazioni germinali e a sindrome di Lynch^{4,35}. L'incidenza di queste mutazioni è comunque molto bassa^{35,36}. Un'associazione è stata infine riportata tra mutazioni somatiche o germinali dei geni coinvolti nel MMR e neoplasie prostatiche ad**

istologia duttale e intraduttale, che rappresentano una ridotta minoranza tra i differenti tipi istologici del carcinoma prostatico (vedi capitolo 4.0) ma che hanno una prognosi peggiore rispetto alle forme acinari³⁷⁻³⁹. In particolare l'istologia intraduttale sembrerebbe relativamente comune nei pazienti affetti da carcinoma prostatico portatori di mutazioni germinali di BRCA2⁴⁰. **Dal punto di vista applicativo è attualmente difficile formulare raccomandazioni sullo screening genetico, anche per la indisponibilità (non rimborsabilità) del test per i pazienti affetti da carcinoma prostatico nel nostro Paese.** Alcune linee guida, come ad esempio le linee guida NCCN americane⁴¹, raccomandano uno screening genetico mediante tecniche di sequenziamento (next generation sequencing: NGS) a livello germinale includente un pannello di geni comprendente BRCA2, BRCA1, ATM, CHEK2, PALB2, MSH2, MSH6 e PMS2, specialmente nei pazienti con storia familiare positiva, in quelli a rischio alto e molto alto (indipendentemente dalla familiarità), in quelli con ascendenza Ashkenazi e in quelli con istologia intraduttale. Secondo gli esperti americani diversi tra i predetti geni potrebbero essere studiati anche a livello somatico così come i geni coinvolti nel MMR o l'instabilità dei micro satelliti. I pazienti positivi allo screening dovrebbero essere inviati a consulenza genetica (per escludere la predisposizione alla Sindrome di Lynch) mentre quelli affetti da tumore con MSI potrebbero essere candidati in seconda, terza linea a trattamento con Pembrolizumab, un immuno-checkpoint inibitore che nel nostro Paese non ha ancora ottenuto il riconoscimento da parte di AIFA in questa indicazione. Per altro il problema di chi sottoporre a screening genetico e del come farlo è ancora aperto anche negli USA, che forse rappresentano il Paese più attento a questa problematica. Infatti a fronte della cautela espressa da alcuni autori, particolarmente nei soggetti non ancora colpiti dal cancro ma considerabili a rischio (per familiarità o presenza nell'albero genealogico di neoplasie mammarie e/o ovariche)⁴², altri sottolineano che se si limitasse lo screening dei pazienti con cancro della prostata alle categorie a rischio secondo le linee guida NCCN o in funzione dello score di Gleason, si perderebbe una percentuale consistente di pazienti che comunque presentano mutazioni significative³⁶. D'altra parte bisogna tenere conto del problema dei costi che l'allargamento indiscriminato dello screening genetico verrebbe a comportare e quello relativo alla possibilità concreta di affrontare in maniera appropriata una domanda così ampia da parte di genetisti esperti, in grado di collaborare validamente con gli specialisti oncologi ed urologi. **Nel febbraio 2021, l'AIOM in collaborazione con altre numerose Associazioni e Società scientifiche (tra cui SIAPEC-IAP, SIMBC, SIGU web, SIU, SIURO) ha elaborato specifiche raccomandazioni per l'implementazione dell'analisi mutazionale BRCA nei pazienti con carcinoma della prostata metastatico che sono scaricabili dal sito dell'Associazione.**⁴³ Questo documento affronta in dettaglio tutte le problematiche sopra-enunciate e ad esso pertanto si rimanda l'attenzione del lettore ad integrazione di quanto esposto in questo capitolo.

Bibliografia

1. Jansson F, Drevin L, Frisell T et al. Concordance of non-low-risk disease among pairs of brothers with prostate cancer. *J Clin Oncol* 2018; 36:1847-1852
2. Bratt O, Drevin L, Akre O et al. Family history and probability of prostate cancer, differentiated by risk category: a nationwide population-based study. *J Natl Cancer Inst* 2016;108
3. Albright F, Stephenson RA, Agarwal N et al. Prostate cancer risk prediction based on complete prostate cancer family history. *Prostate* 2015;75:390-398
4. Latham A, Sirinivasan P, Kemel Y et al. Microsatellite instability is associated with the presence of Lynch syndrome pan-cancer. *J Clin Oncol* 2019;37:286-295
5. Haraldsdottir S, Hampel H, Wei L et al. Prostate cancer incidence in males with Lynch syndrome. *Genet Med* 2014;16:553-557
6. Ryan S, Jenkins MA, Win AK. Risk of prostate cancer in Lynch syndrome: a systematic review and metanalysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014;23:437-449
7. Moran A, O'Hara C, Khan S et al. Risk of cancer other than breast or ovarian in individuals with BRCA1 and BRCA2 mutations. *Fam Cancer* 2012;11:235-242

8. Mersch J, Jackson MA, Park M et al. Cancers associated with BRCA1 and BRCA 2 mutations other than breast and ovarian. *Cancer* 2015;121:269-275
9. Pilié PG, Johnson AM, Hanson KL et al. Germline genetic variants in men with prostate cancer and one or more additional cancers. *Cancer* 2017; 123:3925-3932.
10. Robinson D, Van Allen EM, Wu YM et al. Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer. *Cell* 2015;161: 1215-1228
11. Cancer Genome Atlas Research Network. The molecular taxonomy of primary prostate cancer. *Cell* 2015; 163:1011-1025
12. Pritchard CC, Mateo J, Walsh MF et al. inherited DNA-repair gene mutations in men with metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2016;375:443-453
13. Castro E, Romero-Laorde M, Del Pozo A et al. PROREPAIR-B: a prospective cohort study of the impact of germline DNA repair mutations on the outcomes of patients with metastatic castration- resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2019;37:490-503
14. Giri VN, Hegarty SE, Hyatt C et al. Germline genetic testing for inherited prostate cancer in practice: implications for genetic testing, precision therapy and cascade testing. *Prostate* 2019; 79:333-339
15. Kirchkoff T, Kauff ND, Mitra N et al. BRCA mutations and risk of prostate cancer in Ashkenazi Jews. *Clin Cancer Res* 2004;10:2918-2921
16. Lecarpentier J, Silvestri V, Kuchenbaecker KB et al. EMBRACE; GEMO study collaborators; HEBON; KConFab Investigators. Prediction of breast and prostate cancer risks in male BRCA1 and BRCA2 mutation carriers using polygenic risk scores. *J Clin Oncol* 2017;35:2240-2250
17. Helgason H, Rafnar T, Olafsdottir HS et al. Loss-of-function variants in ATM confer risk of gastric cancer. *Nat genet* 2015;47:906-910
18. Erkkö H, Xia B, Nikkila J et al. A recurrent mutation in Palb2 in Finnish cancer families: *Nature* 2007;446:316-319
19. Naslund-Koch C, Nordestgaard BG, Bojesen SE. Increased risk for other cancers in addition to breast cancer for CHEK2-1100delC heterozygotes estimated from the Copenhagen general population study. *J Clin Oncol* 2016;34: 1208-1216
20. Wu Y, Yu H, Zheng SL et al. A comprehensive evaluation of CHEK2 germline mutations in men with prostate cancer. *Prostate* 2018;78:607-615
21. Castro E, Goh C, Olmos D et al. Germline BRCA mutations are associated with higher risk of nodal involvement, distant metastasis and poor survival outcomes in prostate cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31:1748-1757
22. Na R, Zheng SL, Han M et al. Germline mutations in ATM and BRCA1/2 distinguish risk for lethal and indolent prostate cancer and are associated with early age at death. *Eur Urol* 2017;71:740-747
23. Mitra A, Fisher C, Foster Cs et al. IMPACT and EMBRACE Collaborators. Prostate cancer in male BRCA1 and BRCA2 mutation carriers has a more aggressive phenotype. *Br J Cancer* 2008;98: 502-507
24. Narod SA, Neuhausen S, Vichodez G et al. Hereditary breast cancer study group. Rapid progression of prostate cancer in men with a BRCA2 mutation. *Br J Cancer* 2008; 99: 371-374
25. Thorne H, Willems AJ, Niedermayr E et al. Kathleen Cunningham Consortium for research in familial breast cancer. Decreased prostate cancer-specific survival of men with BRCA2 mutations from multiple breast cancer families. *Cancer Prev Res* 2011;4:1002-1010
26. Trygvadottir L, Vidarsdottir L, Thorgeisson T et al. Prostate cancer progression and survival in BRCA2 mutation carriers. *J Natl cancer Inst* 2007;99:929-935
27. Abida W, Cyrta J, Heller G et al. Genomic correlates of clinical outcome in advanced prostate cancer www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1902651116
28. Kaufman B, Shapira-Frommer R, Schmutzler RK et al. Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and a germline BRCA1/2 mutation. *J Clin Oncol* 2015;33:244-250
29. Mateo J, Carreira S, Sandhu S et al. DNA-repair defects and olaparib in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2015; 373:1697-1708

30. Clarke N, Wiechno P, Alekseev B et al. Olaparib combined with abiraterone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. A randomised, double-blind, placebo controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2018;19:975-986
31. de Bono J, Mateo J, Fizazi K et al. Olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2020;382:2091-102
32. Imyanitov NEN, Moiseyenko VM. Drug therapy for hereditary cancers. *Hered Cancer Clin Pract* 2011;9:5
33. Cheng HH, Pritchard CC, Boyd T et al. Biallelic inactivation of BRCA2 in platinum-sensitive metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2016;69:992-995
34. Pomerantz MM, Spisak S, Jia L et al. The association between BRCA2 variants and sensitivity to platinum-based chemotherapy among men with metastatic prostate cancer. *Cancer* 2017; 123:3532-3539
35. Abida W, Cheng ML, Armenia J et al. Analysis of the prevalence of microsatellite instability in prostate cancer and response to immune checkpoint blockade. *Jama Oncol*.doi:10.101/jamaoncol.2018.5801
36. Nicolosi P, Ledet E, Yang S et al. Prevalence of germline variants in prostate cancer and implications for current genetic testing guidelines. *Jama Oncol*. Doi:10.1001/jamaoncol.2018.6760
37. Antonarakis ES, Shaikat F, Isaacsson Velho P et al. Clinical features and therapeutic outcomes in men with advanced prostate cancer and DNA mismatch repair gene mutations. *Eur Urol* 2019;75:378-382
38. Isaacsson Velho P, Silberstein J, Markowski LC et al. Intraductal/ductal histology and lymphovascular invasion are associated with germline DNA-repair gene mutations in prostate cancer. *Prostate* 2018;78:401-407
39. Taylor RA, Fraser M, Livingstone J et al. Germline BRCA2 mutations drive prostate cancers with distinct evolutionary trajectories. *Nat Commun* 2017;8:13671
40. Risbridger GP, Taylor RA, Clouston D et al. Patient-derived xenografts reveal that intraductal carcinoma of the prostate is a prominent pathology in BRCA2 mutation carriers with prostate cancer and correlates with poor prognosis. *Eur Urol* 2015;67:496-503
41. Mohler JM, Antonarakis JS, Armstrong AJ et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Prostate cancer. Version 2.2019. *J Natl Compr Canc Netw* 2019;17:479-505
42. Pritchard CC. Genetic testing for prostate cancer in clinical practice . DOI 10.1200/PO17.00038JCO Precision Oncology- published on line May 4,2017
43. AIOM Raccomandazioni AIOM per l'implementazione dell'analisi mutazionale BRCA nei pazienti con carcinoma della prostata metastatico , Edizione febbraio 2021 <https://www.aiom.it/category/pubblicazioni/raccomandazioni-position-paper/>

3.0 Chemioprevenzione, diagnosi precoce e screening

3.1. Chemioprevenzione

In teoria il cancro della prostata sarebbe un candidato ideale per misure di chemio-prevenzione a causa di caratteristiche specifiche quali l'elevata incidenza, la lunga latenza, l'endocrino-dipendenza e la presenza di lesioni pre-neoplastiche potenziali precursori del carcinoma (neoplasia prostatica intraepiteliale [PIN], specie nella forma high-grade). **In realtà il ruolo della chemio-prevenzione di questa neoplasia è ancora controverso in quanto i risultati degli studi prospettici disponibili non hanno finora dato risultati probanti**^{1,2}. Diversi studi hanno valutato il possibile ruolo di farmaci come gli inibitori della lipo-ossigenasi, i modulatori selettivi dei recettori per gli estrogeni (SERMs) e gli inibitori della 5-alfa-reduttasi³⁻⁷. Nel 2003, è stato pubblicato il primo studio di chemio-prevenzione con inibitori della 5-alfa-reduttasi condotto su una popolazione di 18.882 uomini, asintomatici, con esplorazione rettale (DRE) negativa e PSA < 3 ng/ml, che sono stati randomizzati a ricevere Finasteride (5mg/die) o placebo per 7 anni (PCPT trial)⁸. Lo studio ha dimostrato una riduzione del numero dei casi incidenti di carcinoma prostatico nel gruppo trattato con Finasteride (18,4% vs 24,4%). Tuttavia nel gruppo dei trattati, oltre ad una maggiore tossicità, si è osservato

un significativo aumento del numero di tumori con un elevato Gleason score. Tale dato è stato interpretato ipotizzando che l'azione del farmaco, riducendo il volume della prostata, introduca un bias di rilevazione. Ciò nonostante, **i risultati dello studio hanno indotto la Food and Drug Administration (FDA) americana a scoraggiare l'utilizzo della Finasteride a scopo chemio-preventivo, anche per l'assenza di differenza nella mortalità tra i due gruppi e per gli effetti collaterali legati all'utilizzo di questo farmaco**¹. È di recente pubblicazione uno studio osservazionale che ha fornito dati aggiornati sull'incidenza di tumore prostatico nei pazienti arruolati nel trial PCPT, mediante l'utilizzo dei dati amministrativi registrati nel database Medicare. Erano disponibili i dati riguardanti il 75,1% (14.176 su 18.880) dei soggetti arruolati nello studio⁹. A un follow-up mediano di 16 anni, sono stati registrati in totale 3244 casi di cancro della prostata nella popolazione oggetto di studio, 1805 nel braccio assegnato a placebo e 1439 nel braccio trattato con Finasteride. La riduzione dell'hazard ratio per incidenza di tumore prostatico nel gruppo di pazienti trattato con Finasteride è stata del 21,1% rispetto al gruppo che ha assunto placebo (HR 0.79; LC 95 % :0.74-0.84). Tuttavia, per la natura e la fonte stessa dei dati raccolti, non è stato possibile ottenere informazioni riguardanti lo score di Gleason dei tumori diagnosticati. Non sono stati inoltre ottenuti da questa analisi dati di mortalità⁹. Dati di mortalità sono stati invece forniti da una analisi ancora più recente¹⁰, ad un follow-up mediano di 18.4 anni. Questa analisi ha evidenziato una mortalità globale del 32% tra i pazienti trattati con Finasteride e del 31% tra quelli assegnati al placebo, e solo una lieve riduzione della mortalità cancro specifica (0,44% vs 0.59%) a favore dei soggetti trattati con Finasteride, peraltro non statisticamente significativa (considerando il piccolo numero di eventi letali correlabile direttamente al cancro prostatico: rispettivamente 42/3048 e 56/2979). Questi dati sono probabilmente più rassicuranti rispetto a quelli riportati inizialmente, perché sembrerebbero suggerire che l'incremento di neoplasie ad alto grado tra gli esposti alla Finasteride in realtà non implichi (almeno a lungo termine) un aumento della mortalità cancro-specifica. **Tuttavia la mancanza di un vantaggio significativo sulla mortalità cancro-specifica e sulla mortalità globale e gli effetti collaterali dovuti all'uso prolungato del farmaco, non modificano probabilmente le precedenti raccomandazioni della FDA americana.**

Lo studio denominato **REDUCE**¹¹ ha valutato l'utilizzo di un altro inibitore della 5 alfa reduttasi, la Dutasteride, in uomini a rischio di sviluppare un carcinoma prostatico. Questo studio ha arruolato circa 6.300 uomini, di età variabile tra i 50 e i 75 anni, con biopsia prostatica negativa eseguita nei 6 mesi precedenti la randomizzazione e PSA compreso tra 2,5 e 10 ng/ml (se <60 anni), o tra 3 e 10 ng/ml (se ≥ 60 anni). I soggetti sono stati randomizzati a ricevere Dutasteride (0,5 mg/die) o placebo e successivamente valutati mediante ripetizione delle biopsie prostatiche a 2 e a 4 anni dall'inizio del trattamento (è inoltre stata eseguita una re-biopsia ogni qual volta si fosse sospettata la presenza di un tumore prostatico)¹¹. Nei pazienti trattati con Dutasteride si è osservata una riduzione pari al 22,8% del rischio di sviluppare un carcinoma prostatico, senza significativo incremento nella percentuale di neoplasie ad elevato Gleason score e con un profilo di tossicità accettabile. **Va sottolineato, tuttavia, che anche in questo caso non sono emerse, almeno ad ora, differenze nel rischio di mortalità**¹¹.

Le attuali evidenze scientifiche e la mancanza di dati robusti di mortalità non consentono di generare raccomandazioni; pertanto è ancora pratica comune non utilizzare gli inibitori della 5alfa reduttasi a scopo chemio-preventivo, il cui impiego nella pratica clinica è tuttora limitato al trattamento dell'ipertrofia prostatica benigna.

Anche se come evidenziato nel capitolo 1.2, alcune vitamine (per esempio la Vitamina D) sembrerebbero avere un effetto protettivo sull'incidenza del carcinoma prostatico, non esistono tuttavia evidenze sufficienti per integrare indiscriminatamente la dieta con oligo-elementi e vitamine a scopo chemio-preventivo. Lo studio **SELECT** (Selenium and Vitamin E Cancer prevention Trial) condotto dall'Istituto Nazionale del Cancro negli USA ha arruolato 32.400 uomini con lo scopo di valutare l'effetto sull'incidenza del cancro (per altro non solo del cancro della prostata) della supplementazione della dieta con Selenio e/o Vitamina E con risultati sostanzialmente negativi¹².

Un recente pronunciamento (2021) della USPSTF (U.S. Preventive Services Task Force) ¹³ ha ribadito, anche se non specificamente in relazione al carcinoma della prostata, che le attuali evidenze non consentono di valutare appropriatamente i potenziali benefici ed i potenziali rischi derivati dall'assunzione di vitamine, minerali e preparati multivitaminici a scopo chemio-preventivo e ha

scoraggiato l'uso della vitamina E e soprattutto del beta-carotene; l'uso del beta-carotene può infatti aumentare il rischio di sviluppare il cancro al polmone, specialmente nei soggetti già a rischio come i fumatori.

Queste raccomandazioni non contraddicono le conclusioni degli studi su stili di vita, dieta e cancro che suggeriscono come una dieta salutare (“*healthy*” o “*mediterranean*” diet) basata su un ridotto consumo di carni rosse e grassi animali e su un incrementato consumo di frutta, cereali e verdura, unitamente a modificazioni dello stile di vita (aumento dell'attività fisica, ridotto consumo di alcool, abolizione del fumo) possano ridurre l'incidenza e la mortalità per numerose neoplasie, tra le quali anche il carcinoma della prostata^{14,15}.

Bibliografia

1. Correl Abbey BS, Barqawi AI. Prostate cancer chemoprevention: a current review. J Cancer Sci Ther 2011,s3.
2. Schmid HP, Engeler DS, Pummer K, Schmitz-Drager BJ. Prevention of prostate cancer: more questions than data. Recent results in cancer research Fortschritte der Krebsforschung Progres dans les recherches sur le cancer 2007; 174: 101-7.
3. Klein EA, Thompson IM. Update on chemoprevention of prostate cancer. Current opinion in urology 2004; 14(3): 143-9.
4. Thompson IM. Chemoprevention of prostate cancer: agents and study designs. J Urol 2007; 178(3 Pt 2): S9-s13.
5. Price D, Stein B, Sieber P et al Toremifene for the prevention of prostate cancer in men with high grade prostatic intraepithelial neoplasia:results of a double blind placebo controlled,phase IIB clinical trial. The Journal of Urology,2006; 176:965-971,2006
6. Bostwick DG, Neumann R, Qian J, Cheng L. Reversibility of prostatic intraepithelial neoplasia: implications for chemoprevention. Eur Urol 1999; 35(5-6): 492-5.
7. Taneja SS. Drug therapies for eradicating high-grade prostatic intraepithelial neoplasia in the prevention of prostate cancer. Reviews in urology 2005; 7 Suppl 3: S19-29.
8. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. The New England Journal of Medicine 2003; 349(3): 215-24.
9. Unger JM, Hershman DL, Till C, et al. Using Medicare Claims to Examine Long-term Prostate Cancer Risk of Finasteride in the Prostate Cancer Prevention Trial. J Natl Cancer Inst 2018,110(11) 1208-1215.
10. Godman PJ,Tangen CM,Darke A et al. Long term effects of finasteride on prostate cancer mortality The New England Journal of Medicine, 2019; 380 (4).
11. Andriole GL, Bostwick DG, Brawley OW, et al. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. The New England Journal of Medicine 2010; 362(13): 1192-202.
12. Lippman SM, Klein EA, Goodman PJ et al Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). JAMA 2009; 301:39-51
13. Task Force issues Draft recommendations Statement on Vitamin,Mineral and Multivitamin Supplements to prevent Heart Disease and Cancer. USPSTF Bulletin, maggio 2021, www.us.preventiveservicestaskforce.org
14. Mortze J,Danielewicz A,Przybylowicz K et al, An updated systematic review and metanalysis on adherence to mediterranean diet and risk of cancer; AJNutr. 2021,60:1561-1586
15. Deb AA,Emanuel O,Emara S et al, Physical activity and prostate cancer: a systematic review; Urol.Nephrol. Oper Access J 2019,7:117-129

3.2. Diagnosi precoce e screening

Lo screening mediante PSA del carcinoma della prostata rimane un problema ancora aperto, nonostante la disponibilità di studi prospettici randomizzati con un numero elevato di casi esaminati. I più significativi sono l'European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) condotto in Europa dal 1993 al 2003 che ha reclutato 182.000 uomini; il Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening (PLCO) trial, condotto negli Stati Uniti dal 1993 and 2001, che ha reclutato 76.693 uomini e il Cluster Randomized Trial of PSA Testing for Prostate Cancer (CAP), condotto nel Regno Unito dal 2001 al 2009 che ha reclutato 415.357 partecipanti.

Nell'ERSPC, dopo un follow-up mediano di 9 anni, l'incidenza cumulativa di neoplasia prostatica è risultata dell'8,2% nel gruppo di screening e del 4,8% in quello di controllo, con un HR di 0.80 ($p=0.04$) a favore degli individui arruolati nel braccio di screening¹. Tale riduzione è nell'ordine di grandezza di quella ottenibile mediante lo screening mammografico per il carcinoma della mammella o mediante la colonscopia per il carcinoma del colon-retto. Tuttavia, la differenza nel rischio assoluto di morte è risultata essere di 0,71 morti per 1000 uomini screenati: ciò significa che 1.410 soggetti devono essere sottoposti a screening e 48 di essi devono essere trattati per prevenire una singola morte per carcinoma prostatico; a fronte di una riduzione della mortalità cancro-specifica dell'ordine del 20%, lo screening mediante PSA è risultato associato ad un elevato rischio di sovradiagnosi, e quindi di sovra trattamento, nell'ordine del 50%. L'aggiornamento dei dati di mortalità a 11 anni di follow-up, conferma una riduzione del 21% del rischio legato alla mortalità cancro-specifica, (che sale al 29% dopo aggiustamento per la intention to screen) ma continua a evidenziare un tasso rilevante di sovradiagnosi (37%)². Un successivo aggiornamento dei dati a 13 anni di follow up, mostra una ulteriore riduzione della sovradiagnosi (27%)³, suggerendo la possibilità che il beneficio possa ulteriormente aumentare nel tempo, soprattutto a favore degli individui più giovani con una speranza di vita più lunga. E' opportuno però ricordare che la riduzione di mortalità non si è verificata in tutti i Paesi partecipanti allo studio ERSPC; infatti in Finlandia (nazione in cui è stato reclutato il 49,4% di tutti gli uomini arruolati dall'ERSPC) non si è evidenziato alcun beneficio in termini di mortalità nei soggetti sottoposti a screening⁴.

Nello studio PLCO dopo un follow-up medio di 7 anni, il tasso di mortalità è risultato molto basso (2,0 per 10.000 persone-anno nel gruppo di screening, 1,7 in quello di controllo) senza alcuna differenza statisticamente significativa fra i 2 gruppi a confronto⁵. Lo studio PLCO soffre tuttavia di gravi carenze nel disegno e nella conduzione e risulta pertanto poco informativo circa la reale efficacia di un programma di screening organizzato⁶. Una parte considerevole degli uomini nel braccio di controllo ha infatti ricevuto il test (dosaggio del PSA) su base opportunistica.

Nel 2017 è stata pubblicata una rivalutazione dei risultati del PLCO eseguita confrontando i soggetti sottoposti a screening (organizzato od opportunistico) con quelli che non avevano avuto una determinazione di PSA. L'analisi dell'anticipo diagnostico medio ha portato a stimare negli uomini che hanno avuto almeno un dosaggio di PSA una riduzione di mortalità cancro-specifica del 25-32%, confrontabile quindi con quella rilevata nell'ERSPC⁷. Questi dati vanno però considerati con cautela in quanto si tratta di una proiezione basata su un modello matematico che assimila lo screening organizzato a quello opportunistico; tale ipotesi non sarebbe del tutto sostenibile sulla base di un'analisi eseguita sui dati dell'ERSPC che evidenzia come lo screening opportunistico sia meno efficace e porti a un tasso più elevato di sovradiagnosi rispetto allo screening organizzato⁸.

Con le stesse cautele, debbono essere considerati anche i risultati dello studio di Göteborg, altro trial sullo screening mediante PSA, più favorevoli in termini di beneficio prodotto dallo screening rispetto ai dati dello ERSPC⁹. L'apparente superiorità del vantaggio osservato nel braccio assegnato allo screening è probabilmente spiegata dal basso tasso di contaminazione con lo screening opportunistico nel braccio inizialmente assegnato all'osservazione. Queste considerazioni rendono le conclusioni dello studio poco generalizzabili alla popolazione della maggior parte dei paesi occidentali, nei quali una fetta considerevole degli uomini adulti si sottopone comunque allo screening opportunistico con il PSA.

In generale, i dati dello studio ERSPC sembrano essere più robusti di quelli del PLCO e più generalizzabili di quelli di Göteborg. **Tuttavia giova ricordare che né lo studio Americano né lo studio Europeo hanno**

sinora dimostrato alcun benefico in termini di mortalità globale, un obiettivo che comunque dovrebbe raggiungere qualunque programma di screening quando venga proposto come procedura di popolazione.

Nello studio **CAP**¹⁰ i soggetti sottoposti a screening hanno ricevuto una sola determinazione di PSA con l'obiettivo di ridurre il rischio di sovradiagnosi e l'elevato tasso di falsi positivi riscontrati nell'ERSPC e verosimilmente conseguenti alle determinazioni ripetute di PSA; dopo un follow-up mediano di 10 anni lo studio non ha evidenziato una riduzione di mortalità nei soggetti sottoposti a screening (0,30/1000 uomini per anno) rispetto ai controlli (0,31/1000 uomini per anno). Va però ricordato che i soggetti sottoposti a screening hanno ricevuto una sola determinazione di PSA con l'obiettivo di ridurre il rischio di sovradiagnosi conseguente a determinazioni ripetute di PSA. **Lo studio CAP, eseguito in un contesto diagnostico terapeutico attuale su una casistica consistente, depone contro l'efficacia di programmi di screening basati sul PSA sulla riduzione della mortalità, sia cancro-specifica che per tutte le cause**¹⁰.

Nell'ultimo decennio è stata posta molta enfasi sulla riduzione di casi che si presentano con malattia metastatica all'esordio connessa con l'uso del PSA con finalità di screening in uomini asintomatici. Lo studio ERSPC ha infatti mostrato a 12 anni di follow-up una riduzione di 3 casi con malattia metastatica ogni 1000 uomini sottoposti a screening rispetto ai controlli¹¹. Questa riduzione sembra però dovuta principalmente al riconoscimento iniziale di casi con PSA elevato ancora asintomatici, ma con malattia subclinica probabilmente già diffusa, in quanto nel successivo monitoraggio la frequenza di progressione metastatica non è risultata diversa nei soggetti sottoposti a screening (135 casi) e nei controlli (130 casi)¹¹. Parallelamente, l'analisi delle variazioni di incidenza e mortalità del cancro della prostata negli Stati Uniti, pubblicata nel 2018, ha rilevato un aumento del 6.6% dei casi diagnosticati in fase avanzata dal 2010 al 2014¹², mettendo il fenomeno in relazione con la riduzione nell'utilizzo del PSA a scopo di screening opportunistico indotta negli USA dalle linee guida USPSTF nel 2008 e nel 2012^{13,14}. Anche in questa analisi, all'aumento di casi con malattia metastatica all'esordio non fa riscontro un incremento della mortalità cancro specifica, che rimane infatti stabile nell'intervallo temporale considerato¹². La riduzione di casi metastatici all'esordio dovuto all'uso estensivo del PSA potrebbe quindi essere attribuita, almeno in parte, al lead-time bias.

Nel 2016 sono stati pubblicati i risultati dello studio **PROTECT** (Prostate Testing for Cancer and Treatment) che ha confrontato tre approcci di trattamento (chirurgia radicale, radioterapia e sorveglianza attiva), randomizzando in tre bracci 1.643 pazienti con tumore della prostata iniziale provenienti da una coorte di 82.429 uomini sottoposti a screening con PSA. A 10 anni di follow-up, indipendentemente dal tipo di trattamento, la mortalità specifica per cancro della prostata è risultata intorno al 1%, tasso di mortalità, secondo gli autori, considerevolmente inferiore a quanto atteso sulla base di precedenti dati epidemiologici e attribuito almeno in parte al progressivo miglioramento dei trattamenti disponibili¹⁵.

Due recenti revisioni sistematiche e metanalisi hanno esaminato rispettivamente 5 studi randomizzati (721.718 uomini valutati)¹⁶ e 63 studi (1.904.950 uomini valutati)¹⁷. Le evidenze esaminate nelle due metaanalisi mostrano che lo screening non ha alcun effetto sulla mortalità per tutte le cause mentre può portare a una piccola riduzione della mortalità specifica per malattia nell'arco di 10 anni, ma, per l'elevato tasso di sovradiagnosi, è causa di complicanze ed effetti collaterali significativi nei pazienti indirizzati a trattamenti attivi (chirurgia, radioterapia). Si stima che per ogni 1000 uomini sottoposti a screening si avrebbe un decesso in meno per cancro alla prostata in 10 anni a fronte di 1 ricovero per sepsi, 3 casi con incontinenza urinaria permanente e 25 casi con disfunzione erettile¹⁶.

Le evidenze disponibili portano a concludere che uno screening organizzato basato sul PSA potrebbe nel migliore dei casi portare a una minima riduzione della mortalità cancro-specifica ma non porterebbe a nessuna riduzione della mortalità globale mentre causerebbe con certezza effetti collaterali negativi immediati dovuti alla sovradiagnosi¹⁸.

Pertanto, la maggior parte delle linee guida raccomandano contro l'adozione di politiche di screening di popolazione¹⁹⁻²³

Diversa è la problematica relativa all'uso spontaneo ("opportunistico") del PSA come test di screening, allorchè una persona sana e senza sintomi decide di sottoporsi al test di propria volontà o su suggerimento di altri (un operatore sanitario, conoscenti, informazioni ottenute dai media, etc). Questa pratica è molto diffusa nei paesi occidentali²⁴⁻²⁷, anche se negli USA si è riscontrata negli ultimi anni un'inversione di tendenza¹² dovuta probabilmente alle **raccomandazioni USPSTF** (*US Preventive Services Task Force*) del 2008 e del 2012 contro lo screening organizzato basato sul PSA^{13,14}.

La posizione delle linee guida nei confronti dello screening spontaneo si è in parte modificata negli ultimi anni in relazione anche, come si è detto, alle evidenze di una ridotta incidenza di tumori metastatici all'esordio conseguente all'uso del PSA. Anche se alcune linee guida sono esplicitamente contrarie all'uso del PSA per lo screening opportunistico dei soggetti asintomatici^{28,29}, **la maggior parte delle società scientifiche e delle organizzazioni ha assunto una posizione flessibile, suggerendo che uno screening con il PSA, basato sulla valutazione individuale del rischio, può essere offerto agli uomini che lo richiedano, purché essi vengano adeguatamente informati sui benefici e sui rischi conseguenti**^{20-23,30-35}.

Tuttavia, numerose linee guida considerano l'intervallo di età al di fuori del quale lo screening opportunistico con il PSA dovrebbe essere comunque sconsigliato, con un limite inferiore posto intorno ai 50 anni e un limite superiore fra i 70 e i 75 anni, tenendo conto di una attesa di vita di almeno 10 anni^{20-22,30-36}. In uomini con fattori di rischio per il carcinoma della prostata (es. etnia, familiarità) l'età alla quale può essere considerata una sorveglianza periodica con PSA in soggetti asintomatici potrebbe essere invece anticipata a 40-45 anni^{20,22,23,32,24,35}.

Come si è detto, pressoché tutte le linee guida raccomandano che i pazienti siano adeguatamente informati dei rischi e dei benefici associati alla determinazione del PSA a scopo di screening e alle azioni conseguenti al risultato dello stesso. Un processo decisionale condiviso, caratterizzato da una comunicazione cooperativa tra paziente e clinico per condividere conoscenze, valori e preferenze, rappresenta infatti un approccio ideale al processo decisionale. Tuttavia, un processo decisionale condiviso è un'operazione impegnativa, che richiede tempo, competenze specifiche e una metodologia strutturata. Una decisione raggiunta attraverso un percorso di condivisione "spontaneo" comporta il rischio di oscillare tra il "consiglio esperto" da parte del medico o la "scelta emotiva" del paziente. La questione delle decisioni condivise (*Shared Decision Making*, SDM) è un problema aperto in medicina e le proposte di standardizzazione risalgono ancora all'ultimo decennio del secolo scorso³⁷. Ancora nel 2006 furono censite e riportate 31 differenti definizioni dello SDM³⁸. Una recente revisione sistematica condotta su 36 studi clinici randomizzati sullo screening e sul trattamento del cancro della prostata ha mostrato un diffuso utilizzo dello SDM, che viene applicato nell'86% degli studi esaminati³⁹. Tuttavia la revisione ha anche evidenziato la mancanza di consenso sia sulla definizione di SDM che sulle indicazioni per l'implementazione dell'SDM nella pratica clinica³⁹.

Nel tentativo di rendere più oggettivo e riproducibile il percorso di SDM, sono stati sviluppati supporti decisionali (Decision Aids, DA) di vario genere basati su modalità e tecnologie diverse, a volte associate, come supporti cartacei, mezzi informatici, video e approcci formativi. Recenti revisioni sistematiche hanno esaminato diversi DA utilizzati per lo SDM nell'uso del PSA per lo screening del cancro della prostata^{40,41}.

L'uso di AD sembra associato a un miglioramento delle conoscenze dei pazienti sullo screening del cancro alla prostata e a una modesta diminuzione della conflittualità nel percorso decisionale, ma le evidenze a sostegno sono di qualità bassa-moderata. Nel complesso, gli AD non sono però risultati significativamente associati alla decisione dei pazienti di sottoporsi o meno allo screening. La revisione evidenzia però che gli AD utilizzati negli studi esaminati fornivano la maggior parte delle informazioni cruciali relative a benefici e danni dello screening, ma non riportavano le proprietà dei test di screening⁴¹. In conclusione, gli AD possono risolvere almeno in parte il problema della standardizzazione dello SDM, ma un percorso di progettazione e di omogeneizzazione degli AD rimane ancora necessario

In conclusione, per quanto riguarda l'uso "spontaneo" (opportunistico) del dosaggio del PSA come test di screening in uomini asintomatici¹⁹ **é comunemente accettato che:**

- **gli individui al di sopra dei 75 anni e/o con una attesa di vita inferiore a 10 anni non dovrebbero sottoporsi a dosaggio del PSA a scopo di screening in quanto gli eventuali benefici sono marginali rispetto ai rischi;**

- **il dosaggio del PSA può essere offerto agli uomini con una attesa di vita maggiore di 10 anni che lo desiderino, purché essi siano informati dei rischi (prevalenti) e dei benefici (limitati) legati alla somministrazione del test e con le azioni conseguenti al risultato dello stesso;**
- **il dosaggio del PSA come test di screening in uomini asintomatici non dovrebbe essere offerto al di sotto dei 50 anni a uomini senza fattori di rischio;**
- **in uomini di età compresa fra 40 e 50 anni con fattori di rischio, come familiarità o etnia, l'opportunità di un monitoraggio con PSA dovrebbe essere discussa caso per caso spiegando all'interessato i potenziali rischi (sovradiagnosi, sovratrattamento) e i possibili benefici;**
- **in assenza di sintomi e comunque di sospetto diagnostico, il dosaggio del PSA non dovrebbe essere inserito nei controlli ematologici di routine.**
- **Con i valori soglia abitualmente utilizzati, la percentuale di falsi negativi può arrivare al 20-25% e pertanto indurre "false rassicurazioni e conseguenti ritardi nella diagnosi di neoplasie anche indifferenziate, che possono esordire anche con valori di PSA bassi**

Dinanzi alla richiesta del singolo individuo, la condotta del medico deve quindi mantenere sempre le caratteristiche di prudenza, e garantire che siano fornite all'interessato le più adeguate informazioni non solo sui rischi e benefici, ma anche sui limiti diagnostici del test.

I limiti diagnostici di questo test sono ben noti (vedi anche capitolo 5.2.2.). Probabilmente questo test è il meglio che possiamo mettere a disposizione per lo screening, ma non rappresenta il meglio. Ciò giustifica il crescente interesse per metodiche di immagini da utilizzare come test di screening in alternativa o insieme al PSA, come per esempio la RM multi parametrica.

I risultati preliminari di un recente studio pubblicato nel 2021 su JAMA Oncology (lo studio **IP1-PROSTRAGRAM**) sembrano evidenziare come l'accuratezza diagnostica della RM utilizzando valori adeguati (4-5) di uno score basato sui criteri di probabilità secondo il *Prostate Imaging Reporting And Data System* (PIRADS versione 2) sia maggiormente performante rispetto ad un valore cut-off di PSA pari a 3 o più ng/ml (il cut-off per lo più utilizzato negli studi sullo screening per avviare i partecipanti a biopsia prostatica), evitando così di sottoporre a biopsia prostatica un numero maggiore di individui⁴². Questo studio, che inoltre ha confermato la bassa performance della ecografia trans-rettale e la sua inferiorità rispetto al PSA come metodica di screening, è particolarmente interessante in quanto ha utilizzato una tecnica di acquisizione delle immagini *short term* (15 minuti) senza l'uso di contrasto e con l'impiego di bobine pelviche: quindi una tecnica semplificata, sicuramente più accettabile per gli individui sottoposti a screening e più fattibile presso le strutture radiologiche disponibili sul territorio, senza sovraccaricare troppo le liste di attesa (vedi anche capitolo 5.3)

Nello stesso anno sono stati pubblicati sul New England Journal of Medicine i risultati preliminari dello studio **STHLM3-MRI**, che confronta diverse strategie di screening; i risultati pubblicati si riferiscono al confronto tra biopsia standard e la combinazione di biopsia RM-guidata e biopsia standard limitata agli uomini con RM prostatica sospetta per neoplasia. Nel trial sono stati arruolati uomini sottoposti a screening con il PSA ed avviati a biopsia per valori di PSA ≥ 3 ng/ml⁴³. Su 12.750 uomini arruolati, 1532 hanno presentato valori di PSA ≥ 3 ng/ml e sono stati randomizzati a ricevere la biopsia standard (603 uomini) o biopsia RM-guidata e standard se RM positiva (929 individui). Neoplasie prostatiche clinicamente significative sono state diagnosticate in 192 uomini (21%) nel braccio sperimentale e in 106 uomini (18%) nel braccio standard (95% LC da -1 a 7; $p < 0.001$ per non inferiorità). La percentuale di neoplasie non clinicamente significative è stata più bassa nel braccio sperimentale rispetto a quello standard (4% vs 12%; differenza -8 punti percentuali; LC95% da -11 a -5). Gli autori pertanto concludono che le biopsie standard e RM guidate nei pazienti con RM suggestiva per neoplasia prostatica non sono inferiori alle biopsie standard in termini di riscontro di carcinomi prostatici clinicamente significativi in una popolazione sottoposta a screening con valori di PSA ≥ 3 ng/ml; inoltre permettono di riscontrare un numero inferiore di carcinomi non clinicamente significativi.

Nonostante i risultati promettenti di questi studi e di analoghi studi in corso, è evidente che la RM non

può ancora essere considerata una metodica validata di screening per il carcinoma prostatico e che pertanto ancora oggi il PSA è il test da utilizzare per lo screening opportunistico, al di là dei limiti di questa indagine.

Bibliografia

1. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al.; ERSPC Investigators. Screening and Prostate-Cancer Mortality in a Randomized European Study. *N Engl J Med* 2009;360:1320-8.
2. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al.; ERSPC Investigators. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. *N Engl J Med*. 2012 Mar 15;366(11):981-90. Erratum in: *N Engl J Med*. 2012 May 31;366(22):2137.
3. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al.; ERSPC Investigators. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet*. 2014 Dec 6;384(9959):2027-35.
4. Kilpeläinen TP, Tammela TL, Malila N, et al. Prostate cancer mortality in the Finnish randomized screening trial. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105(10):719-25.
5. Andriole GL, Grubb RL 3rd, Buys SS, et al.; PLCO Project Team. Mortality Results from a Randomized Prostate-Cancer Screening Trial. *N Engl J Med* 2009;360:1310-9. Epub 2009 Mar 18. Erratum in: *N Engl J Med*. 2009 Apr 23;360(17):1797
6. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd, et al; PLCO Project Team. Prostate cancer screening in the randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial: mortality results after 13 years of follow-up. *J Natl Cancer Inst*. 2012 Jan 18;104(2):125-32.
7. Tsodikov A, Gulati R, Heijnsdijk EAM, et al. Reconciling the Effects of Screening on Prostate Cancer Mortality in the ERSPC and PLCO Trials. *Ann Intern Med*. 2017;167(7):449-455.
8. Arnsrud Godtman R, Holmberg E, Lilja H, et al. Opportunistic testing versus organized prostate-specific antigen screening: outcome after 18 years in the Göteborg randomized population-based prostate cancer screening trial. *Eur Urol*. 2015;68(3):354-360.
9. Hugosson J, Carlsson S, Aus G, et al. Mortality results from the Göteborg randomized population-based prostate-cancer screening trial. *Lancet Oncol*. 2010 Aug;11(8):725-32.
10. Martin RM, Donovan JL, Turner EL, et al; CAP Trial Group. Effect of a Low-Intensity PSA-Based Screening Intervention on Prostate Cancer Mortality: The CAP Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018;319(9):883-895.
11. Schröder FH, Hugosson J, Carlsson S, et al. Screening for prostate cancer decreases the risk of developing metastatic disease: findings from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). *Eur Urol*. 2012;62(5):745-752.
12. Negoita S, Feuer EJ, Mariotto A, Cronin KA, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, part II: Recent changes in prostate cancer trends and disease characteristics. *Cancer*. 2018;124(13):2801-2814.
13. Preventive Services Task Force. Screening for prostate cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2008;149:185-191.
14. Moyer VA; US Preventive Services Task Force. Screening for prostate cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2012;157:120-134.
15. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, et al.; ProtecT Study Group. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(15):1415-1424.

16. Ilic D, Djulbegovic M, Jung JH, Hwang EC, Zhou Q, Cleves A, Agoritsas T, Dahm P. Prostate cancer screening with prostate-specific antigen (PSA) test: a systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2018 Sep 5;362:k3519. doi: 10.1136/bmj.k3519.
17. Fenton JJ, Weyrich MS, Durbin S, Liu Y, Bang H, Melnikow J. Prostate-Specific Antigen-Based Screening for Prostate Cancer: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2018 May 8;319(18):1914-1931. doi: 10.1001/jama.2018.3712. Comment in: *JAMA*. 2018 May 8;319(18):1866-1868.
18. Pinsky PF, Prorok PC, Kramer BS. Prostate Cancer Screening - A Perspective on the Current State of the Evidence. *N Engl J Med*. 2017;376(13):1285-1289.
19. Gion M, Trevisiol C, Rainato G, Fabricio ASC. Marcatori Circolanti in Oncologia: Guida all'uso Clinico Appropriato. I Quaderni di Monitor, AGENAS, 2016.
20. Mottet N, Cornford P, van den Bergh RCN, Briers E, De Santis M, Fanti S, Gillessen S, Grummet J, Henry AM, Lam TB, Mason MD, van der Kwast TH, van der Poel HG, Rouvière O, Schoots IG, Tilki D, Wiegel T. EAU guideline on Prostate cancer. EAU Guidelines Office: Arnhem, The Netherlands, 2021. Available from <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/> (Accessed 15 June 2021)
21. Parker C, Gillessen S, Heidenreich A, Horwich A; ESMO Guidelines Committee. Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015; 26 Suppl 5:v69–v77. Erratum in: *Ann Oncol*. 2016 Sep;27(Suppl 5):v148.
22. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prostate cancer early detection, Version 2.2019. National Comprehensive Cancer Network: Fort Washington, PA, USA; 2021. Available from https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx. (Accessed 15 June 2021).
23. US Preventive Services Task Force, Grossman DC, Curry SJ, Owens DK, et al. Screening for Prostate Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2018 May 8;319(18):1901-1913. Erratum in: *JAMA*. 2018 Jun 19;319(23):2443.
24. Farwell WR, Linder JA, Jha AK. Trends in Prostate-Specific Antigen Testing From 1995 Through 2004. *Arch Intern Med*. 2007;167(22):2497-2502.
25. MacKenzie R, Chapman S, Holding S, McGeechan K. 'A Matter of faith, not science': analysis of media coverage of prostate cancer screening in Australian news media 2003–2006. *J R Soc Med* 2007; 100:513–521.
26. D'Ambrosio GG, Campo S, Cancian M, et al. Opportunistic prostate-specific antigen screening in Italy: 6 years of monitoring from the Italian general practice database. *Eur J Cancer Prev*. 2010 Nov; 19(6):413-6.
27. Young GJ, Harrison S, Turner EL, et al. Prostate-specific antigen (PSA) testing of men in UK general practice: a 10-year longitudinal cohort study. *BMJ Open*. 2017 Oct 30;7(10):e017729.
28. Wilt TJ, Harris RP, Qaseem A, for the High Value Care Task Force of the American College of Physicians. Screening for Cancer: Advice for High-Value Care From the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2015;162:718–725.
29. Bell N, Connor Gorber S, Shane A, et al; Canadian Task Force on Preventive Health Care. Bell N, Connor Gorber S, et al. Recommendations on screening for prostate cancer with the prostate-specific antigen test. *CMAJ*. 2014 Nov 4; 186(16):1225-34.
30. Basch E, Oliver TK, Vickers A, et al. Screening for Prostate Cancer With Prostate-Specific Antigen Testing: American Society of Clinical Oncology Provisional Clinical Opinion. *J ClinOncol*. 2012 Aug 20;30(24):3020-5.

31. Rendon RA, Mason RJ, Marzouk K, et al. Canadian Urological Association recommendations on prostate cancer screening and early diagnosis. *Can Urol Assoc J*. 2017 Oct;11(10):298-309.
32. Alberta Provincial Genitourinary Tumour Team. Prostate cancer. Edmonton (Alberta): Cancer Control Alberta, 2015. URL: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-gu004-prostate.pdf> (26/07/2018).
33. Wolf, AM, Wender, RC, Etzioni RB, et al; American Cancer Society Prostate Cancer Advisory Committee. American Cancer Society Guideline for the Early Detection of Prostate Cancer: update 2010. *CA Cancer J Clin*. 2010;60:70-98.
34. University of Michigan Health System. Cancer screening. Ann Arbor, MI: University of Michigan Health System; 2012. URL: http://www.med.umich.edu/1info/FHP/practiceguides/adult_cancer.html (26/07/2018).
35. Carter HB, Albertsen PC, Barry MJ, et al. Early detection of prostate cancer: AUA Guideline. *J Urol*. 2013 Aug;190(2):419-26.
36. Droz JP, Albrand G, Gillessen S, et al. Management of Prostate Cancer in Elderly Patients: Recommendations of a Task Force of the International Society of Geriatric Oncology. *Eur Urol*. 2017 Oct;72(4):521-531.
37. Charles C, Gafni A, Whelan T. Shared decision-making in the medical encounter: what does it mean? (or it takes at least two to tango). *Soc Sci Med*. 1997;44(5):681-92. doi:<https://doi.org/10.1016/>
38. Makoul G, Clayman ML. An integrative model of shared decision making in medical encounters. *Patient Educ Couns*. 2006;60(3):301-12. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pec.2005.06.010>. <http://dx.doi.org/10.1016/>
39. Martínez-González NA, Plate A, Senn O, Markun S, Rosemann T, Neuner-Jehle S. Shared decision-making for prostate cancer screening and treatment: a systematic review of randomised controlled trials. *Swiss Med Wkly*. 2018 Feb 23;148:w14584. doi: 10.4414/smw.2018.14584. eCollection 2018.
40. Ivlev I, Jerabkova S, Mishra M, Cook LA, Eden KB. Prostate Cancer Screening Patient Decision Aids: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Prev Med*. 2018 Dec;55(6):896-907. doi: 10.1016
41. Riikonen JM, Guyatt GH, Kilpeläinen TP, Craigie S, Agarwal A, Agoritsas T, Couban R, Dahm P, Järvinen P, Montori V, Power N, Richard PO, Rutanen J, Santti H, Tailly T, Violette PD, Zhou Q, Tikkinen KAO. Decision Aids for Prostate Cancer Screening Choice: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2019 Jun 24;179(8):1072-82. doi: 10.1001/jamainternmed.2019.0763.
42. Eldred Evans D, Burak P, Connor M J et al, Population-based prostate cancer screening with magnetic resonance imaging or ultrasonography. The IPI-PROSTAGRAN Study. *JAMA Oncology*, 2021, Feb 11, E1-E7 doi: 101001/jamaoncol.2020.7456
43. Eklund M, Jäderling F, Discacciati A, et al.; STHLM3 consortium. MRI-Targeted or Standard Biopsy in Prostate Cancer Screening. *N Engl J Med*. 2021 Sep 2;385(10):908-920. doi: 10.1056/NEJMoa2100852. Epub 2021 Jul 9.

4.0 Anatomia patologica e classificazione

Sede primitiva

L'adenocarcinoma della prostata origina nella porzione periferica della ghiandola in oltre il 70% dei casi, ed è quindi spesso apprezzabile anche all'esplorazione rettale. Nella porzione antero-mediale transizionale dell'organo insorge il 20% delle neoplasie mentre la zona centrale è tipica della iperplasia prostatica ed è sede primaria solo del 5% delle neoplasie.

I carcinomi prostatici sono per lo più multifocali ed eterogenei per grado e aspetto istologico¹.

Linfonodi regionali

Si considerano linfonodi regionali per il carcinoma prostatico i seguenti gruppi:

- Pelvici, NAS.
- Ipogastrici.
- Otturatorii.
- Iliaci (interni, esterni o NAS).
- Sacrali (lateral, presacrali o NAS).

L'interessamento di uno o entrambi i lati non condiziona la classificazione N^{1,2}.

4.1. Classificazione TNM del carcinoma prostatico

4.1.1 Classificazione clinica

L'estensione e le localizzazioni del tumore vengono categorizzate clinicamente secondo la classificazione cTNM (UICC 2017)²

Tumore primitivo (T)

TX Il tumore primitivo non può essere definito (categorizzato)

T0 Non evidenza del tumore primitivo

T1 Tumore clinicamente non apprezzabile, non palpabile né visibile con le immagini

T1a Tumore scoperto casualmente nel 5% o meno del tessuto asportato in seguito a TURP/adenomectomia

T1b Tumore scoperto casualmente in più del 5% del tessuto asportato in seguito a TURP/adenomectomia

T1c Tumore diagnosticato mediante agobiopsia (ad esempio, a causa del PSA elevato)

T2 Tumore limitato alla prostata

T2a Tumore che interessa la metà o meno di un lobo

T2b Tumore che interessa più della metà di un lobo ma non entrambi i lobi

T2c Tumore che interessa entrambi i lobi

T3 Tumore che si estende al di fuori della prostata

T3a Estensione extraprostata, unilaterale o bilaterale, compresa l'invasione del collo vescicale.

T3b Tumore che invade la(e) vescichetta(e) seminale(i)

T4 Il tumore è fisso o invade strutture adiacenti oltre alle vescichette seminali: collo della vescica, sfintere esterno, retto, muscoli elevatori e/o parete pelvica.

Metastasi ai linfonodi regionali (N)

NX I linfonodi regionali non sono stati valutati clinicamente

N0 Non metastasi clinicamente evidenziabili nei linfonodi regionali

N1 Metastasi clinicamente evidenzialbili in linfonodo(i) regionale(i)

Metastasi a distanza (M)

M0 Non metastasi a distanza

M1 Metastasi a distanza

M1a Metastasi in linfonodo(i) extraregionale(i)

M1b Metastasi ossee

M1c Metastasi in altre sedi con o senza metastasi ossee

Nota: La presenza di più metastasi a distanza viene categorizzata 1C indipendentemente dalla sede.

4.1.2 Classificazione patologica

La classificazione patologica ricalca quella clinica². Tuttavia nella classificazione patologica pTNM è stata

eliminata dalla UICC la sottostadiazione delle neoplasie T2, pertanto tutti i tumori confinati alla prostata vengono categorizzati come pT2²

Nota 1): Un tumore scoperto in uno o entrambi i lobi mediante agobiopsia, ma non palpabile né visibile mediante la diagnostica per immagini, è classificato come T1c.

Nota 2): L'invasione dell'apice prostatico o della capsula prostatica (senza il superamento della stessa) non è classificata come T3 ma come T2.

Nota 3): Una micrometastasi linfonodale in un solo linfonodo può essere categorizzata come pNmi

4.2. Classificazione istologica del carcinoma prostatico

La classificazione di riferimento per individuare gli istotipi di neoplasia della prostata è quella indicata dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO) nel 2016³.

Neoplasie ghiandolari

- Neoplasia prostatica intraepiteliale di alto grado
- Carcinoma intraduttale
- Adenocarcinoma tipo acinare
 - Atrofico
 - Pseudoiperplastico
 - Microcistico
 - A cellule schiumose
 - Mucinoso (colloide)
 - A cellule ad anello con castone
 - Pleomorfo a cellule giganti
 - Sarcomatoide
 - Cribriforme
 - Duttale

Neoplasie squamose*

- Carcinoma adenosquamoso
- Carcinoma squamoso

Tumori neuroendocrini*

- Adenocarcinoma acinare con differenziazione neuroendocrina
- Tumore neuroendocrino bene differenziato
- Carcinoma neuroendocrino a piccole cellule
- Carcinoma neuroendocrino a grandi cellule

Carcinoma a cellule transizionali*

Tumori dello stroma prostatico e tumori mesenchimali*

*La stadiazione TNM non deve essere applicata a questi istotipi

La neoplasia prostatica intraepiteliale di alto grado (HG-PIN) è una lesione precancerosa costituita da una proliferazione cellulare all'interno dei dotti e degli acini della prostata. La probabilità di riscontro di cancro dopo diagnosi di un singolo focolaio di HG-PIN è 20% e quindi simile a quello della prostata normale mentre sale al 30% in caso di focolai multipli. Inoltre la maggior parte dei tumori insorti dopo diagnosi di HG-PIN ricade nel gruppo a basso rischio. Ne deriva che in caso di un singolo focolaio di HG-PIN diagnosticato su biopsia non sia necessario ripetere le biopsie mentre in caso di focolai multipli sia indicato solo un monitoraggio clinico e radiologico⁴.

La proliferazione microacinare atipica (atypical small acinar proliferation, ASAP) è caratterizzata da piccoli gruppi di acini atipici sospetti ma insufficienti per una diagnosi definitiva di carcinoma⁵. La probabilità che un paziente con una diagnosi di ASAP possa avere effettivamente un cancro è di circa il 40% e la metà di essi ricade nel gruppo a rischio intermedio o alto. Pertanto, per i pazienti che abbiano ricevuto

una diagnosi di ASAP si può riconsiderare una re-biopsia con un campionamento particolare della zona sospetta⁴.

Il carcinoma intraduttale (IDC-P) è una proliferazione epiteliale neoplastica intra-acinare /intra-tubulare che ha gli stessi aspetti della neoplasia prostatica intraepiteliale di alto grado (HG-PIN) ma mostra una atipia citologica/architetture maggiore, tipicamente associata all'adenocarcinoma di alto grado e di alto stadio. Il carcinoma intraduttale è associato ad una prognosi peggiore del tumore⁶. Il carcinoma intraduttale è una lesione diversa dalla neoplasia prostatica intraepiteliale ad alto grado (HG-PIN) dal punto di vista istologico e molecolare⁷. Le lesioni che mostrano un'atipia maggiore rispetto alla HG-PIN ma che al contempo non raggiungono i criteri del IDC-P rientrano nel concetto di Proliferazione Intraduttale Atipica (AIP) e richiedono la ripetizione di ulteriori prelievi⁸.

4.2.1 Immunofenotipo del carcinoma prostatico

I markers immunofenotipici di carcinoma prostatico più comunemente utilizzati sono il PSA, la racemasi (AMACR) e NKX3.⁹ Quest'ultimo antigene è particolarmente utile nella diagnosi differenziale col carcinoma uroteliale e nelle metastasi per confermare l'origine prostatica¹⁰. Una immunocolorazione doppia o tripla comprendente la citocheratina ad alto peso molecolare (34betaE12), p63 e racemasi è utile per la valutazione dello strato basale nella diagnosi di lesioni dubbie per infiltrazione e in tutti i tipi di proliferazioni intraduttali e di ASAP¹¹.

4.2.2 Grado Istologico del carcinoma prostatico

Il sistema originale di gradazione di Gleason (da 1 a 5 gradi) e lo score di Gleason (con punteggio da 2 a 10) creato per rappresentare l'eterogeneità delle neoplasie prostatiche, sono stati modificati nel 2005 e nel 2014 dalla *International Society of Urological Pathology* (ISUP) eliminando i gradi 1 e 2 e gli score da 2 a 5¹²⁻¹³. Il punteggio viene assegnato in base all'aspetto strutturale più rappresentato (grado primario) e al secondo più rappresentato o al più alto dei meno rappresentati (grado secondario) nella neoplasia. Quando non esiste un grado secondario si deve raddoppiare il grado primario per ottenere il Gleason score. Dopo tale aggiornamento lo score minimo diagnosticabile è divenuto 3+3=6¹²⁻¹³.

Nei campioni di prostatectomia radicale, ma non nelle biopsie o nei frammenti tissutali ottenuti mediante TURP, la presenza di una componente minoritaria di grado 5 in meno del 5% della neoplasia viene indicata come componente minoritaria di Grado 5¹⁴.

Nel 2014 l'ISUP ha introdotto il sistema dei gruppi di grado (Grade Group, GG) per semplificare il sistema di gradazione del carcinoma prostatico e renderlo più comprensibile a medici e pazienti¹⁵. Il sistema dei gruppi di grado ha allineato la gradazione del carcinoma prostatico a quella di altri tumori con il grado più basso identificato con il gruppo 1; inoltre ha permesso una migliore distinzione tra le neoplasie con score di Gleason 3+4 e 4+3 che in precedenza condividevano il medesimo score 7. Le modificazioni proposte dall'ISUP nel 2014 sono state recepite nel libro blu della WHO 2016³.

I gruppi di grado sono i seguenti:

- **Gruppo di Grado 1** (ex score di Gleason 3+3=6 e inferiori): gli acini neoplastici sono bene distinti tra loro
- **Gruppo di Grado 2** (ex score di Gleason 3+4=7): presenza di acini neoplastici ben distinti con una quota di ghiandole micro-acinari confluenti, mal definibili, con lume ghiandolare scarsamente formato o cribriformi <50%.
- **Gruppo di Grado 3** (ex score di Gleason 4+3=7): presenza di ghiandole micro-acinari confluenti, mal definibili, con lume ghiandolare scarsamente formato o glomeruloidi o cribriformi >50%.
- **Gruppo di Grado 4** (ex score di Gleason 4+4=8 e 3+5=8): presenza esclusiva di ghiandole micro-acinari confluenti, mal definibili, con lume ghiandolare scarsamente formato o glomeruloidi o cribriformi oppure combinazione di acini bene distinti e di una popolazione di cellule singole o solida o con necrosi comedonica.

- **Gruppo di Grado 5** (ex score di Gleason 4+5=9, 5+4=9 e 5+5=10): presenza di una commistione variabile di ghiandole micro-acinari confluenti, mal definibili, con lume ghiandolare scarsamente formato o cribriformi e di una popolazione di cellule singole o solida o con necrosi comedonica.

L'impatto prognostico dei gruppi di grado è stato validato in uno studio multi-istituzionale comprendente 20.000 prostatectomie radicali, 16.000 agobiopsie prostatiche e 5.000 agobiopsie prostatiche in pazienti poi sottoposti a trattamento radioterapico¹⁶. Inoltre sono state osservate correlazioni genomiche e ottenuti dati di biologia molecolare a sostegno di questa differenziazione in gruppi prognostici¹⁷.

Il valore prognostico di questa classificazione è tale per cui nel libro blu della WHO 2016 si raccomanda di riportare sempre il gruppo di grado (Grade Group) insieme al grado di Gleason modificato secondo ISUP 2014¹⁸⁻²¹. Come si evince dalla classificazione, lo score di Gleason inferiore o uguale a 6 indica il gruppo di grado 1, a prognosi eccellente; per questo motivo, in considerazione anche di quelli che sono altri fattori come il valore del PSA, le neoplasie appartenenti a questo gruppo possono essere candidate alla sorveglianza attiva (vedi paragrafo 7.2.2).

4.3. Il referto istologico: le agobiopsie prostatiche e la prostatectomia

4.3.1. Agobiopsie prostatiche

La diagnosi di carcinoma prostatico si basa sull'esame istologico. Le informazioni riportate nel referto patologico sono estremamente importanti per definire le prospettive terapeutiche e la prognosi del paziente. Le biopsie prostatiche devono essere sottomesse all'esame istologico fino ad un massimo di tre frustoli per blocchetto istologico e comunque devono poter essere distinte per sede al momento della diagnosi²².

Nel referto è auspicabile utilizzare un dataset minimo di nomenclature comprendente le seguenti diciture²³:

- Non diagnostico, se nella biopsia non è presente tessuto prostatico
- Benigno/negativo per malignità
- Infiammazione acuta
- Infiammazione granulomatosa
- PIN alto grado
- PIN alto grado con ghiandole atipiche sospette per carcinoma
- Proliferazione microacinare atipica (ASAP)
- Adenocarcinoma
- Carcinoma intraduttale

4.3.2 Referto dei casi positivi per neoplasia

Il patologo assegna un Gleason score individuale per ciascun prelievo ago-biottico (tenendo conto della sede di ciascuno di essi) mentre una valutazione del Gleason complessivo può essere inserita nel referto finale o di sintesi.

Se biopsie multiple vengono eseguite su singole lesioni evidenziate alla RM è possibile attribuire a tali lesioni un unico Score di Gleason o Gruppo di Grado come se fossero una unica biopsia.

Se il gruppo di grado delle biopsie eseguite su più lesioni evidenziate alla RM o eseguite sistematicamente è differente, è possibile fornire uno score complessivo alla fine del referto che tenga conto di tutte le biopsie/lesioni positive.

Nel report patologico devono essere riportati il numero delle agobiopsie con tumore.

Il referto deve riportare in modo esauriente le seguenti informazioni per consentire il calcolo dei nomogrammi clinici²⁴⁻²⁵:

- Sede della neoplasia

- Istotipo della neoplasia
- Grado della neoplasia (Score di Gleason e Gruppo di Grado)
- Estensione della neoplasia per sede di prelievo, fornita come dimensione in mm e/o percentuale di coinvolgimento del frustolo biotico
- Presenza di estensione extra-prostatica, invasione peri-neurale, invasione vascolare, invasione delle vescichette seminali
- Presenza di carcinoma intraduttale. Se isolata, è necessario inserire nel referto istologico un commento riguardo all'associazione tra carcinoma intraduttale e carcinoma prostatico di alto grado adiacente.
- Percentuale di grado di Gleason 4 nei gruppi di grado 2 (3+4) e 3 (4+3) per l'importante valore prognostico negativo che assume questo tipo di grado di Gleason¹⁴. La percentuale deve essere indicata come decimo di percentuale (10%, 20%, ecc...)²⁶.
- Tipo di patologia benigna (flogosi, atrofia, iperplasia stromale) presente nelle biopsie target benigne eseguite su noduli positivi alla RM.

4.3.3 Indicazioni generali riguardanti il grado.

- Gleason score <6 non deve essere refertato nelle biopsie.
- La presenza di architettura cribriforme o glomeruloide deve essere considerata sempre grado di Gleason 4.
- Il carcinoma mucinoso della prostata è graduato secondo il pattern di crescita osservato e non deve essere graduato d'ufficio come grado 4.
- Al carcinoma neuroendocrino a piccole cellule non deve essere assegnato un Gleason score.
- All'adenocarcinoma pseudoiperplastico deve essere assegnato uno score di Gleason 3+3=6, gruppo di grado 1.
- La presenza di una componente ad alto grado in biopsia deve essere sempre indicata e incorporata nello score come grado secondario e non terziario, indipendentemente dalla sua estensione. Es. 97% di grado 4 e 3% di grado 5 : Score di Gleason 4+5=9, gruppo di grado 5

4.3.4. Prostatectomia

Nel referto patologico dei campioni di prostatectomia devono essere comprese tutte quelle informazioni che possano avere importanza per le scelte terapeutiche successive e per definire la prognosi del paziente²⁷.

Il campione di prostatectomia radicale deve essere sottomesso in toto all'esame istologico con o senza l'ausilio di macrosezioni, in modo da consentire la localizzazione e la valutazione di tutti i noduli neoplastici presenti. I margini di escissione devono essere marcati con inchiostro con uno o più colori e i lobi e le porzioni anteriori e posteriori della ghiandola devono essere bene identificabili. I margini apicali e basali e le vescichette seminali devono essere sottomessi separatamente. I prelievi delle vescichette seminali devono comprendere anche l'inserzione nel tessuto prostatico.

Il referto istologico della prostatectomia radicale deve includere le seguenti informazioni e dovrebbe essere auspicabilmente strutturato:

1 - Tipo istologico della neoplasia

- La classificazione istologica della neoplasia deve essere riportata in accordo con quella indicata dalla WHO 2016³.

- In oltre il 90% dei casi si tratta di adenocarcinoma di tipo acinare, ma possono osservarsi varianti dello stesso, anche in maniera combinata, che devono essere segnalate. Queste varianti, infatti, possono implicare risvolti clinici diversi.

2 - Grado istologico della neoplasia

Le neoplasie vanno gradate con lo score di Gleason e il gruppo di grado secondo ISUP¹⁵.

- Quando siano identificati più di un nodulo tumorale, può essere riportato separatamente il grado di Gleason per ogni singolo tumore, oppure può essere riportato solo il grado del nodulo maggiore (dominante). Occasionalmente può verificarsi che il nodulo dominante in volume non sia il peggiore per differenziazione: in questo caso si deve dar conto anche della lesione di maggiore grado per quanto piccola.
- Il grado di Gleason terziario deve essere utilizzato solo nei gruppi di grado 2 e 3 (score di Gleason 3+4 e 4+3) e solo se è presente una componente di grado 5 <5%. Se la componente di grado 5 è >5% il grado 5 viene considerato come secondario^{14,27}.
- La presenza di carcinoma intraduttale o di carcinoma cribriforme e la percentuale di grado di Gleason 4 o 5 dovrebbe essere sempre riportata²⁸.
- Nei pazienti che siano stati trattati con ormonoterapia preoperatoria (neoadiuvante) non sono attendibili né il Gleason score né il gruppo di grado²⁸.

3 - Stadio patologico della neoplasia.

- L'estensione extraprostatica (EPE) descrive l'estensione tumorale nei tessuti molli extraprostatici²⁷.
- L'EPE è considerata tale quando si accerti l'invasione del grasso periprostatico.
- Nell'apice, la presenza di neoplasia frammista a tessuto muscolare non deve essere considerata come EPE e quindi considerata stadio T2.
- L'invasione microscopica del collo vescicale deve essere considerata EPE e quindi stadio T3.
- La quantità di EPE osservata ha un'importanza prognostica; pertanto, quando questa sia uguale o inferiore a due campi microscopici ad alto ingrandimento (40x), è definita come focale; quando è superiore, deve essere definita come non focale o estesa.
- Il numero di linfonodi totali ed il numero di linfonodi metastatici dovrebbe essere riportato sempre. La dimensione dei depositi metastatici e la presenza di estensione extra-linfonodale sono opzionali.

4. Margini chirurgici

- La presenza di margini "positivi" per neoplasia rappresenta un fattore prognostico negativo²⁹.
- I margini chirurgici devono essere considerati negativi anche se la neoplasia si porta in prossimità ma non raggiunge il margine inchiostrato con la china.
- La presenza di margini "positivi" non deve essere considerata come EPE.
- La sede di infiltrazione dei margini deve essere documentata e quantificata (preferibilmente misurata in millimetri oppure indicata come "focale" o "estesa")²⁷.

Bibliografia

1. Epstein JI, Magi-Galluzzi C, Zhou M, Cubilla AL. AFIP Atlas of tumor pathology, Series 5. Tumors of the prostate gland, seminal vesicles, penis and scrotum. American Registry of Pathology (ARP) Press, Arlington, VA; 2020.
2. Brierley JD, Gospodariwicz M, Wittekind C. TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. In: Wiley-Blackwell, ed. 8th ed; 2017.

3. Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, et al., The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part B: Prostate and Bladder Tumours. *Eur Urol* 2016; 70(1): 106-19.
4. Tosoian JJ, Alam R, Ball MW, Carter HB, Epstein JI. Managing high-grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN) and atypical glands on prostate biopsy. *Nat Rev Urol*. 2018 Jan;15(1):55-66.
5. Epstein JI, Herawi M. Prostate needle biopsies containing prostatic intraepithelial neoplasia or atypical foci suspicious for carcinoma: implications for patient care. *J Urol* 2006; 175(3 Pt 1): 820-34.
6. Montironi R, Zhou M, Magi-Galluzzi C, Epstein JI. Features and Prognostic Significance of Intraductal Carcinoma of the Prostate. *Eur Urol Oncol*. 2018 May;1(1):21-28
7. Khani F, Wobker SE, Hicks JL, et al., Intraductal Carcinoma of the Prostate in the Absence of High Grade Invasive Carcinoma Represents a Molecularly Distinct Type of in situ Carcinoma Enriched with Oncogenic Driver Mutations. *J Pathol*. 2019 Apr 16
8. Shah RB, Nguyen JK, Przybycin CG, et al., Atypical Intraductal Proliferation Detected in Prostate Needle Biopsy is a Marker of Unsourced Intraductal Carcinoma and Other Adverse Pathological Features. *Histopathology*. 2019 Apr 23
9. Epstein JI, Egevad L, Humphrey PA, Montironi R. Best practices recommendations in the application of immunohistochemistry in the prostate: report from the International Society of Urologic Pathology consensus conference. *Am J Surg Pathol* 2014;38: e6–19.
10. Gurel B, Ali TZ, Montgomery EA, et al. NKX3.1 as a marker of prostatic origin in metastatic tumors. *Am J Surg Pathol* 2010;34:1097–105.
11. Magi-Galluzzi C. Prostate cancer: diagnostic criteria and role of immunohistochemistry. *Mod Pathol*. 2018 Jan;31(S1):S12-21.
12. Montironi R, Mazzuccheli R, Scarpelli M, et al., Gleason grading of prostate cancer in needle biopsies or radical prostatectomy specimens: contemporary approach, current clinical significance and sources of pathology discrepancies. *BJU Int* 2005; 95(8): 1146-52.
13. Epstein JI, Allsbrook WC, Jr., Amin MB, Egevad LL. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *The American journal of surgical pathology* 2005; 29(9): 1228-42.
14. Epstein JI, Amin MB, Fine SW, et al. The 2019 Genitourinary Pathology Society (GUPS) White Paper on Contemporary Grading of Prostate Cancer. *Arch Pathol Lab Med*. 2021 Apr 1;145(4):461-493.
15. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, et al., The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *The American journal of surgical pathology* 2016; 40(2): 244-52.
16. Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjoberg DD, et al. A contemporary prostate cancer grading system: a validated alternative to the Gleason score. *Eur Urol* 2016;69:428–35.
17. Rubin MA, Girelli G, Demichelis F. Genomic correlates to the newly proposed grading prognostic groups for prostate cancer. *Eur Urol* 2016;69:557–60.
18. Loeb S, Folkvaljon Y, Robinson D, et al. Evaluation of the 2015 Gleason Grade Groups in a Nationwide Population-based Cohort. *Eur Urol*. 2016 Jun;69(6):1135-41
19. Ham WS, Chalfin HJ, Feng Z, et al, New Prostate Cancer Grading System Predicts Long-term Survival Following Surgery for Gleason Score 8-10 Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2017 Jun;71(6):907-912
20. Pierorazio PM, Walsh PC, Partin AW, Epstein JI. Prognostic Gleason grade grouping: data based on the modified Gleason scoring system. *BJU Int*. 2013 May;111(5):753-60
21. Mathieu R, Moschini M, Beyer B, et al, Prognostic value of the new Grade Groups in Prostate Cancer: a multi-institutional European validation study. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2017 Jun;20(2):197-202
22. Van der Kwast T, Bubendorf L, Mazerolles C, et al. Pathology Committee of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). Guidelines on processing and reporting of prostate biopsies: the 2013 update of the pathology committee of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). *Virchows Arch*. 2013 Sep;463(3):367-77.

23. Definitions of terms, processes and a minimum dataset for transperineal prostate biopsies: a standardization approach of the Ginsburg Study Group for Enhanced Prostate Diagnostics. *BJU Int*, 2013. 112: 568.
24. Freedland SJ, Aronson WJ, Terris MK, et al. The percentage of prostate needle biopsy cores with carcinoma from the more involved side of the biopsy as a predictor of prostate specific antigen recurrence after radical prostatectomy: results from the Shared Equal Access Regional Cancer Hospital (SEARCH) database. *Cancer* 2003; 98(11): 2344-50.
25. Naya Y, Slaton JW, Troncoso P, et al. Tumor length and location of cancer on biopsy predict for side specific extraprostatic cancer extension. *J Urol* 2004; 171(3): 1093-7.
26. Dean LW, Assel M, Sjoberg DD, et al. Clinical usefulness of total length of Gleason pattern 4 on biopsy in men with grade group 2 prostate cancer. *J Urol*. 2019;201(1):77–82.
27. Magi-Galluzzi C, Evans AJ, Delahunt B, et al. ISUP Prostate Cancer Group. International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 3: extraprostatic extension, lymphovascular invasion and locally advanced disease. *Mod Pathol*. 2011 Jan;24(1):26-38.
28. van Leenders GJLH, van der Kwast TH, Grignon DJ, et al. ISUP Grading Workshop Panel Members. The 2019 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2020 Aug;44(8):e87-e99.
29. Tan PH, Cheng L, Srigley JR, et al. International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 5: surgical margins. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc* 2011; 24(1): 48-57.

5.0 Diagnosi

La diagnosi di carcinoma prostatico si basa essenzialmente sulle seguenti indagini:

- Esplorazione rettale
- Dosaggio del PSA
- Tecniche di immagini
- Agobiopsia prostatica

5.1. esplorazione rettale

L'esplorazione rettale (ER) deve costituire il primo approccio diagnostico al paziente che presenti sintomatologia riferibile ad una possibile patologia prostatica. Dato che il carcinoma prostatico insorge in oltre il 70% dei casi a livello della porzione periferica della ghiandola, il nodulo neoplastico può essere rilevato già con la semplice palpazione. In particolare, ciò risulta più agevole quando la lesione presenta un volume di 0,2 mL o maggiore. Circa il 18% delle neoplasie prostatiche sono rilevate dalla sola ER, a prescindere dai valori di PSA¹. Un sospetto palpatorio all'ER, associato ad un PSA >2 ng/ml, presenta un valore predittivo positivo tra il 5 e il 30%². Un'ER quantomeno "dubbia" è inoltre associata ad un aumento del rischio di malattia ad elevato Gleason score e porta quindi a prendere in considerazione l'esecuzione della biopsia prostatica^{2,3}. **Sebbene indispensabile nella valutazione del paziente, l'ER non può essere utilizzata singolarmente come unica metodica diagnostica, in quanto presenta bassi livelli di sensibilità (valore predittivo positivo) e specificità.**

In grandi casistiche di pazienti è stato evidenziato che l'ER fallisce la diagnosi di tumore in circa la metà dei casi, in quanto non vi è una corrispondenza dimostrata fra un'alterazione palpatoria e la presenza di tumore in tale sede^{4,5}.

Bibliografia

1. Richie JP, Catalona WJ, Ahmann FR, et al. Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. *Urology* 1993; 42(4): 365-74.
2. Carvalhal GF, Smith DS, Mager DE, et al., Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng./ml. or less. *J Urol* 1999; 161(3): 835-9.
3. Okotie OT, Roehl KA, Han M, Loeb S, Gashti SN, Catalona WJ. Characteristics of prostate cancer detected by digital rectal examination only. *Urology* 2007; 70(6): 1117-20.
4. Mettlin C, Lee F, Drago J, Murphy GP. The American Cancer Society National Prostate Cancer Detection Project. Findings on the detection of early prostate cancer in 2425 men. *Cancer* 1991; 67(12): 2949-58.
5. 1989 survey of physicians' attitudes and practices in early cancer detection. *CA Cancer J Clin* 1990; 40(2): 77-101.

5.2 Dosaggio dell'antigene prostatico specifico (PSA)

Il PSA è una glicoproteina prodotta principalmente dal tessuto ghiandolare prostatico¹ secreta nel liquido seminale e rilasciata nel sangue solo in quantità minime in condizioni fisiologiche. Il sovvertimento della normale istoarchitettura prostatica in caso di patologia benigna o maligna della prostata, determina un incremento dei livelli ematici di PSA, che deve essere pertanto considerato un marcatore di patologia prostatica.

5.2.1. Metodo di dosaggio

Il PSA è presente in circolo sia in forma libera che coniugato a inibitori enzimatici. I metodi immunometrici di dosaggio del PSA totale misurano una miscela di isoforme rappresentate dal PSA libero e da parte di quello legato. L'uso di uno standard internazionale di riferimento (WHO 96/670) ha migliorato la confrontabilità fra i metodi¹ ma può comportare una sottostima sistematica dei valori di PSA rispetto ai metodi commerciali calibrati verso il metodo Hybritech utilizzati prima dell'introduzione dello standard WHO conseguente². Una intrinseca variabilità legata al metodo è stata peraltro segnalata anche fra metodi calibrati con lo standard WHO 96/670³.

Oltre al PSA totale è possibile misurare nel sangue anche la concentrazione della frazione libera. Diversamente dal PSA totale, nel caso del dosaggio del PSA libero l'adozione dello standard WHO non sembra migliorare significativamente la confrontabilità fra risultati ottenuti con metodi differenti. Il risultato della determinazione del PSA libero dovrebbe essere quindi considerato metodo-dipendente. Nella valutazione del rapporto PSA libero/PSA totale vanno pertanto considerati i metodi usati per entrambi i dosaggi (PSA libero e PSA totale) e il tipo di standardizzazione utilizzato in ciascuno⁴. Il PSA libero è costituito da una miscela di molecole diverse, che comprendono BPSA, iPSA e proPSA. BPSA e iPSA sarebbero prevalentemente espressi dal tessuto prostatico benigno, mentre il proPSA è più frequentemente associato con il carcinoma della prostata⁵. Sono state identificate e studiate tre forme troncate di proPSA, il [-2]proPSA, il [-4]proPSA e il [-5,-7]proPSA⁵. Fra queste, il [-2]proPSA rappresenta la forma più stabile ed è stato diffusamente studiato sia come test individuale che combinato in algoritmi con il PSA totale e il PSA libero⁶. Il risultato del [-2]proPSA può essere espresso sia come percentuale rispetto al PSA libero, sia attraverso un indice denominato Prostate Health Index (phi), calcolato mediante un algoritmo che include anche PSA totale e PSA libero⁷.

Infine, è necessario ricordare che la stabilità delle diverse isoforme del PSA è condizionata dalle modalità di trattamento e conservazione del campione ematico. Le variazioni indotte nella fase pre-analitica possono essere di segno diverso per le diverse isoforme. Ad esempio, nel siero la concentrazione di [-2]proPSA tende ad aumentare nel tempo, mentre quella del PSA libero tende a ridursi, compromettendo il calcolo del phi se il campione biologico non viene trattato in modo adeguato⁷. Pertanto, l'accuratezza del risultato può essere garantita solo da un trattamento e una conservazione appropriata del campione ematico.

Dal punto di vista operativo sono comunemente accettate le seguenti indicazioni:

- **effettuare i dosaggi di PSA totale e del PSA libero sempre con lo stesso metodo e possibilmente nello stesso laboratorio per il monitoraggio del singolo paziente;**
- **il laboratorio dovrebbe sempre indicare quale metodica viene utilizzata per la determinazione del PSA totale e del PSA libero, fornendo le informazioni necessarie a identificare esattamente il metodo commerciale utilizzato;**
- **il laboratorio dovrebbe sempre indicare quale calibratore viene utilizzato (WHO 96/670, altro);**
- **in caso di adozione di uno standard diverso da quello precedentemente in uso, il laboratorio dovrebbe valutare con i clinici di riferimento l'eventuale aggiustamento del livello di cut-off;**
- **il laboratorio dovrebbe sempre indicare quando il metodo viene cambiato, segnalandolo nel referto per un periodo adeguato;**
- **in caso di cambio del metodo di determinazione, il laboratorio dovrebbe valutare con i clinici di riferimento eventuali procedure per allineare i risultati storici con quelli attuali;**
- **il laboratorio dovrebbe predisporre istruzioni per la gestione ottimale della fase pre-analitica e vigilare sulla corretta applicazione delle stesse.**

Il PSA può essere elevato in circolo non solo in presenza del cancro della prostata, ma anche in condizioni fisiologiche (es. eiaculazione recente, attività fisica intensa), in caso di patologia benigna (es. ipertrofia prostatica, prostatite, infarto prostatico, ritenzione urinaria), nonché dopo l'esecuzione di alcune manovre diagnostiche, quali la cistoscopia o la biopsia prostatica. Mentre l'effetto dell'esplorazione rettale sembra limitato e prevalentemente ristretto ai casi con PSA > 10 ng/mL; quando tuttavia si intenda valutare le variazioni del PSA indotte da un determinato trattamento, è raccomandabile eseguire il prelievo per il PSA prima dell'esplorazione rettale, o almeno 24 ore dopo la manovra.

Per contro, i livelli di PSA possono diminuire in circolo in seguito all'impiego di inibitori della 5- α -reduttasi (Finasteride, Dutasteride). Nel caso della Finasteride viene riportato un decremento medio intorno al 50% dopo circa 6 mesi di trattamento, tanto che è stata proposta la regola di moltiplicare per 2 il valore di PSA per conoscere quale sarebbe il livello del biomarcatore in assenza di trattamento; **questo approccio (regola del moltiplicare per 2) è fortemente discutibile, in quanto sono state descritte ampie variazioni individuali dell'effetto della Finasteride sul PSA⁸.** Anche nel caso della Dutasteride sono descritte riduzioni significative del PSA circolante (intorno al 40-60% del valore basale dopo almeno 6 mesi di trattamento). Altri studi dimostrano che la somministrazione della Dutasteride non riduce il valore diagnostico di un incremento del PSA, anche in pazienti monitorati dopo una prima biopsia negativa⁹.

- **Se si intende monitorare con il PSA pazienti da trattare con inibitori della 5- α -reduttasi, è pratica comune eseguire un prelievo basale per la determinazione del marcatore prima dell'inizio del trattamento.**

5.2.2. Accuratezza diagnostica del PSA e dei "derivati" del PSA

Il PSA è generalmente valutato in riferimento a un valore soglia positivo/negativo (cut-off) calcolato sulla base della distribuzione del marcatore nei soggetti normali. **Il valore soglia tradizionalmente utilizzato di 4 ng/mL deve essere considerato convenzionale ed è caratterizzato da un basso valore predittivo, sia positivo che negativo.** Infatti, esiste un'ampia sovrapposizione fra soggetti con neoplasia confinata all'organo e soggetti con ipertrofia prostatica, che presentano spesso valori compresi fra 4 e 10 ng/mL. Per contro, circa il 20% dei pazienti con neoplasia confinata all'organo presenta valori di PSA inferiori a 3 ng/mL¹⁰.

Oggi la posizione della comunità scientifica sul cut-off del PSA da utilizzare per orientare alla biopsia è variabile¹¹; alcune linee guida fanno ancora riferimento al valore di 4 ng/mL per il quale esiste una estesa letteratura; altri documenti suggeriscono di utilizzare valori soglia più bassi (3.0 o 2.5 ng/mL) allo scopo di aumentare la sensibilità per i tumori iniziali. Ancora dibattuto l'uso di cut-off differenziati per età, che possono essere considerati¹², ma non raccomandati per decisioni cliniche¹³.

La maggior parte delle linee guida¹¹ concordano sui seguenti punti:

- **il PSA non può essere considerato l'unico criterio per decidere se fare o meno la biopsia;**
- **la scelta di fare la biopsia deve basarsi sul sospetto clinico ricavato dalla esplorazione rettale e/o dal PSA integrati con informazioni cliniche aggiuntive (compresa la RM quando indicata) e con la valutazione di eventuali fattori di rischio;**
- **un singolo valore elevato di PSA non dovrebbe comunque indurre subito a decisioni cliniche, ma dovrebbe essere confermato da una nuova rilevazione dopo alcune settimane.**

Fra gli approcci impiegati per migliorare l'accuratezza diagnostica del PSA sono di interesse la **PSA velocity**, la **PSA density** e il **rapporto PSA libero/totale**, chiamati convenzionalmente "**derivati del PSA**". La **PSA velocity** esprime il tasso di incremento del PSA nel tempo e avrebbe la capacità di predire l'insorgenza del cancro con significativo anticipo diagnostico rispetto al superamento del valore soglia¹⁴ e sarebbe anche un potenziale indicatore di aggressività della neoplasia¹⁵. Tuttavia, altre evidenze non confermano il valore diagnostico né il significato prognostico della **PSA velocity**^{16,17}. I differenti risultati riportati in letteratura sulla **PSA velocity** sono almeno in parte dovuti alla mancanza di standardizzazione delle numerose variabili che possono influenzare il risultato della **PSA velocity** (il livello iniziale di PSA, i criteri usati per la diagnosi, il disegno dello studio, la lunghezza del periodo di osservazione, l'intervallo fra i prelievi, la variabilità spontanea del PSA, l'algoritmo di calcolo)¹⁸. Conseguentemente, la posizione delle indicazioni delle linee guida su questa variabile è in parte contraddittoria^{11,19-22}. I dati di recenti revisioni e meta-analisi confermano la conflittualità dei risultati pubblicati dai diversi studi primari e portano a concludere che non c'è ancora chiara evidenza per supportare l'impiego della **PSA velocity** nella pratica clinica in fase diagnostica o di valutazione del rischio²³.

La **PSA density (PSAD)** esprime il rapporto tra PSA circolante e dimensioni della ghiandola misurate ecograficamente e si basa sull'osservazione che la quantità di PSA prodotto e rilasciato in circolo per grammo di tessuto ghiandolare è molto superiore nel cancro rispetto all'ipertrofia prostatica²⁴. Numerose evidenze mostrano che la PSAD ha un'accuratezza diagnostica migliore del PSA totale e ha performance simili al rapporto PSA libero/totale nei casi con PSA totale fra 4 e 10 ng/mL. Va sottolineato che nei pazienti con PSA totale basso (es. fra 2 e 4 ng/mL), nei quali la determinazione del PSA libero può essere meno precisa, la PSAD ha un'accuratezza diagnostica migliore del rapporto PSA libero/totale²⁵. Inoltre, recenti revisioni sistematiche hanno evidenziato il ruolo della PSAD come fattore predittivo significativo di progressione istologica durante la sorveglianza attiva²⁶ e come indicatore di ridotto rischio di malattia aggressiva in casi con RM dubbia. Sulla base delle evidenze disponibili, i pazienti classificati come PI-RADS 3 si trovano in un'area di incertezza diagnostica, e possono essere inviati alla biopsia oppure sottoposti a ulteriore monitoraggio. Nei casi con risonanza magnetica prebiopsia negativa o dubbia, un valore di PSAD inferiore a 0,15 ng/ml/ml sembra il parametro più efficace per identificare gli uomini con minor probabilità di avere un cancro alla prostata clinicamente significativo che potrebbero quindi evitare la biopsia^{27,28}.

Il **rapporto PSA libero/totale** è stato ampiamente studiato e viene diffusamente usato nella pratica clinica. Il valore di cut-off ottimale al di sotto del quale una biopsia dovrebbe essere effettuata, tuttavia, non è ancora condiviso. La revisione della letteratura ha inoltre ridimensionato il valore del rapporto PSA libero/totale, che manterrebbe una buona capacità discriminante per la neoplasia solo nei suoi valori estremi (quando inferiore al 7% nei casi con PSA totale fra 4 e 10 ng/mL), risultando quindi potenzialmente utile in una percentuale ridotta di pazienti²⁹.

La posizione delle linee guida sull'utilizzo del rapporto PSA libero/totale¹¹ si può riassumere nei seguenti punti:

- **il rapporto PSA libero/totale può essere preso in considerazione nei casi in cui si desideri meglio definire la probabilità di neoplasia prima della biopsia iniziale, ma le evidenze sono ancora insufficienti per formulare specifiche raccomandazioni di pratica clinica;**
- **la determinazione del PSA libero dovrebbe essere comunque limitata ai casi con PSA totale compreso fra 2 e 10 ng/mL;**

- **il rapporto PSA libero/totale ha valore esclusivamente in fase diagnostica e non trova applicazione nella stadiazione, nel follow-up dopo la terapia primaria e nel monitoraggio della terapia per la malattia avanzata.**

5.2.3 Altri marcatori

Numerosi marcatori sono stati identificati con l'obiettivo di migliorare l'accuratezza diagnostica di PSA e derivati; alcuni di essi appartengono alla famiglia delle callicreine ([−2]proPSA, 4Kscore), altri sono rappresentati da alterazioni molecolari (Prostate CancerAntigen 3, TMPRSS:ERG)³⁰⁻³³.

5.2.3.1 Marcatori della famiglia delle callicreine.

[−2]proPSA e Prostate Health Index (phi). Nelle ultime due decadi sono state studiate numerose isoforme di PSA, alcune delle quali mostrerebbero un'elevata specificità per il carcinoma della prostata. Fra esse la più estesamente valutata è il [−2]proPSA^{4-6,34-36}. Il risultato del [−2]proPSA è comunemente espresso attraverso un indice denominato Prostate Health Index (phi), calcolato mediante un algoritmo che include PSA totale e PSA libero⁶. I risultati dei diversi studi sul [−2]proPSA, complessivamente considerati, portano a concludere che il [−2]proPSA, e in particolare il phi, hanno una migliore performance diagnostica nei casi con PSA fra 2 e 10 ng/mL rispetto ai derivati del PSA e al rapporto PSA libero/totale^{34,35}. Inoltre, alcuni studi mostrano un'associazione fra il [−2]proPSA e l'aggressività della malattia³⁶. Nel 2015 sono stati però pubblicati i risultati di un Health Technology Assessment condotto nel Regno Unito sull'efficacia clinica e sul rapporto costo/efficacia di phi e PCA3. La valutazione, condotta sulla base della revisione sistematica della letteratura esistente, ha mostrato che l'aggiunta di phi o PCA3 a PSA, valutazione clinica e imaging con risonanza magnetica non migliora l'accuratezza diagnostica per il carcinoma della prostata, e conclude che phi e PCA3 non hanno un rapporto costo-efficacia vantaggioso in tale contesto di valutazione³⁷. Una successiva revisione sistematica conferma queste conclusioni mostrando come il [−2]proPSA possa aiutare a identificare gli uomini a maggior rischio di avere un cancro della prostata, ma la accuratezza diagnostica del test rimane ancora incerta e il livello di evidenza disponibile non permette di affermare che l'uso del [−2]proPSA abbia una reale utilità clinica³⁸. Per contro, due successivi studi osservazionali basati sulla pratica clinica condotti negli USA portano a conclusioni di segno opposto. Uno studio basato sulla pratica condotto in ambito ospedaliero ha mostrato che l'uso del phi porta a una significativa riduzione del 9% del tasso di biopsie; tale riduzione si è verificata nel pool dei casi con biopsia negativa o con neoplasie a basso grado, in quanto il tasso di neoplasie ad alto grado identificate è rimasto invariato³⁹. Uno secondo studio basato sulla pratica, ma condotto in uno scenario ambulatoriale, ha confermato che l'uso del phi ha significativamente ridotto il ricorso alla biopsia in uomini con PSA fra 4 e 10 ng/mL (−24% in confronto con controlli storici); anche in questo studio la riduzione di biopsie eseguite si è verificata fra i casi a basso grado⁴⁰. Un'altra revisione sistematica ha identificato due articoli di qualità eccellente e cinque di qualità buona che mostrano l'utilità clinica del phi nel ridurre le biopsie non necessarie, ma i risultati sono stati ottenuti usando cut-off differenti³². Una recente meta-analisi sulla capacità predittiva del [−2]proPSA per l'aggressività del cancro alla prostata in confronto con il Gleason score ha evidenziato che [−2]proPSA e phi hanno un'accuratezza accettabile, ma la relazione inversa tra sensibilità e specificità rende difficile determinare un valore di cut-off ottimale per le decisioni cliniche⁴¹.

Four-kallikrein score (4Kscore). Nel caso del PSA libero e del [−2]proPSA il rapporto fra le diverse isoforme di PSA nel sangue si è dimostrato più informativo rispetto alla concentrazione della singola isoforma. Il 4Kscore è un ulteriore approccio per combinare le informazioni fornite da molecole connesse con la regolazione delle isoforme di PSA circolanti. Il 4Kscore combina, in un algoritmo dedicato, i valori di una batteria di callicreine (PSA Totale, PSA Libero, iPSA e callicreina umana 2, una glicoproteina con forte omologia con il PSA) con dati clinici (età, esplorazione rettale, risultati di biopsia precedente). Diversi studi clinici hanno mostrato che il 4Kscore avrebbe eccellenti capacità di predire la presenza di una neoplasia di alto grado⁴¹⁻⁴³ e il rischio di progressione metastatica⁴⁴. Una revisione sistematica ha identificato 10 studi che

riportavano un'utilità clinica del 4Kscore; di questi, 9 mostravano la capacità del 4Kscore di ridurre le biopsie non necessarie, con frequenze variabili fra il 25% e l'82%³².

5.2.3.2 Marcatori molecolari

Prostate Cancer Antigen 3 (PCA3). Il PCA3 (noto anche come DD3) è un gene localizzato sul cromosoma 9q21–22⁴⁵. Il mRNA codificante del PCA3 risulta iperespresso nel 95% dei tumori prostatici, mentre un basso livello di espressione è stato descritto nel tessuto prostatico normale e nell'ipertrofia prostatica benigna. Il PCA3 è misurabile nelle urine con un metodo commerciale standardizzato. Il risultato viene espresso come *PCA3 score*, che mette in relazione il PCA3 con l'mRNA del PSA nel campione di urine⁴⁶. Il PCA3 è stato approvato dalla FDA nel 2012 come supporto per decidere se ripetere una biopsia in uomini con precedente biopsia negativa. La letteratura più recente conferma che il PCA3 ha sensibilità e specificità superiori al PSA e al rapporto PSA libero/totale⁴⁷. Tuttavia, evidenzia una sostanziale mancanza di accordo sul valore soglia da utilizzare. Con un cut-off di 35, viene descritto un rischio di mancare la diagnosi del 26% di neoplasie aggressive⁴⁷, mentre risultati falsi positivi sembrano rimanere un problema consistente anche utilizzando cut-off di 100⁴⁷⁻⁴⁹. Tre meta-analisi hanno recentemente esaminato il ruolo del PCA3 e confermano che il marcatore ha una accettabile accuratezza diagnostica e può essere di aiuto per orientare verso la prima biopsia riducendo il numero di biopsie non necessarie⁵⁰⁻⁵². Tuttavia, le meta-analisi hanno registrato una consistente eterogeneità fra gli studi esaminati, legata ad aspetti metodologici, alle caratteristiche dei pazienti o ai valori di cut-off utilizzati, e conseguentemente concludono che sono necessari ulteriori studi più rigorosi per confermare l'utilità clinica del test⁵².

Riarrangiamento genico *TMPRSS2:ERG*. Fenomeni di riarrangiamento genico sono stati descritti in numerose neoplasie, compreso il carcinoma della prostata. Le alterazioni più comunemente identificate nel genoma del carcinoma della prostata sono fusioni di promotori androgeno-regolati con il gene *ERG* (*ETS-related gene*) o altri membri della famiglia di fattori di trascrizione *ETS* (*E26 transformation-specific*)⁵³. Fra queste, l'alterazione più frequentemente identificata nel carcinoma della prostata è il *TMPRSS2:ERG*, fusione fra *ERG* e il gene *TMPRSS2*, che codifica per una proteasi transmembrana (serina 2)⁵⁴. Il riarrangiamento *TMPRSS2-ERG* può essere misurato nelle urine dopo massaggio prostatico e viene espresso in rapporto al mRNA del PSA nel campione usato come criterio di normalizzazione. Alcuni studi hanno valutato l'accuratezza diagnostica del *TMPRSS2:ERG* in confronto con o in associazione al *PCA3 score*, mostrando che l'inserimento dei marcatori molecolari migliora la capacità predittiva per la positività della biopsia e per l'aggressività della neoplasia rispetto al "risk calculator" sviluppato dal European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC)⁵⁴⁻⁵⁸.

La posizione delle linee guida verso questi nuovi marcatori è ancora cauta^{11,21,22,57,58}; le linee guida:

- **prendono atto che esistono oggi diversi test addizionali al PSA (phi, 4Kscore, PCA3, *TMPRSS2:ERG*) che hanno mostrato sensibilità e specificità superiori al PSA e sono potenzialmente utili per evitare biopsie non necessarie;**
- **genericamente, indicano che tali test possono essere considerati nei casi in cui si desideri meglio definire la probabilità di neoplasia prima della biopsia iniziale o dopo una prima biopsia negativa;**
- **concordano nel ritenere che le evidenze siano ancora insufficienti per formulare specifiche raccomandazioni applicabili alla pratica clinica.**

Bibliografia

1. Stephan C, Bangma C, Vignati G, et al. 20-25% lower concentrations of total and free prostate-specific antigen (PSA) after calibration of PSA assays to the WHO reference materials--analysis of 1098 patients in four centers. *Int J Biol Markers*. 2009; 24(2):65-69.

2. Stephan C, Kramer J, Meyer HA, et al. Different prostate-specific antigen assays give different results on the same blood sample: an obstacle to recommending uniform limits for prostate biopsies. *BJU Int.* 2007; 99(6):1427-1431.
3. Stephan C, Klaas M, Muller C, et al. Interchangeability of measurements of total and free prostate-specific antigen in serum with 5 frequently used assay combinations: an update. *Clinical chemistry.* 2006; 52(1):59-64.
4. Mikolajczyk SD, Rittenhouse HG. Pro PSA: a more cancer specific form of prostate specific antigen for the early detection of prostate cancer. *Keio J Med.* 2003 Jun;52(2):86-91.
5. Sokoll LJ, Wang Y, Feng Z, et al. [-2]proenzyme prostate specific antigen for prostate cancer detection: a national cancer institute early detection research network validation study. *J Urol.* 2008 Aug;180(2):539-43; discussion 543.
6. Jansen FH, van Schaik RH, Kurstjens J, et al. Prostate-specific antigen (PSA) isoform p2PSA in combination with total PSA and free PSA improves diagnostic accuracy in prostate cancer detection. *EurUrol* 2010;57:921-7.
7. Dittadi R, Rainato G, Fabricio ASC, et al. Preanalytical aspects interfering with the stability of [-2]proPSA: influence of short term sample storage and blood matrix *Clin Chem Lab Med.* 2019 Mar 26;57(4):521-531.
8. Choi YH, Cho SY and Cho IR. The different reduction rate of prostate-specific antigen in dutasteride and finasteride. *Korean J Urol.* 2010; 51(10):704-708.
9. Andriole GL, Bostwick D, Brawley OW, et al. The effect of dutasteride on the usefulness of prostate specific antigen for the diagnosis of high grade and clinically relevant prostate cancer in men with a previous negative biopsy: results from the REDUCE study. *J Urol.* 2011; 185(1):126-131.
10. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or =4.0 ng per milliliter. *The New England journal of medicine.* 2004; 350(22):2239-2246.
11. Gion M, Trevisiol C, Rainato G, Fabricio ASC. Marcatori Circolanti in Oncologia: Guida all'uso Clinico Appropriato. I Quaderni di Monitor, AGENAS, 2016.
12. Young SM, Bansal P, Vella ET, et al and Prostate Cancer Referral Working G. Guideline for referral of patients with suspected prostate cancer by family physicians and other primary care providers. *Can Fam Physician.* 2015; 61(1):33-39.
13. US Preventive Services Task Force, Grossman DC, Curry SJ, Owens DK, et al. Screening for Prostate Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA.* 2018 May 8;319(18):1901-1913. doi:10.1001/jama.2018.3710. Erratum in: *JAMA.* 2018 Jun 19;319(23):2443.
14. Berger AP, Deibl M, Strasak A, et al. Large-scale study of clinical impact of PSA velocity: long-term PSA kinetics as method of differentiating men with from those without prostate cancer. *Urology.* 2007; 69(1):134-138.
15. Carter HB, Ferrucci L, Kettermann A, et al. Detection of life-threatening prostate cancer with prostate-specific antigen velocity during a window of curability. *J Natl Cancer Inst.* 2006; 98(21):1521-1527.
16. Schroder FH, Roobol MJ, van der Kwast TH, et al. Does PSA velocity predict prostate cancer in pre-screened populations? *Eur Urol.* 2006; 49(3):460-465; discussion 465.
17. Wolters T, Roobol MJ, Bangma CH et al. Is prostate-specific antigen velocity selective for clinically significant prostate cancer in screening? European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (Rotterdam). *Eur Urol.* 2009; 55(2):385-392.
18. Connolly D, Black A, Murray LJ, et al. Methods of calculating prostate-specific antigen velocity. *Eur Urol.* 2007; 52(4):1044-1050.
19. Etzioni RD, Ankerst DP, Weiss NS, et al. Is prostate-specific antigen velocity useful in early detection of prostate cancer? A critical appraisal of the evidence. *J Natl Cancer Inst.* 2007; 99(20):1510-1515.
20. Rendon RA, Mason RJ, Marzouk K, et al. Canadian Urological Association recommendations on prostate cancer screening and early diagnosis. *Can Urol Assoc J.* 2017 Oct;11(10):298-309. doi: 10.5489/cuaj.4888.
21. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol.* 2017 Apr;71(4):618-629. doi: 10.1016/j.eururo.2016.08.003.

22. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prostate cancer, Version 2.2020. National Comprehensive Cancer Network: Fort Washington, PA, USA; 2021. Available from https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx. (Accessed 15 June 2021).
23. Javaeed A, Ghauri SK, Ibrahim A, Doheim MF. Prostate-specific antigen velocity in diagnosis and prognosis of prostate cancer - a systematic review. *Oncol Rev*. 2020 Apr 30;14(1):449. doi: 10.4081/oncol.2020.449. eCollection 2020 Feb 18.
24. Benson MC, Whang IS, Pantuck A, et al. Prostate specific antigen density: a means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. *J Urol*. 1992; 147(3 Pt 2):815-816.
25. Stephan C, Stroebel G, Heinau M, et al. The ratio of prostate-specific antigen (PSA) to prostate volume (PSA density) as a parameter to improve the detection of prostate carcinoma in PSA values in the range of < 4 ng/mL. *Cancer*. 2005; 104(5):993-1003.
26. Petrelli F, Vavassori I, Cabiddu M, et al. Predictive Factors for Reclassification and Relapse in Prostate Cancer Eligible for Active Surveillance: A Systematic Review and Meta-analysis. 1232. *Urology*. 2016 May;91:136-42. doi: 10.1016/j.urology.2016.01.034. Epub 2016 Feb 16.
27. Maggi M, Panebianco V, Mosca A, et al. Eur Prostate Imaging Reporting and Data System 3 Category Cases at Multiparametric Magnetic Resonance for Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Urol Focus*. 2020 May 15;6(3):463-478. doi: 10.1016
28. Pagniez MA, Kasivisvanathan V, Puech P, et al. Predictive Factors of Missed Clinically Significant Prostate Cancers in Men with Negative Magnetic Resonance Imaging: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Urol*. 2020 Jul;204:24-32. doi: 10.1097
29. Lee R, Localio AR, Armstrong K et al and the Free PSA Study Group. A Meta-analysis of the Performance Characteristics of the Free Prostate-Specific Antigen Test. *Urology* 67:762-768, 2006
30. Alford AV, Brito JM, Yadav KK, et al. The Use of Biomarkers in Prostate Cancer Screening and Treatment. *Reviews in Urology*. 2017;19(4):221-234
31. Filella X, Fernández-Galan E, Fernández Bonifacio R, et al. Emerging biomarkers in the diagnosis of prostate cancer. *Pharmgenomics Pers Med*. 2018 May 16;11:83-94. doi: 10.2147/PGPM.S136026.
32. Olleik G, Kassouf W, Aprikian A, et al. Evaluation of New Tests and Interventions for Prostate Cancer Management: A Systematic Review. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018 Nov;16(11):1340-1351. doi: 10.6004
33. Anceschi U, Tuderti G, Lugnani F et al. Novel Diagnostic Biomarkers of Prostate Cancer: An Update. *Curr Med Chem*. 2019;26(6):1045-1058. doi: 10.2174
34. Catalona WJ, Partin AW, Sanda MG, et al. A multicenter study of [-2]pro-prostate specific antigen combined with prostate specific antigen and free prostate specific antigen for prostate cancer detection in the 2.0 to 10.0 ng/ml prostate specific antigen range. *J Urol*. 2011; 185(5):1650-1655.
35. Guazzoni G, Lazzeri M, Nava L, et al. Preoperative prostate-specific antigen isoform p2PSA and its derivatives, %p2PSA and prostate health index, predict pathologic outcomes in patients undergoing radical prostatectomy for prostate cancer. *European urology*. 2012; 61(3):455-466.
36. Nicholson A, Mahon J, Boland A, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of the PROGENSA® prostate cancer antigen 3 assay and the prostate health index in the diagnosis of the prostate cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment*. 2015;19(87):1–192.
37. Pecoraro V, Roli L, Plebani M, Trenti T. Clinical utility of the (-2)proPSA and evaluation of the evidence: a systematic review. *Clin Chem Lab Med*. 2016 Jul 1;54(7):1123-32. doi: 10.1515/cclm-2015-0876.
38. Tosoian JJ, Druskin SC, Andreas D, et al. Use of the prostate health index for detection of prostate cancer: results from a large academic practice. *Prostate cancer and prostatic diseases*. 2017;20(2):228-233.
39. White J, Shenoy BV, Tutrone RF, et al. Clinical utility of the Prostate Health Index (phi) for biopsy decision management in a large group urology practice setting. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*. 2018;21(1):78-84
40. Anyango R, Ojwando J, Mwita C, Mugalo E. Diagnostic accuracy of [-2]proPSA versus Gleason score and Prostate Health Index versus Gleason score for the determination of aggressive prostate cancer: a systematic review. *JB*

Evid Synth. 2021 Mar 17. doi: 10.11124. Online ahead of print.

41. Parekh DJ, Punnen S, Sjoberg DD, et al. A multi-institutional prospective trial in the USA confirms that the 4Kscore accurately identifies men with high-grade prostate cancer. *Eur Urol.* 2015(3);68:464–470.
42. Braun K, Sjoberg DD, Vickers AJ, et al. A four-kallikrein panel predicts high-grade cancer on biopsy: independent validation in a community cohort. *Eur Urol.* 2016;69(3):505–511.
43. Lin DW, Newcomb LF, Brown MD, et al; Canary Prostate Active Surveillance Study Investigators. Evaluating the Four Kallikrein Panel of the 4Kscore for prediction of high-grade prostate cancer in men in the Canary Prostate Active Surveillance Study. *Eur Urol.* 2017;72(3):448–454.
44. Stattin P, Vickers AJ, Sjoberg DD, et al. Improving the specificity of screening for lethal prostate cancer using prostate-specific antigen and a panel of kallikrein markers: a nested case-control study. *Eur Urol.* 2015;68(2):207–213.
45. Clarke RA, Zhao Z, Guo AY, et al. New genomic structure for prostate cancer specific gene PCA3 within BMCC1: implications for prostate cancer detection and progression. *PLoS One.* 2009;4(3):e4995
46. Ploussard G and de la Taille A. Urine biomarkers in prostate cancer. *Nature reviews Urology.* 2010; 7(2):101-109.
47. Cui Y, Cao W, Li Q, et al. Evaluation of prostate cancer antigen 3 for detecting prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2016;6:25776.
48. Roobol MJ, Schröder FH, van Leeuwen P, et al. Performance of the prostate cancer antigen 3 (PCA3) gene and prostate-specific antigen in prescreened men: exploring the value of PCA3 for a first-line diagnostic test. *Eur Urol.* 2010;58(4):475–481.
49. Schröder FH, Venderbos LD, van den Bergh RC, et al. Prostate cancer antigen 3: diagnostic outcomes in men presenting with urinary prostate cancer antigen 3 scores ≥ 100 . *Urology.* 2014;83(3):613–616.
50. Rodríguez SVM, García-Perdomo HA. Diagnostic accuracy of prostate cancer antigen 3 (PCA3) prior to first prostate biopsy: A systematic review and meta-analysis. *Can Urol Assoc J.* 2020 May;14(5):E214-E219. doi: 10.5489/cuaj.6008. Epub 2019 Nov 29.
51. Lee D, Shim SR, Ahn ST, et al. Diagnostic Performance of the Prostate Cancer Antigen 3 Test in Prostate Cancer: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Genitourin Cancer.* 2020 Oct;18(5):402-408.e5. doi: 10.1016/j.clgc.2020.03.005. Epub 2020 Mar 14.
52. Qin Z, Yao J, Xu L, et al. Diagnosis accuracy of PCA3 level in patients with prostate cancer: a systematic review with meta-analysis. *Int Braz J Urol.* 2020 Sep-Oct;46(5):691-704. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2019.0360.
53. The Cancer Genome Atlas Research Network. The Molecular Taxonomy of Primary Prostate Cancer. *Cell.* 2015 Nov 5;163(4):1011-25. doi: 10.1016/j.cell.2015.10.025.
54. Tomlins SA, Rhodes DR, Perner S, et al. Recurrent fusion of TMPRSS2 and ETS transcription factor genes in prostate cancer. *Science.* 2005 Oct 28;310(5748):644-8
55. Leyten GH, Hessels D, Jannink SA, et al. Prospective multicenter evaluation of PCA3 and TMPRSS2-ERG gene fusions as diagnostic and prognostic urinary biomarkers for prostate cancer. *Eur Urol.* 2014;65(3):534–542. 43.
56. Tomlins SA, Day JR, Lonigro RJ, et al. Urine TMPRSS2:ERG Plus PCA3 for individualized prostate cancer risk assessment. *Eur Urol.* 2016;70(1):45–53.
57. Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention (EGAPP) Working Group. Recommendations from the EGAPP Working Group: does PCA3 testing for the diagnosis and management of prostate cancer improve patient health outcomes? *Genet Med.* 2014; 16(4):338-46. doi: 10.1038/gim.2013.141.
58. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Diagnosing prostate cancer: PROGENSA PCA3 assay and Prostate Health Index. London, UK: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2015. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/dg17>.

5.3 Tecniche di immagini

5.3.1. Ecografia transrettale

I noti limiti dell'ecografia transrettale (*TransRectal UltraSound, TRUS*) sono legati al fatto che, sebbene la maggior parte dei carcinomi prostatici si configuri come lesioni ipoecogene, non si può trascurare la possibile iperecogenicità di alcune forme di carcinoma della prostata e che un'elevata percentuale di carcinomi sono di aspetto isoecogeno, anche se localizzati nella parte periferica (circa il 40%)^{1,2}.

Si è cercato di porre rimedio a tale limite con lo sviluppo di metodiche quali la *Shear-wave elastography* (SWE) capaci di individuare processi patologici tramite la loro alterata elasticità tissutale³ e sonde ad alta frequenza come la Micro-u/s che con una frequenza di 29 MHz avrebbero maggior capacità di individuare aree con anatomia duttale e densità cellulare alterati⁴.

Nella pratica clinica corrente l'ecografia transrettale trova le seguenti indicazioni:

- **nella fusione di immagini a Risonanza Magnetica (RM) e immagini ecografiche per una migliore localizzazione e campionamento bioptico della lesione identificata alla RM (*MR-TRUS guided fusion biopsy*)⁵⁻⁷, con un significativo miglioramento della performance diagnostica sia nei pazienti sottoposti a campionamento bioptico per la prima volta, sia nel campionamento mirato di aree sospette alla risonanza in pazienti con pregresse biopsie negative^{5,6,8}.**
- **nel caso di un importante interessamento extra-capsulare, la TRUS è in grado di dimostrarne la sede e l'estensione, anche se la sensibilità è minore rispetto alla risonanza magnetica, mentre il valore predittivo positivo è simile, ove quest'ultima non sia disponibile⁹.**
- **nel calcolo del volume prostatico finalizzato alla determinazione della PSA density (PSAD);**
- **nel controllo dei pazienti sottoposti a prostatectomia radicale per la visualizzazione di un'eventuale lesione solida (recidiva) in loggia prostatica o in sede peri-anastomotica.**

5.3.2. Tomografia computerizzata (TC)

La TC non è una tecnica adeguata per la diagnosi di carcinoma prostatico, poiché, per la ridotta risoluzione di contrasto per quest'organo, l'anatomia zonale della ghiandola non è riconoscibile, né vi è differenza fra tessuto neoplastico e tessuto normale in termini di densità radiologica¹⁰.

Detiene tuttavia un importante ruolo nella stadiazione e nel follow up di malattia avanzata metastatica.

5.3.3. Risonanza magnetica (RM)

In ragione delle più recenti evidenze scientifiche, **la RM multiparametrica (RMmp) ricopre un ruolo fondamentale nell'individuazione del cancro della prostata in pazienti con sospetto clinico**: l'ormai consolidato protocollo multiparametrico, che prevede sequenze anatomiche T2-pesate, T1-pesate in perfusione (*Dynamic Contrast Enhanced Magnetic Resonance Imaging, DCE-MRI*) e pesate in diffusione (*Diffusion Weighted Imaging, DWI*) è in grado di fornire una combinazione di informazioni anatomiche, biologiche e funzionali necessarie per una più precisa definizione delle lesioni sospette¹¹. **Da alcuni anni il più acceso dibattito verte su quale debba essere il timing per l'esecuzione della RM**. In uno studio recentemente pubblicato da Rosenkrantz e coll.¹², si conferma quanto già evidenziato da Schoots e coll.¹³, e cioè come **la RM trovi chiara indicazione per la guida del campionamento bioptico in pazienti con precedenti biopsie negative e persistente sospetto clinico di cancro della prostata**^{14,15}.

Tali studi evidenziano come la biopsia prostatica dovrebbe essere, quindi, condotta con:

- biopsia eseguita in Risonanza Magnetica (in-bore);
- biopsia eseguita con fusione di immagini TRUS-MR (fusion imaging biopsy);

Le evidenze scientifiche a favore dell'esecuzione della RM in pazienti con precedente biopsia negativa e persistente sospetto clinico, hanno spinto ad indagare la performance diagnostica della RM anche in pazienti con sospetto clinico di cancro della prostata, ma non precedentemente sottoposti a biopsia. A tale riguardo, alcuni studi hanno dimostrato come il campionamento biotico mirato, in aggiunta all'approccio sistematico, sia meglio correlato al Gleason Score chirurgico/patologico (pGS) ^{16,17}, mentre altri hanno evidenziato una migliore performance in termini di sensibilità e specificità della biopsia mirata rispetto all'esecuzione di biopsie con approccio sistematico, riducendo significativamente la *detection rate* di tumori clinicamente non rilevanti ^{18,19}.

Studi monocentrici condotti per la valutazione della performance diagnostica del protocollo multiparametrico, hanno evidenziato un'elevata sensibilità e specificità della metodica, con un valore predittivo negativo (VPN) compreso tra il 63% ed il 91% per i tumori prostatici di qualsiasi grado e tra il 92% ed il 100% per i soli tumori clinicamente significativi ¹¹. In uno studio retrospettivo condotto da Itatani e coll. su un campione di 193 pazienti, viene riportato un VPN del 89,6% per l'identificazione dei tumori clinicamente significativi ²⁰, mentre in un altro studio condotto da Filson e coll. viene riportato un VPN del 56% e dell'85%, rispettivamente per i tumori di qualsiasi grado e per i soli tumori clinicamente significativi⁵. Tuttavia, va ricordato come il VPN sia strettamente correlato alla *prevalenza* di malattia nel campione in esame, e di conseguenza, come la selezione dello stesso possa influire notevolmente sul risultato finale degli studi in questo ambito. La RM intesa come uno strumento addizionale che, unitamente ai valori di PSA, all'ER, all'età del paziente, alle comorbidità e all'anamnesi familiare, possa essere dirimente nella selezione dei pazienti da sottoporre a biopsia ^{21,22}, trova conferma nel più recente studio **PROMIS** (multicentrico su larga scala), che dimostra come tale metodica di imaging possa svolgere il ruolo di *triage test* prima della biopsia con duplici vantaggi in termini clinico-epidemiologici: da una parte riducendo del 25% biopsie non necessarie, e, di conseguenza, prevenendo sovradiagnosi e sovratrattamento di tumori clinicamente indolenti; dall'altra, incrementando del 18% la diagnosi dei tumori clinicamente significativi, altrimenti diagnosticati con la sola biopsia random eco-guidata ²³.

Le conclusioni di questo studio suggeriscono pertanto di spostare il momento dell'esecuzione della risonanza magnetica a prima dell'esecuzione della biopsia prostatica, e su tale posizione vi è stato un progressivo allineamento di tutti i maggiori centri radio-urologici.

In aggiunta, il successivo studio **PRECISION** (studio di non inferiorità randomizzato e multicentrico) ha dimostrato come la RM seguita da campionamento biotico mirato abbia identificato un maggior numero di cancri clinicamente significativi rispetto alla sola biopsia standard (38% vs. 26%), riducendo la *detection* dei cancri clinicamente indolenti⁷.

In aggiunta ai precedenti, lo studio di Van der Leest e coll.²⁴ ha dimostrato ancora una volta che la biopsia potrebbe essere evitata nella metà dei pazienti precedentemente sottoposti a RM, con una conseguente riduzione della diagnosi di cancri prostatici indolenti ed evidenziando come si possa fare diagnosi di cancri clinicamente significativi con un minore numero di core biotici.

Tra gli studi che devono essere citati, va annoverato anche lo studio **MRI-FIRST** ²⁵ che è lo studio controtendenza che ha evidenziato come biopsia in fusione di immagini (Biopsia Target) e Biopsia a sestanti (Biopsia Standard) abbiano capacità diagnostica sovrapponibile nella *detection* dei cancri prostatici clinicamente significativi, e come, piuttosto, l'esecuzione della Biopsia Target in aggiunta alla Biopsia Standard migliori la *detection rate*, pur restando la seconda indispensabile ed ineliminabile.

Tra le più recenti pubblicazioni in merito va riportato uno studio di Nawar Hanna e coll. che riporta una maggiore *detection rate* per cancri prostatici clinicamente significativi da parte della biopsia in fusione di immagini (Biopsia Target) rispetto alla Biopsia a sestanti (Biopsia Standard) che risulta però tuttora

necessaria e da eseguire in associazione alla prima ²⁶. Analoghe conclusioni sono state raggiunte in un ampio studio di M. Ahdoot e coll ⁸.

Ciò che si evince da questi studi e che viene confermato anche nelle Linee Guida 2021 della Società Europea di Urologia (European Association of Urology -EAU) ²⁷ è, quindi, così riassumibile:

- **la RMmp trova forte indicazione nei pazienti *naive* con sospetto clinico di cancro della prostata, in maniera da eventualmente guidare un successivo campionamento biotico e fornire allo stesso tempo una stadiazione locale; nel caso di RMmp negativa e sospetto clinico elevato, la biopsia a sestanti è comunque indicata.**
- **la RMmp trova forte indicazione nei pazienti con biopsia a sestanti negativa e sospetto clinico persistente.**

Tuttavia, la mancanza di standardizzazione della tecnica di fusione delle immagini e della biopsia mirata (fusione elastica vs fusione rigida; approccio transrettale vs transperineale) nonché la presenza di falsi positivi (noduli ectopici di ipertrofia prostatica benigna, prostatite granulomatosa cronica, precedente brachiterapia, deprivazione androgenica, ecc.) e falsi negativi (co-registrazione di immagini errata per deficit tecnico di appaiamento, eccessiva pressione della sonda transrettale con deformazione del profilo prostatico, ecc.) rende la metodica non scevra da errori di campionamento. Pertanto, nello scenario di una biopsia mirata negativa, è necessaria dapprima la revisione del responso anatomo-patologico, e successivamente la verifica della corretta interpretazione delle immagini di RM e del corretto campionamento ²⁸.

In tale scenario, importanti limitazioni possono derivare dalla differente esperienza dei radiologi nell'interpretazione del protocollo multiparametrico: la variabilità inter-osservazionale e l'eterogeneità nella definizione di esame positivo e negativo rimangono punti cruciali ed ampiamente dibattuti ancora oggi.

La seconda versione del 'Prostate Imaging Reporting and Data System' (PI-RADS v2) ²⁹ con il recente aggiornamento alla versione 2.1 ^{30,31} ad opera dell'American College of Radiology, tenta di porre rimedio a tali limiti, con l'intento di:

- stabilire i minimi requisiti tecnici per l'esecuzione del protocollo multiparametrico;
- semplificare e standardizzare la terminologia ed il contenuto dei referti radiologici, rendendo univoca e riproducibile l'interpretazione del protocollo multiparametrico;
- introdurre una schematica suddivisione anatomica in aree per facilitare l'esecuzione di biopsie mirate;
- sviluppare una stratificazione del rischio in categorie in base al quale, con un approccio interdisciplinare, selezionare la migliore strategia gestionale del paziente.

Pertanto le linee guida EAU hanno anche inserito una raccomandazione forte all'impiego delle linee guida PI-RADS sia nell'esecuzione che nell'interpretazione della RMmp ²⁷.

Arnout e coll. nel 2019 hanno indagato l'utilità dell'inserimento della RMmp (con score basato sul sistema PI-RADS) nella stratificazione del rischio di tumori prostatici clinicamente significativi in pazienti "*biopsy naive*" e non, al fine di evitare biopsie e re-biopsie inutili. Tale algoritmo avrebbe ridotto del 36% la percentuale dei pazienti non "*biopsy naive*" da sottoporre a biopsia con solo un 4% di pazienti ai quali non sarebbe stata identificata una neoplasia clinicamente significativa. Nel caso di pazienti "*biopsy naive*" i risultati non sarebbero ancora conclusivi ³².

Una importante limitazione all'utilizzo sistematico della RMmp è inoltre costituita dalla relativamente scarsa disponibilità di tempo- macchina, in competizione con altre indicazioni cliniche. A tal proposito, con

l'aggiornamento al PIRADS v2.1 si incentiva anche lo sviluppo di protocolli più rapidi (ad es. Protocollo Biparametrico), che possano meglio adattarsi ad uno scenario epidemiologico gravato da elevati tassi di incidenza e prevalenza di malattia.

In una recente review e meta-analisi effettuata da Mostafa Alabousi e coll. che include 31 studi per un totale di 9.480 pazienti (di cui 4.296 con cancro prostatico) si evidenzia la non inferiorità del protocollo biparametrico rispetto al protocollo multiparametrico³³. Tuttavia, tali protocolli costituiscono, allo stato attuale, oggetto di studio che necessita conferme con studi su larga scala e, pertanto, non ancora raccomandabili nella pratica clinica.

È stata ampiamente indagata la necessità di utilizzare la bobina endorettale (*Endorectal Coil*, ERC) in associazione alla bobina di superficie (*phased array*) su apparecchiature a 1,5 T, capace di offrire una migliore qualità di immagine, rispetto all'uso della sola bobina di superficie^{34,36}.

Tuttavia, il più elevato rapporto segnale-rumore (*Signal-to-Noise Ratio*, SNR) su apparecchiature a 3T rende non necessario l'uso della bobina endorettale, ovviando in questo modo alla scarsa *compliance* del paziente all'introduzione della bobina endorettale, garantendo una migliore uniformità del segnale con una più elevata risoluzione spaziale e temporale^{29,35,37}. Inoltre, come indicato nel PIRADS v2 e v2.1, il non indispensabile impiego della bobina endorettale su apparecchiature a 3T riduce sensibilmente costi e tempi di acquisizione, con minore compressione e deformazione della ghiandola prostatica. Dal punto di vista tecnico, l'impiego della ERC introduce inevitabilmente una disomogeneità di campo magnetico locale, e costituisce di per sé fonte di artefatti, specie da suscettibilità (*susceptibility artifact*), per l'interfaccia aria-tessuto che si viene a creare gonfiando con aria il palloncino di fissaggio della ERC. Tale artefatto risulta fonte di distorsione di immagine più evidente nelle sequenze DWI. Infine, il più elevato SNR a 3T rispetto ad 1,5T permette l'utilizzo di larghezze di banda maggiore e tecniche di imaging parallelo che riducono ulteriormente il tempo di acquisizione a parità di qualità di immagine²⁹.

Va aggiunto però che, come sottolineato in uno studio prospettico di non inferiorità effettuato da Ullrich T e coll., le più moderne apparecchiature ad 1,5T senza l'ausilio dell'ERC permettono di ottenere una qualità di immagine poco inferiore a quelle ottenute con l'utilizzo della bobina, con conseguente paragonabile capacità diagnostica³⁸.

Bibliografia

1. Shapiro A, Lebensart PD, Pode D, Bloom RA. The clinical utility of transrectal ultrasound and digital rectal examination in the diagnosis of prostate cancer. *Br J Radiol* 1994; 67(799): 668-71.
2. Ellis WJ, Chetner MP, Preston SD, Brawer MK. Diagnosis of prostatic carcinoma: the yield of serum prostate specific antigen, digital rectal examination and transrectal ultrasonography. *J Urol* 1994; 152(5 Pt 1): 1520-5.
3. Mannaerts C K, Wildeboer R R, Remmers S et al. Multiparametric Ultrasound for Prostate Cancer Detection and Localization: Correlation of B-mode, Shear Wave Elastography and Contrast Enhanced Ultrasound With Radical Prostatectomy Specimens. *J Urol*. 2019 Dec;202(6):1166-1173.
4. Sountoulides P, Pyrgidis N, Polyzos S.A. Micro-Ultrasound Guided vs Multiparametric Magnetic Resonance Imaging-Targeted Biopsy in the Detection of Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of Urology* 2021; Vol. 205, 1254-1262
5. Filson CP, Natarajan S, Margolis DJ, et al. Prostate cancer detection with magnetic resonance-ultrasound fusion biopsy: The role of systematic and targeted biopsies. *Cancer* 2016; 122(6): 884-92.
6. Zhang ZX, Yang J, Zhang CZ, et al. The value of magnetic resonance imaging in the detection of prostate cancer in patients with previous negative biopsies and elevated prostate-specific antigen levels: a meta-analysis. *Acad Radiol* 2014; 21(5): 578-89.
7. Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M, et al. MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. *The New England journal of medicine* 2018; 378(19): 1767-77.

8. Ahdoot M, Wilbur AR, Reese SE et al. MRI-Targeted, Systematic, and Combined Biopsy for Prostate Cancer Diagnosis. *N Engl J Med* 2020 ;382:917-28.
9. Chang DT, Challacombe B, Lawrentschuk N. Transperineal biopsy of the prostate--is this the future? *Nature reviews Urology* 2013; 10(12): 690-702.
10. Ives EP, Burke MA, Edmonds PR, et al., Quantitative computed tomography perfusion of prostate cancer: correlation with whole-mount pathology. *Clin Prostate Cancer* 2005; 4(2): 109-12.
11. De Visschere PJ, Briganti A, Futterer JJ, et al. Role of multiparametric magnetic resonance imaging in early detection of prostate cancer. *Insights Imaging* 2016; 7(2): 205-14.
12. Rosenkrantz AB, Verma S, Choyke P, et al. Prostate Magnetic Resonance Imaging and Magnetic Resonance Imaging Targeted Biopsy in Patients with a Prior Negative Biopsy: A Consensus Statement by AUA and SAR. *J Urol* 2016; 196(6): 1613-8.
13. Schoots IG, Roobol MJ, Nieboer D, et al. Magnetic resonance imaging-targeted biopsy may enhance the diagnostic accuracy of significant prostate cancer detection compared to standard transrectal ultrasound-guided biopsy: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2015; 68(3): 438-50.
14. Nelson AW, Harvey RC, Parker RA, et al. Repeat prostate biopsy strategies after initial negative biopsy: meta-regression comparing cancer detection of transperineal, transrectal saturation and MRI guided biopsy. *PLoS One* 2013; 8(2): e57480.
15. Kaufmann S, Russo GI, Bamberg F, et al. Prostate cancer detection in patients with prior negative biopsy undergoing cognitive-, robotic- or in-bore MRI target biopsy. *World J Urol* 2018; 36(5): 761-8.
16. Le JD, Stephenson S, Brugger M, et al. Magnetic resonance imaging-ultrasound fusion biopsy for prediction of final prostate pathology. *J Urol* 2014; 192(5): 1367-73.
17. Washino S, Kobayashi S, Okochi T, et al. Cancer detection rate of prebiopsy MRI with subsequent systematic and targeted biopsy are superior to non-targeting systematic biopsy without MRI in biopsy naive patients: a retrospective cohort study. *BMC urology* 2018; 18(1): 51.
18. Moore CM, Robertson NL, Arsanious N, et al. Image-guided prostate biopsy using magnetic resonance imaging-derived targets: a systematic review. *Eur Urol* 2013; 63(1): 125-40.
19. Siddiqui MM, Rais-Bahrami S, Turkbey B, et al. Comparison of MR/ultrasound fusion-guided biopsy with ultrasound-guided biopsy for the diagnosis of prostate cancer. *Jama* 2015; 313(4): 390-7.
20. Itatani R, Namimoto T, Atsuji S, et al. Negative predictive value of multiparametric MRI for prostate cancer detection: outcome of 5-year follow-up in men with negative findings on initial MRI studies. *Eur J Radiol* 2014; 83(10): 1740-5.
21. Ahmed HU, Kirkham A, Arya M, et al. Is it time to consider a role for MRI before prostate biopsy? *Nature reviews Clinical oncology* 2009; 6(4): 197-206.
22. Thompson J, Lawrentschuk N, Frydenberg M, et al. The role of magnetic resonance imaging in the diagnosis and management of prostate cancer. *BJU Int* 2013; 112 Suppl 2: 6-20.
23. Ahmed HU, El-Shater Bosaily A, Brown LC, et al. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *Lancet (London, England)* 2017; 389(10071): 815-22.
24. Van der Leest M, Cornel E, Israël B, 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-naïve Men with Elevated Prostate-specific Antigen: A Large Prospective Multicenter Clinical Study. *Eur Urol.* 2019 Apr;75(4):570-578
25. Rouvière O, Puech P, Renard-Penna R, 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 Jan;20(1):100-109
26. Nawar H, Wszolek M F, Amirkasra M et al. Multiparametric Magnetic Resonance Imaging-Ultrasound Fusion Biopsy Improves but Does Not Replace Standard Template Biopsy for the Detection of Prostate Cancer. *J Urol.* 2019 202, 944-951,
27. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan 2021. ISBN 978-94-92671-13-4.

28. Gold SA, Hale GR, Bloom JB, et al. Follow-up of negative MRI-targeted prostate biopsies: when are we missing cancer? *World J Urol* 2018.
29. Weinreb JC, Barentsz JO, Choyke PL, et al. PI-RADS Prostate Imaging - Reporting and Data System: 2015, Version 2. *Eur Urol* 2016; 69(1): 16-40.
30. Turkbey B, Rosenkrantz AB, Haider MA, 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. pii: S0302-2838(19)30180-0
31. Jieun B, Park K J, Mi-hyun K, et al. Direct Comparison of PI-RADS Version 2 and 2.1 in Transition Zone Lesions for Detection of Prostate Cancer: Preliminary Experience. *J. MAGN. RESON. IMAGING* 2020
32. Arnout R A, Roobol M J, Verbeek J F M et al. Prediction of High-grade Prostate Cancer Following Multiparametric Magnetic Resonance Imaging: Improving the Rotterdam European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer Risk Calculators. *EUROPEAN UROLOGY* 75 (2019) 310 – 318.
33. Alabousi M, Salameh J P, Gusenbauer K et al. Biparametric vs multiparametric prostate magnetic resonance imaging for the detection of prostate cancer in treatment-naïve patients: a diagnostic test accuracy systematic review and meta-analysis. *BJU Int* 2019; 124: 209–220.
34. Engelbrecht MR, Jager GJ, Laheij RJ, et al. Local staging of prostate cancer using magnetic resonance imaging: a meta-analysis. *Eur Radiol* 2002; 12(9): 2294-302.
35. Duvnjak P, Schulman AA, Holtz JN, et al. Multiparametric Prostate MR Imaging: Impact on Clinical Staging and Decision Making. *Radiol Clin North Am* 2018; 56(2): 239-50.
36. Hricak H, White S, Vigneron D, et al. Carcinoma of the prostate gland: MR imaging with pelvic phased-array coils versus integrated endorectal--pelvic phased-array coils. *Radiology* 1994; 193(3): 703-9.
37. Cornfeld DM, Weinreb JC. MR imaging of the prostate: 1.5T versus 3T. *Magnetic resonance imaging clinics of North America* 2007; 15(3): 433-48, viii.
38. Ullrich T, Quentin M, Oelers C et al. Magnetic Resonance Imaging of the Prostate at 1.5 Versus 3.0T: A Prospective Comparison Study of Image Quality. *Eur J Radiol* 2017 May; 90:192-197.

5.4. Agobiopsia prostatica

Sulla base delle evidenze scientifiche riportate nel capitolo 5.3 relativamente alla RMmp, l'indicazione alla esecuzione di biopsia prostatica per la diagnosi mediante esame istopatologico attualmente viene formulata sulla base del sospetto clinico e/o laboratoristico (alterazioni patologiche dei biomarker) e/o esito positivo della RMmp¹.

Va sottolineato che, vista l'importanza dell'accertamento diagnostico e di tutto ciò che può far seguito alla diagnosi di neoplasia, prima di sottoporre un paziente a biopsia prostatica è sempre utile valutare l'età del paziente, la presenza di eventuali comorbidità e le possibili conseguenze che la diagnosi stessa potrebbe comportare in funzione delle effettive risorse terapeutiche disponibili.

Il valore soglia di PSA al di sopra del quale dovrebbe essere eseguita la biopsia prostatica (in assenza di ulteriori reperti) è tutt'ora oggetto di discussione. In linea di massima, concentrazioni sieriche del PSA superiori a 10 ng/ml richiedono ulteriori approfondimenti. Per valori compresi tra 2.5 e 10 ng/ml potranno essere presi in considerazione anche altri parametri, quali l'età del paziente, la frazione di PSA libero in rapporto al PSA totale, la correzione per il volume prostatico (*PSA density*) e, nell'eventuale disponibilità di prelievi seriati, la velocità di incremento del PSA (*PSA velocity*)². Un singolo aumento dei valori di PSA non deve essere considerato una indicazione immediata alla biopsia prostatica. È necessario ripetere il dosaggio del PSA a distanza di circa un mese prima di procedere ad ulteriori approfondimenti. Sono stati sviluppati calcolatori di rischio basati su parametri clinici e laboratoristici che possono essere utilizzati per porre indicazione all'esecuzione di biopsia prostatica nel singolo paziente³⁻⁵ e più recentemente tra i parametri è stata introdotta la RMmp⁶.

La biopsia prostatica eco-guidata è attualmente il *gold standard* e viene eseguita mediante approccio transrettale o transperineale. Le percentuali diagnostiche, in assenza di *imaging* preliminare con risonanza magnetica sono comparabili tra i due approcci ⁷; tuttavia alcune evidenze suggeriscono di utilizzare preferibilmente l'approccio transperineale per il minor rischio di complicanze infettive ⁸⁻⁹.

Nei pazienti con risonanza magnetica positiva, la biopsia prostatica può essere eseguita con tre approcci diversi: cognitiva, eco-RM guidata (*biopsia fusion*) o RM-guidata (*in-bore*). **L'approccio mediante biopsia cognitiva eseguita sotto guida ecografica sulla base delle immagini RM (senza fusione digitale di immagini) risulta superato, come evidenziato da plurimi studi di confronto *cognitive/fusion* ¹⁰. In ogni caso è consigliabile eseguire un minimo di 3 prelievi per ogni area sospetta ¹¹. Inoltre, nei pazienti sottoposti a biopsie prostatiche mirate sulle immagini sospette alla RM è raccomandabile comprendere nel campionamento bioptico anche un *mapping* con biopsie sistematiche sulle altre regioni della ghiandola prostatica.**

Occorre comunque ricordare che una biopsia negativa non significa necessariamente assenza di tumore; dopo il primo esito negativo l'eventuale indicazione alla ripetizione di biopsia, in base alle considerazioni riportate nel capitolo precedente, si deve basare sulla stratificazione del rischio e sui reperti della RMmp.

Per l'esecuzione di una biopsia prostatica trans-rettale viene raccomandato l'utilizzo di una profilassi antibiotica. Storicamente i fluorochinoloni hanno rappresentato gli antibiotici di scelta per la profilassi della biopsia prostatica. Tuttavia, l'utilizzo su larga scala di tale profilassi antibiotica ha portato allo sviluppo di numerose resistenze batteriche a questa classe di antibiotici. Pertanto, oggi, l'utilizzo dei fluorochinoloni non è più raccomandabile. Si preferisce utilizzare cefalosporine o aminoglicosidi sulla base dei risultati di una metanalisi basata su due studi randomizzati ¹². Un'altra metanalisi su tre studi randomizzati ha evidenziato una efficacia superiore dell'utilizzo della fosfomicina rispetto ai chinolonici ¹³. Tuttavia, l'utilizzo generalizzato della fosfomicina non è raccomandato in quanto sono stati riportati numerose complicanze infettive in studi non randomizzati.

L'esecuzione di un tampone rettale con esame colturale prima dell'esecuzione delle biopsie trans-rettali può indicare la migliore profilassi. Tuttavia, non esistono ad oggi studi randomizzati che permettano di raccomandare questo approccio. Allo scopo di ridurre ulteriormente il rischio di una complicanza infettiva con l'approccio transrettale si è dimostrata utile come profilassi aggiuntiva da affiancare all'antibiotico una preparazione endorettale a base di iodopovidone ¹⁴.

Per quanto concerne le biopsie trans-perineali, è raccomandabile l'utilizzo di una singola dose di cefalexina o di cefazolina. Per i pazienti allergici alle penicilline, è consigliabile utilizzare sulfametossazolo. Tuttavia, non esistono ad oggi studi randomizzati sulla profilassi antibiotica nelle biopsie trans-perineali ^{15,16}. Al momento della scelta dell'antibiotico, è necessario tenere conto dei modelli di resistenza agli antibiotici regionali e locali.

Per quanto concerne l'anestesia per l'esecuzione della biopsia prostatica si raccomanda il blocco periprostatico eco-guidato ¹⁷. Non è importante se il deposito è apicale o basale. L'anestesia locale intra-rettale si è dimostrata inferiore rispetto all'infiltrazione periprostatica ¹⁸.

Bibliografia

1. Lomas DJ, Ahmed HU. All change in the prostate cancer diagnostic pathway. *Nat Rev Clin Oncol*. 2020 Jun;17(6):372-381.)
2. Smith DS, Catalona WJ. Rate of change in serum prostate specific antigen levels as a method for prostate cancer detection. *J Urol* 1994; 152(4): 1163-7.
3. Ankerst DP, Hoefler J, Bock S, et al. The Prostate Cancer Prevention Trial Risk Calculator 2.0 for the prediction of low- versus high-grade prostate cancer. *Urology* 83(6): 1362-7, 2014.
4. Nam RK, Toi A, Klotz LH, et al. Assessing individual risk for prostate cancer *J Clin Oncol*. 2007 Aug 20;25(24):3582-8

5. Mannaerts CK, Gayet M, Verbeek JF, et al. Prostate Cancer Risk Assessment in Biopsy-naïve Patients: The Rotterdam Prostate Cancer Risk Calculator in Multiparametric Magnetic Resonance Imaging-Transrectal Ultrasound (TRUS) Fusion Biopsy and Systematic TRUS Biopsy. *Eur Urol Oncol*. 2018 Jun;1(2):109-117.
6. Alberts A R, Roobol M J, Verbeek J F M et al. Prediction of High-grade Prostate Cancer Following Multiparametric Magnetic Resonance Imaging: Improving the Rotterdam European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer Risk Calculators *Eur Urol* 2019 Feb;75(2):310-318.
7. Xue, J., Quin Z, Cai H, et al. Comparison between transrectal and transperineal prostate biopsy for detection of prostate cancer: a meta-analysis and trial sequential analysis. *Oncotarget*, 2017. 8: 23322-36.
8. Berry B, Parry MG, Sujenthiran A et al. Comparison of complications after transrectal and transperineal prostate biopsy: a national population-based study. *BJU Int*, 2020. 126: 97.
9. Bennett HY, Roberts MJ, Doi SA et al. The global burden of major infectious complications following prostate biopsy. *Epidemiol Infect*, 2016. 144: 1784.
10. Watts K L, Frechette L, Muller B et al. Systematic review and meta-analysis comparing cognitive vs. image guided fusion prostate biopsy for the detection of prostate cancer. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* 000 (2020) 1–7.
11. Song G, Ruan M, Wang H et al. How Many Targeted Biopsy Cores are Needed for Clinically Significant Prostate Cancer Detection during Transperineal Magnetic Resonance Imaging Ultrasound Fusion Biopsy? *J Urol* 2020, in press.
12. Pilatz A, Dimitropoulos K, Veeratterapillay R et al. Antibiotic Prophylaxis for the Prevention of Infectious Complications following Prostate Biopsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Urol*, 2020. 204: 224
13. Carignan A, Sabbagh R, Masse V et al. Effectiveness of fosfomycin tromethamine prophylaxis in preventing infection following transrectal ultrasound-guided prostate needle biopsy: Results from a large Canadian cohort. *J Glob Antimicrob Resist*, 2019. 17: 112
14. Pradere B, Veeratterapillay R, Dimitropoulos K et al. Non-antibiotic Strategies for the Prevention of Infectious Complications following Prostate Biopsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Urol*, 2020: 101097
15. Pepe P, Aragona F. Morbidity after transperineal prostate biopsy in 3000 patients undergoing 12 vs 18 vs more than 24 needle cores. *Urology*, 2013. 81: 1142
16. Stefanova V, Buckley R, Flax S et al. Transperineal Prostate Biopsies Using Local Anesthesia: Experience with 1,287 Patients. Prostate Cancer Detection Rate, Complications and Patient Tolerability. *J Urol*, 2019. 201: 1121
17. Von Knobloch, Weber R J, Varga Z et al. Bilateral fine-needle administered local anaesthetic nerve block for pain control during TRUS-guided multi-core prostate biopsy: a prospective randomised trial. *Eur Urol*, 2002. 41: 508
18. Adamakis I, Mitropoulos D, Haritopoulos K et al. Pain during transrectal ultrasonography guided prostate biopsy: a randomized prospective trial comparing periprostatic infiltration with lidocaine with the intrarectal instillation of lidocaine-prilocaine cream. *World J Urol*, 2004. 22: 281

6.0 Stadiazione

6.1 Generalità

Una corretta stadiazione, cioè una definizione accurata dell'estensione della malattia, rappresenta il punto di partenza per stabilire quale sia la miglior strategia terapeutica, per ottenere informazioni riguardo alla prognosi e per confrontare i risultati delle varie opzioni terapeutiche.

Il mezzo di stadiazione ideale dovrebbe possedere una bassa variabilità nell'interpretazione inter-osservatore ed avere un elevato grado di predittività sia per la valutazione dell'estensione locale sia per la valutazione dell'estensione linfonodale e a distanza della neoplasia.

Va comunque sottolineato come, a tutt'oggi, la stadiazione clinica risulti poco accurata, con una sottostadiazione, rispetto alla stadiazione postchirurgica, che varia dal 50% al 68%¹⁻³.

Per valutare l'estensione del tumore prostatico a livello locale (T) può essere utilizzata, oltre all'esplorazione rettale, la RMmp mentre appare più limitato l'uso della TC. I linfonodi pelvici (N) vengono studiati con la

TC o con la RM; considerata la scarsa accuratezza di tali metodiche nella determinazione del parametro cN, la linfadenectomia pelvica conserva ancora oggi un importante ruolo nello *staging*. La malattia metastatica (M) viene tradizionalmente valutata con la scintigrafia ossea e con la TC con m.d.c. Più recentemente sono state introdotte altre metodiche di *imaging* che possono rendere più accurata la stadiazione, soprattutto nei pazienti ad alto rischio, quali la RM total body ancora poco diffusa e la PET con diversi traccianti in particolare colina e soprattutto, più recentemente, PSMA radiomarcato.^{4,5}

Più parametri clinici e anatomopatologici possono contribuire alla stadiazione, soprattutto se inseriti nell'ambito di nomogrammi specifici o mediante modelli predittivi⁶⁻¹⁰.

In ogni caso l'esecuzione di ulteriori indagini di stadiazione è da raccomandarsi solo in funzione della classe di rischio del singolo paziente, laddove una stadiazione più accurata possa modificare l'iter terapeutico.

Bibliografia

1. Purohit RS, Shinohara K, Meng MV, Carroll PR. Imaging clinically localized prostate cancer. *Urol Clin North Am.* 2003 May;30(2):279-93.
2. Thompson J, Lawrentschuk N, Frydenberg M, et al. USANZ. The role of magnetic resonance imaging in the diagnosis and management of prostate cancer. *BJU Int.* 2013 Nov;112 Suppl 2:6-20.
3. Fanti S, Minozzi S, Antoch G, et al. Consensus on molecular imaging and theranostics in prostate cancer. *Lancet Oncol.* 2018 Dec;19(12):e696-e708.
4. Trabulsi EJ, Rumble RB, Jadvar H et al. Optimum imaging strategies for advanced prostate cancer: ASCO Guidelines. *J Clin Oncol* 2020;38(17):1963-1996
5. Roumiguie M, Beauval JB, Filleron T et al. External validation of the Briganti nomogram to estimate the probability of specimen confined disease in patients with high risk prostate cancer. *BJU Int* 2014;114: E113–9.
6. Partin AW, Kattan MW, Subong EN et al. Combination of prostate specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi institutional update. *JAMA* 1997; 277: 1445–51.
7. Kattan MW, Stapleton AM, Wheeler TM, Scardino PT. Evaluation of a nomogram used to predict the pathologic stage of clinically localized prostate carcinoma. *Cancer* 1997; 79: 528–37.
8. Ohori M, Kattan MW, Koh H et al. Predicting the presence and side of extracapsular extension: a nomogram for staging prostate cancer. *J Urol* 2004; 171: 1844–9.
9. Patel VR, Sandri M, Grasso AAC, et al. A novel tool for predicting extracapsular extension during graded partial nerve sparing in radical prostatectomy. *BJU Int.* 2018 Mar;121(3):373-382.
10. Karakiewicz PI, Hutterer GC. Predictive models and prostate cancer. *Nat Clin Pract Urol.* 2008 Feb;5(2):82-92.

6.2. Ruolo dell'esplorazione rettale

La più antica e meno costosa metodica di staging è rappresentata dall'ER, che permette di valutare il volume, la consistenza, la simmetria e la regolarità dei margini della faccia posteriore della ghiandola prostatica. **Nei pazienti con malattia clinicamente localizzata, l'ER sottostadia considerevolmente l'estensione locale del tumore:** del resto, la corrispondenza tra ER e quadro anatomo-patologico è stata segnalata in meno del 50% dei casi¹. È stato riportato in letteratura che, dopo prostatectomia radicale, l'incidenza di invasione misconosciuta del tessuto periprostatico (pT3) varia dal 22 al 63% e l'incidenza di invasione delle vescicole seminali dal 12,8 al 26%². Le performance dell'ER aumentano con l'estensione locale della malattia.

Bibliografia

1. Obek C, Louis P, Civantos F, Soloway MS. Comparison of digital rectal examination and biopsy results with the radical prostatectomy specimen. *J Urol.* 1999 Feb;161(2):494-8; discussion 498-9.

2. Spigelman SS, McNeal JE, Freiha FS, Stamey TA. Rectal examination in volume determination of carcinoma of the prostate: clinical and anatomical correlations. *J Urol* 1986; 136(6): 1228-30.

6.3. Ruolo della biopsia prostatica

La biopsia prostatica, pur avendo valore pressoché esclusivamente diagnostico, può anche contribuire alla stadiazione e quindi fornire informazioni importanti ai fini prognostici e della scelta del trattamento primario. Il ruolo della biopsia prostatica ai fini di staging dipende da alcuni fattori quali principalmente il numero di prelievi effettuati e la lunghezza dei singoli frustoli¹. Il mapping prostatico consente, infatti, di ottenere informazioni utili sull'estensione della neoplasia, seguendo la regola che **quanto più elevati sono il numero di frustoli positivi, o la percentuale di neoplasia evidenziabile in ogni singolo campione bioptico, tanto più alta è la probabilità di estensione extracapsulare (extraprostatica) della neoplasia**². La percentuale di biopsie positive è un parametro che rientra in diversi nomogrammi predittivi dello stadio della malattia.

Bibliografia

1. Capitanio U, Karakiewicz PI, Valiquette L, et al. Biopsy core number represents one of foremost predictors of clinically significant gleason sum upgrading in patients with low-risk prostate cancer. *Urology*. 2009 May;73(5):1087-91.
2. Sebo TJ, Bock BJ, Cheville JC, et al. The percent of cores positive for cancer in prostate needle biopsy specimens is strongly predictive of tumor stage and volume at radical prostatectomy. *J Urol* 2000; 163(1): 174-8.

6.4. Ruolo della linfadenectomia di staging

La stadiazione linfonodale è molto importante nel trattamento del carcinoma prostatico. Purtroppo, le attuali metodiche non invasive utilizzate per identificare la presenza di metastasi linfonodali sono ancora poco affidabili. Le tecniche di imaging convenzionali (TC e RM) si basano sulla forma e dimensione linfonodale ed hanno una bassa sensibilità e specificità. Fra le nuove metodiche di imaging la PET-PSMA sembra possedere le migliori performance per la valutazione linfonodale rispetto alle metodiche tradizionali, soprattutto nei pazienti ad alto rischio, correlando con i valori di PSA e il Gleason score¹⁻⁸. In uno studio randomizzato su circa 300 pazienti la PET-PSMA si è dimostrata significativamente più accurata nella stadiazione linfonodale rispetto all'imaging tradizionale (area sotto la curva = 91% vs 59%)⁸. Tuttavia, questa metodica di indagine, pur avendo grandi potenzialità, non è ancora utilizzata di routine nella pratica clinica (Vedi anche Quesito clinico N° 1; paragrafo 6.5.4).

La linfadenectomia pelvica rimane ad oggi la procedura più accurata per la stadiazione dei linfonodi regionali nei pazienti candidati a prostatectomia radicale (PR). Purtroppo, si tratta di una procedura non scevra da possibili complicanze post-operatorie come linfoceli, linfedemi, trombosi venosa, lesioni ureterali, vascolari e nervose, ematomi, febbre, che possono prolungare il ricovero del paziente e richiedere ulteriori trattamenti talora anche invasivi^{7,9,10}.

Il rischio individuale di positività linfonodale può essere stimato pre-operatoriamente mediante l'utilizzo di nomogrammi dedicati che prendono in considerazione diverse variabili, fra le quali il valore di PSA, il Gleason score, lo stadio clinico, la percentuale di frustoli bioptici positivi per carcinoma¹¹⁻¹⁵. Recentemente è stato messo a punto un nomogramma che prende in considerazione anche i risultati della RM multiparametrica (stadio clinico T e diametro massimo della lesione indice)¹⁵. Una linfadenectomia estesa, eseguita esclusivamente nei pazienti con un rischio di interessamento linfonodale > 7%, secondo questo nomogramma, riduce in modo significativo il numero di dissezioni linfonodali pelviche non necessarie, con rischio di misconoscere solo l'1,5% dei pazienti con linfonodi positivi¹⁵.

Il valore soglia in base al quale omettere la linfadenectomia (5-7% secondo la letteratura), andrebbe comunque discusso con il paziente sulla base dei rischi e benefici (omettendo la linfadenectomia si evitano le complicanze ma si può lasciare in sede uno o più linfonodi metastatici, la cui rimozione non è correlata con certezza ad un aumento di sopravvivenza globale ma influisce certamente sulla scelta di una terapia adiuvante e sul follow-up).

Rispetto alla linfadenectomia “limitata”, comprendente la sola fossa otturatoria, l’esecuzione della linfadenectomia estesa (comprendente linfonodi otturatori, iliaci esterni ed iliaci interni) presenta un incremento del *detection rate* a livello linfonodale significativamente superiore e potrebbe migliorare la sopravvivenza libera da malattia in alcuni sottogruppi di pazienti¹⁶⁻¹⁸. Inoltre, la fossa otturatoria è la prima sede di metastatizzazione solamente in circa il 50% dei casi¹⁵.

Il migliore *template* della linfadenectomia per il carcinoma della prostata è tuttavia ancora controverso e se è unanimamente riconosciuta l’importanza della rimozione dei linfonodi iliaci interni, si discute se estendere la rimozione anche ai linfonodi iliaci comuni (almeno fino all’incrocio con l’uretere) e ai linfonodi presacrali. Secondo alcuni Autori rimuovendo anche tali linfonodi il rischio di sottostadiazione linfonodale viene ridotto al minimo^{19,20}.

L’estendere i limiti della linfadenectomia comporta però un incremento dei tempi operatori, delle perdite ematiche e del tasso di complicanze postoperatorie (linfocele, linfedema) a fronte di un non sicuro effetto terapeutico in tutti i pazienti. Da qui i tentativi di esplorare, anche nel carcinoma della prostata, la rimozione primaria del linfonodo sentinella (il primo linfonodo che riceve linfa dalla prostata) con l’obiettivo di ridurre la morbilità associata alla linfadenectomia estesa, preservando la massima accuratezza diagnostica. Diverse sono le metodiche descritte, ma al momento attuale esse sono da ritenersi ancora in fase di studio e validazione²¹⁻²⁴.

Esistono diverse casistiche retrospettive mono o multi-istituzionali, studi derivanti da registri tumori e revisioni di letteratura, che riportano risultati oncologici soddisfacenti in pazienti cN0, riconosciuti N+ dopo PR associata a linfadenectomia. **Seiler et al.** hanno ottenuto una sopravvivenza cancro- specifica a 10 anni del 60% in una serie di 88 pazienti trattati con PR e linfadenectomia; in presenza di un singolo linfonodo positivo la sopravvivenza cancro- specifica a 10 anni saliva al 75%, con un 20% di probabilità di assenza di recidiva biochimica pur senza terapia adiuvante²⁵. **Cheng et al.** riportano un 79% di sopravvivenza cancro- specifica a 10 anni in una serie di 322 pazienti, il 92% dei quali ha ricevuto una terapia adiuvante post chirurgica con antiandrogeni²⁶. In uno studio multicentrico comprendente 703 pazienti, tutti sottoposti a trattamento adiuvante, la sopravvivenza cancro- specifica a 15 anni è stata del 78%, con una sopravvivenza libera da recidiva biochimica del 58% a 10 anni²⁷. I principali fattori prognostici sono risultati il numero di linfonodi metastatici (≤ 2 o > 2), il Gleason score, la densità linfonodale, lo stadio patologico e i margini chirurgici. In una serie monoistituzionale di 369 pazienti pN+ trattati con PR e linfadenectomia, senza successiva terapia adiuvante, presso il MSKCC, la sopravvivenza cancro- specifica a 10 anni è stata del 72% con una probabilità di sopravvivenza libera da metastasi a 10 anni del 65%²⁸. Un elevato Gleason score e più di 3 linfonodi interessati sono risultati costituire elementi sfavorevoli per la progressione biochimica. Due studi derivanti da registri tumori (Registro tumori di Monaco di Baviera e SEER data base USA), riportano sopravvivenze superiori al 50% a 10 anni con PR associata a linfadenectomia nei pazienti pN+, rispetto a risultati significativamente inferiori in assenza di terapia locale^{29,30}. Infine, **una revisione sistematica della letteratura del 2014 suggerisce un possibile vantaggio in sopravvivenza determinato dalla linfadenectomia pelvica associata alla PR, tuttavia nel lavoro si precisa che tale questione andrebbe chiarita mediante uno studio prospettico randomizzato**³¹. **Una più recente revisione sistematica non associa invece alla linfadenectomia un vantaggio in termini oncologici**³².

Di recente sono stati pubblicati due studi randomizzati monocentrici che paragonano la sopravvivenza libera da ripresa biochimica dopo PR associata a linfadenectomia estesa vs limitata^{34,35}. In entrambi gli studi non si è dimostrata una differenza statisticamente significativa nell’end point primario fra i due gruppi di pazienti. Nello studio brasiliano, in un’analisi per sottogruppi i pazienti con tumore appartenente al gruppo di grado ISUP 3-5 e che avevano ricevuto una linfadenectomia estesa, presentavano una migliore sopravvivenza libera da recidiva biochimica (HR 0,33, LC 95%: 0,14–0,74, p = 0,007)³⁵. Entrambi gli studi presentano comunque dei limiti (follow up inferiore a 5 anni, eterogeneità chirurgica), soprattutto quello del MSKCC in

cui è presente, a fronte di un numero elevato di pazienti reclutati, una discreta percentuale di tumori a basso rischio e non vi è differenza statisticamente significativa fra il numero di linfonodi rimossi nei due gruppi (mediana 12 vs 14). Inoltre in entrambi gli studi non esiste un braccio di controllo senza linfadenectomia.

Nella pratica comune la linfadenectomia di staging è riservata ai pazienti considerati a rischio intermedio, alto o molto alto, preferibilmente utilizzando gli appositi nomogrammi che possono aiutare a valutare il rischio di invasione linfonodale. Tuttavia, bisogna anche ricordare che i nomogrammi potrebbero sottostimare il rischio reale di invasione linfonodale; per tale motivo sono auspicabili nuovi e più accurati sistemi di determinazione del rischio di estensione linfonodale della malattia.

Bibliografia

1. Muteganya R, Goldman S, Aoun F, et al. Current Imaging Techniques for Lymph Node Staging in Prostate Cancer: A Review. *Front Surg* 2018 Dec 7;5:74
2. Sankineni S, Brown AM, Fascelli M, et al. Lymph node staging in prostate cancer. *Curr Urol Rep* 2015; 16(5): 30.
3. Budiharto T, Joniau S, Lerut E, et al. Prospective evaluation of 11C-choline positron emission tomography/computed tomography and diffusion-weighted magnetic resonance imaging for the nodal staging of prostate cancer with a high risk of lymph node metastases. *Eur Urol* 2011; 60(1): 125-30.
4. van Kalmthout, L.W.M., van Melick HHE, Lavalaye J, et al. Prospective Validation of Gallium-68 Prostate Specific Membrane Antigen-Positron Emission Tomography/Computerized Tomography in Primary Staging of Patients with Prostate Cancer. *J Urol* 2020;203(3):537-545.
5. Uprimny, C., Kroiss AS, Decristoforo C, et al. 68Ga-PSMA-11 PET/CT in primary staging of prostate cancer: PSA and Gleason score predict the intensity of tracer accumulation in the primary tumour. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017; 44: 941-949.
6. Wu, H., Xu T, Wang X, et al. Diagnostic Performance of 68Gallium Labelled Prostate-Specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography/Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging for Staging the Prostate Cancer with Intermediate or High Risk Prior to Radical Prostatectomy: A Systematic Review and Meta-analysis. *World J Mens Health* 2020;38(2):208-219.
7. Miki J, Egawa S. The role of lymph node dissection in the management of prostate cancer. *Int J Clin Oncol* 2011; 16(3): 195-202.
8. MS Hofman MS, Lawrentschuk N, Roslyn J Francis RJ et al. 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;395:1208-16.
9. Tyrirtzis SI, Wallerstedt A, Steineck G, et al. Thromboembolic complications in 3,544 patients undergoing radical prostatectomy with or without lymph node dissection. *J Urol* 2015;193(1):117-25.
10. Briganti A, Chun FK, Salonia A, et al. Complications and other surgical outcomes associated with extended pelvic lymphadenectomy in men with localized prostate cancer. *Eur Urol* 2006;50(5):1006-13.
11. Gandaglia G, Fossati N, Zaffuto E, 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(4):632-640
12. Briganti A, Larcher A, Abdollah F, 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(3): 480-7.
13. Hinev AI, Anakievski D, Kolev NH, Hadjiev VI. Validation of nomograms predicting lymph node involvement in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection. *Urol Int* 2014; 92(3): 300-5.
14. Cagiannos I, Karakiewicz P, Eastham JA, et al. A preoperative nomogram identifying decreased risk of positive pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer. *J Urol* 2003; 170(5): 1798-803.
15. Gandaglia G, Ploussard G, Valerio M, et al. A Novel Nomogram to Identify Candidates for Extended Pelvic Lymph Node Dissection Among Patients with Clinically Localized Prostate Cancer Diagnosed with Magnetic Resonance Imaging-targeted and Systematic Biopsies. *Eur Urol* 2019;75(3):506-514.

16. Allaf ME, Palapattu GS, Trock BJ, et al. Anatomical extent of lymph node dissection: impact on men with clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2004; 172(5 Pt 1): 1840-4.
17. Joslyn SA, Konety BR. Impact of extent of lymphadenectomy on survival after radical prostatectomy for prostate cancer. *Urology* 2006; 68(1): 121-5.
18. Abdollah F, Gandaglia G, Suardi N, et al. More extensive pelvic lymph node dissection improves survival in patients with node-positive prostate cancer. *Eur Urol* 2015; 67(2): 212-9.
19. Joniau S, Van den Bergh L, Lerut E, et al. Mapping of pelvic lymph node metastases in prostate cancer. *Eur Urol* 2013; 63(3): 450-8.
20. Mattei A, Fuechsel FG, Bhatta Dhar N, 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(1): 118-25.
21. Winter A, Kneib T, Henke RP, et al. Sentinel lymph node dissection in more than 1200 prostate cancer cases: rate and prediction of lymph node involvement depending on preoperative tumor characteristics. *Int J Urol* 2014; 21(1): 58-63.
22. Acar C, Kleinjan GH, van den Berg NS, et al. Advances in sentinel node dissection in prostate cancer from a technical perspective. *Int J Urol* 2015; 22(10): 898-909.
23. Winter A, Engels S, Wawroschek F. Sentinel lymph node surgery in prostate cancer using magnetic particles. *Curr Opin Urol* 2018 Mar;28(2):184-190.
24. van der Poel HG, Wit EM, Acar C, van den Berg NS, et al. Sentinel Node Prostate Cancer Consensus Panel Group members. Sentinel node biopsy for prostate cancer: report from a consensus panel meeting. *BJU Int* 2017;120(2):204-211.
25. Seiler R, Studer UE, Tschan K, Bader P, et al. Removal of limited nodal disease in patients undergoing radical prostatectomy: long-term results confirm a chance for cure. *J Urol* 2014; 191(5): 1280-5.
26. Cheng L, Zincke H, Blute ML, et al. Risk of prostate carcinoma death in patients with lymph node metastasis. *Cancer* 2001; 91(1): 66-73.
27. Briganti A, Karnes JR, Da Pozzo LF, et al. Two positive nodes represent a significant cut-off value for cancer specific survival in patients with node positive prostate cancer. A new proposal based on a two-institution experience on 703 consecutive N positive patients treated with radical prostatectomy, extended pelvic lymph node dissection and adjuvant therapy. *Eur Urol* 2009; 55(2): 261-70.
28. Touijer KA, Clarisse R, Mazzola CR, et al. Long-term Outcomes of Patients with Lymph Node Metastasis Treated with Radical Prostatectomy Without Adjuvant Androgendepriation Therapy. *Eur Urol* 2014 ; 65 :20-25
29. Engel J, Bastian PJ, Baur H, et al. Survival Benefit of Radical Prostatectomy in Lymph Node–Positive Patients with Prostate Cancer. *Eur Urol* 2010 ; 57 : 754-761
30. Rusthoven CG, Carlson JA, Waxweiler TV, et al. The Impact of Definitive Local Therapy for Lymph Node Positive Prostate Cancer: A Population-Based Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014 ;88(5) :1064-1073
31. Gakis G, Stephen A, Boorjian SA, et al. The Role of Radical Prostatectomy and Lymph Node Dissection in Lymph Node–Positive Prostate Cancer: A Systematic Review of the Literature. *Eur Urol* 2014;66:191-199
32. Fossati N, Willemse PPM, Van den Broeck T et al. The Benefits and Harms of Different Extents of Lymph Node Dissection During Radical Prostatectomy for Prostate Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol* 2017;72:84-109.
33. Touijer KA, Sjoberg DD, Benfante N et al. Limited versus Extended Pelvic Lymph Node Dissection for Prostate Cancer: A Randomized Clinical Trial. *Eur Urol Oncol* 2021 Apr 14;S2588-9311(21)00050-X. In press
34. Lestingi JFP, Guglielmetti GB, Quoc-Dien T et al. Extended Versus Limited Pelvic Lymph Node Dissection During Radical Prostatectomy for Intermediate- and High-risk Prostate Cancer: Early Oncological Outcomes from a Randomized Phase 3 Trial. *Eur Urol* 2021 May;79(5):595-604.

6.5. Tecniche d'immagine

6.5.1. Ecografia transrettale

L'impiego dell'ecografia prostatica transrettale (TRUS) nella stadiazione del carcinoma prostatico è discutibile, nonostante i notevoli miglioramenti tecnici delle indagini ultrasonografiche e l'introduzione nella pratica clinica, seppure a livello ancora sperimentale, di mezzi di contrasto ecografici ¹.

6.5.2. TC e RM

La TC non ha un ruolo significativo nella valutazione dell'estensione locale di malattia, ma consente di identificare, benché con i limiti di una stima esclusivamente dimensionale, l'eventuale interessamento linfonodale loco regionale. Essa, inoltre, ha elevate sensibilità e specificità nella diagnosi delle localizzazioni ossee di malattia (*M-staging*), che aumentano se effettuata in associazione all'esame scintigrafico.

A differenza della TC, la notevole risoluzione spaziale e di contrasto dell'immagine garantita dalla RM, consente di dimostrare l'anatomia zonale della ghiandola e di distinguere il tessuto della ghiandola periferica da quello neoplastico, che presenta un segnale intrinseco differente. Inoltre, per le stesse ragioni, la RM è in grado di definire la presenza o l'assenza di tumore nell'area del peduncolo neurovascolare e di rappresentare meglio anche tutte le restanti strutture pelviche, con una notevole precisazione dei loro rapporti (vescica, retto, strutture muscolari, scheletriche, vasi). Queste caratteristiche rendono ormai indispensabile l'impiego della RMmp anche ai fini della stadiazione ^{2,3,4}. Inoltre, eseguendo la RM prima delle biopsie, nel caso di reperti di risonanza sospetti per presenza di neoplasia, è possibile con una sola metodica di *imaging* porre sospetto di malignità ed eseguire una stadiazione locale in un unico tempo.

Tutte queste caratteristiche rendono la RM la metodica migliore oggi disponibile per definire l'estensione locale del tumore. La pesatura in T2 risulta indispensabile ai fini stadiativi in quanto, data la sua elevata risoluzione spaziale, consente di valutare l'interessamento delle vescichette seminali, della capsula, dei peduncoli neurovascolari e dell'apice prostatico ⁵. In accordo con le Linee Guida ESUR ⁶, il protocollo stadiativo specifico per la valutazione dell'estensione locale (*T-staging*) deve includere, oltre alla pesatura in T2, sequenze pesate in Diffusione (DWI) e perfusione (DCE-MRI). La valutazione dell'estensione extracapsulare si basa principalmente su immagini T2-pesate per l'elevata definizione anatomica, ma è strettamente dipendente all'entità dell'invasione/infiltrazione. L'invasione del tessuto adiposo periprostatico o la rottura capsulare sono altamente predittivi per estensione extracapsulare (extraprostatica), a differenza di reperti radiologici più fini, come irregolarità e *bulging* capsulare, che hanno basso valore predittivo. **L'accuratezza diagnostica migliora se alle sequenze T2-pesate vengono affiancate sequenze DWI o DCE-MRI ^{7,8},** non tanto per la risoluzione spaziale, che in queste sequenze risulta inferiore, quanto per la miglior valutazione dimensionale e localizzazione della lesione indice, aiutando nella predizione di una possibile estensione extracapsulare. Inoltre, bisogna tenere conto anche di fattori legati all'hardware delle apparecchiature RM che possono influire sulla qualità e definizione dell'immagine: per esempio, l'uso di macchine RM a 3T permette di ottenere immagini con una migliore risoluzione spaziale e di conseguenza una migliore qualità dell'indagine ⁹. L'uso della bobina endorettale su macchine RM a 1,5T può migliorare la risoluzione spaziale e la qualità dell'immagine, ma recenti meta-analisi non ne hanno dimostrato un vantaggio nella valutazione dell'estensione extraprostatica ¹⁰.

Analogamente alla TC, la RM consente lo studio del coinvolgimento dei linfonodi locoregionali (*N-staging*) ^{11, 12}. Il drenaggio linfatico della prostata è diretto ai linfonodi iliaci comuni (primari), otturatorii (secondari), iliaci esterni (terziari) e presacrali (quaternari). Le metastasi linfonodali pelviche sono nella maggioranza dei casi asintomatiche e, contrariamente a quelle ossee, sono raramente individuate anche dalle più sofisticate tecniche diagnostiche per immagini. Ciò è dovuto in parte al fatto che le metastasi linfonodali

sono spesso microscopiche e non rilevabili neppure con le più moderne tecniche di *imaging* e che l'aumento di dimensioni dei linfonodi avviene solo negli stadi avanzati della malattia.

L'utilità della RM a fini stadiativi cambia in funzione dello stadio clinico di malattia e della conseguente categoria di rischio: nei pazienti a basso rischio è un utile ausilio nella decisione di effettuare eventuali interventi di chirurgia nerve-sparing, nei pazienti a rischio intermedio ed elevato permette l'individuazione di minimi sconfinamenti extracapsulari di malattia e l'identificazione della malattia linfonodale^{13,14}.

L'introduzione della chirurgia Robot-assistita, inoltre, ha ampliato la possibilità di effettuare interventi conservativi (*Nerve Sparing*) in corso di prostatectomia radicale robot assistita (RARP), quindi in fase di pianificazione pre-operatoria, allorché avere a disposizione una iconografia ad alta definizione anatomica è indispensabile per effettuare una resezione più selettiva possibile senza mettere a rischio la "radicalità" della procedura¹⁵, e la tecnologia sviluppata su apparecchiature ad alto campo (> 3T) è applicabile secondo alcuni autori anche allo studio del fascio vascolo-nervoso periprostatico mediante sequenze dedicate¹⁶⁻¹⁷.

Nel carcinoma prostatico in stadio avanzato, la RM trova indicazione per la valutazione diretta della malattia a livello scheletrico. Sequenze dedicate sono sensibili alle diverse componenti del midollo osseo, come:

- Sequenze pesate in T1, T2, Densità Protonica (PD), STIR (*Short t Inversion Recovery*) e Dixon® per la valutazione del rapporto acqua/componente adiposa;
- Sequenze in DWI per la valutazione della cellularità;
- Sequenze DCE-MRI per la vascolarizzazione delle lesioni;
- Sequenze a SWI (*Susceptibility Weighted Imaging*) e UTE (*Ultrashort Time Echo*) per la valutazione dell'osso trabecolare.

Tali sequenze sono in grado di fornire informazioni morfologiche e funzionali, permettendo una valutazione quantitativa ripetibile nel tempo ai fini del follow-up e presentano il principale vantaggio di poter definire meglio la valutazione della risposta alla terapia (farmacologica e radiante).

Vantaggi non trascurabili derivano dal fatto che la valutazione *Whole-Body* su apparecchiature a 3T permette una migliore definizione dell'estensione di malattia a fini stadiativi e un miglior follow-up nella valutazione della risposta al trattamento in tempi ragionevoli (< 1 ora)¹⁸.

Bibliografia

1. Dell'Atti L. Role of transrectal ultrasound in the diagnosis of extracapsular prostate cancer. *J Ultrasound* 2014; 17(1): 47-51.
2. Yacoub JH, Oto A, Miller FH. MR imaging of the prostate. *Radiol Clin North Am* 2014; 52(4): 811-37.
3. Engelbrecht MR, Jager GJ, Laheij RJ, et al. Local staging of prostate cancer using magnetic resonance imaging: a meta-analysis. *Eur Radiol* 2002; 12(9): 2294-302.
4. Duvnjak P, Schulman AA, Holtz JN, et al. Multiparametric Prostate MR Imaging: Impact on Clinical Staging and Decision Making. *Radiol Clin North Am* 2018; 56(2): 239-50.
5. Thompson J, Lawrentschuk N, Frydenberg M, et al. The role of magnetic resonance imaging in the diagnosis and management of prostate cancer. *BJU Int* 2013; 112 Suppl 2: 6-20.
6. Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, et al. ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol* 2012; 22(4): 746-57.
7. Chong Y, Kim CK, Park SY, et al. Value of diffusion-weighted imaging at 3 T for prediction of extracapsular extension in patients with prostate cancer: a preliminary study. *AJR Am J Roentgenol* 2014; 202(4): 772-7.
8. Futterer JJ, Engelbrecht MR, Huisman HJ, et al. Staging prostate cancer with dynamic contrast-enhanced endorectal MR imaging prior to radical prostatectomy: experienced versus less experienced readers. *Radiology* 2005; 237(2): 541-9.

9. Augustin H, Fritz GA, Ehammer T, et al. Accuracy of 3-Tesla magnetic resonance imaging for the staging of prostate cancer in comparison to the Partin tables. *Acta radiologica* (Stockholm, Sweden : 1987) 2009; 50(5): 562-9.
10. De Rooij M, Hamoen EH, Witjes JA, et al. Accuracy of Magnetic Resonance Imaging for Local Staging of Prostate Cancer: A Diagnostic Meta-analysis. *Eur Urol* 2016; 70(2): 233-45.
11. Greene KL, Albertsen PC, Babaian RJ, et al. Prostate specific antigen best practice statement: 2009 update. *J Urol* 2009; 182(5): 2232-41.
12. Mohler J, Bahnson RR, Boston B, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN* 2010; 8(2): 162-200.
13. Finley D S, Margolis D, Raman S S et al. Fine-tuning robot-assisted radical prostatectomy planning with MRI *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* 31 (2013) 766–775.
14. Silva RC, Sasse AD, Matheus WE, Ferreira U. Magnetic resonance image in the diagnosis and evaluation of extra-prostatic extension and involvement of seminal vesicles of prostate cancer: a systematic review of literature and meta-analysis. *Int Braz J Urol* 2013; 39(2): 155-66.
15. Kozikowski M, Malewski W, Michalak W. Clinical utility of MRI in the decision-making process before radical prostatectomy: Systematic review and meta- analysis; *PLoS ONE* 2019 14(1).
16. Jomoto W, Tanooka M, Wakayama T. Evaluation of local look diffusion tensor imaging for magnetic resonance tractography of the periprostatic neurovascular bundle; *Radiological Physics and Technology* 2018; vol. 11, 353–359.
17. Sievert KD, Hennenlotter J, Dillenburg T. Extended periprostatic nerve distributions on the prostate surface confirmed using diffusion tensor imaging *BJU Int* 2019 Jun;123(6):995-1004.
18. Padhani AR, Lecouvet FE, Tunariu N, et al. Rationale for Modernising Imaging in Advanced Prostate Cancer. *European urology focus* 2017; 3(2-3): 223-39.

6.5.3. Scintigrafia Ossea con Radiofarmaci Osteotropi e PET/TC con 18F fluoruro

Nei pazienti con carcinoma prostatico esiste un'elevata incidenza di metastasi scheletriche, talvolta anche all'esordio della malattia, le quali sono frequentemente asintomatiche. La **scintigrafia ossea total-body con ^{99m}Tc-fosfonati** ha una elevata sensibilità diagnostica (>90-95%), con una specificità relativamente moderata (60-80% a seconda delle casistiche), nel rilevare le metastasi scheletriche. La sua sensibilità è superiore a quella della radiografia convenzionale (circa 70%) e del dosaggio delle fosfatasi alcalina e acida (50-60%), anticipando di circa 6 mesi la diagnosi della malattia scheletrica. **L'elevata accuratezza di questa metodica consente di includere le affidabili informazioni da essa fornite negli algoritmi di cura dei pazienti**¹. I dubbi interpretativi di questa metodica possono essere approfonditi ricorrendo all'esame tomografico dei segmenti ossei, impiegando la strumentazione ibrida (SPECT/CT) che ha dimostrato di ridurre la quota dei falsi positivi². Un'ulteriore valutazione delle aree sospette può essere effettuata con esami radiologici mirati, quali la TC o la RM.

Poiché la probabilità di sviluppare metastasi ossee negli stadi iniziali è estremamente bassa, **l'esecuzione della scintigrafia ossea è comunemente evitata nei pazienti con PSA < 10 ng/ml e/o Gleason score ≤ 6 e/o neoplasia a molto basso /basso rischio in assenza di sintomi o segni biochimici (per es. incremento della fosfatasi alcalina)**. In particolare nella pratica clinica l'esecuzione della scintigrafia ossea a scopo stadiativo è effettuata nelle seguenti situazioni: 1) T1 clinico e PSA > 20 ng/ml, 2) T2 clinico e PSA > 10 ng/ml, oppure Gleason score ≥ 8, 3) T3 o T4 clinico, 4) presenza di sintomi scheletrici associabili alla neoplasia.

La PET/TC con 18F-Fluoruro rappresenta una valida alternativa alla scintigrafia ossea con difosfonati per la ricerca della malattia scheletrica. Ha una sensibilità diagnostica superiore, pur mantenendo limitazioni nella specificità³. Non è comunemente utilizzata nella pratica clinica.

6.5.4 Tomografia ad Emissione di Positroni (PET) con altri radio-farmaci

La Tomografia ad emissione di positroni (PET) si avvale oggi giorno di strumenti ibridi (PET/TC) che permettono di ottenere immagini a contenuto prevalentemente metabolico fuse con immagini anatomiche (TC). **La PET/TC sta acquisendo sempre più utilità in oncologia, e al momento i più importanti radiofarmaci capaci di accumularsi nel tessuto prostatico e dunque disponibili per la localizzazione del carcinoma prostatico sono la colina radiomarcata con ^{11}C o ^{18}F , il PSMA (antigene specifico della membrana della prostata) marcato con ^{18}F o con ^{68}Ga , la fluciclovina (FACBC) marcata con il ^{18}F e il fluorodeossiglucosio (FDG) marcato con ^{18}F .** Per le caratteristiche fisiche del radioisotopo ^{11}C (breve emivita) la ^{11}C -Colina può essere utilizzata solo nei centri che dispongono di un ciclotrone in loco, mentre gli altri Centri si approvvigionano di ^{18}F -Colina dall'esterno. Rispetto alla ^{18}F -Colina, la ^{11}C -Colina mostra una ridotta eliminazione urinaria, consentendo una migliore valutazione della pelvi. La ^{18}F -Fluciclovina può essere ottenuta, anch'essa dall'esterno, mentre il ^{68}Ga -PSMA ed il ^{18}F -PSMA possono essere prodotti, in accordo con la vigente farmacopea, nelle strutture ospedaliere dotate di radiofarmacie idonee.

Di seguito le principali indicazioni relative a queste metodiche in fase di stadiazione iniziale e dopo terapia primaria (in caso di ripresa biochimica).

PET/TC con Colina

Due meta-analisi hanno mostrato una sensibilità globale ed una specificità globale della $^{11}\text{C}/^{18}\text{F}$ -Colina PET/TC, per la valutazione della malattia linfonodale di 49.5% e 95% rispettivamente in 441 pazienti e di 62% e 92% rispettivamente in 609 pazienti^{4,5}. La PET/TC con Colina radiomarcata potrebbe essere indicata per il completamento della stadiazione di pazienti a rischio alto o molto alto, per il vantaggio dell'acquisizione total-body che consente la valutazione locale e a distanza, con impatto sul trattamento pianificato. **In tale scenario, la PET/TC con Colina radiomarcata sembrerebbe più sensibile e specifica della scintigrafia ossea e della TC, ma ad oggi le limitate evidenze scientifiche non ne consigliano l'uso sistematico.**

Bibliografia

1. Mohler J., Bahnson R.R., Boston B., et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer. J Natl Compr Canc Netw. 2010; 8:162-200.
2. Evangelista L., Bertoldo F., Boccardo F., et al. Diagnostic imaging to detect and evaluate response to therapy in bone metastases from prostate cancer: current modalities and new horizons. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2016; 43:1546-62.
3. Beer A.J., Eiber M., Souvatzoglou M., et al. Radionuclide and hybrid imaging of recurrent prostate cancer. Lancet Oncol, 2011. 12: 181
4. Evangelista L., Guttilla A., Zattoni F., et al. Utility of Choline Positron Emission Tomography/Computed Tomography for Lymph Node Involvement Identification in Intermediate- to High-risk Prostate Cancer: A Systematic Literature Review and Meta-analysis. Eur Urol, 2013. 63:1040.
5. von Eyben, F.E., Kairemo K. Meta-analysis of (11)C-choline and (18)F-choline PET/CT for management of patients with prostate cancer. Nucl Med Commun, 2014. 35: 221.

PET/TC con PSMA marcato

Più promettente sembrerebbe il ruolo in fase di stadiazione della PET/TC con PSMA, al punto che in alcuni centri questa metodica ha soppiantato l'imaging tradizionale. Tuttavia l'argomento è ancora oggetto di controversie, in relazione anche alle diverse situazioni di malattia e alle diverse categorie di rischio.

Quesito Clinico N°1

Nei pazienti affetti da carcinoma prostatico a rischio alto o molto alto, la PET con PSMA marcato è raccomandabile come alternativa alla diagnostica per immagini convenzionale (TC con mdc dell'addome completo/pelvi e scintigrafia ossea) in termini di accuratezza diagnostica?

La ricerca delle evidenze inerenti al quesito ha portato alla selezione di 6 voci bibliografiche (v. appendice 1)

La maggior parte degli studi sulla accuratezza diagnostica della **PET/TC con ⁶⁸Ga-PSMA o con ¹⁸F-PSMA** nei pazienti con neoplasie a rischio alto o molto alto è costituito da studi di tipo retrospettivo o prospettico non randomizzati. Questi studi sono riassunti nella tabella sottostante dove sono riportati i principali risultati in termini di accuratezza diagnostica.

Autore, ^{ref} (disegno dello studio)	N. pz.	Sede	Sensibilita'	Specificita'	VPP	VPN	Accuratezza
Hirmas et al, ¹ (retrospettivo)	29	Ghiandola prostatica	85.7%*	ND*	100%*	ND*	85.7%*
		Linfonodi pelvici	92.3%*	100%*	100%*	89%*	95.2%*
		Linfonodi extra-pelvici	100%*	100%*	100%*	100%*	100%*
		Metastasi ossee	100%*	91.7%*	90%*	100%*	95.2%*
Gorin et al, ² (prospettico)	25	Linfonodi pelvici	71.4%*	88.9%*	71.4%*	88.9%*	ND
			66.7%**	92.7%**	66.7%**	92.7%**	ND
Öbek et al, ³ (retrospettivo)	51	Linfonodi pelvici ed extra-pelvici	53.3%*	85.7%*	61.5%*	81%*	76%*
Corona-Montes et al, ⁴ (prospettico)	17	Linfonodi pelvici ed extra-pelvici	75%*	92.3%*	75%*	92.3%*	88.2%*
Pienta et al, ⁵ (prospettico)	252	Linfonodi pelvici	19-30%*	96-99%*	78-91%*	81-84%*	ND

VPP=valore predittivo positivo, VPN=valore predittivo negativo, ND=non disponibile, *analisi per paziente, **analisi per lesione

Questi studi non sono stati utilizzati per rispondere al quesito, sia per il disegno, sia per le dimensioni delle rispettive popolazioni (fa eccezione lo studio riportato da Pienta et al.⁵) sia, soprattutto, per la mancanza di un adeguato gruppo di controllo.

L'evidenza clinica è pertanto basata su un unico studio randomizzato di fase 3, che ha confrontato la **PET/TC con ⁶⁸Ga-PSMA con l'imaging convenzionale (scintigrafia ossea e TC addome/pelvi)** in termini di accuratezza diagnostica⁶. Lo studio, che ha incluso 302 pazienti affetti da neoplasia prostatica a rischio alto o molto alto, ha dimostrato la superiorità della PET/TC con PSMA rispetto all'imaging convenzionale, sia in termini di accuratezza diagnostica che relativamente alla guida ad una più corretta scelta terapeutica⁶. Gli autori riportano in particolare un incremento nell'area sotto la curva (AUC) per accuratezza diagnostica del 27% a favore di ⁶⁸Ga-PSMA PET/TC vs. *imaging* convenzionale (92% vs. 65%, rispettivamente) ed un incremento del 13% nella corretta gestione del trattamento dei pazienti a favore di ⁶⁸Ga-PSMA vs. *imaging* convenzionale (28% vs. 15%, rispettivamente p=0.008). Lo studio dimostra anche un potenziale vantaggio in termini di esposizione alle radiazioni che è risultata maggiore nei pazienti sottoposti a *imaging* tradizionale (19.2 mSv vs 8.4 mSv, p<0.001).

Bilancio tra benefici e danni

L'analisi delle evidenze depone a favore della PET con PSMA marcato. La PET con PSMA 68GA ha dimostrato infatti una superiorità nell'accuratezza diagnostica, sia in relazione alle localizzazioni linfonodali

che a quelle ossee, una minore incidenza di reperti equivoci e una maggiore capacità di influenzare l'eventuale cambio del piano di trattamento. Per contro la PET PSMA ha implicato una minore esposizione alle radiazioni ionizzanti. Tuttavia, lo studio non tiene conto dei costi delle diverse metodiche, che per altro non rappresenterebbero un danno per il paziente nei sistemi sanitari dove queste prestazioni sono a carico del SSN.

Qualità delle prove

La Certezza delle Prove è **Moderata** come effetto di un *downgrade* di 1 livello per *indirectness*, in quanto il dato di accuratezza diagnostica è da considerarsi solo suggestivo di efficacia clinica, ritenendosi insufficiente allo scopo il solo mutamento di strategia terapeutica conseguente all'esito dell'esame ⁷.

Certeza globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Moderata	La PET/TC con 68Ga-PSMA può essere presa in considerazione in alternativa alla diagnostica convenzionale nei pazienti con neoplasie a rischio alto o molto alto	Condizionata a Favore
COI: i Membri del Panel non dichiarano conflitti di interesse in atto per il presente quesito		

Bibliografia del quesito clinico N°1

- Hirmas N, Al-Ibraheem A, Hermann K, et al. [68Ga]PSMA PET/CT Improves Initial Staging and Management Plan of Patients with High-Risk Prostate Cancer. *Mol Imaging Biol.* 2019;21:574-581.
- Gorin MA, Rowe SP, Patel HD, et al. Prostate Specific Membrane Antigen Targeted 18F-DCFPyL Positron Emission Tomography/Computerized Tomography for the Preoperative Staging of High Risk Prostate Cancer: Results of a Prospective, Phase II, Single Center Study. *J Urol.* 2018;199:126-132.
- Öbek C, Doğanca T, Demirci E, et al; Members of Urooncology Association, Turkey. The accuracy of 68Ga-PSMA PET/CT in primary lymph node staging in high-risk prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2017;44: 1806-1812.
- Corona-Montes VE, González-Cuenca E, Fernández-Noyola G, et al. Primary lymph-node staging with 68Ga-PSMA PET in high-risk prostate cancer: pathologic correlation with extended pelvic lymphadenectomy specimens. *Urol Oncol.* 2020:S1078-1439(20)30564-0.
- Pienta KJ, Gorin MA, Rowe SP, et al. A Phase 2/3 Prospective Multicenter Study of the Diagnostic Accuracy of Prostate Specific Membrane Antigen PET/CT with 18F-DCFPyL in Prostate Cancer Patients (OSPREY). *J Urol.* 2021;206:52-61.
- Hofman MS, Lawrentschuk N, Francis RJ et al. Prostate-specific membrane antigen PET-TC in patients with high-risk prostate cancer before curative intent-surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet.* 2020, 395: 1208-1216
- Guyatt GH, Tugwell PX, Feeny DH, Haynes RB, Drummond M. A framework for clinical evaluation of diagnostic technologies. *CMAJ.* 1986 Mar 15;134(6):587-94. PMID: 3512062; PMCID: PMC1490902.

Ristadiazione dopo prostatectomia o radioterapia con intento radicale

PET/TC con Colina (e altri marcatori)

Evidenze scientifiche dimostrano che la $^{11}\text{C}/^{18}\text{F}$ -Colina PET/TC è indicata nel cancro della prostata dopo prostatectomia radicale (+/- linfoadenectomia) o dopo radioterapia con intento radicale, in caso di elevazione del PSA. La capacità della PET/TC con Colina marcata di identificare la sede di ripresa di malattia dipende da alcune caratteristiche cliniche del tumore (es. Gleason Score ¹) e biochimiche della malattia (es. livelli e cinetica del PSA²). Sulla base di quanto riportato, **la PET/TC con Colina marcata in fase di ristadiazione è comunemente utilizzata in presenza di: a) PSA ≥ 1 ng/ml, b) PSA doubling time (PSAdt) < 6 mesi, c) PSA velocity (PSAvel) > 1 ng/ml/anno.**

La PET/TC con ^{18}F -FACBC utilizza un tracciante amminoacidico con tropismo per il tumore prostatico. La ^{18}F -FACBC PET/TC è indicata in caso di ripresa biochimica dopo trattamento primario. Studi comparativi hanno dimostrato una maggiore *detection rate* della ^{18}F -FACBC PET/TC rispetto alla ^{11}C -Colina PET/TC³, ma una inferiore *detection rate* rispetto alla ^{68}Ga -PSMA PET/TC⁴. **Tale metodica non è comunemente impiegata.**

Il metabolismo glucidico è poco esaltato nel cancro della prostata, per via delle caratteristiche istologiche della neoplasia, che spesso è ben differenziata. Tuttavia, alcuni studi hanno dimostrato una elevata captazione di ^{18}F -FDG⁵ nei pazienti con malattia resistente alla castrazione, refrattaria alla ormonoterapia e scarsamente differenziata. Inoltre, la presenza di un'elevata captazione di ^{18}F -FDG nel tumore prostatico è indicativo di una prognosi sfavorevole. **La ^{18}F -FDG PET/TC, sebbene non sia una metodica raccomandabile nella stadiazione e ristadiazione del paziente con tumore della prostata, è talora impiegata nei pazienti con cancro della prostata scarsamente differenziato (Gleason Score ≥ 8) e con malattia resistente alla castrazione⁶.**

PET/TC con PSMA marcato

La PET/TC con $^{68}\text{Ga}/^{18}\text{F}$ -PSMA è un'indagine recentemente disponibile anche nel nostro Paese dopo pubblicazione della farmacopea per la sua produzione. Il radiofarmaco $^{68}\text{Ga}/^{18}\text{F}$ -PSMA (PSMA: *Prostate Specific Membrane Antigen*) ha un tropismo recettoriale, essendo in grado di legare una proteina solo minimamente espressa sull'epitelio duttale prostatico sano, alternativamente iperespressa nel tessuto patologico. **Numerose evidenze scientifiche hanno mostrato la superiorità della PET con PSMA radiomarcato rispetto alla $^{11}\text{C}/^{18}\text{F}$ -Colina PET/TC nella stadiazione dei pazienti con ripresa biochimica di malattia. Inoltre, una recente meta-analisi ha dimostrato una maggiore *detection rate* del PSMA radiomarcato, rispetto alla colina marcata in pazienti con ripresa biochimica di PSA per valori inferiori a 1 ng/mL⁷.** Nel setting della recidiva biochimica ormono-sensibile, per valori inferiori ad 1 ng/mL, dati promettenti sono stati dimostrati con la PET con PSMA marcato nella pianificazione del trattamento di salvataggio con radioterapia (cambio maggiore del piano di trattamento fino al 19% dei casi, su 270 pazienti studiati)⁸. Infine, in considerazione del potenziale impiego terapeutico del PSMA (mediante marcatura con radioisotopi beta o alfa emittenti), tale radiofarmaco è considerato molto promettente nella gestione del paziente con neoplasia prostatica.

Bibliografia

1. Cimitan M., Evangelista L., Hodolič M., et al. Gleason score at diagnosis predicts the rate of detection of ^{18}F -choline PET/CT performed when biochemical evidence indicates recurrence of prostate cancer: experience with 1,000 patients. *J Nucl Med.* 2015; 56:209-15.
2. Treglia, G., Ceriani L., Sadeghi R., 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.

3. Nanni C., Zannoni L., Pultrone C., et al. (18)F-FACBC (anti1-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; 43:1601-10.
4. Calais J., Fendler W.P., Hermann K., et al. Comparison of 68Ga-PSMA-11 and 18F-Fluciclovine PET/CT in a Case Series of 10 Patients with Prostate Cancer Recurrence. *J Nucl Med*. 2018; 59:789-794.
5. Jadvar, H. Imaging evaluation of prostate cancer with 18F-fluorodeoxyglucose PET/CT: utility and limitations. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013. 40: S5.
6. Jadvar H., Pinski J.K., Conti P.S. FDG PET in suspected recurrent and metastatic prostate cancer. *Oncol Rep*. 2003; 10:1485-8.
7. Treglia G., Mestre R.P., Ferrari M., et al. Radiolabelled choline versus PSMA PET/CT in prostate cancer restaging: a meta-analysis. *Am J Nucl Med Mol Imaging*. 2019; 9:127-139.
8. Calais J., Czernin J., Cao M., et al. 68Ga-PSMA-11 PET/CT Mapping of Prostate Cancer Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy in 270 Patients with a PSA Level of Less Than 1.0 ng/mL: Impact on Salvage Radiotherapy Planning. *J Nucl Med*. 2018;59:230-237.

Ristadiazione a progressione biochimica in corso di ormonoterapia

La potenziale superiorità delle PET-TC con PSMA marcato nei pazienti *hormone-naive*, ha stimolato l'attenzione sul possibile ruolo di questa metodica nei pazienti con malattia resistente alla castrazione altrimenti definiti M0 all'imaging convenzionale. L'argomento è ancora controverso; in realtà esistono almeno due ordini di quesiti: se sistematicamente la PET/TC con PSMA radiomarcato sia da preferire all'utilizzo della diagnostica convenzionale con TC addome/pelvi e scintigrafia ossea ovvero se, e in quali pazienti, questa metodica possa/debba integrare integrare l'imaging tradizionale nei pazienti M0.

Quesito Clinico N°2

Nei pazienti con malattia resistente alla castrazione, definiti M0 in base alla diagnostica per immagini convenzionale (TC e scintigrafia ossea), la PET con PSMA marcato è raccomandabile come metodica integrativa in termini di accuratezza diagnostica?

La ricerca delle evidenze inerenti al quesito ha portato alla selezione di 3 voci bibliografiche (v. appendice 1).

Lo studio di **Wang** et al¹ contempla l'analisi di 37 pazienti con cancro della prostata resistente alla castrazione in fase precoce (PSA ≤ 2 ng/mL) e senza evidenza di metastasi alle immagini convenzionali. Tutti i 37 pazienti mostravano una malattia ad alto rischio con un PSA_{dt} ≤ 10 mesi. Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad imaging PET/TC con 68Ga-PSMA-11 e FDG entro un massimo di 5 giorni. Il tasso di positività della PET/TC con PSMA è risultato pari al 70%, mentre la PET/TC con FDG risultava positiva nel 49% dei pazienti. Il tasso di positività all'*imaging* era piu' spesso associato ad un interessamento scheletrico per entrambi i radiofarmaci e a livello linfonodale per l'imaging con PSMA. Gli autori riportavano che un ISUP grade group ≥ 4 ed un PSA_{dt} ≤ 6 mesi erano piu' spesso associati ad una positività per malattia scheletrica e linfonodale ad entrambe le metodiche. Inoltre, in un pool di pazienti con PET positiva sia al PSMA che all'FDG, il tempo alla terapia sistemica era inferiore rispetto ai pazienti con un solo *imaging* positivo, sebbene senza alcuna differenza statisticamente significativa. In base ai risultati sopradescritti, gli autori concludono che l'associazione di due traccianti (uno metabolico quali FDG ed uno recettoriale quale PSMA) sono in grado di valutare il burden e la eterogeneità della malattia, in pazienti con progressione precoce del PSA durante la castrazione e con imaging convenzionale negativo.

Nello studio di **Fourquet** et al² sono stati arruolati 30 pazienti con cancro della prostata resistente alla castrazione con imaging convenzionale negativo e con incremento del PSA (0.3-90 ng/mL) con un tempo di raddoppiamento mediano di 5.8 mesi (range:10.1-12.2 mesi). Tutti i pazienti sono stati sottoposti a 68Ga-

PSMA-11 PET/TC, riportando un tasso di positività in 27/30 (90%) pazienti. In base al valore del PSA, il 100% dei pazienti con PSA > 2 ng/mL ed il 70% con PSA < 2 ng/mL avevano una PET con PSMA positiva. Inoltre, in base al tempo di raddoppiamento, la PET/TC con PSMA risultava positiva rispettivamente nel 96% dei pazienti con un PSA_{dt} < 12 mesi e nel 33% per i pazienti con PSA_{dt} > 12 mesi. La positività della PET/TC risultava maggiormente localizzata a livello linfonodale pelvica e para-aortica. Inoltre, la PSMA PET/TC in questo setting era in grado di cambiare la gestione terapeutica in 21/30 (70%) pazienti.

Infine, lo studio di **Fendler** et al.³ rappresenta lo studio con il numero di pazienti più elevato (n=200). I pazienti inclusi mostravano le seguenti caratteristiche: 1) malattia resistente alla castrazione, 2) PSA > 2 ng/mL e con alto rischio di metastasi (PSA_{dt} ≤ 10 mesi e Gleason Score > 8) e 3) nessuna malattia evidente a livello linfonodale ed extranodale all' *imaging* convenzionale. La PET con PSMA risultava positiva in 196/200 pazienti (98%), di cui il 97% nei pazienti con un PSA_{dt} ≤ 10 mesi e nel 100% dei pazienti con Gleason Score ≥ 8. Gli autori, inoltre, riportavano il valore predittivo positivo della PET con PSMA in 75 pazienti per cui era disponibile uno standard di riferimento (composito o istopatologia). Tale valore risultava pari al 96-97%. Infine, la PET con PSMA era in grado di cambiare il trattamento nel 61% dei pazienti (n=122/200).

Nella Tabella sottostante sono riassunti in maniera sinottica i risultati degli studi soprariportati:

Autore, ref (disegno dello studio)	N. pz.	Caratteristiche dei pz.	DR PSMA	DR (altri radiofarmaci)
Wang et al, ¹ (prospettivo)	37	PSA _{dt} < 10 mesi	70%	49% (¹⁸ F-FDG)
Fourquet et al, ² (retrospettivo)	30	PSA _{dt} < 12 mesi	96%	ND
Fendler et al, ³ (retrospettivo)	200	PSA _{dt} ≤ 10 mesi Gleason Score ≥ 8	98%	ND

DR=detection rate, PSA_{dt}=PSA doubling time, ND=non disponibile

Bilancio tra benefici e danni

L'analisi depone a favore della integrazione dell'imaging tradizionale con la PET con PSMA marcato. La PET con PSMA 68GA ha dimostrato infatti una accuratezza diagnostica molto elevata sia in relazione alle localizzazioni linfonodali che a quelle ossee, di fatto comportando un cambio di stadio nella maggioranza dei pazienti, soprattutto nei pazienti più a rischio (pazienti con PSA_{dt} < 10 mesi, pazienti con elevato Gleason Score e Gleason grade group). In due degli studi esaminati, il cambio di stadio ha comportato anche un cambio della strategia terapeutica in oltre il 60% dei casi. Tali vantaggi potenziali sembrano ampiamente compensare i possibili svantaggi legati all'aumento della esposizione alle radiazioni ionizzanti ed all'aumento dei costi.

Al momento non esistono tuttavia evidenze da studi randomizzati che la elevata efficacia diagnostica della metodica PSMA PET/TC possa impattare sull'outcome del paziente con malattia resistente alla castrazione definito M0 sulla base dei risultati all'imaging convenzionale, considerando che attualmente comunque a questi pazienti viene proposto un trattamento sistemico di salvataggio che potrebbe rimanere lo stesso anche dopo un eventuale cambio di stadio determinato dalla PET/TC con PSMA marcato. Per tale motivo la forza della raccomandazione all'utilizzo della PET/TC PSMA è sostanzialmente debole e va utilizzata in un contesto più ampio che tenga conto oltre che delle caratteristiche della malattia anche delle caratteristiche del paziente: una valutazione che dovrebbe sempre essere effettuata in un contesto multi-disciplinare.

Qualità delle prove

La Certezza delle Prove è **Molto Bassa**, come effetto di un *downgrade* di 2 livelli per elevato rischio di *selection bias* e per imprecisione delle stime (studi retrospettivi di numerosità esigua). E' stato inoltre applicato un ulteriore *downgrade* di 1 livello per *indirectness*, in quanto il dato di accuratezza diagnostica è da considerarsi solo suggestivo di efficacia clinica, ritenendosi insufficiente allo scopo il solo mutamento di strategia terapeutica conseguente all'esito dell'esame⁴.

Certeza globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Molto Bassa	Nei pazienti con malattia resistente alla castrazione, definiti MO in base alla diagnostica per immagini convenzionale (TC e scintigrafia ossea), la PET con PSMA marcato può essere presa in considerazione, in special modo nei pazienti a maggior rischio (PSADT<10 mesi)	Condizionata a Favore
COI: i Membri del Panel non dichiarano conflitti di interesse in atto per il presente quesito		

Bibliografia del quesito N° 2

1. Wang B, Liu C., Wei Y., et al. A Prospective Trial of 68Ga-PSMA and 18F-FDG PET/CT in Nonmetastatic Prostate Cancer Patients with an Early PSA Progression During Castration. *Clin Cancer Res.* 2020;26:4551-4558.
2. Fourquet A, Aveline C., Cussenot O., et al. 68Ga-PSMA-11 PET/CT in restaging castration-resistant nonmetastatic prostate cancer: detection rate, impact on patients' disease management and adequacy of impact. *Sci Rep.* 2020;10:2104.
3. Fendler WP, Weber M., Iravani A., et al. Prostate-Specific Membrane Antigen Ligand Positron Emission Tomography in Men with Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Clin Cancer Res.* 2019;25:7448-7454.
4. Guyatt GH, Tugwell PX, Feeny DH, Haynes RB, Drummond M. A framework for clinical evaluation of diagnostic technologies. *CMAJ.* 1986 Mar 15;134(6):587-94. PMID: 3512062; PMCID: PMC1490902.

6.6 Ruolo del PSA

L'associazione fra livelli di PSA circolante ed estensione della neoplasia prostatica è ben nota e la relazione diretta fra PSA e rischio di estensione extracapsulare, di invasione delle vescichette seminali e di malattia metastatica linfonodale o a distanza è stata ampiamente descritta¹⁻³. Tuttavia il PSA non presenta sufficiente attendibilità ai fini della stadiazione a causa dell'ampia sovrapposizione dei valori fra pazienti con condizioni cliniche e patologiche diverse¹⁻³. Per migliorare la predittività per lo stadio di malattia, il PSA è stato integrato in algoritmi che includono altri fattori di rischio noti (es. stadio clinico, Gleason score) e permettono l'elaborazione di nomogrammi di rischio. Complessivamente, sono stati pubblicati più di 30 tipi diversi di algoritmo per predire l'aggressività e/o l'estensione della malattia in fase di stadiazione. I diversi algoritmi, che includono il PSA o un suo derivato, hanno utilizzato oltre 40 diverse differenti variabili (demografiche, cliniche, patologiche, biochimiche), variamente combinate⁴. Nei diversi studi esaminati sono stati complessivamente valutati 54.010 pazienti, esaminando 12 diversi esiti; gli esiti più frequentemente studiati sono l'invasione delle vescicole seminali (5 studi, 11.666 pazienti) e l'invasione dei linfonodi (5

studi, 14.760 pazienti)⁴. Non è facilmente identificabile un algoritmo ottimale, ma **esiste consenso sulla necessità che un algoritmo debba essere stato sottoposto a validazione esterna prima di essere considerato generalizzabile e applicabile in contesti diversi da quello dallo studio nel quale è stato sviluppato⁴.**

Dalla consultazione delle diverse linee guida che trattano l'argomento stadiazione⁵⁻¹², si possono trarre le seguenti conclusioni relativamente all'uso del PSA:

- **il PSA come singolo test non è affidabile per predire l'estensione locale;**
- **nei pazienti con PSA basso (<20 ng/mL oppure < 10 ng/mL secondo diverse linee guida), in assenza di sintomi e/o di fattori di rischio, la probabilità di metastasi ossee occulte è inferiore al 1%;**
- **il PSA può essere usato, in associazione con altri parametri, per stratificare il rischio di ricaduta e per pianificare le diverse opzioni terapeutiche;**
- **i nomogrammi possono aiutare a identificare i casi con maggior probabilità di estensione extracapsulare, di invasione delle vescichette seminali e di invasione linfonodale; ma i limiti predittivi dei nomogrammi devono essere noti al medico e comunicati al paziente;**
- **le isoforme di PSA e il PCA3 non sono indicate nella stadiazione.**

Bibliografia

1. Oesterling JE, Martin SK, Bergstralh EJ and Lowe FC. The use of prostate-specific antigen in staging patients with newly diagnosed prostate cancer. *Jama*. 1993; 269(1):57-60.
2. Huncharek M and Muscat J. Serum prostate-specific antigen as a predictor of radiographic staging studies in newly diagnosed prostate cancer. *Cancer investigation*. 1995; 13(1):31-35.
3. Wolff JM, Bares R, Jung PK, et al. Prostate-specific antigen as a marker of bone metastasis in patients with prostate cancer. *Urologia internationalis*. 1996; 56(3):169-173.
4. Shariat SF, Kattan MW, Vickers AJ, et al. Critical review of prostate cancer predictive tools. *Future oncology (London, England)*. 2009; 5(10):1555-1584.
5. Gion M, Trevisiol C, Rainato G, Fabricio ASC. *Marcatore Circolanti in Oncologia: Guida all'uso Clinico Appropriato. I Quaderni di Monitor, AGENAS, 2016.*
6. Mottet N, Cornford P, van den Bergh RCN, Briers E, De Santis M, Fanti S, Gillessen S, Grummet J, Henry AM, Lam TB, Mason MD, van der Kwast TH, van der Poel HG, Rouvière O, Schoots IG, Tilki D, Wiegel T. EAU guideline on Prostate cancer. EAU Guidelines Office: Arnhem, The Netherlands, 2021. Available from <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/> (Accessed 15 June 2021)
7. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prostate cancer, Version 2.2020. National Comprehensive Cancer Network: Fort Washington, PA, USA; 2021. Available from https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx. (Accessed 15 June 2021).
8. Carroll P, Albertsen PC, Greene K, et al. PSA testing for the pretreatment staging and posttreatment management of prostate cancer: 2013 revision of 2009 best practice statement. Linthicum, MD: American Urological Association Education and Research, Inc.; 2013.
9. National Collaborating Centre for Cancer. Prostate cancer: diagnosis and treatment. London, UK: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2014. URL: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg175>.
10. Alberta Provincial Genitourinary Tumour Team. Prostate cancer. Edmonton (Alberta): Cancer Control Alberta, 2015. URL: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-gu004-prostate.pdf> (26/07/2018).
11. Parker C, Gillessen S, Heidenreich A, Horwich A; ESMO Guidelines Committee. Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015; 26 Suppl 5:v69-v77. Erratum in: *Ann Oncol*. 2016 Sep;27(Suppl 5):v148.
12. Droz JP, Aapro M, Balducci L, et al. Management of prostate cancer in older patients: updated recommendations of a working group of the International Society of Geriatric Oncology. *Lancet Oncol*. 2014; 15(9):e404-14.

7.0 Terapia del carcinoma prostatico

7.1. Generalità

Il trattamento del carcinoma della prostata si propone obiettivi diversi, a seconda dell'estensione anatomica e dell'aggressività della malattia, ma anche delle attese del paziente e della sua speranza di vita associata alla presenza di comorbidità che possono rappresentare un rischio di morte superiore a quello rappresentato dalla stessa neoplasia prostatica. Non bisogna, infatti, trascurare il fatto che una porzione non esigua (circa il 40%) dei pazienti cui viene diagnosticata una neoplasia prostatica è destinata a morire “con” e non “per” il proprio tumore e che questa percentuale comprende anche pazienti con malattia localmente avanzata o metastatica.

Per tale motivo, nei pazienti con breve speranza di vita (generalmente inferiore ai 10 anni), a causa dell'età avanzata e/o della presenza di comorbidità con più elevata letalità della stessa neoplasia prostatica, può essere indicata una politica di vigile attesa (*watchful waiting*). Allo stesso modo, pazienti affetti da una malattia a rischio molto basso-basso, pur in presenza di una buona aspettativa di vita, possono essere indirizzati verso una politica di sorveglianza attiva (*active surveillance*). Come si dirà nei capitoli successivi, il concetto di *watchful waiting* differisce in realtà profondamente da quello di sorveglianza attiva. La politica del *watchful waiting* è, infatti, una politica di sorveglianza (in assenza peraltro di controlli sistematici) di quei pazienti per i quali si ritiene ragionevole pensare che il trattamento immediato del tumore non sia in grado di impattare sulla loro speranza di vita e per i quali si ritiene, pertanto, che eventuali terapie possano essere dilazionate alla comparsa di sintomi, con finalità palliative. Questa tattica è in genere applicata ai pazienti M0, con malattia organo-confinata o extra-prostatica, ma, in casi molto selezionati, può applicarsi anche a situazioni di malattia molto più avanzate. La sorveglianza attiva è invece una strategia di trattamento differito, che viene offerta ai pazienti con malattia a molto basso-basso rischio alla diagnosi ai quali, invece di un trattamento immediato viene offerta l'opzione di un trattamento differito alla progressione di malattia, sempre con fini di radicalità. Ciò richiede uno stretto monitoraggio della malattia, attraverso la ripetizione periodica delle biopsie prostatiche, della visita clinica, del PSA e, in alcuni casi specifici, della RM multi-parametrica, al fine di rilevare tempestivamente l'eventuale progressione della stessa.

Per quanto riguarda i pazienti con malattia a molto basso-basso rischio che optano per il trattamento immediato, bisogna ricordare che ancora oggi la scelta terapeutica è prevalentemente basata su studi non controllati e che, pertanto, la scelta dei diversi approcci (prostatectomia radicale, radioterapia con fasci esterni, brachi-terapia) deve basarsi sulle preferenze del paziente (considerando anche le diverse sequele legate ai singoli trattamenti), sullo *skill* professionale dell'equipe dei medici chiamata ad erogare il trattamento nonché sulle *facilities* di tipo tecnico disponibili (da applicarsi sia alle opzioni chirurgiche che a quelle radioterapiche). Queste considerazioni preliminari valgono inoltre per i pazienti a rischio intermedio-alto o molto alto che possono essere avviati a trattamenti con fini di radicalità, mancando anche in questo caso evidenze generate da studi randomizzati. Nonostante essi possano aspirare in misura più ridotta alla guarigione, è necessario che anche in questi pazienti, si debba comunque fare il possibile per perseguire un controllo adeguato della malattia sia a livello locale che a livello sistemico, utilizzando trattamenti multimodali, che possono comunque garantire una sopravvivenza più lunga.

Nei pazienti con malattia metastatica, la palliazione rimane l'obiettivo più concretamente perseguibile, soprattutto nei pazienti sintomatici. Per questi pazienti esistono attualmente varie opzioni di terapia ormonale e chemioterapia (e, in prospettiva, con farmaci di più recente sviluppo come gli inibitori di PARP e gli inibitori di immuno-check point) che, unitamente alle più recenti forme di terapia radio metabolica e alle terapie *bone-targeted*, possono ugualmente impattare significativamente sia sulla qualità che sulla speranza di vita. Peraltro, anche in questo caso, non mancano situazioni (progressione biochimica dopo fallimento della terapia ormonale di prima e/o seconda linea) in cui l'assenza di sintomi può autorizzare una condotta attendistica, dilazionando l'eventuale trattamento alla comparsa di sintomi, anche se i risultati degli studi più recenti sembrerebbero in ogni modo avvantaggiare il trattamento immediato di questi pazienti.

Anche in questi casi la scelta si baserà sui dati clinici e sui principali fattori prognostici, sulle preferenze e sulle attese del paziente e dei suoi familiari e sulla compatibilità delle opzioni terapeutiche disponibili con lo stato di salute del paziente e con la sua età, ricordando anche che vi sono recenti segnalazioni, per i pazienti M1 alla diagnosi, di vantaggi in sopravvivenza con l'aggiunta all'ormonoterapia (che oggi è più spesso basata sull'uso di più farmaci ormonoterapici) della chemioterapia o di trattamenti loco regionali o radio-mirati (nei pazienti oligo-metastatici).

In tutti i casi è opportuno che la scelta terapeutica derivi dall'attiva collaborazione e dal confronto tra i diversi specialisti chiamati ad occuparsi di questi pazienti (valutazione multidisciplinare), indipendentemente dalle potenzialità delle singole misure terapeutiche. I gruppi multidisciplinari di patologia e le "prostate units" sono strumenti operativi già attivi in molte aree del Paese destinati presto ad essere formalizzati e regolamentati in tutto l'ambito nazionale nell'ambito delle reti oncologiche per garantire a tutti i pazienti l'accesso agli standard qualitativi più attuali e in particolare alle terapie più innovative e a quelle ancora in sperimentazione. Anche per i pazienti affetti da carcinoma prostatico, infatti, la partecipazione a trials clinici con nuovi farmaci o nuove combinazioni di farmaci, può rappresentare un'opportunità, soprattutto quando le terapie standard non si dimostrino particolarmente efficaci.

7.2. Terapia della malattia M0

7.2.1. Premesse

La scelta terapeutica oggi si fonda su vari parametri inerenti la malattia e non solo sullo stadio clinico. Si preferisce pertanto fare riferimento a differenti categorie di rischio (molto basso – basso – intermedio – alto – molto alto), in base a diverse caratteristiche oltre allo stadio clinico, come il PSA alla diagnosi, il Gleason score bioptico (Grade Group secondo ISUP 2014), il numero dei prelievi bioptici positivi sul totale di quelli campionati, che definiscono classi prognostiche omogenee.

Nella tabella sono rappresentate le classi di rischio (NCCN-USA-D'Amico) attualmente utilizzate per selezionare le varie opzioni terapeutiche:

Classi di rischio	Caratteristiche
Molto basso	Tutte le seguenti caratteristiche: <ul style="list-style-type: none"> • T1c; • Gruppo di grado 1; • PSA <10 ng/ml; • meno di 3 frustoli bioptici positivi con ≤50% di neoplasia in ogni frustolo; • PSA <i>density</i> <0.15 ng/ml/g
Basso	Tutte le seguenti caratteristiche ma non si identifica come classe di rischio "molto basso": <ul style="list-style-type: none"> • T1-T2a; • Gruppo di grado 1; • PSA <10 ng/ml

Classi di rischio	Caratteristiche		
Intermedio	Tutte le seguenti caratteristiche: <ul style="list-style-type: none"> • Nessuna caratteristica della classe di rischio “alto” • Nessuna caratteristica della classe di rischio “molto alto” • uno o più fattori di rischio intermedio (IRF): <ul style="list-style-type: none"> ➤ T2b-T2c ➤ Gruppo di grado 2 o 3 ➤ PSA 10-20 ng/ml 	Intermedio favorevole	Tutte le seguenti caratteristiche: <ul style="list-style-type: none"> • 1 IRF • Gruppo di grado 1 o 2 • <50% frustoli biotipici positivi
		Intermedio sfavorevole	Una o più delle seguenti caratteristiche: <ul style="list-style-type: none"> • 2 o 3 IRF • Gruppo di grado 3 • ≥50% frustoli biotipici positivi
Alto	Non caratteristiche della classe di rischio “molto alto” e almeno una delle seguenti caratteristiche di rischio “alto”: <ul style="list-style-type: none"> • T3a • Gruppo di grado 4 • Gruppo di grado 5 • PSA >20 ng/mL 		
Molto alto	Almeno una delle seguenti caratteristiche: <ul style="list-style-type: none"> • T3b – T4 • Gleason primario pattern 5 • 2 o 3 caratteristiche della classe di rischio “alto” • >4 frustoli biotipici con Gruppo di grado 4 o 5 		

7.2.2. Le politiche di sorveglianza: “watchful waiting” e “active surveillance”

Già si è fatto riferimento in precedenza all’ incremento nell’incidenza del carcinoma della prostata registrato nell’ultimo ventennio nei paesi occidentali, in gran parte dovuto all’ampia diffusione dello screening opportunistico con il PSA, che ha portato alla luce un grande numero di casi verosimilmente destinati a rimanere misconosciuti, perché caratterizzati da un andamento indolente. La sostanziale stabilità della mortalità registrata nello stesso periodo di tempo è un’ulteriore conferma. Dinanzi a tale rischio di sovradiagnosi, e di conseguente sovratrattamento, si è proceduto pertanto alla rielaborazione di un concetto noto fin dall’era “pre-PSA”, quale quello della politica della vigile attesa (*watchful waiting*), che in realtà è ipotizzabile in condizioni in cui è lecito attendersi una bassa letalità da parte della neoplasia prostatica, per caratteristiche della malattia, o per limitata aspettativa di vita del paziente, o per entrambe, di fatto introducendo il termine di sorveglianza attiva (*active surveillance*), che non poca confusione ha in realtà generato sull’argomento.

Va tuttavia sottolineato come i criteri sopra citati per l’identificazione di una malattia a rischio “molto basso o basso”, basati principalmente sulla biopsia random, presentano limiti nell’individuazione di una malattia di piccolo volume, confinata all’organo e di basso grado all’istologia definitiva (post-chirurgica). Ciò che contraddistingue maggiormente la sorveglianza attiva rispetto alla vigile attesa è la capacità di correggere il possibile errore di stadiazione iniziale, attraverso le procedure di monitoraggio, prima fra tutte la ripetizione della biopsia prostatica, con vantaggio sia per chi rimane in sorveglianza che per chi viene avviato a un trattamento attivo più adeguato alla reale classe di rischio. Già in passato, infatti, è stata evidenziata la possibilità di diagnosticare - pur in presenza di volume di malattia < 1 cc - neoplasie di grado elevato ed estensione extracapsulare nel 16% dei pazienti ¹.

7.2.2.1 Vigile attesa (*Watchful waiting*)

Esperienze degli anni '90 con il *watchful waiting*, hanno dimostrato sopravvivenze a 5 e 10 anni pari al 98% e 90% rispettivamente^{2,3}, con una chiara differenza a favore delle forme a maggior grado di differenziazione⁴.

Gli studi di tipo prospettico, randomizzato, di confronto fra prostatectomia radicale e vigile attesa nella gestione della malattia localizzata, di cui oggi abbiamo a disposizione risultati maturi con un lungo follow up, sono due, lo studio scandinavo SPCG-4 e il trial americano PIVOT⁵⁻⁷.

Lo studio multicentrico scandinavo **SPCG-4**⁵, il cui ultimo aggiornamento è stato pubblicato da Bill-Axelson nel 2014, è stato condotto su 695 pazienti con diagnosi di carcinoma prostatico localizzato (stadio T1o T2), bene o moderatamente differenziato secondo i criteri WHO, di età inferiore ai 75 anni, con valori di PSA pari o inferiori a 50 ng/ml e scintigrafia ossea negativa. In realtà questo studio ha arruolato una popolazione notevolmente eterogenea, in quanto circa il 50% dei pazienti sarebbe attualmente classificato come a “rischio intermedio o alto”. Dopo la randomizzazione, 347 pazienti sono stati sottoposti a prostatectomia radicale, mentre gli altri 348 sono stati avviati a vigile attesa con trattamento palliativo alla comparsa di malattia sintomatica. Obiettivo primario dello studio era valutare la superiorità della prostatectomia radicale rispetto alla sola osservazione in termini di mortalità globale, mortalità cancro-specifica e incidenza di metastasi a distanza. Ad un follow-up di 23,2 anni (mediana:13,4 anni), la prostatectomia radicale ha prodotto una riduzione della mortalità globale del 12.7 % (56.1% vs 68.9%, $p < 0.001$) e della mortalità cancro-specifica, (17.7% vs 28.7%: meno 11.0%; [LC 95% :4.5-17.5]), HR: 0.56 [LC95%: 0.41-0.77]; $p=0.001$). Parimenti nel braccio prostatectomia radicale si è osservata una significativa riduzione del rischio di sviluppare metastasi a distanza (26.1% vs 38.3% HR: 0.56 [LC95%: 0.44-0.75, $p < 0.001$]). Tuttavia, l'analisi per sottogruppi, con tutti i limiti insiti in tale analisi, ha evidenziato un vantaggio del trattamento immediato con prostatectomia radicale solo per i pazienti più giovani (≤ 65 anni) e per quelli con neoplasie a rischio basso ed intermedio (mortalità globale) o solo intermedio (mortalità cancro-specifica). Il beneficio clinico ottenuto con il trattamento immediato è bilanciato da una maggiore incidenza di effetti collaterali. Infatti, ad un follow-up mediano di 12.4 anni, il 41% dei pazienti sottoposti a prostatectomia risultava incontinente verso l'11% dei pazienti sottoposti a vigile attesa; tuttavia nessuna differenza significativa era evidenziabile nella percentuale dei pazienti che avevano sviluppato una disfunzione erettile (84% versus 80%).

Lo studio americano **PIVOT**⁶ è stato condotto in 731 pazienti affetti da carcinoma prostatico localizzato (T1-T2/Nx/Mx) con un'età pari o inferiore ai 75 anni, con un'aspettativa di vita di almeno 10 anni, e con un valore basale di PSA pari o inferiore a 50 ng/ml. Anche in questo caso, il 35% dei pazienti arruolati nello studio, aveva una malattia a rischio intermedio o alto secondo gli attuali criteri. L'obiettivo dello studio era quello di verificare la superiorità della prostatectomia radicale rispetto alla sola osservazione, in termini di riduzione della mortalità globale (endpoint primario) e della mortalità cancro-specifica (endpoint secondario). I risultati del trial PIVOT aggiornati ad un follow-up definitivo di 19.5 anni, con un follow-up mediano di 12.3 anni, sono stati pubblicati da Wilt nel 2017⁷. Non si sono osservate differenze significative tra i due gruppi, né in termini di mortalità globale, [223/364 decessi (mortalità globale: 61.3%) nel gruppo della prostatectomia radicale, 245/367 decessi (mortalità globale: 66.8%) nel gruppo della sola osservazione (HR, 0.84; [LC95%: 0.70 - 1.01; $p=0.06$]), né in termini di mortalità cancro-specifica: 27/364 (7.4%) morti attribuibili al cancro della prostata o al suo trattamento nel gruppo della prostatectomia radicale e 42/367 (11.4%) morti nel gruppo della sola osservazione (HR 0.63; LC95% : 0.39-1.02; $p=0.06$). L'analisi per sottogruppi mostra una differenza significativa in sopravvivenza globale a favore della prostatectomia radicale, nei pazienti con PSA superiore a 10 e in quelli con carcinoma a rischio intermedio.

I risultati di questi due studi non sono perfettamente coincidenti; per quanto analoghi nel disegno e numerosità, i due studi sono stati condotti in momenti “storici” differenti e hanno di fatto selezionato casistiche non omogenee, con malattia non palpabile (stadio T1c) nel 50% dei pazienti nello studio americano e solo nel 12% dei pazienti nello studio europeo. Con i limiti delle analisi per sottogruppi non pianificate inizialmente e della numerosità contenuta, i due studi suggeriscono un vantaggio per la

prostatectomia prevalentemente nei pazienti più giovani (<65 anni: nello studio svedese il vantaggio era evidente anche nei pazienti a rischio intermedio, indipendentemente dall'età).

Dunque, la prostatectomia radicale sembra fornire un vantaggio in sopravvivenza globale e cancro-specifica rispetto alla vigile attesa, almeno in alcuni gruppi di pazienti. Per questo motivo l'uso del *watchful waiting* nella pratica clinica è limitato a pazienti selezionati (pazienti anziani, con breve aspettativa di vita e unfit per trattamenti locali con fini di radicalità).

Bibliografia

1. Anderson BB, Oberlin DT, Razmaria AA, et al. Extraprostatic Extension Is Extremely Rare for Contemporary Gleason Score 6 Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2017 Sep;72(3):455-460.
2. Albertsen PC, Fryback DG, Storer et al Long-term survival among men with conservatively treated localized prostate cancer. *Jama* 1995; 274(8): 626-31.
3. Johansson JE, Holmberg L, Johansson S, et al . Fifteen-year survival in prostate cancer. A prospective, population-based study in Sweden. *Jama* 1997; 277(6): 467-71.
4. Lu-Yao GL, Yao SL. Population-based study of long-term survival in patients with clinically localised prostate cancer. *Lancet (London, England)* 1997; 349(9056): 906-10.
5. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Garmo H, et al. Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. *The New England journal of medicine* 2014; 370(10): 932-42
6. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Garmo H et al. Radical prostatectomy or watchful waiting in prostate cancer_29-year follow-up. *The New England Journal of Medicine* 2018;379:2319-29.
7. Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, et al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *The New England journal of medicine* 2012; 367(3): 203-13.
8. Wilt TJ, Jones KM, Barry MJ, et al. Follow-up of Prostatectomy versus Observation for Early Prostate Cancer. *The New England journal of medicine* 2017; 377(2): 132-42.

7.2.2.2 Sorveglianza attiva (*Active surveillance*)

La sorveglianza attiva è una strategia osservazionale concettualmente molto diversa rispetto alla vigile attesa, per quanto riguarda le finalità e le modalità di esecuzione. L'obiettivo non è quello di evitare il trattamento attivo ma di effettuarlo se e quando si renda necessario. La finalità del trattamento resta dunque curativa e non palliativa e i controlli periodici sono fondamentali per garantire un monitoraggio adeguato della situazione clinica e biologica del paziente e non restringere la "finestra di curabilità".

Ovviamente questa strategia non si può applicare a tutti i pazienti, ma va riservata ai pazienti a minor rischio. Il quesito è se in questi pazienti essa possa realmente rappresentare un'alternativa rispetto al trattamento immediato chirurgico o radiante.

QUESITO Clinico N°3

Nei pazienti affetti da carcinoma prostatico localizzato a rischio molto basso o basso, la sorveglianza attiva è raccomandabile come alternativa al trattamento immediato con prostatectomia radicale o radioterapia, in termini di mortalità, mortalità cancro specifica e tollerabilità?

La ricerca delle evidenze inerenti al quesito ha portato alla selezione di 12 voci bibliografiche (v. appendice 1).

Sotto il profilo degli **outcome di beneficio**, sopravvivenza globale (OS) e soprattutto sopravvivenza cancro specifica, le evidenze derivano da un discreto numero di studi di fase II e studi di coorte, che sono stati riassunti nella **review** pubblicata nel dicembre 2011 da **Ip S. et al**¹. Sono stati valutati 80 studi che fornivano informazioni sui trends epidemiologici, 56 sulla definizione di Sorveglianza Attiva (SA), 42 riguardanti l'offerta, l'accettazione e l'aderenza da parte dei pazienti ai programmi di osservazione, e 26 che hanno

analizzato l'efficacia comparativa. Una limitazione da evidenziare, tuttavia, è la non standardizzazione nell'uso dei termini “*active surveillance*” e “*watchful waiting*”, che sono spesso stati confusi, mescolando intenti curativi e palliativi, rendendo difficile determinare in quali studi i pazienti siano stati inseriti in un programma di monitoraggio attivo avente come punto di riferimento un trattamento curativo e in quali un'osservazione dei soli sintomi clinici, indicativa di un trattamento palliativo. Gli studi collaborativi internazionali in corso, potranno fornire dati aggiornati di casistiche più omogenee, inclusi in programmi di sorveglianza². La difficoltà di distinguere chiaramente atteggiamenti diversi focalizza l'attenzione sulla necessità di trials clinici in grado di fornire informazioni sull'efficacia comparativa della sorveglianza attiva rispetto a un trattamento attivo immediato.

Nel febbraio 2018 **Kinsella et al.**³ hanno pubblicato una revisione sistematica delle principali esperienze di sorveglianza attiva. La sopravvivenza cancro specifica, in particolare nei pazienti a rischio molto basso, è risultata estremamente elevata, ponendosi fra il 98% e il 100% anche su periodi di tempo lunghi (9-15 anni). Questi dati sono estremamente interessanti, sebbene esista una discreta eterogeneità fra queste larghe coorti di pazienti sottoposti a sorveglianza attiva (*timing* del follow-up, strategie di re-biopsia, “*trigger*” per passare a trattamento attivo, *imaging* etc.).

Nell'aprile 2018 **Komisarenko et. Al**⁴ hanno pubblicato un'ulteriore review. Dall'analisi delle linee guida esistenti sul tema della sorveglianza attiva, pubblicate fra il 2006 e il 2015, 12/16 sono state giudicate di buona qualità e 4/16 di qualità moderata. La review conferma il dato che non esiste un'unica strategia ottimale universalmente accettata, con la principale differenza nel grado di Gleason più alto ritenuto accettabile, lo stadio T e il livello di PSA. La review, per il dato della sopravvivenza cancro-specifica, considera 8 protocolli “istituzionali” fra cui PRIAS. Viene confermato il dato di sopravvivenza cancro specifica superiore al 95%; per quanto riguarda la OS, nelle coorti più mature, con un follow-up mediano di 9 anni, i dati riportano un rischio di morte non cancro correlata di 10 volte maggiore a quello di morte dovuta al tumore. La percentuale di pazienti liberi da trattamento a 5 anni è compresa fra 59 e 87.5% (77% in PRIAS).

Nel giugno 2018 uno studio di **Lin D.W.**⁵, che ha utilizzato uno score di valutazione del rischio clinico che incorpora informazioni prognostiche molecolari e cliniche, definisce un rischio medio di morte cancro specifica a 10 anni per i pazienti a basso rischio del 2.3%, mortalità che diventa 0% nei pazienti al di sotto della soglia determinata dallo score

Nel novembre 2018 **Mahran A.** et al.⁶ hanno pubblicato una revisione sistematica della letteratura con metanalisi. Otto studi sono stati ritenuti eleggibili, per un totale di 6522 pazienti con un'età mediana di 65.8 (41-86) anni. Per diminuzioni di decenni di età, odds-ratio e hazard ratio cumulativi (LC95%) per l'aumento del Gleason score risultano di 0.83 (0.73 – 0.94) e 0.87 (0.82 – 0.92) e per la progressione bioptica di 0.80 (0.74 – 0.86) e 0.88 (0.79 – 0.99) rispettivamente. Complessivamente i pazienti più giovani hanno un rischio minore di aumento del grado di Gleason e di progressione bioptica.

Nell'agosto 2019 **Thomsen et al.**⁷ hanno pubblicato uno studio osservazionale che ha confrontato sorveglianza attiva (SA) e prostatectomia radicale (PR). Sono stati inclusi 647 uomini in SA e 647 trattati con PR, confrontati con *propensity score*. La sopravvivenza libera da trattamento attivo per il gruppo di SA è stata 61% (LC95%: 57%-65%). La mortalità cancro-specifica a 10 anni è stata 0.4% (LC95%, 0%-1.0%) per i pazienti sottoposti a SA e 0.5% (LC95%, 0%-1.5%) per i pazienti sottoposti a PR. La principale limitazione dello studio è la mancata randomizzazione per l'assegnazione alla SA o alla PR.

L'unico studio di confronto che ha incluso una strategia di monitoraggio, è lo studio **PROTECT**⁸, pubblicato da Hamdy nel 2016. Lo studio ha incluso 1.643 pazienti, randomizzati in 3 bracci, due di trattamento definitivo con radioterapia o prostatectomia radicale e uno di monitoraggio attivo. I criteri di inclusione erano un'età compresa tra i 50 ed i 69 anni ed una diagnosi di cancro prostatico localizzato a seguito di riscontro di PSA sovra-norma; l'end point primario era la mortalità cancro-specifica, end-point secondari la mortalità per ogni causa, l'incidenza di metastasi a distanza e la progressione di malattia (inclusa la progressione biochimica).

I pazienti arruolati avevano età mediana 62 anni, PSA pre-bioptico mediano 4.6 ng/ml (90% <10 ng/ml), Gleason score di 6 nel 77% dei casi, Gleason score 7 nel 21% e Gleason \geq 8 nel 2%, stadio clinico \leq cT2 (cT1c nel 76%). Dopo randomizzazione, 553 pazienti sono stati avviati a prostatectomia radicale, 545 a

radioterapia con finalità radicale (74 Gy in 37 fz, con ormonoterapia neoadiuvante e concomitante) e 545 pazienti a monitoraggio attivo. A un follow-up mediano di 10 anni, non è stata osservata alcuna differenza statisticamente significativa tra i tre bracci di trattamento né per mortalità per ogni causa né per mortalità cancro-specifica [98.8% (LC95%: 97.4–99.5) nel gruppo di monitoraggio attivo, 99% (LC95%: 97.2–99.6) nel gruppo di pazienti trattati con prostatectomia radicale e 99.6% (LC95% 98.4–99.9) nel gruppo dei trattati con radioterapia]. Tuttavia, la prostatectomia e la radioterapia sono risultate associate a un tasso di progressione di malattia significativamente inferiore rispetto al monitoraggio attivo e ad un minor rischio di progressione metastatica a distanza (2.6% nel gruppo prostatectomia-radioterapia rispetto al 6% del gruppo avviato al monitoraggio attivo). Per contro, il 44% dei pazienti in monitoraggio attivo ha evitato gli effetti collaterali correlati al trattamento (deficit erettile, incontinenza urinaria, tossicità attinica rettale e vescicale, infertilità).

Il follow-up di questo studio è ancora breve e il numero di eventi decesso ed eventi decesso cancro-specifico è basso. Inoltre, a differenza dei programmi strutturati di sorveglianza attiva, il monitoraggio nello studio non prevedeva l'esecuzione sistematica delle re-biopsie prostatiche, ma re-biopsie in caso di sospetto clinico o biochimico (cinetica del PSA) di progressione. Infine, non tutti i pazienti hanno ricevuto un trattamento differito con finalità radicali in caso di riclassificazione di malattia.

Sotto il profilo degli **outcome di danno/tollerabilità** la review di **Komisarenko et al.**⁴ sottolinea come le evidenze disponibili non mostrino eventi avversi psicologici di rilievo, legati all'ansia, nei pazienti in sorveglianza Attiva.

Nel 2015 è stata pubblicata da parte di **Carter G. et al.**⁹ una revisione sistematica focalizzata sul benessere dei pazienti, in termini di morbilità psicologica e di qualità della vita durante la sorveglianza attiva. Obiettivi erano: 1) determinare l'impatto della sorveglianza attiva sul benessere psicologico (studi non comparativi) e 2) confrontare l'impatto della sorveglianza sul benessere psicologico (studi comparativi). La maggior parte degli studi (26/34) utilizzava strumenti validati, e una minoranza, (14/34) utilizzava il *watchful waiting* piuttosto che la sorveglianza attiva. Nei diversi studi una minoranza presentava sintomi di depressione o ansia. Gli studi relativi alla qualità della vita hanno mostrato livelli normali nei diversi score valutati al basale e durante il follow-up in sorveglianza attiva addirittura migliori di quelli della popolazione di controllo. Per quanto riguarda lo stress decisionale e il livello di soddisfazione, il conflitto decisionale è sempre risultato basso e la soddisfazione decisionale generalmente alta, senza cambiamenti durante il follow-up. Considerati insieme questi aspetti, vi sono evidenze di qualità bassa-moderata che non vi è alcun effetto avverso significativo dopo aver scelto di essere trattati con la sorveglianza attiva. I pazienti in sorveglianza attiva hanno per la maggior parte livelli equivalenti di ansia, depressione, squilibri emozionali e livelli di qualità della vita paragonabili rispetto alle altre modalità di trattamento al basale. Nessuna differenza è stata rilevata alla fine del trattamento o dopo il follow-up in confronto alla chirurgia o alla radioterapia. Si conferma che esiste un'evidenza moderata che il benessere psicologico non è diverso fra i soggetti che ricevono SA in confronto a quelli che ricevono un trattamento attivo immediato.

Sempre nel 2015 viene pubblicato lo studio di **Watts S. et al.**¹⁰ focalizzato anch'esso sull'analisi quantitativa della depressione clinicamente significativa e dell'ansia nei pazienti sottoposti a sorveglianza attiva. È stata effettuata una survey con questionari "cross-sectional", e sono stati valutabili 313 uomini da un campione totale di 426 pazienti con cancro della prostata. Età media :70 anni (51-86). Le misure di outcome primarie erano la prevalenza di depressione clinicamente significativa e di ansia valutate con la scala HADS (*Hospital Anxiety and Depression Scale*; score \geq 8/21). Le misure secondarie di outcome riguardavano i dati demografici (età, impiego, relazioni, etnia, stato sociale). Le conclusioni erano che i pazienti in sorveglianza attiva presentavano livelli di ansia e/o depressione superiori rispetto alla popolazione generale e che il solo predittore demografico era il divorzio.

Nel 2015 **Venderbos LDF et al.**¹¹ hanno pubblicato uno studio longitudinale sull'impatto della sorveglianza attiva sui livelli di ansia e di stress. Sono stati valutati 150 pazienti olandesi inseriti nel protocollo PRIAS (*Prostate cancer Reserch International: Active Surveillance*) entro sei mesi dalla diagnosi. Il questionario utilizzava misure validate per l'ansia e lo stress e veniva somministrato all'inclusione, a 9 e a 18 mesi dalla diagnosi. Sono stati valutati i cambiamenti di punteggio per la depressione (CES-D), l'ansia generica (STAI) e l'ansia collegata al tumore (MAX-PC) e il conflitto decisionale (DCS). Le riposte ai tempi 0, 9 e 18 sono

state 86%, 90% e 96% rispettivamente; l'86% dei pazienti che hanno interrotto la sorveglianza attiva lo hanno fatto per ragioni legate al protocollo. I punteggi CES-D, Total MAX-PC e DCS non cambiavano significativamente al tempo 18, 9 e 0, ma l'ansia generica (STAI) e la paura della progressione diminuivano significativamente. Solo il 5% dei pazienti ha abbandonato la sorveglianza attiva a causa dell'ansia o dello stress. Gli autori concludono che negli uomini gestiti con sorveglianza attiva la paura della progressione e l'ansia generale diminuiscono con il tempo e solo pochi abbandonano la sorveglianza attiva per ansia o stress, suggerendo che gli effetti negativi sulla qualità della vita sono limitati in questi soggetti.

A maggio 2017 è stato pubblicato lo studio prospettico di **Baerji et. Al.**¹² anch'esso rivolto a valutare gli outcome di qualità della vita "health-related" (HRQOL) in pazienti in sorveglianza attiva o in pazienti trattati con radioterapia. Lo studio è stato iniziato nel 2007 e include pazienti con diagnosi precedente al 2014 e la QOL valutata con i questionari EPIC e SF-36. Le variazioni temporali nei pazienti in sorveglianza attiva e in quelli trattati con RT sono state valutate al basale a 1, 2 e 3 anni dalla diagnosi. Su 499 pazienti eleggibili 103 (21%) hanno scelto la sorveglianza attiva e 60 (12%) sono stati trattati con RT. Al basale entrambi i gruppi presentavano una HRQOL comparabile. I pazienti in RT riferivano, rispetto ai pazienti in sorveglianza attiva una funzione intestinale e una preoccupazione significativamente peggiore a un anno (score medi aggiustati: 87 vs 95 e 89 vs 95) e a 2 anni (87 vs 93 e 87 vs 96). Al contrario dei pazienti in sorveglianza attiva, più della metà dei pazienti trattati con RT ha avuto un peggioramento della funzione intestinale (52% vs 17%) e della preoccupazione (52% vs 15%) dal basale a un anno. I pazienti sottoposti a RT avevano più probabilità di avere un decremento in più di un dominio funzionale (urinario, sessuale, intestinale o ormonale) a un anno rispetto ai pazienti in sorveglianza attiva (60% vs 28%). Gli autori concludono che la sorveglianza attiva può essere un mezzo per preservare la HRQOL dopo la diagnosi di carcinoma della prostata.

Bilancio tra benefici e danni

In una popolazione di pazienti portatori di carcinoma della prostata a rischio molto basso o basso, la sorveglianza attiva rappresenta un intervento che in rapporto a prostatectomia radicale e radioterapia ha dimostrato:

- riguardo agli outcome di beneficio, una OS e una sopravvivenza cancro specifica compresa fra il 97.5% e il 100% a 10 anni, non differente da quella osservata nei pazienti sottoposti a radioterapia o prostatectomia radicale
- riguardo agli outcome di danno (tollerabilità) la sorveglianza attiva si è dimostrata ottimamente tollerata, con nessun impatto diretto sulle funzioni gastrointestinali e genitourinarie e con un profilo di tolleranza dal punto di vista dell'ansia/qualità della vita estremamente favorevole (tasso di abbandono per ansia compreso fra 1.6% e 5.3%).

Tutti i numerosi studi esaminati relativi agli ultimi 24 mesi si concentrano in particolare sull'uso della RM nella stadiazione e nel follow-up e sulle metodiche di riclassificazione ed esulano quindi dall'argomento del quesito

Per quanto finora descritto, si ritiene quindi di poter concludere che vi è sufficiente evidenza che i benefici assicurati dall'adozione della sorveglianza attiva, purché effettuata con protocolli rigorosi e condivisi e in centri con adeguata esperienza, possano essere giudicati consistentemente prevalenti sui danni (in corso di terapia e successivi).

Qualità delle prove

Nonostante il corpo delle evidenze considerate sia molto ampio, esso è costituito per lo più da studi non randomizzati e da revisioni sistematiche di tale tipo di studi (solo lo studio PROTECT ha confrontato in maniera prospettica la sorveglianza attiva con le altre opzioni terapeutiche): vista la concordanza degli effetti desiderati e indesiderati globalmente osservati si ritiene comunque ragionevole trasferire all'intero corpo delle prove la qualità attribuita allo studio PROTECT riguardo all'outcome *sopravvivenza causa-specifica*. La qualità è **moderata** come effetto di un *downgrade* di 1 livello per *indirectness* riferita alla modalità di intervento (*active monitoring* ≠ sorveglianza attiva); non si è proceduto a *downgrade* per imprecisione in quanto i LC95% sono consistenti con interpretazione clinica univoca.

Certeza globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Moderata	Nei pazienti affetti da carcinoma prostatico localizzato, a rischio molto basso o basso, la sorveglianza attiva dovrebbe essere presa in considerazione fra le possibili opzioni terapeutiche da offrire a questi pazienti, purché essi siano informati adeguatamente sui potenziali vantaggi e svantaggi e purché siano inseriti in protocolli rigorosi di follow-up presso centri che abbiano adeguata esperienza con questa strategia.	Forte a Favore
COI: i Membri del Panel non dichiarano conflitti di interesse in atto per il presente quesito		

Bibliografia inerente al quesito N°3

- 1 Ip S, Dahabreh IJ, Chung M, Yu WW, et al. An evidence review of active surveillance in men with localized prostate cancer. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)*. 2011 Dec;(204):1-341.
- 2 BMC Bruisma SM et al. The Movember Foundation's GAP3 cohort: a profile of the largest global prostate cancer active surveillance database to date. *Int*. 2018 May;121(5):737-744
- 3 Kinsella N, Helleman J, Bruinsma S, et al. Active surveillance for prostate cancer: a systematic review of contemporary worldwide practices. *Transl Androl Urol*. 2018 Feb;7(1):83-97. doi: 10.21037/tau.2017.12.24.
- 4 Komisarenko M., Martin L.J., Finelli A Active surveillance review: Contemporary selection criteria, followup, compliance and outcomes. *Translational Andrology and Urology* (2018) 7:2 (243-255).
- 5 Lin D.W., Crawford E.D., Keane T., et al. Identification of men with low-risk biopsy-confirmed prostate cancer as candidates for active surveillance *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* (2018) 36:6 (310.e7-310.e13).
- 6 Mahran A., Turk A., Buzzy C, et al. Younger Men With Prostate Cancer Have Lower Risk of Upgrading While on Active Surveillance: A Meta-analysis and Systematic Review of the Literature *Urology* (2018) 121 (11-18).
- 7 Thomsen F.B., Røder M.A., Jakobsen H. et al. Active Surveillance Versus Radical Prostatectomy in Favorable-risk Localized Prostate Cancer *Brasero K Clinical Genitourinary Cancer* (2019) 17:4 (e814-e821).
- 8 Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, et al. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *The New England journal of medicine* 2016; 375(15): 1415-24
- 9 Carter G., Clover K., Britton B, et al. Wellbeing during Active Surveillance for localised prostate cancer: A systematic review of psychological morbidity and quality of life *Cancer Treatment Reviews* (2015) 41:1 (46-60).
- 10 Watts S., Leydon G., Eyles C et al. A quantitative analysis of the prevalence of clinical depression and anxiety in patients with prostate cancer undergoing active surveillance *BMJ Open* (2015) 5:5 Article Number: e006674.
- 11 Venderbos L.D.F., Van Den Bergh R.C.N., Roobol M.J et al. A longitudinal study on the impact of active surveillance for prostate cancer on anxiety and distress levels *Psycho-Oncology* (2015) 24:3 (348-354).
- 12 Banerji J.S., Hurwitz L.M., Cullen J. et al. A prospective study of health-related quality-of-life outcomes for patients with low-risk prostate cancer managed by active surveillance or radiation therapy *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* (2017) 35:5 (234-242).

7.2.3. Trattamenti locali con fini di radicalità

7.2.3.1. Chirurgia

7.2.3.1.1. Tecniche chirurgiche

Con il termine di prostatectomia radicale (PR) si intende la rimozione chirurgica della prostata, delle ampolle deferenziali e delle vescicole seminali, comprensiva del tessuto circostante, sufficiente per ottenere margini chirurgici negativi. La continuità della via urinaria viene ripristinata con un'anastomosi vescico-uretrale. Ad oggi la linfadenectomia di stadiazione, se prevista, accompagna l'intervento di PR (vedi paragrafo 6.4).

L'obiettivo dichiarato della chirurgia nella malattia organo-confinata è l'eradicazione della patologia stessa e, quando possibile, la preservazione della continenza e della funzionalità erettile, elementi che restano però subordinati al fine oncologico^{1,2}.

Questi tre obiettivi, associati ad una riduzione al minimo delle eventuali complicanze postoperatorie ed alla presenza di margini negativi, definiscono al meglio gli obiettivi ideali della terapia chirurgica³.

La PR può essere eseguita con la tecnica classica a cielo aperto o attraverso le tecniche mini-invasive: la PR laparoscopica e la PR laparoscopica robot-assistita. Queste due tecniche hanno rappresentato un notevole cambiamento nel campo della chirurgia radicale della prostata negli ultimi due decenni. Gli studi clinici riguardanti tali metodiche sono ormai estremamente numerosi e comprendono metanalisi, studi randomizzati, studi basati sui dati forniti dai registri tumori, serie monocentriche prospettiche, serie multiistituzionali⁴⁻³².

Questa mole di dati, a volte non semplice da interpretare, e di qualità complessivamente non elevata, indica che le nuove tecniche offrono alcuni vantaggi rispetto alla tecnica "open" ovvero: riduzione delle perdite ematiche intraoperatorie, diminuzione del rischio di trasfusioni peri-operatorie, riduzione delle giornate di degenza, minor consumo di analgesici e un miglior risultato estetico, anche se a discapito di un aumento dei tempi operatori e dei costi, quest'ultimo riferito in particolare all'impiego del robot.

Per quanto riguarda i risultati oncologici, sono pochi gli studi comparativi riguardanti la sopravvivenza cancro-specifica a lungo termine²⁸. Molti studi si riferiscono al tasso di margini positivi e alla sopravvivenza libera da recidiva biochimica e non vi è evidenza scientifica che i risultati ottenuti con la chirurgia mini-invasiva siano superiori a quelli ottenibili con le tecniche chirurgiche convenzionali^{5,6,26,27,29,30,31}.

Non vi è concordanza fra gli studi riguardo i risultati funzionali, in termini di ripresa della continenza urinaria e della potenza sessuale. Una revisione sistematica del 2017 della Cochrane Collaboration non ha evidenziato differenze significative fra l'approccio *open* e quello mini-invasivo²⁸. Alcuni studi riportano risultati funzionali simili a 12-24 mesi^{14,25, 26,27,31}. Diversi **studi evidenziano, invece, un vantaggio della PR robot-assistita in termini di ripresa precoce della potenza sessuale e della continenza urinaria**^{5,6,11-13,32}.

In ogni caso, tra le due tecniche mini-invasive, la PR robotica sta rapidamente diventando la procedura più impiegata, per via della maggiore facilità di esecuzione e della sua ergonomia (legata alla visione 3D, ma anche alle capacità di articolazione dei bracci robotici e degli strumenti laparoscopici dedicati).

L'esito dell'intervento, sia in termini funzionali che oncologici è comunque significativamente influenzato dall'esperienza dell'operatore indipendentemente dalla tecnica impiegata (a cielo aperto, laparoscopica o robotica)³³⁻³⁷.

Bibliografia

1. Bianco FJ, Jr., Scardino PT, Eastham JA. Radical prostatectomy: long-term cancer control and recovery of sexual and urinary function ("trifecta"). *Urology* 2005; 66(5 Suppl): 83-94.
2. Patel VR, Coelho RF, Chauhan S, et al. Continence, potency and oncological outcomes after robotic-assisted radical prostatectomy: early trifecta results of a high-volume surgeon. *BJU Int* 2010; 106(5): 696-702.

3. Patel VR, Sivaraman A, Coelho RF, et al. Pentafecta: a new concept for reporting outcomes of robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *Eur Urol* 2011; 59(5): 702-7.
4. Gandaglia G, Sammon JD, Chang SL, et al. Comparative effectiveness of robot-assisted and open radical prostatectomy in the postdissemination era. *J Clin Oncol* 2014; 32(14): 1419-26.
5. Porpiglia F, Morra I, Lucci Chiarissi M, et al. Randomised controlled trial comparing laparoscopic and robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol* 2013; 63(4): 606-14.
6. Asimakopoulos AD, Pereira Fraga CT, Annino F, et al. Randomized comparison between laparoscopic and robot-assisted nerve-sparing radical prostatectomy. *The journal of sexual medicine* 2011; 8(5): 1503-12.
7. Guazzoni G, Cestari A, Naspro R, et al. Intra- and peri-operative outcomes comparing radical retropubic and laparoscopic radical prostatectomy: results from a prospective, randomised, single-surgeon study. *Eur Urol* 2006; 50(1): 98-104.
8. Ficarra V, Novara G, Artibani W, et al. Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy: a systematic review and cumulative analysis of comparative studies. *Eur Urol* 2009; 55(5): 1037-63.
9. Tooher R, Swindle P, Woo H, et al. Laparoscopic radical prostatectomy for localized prostate cancer: a systematic review of comparative studies. *J Urol* 2006; 175(6): 2011-7.
10. Pan XW, Cui XM, Teng JF, et al. Robot-Assisted Radical Prostatectomy vs. Open Retropubic Radical Prostatectomy for Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Indian J Surg* 2015; 77(Suppl 3): 1326-33.
11. Ficarra V, Novara G, Ahlering TE, et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting potency rates after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol* 2012; 62(3): 418-30.
12. Ficarra V, Novara G, Rosen RC, et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting urinary continence recovery after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol* 2012; 62(3): 405-17.
13. Allan C, Ilic D. Laparoscopic versus Robotic-Assisted Radical Prostatectomy for the Treatment of Localised Prostate Cancer: A Systematic Review. *Urologia internationalis* 2016; 96(4): 373-8.
14. Haglund E, Carlsson S, Stranne J, et al. Urinary Incontinence and Erectile Dysfunction After Robotic Versus Open Radical Prostatectomy: A Prospective, Controlled, Nonrandomised Trial. *Eur Urol* 2015; 68(2): 216-25.
15. Ramsay C, Pickard R, Robertson C, et al. Systematic review and economic modelling of the relative clinical benefit and cost-effectiveness of laparoscopic surgery and robotic surgery for removal of the prostate in men with localised prostate cancer. *Health Technol Assess* 2012; 16(41): 1-313.
16. Ficarra V, Novara G, Fracalanza S, et al. A prospective, non-randomized trial comparing robot-assisted laparoscopic and retropubic radical prostatectomy in one European institution. *BJU Int* 2009; 104(4): 534-9.
17. Krambeck AE, DiMarco DS, Rangel LJ, et al. Radical prostatectomy for prostatic adenocarcinoma: a matched comparison of open retropubic and robot-assisted techniques. *BJU Int* 2009; 103(4): 448-53.
18. Coelho RF, Rocco B, Patel MB, et al. Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy: a critical review of outcomes reported by high-volume centers. *J Endourol* 2010; 24(12): 2003-15.
19. Touijer K, Eastham JA, Secin FP, et al. Comprehensive prospective comparative analysis of outcomes between open and laparoscopic radical prostatectomy conducted in 2003 to 2005. *J Urol* 2008; 179(5): 1811-7; discussion 7.
20. Albertsen PC. Robot-assisted radical prostatectomy - fake innovation or the real deal? *Eur Urol* 2012; 62(3): 365-7.
21. Sciarra A, Gentilini A, Cattarino S, et al. Laparoscopic versus open radical prostatectomy in high prostate volume cases: impact on oncological and functional results. *Int Braz J Urol* 2016; 42(2): 223-33.
22. Parsons JK, Bennett JL. Outcomes of retropubic, laparoscopic, and robotic-assisted prostatectomy. *Urology* 2008; 72(2): 412-6.
23. Touijer K, Kuroiwa K, Eastham JA, et al. Risk-adjusted analysis of positive surgical margins following laparoscopic and retropubic radical prostatectomy. *Eur Urol* 2007; 52(4): 1090-6.
24. Lowrance WT, Elkin EB, Jacks LM, et al. Comparative effectiveness of prostate cancer surgical treatments: a population based analysis of postoperative outcomes. *J Urol* 2010; 183(4): 1366-72.
25. Hu JC, Gu X, Lipsitz S R, et al. Comparative effectiveness of minimally invasive vs open radical prostatectomy. *Jama* 2009; 302(14): 1557-64.

26. Coughlin GD, Yaxley JW, Chambers SK, et al., Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: 24-month outcomes from a randomised controlled study. *Lancet Oncol.* 2018 Aug;19(8):1051-1060.
27. Yaxley JW, Coughlin GD, Chambers SK, et al., Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: early outcomes from a randomised controlled phase 3 study. *Lancet.* 2016 Sep 10;388(10049):1057-1066.
28. Ilic D, Evans SM, Allan CA, et al., Laparoscopic and robotic-assisted versus open radical prostatectomy for the treatment of localised prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Sep 12;9:CD009625.
29. Sooriakumaran P, Pini G, Nyberg T, et al., Erectile Function and Oncologic Outcomes Following Open Retropubic and Robot-assisted Radical Prostatectomy: Results from the LAParoscopic Prostatectomy Robot Open Trial. *Eur Urol.* 2018 Apr;73(4):618-627.
30. Novara G, Ficarra V, Mocellin S, et al., Systematic review and meta-analysis of studies reporting oncologic outcome after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2012 Sep;62(3):382-404.
31. Herlemann A, Cowan JE, Carroll PR, et al. Community-based Outcomes of Open versus Robot-assisted Radical Prostatectomy. *Eur Urol.* 2018 Feb;73(2):215-223.
32. Stolzenburg JU, Holze S, Neuhaus P et al. Robotic-assisted Versus Laparoscopic Surgery: Outcomes from the First Multicentre, Randomised, Patient-blinded Controlled Trial in Radical Prostatectomy (LAP-01). *Eur Urol.* 2021 Jun;79(6):750-759.
33. Vickers AJ, Savage CJ, Hruza M, et al. The surgical learning curve for laparoscopic radical prostatectomy: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol* 2009; 10(5): 475-80.
34. Good DW, Stewart GD, Laird A, et al., A Critical Analysis of the Learning Curve and Postlearning Curve Outcomes of Two Experience- and Volume-Matched Surgeons for Laparoscopic and Robot-Assisted Radical Prostatectomy. *J Endourol* 2015; 29(8): 939-47.
35. Bianco FJ, Jr., Vickers AJ, Cronin AM, et al. Variations among experienced surgeons in cancer control after open radical prostatectomy. *J Urol* 2010; 183(3): 977-82.
36. Trinh QD, Bjartell A, Freedland SJ, et al. A systematic review of the volume-outcome relationship for radical prostatectomy. *Eur Urol* 2013; 64(5): 786-98.
37. Gershman B, Psutka SP, McGovern FJ, et al., Patient-reported Functional Outcomes Following Open, Laparoscopic, and Robotic Assisted Radical Prostatectomy Performed by High-volume Surgeons at High-volume Hospitals. *Eur Urol Focus.* 2016 Jun;2(2):172-179.

7.2.3.1.2. Complicanze e sequele

La PR è un intervento di chirurgia maggiore e come tale non scevro da complicanze. Il tasso di mortalità peri operatoria si aggira intorno allo 0,5%, mentre la mortalità intra-operatoria è diventata nel tempo trascurabile tanto che i dati al riguardo sono vecchi di due decenni^{1,2}.

Le complicanze dell'intervento di PR si possono suddividere in tre gruppi:

- Intraoperatorie;
- Postoperatorie precoci (fino a 30 giorni dopo l'intervento chirurgico);
- Postoperatorie tardive (dopo 30 giorni dall'intervento chirurgico).

Globalmente la frequenza di tali complicanze, impotenza sessuale ed incontinenza urinarie escluse, varia dal 7,5% al 18,5%³⁻¹⁴.

Le perdite ematiche intraoperatorie risultano inferiori con le tecniche mini-invasive rispetto alla tecnica a cielo aperto dove ammontano in media a 700-800 cc con necessità di trasfusione in circa il 16% dei casi⁵. La perforazione della parete rettale viene riportata nello 0,1-5,4% dei casi, mentre le lesioni ureterali hanno un'incidenza variabile dallo 0,1 all'1%^{5,6}.

Tra le complicanze postoperatorie precoci vanno segnalate, inoltre, le trombosi venose profonde (0,2-8,3%), l'embolia polmonare (0,8-7,7%), le complicanze cardiache (0,4-1,4%), le infezioni della ferita (0,9-1,3%), la linforrea (0,8-7,7%) e il linfocele (3,5-61%)^{3,5,15-20}.

L'ampio range di incidenza di linfoceli riportato in letteratura è primariamente determinato dalla ricerca sistematica o meno dei linfoceli stessi (asintomatici o complicati) e dall'estensione della linfadenectomia (vedi sopra).

Tra le complicanze postoperatorie tardive, la stenosi dell'anastomosi vescico-uretrale viene riportata in una percentuale variabile tra lo 0,6 e il 10% dei casi. Per ciò che riguarda l'incontinenza urinaria, a 12 mesi vi è una percentuale di recupero variabile tra l'80 ed il 100%^{4,9-14}. Il tasso d'incontinenza urinaria varia non solamente in funzione della definizione di incontinenza che si utilizza, del tempo di valutazione dopo chirurgia e del metodo con cui è valutata (questionari, interviste telefoniche, ecc.) ma anche dell'esperienza del chirurgo, del tipo di intervento effettuato, dello stadio del tumore, del volume della prostata, di eventuali pregressi interventi sulla prostata e dell'età e costituzione fisica del paziente.

Una review recente individua una percentuale di recupero a 12 mesi della continenza variabile tra l'89 ed il 100% per la PR robot-assistita e tra l'80 ed il 97% per la PR a cielo aperto⁴.

Per ciò che riguarda l'impotenza vengono riportate percentuali variabili dal 10 al 75% di impotenza dopo chirurgia nerve sparing mono o bilaterale²¹.

Per valutare i risultati chirurgici bisogna tener conto delle seguenti considerazioni:

- L'età del paziente incide in maniera significativa sul mantenimento della funzione erettile e questa è migliore nei pazienti giovani in cui sono stati preservati entrambi i fasci neuro-vascolari;
- Il fattore più importante nel determinare la possibilità di recupero della potenza sessuale post-operatoria, unitamente all'età del soggetto al momento dell'intervento, sembra essere la sua precedente potenza sessuale valutata con test validati (es. IIEF- *International Index of Erectile Function*);
- Le differenze di risultati tra le casistiche possono essere spiegate sulla scorta dell'età dei pazienti inclusi negli studi, dello stadio clinico e dell'esperienza dell'operatore, mentre per quanto riguarda la tecnica operatoria diversi studi riferiscono un vantaggio della tecnica robotica nella preservazione della potenza sessuale^{4,22,23};
- La tecnica *nerve-sparing* può comportare un maggiore rischio di margini positivi e in questo contesto è importante la selezione dei pazienti.

Bibliografia

1. Donovan JL, Hamdy FC, Lane JA, et al. Patient-Reported Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375(15): 1425-37.
2. Bianco FJ, Jr., Riedel ER, Begg CB, et al. Variations among high volume surgeons in the rate of complications after radical prostatectomy: further evidence that technique matters. *J Urol* 2005; 173(6): 2099-103.
3. Tyritzis SI, Wallerstedt A, Steineck G, et al. Thromboembolic complications in 3,544 patients undergoing radical prostatectomy with or without lymph node dissection. *J Urol* 2015; 193(1): 117-25.
4. Ficarra V, Novara G, Rosen RC, et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting urinary continence recovery after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol* 2012; 62(3): 405-17.
5. Tewari A, Sooriakumaran P, Bloch DA, et al. Positive surgical margin and perioperative complication rates of primary surgical treatments for prostate cancer: a systematic review and meta-analysis comparing retropubic, laparoscopic and robotic prostatectomy. *Eur Urol* 2012; 62(1): 1-15.
6. Ou YC, Yang CK, Chang KS, et al. Prevention and Management of Complications During Robotic-assisted Laparoscopic Radical Prostatectomy Following Comprehensive Planning: A Large Series Involving a Single Surgeon. *Anticancer res* 2016; 36(4): 1991-8.
7. Dorin RP, Daneshmand S, Lassoff MA, et al. Long-term outcomes of open radical retropubic prostatectomy for clinically localized prostate cancer in the prostate-specific antigen era. *Urology* 2012; 79(3): 626-31.
8. Simonato A, Varca V, Esposito M, et al. The use of a surgical patch in the prevention of lymphoceles after extraperitoneal pelvic lymphadenectomy for prostate cancer: a randomized prospective pilot study. *J Urol* 2009; 182(5): 2285-90.

9. Stanford JL, Feng Z, Hamilton AS, et al. Urinary and sexual function after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: the Prostate Cancer Outcomes Study. *Jama* 2000; 283(3): 354-60.
10. Hautmann RE, Sauter TW, Wenderoth UK. Radical retropubic prostatectomy: morbidity and urinary continence in 418 consecutive cases. *Urology* 1994; 43(2 Suppl): 47-51.
11. Catalona WJ, Basler JW. Return of erections and urinary continence following nerve sparing radical retropubic prostatectomy. *J Urol* 1993; 150(3): 905-7.
12. Penson DF, McLerran D, Feng Z, et al. 5-year urinary and sexual outcomes after radical prostatectomy: results from the prostate cancer outcomes study. *J Urol* 2005; 173(5): 1701-5.
13. Gacci M, Carini M, Simonato A, et al. Factors predicting continence recovery 1 month after radical prostatectomy: results of a multicenter survey. *Int J Urol* 2011; 18(10): 700-8.
14. Burkhard FC, Kessler TM, Fleischmann A, et al. Nerve sparing open radical retropubic prostatectomy--does it have an impact on urinary continence? *J Urol* 2006; 176(1): 189-95.
15. Pepper RJ, Pati J, Kaisary AV. The incidence and treatment of lymphoceles after radical retropubic prostatectomy. *BJU Int* 2005;95:772-5.
16. Solberg A, Angelsen A, Bergan U, et al., Frequency of lymphoceles after open and laparoscopic pelvic lymph node dissection in patients with prostate cancer. *Scand J Urol Nephrol* 2003;37:218-21.
17. Spring DB, Schroeder D, Babu S, et al., Ultrasonic evaluation of lymphocele formation after staging lymphadenectomy for prostatic carcinoma. *Radiology* 1981;141:479-83.
18. Briganti A, Chun F.K-H, Salonia A, et al., Complications and other surgical outcomes associated with extended pelvic lymphadenectomy in men with localized prostate cancer. *Eur Urol* 2006;50:1006-13.
19. Khoder WY, Trottmann M, Buchner A, et al., Risk factors for pelvic lymphoceles post-radical prostatectomy. *Int J Urol* 2011;18:638-43.
20. Capitanio U, Pellucchi F, Gallina A, et al., How can we predict lymphorrhoea and clinically significant lymphocoeles after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy? Clinical implications. *BJU Int* 2011;107:1095-101
21. Bianco FJ, Jr., Riedel ER, Begg CB, et al.. Variations among high volume surgeons in the rate of complications after radical prostatectomy: further evidence that technique matters. *J Urol* 2005; 173(6): 2099-103.
22. Porpiglia F, Morra I, Lucci Chiarissi M, et al. Randomised controlled trial comparing laparoscopic and robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol* 2013; 63(4): 606-14.
23. Asimakopoulos AD, Pereira Fraga CT, Annino F, et al. Randomized comparison between laparoscopic and robot-assisted nerve-sparing radical prostatectomy. *J Sex Med* 2011; 8(5): 1503-12.

7.2.3.1.3. Indicazioni

Come già riportato, l'obiettivo principale della PR è l'asportazione radicale del tumore che si ottiene maggiormente nei tumori confinati alla ghiandola prostatica (T1-T2), ma l'indicazione all'intervento dovrebbe essere posta tenendo conto della classe di rischio del paziente. Va inoltre ricordato che, in senso assoluto, non esistono limiti rigidi di età per essere sottoposti a PR. **Più che sull'età anagrafica è opportuno basarsi sull'aspettativa di vita del paziente, considerando che l'indicazione alla PR è ragionevole nei pazienti con almeno 10 anni di aspettativa di vita. Sarebbe, pertanto, opportuno avviare i pazienti più anziani ad una consulenza onco-geriatrica per valutare la loro aspettativa di vita e i potenziali benefici dell'intervento¹⁻⁵.**

L'efficacia della terapia chirurgica è stata dimostrata sia da studi osservazionali⁶ che da studi prospettici randomizzati di confronto con il *watchful waiting* e la sorveglianza attiva, mentre vi è un solo studio di confronto con la radioterapia⁷⁻¹⁰.

Gli studi versus il *watchful waiting*, in particolare quello scandinavo, **hanno evidenziato un vantaggio in termini di sopravvivenza e di riduzione del rischio di progressione locale e di diffusione a distanza a favore dei pazienti trattati con chirurgia^{7,8}. Tale vantaggio si è rivelato evidente in particolare nei pazienti giovani (< 65 anni) e a rischio intermedio^{7,8}.**

La PR consente di ottenere una stadiazione patologica della malattia e quindi di conoscere con maggior accuratezza i fattori che possono influenzare la prognosi del paziente, guidare in maniera meno empirica la scelta di eventuali terapie adiuvanti e adattare il follow up in maniera personalizzata in funzione del rischio. Il follow-up è tra l'altro facilitato dal fatto che, dopo PR, in assenza di malattia, il PSA deve risultare indosabile.

Tuttavia, come detto, vi è un solo studio randomizzato recente di **confronto fra chirurgia, radioterapia e sorveglianza attiva** (con schema non ottimale) in **pazienti prevalentemente a basso rischio**, dimostrante **risultati sovrapponibili nella mortalità da carcinoma prostatico a 10 anni**, con tassi significativamente minori di diffusione di malattia associati ai trattamenti locali^{9,10}. Una differenza non trascurabile fra i diversi trattamenti è anche nelle possibili sequele, soprattutto riguardanti la funzione sessuale, la funzione intestinale e urinaria¹¹.

Stante la mancanza di studi randomizzati al momento non è possibile affermare con certezza quale sia il trattamento preferibile fra radioterapia e PR nei pazienti con malattia a rischio intermedio.

Il trattamento ottimale della malattia ad alto rischio è dibattuto¹²⁻¹⁵. Non vi sono studi randomizzati che confrontino in questi pazienti il trattamento chirurgico con l'altra opzione terapeutica principale, rappresentata dalla radioterapia esterna associata a terapia ormonale. È in corso uno studio scandinavo prospettico, randomizzato (**SPCG-15**) che confronta la PR +/- terapia adiuvante con la radioterapia esterna associata a terapia ormonale. Lo studio si propone di arruolare 1.200 pazienti seguiti per almeno 10 anni, valutandone la sopravvivenza causa specifica¹⁶. I risultati non sono ancora disponibili.

Ad oggi la scelta tra un'opzione e l'altra (chirurgia versus radioterapia) si basa pertanto solo sul confronto tra casistiche retrospettive, diversamente selezionate e con notevoli bias. Inoltre, una percentuale non trascurabile dei pazienti ad alto rischio trattati inizialmente solo con chirurgia riceve una terapia adiuvante, radiante e/o ormonale. Ciò rende ancora più difficile il confronto tra i vari studi.

Studi retrospettivi condotti su pazienti affetti da carcinoma prostatico ad alto rischio o localmente avanzato hanno dimostrato una sopravvivenza libera da ripresa biochimica a 5, 10 e 15 anni compresa tra 45-62%, 43-51% e 38-49% rispettivamente¹⁷⁻²³. La sopravvivenza cancro specifica a 5, 10 e 15 anni era compresa tra 90-99%, 83-92% e 62-84%, rispettivamente¹⁷⁻²⁵. Infine, la sopravvivenza globale a 5 e 10 anni variava tra il 90-96% e il 76-77%, rispettivamente.

In uno studio monocentrico su più di 3.000 pazienti con carcinoma prostatico ad alto rischio trattato con PR la sopravvivenza libera da recidiva biochimica a 20 anni è stata del 34,5% e quella cancro- specifica del 69,6%²⁶.

Solo un numero limitato di studi fanno riferimento a pazienti in stadio cT3b-T4. In questi studi, la sopravvivenza cancro specifica era 88-92% a 5 anni, 87-92% a 10 anni e 69% a 20 anni, mentre la sopravvivenza globale è stata del 73-88% a 5 anni e del 65-71% a 10 anni²⁵⁻²⁸.

Queste percentuali sono sostanzialmente sovrapponibili a quelle delle migliori casistiche radioterapiche; è necessario tuttavia considerare che di solito le casistiche radioterapiche includono pazienti più anziani, con malattia più avanzata e con maggiori co-morbidità (che talora rendono improponibile l'approccio chirurgico).

D'altra parte, c'è un rinnovato interesse per la PR nel trattamento del carcinoma prostatico localmente avanzato, considerando che, al di là dell'impatto sulla sopravvivenza, la chirurgia può comunque offrire elevate possibilità di controllo locale di malattia, evitando le sequele determinate dalla progressione pelvica. Sembra infatti sempre più evidente che la chirurgia possa avere un ruolo nel trattamento della malattia ad alto rischio o localmente avanzata, seppure in casi selezionati¹⁷⁻¹⁹. In una significativa parte dei casi la chirurgia rientra in un piano di trattamento multimodale, che vede protagonisti anche la radioterapia (adiuvante o di salvataggio) e/o l'ormonoterapia. Il rationale per trattare questi pazienti con PR è inoltre dato dal fatto che esiste una percentuale non trascurabile di pazienti che alla stadiazione post chirurgica presenta un *down staging* (26-31%) e/o un *down grading* dello score di Gleason e che quindi si rivelano in realtà affetti da neoplasie a rischio intermedio²⁹⁻³³.

Negli ultimi decenni sia in Europa che negli USA, il tasso di PR effettuate per carcinoma prostatico ad alto rischio è in aumento mentre è in netta flessione l'impiego della chirurgia per gli stadi iniziali di malattia³⁴⁻³⁶.

La presenza di metastasi cliniche ai linfonodi regionali (cN1) viene spesso considerata un indice di malattia sistemica e quindi non prevede un trattamento locale ma piuttosto una terapia ormonale. Una recente revisione sistematica della letteratura ha paragonato l'ormonoterapia da sola versus l'ormonoterapia associata a trattamenti locali (RT o PR)³⁷. Sono stati individuati 5 studi retrospettivi. Il trattamento locale, determina un vantaggio statisticamente significativo in termini di OS e *cancer-specific survival* (CSS) senza differenze fra RT o PR, rispetto all'ormonoterapia da sola. L'evidenza scientifica è tuttavia molto bassa per proporre questo approccio terapeutico come lo standard nei pazienti cN1.

Il problema è come selezionare i pazienti potenzialmente candidabili a chirurgia. Alcuni nomogrammi, possono essere utili nel predire lo stadio patologico della malattia.

In generale, i pazienti con malattia localmente avanzata, e comunemente ad alto rischio, vanno valutati mediante accurate e complete indagini diagnostiche e di stadiazione (vedi capitolo dedicato); inoltre il loro trattamento dovrebbe essere discusso all'interno di team multidisciplinari (urologi, radiologi, oncologi medici, radioterapisti); **l'opzione chirurgica andrebbe riservata a pazienti selezionati e motivati a perseguire questa alternativa terapeutica.**

Nei casi selezionati per la PR, la linfoadenectomia pelvica viene eseguita sempre ed in modo esteso²⁹.

Nella pratica comune, le indicazioni alla PR nelle varie classi di rischio e le motivazioni sono riassunte di seguito:

1) Pazienti a rischio molto basso e basso:

Questi pazienti andrebbero adeguatamente informati sui risultati dei due trials randomizzati di confronto tra PR e vigile attesa e del più recente PROTECT trial⁷⁻¹¹. Nello studio SPCG-4 la mortalità globale era significativamente ridotta nei pazienti sottoposti a PR rispetto a quelli sottoposti a *watchful waiting*), sebbene la mortalità cancro specifica non risultasse ridotta a 18 anni di follow up nel gruppo di pazienti a basso rischio^{7,44}. Tuttavia, in tale studio solo una minoranza di pazienti apparteneva al basso rischio, mentre la maggior parte presentava un tumore palpabile e un PSA superiore a 10. La riduzione della mortalità globale, non veniva riportata in modo significativo nello studio PIVOT⁸ (43% di tumori basso rischio) e nello studio PROTECT⁹ (78% tumori basso rischio).

I tumori in stadio T1a non erano eligibili per lo studio SPCG-4⁷. Tali tumori, considerati globalmente, se non trattati, progrediscono nel 5% dei casi a 5 anni e nel 10% circa dopo 10 anni, per cui, nei pazienti con un'attesa di vita di almeno 10-15 anni, il rischio di progressione è reale^{38,39}. Nell'ambito di tali tumori, i parametri che possono risultare utili nell'identificare quelli a rischio di progressione sono rappresentati dal PSA pre e post-operatorio, dal Gleason score e dal volume dell'adenoma resecato⁴⁰. Dopo l'intervento per adenoma della prostata, in caso di tumore T1a occorre ripetere il PSA e potrebbe essere utile, in casi selezionati, eseguire una RM multiparametrica della prostata ed eventualmente biopsiare la ghiandola residua.

In questo gruppo di rischio, la chirurgia può essere offerta a pazienti con lunga aspettativa di vita, come alternativa alla sorveglianza attiva o alla radioterapia, qualora accettino il rischio di complicanze e di possibile overtreatment.

La linfoadenectomia pelvica estesa non è necessaria nei pazienti a basso rischio con carcinoma localizzato perché l'incidenza di linfonodi positivi non supera il 5%²⁹.

2) Pazienti a rischio intermedio:

La PR è uno dei trattamenti standard utilizzati nei pazienti con rischio intermedio e con un'aspettativa

di vita superiore ai 10 anni^{41,42}.

Il tempo mediano alla progressione delle neoplasie T2 non trattate è di 6-10 anni⁴³. Lo stadio T2b progredisce in più del 70% dei pazienti entro 5 anni; questi dati sono stati confermati dagli studi randomizzati di confronto tra vigile attesa e chirurgia, con significativa riduzione della mortalità specifica a favore della PR^{7,8}. Lo studio **SPCG-4** ha dimostrato, a 18 anni di follow up, una riduzione significativa del rischio di mortalità globale (15,5%), cancro specifica (24,2%) e del rischio di metastasi (19,9%) nel gruppo con carcinoma a rischio intermedio trattato con PR versus osservazione⁴⁴. Nell'update a 29 anni di follow up, la PR conserva un vantaggio di 2,9 anni di vita guadagnati rispetto all'osservazione. Il beneficio assoluto della PR si incrementa di un fattore maggiore di 2 fra 10 e 23 anni di follow-up per la mortalità globale (da 5,0 a 12,0 punti percentuali) e per quella cancro-specifica (da 5,5 a 11,7 punti percentuali), mentre il rischio relativo rimane stabile durante questo periodo per entrambi gli obiettivi⁷. Nei pazienti a rischio intermedio, il rischio di positività istologica linfonodale è tra il 3,7% ed il 21,1%. Nello studio **PIVOT** di confronto fra PR ed osservazione in pazienti affetti da neoplasie T1-T2, con un follow up di quasi 20 anni, si è osservata una riduzione significativa della mortalità globale in quelli con PSA > 10 ng/ml (HR 0,73; LC95%: 0,54 – 0,98) e in quelli a rischio intermedio (HR: 0,68; LC95%: 0,50–0,92)⁴⁵.

La linfoadenectomia dovrebbe essere effettuata qualora il rischio di N+ sia maggiore del 5-7% a seconda del nomogramma impiegato, altrimenti può venire omessa^{29,46}.

3) Pazienti a rischio alto e molto alto:

Queste categorie di rischio comprendono in realtà pazienti relativamente eterogenei dal punto di vista prognostico, con malattia organo-confinata associata a Gleason score 8-10 o con un PSA>20 ng/ml, oppure con malattia non organo confinata^{47,48}. Come si è già detto, **il ruolo della PR nel trattamento dei pazienti ad alto rischio è ancora controverso**, per la mancanza di studi prospettici di confronto con radioterapia a fasci esterni combinata alla terapia ormonale. Alla luce di queste premesse, **la PR è una opzione terapeutica che può essere prospettata a pazienti selezionati, con una speranza di vita adeguata, fortemente motivati ad affrontare un trattamento certamente invasivo che spesso rende necessari trattamenti complementari come RT e ormonoterapia, in assenza di comorbidità importanti e di controindicazioni alla procedura chirurgica. In questi pazienti l'indicazione alla PR presuppone l'esecuzione di una linfoadenectomia pelvica estesa.**

Bibliografia

1. Albertsen PC, Hanley JA, Gleason DF, et al. Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer. *Jama* 1998; 280(11): 975-80.
2. Boorjian SA, Eastham JA, Graefen M, et al. A critical analysis of the long-term impact of radical prostatectomy on cancer control and function outcomes. *Eur Urol* 2012; 61(4): 664-75.
3. Droz JP, Balducci L, Bolla M, et al. Background for the proposal of SIOG guidelines for the management of prostate cancer in senior adults. *Crit Rev Oncol Hematol* 2010; 73(1): 68-91.
4. Albertsen PC, Moore DF, Shih W, et al., Impact of comorbidity on survival among men with localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29(10): 1335-41.
5. Walz J, Gallina A, Saad F, et al. A nomogram predicting 10-year life expectancy in candidates for radical prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25(24): 3576-81.
6. Lu-Yao GL, Yao SL. Population-based study of long-term survival in patients with clinically localised prostate cancer. *Lancet* 1997; 349(9056): 906-10.
7. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Garmo H, et al. Radical Prostatectomy or Watchful Waiting in Prostate Cancer - 29-Year Follow-up. *N Engl J Med* 2018 Dec 13;379(24):2319-2329.
8. Wilt TJ, Vo TN, Langsetmo L, et al. Radical Prostatectomy or Observation for Clinically Localized Prostate Cancer: Extended Follow-up of the Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial (PIVOT). *Eur Urol* 2020 Jun;77(6):713-724.
9. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, et al. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375(15): 1415-24.

10. Neal DE, Metcalfe C, Donovan JL, et al.; ProtecT Study Group. Ten-year Mortality, Disease Progression, and Treatment-related Side Effects in Men with Localised Prostate Cancer from the ProtecT Randomised Controlled Trial According to Treatment Received. *Eur Urol* 2020 Mar;77(3):320-330.
11. Donovan JL, Hamdy FC, Lane JA, et al.; ProtecT Study Group*. Patient-Reported Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2016 Oct 13;375(15):1425-1437.
12. Lerner SE, Blute ML, Zincke H. Extended experience with radical prostatectomy for clinical stage T3 prostate cancer: outcome and contemporary morbidity. *J Urol* 1995; 154(4): 1447-52.
13. Van Poppel H, Goethuys H, Callewaert P, et al., Radical prostatectomy can provide a cure for well-selected clinical stage T3 prostate cancer. *Eur Urol* 2000; 38(4): 372-9.
14. Gontero P, Marchioro G, Pisani R, et al. Is radical prostatectomy feasible in all cases of locally advanced non-bone metastatic prostate cancer? Results of a single-institution study. *Eur Urol* 2007; 51(4): 922-9; discussion 9-30.
15. Spahn M, Joniau S, Gontero P, et al. Outcome predictors of radical prostatectomy in patients with prostate-specific antigen greater than 20 ng/ml: a European multi-institutional study of 712 patients. *Eur Urol* 2010; 58(1): 1-7; discussion 10-1.
16. Stranne J, Brasso K, Brennhovd B, et al. SPCG-15: a prospective randomized study comparing primary radical prostatectomy and primary radiotherapy plus androgen deprivation therapy for locally advanced prostate cancer. *Scand J Urol* 2018;52(5-6):313-320.
17. Gerber GS, Thisted RA, Chodak GW, et al. Results of radical prostatectomy in men with locally advanced prostate cancer: multi-institutional pooled analysis. *Eur Urol* 1997; 32(4): 385-90.
18. Ward JF, Slezak JM, Blute ML, et al., Radical prostatectomy for clinically advanced (cT3) prostate cancer since the advent of prostate-specific antigen testing: 15-year outcome. *BJU Int* 2005; 95(6): 751-6.
19. Hsu CY, Joniau S, Oyen R, et al., Outcome of surgery for clinical unilateral T3a prostate cancer: a single-institution experience. *Eur Urol* 2007; 51(1): 121-8.
20. Loeb S, Smith ND, Roehl KA, et al. Intermediate-term potency, continence, and survival outcomes of radical prostatectomy for clinically high-risk or locally advanced prostate cancer. *Urology* 2007; 69(6): 1170-5.
21. Carver BS, Bianco FJ, Jr., Scardino PT, et al. Long-term outcome following radical prostatectomy in men with clinical stage T3 prostate cancer. *J Urol* 2006; 176(2): 564-8.
22. Freedland SJ, Partin AW, Humphreys EB, et al., Radical prostatectomy for clinical stage T3a disease. *Cancer* 2007; 109(7): 1273-8.
23. Xylinas E, Drouin SJ, Comperat E, et al. Oncological control after radical prostatectomy in men with clinical T3 prostate cancer: a single-centre experience. *BJU Int* 2009; 103(9): 1173-8; discussion 8.
24. Zwergel U, Suttmann H, Schroeder T, et al. Outcome of prostate cancer patients with initial PSA > or =20 ng/ml undergoing radical prostatectomy *Eur Urol* 2007 Oct;52(4):1058-65.
25. Kishan AU, Karnes RJ, Romero T, et al. Comparison of Multimodal Therapies and Outcomes Among Patients With High-Risk Prostate Cancer With Adverse Clinicopathologic Features. *JAMA Netw Open* 2021 Jul 1;4(7):e2115312.
26. Würnschimmel C, Wenzel M, Nuowei Wang N, et al. Radical prostatectomy for localized prostate cancer: 20-year oncological outcomes from a German high-volume center. *Urol Oncol* 2021 Jun 3;S1078-1439(21)00188-5.
27. Moltzahn F, Karnes J, Gontero P, et al. Predicting prostate cancer-specific outcome after radical prostatectomy among men with very high-risk cT3b/4 PCa: a multi-institutional outcome study of 266 patients. *Prostate cancer and prostatic diseases* 2015; 18(1): 31-7.
28. Johnstone PA, Ward KC, Goodman M, et al., Radical prostatectomy for clinical T4 prostate cancer. *Cancer* 2006; 106(12): 2603-9.
29. Briganti A, Larcher A, Abdollah F, 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(3): 480-7.
30. Donohue JF, Bianco FJ, Jr., Kuroiwa K, et al. Poorly differentiated prostate cancer treated with radical prostatectomy: long-term outcome and incidence of pathological downgrading. *J Urol* 2006; 176(3): 991-5.

31. Bastian PJ, Gonzalgo ML, Aronson WJ, 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(6): 1265-72.
32. Yossepowitch O, Eggener SE, Serio AM, et al. Secondary therapy, metastatic progression, and cancer-specific mortality in men with clinically high-risk prostate cancer treated with radical prostatectomy. *Eur Urol* 2008; 53(5): 950-9.
33. Walz J, Joniau S, Chun FK, et al. Pathological results and rates of treatment failure in high-risk prostate cancer patients after radical prostatectomy. *BJU Int* 2011; 107(5): 765-70.
34. Vaculik K, Luu M., Lauren E Howard LE, et al. Time Trends in Use of Radical Prostatectomy by Tumor Risk and Life Expectancy in a National Veterans Affairs Cohort. *JAMA Netw Open* 2021 Jun 1;4(6):e2112214.
35. van den Bergh R, Gandaglia G, Tilki D et al. Trends in Radical Prostatectomy Risk Group Distribution in a European Multicenter Analysis of 28 572 Patients: Towards Tailored Treatment. *Eur Urol Focus* 2019 Mar;5(2):171-178.
36. Kaps B, Michael Leapman M, An. Y. Trends in prostatectomy utilization: Increasing upfront prostatectomy and postprostatectomy radiotherapy for high-risk prostate cancer. *Cancer Med* 2020;9:8754–8764
37. Ventimiglia E, Seisen T, Firas Abdollah F, 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;2:294-301.
38. Cheng L, Bergstralh EJ, Scherer BG, et al. Predictors of cancer progression in T1a prostate adenocarcinoma. *Cancer* 1999; 85(6): 1300-4.
39. Zhang G, Wasserman NF, Sidi AA, et al. Long-term followup results after expectant management of stage A1 prostatic cancer. *J Urol* 1991; 146(1): 99-102; discussion -3
40. Capitanio U, Scattoni V, Freschi M, et al. Radical prostatectomy for incidental (stage T1a-T1b) prostate cancer: analysis of predictors for residual disease and biochemical recurrence. *Eur Urol* 2008; 54(1): 118-25.
41. Mottet N, Cornford P., van den Bergh RCN et al. EAU - EANM - ESTRO - ESUR – SIOG Guidelines on prostate cancer. European Association of Urology 2021. www.uroweb.org
42. Mohler JL, Antonarakis ES. NCCN Guidelines Updates: Management of Prostate Cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2019 May 1; 17(5.5):583-586.
43. The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council Trial.. *Br J Urol*, 1997. 79: 235.
44. Bill-Axelsson A., Holmberg L, Garmo H, et al. Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2014 Mar 6;370(10):932-42.
45. Wilt T, Jones K, Barry M, et al. Follow-up of prostatectomy versus observation for early prostate cancer. *N Engl J Med* 2017;377:132–42
46. Gandaglia G, Ploussard G, Valerio M, et al. A Novel Nomogram to Identify Candidates for Extended Pelvic Lymph Node Dissection Among Patients with Clinically Localized Prostate Cancer Diagnosed with Magnetic Resonance Imaging-targeted and Systematic Biopsies. *Eur Urol* 2019;75(3):506-514.
47. Yossepowitch O, Eggener SE, Bianco FJ, Jr, et al. Radical prostatectomy for clinically localized, high risk prostate cancer: Critical analysis of risk assessment methods. *J Urol* 2007;178:493–9
48. Mossanen M, Nepple GK, Grubb RL, et al. Heterogeneity in Definitions of High-risk Prostate Cancer and Varying Impact on Mortality Rates after Radical Prostatectomy. *Eur Urol Oncol* 2018;1:143-148.

7.2.3.2. Radioterapia

7.2.3.2.1 Generalità

La radioterapia a fasci esterni (RT) è un'opzione di trattamento standard per gli uomini con cancro alla prostata localizzato e conferisce a lungo termine risultati sovrapponibili a quelli della prostatectomia radicale sul controllo di malattia¹. I miglioramenti tecnologici nella diagnostica per

immagini e nella pianificazione e *delivery* dei trattamenti degli ultimi due decenni hanno portato ad una serie di progressi in ambito radioterapico. In particolare, questi includono l'uso di trattamenti ad intensità modulata² e i trattamenti guidati dalle immagini (IGRT)³; questi progressi tecnologici hanno consentito in particolare l'implementazione di programmi di dose-escalation sulla prostata, migliorando così l'indice terapeutico.

Lo studio PROTECT¹, già menzionato precedentemente, ha dimostrato che nei pazienti a rischio molto basso, basso e intermedio, la PR, la RT a fasci esterni e la brachiterapia producono risultati a 10 anni sovrapponibili in termini di sopravvivenza globale, di ripresa biochimica e di ricaduta a distanza della malattia. Anche i principali studi di outcome suggeriscono che chirurgia e radioterapia producono risultati comparabili a 10 anni⁴⁻⁷. **Ancora oggi, in alcuni centri, il trattamento radiante è tuttavia riservato ai pazienti più anziani, a quelli con co-morbidità che controindichino una procedura chirurgica maggiore o a quelli che, indipendentemente dall'età, vogliono evitare gli effetti collaterali più frequentemente causati dalla chirurgia (incontinenza urinaria, disfunzioni erettile). Questo atteggiamento, come già detto, non trova robuste giustificazioni su base scientifica.**

Come già sottolineato nei paragrafi precedenti, è regola generale, ormai accettata in tutti i centri, che i pazienti con malattia localizzata vengano adeguatamente informati sul potenziale impatto in termini di qualità di vita associato alle varie opzioni terapeutiche e che, in ogni caso, il trattamento sia pianificato da un gruppo multidisciplinare di esperti.

Bibliografia

1. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, et al. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *The New England Journal of Medicine* 2016; 375(15): 1415-24.
2. Viani GA, Viana BS, Martin JE, et al: Intensitymodulated radiotherapy reduces toxicity with similar biochemical control compared with 3-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer: A randomized clinical trial. *Cancer* 122:2004-2011, 2016.
3. Kupelian PA, Langen KM, Willoughby TR, et al: Image-guided radiotherapy for localized prostate cancer: Treating a moving target. *Semin Radiat Oncol* 18:58-66, 2008.
4. Grimm P, Billiet I, Bostwick D, et al. Comparative analysis of prostate-specific antigen free survival outcomes for patients with low, intermediate and high risk prostate cancer treatment by radical therapy. Results from the Prostate Cancer Results Study Group. *BJU Int* 2012; 109 Suppl 1: 22-9.
5. Stokes SH. Comparison of biochemical disease-free survival of patients with localized carcinoma of the prostate undergoing radical prostatectomy, transperineal ultrasound-guided radioactive seed implantation, or definitive external beam irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47(1): 129-36.
6. Crook JM, Gomez-Iturriaga A, Wallace K, et al. Comparison of health-related quality of life 5 years after SPIRIT: Surgical Prostatectomy Versus Interstitial Radiation Intervention Trial. *J Clin Oncol* 2011; 29(4): 362-8.
7. Lu-Yao GL, Yao SL. Population-based study of long-term survival in patients with clinically localised prostate cancer. *Lancet (London, England)* 1997; 349(9056): 906-10.

7.2.3.2.2. Radioterapia a intento radicale

7.2.3.2.2.1. Radioterapia con fasci esterni

La radioterapia con fasci esterni (EBRT *External Beam Radiation Therapy*) ha rappresentato fin dalle sue origini un'alternativa terapeutica con finalità curative alla chirurgia. Il volume di interesse oncologico (VOI) varia in base alla classe di rischio andando dal trattamento della sola prostata +/- le vescichette seminali sino, in casi selezionanti, all'irradiazione del volume dei linfonodi pelvici. La complessità dell'irradiazione della ghiandola prostatica è legata alla stretta vicinanza con il retto e la vescica: organi pelvici cavi, la cui

variazione di riempimento determina l'entità del movimento inter e intra-frazione della prostata che a sua volta può determinare un *missing* del VOI durante il trattamento.

In radioterapia Oncologica è importante valutare la dose totale da somministrare, la dose frazione (convenzionale o ipofrazionata) ed il volume di trattamento.

La dose ottimale da erogare alla prostata con frazionamento di 1,8-2 Gy giornalieri definita radioterapia convenzionale (C-RT) deve essere ≥ 76 Gy. Quattro studi prospettici randomizzati di fase III, con lungo follow-up, sulla *dose escalation* hanno riportato un incremento significativo in molti *outcome* clinici quando viene erogata una dose ≥ 76 Gy in tutte le classi di rischio di malattia¹⁻⁴.

Gli studi randomizzati di *dose-escalation* cui si è fatto riferimento sono: **MRC RT 01⁵, Dutch randomized prostate cancer trial⁶, RTOG 0126⁷, e MD Anderson randomized dose-escalation trial⁸**

Per poter somministrare dosi elevate e risparmiare i tessuti sani circostanti la terapia radiante dovrebbe avvalersi delle nuove tecniche di *delivery*. **I trattamenti modulati IMRT /VMAT (Intensity Modulated Radiotherapy, Volumetric Modulated Arc Therapy) e Tomotherapy associati a tecniche di IGRT (Image Guided Radiation Therapy) appaiono meglio rispondere a questa esigenza.**

Pertanto, queste tecniche sono attualmente lo standard nel trattamento del carcinoma della prostata localizzato⁹.

Si ricordi che, a parità di dose somministrata con tecnica 3D-CRT, l'uso dell'IMRT non ha un vantaggio in termini di sopravvivenza e ricaduta di malattia, ma solo in termini di riduzione degli effetti collaterali acuti.

Per quanto riguarda il frazionamento, studi radiobiologici, hanno evidenziato che il rapporto α/β (parametro utilizzato nella determinazione della radiosensibilità) del tumore prostatico può essere approssimativamente valutato intorno a 1.5-3 Gy¹⁰. Un "basso" valore del rapporto α/β del tessuto prostatico, quanto quello dei tessuti a risposta "tardiva", indica che **un ipofrazionamento, cioè la somministrazione della dose con poche frazioni singole ad alto dosaggio ma a parità di dose totale biologicamente efficace, potrebbe apportare un vantaggio terapeutico: uguale efficacia, uguale tossicità ma con durata complessiva di trattamento inferiore.**

L'ipofrazionamento è differenziato in "Ipofrazionamento moderato" e ipofrazionamento estremo".

L'ipofrazionamento moderato (H-RT) è definito EBRT con una dose frazione tra 2.4 Gy e 3.4 Gy. Questa è una definizione pragmatica, e il range di dose scelto è stato estrapolato dagli studi prospettici randomizzati di fase III, che saranno presentati in dettaglio più avanti.

L'ipofrazionamento estremo o spinto è definito, in questa linea guida, come RT con una dose frazione $>$ di 5 Gy. La scelta dei 5 Gy come dose soglia è estrapolata dalla letteratura e rappresenta la dose oltre la quale l'effetto radiobiologico non è più supportato dal modello lineare-quadratico.¹¹

L'ipofrazionamento estremo in letteratura viene indicato alternativamente come "Stereotactic body radiotherapy" (SBRT) e/o "stereotactic ablative radiotherapy" (SABR), termini che implicano particolari tecniche di trattamento.

Numerosi studi e loro metanalisi¹²⁻¹⁹ hanno messo a confronto gli schemi di ipofrazionamento moderato della dose con frazionamenti convenzionali riportando la non inferiorità in termini di sopravvivenza libera da malattia, progressione biochimica (*biochemical failure*:BCF) e OS ed una isoequivalenza in termini di tossicità acuta e tardiva gastroenterica e genito urinaria.

Non meno importanti sono i benefici riguardanti i pazienti con minor accessi nei reparti di radioterapia ed economico-sanitari con una potenziale riduzione delle liste d'attesa

In base ai dati soprariportati l'ipofrazionamento moderato della dose rappresenta il nuovo standard terapeutico nei pazienti con carcinoma della prostata a basso-intermedio ed alto rischio da eseguirsi nei centri con adeguate tecnologiche per garantire trattamenti ad intensità modulata e con tecniche di IGRT.

Per i pazienti con neoplasie a rischio basso-intermedio (favorevole e sfavorevole), sono stati inoltre avviati numerosi studi di fase I/II con protocolli di ipofrazionamenti definiti "estremi" in cui la dose singola per frazione è compresa da 6 a 10 Gy somministrate in 5 -7 frazioni eseguibili in sole 1-2 settimane²⁰⁻²².

I recenti dati dello studio scandinavo, **HYPO-RT-PC²³**, studio randomizzati di fase III di non-inferiorità di una schedula di ipofrazionamento estremo (42.7Gy in 7 frazioni) rispetto ad una schedula convenzionale di

RT (78Gy in 39 frazioni) ha confermato ad un follow-up 5 anni una non inferiorità in termini di sopravvivenza libera da recidive ed un profilo di tossicità gastroenterica e genitourinaria isoequivalente.

I dati a 12 mesi sul profilo di tossicità dello Studio **PACE-B**²⁴, studio randomizzati di fase III di non-inferiorità di un frazionamento SBRT (36.25 Gy/ 5 frazioni) rispetto ad un frazionamento C-RT/H-RT, confermano l'isoequivalenza fra i regimi di frazionamento.

Una recente metanalisi pubblicata da Jackson WC nel 2019²⁵ (38 studi prospettici analizzati per un totale di 6116 pazienti avviati a ipofrazionamento estremo) riporta una sopravvivenza libera da progressione biochimica (bRFS) a 5 e 7 anni rispettivamente nel 95.3% e 93.7% dei pazienti ed una tossicità tardiva genitourinaria e gastroenterica di grado ≥ 3 rispettivamente nel 2 e 1.1% dei pazienti.

In attesa di dati più solidi i protocolli di trattamento con ipofrazionamenti spinti devono comunque essere eseguiti in centri di provata esperienza e con utilizzo di tecniche IMRT e IGRT²⁶. Al di fuori di protocolli di ricerca, secondo le recenti linee guida americane, l'ipofrazionamento spinto dovrebbe essere limitato ai pazienti con neoplasia a rischio basso e intermedio e la dose totale non dovrebbe superare 36.25 Gy totali in 5 frazioni (7.25 Gy/frazione)^{26,27}.

Per quanto riguarda il volume d'irradiazione, convenzionalmente il trattamento viene concentrato su volume prostatico e vescichette seminali. Rimane ancora controverso il ruolo del trattamento radiante dei linfonodi pelvici. È in corso lo studio prospettico randomizzato nei pazienti ad alto rischio e rischio intermedio sfavorevole **RTOG 0924** (RT su prostata e vescichette seminali vs RT su prostata, vescichette seminali e pelvi).

Nella pratica clinica l'indicazione ad un trattamento precauzionale sul drenaggio pelvico nei pazienti ad alto rischio e/o rischio intermedio è ancora in discussione. Alcuni studi di fase I-II evidenziano un vantaggio nell'irradiazione della pelvi²⁹⁻³⁰, così come i risultati dello storico studio di fase III **RTOG 94-13**³¹. Un aggiornamento dello studio nel 2018 ha riportato una PFS stimata a 10 anni pari al 28.4% (LC95%: 23.3-33.6) nei pazienti sottoposti a irradiazione pelvica vs 23.5% (LC95%: 18.7-28.3) nei pazienti sottoposti a sola irradiazione prostatica. Il follow-up a 10 anni ha però dimostrato un incremento significativo della tossicità tardiva GI ≥ 3 (6.7%, [LC95%: 4.3-9.8] vs 1.3% [LC95%: 0.4-3.1]) nel gruppo di pazienti irradiati a livello dell'intera pelvi rispetto ai pazienti trattati solo a livello prostatico³². In contrasto con i risultati descritti, sono quelli degli studi **GETUG 01**³³ e **GETUG 12**³⁴ che non hanno riportato un vantaggio in termini di bRFS, PFS e OS tra i pazienti che ricevevano l'irradiazione pelvica rispetto a quelli irradiati a livello solo prostatico.

Lo studio **PIVOLAT**³⁵, studio di fase II randomizzato con la tossicità gastroenterica come endpoint primario, riporta un aumento significativo della tossicità acuta e tardiva di grado $\geq G2$ dopo irradiazione pelvica (7% vs 26% e 16.9 vs 24% rispettivamente).

Bibliografia

1. Schulz RJ, Kagan AR. Dose escalation in the radiation therapy of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 80(5): 1289-91.
2. Kalbasi A, Li J, Berman A, et al. Dose-Escalated Irradiation and Overall Survival in Men With Nonmetastatic Prostate Cancer. *JAMA Oncol* 2015; 1(7): 897-906.
3. Spratt DE, Pei X, Yamada J, et al., Long-term survival and toxicity in patients treated with high-dose intensity modulated radiation therapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85(3):686-92.
4. Greco C, Vazirani A, Pares O et al. The evolving role of external beam radiotherapy in localized prostate cancer. *Semin Oncol* 2019;46(3):246-253.
5. Dearnaley DP, Jovic G, Syndikus I, et al. Escalated-dose versus control-dose conformal radiotherapy for prostate cancer: long-term results from the MRC RT01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014; 15(4): 464-73.
6. Heemsbergen WD, Al-Mamgani A, Slot A, Dielwart MF, Lebesque JV. Long-term results of the Dutch randomized prostate cancer trial: impact of dose-escalation on local, biochemical, clinical failure, and survival. *Radiother Oncol* 2014; 110(1): 104-9.

7. Michalski JM, Moughan J, Purdy J, 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(6): e180039.
8. Kuban DA, Tucker SL, Dong L, et al. Long-term results of the M. D. Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70(1): 67-74.
9. Schulz RJ, Kagan AR. Dose escalation in the radiation therapy of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 80(5): 1289-91.
10. Miralbell R, Roberts SA, Zubizarreta E, Hendry JH. Dose-fractionation sensitivity of prostate cancer deduced from radiotherapy outcomes of 5,969 patients in seven international institutional datasets: $\alpha/\beta = 1.4$ (0.9-2.2) Gy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82(1): e17-24.
11. Kirkpatrick JP, Meyer JJ, Marks LB: The linear quadratic model is inappropriate to model high dose per fraction effects in radiosurgery. *Semin Radiat Oncol* 2008, 18:240-243
12. Catton CN, Lukka H, Gu CS et al. Randomized trial of a hypofractionated radiation regimen for the treatment of localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2017, 35 (17): 1884-1890.
13. Hoffaman KE, Voong KR, Levy LB, et al. Randomized Trial of Hypofractionated, Dose-Escalated, Intensity-Modulated Radiation therapy (IMRT) Versus Conventionally Fractionated IMRT for Localized Prostate Cancer. *J Clin Oncol* 2018 36 (29): 2943-2949.
14. Lee WR, Dignam JJ, Amin MB et al. et al. Randomized phase III non inferiority study comparing two radiotherapy fractionation schedules in patients with low-risk prostate cancer. *J Clin Oncol* 2016, 34 (20): 2325-2332.
15. Dearnaley D, Syndikus I, Mossop H et al Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the randomized, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 1047-60
16. Royce TJ, Lee DH, Keum N, et al. Conventional Versus Hypofractionated Radiation Therapy for Localized Prostate Cancer: A Meta-analysis of Randomized Non inferiority Trials. *Eur Urol Focus* 2019 5(4): 577-584.
17. Cao L, Yang YJ, Li ZW, et al. Moderate hypofractionated radiotherapy is more effective and safe for localized prostate cancer patients: A meta-analysis. *Oncotarget* 2017; 8(2):2647-2658.
18. Carvalho IT, Baccaglini W, Claros OR et al. Genitourinary and gastrointestinal toxicity among patients with localized prostate cancer treated with conventional versus moderately hypofractionated radiation therapy: systematic review and meta-analysis. *Acta Oncol* 2018, 57(8):1003-1010
19. De Vries KC, Wortel RC., Oomen-de Hoop E, et al. Hypofractionated Versus Conventionally Fractionated Radiation Therapy for Patients with Intermediate- or High-Risk, Localized, Prostate Cancer: 7-Year Outcomes From the Randomized, Multicenter, Open-Label, Phase 3 HYPRO Trial. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*, 2020, 106(1):108-115.
20. Aneja S, Pratiwadi RR, Yu JB. Hypofractionated radiation therapy for prostate cancer: risks and potential benefits in a fiscally conservative health care system. *Oncology* 2012; 26(6): 512-8.
21. Katz AJ, Santoro M, Di Blasio F and Ashley R. Stereotactic body radiotherapy for localized prostate cancer: disease control and quality of life at 6 years. *Radiation oncology* 2013;118(8): 2-8.
22. King CR, Freeman D, Kaplan I, et al. Stereotactic body radiotherapy for localized prostate cancer: pooled analysis from a multi-institutional consortium of prospective phase II trials. *Radiother Oncol* 2013; 109(2): 217-21.
23. Widmark A., Gunnlaugsson A., Beckman L, et al. Ultra-hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the HYPO-RT-PC randomized, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet* 2019, 394 (10196): 385-395.
24. Brand DH, Tree AC, Ostler P, et al. Intensity-modulated fractionated radiotherapy versus stereotactic body radiotherapy for prostate cancer (PACE-B): acute toxicity findings from an international, randomized open-label, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2019; 20: 1531-43.
25. Jackson WC, Silva J, Holly E. et al. Stereotactic Body Radiation Therapy for Localized Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Over 6,000 Patients Treated On Prospective Studies. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*, 2019,104, (4) :778-789.

26. Morgan SC, Hoffman K, Loblaw DA, et al. Hypofractionated Radiation Therapy for Localized Prostate Cancer: An ASTRO, ASCO, and AUA Evidence-Based Guideline. *J Clin Oncol* 2018; 36(4):3411-3430.
27. NCCN 2020 Guidelines Prostate cancer <https://www.nccn.org>
28. Adkison JB, McHaffie DR, Bentzen SM, et al. Phase I trial of pelvic nodal dose escalation with hypofractionated IMRT for high-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012, 82:184–90
29. Magli A, Moretti E, Tullio A, et al. Hypofractionated simultaneous integrated boost (IMRT-SIB) with pelvic nodal irradiation and concurrent androgen deprivation therapy for high-risk prostate cancer results of a prospective phase II trial. *Prostate Cancer & Prostatic Dis*. 2018, 21:269–76
30. Di Muzio NG, Fodor A, Chiorda BN., et al. Moderate hypofractionation with simultaneous integrated boost in prostate cancer: long-term results of a phase I-II study. *Clin Oncol*. 2016;28(8):490–500
31. Roach M, DeSilvio M, Valicenti R, et al. Whole-pelvis, “minipelvis,” or prostate-only external beam radiotherapy after neoadjuvant and concurrent hormonal therapy in patients treated in the RTOG 94-13 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66: 647–653.
32. Roach M, Moughan J, Lawton C. et al. Sequence of hormonal therapy and radiotherapy field size in unfavourable, localised prostate cancer (NRG/RTOG 9413): long-term results of a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19: 1504–15.
33. Pommier P, Chabaud S, Lagrange JL et al. Is There a Role for Pelvic Irradiation in Localized Prostate Adenocarcinoma? Update of the Long-Term Survival Results of the GETUG-01 Randomized Study. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2016 , 96 (4):759-769.
34. Blanchard P, Faivre L, Lesaunier F, et al. Outcome According to Elective Pelvic Radiation Therapy in Patients With High-Risk Localized Prostate Cancer: A Secondary Analysis of the GETUG 12 Phase 3 Randomized Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016; 94(1): 85-92.
35. Dearnaley D, Griffin CL, Lewis R, et al. Toxicity and Patient-Reported Outcomes of a Phase 2 Randomized Trial of Prostate and Pelvic Lymph Node Versus Prostate only Radiotherapy in Advanced Localised Prostate Cancer (PIVOTAL). *Int J Radiation Oncol Biol Phys*, 2019, 103 (3): 605-617

7.2.3.2.2.2. *Brachiterapia*

L'impiego della brachiterapia come **monoterapia**, mediante impianto permanente, per il carcinoma prostatico localizzato, si è consolidato nel corso degli anni ottanta, grazie all'avvento delle tecniche d'impianto sotto guida ecografica trans-rettale e di specifici software per la pianificazione del trattamento (TPS). Il metodo prevede l'acquisizione dei dati anatomici del paziente con ecografia e la determinazione con TPS della geometria d'impianto ottimale dal punto di vista dosimetrico. La procedura chirurgica d'impianto è attuata per via perineale, in anestesia generale o spinale, mediante guida ecografica e fluoroscopica. Gli isotopi inseriti sono lo Iodio¹²⁵ o il Palladio¹⁰³, sigillati in capsule di titanio. Oltre agli impianti permanenti, esiste la tecnica con HDR (*high dose rate*) che prevede l'inserimento temporaneo per un tempo breve, in genere in due sedute successive, di aghi radioattivi che vengono poi rimossi: **questa metodica può essere utilizzata come terapia esclusiva nei bassi rischi o come boost dopo radioterapia esterna nei pazienti a rischio intermedio¹ - alto².**

In letteratura sono riportati solo i risultati di studi mono-istituzionali, con criteri di selezione dei pazienti simili, ma non identici nelle diverse serie^{3,4}. Mediamente, i risultati in termini di controllo del PSA a 5 anni variano fra il 63% e l'88% in pazienti trattati con brachiterapia esclusiva. Tali valori percentuali sono simili a quelli riportati per il trattamento radiante esterno, con minor frequenza di disfunzione erettile (8-14%)⁴⁻⁶.

Lo studio **PROTECT** (già menzionato più volte) è sinora l'unico studio pubblicato che ha comparato RT verso prostatectomia radicale verso sorveglianza attiva nei pazienti a rischio basso-molto basso, dimostrando la sostanziale comparabilità dei risultati ottenibili con RT o chirurgia. Anche questo studio sembrerebbe non evidenziare alcuna differenza sostanziale nella sopravvivenza dei pazienti trattati con RT esterna piuttosto che con Brachiterapia. Bisogna tuttavia considerare che questo dato emerge da una analisi per sottogruppi, in una popolazione particolarmente a basso rischio di pazienti e che il follow-up è ancora relativamente breve.

In generale, la variabilità nei tassi di recidiva biochimica e negli outcome di sopravvivenza osservata nei

diversi studi è legata e subordinata allo *skill* professionale dell'equipe dei medici chiamata ad erogare il trattamento e alle *facilities* di tipo tecnico presenti in centri di alta specializzazione. Come per altre tecniche specialistiche, è dimostrato inoltre che, anche nelle singole istituzioni, esiste una curva di apprendimento, cioè un progressivo miglioramento dell'outcome dei pazienti trattati all'accrescersi della casistica. Potenziali vantaggi derivanti dall'utilizzo della brachiterapia sono la riduzione degli effetti collaterali spesso conseguenti all'utilizzo della radioterapia a fasci esterni (impotenza e disturbi gastro-intestinali) o di quelli correlati alla chirurgia radicale (disfunzioni erettile, disturbi urinari). **Pur in presenza di un unico studio randomizzato e nonostante l'ampia variabilità dei risultati degli studi osservazionali disponibili in letteratura, è comunemente accettato che la brachiterapia possa essere presa in considerazione come opzione terapeutica nei pazienti a basso rischio, con volume prostatico contenuto (<50 ml), in assenza di precedenti TURP o di ostruzione urinaria che potrebbe richiedere una TURP, se tecnicamente fattibile e in centri con adeguato expertise.**

Nei pazienti a rischio intermedio ed alto, la brachiterapia è stata proposta in combinazione alla RT esterna, con lo scopo di aumentare la dose al target oncologico. Due studi multicentrici di fase II, **RTOG 0019**⁷ e **CALGB 99809**⁸, hanno indagato la fattibilità della combinazione riportando profili di tossicità equivalenti rispetto ad un trattamento standard.

I recenti dati aggiornati ad un follow up mediano di 10 anni dello studio **ASCENDE-RT**⁹ (*Androgen Suppression Combined with Elective Nodal and Dose Escalated Radiation Therapy*) attualmente presentati solo come abstract, confermano il dato significativo sul controllo biochimico di malattia, endpoint primario dello studio, confermando come il *boost* con brachiterapia sia stato in grado di evitare le recidive locali. Anche in questo studio si è registrata una differenza fra i due bracci in termini di tossicità GI e in termini di disfunzione erettile. In una review dell'*American Brachytherapy Society Task Group Report*, pubblicata nel 2017, **Spratt et al.**¹⁰ concludono: "Dato l'alto tasso di recidiva locale con la sola EBRT l'aggiunta del boost di brachiterapia dovrebbe essere considerata per gli uomini con carcinoma della prostata ad alto rischio".

La scarsità e variabilità dei risultati rende difficile generare raccomandazioni per l'uso della brachiterapia in combinazione alla radioterapia esterna nei pazienti a rischio intermedio o alto. È invece opinione condivisa che la brachiterapia non possa essere utilizzata come trattamento esclusivo in questi pazienti.

Bibliografia

1. Martell K, Mendez LC, Chung HT et al. Results of 15 Gy HDR-BT boost plus EBRT in intermediate-risk prostate cancer: Analysis of over 500 patients. *Radiother Oncol.* 2019; 114: 149-155.
2. Wedde T B, Småstuen MC., Brabrand S., et al. Ten-year Survival After High-Dose-Rate Brachytherapy Combined With External Beam Radiation Therapy in High-Risk Prostate Cancer: A Comparison With the Norwegian SPCG-7 Cohort. *Radiother Oncol.* 2019;132: 211-217.
3. Blasko JC, Grimm PD, Sylsvester JE, Cavanagh W. The role of external beam radiotherapy with I-125/Pd-103 brachytherapy for prostate carcinoma. *Radiother Oncol* 2000; 57(3): 273-8.
4. Demanes DJ, Martinez AA, Ghilezan M, et al. High-dose-rate monotherapy: safe and effective brachytherapy for patients with localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81(5): 1286-92.
5. Grimm P, Billiet I, Bostwick D, et al. Comparative analysis of prostate-specific antigen free survival outcomes for patients with low, intermediate and high risk prostate cancer treatment by radical therapy. Results from the Prostate Cancer Results Study Group. *BJU Int* 2012; 109 Suppl 1: 22-9.
6. Fellin G, Mirri MA, Santoro L, et al. Low dose rate brachytherapy (LDR-BT) as monotherapy for early stage prostate cancer in Italy: practice and outcome analysis in a series of 2237 patients from 11 institutions. *Br J Radiol* 2016; 89(1065): 20150981.
7. Hurwitz MD, Halabi S, Archer L, et al. Combination external beam radiation and brachytherapy boost with androgen deprivation for treatment of intermediate-risk prostate cancer: long-term results of CALGB 99809. *Cancer* 2011; 117(24): 5579-5588.

8. Lee WR, Bae K, Lawton C, et al. Late toxicity and biochemical recurrence after external-beam radiotherapy combined with permanent-source prostate brachytherapy: analysis of Radiation Therapy Oncology Group study 0019. *Cancer* 2007; 109(8): 1506-12.
9. Rodda S, Tyldesley S, Morris WJ, et al. ASCENDE-RT: An Analysis of Treatment-Related Morbidity for a Randomized Trial Comparing a Low-Dose-Rate Brachytherapy Boost with a Dose-Escalated External Beam Boost for High- and Intermediate-Risk Prostate Cancer. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*, 2017, 98, (2) : 286-295
10. Spratt, DE., Soni, PD., McLaughlin PW, et al. American Brachytherapy Society Task Group Report: Combination of brachytherapy and external beam radiation for high-risk prostate cancer. *Brachytherapy*, 2017 16(1), 1–12.

7.2.3.2.3. Tossicità

7.2.3.2.3.1. Radioterapia con fasci esterni

La radioterapia radicale del cancro prostatico può causare effetti collaterali loco-regionali per lo più reversibili. Le manifestazioni cliniche possono insorgere in corso di trattamento, al termine o dopo molto tempo dalla fine del trattamento radiante. Generalmente i sintomi più frequenti sono cistite con pollachiuria, disuria, urgenza minzionale, uretrite. Questi sintomi solitamente diminuiscono ad un mese dal termine della RT. Le complicanze genito-urinarie (GU) tardive possono comparire anche 1 o 2 anni dopo la RT. Raramente compare modesta ematuria, disuria, nicturia e incontinenza da sforzo. La tossicità gastro-intestinale (GI) acuta si manifesta con proctite, aumento delle scariche alvine, meteorismo e, più raramente, sanguinamento rettale, che invece è il sintomo più frequente della proctite cronica. L'insorgenza di fistole, stenosi, ostruzioni del retto e incontinenza fecale sono eventi estremamente rari. L'impiego della moderna radioterapia ha ridotto significativamente il tasso di complicazioni, anche nei pazienti trattati con dosi ≥ 76 Gy. Indipendentemente dalla tecnica utilizzata 3D-CRT e/o IMRT, la tossicità acuta GI e GU ≥ 3 rimane in un range compreso tra 0-1%¹⁻³.

Il **Fox Chase Cancer Center** ha riportato i risultati di uno studio randomizzato che ha confrontato 76 Gy con frazionamento di 2 Gy (3D-CRT) versus 70.2 Gy con frazionamento di 2.7 Gy (IMRT)⁴: nessun paziente ha sviluppato una tossicità GI di grado 3, indipendentemente dalla dose e dal frazionamento. Una tossicità GU di grado 3 è stata evidenziata rispettivamente nel 2% dei pazienti trattati con 76 Gy e nel 4% di quelli trattati con 70.2 Gy. In questo studio la tossicità acuta dopo ipofrazionamento (2.7 Gy/28 frazioni) con tecnica IMRT è risultata sovrapponibile a quella osservata dopo frazionamento standard e tecnica 3D-CRT⁴.

Nel 2015 sono stati pubblicati i risultati sulla tossicità acuta dello studio **HYPRO** che ha confrontato un frazionamento convenzionale (2 Gy/39 fx) con un ipofrazionamento (3,4Gy/19 fx). Nello studio sono stati reclutati 820 pazienti: a tre mesi dal termine della RT la tossicità di grado ≥ 2 secondo la scala RTOG-EORTC è stata pari al 22% nel braccio di trattamento convenzionale vs 23% nel braccio di trattamento con ipofrazionamento per quanto riguarda la tossicità GU, mentre per quanto riguarda la tossicità GI è risultata pari al 13% per entrambi i gruppi di trattamento⁵.

Le complicanze tardive compaiono circa 6 mesi o oltre dal termine della radioterapia. Riferendosi ad una radioterapia 3-D conformazionale ad alte dosi e alle tossicità graduate secondo la scala SOMA-LENT, l'incidenza di tossicità rettale di grado ≥ 2 varia dal 6 al 17% per dosi comprese fra 64.8 Gy e 75.6 Gy. L'incidenza di tossicità GU tardiva di grado ≥ 2 varia dal 4 al 13% per dosi fra 64.8 Gy e 75.6 Gy. Le stenosi a livello uretrale si manifestano nell'1.5% dei pazienti trattati con radioterapia 3-D conformazionale, ma l'incidenza può raggiungere il 4% nei pazienti precedentemente sottoposti a TURP⁶.

Le linee guida AUA/ASTRO/SUO contengono indicazioni sulla selezione dei pazienti da avviare ai regimi ipofrazionati, secondo cui i pazienti a rischio di effetti tardivi urinari comprendono pazienti con pre-esistente sintomatologia ostruttiva [LUTS], quelli sottoposti in precedenza a resezione trans-uretrale della prostata [TURP] e quelli che utilizzano anticoagulanti⁷.

L'utilizzo di tecniche *imaging-guided* (IGRT) ad ogni seduta radioterapica è accompagnato da una riduzione della tossicità. Uno studio randomizzato di fase III per pazienti N0 ha studiato l'utilizzo di IGRT settimanale vs IGRT giornaliero. Sono stati reclutati 470 pazienti; endpoint primario dello studio era la sopravvivenza

libera da ricaduta (RFS) mentre endpoint secondari erano la OS e la tossicità rettale. A un follow-up mediano di 4.1 anni non è stata osservata alcuna differenza in termini di RFS tra i due gruppi di trattamento (HR=0.81; p= 0.330]. La OS è stata peggiore nel gruppo di trattamento giornaliero rispetto a quello settimanale (HR=2.12; LC95% :1.03-4.37; p = 0.042). La tossicità acuta rettale ≥ 1 è stata superiore nel braccio di trattamento con IGRT settimanale (11% vs 6%; p=0.014). Anche la tossicità rettale tardiva ≥ 1 è stata significativamente minore nel gruppo con IGRT giornaliera (HR=0.71; LC95%: 0.53-0.96; p=0.027)⁸.

Altri studi randomizzati di fase III sul confronto fra trattamenti ipofrazionati vs frazionamenti convenzionali della dose confermano iso-equivalenza in termini sia di tossicità GI e GU tardiva di grado 2 che sulla qualità di vita (QOL)^{9,10}.

Le tossicità acute e tardive GI e GU sono strettamente correlate alla percentuale di organo critico che riceve le alte dosi, confermando in maniera diretta l'importanza nei programmi di dose-escalation della tecnica di IGRT che consentono di ridurre l'*overlap* fra target oncologico che riceve le alte dosi ed organo critico.

La potenza sessuale decresce gradualmente negli anni successivi al trattamento radiante: il tasso di impotenza varia dal 15% a 20 mesi al 47% a 60 mesi. L'impatto sulla disfunzione erettile sembra essere maggiore dopo chirurgia rispetto alla radioterapia e brachiterapia. Questi dati emergono da una review sulla qualità di vita dopo un trattamento locale per tumore prostatico localizzato¹¹.

Riassumendo, la RT a fasci esterni è complessivamente un trattamento ben tollerato, soprattutto se viene erogato in Centri con apparecchiature, volumi di attività ed expertise adeguati. L'ipofrazionamento non è gravato da una maggiore tossicità. Il ricorso a tecniche di irradiazione come l'IMRT e IGRT consente di contenere gli eventi acuti e quelli tardivi, purchè la scelta della tecnica e del campo di irradiazione siano personalizzate e tengano conto di eventuali controindicazioni.

Bibliografia

1. Martin JM, Rosewall T, Bayley A, et al. Phase ii trial of hypofractionated image-guided intensity-modulated radiotherapy for localized prostate adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:1084–9.
2. Junius S, Haustermans K, Bussels B, et al. Hypofractionated intensity modulated irradiation for localized prostate cancer, results from a phase i/ii feasibility study. *Radiat Oncol* 2007;2(29):1-10.
3. Lock M, Best L, Wong E, et al. A phase II trial of arc-based hypofractionated intensity-modulated radiotherapy in localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;80:1306–15.
4. Pollack A, Hanlon AL, Horwitz EM, et al. Dosimetry and preliminary acute toxicity in the first 100 men treated for prostate cancer on a randomized hypofractionation dose escalation trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64(2): 518-26.
5. Aluwini S, Pos F, Schimmel E, et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with prostate cancer (HYPRO): acute toxicity results from a randomized non-inferiority phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16(3): 274-83.
6. Ataman F, Zurlo A, Artignan X, et al. Late toxicity following conventional radiotherapy for prostate cancer: analysis of the EORTC trial 22863. *Eur J Cancer* 2004; 40(11): 1674-81.
7. Sanda MG, Cadeddu JA, Kirkby E, et al. Clinically Localized Prostate Cancer: AUA/ASTRO/SUO Guideline. Part I: Risk Stratification, Shared Decision Making, and Care Options. *Urol.* 2018 Mar;199(3):683-690
8. Crevoisier R, Bayar A, Pommier P, et al. Daily Versus Weekly Prostate Cancer Image Guided Radiation Therapy: Phase 3 Multicenter Randomized Trial. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*, 2018, 102, (5) 1420-1429
9. Hoffman KE, Voong KR, Pugh TJ, et al. Risk of late toxicity in men receiving dose-escalated hypofractionated intensity modulated prostate radiation therapy: results from a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 88(5): 1074-84.
10. Bruner DW, Pugh SL, Lee RW et al. Quality of Life in Patients With Low-Risk Prostate Cancer Treated With

Hypofractionated vs Conventional Radiotherapy A Phase 3 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2019;5(5):664-670.

11. Lardas M, Liew M, Van den Bergh RC et al. Quality of Life Outcomes after Primary Treatment for Clinically Localised Prostate Cancer: A Systematic Review. Eur Urol. 2017 72(6):869-885.

7.2.3.2.3.2. *Brachiterapia*

Gli effetti collaterali più importanti della brachiterapia si verificano a livello dell'uretra prostatica e del bulbo penieno. **L'incidenza di sintomi irritativi /ostruttivi è alquanto elevata nei primi 6 mesi dall'impianto e la cateterizzazione temporanea è necessaria nel 5-30% dei casi**^{1,2}. La stenosi uretrale può comparire tardivamente nel 5-7% dei casi; tuttavia le complicanze tardive gravi a carico dell'uretra, come la fistolizzazione o l'ulcerazione sono rare (è riportata una incidenza inferiore all'1%). **Il sanguinamento rettale può presentarsi nel 5-7%**. Un fattore predittivo della tossicità tardiva è legato al volume dell'intera ghiandola prostatica e alla quantità di retto che riceve la dose di prescrizione³.

Il deficit erettile si manifesta dopo 3-6 anni dall'impianto e interessa circa il 50% dei pazienti. Fattori predisponenti risultano essere l'età e la dose ricevuta dal bulbo⁴.

I risultati dello studio **SPiRiT** sulla qualità di vita dei pazienti trattati con chirurgia o brachiterapia riportano una maggiore soddisfazione relativamente alla capacità erettile e urinaria dopo 5 anni nel gruppo sottoposto a trattamento brachiterapico⁵.

Bibliografia

1. Sakayori M, Ohashi T, Momma T et al. Quantitative analysis of genitourinary toxicity after iodine-125 brachytherapy for localized prostate cancer: Followup of the International Prostate Symptom Score and Overactive Bladder Symptom Score. Brachytherapy. 2017;16(4):806-814.
2. Langley SEM, Soares R, Uribe J et al. Long-term oncological outcomes and toxicity in 597 men aged ≤60 years at time of low-dose-rate brachytherapy for localised prostate cancer. BJU Int. 2018 121(1):38-45.
3. Kishan AU, Kupelian PA. Late rectal toxicity after low-dose-rate brachytherapy: incidence, predictors, and management of side effects. Brachytherapy 2015; 14(2): 148-59.
4. Gaither TW, Award MA, Osterberg EC, et al. The Natural History of Erectile Dysfunction After Prostatic Radiotherapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. Sex Med 2017;14:1071-1078.
5. Crook JM, Iturriaga GA, Wallace K, et al. Comparison of health-related quality of life 5 years after SPiRiT: Surgical Prostatectomy Versus Interstitial Radiation Intervention Trial. J Clin Oncol 2011; 29(4): 362-368.

7.2.3.2.4 *Indicazioni*

La radioterapia è utilizzata nel trattamento del tumore prostatico in tutti gli stadi di malattia. Il trattamento con intento radicale può essere esclusivo o associato alla terapia ormonale; inoltre la radioterapia viene utilizzata dopo la chirurgia a scopo adiuvante o “di salvataggio”.

La radioterapia esclusiva consente di ottenere tassi di controllo locale fra l'85% e il 96% nei pazienti in stadio T1b-T2 N0 M0, indipendentemente dalla classe di rischio e tra il 58% e il 65% nei tumori T3N0M0.

Il trattamento radiante mostra alcuni vantaggi rispetto alla chirurgia^{1,2}: può essere utilizzato in tutti i pazienti con malattia organo-confinata in un ampio range di età, evita i rischi legati all'anestesia, riduce il rischio di incontinenza e può preservare per un certo periodo la funzionalità erettile. Le controindicazioni assolute al trattamento radioterapico esclusivo sono: una precedente radioterapia pelvica, rettocolite ulcerosa in fase attiva, stenosi del collo vescicale e catetere a permanenza. La presenza di diarrea cronica, ripetuti episodi di blocco urinario completo e ridotta capacità vescicale, devono essere valutati con attenzione, e la scelta della tecnica (3D-CRT7 vs IMRT) ha un forte peso sugli effetti collaterali tardivi.

In generale, nei pazienti a basso rischio e intermedio favorevole i risultati a lungo termine ottenuti con la radioterapia sono comparabili a quelli ottenibili con la chirurgia radicale^{3,4}. Come è già stato detto, lo studio

PROTECT è l'unico studio che ha confrontato la Radioterapia con la Chirurgia e la Brachiterapia negli stadi a basso rischio dimostrando risultati simili a 10 anni².

Negli stadi T3-T4 N0/1 M0, la radioterapia in associazione alla terapia ormonale, in assenza di studi randomizzati versus chirurgia, rappresenta, al momento, il trattamento locale di scelta (vedi paragrafo successivo). Ancora controverso è il ruolo della irradiazione pelvica in questo gruppo di pazienti: pertanto la scelta di irradiare la pelvi deve essere valutata in ogni singolo paziente dopo discussione clinica multidisciplinare oppure può essere eseguita all'interno di studi clinici.

La RT adiuvante, ossia un trattamento radioterapico post chirurgia, può essere preso in considerazione negli stadi pT3 pN0-1 M0 R1-0 (vedi paragrafi successivi). Sempre più discussa è tuttavia l'opzione di rimandare il trattamento adiuvante ad un eventuale radioterapia di salvataggio precoce, in particolare negli stadi pT3 pN0 M0 R0 (vedi paragrafi successivi). Nella pratica clinica la RT post-chirurgica viene programmata alla scomparsa degli effetti collaterali post chirurgici.

La RT è inoltre una strategia di trattamento da prendere in considerazione nel caso di recidiva biochimica dopo trattamento chirurgico sul primitivo (per la descrizione dettagliata si rimanda al capitolo dedicato al trattamento della recidiva biochimica 7.3.1.1.).

Un'altra indicazione importante della RT è quella **palliativa**, in particolare per il controllo del dolore in presenza di localizzazioni ossee o in presenza di progressione locale. Il 50-80% dei pazienti, dopo RT, ottiene una riduzione del dolore e nel 10-35% la totale scomparsa. Il massimo beneficio si ottiene dopo 4-6 settimane dal termine della RT. In presenza di dolore pelvico per progressione locale, ematuria o sanguinamento rettale la riduzione del sintomo si ottiene in circa il 70% dei pazienti a 4-6 settimane dal termine del trattamento radiante.

Per questo setting di pazienti si raccomandano protocolli radioterapici con dosi singole o con ipofrazione^{5,6}.

Numerosi studi in corso stanno valutando il ruolo della **radioterapia nel paziente oligometastatico**⁷.

Bisogna distinguere due diverse tipologie di pazienti: l'oligometastatico prima di un trattamento locoregionale, e l'oligometastatico dopo una terapia locale definitiva. Nel primo caso lo studio randomizzato **STAMPEDE**, pubblicato nel 2018, ha riportato un vantaggio in termini di sopravvivenza globale nell'analisi pre-specificata per sottogruppo, nei pazienti oligometastatici alla diagnosi (pazienti con malattia "low volume" secondo i criteri CHARTED) sottoposti a RT sulla prostata (HR 0.68 [LC95%: 0.52-0.90] p=0.007)⁸ [per la descrizione dello studio si rimanda al capitolo dedicato malattia metastatica ormonosensibile e al Quesito Clinico N° 9].

È oggi studiata con maggiore attenzione l'irradiazione delle singole metastasi con radioterapia ablativa in assenza di ripresa locale di malattia e in pazienti già precedentemente trattati a livello del primitivo, per capire se l'impatto del controllo "locale" sulle metastasi possa tradursi in un vantaggio in periodo libero da progressione e sopravvivenza. Allo stato attuale, l'eterogeneità dei dati e la natura retrospettiva degli studi presenti in letteratura non permettono di considerare la RT nel paziente oligometastatico, già precedentemente sottoposto a trattamento loco-regionale, una terapia standard; tuttavia questa opzione terapeutica può essere presa in considerazione in pazienti selezionati ovvero preferibilmente nell'ambito di studi clinici⁹⁻¹¹.

Bibliografia

1. Grimm P, Billiet I, Bostwick D, et al. Comparative analysis of prostate-specific antigen free survival outcomes for patients with low, intermediate and high risk prostate cancer treatment by radical therapy. Results from the Prostate Cancer Results Study Group. *BJU Int* 2012; 109 (S1): 22-29.
2. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, et al. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375(15): 1415-24.

3. Donovan JL, Hamdy F.C, Lane M. et al. Patient-reported outcome after monitoring, surgery or radiotherapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2016; 375:425-37
4. Wallis C., Glaser A, Hu J, et al. Survival and Complications Following Surgery and Radiation for Localized Prostate Cancer: An International Collaborative Review. *Eur Urol.* 2018; 73(1):11-20.
5. Cameron MG, Kersten C, Vistad I et al: Palliative pelvic radiotherapy for symptomatic incurable prostate cancer A prospective multicenter study. *Radiotherapy and Oncology* 2015,115 : 314–320.
6. Lutz S.T, Chow EL, Hartsell W, et al: A Review of Hypofractionated Palliative Radiotherapy. *Cancer*, 2007; 8: 1462-1470.
7. Foster C, Weichselbaum R, Pitrota S et al. Oligometastatic prostate cancer: reality or figment of imagination. *Cancer* 2019; 125:340-352.
8. Parker CC, James ND, Brawley CD, et al. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2018,392:2353-2366
9. Ost P, Reynders D, Decaestecker K, et al. Surveillance or metastasis- directed therapy for oligometastatic prostate cancer recurrence: a prospective, randomized, multicenter phase II trial. *J Clin Oncol.* 2018; 36:446-453.
10. Franzese C, Zucali PA, Di Brina L, et al. The efficacy of stereotactic body radiation therapy and impact of systemic treatments in oligometastatic patients from prostate cancer. *Cancer Med.* 2018; 7:4379-4386
11. Tran S, Jorcano S, Falco T, et al, Oligorecurrent nodal prostate cancer: long-term results of an elective nodal irradiation approach. *Am J Clin Oncol.* 2018;41: 960-962

7.2.4 Trattamenti multimodali

7.2.4.1. Radioterapia ed ormonoterapia

Tre tipologie di studi hanno preso in considerazione la possibilità di avviare ad un trattamento combinato con radioterapia e ormonoterapia, i pazienti con malattia localmente avanzata (cT3-cT4/ cN1), o comunque a rischio alto o molto alto: 1) studi in cui la terapia ormonale è stata impiegata in concomitanza e successivamente alla radioterapia 2) studi in cui la terapia ormonale è stata iniziata a scopo neo-adiuvante prima della radioterapia e proseguita fino al termine della radioterapia stessa, (in entrambi i casi la combinazione RT-ormonoterapia è stata confrontata con la RT esclusiva) ed, infine 3) studi in cui la combinazione di radioterapia ed ormonoterapia è stata confrontata con la sola ormonoterapia.

Dai dati della letteratura emerge chiaramente che nel carcinoma della prostata ad alto rischio l'aggiunta di ADT alla radioterapia migliora la OS rispetto alla sola RT¹⁻⁴ o alla sola ADT⁵⁻⁷.

Tuttavia rimane indefinita la durata ottimale dell'ADT, soprattutto in associazione ai programmi di dose-escalation. Infatti l'ADT a lungo termine può essere associata a effetti collaterali che possono compromettere la qualità della vita dei pazienti e che possono associarsi ad una maggiore incidenza di malattia metabolica e di eventi avversi a livello cardiovascolare e cognitivo (vedi paragrafo 7.5.1.1). Da qui l'interesse verso gli studi che hanno proposto periodi di trattamento più brevi.

Le attuali evidenze suggeriscono che il vantaggio derivato dalla combinazione della ADT con la radioterapia può essere ottenuto riducendo a 18 mesi la durata del trattamento ormonale, verosimilmente minimizzando gli effetti collaterali e i rischi legati all'utilizzo di questa modalità terapeutica^{8,9}. I risultati del programma “*Early Prostate Cancer Programme*”¹⁰ suggeriscono che risultati comparabili possono essere ottenuti, ma solo nei pazienti con malattia localmente avanzata, combinando la radioterapia con Bicalutamide (150mg/die) per 24 mesi, che può rappresentare un'alternativa ragionevole nei pazienti non candidabili o che rifiutino il trattamento androgeno-soppressivo. Tuttavia, questi dati derivano da un'analisi di sottogruppo.

Bibliografia

1. Bolla M, Van Tienhoven G, Warde P, 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(11): 1066-73.

2. Pilepich MV, Winter K, Lawton CA, et al. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma-long-term results of phase III RTOG 85-31. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61(5): 1285-90.
3. D'Amico AV, Chen MH, Renshaw AA, Loffredo M, Kantoff PW. Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer: a randomized trial. *Jama* 2008; 299(3): 289-95.
4. Roach M, 3rd, Bae K, Speight J, et al. Short-term neoadjuvant androgen deprivation therapy and external-beam radiotherapy for locally advanced prostate cancer: long-term results of RTOG 8610. *J Clin Oncol* 2008; 26(4): 585-91.
5. Mottet N, Peneau M, Mazon JJ, et al. Addition of radiotherapy to long-term androgen deprivation in locally advanced prostate cancer: an open randomised phase 3 trial. *Eur Urol* 2012; 62(2): 213-9.
6. Mason MD, Parulekar WR, Sydes MR, et al. Final Report of the Intergroup Randomized Study of Combined Androgen-Deprivation Therapy Plus Radiotherapy Versus Androgen-Deprivation Therapy Alone in Locally Advanced Prostate Cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33(19): 2143-50.
7. Fossa SD, Wiklund F, Klepp O, et al. Ten- and 15-yr Prostate Cancer-specific Mortality in Patients with Nonmetastatic Locally Advanced or Aggressive Intermediate Prostate Cancer, Randomized to Lifelong Endocrine Treatment Alone or Combined with Radiotherapy: Final Results of The Scandinavian Prostate Cancer Group-7. *Eur Urol* 2016; 70(4): 684-91.
8. Bolla M, de Reijke TM, Van Tienhoven G, et al. Duration of Androgen Suppression in the treatment of Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2009; 361:1212-1213.
9. Nabid A, Carrier N, Martin AG, et al. Duration of Androgen Deprivation Therapy in High-risk Prostate Cancer: A Randomized Phase III Trial. *Eur Urol*. 2018 ;74(4):432-441.
10. Iversen P, McLeod DG, See WA, et al. Antiandrogen monotherapy in patients with localized or locally advanced prostate cancer: final results from the bicalutamide Early Prostate Cancer programme at a median follow-up of 9.7 years. *BJU Int* 2010; 105(8): 1074-81.

7.2.4.2. Chirurgia radicale ed ormonoterapia

L'efficacia del trattamento ormonale in associazione alla chirurgia è stata valutata sia a scopo neoadiuvante che a scopo adiuvante.

Chirurgia più ormonoterapia neoadiuvante

Lo scopo della terapia ormonale neoadiuvante è quello di ottenere un *down staging* della malattia, di ridurre i margini positivi e di agire su potenziali micrometastasi, con l'obiettivo generale di migliorare la sopravvivenza. I primi studi randomizzati sono stati effettuati alla fine del secolo scorso impiegando LHRH analoghi o ciproterone acetato per 3 mesi prima della PR. A fronte di un *downstaging*, di una differenza statisticamente significativa nel tasso di margini positivi in favore del braccio di trattamento neoadiuvante, non si sono visti risultati positivi sulla ricaduta biochimica e sulla sopravvivenza globale in tre studi randomizzati¹⁻³.

La metanalisi di questi tre studi ha confermato che l'aggiunta di un trattamento ormonale neoadiuvante alla PR non determina alcun vantaggio significativo in termini di sopravvivenza globale rispetto alla sola PR (*pooled HR*: 1,00 [LC95% : 0,97-1,04, $p = 0,95$])⁴.

Sulla scorta dei risultati ottenuti nell'ambito della malattia metastatica "*hormone sensitive*", il trattamento chemioterapico con Docetaxel, in associazione all'ormonoterapia, è stato valutato come possibile strategia neoadiuvante.

Lo studio **CALGB 90203**, ha randomizzato 788 uomini con malattia localmente avanzata, ad alto rischio, ad essere sottoposti a intervento di PR oppure a ricevere l'intervento chirurgico preceduto da un trattamento combinato di ormone e chemioterapia (Docetaxel 75 mg/mq 1q21 per 6 cicli e LHRH analogo agonista o antagonista)⁵. End point primario dello studio era il periodo libero da ricaduta biochimica a 3 anni. Ad un follow up mediano di 6,1 anni, non è stata osservata nessuna differenza statisticamente significativa tra i due bracci di trattamento in termini di sopravvivenza libera da recidiva biochimica.

Inoltre, il tasso di incidenza di eventi avversi di grado 3 e 4 nel braccio di pazienti sottoposto a trattamento neoadiuvante è risultato superiore (26%) rispetto al braccio di controllo (19%).

Una recente revisione sistematica della letteratura ha valutato gli studi in neoadiuvante con i nuovi farmaci ormonoterapici (Abiraterone Enzalutamide, Apalutamide), noti anche come ARTA (Androgen Receptor-Targeted Agents) o ARSI⁶. Gli studi randomizzati finora completati hanno impiegato 3-6 mesi di ormonoterapia neoadiuvante con combinazione di ARTA +/- LHRH analoghi. Un limite importante è che non è mai stato previsto un gruppo di controllo senza terapia neoadiuvante. Inoltre, i risultati oncologici in termini di sopravvivenza sono ancora deficitari. Le risposte complete patologiche variano dal 4 al 13% associando un ARTA con un LHRH analogo. Una malattia residua minima (definita come neoplasia < 0,25 cm³) si presenta nel 36,0-73,9% dei pazienti mentre il tasso di tumori pT3 è del 48-72% dopo neoadiuvante con ARTA. Nonostante queste discrete percentuali di tumori localmente avanzati, il tasso di margini positivi risulta del 5-22%. Numerosi studi sulla terapia neoadiuvante con diversi farmaci sono ancora in corso e nei prossimi anni saranno disponibili i risultati per chiarire ulteriormente l'efficacia di tale trattamento in termini di sopravvivenza.

Allo stato attuale delle conoscenze non vi è indicazione all'utilizzo con intento neoadiuvante della terapia endocrina, da sola o in associazione alla chemioterapia, in quanto fino ad ora non è stato dimostrato un vantaggio statisticamente significativo sulla sopravvivenza da parte di questa strategia terapeutica¹⁻⁶.

Chirurgia più ormonoterapia adiuvante

Per quanto riguarda l'utilizzo della terapia ormonale in fase adiuvante dopo chirurgia, esiste uno studio prospettico e randomizzato pubblicato da Messing et al. nel 2006, che ha valutato l'efficacia della ADT somministrata subito dopo la PR nei pazienti con evidenza di metastasi linfonodali, rispetto ad un trattamento ritardato alla recidiva di malattia⁷. 47 pazienti sono stati sottoposti a trattamento immediato con Goserelin, 3,6 mg, proseguito indefinitamente fino a tolleranza oppure con orchietomia, mentre 51 pazienti sono stati avviati alla sola osservazione; endpoint primario dello studio era la progressione libera da malattia, mentre endpoint secondari erano la OS e la sopravvivenza cancro-specifica. I pazienti trattati con ADT adiuvante hanno ottenuto un vantaggio significativo sia in termini di OS (HR 1,84 [LC95%:1,01-3,35], p=0,04), che in termini di sopravvivenza cancro-specifica (HR 4,09 [LC95% : 1,76-9,49], p=0,0004) e progressione libera da malattia (HR 3,42 [LC95% : 1,96-5,98], p<0,0001). Questo studio, oltre ad essere l'unico studio controllato in questo ambito, presenta diverse criticità: lungo periodo di reclutamento, piccole dimensioni della popolazione studiata, evidente selezione dei pazienti, visto il coinvolgimento nel reclutamento di ben 36 centri, eterogeneità nel trattamento immediato (Goserelin e orchietomia), nessuna informazione sulla compliance al trattamento dei pazienti assegnati a Goserelin né sui criteri utilizzati per definire la progressione della malattia. **Nonostante la bassa qualità dell'evidenza, è comunemente accettato che il trattamento adiuvante con LH-RH analoghi possa essere preso in considerazione nei pazienti con linfonodi positivi dopo PR.** Resta tuttavia controverso se tale trattamento sia da utilizzare anche nei pazienti con interessamento linfonodale minimo, per esempio quelli con riscontro nei linfonodi di micrometastasi o quelli con un numero limitato di linfonodi positivi. **Infatti, il numero medio di linfonodi positivi nei pazienti trattati nello studio di Messing era pari a 2, mentre non sono per esempio disponibili dati in merito all'efficacia della ADT nei pazienti con un solo linfonodo metastatico o con metastasi linfonodali di tipo micro-embolico. In questi casi, prima dell'avvio del trattamento androgeno soppressivo, dovrebbero essere valutati, e discussi con il paziente, i rischi e i benefici legati al trattamento adiuvante.**

Dall'analisi per sottogruppi degli studi dell'Early Prostate Cancer Programme (EPCP), **non sembra invece evidenziarsi un beneficio sostanziale, in termini di sopravvivenza globale, dall'utilizzo di Bicalutamide dopo chirurgia⁸.** L'EPCP ha arruolato 8.113 pazienti con malattia localizzata (T1-2, N0/Nx) o localmente avanzata (T3-4, qualsiasi N; oppure qualsiasi T, N+) che sono stati randomizzati a ricevere Bicalutamide 150 mg/die o placebo per 2 anni, dopo radioterapia o PR o *watchful waiting*. Obiettivi primari dello studio erano la sopravvivenza libera da progressione e la sopravvivenza globale. Ad un follow up

mediano di 7,4 anni, la **Bicalutamide ha determinato un beneficio statisticamente significativo rispetto al placebo nell'intera popolazione** (HR 0,79, [LC95%: 0,73-0,85] $p < 0.001$), **ma nessuna differenza è stata osservata in termini di sopravvivenza globale nel sottogruppo trattato con chirurgia vs placebo** (HR 1,09 [LC95%: 0,85-1,39] $p = 0,51$).

Pertanto, nella pratica comune, la Bicalutamide non è utilizzata come trattamento adiuvante alla chirurgia.

Bibliografia

1. Schulman CC, Debruyne FM, Forster G, et al. 4-Year follow-up results of an European prospective randomized study on neoadjuvant hormonal therapy prior to radical prostatectomy in T2-3N0M0 prostate cancer. European Study Group on Neoadjuvant Treatment of Prostate Cancer. *Eur Urol* 2000; 38(6): 706-13.
2. Aus G, Abrahamsson PA, Ahlgren G, et al. Three-month neoadjuvant hormonal therapy before radical prostatectomy: a 7-year follow-up of a randomized controlled trial. *BJU Int* 2002; 90(6): 561-6.
3. Klotz LH, Goldenberg SL, Jewett MA, et al. Long-term followup of a randomized trial of 0 versus 3 months of neoadjuvant androgen ablation before radical prostatectomy. *J Urol* 2003; 170(3): 791-4.
4. Shelley MD, Kumar S, Wilt T, et al. A systematic review and meta-analysis of randomised trials of neoadjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate carcinoma. *Cancer Treat Rev* 2009; 35(1): 9-17.
5. Eastham JA, Heller G, Halabi S, et al. Cancer and Leukemia Group B 90203 (Alliance): Radical Prostatectomy With or Without Neoadjuvant Chemohormonal Therapy in Localized, High-Risk Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 2020 Sep 10;38(26):3042-3050.
6. Devos G, Vansevenant B, De Meerleer G, et al. Neoadjuvant treatment with androgen receptor signaling inhibitors prior to radical prostatectomy: a systematic review. *World J Urol*. 2021 Feb 12. In press
7. Messing EM, Manola J, Yao J, 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(6): 472-9.
8. McLeod DG, Iversen P, See WA, et al. Bicalutamide 150 mg plus standard care vs standard care alone for early prostate cancer. *BJU Int* 2006; 97(2): 247-54.

7.2.4.3. Radioterapia adiuvante dopo chirurgia radicale

Indipendentemente dallo stadio di partenza, una percentuale non trascurabile di pazienti sottoposti a PR, all'esame istologico definitivo, mostra caratteristiche prognostiche sfavorevoli e indicatori potenziali di non effettiva radicalità della chirurgia. Tra questi rivestono maggiore importanza: a) la penetrazione capsulare, purchè completa ed estesa; b) l'infiltrazione delle vescicole seminali; c) la positività dei margini chirurgici.

Tre studi randomizzati di fase III hanno indagato il ruolo della radioterapia adiuvante in pazienti con queste caratteristiche, lo studio **EORTC 22911**, pubblicato da Bolla M et al. nel 2005^{1,2}, lo studio **SWOG S8794**, pubblicato da Thompson et al. nel 2006³ e lo studio **ARO 96-02 /AUO AP 09/95**, pubblicato da Wiegel T^{5,6} et al. nel 2009

I tre studi hanno dimostrato un vantaggio in termini di bPFS a favore del trattamento radioterapico adiuvante; inoltre lo studio SWOG, ad un follow-up di 20 anni, ha riportato un vantaggio anche in termini di OS. La **revisione della Cochrane Library**⁷ includente i 1.815 pazienti arruolati nei tre studi randomizzati ha confermato un vantaggio in termini di OS e di *metastases-free survival* (MFS) a favore della RT adiuvante; anche a questa analisi il vantaggio in termini di OS è stato evidenziato ad un follow up a lungo termine, confermando i dati dello studio SWOG. Una maggiore incidenza di stenosi uretrale e incontinenza urinaria nei pazienti avviati a RT adiuvante è stato evidenziato in tutti e tre gli studi menzionati; tuttavia le complicanze severe di grado ≥ 3 sono risultate rare.

Anche se l'evidenza fornita da questi studi e dalla Cochrane è da considerarsi complessivamente modesta, almeno relativamente a end-point "robusti" come la MFS e la OS, e pertanto il ruolo della RT adiuvante dopo prostatectomia sia tutt'ora controverso, specie nei pazienti a basso rischio, **per i pazienti con fattori di rischio sfavorevoli (pT3b/T4, Gleason 8-10, e/o pN1) nella pratica clinica il trattamento adiuvante rimane l'opzione preferibile**. Quest'ultima indicazione è rafforzata da un recente studio di Tilki et al⁸ in cui si evidenzia come per questa tipologia di pazienti la radioterapia adiuvante riduca il rischio di mortalità (*all cause mortality*) rispetto al trattamento di salvataggio precoce.

Bibliografia

1. Bolla M, van Poppel H, Collette L, et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet*. 2005;366:572-78.
2. Bolla M, van Poppel H, Tombal B, et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: long-term results of a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet* 2012; 380: 2018-27.
3. Thompson IM Jr, Tangen CM, Paradelo J, et al. Adjuvant radiotherapy for pathologically advanced prostate cancer: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2006 296(19):2329-35.
4. Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J, et al. Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term follow up of a randomized clinical trial. *J Urol* 2009; 181(3): 956-62.
5. Wiegel T, Bottke D, Steiner U, et al. Phase III postoperative adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy compared with radical prostatectomy alone in pT3 prostate cancer with postoperative undetectable prostate-specific antigen: ARO 96-02/AUO AP 09/95. *J Clin Oncol* 2009;27: 2924-30.
6. Wiegel T, Bartkowiak D, Bottke D, et al. Adjuvant radiotherapy versus wait-and-see after radical prostatectomy: 10-year follow-up of the ARO 96-02/AUO AP 09/95 trial. *Eur Urol* 2014; 66(2): 243-50.
7. Daly T, Hickey BE, Lehman M, et al. Adjuvant radiotherapy following radical prostatectomy for prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (12): CD007234.
8. Tilki D, Chen MH, Wu J, et al. Adjuvant Versus Early Salvage Radiation Therapy for Men at High Risk for Recurrence Following Radical Prostatectomy for Prostate Cancer and the Risk of Death. *JCO* 2021; 36(20):2284-2293

7.2.4.3.1. Radioterapia adiuvante (aRT) vs radioterapia di salvataggio precoce (esRT)

Anche se, come si è detto in precedenza, la RT adiuvante è una pratica consolidata specie nei pazienti più a rischio, nell'ultimo decennio è andata affermandosi nella pratica clinica la tendenza a sostituire il trattamento adiuvante immediato con il trattamento di salvataggio precoce nei pazienti a minor rischio di recidiva, per consentire il miglior recupero della continenza e soprattutto per evitare *l'overtreatment* di pazienti che probabilmente non sarebbero destinati a una ripresa di malattia biochimica. Punto cruciale di una strategia "differita" è la precocità con cui il paziente viene avviato a radioterapia in caso di aumento dei livelli di PSA. Non esiste peraltro un cut-off ben definito considerando che negli studi clinici randomizzati attualmente disponibili (vedi oltre) il cut-off utilizzato per avviare il paziente a RT di salvataggio è risultato variabile. Tuttavia esistono i dati di modelli predittivi radiobiologici che indicano che in presenza di Gleason Score sfavorevole (≥ 7) per ogni incremento di 0.1 ng/ml di PSA si potrebbe avere una perdita sino al 4% delle possibilità di controllo biochimico da parte della radioterapia differita, mentre serie urologiche retrospettive confermano come in presenza di più fattori di rischio (pT3b; GS >7, margini positivi) la perdita di possibilità di controllo biochimico dopo radioterapia potrebbe arrivare sino al 10% per ogni incremento di 0.1 ng/ml di PSA. Risulta quindi cruciale nel contesto di una strategia "di salvataggio" avviare il trattamento radiante il più precocemente possibile. Il problema ancora aperto è se le evidenze disponibili giustificano pienamente l'adozione di questa strategia terapeutica.

QUESITO Clinico N° 4

Nei pazienti prostatectomizzati con stadio patologico pT3 pN0 con/senza margini positivi, l'irradiazione della loggia prostatica differita alla risalita del PSA dal valore del nadir postoperatorio azzerato o pressochè tale (comunque <0.2 ng/ml) è raccomandabile come alternativa al trattamento radioterapico postoperatorio immediato (adiuvante), in termini di progressione di malattia e di tossicità?

La ricerca delle evidenze inerenti al quesito ha portato alla selezione di 4 voci bibliografiche (v. appendice 1)

La metanalisi **ARTISTIC** è stata pubblicata da Vale CL nel 2020¹. Si tratta di una revisione sistematica di dati aggregati, pianificata prospetticamente per valutare l'efficacia della radioterapia adiuvante (aRT) rispetto alla radioterapia di salvataggio precoce (esRT).

Endpoint primario era *l'Event-Free Survival* (EFS) che considerava il tempo intercorso tra la randomizzazione e la prima comparsa di progressione biochimica (valore di PSA ≥ 0.4 ng/ml e in aumento, dopo il completamento di entrambi i tipi di RT), la comparsa di progressione radiologica o clinica, il raggiungimento di un valore soglia di PSA ≥ 2 ng/ml in qualsiasi momento dopo la randomizzazione o l'evento morte.

Sono stati inclusi 3 studi prospettici randomizzati di fase III: **TROG 08.03/ANZUP RAVES, RADICALS e GETUG AFU 17**. Tutti e tre gli studi miravano a confrontare la aRT con la esRT, negli uomini (età ≥ 18 anni) con carcinoma della prostata localizzato o localmente avanzato a rischio intermedio – alto dopo prostatectomia radicale.

Gli autori hanno valutato la EFS, sia nel complesso che all'interno di sottogruppi di pazienti predefiniti nei tre studi esaminati. Hazard ratio (HR) sulla EFS e le interazioni dei sottogruppi sono state combinate utilizzando una meta-analisi a effetto fisso.

Sono stati inclusi 2.153 pazienti (1075 aRT e 1078 esRT) arruolati dal novembre 2007 al dicembre 2016. Il follow-up mediano era compreso da 60 a 78 mesi con un tempo massimo di 132 mesi. Le caratteristiche dei pazienti nei due bracci erano bilanciate nei tre studi: l'età mediana era 64.3 anni, il 77.6 % aveva un Gleason score pari a 7, il 79.8 % erano pT3a/b, il 70.9% R1 e l'83.5% N0.

Al momento dell'analisi solo il 39.1% dei pazienti randomizzati a ricevere esRT era stato avviato alla radioterapia. Nei pazienti trattati con aRT, la EFS a 5 anni è risultata pari a 89% rispetto all'88% dei pazienti trattati con esRT (HR 0.95; LC95% :0.75-1.21).

Alla luce di questi risultati gli autori concludono che l'uso sistematico della aRT non incrementa la EFS. I risultati sono consistenti in tutti e tre i trials ($I^2= 42\%$).

Il ruolo della esRT non è interpretabile per i pazienti con fattori di rischio sfavorevoli (pT3b/T4, Gleason 8-10, e/o pN1), in quanto solamente il 9-17% è stato arruolato nei tre studi randomizzati considerati nella metanalisi

I dati inerenti alla tossicità di aRT e esRT sono riportati di seguito nei tre studi di fase III inclusi nella metanalisi.

Il lavoro pubblicato da Kneebone AK nel 2020 (**TROG 08.03/ANZUP RAVES**) è uno studio di fase III randomizzato volto a valutare, nei pazienti con carcinoma della prostata sottoposti a prostatectomia, con valori di PSA post-operatori ≤ 0.1 ng/ml e ad alto rischio per positività dei margini chirurgici (R1) o invasione capsulare (pT3a) o delle vescicole seminali (pT3b), la non inferiorità della radioterapia di salvataggio precoce (esRT) rispetto alla radioterapia adiuvante (aRT)².

Tra marzo 2009 e dicembre 2015 sono stati randomizzati 333 pazienti (166 pazienti sono stati inclusi nel braccio di aRT e 167 nel braccio esRT). La tossicità genitourinaria (GU) di grado ≥ 2 è risultata inferiore nel braccio esRT rispetto al braccio aRT (54% vs 70%; OR mixed 0.34, LC95%: 0.17-0.68); il dato è invece più impreciso per quanto riguarda la tossicità gastroenterica (GE) (10% vs 14%; OR mixed 0.48, LC95%: 0.05-4.88).

Lo studio **RADICALS** è uno studio di fase III, multicentrico, con doppia randomizzazione, in cui i pazienti dopo prostatectomia radicale venivano randomizzati a ricevere aRT oppure esRT [**RADICALS-RT**]; inoltre i

pazienti avviati ad aRT erano randomizzati a ricevere solo RT oppure RT in associazione a 6 mesi o 24 mesi di ADT [**RADICALS-HD**]. I risultati pubblicati nel 2020 da **Parker** CC et al. si riferiscono al **RADICALS-RT**, volto a valutare la superiorità della aRT (braccio sperimentale) rispetto alla esRT (braccio di controllo)³. I pazienti potevano essere inseriti nello studio se presentavano un PSA postoperatorio ≤ 0.2 ng/ml e almeno uno dei seguenti fattori di rischio: pT3 o pT4, Gleason score 7-10, margini positivi, o PSA pre-operatorio ≥ 10 ng/mL. Tra novembre 2007 e dicembre 2016 sono stati arruolati 1.396 pazienti randomizzati a ricevere aRT (697 pazienti) o esRT (699 pazienti).

Gli eventi tossici sono stati osservati maggiormente nel gruppo trattato con aRT. Nei primi due anni dopo la randomizzazione, ematuria G3-G4 è stata osservata nel 3% dei pazienti trattati con aRT e $<1\%$ nei pazienti trattati con esRT. Oltre i due anni dopo la randomizzazione, ematuria G3-G4 è stata riportata nel 4% dei pazienti trattati con aRT e $<1\%$ nel braccio esRT. Anche le ostruzioni uretrali G3-G4 sono state osservate maggiormente nel braccio aRT rispetto a esRT nei primi due anni dopo la randomizzazione (6% vs 4% rispettivamente). La valutazione dei “*Patients-Reported Outcomes*” per quanto riguarda la funzionalità urinaria e intestinale ha dimostrato un lieve peggioramento dei sintomi dopo aRT nel primo anno dopo la randomizzazione, e una sostanziale sovrapposibilità negli anni successivi.

Lo studio **GETUG AFU 17** pubblicato da Sargos P et al nel 2020 è uno studio randomizzato, multicentrico, in aperto, volto a valutare la superiorità della aRT verso la esRT. Sono stati inclusi pazienti sottoposti a prostatectomia radicale per neoplasia prostatica con stadio patologico pT3a, pT3b, pT4a, pNx o pN0 e che avevano margini positivi (R1)⁴. Il PSA dopo la chirurgia doveva essere ≤ 0.1 ng/ml. I pazienti venivano randomizzati 1:1 a ricevere un trattamento radioterapico adiuvante immediato (aRT), che di solito era somministrato tra i 3 e i 6 mesi dalla chirurgia, oppure un trattamento RT di salvataggio (esRT) al momento della ricaduta biochimica (PSA ≥ 0.2 ng/ml). Tutti i pazienti venivano inoltre trattati con ADT short-term (per la definizione vedere *paragrafo 7.3.1.1*).

Eventi tossici acuti sono stati osservati nell’87% del braccio aRT e nel 44% del braccio esRT. Eventi avversi GU di grado ≥ 2 sono stati osservati nel 17% dei pazienti nel braccio aRT e nel 4% nel braccio esRT. La tossicità acuta GI di grado ≥ 2 è stata osservata nell’11% dei pazienti trattati con aRT e nel 4% dei pazienti trattati con esRT. Eventi tossici tardivi sono stati osservati nel 92% dei pazienti trattati con aRT e nel 42% dei pazienti trattati con esRT; in particolare la tossicità GU di grado ≥ 2 è stata riportata nel 27% dei pazienti trattati con aRT e nel 7% dei pazienti trattati con esRT, mentre quella GI di grado ≥ 2 è stata osservata nell’8% dei pazienti nel braccio aRT rispetto al 5% dei pazienti nel braccio esRT. Inoltre gli eventi avversi GI di grado ≥ 3 sono stati pari al 4% nel braccio aRT e $<1\%$ nel braccio esRT.

Una sostanziale sovrapposibilità tra i due gruppi è emersa dall’analisi dei questionari di QoL.

Bilancio tra benefici e danni

Per quanto riguarda gli outcome di beneficio, aRT ed esRT presentano un controllo biochimico a 5 anni e una QoL sostanzialmente sovrapposibili.

Le tossicità G3-G4 sia GI sia GU risultano essere maggiori nel braccio di trattamento con aRT rispetto al braccio di trattamento con esRT.

Utilizzare la RT come strategia di salvataggio precoce e non come trattamento adiuvante potrebbe quindi permettere di evitare il trattamento nei pazienti che non vanno incontro a recidiva biochimica e quindi di evitare loro gli effetti collaterali correlati al trattamento radiante.

La complessità della scelta sulla miglior strategia da utilizzare nei singoli pazienti dopo prostatectomia, impone che la decisione, da condividere con i pazienti, che devono essere informati dei pro e dei contro delle varie opzioni, sia formulata da un gruppo multidisciplinare di esperti, sicuramente in grado di mirare la scelta in funzione dei fattori di rischio e dell’endpoint selezionato.

Qualità delle prove

La certezza delle prove è da considerarsi **Bassa**, come effetto di un *downgrade* di 1 livello per imprecisione della stima di EFS (LC95% coerenti con interpretazioni cliniche di segno opposto) e di un ulteriore *downgrade* di 1 livello per alto rischio di *performance bias* legato al disegno in aperto degli studi considerati.

Certezza globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Bassa	Nei pazienti con stadio patologico pT3 pN0 con/senza margini positivi, l'irradiazione della loggia prostatica differita alla risalita del PSA (rispetto al valore di nadir postoperatorio, purché < 0.2 ng/ml), può essere presa in considerazione in alternativa al trattamento postoperatorio adiuvante.	Condizionata a favore
COI: i Membri del Panel non dichiarano conflitti di interesse in atto per il presente quesito		

Bibliografia inerente al quesito N°4

- Vale CL, Fisher D, Kneebone A 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(10260):1422-1431. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31952-8. Epub 2020 Sep 28.
- Kneebone A, Fraser-Browne C, Duchesne GM, et al. Adjuvant radiotherapy versus early salvage radiotherapy following radical prostatectomy (TROG 08.03/ANZUP RAVES): a randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2020; 21: 1331–40.
- Parker CC, Clarke NW, Cook AD, et al. Timing of radiotherapy after radical prostatectomy (RADICALS RT): a randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet* 2020 published online Sept 28. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31553-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31553-1).
- Sargos P, Chabaud S, Latorzeff I, et al, Adjuvant radiotherapy versus early salvage radiotherapy plus short-term androgen deprivation therapy in men with localised prostate cancer after radical prostatectomy (GETUG-AFU 17): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020; 21: 1341–52

7.3. Trattamento della malattia recidiva a livello biochimico

7.3.1. Definizione di recidiva biochimica dopo trattamenti locali

Un problema sempre più frequente è rappresentato dai pazienti che presentano esclusivamente una recidiva biochimica (PSA *relapse*) dopo terapia locoregionale (in prevalenza chirurgia o radioterapia con intento radicale). Nei pazienti sottoposti a prostatectomia radicale si dovrebbe conseguire un azzeramento del PSA dopo circa 6 settimane dall'intervento e **la definizione di recidiva biochimica dopo chirurgia più comunemente accettata prevede, come cut-off, il valore di 0.2 ng/mL e almeno due determinazioni successive con valori in incremento¹.**

Per i pazienti radiotrattati, la definizione utilizzata è quella definita di “Phoenix” che **prevede che il valore del PSA indicativo di recidiva biochimica sia ogni valore ≥ 2 ng/ml rispetto al nadir post-radioterapia².** Dopo la diagnosi di recidiva biochimica, per cercare di stabilire se l'incremento del PSA sia indicativo di una recidiva anche a livello sistemico, notevole importanza viene data ai seguenti parametri: tempo intercorso tra la risalita del PSA e il trattamento locoregionale; parametri cinetici del PSA (PSA *doubling time*, PSA-DT); stadio patologico alla diagnosi e Gleason score¹⁻³. **Si ritiene, infatti, che i pazienti che presentino un tempo a risalita del PSA inferiore a 1 anno, quelli comunque con un PSADT < 10 mesi, quelli con malattia extra-prostatica alla diagnosi e quelli con Gleason score >7, siano con più probabilità affetti da una recidiva di malattia (subclinica) a livello sistemico e non siano, pertanto, candidati ideali a trattamenti di tipo (esclusivamente) loco-regionale.** In ogni caso, tutti i pazienti in questa condizione

dovrebbero essere sottoposti a scrupolosa rivalutazione dello stato di malattia alla ricerca di eventuali localizzazioni secondarie: oltre alle tecniche tradizionali (TC, RM, scintigrafia ossea), la cui probabilità di “successo” nel localizzare la malattia sarà funzione anche dei valori di PSA, **va sottolineata la crescente importanza, a questo riguardo, delle nuove tecniche di imaging come la PET-TC con colina (C^{11} o F^{18}), purchè i livelli di PSA siano ≥ 1 ng/ml⁴, o come la PET/TC con ^{68}Ga -PSMA della quale recenti evidenze scientifiche dimostrano una superiorità, rispetto alla Colina PET/TC anche per valori inferiori di PSA⁵ (vedi paragrafo 6.5.4). Non c'è dubbio infatti che il crescente impiego di queste tecniche, più sensibili di quelle tradizionali, sia destinato a ridimensionare la popolazione dei pazienti affetti da recidiva biochimica.**

Più dibattuto è il ruolo della re-biopsia prostatica (dopo RT a intento radicale) ovvero delle biopsie peri-anastomotiche (dopo chirurgia), tanto più in assenza di un dato strumentale indicativo di recidiva/progressione a livello locale.

Come già detto in premessa, in assenza di evidenza di localizzazioni certe di malattia, l'approccio terapeutico cambierà in base al trattamento primario già effettuato ed a quanto risulterà dagli accertamenti effettuati.

Bibliografia

1. Paller CJ, Antonarakis ES. Management of biochemically recurrent prostate cancer after local therapy: evolving standards of care and new directions. Clin Adv Hematol Oncol 2013; 11(1): 14-23.
2. Roach M, 3rd, Hanks G, Thames H, Jr., 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(4): 965-74.
3. Partin AW, Pearson JD, Landis PK, et al. Evaluation of serum prostate-specific antigen velocity after radical prostatectomy to distinguish local recurrence from distant metastases. Urology 1994; 43(5): 649-59.
4. Rinnab L, Mottaghy FM, Blumstein NM, et al. Evaluation of [^{11}C]-choline positron-emission/computed tomography in patients with increasing prostate-specific antigen levels after primary treatment for prostate cancer. BJU Int 2007; 100(4): 786-93.
5. Schwenck J, Rempp H, Reischl G, et al. Comparison of ^{68}Ga -labelled PSMA-11 and ^{11}C -choline in the detection of prostate cancer metastases by PET/CT. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2017 Jan;44(1):92-101.

7.3.1.1. Recidiva biochimica dopo prostatectomia radicale

Il 15-40% dei pazienti inizialmente avviati a chirurgia presenta a 5 anni una ricaduta biochimica e un terzo di essi svilupperà metastasi a distanza. Il tempo mediano alla comparsa delle lesioni secondarie dopo la risalita del PSA è di 8 anni¹. **La radioterapia (RT) “di salvataggio” è un'opzione terapeutica in presenza di risalita (o persistenza) del PSA. Ovviamente questa indicazione si applica ai pazienti che non siano stati trattati precedentemente con RT adiuvante.** Una review ha studiato l'importanza dei livelli di PSA prima della RT di salvataggio. Gli autori riportano un aumento di circa il 2.6% nella probabilità di ricaduta biochimica dopo RT definito da un valore > 0.2 ng/ml per ogni incremento di 0.1 ng/ml nei valori di PSA pre-RT, supportando l'idea di eseguire la RT di salvataggio precocemente senza attendere i risultati di esami strumentali diagnostici non ancora abbastanza sensibili con valori di PSA al di sotto di 0.5 ng/ml² (vedi anche paragrafo 7.2.4.3).

Non esistono tuttavia studi randomizzati che dimostrino una migliore sopravvivenza dopo il trattamento radiante. I risultati di studi retrospettivi riportano un significativo vantaggio sul controllo locale della malattia e solo in qualche caso anche sulla sopravvivenza. Un'analisi retrospettiva è stata condotta su 635 pazienti in ricaduta biochimica e/o ricaduta clinica dai ricercatori della **J. Hopkins University di Baltimora (USA)**: 397 pazienti non ricevevano nessuna terapia, 178 erano avviati a radioterapia e 78 a radioterapia associata ad ormonoterapia. Dopo un follow-up mediano di 6 anni dalla ricaduta e di 9 anni dalla prostatectomia, i pazienti sottoposti a radioterapia esclusiva presentavano un

aumento significativo della sopravvivenza cancro specifica rispetto ai pazienti non avviati a terapia di salvataggio (HR 0.32, [LC95%: 0.19-0.54] $p < 0.001$)³.

Tuttavia, rimane difficile individuare i pazienti che possono essere trattati con radioterapia da sola, eventualmente associata a terapia ormonale, ovvero per i quali possa essere appropriato un atteggiamento di tipo attendistico. Probabilmente i pazienti nei quali è comunemente considerata quest'ultima opzione sono quelli a miglior prognosi (Gleason =6, intervallo libero > 12 mesi, PSADT > 10 mesi). Questi ultimi tuttavia sono anche i pazienti che potrebbero giovare maggiormente della sola irradiazione della loggia prostatica. È chiaro che la scelta terapeutica, che deve sempre essere effettuata in un contesto multi-disciplinare e che deve tenere conto anche delle preferenze del paziente, deve basarsi anche su altri fattori (età, speranza di vita attuale, presenza di co-morbidità e soprattutto di contro-indicazioni all'impiego della radioterapia) inclusa la probabilità che il paziente possa sviluppare effetti collaterali a livello GU e GI.

Bibliografia

1. Hayes SB, Pollack A. Parameters for treatment decisions for salvage radiation therapy. *J Clin Oncol* 2005; 23(32): 8204-11.
2. King CR. The timing of salvage radiotherapy after radical prostatectomy: a systematic review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 84(1): 104-11.
3. Trock BJ, Han M, Freedland SJ, et al. Prostate cancer-specific survival following salvage radiotherapy vs observation in men with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Jama* 2008; 299(23): 2760-9.

Nei pazienti che vengano avviati a RT sulla loggia prostatica il problema è piuttosto se e in quale misura l'associazione della terapia ormonale possa migliorare i risultati a fronte della tossicità sistemica della terapia endocrina:

Quesito Clinico N° 5

Nei pazienti avviati a radioterapia (RT) di salvataggio per recidiva biochimica dopo prostatectomia radicale, l'aggiunta della terapia ormonale è raccomandabile in alternativa alla sola RT, in termini di sopravvivenza globale (OS), tollerabilità e qualità di vita (QOL)?

La ricerca delle evidenze inerenti al quesito ha portato alla selezione di 4 voci bibliografiche (v. appendice 1)

Lo studio **GETUG-AFU-16**¹, pubblicato da Carrie et al. nel 2016, è uno studio randomizzato volto a verificare la superiorità dell'associazione della ADT alla RT nei confronti della sola RT. Lo studio ha arruolato un campione di 743 pazienti sottoposti a prostatectomia radicale, con stadio patologico pT2, pT3 o pT4a (con solo coinvolgimento del collo vescicale), pN0 o non sottoposti a linfadenectomia pelvica (pNx), nei quali il PSA si è mantenuto azzerato (PSA < 0.1 ng/ml) per almeno 6 mesi dall'intervento chirurgico e nei quali era stata successivamente riscontrata una recidiva biochimica con valori di PSA compresi tra 0.2 e 2 ng/ml. I pazienti sono stati randomizzati 1:1 a ricevere la sola RT oppure la RT in associazione alla ADT "short term": 2 iniezioni di goserelin 10.8 mg, la prima al giorno 1 della radioterapia e la seconda a distanza di 12 settimane (per un totale di 6 mesi di trattamento ormonale).

La OS a 5 anni è stata pari al 95% (LC95%: 92-97) nel gruppo dei pazienti trattati con sola RT contro il 96% (LC95%: 93-98) dei pazienti sottoposti a trattamento combinato (HR 0.7: LC95%: 0.4-1.2). Nel recente aggiornamento pubblicato da Carrie C. su *Lancet Oncology*² (follow-up mediano di 112 mesi) la OS a 10 anni era pari a 86% (LC95%: 81-89) nei pazienti trattati con RT+goserelin e a 85% (LC95% 80-89) nel braccio di trattamento con sola RT (HR 0.93: LC95%: 0.63-1.30). Come atteso, nel braccio dei pazienti sottoposti ad ormonoterapia associata a radioterapia si è registrata una frequenza maggiore di eventi avversi di grado 2 e 3 quali vampate di calore (8% vs 0% nel braccio di controllo) ed ipertensione arteriosa (2% vs 1%). Per quanto riguarda la QOL tra la randomizzazione e il primo anno di trattamento, il punteggio della

valutazione globale della QOL (EORTC QLQ-C30 GHS) è risultato stabile (nessuna variazione rispetto al basale) in 35 (50%) dei 70 pazienti trattati con sola RT rispetto a 38 (51%) dei 74 pazienti trattati con RT+ADT; il punteggio è risultato invece aumentato in 14 (20%) versus 13 (18%) pazienti, e peggiorato in 21 (30%) versus 23 (31%) pazienti, rispettivamente.

Tra i pazienti che hanno risposto ai questionari inerenti l'attività sessuale (EORTC QLQ PR-25), il punteggio medio è stato pari a 50 (IQR 25–67) al momento della randomizzazione, 42 (IQR 22–67) a 1 anno di follow-up, e 33 (IQR 22–58) a 5 anni di follow-up, senza che fosse possibile osservare alcuna differenza tra le due braccia di trattamento. Non sono disponibili risultati in merito alla valutazione della scala IADL in quanto dei 71 pazienti candidati alla valutazione (età ≥ 75 anni) sono stati compilati solo 44 questionari (62%) all'inclusione, 16 (23%) a 1 anno dal trattamento e 13 (18%) a 5 anni dalla fine della terapia, numeri troppo piccoli per poter essere analizzati.

Lo studio **RTOG 9601**³ pubblicato da Shipley WU et al. nel 2017, è uno studio randomizzato, volto a verificare la superiorità dell'associazione dell'antiandrogeno Bicalutamide con la RT nei confronti della sola RT; lo studio ha arruolato un campione di 760 pazienti che presentavano una recidiva biochimica dopo prostatectomia radicale (con valori di PSA dopo chirurgia compresi tra 0.2 e 4 ng/ml).

I pazienti sono stati randomizzati a ricevere RT di salvataggio sulla loggia prostatica associata a placebo o RT di salvataggio in associazione a Bicalutamide, 150 mg/die, per 24 mesi.

A 12 anni dall'inizio del trial, il 76.3% dei pazienti trattati con la terapia di combinazione era vivente contro il 71.3% dei pazienti assegnati alla sola RT (HR 0.77, LC95%: 0.59-0.99); la mortalità cancro-specifica è stata pari a 5.8% e 13.4%, rispettivamente (HR 0.49; LC95%: 0.32-0.74). È stata recentemente pubblicata da **Dess R.** et al. su *JAMA Oncology*⁴ un'analisi secondaria (non prespecificata) dello studio dividendo i pazienti in due sottogruppi con soglia del PSA pre-RT a 1.5 ng/ml. I pazienti con un PSA pre-RT > 1.5 ng/ml hanno presentato un più evidente beneficio in termini di OS dall'aggiunta di Bicalutamide (HR 0.45; LC95%: 0.25-0.81) mentre nei pazienti con PSA ≤ 1.5 ng/ml il dato è meno rilevante e tendenzialmente impreciso (HR 0.87; LC95%: 0.66-1.16).

Per quanto riguarda gli eventi avversi, la frequenza delle tossicità di grado 3 e 4 nei due bracci era sostanzialmente comparabile, ad eccezione di una maggiore frequenza di ginecomastia (70% vs 11%) nel braccio di combinazione. Inoltre, nell'analisi più recente, nella coorte totale sono stati osservati eventi avversi cardiologici di grado 3-5 nel 4.6% dei pazienti trattati con l'aggiunta di Bicalutamide rispetto a 1.6% dei pazienti trattati con la sola RT, ed eventi avversi neurologici nel 2.1% dei pazienti trattati con l'aggiunta di Bicalutamide e nell'1.1% dei pazienti trattati con la sola RT⁴.

Bilancio tra benefici e danni

Entrambi gli studi dimostrano che la terapia ormonale è in grado di migliorare i risultati ottenibili con la sola radioterapia, anche se il beneficio osservato nello studio GETUG AFU 16 a favore della terapia di combinazione è meno rilevante e sostanzialmente poco attendibile. Il differente impatto nei due studi della terapia combinata sulla OS è probabilmente spiegabile in funzione della durata della terapia ormonale (6 mesi nello studio GETUG vs 24 mesi nello studio RTOG). A tal proposito lo studio in corso NCT04242017 ("Long-term better than short-term ADT with salvage RT –LOBSTER trial") potrà permettere di verificare se una più lunga durata della ADT possa avere un impatto significativo anche in termini di OS.

Gli unici dati inerenti la QOL provengono dallo studio GETUG-AFU-16 dove non si evince una differenza significativa tra i due gruppi di trattamento.

Gli eventi avversi osservati nei due studi sono differenti in quanto legati al diverso profilo di tossicità degli LHRHa (goserelin utilizzato nello studio GETUG-AFU-16) rispetto agli antiandrogeni non steroidei, come Bicalutamide (utilizzata nello studio RTOG 9601). Come atteso, le vampate di calore nei pazienti sottoposti a trattamento con goserelin e la ginecomastia nei pazienti trattati con Bicalutamide sono stati gli eventi avversi più significativi riscontrati nei pazienti in cui la RT era associata alla terapia ormonale.

In ogni caso la maggiore incidenza di eventi avversi nel braccio di trattamento con goserelin nello studio GETUG-AFU-16 non ha influito sulla QOL.

Si è quindi ritenuto di utilizzare per rispondere al quesito relativamente alla OS solo i risultati dello studio RTOG 9601, dal quale emerge con maggiore evidenza un favorevole rapporto tra benefici e danni.

Qualità delle prove

La certezza delle prove è da considerarsi **Bassa**, come effetto di un *downgrade* di 1 livello per imprecisione delle stime di OS (LC95% coerenti con interpretazioni cliniche di segno opposto) e di un ulteriore *downgrade* di 1 livello per alto rischio di *performance bias* legato al disegno in aperto degli studi considerati.

Certezza globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Bassa	L'uso di Bicalutamide per 24 mesi in associazione alla RT può essere preso in considerazione come opzione terapeutica nei pazienti avviati a RT di salvataggio per recidiva biochimica (specie nei pazienti con PSA>1,5 ng/ml)	Condizionata a Favore
COI: i Membri del Panel non dichiarano conflitti di interesse in atto per il presente quesito		

Bibliografia inerente al quesito N°5

1. Carrie C, Hasbini A, de Laroche G, et al. Salvage radiotherapy with or without short-term hormone therapy for rising prostate-specific antigen concentration after radical prostatectomy (GETUG-AFU 16): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016 ;6:747-756.
2. Carrie C, Magné N, Burbhan-Provost P, 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 Oct 16. pii: S1470-2045(19)30486-3.
3. Shipley WU, Seiferheld W, Lukka HR, et al. Radiation with or without Antiandrogen Therapy in Recurrent Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2017 ;376(5):417-428.
4. Dess RT, Sun Y, Jackson WC, Jairath NK, et al. Association of Presalvage Radiotherapy PSA Levels After Prostatectomy With Outcomes of Long-term Antiandrogen Therapy in Men With Prostate Cancer. *JAMA Oncol.* 2020 ;6(5):735-743.

7.3.1.2. *Progressione biochimica dopo radioterapia ad intento radicale*

Come già accennato, nei pazienti radio-trattati, la definizione di recidiva biochimica è più controversa¹ e ciò ha contribuito alla frammentazione dei dati disponibili sui possibili approcci terapeutici, con studi di tipo non controllato riguardanti casistiche per lo più limitate. Da qui la difficoltà a tracciare un percorso terapeutico basato sull'evidenza. In via del tutto teorica, anche secondo quanto riportato da autorevoli Linee Guida internazionali sull'argomento, i pazienti affetti da questa condizione potrebbero essere distinti in due categorie^{2, 3}: 1) **quelli non candidabili a un eventuale nuovo approccio con trattamenti locali**, o perché ad elevato rischio di recidiva extraprostatica (stadi clinici iniziali T3 o T4, o N1, o PSA alla recidiva >10 ng/ml) o per aspettativa di vita limitata; questi pazienti **sono comunemente avviati a sola osservazione o ad ormonoterapia** (valgono le stesse considerazioni riportate nel paragrafo precedente, in riferimento ai pazienti con fattori prognostici sfavorevoli); 2) **quelli candidabili a nuovo trattamento locale** (stadio clinico iniziale T1-2, cN0, PSA <10 ng/ml, aspettativa di vita adeguata), **i quali**, confermata auspicabilmente la recidiva locale e l'assenza di metastasi a distanza, **potrebbero essere avviati a nuovo approccio locale**

(re-irradiazione, prostatectomia di salvataggio, HIFU, crioterapia). Il ruolo delle biopsie è dibattuto, in quanto difficilmente determinante nella scelta definitiva del trattamento. **Nella pratica comune, più del 90% di questi pazienti viene avviato a sola terapia ormonale, anche in funzione dei rischi non trascurabili correlati alle procedure sopra menzionate, della limitata esperienza clinica accumulata nei diversi centri e della conseguente limitata numerosità delle casistiche e mancanza di adeguato follow-up⁴. Ancor di più in questi casi dovrà pertanto essere valutato con attenzione il rapporto fra costi e benefici del trattamento proposto, senza trascurare la possibilità di un'iniziale condotta di tipo attendistico in alcuni casi.**

Bibliografia

1. Paller CJ, Antonarakis ES. Management of biochemically recurrent prostate cancer after local therapy: evolving standards of care and new directions. Clin Adv Hematol Oncol 2013; 11(1): 14-23.
2. Mottet N, Bellmunt J, Briers E, et al. EAU - ESTRO - ESUR - SIOG Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology (EAU) 2017. <http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer>.
3. Mohler JL, Armstrong AJ, Bahnson RR, et al. Prostate Cancer, Version 1.2016. Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN 2016; 14(1): 19-30.
4. Tetreault-Laflamme A, Crook J. Options for Salvage of Radiation Failures for Prostate Cancer. Seminars in radiation oncology 2017; 27(1): 67-78.

7.3.1.3. Timing della ormonoterapia nei pazienti con recidiva biochimica dopo prostatectomia o radioterapia con intento radicale non ulteriormente candidabili a terapie di salvataggio a livello loco-regionale

Soprattutto in presenza di fattori prognostici sfavorevoli, va considerato che una parte dei pazienti che sviluppano una recidiva biochimica a seguito di prostatectomia radicale o di radioterapia radicale potrà sviluppare metastasi a distanza, una condizione per la quale il trattamento di scelta potrebbe essere anche la sola terapia endocrina. Il tempo necessario per la comparsa di metastasi a distanza (e/o di sintomi disturbanti) può essere tuttavia anche di molti anni e di entità variabile (malattia oligometastatica o no). Pertanto definire il timing dell'avvio della terapia ormonale è importante anche alla luce dei possibili effetti collaterali correlati alla terapia endocrina.

A tal proposito l'unico studio randomizzato pubblicato in estenso è lo studio **TOAD**¹. Questo studio si proponeva di verificare la superiorità del trattamento androgeno-deprivativo (ADT) immediato (entro 8 settimane dalla randomizzazione) nei confronti di quello differito su un campione di 750 pazienti con recidiva biochimica di neoplasia prostatica precedentemente sottoposta a trattamento locale oppure pazienti non candidabili a trattamento locale per comorbidità. L'endpoint primario era la OS, mentre la QOL era un endpoint secondario pre-specificato. Ad un follow-up mediano di 5 anni (IQR 3.3-6.2) dalla data della randomizzazione, 46 (15%) pazienti sono deceduti: 16 (11%) nel braccio di trattamento immediato e 30 (20%) nel braccio di trattamento ritardato, con HR 0.58 (LC95%: 0.30-1.12). La OS a 5 anni è risultata pari a 91.2% (LC95%: 84.2-95.2) nel braccio di trattamento immediato e 86.4% (LC95%: 78.5-91.5) nel braccio di trattamento ritardato. Per quanto riguarda gli eventi avversi¹, il 22% dei pazienti nel braccio di terapia immediata e il 21% dei pazienti nel braccio di terapia differita non hanno sviluppato eventi avversi durante il trattamento ormonale. Gli eventi avversi severi sono stati osservati nel 41% dei pazienti trattati con ADT immediata e nel 32% dei pazienti trattati con ADT differita; nessuno di questi è stato attribuito direttamente alla ADT, sebbene la maggior parte siano stati episodi cardiovascolari.

In merito alla QOL², non sono emerse differenze clinicamente rilevanti tra i due bracci di trattamento nei primi due anni, nonostante i pazienti trattati con ADT immediata abbiano avuto un maggior numero di sintomi correlati alla terapia ormonale a 6 e 12 mesi rispetto ai pazienti trattati con ADT differita; in particolare non sono emerse differenze significative tra i due bracci in termini di funzioni fisiche, emozionali e qualità di vita globale.

Un altro studio, denominato **ELAAT** (NCT00439751) ha affrontato la medesima problematica, tuttavia non ha raggiunto l'accrual previsto e i risultati non sono stati pubblicati. Tuttavia i dati dello studio sono stati inseriti in un'analisi combinata con lo studio TOAD, i cui risultati sono stati presentati all'ASCO 2018³, ma non pubblicati *in extenso*. Nell'analisi combinata sono stati inseriti 261 pazienti dello studio TOAD e 78 pazienti dello studio ELAAT, con un follow up di 5 anni. L'impatto del trattamento immediato rimane difficilmente quantificabile in termini sia di OS (HR 0.75, LC95%: 0.40-1.41) sia di mortalità cancro specifica (HR 0.57, LC95%: 0.22-1.49). Gli autori riferiscono il risultato deludente alle caratteristiche dei pazienti inseriti nello studio ELAAT, pazienti più anziani e con un minor rischio di mortalità cancro-specifica rispetto ai pazienti inseriti nello studio TOAD.

Pertanto i dati di letteratura inerenti il *timing* della ADT nei pazienti in recidiva biochimica dopo completamento del trattamento locale sono limitati e peraltro viziati da diversi bias. **Nonostante ciò è pratica comune considerare l'avvio immediato dell'ADT, pur tenendo presenti i possibili effetti collaterali del trattamento ormonale, ossia dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio. I pazienti con valori elevati di PSA e/o breve PSADT, ovvero con lunga aspettativa di vita, sono quelli maggiormente candidabili all'avvio immediato dell'ADT mentre i pazienti più anziani o con lungo PSADT sono preferibilmente candidati all'osservazione.**

Bibliografia

1. Duchesne GM, Woo HH, Bassett JK, et al. Timing of androgen-deprivation therapy in patients with prostate cancer with a rising PSA (TROG 03.06 and VCOG PR 01-03 [TOAD]): a randomised, multicentre, non-blinded, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016 Jun; 17(6): 727-37.
2. Duchesne GM, Woo HH, King M, et al. Health-Related quality of life for immediate versus delayed androgen-deprivation therapy in patients with asymptomatic, non curable prostate cancer (TROG 03.06 and VCOG PR 01-03 [TOAD]): a randomised, multicentre, non-blinded, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017 Sep; 18(9): 1192-1201.
3. Loblaw A, Bassett J, D'Este C, et al. Timing of androgen deprivation therapy for prostate cancer patients after radiation: Planned combined analysis of two randomized phase 3 trials. *J Clin Oncol* 2018, 36, (S15)5018-5018.

7.3.1.4. Progressione biochimica dopo trattamento ormonale

A seguito del diffuso utilizzo di terapie androgeno-soppressive nella malattia non metastatica, a scopo adiuvante dopo prostatectomia o combinate a radioterapia nelle forme localmente avanzate ovvero, come riportato nei precedenti paragrafi, nei casi di sola recidiva biochimica dopo trattamento radicale in pazienti sottoposti a radioterapia, è **possibile che una condizione di malattia resistente alla castrazione (CRPC) possa svilupparsi anche in assenza di una malattia radiologicamente evidenziabile, almeno con un imaging tradizionale (malattia M0 CRPC)** [per la definizione di CRPC vedere anche il successivo paragrafo 7.5.3]. **In questo particolare setting è comunemente considerata l'astensione da ulteriori opzioni terapeutiche, mantenendo la soppressione gonadica, fino alla comparsa di metastasi, in particolare nei pazienti con lungo (>10 mesi) PSA-DT, anche perché questo evento può essere molto tardivo¹**

Bibliografia

1. Smith MR, Kabbinavar F, Saad F, et al. Natural history of rising serum prostate-specific antigen in men with castrate nonmetastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:2918-25.

Diversa è invece la storia naturale dei pazienti che presentano un rischio maggiore di sviluppare metastasi a distanza e di conseguenza un aumento del rischio di morte per neoplasia prostatica, per esempio i pazienti che hanno un PSA DT ≤ 10 mesi¹ nei quali è stato a lungo controverso il ruolo del trattamento sistemico immediato

Quesito Clinico N°6

Nei pazienti M0 affetti da carcinoma prostatico resistente alla castrazione (CRPC) ad alto rischio (PSA DT≤10 mesi) l'aggiunta di un ARSI alla terapia androgeno-soppressiva (ADT) in corso è raccomandabile rispetto alla sola prosecuzione della ADT in termini di sopravvivenza libera da metastasi (MFS), sopravvivenza globale (OS), tossicità e qualità di vita (QOL)?

La ricerca delle evidenze inerenti al quesito ha portato alla selezione di 7 voci bibliografiche (v. appendice 1)

Lo studio **SPARTAN** pubblicato da Smith et al.¹ con disegno prospettico, randomizzato, multicentrico, di fase III, in doppio cieco, volto a verificare la superiorità di Apalutamide in associazione alla ADT rispetto alla prosecuzione della ADT in associazione a placebo, è stato condotto su un campione di 1207 pazienti affetti da M0 CRPC ad alto rischio (PSA DT ≤ 10 mesi). In particolare durante lo screening i pazienti venivano sottoposti a valutazione strumentale con scintigrafia ossea e TC total body con Mdc (oppure RM) ed esclusi se presentavano metastasi a distanza o linfadenomegalie con asse corto ≥ 2 cm. Il PSA DT mediano dei pazienti randomizzati era inferiore a 5 mesi in entrambi i gruppi di trattamento.

Lo studio ha evidenziato una MFS mediana pari a 40.5 mesi nel braccio di trattamento con Apalutamide rispetto ai 16.2 mesi nel braccio placebo (HR per comparsa di metastasi o morte pari a 0.28; LC95%: 0.23-0.35). Alla luce di questo risultato, nel luglio 2017 il comitato indipendente di monitoraggio dello studio ha concluso che i dati di efficacia e sicurezza di Apalutamide erano talmente rilevanti dal punto di vista clinico da raccomandare all'unanimità l'apertura del cieco e dare l'opportunità ai pazienti randomizzati nel braccio placebo di ricevere anche l'antiandrogeno. Per quanto riguarda la OS, sono stati recentemente pubblicati da Smith et al.² i dati dell'analisi finale dopo il raggiungimento di 428 eventi morte, 274 (su 806 pazienti) nel gruppo Apalutamide e 154 (su 401) nel gruppo placebo, con un follow up mediano di 50.4 mesi. La OS mediana è stata pari a 73.9 mesi nel braccio Apalutamide e 59.9 mesi nel braccio placebo. Apalutamide ha ridotto il rischio di morte del 22% nella popolazione intention-to-treat (HR 0.78; LC95%: 0.64-0.96). Da sottolineare che, dopo l'apertura del cieco, il 19% dei pazienti del gruppo placebo era stato trattato con Apalutamide (cross-over).

Dal punto di vista della tossicità, gli eventi avversi che hanno determinato la sospensione del trattamento sono stati osservati nel 10.6% dei pazienti trattati con Apalutamide rispetto al 7.0% dei pazienti trattati con placebo. Gli eventi avversi di Grado 3 e 4 sono stati osservati nel 45.1% dei pazienti nel braccio Apalutamide e nel 34.2% dei pazienti nel braccio placebo. Il tasso di eventi avversi seri è stato simile nei due gruppi di trattamento (24.8% con Apalutamide e 23.1% con placebo). Gli eventi avversi associati a morte sono stati osservati in 10 pazienti nel braccio Apalutamide (infarto del miocardio, arresto cardio-respiratorio, emorragia cerebrale, insufficienza multiorgano, sepsi, polmonite) e in 1 paziente nel braccio placebo (arresto cardiorespiratorio). Gli eventi avversi che sono stati definiti dagli investigatori correlati al trattamento sono stati più frequenti nel gruppo di pazienti trattati con Apalutamide rispetto al placebo e sono stati i seguenti: *fatigue* (30.4% vs. 21.1%), *rash* cutaneo (23.8% vs. 5.5%), cadute (15.6% vs. 9.0%), fratture (11.7% vs. 6.5%), ipotiroidismo (8.1% vs. 2.0%), e crisi comiziali (0.2% vs. 0%)². All'analisi finale, eventi avversi di qualsiasi grado sono stati osservati nel 97% dei pazienti trattati con Apalutamide, nel 94% dei pazienti nel gruppo placebo e nel 90% dei pazienti del gruppo cross-over.

Per quanto riguarda i dati relativi alla QOL, i questionari FACT-P and EQ-5D-3L hanno evidenziato che i pazienti che ricevevano Apalutamide mantenevano stabile la propria qualità di vita analogamente ai pazienti nel braccio placebo³. La percentuale di pazienti che ha completato almeno uno dei due questionari è stata ≥ 95.4%.

Lo studio **PROSPER**, pubblicato da Hussain et al.⁴ nel 2018, è uno studio internazionale, randomizzato, in doppio cieco, prospettico di fase III, volto a verificare la superiorità di Enzalutamide in associazione alla ADT rispetto alla prosecuzione della ADT in associazione a placebo nei pazienti M0 CRPC ad alto rischio. Endpoint primario dello studio, anche in questo caso, era la MFS; tra gli endpoint secondari erano inclusi la OS, la tossicità e la QOL. Sono stati randomizzati in totale 1401 pazienti definiti M0CRPC ad alto rischio in

quanto sottoposti a TC TA (oppure RM) e a scintigrafia ossea di stadiazione con esito negativo per metastasi a distanza, in progressione biochimica in corso di ADT con un PSA ≥ 2 ng/ml e un PSA DT ≤ 10 mesi. Il PSA DT mediano dei pazienti randomizzati era 3.7 mesi.

La MFS mediana è stata 36.6 mesi nel gruppo Enzalutamide, rispetto a 14.7 mesi nel gruppo placebo (HR 0.29; [95%LC: 0.24-0.35]; $p \leq 0.001$). Alla luce di tali risultati, è stato interrotto il cieco e ai pazienti nel braccio placebo è stata data l'opportunità di ricevere Enzalutamide. Per quanto riguarda la OS, i risultati inerenti l'analisi finale sono stati pubblicati da Sternberg et al⁵. sul New England Journal of Medicine nel 2020. La sopravvivenza mediana è stata pari a 67.0 mesi nei pazienti trattati con Enzalutamide e 56.3 mesi nel braccio di trattamento con placebo, con una riduzione del rischio di morte pari al 27% nel gruppo di pazienti trattati con l'antiandrogeno (HR 0.73; LC 95%: 0.61-0.89; $p=0.001$)⁵.

Dal punto di vista della tossicità, l'evento avverso più comune nei pazienti in corso di trattamento con Enzalutamide è stata la *fatigue* (33% nei pazienti trattati con Enzalutamide vs 14% nei pazienti del gruppo placebo). Gli eventi avversi osservati più frequentemente con Enzalutamide (più di 2 punti percentuali rispetto al placebo) comprendevano: ipertensione, (12% vs 5%), eventi cardiovascolari maggiori (5% vs 3%), e disordini neurologici (5% vs 2%). In particolare tre pazienti nel gruppo Enzalutamide hanno sviluppato convulsioni, in tutti i casi correlabili con trattamento e comparse entro 180 giorni dall'avvio della terapia. Inoltre nel gruppo di trattamento con Enzalutamide è stata osservata una più alta percentuale di cadute e fratture non patologiche (17% vs 8% nel gruppo placebo).

Gli eventi avversi che hanno portato a morte nel braccio di trattamento con Enzalutamide sono stati di tipo cardiovascolare: infarto del miocardio, scompenso cardiaco, arresto cardiorespiratorio e aritmia ventricolare. Per quanto riguarda i dati disponibili in termini di QOL, gli autori riportano che il tempo mediano di peggioramento dei FACT-P che correla con una riduzione della QOL, è stato sovrapponibile nei due gruppi⁴.

Lo studio **ARAMIS**, pubblicato da Fizazi et al⁶ nel 2019, è uno studio internazionale, randomizzato, in doppio cieco, volto a valutare la superiorità di Darolutamide in aggiunta alla ADT rispetto a placebo in aggiunta ad ADT, in pazienti affetti da M0 CRPC, PSA-DT ≤ 10 mesi e valore di PSA ≥ 2 ng/ml. Gli esami di stadiazione utilizzati erano la TC TA. (oppure RM) e la scintigrafia ossea. Erano inclusi pazienti con linfadenomegalie al di sotto della biforcazione aortica con asse corto < 2 cm.

L'endpoint primario era la MFS. Tra gli endpoint secondari era valutata la OS. 1.509 pazienti sono stati randomizzati (2:1) a ricevere Darolutamide (N=955) o placebo (N=554) in aggiunta ad ADT.

La MFS mediana è stata di 40.4 mesi nel braccio Darolutamide e 18.4 mesi nel braccio placebo (HR 0.41; [LC95%: 0.34-0.50]; $p < 0.0001$), con una durata mediana del trattamento di 14.8 mesi nei casi trattati con Darolutamide e 11 mesi in quelli trattati con placebo.

I dati di OS pubblicati da Fizazi et al.⁷ sul New England Journal of Medicine nel 2020, dimostrano che la OS a 3 anni era pari all'83% [LC95%: 80-86] nel gruppo trattato con Darolutamide rispetto a 77% [LC95%: 72-81] nel gruppo placebo, con una riduzione del rischio di morte nel gruppo trattato con Darolutamide pari al 31% (HR 0.69 [LC95%: 0.53-0.88]); $p=0.003$)⁷.

Sono stati riportati eventi avversi nell'83.2% dei pazienti trattati con Darolutamide e nel 76.9% dei pazienti trattati con placebo; nella maggior parte dei casi (54%) di grado 1 e 2 in entrambi i gruppi⁶.

Gli eventi avversi di grado 3 e 4 sono stati osservati nel 24.7% dei pazienti che hanno ricevuto Darolutamide e nel 19.5% di quelli che hanno ricevuto placebo. La percentuale di pazienti che ha interrotto il trattamento è stata simile nei due gruppi (8.9% nel gruppo Darolutamide e 8.7% nel gruppo placebo). L'incidenza di convulsioni è stata pari a 0.2% in entrambi i gruppi.

Bilancio tra benefici e danni

Il trattamento con Apalutamide, Enzalutamide e Darolutamide ha prodotto un rilevante beneficio in termini di MFS, che si è tradotto in un significativo beneficio anche in termini di OS.

A un aumento degli eventi avversi rispetto al placebo non è tuttavia corrisposto un peggioramento della QOL (i dati in merito alla QOL si riferiscono ad Apalutamide ed Enzalutamide).

Pertanto, si ritiene che l'entità dei benefici potenziali sia prevalente rispetto ai possibili danni, anche se è necessaria un'attenta valutazione su base individuale in funzione del rischio, delle eventuali comorbidità e

della storia clinica del paziente. In assenza di studi comparativi tra i tre ARSI, questi criteri devono guidare al momento la scelta tra una di queste tre opzioni terapeutiche in funzione in particolare dei diversi profili di tossicità

Qualità delle prove

La Certezza delle Prove è **Moderata** per i tre studi considerati, come effetto di un *downgrade* di 1 livello per imprecisione clinica della stima di OS (Apalutamide ed Enzalutamide) e *indirectness* per inadeguata durata del follow-up, con rischio di *inflation* (Darolutamide).

Certeza globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Moderata	Nei pazienti M0 affetti da CRPC ad alto rischio (PSA DT \leq 10 mesi) il trattamento con ARSI dovrebbe essere preso in considerazione in aggiunta alla ADT.	Forte a Favore
COI: i Membri del Panel non dichiarano conflitti di interesse in atto per il presente quesito		

Bibliografia inerente al quesito N°6

- Smith MR, Saad F, Chowdhury S, et al. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. The New England journal of medicine 2018; 378(15): 1408-18.
- Smith MR, Saad F, Chowdhury S, et al. Apalutamide and overall survival in prostate cancer. Eur Urol. 2021 Jan;79(1):150-158. doi: 10.1016/j.eururo.2020.08.011. Epub 2020 Sep 6.
- Saad F, Cella D, Basch E, et al. Effect of apalutamide on health-related quality of life in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer: an analysis of the SPARTAN randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2018 Oct;19(10):1404-1416.
- Hussain M, Fizazi K, Saad F, et al. Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. The New England journal of medicine 2018; 378(26): 2465-74.
- Sternberg CN, Fizazi K, Saad F, et al. Enzalutamide and Survival in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med. 2020 Jun 4;382(23):2197-2206.
- Fizazi K, Shore N, Tammela TL, et al. Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med. 2019 Mar 28;380(13):1235-1246.
- Fizazi K, Shore N, Tammela TL, et al. Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer and Survival with Darolutamide. N Engl J Med. 2020 Sep 10;383(11):1040-1049.

7.4. Malattia recidiva clinicamente evidenziabile in loggia prostatica e/o in pelvi

Ad oggi, a fronte di alcune limitate serie di casi avviati a procedure chirurgiche o radioterapiche in presenza di recidiva clinica limitata di malattia, non esistono evidenze certe per suggerire l'opportunità di un trattamento locale (radiante o chirurgico) come standard clinico. **I pazienti affetti da recidiva di malattia a livello della loggia e/o linfonodale, ancorchè limitata ai linfonodi della piccola pelvi, sono comunemente avviati, almeno in prima istanza, a terapia ormonale. Il trattamento locale di questi pazienti con sola radioterapia o con chirurgia è possibile sulla base per altro di studi retrospettivi e in casi selezionati^{1,2,3}, e meglio se all'interno di sperimentazioni cliniche controllate.**

Bibliografia

1. Paller CJ, Antonarakis ES. Management of biochemically recurrent prostate cancer after local therapy: evolving standards of care and new directions. *Clin Adv Hematol Oncol* 2013; 11(1): 14-23.
2. Rigatti P, Suardi N, Briganti A, et al. Pelvic/retroperitoneal salvage lymph node dissection for patients treated with radical prostatectomy with biochemical recurrence and nodal recurrence detected by [11C] choline positron emission tomography/computed tomography. *Eur Urol* 2011; 60(5): 935-43.
3. Ost P, Bossi A, Decaestecker K, et al. Metastasis-directed therapy of regional and distant recurrences after curative treatment of prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol* 2015; 67(5): 852-63.

7.5. Terapia della malattia metastatica (M1)

In accordo con la più recente versione della classificazione TNM, nell'ambito della categoria M1 vanno considerati anche i pazienti con interessamento linfonodale iuxta-regionale (iliaci comuni, para-aortici, inguinali), il cui decorso clinico, a differenza di quanto ritenuto in passato, è da considerarsi comparabile a quello dei pazienti con malattia disseminata. **I pazienti M1a sono comunemente trattati come gli altri pazienti metastatici e quindi avviati a terapia endocrina.** Tuttavia, pur in assenza di studi prospettici, analisi retrospettive indicano che, in casi selezionati, che abbiano risposto alla terapia endocrina di prima linea, può essere utilizzata la RT esterna, eventualmente come “*boost*” sulle sedi di malattia, in analogia a quanto avviene per i tumori extra-prostatici cN1¹.

Per quanto riguarda gli altri pazienti M1, la scelta dei trattamenti, la loro sequenza, l'eventuale associazione di terapie “*bone-targeting*”, l'eventuale radioterapia palliativa delle metastasi ossee e, più in generale, le terapie di supporto, devono tenere conto dell'età del paziente, delle sue co-morbidità, della presenza o meno di sintomi, del quadro clinico complessivo, nonché delle attese del paziente e dei familiari. Un problema a parte è poi rappresentato dalla gestione dei pazienti oligometastatici.

7.5.1. Terapia della malattia ormonosensibile (“hormone-naive”)

7.5.1.1. *Deprivazione androgenica*

In virtù dell'elevata ormono-dipendenza del carcinoma della prostata, **la deprivazione androgenica (ADT) rappresenta il trattamento di scelta nei pazienti con malattia metastatica.**

Il metodo più rapido ed economico per conseguire l'ADT è rappresentato dall'orchietomia bilaterale che riduce permanentemente i livelli circolanti di testosterone a meno di 20 ng/dl^{2,3}.

Il testosterone circolante può essere tuttavia mantenuto a livelli minimi anche attraverso l'uso di farmaci in grado di ottenere, con differenti meccanismi d'azione, una castrazione farmacologica: **gli analoghi agonisti e antagonisti dell'LH-RH si sono dimostrati comparabili a questo riguardo**³⁻¹⁰.

L'ADT, comunque ottenuta, non è scevra da effetti collaterali (vampate di calore, perdita della potenza e della libido, *fatigue*, riduzione della massa muscolare, osteoporosi, anemia), che possono ripercuotersi sullo stato di salute generale del paziente e sulla sua qualità di vita¹¹.

Oltre a questi effetti collaterali, negli ultimi anni è cresciuta l'attenzione della comunità medica nei confronti della cosiddetta “*sindrome metabolica*”, correlata all'ADT e contraddistinta da un incremento dei livelli ematici di colesterolo, LDL e trigliceridi, bassi livelli di colesterolo HDL, ipertensione arteriosa e ridotta tolleranza glucidica. **Tale sindrome si associa ad aumentato rischio cardio-vascolare e a sviluppo di diabete mellito di tipo II.** I risultati degli studi sulla correlazione tra l'ipogonadismo che si associa fisiologicamente all'invecchiamento e l'insorgenza di sindrome metabolica hanno fornito il razionale per i più recenti studi prospettici sullo sviluppo di insulino-resistenza e aterosclerosi nei pazienti affetti da cancro alla prostata e sottoposti ad ADT, evidenziando uno stretto

rapporto tra ADT, incrementati livelli di glicemia, insulinemia e obesità di tipo centrale. **Si stima che la sindrome metabolica si manifesti, con vario grado di severità, in più del 50% dei pazienti con carcinoma della prostata sottoposti ad ADT, già dopo un solo anno di trattamento; per questo è opportuno valutare con attenzione il rischio cardiovascolare del paziente candidato a questo tipo di terapia¹²⁻¹⁶. Il rischio di tossicità cardiovascolare legato ad ADT, confermato anche da studi più recenti, sembra essere maggiore nei primi sei mesi di trattamento nei pazienti con comorbidità cardiovascolari preesistenti alla terapia¹⁷.** Altri aspetti non trascurabili legati all'utilizzo dell'ADT sono l'aumentato rischio di sviluppare osteoporosi e, di conseguenza, le complicanze legate alla riduzione della massa ossea. Per questi aspetti si rimanda al paragrafo inerente la gestione della CTIBL (Cancer Treatment Induced Bone Loss) all'interno delle Linee Guida AIOM "Trattamento delle metastasi ossee".

La castrazione farmacologica ottenuta mediante l'impiego di LH-RH agonisti può indurre, nella fase iniziale del trattamento, un peggioramento dei sintomi, a causa di un iniziale, transitorio, incremento dei livelli di testosterone che possono stimolare la crescita tumorale (fenomeno del *flare-up*)¹⁸. **Il flare-up può essere evitato mediante un trattamento iniziale con antiandrogeni**, in grado di antagonizzare l'azione degli androgeni a livello recettoriale, neutralizzando in tal modo gli effetti paradossi causati dall'aumento iniziale dei livelli di testosterone¹⁹. Tale terapia con antiandrogeni è di solito mantenuta per 4 settimane. Al fine di evitare il flare-up iniziale, **una valida alternativa al trattamento con LH-RH agonisti e antiandrogeno, può essere rappresentata dal trattamento con antagonisti dell'LH-RH.**

Gli antagonisti dell'LHRH inibiscono direttamente l'LHRH a livello ipofisario attraverso un meccanismo di tipo competitivo e bloccano la secrezione di LH e FSH senza determinare effetti agonisti, consentendo pertanto di evitare il fenomeno del flare-up^{20,21}.

L'approvazione da parte di FDA e di EMA del degarelix, unico farmaco di questa classe di antagonisti attualmente disponibile, per il trattamento di prima linea del carcinoma prostatico metastatico, è stata ottenuta in base ai risultati di uno studio di non inferiorità versus Leuprolide²². Il degarelix ha dimostrato di essere non inferiore a Leuprolide rispetto all'endpoint primario rappresentato dalla soppressione dei livelli di testosterone. Gli eventi avversi più frequentemente osservati sono stati: vampate di calore (nel 26% dei pazienti di entrambi i gruppi trattati con degarelix e nel 21% dei pazienti trattati con leuprolide); reazioni cutanee nel sito di iniezione (40% con degarelix vs < 1% con leuprolide, $p < 0.001$); artralgie (4% nei pazienti trattati con degarelix vs 9% dei pazienti trattati con leuprolide, $p < 0.05$); infezioni delle vie urinarie (3% con degarelix vs 9% con leuprolide, $p < 0.01$) e brividi (4% vs 0%, $p < 0.01$, rispettivamente). Eventi avversi a livello cardiovascolare (angina pectoris, fibrillazione atriale, scompenso cardiaco e ischemia miocardica) sono stati riportati nel 9% dei pazienti trattati con degarelix e nel 13% dei pazienti trattati con leuprolide ($p = 0.089$).

Questi risultati sono stati successivamente confermati negli stessi pazienti in uno studio che ha valutato la prosecuzione del trattamento oltre l'anno di terapia (nei pazienti non ancora progrediti) con possibilità di cross-over a degarelix per i pazienti inizialmente in trattamento con leuprolide⁴. Obiettivo primario dello studio era valutare la sicurezza e la tollerabilità del trattamento per 5 anni con degarelix. Le reazioni cutanee nel sito di iniezione sono state l'evento avverso più frequente (> 30%), a seguire vampate di calore (30%), aumento di peso (9%), febbre (7%), e brividi (4%).

Una recente metanalisi di studi randomizzati effettuati su pazienti in vari stadi di malattia, sembrerebbe dimostrare la potenziale superiorità degli antagonisti in termini di sopravvivenza globale²³. In questa metanalisi sono stati raccolti i dati di 5 studi randomizzati di fase III che hanno coinvolto in totale 1.920 pazienti sottoposti a trattamento con degarelix o con LHRH analoghi agonisti (leuprolide o goserelin). La OS è risultata più lunga nel gruppo trattato con LHRH antagonista (HR 0.47; $p=0.023$); in particolare, l'incremento più significativo è stato osservato nei pazienti che presentavano livelli di testosterone > 2 ng/ml (HR 0.36; $p=0.006$). Per quanto concerne il profilo di tollerabilità, nei pazienti trattati con degarelix è stata osservata una riduzione statisticamente significativa della tossicità muscoloscheletrica e genitourinaria. Inoltre, nei pazienti con comorbidità cardiovascolari già note (29.6%), è stato osservato un trend non significativo per un minor rischio di morte se trattati con degarelix piuttosto che con LHRH agonisti (HR 0.40; LC95%: 0.16–1.01; $p = 0.051$) quando l'analisi è stata aggiustata per i fattori confondenti presenti al momento dell'arruolamento. Questi dati, tuttavia, non sono di per sé sufficienti a suffragare l'ipotesi che gli

analoghi antagonisti possano essere più efficaci e più sicuri degli agonisti, mentre è evidente qualche differenza nel profilo di tollerabilità.

Nel 2020 sono stati pubblicati i risultati dello studio HERO, che confrontava relugolix, il primo LHRH antagonista orale (120 mg/die), al trattamento con somministrazione trimestrale di leuprolide²⁴. L'endpoint primario dello studio era il mantenimento della castrazione, definito come la probabilità cumulativa di mantenere livelli di testosterone < 50 ng/dL dal giorno 29 fino alla settimana 48 durante il trattamento. Il trattamento con relugolix si è dimostrato superiore al trattamento con leuprolide con raggiungimento dell'endpoint nel 96.7% dei pazienti (vs 88.8%). Questa differenza del 7.9% ha dimostrato sia la non inferiorità che la superiorità ($P < 0.001$ per la superiorità) di relugolix. Questo vantaggio si è confermato anche in termini di eventi cardiovascolari maggiori (2.9% vs 6.2%), castrazione profonda al giorno 15 (78% vs 1%), e livelli mediani di testosterone 90 giorni dopo la sospensione del trattamento (280 ng/dL vs 58 ng/dL). Il trattamento orale offre certamente dei vantaggi rispetto alla somministrazione parenterale, eliminando le difficoltà pratiche per l'autosomministrazione, ma al tempo stesso potrebbe ridurre i livelli di adesione al trattamento. Altri potenziali elementi da valutare per il nuovo trattamento orale sono la rapida ripresa dei valori di testosterone dopo la sospensione del trattamento e le possibili interazioni con altri farmaci antitumorali. Sulla base di questi risultati FDA ha approvato relugolix per il trattamento del carcinoma prostatico avanzato (questo farmaco non è stato ancora approvato da AIFA e non è disponibile nel nostro Paese)

Le evidenze attualmente disponibili non consentono di preferire l'uso degli antagonisti rispetto agli agonisti, ma al più di suggerirne l'impiego, in alternativa agli analoghi agonisti, specie quando sia necessaria una risposta più rapida o nei pazienti più a rischio di flare-up^{4,22,23}. Le attuali evidenze non consentono invece di suggerire l'impiego degli antagonisti in alternativa agli agonisti nei pazienti con pregressi eventi cardiovascolari o a maggior rischio di tali eventi. Infatti i dati disponibili, ancorché suggestivi, necessitano di essere confermati da studi prospettici randomizzati specificamente disegnati in funzione della potenziale cardiotossicità dei trattamenti.

Bibliografia

1. Crehange G, Izaguirre A, Weinberg V, et al. Long-term Outcomes Following Radiation Therapy For Prostate Cancer Patients With Lymph Node Metastases at Diagnosis Treated With and Without Surgery. *American journal of clinical oncology* 2016; 39(2): 167-72.
2. Huggins C, Steven RE, Hodges CV. Studies on prostate cancer. The effect of castration on advanced carcinoma of the prostate gland. *Arch Surg* 1941; 43(2): 209-23.
3. Seidenfeld J, Samson DJ, Hasselblad V, et al. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2000; 132(7): 566-77.
4. Crawford ED, Tombal B, Miller K, et al. A phase III extension trial with a 1-arm crossover from leuprolide to degarelix: comparison of gonadotropin-releasing hormone agonist and antagonist effect on prostate cancer. *J Urol* 2011; 186(3): 889-97.
5. Parmar H, Edwards L, Phillips RH, et al., Orchiectomy versus long-acting D-Trp-6-LHRH in advanced prostatic cancer. *British journal of urology* 1987; 59(3): 248-54.
6. Kaisary AV, Tyrrell CJ, Peeling WB, Griffiths K. Comparison of LHRH analogue (Zoladex) with orchiectomy in patients with metastatic prostatic carcinoma. *British journal of urology* 1991; 67(5): 502-8.
7. Vogelzang NJ, Chodak GW, Soloway MS, et al. Goserelin versus orchiectomy in the treatment of advanced prostate cancer: final results of a randomized trial. *Zoladex Prostate Study Group. Urology* 1995; 46(2): 220-6.
8. Peeling WB. Phase III studies to compare goserelin (Zoladex) with orchiectomy and with diethylstilbestrol in treatment of prostatic carcinoma. *Urology* 1989; 33(5 Suppl): 45-52.
9. The Leuprolide Study Group. Leuprolide versus diethylstilbestrol for metastatic prostate cancer. *The New England journal of medicine* 1984; 311(20): 1281-6.
10. McLeod DG. Hormonal therapy: historical perspective to future directions. *Urology* 2003; 61(2 Suppl 1): 3-7.

11. Moinpour CM, Savage MJ, Troxel A, et al. Quality of life in advanced prostate cancer: results of a randomized therapeutic trial. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90(20): 1537-44.
12. Nguyen PL, Je Y, Schutz FA, et al. Association of androgen deprivation therapy with cardiovascular death in patients with prostate cancer: a meta-analysis of randomized trials. *Jama* 2011; 306(21): 2359-66.
13. Isidori AM, Giannetta E, Greco EA, et al. Effects of testosterone on body composition, bone metabolism and serum lipid profile in middle-aged men: a meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 63(3): 280-93.
14. Muller M, Grobbee DE, den Tonkelaar I, et al., Endogenous sex hormones and metabolic syndrome in aging men. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(5): 2618-23.
15. Derweesh IH, Diblasio CJ, Kincade MC, et al. Risk of new-onset diabetes mellitus and worsening glycaemic variables for established diabetes in men undergoing androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *BJU Int* 2007; 100(5): 1060-5.
16. Braga-Basaria M, Dobs AS, Muller DC, et al. Metabolic syndrome in men with prostate cancer undergoing long-term androgen-deprivation therapy. *J Clin Oncol* 2006; 24(24): 3979-83.
17. O'Farrell S, Garmo H, Holmberg L, et al., Risk and timing of cardiovascular disease after androgen-deprivation therapy in men with prostate cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33(11): 1243-51.
18. Bubley GJ. Is the flare phenomenon clinically significant? *Urology* 2001; 58(2 Suppl 1): 5-9.
19. Labrie F, Dupont A, Belanger A, Lachance R. Flutamide eliminates the risk of disease flare in prostatic cancer patients treated with a luteinizing hormone-releasing hormone agonist. *J Urol* 1987; 138(4): 804-6.
20. Trachtenberg J, Gittleman M, Steidle C, et al. A phase 3, multicenter, open label, randomized study of abarelix versus leuprolide plus daily antiandrogen in men with prostate cancer. *J Urol* 2002; 167(4): 1670-4.
21. McLeod D, Zinner N, Tomera K, et al. A phase 3, multicenter, open-label, randomized study of abarelix versus leuprolide acetate in men with prostate cancer. *Urology* 2001; 58(5): 756-61.
22. Klotz L, Boccon-Gibod L, Shore ND, et al. The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer. *BJU Int* 2008; 102(11): 1531-8.
23. Klotz L, Miller K, Crawford ED, et al. Disease control outcomes from analysis of pooled individual patient data from five comparative randomised clinical trials of degarelix versus luteinising hormone-releasing hormone agonists. *Eur Urol* 2014; 66(6): 1101-8.
24. Shore ND, Saad F, Cookson MS, et al. Oral Relugolix for Androgen-Deprivation Therapy in Advanced Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2020 Jun 4;382(23):2187-2196.

7.5.1.2 Deprivazione androgenica continuativa o intermittente?

Dati sperimentali e studi preclinici hanno generato l'ipotesi che la somministrazione intermittente dell'ADT (IAD), comportando il ripristino ciclico della funzione gonadica e, conseguentemente, dei livelli di testosterone circolante, possa ritardare la selezione di cloni androgeno-indipendenti, procrastinando così l'insorgenza dello stato di resistenza alla castrazione e la progressione di malattia. Tutto ciò dovrebbe tradursi in un potenziale beneficio in termini di sopravvivenza rispetto al trattamento continuativo (CAD), associato nel contempo a una riduzione degli effetti collaterali legati all'ADT continuativa, che incidono in modo significativo sulla qualità di vita dei pazienti¹. **Evidentemente questa problematica interessa i pazienti che ancora oggi possono essere candidati alla sola ADT rispetto a quelli che nello scenario attuale sono candidati a ricevere chemioterapia o con gli agenti ormonali di nuova generazione [androgen-receptor signaling inhibitor – ARSI] nei quali la IAD non può essere utilizzata.**

L'evidenza scientifica circa l'uso dell'IAD si basa su studi che hanno incluso sia pazienti M0 che pazienti M1, sia su studi che hanno incluso esclusivamente pazienti M1 e dai quali non è stata dimostrata chiaramente la superiorità dell'IAD rispetto al CAD (vedi tabella N°1).

La mancata superiorità della IAD sembra emergere, inoltre, da una metanalisi e da due revisioni della letteratura¹⁰⁻¹².

La metanalisi pubblicata su JAMA Oncology nel 2015 da **Magnan et al**¹⁰, ha incluso 15 trials, pubblicati tra il 2000 e il 2013, che hanno arruolato sia pazienti M0 che pazienti M1. Lo studio ha evidenziato una mancata differenza tra IAD e CAD in termini di OS (HR 1.02 [LC95%: 0.93-1.11]), di sopravvivenza cancro-specifica (HR1.02, [LC95%:0.87-1.19]) e di sopravvivenza libera da progressione (HR 0.94, [LC95%: 0.84-1.05]). Il lavoro ha comunque rilevato che tutti gli studi valutati, tranne uno, avevano un rischio non definibile o elevato di bias. Inoltre, non ha effettuato una analisi separata in base allo stadio di malattia (M0 vs M1).

Nel 2016 **Hussain et al**¹¹ hanno pubblicato una *review* che rispetto alla precedente ha aggiunto uno studio in pazienti con recidiva biochimica dopo radioterapia. Gli autori concludono che nessun trial ha dimostrato la superiorità di IAD in termini di OS e che gli studi che hanno confermato la non inferiorità dell'IAD avevano limiti di non inferiorità talmente ampi da poter in realtà includere differenze di sopravvivenza anche clinicamente rilevanti.

A conclusioni analoghe erano arrivati **Niraula e Tannock** che nel 2013 avevano pubblicato una revisione sistematica degli studi di comparazione tra IAD e CAD¹². Gli autori hanno considerato 9 studi (alcuni su popolazione M0 e M1) per un totale di 5.508 pazienti. Non sono state evidenziate differenze significative nell'outcome dei pazienti trattati con IAD o CAD in nessuno degli studi considerati. Il "pooled HR" per IAD a confronto con CAD era 1.02 (LC95%:0.94-1.11) in termini di OS e 0.96 (LC95%: 0.76-1.20) in termini di PFS. L'eccesso di morti cancro-correlate osservato nel braccio IAD era in qualche modo controbilanciato dall'eccesso di morti non cancro-correlate osservato nel braccio CAD. La superiorità di IAD in termini di funzione sessuale, attività fisica e senso generale di benessere è stata osservata in alcuni (ma non in tutti) gli studi considerati.

In conclusione

- **gli studi randomizzati disponibili sono eterogenei sia dal punto di vista della popolazione selezionata sia per quanto riguarda gli outcome di beneficio previsti dai singoli studi.**
- **La maggior parte degli studi esaminati non sembra evidenziare la superiorità dell'approccio IAD in termini di efficacia, anche se talora è segnalato un miglioramento per alcuni aspetti della QOL.**
- **A fronte della diminuzione degli eventi avversi indotti dalla IAD, lo studio SWOG 9346 evidenzia un aumento degli eventi avversi a carico dell'apparato cardiovascolare, soprattutto nei pazienti più anziani.**
- **Alla luce del rapporto beneficio/danno della IAD vs la CAD, sembra di potere concludere che la IAD non è superiore (forse in alcuni sottogruppi di pazienti potrebbe essere non inferiore) alla terapia continuativa, ma può associarsi ad un incremento degli eventi cardiovascolari.**

Bibliografia

1. Bayoumi AM, Brown AD, Garber AM. Cost-effectiveness of androgen suppression therapies in advanced prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92(21): 1731-9.
2. Calais da Silva FE, Bono AV, Whelan P, et al. Intermittent androgen deprivation for locally advanced and metastatic prostate cancer: results from a randomised phase 3 study of the South European Urological Group. *Eur Urol* 2009; 55(6): 1269-77.
3. Calais da Silva F, Calais da Silva FM, Goncalves F, et al. Locally advanced and metastatic prostate cancer treated with intermittent androgen monotherapy or maximal androgen blockade: results from a randomised phase 3 study by the South European Urological Group. *Eur Urol* 2014; 66(2): 232-9.
4. Salonen A J, The Finn-Prostate Study VIII: intermittent versus continuous androgen deprivation in patients with advanced prostate cancer. *J Urol* 2012;187 (6) : 2074-81
5. Langenhuijsen JF, Badhauser DK, Schaaf B et al, Continuous vs intermittent androgen deprivation therapy for metastatic prostate cancer. *Urol Oncol* 2013,31:549-556
6. Mottet N, Van Damme J, Loulidi S, et al. Intermittent hormonal therapy in the treatment of metastatic prostate cancer: a randomized trial. *BJU Int* 2012; 110(9): 1262-9.

-
7. Hussain M, Tangen CM, Berry DL, et al. Intermittent versus continuous androgen deprivation in prostate cancer. *The New England journal of medicine* 2013; 368(14): 1314-25.
 8. Hershman DL, Unger JM, Wright JD, et al. Adverse Health Events Following Intermittent and Continuous Androgen Deprivation in Patients With Metastatic Prostate Cancer. *JAMA oncology* 2016; 2(4): 453-61.
 9. Verhagen PCMS, Wildhagen MF, Vwerkerk A.A: et al, Intermittent versus continuous cyproterone acetate in bone metastatic prostate cancer: results of a randomized trial; *World J Urol* 2014; 32:1287-94
 10. Magnan S, Zarychanski R, Pilote L, et al. Intermittent vs Continuous Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol* 2015; 1(9): 1261-9.
 11. Hussain M, Tangen C, Higano C, et al., Evaluating Intermittent Androgen-Deprivation Therapy Phase III Clinical Trials: The Devil Is in the Details. *J Clin Oncol* 2016; 34(3): 280-5.
 12. Niraula S, Le LW, Tannock IF. Treatment of prostate cancer with intermittent versus continuous androgen deprivation: a systematic review of randomized trials. *J Clin Oncol* 2013; 31(16): 2029-36.

7.5.1.3 Monoterapia con antiandrogeni

L'impiego degli antiandrogeni in monoterapia consente di preservare la funzione gonadica, prevenendo gli effetti legati alla sua soppressione, e di determinare una migliore QOL, benché si associ allo sviluppo di ginecomastia in almeno il 50% dei casi e a comparsa di mastalgia nel 10-40% dei casi¹. **Tuttavia questa strategia terapeutica è comunemente presa in considerazione solo nei pazienti M0²⁻⁶, ma non nei pazienti M1, nei quali non si è dimostrata efficace come la ADT:** una metanalisi, che ha preso in esame diversi studi di confronto fra ADT e differenti antiandrogeni non steroidei in monoterapia (flutamide, nilutamide, bicalutamide), ha concluso infatti per una minore efficacia di questi ultimi⁷. Va, tuttavia, sottolineato come questa metanalisi non valuti la possibile influenza dei diversi dosaggi utilizzati: per esempio tre degli otto studi con bicalutamide hanno utilizzato la dose di 50 mg/die, dose che è normalmente utilizzata quando il farmaco è in combinazione con LHRH analoghi ma inappropriata quando il farmaco è utilizzato in monoterapia. **Tuttavia anche i singoli studi che hanno utilizzato una dose adeguata di bicalutamide (150 mg/die) evidenziano che i risultati della monoterapia con antiandrogeni sono comparabili (in termini di OS e di sopravvivenza libera da progressione) a quelli ottenuti con la castrazione o con l'impiego di LHRH analoghi in combinazione con antiandrogeni nei pazienti con malattia localmente avanzata senza metastasi a distanza (M0), ma non nei pazienti M1²⁻⁶.** Per altro questo approccio è destinato ad essere superato almeno nei pazienti M0 a maggior rischio, che sembrano comunque avviati ad approcci terapeutici più invasivi che utilizzano la terapia androgenodeprivativa in associazione ai nuovi ARSI e in particolare all'Abiraterone Acetato. Al Congresso ESMO 2021 sono stati presentati i risultati preliminari della piattaforma **STAMPEDE** che ha confrontato il trattamento standard (in questo caso RT locale più ADT x 3 anni) con la stessa più Abiraterone acetato e prednisone (x 2 anni) dimostrando un vantaggio statisticamente significativo a favore dell'associazione sia in termini di MFS (HR 0.54; LC95%: 0.43-0.68) che in termini di OS (HR 0.60; LC95%:0,48-0.73) (Attard G et al 2021 ESMO Ab #LBA4_PR). Abiraterone non ha ancora l'indicazione all'utilizzo nei pazienti MO, almeno nel nostro Paese.

Bibliografia

1. Anderson J. The role of antiandrogen monotherapy in the treatment of prostate cancer. *BJU Int* 2003; 91(5): 455-61.
2. Iversen P, Tyrrell CJ, Kaisary AV, et al. Casodex (bicalutamide) 150-mg monotherapy compared with castration in patients with previously untreated nonmetastatic prostate cancer: results from two multicenter randomized trials at a median follow-up of 4 years. *Urology* 1998; 51(3): 389-96.
3. Iversen P, Tyrrell CJ, Kaisary AV, et al. Bicalutamide monotherapy compared with castration in patients with nonmetastatic locally advanced prostate cancer: 6.3 years of followup. *J Urol* 2000; 164(5): 1579-82.
4. Tyrrell CJ, Kaisary AV, Iversen P, et al. A randomised comparison of 'Casodex' (bicalutamide) 150 mg monotherapy versus castration in the treatment of metastatic and locally advanced prostate cancer. *Eur Urol* 1998; 33(5): 447-56.
5. Boccardo F, Rubagotti A, Barichello M, et al. Bicalutamide monotherapy versus flutamide plus goserelin in prostate cancer patients: results of an Italian Prostate Cancer Project study. *J Clin Oncol* 1999; 17(7): 2027-38.
6. Boccardo F, Barichello M, Battaglia M, et al. Bicalutamide monotherapy versus flutamide plus goserelin in prostate cancer: updated results of a multicentric trial. *Eur Urol* 2002; 42(5): 481-90.
7. Seidenfeld J, Samson DJ, Hasselblad V, et al. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2000; 132(7): 566-77.
8. Attard G et al. Abiraterone acetate plus prednisolone without enzalutamide added to ADT compared to ADR alone for men with high risk MO PCa: combined analysis from two comparisons in the Stampede Platform protocol 2021 ESMO Proc, Abs #LBA4_PR

7.5.1.4 Blocco androgenico totale

Una alternativa all'ADT può essere rappresentata dal blocco androgenico totale (BAT o CAB) anche se gli studi, che hanno affrontato il problema della potenziale superiorità del blocco androgenico totale rispetto alla monoterapia con LHRH analoghi agonisti, hanno ottenuto risultati contraddittori¹⁻⁶.

La metanalisi pubblicata nel 1997 da **Caubet et al.** ha ristretto l'analisi ai trial randomizzati che hanno previsto il solo utilizzo di antiandrogeni non steroidei nel regime di combinazione⁷. Questa metanalisi ha, inoltre, escluso studi disponibili solo in forma di abstract, quelli che non hanno riportato dati sulla OS e un trial che ha utilizzato Ciproterone acetato al fine di controllare il flare in pazienti che ricevevano il solo LHRH in monoterapia. Nove studi rispondevano ai criteri di selezione, considerando anche quelli necessari alla formulazione delle analisi statistiche attraverso almeno uno dei due metodi di stima del rischio scelti dagli autori. **Con entrambi i metodi statistici, si è osservato un vantaggio a favore del BAT sia in termini di OS [metodo 1: HR 0.78 (LC95%:0.67- 0.90); metodo 2: HR 0.84 (LC95%:0.76 to 0.93) p <0.001] sia in termini di PFS (metodo 1: HR 0.74, p <0.001; metodo 2: HR 0.77, p <0.001).**

La metanalisi del **Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group (PCTCG)** pubblicata nel 2000, ha preso in esame i risultati di 27 studi randomizzati di confronto tra BAT e castrazione medica o chirurgica⁸: 8275 pazienti sono stati randomizzati a ricevere LHRH analogo in associazione o meno ad un antiandrogeno. La sopravvivenza a 5 anni è risultata pari a 25.4% nei pazienti sottoposti a BAT e 23.6% nei pazienti sottoposti alla sola terapia androgeno-deprivativa (SE 1.3; logrank 2p=0.11). **L'analisi per sottogruppi ha tuttavia dimostrato come il trattamento con BAT abbia prodotto un incremento del 3% nella sopravvivenza a 5 anni nei pazienti trattati con antiandrogeni non steroidei (27.6% BAT versus 24.7% solo LHRH analogo, p=0.005);** al contrario, nei pazienti trattati con Ciproterone acetato la terapia di combinazione ha ridotto la sopravvivenza rispetto alla terapia con solo LHRH analogo (15.4% BAT vs 18.1% LHRH analogo, p=0.04). Questa differenza è riferibile all'incremento della mortalità non cancro specifica nei pazienti trattati con Ciproterone acetato in associazione a LHRH analogo.

Una review della Cochrane pubblicata nel 1999 da Schmitt et al, che non ha considerato gli studi con Ciproterone acetato, **ha confermato un beneficio statisticamente significativo in termini di sopravvivenza a 5 anni a favore del BAT (Risk Difference: 0.048 [LC95% :0.02 - 0.07])⁹.**

Nella decisione terapeutica occorre tenere conto del maggior costo, ma soprattutto della maggiore tossicità (es. diarrea, dolore addominale, epatotossicità) e del peggioramento della qualità di vita che può derivare dal trattamento con antiandrogeni in aggiunta alla terapia con LHRH^{7,10,11}. D'altra parte, la maggior parte degli studi rilevano che la sospensione del trattamento si verifica con maggior frequenza nei pazienti trattati con BAT rispetto alla monoterapia con LHRH (10% vs 2%)⁸.

In conclusione, il BAT rappresenta una opzione terapeutica possibile, se ben tollerato dal paziente, dal momento che può garantire un modesto ma significativo prolungamento della sopravvivenza, a fronte di un moderato aumento della tossicità^{8,9,12-14}. Questo approccio appare comunque in via di superamento in quanto, come si vedrà nel paragrafo successivo (7.5.1.5) al quale si rimanda il trattamento di combinazione con un inibitore della steroidogenesi (LH-RH) con un ARSI di nuova generazione è destinato a diventare il nuovo standard, avendo numerosi studi evidenziato la superiorità dell'approccio combinato a due o più farmaci. In particolare lo studio **ENZAMET**¹⁵, di cui si dirà più in dettaglio nel prossimo paragrafo, ha confrontato due regimi di BAT, quello ottenuto con antiandrogeni di 1° generazione (Bicalutamide, Flutamide, Nilutamide) e quello ottenuto associando all'ADT un antiandrogeno di nuova generazione come Enzalutamide. Questo studio ha dimostrato chiaramente la superiorità della combinazione ADT + Enzalutamide rispetto alla combinazione ADT + antiandrogeno non steroideo di 1° generazione anche in termini di OS, ancorchè il beneficio fosse più evidente in alcuni sottogruppi di pazienti.

Bibliografia

1. Tyrrell CJ, Altwein JE, Klippel F, et al. Multicenter randomized trial comparing Zoladex with Zoladex plus flutamide in the treatment of advanced prostate cancer. Survival update. International Prostate Cancer Study Group. Cancer 1993; 72(12 Suppl): 3878-9.

2. Denis LJ, Keuppens F, Smith PH, et al. Maximal androgen blockade: final analysis of EORTC phase III trial 30853. EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Cooperative Group and the EORTC Data Center. *Eur Urol* 1998; 33(2): 144-51.
3. Eisenberger MA, Blumenstein BA, Crawford ED, et al. Bilateral orchiectomy with or without flutamide for metastatic prostate cancer. *The New England journal of medicine* 1998; 339(15): 1036-42.
4. Boccardo F, Pace M, Rubagotti A, et al. Goserelin acetate with or without flutamide in the treatment of patients with locally advanced or metastatic prostate cancer. The Italian Prostatic Cancer Project (PONCAP) Study Group. *Eur J Cancer* 1993; 29a(8): 1088-93.
5. Janknegt RA, Abbou CC, Bartoletti R, et al. Orchiectomy and nilutamide or placebo as treatment of metastatic prostatic cancer in a multinational double-blind randomized trial. *J Urol* 1993; 149(1): 77-82; discussion 3.
6. Crawford ED, Eisenberger MA, McLeod DG, et al. A controlled trial of leuprolide with and without flutamide in prostatic carcinoma. *The New England journal of medicine* 1989; 321(7): 419-24.
7. Gillatt D. Antiandrogen treatments in locally advanced prostate cancer: are they all the same? *Journal of cancer research and clinical oncology* 2006; 132 Suppl 1: S17-26.
8. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet (London, England)* 2000; 355(9214): 1491-8.
9. Schmitt B, Bennett C, Seidenfeld J, et al., Maximal androgen blockade for advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD001526.
10. Ricci F, Buzzatti G, Rubagotti A, Boccardo F. Safety of antiandrogen therapy for treating prostate cancer. *Expert opinion on drug safety* 2014; 13(11): 1483-99.
11. Bayoumi AM, Brown AD, Garber AM. Cost-effectiveness of androgen suppression therapies in advanced prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92(21): 1731-9.
12. Akaza H, Hinotsu S, Usami M, et al. Combined androgen blockade with bicalutamide for advanced prostate cancer: long-term follow-up of a phase 3, double-blind, randomized study for survival. *Cancer* 2009; 115(15): 3437-45.
13. Caubet JF, Tosteson TD, Dong EW, et al. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: a meta-analysis of published randomized controlled trials using nonsteroidal antiandrogens. *Urology* 1997; 49(1): 71-8.
14. Samson DJ, Seidenfeld J, Schmitt B, et al. Systematic review and meta-analysis of monotherapy compared with combined androgen blockade for patients with advanced prostate carcinoma. *Cancer* 2002; 95(2): 361-76.
15. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, et al. Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2019 Jul 11;381(2):121-131

7.5.1.5 Inibitori del segnale del recettore androgenico (ARSI)

Questi farmaci sono stati inizialmente utilizzati (e vengono tutt'ora utilizzati) nel carcinoma prostatico resistente alla castrazione (vedi paragrafo 7.5.3). Attualmente l'impiego dei nuovi ARSI è stato proposto anche nei pazienti "hormone naive" sulla base dei risultati di studi tuttavia eterogenei che rendono controverso non tanto l'impiego in associazione fin da subito alla ADT, ma piuttosto il setting di pazienti in cui utilizzarli e il tipo di ARSI da preferire negli specifici subset, anche se una risposta a questo ultimo quesito potrebbe venire solo da studi di confronto "head to head" tra le diverse molecole (studi che sarà difficile vedere realizzati).

Quesito clinico N°7

Nei pazienti affetti da neoplasia prostatica ormonosensibile metastatica (M1), il trattamento con un ARSI (abiraterone, apalutamide, enzalutamide) in associazione alla terapia androgeno-soppressiva (ADT) è raccomandabile rispetto alla sola ADT, in termini di sopravvivenza globale (OS), tossicità e qualità di vita (QOL)?

La ricerca delle evidenze inerenti al quesito ha portato alla selezione di 12 voci bibliografiche (v. appendice 1)

Abiraterone

Abiraterone e prednisone (o prednisolone) è stato testato nel setting della malattia metastatica ormonosensibile con lo studio LATITUDE e lo studio STAMPEDE. Lo studio **LATITUDE**¹ è uno studio di fase III volto a valutare la superiorità di Abiraterone acetato + Prednisone in associazione alla ADT nei confronti della sola ADT, su un campione di 1.199 pazienti affetti da neoplasia prostatica metastatica alla diagnosi e quindi non sottoposti precedentemente ad alcun trattamento locale o sistemico. 597 pazienti sono stati assegnati al braccio di trattamento con Abiraterone acetato (1 g/die in associazione a Prednisone 5 mg/die) e ADT con LHRH analoghi, mentre 602 pazienti sono stati trattati con il solo LHRH analogo in associazione a placebo. Tutti i pazienti inclusi nello studio presentavano una malattia ad alto rischio, definita dalla presenza di almeno due tra i seguenti criteri: Gleason score ≥ 8 , almeno tre lesioni ossee, la presenza di metastasi viscerali misurabili. I due endpoint primari dello studio erano la OS e la sopravvivenza libera da progressione radiologica.

Ad un follow up mediano di 30.4 mesi, il rischio relativo di morte è stato del 38% più basso nei pazienti trattati con Abiraterone (HR 0.62; LC95%:0.51-0.76) rispetto ai pazienti del braccio placebo. Il tempo mediano di sopravvivenza libera da progressione è stato di 33 mesi nei pazienti trattati con Abiraterone e 14.8 mesi nei pazienti trattati con placebo (HR 0.47; LC 95%: 0.39-0.55). Tossicità di grado 3 e 4 sono state riportate nel 63% dei pazienti nel braccio di trattamento con Abiraterone e nel 48% di quelli nel gruppo placebo. In particolare nel gruppo di trattamento con Abiraterone è stata osservata una percentuale maggiore di tossicità di tipo mineralcorticoide: ipertensione di grado 3 e 4 è stata osservata nel 20% e nello 0% dei pazienti, rispettivamente (mentre nel gruppo placebo le percentuali osservate sono state pari al 10% e 0.2%); ipokaliemia nel 10% e nello 0.8% dei pazienti (mentre nel gruppo placebo le percentuali osservate sono state pari all' 1% e allo 0.2%).

In un successivo lavoro sono stati pubblicati i risultati finali di OS ad un follow up mediano di 51.8 mesi². Al momento dell'analisi finale, 72 pazienti avevano eseguito il crossover dal braccio di trattamento standard a quello con Abiraterone Acetato. La OS mediana si è mantenuta significativamente superiore nel braccio di trattamento con Abiraterone rispetto al controllo (53.3 mesi vs 36.5 mesi) con un HR pari a 0.66 (LC95%: 0.56-0.78). Così come evidenziato dai risultati dell'interim analisi, Abiraterone acetato ha dimostrato di essere significativamente superiore rispetto alla sola ADT relativamente a tutti gli endpoints secondari: tempo alla progressione del dolore, tempo alla comparsa di eventi scheletrici sintomatici, tempo all'avvio della chemioterapia, necessità di avviare successive terapie per la neoplasia prostatica, progressione del PSA e seconda PFS.

L'incidenza di eventi avversi totali è stata simile tra i due gruppi di trattamento (95% nei pazienti trattati con Abiraterone vs 93% dei pazienti trattati con placebo). Per quanto riguarda gli eventi avversi di Grado 3-4, sono risultati pari al 68% nei pazienti del braccio di trattamento con Abiraterone, 50% nei pazienti del braccio placebo e 19% nei pazienti che hanno eseguito il crossover (e che chiaramente sono stati esposti ad Abiraterone per un periodo più breve rispetto ai pazienti del braccio di trattamento sperimentale). Gli eventi avversi di Grado 3-4 più comuni sono stati: ipertensione arteriosa (21% vs 10% vs 4%) e ipokaliemia (12% vs 2% vs 3%) rispettivamente nei pazienti del braccio di trattamento con Abiraterone vs placebo vs i pazienti che hanno eseguito il crossover.

Son stati inoltre pubblicati i risultati in termini di QOL dei pazienti trattati all'interno dello studio³. Il tempo mediano al peggioramento dell'intensità del dolore valutato attraverso lo score BPI-SF non è stato raggiunto in nessuno dei due gruppi di pazienti; al 25° percentile è stato pari a 11.07 mesi nel braccio di trattamento con Abiraterone [LC95%: 9.23-18.43] rispetto a 5.62 mesi [LC 95% : 4.63-7.39] nel braccio trattato con ADT (HR 0.63; LC95%:0.52-0.77). Il tempo mediano al peggioramento dell'intensità della *fatigue* non è stato raggiunto nei due gruppi; al 25°percentile è stato pari a 18.4 mesi [LC95%:12.9-27.7] nel braccio di trattamento con Abiraterone rispetto a 6.5 mesi [LC95%: 5.6-9.2] nel braccio di trattamento ADT (HR 0.65 [LC95%:0.53-0.81]). Infine il tempo medio di deterioramento dello stato funzionale valutato attraverso i questionari FACT-P è stato pari a 12.9 mesi (LC95%: 9.0-16.6) nei pazienti trattati con Abiraterone rispetto a 8.3 mesi (LC95%: 7.4-11.1) nei pazienti trattati con sola ADT (HR 0.85 [LC:95%: 0.74-0.99]).

Lo studio **STAMPEDE**, è un trial con disegno randomizzato, a bracci multipli, che ha valutato nel tempo l'utilizzo di diversi trattamenti confrontati con la terapia standard costituita dalla sola ADT, in pazienti *hormone-naïve* con malattia localmente avanzata o metastatica, candidati a essere trattati per lungo tempo con ADT. Nel 2017 sono stati pubblicati i risultati dello studio volto a valutare la superiorità di Abiraterone acetato e Prednisolone in aggiunta alla ADT, rispetto alla sola ADT, su un campione di 1.917 pazienti, di cui 957 trattati con sola ADT e 960 con Abiraterone 1g/die e Prednisolone 5 mg/die in associazione ad ADT⁴. I pazienti arruolati presentavano i seguenti criteri di inclusione: neoplasia prostatica metastatica di nuova diagnosi, oppure metastasi linfonodali, o la presenza di una malattia localmente avanzata (con almeno due delle seguenti caratteristiche: stadio T3 o T4, Gleason score da 8 a 10, livello di PSA ≥ 40 ng/ml) oppure una malattia precedentemente trattata con chirurgia o radioterapia e ricaduta, con caratteristiche di alto rischio (PSA >4 ng/ml con un *doubling time* < 6 mesi, un PSA > 20 ng/ml, metastasi linfonodali o a distanza, < 12 mesi totali di trattamento con ADT con un intervallo > 12 mesi senza trattamento). Lo studio ha dimostrato un significativo vantaggio in termini di OS a favore del gruppo trattato con Abiraterone, dove la percentuale di sopravvivenza a 3 anni è stata pari all'83% rispetto al 76% osservato nel braccio con sola ADT (HR 0.63[LC 95%: 0.52-0.76]). Il vantaggio era ancora più significativo (HR 0.61[LC95%: 0.49 - 0.75]) nel sottogruppo di pazienti con malattia metastatica, essendo l'ordine di grandezza del tutto comparabile a quello osservato nel trial LATITUDE.

Gli eventi avversi di grado 3-5 si sono verificati nel 47% dei pazienti nel braccio di trattamento con Abiraterone e nel 33% dei pazienti trattati con sola ADT, e sono stati principalmente l'ipertensione, l'incremento dei valori delle transaminasi e disturbi respiratori.

Sono stati pubblicati i risultati della stratificazione a posteriori in alto e basso rischio (secondo i criteri utilizzati nello studio LATITUDE) dei pazienti inseriti nello studio STAMPEDE⁵. Questa analisi ha coinvolto 901 dei 990 pazienti M1 al momento della randomizzazione (ossia tutti i pazienti di cui erano disponibili i dati necessari alla stratificazione tra alto e basso rischio). Il beneficio terapeutico a favore di Abiraterone è stato evidenziato sia nei pazienti ad alto rischio (OS= HR 0.54 [LC95%: 0.41-0.70];) che nei pazienti a basso rischio (OS= HR 0.66[LC 95%: 0.44-0.98]). E' stata eseguita anche l'analisi stratificando i pazienti in funzione dei criteri CHAARTED (vedi paragrafo 7.5.1.6) e i risultati sono stati sostanzialmente sovrapponibili, dimostrando un beneficio statisticamente significativo in termini di OS sia nei pazienti con malattia "low volume" che "high volume".

Apalutamide

Apalutamide è stata utilizzata nello studio **TITAN**⁶, studio di fase III, randomizzato, in doppio cieco, volto a valutare l'efficacia di questo antiandrogeno di nuova generazione nei pazienti con malattia metastatica ormono-sensibile. I criteri di inclusione dello studio permettevano l'utilizzo precedente di Docetaxel (sommministrato per un massimo di 6 cicli e senza evidenza di progressione al termine del trattamento chemioterapico), il trattamento locale per la neoplasia prostatica completato da almeno un anno e l'utilizzo della ADT per un periodo non superiore ai 6 mesi per la malattia metastatica oppure inferiore o uguale a 3 anni nel caso di trattamento adiuvante.

Endpoint primari dello studio erano la rPFS e la OS. Endpoint secondari erano: il tempo all'utilizzo di una chemioterapia (nei pazienti non pre-trattati con Docetaxel), il tempo alla progressione del dolore, il tempo all'utilizzo cronico di oppioidi e il tempo a eventi scheletrici. I pazienti erano stratificati in base al valore del Gleason score, alla zona geografica di appartenenza, e all'utilizzo o meno del Docetaxel. Era stata inoltre predefinita l'analisi in base al volume di malattia, utilizzando come definizione di malattia ad alto volume quella adottata nello studio CHAARTED (presenza di metastasi viscerali e almeno una lesione ossea, oppure di almeno 4 lesioni ossee di cui almeno una al di fuori dello scheletro assile).

Lo studio ha randomizzato 1.052 pazienti al trattamento con Apalutamide in associazione ad ADT (525 pazienti) oppure placebo + ADT (527 pazienti). Ad un follow up mediano di 22.7 mesi, la percentuale di pazienti liberi da progressione radiologica è stato pari al 68.2% nel gruppo di trattamento con Apalutamide e al 47.5% nel gruppo placebo (HR 0.48 [LC95%: 0.39-0.60]). La OS è stata pari all'82.4% nel gruppo di trattamento con Apalutamide e 73.5% nel gruppo placebo (HR 0.67 [LC95%:0.51-0.89]). Dall'analisi dei sottogruppi nel forest plot si evidenzia la possibile assenza di effetto dall'aggiunta di Apalutamide in alcune situazioni cliniche: nei pazienti con malattia viscerale e ossea alla diagnosi, in quelli sottoposti a precedente trattamento con Docetaxel (che per altro rappresentavano poco più del 18% dell'intera popolazione arruolata), nei pazienti con età superiore a 65 anni, nei pazienti con valori di LDH sopra norma, nei pazienti

con basso volume di malattia e nei pazienti M0 alla diagnosi. Queste osservazioni dipendono probabilmente da diversi fattori: bassa numerosità del campione nei vari sottogruppi, ampio intervallo di confidenza e follow-up ancora relativamente breve a questa prima interim analisi.

Un vantaggio statisticamente significativo a favore del braccio di trattamento con Apalutamide è stato evidenziato relativamente a tutti gli endpoint secondari. Inoltre l'analisi della QOL attraverso il questionario FACT-P non ha dimostrato differenze tra i pazienti trattati con Apalutamide e quelli nel gruppo placebo.

Per quanto riguarda gli eventi avversi, la frequenza di eventi di Grado 3-4 è stata sostanzialmente simile nei due gruppi (42.2% nel braccio Apalutamide e 40.8% nel braccio placebo). L'evento avverso più frequente tra i pazienti trattati con Apalutamide è stato il rash cutaneo; c'è stato anche il riscontro di ipotiroidismo (6.5% nei pazienti trattati con Apalutamide vs 1.1% nei pazienti trattati con placebo).

Visto il significativo vantaggio di Apalutamide rispetto a placebo sulla base dell'analisi finale di rPFS e della prima interim analisi di OS, è stato raccomandato di interrompere la cecità dello studio e di permettere ai pazienti del braccio placebo di ricevere Apalutamide.

Recentemente sono stati pubblicati i risultati dell'analisi finale relativamente all'OS⁷, ad un follow-up mediano di 44 mesi e con il 39,5% dei pazienti del braccio placebo che avevano effettuato il cross-over ad Apalutamide. In questa analisi, nonostante la presenza di un cross-over rilevante, la riduzione del rischio di morte a favore di Apalutamide si è ulteriormente consolidato raggiungendo il 35% (HR 0.65[LC 95%:0.53-0.79]). Utilizzando l'IPCW per effettuare l'analisi aggiustata per il crossover, la riduzione del rischio di morte è arrivata al 48%. (HR 0.52 [95%CI 0.42-0.64]). L'analisi per sottogruppi ha confermato la possibile assenza di effetto dall'aggiunta di Apalutamide nelle situazioni cliniche già evidenziate nel primo report dello studio.

Il trattamento sperimentale è risultato inoltre significativamente migliore rispetto al trattamento standard anche in termini di seconda PFS e di tempo ad insorgenza della resistenza alla castrazione. La qualità di vita, valutata con il questionario *Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate* (FACT-P) si è mantenuta stabile per la durata dello studio in entrambi i bracci. Per quanto riguarda la tossicità di grado 3-4, il trattamento con Apalutamide ha determinato, rispetto a placebo, una maggiore incidenza di rash cutaneo (2,9% vs 0,6%), fratture (1,5% and 0,5%) ed episodi ischemici cardiaci (1,5% vs 0,7%): questi risultati sono stati ottenuti dopo aggiustamento per il tempo di esposizione al trattamento.

La qualità di vita e i *patient-reported outcomes* (PRO) sono stati oggetto di una pubblicazione specifica⁸. Essi sono stati valutati con il *Brief Pain Inventory Short Form* (BPI-SF), il *Brief Fatigue Inventory* (BFI), il *Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate* (FACT-P) e il questionario EuroQoL 5D a 5 livelli (EQ-5D-5L).

Non si sono registrate differenze tra i due gruppi di trattamento durante la terapia in termini di dolore e di *fatigue*. Il tempo mediano alla progressione dell'intensità del dolore è risultato di 19 mesi nel braccio sperimentale e di 12 mesi nel braccio di controllo ma la differenza non è risultata statisticamente significativa. Non si sono evidenziate differenze significative tra i due gruppi neanche nella scala di interferenza del dolore. L'analisi degli score delle scale FACT-P ed EQ-5D-5L ha dimostrato un mantenimento della QOL in entrambi i gruppi.

Enzalutamide

Enzalutamide è stata testata nella malattia metastatica sensibile alla castrazione nell'ambito degli studi ARCHES ed ENZAMET.

Nello studio **ARCHES**⁹, 1.150 pazienti affetti da malattia metastatica ormonosensibile sono stati randomizzati a ricevere, in associazione all'ADT, Enzalutamide (574 pazienti) o placebo (576). I pazienti erano stratificati in base al precedente utilizzo di Docetaxel e al volume di malattia, definendo come malattia ad alto volume secondo la definizione dello studio CHARTED che abbiamo già visto. Endpoint primario dello studio era la rPFS, mentre endpoint secondari erano il tempo alla progressione del PSA, le risposte radiologica e biochimica, il tempo alla comparsa della resistenza alla castrazione e la OS. Altri endpoint secondari erano rappresentati dal tempo al primo evento scheletrico sintomatico, i *patient-reported outcomes* (PRO), il tempo al deterioramento della QOL e il tempo alla progressione del dolore. I primi risultati pubblicati si riferiscono all'analisi finale di rPFS e all'interim analisi della OS. I risultati dello studio hanno evidenziato un vantaggio statisticamente significativo a favore di Enzalutamide rispetto al placebo in termini di rPFS (HR 0.39[LC 95%: 0.30-0.50]). Questo vantaggio è presente in pressoché tutti i sottogruppi, indipendentemente dal volume di malattia e dal precedente utilizzo di Docetaxel. I dati di OS erano ancora

immaturi al tempo di questa pubblicazione. Tuttavia al recente congresso ESMO 2021 sono stati presentati i risultati finali di sopravvivenza (Armstrong et al. Abstract #LBA25) che dimostrano il raggiungimento della significatività anche relativamente a questo end-point (HR 0.66[LC95%: 0,53-0.81]). Questi ultimi dati non sono stati ancora pubblicati in extenso, ma confermano la superiorità della combinazione Enzalutamide + ADT relativamente ad entrambi gli end-point primari. La frequenza di eventi avversi di grado ≥ 3 è risultata comparabile nei due gruppi (24.3% nel braccio di trattamento Enzalutamide+ADT vs 25.6% nel braccio ADT + placebo). Nel gruppo di pazienti trattati con Enzalutamide si è registrata una percentuale maggiore di ipertensione di grado ≥ 3 rispetto a quelli del braccio di controllo (3.3% vs 2.1%), di disturbi cognitivi di grado ≥ 3 (0.7% vs 0%), di perdita di coscienza di grado ≥ 3 (1% vs 0.2%).

E' stata inoltre pubblicata un'analisi dello studio ARCHES relativamente all'efficacia dell'Enzalutamide in base alle caratteristiche di diffusione della malattia¹¹. I risultati hanno messo in evidenza un vantaggio a favore del trattamento sperimentale in presenza di metastasi ossee e/o linfonodali ma non in presenza di metastasi viscerali.

Dello studio ARCHES sono stati pubblicati anche i risultati relativi ai PRO, al tempo al deterioramento della QOL e al dolore¹². La valutazione è stata fatta tramite l'*European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Prostate 25 (QLQ-PR25)*, il *Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate (FACT-P)*, il *Brief Pain Inventory Short Form* e l'*EuroQoL 5-Dimensions, 5-Levels (EQ-5D-5 L)*. Non è stata riportata alcuna differenza statisticamente significativa in termini di tempo al primo peggioramento clinicamente significativo (TTFD) né di tempo al primo peggioramento clinicamente significativo confermato (TTFC) della QOL; analoghi risultati sono stati riportati valutando gli score del QLQ-PR25 e del FACT-P. Enzalutamide è stata inoltre in grado di determinare un ritardo rispetto al primo peggioramento clinicamente significativo del dolore ai livelli maggiori, alla gravità del dolore e agli score della scala EQ-5D5 L.

Lo studio **ENZAMET**¹², è uno studio di fase III, multicentrico, in cui pazienti affetti da neoplasia prostatica metastatica ormonosensibile sono stati randomizzati a ricevere Enzalutamide o un antiandrogeno non steroideo di prima generazione (Bicalutamide, Flutamide, Nilutamide) sempre in aggiunta a terapia androgeno-soppressiva (ADT), che doveva essere iniziata entro 12 settimane prima della randomizzazione; era inoltre permesso un precedente trattamento con ADT se questo era stato sospeso almeno un anno prima della randomizzazione, così come l'utilizzo di Docetaxel e un precedente trattamento locale. I pazienti sono stati stratificati in base all'utilizzo o meno della chemioterapia, all'utilizzo di trattamenti anti-riassorbitivi dell'osso e al volume di malattia definito come "alto volume" in presenza di metastasi viscerali oppure di almeno 4 metastasi ossee, di cui una al di fuori dello scheletro assile e della pelvi. L'endpoint primario dello studio era l'OS, mentre gli endpoint secondari erano la PFS (definita come progressione biochimica e clinica) e la valutazione degli eventi avversi.

Nello studio sono stati randomizzati 1.125 pazienti che hanno ricevuto Enzalutamide (N=536) o il trattamento con la combinazione includente antiandrogeni di prima generazione (N=562). Al momento dell'interim analisi per la OS, sono state osservate 102 morti nel gruppo Enzalutamide e 143 nel gruppo di terapia standard, con un HR pari a 0.67 [LC95%: 0.52-0.86;] a favore dei pazienti trattati con Enzalutamide. Un vantaggio statisticamente significativo a favore del braccio con Enzalutamide è stato osservato anche per gli endpoint secondari. Dall'analisi dei sottogruppi nel forest plot si evidenzia la possibile assenza di effetto dall'aggiunta di Enzalutamide in alcune situazioni cliniche: nei pazienti che utilizzavano farmaci anti-riassorbitivi dell'osso, quelli con Gleason score ≤ 7 , età <70 anni, con metastasi viscerali e che avevano ricevuto un pregresso trattamento locale. Gli autori sottolineano che probabilmente questi risultati sono dovuti alla precocità dell'analisi in termini di OS e al numero limitato di pazienti (e quindi di eventi) in questi sottogruppi. In effetti, si può rilevare che, invece, in termini di progressione clinica, il vantaggio a favore del braccio Enzalutamide appare evidente in tutti i sottogruppi.

Per quanto riguarda gli eventi avversi, nei pazienti trattati con Enzalutamide è stato osservato un maggior numero di crisi convulsive (7 vs 0) e una maggiore incidenza di *fatigue* (465 vs 363 pazienti). Inoltre considerando i pazienti che avevano ricevuto anche Docetaxel, c'è stata una maggiore incidenza di neuropatia periferica di grado 2 nel braccio con Enzalutamide rispetto al braccio di controllo (9% vs 3%) (su questo potrebbe aver inciso il trattamento chemioterapico).

Una pubblicazione specifica ha riportato i risultati dello studio ENZAMET nei pazienti con metastasi metacrone¹³, in cui è stata confermata una riduzione del rischio del 44 % ma con intervalli di confidenza che si estendono oltre l'unità (HR 0.56[LC 95%: 0.29-1.06]). Nella stessa pubblicazione è stata fatta anche una analisi in base al volume di malattia evidenziando una riduzione del rischio del 21% nei pazienti “*high volume*” (HR 0.79[LC95%:0.58-1.08]) e del 55% in quelli “*low volume*” (HR 0.45[LC95% 0.24-0.83]).

Bilancio tra benefici e danni

L'analisi beneficio/danno depone a favore dell'uso dell'aggiunta di un ARSI rispetto alla sola ADT. In tutti gli studi esaminati il trattamento combinato ARSI+ADT si è dimostrato superiore ad ADT relativamente a tutti gli end-points. Il beneficio sembra indipendente dalle caratteristiche di carico/rischio di malattia e dal timing di comparsa delle metastasi (specie negli studi con Apalutamide ed Enzalutamide). Con l'aggiunta di ARSI la qualità di vita è migliorata o mantenuta con un profilo di tossicità cumulativa non molto diverso rispetto al braccio basato sulla sola ADT.

Qualità delle prove

Gli studi analizzati sono tutti randomizzati e non presentano bias significativi, se non nel caso delle analisi di sottogruppo non predefinite non oggetto di stratificazione, che nel caso fossero ritenute essenziali per la proposta terapeutica condurrebbero a un *downgrade* di 1 livello per *selection bias*.

Esistono inoltre delle differenze importanti relativamente alle caratteristiche dei pazienti arruolati, tali da comportare un *downgrade* di 1 livello per *indirectness*. Innanzitutto, lo studio STAMPEDE prende in considerazione anche pazienti non metastatici: il vantaggio osservato nel braccio di trattamento con Abiraterone è presente sia sulla totalità dei pazienti e ancora più significativamente nei pazienti M1. La popolazione inserita nello studio LATITUDE invece era caratterizzata da una malattia definita ad alto rischio, mentre in tutti gli altri studi i pazienti non erano selezionati per rischio di malattia.

Un altro aspetto relativo alle differenze delle popolazioni selezionate è relativo al timing di comparsa delle metastasi. Infatti, lo studio LATITUDE ha arruolato solo pazienti metastatici “*de novo*” mentre tutti gli altri studi hanno arruolato sia pazienti ricaduti che metastatici *de novo*.

Altre differenze riguardano il possibile trattamento con Docetaxel precedente o concomitante alla somministrazione con ARSI. Negli studi con Abiraterone, condotti meno recentemente, i pazienti erano naive a qualsiasi tipo di terapia sistemica (fatta salva la terapia con ADT che poteva essere avviata poche settimane prima dell'inizio della terapia con Abiraterone). Nello studio TITAN e nello studio ARCHES i pazienti potevano aver ricevuto 6 cicli di Docetaxel per malattia metastatica sensibile alla castrazione prima dell'inclusione negli studi, mentre nello studio ENZAMET i pazienti potevano ricevere chemioterapia anche concomitante al trattamento con Enzalutamide.

Certezza globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Moderata	Nei pazienti affetti da neoplasia prostatica ormonosensibile metastatica (M1) dovrebbe essere presa in considerazione la possibilità di associare un trattamento con un ARSI alla terapia androgeno-deprivativa <i>upfront</i> .	Forte a Favore
COI: i Membri del Panel non dichiarano conflitti di interesse in atto per il presente quesito		

NB: Il trattamento con ARSI ha ricevuto l'approvazione della FDA. In Italia questi farmaci hanno ricevuto l'indicazione in scheda tecnica AIFA per il trattamento del carcinoma prostatico metastatico ormonosensibile ad alto rischio e di nuova diagnosi (Abiraterone Acetato) e per il trattamento del carcinoma prostatico metastatico ormonosensibile (Apalutamide ed Enzalutamide) ma non sono ancora ammessi al rimborso.

Bibliografia quesito N°7

1. Fizazi K, Tran N, Fein L, et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *New Engl J Med* 2017; 377(4): 352-60.
2. Fizazi K, Tran N, Fein L, et al. Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019 May;20(5):686-700.
3. Chi KN, Protheroe A, Rodríguez-Antolín A, et al. Patient-reported outcomes following abiraterone acetate plus prednisone added to androgen deprivation therapy in patients with newly diagnosed metastatic castration-naive prostate cancer (LATITUDE): an international, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018 Feb;19(2):194-206.
4. James ND, de Bono JS, Spears MR, et al. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. *N Engl J Med.* 2017 Jul 27;377(4):338-351.
5. Hoyle AP, Ali A, James ND, et al. Abiraterone in "High-" and "Low-risk" Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2019 Dec;76(6):719-728.
6. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, et al. Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2019 Jul 4;381(1):13-24.
7. Chi KN, Chowdhury S, Bjartell A, et al. Apalutamide in Patients With Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer: Final Survival Analysis of the Randomized, Double-Blind, Phase III TITAN Study *J Clin Oncol* 2021 Apr 29; doi: 10.1200/JCO.20.03488. Online ahead of print.
8. Agarwal N, McQuarrie K, Bjartell A, et al. Health-related quality of life after apalutamide treatment in patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer (TITAN): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2019; 20(11):1518-1530.
9. Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, et al. ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *J Clin Oncol.* 2019;37(32):2974-2986.
10. Stenzl A, Dunshee C, De Giorgi U, et al. Effect of Enzalutamide plus Androgen Deprivation Therapy on Health-related Quality of Life in Patients with Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: An Analysis of the ARCHES Randomised, Placebo-controlled, Phase 3 Study. *Eur Urol.* 2020 Oct;78(4):603-614.
11. Armstrong AJ, Shore ND, Szmulewitz RZ, et al. Efficacy of Enzalutamide plus Androgen Deprivation Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer by Pattern of Metastatic Spread: ARCHES Post Hoc Analyses. *J Urol.* 2021;205(5):1361-1371.
12. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, et al. Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2019 Jul 11;381(2):121-131.

7.5.1.6. Chemioterapia

Il carcinoma prostatico è stato ritenuto a lungo una neoplasia poco chemio-sensibile. Concetto superato all'inizio degli anni 2000, quando alcuni studi controllati hanno dimostrato l'efficacia del Docetaxel nei pazienti affetti da malattia resistente alla castrazione. Recentemente l'efficacia di Docetaxel è stata testata anche nella malattia "hormone-naive" in combinazione alla ADT, con risultati in parte contrastanti ma che sembrano indicare la possibilità di ottenere un beneficio significativo soprattutto nei pazienti con malattia più estesa e prognosi peggiore.

QUESITO Clinico N° 8

Nei pazienti con neoplasia prostatica ormonosensibile metastatica (M1) alla diagnosi *high volume* (HV) secondo i criteri CHAARTED, che non abbiano controindicazioni alla chemioterapia, il trattamento

con Docetaxel in associazione alla terapia androgeno-soppressiva (ADT) è raccomandabile rispetto alla sola ADT, in termini di sopravvivenza globale (OS), tossicità e qualità della vita (QOL)?

La ricerca delle evidenze inerenti al quesito ha portato alla selezione di 9 voci bibliografiche (v. appendice 1)

Lo studio **GETUG-AFU-15** pubblicato nel 2013¹ è uno studio randomizzato volto a verificare la superiorità di Docetaxel in associazione alla ADT (orchiectomia o LH-RH analoghi, +/- antiandrogeni non steroidei) nei confronti della sola ADT, è stato condotto su un campione di 385 pazienti affetti da neoplasia prostatica metastatica ormono-sensibile. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere un trattamento androgeno-deprivativo (LH-RH analogo o orchiectomia più o meno antiandrogeni non steroidei) ovvero la stessa terapia in combinazione con Docetaxel (75mg/mq q21) fino ad un massimo di 9 cicli. A un follow-up di 83.9 mesi, nel gruppo di pazienti con malattia HV la OS mediana osservata è stata di 39.8 mesi con il trattamento combinato rispetto ai 35.1 mesi con la sola ormonoterapia (HR 0.78 [LC95% 0.56-1.09])².

Gli effetti collaterali principali osservati nel braccio di combinazione sono stati la neutropenia febbrile nel 7.9% dei pazienti, la neuropatia G3-G4 nell'1.6% e la *fatigue* G3-G4 nel 6.9%. E' stata anche pubblicata una analisi post hoc con il metodo Q-TWiST (*Quality-adjusted Time Without Symptoms of disease and Toxicity of treatment*)³. I risultati hanno messo in evidenza un vantaggio dell'aggiunta di Docetaxel nei pazienti HV utilizzando un valore soglia di utilità pari a 0.35 nel periodo di progressione, mentre nessuna differenza è stata evidenziata tra i due bracci di trattamento indipendentemente dai valori soglia di utilità utilizzati.

Lo studio **ECOG 3805** (denominato anche **CHAARTED**), pubblicato nel 2015⁴, è uno studio di fase III, randomizzato, volto a verificare la superiorità di Docetaxel in associazione alla ADT nei confronti della sola ADT su un campione di 790 pazienti affetti da neoplasia prostatica metastatica ormono-sensibile.

Ad un follow-up mediano di 53.7 mesi, nei pazienti HV (definiti tali per la presenza di almeno 4 metastasi ossee di cui almeno una al di fuori dello scheletro assile oppure per la presenza di metastasi viscerali) è stato osservato un beneficio assoluto in termini di OS mediana pari a 16.8 mesi nel braccio di trattamento combinato rispetto alla sola ADT (OS mediana: 51.2 vs 34.4 mesi; HR 0.63 [LC95%: 0.50-0.79]). Per contro nei pazienti con malattia *low volume* (LV), a un follow-up mediano di 53.8 mesi, non è stato osservato alcun vantaggio dall'aggiunta del Docetaxel (OS mediana 63.5 mesi nel braccio di chemio-ormonoterapia Vs non ancora stimabile nel braccio di sola terapia ormonale; HR 1.04 [LC95%: 0.70-1.55])⁵.

I punteggi relativi ai questionari di valutazione della QOL sono risultati inizialmente (3 mesi) a sfavore di Docetaxel, per poi risultare più favorevoli rispetto al braccio di controllo a lungo termine (12 mesi)⁶.

Per quanto riguarda la tossicità del trattamento chemioterapico, gli effetti collaterali prevalentemente correlati sono stati la neutropenia febbrile, la neuropatia e la *fatigue*. In particolare il tasso di neutropenia febbrile è stato pari al 6%, quello di neuropatia G3-G4 è stato pari al 1% e la *fatigue* G3-G4 è stata osservata in una percentuale pari al 4%⁵.

Sono stati anche pubblicati i risultati di un'analisi combinata degli studi CHAARTED e GETUG-AFU-15, la quale ha evidenziato una significativa eterogeneità nell'effetto della terapia combinata tra i sottogruppi HV e LV ($p = 0.017$), con stime di HR di 0.68 [LC95%: 0.56 – 0.82] nei pazienti HV e di 1.03 [LC95% :0.77-1.38] nei pazienti LV⁷.

Lo studio **STAMPEDE** è uno studio *multi-arm, multi-stage* i cui criteri di inclusione e le finalità sono stati descritti precedentemente (vedi quesito 7). I risultati di questo studio, relativamente ai bracci con Docetaxel sono stati pubblicati nel 2016⁸. A un follow-up mediano di 42 mesi, il vantaggio in OS osservato per Docetaxel nei pazienti M1 era di 15 mesi (60 vs 45 mesi: HR 0.76 [LC95%: 0.62–0.92]).

Un'analisi *post-hoc* volta a valutare l'impatto del volume di malattia nei pazienti M1 ad un follow-up più lungo⁹ è stata possibile nel 76% dei pazienti metastatici (830/1086), ossia in quei pazienti dei quali erano disponibili i dati inerenti le scintigrafie ossee. La durata mediana del follow-up è stata pari a 78.2 mesi (IQR 62.9-96.3). Non è stata evidenziata interazione tra effetto del trattamento e volume di malattia (*interaction p* = 0.827), con HR 0.81 [LC95%: 0.64-1.02] nel sottogruppo con malattia HV e HR 0.76 [LC95%: 0.54-1.07] nel sottogruppo con malattia LV.

La percentuale di pazienti che ha riportato una tossicità di grado ≥ 3 è stata maggiore nei gruppi trattati con Docetaxel (Docetaxel+ADT [52%] rispetto a ADT [32%]). Questa differenza è stata osservata in particolare nei primi sei mesi di trattamento, e, pertanto, può essere ragionevolmente associata soprattutto al trattamento

chemioterapico. È stata osservata una morte per neutropenia febbrile, probabilmente associata al trattamento sperimentale.

Un'analisi combinata dei tre studi precedentemente descritti (2.262 pazienti), pubblicata da **Tucci**¹⁰ nel 2016, ha infine confermato il vantaggio globale (pazienti HV + LV) dell'associazione con Docetaxel (HR 0.73 [LC95%: 0.60-0.90]), con una non significativa eterogeneità tra i tre studi. Analoghi risultati sono stati ottenuti da un'altra meta-analisi che aveva preso in considerazione anche l'uso di acido zoledronico in aggiunta a docetaxel e ADT¹¹.

Bilancio tra benefici e danni

Per quanto riguarda gli outcome di beneficio:

- La OS è risultata significativamente incrementata in due degli studi considerati (CHAARTED e STAMPEDE) che sono anche quelli che hanno coinvolto una popolazione più ampia e che sono a minore rischio di bias.
- La OS è risultata significativamente incrementata nei pazienti con malattia HV sia nello studio CHAARTED che nell'analisi dei dati aggregati dello studio CHAARTED e dello studio GETUG-AFU-15. Nell'analisi retrospettiva dello studio STAMPEDE non è stata evidenziata interazione tra effetto del trattamento chemioterapico e volume di malattia.

Per quanto riguarda gli outcome di danno

- Il braccio di pazienti trattati con Docetaxel ha dimostrato una riduzione della QOL nei primi 3 mesi di trattamento, che non è stata invece osservata nei pazienti trattati con sola ADT. A 12 mesi, tuttavia, la QOL era migliore nei pazienti trattati con Docetaxel.
- La percentuale di pazienti che ha riportato una tossicità di grado ≥ 3 è stata maggiore nei gruppi trattati con Docetaxel (Docetaxel+ADT [52%] rispetto a ADT [32%]). Questa differenza è stata osservata in particolare nei primi sei mesi di trattamento

In conclusione l'aggiunta di Docetaxel all'ormonoterapia standard è esitata in un'importante (e mai prima d'ora osservata) riduzione del rischio di decesso (quasi il 30% nei tre studi globalmente considerati); l'entità del beneficio è ancora maggiore (quasi il 40% di riduzione del rischio di decesso) nei pazienti con malattia HV. L'entità del beneficio osservato è quindi tale da rendere accettabile il rischio di tossicità.

Nei pazienti LV il rapporto è meno favorevole e l'impiego del Docetaxel dovrebbe essere valutato con maggiore ponderatezza.

Qualità delle prove

Riguardo alla certezza delle prove relative all'outcome OS nel sottogruppo HV (popolazione oggetto del quesito clinico), si è ritenuto di riferire la qualità dell'evidenza al solo studio CHAARTED (l'unico dei tre studi stratificato per volume di malattia), utilizzando le informazioni degli studi GETUG 15 e STAMPEDE (gravati da *selection bias* e imprecisione della stima) e dell'analisi combinata di Tucci (gravata da *indirectness* di popolazione) solo come confermatore dell'effetto positivo di Docetaxel su tale parametro. La qualità delle evidenze relative agli outcome di QOL e tollerabilità (riferite all'intera popolazione trattata) è stata invece valutata in tutti gli studi considerati.

Per quanto sopra, in assenza di elevato rischio di bias nella valutazione della OS nello studio CHAARTED, la qualità dell'evidenza è da considerarsi **moderata**, come effetto di un *downgrade* di 1 livello per *performance bias* nella valutazione della QOL e delle reazioni avverse, legato al disegno in aperto degli studi considerati; non si ritiene infine di operare un ulteriore *downgrade* per *indirectness* di popolazione in quanto è plausibile che QOL e tollerabilità non siano influenzate in maniera importante dal volume di malattia.

Certezza globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Moderata	Nei pazienti con neoplasia prostatica ormonosensibile, metastatica alla diagnosi (M1), high volume secondo i criteri CHAARTED, e che non abbiano controindicazioni alla chemioterapia, l'associazione up-front di docetaxel (6 cicli) alla ADT dovrebbe essere presa in considerazione.	Forte a Favore
COI: i Membri del Panel non dichiarano conflitti di interesse in atto per il presente quesito		

NB Nei pazienti low-volume il rapporto tra benefici e danni è meno favorevole e quindi questa opzione terapeutica rimane una possibilità da considerare prudentemente dopo rigorosa selezione dei pazienti. In entrambi i casi il rapporto benefici/danni va condiviso con i pazienti dopo una attenta valutazione multi-specialistica.

Bibliografia inerente al quesito N°8

1. Gravis G, Fizazi K, Joly F, et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013 Feb;14(2):149-58.
2. Gravis G, Boher JM, Joly F, et al. Androgen Deprivation Therapy (ADT) Plus Docetaxel Versus ADT Alone in Metastatic Non castrate Prostate Cancer: Impact of Metastatic Burden and Long-term Survival Analysis of the Randomized Phase 3 GETUG-AFU15 Trial. *Eur Urol.* 2016 Aug;70(2):256-62.
3. Marino P, Sfumato P, Joly F, et al. Q-TWiST analysis of patients with metastatic castrate naïve prostate cancer treated by androgen deprivation therapy with or without docetaxel in the randomised phase III GETUG-AFU 15 trial. *Eur J Cancer.* 2017;84:27-33.
4. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *The New England journal of medicine* 2015; 373(8): 737-46.
5. Kyriakopoulos CE, Chen YH, Carducci MA, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: Long-Term Survival Analysis of the Randomized Phase III E3805 CHAARTED Trial. *J Clin Oncol.* 2018 Apr 10;36(11):1080-1087.
6. Morgans AK, Chen YH, Sweeney CJ, et al. Quality of Life During Treatment With Chemohormonal Therapy: Analysis of E3805 Chemohormonal Androgen Ablation Randomized Trial in Prostate Cancer. *J Clin Oncol.* 2018 Apr 10;36(11):1088-1095.
7. Gravis G, Boher JM, Chen YH, et al. Burden of Metastatic Castrate Naïve Prostate Cancer Patients, to Identify Men More Likely to Benefit from Early Docetaxel: Further Analyses of CHAARTED and GETUG-AFU15 Studies. *Eur Urol.* 2018 Jun;73(6):847-855.
8. James ND, Sydes MR, Clarke NW, 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 (London, England)* 2016; 387(10024): 1163-77.
9. Clarke NW, Ali A, Ingleby FC, et al. Addition of docetaxel to hormonal therapy in low- and high-burden metastatic hormone sensitive prostate cancer: long-term survival results from the STAMPEDE trial. *Ann Oncol.* 2019 Dec 1;30(12):1992-2003. doi: 10.1093/annonc/mdz396.
10. Tucci M, Bertaglia V, Vignani F, et al. Addition of Docetaxel to Androgen Deprivation Therapy for Patients with Hormone-sensitive Metastatic Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol.* 2016 Apr;69(4):563-573.

7.5.1.6 Trattamenti combinati: doppietta o tripletta?

E' questo un nuovo capitolo molto promettente del trattamento up-front dei pazienti "hormone naive" M1, al quale qui accenniamo per dovere di informazione, anche perché sono ad ora disponibili solo i risultati di uno studio controllato presentati a due importanti congressi oncologici del 2021 (ASCO ed ESMO) ma non ancora pubblicati in extenso su riviste che prevedono una revisione esterna da parte di esperti. **I risultati sono promettenti, ma non tali da consentire di generare raccomandazioni o ipotizzare l'uso di una tripletta nella pratica comune** anche perché Abiraterone acetato non ha ancora ricevuto l'autorizzazione da parte degli Enti preposti e non è disponibile in Italia per questa indicazione. Lo studio **PEACE 1** è uno studio di fase III con disegno fattoriale 2x2 che ha randomizzato pazienti M1 "hormone naive" diagnosticati "de novo" a ricevere o il trattamento standard di cura con ADT +docetaxel (296 pazienti) o il trattamento standard + Abiraterone acetato con prednisone (n 292) o il trattamento standard + RT (n 293) o il trattamento standard + Abiraterone acetato e prednisone +RT (n 292). L'analisi 2X2 consente di valutare l'efficacia dell'aggiunta di Abiraterone Acetato e prednisone al trattamento standard con ADT e docetaxel (+/- RT) ovvero dell'aggiunta della RT. al trattamento standard +/- Abiraterone e prednisone utilizzando la stessa popolazione di pazienti.

Ad ASCO ed ESMO 2021 sono stati presentati i dati relativi al confronto terapia standard con ADT e docetaxel versus terapia standard con ADT, docetaxel + Abiraterone e prednisone (Fizazi K et al JCO, May 20, 2021,39,15, suppl; Fizazi K et al. ESMO 2021, Ab LBA5-PR). L'aggiunta dell'Abiraterone ha prodotto una riduzione del 50% del rischio di progressione radiologica (rPFS) rispetto alla doppietta con ADT + docetaxel essendo il vantaggio più evidente per i pazienti *high volume* (HR 0.47 LC95%: 0.36-0.60; p<0.0001). All'analisi presentata all'ESMO era inoltre evidente un vantaggio della tripletta anche in termini di OS, anche in questo caso più evidente nei pazienti *high volume* (HR: 0.75;LC95%0.59-0.95), mentre la significatività non era ancora stata raggiunta nei pazienti *low-volume*. La tripletta è risultata ben tollerata: nessuna differenza negli eventi avversi gravi (neutropenia e neutropenia febbrile) tra doppietta e tripletta (come era da aspettarsi visto che queste tossicità sono legate all'impiego del docetaxel) ma una maggiore tossicità a livello epatico e CV (ipertensione) che sono collegabili all'utilizzo dell'Abiraterone. Nel braccio con Abiraterone si sono inoltre osservati più decessi correlati al trattamento (7 vs 3). Questo studio non è esente da potenziali critiche, a cominciare dal fatto che è discutibile che la combinazione di ADT e docetaxel (il braccio di controllo per tutti i confronti) rappresenti lo standard per tutti i pazienti, per esempio anche per quelli *low-volume*. Bisogna inoltre attendere una valutazione più matura, comprendente anche i risultati dell'altro confronto, anche per potere valutare meglio le possibili interazioni tra i vari trattamenti. Non c'è dubbio tuttavia che lo studio PEACE faccia prevedere la possibilità di intensificare ulteriormente il trattamento almeno in alcuni gruppi selezionati di pazienti, utilizzando una tripletta di farmaci .

7.5.1.7. Terapie loco-regionali (chirurgia, radioterapia)

Poiché negli ultimi anni si è assistito ad un progressivo aumento della speranza di vita dei pazienti metastatici "hormone-naive", in virtù della maggiore efficacia delle terapie farmacologiche disponibili, della ridotta morbilità e della possibilità di impiegare sin dall'inizio combinazioni basate sull'uso di diverse terapie ormonali e/o di ormonoterapia e chemioterapia, è via via aumentato l'interesse verso l'associazione di terapie sistemiche di prima linea e terapie loco-regionali, nell'intento di garantire comunque un miglior controllo locale della malattia e di impattare ulteriormente sulla speranza di vita. **Queste strategie innovative tendono a ribaltare il tradizionale approccio per il quale in presenza di metastasi i trattamenti locali non avrebbero un ruolo: infatti si è sempre pensato che essi non possono contribuire a cambiare la storia naturale della malattia causando tossicità acute e sequele importanti.** Il razionale è basato sulle nuove teorie di diffusione del tumore prostatico: la neoplasia primaria, lasciata in loco, potrebbe nel tempo sviluppare cloni sempre più maligni in grado di alimentare la diffusione a distanza e l'aggressività della malattia¹. Si ipotizza anche che, la prostata lasciata in loco o la loggia prostatica (nei pazienti inizialmente prostatectomizzati e poi ricaduti a distanza), possano essere sede del "re-seeding" di cloni fenotipicamente più maligni, provenienti da localizzazioni a distanza. Infine, il trattamento del tumore primario pur in presenza delle metastasi a distanza potrebbe avere un effetto di tipo immunomodulante, specie dopo radioterapia².

7.5.1.7.1 Chirurgia: prostatectomia citoriduttiva

Il ruolo della prostatectomia citoriduttiva nel carcinoma prostatico sensibile alla castrazione (mCSPC) non è stato ad oggi adeguatamente indagato. Dati retrospettivi ottenuti dai database americani SEER-Medicare e dal National Cancer Data Base sembrano indicare che la prostatectomia radicale possa conferire un vantaggio significativo in sopravvivenza in questo setting di pazienti e che nei pazienti sottoposti a trattamento locale la chirurgia sia superiore alla radioterapia.³⁻⁵ I pazienti con tumori a basso grado, con minore estensione locale di malattia, con minore volume di malattia metastatica e quelli in migliori condizioni generali sembrano beneficiare maggiormente di questo approccio^{4,5}. Ovviamente ci troviamo di fronte a studi di popolazione con evidenti limiti legati alla loro natura retrospettiva e ai bias di selezione.

In uno studio caso-controllo prospettico pubblicato nel 2017, **Steuber et al.** hanno comparato gli outcome di 43 pazienti M1 con basso volume di malattia (1-3 lesioni ossee) sottoposti a prostatectomia radicale con quelli di 40 pazienti che sono stati sottoposti a sola terapia sistemica⁶. Non è stato evidenziato alcun vantaggio in termini di OS o di “castration-resistant free survival” ma nei pazienti prostatectomizzati si sono verificate meno complicanze loco-regionali.

Nello studio prospettico **LoMP**, 17 pazienti asintomatici affetti da carcinoma prostatico ormonosensibile in fase metastatica sono stati sottoposti a prostatectomia citoriduttiva, mentre 23 pazienti ineleggibili alla chirurgia o che l’hanno rifiutata sono stati avviati alla terapia standard⁷. Nei pazienti prostatectomizzati la OS, la risposta biochimica e il tempo a fallimento della terapia androgeno-deprivativa erano maggiori rispetto al braccio di controllo. Tuttavia, i pazienti nel braccio sperimentale erano mediamente più giovani, avevano un PSA alla diagnosi più basso e una minore estensione locale di malattia. Anche questi studi, i cui risultati sono peraltro contraddittori, presentano evidenti bias di selezione e sono pertanto inaffidabili.

Questi e altri studi sono stati oggetto di numerose *review*⁷⁻¹¹. Al di là delle differenze metodologiche (solo alcune sono revisioni sistematiche della letteratura) **tutte le review concludono sulla impossibilità di stabilire i vantaggi della prostatectomia nei pazienti M1, se non forse in termini di controllo locale della malattia, e sono concordi sulla necessità di attendere i risultati degli studi randomizzati in corso e di quelli che verranno implementati in futuro, sulla base di criteri di selezione più stringenti.**

In conclusione, la qualità molto bassa delle evidenze e la contraddittorietà dei risultati riportati in letteratura non consentono di generare raccomandazioni, per cui nella pratica clinica i pazienti M1 non sono comunemente avviati a prostatectomia.

7.5.1.7.2 Radioterapia

Sebbene anche nel caso della radioterapia siano disponibili prevalentemente studi di popolazione e casistiche retrospettive (alcuni che comprendono casistiche miste con pazienti sottoposti a chirurgia o a radioterapia), sono disponibili anche i dati di studi prospettici randomizzati.

Per quanto concerne gli studi di popolazione, lo studio retrospettivo pubblicato da **Rhustoven et al** nel 2016¹ è basato sui dati del SEER- USA; sono stati analizzati i dati di 8.185 pazienti con diagnosi di carcinoma della prostata metastatico all’esordio tra il 2004 ed il 2010. Di questi 7.811 non avevano ricevuto alcun trattamento citoriduttivo sulla prostata, mentre 245 erano stati trattati con prostatectomia radicale e 129 con brachiterapia. La sopravvivenza globale a 5 anni nel gruppo dei pazienti non sottoposti a trattamento citoriduttivo è stata del 22.5%, contro il 67.4% dei pazienti sottoposti a prostatectomia radicale ed il 52.6% dei pazienti sottoposti a brachiterapia (p<0.001).

Anche lo studio pubblicato da **Satkunasinam** nel 2015², ha analizzato i dati del database SEER-Medicare, identificando in tale database 4.069 pazienti di età > 66 anni con diagnosi di adenocarcinoma della prostata metastatico de novo. Di questi, 47 sono stati sottoposti a prostatectomia radicale, 107 a radioterapia conformazionale e 88 a radioterapia ad intensità modulata (IMRT), mentre i restanti 3.827 non hanno ricevuto terapie locali. Tutti hanno ricevuto una ADT. Ad un follow-up mediano di 20 mesi è stata evidenziata una riduzione della mortalità cancro specifica del 62% nel gruppo sottoposto a IMRT e del 52% nel gruppo sottoposto a prostatectomia radicale ma nessun effetto del trattamento nel gruppo di pazienti sottoposti a radioterapia conformazionale.

Lo studio pubblicato da **Culp et al** nel 2014³, è uno studio retrospettivo sui dati dei pazienti con diagnosi di carcinoma prostatico metastatico all’esordio, inseriti nel National Cancer Database (NCDB) USA, che ha valutato la differenza in termini di OS tra i pazienti trattati con sola ADT e quelli sottoposti ad ADT e

radioterapia a fasci esterni a scopo citoriduttivo. In questo studio sono stati valutati i dati di 6.382 pazienti, diagnosticati tra il 2004 ed il 2012, dei quali 5.844 avevano ricevuto la sola ADT e 538 erano stati trattati con ADT e RT. In questo studio l'endpoint primario era la sopravvivenza globale. Nel gruppo ADT più RT, l'OS mediana è stata di 53 mesi, contro 39 mesi nel gruppo di sola ADT (HR: 0.56 [LC95%:0.50-0.64] $p < 0.001$). All'analisi multivariata, la radioterapia è risultata essere un fattore associato positivamente con la sopravvivenza (HR: 0.62, [LC95% 0.55-0.70] $p < 0.001$). All'analisi per sottogruppi, fattori associati con un maggior beneficio dalla combinazione ADT e RT sono risultati essere: il Gleason score ≤ 8 ed una dose di radioterapia > 65 Gy.

Lo studio pubblicato da **Loppenberg** et al. nel 2017⁴ è uno studio retrospettivo anch'esso basato sui dati NCDB; sono stati analizzati i dati di 6.051 pazienti diagnosticati con un carcinoma prostatico metastatico all'esordio, tra il 2004 ed il 2013, tutti avviati a ADT. Di questi 5.224 non hanno ricevuto alcun trattamento locale, mentre 622 (10.3%) sono stati sottoposti a prostatectomia radicale, 153 (2.5%) a radioterapia conformazionale (dose mediana: 63 Gy) e 52 (0.9%) sono stati sottoposti a IMRT (dose mediana 76Gy). A 5 anni è stata riscontrata una OS del 45.7% nei pazienti sottoposti a trattamento locale, contro il 17.1% negli altri pazienti. Inoltre va sottolineato che all'analisi multivariata, la prostatectomia radicale e la IMRT, ma non la radioterapia conformazionale (HR 1.04, $p=0.67$), sono risultate associate ad una riduzione significativa del rischio di morte (HR 0.51 e 0.47 rispettivamente, $p < 0.001$).

Anche lo studio pubblicato da **Parikh** et al⁵ nel 2017 è uno studio basato sui dati del NCDB-USA; questo studio ha dimostrato un vantaggio significativo a favore dei pazienti trattati con chirurgia o radioterapia rispetto ai pazienti che non hanno ricevuto alcun tipo di terapia locale. La sopravvivenza a 5 anni è risultata pari al 45.7% nel gruppo che ha ricevuto anche un trattamento locale vs il 17.1% del gruppo trattato solo con terapia ormonale. In questo studio non si è evidenziata alcuna differenza tra la riduzione del rischio di morte osservato nei pazienti trattati con prostatectomia radicale (HR:0.51, [LC95%:0.45-0.59]) e quello osservato nei pazienti trattati con IMRT (HR:0.47[LC95%:0.31-0.72]). Valgono tuttavia per questo studio le limitazioni che caratterizzano anche gli studi precedenti.

Tutti questi studi sono, infatti viziati da numerosi bias, tra i quali principalmente quelli di selezione (essendo evidente che sono stati avviati a trattamenti locali pazienti più giovani, in migliori condizioni generali e probabilmente con un minore carico tumorale a livello delle metastasi a distanza). Tutti gli studi hanno poi incluso popolazioni molto eterogenee, nell'ambito delle quali i pazienti trattati anche localmente rappresentavano una minima parte dei pazienti identificati nella coorte selezionata.

Per questo motivo si è ritenuto di non potere tenere conto di questi studi per rispondere al quesito clinico a seguire.

Bibliografia

1. Rusthoven CG, Jones BL, Flaig TW, et al. Improved Survival With Prostate Radiation in Addition to Androgen Deprivation Therapy for Men With Newly Diagnosed Metastatic Prostate Cancer. *J Clin Oncol* 2016; 34(24):2835-42.
2. Satkunavivam, R.; Kim, A. E.; Desai, M. et al Radical Prostatectomy or External Beam Radiation Therapy vs No Local Therapy for Survival Benefit in Metastatic Prostate Cancer: A SEER-Medicare Analysis. *The Journal of urology* 2015, 194, (2), 378-85.
3. Culp SH, Schellhammer PF, Williams MB. Might men diagnosed with metastatic prostate cancer benefit from definitive treatment of the primary tumor? A SEER-based study. *Eur Urol* 2014; 65(6): 1058-66.
4. Loppenberg, B.; Dalela, D.; Karabon, P. et al, The Impact of Local Treatment on Overall Survival in Patients with Metastatic Prostate Cancer on Diagnosis: A National Cancer Data Base Analysis. *Eur Urol* 2017, 72, (1), 14-19.
5. Parikh RR, Byun J, Goyal S, et al.. Local Therapy Improves Overall Survival in Patients With Newly Diagnosed Metastatic Prostate Cancer. *Prostate* 2017; 77(6): 559-7

QUESITO Clinico N°9

Nei pazienti affetti da carcinoma prostatico metastatico all'esordio con basso numero di metastasi (malattia oligo-metastatica o *low volume* secondo i criteri CHAARTED) l'aggiunta della radioterapia

sul volume prostatico alla terapia androgeno soppressiva (ADT) è raccomandabile in alternativa alla sola ADT in termini di mortalità globale, mortalità cancro specifica e tossicità?

La ricerca delle evidenze inerenti al quesito ha portato alla selezione di 3 voci bibliografiche (v. appendice 1).

La revisione sistematica con meta-analisi (**STOPCAP**) pubblicata da **Burdett S** et al nel 2019¹, ha valutato la superiorità dell'associazione della RT prostatica alla ADT rispetto alla sola ADT nei pazienti affetti da malattia metastatica alla diagnosi in fase di ormono-sensibilità. Gli Autori hanno identificato 3 studi: lo studio **STAMPEDE** e lo studio **HORRAD** e lo studio **PEACE-1** (studio che all'epoca della metanalisi era ancora ongoing e i dati non stati utilizzati per l'analisi : vedi anche paragrafo 7.5.1.6).

Dei 2.360 pazienti ne sono stati valutati 2126 (1694 reclutati nello **STAMPEDE** e 432 nel trial **HORRAD**) con un follow-up di almeno 3 anni; gli autori hanno ritenuto che il numero dei pazienti inseriti fosse sufficiente per rilevare una differenza del 5-10% sulla sopravvivenza (OS).

I risultati su tutti i pazienti inclusi hanno dimostrato che l'aggiunta della RT prostatica alla ADT non ha determinato un incremento della OS rispetto alla sola ADT (HR 0.92, LC95%: 0.81-1.04). Tuttavia, in una analisi di sottogruppo si è osservato che l'effetto della RT sulla prostata nei pazienti con malattia metastatica alla diagnosi varia a seconda del numero di metastasi ossee, con un beneficio in OS osservato nei pazienti con meno di 5 metastasi ossee (HR 0.73, LC95%:0.58-0.92) che si traduce in un incremento assoluto del 7% (LC95%: 2%-11%) di sopravvivenza a 3 anni (dal 70% al 77%) rispetto ai pazienti trattati con la sola ADT.

I dati dello studio **STAMPEDE** pubblicati da Parker nel 2018 (il disegno di questo trial è stato già più volte precedentemente descritto) riguardavano i pazienti che ricevevano, oltre all'ADT (terapia del braccio standard), radioterapia sulla prostata secondo due diverse schedule scelte anche queste in maniera randomizzata (terapia del braccio sperimentale)².

Due analisi di sottogruppo pre-specified ma non pre-pianificate andavano a valutare l'effetto dell'aggiunta della radioterapia in base al carico tumorale iniziale e al tipo di schedula radioterapica adottata. Il carico tumorale è stato definito in base ai criteri adottati nello studio **CHAARTED** (vedi paragrafo 7.5.1.3).

Nei pazienti con neoplasia *low volume* (che rappresentavano circa il 40% del totale dei pazienti), il trattamento con radioterapia ha prodotto una riduzione del rischio di morte del 32% (HR: 0.68, LC95%:0.52-0.90). E' confermata inoltre la mancanza di beneficio nei pazienti con elevato carico metastatico (HR: 1.07 [LC95% 0.90-1.28]). Analoghi *trend* sono stati evidenziati anche in relazione alla mortalità cancro-specifica.

La radioterapia è risultata ben tollerata; infatti, la percentuale di effetti collaterali a livello locale è stata pari al 42% nel gruppo di controllo vs 44% nel gruppo radioterapia. Gli eventi avversi sono stati graduati secondo la scala RTOG. L'incidenza di eventi avversi di grado 3-4 è stata complessivamente molto bassa in entrambi i bracci (1% nel braccio di controllo vs 4% nel braccio radioterapia). Considerando anche gli effetti collaterali associati all'uso della terapia ormonale, la percentuale di eventi avversi di grado 3 (CTCAE) è stata 38% nel gruppo di controllo e 39% nel gruppo radioterapia.

Lo studio **HORRAD** è uno studio multicentrico pubblicato nel 2018 da **Boeve** et al.³ che ha arruolato 432 pazienti affetti da neoplasia prostatica metastatica *de novo*. Oltre alla presenza di metastasi ossee, i pazienti dovevano avere anche un livello di PSA pari o superiore a 20 ng/ml. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere un analogo dell'LH-RH (più antiandrogeno per le prime 4 settimane) in combinazione o meno ad un trattamento radiante sulla prostata. In un'analisi per sottogruppi, il dato della OS appare più favorevole nei pazienti con meno di 5 metastasi ossee (HR: 0.68 [LC95%: 0.42-1.10]) anche se la differenza non è statisticamente significativa. La pubblicazione non riporta dati relativi alla tossicità del trattamento nelle due braccia.

Bilancio tra benefici e danni

A fronte di un vantaggio in OS non pienamente quantificabile, dato l'ampio intervallo di confidenza osservato nel dato meta analitico, è comunque da rilevare che complessivamente non si è evidenziata una differenza significativa nell'incidenza degli eventi avversi, i quali in maggior misura sono risultati correlati all'uso della terapia ormonale. La tollerabilità della radioterapia è risultata complessivamente buona e l'incidenza di eventi avversi è comparabile rispetto al braccio di controllo.

Si può quindi ragionevolmente concludere che i benefici offerti dalla aggiunta della radioterapia sul volume prostatico alla terapia androgeno soppressiva siano prevalenti rispetto ai danni.

Qualità delle prove

La certezza delle prove è da considerarsi **Molto Bassa**, come effetto di un *downgrade* di 1 livello per elevato rischio di *selection bias* (sottogruppo in esame non definito da randomizzazione stratificata), da un ulteriore *downgrade* di 1 livello per imprecisione della stima di OS (LC95% coerenti con interpretazioni cliniche di segno opposto), e di un terzo *downgrade* di 1 livello per alto rischio di *performance bias* legato al disegno in aperto degli studi considerati.

Certeza globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Molto Bassa	Nei pazienti affetti da carcinoma prostatico metastatico all'esordio con basso numero di metastasi (malattia oligo-metastatica o low volume secondo i criteri CHARTED) l'aggiunta della radioterapia sul volume prostatico alla terapia androgeno soppressiva (ADT) può essere presa in considerazione.	Condizionata a Favore
COI: i Membri del Panel non dichiarano conflitti di interesse in atto per il presente quesito		

Bibliografia inerente al quesito N°9

1. Burdett S, Boevé LM, Ingleby FC, et al. Prostate Radiotherapy for Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: A STPCAP Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol*. 2019 Jul;76(1):115-124.
2. Parker CC, James ND, Brawley CD, et al. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet (London, England)* 2018.
3. Boeve LMS, Hulshof M, Vis A N, et al. Effect on Survival of Androgen Deprivation Therapy Alone Compared to Androgen Deprivation Therapy Combined with Concurrent Radiation Therapy to the Prostate in Patients with Primary Bone Metastatic Prostate Cancer in a Prospective Randomised Clinical Trial: Data from the HORRAD Trial. *Eur Urol* 2018.

7.5.2 Terapia della malattia oligometastatica

La malattia oligometastatica è stata definita come presenza di ≤ 3 metastasi nella maggior parte degli studi, anche se di fatto non esiste accordo su questa definizione^{1,2}.

Nei pazienti con tale situazione clinica può essere preso in considerazione un approccio di tipo multimodale per il trattamento delle metastasi. Recentemente è andata via via aumentando l'attenzione ad approcci basati sul trattamento esclusivo delle metastasi, basandosi sul razionale che la malattia oligometastatica possa in realtà rappresentare un'entità biologicamente diversa rispetto alla malattia plurimetastatica. Già nel 1995 Hellman³ aveva infatti ipotizzato che le cellule che danno origine alle oligometastasi abbiano un potenziale biologico diverso, non avendo ancora acquisito un pieno potenziale metastatico. Sembrerebbe infatti che in questi casi la nicchia metastatica non sia ancora completamente preparata⁴. Queste considerazioni suggeriscono la possibilità che la malattia oligometastatica sia ancora suscettibile di un trattamento locale con fini di radicalità.

Le evidenze su cui si basa questa ipotesi sono tuttavia limitate a revisioni e metanalisi di studi non controllati e sui risultati di piccoli studi randomizzati di fase II, come tali non in grado di generare conclusioni affidabili.

Chalkidou et al⁵ hanno recentemente riportato i risultati di uno studio prospettico sul ruolo della RT in pazienti oligometastatici. Sono stati reclutati 1.422 pazienti di cui il 28,6 % erano affetti da tumore prostatico. Il 75,6 % presentava una singola lesione, il 31,3 % presentava interessamento linfonodale e il 71,1% aveva un WHO performance score di 1. I pazienti venivano avviati a RT stereotassica con dose compresa tra 24 Gy -60 Gy suddivisa in 3 o 8 frazioni. Dopo un follow up mediano di 13 mesi la OS era 92,3 % e 79,2% a 1 e 2 anni rispettivamente. In particolare la OS a 2 anni nei pazienti affetti da carcinoma prostatico era 94.6% (LC95% 90.4-97.0). Sulla base dei risultati di questo studio, il trattamento radiante dei pazienti oligometastatici è stato riconosciuto dal Sistema Sanitario Inglese come una delle opzioni terapeutiche disponibili. Nel 2021 **Leher et al**⁶ hanno pubblicato i risultati di una *review* sistematica e di una metanalisi di 21 studi comprendente 943 pazienti trattati con radioterapia per 1290 sedi metastatiche. Le sedi del tumore primitivo erano nel 22,9% la prostata seguita da colon-retto 16,6%, mammella 13,1% e polmone 12,8% . A un anno il controllo locale era 94,7%, la OS 85,4% e la PFS 51,4%.

Nel 2020 è stata inoltre pubblicata una *review* e meta-analisi sul ruolo della RT stereotassica includente esclusivamente pazienti con metastasi metacrone da carcinoma prostatico⁷. L'obiettivo primario era il controllo locale. *End-point* secondari erano la sopravvivenza libera da terapia ormonale (ADTFS), la sopravvivenza libera da ricaduta biochimica (bCFS) e la sopravvivenza libera da progressione (PFS).

Sono stati individuati 356 abstracts e 10 studi, tra cui solo 2 studi prospettici di fase II per un totale di 653 pazienti e incluse nello studio 1.111 lesioni metastatiche. Il numero delle metastasi era ≤ 5 . Il 64% dei pazienti presentava un massimo di 3 sedi metastatiche e il 92,4% era stato stadiato con Pet-TC colina. La mediana della ADTFS era 24,7 mesi (range 20,1-29,2). A due anni la bCFS, la PFS e la ADTFS erano 33%, 39% e 52% rispettivamente.

Sempre nel 2021 è stata infine pubblicata su *Radiation Oncology* una *review* che ha preso in analisi 56 studi pubblicati dal 2012 al 2020. Il maggior numero degli studi era rappresentato da studi retrospettivi con un follow-up mediano tra 6 e 70 mesi e nessuna definizione precisa e coerente di oligometastasi. I risultati evidenziano che il trattamento delle metastasi produce tassi di controllo locale variabili dal 77% al 100% con una percentuale piccola, ma rilevante, di pazienti senza progressione di malattia dopo 2 anni⁸.

Lo studio **STOMP** è stato il primo trial prospettico controllato a suggerire un'efficacia della terapia diretta sulle metastasi nei pazienti con mCSPC oligometastatico⁹. Si tratta di uno studio di fase 2 multicentrico nel quale sono stati arruolati 62 pazienti asintomatici con malattia oligometastatica ormono-sensibile, in ricaduta biochimica dopo trattamento primario e ≤ 3 lesioni metastatiche extracraniche. I pazienti sono stati randomizzati a sorveglianza oppure a ricevere terapia diretta sulle metastasi, con chirurgia o radioterapia stereotassica. L'endpoint primario era il tempo mediano ad avvio di ADT. A un follow-up mediano di 3 anni, il tempo mediano all'avvio di ADT è stato di 13 mesi nel gruppo della sorveglianza e di 21 mesi nel gruppo sperimentale (HR: 0.60 [LC80%: 0.40-0.90]).

Nello studio **ORIOLE**, che ha un disegno simile a quello dello studio STOMP¹⁰, sono stati arruolati 54 pazienti, randomizzati a sorveglianza oppure a radioterapia stereotassica con rapporto di randomizzazione 2:1. L'endpoint primario era il tasso di progressione (definita come progressione biochimica e/o radiologica e/o sintomatica, l'inizio dell'ADT o la morte) a 6 mesi. I risultati sono stati chiaramente a favore del trattamento radiante con il 19% dei pazienti sottoposti al trattamento che a 6 mesi erano in progressione rispetto al 61% dei pazienti che erano stati sottoposti all'osservazione ($p = 0.005$). Rispetto allo studio STOMP l'endpoint è certamente più robusto, ma rimangono i limiti legati al piccolo numero di pazienti arruolati. In ogni caso, lo studio conferma la sicurezza e fattibilità di questo approccio che deve essere validato da più ampi studi prospettici. **Un punto di discussione comune a questi due studi è se il tempo a terapia androgeno-deprivativa sia un end-point di rilevanza clinica adeguata e in qualche modo etico nei pazienti oligometastatici che comunque presentano altri fattori di rischio (per esempio un DT del PSA inferiore ai 3 o 6 mesi)**.¹¹ Inoltre, ancorchè i dati di tossicità legati all'uso della RT diretta sulle metastasi siano complessivamente rassicuranti, non mancano tuttavia alcune perplessità sui possibili effetti a lungo termine.

Pertanto pur in presenza di un solido razionale e di risultati preliminari quantomeno incoraggianti, il trattamento elettivo locale delle metastasi nei pazienti oligometastatici deve ancora considerarsi sperimentale, ancorchè possa essere preso in considerazione in singoli pazienti, dopo una attenta valutazione interdisciplinare, in attesa che studi di fase III prospettici e randomizzati siano in grado di dimostrare con certezza la superiorità (o quantomeno la non inferiorità) di questo approccio rispetto a

quello che è attualmente l'approccio consigliato nei pazienti metastatici low-volume in fase di ormonosensibilità (vedi in particolare quesito clinico N°9).

Bibliografia

1. Fraser, M.; Koontz, B.; Emmenegger, U et al ; What Is Oligometastatic Prostate Cancer? European urology focus 2019, 5, (2), 159-161.
2. Foster, C. C.; Weichselbaum, R. R.; Pitroda, S. P., Oligometastatic prostate cancer: Reality or figment of imagination? Cancer 2019, 125, (3), 340-352.
3. Hellman S, Weichselbaum R R. Oligometastases J Clin Oncol. 1995 Jan;13(1):8-10. doi: 10.1200/JCO.1995.13.1.8.
4. Celia-Terrassa T, Kang Y. Metastatic niche functions and therapeutic opportunities. Nat Cell Biol, 2018, 20, 868-877
5. Chalkidou A, Macmillan T, Grzeda MT et al , Stereotactic ablative body radiotherapy in patients with oligometastatic cancers: a prospective, registry-based, single-arm, observational, evaluation study . Lancet Oncol; 2021, 22: 98–106
6. Lehrer E J, Singh R, Wang M, et al. Safety and Survival Rates Associated With Ablative Stereotactic Radiotherapy for Patients With Oligometastatic Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Oncol.;7(1):92-106,2021
7. Yan M, Moideen N, Freitas Bratti V and De Moraes F Y. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) in metachronous oligometastatic prostate cancer: a systematic review and meta-analysis on the current prospective evidence. Br J Radiol 2020, 93: 20200496
8. Rogowski P, Roach M , Schmidt-Hegemann NS, et al. Radiotherapy of oligometastatic prostate cancer: a systematic review. Radiat Oncol, 2021 16:50
9. Ost, P.; Reynders, D.; Decaestecker, K.; et al, Surveillance or Metastasis-Directed Therapy for Oligometastatic Prostate Cancer Recurrence: A Prospective, Randomized, Multicenter Phase II Trial. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2018, 36, (5), 446-453.
10. Phillips, R.; Shi, W.Y; Deek, M. et al, Outcomes of Observation vs Stereotactic Ablative Radiation for Oligometastatic Prostate Cancer The ORIOLE Phase 2 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncology 2020, 6, (5):650-659
11. Cattrini, C.; Zanardi, E.; Boccardo, F., Androgen-Deprivation Therapy Is More Than Palliation in Oligometastatic Prostate Cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2018, 36, (22), 2350.

7.5.3. Terapia della malattia resistente alla castrazione metastatica (mCRPC)

7.5.3.1. Premesse

La definizione di malattia resistente alla castrazione (CRPC) si applica a un gruppo di **pazienti piuttosto eterogeneo, sia dal punto di vista clinico che biologico, che sono in progressione dopo un trattamento di prima linea con ADT, purchè sia presente una condizione di soppressione gonadica “ottimale” (testosteronemia ≤ 0.5 ng/ml)¹.**

E' indispensabile che l'ADT in corso sia adeguata e che venga assunta regolarmente dal paziente: in caso contrario, l'ADT dovrebbe essere opportunamente adeguata per valutare se effettivamente la malattia sia giunta ad uno stato di resistenza alla castrazione. La maggior parte dei pazienti trattati con LH-RH agonisti o antagonisti raggiungono valori sierici di testosterone inferiori a quelli di castrazione (≤ 0.5 ng/ml). Tuttavia il 13-38% dei pazienti non raggiunge questo valore soglia, né, tantomeno, livelli ≤ 0.2 ng/ml, ritenuti da alcuni più consoni ai livelli di castrazione; inoltre nel 2-13% dei pazienti in terapia con LH-RH agonisti è possibile osservare picchi di testosteronemia durante il trattamento a lungo termine oltre al picco iniziale tipico delle prime 3-4 settimane di trattamento²⁻⁵.

Pertanto, i livelli di testosterone sierico devono essere valutati per confermare lo stato di effettiva resistenza alla castrazione nei pazienti nei quali si evidenzia un aumento del PSA e/o segni clinici di progressione in corso di ADT.

Qualora i livelli di testosterone si dimostrino superiori alla soglia di 0,5 ng/ml, è comunemente accettato l'atteggiamento di adeguare l'ADT: 1) sostituendo l'analogo LH-RH , considerando che la farmacocinetica e la farmacodinamica dei diversi preparati a disposizione può variare in funzione oltre che del principio attivo,

anche delle diverse formulazioni, dosaggi e vie di somministrazione; 2) passando a LH-RH antagonista (considerando la diversa farmacodinamica e l'effetto immediato e costante della soppressione dei livelli di testosterone e delle gonadotropine indotto dagli antagonisti rispetto agli LH-RH agonisti); 3) sottoponendo il paziente a castrazione chirurgica (soprattutto nei casi non complianti al trattamento farmacologico). Solo i pazienti che continuano a progredire dopo l'adeguamento della terapia androgeno-deprivativa possono essere considerati "resistenti alla castrazione".

Ciò premesso, il mantenimento di una soppressione androgenica adeguata è indicato anche nei pazienti che diventano resistenti alla castrazione: anche nei pazienti CRPC il recettore per gli androgeni (AR) mantiene infatti un ruolo di driver della progressione neoplastica. Va in ogni caso ricordato che tutti i trattamenti approvati per il trattamento dei pazienti CRPC richiedono il mantenimento della soppressione androgenica.

Possiamo considerare due diverse condizioni: i pazienti CRPC M0 (vedi paragrafo 7.3.1.4) e i pazienti CRPC M1 (mCRPC). In quest'ultima condizione, la progressione di malattia in corso di ADT viene attualmente definita secondo i criteri suggeriti dal Prostate Cancer Working Group (PCWG) 3⁶.

Si stima che al momento del riscontro di CRPC, più dell'80% dei casi abbia già metastasi ossee⁶ e che dei pazienti non metastatici alla diagnosi, circa un terzo sia destinato a sviluppare metastasi nei successivi 2 anni¹.

Benché questi dati di prevalenza siano da considerare con cautela, i dati di letteratura confermano che il paziente affetto da mCRPC ha una prognosi infausta, con una sopravvivenza mediana attesa che, fino a pochi anni fa, era di circa 14 mesi¹. Parametri prognostici indipendenti storicamente validati sono: il performance status, i valori basali di emoglobina, i livelli circolanti di LDH, fosfatasi alcalina e PSA nonché il Gleason score alla diagnosi^{7,8}.

Negli ultimi anni, le opzioni terapeutiche disponibili per questo setting di malattia sono considerevolmente aumentate e includono chemioterapici (Docetaxel, Cabazitaxel), nuove terapie ormonali (Abiraterone, Enzalutamide, Inibitori di PARP), radio-composti (Radium-223, Lutezio-167 PSMA) e terapie immunologiche (Sipuleucel- Inibitori di immuno-check-point), anche se non tutte queste opzioni hanno ricevuto l'indicazione e sono disponibili in Italia

Bibliografia

1. Kirby M, Hirst C, Crawford ED. Characterising the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review. *Int J Clin Pract* 2011; 65(11): 1180-92.
2. Tombal B, Berges R. Corrigendum to: "How good do current LHRH agonists control testosterone? Can this be improved with Eligard®?" [*Eur Urol Suppl* 4/8 (2005) 30-6]. *Eur Urol* 2006; 49(5): 937
3. Morote J, Orsola A, Planas J, et al. Redefining clinically significant castration levels in patients with prostate cancer receiving continuous androgen deprivation therapy. *J Urol* 2007; 178(4 Pt 1): 1290-5.
4. Yri OE, Bjoro T, Fossa SD. Failure to achieve castration levels in patients using leuprolide acetate in locally advanced prostate cancer. *Eur Urol* 2006; 49(1): 54-8.
5. Shayegan B, Pouliot F, So A, et al., Testosterone monitoring for men with advanced prostate cancer: Review of current practices and a survey of Canadian physicians. *Canadian Urological Association journal = Journal de l'Association des urologues du Canada* 2017; 11(6): 204-9.
6. Scher HI, Morris MJ, Stadler WM, et al. Trial Design and Objectives for Castration-Resistant Prostate Cancer: Updated Recommendations From the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3. *J Clin Oncol* 2016; 34(12): 1402-18.
7. Berry WR, Laszlo J, Cox E, et al., Prognostic factors in metastatic and hormonally unresponsive carcinoma of the prostate. *Cancer* 1979; 44(2): 763-75.
8. Halabi S, Small EJ, Kantoff PW, et al. Prognostic model for predicting survival in men with hormone-refractory metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21(7): 1232-7.

7.5.3.2. mCRPC: Terapia di prima linea

Fino a pochi anni orsono, i pazienti che progredivano in corso di ADT venivano sottoposti ad ulteriori manipolazioni ormonali sulla base della dimostrata esistenza di mutazioni a carico di AR responsabili di una resistenza selettiva ai farmaci utilizzati in prima istanza¹⁻³. In particolare i pazienti che progredivano durante

trattamento con LH-RH analogo venivano indirizzati a terapia aggiuntiva con un antiandrogeno non steroideo; quelli che progredivano dopo monoterapia con antiandrogeni venivano assegnati a terapia aggiuntiva con LH-RH analogo; quelli inizialmente trattati con BAT venivano sottoposti alla sospensione dell'antiandrogeno non steroideo. Tale manovra terapeutica induce, infatti, una risposta (*withdrawal response*), anche se in genere limitata alla riduzione dei valori di PSA e di breve durata, nel 15-35% dei pazienti.

Questa sequenza, sebbene sia ancora seguita da parte di alcuni specialisti, dovrebbe essere riservata a casi selezionati. Visti i risultati molto deludenti delle manipolazioni ormonali successive alla prima, questi pazienti, che, di fatto, vanno considerati CRPC, dovrebbero essere avviati a terapia con ARSI (androgen-receptor signaling inhibitor) o con Docetaxel.

Gli ARSI, cioè i farmaci ormonali di nuova generazione (Abiraterone, Enzalutamide), di cui si è già parlato nel paragrafo 7.5.1, sono stati inizialmente testati a fallimento di una terapia di prima linea con Docetaxel, che per anni ha rappresentato il trattamento di prima linea standard; solo successivamente sono stati testati in prima linea.

Lo studio **COU-AA-302**⁴ è uno studio di fase III di confronto tra Abiraterone e prednisone versus placebo e prednisone, in cui sono stati arruolati 1.088 pazienti con mCRPC, asintomatici o pauci-sintomatici e senza metastasi viscerali. Lo studio aveva come endpoint primari l'OS e la rPFS. Abiraterone ha prodotto un incremento significativo della rPFS (16.5 mesi vs 8.3 mesi; HR 0.53, [LC95%:0.45-0.62; p<0.001]) e della OS (34.7 mesi vs 30.3 mesi, HR 0.81 [LC95%: 0.70-0.93]; p=0.003). Il vantaggio in OS si è confermato a un follow-up mediano di 49.2 mesi:34.3 vs 30.7 mesi (HR 0.81, LC95 % :0.70-0.93 p = 0.003)⁵.

Lo studio di fase III **PREVAIL**⁶, che ha arruolato 1.717 pazienti affetti da mCRPC, aveva lo stesso disegno e gli stessi endpoint primari dello studio precedente, mentre per quanto concerne i criteri di inclusione consentiva anche di arruolare pazienti con metastasi viscerali. I pazienti erano randomizzati a ricevere Enzalutamide, 160 mg/die oppure placebo. L'OS e la rPFS erano gli endpoint primari. Il trial è stato interrotto dopo che un'analisi ad interim, condotta dopo i primi 540 decessi, aveva mostrato una percentuale di rPFS a 12 mesi del 65% nei pazienti trattati con Enzalutamide, rispetto al 14% osservato nei pazienti trattati con placebo, con una riduzione dell'81% del rischio di progressione radiologica (HR 0.29; LC95%: 0.15-0.23; p <0.001). In totale, 626 pazienti (72%) nel gruppo Enzalutamide e 532 pazienti (63%) nel gruppo placebo, erano vivi al momento dell'analisi, con una riduzione del 29% del rischio di morte (HR 0.71, LC95%:0.60-0.94; p <0.001). Anche in questo caso, dati più recenti⁷, successivi alla chiusura dello studio per manifesta superiorità e al crossover dal gruppo placebo al trattamento con Enzalutamide, confermano il vantaggio in termini di OS (35.3 mesi vs 31,3; HR 0.77, LC95%:0.67-0.88; p = 0.0002) e di rPFS (20 mesi contro 5.3; HR 0.32, LC95%:0.28-0.37; p < 0.0001).

Nella pratica clinica Abiraterone ed Enzalutamide sono valide opzioni terapeutiche per i pazienti non candidabili in prima istanza a chemioterapia⁴⁻⁷. Non essendo disponibili studi di confronto diretto, non è possibile definire quale dei due farmaci vada preferito all'altro. Sono pertanto importanti, ai fini decisionali, le caratteristiche della malattia, la presenza o meno di sintomi e di metastasi viscerali, il profilo di tossicità in base anche alle eventuali comorbidità del paziente (un'anamnesi positiva per episodi comiziali potrebbe controindicare l'uso di Enzalutamide facendo preferire Abiraterone, mentre quest'ultimo, che necessita della co-somministrazione di prednisone, potrebbe essere meno indicato nei pazienti diabetici, ipertesi o con severe comorbidità cardiologiche). Vanno, inoltre, valutate le possibili interazioni farmacologiche degli ARSI con gli altri farmaci eventualmente assunti dai pazienti ⁷.

Per quanto riguarda l'uso della chemioterapia, è necessario ricordare che non esistono studi di confronto diretto tra Docetaxel e le altre opzioni terapeutiche attualmente disponibili come terapia di prima linea nel trattamento del mCRPC. È importante comunque sottolineare come Docetaxel sia stato il primo chemioterapico ad incrementare in maniera statisticamente significativa la sopravvivenza globale nei pazienti affetti da mCRPC.

Lo studio **TAX 327**, pubblicato nel 2004 da Tannock⁹, è uno studio di fase III condotto su 1006 pazienti, affetti da carcinoma della prostata resistente alla castrazione con metastasi a livello osseo, viscerale e/o linfonodale, randomizzati a ricevere Docetaxel con due schedule differenti (75 mg/m² trisettimanale o 30 mg/m² settimanale) entrambe in associazione a prednisone (10 mg/die), o Mitoxantrone (12 mg/m² trisettimanale) più prednisone (10 mg die). Nel confronto tra i pazienti trattati con Docetaxel rispetto ai

pazienti trattati con Mitoxantrone si è osservato un vantaggio significativo in OS con la schedula trisettimanale rispetto al Mitoxantrone (HR 0.76 [LC95% : 0.62-0.94] p=0.009), ma non con la schedula settimanale (HR 0.91 [LC95%: 0.75-1.11; p=0.36]). Il beneficio è stato evidente sia nei pazienti asintomatici che in quelli sintomatici. Dal punto di vista della tossicità, l'incidenza di neutropenia di grado 3-4 è risultata pari al 32% nel gruppo Docetaxel trisettimanale, 22% nel gruppo Mitoxantrone e 5% nel gruppo Docetaxel settimanale; in ogni caso, infrequente è stata l'incidenza di neutropenia febbrile (3% nel gruppo Docetaxel trisettimanale, 2% nel gruppo Mitoxantrone, 0% nel gruppo Docetaxel settimanale).

Lo studio **SWOG 99-16**¹⁰, condotto su 770 pazienti mCRPC con localizzazioni a livello osseo, viscerale e/o linfonodale, è uno studio randomizzato di fase III che ha confrontato in termini di OS l'efficacia del trattamento con Docetaxel (ad un dosaggio iniziale di 60 mg/m² q21, incrementabile a 70 mg/m² qualora dopo il primo ciclo non si fossero verificate tossicità G 3-4) in associazione ad Estramustina fosfato (280 mg tre volte al giorno, nei primi 5 giorni del ciclo di terapia) e prednisone (10 mg al giorno) contro Mitoxantrone (12 mg/m² q21, incrementabile a 14 mg/m² se non si fossero verificate tossicità ematologiche G 3-4 al primo ciclo) in associazione a prednisone 10 mg al giorno. Ad un follow-up mediano di 32 mesi, è stata osservata una sopravvivenza mediana di 17,5 mesi nel braccio Docetaxel + Estramustina contro 15,7 mesi nel braccio di controllo con Mitoxantrone (HR 0.80 [LC95%: 0.67-0.97] p= 0.02). In questo studio, non si è evidenziata una differenza statisticamente significativa in termini di neutropenia tra i due bracci di trattamento, mentre nei pazienti trattati con l'associazione Docetaxel-Extramustina si è osservato un numero maggiore di casi di neutropenia febbrile rispetto a Mitoxantrone (5 % vs. 2 %, rispettivamente; p=0.01), così come un incremento significativo di eventi cardiovascolari (15 % vs. 7 %, rispettivamente; p=0.001), nausea e vomito (20 % vs. 5 %, rispettivamente; p<0.001), ed eventi neurologici (7 % vs. 2 %, rispettivamente; p=0.001).

Alla luce dei risultati dei due studi appena descritti e considerato il confronto indiretto tra la tossicità registrata nella combinazione Docetaxel + Estramustina (dello studio SWOG) rispetto a quella evidenziata con il solo Docetaxel (dello studio TAX 327), **Docetaxel in monoterapia (schedula trisettimanale) è stato registrato come terapia di prima linea dei pazienti mCRPC.**

Nell'ottica di individuare una schedula di somministrazione del Docetaxel meglio tollerata è stato pianificato uno studio, che ha confrontato la classica schedula trisettimanale di Docetaxel (75 mg/mq) con una schedula bisettimanale a dosaggio intermedio di Docetaxel (50 mg/mq)¹¹. Lo studio, che ha arruolato 361 pazienti, aveva come endpoint primario il *Time to Treatment Failure* (TTTF), inteso come il tempo dalla randomizzazione alla progressione, morte, comparsa di tossicità inaccettabile o sospensione del trattamento per altri motivi, mentre endpoint secondari erano l'OS, il tasso di risposte biochimiche e di quelle obiettive, la QOL e la tossicità. Nel braccio trattato con Docetaxel bisettimanale, il TTTF mediano è risultato essere significativamente maggiore rispetto al braccio trattato con la schedula standard (5.6 mesi vs 4.9 mesi, HR 1.3 [LC95%:1.1-1.6; p=0.014]), anche se tale differenza è stata in assoluto di soli 0.7 mesi. La schedula bisettimanale è risultata certamente meglio tollerata con una minore incidenza di eventi avversi di grado 3-4: neutropenia (53% vs 36%), leucopenia (29% vs 13%), e neutropenia febbrile (14% vs 4%).

Alla luce di questo studio, **la schedula bisettimanale può rappresentare una valida opzione nei pazienti in cui il trattamento trisettimanale non sia proponibile ed è preferibile alla schedula settimanale che di fatto non ha dimostrato di essere superiore al Mitoxantrone nello studio TAX 327.**

Non esistono raccomandazioni specifiche relative alla durata ottimale del trattamento con Docetaxel, che di solito è modulata sulla risposta alla terapia e sulla tolleranza del paziente. In ogni caso, facendo riferimento allo studio registrativo, **non si somministra il farmaco fino a progressione e comunemente non si supera il limite dei 10 cicli, anche se nella pratica clinica è abbastanza diffusa l'abitudine di sospendere la terapia dopo 8 somministrazioni.**

Docetaxel rappresenta tutt'ora il farmaco chemioterapico di riferimento nel trattamento di prima linea, quando si ritenga di preferire la chemioterapia alle altre opzioni terapeutiche disponibili, ad esempio nel caso di pazienti che presentino malattia viscerale o sintomatica o che presentino, comunque, una malattia maggiormente aggressiva.

Bibliografia

1. Tombal B. Non-metastatic CRPC and asymptomatic metastatic CRPC: which treatment for which patient? *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2012; 23 Suppl 10: x251-8.
2. Small EJ, Carroll PR. Prostate-specific antigen decline after casodex withdrawal: evidence for an antiandrogen withdrawal syndrome. *Urology* 1994; 43(3): 408-10.
3. Scher HI, Kelly WK. Flutamide withdrawal syndrome: its impact on clinical trials in hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1993; 11(8): 1566-72.
4. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *The New England journal of medicine* 2013; 368(2): 138-48.
5. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015; 16(2): 152-60.
6. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *The New England journal of medicine* 2014; 371(5): 424-33.
7. Del Re M, Fogli S, Derosa L, et al. The role of drug-drug interactions in prostate cancer treatment: Focus on abiraterone acetate/prednisone and enzalutamide. *Cancer Treatment Review* 2017;55:71-82.
8. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf D, et al. Enzalutamide in Men with Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Extended Analysis of the Phase 3 PREVAIL Study. *Eur Urol* 2017; 71(2): 151-4.
9. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *The New England journal of medicine* 2004; 351(15): 1502-12.
10. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *The New England journal of medicine* 2004; 351(15): 1513-20.
11. Kellokumpu-Lehtinen PL, Harmenberg U, Joensuu T, et al. 2-Weekly versus 3-weekly docetaxel to treat castration-resistant advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14(2): 117-24.

7.5.3.3. mCRPC: linee successive

Il primo trattamento che ha dimostrato di poter incrementare la sopravvivenza dei pazienti affetti da CRPC dopo progressione ad una prima linea di terapia con Docetaxel, è stato Cabazitaxel. Nel 2010 sono stati pubblicati i risultati di uno studio prospettico, randomizzato, di fase III (**TROPIC**) che ha confrontato Cabazitaxel + prednisone versus Mitoxantrone (anch'esso associato a prednisone), in un gruppo di pazienti affetti da mCRPC, in progressione durante o dopo trattamento con Docetaxel¹.

Lo studio ha arruolato 755 pazienti, randomizzati a ricevere Mitoxantrone 12 mg/m² (N=377) o Cabazitaxel 25 mg/m² (N=378) ogni 3 settimane per un massimo di 10 cicli. L'endpoint primario dello studio era l'OS per la quale è stato evidenziato un vantaggio significativo a favore di Cabazitaxel (15.1 vs 12.7 mesi, HR 0.70, [LC95%: 0.59–0.83], p<0.0001). Sempre a favore di Cabazitaxel si è osservato un vantaggio in termini di PFS (2.8 vs 1.4 mesi, HR 0.74, [LC95%: 0.64–0.86] p<0.0001), di risposte obiettive (RECIST: 14.4% vs 4.4%, p <0.005) e di risposte biochimiche (39.2% vs 17.8%, p<0,0002). In questo studio è stata osservata una neutropenia febbrile di grado ≥ 3 nel 7% dei pazienti trattati con Cabazitaxel vs 1% dei pazienti trattati con Mitoxantrone. Questa elevata tossicità nel gruppo di trattamento con Cabazitaxel è stata attribuita ad una sua non ottimale gestione relativamente all'uso profilattico del G-CSF nei diversi centri partecipanti. In effetti, i risultati degli studi di accesso allargato al farmaco su una popolazione più ampia di quella inserita nello studio TROPIC e meno "selezionata", hanno dimostrato che con un più appropriato utilizzo della profilassi con fattori di crescita emopoietici l'incidenza di neutropenia febbrile è minore rispetto a quella dello studio registrativo².

Nonostante ciò, si è cercato di sviluppare schedule alternative in grado di migliorare ulteriormente la sicurezza del farmaco. Lo studio **PROSELICA** ha valutato la non-inferiorità della somministrazione di Cabazitaxel a dosaggio ridotto³: 1.200 pazienti affetti da mCRPC in progressione dopo Docetaxel sono stati randomizzati a ricevere Cabazitaxel 20 mg/m² q21 (C20 - N=598) o 25 mg/m² q21 (C25 - N=602). La

sopravvivenza mediana dei pazienti trattati con dose ridotta non si è discostata significativamente da quella osservata con dose tradizionale (13.4 C20 vs 14.5 mesi C25) e i limiti di confidenza dell'HR (LC 99%) sono risultati all'interno del margine di non-inferiorità. Con la dose ridotta di Cabazitaxel si è osservata una significativa riduzione degli eventi avversi di grado 3-4 (39.7% vs 54.5%). Sulla base di questi risultati si può essere confidenti nell'utilizzare una dose ridotta di Cabazitaxel in presenza di tossicità ⁴.

Abiraterone può rappresentare un'alternativa al Cabazitaxel, se non precedentemente utilizzato. Lo studio di fase III **COU-AA-301**, pubblicato nel 2011, ha valutato l'efficacia di questo farmaco rispetto al placebo in 1.195 pazienti già sottoposti a chemioterapia con taxani ⁵. I pazienti sono stati randomizzati secondo uno schema 2:1 a ricevere Abiraterone (N= 797) o placebo (N= 398), in entrambi i casi in associazione a prednisone 5 mg per os, 2 volte al giorno. La durata mediana della OS, endpoint primario dello studio, è risultata 15.8 mesi nel braccio con Abiraterone e di 11.2 mesi nel braccio placebo (HR 0.74, LC95%: 0.64-0.86; p<0.0001). Rispetto al placebo, Abiraterone ha dimostrato un vantaggio statisticamente significativo anche in termini di rPFS (5.6 vs 3.6 mesi; HR 0.67 [LC95%: 0.58-0.78], p<0.001), percentuale di risposta del PSA (29% vs 6%, p<0.001) e controllo del dolore (44% vs 27%, p=0.002). Dal punto di vista degli effetti collaterali, il trattamento con Abiraterone ha determinato una maggiore incidenza di eventi avversi rispetto al placebo in termini di ritenzione di liquidi (33% vs 24%), ipokaliemia (18% vs 9%) e ipertensione (11% vs 8%). Anche l'analisi finale di OS, pubblicata nel 2012, ha confermato il vantaggio a favore di Abiraterone con una mediana di OS di 14.8 mesi nel braccio sperimentale vs 10.9 mesi nel braccio di controllo (HR 0.64; [LC95%: 0.54-0.77] p< 0.0001).

L'efficacia di Enzalutamide in una analoga popolazione di pazienti è stata testata in un ampio studio di fase III (studio **AFFIRM**)⁷ in cui 1.199 pazienti sono stati randomizzati secondo uno schema 2:1 a ricevere Enzalutamide al dosaggio di 160 mg/die (N=800) o placebo (N=399). Dopo un follow-up mediano di 14.4 mesi, la durata mediana della OS (endpoint primario dello studio) è risultata 18.4 mesi nel gruppo Enzalutamide vs 13.6 mesi nel gruppo trattato con placebo (HR 0.63 [LC95%: 0.52-0.75] p < 0.0001). A favore dell'Enzalutamide anche la durata della rPFS (8.3 vs 2.9 mesi; HR:0.40 [LC95%:0.35-0.47]; p<0.001) e della PSA-PFS (8.3 vs 3.0 mesi; HR: 0.25 [LC95%: 0.20-0.30]; p<0.001). Per quanto riguarda il profilo di tossicità (qualsiasi grado), nel gruppo di pazienti sottoposti a terapia con Enzalutamide, si sono registrati con maggiore incidenza astenia, diarrea, dolore muscolo-scheletrico e vampate di calore; 5 su 800 pazienti assegnati al trattamento con Enzalutamide (0.6% dei casi) hanno sviluppato crisi comiziali.

In conclusione Abiraterone, Enzalutamide e Cabazitaxel si sono dimostrati efficaci nei pazienti in progressione dopo Docetaxel. Purtroppo non esistono studi di confronto diretto tra questi farmaci ed è pertanto impossibile stabilire sulla sola base dei profili di efficacia quale farmaco preferire, nè esistono criteri clinici, biologici (bio-molecolari) sufficientemente validati per orientare la preferenza verso una o l'altra opzione. La scelta tra queste opzioni rimane pertanto in funzione della linea di trattamento precedente, della risposta al/ai trattamenti precedenti, di specifiche controindicazioni all'uso di prednisone (nel caso di Abiraterone) o di Enzalutamide (precedenti eventi ischemici cerebrali o anamnesi positiva per crisi comiziali)^{5,7} o di una ulteriore chemioterapia, del quadro clinico (carico tumorale, rapidità dell'evoluzione della malattia, presenta di sintomi) nonché delle preferenze del paziente.

Un problema rilevante dal punto di vista delle evidenze disponibili riguarda, invece, il trattamento di seconda linea qualora in prima linea sia stato utilizzato Abiraterone o Enzalutamide. **Tutti gli studi registrativi che abbiamo precedentemente descritto nel setting di seconda linea avevano arruolato esclusivamente pazienti che avevano ricevuto precedentemente Docetaxel, mentre in nessuno di essi erano stati inclusi pazienti precedentemente trattati con un ARSI.**

Non esistono quindi solide evidenze per orientare la scelta del trattamento di seconda linea dopo Abiraterone o Enzalutamide, soprattutto per decidere se dopo un ARSI sia possibile ottenere nuovamente un controllo di malattia con l'altro ARSI non utilizzato in prima linea oppure se occorra orientarsi verso un trattamento con Docetaxel. In pratica, una delle questioni principali riguarda la possibilità che esista unacross resistenza tra i due ARSI e questo problema, di fatto, coinvolge non solo la sequenza di prima e seconda linea ma anche quello della strategia generale nelle linee di trattamento successive.

Alcuni dati di biologia molecolare⁸⁻¹⁰ sembrano suggerire che la presenza della variante tronca 7 del recettore androgenico (AR-V7) determini una maggior resistenza ai trattamenti con Abiraterone ed Enzalutamide rispetto ai taxani, oltre che una prognosi peggiore. La presenza di AR-V7 può essere considerata come espressione di un meccanismo di resistenza comune ai due ARSI supportando quindi l'ipotesi di una cross resistenza tra essi. Tuttavia, la mancata validazione dei metodi di valutazione dell'espressione di AR-V7 relativamente anche al materiale in cui effettuare l'analisi (cellule tumorali circolanti vs esosomi vs DNA circolante) e, soprattutto, la mancanza di ampi studi prospettici fanno sì **che la determinazione dell'espressione di AR-V7 non sia ancora entrata nella pratica clinica routinaria come parametro per scegliere la strategia terapeutica più appropriata.**

Anche le alterazioni genetiche di tipo sia somatico che germinale nei geni che codificano per le proteine dell'“Homologous Recombination Repair” (HRR) sono state identificate come potenziali biomarkers di risposta alla chemioterapia. Queste alterazioni geniche sembrano, infatti, predisporre alla risposta alla terapia con sali di platino oltre che alla terapia con inibitori della poli-ADP ribosio polimerasi (PARP)¹⁴⁻¹⁷ (vedi paragrafo 7.5.2.8 PARP inibitori). Lo studio prospettico **PROREPAIR B**¹¹ ha confermato il ruolo di BRCA2 come fattore prognostico indipendente nel CRPC evidenziando inoltre come le mutazioni in BRCA 2 possano indicare una peggiore risposta alla chemioterapia di prima linea. Le mutazioni nel gene SPOP sono state identificate come potenziali predittori di risposta all'Abiraterone Acetato¹², mentre la perdita del gene PTEN sembra indicare una sensibilità del CRPC agli inibitori di Akt¹³. Evidenze cliniche sembrano inoltre suggerire che la perdita di RB1 sia associata ad una più breve PFS nei pazienti con CRPC trattati con Enzalutamide¹⁴. Inoltre, una recente analisi di 429 pazienti affetti da CRPC M1 ha evidenziato che l'alterazione di RB1 è associata in maniera statisticamente significativa a una peggiore sopravvivenza globale, mentre le alterazioni di RB1 e TP53 sono state associate a minore durata della risposta al trattamento con Abiraterone acetato ed enzalutamide¹⁵.

Anche nel caso di questi biomarcatori, è necessario procedere ad una validazione attraverso le varie fasi della sperimentazione clinica prima di poterne prospettare l'utilizzo nella pratica clinica.

Dal punto di vista clinico esistono delle evidenze piuttosto deboli che derivano da numerose piccole serie retrospettive estremamente eterogenee che hanno valutato le diverse possibili sequenze e da cui non è possibile trarre alcuna indicazione definitiva in termini di sequenza ottimale¹⁶⁻¹⁸.

In uno studio di popolazione piuttosto ampio sono stati valutati 546 pazienti che in prima linea avevano ricevuto un ARSI (82.2% Abiraterone, 17.8% Enzalutamide)¹⁹. Dopo progressione questi pazienti sono stati trattati con il secondo ARSI (62.3%) o con chemioterapia (37.7%). Il trattamento con chemioterapia ha determinato delle risposte migliori sia in termini di risposte cliniche (44.2% vs. 24.7%; $P=0.006$) che di risposte biochimiche (44.5% vs. 28.7%; $P=0.004$). Pur in assenza di alcuna differenza in termini di OS tra le due strategie di seconda linea nella popolazione generale, nei pazienti con fattori prognostici peggiori i dati di questo studio depongono per una migliore OS nei pazienti che ricevono chemioterapia. Sebbene una minima percentuale di pazienti abbiano ricevuto trattamenti di seconda linea non convenzionali (14 pazienti avevano ricevuto una combinazione dei due ARSI e 24 pazienti avevano ricevuto cabazitaxel) gli autori concludono che la chemioterapia produce migliori risposte rispetto ad un ARSI nei pazienti che hanno ricevuto in prima linea l'altro ARSI.

Lo studio **PLATO** è uno studio di fase II randomizzato, pubblicato nel 2018²⁰, che ha arruolato 251 pazienti trattati con Enzalutamide, che al momento della progressione biochimica potevano mantenere l'Enzalutamide con l'aggiunta di Abiraterone (N=126) oppure passare ad Abiraterone (N=125). L'endpoint primario era valutare se l'aggiunta di Abiraterone a Enzalutamide fosse in grado di migliorare la PFS (definita come progressione radiologica o clinica o morte) rispetto al passaggio da un ARSI all'altro. Il tempo a progressione biochimica e la risposta biochimica erano end-point secondari. In questo studio la PFS mediana è stata di 5.7 mesi nel braccio di combinazione e di 5.6 mesi nel braccio con Abiraterone (HR 0.83; LC95%: 0.61-1.12; $p=0.22$). È interessante notare che la percentuale di risposte biochimiche è stata estremamente limitata essendo stata dell'1% e del 2% nei due bracci rispettivamente. Gli autori concludevano che la combinazione dei due ARSI non è attiva dopo progressione biochimica in corso di Enzalutamide. Tuttavia, è anche interessante notare come la probabilità di ottenere delle risposte biochimiche utilizzando Abiraterone dopo Enzalutamide è estremamente limitata.

A risultati analoghi è giunto un altro studio di fase II randomizzato, pubblicato nel 2019, che ha confrontato la sequenza Abiraterone in prima linea ed Enzalutamide in seconda linea rispetto alla sequenza inversa²¹. In questo studio, che ha arruolato 202 pazienti (101 per braccio), endpoint primari erano il tempo alla seconda progressione biochimica e il tasso di riduzione > 30% del PSA ottenuto con il trattamento di seconda linea. Il tempo a seconda progressione biochimica è stato di 19.3 mesi nei pazienti che hanno ricevuto Enzalutamide in seconda linea rispetto ai 15.2 mesi di quelli trattati con Abiraterone (HR 0.66; LC95%: 0.45–0.97, p=0.036). La percentuale di risposte biochimiche è stata del 36% con Enzalutamide e di appena il 4% con Abiraterone (χ^2 p<0.0001). In realtà questo studio sembra suggerire che la sequenza Abiraterone-Enzalutamide sia preferibile alla sequenza Enzalutamide-Abiraterone

Questi studi randomizzati hanno dei limiti rilevanti legati al fatto che sono in realtà studi di fase II che hanno arruolato un numero moderato di pazienti e non sono comunque confrontabili per il diverso disegno dello studio.

Nel complesso, quindi, in riferimento al trattamento di seconda linea dei pazienti trattati inizialmente con un ARSI, nella pratica clinica è sconsigliato l'utilizzo in sequenza di un altro ARSI, se non in casi selezionati e comunque nei pazienti che non possono ricevere la chemioterapia, essendo preferibile l'utilizzo in seconda linea del Docetaxel.

Bibliografia

1. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* (London, England) 2010; 376(9747): 1147-54.
2. Heidenreich A, Bracarda S, Mason M, et al. Safety of cabazitaxel in senior adults with metastatic castration-resistant prostate cancer: results of the European compassionate-use programme. *Eur J Cancer* 2014; 50(6): 1090-9.
3. Eisenberger M, Hardy-Bessard AC, Kim CS, et al. Phase III Study Comparing a Reduced Dose of Cabazitaxel (20 mg/m²) and the Currently Approved Dose (25 mg/m²) in Postdocetaxel Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer-PROSELICA. *J Clin Oncol* 2017; Jco2016721076.
4. De Bono JS, Hardy-Bessard A, Kim C, et al. Phase III non-inferiority study of cabazitaxel (C) 20 mg/m² (C20) versus 25 mg/m² (C25) in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) previously treated with docetaxel (D). *J Clin Oncol* 2016; 34(suppl; abstr 5008).
5. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *The New England journal of medicine* 2011; 364(21): 1995-2005.
6. Fizazi K, Scher HI, Molina A, et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2012 Oct;13(10):983-92.
7. Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *The New England journal of medicine* 2012; 367(13): 1187-97.
8. Antonarakis ES, Lu C, Wang H, et al. AR-V7 and resistance to enzalutamide and abiraterone in prostate cancer. *The New England journal of medicine* 2014; 371(11): 1028-38.
9. Scher HI, Lu D, Schreiber NA, et al. Association of AR-V7 on Circulating Tumor Cells as a Treatment-Specific Biomarker With Outcomes and Survival in Castration-Resistant Prostate Cancer. *JAMA Oncol* 2016; 2(11): 1441-9.
10. Nakazawa M, Lu C, Chen Y, et al. Serial blood-based analysis of AR-V7 in men with advanced prostate cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2015; 26(9): 1859-65.
11. Castro, E.; Romero-Laorden, N.; Del Pozo, A.; et al. PROREPAIR-B: A Prospective Cohort Study of the Impact of Germline DNA Repair Mutations on the Outcomes of Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Journal of clinical oncology* 2019;37(6):490-503.
12. Boysen, G.; Rodrigues, D. N.; Rescigno, P.; et al. SPOP-Mutated/CHD1-Deleted Lethal Prostate Cancer and Abiraterone Sensitivity. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 2018, 24, (22), 5585-5593.

13. de Bono, J. S.; De Giorgi, U.; Rodrigues, D. N.; et al. Randomized Phase II Study Evaluating Akt Blockade with Ipatasertib, in Combination with Abiraterone, in Patients with Metastatic Prostate Cancer with and without PTEN Loss. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 2019, 25, (3), 928-936.
14. Wyatt, A. W.; Azad, A. A.; Volik, S. V.; et al. Genomic Alterations in Cell-Free DNA and Enzalutamide Resistance in Castration-Resistant Prostate Cancer. *JAMA oncology* 2016, 2, (12), 1598-1606.
15. Abida, W.; Cyrta, J.; Heller, G.; et al. Genomic correlates of clinical outcome in advanced prostate cancer. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2019, 116, (23), 11428-11436.
16. Lorente D, Mateo J, Perez-Lopez R, de Bono JS, Attard G. Sequencing of agents in castration-resistant prostate cancer. *Lancet Oncol* 2015; 16(6): e279-92.
17. Handy CE, Antonarakis ES. Sequencing Treatment for Castration-Resistant Prostate Cancer. *Current treatment options in oncology* 2016; 17(12): 64.
18. Maines F, Caffo O, Veccia A, et al. Sequencing new agents after docetaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2015; 96(3): 498-506.
19. Oh WK, Miao R, Vekeman F et al. Real-world Characteristics and Outcomes of Patients With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Receiving Chemotherapy Versus Androgen Receptor-targeted Therapy After Failure of First-line Androgen Receptor-targeted Therapy in the Community Setting. *Clinical Genitourinary Cancer* in press (available on line)
20. Attard G, Borre M, Gurney H, et al. Abiraterone Alone or in Combination With Enzalutamide in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer With Rising Prostate-Specific Antigen During Enzalutamide Treatment. *Journal of Clinical Oncology* 2018; 36 (25): 2639-2646.
21. Khalaf DJ, Annala M, Taavitsainen S, et al. Optimal sequencing of enzalutamide and abiraterone acetate plus prednisone in metastatic castration-resistant prostate cancer: a multicentre, randomised, open-label, phase 2, crossover trial. *Lancet Oncol* 2019; 20: 1730-39

Meno empirica può essere allo stato attuale delle conoscenze la scelta del trattamento di terza linea.

Quesito Clinico N°10

Nei pazienti affetti da neoplasia prostatica metastatica resistente alla castrazione (mCRPC) che abbiano ricevuto in precedenza il docetaxel in sequenza con un ARSI (docetaxel/ARSI ovvero ARSI/docetaxel) e nei quali la risposta ad ARSI sia stata di durata inferiore ai 12 mesi, il trattamento di terza linea con Cabazitaxel è raccomandabile come opzione terapeutica da preferire al trattamento con un secondo ARSI in termini di sopravvivenza libera da progressione radiologica (rPFS), sopravvivenza globale (OS), qualità della vita (QOL) e tollerabilità?

La ricerca delle evidenze inerenti al quesito ha portato alla selezione di 2 voci bibliografiche (v. appendice 1).

Di fatto esiste un solo studio randomizzato che ha confrontato due possibili strategie terapeutiche come trattamento di terza linea per pazienti affetti da mCRPC che avevano già ricevuto nelle linee precedenti il Docetaxel ed un ARSI (Enzalutamide o Abiraterone): Cabazitaxel oppure l'altro ARSI. Specificatamente nello studio **CARD**, pubblicato nel 2019¹, potevano essere arruolati solo pazienti che fossero andati in progressione entro 12 mesi dall'inizio della terapia con l'ARSI somministrato in prima o in seconda linea. Lo studio aveva come endpoint primario la rPFS, mentre gli endpoint secondari comprendevano l'OS, la PFS, il tasso di risposta biochimica, il tasso di risposte obiettive, la risposta in termini di riduzione del dolore e il tempo allo sviluppo di eventi scheletrici sintomatici. Successivamente, nel 2020 sono stati pubblicati anche i risultati dell'analisi della QOL².

Nello studio sono stati arruolati 255 pazienti: 129 hanno ricevuto il Cabazitaxel e 126 un ARSI (59 Abiraterone e 67 Enzalutamide). I risultati dello studio complessivamente hanno evidenziato una riduzione del rischio di progressione radiologica del 46% (HR 0.54 [LC95% 0.40-0.73]) a favore del Cabazitaxel. Relativamente all'end-point primario, non vi è interazione statistica tra effetto di Cabazitaxel e l'ordine di

somministrazione dei trattamenti precedenti: sequenza ARSi/docetaxel: HR 0.48 [LC95% 0.32–0.70] Vs sequenza docetaxel/ARSi: HR 0.61 [LC95% 0.39-0.96].

Per quanto concerne gli altri outcome di beneficio e il profilo di tossicità del trattamento non sono disponibili risultati differenziati in base alla strategia di sequenza adottata in prima e seconda linea. L'utilizzo di Cabazitaxel ha ridotto il rischio di morte del 36% rispetto all'ARSi (HR 0.64 [LC95% 0,46-0,89]). In termini di qualità di vita, l'andamento degli score del FACT-P è stato sostanzialmente simile fra i due trattamenti². In termini di tollerabilità la percentuale di effetti collaterali di grado ≥ 3 è stata sostanzialmente sovrapponibile nei due bracci di trattamento (56.3% con chemioterapia e 52.4% con ARSi), anche se gli eventi avversi di grado 5 sono stati più frequenti con ARSi (11.3%) che con Cabazitaxel (5.6%). Il profilo di tossicità ha visto tossicità ematologica più frequente con Cabazitaxel (anemia ≥ 3 , 8%; neutropenia ≥ 3 , 44.7%; piastrinopenia ≥ 3 , 3.2%; neutropenia febbrile, 3.2%) mentre il trattamento con ARSi ha determinato più frequentemente alterazioni cardiache (≥ 3 , 4.8%) e renali (≥ 3 , 8.1%), ipertensione (tutti i gradi, 8.1%), disordini psichiatrici (tutti i gradi, 12.1%).

Bilancio tra benefici e danni

Il trattamento con Cabazitaxel ha esitato in un importante beneficio in termini sia di rPFS sia di OS rispetto al trattamento ormonale standard, senza differenze nei punteggi di QOL considerati e con tollerabilità sovrapponibile in termini di severità, pur con le differenze legate ai diversi meccanismi d'azione dei farmaci a confronto.

Nel complesso, il rapporto tra benefici e danni appare quindi favorevole a Cabazitaxel rispetto ad ARSi, indipendentemente dalla sequenza utilizzata in precedenza (Docetaxel/ARSi ovvero ARSi/Docetaxel).

Qualità delle prove

La certezza delle prove è da considerarsi **Moderata**, come effetto di un *downgrade* di 1 livello per alto rischio di *performance bias* legato al disegno in aperto dello studio considerato; non si è infatti ritenuto di operare *downgrade* per *selection bias* relativamente alle analisi di sottogruppo (la sequenza dei trattamenti precedenti era criterio di stratificazione) o per imprecisione relativamente alle stime di efficacia (LC95% coerenti con un'interpretazione univoca).

Certezza globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Moderata	Nei pazienti affetti da neoplasia prostatica metastatica resistente alla castrazione (mCRPC) che abbiano ricevuto in precedenza il Docetaxel in sequenza con un ARSi (Docetaxel/ARSI ovvero ARSI/Docetaxel) e nei quali la risposta ad ARSI sia stata di durata inferiore ai 12 mesi, il trattamento di terza linea con Cabazitaxel dovrebbe essere preso in considerazione.	Forte a Favore
COI: i Membri del Panel non dichiarano conflitti di interesse in atto per il presente quesito		

Bibliografia inerente al quesito N°10

- de Wit R, de Bono J, Sternberg CN, et al. Cabazitaxel versus Abiraterone or Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer N Engl J Med 2019;381:2506-18.
- Fizazi K, Kramer G, Eymard JC, et al. Quality of life in patients with metastatic prostate cancer following treatment with cabazitaxel versus abiraterone or enzalutamide (CARD): an analysis of a randomised, multicentre, open-label, phase 4 study. Lancet Oncol. 2020 Nov;21(11):1513-1525. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30449-6. Epub 2020 Sep 11.

7.5.3.4. *Terapia radiometabolica*

L'osso rappresenta il sito più comune (80%) di metastasi nei pazienti affetti da CRPC M1. Le metastasi scheletriche, oltre ad essere causa di mortalità, sono spesso associate a complicanze (es. dolore, fratture, compressione midollare) che peggiorano il quadro clinico e sociale del paziente.

Il Radium-223 è stato introdotto nella pratica clinica nel 2013, come radio farmaco calcio-mimetico, in grado di prolungare la sopravvivenza e migliorare la sintomatologia dei pazienti affetti da cancro della prostata metastatico, sintomatici, con prevalente localizzazione scheletrica.

Lo **studio ALSYMPCA**¹ è un trial randomizzato, in doppio cieco, di fase III che ha valutato l'efficacia di Radium-223 (radio-223 cloruro), un radio-farmaco alfa-emittente, rispetto a placebo in pazienti con metastasi ossee da mCRPC. I risultati dello studio sono stati pubblicati da **Parker** et al sul New England Journal of Medicine nel 2013¹. Lo studio ha arruolato 921 pazienti in 136 centri di 19 Paesi; i pazienti che potevano essere non eleggibili ovvero non tolleranti o non più rispondenti al trattamento con Docetaxel, sono stati randomizzati a ricevere Radium-223 al dosaggio di 50 kBq/kg (N=614) per via endovenosa ogni 4 settimane per 6 cicli, o placebo (N=307).

Il trattamento radio-metabolico ha ridotto significativamente il rischio di morte rispetto al placebo (HR: 0.70; LC95%: 0.58-0.83) e prolungato la OS (14.9 mesi rispetto agli 11.3 mesi dei pazienti trattati con il placebo). Anche per quanto riguarda la QOL, nello studio ALSYMPCA una percentuale significativamente maggiore di pazienti trattati con Radium-223 rispetto a placebo, ha dimostrato un miglioramento (misurato attraverso gli score EQ-5D e FACT-P) rispetto a quelli trattati con placebo.

Radium-223 ha presentato un buon profilo di tollerabilità: il numero di pazienti che ha presentato eventi avversi dopo la somministrazione del farmaco è risultato inferiore rispetto a quelli trattati con il placebo (tutti gli eventi avversi: 558 di 600 pazienti [93%] trattati con Radium-223 vs. 290 di 301 pazienti [96%] trattati con placebo; eventi avversi di grado 3 o 4: 339 pazienti [56%] vs. 188 pazienti [62%] rispettivamente; eventi avversi gravi: 281 pazienti [47%] vs. 181 pazienti [60%] rispettivamente; interruzione del trattamento in seguito a comparsa di eventi avversi: 99 pazienti [16%] vs. 62 pazienti [21%], rispettivamente).

Mentre non esistono studi che abbiano confrontato Radium-223 con le altre opzioni terapeutiche disponibili, nel 2017, è stato pubblicato uno studio di fase II di associazione tra Radium-223 ed Abiraterone Acetato (**eRADiAte** trial), che ha incluso 31 pazienti con risultati incoraggianti in termini di QOL e di miglioramento del dolore². Successivamente, nel 2019 sono stati pubblicati su Lancet Oncology da **Smith** et al.³ i risultati dello studio **ERA-223**. Si tratta di uno studio di fase III multicentrico randomizzato (1:1) in doppio cieco condotto su pazienti con cancro metastatico della prostata asintomatici o moderatamente sintomatici, che prevedeva la somministrazione di Abiraterone acetato e prednisolone ovvero di Abiraterone acetato/prednisolone e Radium-223. Il tempo a comparsa di eventi scheletrici sintomatici era l'endpoint primario, mentre OS, tempo all'uso di oppiacei per il dolore osseo, tempo all'inizio di una terapia citotossica, sopravvivenza libera da progressione radiologica, tempo alla comparsa di dolore e sicurezza, erano endpoint secondari. Lo studio ha arruolato 806 pazienti ed è stato tolto il doppio cieco precocemente dopo che in una delle due braccia era stata osservata una maggiore incidenza di fratture e di decessi. La prima analisi ad interim ha dimostrato un incremento del numero degli eventi scheletrici e dei decessi nel braccio di associazione Abiraterone/prednisolone e Radium-223 (26% vs. 8.1% e 34.7% vs. 28.2%, nel braccio di combinazione vs il braccio placebo rispettivamente). **A causa dei risultati sfavorevoli, lo studio è stato interrotto e gli autori hanno concluso sconsigliando l'impiego di questa combinazione terapeutica.**

Alla luce di tali risultati, il Comitato di Valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza (PRAC) dell'EMA, ha ritenuto opportuno raccomandare l'utilizzo del Radium-223 solo nei pazienti con cancro metastatico della prostata divenuto refrattario alla terapia androgeno-soppressiva, con malattia scheletrica sintomatica e senza metastasi viscerali, già trattati mediante due linee terapeutiche (chemioterapia ed ormonoterapia di ultima generazione). Tali raccomandazioni europee sono state recepite anche dagli organi competenti italiani (AIFA).

Come anticipato nel paragrafo della diagnostica, il radiofarmaco PSMA marcato con ⁶⁸Ga o ¹⁸F risulta di elevato interesse nell'ambito della teranostica (*imaging* e terapia con analogo *carrier*). La possibilità di sostituire il radioisotopo ⁶⁸Ga o ¹⁸F con il ¹⁷⁷Lu, fornisce al radiofarmaco le proprietà fisiche ad uso terapeutico.

Recentemente sono stati pubblicati i risultati del trial **THERAP**⁴ e ancor più recentemente quelli del trial **VISION**⁵, entrambi basati sull'uso del ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 nei pazienti con cancro della prostata metastatico resistente alla castrazione.

Il trial **THERAP**⁴ è un trial clinico di fase II, randomizzato, in aperto, non cieco, che ha confrontato l'efficacia terapeutica del ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 vs. Cabazitaxel in pazienti con cancro metastatico della prostata resistente alla castrazione. Tra i criteri di inclusione: 1) pazienti in cui il Cabazitaxel era considerato la terapia standard, 2) PET con PSMA marcato positiva con un SUVmax di 20 in almeno una lesione, con un SUVmax maggiore di 10 in tutte le altre sedi di metastasi misurabili e senza alcun sito di malattia metastatica discordante tra FDG e PSMA PET (es. FDG positiva e PSMA negativa). Sono stati pertanto arruolati 291 pazienti trattati rispettivamente con ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 (8.5 GBq ogni 6 settimane per 6 cicli, con riduzione di 0.5 GBq per ogni ciclo) nel braccio sperimentale e con Cabazitaxel (dose standard) nel braccio di controllo. In totale, 98 pazienti sono stati reclutati nel braccio sperimentale e 85 nel braccio di controllo. Una riduzione del PSA maggiore del 50% era riportata nel 66% dei casi con il ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 vs. 44% nei pazienti trattati con Cabazitaxel. Inoltre, il trattamento sperimentale era associato ad un ritardo nella progressione di malattia rispetto al Cabazitaxel (HR: 0.63, LC 95%: 0.46-0.86; p=0.0028). All'analisi di sicurezza e tollerabilità, eventi avversi di grado 3-4 si registravano nel 33% dei pazienti trattati con ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 ma nel 53% dei pazienti trattati con Cabazitaxel.

Il **VISION** trial⁵ è uno studio internazionale di fase III, randomizzato e in aperto che ha valutato il ruolo del ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 in uomini affetti da cancro metastatico della prostata resistente alla castrazione, che avevano una PET con PSMA marcato positiva, precedentemente trattati con un inibitore del recettore androgenico di nuova generazione (enzalutamide, abiraterone acetato o similari) e con 1 o 2 linee di chemioterapia con taxani. I pazienti sono stati randomizzati in un rapporto 2:1 a ricevere ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 (7.4 GBq ogni 6 settimane per 6 cicli) in associazione alla terapia standard (SOC) vs. SOC da sola. Gli endpoints principali erano: 1) sopravvivenza libera da progressione radiologica in base ai criteri del PCWG3 (Prostate Cancer Working Group versione 3) e 2) la sopravvivenza globale. In totale sono stati arruolati 831 pazienti, di cui 551 nel braccio sperimentale con ¹⁷⁷Lu-PSMA-617+SOC e 280 nel braccio che prevedeva solo SOC. Riguardo la sopravvivenza globale, il trattamento con ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 è risultato migliorare la sopravvivenza di almeno 4 mesi rispetto al trattamento standard (OS mediana: 15.3 vs. 11.3 mesi; HR: 0.62 [LC95%: 0.52-0.74], p<0.001). Riguardo la sopravvivenza libera da ripresa radiologica di malattia, i pazienti trattati con ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 hanno mostrato un guadagno di 5.3 mesi rispetto ai pazienti trattati in maniera standard (rPFS mediana: 8.7 vs. 3.4 mesi; HR: 0.40 [LC95%: 0.29-0.57], p<0.001). Inoltre, i pazienti trattati mediante il farmaco in sperimentazione hanno mostrato un periodo più lungo di tempo al primo evento scheletrico sintomatico (SSE) ed una maggiore risposta in termini di riduzione del valore del PSA. La terapia con ¹⁷⁷Lu-PSMA 617 è risultata globalmente ben tollerata. Tra gli eventi avversi, per lo più lievi, si sono osservati: *fatigue* (49.1% vs. 29.3%), soppressione midollare (47.4% vs. 17.6%), secchezza delle fauci (39.3% vs. 1%), nausea e vomito (39.3% vs. 17.1%), effetti renali (8.7% vs. 5.9%), secondi tumori (2.1% vs. 1%) ed emorragia intracranica (1.3% vs. 1.5%), rispettivamente per il trattamento sperimentale +SOC vs. solo SOC.

I dati dei trial clinici THERAP e VISION risultano molto promettenti per il trattamento della malattia prostatica metastatica resistente alla castrazione. Va tuttavia segnalato che questa terapia non è indicata in tutti i pazienti. Per consentire una corretta selezione del paziente da candidare alla terapia con ¹⁷⁷Lu-PSMA è necessario sempre eseguire un esame basale con ⁶⁸Ga-PSMA-11 o con ¹⁸F-PSMA PET/TC o PET/RM. Recentemente sono stati inoltre pubblicati dei nomogrammi in grado di predire l'outcome dei pazienti dopo terapia con ¹⁷⁷Lu-PSMA-617, che possono risultare utili nella decisione clinica individuale⁶.

Al momento della stesura di queste linee guida la terapia con ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 non è rimborsata in Italia, ma disponibile come trattamento all'interno di un programma di accesso allargato compassionevole (Expanded Access Program).

Bibliografia

1. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *New Engl J Med* 2013; 369(3): 213-23.

2. Shore ND, Tutrone RF, Mariandos NF, et al. eRADicAte: A Prospective Evaluation Combining Radium-223 Dichloride and Abiraterone Acetate Plus Prednisone in Patients with Castration-Resistant Prostate Cancer. *Clin Genitourin Cancer*. 2018;16(2):149-154.
3. Smith M, Parker C, Saad F, et al. Addition of radium-223 to abiraterone acetate and prednisone or prednisolone in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases (ERA 223): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019,20 :408-41
4. Hofman MS, Emmett L, Sandhu S, et al; ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet*. 2020;397:797-804.
5. Sartor O, de Bono J, Chi KN, et al. Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2021 Jun 23. doi: 10.1056/NEJMoa2107322. Epub ahead of print. PMID: 34161051.
6. Gafita A, Calais J, Grogan TR, et al. Nomograms to predict outcomes after ¹⁷⁷Lu-PSMA therapy in men with metastatic castration-resistant prostate cancer: an international, multicentre, retrospective study. *Lancet Oncol*. 2021:S1470-2045(21)00274-6.

7.5.3.5. Immunoterapia

L'immunoterapia ha fino ad ora prodotto risultati deludenti nel trattamento del carcinoma prostatico. Gli unici dati favorevoli sono quelli relativi a Sipuleucel-T, un vaccino a cellule dendritiche [cellule mature autologhe presentanti l'antigene (APC) ottenute dal singolo paziente mediante leucaferesi e coltivate insieme ad una proteina di fusione ricombinante contenente fosfatasi acida prostatica]; le APC caricate con l'antigene sono poi reinfuse nel paziente mediante 3 somministrazioni e.v.

Nello studio **APC8015**, i cui risultati sono stati pubblicati da Small nel 2006¹, 127 pazienti affetti da mCRPC sono stati randomizzati a ricevere Sipuleucel-T o placebo, con possibile cross-over a progressione. L'endpoint primario era il tempo alla progressione. L'analisi preliminare dello studio non ha evidenziato differenze significative relativamente all'endpoint primario (tempo mediano alla progressione: 11.7 settimane per il braccio sperimentale vs 10.0 settimane per il placebo, $p=0.052$) ma è stata osservata una significativa differenza in termini di OS mediana (25.9 mesi per Sipuleucel-T contro 21.4 mesi per il placebo; HR 1.70; 95%LC 1.13-2.56; $p=0.01$, log-rank)¹. I risultati di questo studio hanno motivato un secondo studio randomizzato (**IMPACT**) su oltre 500 pazienti, che aveva come endpoint primario l'OS. Lo studio IMPACT ha arruolato 512 pazienti² e ha di nuovo riportato una differenza statisticamente significativa in sopravvivenza mediana (25.8 mesi nel braccio sperimentale verso 21.7 mesi (HR 0.78 [LC 95%: 0.61-0.98] $p = 0.03$) e un effetto non significativo sugli altri end-points, tra i quali la PFS.

Alcune importanti critiche metodologiche sono state mosse agli studi con Sipuleucel-T: due terzi delle cellule dendritiche raccolte dai pazienti nel gruppo placebo, diversamente da quanto accaduto nel braccio di trattamento con Sipuleucel-T, sono state congelate e, di fatto, non reinfuse, non potendosi quindi escludere un effetto dannoso proveniente dalle procedure (peraltro ripetute) di leucaferesi, nei pazienti arruolati nel braccio di trattamento con placebo. Questo potrebbe spiegare il fatto che nel gruppo placebo è stata riscontrata una significativa differenza di mortalità tra i pazienti più giovani e quelli più anziani, cosa questa mai evidenziata in altri studi. Altre criticità sono rappresentate dai criteri di selezione della casistica, dalla complessità ed indagnosità della procedura e dal costo elevato.

Tali criticità hanno limitato di fatto l'impiego di questo tipo di vaccinoterapia negli USA ove il farmaco ha ottenuto l'approvazione dell'FDA. Sipuleucel-T non è disponibile in Italia e in altri Paesi europei, benchè EMA, pur con alcune differenze, ne avesse autorizzato l'uso per il trattamento della malattia metastatica ormonorefrattaria asintomatica o minimamente sintomatica.

Sostanzialmente negativi sono invece i risultati di altri studi con vaccini³.

Per quanto riguarda, invece, gli inibitori di checkpoint immunitari i primi studi sono stati negativi⁴⁻⁹.

Più recentemente sono stati pubblicati i risultati dello studio di fase II **KEYNOTE-199**¹⁰. Si tratta di uno studio che aveva l'obiettivo di valutare l'attività di Pembrolizumab in monoterapia in pazienti affetti da mCRPC con diverse situazioni cliniche: malattia misurabile, PD-L1+ (C1); malattia misurabile PD-L1- (C2);

malattia non misurabile, in assenza di malattia misurabile (C3). Nello studio sono comprese altre due coorti di pazienti che valutano la combinazione di Pembrolizumab ed Enzalutamide in pazienti con malattia misurabile (C4) o con malattia solo ossea o prevalentemente ossea (C5). La pubblicazione riguarda i risultati ottenuti nelle prime tre coorti e quindi l'attività di Pembrolizumab in monoterapia. Sono stati trattati nello studio 258 pazienti: 133 pazienti in C1, 66 in C2 e 59 in C3. L'endpoint primario dello studio era il tasso di risposte obiettive secondo i criteri RECIST 1.1 valutate centralmente, separatamente e dopo accorpamento delle coorti 1 e 2. Il tasso di risposte è stato del 5% per una percentuale complessiva di controllo di malattia del 10%. Interessante notare che 4 dei 6 pazienti che avevano risposto al trattamento presentavano delle alterazioni dei geni di riparazione del DNA con ricombinazione omologa. Questo dato, unitamente ad altre osservazioni rispetto ad una maggiore sensibilità ad inibitori di check point in caso di perdita biallelica del gene CDK12¹¹, può rappresentare un elemento utile, che, ovviamente dovrà essere validato in maniera prospettica, per selezionare i pazienti che hanno una maggiore probabilità di ottenere un controllo di malattia con questa strategia terapeutica.

La FDA USA ha registrato il Pembrolizumab per l'uso in seconda e terza linea nel mCRPC nei pazienti che presentano microinstabilità satellitare o alterazioni dei geni coinvolti nel riparo del DNA.

Pembrolizumab non è disponibile in Italia con questa indicazione.

Bibliografia

1. Small EJ, Schellhammer PF, Higano CS, et al. Placebo-controlled phase III trial of immunologic therapy with sipuleucel-T (APC8015) in patients with metastatic, asymptomatic hormone refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24(19): 3089-94.
2. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *The New England journal of medicine* 2010; 363(5): 411-22.
3. Rizzo A, Mollica V, Cimadamore A, et al. Is there a role for immunotherapy in prostate cancer? *Cells* 2020;9,2051.
4. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *The New England Journal of Medicine* 2012; 366(26): 2443-54.
5. Brahmer JR, Drake CG, Wollner I, et al. Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates. *Journal of clinical oncology* : 2010; 28(19): 3167-75.
6. Hansen A, Massard C, Ott PA, et al. Pembrolizumab for patients with advanced prostate adenocarcinoma: Preliminary results from the KEYNOTE-028 study. *Annals of Oncology* 2016; 27(6): 243-65.
7. Graff JN, Alumkal JJ, Drake CG, et al. Early evidence of anti-PD-1 activity in enzalutamide-resistant prostate cancer. *Oncotarget* 2016.
8. Kwon ED, Drake CG, Scher HI, et al. Ipilimumab versus placebo after radiotherapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer that had progressed after docetaxel chemotherapy (CA184-043): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15(7): 700-12.
9. Cattrini C, Dellepiane C, Cavo A, et al. Immunotherapy for genitourinary cancer: state of the art and new perspectives. *Anti-cancer drugs* 2016; 27(7): 585-99.
10. Antonarakis ES, Piulats JM, Gross-Goupil M, et al. Pembrolizumab for Treatment-Refractory Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Multicohort, Open-Label Phase II KEYNOTE-199 Study. *Journal of Clinical Oncology* 2019; 38:395-405.
11. Wu, Y. M.; Cieslik, M.; Lonigro, R. J.; et al. Inactivation of CDK12 Delineates a Distinct Immunogenic Class of Advanced Prostate Cancer. *Cell* 2018, 173, (7), 1770-1782.e14.

7.5.3.6. inibitori di PARP

Negli ultimi anni è stata messa in evidenza una certa prevalenza di alterazioni germinali dei geni che regolano i meccanismi di riparazione del DNA (DRD). Uno dei primi report ha valutato 150 pazienti affetti da CRPC e ha messo in evidenza la presenza di queste alterazioni nel 21.3% dei casi¹. In un'altra serie di pazienti mCRPC, l'11.8% dei casi era portatore di DRD, che nella metà dei casi erano rappresentate da alterazioni dei geni BRCA².

Queste osservazioni hanno aperto la strada alla sperimentazione degli inibitori di PARP (polyadenosine-diphosphateribose polymerase).

Lo studio **TOPARP-A**, è stato il primo ad essere pubblicato nel 2015³. Lo studio ha arruolato 50 pazienti con mCRPC pesantemente pretrattati e aveva come endpoint primario la valutazione del tasso di risposta al trattamento, definita come risposta secondo criteri RECIST 1.1, oppure come riduzione del PSA > 50% oppure riduzione del numero delle cellule tumorali circolanti. Dei 49 pazienti valutabili, 16 pazienti avevano ottenuto una risposta al trattamento e ben 14 di essi presentavano DRD.

Sulla base di questi eclatanti risultati sono stati avviati numerosi studi con gli inibitori di PARP su pazienti mCRPC sia selezionati per la presenza di DRD sia non selezionati. La maggior parte di questi studi sono tuttora in corso e stanno valutando sia il trattamento in monoterapia che in combinazione con altri farmaci attivi nel mCRPC.

Sono stati pubblicati i dati dello studio **PROFOUND**, uno studio di fase III, che ha confrontato Olaparib (300 mg PO x 2/die) con un trattamento a scelta dello sperimentatore tra Abiraterone (1000 mg/die + prednisone 5 mg x 2/die) ed Enzalutamide (160 mg/die) in pazienti che avevano già ricevuto un ARSI⁴. Nello studio erano previste due coorti di pazienti: una che presentava una alterazione di BRCA o ATM (coorte A) e l'altra che presentava altri tipi di DRD (coorte B). L'endpoint primario dello studio era la PFS radiologica nella coorte A. Lo studio ha arruolato 245 pazienti nella coorte A e 142 nella coorte B. I risultati dello studio sono stati chiaramente positivi in quanto la PFS radiologica nel braccio sperimentale era di 7.39 mesi rispetto ai 3.55 mesi del braccio standard (HR 0.34 [LC95%: 0.25-0.47] p < 0.0001). Si è osservato un evidente vantaggio a favore del braccio sperimentale anche per quanto concerne gli endpoint secondari dello studio: in particolare, in termini di OS mediana (19.1 vs 14.7 mesi :HR 0.69 [LC95%: 0.50-0.97] p=0.0175) e di risposte obiettive (33% vs 2% - p<0.0001). In questo studio è stato evidente, in linea con studi analoghi, che le maggiori probabilità di ottenere un controllo di malattia si hanno in presenza di alterazioni del BRCA. Sulla base dei risultati di questo studio l'FDA ha approvato l'uso di Olaparib per pazienti mCRPC con deficit dei meccanismi di riparazione tramite ricombinazione omologa. Sono stati successivamente pubblicati i risultati finali relativi all'OS⁵ che hanno confermato il vantaggio a favore del braccio sperimentale nella coorte A. In particolare si è osservato che nella coorte A i pazienti trattati con Olaparib avevano una mediana di OS pari a 19.1 mesi rispetto alla mediana di 14.7 mesi osservata nei pazienti del braccio di controllo (HR 0.69 [LC95%: 0.50-0.97] P=0.02). Viceversa nessuna differenza significativa si è osservata tra i due bracci della coorte B. Interessante notare che il vantaggio in sopravvivenza è stato osservato nella coorte A nonostante il 67% dei pazienti nel braccio di controllo abbia effettuato il cross-over ricevendo successivamente Olaparib. In questo senso, dopo aggiustamento per il cross over si è osservata una riduzione del rischio di più del 58% (HR 0.42 [LC 95%: 0.19-0.91]).

Sempre all'ESMO 2019, sono stati presentati i risultati dello studio **GALAHAD**⁶ che ha arruolato 165 pazienti mCRPC, di cui 81 portatori di DRD biallelici (46 BRCA – 35 non BRCA); i pazienti dovevano aver ricevuto almeno una linea di chemioterapia e almeno un ARSI e sono stati trattati con Niraparib (300 mg/die). L'endpoint primario era la percentuale di risposte ottenute, definite come risposta obiettiva, oppure riduzione > 50% del PSA oppure riduzione delle cellule tumorali circolanti. Riguardo a questo endpoint composito nei pazienti con mutazione BRCA il tasso di risposte è stato del 63% mentre nel gruppo con mutazioni diverse da BRCA è stato del 17%. Sulla base dei risultati di questo studio l'FDA ha approvato l'uso di Niraparib per pazienti mCRPC con deficit dei meccanismi di riparazione tramite ricombinazione omologa.

Nel 2020 sono stati pubblicati i risultati dello studio **TRITON 2**⁷, uno studio di fase II in cui è stato somministrato Rucaparib (600 mg x 2/die) in pazienti con mCRPC portatori di DRD già trattati con 1 o 2 ARSI e un taxano. Gli endpoint primari erano il tasso di risposte obiettive e di quelle biochimiche. Tra i 98 pazienti con mutazioni di BRCA e malattia misurabile il tasso di risposte obiettive è stato del 43.5% (la maggior parte di durata superiore a 6 mesi) e di quelle biochimiche del 54.8%. Sulla base dei risultati di questo studio l'FDA ha approvato l'uso di Rucaparib per pazienti mCRPC con alterazioni BRCA.

Nessuno dei farmaci sopra riportati ha ancora ottenuto la registrazione in Italia con questa indicazione.

Bibliografia

1. Robinson D, Van Allen EM, Wu YM, et al. Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer. *Cell* 2015; 162: 454.
2. Pritchard CC, Offit K and Nelson PS. DNA repair gene mutations in metastatic prostate cancer. *New England Journal of Medicine* 2016; 375: 1804–1805
3. Mateo J, Carreira S, Sandhu S, et al. DNA-repair defects and olaparib in metastatic prostate cancer. *New England Journal of Medicine* 2015; 373: 1697–1708.
4. de Bono J, Mateo J, Fizazi K, et al. Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer *New England Journal of Medicine* 2020;382:2091-2102
5. Hussain M, Mateo J, Fizazi K, et al. Survival with Olaparib in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2020 Dec 10;383(24):2345-2357.
6. Smith MR, Sandhu SK, Kelly wk, et al. Pre-specified interim analysis of GALAHAD: A phase II study of niraparib in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) and biallelic DNA-repair gene defects (DRD). *Annals of Oncology* 2019; 30 (suppl 5): V884-V885
7. Abida W, Patnaik A, Campbell D, et al. Rucaparib in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Harboring a BRCA1 or BRCA2 Gene Alteration. *J Clin Oncol.* 2020 Nov 10;38(32):3763-3772.

7.5.4. *Trattamento delle metastasi ossee*

Il tessuto osseo è sede predominante, e a volte esclusiva, di localizzazioni secondarie da neoplasia prostatica¹. Il trattamento specifico delle metastasi ossee ha come obiettivo il controllo del dolore e la prevenzione o dilazione nel tempo delle complicanze scheletriche. Le possibilità attuali prevedono l'utilizzo di trattamenti selettivi (radioterapia esterna, radioterapia metabolica) e quello di farmaci "osteoprotettori" (disfosfonati, inibitori di RANKL).

7.5.4.1. *Radioterapia palliativa a fasci esterni*

Quando la radioterapia è utilizzata con finalità sintomatiche possono essere usati con sicurezza schemi di trattamento ipofrazionati (che cioè suddividono la dose totale in un numero limitato di frazioni), che hanno il vantaggio di ridurre gli accessi in ospedale o la durata del ricovero. Questo approccio non è tuttavia applicabile a tutti i pazienti.

Una review della Cochrane Library ha preso in considerazione 11 studi che hanno confrontato un ipofrazionamento con frazione singola con un frazionamento standard per finalità palliative sull'osso. Malgrado una dimostrata pari efficacia sulla palliazione del dolore osseo a breve termine, nel medio e lungo termine è stato tuttavia osservato un significativo aumento dei ritrattamenti (26% vs 7.4%) e una differenza statisticamente significativa nell'incidenza di eventi scheletrici (3% vs 1.6%) a svantaggio dei pazienti trattati con ipofrazionamento spinto rispetto alla schedula classica². **Nei pazienti con maggior speranza di vita è pertanto ancora pratica comune non utilizzare trattamenti ipofrazionati spinti.**

Bibliografia

1. Sabbatini P, Larson SM, Kremer A, et al. Prognostic significance of extent of disease in bone in patients with androgen-independent prostate cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17(3): 948-57.
2. Sze WM, Shelley M, Held I, Mason M. Palliation of metastatic bone pain: single fraction versus multifraction radiotherapy - a systematic review of the randomised trials. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (2): CD004721.

7.5.4.2. *Terapia radiometabolica*

Vedi paragrafo 7.5.3.4

7.5.4.3. Terapia con difosfonati e inibitori di RANKL

Per quanto riguarda le raccomandazioni in merito all'utilizzo di difosfonati e inibitori di RANKL nel trattamento delle metastasi ossee dei pazienti affetti da neoplasia prostatica, si rimanda alle "LINEE GUIDA AIOM TRATTAMENTO DELLE METASTASI OSSEE"

8.0. Follow-Up e risposta alla terapia

8.1. Generalità

Nei pazienti operati e in quelli trattati con radioterapia con fini di radicalità, lo scopo del follow-up è fondamentalmente quello di identificare l'eventuale ripresa di malattia a livello locale o a distanza. Nei pazienti con malattia avanzata in trattamento con terapia ormonale e/o chemioterapia, il follow-up ha lo scopo di valutare la risposta alle terapie. In tutti i pazienti il follow-up ha inoltre lo scopo di monitorare nel tempo l'evoluzione ovvero di diagnosticare tempestivamente gli eventuali effetti collaterali e le sequele indotte dai trattamenti che il paziente ha ricevuto via via nel corso della sua malattia.

Attualmente non si dispone di studi randomizzati che forniscano chiare evidenze di miglioramento della sopravvivenza tra diverse strategie di follow up; tuttavia, anche se non esiste un consenso unanime sul tipo e sulla periodicità degli esami da eseguire nei pazienti con carcinoma prostatico, la maggior parte dei medici e dei pazienti ritiene opportuna una valutazione periodica dello stato di malattia^{1,2}. Pertanto, attualmente le indicazioni relative alla frequenza delle visite di controllo sono estratte da studi retrospettivi, metanalisi e valutazioni di panel di esperti, compresa la *Survivorship Care Guideline dell'ASCO*³.

8.2. Monitoraggio della risposta terapeutica: dosaggio del PSA

8.2.1. PSA dopo prostatectomia radicale

Dopo chirurgia radicale, il PSA misurato con metodi standard deve scendere a valori pressochè indosabili. L'emivita del PSA (circa 3 giorni) suggerisce che una valutazione della radicalità dell'atto chirurgico sia già possibile a 30 giorni dall'intervento, anche se un periodo di 6-8 settimane è probabilmente più congruo, considerate le possibili variazioni individuali del metabolismo del marcatore. **Il minimo livello di PSA misurabile dipende dal metodo di misura e dal criterio decisionale adottato. Livello, metodo analitico e criterio, dovrebbero essere riportati nel referto del PSA.** Si raccomanda comunque di confrontarsi con il laboratorio per definire un livello concordato⁴⁻⁶.

Qualora si riscontrino livelli dosabili di PSA dopo prostatectomia radicale, è raccomandabile considerare le variazioni nel tempo del biomarcatore in prelievi seriati; se livelli minimi dosabili rimangono stabili, è possibile che non si tratti di malattia residua, ma di un rilascio da parte di tessuto prostatico residuo o di tessuti extraprostatici. Per contro, se i livelli mostrano una tendenza verso l'incremento è ipotizzabile la presenza di malattia residua. **È comunque necessario un livello di PSA >0.2 ng/ml confermato a un successivo prelievo eseguito a 4 settimane dal precedente, per definire la ripresa biochimica di malattia.** Il monitoraggio nel tempo può aiutare a discriminare fra incrementi spuri e incrementi legati alla ripresa di malattia.

L'analisi dei dati seriati ed il calcolo del tempo di raddoppiamento è un criterio che permette di prevedere con ragionevole attendibilità il rischio di ricaduta clinica; tuttavia, l'affidabilità del tempo di raddoppiamento è elevata per valori estremi (molto rapido o molto lento), mentre rimane controversa per valori intermedi, che sfortunatamente sono di più frequente riscontro⁷.

8.2.2. PSA dopo radioterapia con intenti curativi

Il dosaggio del PSA dopo la radioterapia ha un ruolo meno definito che dopo la chirurgia, in quanto il tessuto prostatico, neoplastico e non, rimane in sede durante e dopo il trattamento radioterapico. Le variazioni del PSA sono quindi legate allo stato di vitalità e di funzionalità del tessuto irradiato. Tuttavia, dai risultati riportati in letteratura si possono trarre le seguenti indicazioni⁸⁻¹²:

- 1. Il raggiungimento al nadir di un valore di PSA < 1.0 ng/ml riflette la “radicalità” del trattamento ed è associato ad una prognosi migliore**
- 2. La riduzione dei livelli di PSA richiede un tempo piuttosto lungo: infatti, il nadir deve essere atteso tra 6 e 12 mesi dalla fine della terapia. Un tempo prolungato di raggiungimento del nadir è di solito caratteristico delle neoplasie più differenziate ed è un indice prognostico favorevole.**
- 3. La definizione (detta “di Phoenix”) attualmente utilizzata prevede che il valore del PSA alla recidiva biochimica sia raggiunto alla progressione del PSA stesso oltre i 2 ng/ml rispetto al nadir post radioterapico.** Tale criterio, già adottato da altre autorevoli società scientifiche, quali ad esempio EAU (European Urology Association), appare come il criterio più valido per “identificare” la recidiva biochimica post trattamento radioterapico.

8.2.3. PSA in corso di terapia ormonale

Numerose dimostrazioni sperimentali indicano che la deprivazione androgenica può inibire il PSA in modo indipendente rispetto al blocco della crescita cellulare. Queste informazioni, indubbiamente rilevanti dal punto di vista conoscitivo, hanno peraltro un’influenza non critica sull’utilizzo clinico del marcatore.

Infatti, **il PSA rimane un ottimo indicatore di risposta alla terapia o di progressione**¹³⁻¹⁶. Pur non essendo disponibili ancora algoritmi d’interpretazione standardizzati, si può concordare sui seguenti punti:

- **Se il PSA raggiunge valori prossimi allo zero, la durata della risposta è maggiore;**
- **La rapidità della riduzione dei valori di PSA è un indice prognostico favorevole;**
- **La progressione è altamente improbabile finché il PSA rimane ai valori di nadir raggiunti con la terapia;**
- **Nei pazienti con PSA stabilmente ai livelli di nadir la scintigrafia ossea e gli altri esami strumentali (inclusa la PET) sono superflui** (essendo molto poco probabile, anche se non impossibile, che la progressione di malattia avvenga senza un concomitante rialzo anche del PSA, per quanto possano fare eccezione le forme di alto grado).
- **Nella malattia resistente alla castrazione (CRPC) in corso di terapia con farmaci ormonali di nuova generazione oltre al dosaggio del PSA è comunque consigliabile la rivalutazione strumentale ogni 6 mesi.**

8.2.4. PSA in corso di chemioterapia

In corso di chemioterapia, l’utilizzo del PSA come indice di risposta al trattamento deve essere sempre considerato con molta attenzione: sono infatti note oscillazioni del marcatore in corso di trattamento indipendenti dall’evoluzione della malattia, ma correlate all’effetto dei farmaci citotossici stessi sulla produzione del PSA.

È stato infatti evidenziato che fino al 20% dei pazienti sottoposti a trattamento chemioterapico con beneficio in termini di risposta del PSA a completamento della terapia stessa (decremento del PSA \geq 50%, confermato a 4 settimane) o quantomeno una sua stabilizzazione, possono tuttavia presentare un incremento del marcatore all’inizio della terapia (per lo più nelle prime 8 settimane), talora anche considerevole (fino a due volte rispetto al valore basale), secondo quella che è stata denominata “**PSA surge syndrome**”¹⁷.

L’effetto dei farmaci citotossici sull’espressione del PSA deve pertanto essere attentamente considerato allorché si debba interpretare l’andamento del marcatore come indice di risposta ai trattamenti: questo infatti va sempre confrontato e contestualizzato con l’andamento degli altri parametri clinico-strumentali.

Peraltro è stato anche dimostrato che decrementi del PSA $\geq 50\%$ rispetto ai valori pre-trattamento si accompagnano ad un significativo vantaggio di sopravvivenza^{34,35}. Kelly e coll, in una casistica di 110 pazienti, hanno riportato un vantaggio di sopravvivenza statisticamente significativo per coloro che hanno sperimentato un decremento del PSA pari o superiore al 50% (> 25 mesi) rispetto a quelli senza tale declino (sopravvivenza media di 8,6 mesi)¹⁸. Smith e coll. hanno inoltre dimostrato che una riduzione del PSA $\geq 50\%$ per almeno 8 settimane, a seguito della chemioterapia, correla con una mediana di sopravvivenza significativamente maggiore (91 settimane vs 38) rispetto a pazienti che non hanno raggiunto tale riduzione¹⁹.

Un miglioramento della sopravvivenza correlabile alla risposta del PSA è stato anche osservato nello studio TAX 327, con una mediana di sopravvivenza di 33 mesi quando il PSA è sceso a valori <4 ng/mL, rispetto ai 15,8 mesi per PSA superiori a tale soglia.

8.3 Monitoraggio della tossicità e delle sequele

Come si è già detto, il follow-up del paziente, inoltre, ha lo scopo di valutare l'incidenza e di monitorare gli effetti collaterali indotti dai vari tipi di trattamento.

La prostatectomia radicale comporta, oltre alle complicanze intraoperatorie e postoperatorie precoci, anche quelle postoperatorie tardive, ossia oltre i 30 giorni dall'intervento chirurgico. Le più frequenti sono: stenosi dell'anastomosi vescico-uretrale, incontinenza urinaria, impotenza²⁰⁻²² (vedi anche paragrafo 7.2.3.1.2).

La tossicità tardiva correlata al trattamento radiante esclusivo, compare all'incirca dopo almeno 6 mesi dal termine della radioterapia, ed è rappresentata prevalentemente da proctite, cistiti ricorrenti, stenosi uretrale, impotenza²³⁻²⁶ (vedi anche paragrafo 7.2.3.2.3).

Sulla scorta di tali dati, è consigliabile eseguire periodici controlli urologici e/o radioterapici, oltre a quelli oncologici, nei pazienti che abbiano presentato tossicità precoci post-trattamento locale; da dati retrospettivi infatti si evidenzia un incremento del 15% di rischio di tossicità tardive in pazienti che abbiano presentato almeno un episodio di tossicità precoce.

In occasione delle ultime Survivorship Care Guidelines redatte dall'American Society of Clinical Oncology (ASCO) è stata per la prima volta affrontata la problematica relativa al possibile aumento del rischio di secondi tumori quali cancro del retto e cancro della vescica nei pazienti affetti da tumore della prostata sottoposti a trattamento radiante esclusivo.

Gli studi epidemiologici hanno riportato un'incidenza pari al 5-6% di cancro della vescica e del retto in pazienti irradiati a livello della pelvi. In una recente revisione sistematica su pazienti trattati per neoplasie prostatiche con tecniche di RT in gran parte abbandonate, è stato riscontrato un aumento dell'1% del rischio assoluto di incidenza di seconde neoplasie a 10 anni o più dalla radioterapia, un rischio che potrebbe verosimilmente ridursi utilizzando moderne tecniche di RT altamente conformate²⁷⁻²⁸. **Va precisato che allo stato attuale, non esiste una robusta evidenza in merito ad un programma di sorveglianza mediante procedure diagnostiche ripetute ad intervalli regolari nel tempo che sia riuscito a migliorare la sopravvivenza globale e cancro-correlata per neoplasia del retto e della vescica conseguenti a radioterapia prostatica. E' pertanto pratica comune eseguire accertamenti diagnostici mirati (cistoscopia e/o colonscopia) solo alla comparsa di segni e/o sintomi che possano ricondurre a tali complicanze²⁹.**

Oltre alle complicanze precoci e tardive dei trattamenti locali, non bisogna dimenticare i possibili effetti collaterali dei trattamenti medici. In particolare, **la deprivazione androgenica, comunque ottenuta, produce effetti collaterali importanti che si riflettono non solo sulla qualità della vita ma anche sulla speranza di vita del paziente. Oltre a quelli più comuni come perdita della libido, impotenza, *fatigue*, anemia e osteoporosi, è ormai noto da tempo come i trattamenti androgeno-soppressivi possano avere importanti effetti a livello cardiovascolare, anche se i dati epidemiologici che suggeriscono un aumento significativo della mortalità per questo tipo di problematiche sono tuttora contraddittori.** Si è a lungo pensato che gli effetti cardiovascolari siano strettamente correlati alla sindrome metabolica causata o aggravata dall'androgeno-soppressione, caratterizzata da un incremento del tessuto adiposo sottocutaneo e del colesterolo HDL. Tale complicanza è anche alla base di patologie cardiovascolari prevalentemente di tipo

ischemico, nonostante la mortalità correlata ad esse non sia ancora stata dimostrata statisticamente ma descritta solo in alcuni studi retrospettivi che dimostrerebbero un incremento d'incidenza in questa categoria di pazienti (vedi anche paragrafo 7.5.1.1).

Questi elementi evidenziano ancora di più la necessità di valutare il paziente nel suo insieme, considerando che, spesso, l'esposizione alla terapia androgeno-deprivativa può perdurare anche molto a lungo nel tempo, rappresentando uno step importante nel trattamento di questa malattia in più fasi della sua storia naturale³⁰⁻³⁷.

8.4. Modalità organizzative e pazienti unfit

Attualmente i dati disponibili in letteratura non consentono di differenziare chiaramente diverse procedure di follow up in relazione allo stadio di malattia. Inoltre, sebbene la maggior parte dei pazienti sia rassicurata da un follow-up assiduo e dalla periodica ripetizione di esami in grado di valutare il proprio stato di salute, occorre considerare che la ripetizione troppo frequente di esami clinici e strumentali può in realtà essere un disagio per i pazienti stessi, in particolare per quelli più anziani. Pertanto, a prescindere dall'esame clinico, di fatto indispensabile nella rivalutazione periodica di questi pazienti, è oggi proponibile modulare, in linea generale, l'esecuzione degli esami strumentali sulla base dei livelli di PSA oltre che, naturalmente, sulla comparsa di eventuali segni o sintomi che possano in ogni caso orientare verso una possibile ripresa di malattia. Il comportamento dei livelli di PSA è correlato, infatti, piuttosto fedelmente con il decorso della malattia, sia dopo i trattamenti locoregionali sia in corso di terapia ormonale e chemioterapia. Come precedentemente sottolineato, nella malattia resistente alla castrazione (CRPC) in corso di terapia con farmaci ormonali di nuova generazione è comunque consigliabile la rivalutazione strumentale ogni 6 mesi, così come dopo 4 cicli durante la chemioterapia³.

Non vi è consenso unanime tra gli oncologi e gli urologi circa la durata ottimale del follow up, dei pazienti che hanno ricevuto trattamenti con fini di radicalità, essendo spesso effettuati controlli clinici e biochimici oltre il 5° anno e fino al 10° anno. Per lo stesso motivo non vi è accordo circa la possibilità di demandare al medico di medicina generale il follow up oltre i 5 anni dei pazienti apparentemente “guariti” dopo trattamenti locali o multimodali con fini di radicalità e dei pazienti unfit per gravi comorbidità, per le quali spesso si opta per un controllo attenuato. Ciò non toglie che adeguati tentativi debbano essere effettuati per coinvolgere comunque il medico di medicina generale nel follow-up dei pazienti trattati e guariti così come di quelli che necessitano di trattamenti protratti nel tempo (home-sharing).

Tra le possibili opzioni da valutare nella gestione dei pazienti più fragili trova inoltre spazio la telemedicina, che urologi, radioterapisti e oncologi hanno imparato ad utilizzare sempre di più come strumento per proseguire il follow up in corso della recente pandemia SARS-CoV-2. Attraverso la telemedicina i pazienti hanno potuto proseguire i propri controlli specialistici diminuendo gli accessi ospedalieri e quindi il rischio di infezione da COVID-19, responsabile di un aumentato rischio di complicanze respiratorie nei pazienti affetti da neoplasia prostatica. Peraltro una recente survey ha dimostrato che i pazienti si sono dimostrati soddisfatti dalla visita eseguita per via telematica e la maggior parte di essi (94%) è disponibile ad eseguire una successiva visita per via telematica^{37,38}.

Di seguito la calendarizzazione dei controlli che può essere seguita nella comune pratica clinica:

Procedura	Indicazioni
Esplorazione rettale	Ogni 6 mesi nei primi due anni dal trattamento primario, poi una volta all'anno. In particolare da eseguire nel dubbio di recidiva locale.
Esami biumorali (dosaggio PSA)	Il dosaggio del PSA dovrebbe essere ripetuto ogni 6 mesi fino al quinto anno, poi ogni anno. In caso di controllo post-chirurgico, è necessaria una prima valutazione del PSA dopo quattro-otto settimane, per la definizione della recidiva biochimica.
Monitoraggio e gestione delle complicanze	Nel corso del follow up dovrebbe essere eseguito il monitoraggio clinico degli effetti collaterali, specie quelli tardivi, correlati sia al trattamento locale, chirurgico e radioterapico, che sovente compaiono dopo circa 6 mesi dal trattamento (proctite, cistiti ricorrenti, stenosi uretrale, incontinenza urinaria, impotenza), sia al trattamento medico (sindrome metabolica, patologie cardiovascolari, oltre a osteoporosi, anemia, fatigue). Consigliata l'esecuzione di visita urologica e/o radioterapica, oltre alla visita oncologica, in pazienti che abbiano presentato complicanze precoci legate ai trattamenti locali.
Procedure strumentali	In assenza di indicazioni cliniche i seguenti esami sono sconsigliati: scintigrafia ossea, radiografia del torace; ecografia addominale. Nei pazienti che presentino un incremento dei valori di PSA, può trovare invece indicazione la PET con 11C (per valori di PSA ≥ 1 ng/ml) ovvero preferibile, la PET con PSMA marcato (per valori di PSA anche sensibilmente più bassi: purchè > 0.20 ng ml). La eventuale ripetizione di questi esami a distanza di tempo è sempre determinata dal comportamento del PSA e da considerazioni di tipo clinico
Dopo i primi 5 anni	Il paziente può eseguire i controlli richiesti presso il proprio medico curante; ogni centro dovrebbe definire le modalità più consone di rientro nel circuito specialistico in caso di sospetta o accertata ripresa di malattia

Bibliografia

1. Skolarus TA, Wolf AM, Erb N L, et al. American Cancer Society prostate cancer survivorship care guidelines. *CA Cancer J Clin.* 2014 Jun 10. doi:10.3322/caac.21234.
2. Freedland SJ, Humphreys EB, Mangold LA, et al Risk of prostate cancer-specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA.* 2005 Jul 27;294(4):433-9.
3. Resnick MJ, Lacchetti C, Bergman J, et al., Prostate cancer survivorship care guideline: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline endorsement. *J Clin Oncol.* 2015 Mar 20;33(9):1078-85.
4. Frazier HA, Robertson JE, Humphrey PA, Paulson DF. Is prostate specific antigen of clinical importance in evaluating outcome after radical prostatectomy? *J Urol* 1993; 149: 516-518.
5. Trapasso JG, deKernion JB, Smith RB, Dorey F. The incidence and significance of detectable levels of serum prostate specific antigen after radical prostatectomy. *J Urol* 1994; 152: 1821-1825.
6. Amling CL, Berstralh EJ, Blute ML et al. Defining prostate specific antigen progression after radical prostatectomy: what is the most appropriate cut point? *J Urol* 2001; 65:1146-1151.
7. Freedland SJ, Humphreys EB, Mangold LA, et al. Risk of Prostate Cancer-Specific Mortality Following Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy. *JAMA* 2005, 294, 433-439.
8. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. Consensus statement: guidelines for PSA following radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37:1035-1041.

9. Roach M 3rd, Hanks G, Thames H Jr, et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localised prostate cancer: recommendation of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006; 65: 965-974.
10. Hancock SL, Cox RS, Bagshaw MA. Prostate specific antigen after radiotherapy for prostate cancer: a reevaluation of long-term biochemical control and the kinetics of recurrence in patients treated at Stanford University. *J Urol* 1995; 154:1412-1417.
11. Kaplan ID, Cox RS, Bagshaw MA. Prostate specific antigen after external beam radiotherapy for prostatic cancer: follow-up. *J Urol* 1993; 149:519-522.
12. Lee WR, Hanlon AL, Hanks GE. Prostate-specific antigen nadir following external beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer: the relation between nadir level and disease free survival. *J Urol* 1996; 156: 450-53.
13. Petros JA, Andriole GL. Serum PSA after antiandrogen therapy. *Urol Clin North AM* 1993; 20: 749-56.
14. Arai Y, Yoshiki T, Yoshida O. Prognostic significance of prostate specific antigen in endocrine treatment for prostatic cancer. *J Urol* 1990; 144: 1415-1418.
15. Miller PD, Eardley I, Kirby RS. Prostate specific antigen and bone scan correlation in the staging and monitoring of patients with prostatic cancer. *J Urol* 1991; 145: 907-920.
16. Sissons GR, Clements MA, Peeling WB, Penney MD. Can serum prostate- specific antigen replace bone scintigraphy in the follow-up of metastatic prostatic cancer? *Br J Radiol* 1992; 65:861-864.
17. Thuret R, Massard C, Gross-Goupil M, Escudier B, et al. The postchemotherapy PSA surge syndrome. *Annals of Oncology* 19: 1308–1311, 2008.
18. Kelly WK, Scher HI, Mazurmdar M, et al. Prostate-specific antigen as a measure of disease outcome in metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1993 Apr;11 (4):607-15.
19. Smith DC, Dunn RL, Strawderman MS, Pienta KJ. Change in serum prostate-specific antigen as a marker of response to cytotoxic therapy for hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1998 May;16(5):1835-43.
20. Stanford JL, Feng Z, Hamilton AS, et al. Urinary and sexual function after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: the Prostate Cancer Outcomes Study. *JAMA* 2000; 283: 354-60.
21. Hautmann RE, Sauter TW, Wenderoth UK. Radical retropubic prostatectomy: morbidity and urinary continence in 418 consecutive cases. *Urology* 1994, 43: 47-51.
22. Catalona WJ, Basler JW: Return of erections and urinary continence following nerve sparing radical retropubic prostatectomy. *J Urol* 1993; 150: 905-907.
23. Ataman F, Zurlo A, Artignan X, et al. Late toxicity following conventional radiotherapy for prostate cancer: analysis of the EORTC trial 22863. *Eur J Cancer* 2004, 40: 1674-1681.
24. Hoffman KE, Voong KR, Pugh TJ et al. Risk of Late Toxicity in Men Receiving Dose-Escalated Hypofractionated Intensity Modulated Prostate Radiation Therapy: Results From a Randomized Trial. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*, 2014,88;5,1074-1084.
25. Hayes SB, Pollack A. Parameters for treatment decisions for salvage radiation therapy. *J Clin Oncol.* 2005 Nov 10;23(32):8204-11.
26. Kupelian P, Katcher J, Levin H, et al. E. Correlation of clinical and pathologic factors with rising prostate-specific antigen profiles after radical prostatectomy alone for clinical localized prostate cancer. *Urology* 1996; 48: 249-260.
27. Rombouts AJM, Hugen N, van Beek JJP, et al. Does pelvic radiation increase rectal cancer incidence? - A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev.* 2018 Jul;68:136-144
28. Moschini M, Zaffuto E, Karakiewicz PI, et al. External Beam Radiotherapy Increases the Risk of Bladder Cancer When Compared with Radical Prostatectomy in Patients Affected by Prostate Cancer: A Population-based Analysis. *Eur Urol.* 2018 Oct 4. pii: S0302-2838(18)30722-X.
29. Matthew R. Smith, Joel S. et al., Changes in Body Composition during Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer *J of Clin Endocrinol & Metab* 87(2):599–603.
30. Collins L, Basaria S. Adverse effects of androgen deprivation therapy in men with prostate cancer: a focus on metabolic and cardiovascular complications *Asian Journal of Andrology* (2012) 14, 222–225.
31. Tsai H K, D’Amico A V, et al. Androgen Deprivation Therapy for Localized Prostate Cancer and the Risk of Cardiovascular Mortality. *J Natl Cancer Inst.* 2007 Oct 17;99(20):1516-24.

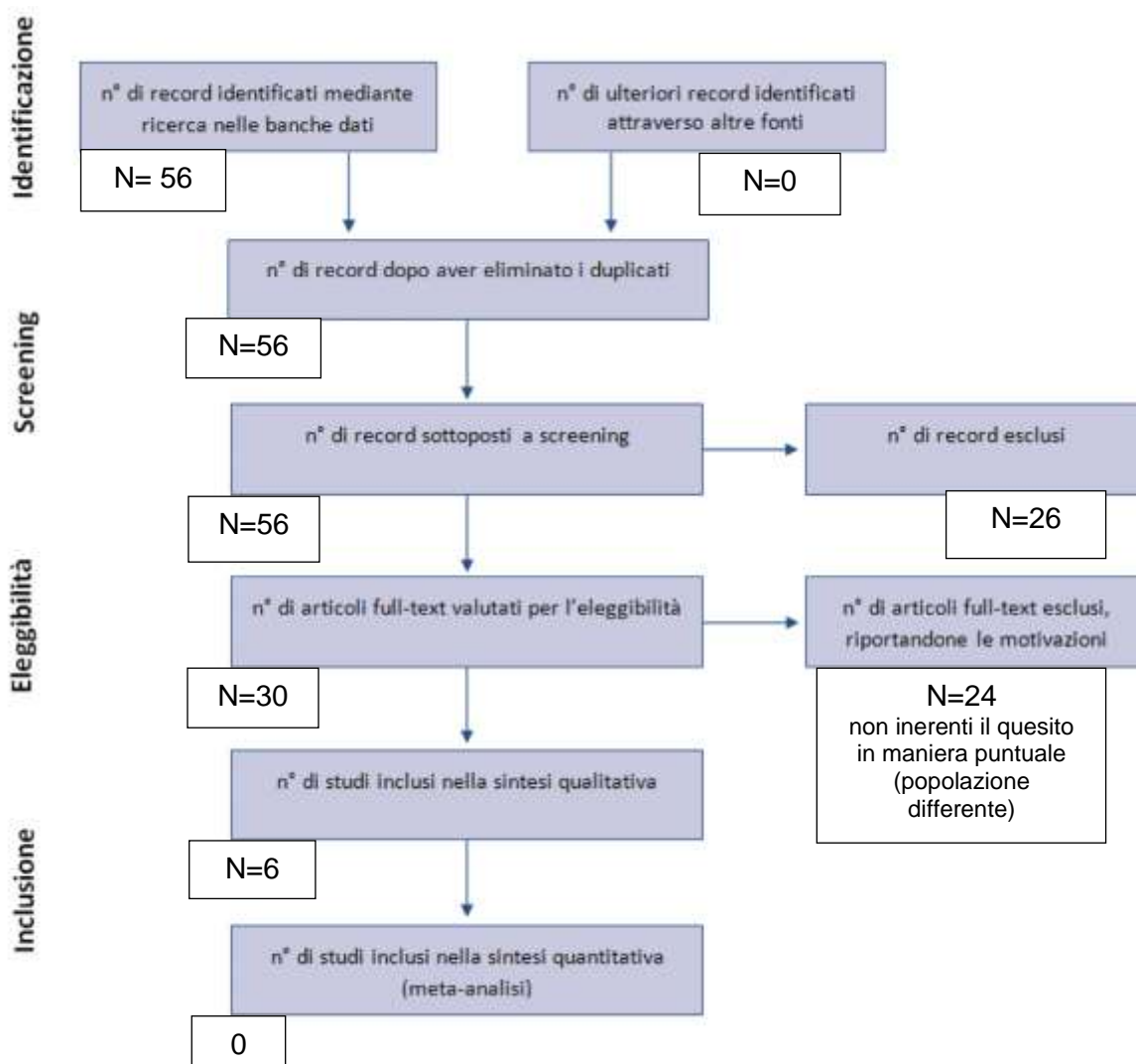
32. Laaksonen D E, Niskanen ML, Punnonen K, et al. Testosterone and Sex Hormone–Binding Globulin Predict the Metabolic Syndrome and Diabetes in Middle-Aged Men. *Diabetes Care*. 2004 May;27(5):1036-41.
33. Ziaran S, Goncalves FM, Breza Sr J. Patients with prostate cancer treated by ADT have significantly higher fibrinogenemia than healthy control *World J Urol* ,2013, 31:289–292.
34. Dockery F, Bulpitt CJ, Agarwal S, et al Testosterone suppression in men with prostate cancer leads to an increase in arterial stiffness and hyperinsulinaemia . *Clinical Science* 2003 104, 195–201
35. Saylor PJ, Karoly ED, Smith MR. Prospective Study of Changes in the Metabolomic Profiles of Men during Their First Three Months of Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer. *Clin Cancer Res*. 2012 Jul 1;18(13):3677-85.
36. Keating NL, O'Malley AJ, Smith MR. Diabetes and Cardiovascular Disease During Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer *J Clin Oncol* 2006, 24:4448-4456
37. Sountoulides P, Koletsas N, Kikidakis D, et al. Secondary malignancies following radiotherapy for prostate cancer. *Ther Adv Urol*, 2010; 2:119–125
38. Obek C., Doganca T., Argun O.B., Kural A.R. Management of prostate cancer patients during COVID-19 pandemic. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2020;23(3):398–406.
39. Ahmed ME, Andrews JR, Joshi VB, et al. Patient Satisfaction of Telemedicine Visits in an Advanced Prostate Cancer Clinic During the COVID-19 Pandemic. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*. 2021 Jun;5(3):689-692. doi: 10.1016/j.mayocpiqo.2021.05.004. Epub 2021 May 26.

9.0. Appendice 1: Sintassi di ricerca e flow-chart PRISMA per i singoli quesiti clinici

Quesito clinico N°1:

La ricerca bibliografica [embase]/lim OR [medline]/lim OR [pubmed-not-medline]/lim) AND 'positron emission tomography-computed tomography'/mj AND ('predictive value' OR 'clinical utility' OR 'diagnostic accuracy') AND 'prostate cancer' AND ('high-risk' OR 'very-high risk') AND ([article]/lim OR [article in press]/lim) AND [english]/lim AND ([1-1-2015]/sd NOT [1-6-2021]/sd) ha condotto a 56 voci.

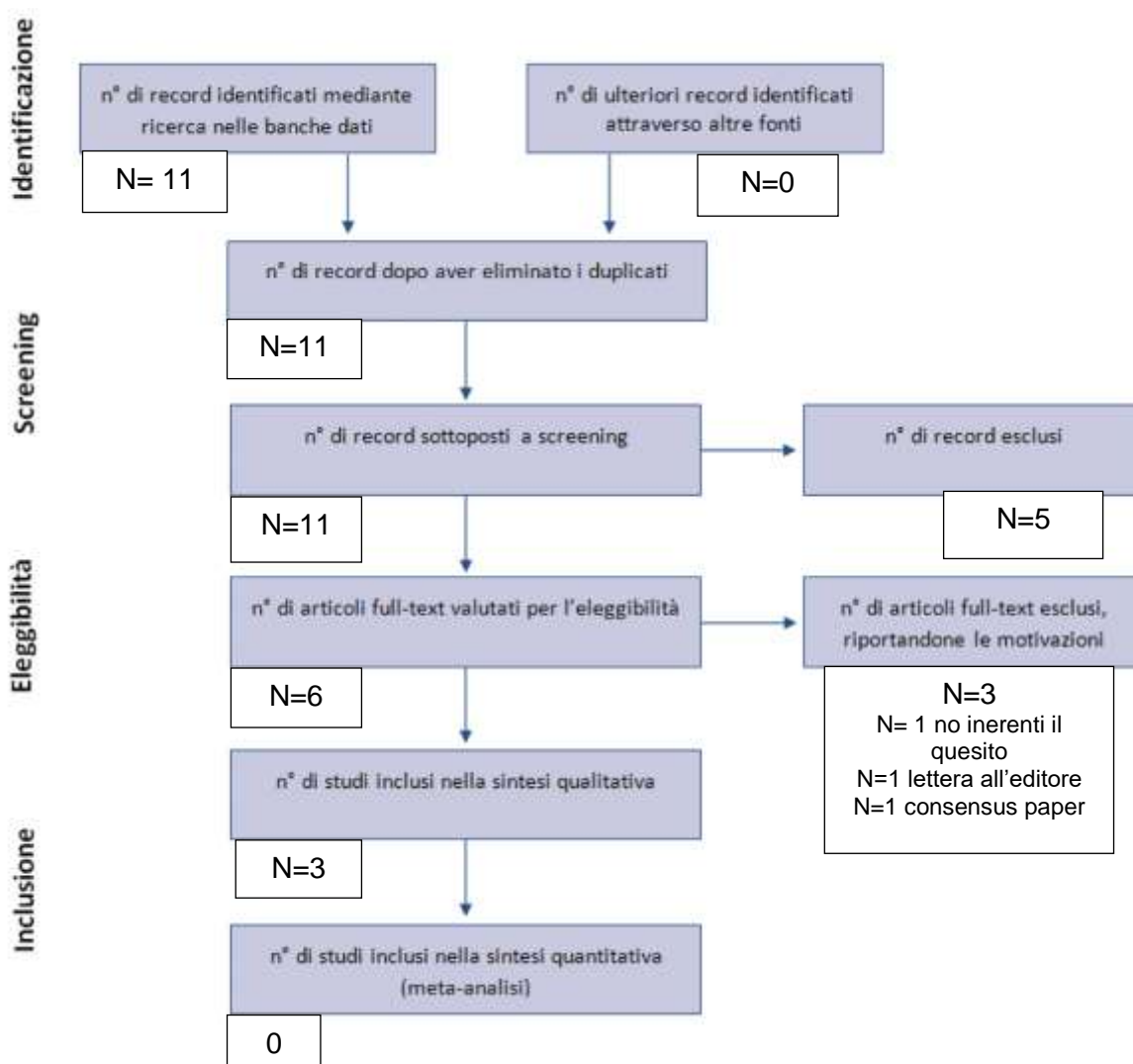
- 26 voci sono state scartate perché non rispondenti al quesito clinico
- 23 voci sono state scartate perché non indicata la popolazione corretta
- 1 voce è stata scartata dopo lettura del lavoro full-text, poiché non sono presenti dati inerenti il quesito proposto.



Quesito clinico N°2:

La ricerca bibliografica ‘([embase]/lim OR [medline]/lim OR [pubmed-not-medline]/lim) AND ('positron emission tomography-computed tomography' OR 'pet/ct' OR 'psma pet') AND 'prostate cancer' AND (('non-metastatic' OR 'nonmetastatic') AND 'castration-resistant') AND ([article]/lim OR [article in press]/lim) AND [english]/lim AND ([1-1-2015]/sd NOT [1-6-2021]/sd) ha condotto a 11 voci.

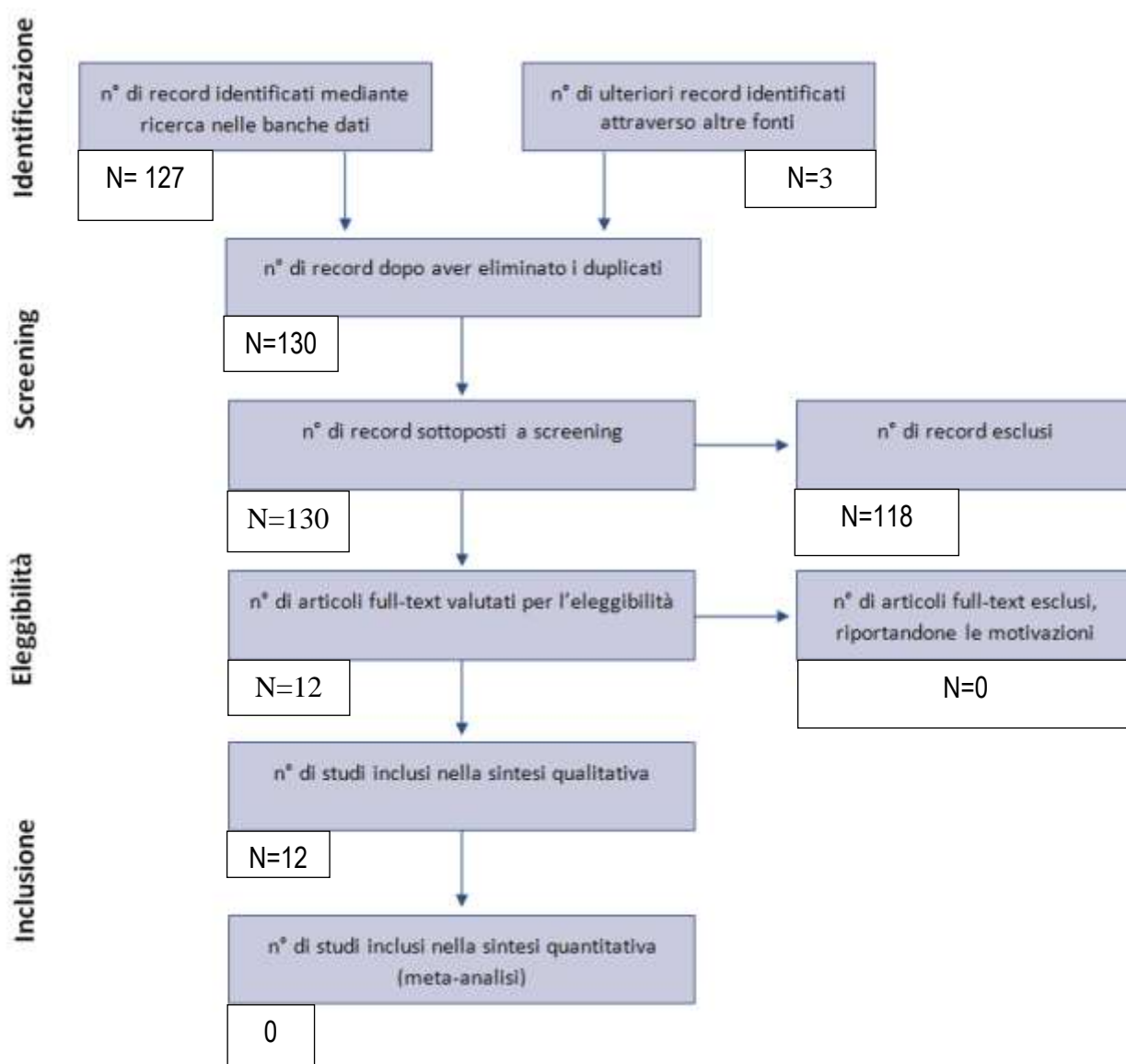
- 5 voci sono state scartate perché non inerenti il topic
- 2 voci sono state scartate perché lettera all’editore (n=1) e consensus (n=1)
- 1 voce è stata scartata dopo lettura del lavoro full-text, poiché non sono presenti dati inerenti il quesito proposto.



Quesito clinico N°3

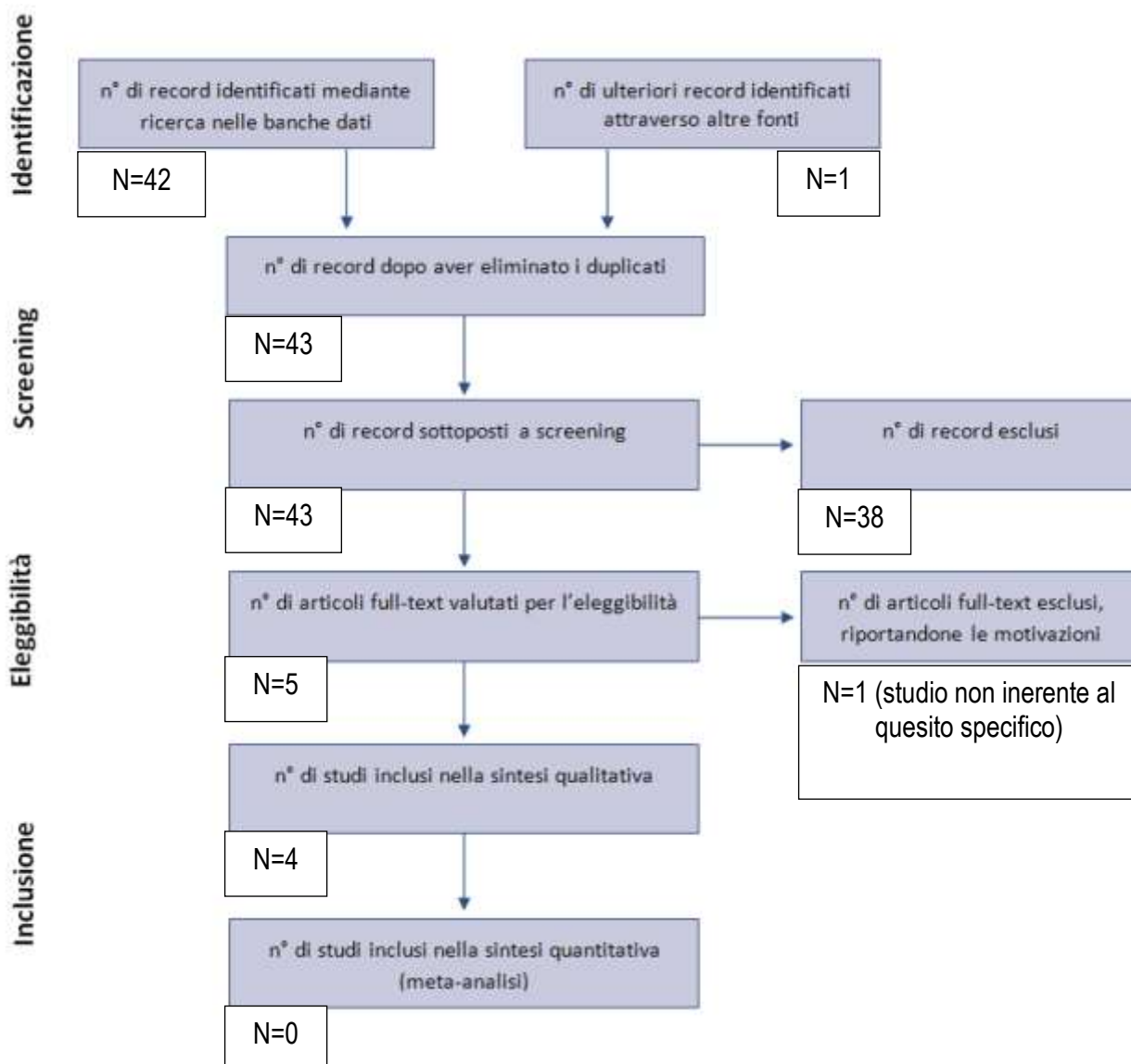
La ricerca bibliografica ([embase]/lim OR [medline]/lim OR [pubmed-not-medline]/lim OR [cochrane review]/lim) AND 'prostate cancer'/mj AND 'active surveillance'/mj AND ([article]/lim OR [article in press]/lim) AND [english]/lim AND ([1-1-2015]/sd NOT [1-6-2021]/sd) ha condotto a 127 voci.

- 15 voci sono state scartate dal titolo
- 103 voci sono state scartate dopo lettura dell'abstract
- 9+3 sono state incluse nell'analisi e comprendono review sistematiche e non, e l'unico studio prospettico citato. Queste voci sono state considerate importanti e pertanto inserite nella stesura della raccomandazione da parte dell'estensore.



Quesito clinico N°4

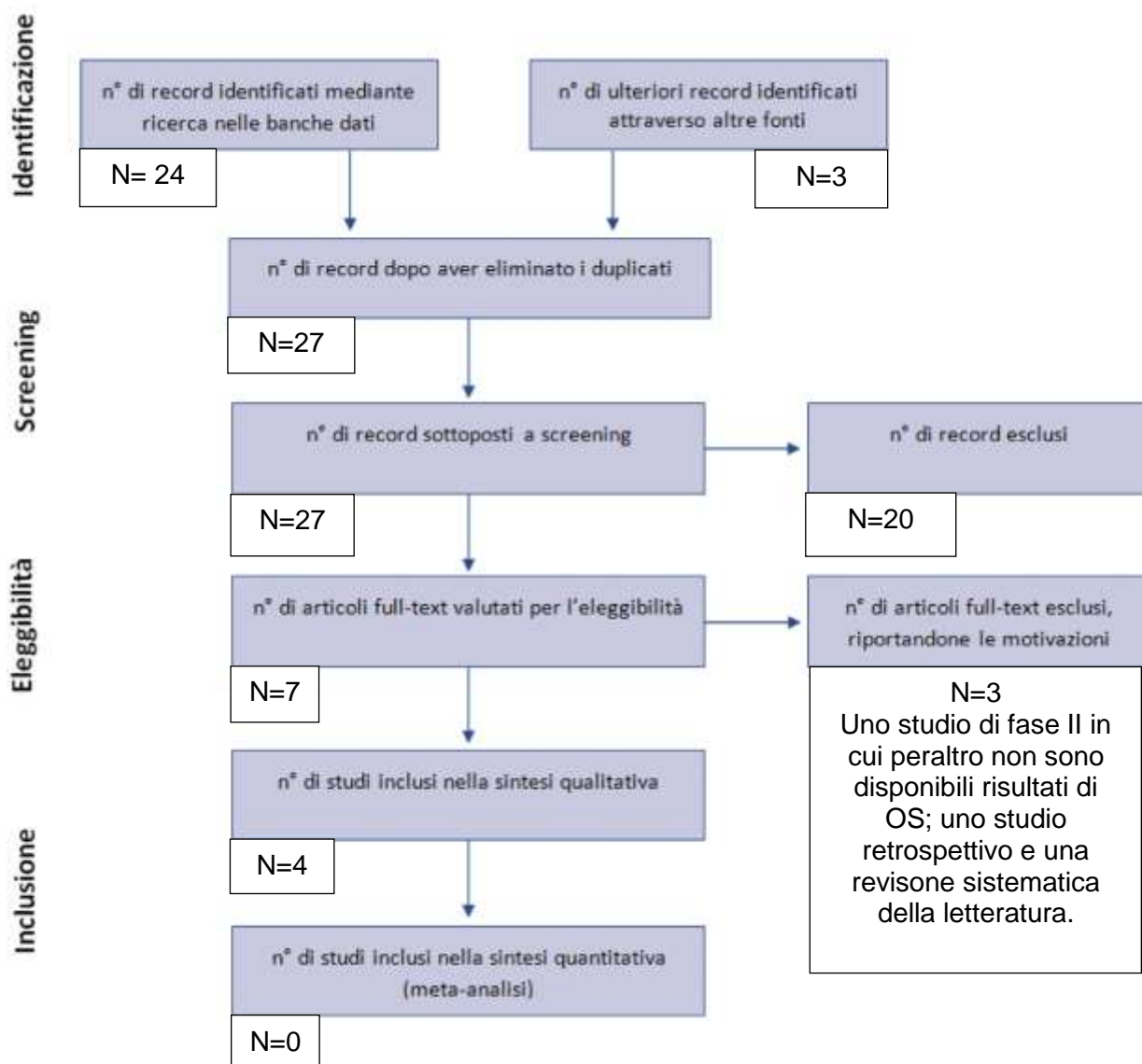
La ricerca bibliografica ([embase]/lim OR [medline]/lim OR [pubmed-not-medline]/lim OR [cochrane review]/lim) AND 'prostate cancer'/mj AND 'radical prostatectomy' AND 'radiotherapy' AND ('adjuvant' OR 'salvage' OR 'early salvage' OR 'delayed' OR 'timing of radiotherapy') AND ([article]/lim OR [article in press]/lim) AND ([randomized controlled trial]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND [english]/lim AND ([1-1-2015]/sd NOT [1-6-2021]/sd) ha condotto alla selezione di 42 voci.



Quesito clinico N°5:

La ricerca bibliografica ([embase]/lim OR [medline]/lim OR [pubmed-not-medline]/lim OR [cochrane review]/lim) AND 'prostate cancer'/mj AND 'radical prostatectomy' AND ('biochemical recurrence' OR 'recurrent prostate cancer' OR 'rising prostate-specific antigen') AND ('hormonal therapy' OR 'antiandrogen' OR 'androgen deprivation') AND ([article]/lim OR [article in press]/lim) AND ([randomized controlled trial]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND [english]/lim AND ([1-7-2014]/sd NOT [1-6-2021]/sd) ha condotto alla selezione di 24 voci.

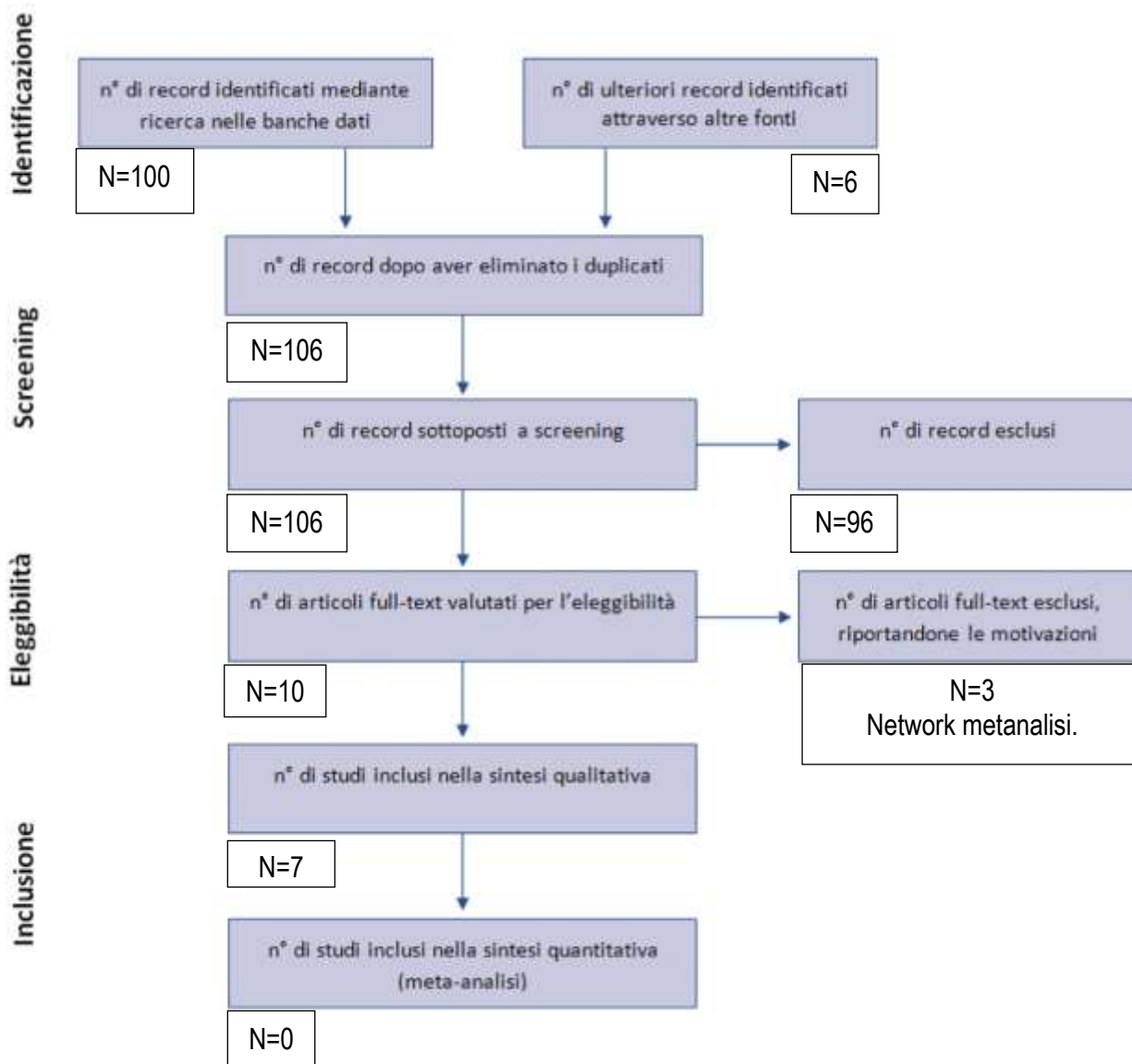
Sono stati inoltre aggiunti 3 lavori pubblicati in estenso, non riscontrati tra i risultati della strategia di ricerca ma ritenuti necessari per rispondere al quesito e formulare la raccomandazione clinica.



Quesito clinico N° 6:

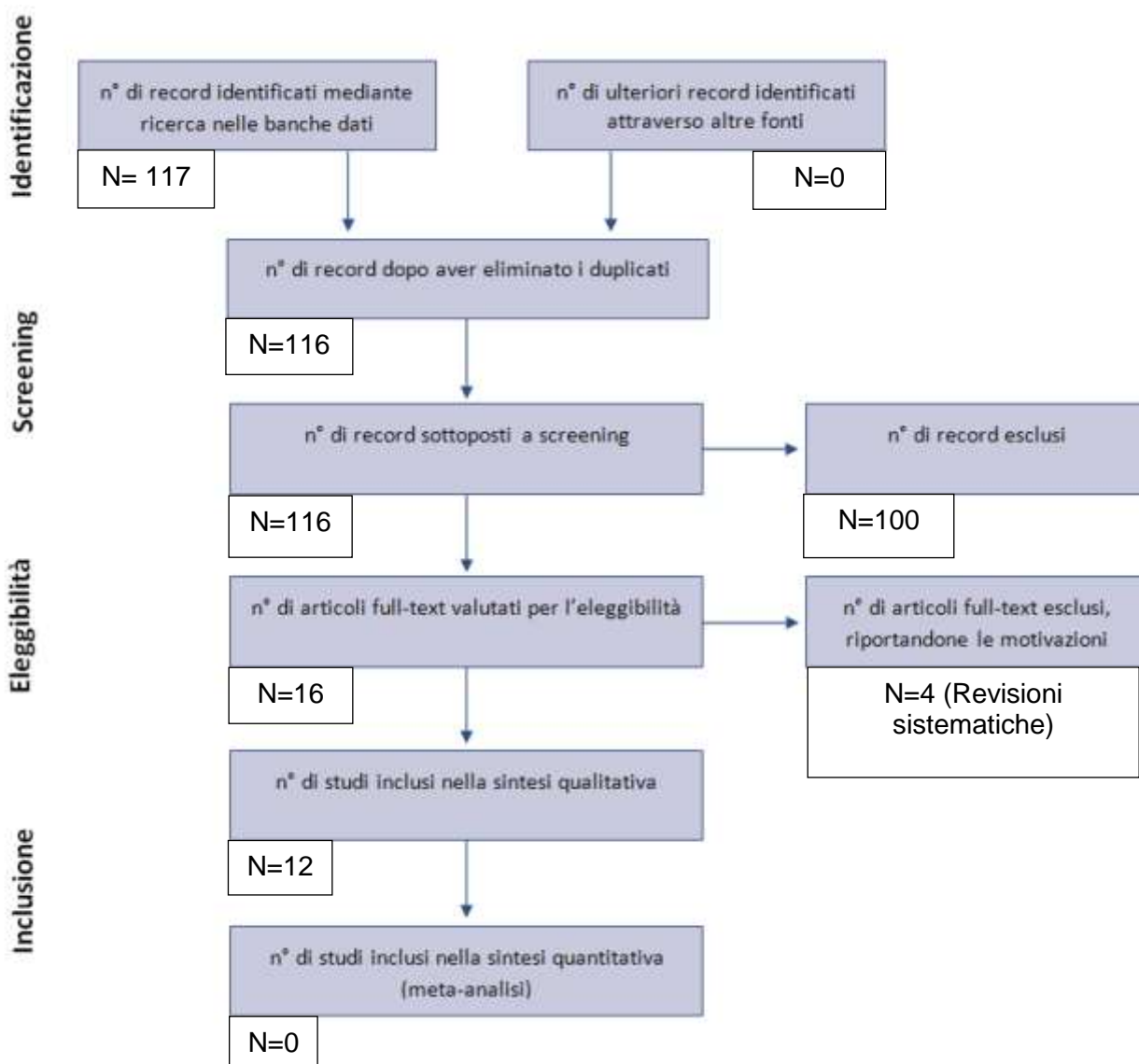
La ricerca bibliografica ([embase]/lim OR [medline]/lim OR [pubmed-not-medline]/lim OR [cochrane review]/lim) AND 'prostate cancer' AND 'castration-resistant' AND 'non-metastatic' AND ('apalutamide' OR 'darolutamide' OR 'enzalutamide') AND [english]/lim AND ([1-1-2015]/sd NOT [1-6-2021]/sd) ha condotto alla selezione di 100 voci.

Sono stati inoltre aggiunti 6 lavori pubblicati in estenso, non riscontrati tra i risultati della strategia di ricerca ma ritenuti necessari per rispondere al quesito e formulare la raccomandazione clinica.



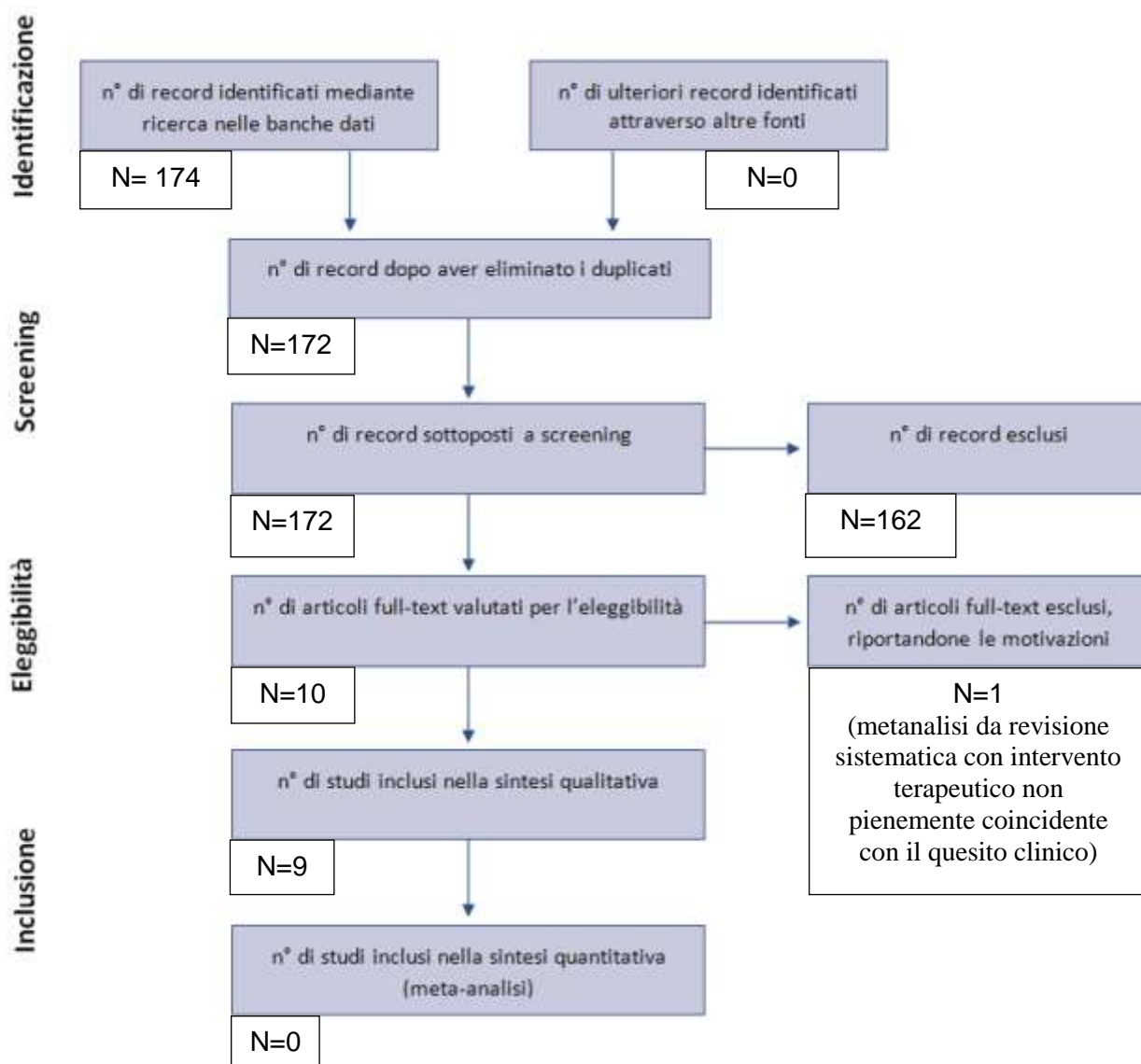
Quesito clinico N°7:

La ricerca bibliografica ([embase]/lim OR [medline]/lim OR [pubmed-not-medline]/lim OR [cochrane review]/lim) AND 'prostate cancer' AND 'metastatic' AND ('castration-sensitive' OR 'hormone-sensitive' OR 'hormone-naive' OR 'castrate-naive' OR 'non-castrate') AND ('apalutamide' OR 'enzalutamide') AND ([article]/lim OR [article in press]/lim) AND [english]/lim AND ([1-1-2015]/sd NOT [1-6-2021]/sd) ha condotto alla selezione di 117 voci.



Quesito clinico N°8:

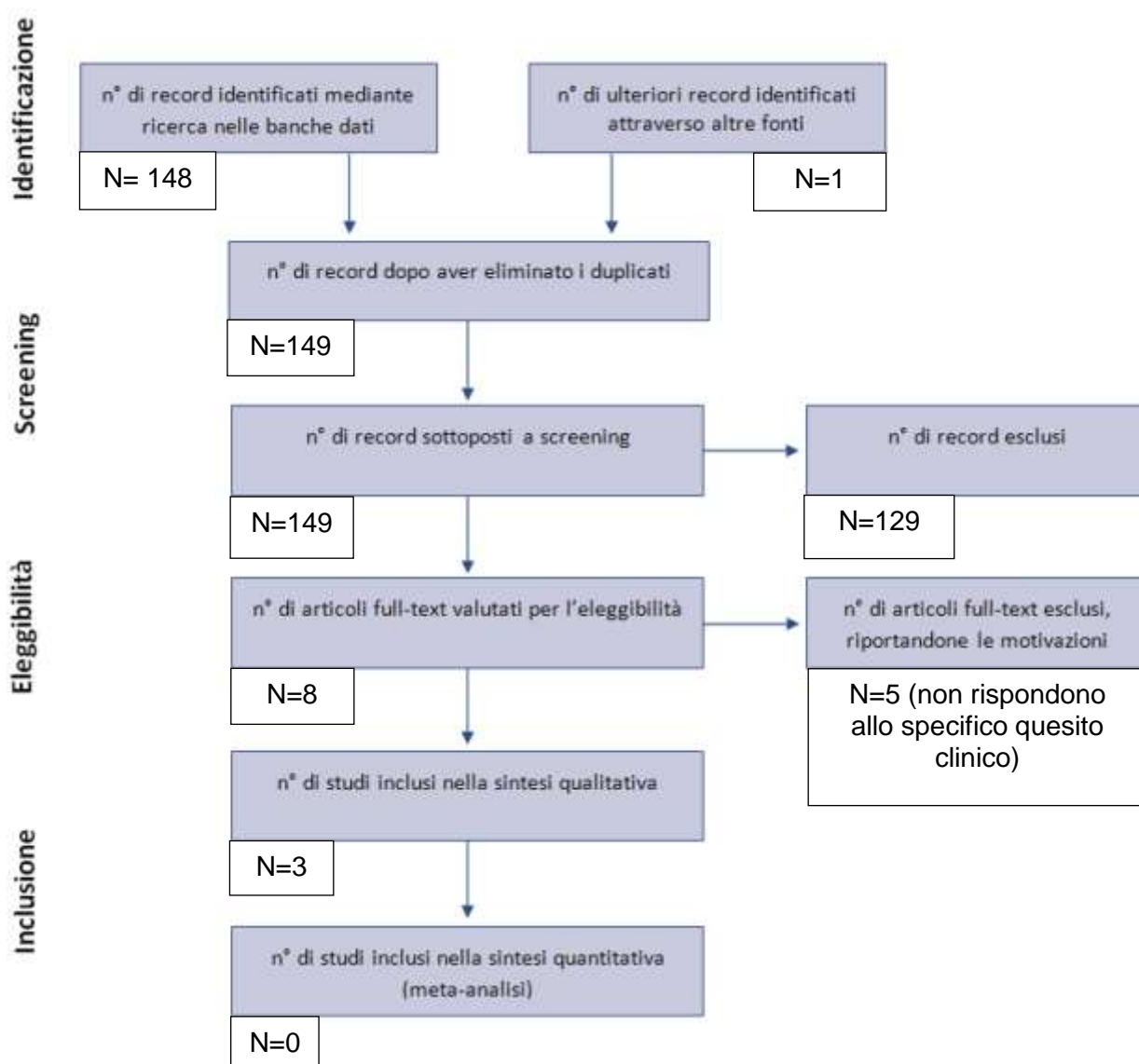
La ricerca bibliografica ([embase]/lim OR [medline]/lim OR [pubmed-not-medline]/lim OR [cochrane review]/lim) AND 'prostate cancer' AND 'metastatic' AND ('castration-sensitive' OR 'hormone-sensitive' OR 'hormone-naive' OR 'castrate-naive' OR 'non-castrate') AND 'docetaxel' AND ([article]/lim OR [article in press]/lim) AND [english]/lim AND ([1-1-2015]/sd NOT [1-6-2021]/sd) ha condotto alla selezione di 174 voci.



Quesito clinico N°9:

La ricerca bibliografica ([embase]/lim OR [medline]/lim OR [pubmed-not-medline]/lim OR [cochrane review]/lim) AND 'prostate cancer' AND 'metastatic' AND ('hormone-sensitive' OR 'hormone-naive' OR 'hormone-naive' OR 'castrate-naive' OR 'non-castrate') AND 'androgen deprivation therapy' AND ('radiotherapy' OR 'radiation therapy') AND [english]/lim AND ([1-1-2015]/sd NOT [1-6-2021]/sd) ha condotto alla selezione di 148 voci.

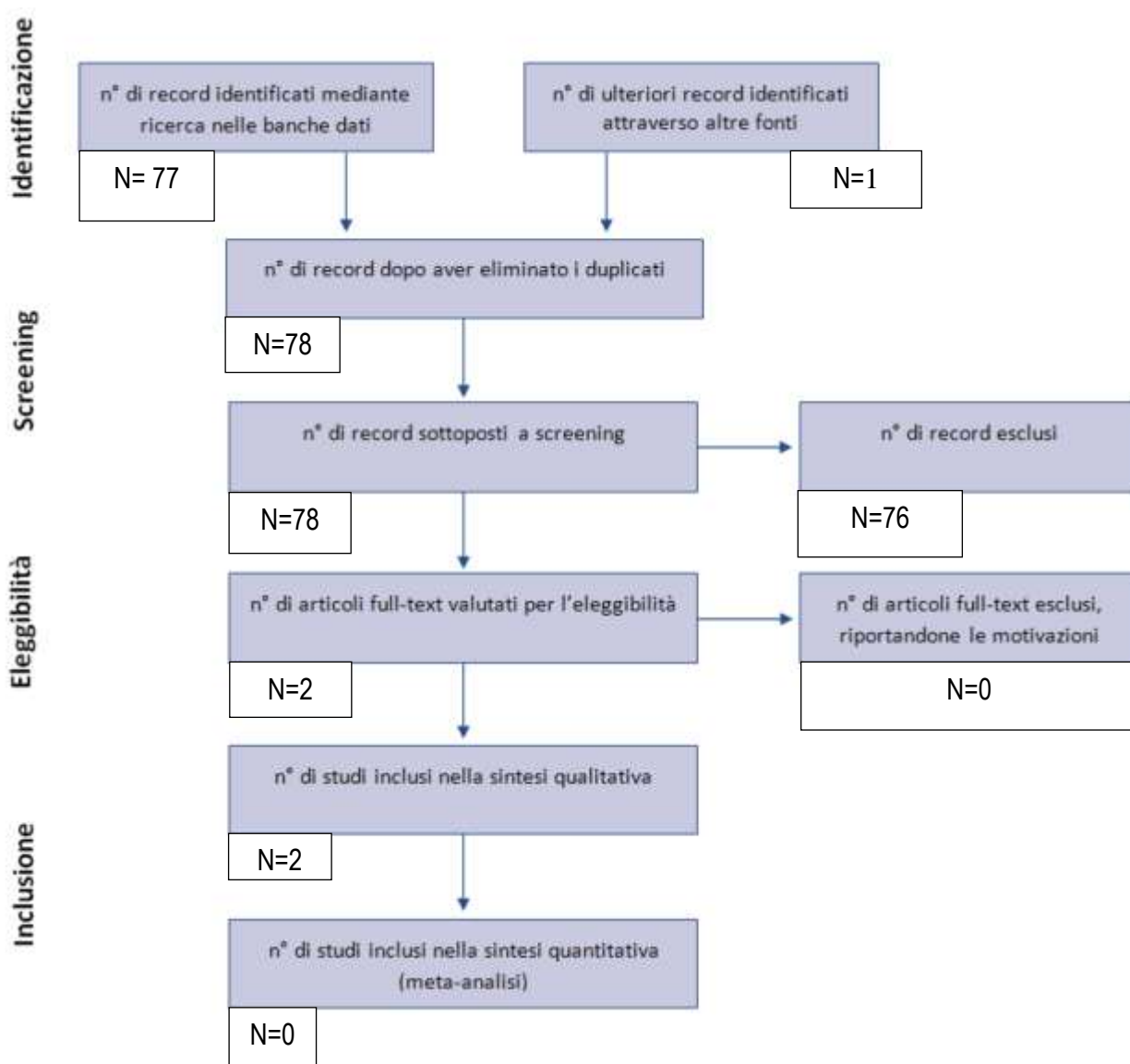
E' stato inoltre aggiunto 1 lavoro pubblicato in estenso, non riscontrato tra i risultati della strategia di ricerca ma ritenuto necessario per rispondere al quesito e formulare la raccomandazione clinica



Quesito clinico N°10:

La ricerca bibliografica ([embase]/lim OR [medline]/lim OR [pubmed-not-medline]/lim OR [cochrane review]/lim) AND 'castration resistant prostate cancer' AND 'metastatic' AND 'cabazitaxel' AND [randomized controlled trial]/lim AND [english]/lim AND ([1-1-2015]/sd NOT [1-6-2021]/sd) ha condotto alla selezione di 68 voci.

E' stato inoltre aggiunto 1 lavoro pubblicato in estenso, non riscontrato tra i risultati della strategia di ricerca ma ritenuto necessario per rispondere al quesito e formulare la raccomandazione clinica



10.0. Appendice 2: modalità ed esiti del processo di revisione

I revisori, dopo aver ricevuto il testo redatto dai Membri del Panel, hanno proposto modifiche al testo che sono state condivise con il panel degli estensori.

In particolare il Prof Colecchia ha suggerito una modifica inerente il testo del capitolo “Grado istologico del carcinoma prostatico” e il Dott Ceci ha proposto l’inserimento della disponibilità del trattamento ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 come Expanded Access Program oltre a inserire alcune modifiche nel capitolo “Terapia Radiometabolica”.

Tutti i revisori hanno condiviso le raccomandazioni proposte dai Membri del Panel, senza apportare specifiche modifiche.

Manuale metodologico AIOM



Associazione Italiana Oncologia Medica

**LINEE GUIDA AIOM 2021.
Finalità e caratteristiche.
Metodologia applicata alle linee guida AIOM.**

14 febbraio 2021

LINEE GUIDA AIOM 2021: FINALITÀ E CARATTERISTICHE

Michela Cinquini, Giovanni Pappagallo, Ivan Moschetti

La produzione di Linee Guida (LG) rappresenta uno degli elementi principali della medicina basata sull'evidenza; esse rappresentano una delle modalità con cui vengono trasferite nella pratica clinica le conoscenze prodotte dalla ricerca, sintetizzando le migliori prove di efficacia disponibili.

Scopo delle Linee Guida è di produrre raccomandazioni per la pratica clinica attraverso un processo sistematico e trasparente. Le raccomandazioni devono essere coerenti con il rapporto tra benefici e danni connessi all'intervento in esame.

1. FINALITÀ E UTENTI TARGET

Le finalità delle Linee Guida AIOM sono:

4. Migliorare e standardizzare "la pratica clinica"
5. Offrire al paziente sull'intero territorio nazionale la possibilità della "migliore cura"
6. Garantire un riferimento basato sull'evidenza per le istituzioni nazionali e regionali, per gli organismi regolatori ed i "payers".

Attualmente le Linee Guida AIOM sono rivolte solo all'utilizzo medico. Sono disponibili da aprile 2015 nel sito di AIOM Fondazione opuscoli informativi per i pazienti, redatti dai singoli Gruppi di Lavoro delle Linee Guida, in attesa di produrre anche Linee Guida formali rivolte ai pazienti.

2. CARATTERISTICHE DELLE LINEE GUIDA AIOM

A. STRUTTURA ORGANIZZATIVA

Il Gruppo Linee Guida AIOM comprende il Presidente AIOM, il Presidente eletto, due membri del direttivo nazionale AIOM a rappresentanza del Direttivo stesso e da altri professionisti, oncologi medici AIOM.

È inoltre costituito da metodologi, da un rappresentante pazienti, e in prospettiva da un rappresentante dei Medici di Medicina Generale.

Il Gruppo di Lavoro Linee Guida AIOM è coordinato dal Presidente Nazionale AIOM, in considerazione del fatto che, a seguito della Legge Biondi-Gelli del marzo 2017 e del Decreto Ministeriale Lorenzin del 2 agosto 2017, la produzione di Linee Guida è diventato uno dei due obiettivi strategici della Associazione Italiana di Oncologia Medica.

Questa organizzazione rende più rapida e efficace la parte organizzativa e operativa nella produzione di LG nelle fasi di produzione e aggiornamento annuali. Il Gruppo Metodologico svolge un ruolo fondamentale. Costituito da 4 metodologi, il gruppo infatti indica la metodologia da utilizzare per la stesura delle LG, supporta l'applicazione della metodologia valutando la qualità delle evidenze e producendo i documenti riassuntivi ed inoltre svolge attività di formazione per il gruppo di lavoro di ogni LG.

B. COMPOSIZIONE DEI GRUPPI DI LAVORO DELLE SINGOLE LG

Attualmente i Gruppi di Lavoro sono 40 e la maggior parte è composta da soli medici (oncologi e altri specialisti coinvolti nella gestione multidisciplinare del paziente).

Dal 2016, come raccomandato dalla WHO (Schunemann HJ et al, 2006), è in corso l'estensione alla partecipazione di medici di medicina generale e pazienti, fornendo anche a tali figure le competenze atte alla valutazione e alla decisione. In alcune Linee Guida ha preso parte a tutto il processo decisionale anche il paziente o una Associazione di pazienti.

Figure più tipicamente "tecniche" (farmacisti, metodologi, economisti sanitari) possono partecipare ai gruppi di lavoro con la funzione di supporto formativo e conoscitivo, senza diritto di voto.

C. METODOLOGIA

Dal 2016 le raccomandazioni formulate nelle Linee Guida AIOM vengono prodotte adattando la metodologia GRADE (Manuale Metodologico 2015-2019, www.aiom.it) al contesto italiano.

Con il metodo GRADE, complesso e oneroso in termini di tempo e di impegno per i metodologi e per i componenti dei Gruppi di Lavoro di ogni LG, vengono affrontati per il momento soltanto quesiti diagnostici/terapeutici clinici riguardanti:

- ✓ test diagnostici il cui bilancio tra benefici e danni risulti non essere chiarito in modo definitivo;
- ✓ farmaci/trattamenti di recente commercializzazione il cui bilancio tra benefici e danni risulti non essere chiarito in modo definitivo;
- ✓ farmaci/trattamenti storici qualora siano emersi nuovi dati di efficacia e/o sicurezza.

Approccio comune a tutte le LG rimane quello di formulare il quesito clinico verso il quale sarà prodotta la raccomandazione seguendo l'acronimo P.I.C.O. (P=popolazione; I=intervento; C=confronto; O=Outcome), evitando quesiti generici (ad es.: qual è il ruolo dell'intervento XXX nel trattamento del").

Quindi, il quesito dovrebbe essere posto in tal modo:

P: Nei pazienti con (*menzionare le specifiche caratteristiche di paziente, malattia, stadio, ecc.*)

I: il trattamento con (*descrivere l'intervento terapeutico oggetto del quesito*)

C: è suscettibile di impiego in alternativa a (*descrivere il trattamento altrimenti considerato in alternativa all'intervento in esame*)

Gli esiti vengono elencati e descritti nel testo a supporto delle raccomandazioni:

O: con riferimento agli *outcome* di beneficio e di danno (*elencare i parametri clinico-laboratoristici – misure di effetto, outcome – ritenuti essenziali/importanti per la proposta terapeutica*)"

- **Il Gruppo di Lavoro** (gruppo multidisciplinare) sceglie gli outcome di beneficio e di danno a mezzo di una votazione sulla criticità degli stessi nel processo di formulazione della proposta clinica;
- Il processo di ricerca sistematica della letteratura avviene senza restrizione di lingua o limite temporale su più database (PubMed, EMBASE, CENTRAL, database area-specifici) e letteratura grigia (registri dei trial, WHO, ecc.) ed è effettuata da parte di una bibliometrista esperta.
- **Il panel** identifica, **indipendentemente dal Gruppo Metodologico**, gli studi potenzialmente eleggibili e ne valuta l'inclusione. A seconda del quesito clinico, i tipi di disegni di studio più appropriati per rispondere alla domanda saranno tenuti in considerazione. Non saranno invece inclusi editoriali,

position paper, commenti, lettere, revisioni narrative, o case report. Qualora ci fosse la necessità di portare a supporto una Linea Guida già prodotta e pubblicata, questa dovrà avere almeno un punteggio pari a 75% della scala di valutazione AGREE II (maggiore attenzione sarà data al dominio 3: rigore metodologico).

- **Il gruppo metodologico è competente nel valutare la qualità delle evidenze per singolo outcome**, che si basata su 5 dimensioni (*risk of bias, imprecision, inconsistency, indirectness, publication bias*), ed è sintetizzata in 4 livelli (alta, moderata, bassa, molto bassa), produce le tavole sinottiche delle evidenze e applica l’Evidence to Decision Framework (EtD) strumento che tiene presente anche i valori e le preferenze dei pazienti più una serie di altre dimensioni come fattibilità, equità, etc.
- Il panel procede poi alla valutazione del rapporto benefici/danni correlati all’intervento in oggetto (votazione) e, tramite EtD e discussione, partecipa alla votazione della forza della raccomandazione relativa al quesito clinico posto. Votazione che viene espressa secondo maggioranza. In casi in cui la maggioranza non venga ottenuta in prima battuta, la votazione sarà ripetuta dopo nuova discussione/confronto con o senza nuove evidenze fino a un livello soddisfacente. In caso l’esito della votazione mostri costantemente un panel chiaramente diviso su posizioni differenti si suggerisce di riportare l’esito a seguire la raccomandazione spiegandone ove possibile la/le ragioni.
- Nel caso in cui mancassero evidenze di qualsiasi rango, sarà possibile esitare il quesito in un “good practice statement” solo nel caso siano state soddisfatte le seguenti condizioni:
 - le valutazioni fornite sono realmente necessarie in rispetto all’attuale situazione dell’assistenza sanitaria;
 - la ricerca e la sintesi dell’evidenza non costituiscono, in questo momento, un uso appropriato delle risorse;
 - dopo aver considerato tutti gli esiti rilevanti e le potenziali conseguenze delle raccomandazioni fornite, l’implementazione di tali “good practice statement” avrà un impatto netto positivo sulla gestione della problematica;
 - esiste evidenza indiretta che supporta tali raccomandazioni (di seguito viene riportata la bibliografia essenziale per statement critici, oggetto di discussione e di ri-valutazioni condivise, riportati nelle raccomandazioni attuali)
- Inoltre, alla fine di ogni raccomandazione verrà riportato il numero o la dicitura per esteso delle referenze che la supportano.
- La raccomandazione per la pratica clinica esprime l’importanza clinica di un intervento/procedura e la forza della raccomandazione clinica viene graduata su 4 livelli (Tabella 1).

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
Forte a Favore	“Nei pazienti con (<i>criteri di selezione</i>) l’intervento xxx dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione”	l’intervento in esame dovrebbe essere considerato come prima opzione terapeutica (evidenza che i benefici sono prevalenti sui danni)
Condizionata a Favore	“Nei pazienti con (<i>criteri di selezione</i>) l’intervento xxx può essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione, in alternativa a yyy”	l’intervento in esame può essere considerato come opzione di prima intenzione, consapevoli dell’esistenza di alternative ugualmente proponibili (incertezza riguardo alla prevalenza dei benefici sui danni)

<p>Condizionata a Sfavore</p>	<p>“Nei pazienti con (<i>criteri di selezione</i>) l’intervento xxx non dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione, in alternativa a yyy”</p>	<p>l’intervento in esame non dovrebbe essere considerato come opzione di prima intenzione; esso potrebbe comunque essere suscettibile di impiego in casi altamente selezionati e previa completa condivisione con il paziente (incertezza riguardo alla prevalenza dei danni sui benefici)</p>
<p>Forte a Sfavore</p>	<p>“Nei pazienti con (<i>criteri di selezione</i>) l’intervento xxx non deve essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione”</p>	<p>l’intervento in esame non deve essere in alcun caso preso in considerazione (evidenza che i danni sono prevalenti sui benefici)</p>

Tabella 1. Terminologia e significato delle raccomandazioni cliniche.

- In ossequio a quanto raccomandato dalla evidence-based practice (*Haynes RB, BMJ 2002*) per “prendere in considerazione” non si intende un invito a somministrare un trattamento, ma a verificarne la maggiore o minore opportunità in base alla malattia presente (caratteristiche biopatologiche, stadio, rischio di ripresa o di progressione, ecc.), alle condizioni del paziente (PS, età, comorbidità, ecc.) e alle sue preferenze/attese/valori.
L’opportunità di formulare la raccomandazione clinica in tale modo “non categorico” è inoltre condivisa da NICE (v. *NICE Guideline Manual, 2012*)
- Riguardo alla possibilità di considerare l’uso delle risorse per soglia di sostenibilità (analisi dei costi per beneficio) come outcome (di beneficio o di danno), il metodo GRADE consente di tralasciare tale opzione quando non vi siano le evidenze a supporto di una corretta analisi costo/efficacia (confronto dei costi e degli esiti di diverse alternative di trattamento) (*Guyatt GH, 2008; Brunetti M et al, 2013*)
Non verranno quindi presi in considerazione aspetti di tipo farmaco-economico (applicando l’EtD non verrà quindi valutata la dimensione costo-efficacia a meno che evidenze del genere siano trovate in fase di selezione degli studi).
- Non saranno considerati nelle raccomandazioni e neppure nelle flow chart diagnostico-terapeutiche farmaci non ancora autorizzati da AIFA. Nel caso di farmaci in CNN (fascia C non negoziata), ne sarà data informazione esplicita nel testo.
- Per alcune raccomandazioni, formulate dal 2012 al 2015, la valutazione della qualità delle evidenze è stata eseguita applicando le vecchie regole SIGN Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) (vedi “Come leggere le raccomandazioni”).
Il passaggio della valutazione delle evidenze secondo SIGN a metodologia GRADE sarà graduale nel corso degli anni, e riguarderà solo quei quesiti “ancora aperti”. Ovvero dove la produzione scientifica sia ancora attiva e dove non si sia raggiunto un punto fermo da parte della comunità scientifica.

D. REVISIONE DEI DOCUMENTI

I revisori esterni sono chiamati a rivedere la Linea Guida, per migliorarne la qualità, agendo direttamente sull’intero testo, suggerendo eventuali riconsiderazioni/modifiche/aggiunte /eliminazioni.

Le modifiche suggerite dagli esperti verranno revisionate dal Panel e, se ritenuto opportuno, incluse nel documento finale. Tutti gli esperti con compito di revisori avranno dichiarato il loro conflitto di interessi.

Il metodo utilizzato per la revisione esterna consiste nell’utilizzo di un questionario. Per ciascuna raccomandazione oggetto della consultazione, il questionario prevede 4 dimensioni.

1. La raccomandazione è formulata in modo comprensibile rispetto all’intervento che si raccomanda di utilizzare, all’intervento alternativo e alla popolazione target.

2. La raccomandazione è formulata in modo che l'adesione alla raccomandazione sia facile da documentare e da misurare.
3. La valutazione della qualità delle prove è coerente con le mie conoscenze e con la mia valutazione delle prove.
4. La forza della raccomandazione espressa dal Panel è coerente con le mie conoscenze e la mia valutazione delle prove

Ogni stakeholder viene chiamato ad esprimere il suo grado di accordo/disaccordo con ciascuna affermazione, utilizzando una scala da 1 a 3 in cui ciascuna risposta indica rispettivamente: (1) "in disaccordo", (2) "incerto", (3) "d'accordo".

Inoltre, il questionario prevede anche una domanda aperta, facoltativa, in cui tutti gli stakeholder possano aggiungere i propri commenti alla raccomandazione.

E. INDIPENDENZA E CONFLITTO DI INTERESSE

Le LG AIOM non ricevono alcun supporto diretto ed esplicito, in particolare da soggetti aventi interessi economici nella materia oggetto alle raccomandazioni.

Inoltre, al momento dell'accettazione dell'incarico, tutti i partecipanti ai Gruppi di Lavoro delle varie Linee Guida AIOM sono tenuti, dal 2013, ad esplicitare possibili conflitti di interesse.

I MPE si astengono dalla votazione della forza della raccomandazione nei seguenti casi:

- ✓ quando fanno parte dell'*authorship* di uno o più lavori considerati per la raccomandazione
- ✓ quando hanno ricevuto finanziamenti diretti o indiretti da Aziende farmaceutiche titolari dell'intervento che si sta prendendo in esame

Per ogni raccomandazione è previsto uno statement circa i possibili conflitti di interesse di ciascun Membro del panel di Esperti. Laddove non sussistano conflitti di interesse lo Statement sarà "Nessun conflitto dichiarato". Vedi "Come leggere le raccomandazioni" all'inizio di ogni singola LG.

F. AGGIORNAMENTO PERIODICO

Le LG AIOM vengono aggiornate annualmente, con divulgazione in concomitanza al congresso nazionale AIOM, in autunno.

L'abolizione dei documenti cartacei e la pubblicazione sul sito AIOM rende possibile l'aggiornamento in tempo reale nel caso di variazioni importanti per la pratica clinica.

G. PUBBLICAZIONE NEL SITO AIOM

Le LG AIOM vengono pubblicate sul sito AIOM (www.aiom.it) e sono scaricabili sia dai soci AIOM che dai non soci.

È inoltre disponibile una APP per i più diffusi sistemi operativi in mobilità.

H. VALUTAZIONE DELLA IMPLEMENTAZIONE

AIOM ha attivato nel corso degli anni una serie di progetti di valutazione dell'implementazione delle LG nella pratica clinica (Progetti RIGHT), basati sulla verifica dei record clinici nel periodo susseguente la pubblicazione delle LG.

È prevista per il futuro l'istituzione di audit in selezionate strutture di cura, con valutazione dei record clinici prima e dopo la pubblicazione delle LG di un dato anno e riscontro di eventuali modifiche nella pratica clinica quotidiana.



Linee Guida AIOM
Valutazione dell'implementazione nella pratica clinica



Milano, 15 gennaio 2018

Figura 2. Progetti RIGHT

3. CONFRONTO CON LE LINEE GUIDA INTERNAZIONALI

Le raccomandazioni prodotte da AIOM utilizzando elementi del metodo GRADE rappresentano un punto qualificante nel panorama internazionale delle LG fornite da organizzazioni scientifiche, prodotte in larga misura attraverso l'utilizzo di revisioni non sistematiche e tramite il consenso tra esperti.

Le LG AIOM non pongono il giudizio di qualità sul solo disegno di studio (vedi Linee Guida NCCN – versione *standard*) bensì sul rischio di bias, sulla eterogeneità (vedi Linee Guida ESMO) e sulla trasferibilità dei dati (estrapolazione delle evidenze) per ogni outcome critico o importante per la proposta clinica.

In questi 5 anni AIOM ha avviato un profondo processo di revisione - tuttora in corso - del modo di proporre le LG, che ha permesso di ottenere dei risultati importanti ma ancora perfezionabili.

Lo sforzo di questi anni ha infatti consentito di ottenere raccomandazioni basate su revisioni esaustive della letteratura (soprattutto, ma non solo, per i quesiti clinici affrontati con il metodo GRADE) e con valutazioni strutturate ed esplicite della qualità dei dati così da rendere trasparente il percorso metodologico che conduce alla forza della raccomandazione a partire dalla qualità delle evidenze. Inoltre, la modalità di lavoro dei Gruppi è stata resa il più omogenea possibile così che il lettore abbia la possibilità di muoversi facilmente tra le raccomandazioni intra o inter-linee guida.

Nella tabella seguente si può dedurre come, rispetto agli standard metodologici che fanno capo ai criteri AGREE II (link alla versione italiana: http://www.gimbe.org/pubblicazioni/traduzioni/AGREE_IT.pdf), la validità delle LG AIOM è dimostrabile.

Tabella 2. Standard metodologico per lo sviluppo di linee guida (LG) – AGREE II

		LG AIOM		Commenti
		"SIGN"	"GRADE"	
1	Obiettivo generale della LG chiaramente espresso	√		Espresso nel manuale metodologico
2	Quesiti clinici chiaramente definiti		√	
3	Popolazione (pazienti, medici, altri)			Popolazione target: oncologo (raramente esistono figure

	stakeholders, etc.) a cui si riferisce la LG chiaramente espressa			diverse)
4	Panel costituiti da tutte le figure professionali rilevanti		√	Figure diverse dall'oncologo non in tutte le LG
5	La visione o le preferenze della popolazione target (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) inclusa		√	Non in tutte le LG
6	Utilizzatori finali (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) della LG chiaramente esplicitati		√	Popolazione target: oncologo (raramente esistono figure diverse)
7	Metodi sistematici per l'identificazione delle evidenze disponibili		√	Esplicita ricerca bibliografica
8	Criteri espliciti per selezionare le evidenze		√	
9	Descrizione dei punti di forza e delle limitazioni del corpo delle evidenze valutati secondo standard metodologici (qualità delle evidenze)	√	√	
10	Chiara descrizione del metodo per formulare la raccomandazione		√	Definizione del quesito (PICO); strategia di ricerca sui motori adeguati; valutazione delle voci bibliografiche selezionate; valutazione qualità metodologica; sintesi delle evidenze (tabelle delle evidenze) solo per quesiti GRADE
11	Benefici e danni considerati nella formulazione della raccomandazione		√	
12	Link espliciti tra raccomandazioni ed evidenza a supporto		√	
13	LG riviste da esperti esterni prima della pubblicazione		√	
14	Procedure di aggiornamento continuo		√	
15	Raccomandazioni specifiche e non ambigue		√	
16	Opzioni differenti per il trattamento della condizione in oggetto prese in considerazione		√	Nel testo vengono elencate tutte le opzioni terapeutiche senza giustamente esprimere un ranking di preferenza
17	Raccomandazioni chiave facilmente identificabili		√	
18	Descrizione della facilità/difficoltà di implementazione della LG			
19	Esplicitazione di suggerimenti o strumenti per portare le LG dalla ricerca alla pratica		√	Presenti per alcuni quesiti (oltre ai quesiti GRADE)
20	Considerazione dei potenziali costi di applicazione delle LG			
21	Criteri di audit e monitoraggio della diffusione e utilizzo della LG		√	Attraverso il progetto RIGHT
22	Opinione dei finanziatori non influenza il contenuto delle LG		√	
23	Conflitto di interesse registrato e disponibile		√	Disponibile

Il confronto delle LG di associazioni scientifiche europee e internazionali mostra inoltre il buon grado di aderenza agli standard delle LG AIOM, seconda solo alle attuali LG ASCO, radicalmente cambiate negli ultimi 2 anni.

Tabella 3. Confronto tra le Linee Guida AIOM ed altre Linee Guida internazionali

		AIOM	ECCO	ESMO	ASCO	NCCN
1	Obiettivo generale della LG chiaramente espresso	√	√	√	√	NA
2	Quesiti clinici chiaramente definiti	√	√		√	NA
3	Popolazione (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) a cui si riferisce la LG chiaramente espressa	√	NR	NR	√	NR
4	Panel costituiti da tutte le figure professionali rilevanti	√ ^{&}	NR	√	√	√
5	La visione o le preferenze della popolazione target (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) inclusa	√ ^{&}	NR	NR	√	NR
6	Utilizzatori finali (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) della LG chiaramente esplicitati	√	NR	NR	√	NR
7	Metodi sistematici per l'identificazione delle evidenze disponibili	√	NR	NR	√	NR
8	Criteri espliciti per selezionare le evidenze	√	NR	NR	√	NR
9	Descrizione dei punti di forza e delle limitazioni del corpo delle evidenze valutati secondo standard metodologici (qualità delle evidenze)	√	NR	NO	√	NO
10	Chiara descrizione del metodo per formulare la raccomandazione	√	√	√	√	NR
11	Benefici e danni considerati nella formulazione della raccomandazione	√	NR	√	√	NA
12	Link espliciti tra raccomandazioni ed evidenza a supporto	√	NR	√	√	NA
13	LG riviste da esperti esterni prima della pubblicazione	√	NR	NR	√	NR

14	Procedure di aggiornamento continuo	√	√	√	√	√
15	Raccomandazioni specifiche e non ambigue	√	√	√	√	NA
16	Opzioni differenti per il trattamento della condizione in oggetto prese in considerazione	√	√	√	√	NA
17	Raccomandazioni chiave facilmente identificabili	√	√	√	√	NA
18	Descrizione della facilità/difficoltà di implementazione della LG	NR	NR	NR	√	NR
19	Esplicitazione di suggerimenti o strumenti per portare le LG dalla ricerca alla pratica	NR	NR	√	√	NR
20	Considerazione dei potenziali costi di applicazione delle LG	NR	NR	NR	√	NR
21	Criteri di audit e monitoraggio della diffusione e utilizzo della LG	√	NR	√	√	NR
22	Opinione dei finanziatori non influenza il contenuto delle LG	√	NR	NR	NR	NR
23	Conflitto di interesse registrato e disponibile	√	√	√	√	√

^asolo per alcune LG (manca il paziente)

NR: non riportato; NA: non accessibile

7. BIBLIOGRAFIA

- Schünemann HJ, Fretheim A, Oxman AD; WHO Advisory Committee on Health Research. Improving the use of research evidence in guideline development: 1. Guidelines for guidelines. Health Res Policy Syst. 2006 Nov 21;4:13.
- Haynes BR: Physicians' and patients' choices in evidence based practice. BMJ 2002; 324:1350.
- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Jaeschke R, Helfand M, Liberati A, Vist GE, Schünemann HJ; GRADE Working Group. Incorporating considerations of resources use into grading recommendations. BMJ. 2008 May 24;336(7654):1170-3. doi: 10.1136/bmj.39504.506319.80. Review.
- Brunetti M, Shemilt I, Pregno S, Vale L, Oxman AD, Lord J, Sisk J, Ruiz F, Hill S, Guyatt GH, Jaeschke R, Helfand M, Harbour R, Davoli M, Amato L, Liberati A, Schünemann HJ. GRADE guidelines: 10. Considering resource use and rating the quality of economic evidence. J Clin Epidemiol. 2013 Feb;66(2):140-50. doi: 10.1016/j.jclinepi.2012.04.012. Epub 2012 Aug 3.

METODOLOGIA APPLICATA ALLE LINEE GUIDA AIOM

Michela Cinquini, Ivan Moschetti, Giovanni Pappagallo

1. SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE

Il manuale operativo ha la finalità di supportare i Gruppi di Lavoro (WG) nella stesura delle Linee Guida (LG) al fine di allinearne i contenuti, la valutazione delle evidenze scientifiche, la formulazione delle raccomandazioni e degli altri contenuti ritenuti essenziali, compreso l'editing.

Recentemente SIGN (Scottish Intercollegiate Guideline Network) ha adottato gli elementi del GRADE (Grading Recommendations Assessment Development and Evaluation) Working Group per la valutazione delle evidenze. Una indicazione di questo tipo non può far altro che rinforzare il nostro approccio alla produzione di raccomandazioni per la pratica clinica, poiché l'integrazione tra i due sistemi è sempre stata la proposta di questo gruppo metodologico.

Proprio per questo motivo, dal 2016 AIOM ha deciso di abbandonare la valutazione delle evidenze secondo SIGN per concentrarsi su GRADE e affrontare poco alla volta tutti i quesiti clinici rilevanti con quest'ultimo sostituendolo gradualmente a SIGN.

Il documento è suddiviso in due parti: la prima relativa alla metodologia scientifica e la seconda relativa alle istruzioni per l'editing.

2. METODOLOGIA SCIENTIFICA

2.1. Formulazione del Quesito Clinico

Per la definizione precisa del campo di applicazione è fondamentale una corretta formulazione del quesito che, tendenzialmente, non dovrebbe essere generica (“qual è il ruolo di X nel trattamento della patologia Y”), bensì aderente al PIC(O) ovvero Pazienti, Intervento, Confronto, e (Outcome). Outcome è messo tra parentesi poiché non è sempre spendibile direttamente nel quesito, spesso infatti gli outcome di interesse sono multipli e non risulterebbe intellegibile inserirne una lista al termine del quesito.

Esempio di quesito PIC(O):

- **Nei pazienti con** (menzionare le specifiche caratteristiche di malattia, stadio, o ecc.)
- **il trattamento con** (descrivere l'intervento terapeutico oggetto del quesito)
- **è suscettibile di impiego in alternativa a** (descrivere il trattamento altrimenti considerato in alternativa all'intervento in esame)?
- **(con riferimento agli outcome di beneficio e di danno)** (elencare i parametri clinico-laboratoristici – misure di effetto, outcome – ritenuti essenziali per la proposta terapeutica)

Come sopra descritto gli outcome possono essere declinati di seguito al quesito.

La fase di individuazione degli outcome pertinenti al quesito clinico dovrebbe idealmente coinvolgere l'intero gruppo di esperti e non (membri del panel di esperti - MPE) che sono chiamati a formulare la raccomandazione. In questa fase devono essere individuati sia outcome positivi (“benefici”) che negativi (“danni”).

Nel metodo GRADE, una volta scelti, gli outcome verranno classificati in termini di rilevanza:

- *importanti ed essenziali (indicati come “critici per poter prendere una decisione clinica”)*
- *importanti ma non essenziali*
- *non importanti*

Tale metodo suggerisce di effettuare la valutazione della rilevanza degli outcome mediante votazione individuale dei MPE, utilizzando una scala a 9 punti e assegnando l'outcome a una delle tre categorie sopra descritte sulla base del punteggio mediano ottenuto. In base alla categoria nella quale sono stati classificati, gli outcome saranno o meno considerati nella tabella sinottica delle evidenze e successivamente nella formulazione della raccomandazione, secondo i criteri riportati in **Tab.1**.

Rating (mediana del voto)	Importanza	Incluso in
7 8 9	<i>outcome importanti ed essenziali</i>	tabelle sulla qualità delle prove: SÌ raccomandazione: SÌ
4 5 6	<i>outcome importanti ma non essenziali</i>	tabelle sulla qualità delle prove: SÌ raccomandazione: NO
1 2 3	<i>outcome non importanti</i>	tabelle sulla qualità delle prove: NO raccomandazione: NO

Tab.1: Classificazione degli outcome

2.2. Selezione della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche

La strategia di ricerca

I MPE che sono chiamati a formulare la raccomandazione dovrebbero avere a disposizione le migliori informazioni disponibili nella letteratura scientifica.

A tal fine, si rende necessario effettuare ricerche sistematiche mirate con lo scopo di individuare tutti gli studi disponibili che hanno affrontato il quesito.

Lo sviluppo di una strategia di ricerca sensibile, riproducibile e che dia risultati gestibili necessita di figure formate *ad hoc*, i bibliometristi.

Una volta ottenuti gli articoli individuati dalla strategia di ricerca il panel deve selezionare le evidenze migliori. Se non ci sono revisioni sistematiche di studi clinici randomizzati (RCTs) pertinenti il quesito si passerà agli studi singoli o alle revisioni sistematiche (RS) di studi osservazionali etc., seguendo in sintesi la nota piramide delle evidenze.

In media, è relativamente più semplice individuare risultati solidi per outcome di efficacia (overall survival, progression-free survival, etc), mentre è meno comune trovare studi adeguatamente dimensionati e con follow-up sufficiente per gli outcome di danno, soprattutto nel lungo periodo. Un suggerimento può essere quello di cercare gli esiti negativi in studi osservazionali o serie di casi o case report, etc. che possono essere disponibili anche per malattie diverse da quella considerata ma legati al trattamento.

La strategia di ricerca viene esplicitata, disponibile (in appendice) a quanti interessati a visionarla e al limite a rilanciarla in futuro nell'ottica di eventuali aggiornamenti. La presenza (e la tracciabilità) di una strategia di ricerca sviluppata specificamente per un quesito o pluri-quesito è un elemento di qualità di una raccomandazione ed è requisito previsto dagli strumenti internazionali (checklist) che misurano la validità di una LG.

Durante il processo di produzione di raccomandazioni, viene quindi effettuata una ricerca bibliografica (esaustiva, sensibile e riproducibile) delle fonti su diversi database medico-scientifici (PubMed, Embase, CENTRAL e database area-specifici).

L'interrogazione di ogni database segue regole specifiche per ciascuno di essi.

In PubMed, ad esempio, le parole chiave vengono cercate prima attraverso il dizionario MESH e poi in "ricerca libera" (utilizzando l'operatore booleano OR per aumentare la sensibilità), avvalendosi dei diversi strumenti messi a disposizione dal database tra cui i filtri per limitare la ricerca (fasce di età, tipo di disegno di studio, tipologia di soggetti inclusi, etc.) (vedi Manuale Strategie di ricerca).

2.3. Valutazione critica della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche

2.3.1. La descrizione degli studi per esteso

È auspicabile che ogni studio considerato, essenziale per il supporto a una raccomandazione, venga descritto nel testo in maniera sintetica ma esaustiva.

È consigliato iniziare riportando i risultati principali (effetto netto in misura sia relativa sia assoluta, relativamente ai benefici e ai danni osservati)

Si suggerisce di proseguire descrivendo la metodologia e soprattutto le problematiche relative alla conduzione dello studio valutando in sequenza i possibili bias. Occorre tener presente che ogni errore sistematico (bias) individuato andrebbe in qualche modo relazionato alla sua ripercussione sul risultato, in quanto non tutti i bias contribuiscono in egual misura a rendere i risultati più o meno credibili/affidabili.

Al termine della descrizione dello studio, nel testo e solo per i quesiti vecchi (con valutazione SIGN), rimarrà il livello di evidenza (1,2,3,4) corredato dal rischio di bias (++,+,-) e indicato se il PICO dello studio è sufficientemente vicino/sovrapponibile o distante rispetto al PICO del quesito di interesse.

Una raccomandazione può essere integrata da commenti e può essere suddivisa in sotto-raccomandazioni dove è possibile specificare meglio altre caratteristiche salienti del paziente, setting, modalità di

somministrazione, dose, tempi, monitoraggio effetti collaterali specifici, etc. Ovvero tutto quello che può aiutare il clinico a proporre l'intervento (farmacologico, chirurgico, etc.).

Uno degli obiettivi più importanti delle LG /raccomandazioni è il trasferimento "locale", ossia a livello nazionale o regionale delle evidenze prodotte "around the world".

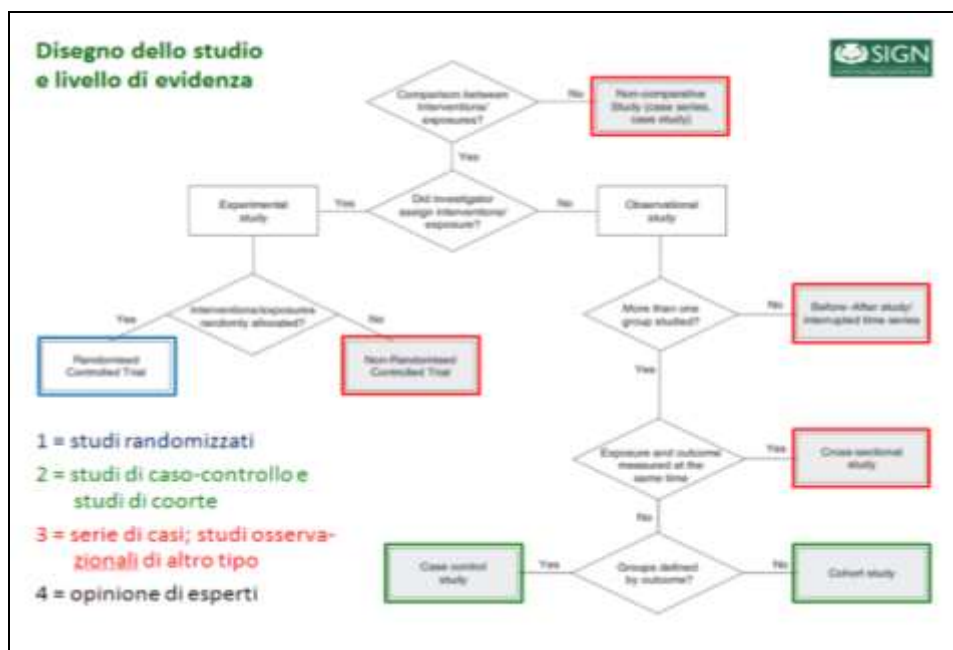
Da ricordare quando si legge una raccomandazione la cui evidenza è stata valutata con SIGN:

- se le evidenze non provengono da RCT o meta-analisi con basso rischio di bias (1++), oppure da studi epidemiologici osservazionali con basso rischio di bias (2++) nella descrizione dello studio dovrebbero essere riportate le considerazioni metodologiche principali che hanno portato all'abbassamento della qualità delle evidenze ovvero a 1+ o 2+.
- i livelli di evidenza si riferiscono a uno studio specifico, non a gruppi di studi. Di conseguenza, ogni studio descritto e ritenuto rilevante per la raccomandazione ha il livello di evidenza specificato nel testo.
- le stesse referenze essenziali sono riportate nel box dove viene riportata la raccomandazione corredata dalla sua forza.

Importante: indipendentemente dal disegno di studio (indicato da: 1 o 2), se il livello di qualità risulta negativo (⊖) **non sarà prodotta alcuna raccomandazione, anche nel caso questa fosse negativa** (es: *l'intervento non deve/non dovrebbe essere somministrato*), poiché con il segno (⊖) si intendono "risultati non affidabili". In altre parole, lo studio è ad alto rischio di bias, quindi i risultati non sono attendibili sia in senso positivo sia negativo, l'incertezza è totale, studi successivi sullo stesso argomento potrebbero confermare o ribaltare completamente risultato e dimensione.

2.3.2. *Qualità dell'evidenza (SIGN) – da considerare solo per la lettura delle raccomandazioni prodotte fino al 2015*

Nell'approccio SIGN, la qualità delle evidenze (singoli studi /revisioni sistematiche / meta-analisi, etc.) a sostegno della raccomandazione veniva valutata tenendo conto sia del disegno dello studio (**Fig.1**) sia di come esso è stato condotto.



La minore o maggiore entità del rischio di bias associabile a uno studio è indicata rispettivamente con le notazioni (++) (rischio molto basso), (+) (rischio basso) (⊖), (rischio elevato). Il **Livello di Evidenza SIGN** (Tab.2)

viene riportato nel testo al termine della descrizione di ciascuno studio ritenuto rilevante e essenziale a sostegno o contro l'esecuzione di uno specifico intervento.

I livelli di evidenza dovranno essere precisati solo per le evidenze (studi) descritti e che sono essenziali per la raccomandazione clinica e che quindi contribuiscono a formare il giudizio della Qualità Globale delle Evidenze SIGN.

Tab.2: Livelli di Evidenza SIGN

1	Revisioni sistematiche e meta-analisi di RCT o singoli RCT
1 ++	Rischio di bias molto basso.
1 +	Rischio di bias basso.
1 -	Rischio di Bias elevato -> i risultati dello studio non sono affidabili.
2	Revisioni sistematiche e meta-analisi di studi epidemiologici di caso/controllo o di coorte o singoli studi di caso/controllo o di coorte.
2 ++	Rischio di bias molto basso, probabilità molto bassa di fattori confondenti, elevata probabilità di relazione causale tra intervento e effetto.
2 +	Rischio di bias basso, bassa probabilità presenza fattori di confondimento, moderata probabilità di relazione causale tra intervento e effetto.
2 -	Rischio di Bias elevato -> i risultati dello studio non sono affidabili, esiste un elevato rischio che la relazione intervento/effetto non sia causale.
3	Disegni di studio non analitici come report di casi e serie di casi.
4	Expert opinion.

La **Qualità Globale delle Evidenze SIGN (Tab.3)** viene quindi riportata con lettere (A, B, C, D) e corrisponde a un giudizio sintetico dei singoli studi, unitamente all'indicazione sulla diretta applicabilità delle evidenze sulla popolazione target della raccomandazione.

Ogni lettera indica in sintesi la **“fiducia”** nell'intero corpo delle evidenze valutate che sostengono la raccomandazione; **NON** riflettono sempre l'importanza clinica della raccomandazione e **NON** sono sinonimo della forza della raccomandazione clinica.

Tab.3: Qualità Globale delle Evidenze SIGN -fiducia espressa verso il corpo delle evidenze-

A	Almeno una meta-analisi o revisione sistematica o RCT valutato 1++ e direttamente applicabile alla popolazione target oppure
	Il corpo delle evidenze disponibili consiste principalmente in studi valutati 1+ direttamente applicabili alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto

B	Il corpo delle evidenze include studi valutati 2++ con risultati applicabili direttamente alla <u>popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto.</u>
	Evidenze estrapolate da studi valutati 1++ o 1+
C	Il corpo delle evidenze include studi valutati 2+ con risultati applicabili direttamente alla <u>popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto.</u>
	Evidenze estrapolate da studi valutati 2++
D	Evidenze di livello 3 o 4
	Evidenze estrapolate da studi valutati 2+

2.3.2.1. Considerazioni sulla “estrapolazione delle evidenze”

Si fa qui riferimento alla trasferibilità dei risultati dallo studio alla popolazione a cui è destinata la raccomandazione. Non sono quindi direttamente trasferibili evidenze con le caratteristiche riportate di seguito

- studi eseguiti su pazienti in prima linea -> raccomandazioni prodotte per la II linea,
- studi eseguiti in setting diversi da quelli dove sarà applicata la raccomandazione,
- popolazione selezionata in base alla positività all'istochimica anziché su esami di analisi molecolare sul tessuto, etc.
- differenze nei dosaggi tra lo studio e la pratica clinica
- differenze di etnia
- etc

Anche nel caso di un'evidenza 1 (studio randomizzato) senza evidenza di bias rilevanti (**), nel caso la popolazione oggetto dello studio non sia sovrapponibile a quella oggetto del quesito clinico, la qualità globale dell'evidenza passerà da **A** a **B**.

Qualità dell'evidenza (GRADE)

Il GRADE prevede una valutazione della qualità delle evidenze per ogni outcome scelto dal panel come critico o importante. Il sistema inoltre nasce per dare una visione di insieme delle evidenze disponibili (body of evidence), privilegiando le sintesi esaustive e sistematiche della letteratura per rispondere a una singola domanda come le revisioni sistematiche. Le dimensioni che influenzano la qualità del singolo outcome sono riportate di seguito:

- **Study design - errori nella pianificazione e conduzione dello studio:** sono fattori legati strettamente al modo con il quale lo studio è stato condotto e la probabilità che eventuali errori fatti in corso di studio abbiano potuto determinare *bias* nelle stime di efficacia o di occorrenza di effetti avversi; per gli studi randomizzati i principali limiti di questo tipo sono:
 - truffe, errori o insufficiente attenzione alla assegnazione in cieco al braccio di trattamento o di controllo (*allocation concealment*). La lista di distribuzione dei pazienti (allocazione) ai diversi trattamenti deve essere nascosta (*concealed*) bene e il metodo con cui è stata generata la lista casuale di allocazione deve essere adeguato (*selection bias*).
 - mancanza o problemi nella effettiva realizzazione della cecità, specie per outcome soggettivi (*detection bias*, in casi rari *performance bias*)
 - perdita al follow-up di una quota importante di pazienti originariamente inclusi negli studi o perdite al follow-up asimmetriche nei due gruppi (*attrition bias*)
 - esclusione dall'analisi dei soggetti/pazienti persi al follow-up in diversi momenti dello studio (violazione del principio della *intention to treat*)

- interruzioni precoci degli studi a seguito di un eccesso di efficacia o tossicità secondo modalità non previste dal protocollo
- altri bias outcome specifici: *crossover*.
- *selective outcome reporting bias*. Probabilità che un outcome sia pubblicato rispetto a un altro dovuta al fatto che il risultato sia positivo (statisticamente significativo). Avere a disposizione il protocollo dello studio può servire da verifica.
- **Precision** – valuta la *precisione delle stime*:
 - i risultati sono imprecisi quando gli studi includono pochi pazienti e/o si verificano pochi eventi producendo così limiti di confidenza della stima della misura di effetto ampi che possono essere compatibili con conclusioni cliniche di segno opposto;
 - nel caso in cui la frequenza dell'evento sia molto bassa, con ampi intervalli di confidenza della stima relativa di effetto e stretti intervalli di confidenza della stima assoluta di effetto, è possibile non abbassare il livello di qualità della prova.
- **Directness** – valuta la *diretta applicabilità delle evidenze (P.I.C.O.)*
 - popolazione, intervento, controllo o outcome indiretti: il quesito per il quale si intende porre la raccomandazione si riferisce a una popolazione, intervento, controllo o outcome diversi da quelli per i quali sono disponibili prove di efficacia in letteratura
 - confronto indiretto: quando non sono disponibili studi che confrontano direttamente l'intervento A con l'intervento B ma solo studi che confrontano A con C e B con C; questi studi permettono un confronto solo indiretto di A con B e quindi la qualità della prova sarà giudicata inferiore
 - **NB** la definizione compiuta del quesito clinico con le dimensioni PICO è molto utile per valutare la trasferibilità più o meno diretta delle prove disponibili; infatti, la indirectness dei risultati dipende in larga misura dalla distanza tra gli studi disponibili e il quesito al quale si vuole rispondere
 - Se infatti si affrontano, all'interno della stessa raccomandazione, quesiti che riguardano sottogruppi, il giudizio sulla indirectness potrebbe cambiare in funzione di una maggiore o minore focalizzazione del PICO.
- **Consistency** – valuta la *coerenza dei risultati tra studi differenti eseguiti con il medesimo obiettivo*: questo criterio si applica solamente all'insieme della letteratura disponibile e non al singolo studio; si manifesta come una eterogeneità delle stime di effetto tra gli studi che non trova spiegazione logica (diversità nel tipo di intervento o nella composizione delle popolazioni studiate) e che quindi aumenta l'incertezza sulla reale entità dell'effetto dell'intervento (si applica solo nella valutazione di una revisione sistematica).
- **Publication bias** – valuta la presenza di **pubblicazione selettiva dei dati**: tendenza secondo cui gli studi pubblicati differiscono sistematicamente dagli studi non pubblicati, i quali è più probabile che riportino risultati statisticamente non significativi o negativi.

Si suggerisce di considerare e discutere esplicitamente questa possibilità e di esaminare, caso per caso, se in presenza di forte sospetto di tale bias sia opportuno procedere o meno a un *downgrading* della qualità.

Con il metodo GRADE la qualità delle prove viene considerata separatamente per ciascun outcome classificato almeno come "importante", costruendo tabelle sintetiche dette "*evidence profile o evidence table o ToEs*" che riportano per singolo outcome la qualità delle prove e la sintesi quantitativa degli effetti.

A seconda del disegno di studio considerato la qualità dell'evidenza parte da un certo livello (alta per RCT, molto bassa per studi osservazionali).

In **Tab.4** sono presentati i criteri per l'aumento (*upgrading*) o la diminuzione (*downgrading*) del giudizio di qualità (alta, moderata, bassa, molto bassa) delle prove, il cui significato, comprensivo delle conseguenze interpretative, è sintetizzato in **Tab.5**.

Tab.4: criteri per l'aumento o la diminuzione del giudizio sulla qualità delle prove

Tipo di prove Studio controllato e randomizzato = alta Studio osservazionale = bassa Qualsiasi altro tipo di informazione = molto basso	
A. Diminuzione della categoria di attribuzione (es. da "alta" a "moderata")	1. Limiti gravi (-1 livello) o molto gravi (-2 livelli) nella qualità di conduzione dello studio 2. Incoerenza nei risultati tra studi diversi sullo stesso quesito (-1 o -2 livelli) 3. Alcune (-1 livello) o importanti (-2 livelli) incertezze circa la diretta trasferibilità dei risultati (<i>directness</i>) 4. Imprecisione o dati insufficienti (<i>sparse data</i>) (-1 o -2 livelli) 5. Possibilità di pubblicazione selettiva dei dati (<i>publication e reporting bias</i>) (-1 o -2 livelli)
B. Aumento della categoria di attribuzione (es. da "bassa" a "moderata")	1. Associazione intervento- <i>outcome</i> forte, ovvero con rischio relativo >2 (<0,5), sulla base di prove concordanti provenienti da due o più studi osservazionali, senza alcun fattore di confondimento plausibile (+1 livello) 2. Associazione intervento- <i>outcome</i> molto forte, ovvero con rischio relativo >5 (<0,2) (+2 livelli) 3. Presenza di un gradiente dose-risposta (+1 livello) 4. Tutti i possibili fattori di confondimento che avrebbero potuto alterare le stime di effetto avrebbero ridotto l'effetto che si osserva (+1 livello)

Tab.5: Significato e conseguenze dei diversi livelli di qualità delle prove

Livello certezza	Significato	Conseguenza
Alta	Alto grado di confidenza nei risultati	È molto probabile che l'effetto vero del trattamento sia simile a quello stimato
Moderata	Discreto grado di confidenza nei risultati	È probabile che l'effetto vero del trattamento sia simile a quello stimato ma vi è la possibilità che l'effetto sia differente
Bassa	I risultati sono poco credibili	La fiducia nella stima dell'effetto è limitata: l'effetto vero potrebbe essere sostanzialmente differente da quello stimato
Molto bassa	I dati esaminati sono totalmente inaffidabili	La fiducia nella stima dell'effetto è molto limitata: è probabile che l'effetto vero sia sostanzialmente differente da quello stimato

A seguire la graduazione della qualità per i singoli outcome importanti si deve formulare il giudizio complessivo di qualità.

Il metodo GRADE suggerisce di procedere considerando soltanto gli outcome essenziali (critici) per la formulazione della raccomandazione relativa al quesito clinico.

Se la qualità è diversa fra i singoli outcome essenziali, il metodo suggerisce la seguente linea di comportamento:

- 1- se i risultati vanno in direzioni opposte (es. il trattamento oggetto della raccomandazione è di qualità migliore in termini di efficacia ma peggiore per quanto riguarda gli effetti indesiderati), la qualità globale viene attribuita basandosi sulla valutazione peggiore ossia assumendo come più rappresentativo l'outcome critico (essenziale per la proposta clinica) che ha ottenuto la più bassa valutazione di qualità;
- 2- se i risultati vanno nella stessa direzione per tutti gli outcome (beneficio o danno), viene assunta come qualità globale delle prove la qualità dell'outcome essenziale che da solo basterebbe per formulare compiutamente la raccomandazione. [G. Guyatt et al. / Journal of Clinical Epidemiology 66 (2013) 151e157]

2.3.3. Bilancio tra benefici e danni

La direzione della raccomandazione a favore o contro l'uso di un determinato intervento/farmaco/trattamento/comportamento, etc. si dovrebbe basare sul bilancio tra gli effetti positivi (esiti benefici) e negativi (effetti dannosi) di tale intervento.

La decisione sul bilancio tra effetti positivi e effetti negativi deve tenere conto del numero e del peso dei singoli fattori.

Il peso di ciascun effetto positivo o negativo è inoltre influenzato dai seguenti elementi:

- importanza degli outcome: sebbene solo gli outcome essenziali siano considerati nel processo che porta a formulare la raccomandazione, non è detto che tutti abbiano lo stesso peso. In altre parole, anche all'interno della categoria di outcome essenziali, potrebbe essere utile definire una gerarchia tale da influenzare la proposta terapeutica;
- rischio di base degli eventi che l'intervento oggetto della raccomandazione dovrebbe essere in grado di ridurre; in generale maggiore è il rischio di base, maggiore è la probabilità che l'intervento considerato dalla raccomandazione abbia un impatto rilevante;
- entità dell'effetto relativa e assoluta (rilevanza clinico-epidemiologica): in presenza di studi di buona qualità che documentano effetti positivi ampi e rilevanti sul piano clinico o un chiaro prevalere di effetti negativi su quelli positivi, si arriverà più facilmente alla formulazione di raccomandazioni "forti" (a favore o contro l'uso dell'intervento, rispettivamente).

La definizione del rapporto beneficio/danno viene effettuata dal panel mediante votazione formale sulle seguenti alternative:

- favorevole
- incerto (a favore o a sfavore dell'intervento)
- sfavorevole

2.3.4. Evidence to Decision Framework (EtD)

Attraverso lo sviluppo dell' EtD framework verranno sintetizzate e riportate le prove rispetto alla priorità del problema, entità degli effetti desiderabili ed indesiderabili, certezza nelle prove, valori e preferenze dei pazienti, bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili, risorse economiche, accettabilità, equità e fattibilità degli interventi a confronto.

Scopo principale dell'EtD è quello di informare in modo strutturato e trasparente i panel a prendere delle decisioni e a formulare le raccomandazioni finali.

3. Raccomandazioni cliniche

Esprimono l'importanza clinica di un intervento, e dovrebbero quindi essere formulate sulla base del P.I.C.O. del quesito (popolazione, intervento, confronto, outcome). La forza della raccomandazione viene graduata, in base all'importanza clinica, su 4 livelli (**Tab.6**):

Tab.6: Tipi di raccomandazione clinica

Forza della raccomandazione e clinica	Terminologia	Significato
Forte a Favore	“Nei pazienti con (<i>criteri di selezione</i>) l'intervento xxx dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione”	l'intervento in esame dovrebbe essere considerato tra le opzioni di prima scelta terapeutica (evidenza che i benefici sono prevalenti sui danni)
Condizionata a Favore	“Nei pazienti con (<i>criteri di selezione</i>) l'intervento xxx può essere preso in considerazione come opzione terapeutica”	l'intervento in esame può essere considerato come opzione di prima intenzione, consapevoli dell'esistenza di alternative ugualmente proponibili (incertezza riguardo alla prevalenza dei benefici sui danni), molto utile una discussione approfondita con il pz allo scopo di chiarire al meglio i valori espressi o meno dalla persona oggetto del trattamento
Condizionata a Sfavore	“Nei pazienti con (<i>criteri di selezione</i>) l'intervento xxx non dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica”	l'intervento in esame non dovrebbe essere considerato come opzione di prima intenzione; esso potrebbe comunque essere suscettibile di impiego in casi altamente selezionati e previa completa condivisione con il paziente (incertezza riguardo alla prevalenza dei danni sui benefici)
Forte a Sfavore	“Nei pazienti con (<i>criteri di selezione</i>) l'intervento xxx non deve essere preso in considerazione”	l'intervento in esame non deve essere in alcun caso preso in considerazione (evidenza affidabile che i danni sono prevalenti sui benefici)

La forza della raccomandazione riflette la misura in cui si ritiene che, nella popolazione specifica del quesito clinico, gli effetti benefici derivanti dal seguire la raccomandazione superino gli effetti indesiderati (o viceversa per le raccomandazioni negative).

- Quando si decide per una raccomandazione “forte” si deve essere certi dei fattori che influenzano la forza della raccomandazione.
 - una raccomandazione “forte” dovrebbe essere riservata a situazioni nelle quali si è molto convinti che la maggioranza dei soggetti che ricevono l'intervento oggetto della raccomandazione ottengono un beneficio.
- Quando esiste incertezza sul rapporto beneficio/danno, o quando le informazioni rilevanti che influenzano la forza della raccomandazione non sono disponibili o non sono chiare, si dovrebbe optare per una raccomandazione “condizionata”.
 - le raccomandazioni “condizionate” sono quelle per cui gli effetti benefici probabilmente prevalgono sugli effetti dannosi (o viceversa per le raccomandazioni a sfavore) ma c'è ancora una non trascurabile incertezza.

- una raccomandazione “condizionata” può implicare che si debba valutare attentamente in quali condizioni o a quali pazienti proporre il trattamento, essendo ancora almeno in parte incerto il bilancio beneficio/danno. In presenza di una raccomandazione condizionata, si devono cioè considerare attentamente le condizioni specifiche del paziente e del contesto assistenziale, così come le preferenze e i valori individuali espressi dal malato.

3.1. Tabelle sinottiche raccomandazioni cliniche

Le raccomandazioni vengono presentate in tabelle. Nel caso le evidenze a supporto rimangano valutate secondo criteri SIGN, lo sfondo della riga d’intestazione della tabella è verde (Tab.7).

Tab.7: Tabella sinottica di una raccomandazione SIGN

Qualità dell’evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
B	Nel paziente oncologico in fase avanzata di malattia, con dolore di diversa etiologia, la somministrazione di FANS e paracetamolo può essere presa in considerazione, per periodi limitati e con attenzione ai possibili effetti collaterali. (3)	Condizionata a favore

Nel caso di evidenze a supporto di raccomandazioni nuove o precedentemente valutate con il metodo SIGN, ma che richiedono degli aggiornamenti, dal 2016 le evidenze a supporto vengono valutate secondo le dimensioni suggerite dal GRADE, senza effettuare tutto il processo formale GRADE (strategia di ricerca, votazioni sull’importanza degli outcome, bilancio beneficio/danno e forza della raccomandazione) e lo sfondo della riga d’intestazione della tabella diverrà arancione (Tab.8).

Tab.8: Tabella sinottica di una raccomandazione dal 2016

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
ALTA	Nei pazienti affetti da melanoma inoperabile o metastatico (stadio IIIc o IV) in presenza di mutazione BRAF V600, il trattamento con BRAF inibitore + MEK inibitore dovrebbe essere preso in considerazione.	Forte a favore

Nel caso delle raccomandazioni prodotte con metodologia GRADE, lo sfondo della riga d’intestazione della tabella è arancione (Tab.9).

Tab.9: Tabella sinottica di raccomandazione GRADE

Qualità Globale delle evidenze GRADE	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica

MOLTO BASSA	Nei pazienti con adenocarcinoma della prostata metastatico, candidati inizialmente a terapia endo-crina, un antiandrogeno non steroideo in aggiunta alla castrazione (BAT: Blocco Androgenico Totale) può essere preso in considerazione, in assenza di controindicazioni e se ben tollerato.	Condizionata a Favore
--------------------	---	------------------------------

A fine capitolo verrà inserita la tabella sinottica delle decisioni del panel nel merito della forza della raccomandazione e del rapporto tra benefici e danni.

3.2. Sintesi della raccomandazione e del rapporto beneficio/danno GRADE

QUESITO xx:
RACCOMANDAZIONE:
Forza della raccomandazione:
Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno: <i>Sono state rilevate le seguenti limitazioni:</i> <i>Conclusioni per motivare il bilancio beneficio/danno:</i>
Implicazioni per le ricerche future:
Certezza delle Prove La certezza delle prove è stata giudicata per i seguenti motivi:
Certezza globale delle prove:

4. SISTEMA NAZIONALE LINEE GUIDA

Il 7 maggio 2018 l’Istituto Superiore di sanità ha presentato il nuovo Sistema Nazionale Linee Guida (SNLG), che diventa l’unico punto di accesso per cittadini e operatori sanitari a linee guida di pratica clinica validate dall’Istituto, come previsto dalla Legge 24/2017 sulla responsabilità professionale.

Come riportato nella pagina ufficiale del nuovo SNLG (<https://snlg.iss.it/>) potranno essere inserite Linee Guida che rispettano gli standard metodologici e di stesura.

Il **Centro Nazionale per l’Eccellenza clinica, la Qualità e la Sicurezza delle Cure (CNEC)** sarà il “garante metodologico e indipendente per la valutazione di LG prodotte da terzi e per la produzione di LG di buona qualità, informate dalle migliori evidenze disponibili e rispondenti ai bisogni di salute del Paese sulla base di criteri di rilevanza e impatto clinico, economico e sociale.”

Gli standard metodologici a cui si fa riferimento sono:

- ✓ Per il reporting: AGREE reporting scaricabile in italiano al seguente link: <https://www.evidence.it/articoli/pdf/e1000146.pdf>
- ✓ Per la qualità metodologica: AGREE II scaricabile in italiano al seguente link: https://www.agreerust.org/wp-content/uploads/2013/06/AGREE_II_Italian.pdf

L'Istituto Superiore di Sanità ha inoltre prodotto un suo manuale metodologico dove vengono riportate gli elementi di metodologia ritenuti fondamentali per far sì che la Linea Guida venga accettata e rientri nel nuovo SNLG.

In particolare, il CNEC, dopo aver valutato in un primo step il reporting della Linea Guida, passerà alla valutazione metodologica della stessa. Solo le Linee Guida che otterranno globalmente un punteggio $\geq 70\%$ dello strumento AGREE II e un punteggio $\geq 0\%$ nelle dimensioni 3 (rigore metodologico) e 6 (indipendenza editoriale) potranno essere accettate.

5. CRITICAL APPRAISAL

Di seguito vengono riportati in **Tab.10** e **Tab.11** gli elementi principali che potenzialmente possono influenzare la qualità dei disegni degli studi RCT e osservazionali, rispettivamente. Nella seconda colonna sono riportate le sezioni specifiche dei lavori scientifici dove cercare le informazioni.

Tab.10: Critical appraisal RCT/Revisioni sistematiche (meta-analisi)

RECLUTAMENTO: rappresentatività dei pazienti	
I soggetti inclusi sono rappresentativi della popolazione target (popolazione a cui si riferisce la raccomandazione)?	Cercare le informazioni nella sezione dei metodi
ALLOCAZIONE: allocazione dei pazienti ai gruppi di trattamento	
È presente la descrizione di come è stata generata la sequenza di randomizzazione? Viene dichiarato come la sequenza di randomizzazione è stata nascosta? La randomizzazione ha prodotto 2 gruppi bilanciati?	Cercare le informazioni nella sezione dei metodi (prime due) Cercare nella tabella delle caratteristiche al baseline tra i gruppi o nei risultati.
CONDUZIONE DELLO STUDIO: durante lo svolgimento dello studio i co-interventi sono stati uguali nei 2 o più gruppi?	
Descrivere se sono emerse differenze nei protocolli seguiti dai 2 gruppi escluso ovviamente l'intervento in oggetto: sbilanciamento di trattamenti addizionali, test o altre misurazioni.	Cercare le informazioni nella sezione dei metodi.
FOLLOW-UP: lunghezza accettabile o troppo breve.	
Pazienti persi al follow-up > 20%, oppure sbilanciamento nei due gruppi. I pz sono stati analizzati nel gruppo in cui erano stati randomizzati -> analisi per intention to treat. Analisi ad interim, chiusura precoce dello studio.	Cercare le informazioni nei risultati, oppure nella flow-chart proposta dal CONSORT.

MISURAZIONE DEGLI OUTCOME: I pz e valutatori erano in cieco rispetto al trattamento? Le misurazioni (outcome) erano oggettive o soggettive?	
Le misure soggettive sono più a rischio di essere influenzate dall'assenza di cecità dei valutatori o dei pz.	Cercare le informazioni nei metodi. NB: In oncologia spesso non viene applicato il mascheramento per motivi di fattibilità. Dovrebbero comunque essere messi in atto tutti gli sforzi possibili per introdurre la cecità per interventi e outcome dove è possibile farlo.
Elementi relativi alla valutazione delle revisioni sistematiche con o senza meta-analisi	
QUALITA' STUDI INCLUSI: la loro validità è stata valutata correttamente?	
Gli studi inclusi dovrebbero essere stati valutati indipendentemente da due revisori, dovrebbe essere specificato il metodo con cui è stata effettuata un'analisi dei rischi di bias e nella discussione i risultati dovrebbero essere letti alla luce anche della qualità metodologica degli studi inclusi	Cercare le informazioni nella sezione dei metodi per capire gli strumenti di valutazione, nella sezione dei risultati per ottenere un quadro generale (o in tabelle) della valutazione di qualità e nella sezione della discussione.
SINTESI DEI RISULTATI: Sono stati utilizzati metodi appropriati per la sintesi dei risultati (tabelle, forest plot..)?	
Se la revisione sistematica si conclude con una meta-analisi, i risultati dovrebbero essere presentati come un "forest plot" (figura tipica delle meta-analisi)	Cercare le informazioni nella sezione dei risultati, in particolare nelle figure
ETERogeneità DEI RISULTATI: I risultati degli studi sono simili tra loro?	
Idealmente, i risultati dei differenti studi inclusi dovrebbero essere simili od omogenei. Se esiste eterogeneità gli autori dovrebbero specificare i metodi con cui è stata analizzata ed esplorata	Cercare le informazioni nella sezione dei risultati, in particolare nelle figure (Q-test, I ²), o nel testo (analisi per sottogruppi, analisi di sensitività, meta-regressioni)

Tab.11: Critical appraisal studi osservazionali (coorte, caso-controllo)

STUDI DI COORTE	STUDI CASO-CONTROLLO
I soggetti inclusi sono rappresentativi della popolazione target (popolazione a cui si riferisce la raccomandazione)? Cercare le informazioni nella sezione dei metodi	
RECLUTAMENTO	
Confrontabilità delle popolazioni (unica differenza = fattore di rischio oggetto di studio)	I Casi e i Controlli sono ricavati da popolazioni confrontabili Medesimi criteri di esclusione per i Casi e per i Controlli
MANTENIMENTO	
Adeguatezza percentuale di soggetti accettanti / soggetti invitati	Non differenza tra la percentuale di Casi e di Controlli rispetto ai soggetti eleggibili

MISURAZIONE	
Affidabilità della rilevazione del fattore di rischio Standardizzazione e affidabilità nella rilevazione dell'outcome di interesse clinico (in cieco rispetto al fattore di rischio)	Standardizzazione e affidabilità nella rilevazione del fattore di esposizione (in cieco rispetto al fattore di esposizione)
FOLLOW-UP	
Contenimento dei drop-out	
CONFONDIMENTO	
Identificazione dei possibili fattori di confondimento Fare le opportune considerazioni rispetto a come il fattore di confondimento può influire sulla dimensione e direzione dell'effetto osservato	Identificazione dei possibili fattori di confondimento Fare le opportune considerazioni rispetto a come il fattore di confondimento può influire sulla dimensione e direzione dell'effetto osservato
ASSOCIAZIONE	
Probabile nesso di causalità	Probabile nesso di causalità

Per approfondimenti in merito suggeriamo di fare riferimento alle seguenti scale o checklist formali:

AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews, 2007 Shea et al. Si tratta di uno strumento di 11 items validati per misurare la qualità metodologica di una revisione sistematica.

PRISMA: Preferred Reporting Items for **Systematic Reviews and Meta-Analyses**: 2009 Moher et al. Si tratta di una checklist con 27 items nata per supportare gli autori nel reporting di una revisione sistematica ma può essere anche utilizzata come guida per fare un critical appraisal di una meta-analisi.

CONSORT 2010: Explanation and Elaboration: updated guidelines for reporting parallel group **randomised trials**, 2010 David Moher, et al. Si tratta di uno strumento utile a valutare la qualità del reporting di RCT, sono disponibili varianti di questo strumento per interventi non farmacologici e studi di non-inferiorità.

RISK OF BIAS: per la valutazione del rischio di bias in studi randomizzati e controllati. Disponibile sul sito della Cochrane Collaboration al seguente link: <http://handbook.cochrane.org>.

NEWCASTLE-OTTAWA SCALE: per la valutazione delle evidenze derivanti da studi osservazionali (di coorte, caso-controllo, cross-sectional). Disponibile al link: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.

STROBE: linee guida per il reporting di studi osservazionali

STARD: linee guida per il reporting di studi di accuratezza diagnostica

QUADAS-2: per la valutazione delle revisioni sistematiche di accuratezza diagnostica

EQUATOR network: Per quanto riguarda la valutazione metodologica di disegni di studio diversi da RCT/ revisioni sistematiche di RCT suggeriamo di fare riferimento al sito <http://www.equator-network.org> . Il progetto raccoglie diversi strumenti per valutare la qualità del reporting dei diversi disegni di studio.

4. Voci bibliografiche

Le voci bibliografiche andranno inserite alla fine del capitolo (dopo gli algoritmi). Resta a discrezione del gruppo scegliere se numerarle in maniera progressiva (esempio: da 1 a N.) o se numerarle suddividendole per paragrafi ripartendo da 1 nella numerazione (esempio: Capitolo 1: dal n.1 al n.22; Capitolo 2 dal n. 1 al n. 13, ecc.)

È preferibile utilizzare il metodo “Vancouver” (quello utilizzato da Pubmed) vedi esempio riportato di seguito.

Link: <https://subjects.library.manchester.ac.uk/referencing/referencing-vancouver>

Esempio

Bracarda S, Porta C, Boni C, Santoro A, Mucciarini C, Pazzola A, Cortesi E, Gasparro D, Labianca R, Di Costanzo F, Falcone A, Cinquini M, Caserta C, Paglino C, De Angelis V. Could interferon still play a role in metastatic renal cell carcinoma? A randomized study of two schedules of sorafenib plus interferon-alpha 2a (RAPSODY). Eur Urol. 2013 Feb;63(2):254-61. doi: 10.1016/j.eururo.2012.08.027. Epub 2012 Aug 23. PubMed PMID: 2296



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome: Francesco

Cognome. Boccardo

Qualifica: Professore Ordinario/Direttore di UOC

Ente di appartenenza : Università degli studi di Genova /IRCCS Policlinico San Martino, Genova (in convenzione)

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale , in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

NON APPLICABILE (NESSUNA

appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

NON APPLICABILE (NESSUNA)

.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche
NESSUNO.

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: NESSUNO

Nome dell'industria: NON APPLICABILE

Tipo di azione NON APPLICABILE Numero di azioni NON APPLICABILE

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

NESSUNA

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

NESSUNA

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

NESSUNO

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede

Data 10 dicembre 2020





Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....ELISA.....

Cognome.....ZANARDI.....

Qualifica.....MEDICO SPECIALISTA IN ONCOLOGIA.....

Ente di appartenenza UO CLINICA DI ONCOLOGIA MEDICA, IRCCS OSPEDALE POLICLINICO
SAN MARTINO

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....NO.....

.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

NO.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

NO.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria
NO.....
- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.
NO. Unica segnalazione: Iscrizione a congressi (Astellas, Ipsen)

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

NO.....
..

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede



Data 31/12/2020



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... D. R. ARIO
Cognome..... CAFFO
Qualifica..... DIRIGENTE II LIVELLO
Ente di appartenenza..... APSS - TRENTO

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

ASTELLAS - ASCRA ZENECA - BAYER - MSD - PFIZER - SANOFI
.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre che si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede... 11/01/21... Data... *[Signature]*



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome Massimo
Cognome Gion
Qualifica Direttore Funzionale Centro di Ricerca
Ente di appartenenza...Azienda ULSS3 Serenissima

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

NO

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

NO

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

NO

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: **NO**

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo: **NO**

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria **NO**
- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica. **NO**

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone: **NO**

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Mam...". The signature is written in a cursive style with a long, sweeping underline.

Venezia, 08/10/2021.



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome MICHELANGELO

Cognome FIORENTINO

Qualifica Professore Associato di Anatomia Patologica / Direttore di Unità Operativa Complessa

Ente di appartenenza Università di Bologna/ Azienda USL di Bologna

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

NESSUNO

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

NESSUNO

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.
Si PFEIZER, ASTRA-ZENECA

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: NESSUNO

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo: NESSUNO

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

NESSUNA

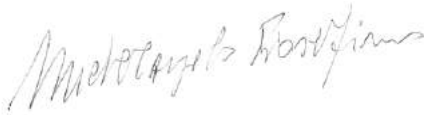
Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

NESSUNO

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede



Data 25/02/2021



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome **Giario Natale**

Cognome **Conti**

Qualifica.....

Ente di appartenenza.....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
..... *no*

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
..... *no*

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
.....
..... *no*

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:..... Numero di azioni: *no*

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

..... *no*

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

*Partecipazione a congressi ed eventi
formati di società scientifiche*

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

..... *no*

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede..... *[Signature]* Data *5/1/2021*



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome Veronica

Cognome Giasotto

Qualifica Dirigente medico, specializzazione in radiodiagnostica

Ente di appartenenza Ospedale Policlinico San Martino, Genova

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

Nessuna.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

No.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

Nessuno.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....

.....

.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

No.....

.....

.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

Nessuna.....

.....

.....

.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

No.....

.....

.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede Veronica Giasotto... Data 9.3.2021





Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... LAURA.....
Cognome..... EVANGELISTA.....
Qualifica..... RICEUTORE TIPO B + ARGENTE MEDICO.....
Ente di appartenenza..... UNIVERSITA' DI PADOVA.....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
NO
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
NO
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
NO
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:

Tipo di azione: Numero di azioni:

NESSUNA

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

NESSUNA

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

NESSUNA

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

CONIUGE LAVORA PRESSO GE HEALTHCARE

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede



Data

16/03/2021



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome CARLO

Cognome TERRONE

Qualifica Prof. Ordinario di Urologia. Direttore Clinica Urologica

Ente di appartenenza Ospedale Policlinico San Martino. Università degli Studi di Genova

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

nessuna

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

nessuna

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

GSK, IPSEN

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria
nessuna
- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.
Pierre Fabre, Ipsen

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

nessuno

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede Prof. Carlo Terrone



Data 6/1/2021



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....ALESSANDRO.....
Cognome.....MAGGI.....
Qualifica.....DIRIGENTE FINCO.....
Ente di appartenenza.....ASUTEC - UDINS - RANOTSAARIA.....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....
.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede... *U.M.N.S.* Data... *25-02-2021*

dr. Alessandro Maggi
Dirigente Medico
SOC Radioterapia



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... Giovanni

Cognome..... Peppoloni

Qualifica..... Epidemiologo Clinico

Ente di appartenenza..... Libero Professionista

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....

.....

.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....

.....

.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche. Training
Astreeas, AstraZeneca, Clovis, Ipsen, Janssen,
MSD, Pierre Fabre, Pfizer, Roche, Servier, Teva

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....
Tipo di azione:..... Numero di azioni:.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.


.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede..... ..... Data.. 15/01/2020



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome...Francesco.....

Cognome...Ceci.....

Qualifica...Medico – Direttore di Struttura complessa.....

Ente di appartenenza.....Istituto Europeo di Oncologia (IEO), Milano.....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....
Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....
.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria
.....
.....
.....
- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.
Bayer, Astellas.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

Data 01/04/2021

In fede.....




Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... Scorpio

Cognome..... Brunesi

Qualifica..... Dirigente S.C. ONCOLOGIA MEDICA E TRASLAZIONALE

Ente di appartenenza..... AZIENDA OSPEDALIERA SANTA MARIA, TERNI

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
..... NO

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
..... NO

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
..... *No*
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
..... *No*
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.


.....
..... *No*
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

ADVISORY BOARD MEMBER (NON COMPENSATO) per:
BAYER, AZECLAR, JANSSEN, P.FIZER, B.P.S. ROCHE, IPSEN, R.S.A
AAA, MERCK, ASTRA ZENECA, SANOFI

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.....  Data..... *9 Dicembre 2020*



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... GIUSEPPE
Cognome..... PROCOPIO
Qualifica..... Dirigente medico; Responsabile SS
Ente di appartenenza..... FONDAZIONE ISTITUTO NAZIONALE TUMORI

Impiego nell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
.....
..... Consulente di: Astellas, AZ, Bayer, BMS, Janssen, Ipsen, Merck, MSD, Novartis, Pfizer

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:..... Numero di azioni:.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede..... Data.....

G. M. S. P. 05/12/2020



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome: BARBARA ALICJA

Cognome: JERECZEK-FOSSA

Qualifica: MEDICO RADIOTERAPISTA – PROFESSORE ASSOCIATO

Ente di appartenenza: ISTITUTO EUROPEO DI ONCOLOGIA IRCSS – UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI MILANO

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

membro dell'Advisory Board Radioterapisti riunitosi a Cologno Monzese (MI) il 21/09/2015 per l'organizzazione del meeting "Abiraterone Acetato" (Janssen Cilag SpA)

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

NO

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.
Consulenze scientifiche effettuate principalmente per l'organizzazione di eventi scientifici, lectures, revisioni di pubblicazioni e progetti editoriali per le quali gli organizzatori o le ditte farmaceutiche hanno erogato onorari o fee, nello specifico:
 - partecipazione all'incontro del 16-01-2015 volto a supportare il personale Janssen-Cilag SpA nella definizione della strategia di Medical Education in ambito oncologico per l'anno 2015

- Lecture tenuta per CARL ZEISS MEDITEC AG durante il congresso “ESTRO 36” (Vienna – Austria, aprile 2017)
- AERO™ Academy Conference di Accuray Europe SAS (Lisbona - Portogallo, gennaio 2018): partecipazione in qualità di membro dell’Education Committee, Chair e Speaker
- Consulenza scientifica per SOS Srl durante il 5° corso multidisciplinare IEO (Milano - Italia, febbraio 2018)
- Revisione della pubblicazione scientifica “Future Oncology – Manuscript ID: FON-2018-0180” per CONTENT ED NET Srl (aprile 2018)
- Partecipazione per conto di EDRA Spa al 1° Board Meeting scientifico per progetto editoriale (Bologna - Italia, maggio 2018)
- Relatore per conto di IPSEN Spa all’interno del congresso nazionale AIRO (Rimini - Italia, novembre 2018)
- Masterclass in *Clinical Oncology* tenuta per ESO - ASCO (Yerevan - Armenia, novembre 2018)
- Consulenza scientifica per SOS Srl durante il 6° corso multidisciplinare IEO (Milano - Italia, febbraio 2019)
- Relatore per conto di Studio ER Congressi Srl durante l’evento “Il radioterapista al fianco del paziente: AIRO incontra EUROPAUOMO” (Rimini – Italia, settembre 2019)
- Lecture tenuta per ESO - ULM University (settembre 2019)
- Lecture tenuta per Astellas Pharma Sp.zo.o. durante la Polish Uro-Onco-Forum Conference (Milano – Italia, novembre 2019)
- Partecipazione in qualità di relatore alla AERO™ Academy Conference di Accuray Europe SAS (Amsterdam - Olanda, febbraio 2020)
- Consulenza scientifica per SOS Srl durante il 7° corso multidisciplinare IEO (Milano, Italy, febbraio 2020)
- Revisione per review di The Lancet Oncology – Elsevier LTD (febbraio 2020)
- Partecipazione all’Advisory Board Meeting di IPSEN su “Decapeptyl” (luglio 2020)
- Relatore per conto di SIURo durante il Webinar “Spot Light Decision Making nel Tumore Vescicale localizzato, localmente avanzato e metastatico” (settembre 2020)
- Masterclass in *Urologia Oncologica* tenuta per DOC CONGRESSI Srl (novembre 2020)
- Partecipazione al Simposio AIRO per conto di IPSEN (dicembre 2020)
- Training interno AREA ONCO per conto di Astellas Pharma Sp.zo.o. (dicembre 2020)
- Partecipazione all’Advisory Board Meeting di ASTRA ZENECA su “Le metastasi cerebrali nella malattia HER2+” (febbraio 2021)

- Consulenza scientifica per SOS Srl durante il 8° corso multidisciplinare IEO (febbraio 2020)
- Partecipazione al Webinar “Radiation Oncology expert point of view in advanced and metastatic prostate cancer” in qualità di relatore/moderatore per conto di SIDERA Srl (febbraio 2021)

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: **NO**

Nome dell'industria: //

Tipo di azione: // Numero di azioni: //

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

borse di studio e ricerca destinate al Dipartimento di Radioterapia IEO finanziate da ACCURAY Inc.

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

NO

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

NO

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.....



Data **02/03/2021**



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....ALESSANDRO.....

Cognome.....SCIARRA.....

Qualifica.....PROFESSORE ASSOCIATO IN UROLOGIA, VICEDIRETTORE SCUOLA SPECIALIZZAZION UROLOGIA, DIRIGENTE I LIVELLO, COORDINATORE PROSTATE UNIT.....

Ente di appartenenza...UNIVERSITA' SAPIENZA, POLICLINICO UMBERTO I DI ROMA

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale , in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

...NESSUNO.....
.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....NESSUNA.....
.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....NESSUNO.....
.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:NESSUNO

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....NO.....

...

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....NO.....

.....

.....

.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....NO.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede...

... Data...31. 03.2021.



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... MAURIZIO
Cognome..... COLECCIA
Qualifica..... PROFESSORE ASSOCIATO FACOLTA' DI MEDICINA
Ente di appartenenza..... UNIVERSITA' VITA-SALUTE - HSR OSPEDALE SAN RAFFAELE MILANO

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

..... /
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

..... /
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

..... /
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

→ Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.....
Data.....

Warrizio Cledica 1/3/2021



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome Gianpiero

Cognome Cardone

Qualifica Direttore UO Radiologia

Ente di appartenenza IRCCS San Raffaele Turro, Milano

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....
.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.



In fede

Data 10/10/2021



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome ROLANDO MARIA
Cognome D'ANGELILLO
Qualifica PROFESSORE ASSOCIATO
Ente di appartenenza UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI ROMA TOR VERGATA

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

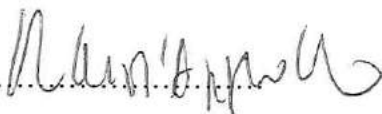
.....
.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.....

Data 27/09/2021



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome Andrea.....

Cognome Sorrentino.....

Qualifica Medico in formazione specialistica.....

Ente di appartenenza Scuola di Specializzazione in Radiodiagnostica presso UNIGE.....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

nessuna attività tra le sovracitate
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

nessuna attività tra le sovracitate
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

nessuna attività tra le sovracitate
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

nessuna attività tra le sovraccitate

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

nessuna attività tra le sovraccitate

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.


nessuna attività tra le sovraccitate

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

nessuna attività tra le sovraccitate

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.......... Data 02.11.2021



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome Chiara

Cognome Trevisiol

Qualifica Ricercatore sanitario

Ente di appartenenza Istituto Oncologico Veneto IOV - IRCCS

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

No

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

Nessuna

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

Nessuno

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

Nessuno

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

No.

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

No.

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

No.

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede Chiara Trevisiol Data 10/11/2021





Io sottoscritto, dott. Giordano Beretta, Presidente e Legale Rappresentante di
AIOM Associazione Italiana di Oncologia Medica

dichiaro

che tutte le raccomandazioni cliniche della Linea Guida sono in linea con le leggi italiane vigenti, norme e regolamenti delle agenzie regolatorie italiane e del Ministero della Salute, incluse le disposizioni relative ai Livelli Essenziali di Assistenza.

Inoltre

dichiaro

- di non presentare né pubblicare la LG in tutto o in parte, con logo SNLG, prima del completamento del processo di valutazione, fatte salve le procedure previste di consultazione pubblica prestabilite per la specifica linea guida comunicate al CNEC (per le LG in fase di sviluppo) e descritte nella sezione metodologica (LG complete);
- di fornire piena collaborazione e ogni documentazione aggiuntiva al CNEC, su sua specifica richiesta, inerente uno o più dei punti sopra delineati.

In fede

Dott. Giordano Beretta
Presidente AIOM