



Linee guida CARCINOMA DELLA PROSTATA

Edizione 2024

Aggiornata al 30 aprile 2024

In collaborazione con



Associazione Italiana
Radioterapia e Oncologia clinica



Associazione Italiana di Medicina Nucleare
e Imaging Molecolare



Società Italiana di
Radiologia Medica
e Interventistica



Società Italiana
di Urologia
dal 1908



Società Italiana di Urologia Oncologica
Italian Society of Uro-Oncology





Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida
Roma, 26 novembre 2021
Aggiornamento 2 ottobre 2024

Coordinatore	Orazio Caffo	Oncologia Medica, Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari, Ospedale Santa Chiara, Trento
Segretario	Elisa Zanardi	Clinica di Oncologia Medica, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova
Membri del panel	Amelia Altavilla	Oncologia Medica, IRCCS Istituto Romagnolo per lo Studio dei Tumori “Dino Amadori”, Meldola (FC)
	Stefano Arcangeli	Radioterapia, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza
	Biagio Paolini	Anatomia Patologica, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano
	Nicolò Borsellino	Oncologia Medica, Ospedale Buccheri La Ferla – Fatebenefratelli, Palermo
	Carlo Cattrini	Oncologia Medica, Azienda Ospedaliero Universitaria Maggiore della Carità, Novara
	Rolando Maria D’Angelillo	Radioterapia, Università degli Studi di Roma Tor Vergata, Fondazione PTV Policlinico Tor Vergata, Roma
	Vincenzo Ficarra	Urologia, Università degli Studi di Messina, e Azienda Ospedaliera Policlinico “G. Martino”, Messina
	Luca Filippi	Medicina Nucleare, Fondazione PTV Policlinico Tor Vergata, Roma
	Roberto Iacovelli	Oncologia Medica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Comprehensive Cancer Center, Fondazione Policlinico A. Gemelli IRCCS, Roma
	Carmen Maccagnano	Urologia - Centro Avanzato di Urotecnologie, Istituto Auxologico Italiano - Polo Chirurgico Capitanio, Milano
	Alessandro Magli	Radioterapia, Ospedale di Belluno
	Giuseppe Petralia	Radiologia, Università degli Studi di Milano, e Istituto Europeo di Oncologia, Milano
	Pasquale Rescigno	Oncologia Medica, Università di Newcastle (UK), e IRCCS Istituto di Candiolo, Torino
	Marcello Tucci	Oncologia Medica, Azienda Sanitaria Locale di Asti, Ospedale Cardinal Massaia, Asti
	Elena Verzoni	Oncologia Medica, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano
Metodologia	Giovanni Pappagallo	Epidemiologo Clinico, IRCCS “Sacro Cuore Don Calabria,” Negrar di Valpolicella (VR)

Revisori	Francesco Boccardo	AIOM	Università degli Studi di Genova
	Sergio Bracarda	AIOM	Oncologia Medica, Azienda Ospedaliera Santa Maria di Terni
	Giuseppe Procopio	AIOM	Oncologia Medica, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano
	Barbara Alicja Jereczek-Fossa	AIRO	Radioterapia, Università degli Studi di Milano, e Istituto Europeo di Oncologia, Milano
	Pierpaolo Alongi	AIMN	Medicina Nucleare, ARNAS – Ospedale Civico, Palermo
	Alessandro Sciarra	SIU	Urologia, Sapienza Università di Roma – Policlinico Umberto I, Roma
	Maurizio Colecchia	SIAPEC	Anatomia Patologica, Università Vita-Salute San Raffaele, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano
	Gianpiero Cardone	SIRM	Radiologia, IRCCS San Raffaele Turro, Milano
	Marco Roscigno	SIURO	Urologia, ASST Papa Giovanni XXIII, Ospedale di Bergamo
	Massimo Perachino	AURO	Urologia, Clinica Santa Rita e Centro Tecnologie Mininvasive in Urologia, Vercelli

Indice

Come leggere le raccomandazioni	6
Scopo e obiettivi della Linea guida	8
Glossario	9
Algoritmi	10
1. Epidemiologia ed eziologia	16
1.1. Epidemiologia	16
1.2 Eziologia, fattori di rischio e fattori protettivi	16
2. Genetica del carcinoma prostatico	19
3. Chemioprevenzione, diagnosi precoce e screening	23
3.1 Chemioprevenzione	23
3.2 Diagnosi precoce e screening	24
3.2.1. Dosaggio del PSA	24
3.2.2 Risonanza magnetica (RM) multiparametrica	27
4. Anatomia patologica	30
4.1 Classificazione TNM del carcinoma prostatico	30
4.1.1 Classificazione clinica	30
4.1.2 Classificazione patologica	31
4.2 Classificazione istologica del carcinoma prostatico	31
4.2.1 Immunofenotipo del carcinoma prostatico	33
4.2.2 Grado istologico del carcinoma prostatico	33
4.3 Il referto istologico: le agobiopsie prostatiche e la prostatectomia	35
4.3.1 Agobiopsie prostatiche	35
4.3.2 Prostatectomia	36
5. Diagnosi	39
5.1 Esplorazione rettale	39
5.2 Dosaggio del PSA	40
5.3 Altri marcatori	42
5.4 Tecniche di immagini	46
5.4.1 Ecografia transrettale	46
5.4.2 Tomografia computerizzata (TC)	47
5.4.3 Risonanza magnetica (RM)	47
5.5 Agobiopsia prostatica	50
6. Stadiazione nelle neoplasie di nuova diagnosi	52
6.1 Generalità	52
6.2 Ruolo dell'esplorazione rettale	52
6.3 Ruolo della biopsia prostatica	53
6.4 Tecniche d'immagine	53
6.4.1 Ecografia transrettale	53
6.4.2 TC e RM	53
6.4.3 Scintigrafia ossea con radiofarmaci osteotropi	56
6.4.4 Tomografia ad emissione di positroni (PET)	56
6.5 Ruolo della linfadenectomia di staging	60
6.6 Ruolo del PSA	62
7. Terapia del carcinoma prostatico	64
7.1 Generalità	64
7.2 Terapia della malattia localizzata	64
7.2.1 Premesse	64

7.2.2 Gli approcci di sorveglianza: vigile attesa (“watchful waiting”) e sorveglianza attiva (“active surveillance”)	65
7.2.3 Trattamenti locali con fini di radicalità	74
7.2.4 Trattamenti multimodali	91
7.3 Recidiva biochimica dopo trattamenti locali	101
7.3.1 Definizione e diagnosi di recidiva biochimica dopo trattamenti locali	101
7.3.2 Recidiva biochimica dopo prostatectomia radicale	104
7.3.3 Progressione biochimica dopo radioterapia ad intento radicale	108
7.3.4 Deprivazione androgenica	110
7.3.5 Monoterapia con antiandrogeni	115
7.3.6 ARTA nella recidiva biochimica dopo prostatectomia in pazienti con recidiva biochimica	115
7.4 Progressione biochimica dopo trattamento ormonale: carcinoma prostatico non-metastatico resistente alla castrazione (nmCRPC)	117
7.4.1 Definizione e diagnosi di nmCRPC.....	117
7.4.2 Trattamento del nmCRPC	119
7.5 Malattia recidiva clinicamente evidenziabile nella loggia prostatica e/o nella pelvi....	123
7.6 Terapia della malattia metastatica (M1).....	124
7.6.1 Terapia della malattia ormonosensibile (“HSPC”).....	124
7.6.2 Trattamento delle metastasi nella malattia oligometastatica	147
7.7 Terapia della malattia resistente alla castrazione metastatica (mCRPC).....	150
7.7.1 Premesse	150
7.7.2 mCRPC: terapia di prima linea (pazienti precedentemente esposti a sola ADT).153	
7.7.3 mCRPC: linee successive	159
7.8 Trattamento delle metastasi ossee.....	174
7.8.1 Radioterapia palliativa a fasci esterni	174
7.8.2 Terapia radiometabolica	175
7.8.3 Terapia con farmaci antiriassorbitivi: bifosfonati e inibitori di RANKL	175
8. Follow-up e risposta alla terapia.....	176
8.1 Generalità	176
8.2 Valutazione e monitoraggio della risposta terapeutica	176
8.2.1 Ruolo del PSA	176
8.2.2 Ruolo della PET nella valutazione della risposta alla terapia sistemica.....	179
8.3 Monitoraggio della tossicità e delle sequele	179
8.4 Modalità organizzative e pazienti unfit.....	181
<i>Appendice 1: Sintassi di ricerca, flowchart PRISMA ed EtD per singolo quesito</i>	<i>185</i>
<i>Appendice 2: Manuale metodologico AIOM 2021</i>	<i>250</i>
<i>Appendice 3: Modalità ed esiti del processo di revisione</i>	<i>274</i>
<i>Appendice 4: Conflitto di interessi</i>	<i>275</i>

Come leggere le raccomandazioni *

Le raccomandazioni cliniche fondamentali vengono presentate in tabelle e vengono corredate dalla qualità delle evidenze 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 (vedi capitolo specifico), sia nel caso in cui la sola valutazione della qualità delle evidenze sia stata prodotta secondo le dimensioni suggerite dal metodo GRADE.

Qualità globale delle prove (1)	Raccomandazione clinica (2)	Forza della raccomandazione (3)
ALTA ↓	I pazienti con tumore pN+ oppure sottoposti a intervento resettivo senza adeguata linfadenectomia (<D2) o anche R1 devono essere sottoposti a radiochemioterapia adiuvante (68,73)	Forte a favore

(1) QUALITÀ GLOBALE DELLE PROVE: PRECEDE LA RACCOMANDAZIONE

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

(2) RACCOMANDAZIONE CLINICA

Deve esprimere l'importanza clinica di un intervento/procedura. Dovrebbe essere formulata sulla base del PICO* 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: Sono state rilevate le seguenti limitazioni: Conclusioni per motivare il bilancio beneficio/danno:
Implicazioni per le ricerche future:
Qualità delle prove La qualità delle prove è stata giudicata per i seguenti motivi:
Qualità globale delle prove:

(3) FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE CLINICA

La forza della raccomandazione clinica viene graduata in base all'importanza clinica, su quattro 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 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 (criteri di selezione) 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)
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 terapeutica di prima intenzione”	L'intervento in esame non deve essere in alcun caso preso in considerazione (evidenza che i danni sono prevalenti sui benefici)

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).

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
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		

* La descrizione completa della metodologia applicata alle LG AIOM e la modalità di formulazione del quesito clinico sono reperibili sul sito www.aiom.it/

GRADE = Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation.

Le informazioni complete relative al processo GRADE (quando applicato) e le appendici con il flow della selezione dei lavori pertinenti sono riportate alla fine del documento.

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 qualità 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 ormonosensibile 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

MFS = metastasis free survival

mHSPC = metastatic hormone sensitive prostate cancer (carcinoma prostatico ormonosensibile metastatico)

nmCRPC = carcinoma prostatico resistente alla castrazione non-metastatico

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

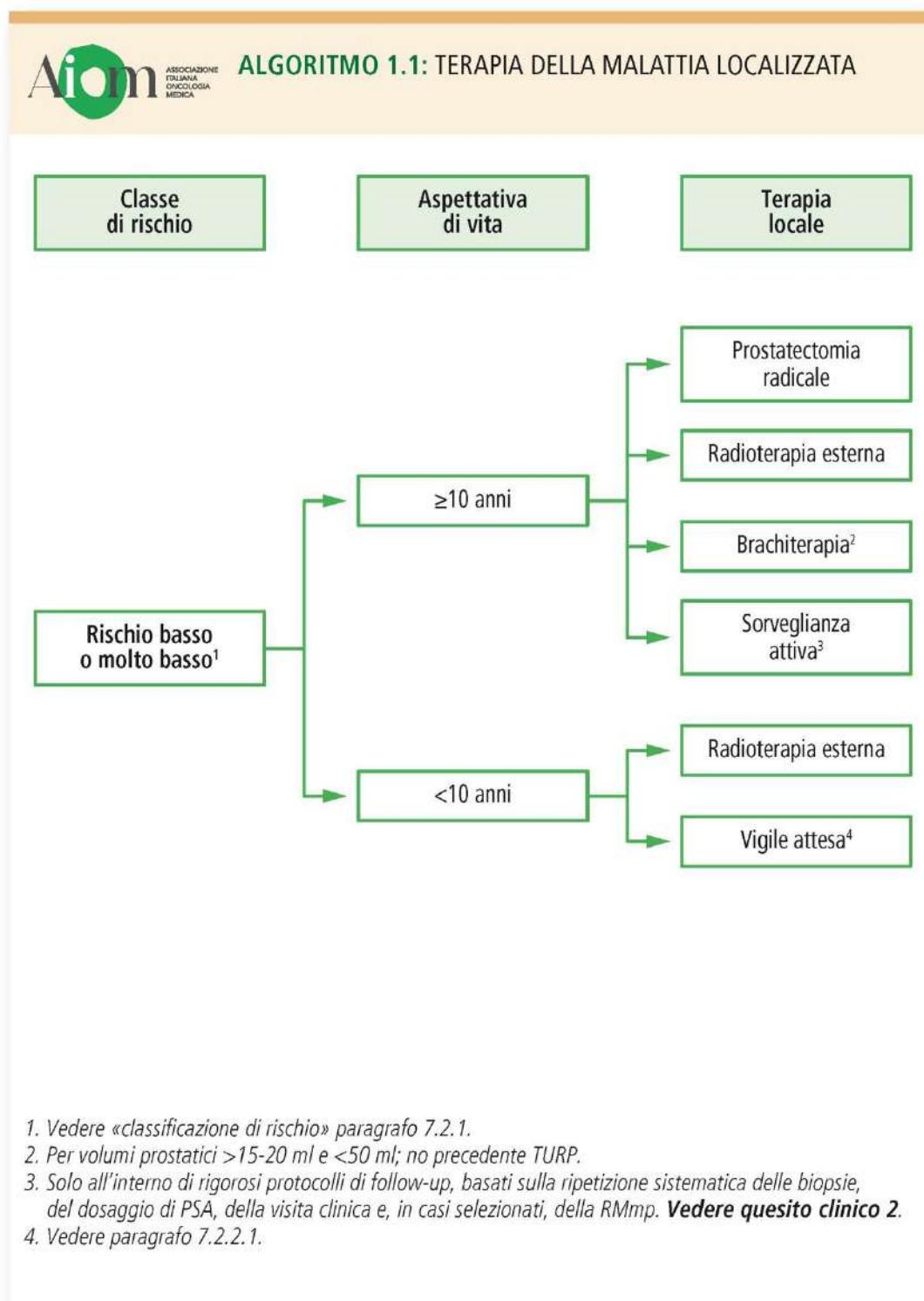
QoL = Quality of life (qualità della vita)

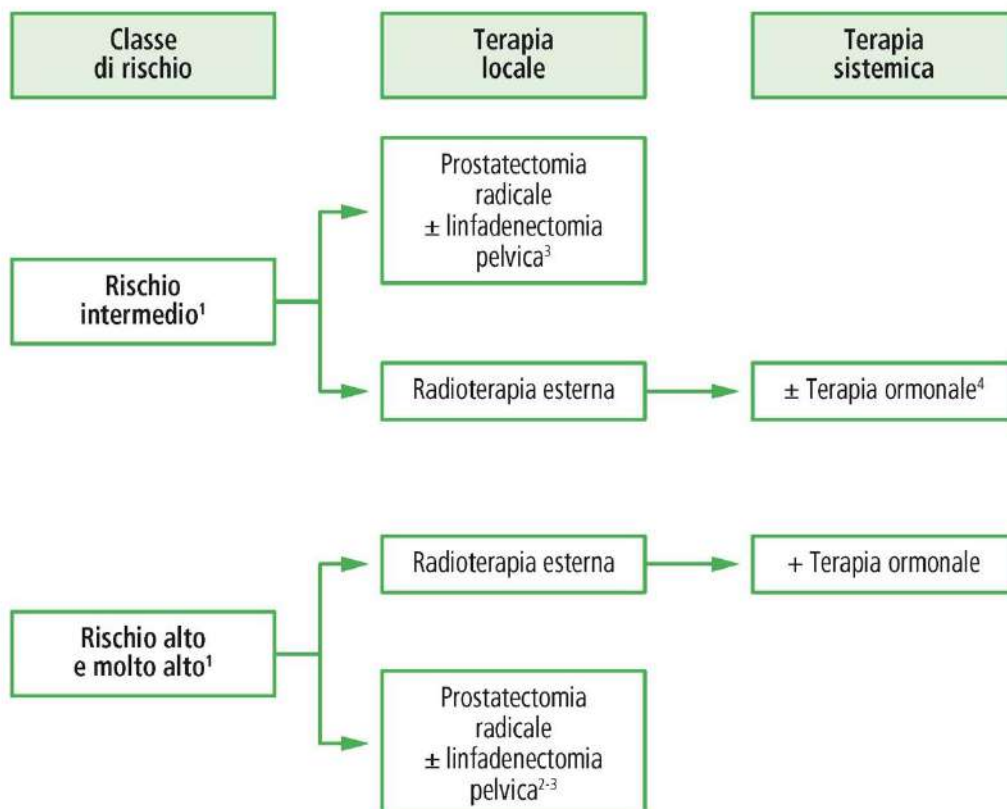
rPFS = progression-free survival (sopravvivenza libera da progressione) radiologica

RT = radioterapia

SSN = Servizio Sanitario Nazionale

ALGORITMI



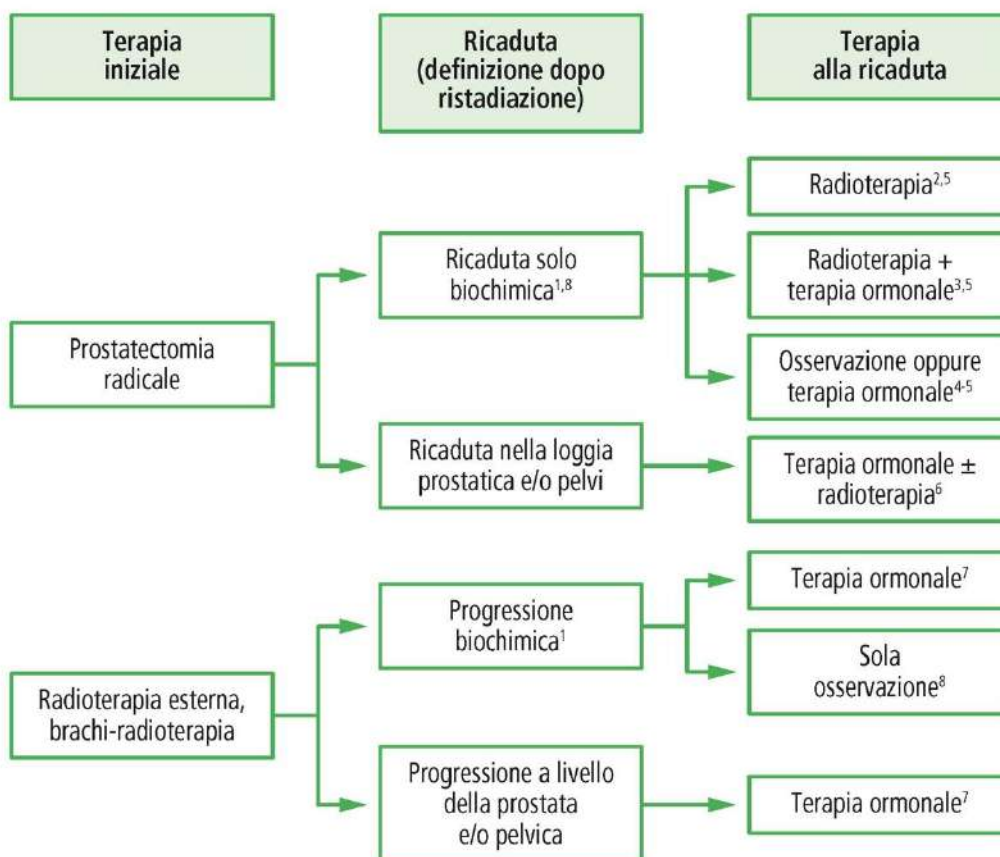
**ALGORITMO 1.2: TERAPIA DELLA MALATTIA LOCALIZZATA**

1. Vedere «classificazione di rischio» paragrafo 7.2.1.

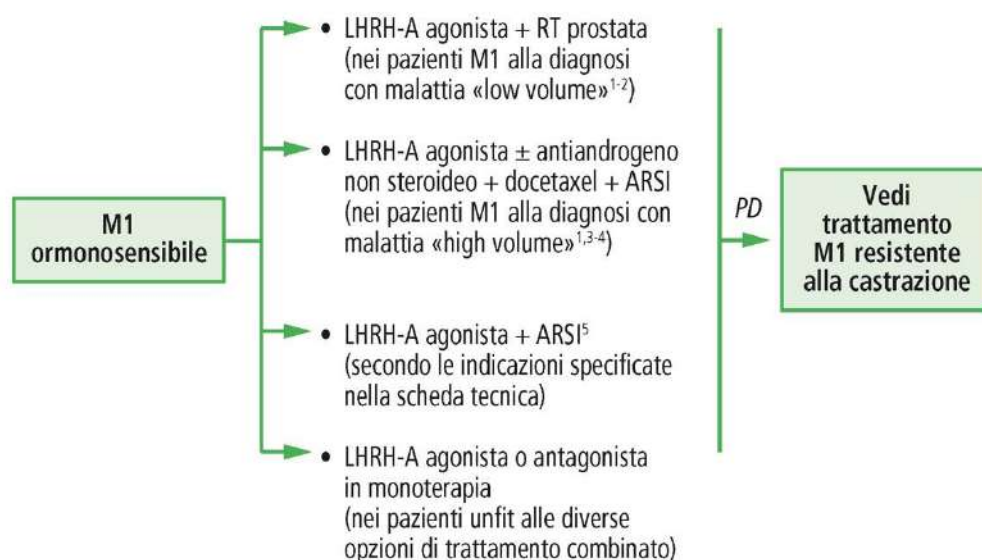
2. In casi altamente selezionati, vedere paragrafo 7.2.3.1.3.

3. Valutare trattamenti adiuvanti a seconda della presenza o meno di fattori prognostici sfavorevoli (vedi paragrafi 7.2.4.2 e 7.2.4.3 e **quesito clinico 3**).

4. Terapia ormonale preferibile nella classe di rischio intermedio sfavorevole.


**ALGORITMO 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. Vedere inoltre paragrafo 7.2.4.3.1 con **quesito clinico 3**.
3. Vedere inoltre **quesito clinico 4**.
4. Pazienti non candidabili a radioterapia.
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, 7.3.2, 7.3.3, 7.3.4, 7.3.5).
6. Vedere paragrafo 7.5.
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 7.3.3.
8. In casi selezionati si può prendere in considerazione anche la sola **osservazione**.

**ALGORITMO 3: TERAPIA DELLA MALATTIA METASTATICA (M1):
ORMONOSENSIBILE (HSPC)**

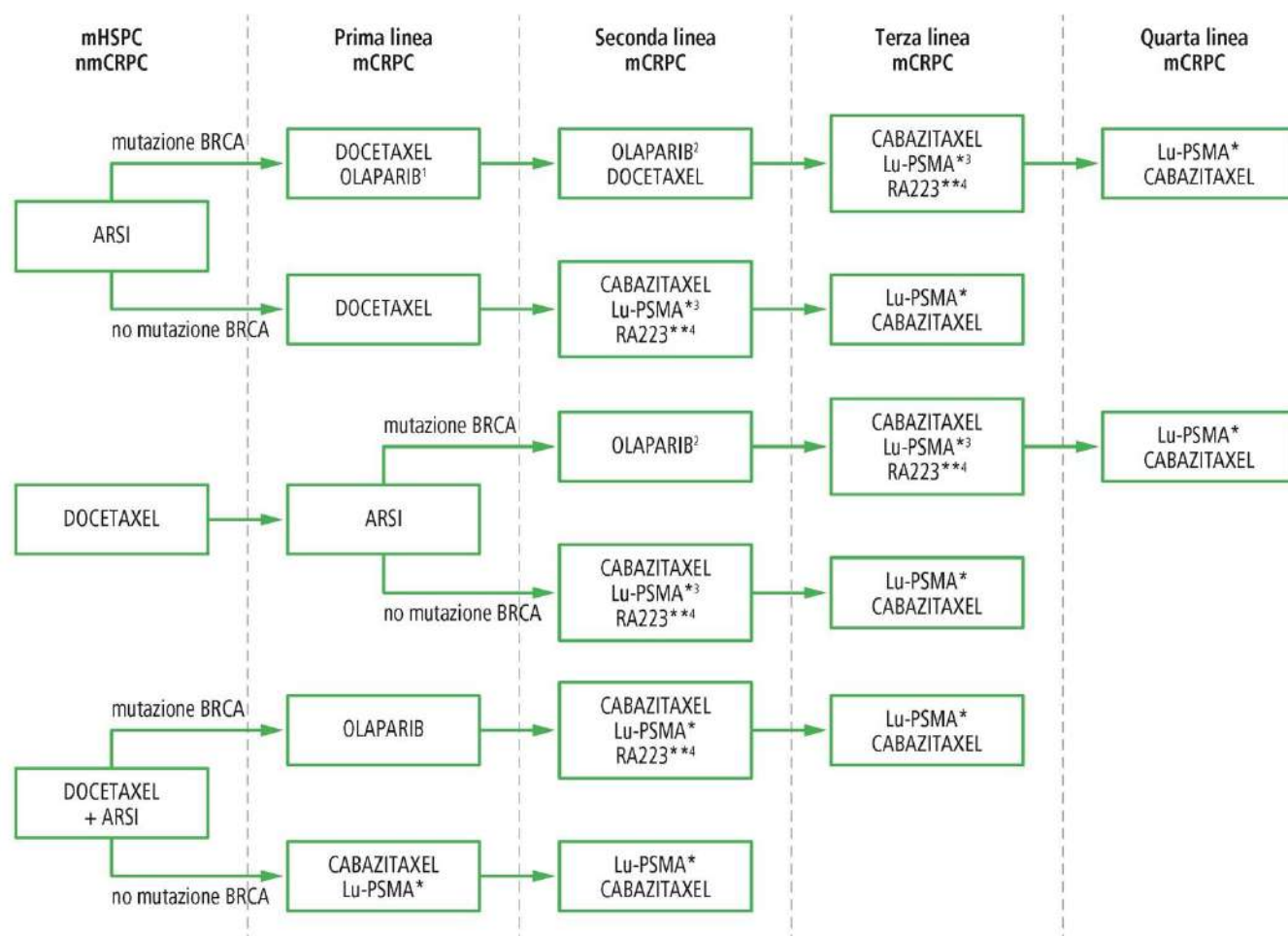
1. Per la definizione di malattia «low volume» e «high volume» vedere paragrafo 7.6.1.4.

2. Vedere **quesito clinico 8**.

3. Vedere paragrafo 7.6.1.4 e **quesito clinico 7**.

4. Vedere criteri di rimborsabilità AIFA.

5. Vedere paragrafo 7.6.1.3 e **quesito clinico 6**.


ALGORITMO 4.1: TERAPIA DELLA MALATTIA METASTATICA (M1) RESISTENTE ALLA CASTRAZIONE (CRPC) IN PAZIENTI CHE HANNO RICEVUTO UN TRATTAMENTO CON DOCETAXEL NEL SETTING M1 HSPC O CON ARSI NEL SETTING M1 HSPC O NEL SETTING nmCRPC


* Non ancora rimborsato in Italia al momento della stesura di queste linee guida.

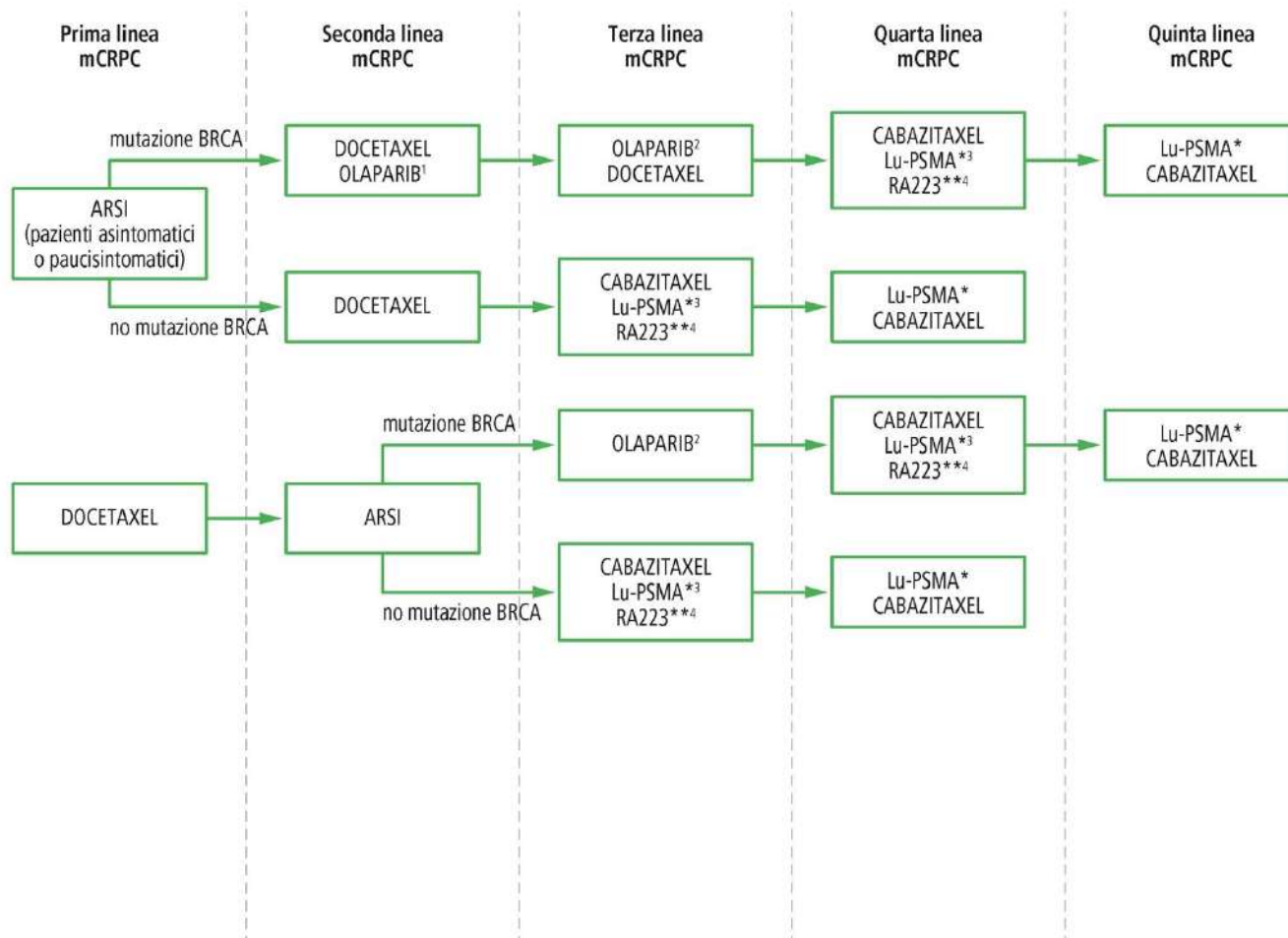
** Secondo indicazioni AIFA.

1. Vedere quesito 11.

2. Vedere quesito 10.

3. Vedere quesito 9.

4. RA223 = ²²³Ra-dicloruro.


ALGORITMO 4.2: TERAPIA DELLA MALATTIA METASTATICA (M1) RESISTENTE ALLA CASTRAZIONE (CRPC) IN PAZIENTI CHE NON HANNO RICEVUTO UN TRATTAMENTO CON DOCETAXEL NEL SETTING M1 HSPC O CON ARSI NEL SETTING M1 HSPC O NEL SETTING nmCRPC


* Non ancora rimborsato in Italia al momento della stesura di queste linee guida.

** Secondo indicazioni AIFA.

1. Vedere quesito 11.

2. Vedere quesito 10.

3. Vedere quesito 9.

4. RA223 = ²²³Ra-dicloruro.

1. Epidemiologia ed eziologia

1.1. Epidemiologia

A livello mondiale, il carcinoma prostatico è il secondo tumore per incidenza negli uomini, con una stima di circa 1,4 milioni di diagnosi nel 2020 (1).

In Italia attualmente il carcinoma della prostata è la neoplasia più frequente tra i maschi (2-3). Il costante aumento dell'incidenza è dovuto in gran parte alla sempre maggiore diffusione del dosaggio sierico del PSA (antigene prostatico specifico) effettuato come screening opportunistico con conseguente diagnosi anche di tumori clinicamente poco significativi (4). L'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC) stima che in Italia nel 2022 siano stati diagnosticati 40.500 nuovi tumori della prostata, il 19,8% di tutti i tumori maschili, con un incremento dell'1,5% rispetto al 2020 (2). Tra il 2020 e il 2040, secondo le stime prodotte dalla IARC, il numero assoluto/annuo di nuove diagnosi di carcinomi prostatici in Italia aumenterà dell'1% per anno (2).

Per quanto riguarda la **mortalità**, nel 2021 sono stati stimati 7200 decessi per tumori della prostata (3), mentre la **sopravvivenza a 5 anni** dalla diagnosi è stata pari al 91% (3). Infine il carcinoma prostatico è risultato essere il tumore a più alta **prevalenza** e attualmente sono 564.000 gli uomini che in Italia convivono con una precedente diagnosi di tumore della prostata, con un incremento dell'85% negli ultimi 10 anni, stimato nel 2020, ultimo anno con dati statistici robusti pre-pandemia (3).

1.2 Eziologia, fattori di rischio e fattori protettivi

L'eziologia del carcinoma prostatico è multifattoriale ed è il risultato di una complessa interazione tra fattori genetici di suscettibilità ed ambientali.

Fattori di rischio:

- età (5);
- razza (6);
- storia familiare di carcinoma prostatico (vedi capitolo 2);
- fattori genetici (vedi capitolo 2);

- sindrome metabolica (7-8).
- obesità (9);
- stile di vita e dieta (10): fumo, consumo di alcolici, prodotti caseari, carne cotta a temperature molto elevate, cibi grassi e fritti.

Fattori protettivi (5):

- diabete mellito (11)/utilizzo di metformina (12);
- stile di vita e dieta (10): attività fisica, consumo di caffè, pomodori e soia.

Età e razza sono fattori di rischio consolidati per il carcinoma prostatico. L'incidenza del tumore prostatico aumenta con l'**età**. Una revisione sistematica di studi autoptici ha riportato una prevalenza del carcinoma prostatico prima dei 30 anni pari al 5%, fino ad arrivare al 59% negli uomini con età maggiore di 79 anni (5). Gli uomini di **origine africana** sono più a rischio di sviluppare una malattia avanzata con conseguente aumento della mortalità (6).

La **sindrome metabolica** è associata ad un aumentato rischio di carcinoma prostatico, di mortalità cancro-specifica e di recidiva di malattia nei pazienti sottoposti a prostatectomia radicale (7-8). 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 sviluppare una neoplasia prostatica aggressiva nei pazienti obesi nonché un'associazione con il rischio di una maggiore letalità della malattia (9). Il **diabete mellito di tipo 2** sembra avere un ruolo protettivo sullo sviluppo del carcinoma prostatico (11), in quanto correlato con la riduzione dei livelli di IGF1 e testosterone. Inoltre anche l'assunzione di **metformina** sembra giocare un ruolo protettivo (12).

Ancora poco solidi sono i dati sulla **dieta** derivanti da studi di coorte e metanalisi (10). Il **fumo di sigaretta** è associato a caratteristiche più aggressive, incrementato rischio di mortalità e prognosi peggiore della malattia, anche dopo 10 anni dalla cessazione del fumo (13). Il consumo di **alcol** è stato associato a un aumentato rischio di tumore prostatico e mortalità cancro-correlata (14). L'**attività fisica** regolare riduce il rischio di progressione di malattia locale e sistemica, la mortalità generale e quella cancro-specifica (13). La supplementazione con vitamina D (15) ed E (16) non è stata associata a una ridotta incidenza di tumore prostatico nell'ambito di studi randomizzati.

Non del tutto conclusivi sono gli studi sul ruolo del comportamento sessuale, dell'infiammazione cronica e dell'esposizione professionale (10).

Bibliografia

1. Culp MB, Soerjomataram I, Efstathiou JA, et al. Recent global patterns in prostate cancer incidence and mortality rates. *Eur Urol*. 2020; 77(1):38-52.
2. IARC. Data visualization tools for exploring the global cancer burden in 2020. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/27-Prostate-fact-sheet.pdf/>
3. AIOM-AIRTUM. I numeri del cancro in Italia. Brescia: Edizioni Intermedia, 2022.
4. Auvinen A, Moss SM, Tammela TLJ, et al. Absolute effect of prostate cancer screening: balance of benefits and harms by center within the European Randomized Study of Prostate Cancer Screening. *Clin Cancer Res*. 2016; 22(1):243-9.
5. Bell KJL, Del Mar C, Wright G, et al. Prevalence of incidental prostate cancer: a systematic review of autopsy studies. *Int J Cancer*. 2015; 137(7):1749-57.
6. Dess RT, Hartman HE, Mahal BA, et al. Association of black race with prostate cancer-specific and other-cause mortality. *JAMA Oncol*. 2019; 5(7):975-83.
7. Gacci M, Russo GI, De Nunzio C, et al. Meta-analysis of metabolic syndrome and prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2017; 20(2):146-55.
8. Morlacco A, Dal Moro F, Rangel LJ, et al. Impact of metabolic syndrome on oncologic outcomes at radical prostatectomy. *Urol Oncol*. 2018; 36(12):528.e1-528.e6.
9. Zhang X, Zhou G, Sun B, et al. Impact of obesity upon prostate cancer-associated mortality: a meta-analysis of 17 cohort studies. *Oncol Lett*. 2015; 9(3):1307-12.
10. Gandaglia G, Leni R, Bray F, et al. Epidemiology and prevention of prostate cancer. *Eur Urol Oncol*. 2021; 4(6):877-92.
11. Ling S, Brown K, Miksza JK, et al. Association of type 2 diabetes with cancer: a meta-analysis with bias analysis for unmeasured confounding in 151 cohorts comprising 32 million people. *Diabetes Care*. 2020; 43(9):2313-22.
12. Wang Y, Liu X, Yan P, et al. Effect of metformin on the risk of prostate cancer in patients with type 2 diabetes by considering different confounding factors: a meta-analysis of observational studies. *Eur J Cancer Prev*. 2020; 29(1):42-52.
13. Brookman-May SD, Campi R, Henríquez JDS, et al. Latest evidence on the impact of smoking, sports, and sexual activity as modifiable lifestyle risk factors for prostate cancer incidence, recurrence, and progression: a systematic review of the literature by the European Association of Urology Section of Oncological Urology (ESOU). *Eur Urol Focus*. 2019; 5(5):756-87.
14. Dickerman BA, Markt SC, Koskenvuo M, et al. Alcohol intake, drinking patterns, and prostate cancer risk and mortality: a 30-year prospective cohort study of Finnish twins. *Cancer Causes Control*. 2016; 27(9):1049-58.
15. Manson JE, Cook NR, Lee IM, et al. Vitamin D supplements and prevention of cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2019; 380(1):33-44.
16. Klein EA, Thompson Jr IM, Tangen CM, et al. Vitamin E and the risk of prostate cancer: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA*. 2011; 306(14):1549-56.

2. Genetica del carcinoma prostatico

La **familiarità** è un fattore di rischio noto per il carcinoma della prostata (1-3). Si stima che il rischio sia almeno raddoppiato nel caso di un familiare di primo grado affetto da questa neoplasia (4), mentre se due o più parenti di primo grado risultano affetti il rischio aumenta di 3-6 volte (5). In realtà, **solo un piccolo sottogruppo di pazienti affetti da carcinoma della prostata (circa il 10%) sviluppa una malattia su base ereditaria**. Il carcinoma eredo-familiare di solito è diagnosticato più precocemente rispetto al carcinoma sporadico, ma il decorso della malattia e la sua aggressività non sembrano essere influenzati (6-9) (vedi anche Linee guida AIOM Sindromi di predisposizione ereditaria ai tumori). Inoltre, il carcinoma prostatico può essere 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 DNA (10).

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* (11). La percentuale di mutazioni germinali a carico di geni coinvolti nel riparo del DNA è progressivamente maggiore in funzione dello stadio e della fase evolutiva della malattia (11-12). 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 mammario (13) e negli ebrei Ashkenazi (14). Le mutazioni germinali a carico di *BRCA2* e, in minor misura, di *BRCA1*, *ATM*, *PALB2* e *CHEK2* implicano un aumentato rischio di sviluppare il cancro della prostata (14-21). Inoltre le neoplasie prostatiche degli individui portatori di mutazioni a carico dei geni *BRCA2*, e in minor misura *BRCA1*, si sviluppano più precocemente e tendono ad avere un comportamento più aggressivo, causa di una ridotta aspettativa di vita (21-27).

Il carcinoma della prostata è spesso associato a mutazioni somatiche, descritte nel 19% delle neoplasie localizzate e nel 23% delle neoplasie metastatiche in fase di resistenza alla castrazione. La maggior parte di queste mutazioni interessa i geni *BRCA2* e *ATM* (12, 28). Le mutazioni somatiche sono spesso associate ad analoghe mutazioni germinali. È stato riportato che il 42% dei pazienti con malattia resistente alla castrazione (12) e il 60% dei pazienti con malattia localizzata (28) con mutazione somatica di *BRCA2* riportano la stessa mutazione a livello germinale.

È stato evidenziato che **mutazioni somatiche dei geni *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* e *PMS2*** possono indurre instabilità dei microsatelliti 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. I pazienti affetti da sindrome di Lynch hanno un aumentato rischio di sviluppare un carcinoma prostatico, specialmente se sono anziani e portatori della mutazione germinale di *MSH2*. L'incidenza di queste mutazioni è comunque molto bassa (29).

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) ma che hanno una prognosi peggiore rispetto alle forme acinari (30-32). In particolare l'istologia intraduttale sembrerebbe relativamente comune nei pazienti affetti da carcinoma prostatico portatori di mutazioni germinali di *BRCA2* (33).

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. L'indicazione all'esecuzione di test genetici è basata generalmente sulla storia personale e familiare, e tiene conto degli elementi usualmente impiegati per il riconoscimento di tumori legati a predisposizione ereditaria: numero di parenti affetti, tipo di neoplasia, tumori primitivi multipli, età alla diagnosi, caratteristiche istologiche, immunoistochimiche e molecolari dei tumori. Queste variabili sono organizzate in criteri che, se soddisfatti, rendono indicato l'invio alla consulenza genetica (34).

Per quanto riguarda il carcinoma prostatico, i criteri per l'accesso alla consulenza genetica oncologica sia per i pazienti che per i familiari a rischio sono:

1. storia personale di: carcinoma mammario maschile, adenocarcinoma pancreatico metastatico, adenocarcinoma prostatico metastatico;
2. storia personale di carcinoma prostatico e familiarità: almeno un parente di primo grado con carcinoma prostatico non di gruppo di grado 1 in età <60 anni oppure almeno 2 membri della famiglia con carcinoma prostatico non di gruppo di grado 1 in età <50 anni;
3. storia familiare di variante patogenetica nota in un gene predisponente in un familiare (34).

Il test del BRCA è consigliato per i pazienti affetti da carcinoma prostatico metastatico in corso di trattamento con ARSI, in quanto lo screening per eventuali mutazioni di questi geni, incluse le mutazioni di tipo somatico, ha utilità nell'indirizzare le scelte terapeutiche successive (vedi paragrafo "Inibitori di PARP"). Inoltre, il riscontro di una positività al test germinale BRCA negli uomini con carcinoma prostatico avanzato permette ai collaterali di questi ultimi l'accesso alla consulenza genetica oncologica e al test preventivo, finalizzato a verificare la presenza o meno della variante patologica familiare. Nel caso di esito positivo, saranno avviati i programmi finalizzati ad una diagnosi precoce dei tumori associati alle sindromi a trasmissione eredo-familiare da difetti dei geni BRCA ed alla riduzione del rischio di carcinoma mammario/ovarico (34).

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(18):1847-52.
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(10):djw110.
3. Albright F, Stephenson RA, Agarwal N, et al. Prostate cancer risk prediction based on complete prostate cancer family history. *Prostate*. 2015; 75(4):390-8.
4. Bruner DW, Moore D, Parlant A, et al. Relative risk of prostate cancer for men with affected relatives: systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*. 2003; 107(5):797-803.
5. Grill S, Fallah M, Leach RJ, et al. Incorporation of detailed family history from the Swedish family cancer database into the PCPT risk calculator. *J Urol*. 2015; 193(2):460-5.
6. Hemminki K. Familial risk and familial survival in prostate cancer. *World J Urol*. 2012; 30(2):143-8.
7. Randazzo M, Müller A, Carlsson S, et al. A positive family history as a risk factor for prostate cancer in a population-based study with organised prostate-specific antigen screening: results of the Swiss European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC, Aarau). *BJU Int*. 2016; 117(4):576-83.
8. Plonis J, Nakazawa-Miklasevica M, Malevskis A, et al. Survival rates of familial and sporadic prostate cancer patients. *Exp Oncol*. 2015; 37(2):154-5.
9. Raheem OA, Cohen SA, Parsons JK, et al. A family history of lethal prostate cancer and risk of aggressive prostate cancer in patients undergoing radical prostatectomy. *Sci Rep*. 2015; 5:10544.
10. Eeles R, Goh C, Castro E, et al. The genetic epidemiology of prostate cancer and its clinical implications. *Nat Rev Urol*. 2014; 11(1):18-31.
11. 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(5):443-53.
12. Robinson D, Van Allen EM, Wu YM, et al. Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer. *Cell*. 2015; 161(5):1215-28.
13. 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(4):333-9.
14. Kirchhoff T, Kauff ND, Mitra N, et al. BRCA mutations and risk of prostate cancer in Ashkenazi Jews. *Clin Cancer Res*. 2004; 10(9):2918-21.
15. 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(2):235-42.
16. Mersch J, Jackson MA, Park M, et al. Cancers associated with BRCA1 and BRCA2 mutations other than breast and ovarian. *Cancer*. 2015; 121(2):269-75.
17. 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(20):2240-50.

18. Helgason H, Rafnar T, Olafsdottir HS, et al. Loss-of-function variants in ATM confer risk of gastric cancer. *Nat Genet.* 2015; 47(8):906-10.
19. Erkkö H, Xia B, Nikkila J, et al. A recurrent mutation in PALB2 in Finnish cancer families. *Nature.* 2007; 446(7133):316-9.
20. Wu Y, Yu H, Zheng SL, et al. A comprehensive evaluation of CHEK2 germline mutations in men with prostate cancer. *Prostate.* 2018; 78(8):607-15.
21. Page EC, Bancroft EK, Brook MN, et al. Interim results from the IMPACT study: evidence for prostate-specific antigen screening in BRCA2 mutation carriers. *Eur Urol.* 2019; 76(6):831-42.
22. 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(14):1748-57.
23. 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(5):740-7.
24. 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(2):502-7.
25. 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(2):371-4.
26. Trygvadottir L, Vidarsdottir L, Thorgeisson T, et al. Prostate cancer progression and survival in BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst.* 2007; 99(12):929-35.
27. Castro E, Goh C, Leongamornlert D, et al. Effect of BRCA mutations on metastatic relapse and cause-specific survival after radical treatment for localised prostate cancer. *Eur Urol.* 2015; 68(2):186-93.
28. Cancer Genome Atlas Research Network. The molecular taxonomy of primary prostate cancer. *Cell.* 2015; 163(4):1011-25.
29. 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.* 2019; 5(4):471-8.
30. Antonarakis ES, Shaukat 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(3):378-82.
31. 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(5):401-7.
32. Taylor RA, Fraser M, Livingstone J, et al. Germline BRCA2 mutations drive prostate cancers with distinct evolutionary trajectories. *Nat Commun.* 2017; 8:13671.
33. 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(3):496-503.
34. Raccomandazioni AIOM per l'implementazione dell'analisi delle varianti patogenetiche di BRCA nei pazienti con carcinoma della prostata metastatico. Edizione marzo 2023. Disponibile online: <https://www.aiom.it/2023-raccomandazioni-aiom-implementazione-analisi-varianti-patogenetiche-brca-pazienti-con-carcinoma-prostata-metastatico/>

3. Chemioprevenzione, diagnosi precoce e screening

3.1 Chemioprevenzione

Il ruolo della chemioprevenzione del carcinoma prostatico è ancora controverso in quanto i risultati degli studi prospettici disponibili non hanno finora dato risultati probanti (1).

I due studi prospettici principali in questo ambito sono il PCPT trial (2) e il REDUCE trial (3), in entrambi i casi i trattamenti utilizzati a scopo profilattico sono stati gli inibitori della 5-alfa-reduttasi.

Lo studio **PCPT** (2) ha arruolato più di 18.000 uomini a ricevere finasteride o placebo: ad un follow-up mediano di 18,4 anni, la mortalità globale riportata è stata del 32% tra i pazienti trattati con finasteride e del 31% tra quelli assegnati al placebo, ed è stata rilevata solo una lieve riduzione della mortalità cancro-specifica (0,44% vs 0,59%) a favore dei soggetti trattati con finasteride, peraltro non statisticamente significativa (4). È da notare che i dati iniziali riportavano un incremento di neoplasie ad alto grado tra gli esposti alla finasteride.

Lo studio **REDUCE** (3) ha arruolato quasi 7000 uomini a rischio di sviluppare una neoplasia prostatica; gli uomini sono stati randomizzati a ricevere dutasteride o placebo. Nei pazienti trattati con dutasteride si è osservata una riduzione pari al 23% 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.

Tuttavia, anche in questo caso non sono emerse, almeno ad ora, differenze nel rischio di mortalità.

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

Bibliografia

1. Kramer BS, Hagerty KL, Justman S, et al. Use of 5-alpha-reductase inhibitors for prostate cancer chemoprevention: American Society of Clinical Oncology/American Urological Association 2008 Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2009; 27(9):1502-16.
2. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med.* 2003; 349(3):215-24.
3. Andriole GL, Bostwick DG, Brawley OW, et al. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. *N Engl J Med.* 2010; 362(13):1192-202.
4. Thompson IM Jr, Goodman PJ, Tangen CM, et al. Long-term survival of participants in the prostate cancer prevention trial. *N Engl J Med.* 2013; 369(7):603-10.

3.2 Diagnosi precoce e screening

3.2.1. Dosaggio del PSA

L'utilità dello 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. Gli studi più significativi che hanno valutato lo screening di popolazione sono lo 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 al 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** (1), a 16 anni di follow-up (2), si conferma una riduzione del 20% della mortalità per carcinoma prostatico, che sale al 25% se corretta per l'intention to screen, con un numero di uomini da sottoporre a screening pari a 570; il numero di uomini da trattare per prevenire una singola morte per carcinoma prostatico risulta pari a 18.

Nello studio **PLCO** il tasso di mortalità è risultato molto basso (2 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 confronto (3). 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 organizzato (4). Una parte considerevole degli uomini nel braccio di controllo (fino al 74%) ha, infatti, effettuato il dosaggio del PSA su base opportunistica. Ad un follow-up di 16,7 anni (5) si conferma che lo screening del PSA non si traduce in un beneficio di sopravvivenza, ma comporta un aumentato rischio pari al 17% di diagnosi di neoplasie indolenti con Gleason score 2-6 e una diminuzione dell'11% delle neoplasie con Gleason score 8-10.

Nello studio **CAP** (6) i soggetti sottoposti a screening avevano ricevuto una singola 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).

Due revisioni sistematiche e metanalisi hanno esaminato rispettivamente 5 studi randomizzati (721.718 uomini valutati) (7) e 63 studi (1.904.950 uomini valutati) (8). Le evidenze esaminate nelle due metanalisi mostrano che lo screening è associato ad una diagnosi maggiore di malattia localizzata, 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 (7).

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 soggetti 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 controlli (9). Nel successivo monitoraggio la frequenza di diagnosi di malattia metastatica non è risultata diversa nei soggetti sottoposti a screening (135 casi) e nei controlli (130 casi) (9). 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 2014 (10), mettendo il fenomeno in relazione con la riduzione nell'utilizzo del PSA a scopo di screening opportunistico indotta negli USA dalle Linee guida USPSTF (*US Preventive Services Task Force*) nel 2008 e nel 2012 contro lo screening organizzato basato sul PSA (11-12). Anche in quest'analisi, all'aumento di casi con malattia metastatica all'esordio non corrisponde un incremento della mortalità cancro-specifica, che rimane infatti stabile nell'intervallo temporale considerato (10).

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 negativi immediati dovuti alla sovradiagnosi (13). Pertanto, la maggior parte delle Linee guida non raccomanda l'adozione di politiche di screening di popolazione (14-17).

Diversa è la problematica relativa alla determinazione spontanea ("opportunistica") del PSA come test di screening, allorché una persona sana e senza sintomi decide di sottoporsi al test di propria volontà o su suggerimento di altri. Questa pratica è molto diffusa nei Paesi occidentali (18-21), anche se negli Stati Uniti si

è riscontrata negli ultimi anni un'inversione di tendenza (10) dovuta probabilmente alle raccomandazioni USPSTF (11-12).

Lo **studio di Göteborg**, ancora in corso, valuta lo screening del PSA di popolazione rispetto allo screening opportunistico (22). Ad un follow-up mediano di 14 anni, 1138 partecipanti nel gruppo di screening (12,7%) e 718 nel gruppo di controllo (8,2%) hanno ricevuto una diagnosi di carcinoma prostatico (HR 1,64; IC95% 1,50-1,80; $p < 0,0001$). Il tasso di mortalità per carcinoma prostatico è risultato pari a 0,56 (IC95% 0,39-0,82; $p = 0,002$) nel gruppo di screening rispetto al gruppo di controllo. Inoltre, 293 uomini devono essere sottoposti a screening e 12 devono essere trattati per prevenire una morte da carcinoma prostatico in 14 anni.

I risultati dello studio di Göteborg sono probabilmente spiegati 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.

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. 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** (14-17, 23-25).

Va sottolineato che 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 un'attesa di vita di almeno 10 anni** (14-16, 23-26). In soggetti asintomatici con fattori di rischio per il carcinoma della prostata (ad es. etnia, familiarità) l'età alla quale può essere considerata una sorveglianza periodica con PSA potrebbe essere invece **anticipata a 40-45 anni** (14-17, 23-25).

3.2.2 Risonanza magnetica (RM) multiparametrica

I limiti diagnostici dell'utilizzo del solo test del PSA giustificano il crescente interesse per metodiche di imaging da utilizzare come test di screening in alternativa o insieme al PSA, come ad esempio la RM multiparametrica.

I risultati preliminari dello 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 soglia di PSA pari a 3 o più ng/ml (il valore 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 individui (27).

Lo studio **STHLM3-MRI** ha arruolato soggetti sottoposti a screening con il PSA ed avviati a biopsia per valori di PSA ≥ 3 ng/ml e con RM sospetta per neoplasia confrontando la biopsia standard e la combinazione di biopsia RM-guidata e biopsia standard (28). Su 12.750 uomini arruolati, 1532 hanno presentato valori di PSA ≥ 3 ng/ml e sono stati randomizzati a ricevere biopsia standard (603 uomini) o biopsia RM-guidata e standard (929 individui). Neoplasie prostatiche clinicamente significative sono state diagnosticate in 192 uomini (21%) nel braccio sperimentale e in 106 uomini (18%) nel braccio standard (IC95% da -1 a 7; $p < 0,001$ per non inferiorità). La percentuale di neoplasie clinicamente non significative è stata più bassa nel braccio sperimentale rispetto a quello standard (4% vs 12%; differenza -8 punti percentuali; IC95% da -11 a -5). Gli autori pertanto concludono che la combinazione di biopsie standard e RM-guidate nei pazienti con RM suggestiva per neoplasia prostatica non è inferiore alla biopsia standard in termini di riscontro di carcinomi prostatici clinicamente significativi in una popolazione sottoposta a screening con valori di PSA ≥ 3 ng/ml; inoltre permette 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 di screening validata** per il carcinoma prostatico e che pertanto ancora oggi la determinazione del 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. ESRPC Investigators. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med*. 2009; 360(13):1320-8.
2. Hugosson J, Roobol MJ, Månsson M, et al. A 16-yr follow-up of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2019; 76(1):43-51.
3. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd, et al. PLCO Project Team. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med*. 2009; 360(13):1310-9.
4. 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; 104(2):125-32.
5. Pinsky PF, Miller E, Prorok P, et al. Extended follow-up for prostate cancer incidence and mortality among participants in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Randomized Cancer Screening Trial. *BJU Int*. 2019; 123(5):854-60.
6. 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):883-95.
7. Ilic D, Djulbegovic M, Jung JH, et al. Prostate cancer screening with prostate-specific antigen (PSA) test: a systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2018; 362:k3519.
8. Fenton JJ, Weyrich MS, Durbin S, et al. Prostate-specific antigen-based screening for prostate cancer: evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2018; 319(18):1914-31.
9. 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):745-52.
10. Negoita S, Feuer EJ, Mariotto A, 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):2801-14.
11. US Preventive Services Task Force. Screening for prostate cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2008; 149(3):185-91.
12. Moyer VA; US Preventive Services Task Force. Screening for prostate cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2012; 157(2):120-34.
13. 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):1285-9.
14. Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on prostate cancer-2020 update. Part 1: Screening, diagnosis, and local treatment with curative intent. *Eur Urol*. 2021; 79(2):243-62.
15. Parker C, Castro E, Fizazi K, et al. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020; 31(9):1119-34.
16. Schaeffer EM, Srinivas S, Adra N, et al. NCCN Guidelines® Insights: prostate cancer, Version 1.2023. *Natl Compr Canc Netw*. 2022; 20(12):1288-98.
17. 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; 319(18):1901-13.
18. Farwell WR, Linder JA, Jha AK. Trends in prostate-specific antigen testing from 1995 through 2004. *Arch Intern Med*. 2007; 167(22):2497-502.
19. MacKenzie R, Chapman S, Holding S, et al. 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(11):513-21.
20. 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; 19(6):413-6.
21. 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; 7(10):e017729.
22. Hugosson J, Carlsson S, Aus G, et al. Mortality results from the Göteborg randomized population-based prostate-cancer screening trial. *Lancet Oncol*. 2010; 11(8):725-32.
23. Mason RJ, Marzouk K, Finelli A, et al. UPDATE - 2022 Canadian Urological Association recommendations on prostate cancer screening and early diagnosis Endorsement of the 2021 Cancer Care Ontario guidelines on prostate multiparametric magnetic resonance imaging. *Can Urol Assoc J*. 2022; 16(4):E184-96.
24. Moses KA, Sprenkle PC, Bahler C, et al. NCCN Guidelines® insights: prostate cancer early detection, Version 1.2023. *J Natl Compr Canc Netw*. 2023; 21(3):236-46.
25. Eastham JA, Auffenberg GB, Barocas DA, et al. Clinically localized prostate cancer: AUA/ASTRO Guideline, Part I: introduction, risk assessment, staging, and risk-based management. *J Urol*. 2022; 208(1):10-8.

-
26. Boyle HJ, Alibhai S, Decoster L, et al. Updated recommendations of the International Society of Geriatric Oncology on prostate cancer management in older patients. *Eur J Cancer*. 2019; 116:116-36.
 27. Eldred Evans D, Burak P, Connor MJ, et al. Population-based prostate cancer screening with magnetic resonance imaging or ultrasonography. The IP1-PROSTAGRAM Study. *JAMA Oncol*. 2021; 7(3):395-402.
 28. Eklund M, Jäderling F, Discacciati A, et al. STHLM3 consortium. MRI-targeted or standard biopsy in prostate cancer screening. *N Engl J Med*. 2021; 385(10):908-20.

4. Anatomia patologica

L'adenocarcinoma della prostata è una neoplasia epiteliale maligna che origina dalla componente ghiandolare dell'organo e che mostra differenziazione secretoria. Essa origina nella porzione periferica della ghiandola in oltre il 70% dei casi: per questo è spesso apprezzabile anche all'esplorazione rettale. Nel 20% dei casi insorge nella porzione antero-mediale/transizionale dell'organo, mentre è molto più rara nella zona centrale, che invece è la sede tipica dell'iperplasia nodulare. I carcinomi prostatici sono per lo più multifocali (50-97% dei casi) ed eterogenei per grado e aspetto istologico (1, 3).

4.1 Classificazione TNM del carcinoma prostatico

4.1.1 Classificazione clinica

La classificazione TNM si applica solo agli adenocarcinomi e viene categorizzata secondo quanto riportato dalla 8ª edizione UICC 2017 (2).

Tumore primitivo (T)

TX Tumore primitivo non valutabile

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 es. a causa del PSA elevato)

T2 Tumore palpabile e confinato all'interno della 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 extraprostatica, unilaterale o bilaterale, o invasione microscopica del collo vescicale

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

T4 Tumore fisso o che invade strutture adiacenti diverse dalle vescichette seminali: vescica, sfintere esterno, retto, muscoli elevatori e/o parete pelvica

Metastasi ai linfonodi regionali (N - i linfonodi regionali sono quelli della piccola pelvi inferiormente alla biforcazione delle arterie iliache comuni)

NX Linfonodi regionali non valutati clinicamente

N0 Non metastasi clinicamente evidenziabili nei linfonodi regionali

N1 Metastasi clinicamente evidenziabili 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: in presenza di più sedi metastatiche si utilizza la categoria M1c.

4.1.2 Classificazione patologica

La classificazione patologica ricalca quella clinica (2). Tuttavia nella classificazione patologica pTNM sono state eliminate sia la classe pT1 che la sottostadiazione delle neoplasie pT2: pertanto tutti i tumori confinati alla prostata vengono categorizzati come pT2 (2). Una micrometastasi linfonodale in un solo linfonodo può essere categorizzata come pNmi.

4.2 Classificazione istologica del carcinoma prostatico

La classificazione delle neoplasie prostatiche è quella approvata dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO) nel 2021 (3).

Neoplasie ghiandolari

- Cistoadenoma
- Neoplasia prostatica intraepiteliale di alto grado (HG-PIN)
- Carcinoma intraduttale (IDC-P)
- Adenocarcinoma tipo acinare e sue varianti
 - carcinoma a cellule ad anello con castone
 - carcinoma pleomorfo a cellule giganti
 - carcinoma sarcomatoide acinare
 - adenocarcinoma PIN-like
- Adenocarcinoma duttale
- Adenocarcinoma acinare con differenziazione neuroendocrina

Neoplasie squamose*

- Carcinoma adenosquamoso
- Carcinoma squamoso
- Carcinoma adenoideo-cistico (a cellule basali)

Tumori neuroendocrini* (descritti in un capitolo ad hoc)

- Tumore neuroendocrino ben 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 atipica 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 del 20% e quindi simile a quella della prostata normale, mentre sale al 30% in caso di riscontro di focolai multipli. 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 un monitoraggio clinico e radiologico (4).

La proliferazione microacinare atipica (*atypical small acinar proliferation, ASAP*) è caratterizzata da piccoli gruppi di acini atipici sospetti ma non conclusivi per una diagnosi di carcinoma (5). 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 (4).

Il carcinoma intraduttale (IDC-P) è una proliferazione epiteliale neoplastica intra-acinare/intratubulare che ha gli stessi aspetti della neoplasia prostatica intraepiteliale di alto grado (HG-PIN), ma mostra un'atipia citologica e architetturale maggiore: esso è tipicamente associato all'adenocarcinoma di alto grado e di alto stadio (6). Il carcinoma intraduttale è quindi una lesione diversa dalla neoplasia prostatica intraepiteliale ad alto grado (HG-PIN) dal punto di vista istologico e molecolare (7-8).

4.2.1 Immunofenotipo del carcinoma prostatico

I marker immunofenotipici di carcinoma prostatico più comunemente utilizzati sono PSA, racemasi (AMACR) e NKX3.1 (9). Quest'ultimo antigene è particolarmente utile per confermare l'origine prostatica di una lesione primitiva o metastatica (10). I marker che evidenziano le cellule basali (p63 e CK 34betaE12) sono utili per evidenziare e/o confermare un focus invasivo (11).

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) sono stati modificati nel 2005 e nel 2014 dall'International Society of Urological Pathology (ISUP) eliminando i gradi 1 e 2 e gli score da 2 a 5 (12-14).

Nel 2014 l'ISUP ha introdotto il sistema dei gruppi di grado (Grade Group, GG) per semplificare il *grading* del carcinoma prostatico e renderlo più comprensibile a medici e pazienti (15). Il sistema dei gruppi di grado 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 dalla WHO nel 2016 e mantenute nel 2021 (3). Nei pazienti che siano stati trattati con ormonoterapia preoperatoria (neoadiuvante) non sono attendibili né il Gleason score né il gruppo di grado (28), che quindi non vanno riportati nel referto.

I gruppi di grado sono i seguenti:

- **Gruppo di grado 1** (*ex score di Gleason 3+3=6 e inferiori*): gli acini neoplastici sono ben 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 microacinari confluenti e mal definibili o cribriformi <50%.
- **Gruppo di grado 3** (*ex score di Gleason 4+3=7*): presenza di ghiandole microacinari confluenti, mal definibili o glomeruloidi o cribriformi >50%.
- **Gruppo di grado 4** (*ex score di Gleason 4+4=8 e 3+5=8*): presenza esclusiva di ghiandole microacinari confluenti, mal definibili o glomeruloidi o cribriformi oppure combinazione di acini ben 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 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 5000 agobiopsie prostatiche in pazienti poi sottoposti a trattamento radioterapico (16-17). Si raccomanda di riportare nei referti il gruppo di grado insieme al grado di Gleason modificato secondo ISUP 2014 (18-21).

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 importanti per definire le prospettive terapeutiche e la prognosi del paziente. Le biopsie prostatiche devono essere distinte per sede e adeguatamente processate (22).

Nel referto è auspicabile utilizzare un *dataset* minimo che comprenda le seguenti diciture (23):

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

4.3.1.1 Referto dei casi positivi per neoplasia

Il patologo assegna un Gleason score individuale per ciascun prelievo biotico, mentre una valutazione del Gleason complessivo può essere inserita nel referto finale o di sintesi, sia in caso di biopsie eseguite sistematicamente, sia in caso di biopsie target su lesioni diverse evidenziate alla RM. In caso di biopsie multiple eseguite su singole lesioni evidenziate alla RM, invece, è possibile attribuire ad esse un unico score di Gleason o gruppo di grado come se fossero un'unica biopsia.

Nel report patologico deve essere riportato il numero delle agobiopsie con tumore.

Il referto deve riportare in modo esauriente le seguenti informazioni (24-25):

- sede della neoplasia;
- istotipo della neoplasia e grado della neoplasia (score di Gleason e gruppo di grado);
- estensione della neoplasia per sede di prelievo in mm e/o percentuale di coinvolgimento del frustolo;

- eventuale evidenza di estensione extraprostatica, invasione perineurale, invasione vascolare e invasione delle vescichette seminali;
- presenza di carcinoma intraduttale (se isolata, bisogna inserire nel referto un commento riguardo all'associazione tra IDC-P e possibilità di carcinoma prostatico di alto grado adiacente);
- percentuale di grado di Gleason 4 nei gruppi di grado 2 (3+4) e 3 (4+3) per il diverso valore prognostico che esso assume (14, 26);
- tipo di patologia benigna presente (flogosi, atrofia, iperplasia stromale).

4.3.1.2 Indicazioni generali riguardanti il grado

- Un Gleason score <6 non deve essere refertato nelle biopsie.
- La presenza di architettura cribriforme/glomeruloide deve essere considerata grado di Gleason 4.
- Al carcinoma neuroendocrino a piccole cellule non deve essere assegnato un Gleason score.
- La presenza di una componente di alto grado deve essere sempre indicata e incorporata nello score come grado secondario e non come terziario, indipendentemente dalla sua estensione. Ad es. 97% di grado 4 e 3% di grado 5: score di Gleason 4+5=9, gruppo di grado 5.

4.3.2 Prostatectomia

Il campione di prostatectomia radicale deve essere sottomesso in toto all'esame istologico in modo da consentire la localizzazione e la valutazione di tutti i noduli neoplastici presenti. I margini di escissione devono essere marcati con inchiostro (uno o più colori) in modo da identificare i lobi (27).

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

- 1. Tipo istologico della neoplasia:** la classificazione istologica della neoplasia deve essere riportata in accordo con quella indicata dalla WHO 2021 (3), includendo le varianti.
- 2. Grado istologico della neoplasia:** le neoplasie vanno gradate con lo score di Gleason e il gruppo di grado secondo ISUP (15).
 - In presenza di più noduli tumorali si può riportare separatamente il grado di Gleason per ogni singolo nodulo ovvero solo il grado del nodulo maggiore (c.d. dominante). Occasionalmente può verificarsi

che il nodulo dominante 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 dovrebbero essere riportate (28).

3. Stadio patologico della neoplasia: l'estensione extraprostatica (EPE) descrive l'estensione tumorale nei tessuti molli extraprostatici (27). La quantità di EPE osservata ha un'importanza prognostica e deve essere definita come "focale" o "estesa".

- Nell'apice, la presenza di neoplasia frammista a tessuto muscolare non deve essere considerata come EPE e quindi valutata stadio T2.
- L'invasione microscopica del collo vescicale deve essere considerata EPE e quindi stadio T3.
- Deve sempre essere riportato il numero di linfonodi totali e di linfonodi metastatici.

4. Margini chirurgici: la presenza di carcinoma sul margine di resezione rappresenta un fattore prognostico negativo (29).

- Un margine "positivo" non deve essere considerato 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, et al. AFIP atlas of tumor pathology, Series 5. Tumors of the prostate gland, seminal vesicles, penis and scrotum. Arlington, VA: American Registry of Pathology (ARP) Press, 2020.
2. Brierley JD, Gospodariwicz M, Wittekind C, eds. TNM classification of malignant tumors, 8th Edition. UICC International Union Against Cancer. Hoboken: Wiley-Blackwell, 2017.
3. Amin MB, Berney DM, Comp  rat EV, et al. WHO Classification of Tumours, 5th Edition. Urinary and male genital tumours. Lyon: IARC, 2021.
4. Tosoian JJ, Alam R, Ball MW, et al. Managing high-grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN) and atypical glands on prostate biopsy. Nat Rev Urol. 2018; 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, et al. Features and prognostic significance of intraductal carcinoma of the prostate. Eur Urol Oncol. 2018; 1(1):21-8.

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; 249(1):79-89.
8. Shah RB, Nguyen JK, Przybycin CG, et al. Atypical intraductal proliferation detected in prostate needle biopsy is a marker of unsampled intraductal carcinoma and other adverse pathological features. *Histopathology.* 2019; 75(3):346-53.
9. Epstein JI, Egevad L, Humphrey PA, et al. 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; 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, et al. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on Gleason grading of prostatic carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 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; 145(4):461-93.
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. *Am J Surg Pathol.* 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; 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; 71(6):907-12.
20. Pierorazio PM, Walsh PC, Partin AW, et al. Prognostic Gleason grade grouping: data based on the modified Gleason scoring system. *BJU Int.* 2013; 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; 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; 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; 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; 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. *Mod Pathol.* 2011; 24(1):48-57.

5. Diagnosi

La diagnosi di neoplasia prostatica (PCa) si basa essenzialmente sulle seguenti indagini:

- esplorazione rettale;
- dosaggio del PSA;
- altri marcatori;
- metodiche di imaging;
- agobiopsia prostatica.

5.1 Esplorazione rettale

L'esplorazione rettale (ER) deve costituire il primo approccio diagnostico al paziente che presenti sintomatologia riferibile ad una patologia prostatica. Difatti, una lesione può essere identificata già ad un volume $\geq 0,2$ ml. Inoltre, circa il 18% delle neoplasie prostatiche viene rilevato dalla sola ER, a prescindere dai valori di PSA (1); una ER sospetta, associata ad un PSA ≥ 2 ng/ml, presenta un valore predittivo positivo compreso tra il 5% e il 30% (2). Essa, inoltre, conduce ad ulteriori approfondimenti diagnostici (risonanza magnetica e/o agobiopsia) ed è correlata ad un'istologia maggiormente aggressiva, nonché ad una prognosi di malattia complessivamente peggiore (3-4). Sebbene indispensabile nella valutazione del paziente, l'ER non può essere utilizzata singolarmente come unica metodica diagnostica, in quanto presenta bassi livelli di sensibilità e specificità. Infine, studi condotti su grandi casistiche hanno evidenziato che, in circa la metà dei casi, non vi è una corrispondenza istologica fra un'alterazione palpatoria e la presenza di tumore in tale sede (5-6).

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, et al. Characteristics of prostate cancer detected by digital rectal examination only. *Urology*. 2007; 70(6):1117-20.
4. Gosselaar C, Roobol MJ, Roemeling S, et al. The role of the digital rectal examination in subsequent screening visits in the European randomized study of screening for prostate cancer (ERSPC), Rotterdam. *Eur Urol*. 2008; 54(3):581-8.
5. Mettlin C, Lee F, Drago J, et al. 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.
6. 1989 survey of physicians' attitudes and practices in early cancer detection. *CA Cancer J Clin*. 1990; 40(2):77-101.

5.2 Dosaggio del PSA

Il PSA è una glicoproteina prodotta principalmente dal tessuto ghiandolare prostatico, quindi viene secreta nel liquido seminale e rilasciata nel sangue solo in quantità minime in condizioni fisiologiche (1). Il PSA è presente in sede ematica sia coniugato ad inibitori enzimatici (PSA totale) che in forma libera (PSA libero). Entrambi possono essere dosati. In caso di dosaggi ripetuti si raccomanda di utilizzare sempre lo stesso metodo e, possibilmente, si suggerisce al paziente di riferirsi sempre al medesimo laboratorio. Un sovvertimento della normale isto-architettura prostatica, in senso iperplastico, infiammatorio o neoplastico, può determinare una variazione dei livelli ematici di PSA (vedi tabella 5.1). Esso rappresenta pertanto, allo stato attuale delle conoscenze, un marcatore organo-specifico, non cancro-specifico.

Tabella 5.1

Condizioni favorenti aumento dei livelli del PSA	
Condizioni fisiologiche	Nelle 24-72 ore antecedenti il dosaggio: • Attività sessuale • Attività fisica intensa (compresi sport da sella)
Condizioni infiammatorie	• Infezioni delle vie urinarie e delle vie seminali • Ritenzione urinaria acuta
Procedure diagnostiche	• ER* • Cistoscopia • Biopsia prostatica
Ipertrofia prostatica	
Condizioni favorenti riduzione dei livelli di PSA	
Inibitori delle 5-alfa-reduttasi	• Finasteride: decremento medio intorno al 50% dopo circa 6 mesi di trattamento (segnalate ampie variazioni individuali) (2) • Dutasteride: riduzioni del PSA intorno al 40-60% del valore basale dopo almeno 6 mesi di trattamento**

* È raccomandabile eseguire il prelievo per il PSA prima dell'esplorazione rettale, o almeno 24 ore dopo la manovra.

** Alcuni 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 negativa (3).

Il valore del cut-off del PSA da utilizzare fra i parametri per orientare alla biopsia è ancora oggetto di dibattito; esso risulta comunque compreso tra 2,5 e 4 ng/ml. Inoltre, il PSA deve essere dosato in due circostanze distinte. Nel trial STHLM3, condotto su pazienti con PSA 3-10 ng/ml, la ripetizione del PSA ha ridotto l'indicazione alla biopsia nel 16,8% dei casi, non portando all'individuazione del 5,4% dei casi con ISUP grade >2 (4). Nel trial ProtecT (Prostate Testing for Cancer and Treatment) i pazienti che hanno riportato una riduzione del PSA

>20%, nel corso di 7 settimane, hanno poi avuto un rischio inferiore sia di PCa che di ISUP grade >2 (5-6). Tali osservazioni permettono di concludere che la ripetizione del PSA è fondamentale ai fini dell'informatività prognostica, prima di porre indicazione definitiva alla biopsia. Nella tabella 5.2 sono riportati altri parametri da prendere in considerazione nel porre indicazione alla biopsia (7-9).

Tabella 5.2

Fattori decisionali ai fini dell'indicazione alla biopsia
1. Età 2. ER 3. Familiarità per neoplasia prostatica 4. Fattori di rischio/comorbidità

Parametri definiti convenzionalmente come “derivati del PSA” hanno lo scopo di migliorare l'accuratezza diagnostica del PSA stesso (vedi tabella 5.3). Il loro utilizzo nella pratica clinica rimane ancora dibattuto, a causa di alcune discrepanze dei dati di letteratura, imputabili alla mancanza di standardizzazione, nonché alle diverse variabili intrinseche che possono influenzare risultati correlati al PSA (il livello iniziale del PSA stesso, la variabilità spontanea del PSA, l'algoritmo di calcolo).

Tabella 5.3

Derivato del PSA	Descrizione ed evidenze relative all'utilità
PSA libero/totale	- Parametro limitato all'utilizzo solo nel caso di PSA totale iniziale compreso tra 3 e 10 ng/ml (sensibilità del 70%) (10) - Da non usare in caso di PSA ≥ 10 ng/ml - Valore esclusivamente diagnostico (non in caso di stadiazione, follow-up dopo la terapia primaria e monitoraggio della terapia per la malattia avanzata) (7)
PSA velocity	- Esprime il tasso di incremento del PSA nel tempo - Capacità di predire l'insorgenza del cancro con significativo anticipo diagnostico rispetto al superamento del valore soglia (11) - Controverso ruolo di indicatore di aggressività della neoplasia (12-14) - Le Linee guida non supportano l'impiego della PSA velocity nella pratica clinica (15)
PSA density (PSA-D)	- Esprime il rapporto tra PSA circolante e dimensioni della ghiandola. - Nei pazienti con PSA totale fra 4 e 10 ng/ml, PSA-D ha un'accuratezza diagnostica migliore del PSA totale e ha performance simili al rapporto PSA libero/totale (16). - Ruolo della PSA-D come fattore predittivo significativo di progressione istologica durante la sorveglianza attiva e come indicatore di ridotto rischio di malattia aggressiva in casi con RM dubbia (PI-RADS 3) (17). - PSA-D $< 0,15$ ng/ml suggestiva di minor probabilità di avere un cancro alla prostata clinicamente significativo, anche in caso di RM con PI-RADS 3 (18-19).

5.3 Altri marcatori

Numerosi marcatori sono stati identificati con l'obiettivo di migliorare l'accuratezza diagnostica di PSA e derivati, soprattutto allo scopo di ridurre il numero delle biopsie non necessarie; alcuni sono ematici, altri urinari (vedi tabella 5.4).

La posizione delle altre Linee guida verso questi nuovi marcatori è ancora cauta; in particolare esse:

- prendono atto che esistono oggi diversi test addizionali al PSA che hanno mostrato sensibilità e specificità superiori al PSA stesso e, pertanto, sono potenzialmente utili per evitare biopsie non necessarie;
- genericamente, indicano che tali test possono essere considerati nei casi in cui si desidera definire con maggiore accuratezza 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.

Tabella 5.4

MARCATORI EMATICI		
Marcatore	Descrizione	Evidenze a supporto
[-2]proPSA e Prostate Health Index (PHI): combinazione in algoritmo di PSA totale e isoforme del [-2]pro-PSA	• Migliore performance diagnostica in caso di PSA fra 2 e 10 ng/ml rispetto ai derivati del PSA e al rapporto PSA libero/totale (20-21) • Accuratezza diagnostica, tuttavia ancora incerta • Il livello di evidenza disponibile non permette di affermare una reale utilità clinica (22)	• Pochi studi multicentrici prospettici hanno dimostrato che il PHI è migliore rispetto al rapporto PSA libero/totale nella diagnosi di PCa, soprattutto nei casi di PSA totale compreso tra 2 e 10 ng/ml (27-29)
Four-kallikrein score (4K score): combina, in un algoritmo dedicato, i valori di PSA totale, PSA libero, iPSA e callicreina umana 2 (una glicoproteina con forte omologia con il PSA) con dati clinici (età, ER, risultati di biopsia precedente)	Eccellenti capacità di predire la presenza di una neoplasia di alto grado e il rischio di progressione metastatica (23-26)	• Il 4K score è migliore rispetto al rapporto PSA libero/totale nella diagnosi di PCa (30) • Una revisione sistematica ha individuato la capacità del 4K score di ridurre le biopsie non necessarie, con frequenze variabili fra il 25% e l'82% (31) • In pazienti con mpMRI, negativa la PSA-D, il 4K score e la familiarità hanno predetto il rischio di PCa, risultata poi clinicamente significativa alla biopsia (30, 33)

IsoPSA	Deriva dallo studio della struttura del PSA, con l'ausilio di una soluzione acquosa bifasica (32)	In uno studio multicentrico condotto su 271 pazienti la capacità diagnostica per PCa ad alto grado è risultata superiore rispetto al PSA totale e alla ratio PSA libero/totale (32)
MIX DI MARCATORI EMATICI		
Marcatori		Descrizione
STOCKHOLM3 TEST Modello predittivo basato su: - Età - Familiarità per neoplasia prostatica - Risultato di precedente biopsia - PSA totale - PSA libero/totale - Callicreina umana 2 - Macrophage inhibitory cytokine-1 - Microseminoprotein-β [MSMB] - Polygenic risk score		- In grado di predire neoplasia prostatica con ISUP >2 - In grado di ridurre la percentuale di diagnosi di PCa clinicamente non significative se usata in combinazione con MRI (34)
PROCLARIX® TEST Test ematico che stima la probabilità di neoplasia prostatica clinicamente significativa sulla base di: - Trombospondina-1 - Catepsina D - PSA totale - PSA libero - Età		Correlazione con PCa clinicamente significativa, soprattutto in caso di MRI non dirimente (PI-RADS 3) (35)
MARCATORI URINARI		
Marcatori	Descrizione	Evidenze a supporto
PCA 3	RNA non codificante iperespresso in caso di PCA, identificabile nelle urine dopo massaggio prostatico	- Sensibilità e specificità risultano superiori al PSA e al rapporto PSA libero/totale (36). Secondo alcuni studi, esso può risultare di aiuto per orientare verso la prima biopsia riducendo il numero di biopsie non necessarie, soprattutto integrando con i risultati della RM (37-39) - 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 dall'European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) (40-41)

TMPRSS2:ERG	Fusione fra ERG e il gene TMPRSS2, che codifica per una proteasi transmembrana (serina 2). 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	Può essere identificato nel 50% dei PCa clinicamente significativi (42)
SelectMDx test	Basato su biomarcatore a RNA isolato nelle urine (43)	• Un trial multicentrico ha valutato SelectMDx in pazienti con RM PI-RADS score <4 o PI-RADS score <3; la percentuale di mancata diagnosi di PCa clinicamente significativa è stata, rispettivamente, pari al 6,5% e al 3,2% (44). Hendriks et al. hanno dimostrato una riduzione del numero delle biopsie e una detection rate maggiore di PCa ad alto grado grazie alla combinazione tra RM e SelectMDx strategy (45) • La combinazione tra SelectMDx e RM in pazienti con PSA 3-10 ng/ml ha un valore predittivo negativo pari al 93% (46) • Tuttavia, il reale valore clinico di SelectMDx non è ancora chiaro (47)
Esosomi	Secreti dalle cellule neoplastiche, possono contenere mRNA diagnostic per PCa ad alto grado (48-49)	Ancora in fase sperimentale

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):65-9.
2. Choi YH, Cho SY, Cho IR. The different reduction rate of prostate-specific antigen in dutasteride and finasteride. *Korean J Urol*. 2010; 51(10):704-8.
3. 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):126-31.
4. Nordström T, Adolfsson J, Grönberg H, et al. Repeat prostate-specific antigen tests before prostate biopsy decisions. *J Natl Cancer Inst*. 2016; 108:djw165.
5. Rosario DJ, Athene Lane J, Metcalfe C, et al. Contribution of a single repeat PSA test to prostate cancer risk assessment: experience from the ProtecT study. *Eur Urol*. 2008; 53:777.
6. De Nunzio C, Lombardo R, Nacchia A, et al. Repeat prostate-specific antigen (PSA) test before prostate biopsy: a 20% decrease in PSA values is associated with a reduced risk of cancer and particularly of high-grade cancer. *BJU Int*. 2018; 122:83.
7. Gion M, Trevisiol C, Rainato G, et al. Marcatori circolanti in oncologia: guida all'uso clinico appropriato. I quaderni di monitor. Roma: AGENAS, 2016.
8. Young SM, Bansal P, Vella ET, et al. and Prostate Cancer Referral Working Group. Guideline for referral of patients with suspected prostate cancer by family physicians and other primary care providers. *Can Fam Physician*. 2015; 61(1):33-9.

9. 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; 319(18):1901-13. Erratum in: *JAMA*. 2018; 319(23):2443.
10. Huang Y, Li ZZ, Huang YL, et al. Value of free/total prostate-specific antigen (f/t PSA) ratios for prostate cancer detection in patients with total serum prostate-specific antigen between 4 and 10 ng/mL: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97:e0249.
11. 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):134-8.
12. 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):1521-7.
13. 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):460-5; discussion 465.
14. 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):385-92.
15. Javaeed A, Ghauri SK, Ibrahim A, et al. Prostate-specific antigen velocity in diagnosis and prognosis of prostate cancer. A systematic review. *Oncol Rev*. 2020; 14(1):449.
16. 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.
17. 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. *Urology*. 2016; 91:136-42.
18. Maggi M, Panebianco V, Mosca A, et al. Prostate imaging reporting and data system 3 category cases at multiparametric magnetic resonance for prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol Focus*. 2020; 6(3):463-78.
19. 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; 204:24-32.
20. 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):1650-5.
21. 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. *Eur Urol*. 2012; 61(3):455-66.
22. 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 Prostatic Dis*. 2017; 20(2):228-33.
23. 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); 68:464-70.
24. 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):505-11.
25. 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):448-54.
26. 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):207-13.
27. Loeb S, Catalona WJ. The Prostate Health Index: a new test for the detection of prostate cancer. *Ther Adv Urol*. 2014; 6:74.
28. De la Calle C, Patil D, Wei JT, et al. Multicenter evaluation of the prostate health index to detect aggressive prostate cancer in biopsy naive men. *J Urol*. 2015; 194:65.
29. Jansen FH, van Schaik RHN, 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. *Eur Urol*. 2010; 57(6):921-7.
30. Nordström T, Vickers A, Assel M, et al. Comparison between the four-kallikrein panel and prostate health index for predicting prostate cancer. *Eur Urol*. 2015; 68:139.
31. 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; 16(11):1340-51.
32. Stovsky M, Klein EA, Chait A, et al. Clinical validation of IsoPSATM, a single parameter, structure based assay for improved detection of high grade prostate cancer. *J Urol*. 2019; 201:1115.
33. Wagaskar VG, Levy M, Ratnani P, et al. Clinical utility of negative multiparametric magnetic resonance imaging in the diagnosis of prostate cancer and clinically significant prostate cancer. *Eur Urol Open Sci*. 2021; 28:9.

34. Gronberg H, Eklund M, Picker W, et al. Prostate cancer diagnostics using a combination of the Stockholm3 blood test and multiparametric magnetic resonance imaging. *Eur Urol.* 2018; 74:722.
35. Morote J, Campistol M, Triquell M, et al. Improving the early detection of clinically significant prostate cancer in men in the challenging prostate imaging-reporting and data system 3 category. *Eur Urol Open Sci.* 2022; 37:38.
36. 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.
37. 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; 14(5):E214-E219.
38. 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; 18(5):402-408.e5.
39. 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; 46(5):691-704.
40. Lamy PJ, Allory Y, Gauzhex AS, et al. Prognostic biomarkers used for localised prostate cancer management: a systematic review. *Eur Urol Focus.* 2018; 4:790.
41. Vedder MM, de Bekker-Grob EW, Lilja HG, et al. The added value of percentage of free to total prostate-specific antigen, PCA3, and a kallikrein panel to the ERSPC risk calculator for prostate cancer in prescreened men. *Eur Urol.* 2014; 66:1109.
42. Tomlins SA, Rhodes DR, Perner S, et al. Recurrent fusion of TMPRSS2 and ETS transcription factor genes in prostate cancer. *Science.* 2005; 310:644.
43. Van Neste L, Hendriks RJ, Dijkstra S, et al. Detection of high-grade prostate cancer using a urinary molecular biomarker-based risk score. *Eur Urol.* 2016; 70:740.
44. Maggi M, Del Giudice F, Falagario UG, et al. SelectMDx and multiparametric magnetic resonance imaging of the prostate for men undergoing primary prostate biopsy: a prospective assessment in a multi-institutional study. *Cancers (Basel).* 2021; 13:2047.
45. Hendriks RJ, van der Leest MMG, Israël B, et al. Clinical use of the SelectMDx urinary-biomarker test with or without mpMRI in prostate cancer diagnosis: a prospective, multicenter study in biopsy-naïve men. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2021; 24:1110.
46. Lendínez-Cano G, Ojeda-Claro AV, Gómez-Gómez E, et al. Prospective study of diagnostic accuracy in the detection of high-grade prostate cancer in biopsy-naïve patients with clinical suspicion of prostate cancer who underwent the Select MDx test. *Prostate.* 2021; 81:857.
47. Roumiguié M, Ploussard G, Nogueira L, et al. Independent evaluation of the respective predictive values for high-grade prostate cancer of clinical information and RNA biomarkers after upfront MRI and image-guided biopsies. *Cancers (Basel).* 2020; 12:285.
48. Donovan MJ, Noerholm M, Bentink S, et al. A molecular signature of PCA3 and ERG exosomal RNA from non-DRE urine is predictive of initial prostate biopsy result. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2015; 18:370.
49. McKiernan J, Donovan MJ, O'Neill V, et al. A novel urine exosome gene expression assay to predict high-grade prostate cancer at initial biopsy. *JAMA Oncol.* 2016; 2:882.

5.4 Tecniche di immagini

5.4.1 Ecografia transrettale

I 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 il fatto che alcune forme di carcinoma della prostata possono essere iperecogene e che un'elevata percentuale di carcinomi è di aspetto isoecogeno, anche se localizzata nella parte periferica (circa il 40%) (1-2).

Si è cercato di porre rimedio a tale limite con lo sviluppo di nuove tecniche ecografiche (micro-Doppler, elastosonografia o ecografia con contrasto), le quali, da sole o in combinazione (la cosiddetta ecografia

multiparametrica), hanno dato risultati preliminari promettenti (3-4), anche se ancora manca una validazione ampia. Nella pratica clinica, pertanto, le principali applicazioni dell'ecografia transrettale sono le seguenti:

- **nella fusione di immagini ottenute con risonanza magnetica (RM) e immagini ecografiche per una migliore localizzazione e un 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 (5-8);**
- **nel calcolo del volume prostatico finalizzato alla determinazione della *PSA density* (PSA-D).**

5.4.2 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 radiologica (9). Detiene tuttavia un importante ruolo nella stadiazione e nel follow-up di malattia avanzata metastatica.

5.4.3 Risonanza magnetica (RM)

Sia la tecnica di acquisizione delle immagini della RM che i criteri per l'interpretazione e per la comunicazione del risultato tramite il referto sono ampiamente consolidati e presentati nelle Linee guida PI-RADS, le quali, nella versione più recente 2.1, costituiscono lo standard di riferimento al quale attenersi (10).

La RM multiparametrica (RMmp) è in grado di fornire una combinazione di informazioni anatomiche e funzionali tali da permettere una buona sensibilità nella diagnosi di cancro della prostata, se correttamente eseguita e interpretata. Nella metanalisi Cochrane, che ha paragonato la RMmp con la biopsia con template (>20 prelievi) in pazienti biopsy-naïve o con una precedente biopsia negativa, la RMmp ha avuto una sensibilità di 0,91 (IC95% 0,83-0,95) e una specificità di 0,37 (IC95% 0,29-0,46) per la diagnosi di tumore prostatico clinicamente significativo (ISUP >2) (11).

La possibilità, grazie alla RMmp, di identificare con una buona sensibilità il tumore prostatico clinicamente significativo ha spinto la comunità scientifica a investigare quale fosse il ruolo della biopsia target sulla lesione identificata dalla RMmp. Numerose evidenze, incluse quelle emerse in trial multicentrici randomizzati come

PRECISION (7), 4M (12) e MRI-FIRST (13), hanno dimostrato la superiorità del cosiddetto “MRI pathway” (cioè RMmp in tutti i pazienti con sospetto di tumore prostatico e, sulla base della sua positività, definire o meno la necessità di eseguire la biopsia) rispetto al percorso tradizionale (biopsia sistematica in tutti i pazienti con sospetto di tumore prostatico). In particolare l’MRI pathway rispetto al percorso convenzionale:

1. riduce in modo significativo il numero di biopsie non necessarie nei pazienti con RMmp negativa;
2. riduce la sovradiagnosi (diagnosi di tumori ISUP 1);
3. aumenta significativamente la diagnosi di tumori ISUP ≥ 2 nei pazienti con una precedente biopsia negativa (11).

Il vantaggio della biopsia target all’interno del MRI pathway è meno evidente nel setting dei pazienti biopsy-naïve, come confermato nella metanalisi Cochrane (11) e in studi prospettici, come 4M e MRI-FIRST. In questi pazienti l’esecuzione di una biopsia sistematica in aggiunta alla biopsia target permette di diagnosticare dal 4,3% al 5,2% di tumori ISUP ≥ 2 in più rispetto alla sola biopsia target.

Esistono alcune considerazioni da fare, relative alla riproducibilità dei risultati.

La variabilità tra diversi osservatori nell’analisi della RMmp, nonostante gli sforzi di standardizzazione dei referti e una crescente esperienza in numerosi centri, rimane un problema. I dati della letteratura ci mostrano performance sostanzialmente simili in termini di valore predittivo negativo tra studi diversi (per tutti, intorno al 90%) (14). Tuttavia, uno studio che raccoglie i risultati di 26 centri mostra un’elevata variabilità in termini di valore predittivo positivo (tra il 25% e il 75% circa) (15), dovuta a un tasso estremamente eterogeneo di falsi positivi nei diversi centri. Radiologi dedicati, con adeguato training in ambito multidisciplinare, sono necessari per realizzare in pieno nella pratica clinica i vantaggi promessi dalla letteratura con l’applicazione dell’MRI pathway.

L’accuratezza delle biopsie target è influenzata dall’esperienza dell’operatore. Due lavori retrospettivi hanno dimostrato un vantaggio maggiore della biopsia sistematica rispetto a quella target proprio nel lobo prostatico RM positivo, indicativo della presenza di errori nel puntamento della lesione (16-17). Questi limiti di precisione della biopsia target potrebbero essere superati con un campionamento multiplo (fino a 5 core per ogni target) (18-20) ed esteso alla “penumbra”, cioè all’area circostante la lesione target (21), ma i risultati di questi studi non sono sufficienti per trarre conclusioni definitive. La biopsia RM guidata in-bore offre, in teoria,

una maggiore precisione rispetto a quella RM guidata con tecnica US/RM Fusion, perché permette la verifica intraprocedurale del corretto posizionamento dell'ago all'interno della lesione target. I risultati della letteratura sono comunque limitati e, anche in questo caso, non sono sufficienti per trarre conclusioni definitive (22).

Infine, la PSA-D assume oggi un ruolo crescente nella stratificazione del rischio e nella conseguente gestione del paziente. È stato dimostrato che il valore predittivo negativo di una RMmp sia più elevato nei pazienti con PSA-D <0,15 ng/ml (23) e sono state costruite delle tabelle che riportano la prevalenza di tumore ISUP ≥ 2 corrispondente per ogni livello di PSA-D in ciascuna categoria PI-RADS, basate su una metanalisi con più di 3000 pazienti biopsy-naïve (24). Tuttavia, l'impatto nella pratica clinica è da valutare in studi futuri, che tengano conto anche della variabilità del calcolo del volume prostatico.

Sulla base delle evidenze migliori disponibili in letteratura, in accordo con le Linee guida 2023 della European Association of Urology - EAU (25), è quindi raccomandato nei pazienti con sospetto clinico di tumore prostatico:

- **eseguire la RMmp prima della biopsia;**
- **in caso di RMmp positiva, eseguire una biopsia combinata (sistematica + target) nei pazienti biopsy-naïve e solo target nei pazienti con pregressa biopsia sistematica negativa;**
- **in caso di RMmp negativa, non eseguire nessuna biopsia se il rischio di tumore prostatico è basso (ad es. PSA-D <0,15 ng/ml), ma eseguire comunque una biopsia sistematica se il rischio di tumore prostatico è elevato.**

Bibliografia

1. Shapiro A, Lebensart PD, Podge D, et al. 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, et al. 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. Correas JM, Halpern EJ, Barr RG, et al. Advanced ultrasound in the diagnosis of prostate cancer. *World J Urol.* 2021; 39:661.
4. Mannaerts CK, Engelbrecht MRW, Postema AW, et al. Detection of clinically significant prostate cancer in biopsy-naïve men: direct comparison of systematic biopsy, multiparametric MRI- and contrast-ultrasound-dispersion imaging-targeted biopsy. *BJU Int.* 2020; 126:481.
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. *N Engl J Med.* 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. 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.
10. 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; 76(3):340-51.
11. Drost FJH, Osses DF, Nieboer D, et al. Prostate MRI, with or without MRI-targeted biopsy, and systematic biopsy for detecting prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019; 4:CD012663.
12. 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; 75(4):570-8.
13. Rouvière O, Puech P, Renard-Penna R, et al. Use of prostate systematic and targeted biopsy on the basis of multiparametric MRI in biopsy-naïve patients (MRI-FIRST): a prospective, multicentre, paired diagnostic study. *Lancet Oncol*. 2019; 20(1):100-9.
14. Stonier T, Simson N, Shah T, et al. The “Is mpMRI Enough” or IMRIE study: a multicentre evaluation of prebiopsy multiparametric MRI compared with biopsy. *Eur Urol Focus*. 2021; 7(5):1027-346.
15. Westphalen AC, McCulloch CE, Anaokar JM, et al. Variability of the positive predictive value of PI-RADS for prostate MRI across 26 centers: experience of the Society of Abdominal Radiology Prostate Cancer Disease-focused Panel. *Radiology*. 2020; 296(1):76-84.
16. Bryk DJ, Llukani E, Taneja SS, et al. The role of ipsilateral and contralateral transrectal ultrasound-guided systematic prostate biopsy in men with unilateral magnetic resonance imaging lesion undergoing magnetic resonance imaging-ultrasound fusion-targeted prostate biopsy. *Urology*. 2017; 102:178.
17. Freifeld Y, Xi Y, Passoni N, et al. Optimal sampling scheme in men with abnormal multiparametric MRI undergoing MRI-TRUS fusion prostate biopsy. *Urol Oncol*. 2019; 37:57.
18. Kenigsberg AP, Renson A, Rosenkrantz AB, et al. Role of core number and location in targeted magnetic resonance imaging-ultrasound fusion prostate biopsy. *Eur Urol*. 2019; 76:14.
19. Zhang M, Milot L, Khalvati F, et al. Value of increasing biopsy cores per target with cognitive MRI-targeted transrectal US prostate biopsy. *Radiology*. 2019; 291(1):83-9.
20. Lu AJ, Syed JS, Ghabili K, et al. Role of core number and location in targeted magnetic resonance imaging-ultrasound fusion prostate biopsy. *Eur Urol*. 2019; 76(1):14-7.
21. Hagens MJ, Fernandez Salamanca M, Padhani AR, et al. Diagnostic performance of a magnetic resonance imaging-directed targeted plus regional biopsy approach in prostate cancer diagnosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol Open Sci*. 2022; 40:95.
22. Costa DN, Goldberg K, Diaz de Leon A, et al. Magnetic resonance imaging-guided in-bore and magnetic resonance imaging-transrectal ultrasound fusion targeted prostate biopsies: an adjusted comparison of clinically significant prostate cancer detection rate. *Eur Urol Oncol*. 2019; 2(4):397-404.
23. 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; 204:24.
24. Schoots IG, Padhani AR. Risk-adapted biopsy decision based on prostate magnetic resonance imaging and prostate-specific antigen density for enhanced biopsy avoidance in first prostate cancer diagnostic evaluation. *BJU Int*. 2021; 127:175.
25. <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>

5.5 Agobiopsia prostatica

L'indicazione all'esecuzione di biopsia prostatica attualmente viene posta sulla base del sospetto clinico e/o laboratoristico e/o di RMmp dubbia (1). Inoltre, nell'ambito della valutazione generale del paziente è necessario considerare età, aspettativa di vita e comorbidità, anche in relazione alle alternative terapeutiche disponibili. Nella tabella 5.5 vengono riportate e descritte le principali modalità di esecuzione della biopsia prostatica.

Tabella 5.5

Modalità di approccio	Modalità di esecuzione	Procedure comuni a tutti gli approcci
• Transrettale • Transperineale (da preferirsi per il minor rischio di complicanze infettive [3-6])	• Cognitiva • Software fusion (fusione di immagini eco ed RM) • In-bore (RM guided)	• Anestesia locale con blocco prostato-vescicolare con farmaci a breve-media durata di azione (2) • Profilassi antibiotica con cefalosporine o aminoglicosidi oppure trimetoprim/sulfametossazolo in caso di allergie (considerare sempre il profilo delle resistenze locali [3]) • Minimo 3 prelievi per ogni area sospetta (4) • Mapping sistematico su tutta la prostata (a sestanti), anche in presenza di lesione indice • Almeno 2-3 prelievi per sestante

Bibliografia

1. Lomas DJ, Ahmed HU. All change in the prostate cancer diagnostic pathway. *Nat Rev Clin Oncol*. 2020; 17(6):372-81.
2. von Knobloch R, Weber RJ, 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(5):508.
3. 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(1):97-103.
4. 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; 204(6):1202-8.
5. 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(14):23322-36.
6. Bennett HY, Roberts MJ, Doi SA, et al. The global burden of major infectious complications following prostate biopsy. *Epidemiol Infect*. 2016; 144(8):1784-91.
7. 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(2):224-30.

6. Stadiazione nelle neoplasie di nuova diagnosi

6.1 Generalità

Una corretta stadiazione, cioè una definizione accurata dell'estensione della malattia, risulta fondamentale per ottenere informazioni riguardo alla prognosi e per scegliere la miglior strategia terapeutica. Il mezzo di stadiazione ideale dovrebbe possedere una bassa variabilità nell'interpretazione inter-osservatore ed avere un elevato grado di predittività nella valutazione dell'estensione locoregionale e a distanza della neoplasia.

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

Per valutare l'estensione locale della neoplasia (T) può essere utilizzata, oltre all'esplorazione rettale, la RMmp, mentre appare meno indicato l'uso della TC. I linfonodi pelvici (N) vengono studiati con la TC con mdc o con la RM; tuttavia, considerata la scarsa accuratezza di tali metodiche nella determinazione della stadiazione clinica di N, la linfadenectomia pelvica conserva ancora oggi un importante ruolo nello staging. La presenza di malattia metastatica (M) viene tradizionalmente valutata mediante scintigrafia ossea e TC con mdc. Più recentemente sono state introdotte metodiche di *imaging* innovative come la PET con diversi traccianti quali la colina ed il PSMA radiomarcanti (4-5).

Bibliografia

1. Purohit RS, Shinohara K, Meng MV, et al. Imaging clinically localized prostate cancer. *Urol Clin North Am*. 2003; 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; 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; 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):1963-96.
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.

6.2 Ruolo dell'esplorazione rettale

L'ER permette di valutare il volume, la consistenza, la simmetria e la regolarità dei margini della faccia posteriore della ghiandola prostatica. Tuttavia, nei pazienti con malattia clinicamente localizzata, la

corrispondenza tra ER e quadro anatomopatologico è stata segnalata in meno del 50% dei casi, anche se le performance dell'ER aumentano con l'estensione locale della malattia (1-2).

Bibliografia

1. Obek C, Louis P, Civantos F, et al. Comparison of digital rectal examination and biopsy results with the radical prostatectomy specimen. *J Urol.* 1999; 161(2):494-8; discussion 498-9.
2. Spigelman SS, McNeal JE, Freiha FS, et al. 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

Il ruolo della biopsia prostatica ai fini di staging dipende dal numero di prelievi effettuati e dalla lunghezza dei singoli frustoli (1). Difatti, il numero di frustoli positivi e/o la percentuale di neoplasia evidenziabile in ogni singolo campione biptico correlano direttamente con l'estensione extraprostatica della neoplasia (2).

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; 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 Tecniche d'immagine

6.4.1 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).

6.4.2 TC e RM

La TC non ha un ruolo nella stadiazione locale del tumore prostatico. Essa, invece, insieme alla scintigrafia ossea, è la tecnica più diffusa per la stadiazione sistemica, cioè dei parametri N e M.

La RM, eseguita con tecnica multiparametrica, ha un ruolo importante nella stadiazione locale del tumore prostatico. Essa presenta una buona specificità (91%), ma una bassa sensibilità (57%) nella diagnosi di malattia extraprostatica (2). Con la RM, tuttavia, è possibile localizzare in maniera accurata la lesione index e quindi

utilizzare quest'informazione ai fini della pianificazione terapeutica. Alcuni studi hanno dimostrato come l'esecuzione della RMmp prima della chirurgia abbia modificato in una percentuale elevata le scelte chirurgiche nei pazienti sottoposti a prostatectomia radicale (3-5). In uno studio randomizzato con 268 pazienti (6), nei pazienti sottoposti a RMmp preoperatoria, nei quali sono state eseguite sezioni a freddo intraoperatorie nelle aree di contatto del tumore prostatico con la capsula, è stato documentato un tasso di margini chirurgici positivi significativamente più basso rispetto alla popolazione di controllo, non sottoposta a RMmp preoperatoria (7,5% vs 18,5% [p=0,01], rispettivamente). In uno studio randomizzato con 609 pazienti sottoposti a prostatectomia radicale robotica (7) sono stati dimostrati un numero significativamente più elevato di chirurgie nerve-sparing bilaterali e un migliore controllo biochimico dopo 5 anni nei pazienti sottoposti a RMmp preoperatoria rispetto a quelli operati senza l'informazione della RMmp. **Tutte queste caratteristiche rendono la RM la tecnica migliore oggi disponibile per la stadiazione locale del tumore prostatico.**

Analogamente alla TC, la RM permette lo studio del coinvolgimento dei linfonodi locoregionali (N-staging) (8-9). Il drenaggio linfatico della prostata è diretto ai linfonodi iliaci comuni (primari), otturatorî (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.

La RM offre performance diagnostiche superiori rispetto a TC e scintigrafia nella diagnosi delle metastasi ossee, soprattutto se alle immagini morfologiche sono associate immagini pesate in diffusione, all'interno dell'esame **RM whole-body** (10-11), eseguito secondo Linee guida MET-RADS-P (12).

È importante ricordare che il ruolo della RM nella stadiazione del tumore prostatico cambia in funzione della classe di rischio, perché diverse sono le priorità cliniche dei pazienti.

Nei pazienti con rischio basso, nei quali la prevalenza di malattia extraprostatica è bassa (9-16%) (12-13), la priorità clinica è quella di prevenire l'overtreatment. Il ruolo della RM è quello di promuovere la sorveglianza attiva o approcci mini-invasivi (ad es. chirurgia nerve-sparing bilaterale), massimizzando la specificità nella refertazione.

Nei pazienti con rischio intermedio, nei quali la prevalenza di malattia extraprostatica è più elevata (20-45%) (12-13), la priorità clinica è quella di ottenere la radicalità oncologica. Il ruolo della RM consiste nel segnalare ogni area di contatto del tumore prostatico con la capsula, massimizzando la sensibilità nella refertazione, in modo che chirurgia o radioterapia possano essere eseguite in maniera appropriata e nella massima sicurezza. Da notare che i pazienti a rischio intermedio sfavorevole (con ISUP 3 o con 2 o più fattori di rischio intermedio) necessitano non solo della stadiazione locale, ma anche di quella sistemica pre-trattamento.

Nei pazienti con rischio elevato, nei quali la prevalenza di malattia extraprostatica è elevata (>70%) (12-13) e la possibilità di arrivare a un trattamento curativo è limitata, considerato che nella maggior parte dei casi essi sono metastatici alla diagnosi, la priorità clinica è quella di prolungare la sopravvivenza. Una stadiazione accurata dei parametri T, N ed M con la RM può portare a una migliore selezione del trattamento (10-11) e, probabilmente, a un incremento della sopravvivenza.

Nei pazienti con tumore prostatico che necessitano di una stadiazione sistemica pre-trattamento (rischio intermedio sfavorevole o alto) suscita grande interesse l'approccio "all-in-one" con RM whole-body. Esso prevede la possibilità di ottenere nella stessa seduta la stadiazione dei parametri T, N ed M, utilizzando un protocollo RM whole-body che integri le sequenze della RMmp. Lo sviluppo tecnologico degli ultimi anni ha reso l'approccio "all-in-one" con RM whole-body competitivo in termini di tempo (45-50 minuti) e la sua implementazione permetterebbe un'ottimizzazione del percorso diagnostico dei pazienti. Tuttavia, le evidenze in letteratura sono ancora limitate e non è pertanto possibile trarre conclusioni.

Bibliografia

1. Dell'Atti L. Role of transrectal ultrasound in the diagnosis of extracapsular prostate cancer. *J Ultrasound*. 2014; 17(1):47-51.
2. De Rooij M, Hamoen EHJ, Witjes A, et al. Accuracy of magnetic resonance imaging for local staging of prostate cancer: a diagnostic meta-analysis. *Eur Urol*. 2016; 70(2):233-45.
3. McClure TD, Margolis DJA, Reiter RE, et al. Use of MR imaging to determine preservation of the neurovascular bundles at robotic-assisted laparoscopic prostatectomy. *Radiology*. 2012; 262(3):874-83.
4. Park BH, Jeon HG, Jeong BC, et al. Influence of magnetic resonance imaging in the decision to preserve or resect neurovascular bundles at robotic assisted laparoscopic radical prostatectomy. *J Urol*. 2014; 192(1):82-8.
5. Schiavina R, Bianchi L, Borghesi M, et al. MRI displays the prostatic cancer anatomy and improves the bundles management before robot-assisted radical prostatectomy. *J Endourol*. 2018; 32(4):315-21.
6. Petralia G, Musi G, Padhani AR, et al. Robot-assisted radical prostatectomy: multiparametric MR imaging-directed intraoperative frozen-section analysis to reduce the rate of positive surgical margins. *Radiology*. 2015; 274(2):434-44.
7. Patel HD, Okabe Y, Rac G, et al. MRI versus non-MRI diagnostic pathways before radical prostatectomy: impact on nerve-sparing, positive surgical margins, and biochemical recurrence. *Urol Oncol*. 2023; 41(2):104.e19-104.e27.

8. Greene KL, Albertsen PC, Babaian RJ, et al. Prostate specific antigen best practice statement: 2009 update. J Urol. 2009; 182(5):2232-41.
9. Mohler J, Bahnson RR, Boston B, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer. J Natl Compr Canc Netw. 2010; 8(2):162-200.
10. Johnston EW, Latifoltojar A, Sidhu HS, et al. Multiparametric whole-body 3.0-T MRI in newly diagnosed intermediate- and high-risk prostate cancer: diagnostic accuracy and interobserver agreement for nodal and metastatic staging. Eur Radiol. 2019; 29(6):3159-69.
11. Lecouvet FE, Pasoglou V, Van Nieuwenhove S, et al. Shortening the acquisition time of whole-body MRI: 3D T1 gradient echo Dixon vs fast spin echo for metastatic screening in prostate cancer. Eur Radiol. 2020; 30(6):3083-93.
12. Padhani AR, Lecouvet FE, Tunariu N, et al. Metastasis reporting and data system for prostate cancer: practical guidelines for acquisition, interpretation, and reporting of whole-body magnetic resonance imaging-based evaluations of multiorgan involvement in advanced prostate cancer. Eur Urol. 2017; 71(1):81-92.
13. Hong SK, Han BK, Lee ST, et al. Prediction of Gleason score upgrading in low-risk prostate cancers diagnosed via multi (> or = 12)-core prostate biopsy. World J Urol. 2009; 27(2):271-76.
14. Tewari AK, Srivastava A, Sooriakumaran P, et al. Pathological outcomes and strategies to achieve optimal cancer control during robotic radical prostatectomy in Asian-Indian men. Indian J Urol. 2011; 27(3):326-30.

6.4.3 Scintigrafia ossea con radiofarmaci osteotropi

La **scintigrafia ossea total-body con ^{99m}Tc -fosfonati** rappresenta la modalità di imaging più diffusa per la diagnosi di metastasi scheletriche in pazienti affetti da carcinoma della prostata (1). Tale metodica presenta elevata sensibilità (85-95%), ma scarsa specificità. L'uso di apparecchiature SPECT/CT può incrementare l'accuratezza diagnostica delle immagini planari e SPECT (2).

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 (ad es. incremento della fosfatasi alcalina). In particolare nella pratica clinica **l'esecuzione della scintigrafia ossea a scopo stadiativo è indicata 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.

6.4.4 Tomografia ad emissione di positroni (PET)

La PET eseguita mediante apparecchiature ibride di co-registrazione con immagini TC (PET/TC) o, meno comunemente, RM (PET/RM), rappresenta una modalità diagnostica di fondamentale importanza in ambito

oncologico. Nella diagnostica del carcinoma prostatico, la PET può essere effettuata con radiofarmaci indicatori di **incrementato metabolismo** come la **colina radiomarcata con ^{11}C o ^{18}F** , l'aminoacido radiomarcato **fluciclovina (^{18}F -fluciclovina)**, il **fluorodeossiglucosio (FDG)**, ovvero con radiofarmaci, marcati con ^{68}Ga o ^{18}F , a “**target molecolare**” diretti verso il **PSMA** (*Prostate Specific Membrane Antigen*).

I radiofarmaci per l'esecuzione della PET con PSMA (**^{68}Ga -PSMA e ^{18}F -PSMA**) possono essere prodotti, in accordo con la vigente farmacopea, nelle strutture ospedaliere dotate di radiofarmacie idonee. Il radiofarmaco $^{68}\text{Ga}/^{18}\text{F}$ -PSMA è in grado di legare una proteina intensamente espressa nel carcinoma prostatico, ma solo minimamente rilevabile nell'epitelio duttale prostatico sano. Nella stadiazione del carcinoma della prostata ad alto rischio, la **PET/TC con PSMA ha mostrato un'elevata accuratezza nella rilevazione di metastasi linfonodali e scheletriche, superiore a quella della diagnostica convenzionale (TC addome/pelvi + scintigrafia ossea)** (3). In particolare, un recente studio ha dimostrato che la PET-TC con ^{18}F -PSMA, eseguita in fase di stadiazione prima del trattamento primario e correlata con il dato istopatologico postoperatorio, presenta una sensibilità dell'81,4% e una specificità del 99,6% per l'identificazione delle metastasi linfonodali in linfonodi di dimensioni superiori ai 3 mm (4).

La PET/TC con $^{11}\text{C}/^{18}\text{F}$ -colina effettuata in fase di stadiazione ha mostrato scarsa sensibilità ma buona specificità nella diagnosi delle adenopatie metastatiche, anche se le evidenze scientifiche a tale riguardo sono piuttosto scarse (5). La PET con ^{18}F -fluciclovina non è registrata per l'impiego in fase di stadiazione.

Alla luce della disponibilità di queste nuove e più sensibili tecniche di imaging, in ambito clinico diventa importante capire se queste tecniche debbano sostituire l'imaging classico in fase di stadiazione. Pertanto, il quesito clinico che viene proposto è il seguente:

Quesito 1 GRADE. Nei pazienti affetti da carcinoma prostatico a rischio alto o molto alto, la PET con ^{68}Ga -PSMA e la RM *whole body* sono raccomandabili come alternativa alla diagnostica per immagini convenzionale (TC con mdc dell'addome completo/pelvi e scintigrafia ossea) in termini di accuratezza diagnostica?

Sono state effettuate due distinte ricerche delle evidenze (*vedi Appendice I*), focalizzate sulla valutazione dell'accuratezza diagnostica delle metodiche in esame (PET con ^{68}Ga -PSMA e RM *whole body*/WB-RM) per l'identificazione delle metastasi ossee e linfonodali nel carcinoma della prostata in fase di stadiazione.

Per quanto riguarda la PET/TC, l'evidenza clinica si basa sui risultati di un trial randomizzato di fase III (proPSMA) (3). Lo studio, che includeva 302 pazienti affetti da carcinoma della prostata a rischio alto o molto

alto, ha confrontato la performance diagnostica della PET/TC con ^{68}Ga -PSMA-11 rispetto all'imaging convenzionale (scintigrafia e TC addome/pelvi), riscontrando una più alta accuratezza diagnostica (92% vs 65%, rispettivamente) e un incremento dell'area sotto la curva (AUC) del 27% per la PET/TC rispetto alla diagnostica convenzionale per la diagnostica della malattia metastatica.

L'analisi dei sottogruppi ha rilevato una superiorità diagnostica della PET con ^{68}Ga -PSMA-11 rispetto alla diagnostica convenzionale sia nei pazienti con metastasi linfonodali (AUC 91% vs 59%) sia nel caso di metastasi a distanza (95% vs 74%). La PET/TC con ^{68}Ga -PSMA-11, inoltre, ha influenzato significativamente la gestione clinica dei pazienti in un maggior numero di casi rispetto all'imaging convenzionale (28% vs 15%, $p=0,008$). Veniva inoltre riscontrato un vantaggio in termini di esposizione alle radiazioni ionizzanti per la PET/TC con PSMA rispetto alla diagnostica convenzionale (8,4 mSv vs 19,2 mSv; $p < 0,001$).

Quesito 1a GRADE (PET-TC). Nei pazienti affetti da carcinoma prostatico a rischio alto o molto alto, la PET con ^{68}Ga -PSMA è raccomandabile come alternativa alla diagnostica per immagini convenzionale (TC con mdc dell'addome completo/pelvi e scintigrafia ossea) in termini di accuratezza diagnostica?

Raccomandazione clinica: Nei pazienti affetti da carcinoma prostatico a rischio alto o molto alto, la PET/TC con ^{68}Ga -PSMA-11 può essere presa in considerazione in alternativa alla diagnostica convenzionale come imaging di stadiazione.

Forza della raccomandazione: CONDIZIONATA A FAVORE

Motivazioni/commenti al bilancio beneficio/danno:

L'analisi delle evidenze depone a favore della PET con PSMA marcato. La PET con ^{68}Ga -PSMA-11 ha dimostrato infatti una superiorità nell'accuratezza diagnostica, sia in relazione alle localizzazioni linfonodali che a quelle ossee, con una maggiore capacità di influenzare la gestione clinica dei pazienti. Tuttavia, è necessario tenere conto di un probabile aumento dei costi connesso all'implementazione della metodica e dell'eventuale riduzione dell'equità nella distribuzione della risorsa nel territorio.

Qualità globale delle prove

La qualità delle prove è stata giudicata **MODERATA** come effetto di un *downgrade* per *detection bias*, in quanto lo standard di riferimento dello studio proPSMA (3) risultava prevalentemente composito (istopatologia e/o follow-up). Una diagnosi di malattia metastatica (linfonodale o a distanza) basata su criteri rigorosi ("hard criteria": istopatologia per i linfonodi, o – per le lesioni ossee – cambiamento della morfologia sclerotica o blastica all'imaging di follow-up) veniva ottenuta solo nel 23% dei casi (20 pazienti su 87).

COI: nessun conflitto dichiarato

Per quanto riguarda la RM, sono stati considerati due lavori. Un primo lavoro consiste in una metanalisi effettuata da Shen et al. (studio *milestone* anteriore alla finestra di ricerca bibliografica) (6), in cui venivano presi in considerazione 17 studi eseguiti per la ricerca di metastasi scheletriche in pazienti affetti da carcinoma della prostata (6 studi effettuati con RM e 11 eseguiti con scintigrafia ossea, "bone SPECT" o PET/TC con ^{18}F -colina). Rispetto all'imaging medico-nucleare, la RM presentava più elevata sensibilità (91% vs 71%),

specificità (96% vs 82%) ed incremento dell'AUC (98,7% vs 88,8%). L'accuratezza diagnostica della RM rispetto alle altre metodiche in comparazione, valutata mediante il parametro "diagnostic odd ratio" (DOR), risultava significativamente superiore (DOR 343,16 vs 20,32).

Un più recente studio effettuato da Antinen et al. (7) ha valutato comparativamente la WB-RM (con *diffusion-weighted imaging*/DWI), la PET/TC con ¹⁸F-PSMA-1007 e la SPECT/CT ossea rispetto alla diagnostica convenzionale (scintigrafia ossea e TC addome-pelvi) per la ricerca delle metastasi ossee del carcinoma della prostata ad alto rischio. Tutti i pazienti arruolati venivano sottoposti, senza un ordine prestabilito, a tutte le diverse modalità diagnostiche, successivamente valutate in modo indipendente da un radiologo e un medico nucleare. In 80 pazienti arruolati nello studio, la WB-RM con DWI presentava maggiore sensibilità (69% vs 50%) e specificità (88% vs 86%) rispetto all'imaging convenzionale (scintigrafia ossea e TC), con un'accuratezza diagnostica complessiva lievemente superiore per la WB-RM (84% vs 81%).

Alla luce di quanto emerso dalla valutazione delle evidenze e quindi dell'impossibilità di definire il ruolo della WB-RM rispetto all'imaging convenzionale in termini di accuratezza diagnostica in fase di stadiazione nei pazienti a rischio alto o molto alto, il panel di estensori ha concordato sull'impossibilità di formulare una raccomandazione clinica che rispondesse al quesito clinico affrontato.

Quesito 1b GRADE (WB-RM). Nei pazienti affetti da carcinoma prostatico a rischio alto o molto alto, la RM <i>whole body</i> /WB-RM è raccomandabile come alternativa alla diagnostica per immagini convenzionale (TC con mdc dell'addome completo/pelvi e scintigrafia ossea) in termini di accuratezza diagnostica?
Raccomandazione clinica: Nei pazienti affetti da carcinoma prostatico a rischio alto o molto alto, non si è in grado di esprimere una raccomandazione a favore o a sfavore della RM <i>whole body</i> /WB-RM come alternativa alla diagnostica convenzionale come imaging di stadiazione.
Forza della raccomandazione: CONDIZIONATA NÉ A FAVORE NÉ A SFAVORE
Motivazioni/commenti al bilancio beneficio/danno: L'analisi delle evidenze non consente di esprimersi a favore o contro l'utilizzo della WB-RM rispetto all'imaging convenzionale per la stadiazione della malattia scheletrica nel carcinoma della prostata. Relativamente al bilancio beneficio/danno, si deve tenere conto di un probabile aumento dei costi e dell'eventuale riduzione dell'equità nella distribuzione della risorsa nel territorio, così come di una possibile limitazione nell'accettabilità da parte dei pazienti per i relativamente lunghi tempi di scansione e l'eventuale claustrofobia.
Qualità globale delle prove La qualità delle prove è stata considerata BASSA , come effetto di un <i>downgrade</i> per <i>selection bias</i> (studi non randomizzati) e <i>detection bias</i> , in quanto lo standard di riferimento negli studi valutati (6-7) si basava su "hard criteria" in un numero molto limitato di pazienti.
COI: nessun conflitto dichiarato

Bibliografia

1. Mohler J, Bahnson RR, Boston B, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer. J Natl Compr Canc Netw. 2010; 8:162-200.
2. Kuwert T, Schillaci O. SPECT/CT: yesterday, today, tomorrow. Clin Transl Imaging. 2004; 2:443-4.
3. Hofman MS, Lawrentschuk N, Francis RJ, et al.; proPSMA Study Group Collaborators. Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multicentre study. Lancet. 2020; 395:1208-16.
4. Sprute K, Kramer V, Koerber SA, et al. Diagnostic accuracy of 18F-PSMA-1007 PET/CT imaging for lymph node staging of prostate carcinoma in primary and biochemical recurrence. J Nucl Med. 2021; 62:208-13.
5. Kim SJ, Lee SW. Diagnostic accuracy of ¹⁸F flucholine PET/CT for preoperative lymph node staging in newly diagnosed prostate cancer patients; a systematic review and meta-analysis. Br J Radiol. 2019; 92:20190193.
6. Shen G, Deng H, Hu S, et al. Comparison of choline-PET/CT, MRI, SPECT, and bone scintigraphy in the diagnosis of bone metastases in patients with prostate cancer: a meta-analysis. Skeletal Radiol. 2014; 43(11):1503-13.
7. Anttinen M, Ettala O, Malaspina S, et al. A prospective comparison of 18F-prostate-specific membrane antigen-1007 positron emission tomography computed tomography, whole-body 1.5 T magnetic resonance imaging with diffusion-weighted imaging, and single-photon emission computed tomography/computed tomography with traditional imaging in primary distant metastasis staging of prostate cancer (PROSTAGE). Eur Urol Oncol. 2021; 4(4):635-44.

6.5 Ruolo della linfadenectomia di staging

La linfadenectomia pelvica rimane ad oggi la procedura più accurata per la stadiazione dei linfonodi regionali, eseguita consensualmente alla PR.

La linfadenectomia standard comprende la sola fossa otturatoria (unica sede di metastatizzazione in circa il 50% dei casi [1]), mentre quella estesa include gli iliaci esterni e gli iliaci interni; quest'ultima presenta un incremento del detection rate a livello linfonodale significativamente superiore e potrebbe migliorare la sopravvivenza libera da malattia in alcuni sottogruppi di pazienti (2-4). Il migliore template della linfadenectomia per il carcinoma della prostata è tuttavia ancora controverso e, benché sia unanimemente 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 (5-6). Estendere i limiti della linfadenectomia comporta però un incremento dei tempi operatori, delle perdite ematiche e del tasso di complicanze postoperatorie (linfocele, linfedema, febbre, infezioni) a fronte di un non sicuro effetto terapeutico in tutti i pazienti. Da qui i tentativi (attualmente sperimentali) di esplorare, anche nel carcinoma della prostata, la rimozione primaria del linfonodo sentinella (7-10).

Di recente sono stati pubblicati 2 studi randomizzati monocentrici che paragonano la sopravvivenza libera da ripresa biochimica dopo PR associata a linfadenectomia estesa vs limitata (11-12). In entrambi gli studi non si

è dimostrata una differenza statisticamente significativa nell'endpoint primario fra i 2 gruppi di pazienti. Entrambi gli studi presentano comunque dei limiti (follow-up inferiore a 5 anni, eterogeneità chirurgica), soprattutto per quanto concerne l'assenza di un braccio di controllo senza linfoadenectomia.

Nella pratica comune la linfoadenectomia 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. Inoltre, si tratta di una procedura non scevra da possibili complicanze postoperatorie 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 (13).

Bibliografia

1. 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):506-14.
2. 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.
3. Joslyn SA, Konety BR. Impact of extent of lymphadenectomy on survival after radical prostatectomy for prostate cancer. *Urology.* 2006; 68(1):121-5.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Winter A, Engels S, Wawroschek F. Sentinel lymph node surgery in prostate cancer using magnetic particles. *Curr Opin Urol.* 2018; 28(2):184-90.
10. Van der Poel HG, Wit EM, Acar C, 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):204-11.
11. 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; 4(4):532-9.
12. 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; 79(5):595-604.
13. 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; 61:480.

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 descritta (1-3). 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 diverse (1-3). Per migliorare la predittività per lo stadio di malattia, il PSA è stato integrato in algoritmi che includono altri fattori di rischio noti (ad es. stadio clinico, Gleason score) e permettono l'elaborazione di nomogrammi di rischio. Complessivamente, sono stati pubblicati più di 30 tipi diversi di algoritmi 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 combinate (4). 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 sviluppato (4).**

Dalla consultazione delle diverse Linee guida (5-12) si possono trarre le seguenti conclusioni relativamente all'uso del PSA relativamente alla stadiazione:

- 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 all'1%;
- il PSA può essere usato, in associazione con altri parametri, per stratificare il rischio di ricaduta e 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.

Bibliografia

1. Oesterling JE, Martin SK, Bergstralh EJ, et al. The use of prostate-specific antigen in staging patients with newly diagnosed prostate cancer. *JAMA*. 1993; 269(1):57-60.
2. Huncharek M, Muscat J. Serum prostate-specific antigen as a predictor of radiographic staging studies in newly diagnosed prostate cancer. *Cancer Invest*. 1995; 13(1):31-5.
3. Wolff JM, Bares R, Jung PK, et al. Prostate-specific antigen as a marker of bone metastasis in patients with prostate cancer. *Urol Int*. 1996; 56(3):169-73.
4. Shariat SF, Kattan MW, Vickers AJ, et al. Critical review of prostate cancer predictive tools. *Future oncology* (London, England). 2009; 5(10):1555-84.
5. Gion M, Trevisiol C, Rainato G, et al. Marcatori circolanti in oncologia: guida all'uso clinico appropriato. I quaderni di monitor. Roma: AGENAS, 2016.
6. Mottet N, Cornford P, van den Bergh RCN, et al. EAU guideline on Prostate cancer. EAU Guidelines Office: Arnhem, The Netherlands, 2021. Available from: <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>
7. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical practice guidelines in oncology. Prostate cancer, version 2.2020. Fort Washington, PA, USA: National Comprehensive Cancer Network, 2021. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx/
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, 2013.
9. National Collaborating Centre for Cancer. Prostate cancer: diagnosis and treatment. London, UK: National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2014. Available from: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg175>.
10. Alberta Provincial Genitourinary Tumour Team. Prostate cancer. Edmonton (Alberta): Cancer Control Alberta, 2015. Available from: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-gu004-prostate.pdf>
11. Parker C, Gillessen S, Heidenreich A, et al. 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; 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. 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, delle aspettative e dei desideri del paziente e della sua speranza di vita, nonché della presenza di comorbidità che possono essere associate ad un rischio di morte superiore a quello intrinseco alla stessa neoplasia prostatica. Una porzione non trascurabile (circa il 40%) dei pazienti cui viene diagnosticata una neoplasia prostatica è infatti destinata a morire “con” e non “per” il proprio tumore e questo deve essere sempre tenuto in considerazione nella personalizzazione del trattamento.

Sia in caso di malattia localizzata, sia in presenza di malattia avanzata 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 il territorio 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.

7.2 Terapia della malattia localizzata

7.2.1 Premesse

La scelta terapeutica oggi si fonda su vari parametri inerenti alla malattia, quali il PSA alla diagnosi, il Gleason score biotico (Grade Group secondo ISUP 2014), il numero dei prelievi biotici positivi sul totale di quelli campionati, che definiscono classi prognostiche omogenee. In quest'ottica, si preferisce pertanto fare riferimento a differenti categorie di rischio (molto basso – basso – intermedio – alto – molto alto), in base alle sovracitate caratteristiche.

Nella tabella 7.1 sono rappresentate le classi di rischio (NCCN-USA-D'Amico) attualmente utilizzate per selezionare le varie opzioni terapeutiche.

Tabella 7.1

Classi di rischio	Caratteristiche		
Molto basso	Tutte le seguenti caratteristiche: • T1c • Gruppo di grado 1 • PSA <10 ng/ml • <3 frustoli biotipici positivi con ≤50% di neoplasia in ogni frustolo • PSA density <0,15 ng/ml/g		
Basso	Tutte le seguenti caratteristiche (e assenza dei criteri per definire la classe di rischio “molto basso”): • T1-T2a • Gruppo di grado 1 • PSA <10 ng/ml		
Intermedio	Tutte le seguenti caratteristiche: • nessuna caratteristica della classe di rischio “alto” • nessuna caratteristica della classe di rischio “molto alto” • uno o più fattori di rischio intermedio (IRF): - T2b-T2c - Gruppo di grado 2 o 3 - PSA 10-20 ng/ml	Intermedio favorevole	Tutte le seguenti caratteristiche: • 1 IRF • Gruppo di grado 1 o 2 • <50% frustoli biotipici positivi
		Intermedio sfavorevole	Una o più delle seguenti caratteristiche: • 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”: • T3a • Gruppo di grado 4 • Gruppo di grado 5 • PSA >20 ng/ml		
Molto alto	Almeno una delle seguenti caratteristiche: • 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 Gli approcci di sorveglianza: vigile attesa (“watchful waiting”) e sorveglianza attiva (“active surveillance”)

Già si è fatto riferimento in precedenza all’incremento nell’incidenza del carcinoma della prostata registrato nell’ultimo ventennio nei Paesi occidentali, soprattutto in termini di malattie clinicamente non significative (Non Significant Prostate Cancer, NSPCa), con una sostanziale stabilità della mortalità. Vi sono due possibili

approcci nei confronti del NSPCa: la vigile attesa (*watchful waiting*, WW) e la sorveglianza attiva (*active surveillance*, AS) (vedi tabella 7.2), sebbene siano concettualmente molto diverse tra loro, sia per quanto riguarda le finalità che le modalità di esecuzione. Nel caso della WW, l'obiettivo è quello di evitare il trattamento attivo, mentre nella AS è quello effettuarlo se e quando si renda necessario. La finalità del trattamento della AS 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”.

Tabella 7.2

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

7.2.2.1 Vigile attesa (*watchful waiting*)

Esperienze degli anni '90 con il WW hanno dimostrato sopravvivenze a 5 e 10 anni pari al 98% e 90% rispettivamente, con una chiara differenza a favore delle forme a maggior grado di differenziazione (2-4).

Gli studi di tipo prospettico, randomizzato, di confronto fra prostatectomia radicale (PR) e WW nella gestione della malattia localizzata, di cui oggi abbiamo a disposizione risultati maturi con un lungo follow-up, sono 2: lo studio scandinavo SPCG-4 e il trial americano PIVOT (5-8). I risultati di questi 2 studi non sono perfettamente coincidenti; per quanto analoghi nel disegno e nella numerosità, i 2 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 2 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). Nel 2020 è stata pubblicata una revisione della Cochrane nella quale erano inclusi i 2 studi sovraccitati e il trial VACURG (Veteran's Administration Cooperative Urological Research Group): quest'ultimo condotto in era pre-PSA (9). Gli autori hanno riscontrato che, dal confronto tra PR e WW, la prima aveva ridotto il tempo al decesso, indipendentemente dalla causa per tumore della prostata, e il tempo alla metastatizzazione ad un follow-up di 29 anni (10).

Dunque, la PR 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 WW 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; 72(3):455-60.
2. Albertsen PC, Fryback DG, Storer BE, 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.* 1997; 349(9056):906-10.
5. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Garmo H, et al. Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med.* 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. *N Engl J Med.* 2018; 379:2319-29.
7. Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, et al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med.* 2012; 367(3):203-13.
8. Wilt TJ, Jones KM, Barry MJ, et al. Follow-up of prostatectomy versus observation for early prostate cancer. *N Engl J Med.* 2017; 377(2):132-42.
9. Byar DP, Corle DK. VACURG randomised trial of radical prostatectomy for stages I and II prostatic cancer. Veterans Administration Cooperative Urological Research Group. *Urology.* 1981; 17(4 Suppl):7-11.
10. Vernooij RW, Lancee M, Cleves A, et al. Radical prostatectomy versus deferred treatment for localised prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020; 6:CD006590.

7.2.2.2 Sorveglianza attiva (active surveillance)

La AS 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 2. 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?

Non esistono trial clinici randomizzati inerenti ai criteri di selezione dei pazienti da candidare ad AS. Lo studio multicentrico DETECTIVE, condotto a livello europeo e pubblicato nel 2019, ha indagato diversi aspetti della AS, analizzandone vari protocolli. I criteri di inclusione e di esclusione riportati dai diversi protocolli sono descritti nella tabella 7.3, così come sono stati riportati gli aspetti oggetto di controversia nei vari studi (1-2).

Tabella 7.3

Criteri di inclusione condivisi	Criteri di inclusione oggetto di controversia		Criteri di esclusione condivisi
- ISUP grado 1 - cT1c/cT2a - PSA <10 ng/ml - PSA-D <0-15 ml/cc - Biopsia eseguita in modo sistematico	Biopsia	Risonanza magnetica	- Elevata PSA-D >2 frustoli coinvolti - Etnia afro-americana
	- Numero massimo dei prelievi biotipici eseguiti in campionamento sistematico - Massima percentuale del frustolo coinvolta da neoplasia	Criteri di definizione di malattia estesa, soprattutto se il prelievo target è positivo per solo ISUP grado 1	

Gli schemi di follow-up prevedono:

- ER seriata (almeno a cadenza semestrale);
- PSA a cadenza semestrale;
- RM ripetute (non in tutti i protocolli);
- biopsie ripetute includenti sia eventuali lesioni indice che il campionamento sistematico. La cadenza delle biopsie è stata oggetto di discussione nell'arco di 10 anni di follow-up; gli studi concordano su un totale di 3 campionamenti biotipici, in diversa sequenza temporale (primo, secondo e settimo anno vs una biopsia ogni circa 3 anni) (3-5).

Eventuali variazioni rispetto allo schema stabilito di AS potranno essere valutate sulla base di più parametri quali variazioni del PSA e/o della RM, unitamente ad esito di nuova biopsia (1, 6-7).

Superati i 10 anni di follow-up i pazienti possono rimanere in AS se l'aspettativa di vita è uguale o superiore a 10 anni e se la malattia rimane indolente. In caso di comparsa nel tempo di significative comorbidità, la

strategia può virare sul WW (1). Diversi studi hanno analizzato la AS nel caso della malattia organo-confinata e i risultati sono stati riportati in una review (8). Più recentemente è stata pubblicata la casistica prospettica più ampia (9). Nella tabella 7.4 sono riassunti i risultati degli studi più significativi.

Tabella 7.4

Studi	N. pazienti	Follow-up mediano	Sopravvivenza a 10 anni (%)	Sopravvivenza cancro-specifica a 10 anni (%)	PT3 alla PR
Carter et al. 2007 (10)	407	41	98	100	10/49 (20%)
Roemeling et al. 2007 (11)	278	41	89	100	-
Van As et al. 2008 (12)	326	22	98	100	8/18 (55%)
Soloway et al. 2010 (13)	99	45	100	100	0/2
Adamy et al. 2011 (14)	533-1000	48	90	99	4/24 (17%)
Godtman et al. 2013 (15)	439	72	81	99,5	-
Klotz et al. 2015 (16)	993	77	85	98,1	-
Tosoian et al. 2020 (17)	1818	60	93	99,9	-
Carlsson et al. 2020 (18)	2664	52	94	100	-
TOTALE	7557-8024	50,8	92	99,6	-

La sopravvivenza complessiva e quella cancro-specifica dei pazienti in AS sono molto buone, tuttavia più di un terzo dei pazienti è stato riclassificato durante il follow-up e la maggior parte di essi è stata poi sottoposta ad un trattamento attivo a causa di un upgrade della malattia, di un aumento dello stadio, di un'ulteriore estensione/progressione o sulla base delle preferenze del paziente. Gli studi presentano delle differenze rispetto a pazienti, schemi di follow-up e approcci biotici (vedi tabella 7.5) (19).

Tabella 7.5

Pazienti	Schemi di follow-up	Approcci biotici
- Selezione - Candidabilità dei pazienti	- Uso dei derivati del PSA - Frequenza e tipologia di imaging - Frequenza delle visite specialistiche	- Tipologia e frequenza delle biopsie - Modalità di esecuzione (transrettale/transperineale; target/sistematica)

L'unico studio di confronto che ha incluso una strategia di monitoraggio è lo studio ProtecT, pubblicato da Hamdy et al. nel 2016 (20). Lo studio ha incluso 1643 pazienti randomizzati in 3 bracci, 2 di trattamento definitivo con radioterapia o prostatectomia radicale e 1 di monitoraggio attivo. I criteri di inclusione erano un'età compresa tra i 50 e i 69 anni ed una diagnosi di cancro prostatico localizzato a seguito di riscontro di PSA sovra-norma; l'endpoint primario era la mortalità cancro-specifica, endpoint secondari erano 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-biottico mediano 4,6 ng/ml, Gleason score 6 nel 77% dei casi, Gleason score 7 nel 21% e Gleason ≥ 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 frazioni, 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 3 bracci di trattamento, né per mortalità per ogni causa né per mortalità cancro-specifica (98,8%; IC95% 97,4-99,5) nel gruppo di monitoraggio attivo; 99% (IC95% 97,2-99,6) nel gruppo di pazienti trattati con prostatectomia radicale e 99,6% (IC95% 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). Nel 2023 è stato pubblicato l'aggiornamento del follow-up a 15 anni che conferma la bassa mortalità cancro-specifica nei pazienti a basso rischio e nessuna differenza in termini di morte o progressione a distanza nei 2 gruppi di trattamento attivo (prostatectomia o radioterapia) (21). È importante sottolineare comunque che, 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. Inoltre, non tutti i pazienti hanno ricevuto un trattamento differito con finalità radicali in caso di riclassificazione di malattia.

Infine, per quanto concerne gli aspetti psicologici dei pazienti in sorveglianza attiva, nel 2015 è stata pubblicata da parte di Carter et al. una revisione sistematica focalizzata sulla morbidità psicologica e sulla qualità della vita durante 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 (23).

Nel 2015 Venderbos et al. 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 Research International: Active Surveillance) entro 6 mesi dalla diagnosi. 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 (24).

Nel 2017 è stato pubblicato lo studio prospettico di Banerji et al., 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. Al basale entrambi i gruppi presentavano una HRQOL comparabile. Gli autori concludono che la sorveglianza attiva può essere un mezzo per preservare la HRQOL dopo la diagnosi di carcinoma della prostata (25).

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 comprese fra il 97,5% e il 100% a 10 anni, non differenti da quelle osservate 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%).

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 (21-22) (*vedi Appendice I*) è aderente al presente quesito clinico, in quanto 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 *moderata* (causa la citata *indirectness* nelle modalità di effettuazione del monitoraggio attivo) attribuita allo studio ProtecT riguardo all'outcome *critico* sopravvivenza causa-specifica.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
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: nessun conflitto dichiarato		

Bibliografia

1. Lam TBL, MacLennan S, Willemse PPM, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG prostate cancer guideline panel consensus statements for deferred treatment with curative intent for localised prostate cancer from an international collaborative study (DETECTIVE Study). Eur Urol. 2019; 76:790.
2. Moreira DM, Fleshner NE, Freedland SJ. Baseline perineural invasion is associated with shorter time to progression in men with prostate cancer undergoing active surveillance: results from the REDEEM Study. J Urol. 2015; 194:1258.

3. Willemse PPM, Davis NF, Grivas N, et al. Systematic review of active surveillance for clinically localised prostate cancer to develop recommendations regarding inclusion of intermediate-risk disease, biopsy characteristics at inclusion and monitoring, and surveillance repeat biopsy strategy. *Eur Urol.* 2022; 81:337.
4. Chu CE, Cowan JE, Fasulo V, et al. The clinical significance of multiple negative surveillance prostate biopsies for men on active surveillance-does cancer vanish or simply hide? *J Urol.* 2021; 205:109.
5. O'Connor LP, Wang AZ, Yerram NK, et al. Changes in magnetic resonance imaging using the prostate cancer radiologic estimation of change in sequential evaluation criteria to detect prostate cancer progression for men on active surveillance. *Eur Urol Oncol.* 2021; 4:227.
6. Ross AE, Loeb S, Landis P, et al. Prostate-specific antigen kinetics during follow-up are an unreliable trigger for intervention in a prostate cancer surveillance program. *J Clin Oncol.* 2010; 28:2810.
7. Thomsen FB, Brasso K, Berg KD, et al. Association between PSA kinetics and cancer-specific mortality in patients with localised prostate cancer: analysis of the placebo arm of the SPCG-6 study. *Ann Oncol.* 2016; 27:460.
8. Thomsen FB, Brasso K, Klotz LH, et al. Active surveillance for clinically localized prostate cancer. A systematic review. *J Surg Oncol.* 2014; 109:830.
9. Tosoian JJ, Mamawala M, Epstein JI, et al. Intermediate and longer-term outcomes from a prospective active-surveillance program for favorable-risk prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2015; 33:3379.
10. Carter HB, Kettermann A, Warlick C, et al. Expectant management of prostate cancer with curative intent: an update of the Johns Hopkins experience. *J Urol.* 2007; 178:2359.
11. Roemeling S, Roobol MJ, De Vries SH, et al. Active surveillance for prostate cancers detected in three subsequent rounds of a screening trial: characteristics, PSA doubling times, and outcome. *Eur Urol.* 2007; 51:1244.
12. Van As NJ, Norman AR, Thomas K, et al. Predicting the probability of deferred radical treatment for localised prostate cancer managed by active surveillance. *Eur Urol.* 2008; 54:1297.
13. Soloway MS, Soloway CT, Eldefrawy A, et al. Careful selection and close monitoring of low-risk prostate cancer patients on active surveillance minimizes the need for treatment. *Eur Urol.* 2010; 58:831.
14. Adamy A, Yee DS, Matsushita K, et al. Role of prostate specific antigen and immediate confirmatory biopsy in predicting progression during active surveillance for low risk prostate cancer. *J Urol.* 2011; 185:477.
15. Godtman RA, Holmberg E, Khatami A, et al. Outcome following active surveillance of men with screen-detected prostate cancer. Results from the Göteborg randomised population-based prostate cancer screening trial. *Eur Urol.* 2013; 63:101.
16. Klotz L, Vesprini D, Sethukavalan P, et al. Long-term follow-up of a large active surveillance cohort of patients with prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2015; 33(3):272-7.
17. Tosoian JJ, Mamawala M, Epstein JI, et al. Active surveillance of Grade Group 1 prostate cancer: long-term outcomes from a large prospective cohort. *Eur Urol.* 2020; 77:675.
18. Carlsson S, Benfante N, Alvim R, et al. Long-term outcomes of active surveillance for prostate cancer: the Memorial Sloan Kettering Cancer Center experience. *J Urol.* 2020; 203:1122.
19. Bruinsma SM, Roobol MJ, Carroll PR, et al. Expert consensus document: semantics in active surveillance for men with localized prostate cancer. Results of a modified Delphi consensus procedure. *Nat Rev Urol.* 2017; 14:312.
20. 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; 375:1415.
21. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, et al. Fifteen-year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for prostate cancer. *N Engl J Med.* 2023; 388(17):1547-58.
22. Neal DE, Metcalfe C, Donovan JL, et al. 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; 77(3):320-30.
23. 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 Treat Rev.* 2015; 41(1):46-60.
24. Venderbos LDF, Van Den Bergh RCN, Roobol MJ, et al. A longitudinal study on the impact of active surveillance for prostate cancer on anxiety and distress levels. *Psycho-Oncology.* 2015; 24(33):48-54.
25. Banerji JS, Hurwitz LM, 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. *Urol Oncol.* 2017; 35(5):234-42.

7.2.3 Trattamenti locali con fini di radicalità

7.2.3.1 Chirurgia

7.2.3.1.1 Tecniche chirurgiche

La prostatectomia radicale (PR) prevede l'asportazione della prostata, delle vescichette seminali e la successiva esecuzione di un'anastomosi vescico-uretrale. La PR può essere completata dalla linfadenectomia pelvica bilaterale. L'obiettivo oncologico primario della PR è la completa eradicazione della neoplasia prostatica con la massima preservazione possibile delle strutture anatomiche circostanti deputate soprattutto alla continenza urinaria e alla funzione erettile. La PR può essere realizzata a cielo aperto per via retropubica o perineale e per via laparoscopica tradizionale o robot-assistita.

Tra le tecniche chirurgiche disponibili nessuna ha evidenziato, rispetto alle altre, vantaggi in termini di risultati oncologici a breve, medio e lungo termine (1-2). La PR robot-assistita si è dimostrata superiore alla PR laparoscopica in termini di recupero della continenza urinaria e della potenza erettile (3-4). Sebbene alcune metanalisi di studi comparativi non randomizzati abbiano dimostrato migliori risultati in termini di recupero della continenza urinaria e della potenza erettile nei pazienti sottoposti a chirurgia robotica rispetto a quelli sottoposti a chirurgia open (5-6), l'unico studio randomizzato disponibile non ha documentato differenze dopo 12 e 24 mesi dall'intervento (7-8). La qualità non elevata degli studi comparativi disponibili non consente di dimostrare in maniera incontrovertibile la superiorità di un approccio rispetto all'altro in termini di risultati funzionali. Maggiori evidenze supportano il vantaggio delle tecniche laparoscopiche tradizionali e robot-assistite rispetto alla chirurgia open in termini di minori perdite ematiche, minore rischio di trasfusioni e complicanze postoperatorie, assicurando una significativa riduzione della degenza ospedaliera ed un più rapido recupero delle attività quotidiane dei pazienti (7, 9). La notevole diffusione della tecnologia robotica ha comportato negli ultimi due decenni un notevole incremento del numero di PR eseguite con approccio robot-assistito, limitando l'impiego della PR laparoscopica o a cielo aperto soprattutto nei centri che non dispongono della tecnologia robotica. Tuttavia, dati della letteratura sottolineano che i risultati oncologici e funzionali della PR sono significativamente influenzati dall'esperienza del chirurgo e dal volume di attività dell'ospedale

indipendentemente dall'approccio open, laparoscopico o robotico impiegato (10-13). Non sono disponibili al momento evidenze adeguate che consentano di identificare specifici limiti di volumi di attività.

Bibliografia

1. 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; 62(3):382-404.
2. 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; 9:CD009625.
3. Allan C, Ilic D. Laparoscopic versus robotic-assisted radical prostatectomy for the treatment of localised prostate cancer: a systematic review. *Urol Inter.* 2016; 96(4):373-8.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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; 19(8):1051-60.
8. 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; 388(10049):1057-66.
9. Novara G, Ficarra V, Rosen RC, et al. Systematic review and meta-analysis of perioperative outcomes and complications after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2012; 62(3):431-52.
10. 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.
11. 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; 2(2):172-9.
12. Begg CB, Riedel ER, Bach PB, et al. Variations in morbidity after radical prostatectomy. *N Engl J Med.* 2002; 346:1138.
13. Gershman B, Meier SH, Jeffery MM, et al. Redefining and contextualizing the hospital volume-outcome relationship for robot-assisted radical prostatectomy: implications for centralization of care. *J Urol.* 2017; 198:92.

7.2.3.1.2 Complicanze e sequele

Negli ultimi decenni si è assistito ad una notevole riduzione delle complicanze osservate dopo PR. Il tasso di mortalità perioperatoria è attualmente inferiore allo 0,5%, con percentuali inferiori allo 0,1% nei pazienti sottoposti a chirurgia robot-assistita (1-3). La percentuale di complicanze globali riportate in letteratura nelle serie più recenti varia globalmente tra il 3 e il 26% (3-5). Tuttavia, la percentuale di complicanze maggiori varia tra lo 0% e il 7% dei casi (4). In dettaglio, le perdite ematiche medie sono pari a circa 150 ml (range 60-500) con percentuali di trasfusione comprese tra lo 0% e il 5% (3-5). Le perforazioni del retto sono rare e sono globalmente presenti in circa lo 0,5% dei casi, con tassi di incidenza dello 0,08% nelle serie di PR robot-assistite (6). Le lesioni ureterali si riscontrano in percentuale variabile dallo 0,1% all'1% dei casi (5, 7).

Trombosi venose profonde o quadri di embolia polmonare sono stati riportati in percentuale variabile tra lo 0,2% e l'8% dei casi con percentuali inferiori all'1% dei casi in pazienti sottoposti a PR robot-assistita (4, 8). La linforrea e la presenza di linfoceli sono complicanze legate all'esecuzione e all'estensione della linfoadenectomia pelvica. L'incidenza di tali complicanze si è notevolmente ridotta con l'impiego di approcci laparoscopici o robotici ad un range compreso tra l'1% e il 29% dei casi (4). Tra le complicanze postoperatorie tardive, la stenosi dell'anastomosi vescico-uretrale viene riportata nelle serie moderne in percentuale variabile tra l'1% e il 5% dei casi, con percentuali inferiori nei pazienti sottoposti a PR robot-assistita (3).

La percentuale di continenza urinaria rilevata dopo 12 mesi dall'intervento mediante il criterio di non utilizzo di sistemi di protezione (pannolini) o di uso di pannolini di sicurezza è compresa tra l'89% ed il 100% per la PR robot-assistita e tra l'80% ed il 97% per la PR a cielo aperto (9).

Il recupero della potenza erettile a 12 mesi dall'esecuzione della PR è estremamente variabile, con percentuali comprese tra il 10% e il 75% dei casi (2). Nei pazienti sottoposti a chirurgia nerve-sparing con approccio robotico le percentuali di recupero della potenza erettile a 12 e 24 mesi dall'intervento variano rispettivamente tra il 54% e il 90% e tra il 63% e il 94% (10). L'età dei pazienti, la funzione erettile preoperatoria, la presenza di comorbidità soprattutto di interesse vascolare, l'estensione della nerve-sparing e l'esperienza del chirurgo sono i fattori che giocano un ruolo fondamentale nel condizionare il recupero della potenza erettile dopo PR. In sintesi, la PR dovrebbe essere eseguita preferibilmente in centri ad alti volumi di attività e da chirurghi esperti che utilizzano l'approccio preferito con cui sono in grado di garantire i migliori risultati oncologici e funzionali.

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. Ball MW, Harris KT, Schwen ZR, et al. Pathological analysis of the prostatic anterior fat pad at radical prostatectomy: insights from a prospective series. *BJU Int*. 2017; 119:444.
4. Novara G, Ficarra V, Rosen RC, et al. Systematic review and meta-analysis of perioperative outcomes and complications after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol*. 2012; 62(3):431-52.
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. Romito I, Giannarini G, Rossanese M, et al. Incidence of rectal injury after radical prostatectomy: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol Open Science*. 2023; 52:85-99.

7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. Ficarra V, Novara G, Ahlering T, et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting potency rates after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2012; 62(3):418-30.

7.2.3.1.3 Indicazioni

La PR è indicata con intenti curativi nei pazienti con malattia clinicamente confinata alla prostata (T1-T2) e nel contesto di un trattamento multimodale nei pazienti con malattia non metastatica ad elevato rischio o localmente avanzata. Non vi sono al momento evidenze che la PR possa trovare indicazione nei pazienti oligometastatici al di fuori di eventuali trial clinici. La PR può essere indicata nei pazienti che presentino un'aspettativa di vita superiore ai 10 anni. La definizione dell'aspettativa di vita nei pazienti più anziani e con eventuale presenza di comorbidità può avvalersi di una valutazione onco-geriatrica (1-5). La PR è stata associata ad una sopravvivenza cancro-specifica pari all'80,4% ad un follow-up di 23 anni in una popolazione trattata in epoca pre-PSA (6). In pazienti sottoposti a PR in seguito a screening opportunistico la sopravvivenza cancro-specifica a 20 anni è risultata pari al 96% nei pazienti a basso rischio e al 91% in quelli a rischio intermedio (6). In una popolazione sottoposta a screening, la sopravvivenza cancro-specifica a 15 anni dall'intervento è risultata pari al 97% dei casi (7).

In una popolazione di pazienti trattata in epoca pre-PSA, la PR garantisce un vantaggio in termini di sopravvivenza, di riduzione del rischio di progressione locale e di diffusione a distanza rispetto al *watchful waiting*. Tale vantaggio è stato riscontrato soprattutto nei pazienti con età <65 anni e con malattia a rischio intermedio (6, 8). Nello studio randomizzato ProtecT, già descritto in precedenza, eseguito su pazienti sottoposti a screening con PSA e prevalentemente a basso rischio, la PR non ha dimostrato un vantaggio significativo rispetto all'*active surveillance* in termini di mortalità cancro-specifica ad un follow-up di 15 anni. Un vantaggio significativo a favore della PR è stato dimostrato solo considerando endpoint secondari quali la progressione clinica di malattia, la comparsa di metastasi a distanza e la necessità di terapia androgeno-soppressiva (7). Tuttavia, ad un follow-up di 15 anni il 61% dei pazienti randomizzati nel braccio *active surveillance* aveva ricevuto un trattamento differito con intenti curativi (7). L'analisi dei dati relativi alla

combinazione del reale trattamento eseguito dai pazienti randomizzati nel ProtecT trial con quelli registrati nei pazienti non inclusi nel trial, in quanto non avevano accettato la randomizzazione, evidenzia un vantaggio significativo della PR nei confronti dell'*active surveillance* anche in termini di mortalità cancro-specifica (9). I dati del ProtecT trial sono applicabili principalmente alla categoria di pazienti con malattia a basso rischio ed in misura minore a quelli a rischio intermedio che corrispondono complessivamente al 24% dei pazienti randomizzati. Nello studio sono stati randomizzati anche pazienti ad alto rischio secondo la classificazione di D'Amico et al., ma essendo una piccola quota di pazienti (9,6%) non è pratica clinica proporre la strategia di sorveglianza a questo setting di pazienti. Lo stesso studio ha evidenziato come non vi siano ad un follow-up di 15 anni differenze significative in termini di risultati oncologici tra la PR e la radioterapia, che costituiva un terzo braccio di trattamento (7).

A differenza della radioterapia, la PR consente di definire lo stadio patologico di malattia e quindi di poter pianificare in maniera più precisa e personalizzata l'esecuzione di eventuali trattamenti adiuvanti. Inoltre, l'interpretazione del PSA nel follow-up dei pazienti sottoposti a PR risulta semplificata rispetto alla radioterapia in quanto, in assenza di persistenza di malattia, sono attesi valori indosabili di PSA totale. La scelta tra PR e radioterapia nel trattamento primario delle neoplasie a rischio basso o intermedio deve tenere conto delle possibili sequele legate ai 2 trattamenti soprattutto riguardanti l'incontinenza urinaria, la disfunzione erettile, i disturbi minzionali a carico della fase di riempimento e svuotamento vescicale nonché le problematiche legate all'apparato intestinale (10).

Mancano studi che confrontino i risultati di PR e radioterapia adiuvante con quelli ottenuti con radioterapia ed eventuale successiva prostatectomia di salvataggio.

Il trattamento ottimale della malattia ad alto rischio o localmente avanzata è ancora oggi dibattuto in quanto non sono disponibili studi randomizzati che confrontino la PR eventualmente associata a radioterapia e/o terapia androgeno-soppressiva vs radioterapia esterna associata a terapia ormonale (11-14). Lo studio randomizzato SPCG-15 che confronta la PR $\pm$ terapia adiuvante con la radioterapia esterna associata a terapia ormonale è attualmente ancora in fase di svolgimento e i risultati non sono ancora disponibili (15). Alcune metanalisi hanno cercato di riassumere i dati disponibili provenienti da studi di comparazione di bassa qualità, retrospettivi e soprattutto gravati da importanti bias di selezione dei pazienti (pazienti più anziani, con malattia

più avanzata e con maggiori comorbidità nel gruppo di radioterapia) (16-17). Con i suddetti limiti, nei pazienti ad alto rischio la PR sembrerebbe associata ad una migliore sopravvivenza causa-specifica e globale rispetto alla radioterapia associata alla terapia androgeno-soppressiva. Tuttavia, la combinazione di radioterapia esterna e brachiterapia garantirebbe migliori risultati rispetto alla PR in termini di sopravvivenza cancro-specifica (17). I dati della precedente metanalisi, che includeva studi pubblicati fino al 2019, sono stati avvalorati da un recente studio di popolazione condotto sui dati del SEER registry. Lo studio ha dimostrato nei pazienti ad elevato rischio secondo i criteri NCCN una mortalità cancro-specifica a 5 anni del 2,3% dopo PR e del 4,1% dopo radioterapia (18). È importante sottolineare come un numero significativo di pazienti sottoposti a PR in prima istanza sia successivamente sottoposto a radioterapia adiuvante e/o terapia androgeno-soppressiva nel contesto di quello che comunque pare essere più ragionevolmente un trattamento di tipo multimodale. Allo stesso tempo, una percentuale non trascurabile di pazienti sottoposti a PR evidenzia un *downstaging* (26-31%) e/o un *downgrading* che li ricollocano in uno stadio di malattia curabile con la sola chirurgia (19-22).

Considerazioni analoghe possono essere fatte per il trattamento del carcinoma prostatico localmente avanzato ove viene considerata la possibilità di eseguire una PR nel contesto di una strategia di terapia multimodale che venga definita nell'ambito dei team multidisciplinari. In questa categoria di pazienti la PR può comunque offrire elevate possibilità di controllo locale di malattia, evitando le sequele determinate dalla progressione locale di malattia. Soprattutto pazienti con importanti sintomi minzionali di tipo ostruttivo o portatori di catetere vescicale a dimora per ritenzione d'urina o con dilatazione della via escretrice da coinvolgimento degli ostii ureterali o con ripetuti episodi di macroematuria potrebbero, in casi selezionati, essere candidati ad un'eventuale chirurgia locale. La PR nei pazienti a rischio elevato o con malattia localmente avanzata prevede sempre l'esecuzione di una linfadenectomia pelvica estesa (19).

Poche evidenze e di bassa qualità giustificerebbero l'esecuzione di una PR e linfadenectomia pelvica nei pazienti con coinvolgimento clinico dei linfonodi locoregionali (23).

In sintesi, la PR può essere indicata come trattamento iniziale o come trattamento dilazionato nei pazienti con malattia a basso rischio e lunga aspettativa di vita in alternativa alla sorveglianza attiva ed eventualmente alla

radioterapia (esterna o brachiterapia). In questi pazienti non è necessaria l'esecuzione di una linfadenectomia pelvica in considerazione del trascurabile rischio di coinvolgimento linfonodale della malattia.

La PR è indicata nei pazienti con neoplasia della prostata a rischio intermedio e con aspettativa di vita superiore ai 10 anni (24-25). In questi casi, l'esecuzione della linfadenectomia pelvica può essere riservata solo a quei pazienti che presentino un rischio di coinvolgimento linfonodale superiore al 5%.

In caso di neoplasia a rischio elevato o con malattia localmente avanzata la PR è un'opzione terapeutica che può essere prospettata a pazienti selezionati, con un'adequata aspettativa di vita nel contesto di una strategia terapeutica di tipo multimodale che possa prendere in considerazione l'esecuzione successiva di trattamenti complementari come RT e ormonoterapia. In questi pazienti è sempre indicata l'esecuzione di una linfadenectomia 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. 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; 77(6):713-24.
7. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, et al. 15-year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for localized prostate cancer. *N Engl J Med*. 2023; 388:1547-58.
8. Bill-Axelson A, Holmberg L, Garmo H, et al. Radical prostatectomy or watchful waiting in prostate cancer. 29-year follow-up. *N Engl J Med*. 2018; 379(24):2319-29.
9. Neal DE, Metcalfe C, Donovan JL, et al. 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; 77(3):320-30.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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):313-20.

16. Wallis CJD, Saskin R, Choo R, et al. Surgery versus radiotherapy for clinically-localized prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol.* 2016; 70:21-30.
17. Greenberger BA, Zaorsky NG, Den RB, et al. Comparison of radical prostatectomy versus radiation and androgen deprivation therapy strategies as primary treatment for high-risk localized prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol Focus.* 2020; 6:404-18.
18. Chierigo F, Wenzel M, Würnschimmel C, et al. Survival after radical prostatectomy versus radiation therapy in high-risk and very high-risk prostate cancer. *J Urol.* 2022; 207:375-84.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. Mottet N, Cornford P, Van den Bergh RCN, et al. EAU – EANM – ESTRO – ESUR – SIOG Guidelines on prostate cancer. European Association of Urology 2023. Available from: www.uroweb.org
25. NCCN Guidelines Updates: Management of Prostate Cancer. Available from: www.nccn.org. 2023

7.2.3.2 Radioterapia

7.2.3.2.1 Generalità

La radioterapia (RT) a fasci esterni 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 malattia (1-2). I miglioramenti tecnologici nella diagnostica per immagini e nella pianificazione e nel *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 modulata (3) e di trattamenti guidati dalle immagini (IGRT) (4); questi progressi tecnologici hanno consentito in particolare l'implementazione di programmi di dose-escalation sulla prostata, migliorando così l'indice terapeutico.

Lo studio ProtecT (1-2), 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 e 15 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 anni (5-8). Ancora oggi, in alcuni centri, il trattamento radiante è tuttavia riservato ai pazienti più anziani, a quelli con comorbidità che controindichino una procedura chirurgica maggiore o a quelli che,

indipendentemente dall'età, vogliano 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. *N Engl J Med.* 2016; 375(15):1415-24.
2. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, et al. Fifteen-year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for prostate cancer. *N Engl J Med.* 2023; 388(17):1547-58.
3. Viani GA, Viana BS, Martin JE, et al. Intensity modulated radiotherapy reduces toxicity with similar biochemical control compared with 3-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer: a randomized clinical trial. *Cancer.* 2016; 122:2004-11.
4. Kupelian PA, Langen KM, Willoughby TR, et al. Image-guided radiotherapy for localized prostate cancer: treating a moving target. *Semin Radiat Oncol.* 2008; 18:58-66.
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. 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.
7. 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.
8. 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.

7.2.3.2.2 Radioterapia a intento radicale

7.2.3.2.2.1 Radioterapia a fasci esterni

La radioterapia a fasci esterni (External Beam Radiation Therapy, EBRT) con programmi di dose-escalation rappresenta un'alternativa terapeutica con finalità curative alla chirurgia in tutte le classi di rischio NCCN (1-8).

Per poter somministrare dosi elevate e risparmiare i tessuti sani circostanti la terapia radiante deve avvalersi delle nuove tecniche di *delivery*. I trattamenti modulati IMRT/VMAT (Intensity Modulated Radiotherapy, Volumetric Modulated Arc Therapy) e tomoterapia associati a tecniche di IGRT (Image Guided Radiation Therapy) sono attualmente lo standard nel trattamento del carcinoma della prostata localizzato (9).

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 Gy (10). Un “basso” valore del rapporto α/β del tessuto prostatico indica che un **ipofrazionamento**, cioè **la somministrazione della dose con poche frazioni singole ad alto dosaggio ma a parità di dose biologicamente efficace**, consente di eseguire un trattamento di uguale efficacia e tossicità ma con durata complessiva di terapia inferiore.

Il trattamento radiante ipofrazionato può essere eseguito con schedule di “ipofrazionamento moderato (H-RT)” della dose (frazione tra 2,4 e 3,4 Gy), che rappresenta il nuovo standard terapeutico. Numerosi studi e loro metanalisi (11-18) hanno messo a confronto gli schemi di ipofrazionamento moderato della dose con frazionamenti convenzionali confermandone la non inferiorità in termini di sopravvivenza libera da malattia, progressione biochimica (*biochemical failure*, BCF) e OS e l'isoequivalenza in termini di tossicità acuta e tardiva gastroenterica e genitourinaria. Non meno importanti sono i benefici per i pazienti (che devono accedere con minor frequenza nei reparti di radioterapia) e per l'organizzazione sanitaria, con una potenziale riduzione delle liste d'attesa.

Per i pazienti con neoplasie a rischio basso-intermedio (favorevole e sfavorevole) il trattamento può essere eseguito con schedule di “**ipofrazionamento spinto (SBRT – SABR)**” della dose (frazione >5 Gy).

I recenti dati dello studio scandinavo **HYPO-RT-PC** (19), studio randomizzato di fase III di non inferiorità di una schedula di ipofrazionamento estremo (42,7 Gy in 7 frazioni) rispetto ad una schedula convenzionale di RT (78 Gy in 39 frazioni) ha confermato ad un follow-up di 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** (20), studio randomizzato di fase III di non inferiorità di un frazionamento SBRT (36,25 Gy/5 frazioni) rispetto ad un frazionamento convenzionale o H-RT, confermano l'isoequivalenza fra i regimi di frazionamento.

Una recente metanalisi pubblicata da Jackson et al. nel 2019 (21) (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.

Nell'ipofrazionamento spinto si possono utilizzare dispositivi per migliorare l'accuratezza dei trattamenti come reperi fiduciali radio-opachi intraprostatici, transponder elettromagnetici intraprostatici o allocati nel catetere vescicale, imaging di alta definizione (RM a bordo o sistemi di intelligenza artificiale per metodiche di *adaptive radiotherapy online*) abbinati o meno a dispositivi di protezione come distanziatori rettali per ridurre il rischio di tossicità. L'utilizzo dell'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). Nei pazienti con malattia ad alto rischio la SBRT può essere proposta in casi selezionati (ad es. in caso di difficoltà logistiche, ecc.).

Il volume di interesse oncologico (VOI) varia in base alla classe di rischio andando dal trattamento della sola prostata $\pm$ le vescichette seminali nella malattia a rischio basso e intermedio, sino all'irradiazione dei linfonodi pelvici nella malattia ad alto rischio.

Rimane ancora controverso il ruolo dell'irradiazione elettiva sul drenaggio linfonodale pelvico. È in corso lo studio prospettico randomizzato **RTOG 0924** che confronta la radioterapia sulla sola prostata e vescichette seminali vs una radioterapia su prostata, vescichette seminali e drenaggio linfonodale pelvico in pazienti ad alto rischio e rischio intermedio sfavorevole.

Due studi randomizzati e controllati (**RTOG 9413** [22-23] e **GETUG-01** [24]) non hanno mostrato un beneficio della radioterapia elettiva pelvica rispetto alla radioterapia alla sola prostata. Recentemente i dati dello studio POP-RT (25) evidenziano un beneficio della radioterapia elettiva pelvica nei pazienti con un rischio di interessamento linfonodale secondo la formula di ROACH superiore al 35%.

In una recentissima review (26) gli autori sottolineano l'importanza della selezione dei pazienti con un ruolo sempre più centrale della stadiazione con PET/TC, di un template di trattamento sino a comprendere la biforcazione dell'aorta addominale ed una dose biologica di almeno 50 Gy.

Lo studio PIVOLAT (27), studio di fase II randomizzato, conferma ad un follow-up mediano di 37 mesi che con la moderna radioterapia, irradiando il drenaggio linfatico pelvico, la tossicità gastroenterica e genitourinaria tardiva non aumenta rispetto all'irradiazione della sola prostata.

Ad oggi, la radioterapia pelvica in regime di ipofrazionamento moderato (2-2,4 Gy/die) è ben tollerata e può essere somministrata senza aumentati rischi di tossicità (28-29), mentre un trattamento ultra-ipofrazionato, sebbene ampiamente studiato (30-33), è da eseguirsi all'interno di studi clinici.

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):246-53.
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, et al. 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, et al. 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. 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):1884-90.
12. 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):2943-9.
13. Lee WR, Dignam JJ, Amin MB, 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):2325-32.
14. 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.
15. 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):577-84.
16. 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):2647-58.
17. 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):1003-10.
18. 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):108-15.
19. 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):385-95.
20. 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.

21. 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):778-89.
22. 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; 66:647-53.
23. 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.
24. 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):759-69.
25. Murthy V, Maitre P, Kannan S, et al. Prostate-only versus whole-pelvic radiation therapy in high-risk and very high-risk prostate cancer (POP-RT): outcomes from phase III randomized controlled trial. *J Clin Oncol.* 2021; 39:1234-42.
26. De Meerleer G, Berghen C, Briganti A, et al. Elective nodal radiotherapy in prostate cancer. *Lancet Oncol.* 2021; 22(8):348-57.
27. 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):605-17.
28. Norkus D, Karklelyte A, Engels B, et al. A randomized hypofractionation dose escalation trial for high risk prostate cancer patients: interim analysis of acute toxicity and quality of life in 124 patients. *Radiat Oncol.* 2013; 8:206.
29. Karklelyte A, Valuckas KP, Griskevicius R, et al. Acute toxicity and quality of life in high risk prostate cancer patients: updated results of randomized hypofractionation trial. *Rep Pract Oncol Radiother.* 2018; 23(4):284-9.
30. Cheung P, Niazi T, Faria S, et al. Elective pelvic nodal irradiation with a simultaneous hypofractionated integrated prostate boost for localised prostate cancer: ready for prime time? *Clin Oncol.* 2020; 32:181-8.
31. Mendez LC, Arifin AJ, Bauman GS, et al. Is hypofractionated whole pelvis radiotherapy (WPRT) as well tolerated as conventionally fractionated WPRT in prostate cancer patients? The HOPE trial. *BMC Cancer.* 2020; 20:978.
32. Mallick I, Das A, Arunsingh M. Hypofractionated radiotherapy in node-positive prostate cancer. *Clin Oncol.* 2019; 31:260-4.
33. Telkhade T, Murthy V, Kanala TS, et al. Safety and efficacy of ultra-hypofractionation in node-positive prostate cancer. *Clin Oncol.* 2021; 33:172-80.

7.2.3.2.2 Brachiterapia

L'impiego della brachiterapia come **monoterapia**, mediante impianto permanente, per il carcinoma prostatico localizzato, si è consolidato nel corso degli anni '80 grazie all'avvento delle tecniche d'impianto sotto guida ecografica transrettale e di specifici software per la pianificazione del trattamento (TPS). 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 2 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 intermedio (1) – alto (2).**

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 vs prostatectomia radicale vs 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 un'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 osservati nei diversi studi è legata e subordinata allo *skill* professionale dell'équipe dei medici chiamata ad erogare il trattamento e alle *facilities* di tipo tecnico presenti in centri di alta specializzazione. 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 adeguata 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, **CALGB 99809 (7) e RTOG 0019 (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 (Androgen Suppression Combined with Elective Nodal and Dose Escalated Radiation Therapy)** (9), 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 non si è registrata una differenza fra i 2 bracci in termini di tossicità gastroenterica e di disfunzione erettile, mentre è stata riportata una più alta incidenza di tossicità genitourinaria nel braccio di trattamento che includeva il *boost* di radioterapia.

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; 114:149-55.
2. Wedde TB, 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; 132:211-7.
3. Blasko JC, Grimm PD, Sylvestre JE, et al. 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):5579-88.
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):286-95.

7.2.3.2.3 Tossicità

7.2.3.2.3.1 Radioterapia a fasci esterni

La radioterapia radicale del cancro prostatico può causare effetti collaterali locoregionali 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 1 mese dal termine della RT. Le complicanze genitourinarie (GU) tardive possono comparire anche 1 o 2 anni dopo la RT. Raramente compaiono modesta ematuria, disuria, nicturia e incontinenza da sforzo. La tossicità gastrointestinale (GI) acuta si manifesta con proctite, tenesmo 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 è un evento estremamente

raro. 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% e 1% (1-3).

All'ASCO-GU del 2023 sono stati presentati i risultati aggiornati a 10 anni dello studio CHHiP (4), studio di fase III prospettico randomizzato di non inferiorità, condotto in 71 centri di radioterapia del Regno Unito dall'ottobre 2002 al giugno 2011 randomizzando 3216 pazienti a radioterapia con 3 differenti schedule di trattamento (74 Gy in 37 frazioni; 60 Gy in 20 frazioni; 57 Gy in 19 frazioni). La schedula 60 Gy/20 fraz. è non inferiore rispetto alla schedula 74 Gy/37 fraz. così come non vi è differenza significativa tra le tossicità a lungo termine.

Anche i due studi di ipofrazionamento spinto della dose, HYPO-RT-PC19 e PACE-B20, riportano dei dati di tossicità tardiva isoequivalenti rispetto ai bracci di controllo con frazionamento convenzionale o ipofrazionato della dose.

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. 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; IC95% 0,53-0,96; $p=0,027$) (5).

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 della tecnica di IGRT nei programmi di dose-escalation, 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 della disfunzione erettile sulla qualità di vita è tuttavia maggiore dopo chirurgia rispetto alla radioterapia e brachiterapia (6).

Riassumendo, la RT a fasci esterni è complessivamente un trattamento ben tollerato. I trattamenti con ipofrazionamento moderato e spinto della dose non sono gravati da una maggiore tossicità gastroenterica e genitourinaria tardiva. Il ricorso a tecniche di irradiazione come IMRT e IGRT è mandatorio.

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. Syndikus I, Griffin C, Philipps L, et al. 10-year efficacy and co-morbidity outcomes of a phase III randomised trial of conventional vs. hypofractionated high dose intensity modulated radiotherapy for prostate cancer (CHHiP; CRUK/06/016). *J Clin Oncol.* 2023; 41(suppl. 6):304.
5. 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):1420-9.
6. 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.

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 un'incidenza inferiore all'1%). **Il sanguinamento rettale può presentarsi nel 5-7% dei casi.** Un fattore predittivo della tossicità tardiva è legato al volume dell'intera ghiandola prostatica e alla quantità di retto che riceve la dose di prescrizione (3).

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 bulbo (4).

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 dal trattamento nel gruppo sottoposto a brachiterapia (5).

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):806-14.
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; 14:1071-8.
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):362-8.

7.2.4 Trattamenti multimodali

7.2.4.1 Radioterapia e ormonoterapia

Dai dati della letteratura emerge chiaramente che nel carcinoma della prostata ad alto rischio **l'aggiunta della terapia androgeno-deprivativa (ADT) alla radioterapia migliora la OS rispetto alla sola RT (1-4) o alla sola ADT (5-7).**

Tuttavia, per lungo tempo, la durata ideale dell'uso concomitante della ADT in pazienti con carcinoma prostatico localizzato sottoposti a RT con intento radicale è rimasta indefinita. Recentemente il consorzio Meta-Analysis of Randomized trials in Cancer of the Prostate (MARCAP) ha condotto la prima metanalisi che ha valutato la durata ottimale di tale associazione (8). I dati sono stati ricavati da 12 studi randomizzati con 10.853 pazienti a rischio intermedio (43%) o alto (57%) secondo la classificazione NCCN, due terzi dei quali sottoposti ad almeno 6 mesi di ADT concomitante, con un follow-up mediano di 11,4 anni (range 9-15).

I risultati, non altrimenti desumibili dai singoli studi, hanno evidenziato un significativo beneficio in termini di sopravvivenza libera da metastasi a distanza (DMFS) – endpoint primario – con l'aggiunta dell'ADT a RT, con un number-needed-to-treat (NNT) per prevenire un evento di metastasi a distanza a 10 anni di 8-18 pazienti in base alla classe di rischio. Inoltre, il prolungamento dell'ADT adiuvante ad almeno 18 mesi in associazione a precedente RT ha mostrato di incrementare ulteriormente la DMFS rispetto all'ADT di breve durata (durata mediana: 5 mesi), con beneficio assoluto a 10 anni del 7,7% e un NNT pari a 10 pazienti nella malattia ad alto rischio. In termini di sopravvivenza globale (OS) il massimo beneficio è stato osservato con una durata mediana di ADT di 19,3 mesi, mentre con un uso più prolungato tale beneficio risulta attenuarsi probabilmente a causa di un aumento della mortalità per altre cause. Di contro, un uso prolungato di ADT resta associato a un miglioramento dei tassi di DMFS e mortalità specifica per cancro alla prostata (PCSM), eventi non direttamente influenzati dal rischio concorrente di mortalità per altre cause. Infine, tali risultati non sono stati significativamente condizionati dalla dose di RT, dalla classe di rischio NCCN o dall'età del paziente. È da

sottolineare che tutti gli studi inclusi in questa metanalisi hanno utilizzato RT con frazionamento convenzionale della dose, e che ad oggi non sono disponibili dati di studi randomizzati in grado di dimostrare un effetto derivante dall'intensificazione del trattamento ADT in presenza di schemi di frazionamento alternativi, come l'ipofrazionamento moderato o estremo (SBRT). Un'ulteriore metanalisi (LEVIATHAN) (9) ha valutato l'incidenza di recidiva locale in pazienti radiotrattati per carcinoma prostatico. In particolare, è stata eseguita un'analisi pooled su 12.533 pazienti (6288 ad alto rischio e 6245 a rischio intermedio) arruolati in 18 studi randomizzati, con un follow-up mediano di 11 anni. Nei pazienti ad alto rischio si sono verificate 795 (13%) recidive locali e 1288 (21%) metastasi a distanza, mentre in quelli a rischio intermedio l'incidenza di recidiva locale e di metastasi a distanza è stata equivalente (rispettivamente del 7,2% e 7,2%). Da notare che, in entrambi i gruppi, la maggior parte (81%) delle metastasi a distanza si è sviluppata da una condizione libera da recidiva clinica (cRF), il che sottolinea la necessità di un trattamento sistemico appropriato in pazienti con malattia organo-confinata, coerentemente con l'osservazione che l'ADT ha un impatto più significativo sulla DMFS indipendentemente dalla dose di RT.

Nell'ambito dei trattamenti multimodali per la terapia della malattia localizzata ad alto rischio è stato valutato il ruolo della chemioterapia con docetaxel.

Nello studio di fase III RTOG 0521 i pazienti venivano randomizzati a trattamento standard (RT prostata + ADT per 2 anni) vs terapia sperimentale (RT prostata + ADT per 2 anni + docetaxel per 6 cicli). La sopravvivenza a 10 anni di follow-up è risultata pari al 64% con ADT + RT vs 69% con ADT + RT + docetaxel (HR 0,89; IC90% 0,70-1,14; p=0,22). Questi risultati indicano pertanto che il docetaxel non dovrebbe essere utilizzato nel trattamento della malattia localizzata ad alto rischio (10).

Nei pazienti con malattia localmente avanzata a maggior rischio è stato inoltre studiato un approccio terapeutico più invasivo che utilizza l'ADT in associazione ai nuovi trattamenti ormonali (*androgen-receptor signaling inhibitors*, ARSI) e in particolare all'abiraterone acetato. In quest'ambito vanno citate le evidenze provenienti dalla piattaforma STAMPEDE e specificatamente dallo studio di abiraterone acetato + Standard of Care (SOC) vs SOC e da quello che confrontava enzalutamide + abiraterone acetato + SOC vs SOC. Lo SOC era rappresentato da RT + ADT per 3 anni (11).

L'analisi di OS condotta con 147 eventi di decesso nel braccio di combinazione e 236 nel braccio di controllo ha mostrato una sopravvivenza più lunga nel braccio sperimentale con terapia basata sulla somministrazione di abiraterone acetato $\pm$ enzalutamide vs SOC, una riduzione del rischio di morte del 40% (HR 0,60; IC95% 0,48-0,73; $p < 0,0001$) e un miglioramento del tasso di sopravvivenza a 6 anni dal 77% per il braccio di sola ADT all'86% per il braccio di combinazione. L'analisi del tempo allo sviluppo di metastasi (Metastasis-free survival, MFS) ha mostrato una MFS più lunga nel braccio sperimentale con terapia basata sulla somministrazione di abiraterone acetato $\pm$ enzalutamide rispetto a SOC, una riduzione del rischio di sviluppare metastasi del 47% (HR 0,53; IC95% 0,44-0,64; $p < 0,0001$) e un miglioramento del tasso di pazienti liberi da metastasi a 6 anni dal 69% per il braccio di sola ADT all'82% per il braccio di combinazione. La sopravvivenza tumore prostatico-specifica (*prostate-cancer-specific survival*) era significativamente aumentata nel gruppo di terapia di combinazione con abiraterone rispetto al braccio di controllo di sola ADT, con mediane di sopravvivenza non raggiunte ma con una riduzione del rischio di morte del 51% (HR 0,49; IC95% 0,37-0,65; $p < 0,001$) e una sopravvivenza cancro-specifica a 6 anni del 93% per il gruppo di combinazione rispetto all'85% del gruppo di controllo (11-12).

Ad oggi queste evidenze provenienti dalla piattaforma STAMPEDE sono le uniche che hanno valutato l'aggiunta degli ARSI alla RT e alla ADT nel trattamento del carcinoma prostatico localmente avanzato ad alto rischio.

Al momento della stesura di queste Linee guida, abiraterone acetato non è rimborsato in Italia in questa indicazione. Pertanto nell'ambito dei trattamenti multimodali ad oggi lo standard è rappresentato dalla combinazione RT + ADT (la cui durata in associazione alla RT varia da 4-6 mesi per il rischio intermedio a 18-36 mesi per la neoplasia prostatica ad alto rischio).

Per quanto riguarda l'intensificazione del trattamento non serve l'aggiunta della chemioterapia con docetaxel, mentre risultati interessanti provengono dalla combinazione RT + ADT + ARSI, che potrebbe essere presa in considerazione quando i risultati provenienti dalla piattaforma STAMPEDE saranno più maturi e i farmaci disponibili in questa indicazione anche nel nostro Paese.

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, et al. 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. Kishan AU, Sun Y, Hartman H, et al. MARCAP Consortium group. Androgen deprivation therapy use and duration with definitive radiotherapy for localised prostate cancer: an individual patient data meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2022; 23(2):304-16. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2022; 23(7):e319.
9. Ma TM, Chu FI, Sandler H, et al. Meta-analysis of randomized trials in cancer of the prostate MARCAP Consortium Investigators. Local failure events in prostate cancer treated with radiotherapy: a pooled analysis of 18 randomized trials from the meta-analysis of randomized trials in cancer of the prostate consortium (LEVIATHAN). *Eur Urol.* 2022; 82(5):487-98.
10. Sartor O, Karrison TG, Sandler HM, et al. Androgen deprivation and radiotherapy with or without docetaxel for localized high-risk prostate cancer: long-term follow-up from the randomized NRG oncology RTOG 0521 Trial. *Eur Urol.* 2023; 84(2):156-63.
11. James ND, de Bono JS, Spears MR, et al. Abiraterone for prostate cancer not previously treated with hormone therapy. *N Engl J Med.* 2017; 377:338-51.
12. Attard G, Murphy L, Clarke NW, et al. Abiraterone acetate and prednisolone with or without enzalutamide for high-risk non-metastatic prostate cancer: a meta-analysis of primary results from two randomised controlled phase 3 trials of the STAMPEDE platform protocol. *Lancet.* 2022; 399(10323):447-60.

7.2.4.2 Chirurgia radicale e ormonoterapia

L'ADT è stata valutata sia a scopo neoadiuvante prima della prostatectomia radicale (PR), sia ad intento adiuvante nei pazienti che presentino fattori prognostici sfavorevoli dopo la PR.

Chirurgia e ormonoterapia neoadiuvante

Lo scopo della terapia ormonale neoadiuvante è quello di ottenere una riduzione di stadio (*downstaging*) della malattia, di ridurre il rischio di margini chirurgici positivi e di agire su potenziali micrometastasi con l'obiettivo finale di migliorare la sopravvivenza. Sebbene siano stati documentati un *downstaging* di malattia e una riduzione della percentuale di margini chirurgici positivi nei pazienti trattati con terapia neoadiuvante, nessuna

differenza è emersa in termini di ripresa biochimica di malattia e sopravvivenza globale con l'impiego in neoadiuvante di analoghi dell'LHRH o antiandrogeni (1).

Nessun vantaggio significativo in termini di ripresa biochimica di malattia è stato evidenziato anche con l'utilizzo in neoadiuvante di docetaxel in associazione con terapia androgeno-soppressiva (2). Peraltro, il tasso di eventi avversi di grado 3 e 4 osservato nel braccio di pazienti sottoposto a trattamento neoadiuvante è risultato superiore (26%) rispetto al braccio di controllo (19%) (2).

Sono attualmente in fase di valutazione studi che utilizzano in neoadiuvante i più moderni ARSI (abiraterone, enzalutamide, apalutamide) (3). I risultati di questi studi che confrontano l'impiego per 3-6 mesi di una combinazione di ARSI + LHRH analoghi vs terapia con soli LHRH-A sono ancora immaturi e potrebbero essere limitati dalla mancanza di un gruppo di controllo costituito da pazienti sottoposti solo a PR.

Pertanto, al momento attuale non vi è indicazione all'utilizzo con intento neoadiuvante della terapia androgeno-soppressiva in monoterapia o in associazione alla chemioterapia. Rimane da valutare il potenziale ruolo in neoadiuvante degli ARSI.

Chirurgia più ormonoterapia adiuvante

Nel 2006 uno studio randomizzato ha valutato l'efficacia dell'ADT somministrata dopo la PR nei pazienti con evidenza di metastasi linfonodali. I pazienti trattati con terapia androgeno-soppressiva adiuvante hanno ottenuto un vantaggio significativo sia in termini di sopravvivenza globale che di sopravvivenza cancro-specifica e progressione libera da malattia (4). Sebbene lo studio presentasse dei punti critici e una bassa qualità, è attualmente accettato che il trattamento adiuvante con LHRH-A per 2-3 anni possa essere preso in considerazione nei pazienti con malattia linfonodale riscontrata dopo PR e linfadenectomia pelvica. Tuttavia, nei pazienti con interessamento di un singolo linfonodo o con riscontro di micrometastasi, il trattamento androgeno-soppressivo adiuvante dovrebbe essere avviato dopo averne pesato i potenziali benefici e rischi; in quest'ambito, inoltre, sulla scorta dei risultati dello studio pubblicato da Tilki et al. nel 2022 (5), può essere presa in considerazione la RT (vedi paragrafo successivo).

I risultati dell'Early Prostate Cancer Programme (EPCP) non hanno dimostrato alcun beneficio sostanziale in termini di sopravvivenza globale nei pazienti sottoposti a trattamento adiuvante con bicalutamide in

monoterapia rispetto a quelli trattati dopo chirurgia con placebo (6). Pertanto, **l'utilizzo della bicalutamide come terapia adiuvante dopo PR non è giustificato nella pratica clinica.**

Bibliografia

1. Shelley MD, Kumar S, Wilt T, et al. A systematic review and meta-analysis of randomised trials of neo-adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate carcinoma. *Cancer Treat Rev.* 2009; 35(1):9-17.
2. 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; 38(26):3042-50.
3. 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; 39(9):3177-85.
4. 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.
5. 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):2284-93.
6. 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

Circa il 50% dei pazienti sottoposti a PR può registrare negli anni una recidiva biochimica.

Tre studi randomizzati di fase III hanno indagato il ruolo della radioterapia adiuvante in pazienti con infiltrazione capsulare, invasione delle vescicole seminali e/o margini positivi (**EORTC 22911** [1-2], **SWOG S8794** [3-4] e **ARO 96-02/AUO AP 09/95** [5-6]), dimostrando un vantaggio in termini di progressione biochimica (*biochemical Progression Free Survival*, bPFS) a favore del trattamento radioterapico adiuvante. La **revisione della Cochrane Library** (7) includente i 1815 pazienti arruolati nei 3 studi randomizzati ha confermato un vantaggio a lungo termine (10 anni) in termini di OS e di *metastasis-free survival* (MFS) a favore della RT adiuvante. Una maggiore incidenza di stenosi uretrale e incontinenza urinaria nei pazienti avviati a RT adiuvante è stata evidenziata in tutti e 3 gli studi menzionati; tuttavia le complicanze severe di grado ≥ 3 sono risultate rare.

Negli ultimi anni si è andata sempre più affermando una strategia di radioterapia differita (salvataggio precoce) che ha reso la strategia adiuvante sempre meno utilizzata, anche se due ampie casistiche (8-9) hanno dimostrato come l'utilizzo della radioterapia adiuvante immediata per i **pazienti con fattori di rischio sfavorevoli (almeno 2 tra pT3b/T4, Gleason 8-10, pN1)** riduca il rischio di mortalità (*all-cause mortality*) e migliori la sopravvivenza cancro-specifica rispetto al trattamento di salvataggio precoce.

Pertanto è ormai pratica comune preferire una strategia di radioterapia differita (vedi paragrafo successivo) nei pazienti con PSA azzerato post-prostatectomia e in assenza di metastasi linfonodali (pN0) ed utilizzare invece il trattamento radiante adiuvante nei pazienti con PSA azzerato post-prostatectomia ma presenza di metastasi linfonodali (pN1).

È opportuno sottolineare che, prima di proporre un trattamento adiuvante immediato (entro 6 mesi dalla chirurgia), nei pazienti con PSA soppresso dopo PR e almeno 2 fattori di rischio sfavorevoli, **è necessario che la funzionalità urinaria sia recuperata e giudicata soddisfacente dal paziente.**

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; 366:572-8.
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):2284-93.
9. Abdollah F, Suardi N, Cozzarini C, et al. Selecting the optimal candidate for adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy for prostate cancer: a long-term survival analysis. *Eur Urol*. 2013; 63(6):998-1008.

7.2.4.3.1 Radioterapia adiuvante vs radioterapia di salvataggio precoce

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, che generalmente è consigliata per valori tra 0,2 ng/ml e 0,5 ng/ml.

Quesito 3. Nei pazienti prostatectomizzati con PSA postoperatorio azzerato (comunque $<0,2$ ng/ml) ma fattori di rischio sfavorevoli all'esame istopatologico definitivo ($\geq pT3/pN0$ /marginari positivi/GS 8-10), la RT di salvataggio precoce è raccomandabile come alternativa alla RT 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 (vedi Appendice 1).

La metanalisi **ARTISTIC** è stata pubblicata da Vale et al. nel 2020 (1). 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 $\geq 0,4$ 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 3 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 3 studi esaminati. Hazard Ratio (HR) sulla EFS e interazioni dei sottogruppi sono stati combinati utilizzando una metanalisi a effetto fisso.

Sono stati inclusi 2153 pazienti (1075 aRT e 1078 esRT) arruolati dal novembre 2007 al dicembre 2016. Il follow-up mediano era compreso tra 60 e 78 mesi, con un tempo massimo di 132 mesi. Le caratteristiche dei pazienti nei 2 bracci erano bilanciate nei 3 studi: l'età mediana era 64,3 anni, il 77,6% aveva un Gleason score pari a 7, il 79,8% era 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 all'89% rispetto all'88% dei pazienti trattati con esRT (HR 0,95; IC95% 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 3 i trial ($I^2=42\%$).

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 3 studi randomizzati considerati nella metanalisi.

I dati inerenti alla tossicità di aRT e esRT sono riportati di seguito nei 3 studi di fase III inclusi nella metanalisi. Nel **TROG 08.03/ANZUP RAVES** (2), il 50% dei pazienti randomizzati al braccio di RT di salvataggio precoce ha ricevuto il trattamento radiante per ripresa biochimica di malattia. La tossicità genitourinaria (GU) di grado ≥ 2 è risultata inferiore nel braccio esRT rispetto al braccio aRT (54% vs 70%; OR mixed 0,34; IC95% 0,17-0,68); il dato è invece più impreciso per quanto riguarda la tossicità gastroenterica (GE) (10% vs 14%; OR mixed 0,48; IC95% 0,05-4,88).

Nello studio **RADICALS** (3), il 40% dei pazienti randomizzati al braccio di esRT ha ricevuto il trattamento radiante per ripresa biochimica di malattia. Gli eventi tossici sono stati osservati maggiormente nel gruppo trattato con aRT. Nei primi 2 anni dopo la randomizzazione, ematuria G3-G4 è stata osservata nel 3% dei pazienti trattati con aRT e in meno dell'1% nei pazienti trattati con esRT. Oltre i 2 anni dopo la randomizzazione, ematuria G3-G4 è stata riportata nel 4% dei pazienti trattati con aRT e in meno dell'1% nel braccio esRT. Anche le ostruzioni uretrali G3-G4 sono state osservate maggiormente nel braccio aRT rispetto a esRT nei primi 2 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 sovrapponibilità negli anni successivi. Tali riscontri sono stati confermati dall'analisi finale dello studio, presentata al Congresso ESMO 2023 (4).

Infine, nello studio **GETUG AFU 17** (5), il 54% dei pazienti randomizzati al braccio di esRT ha ricevuto il trattamento radiante per ripresa biochimica di malattia. 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 sovrapponibilità tra i 2 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, una sopravvivenza libera da recidiva a 5 anni e una QoL sostanzialmente sovrapponibili.

Circa la metà dei pazienti randomizzati al trattamento di salvataggio precoce non riceve la radioterapia per assenza di ripresa di malattia, il che spiega la minore tossicità G3-G4 sia GI sia GU nel 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, a parità di effetti benefici (sopravvivenza libera da eventi).

Qualità delle prove

La qualità delle prove è da considerarsi **bassa**, come effetto di un *downgrade* di 1 livello per imprecisione della stima di EFS (IC95% coerenti con interpretazioni cliniche di segno opposto) e di un ulteriore *downgrade* di 1 livello per alto rischio di *detection* e *performance bias* legato al disegno in aperto degli studi considerati.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Nei pazienti prostatectomizzati con PSA postoperatorio azzerato (comunque <0,2 ng/ml) ma fattori di rischio sfavorevoli all'esame istopatologico definitivo ($\geq$ pT3/pN0/margini positivi/GS 8-10), la RT di salvataggio precoce può essere presa in considerazione in alternativa alla RT adiuvante	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

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.

Bibliografia del quesito 3

1. 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):1422-31.
2. 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.
3. Parker CC, Clarke NW, Cook AD, et al. Timing of radiotherapy after radical prostatectomy (RADICALS RT): a randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2020; 396(10260):1413-21.
4. Parker CC, Clarke NW, Cook AD, et al. Timing of Radiotherapy (RT) after Radical Prostatectomy (RP): final results of RADICALS RT randomised controlled trial [NCT00541047]. *Ann Oncol*. 2023; 34 (suppl 2):S954-S1000.
5. 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 Recidiva biochimica dopo trattamenti locali

7.3.1 Definizione e diagnosi di recidiva biochimica dopo trattamenti locali

Un problema clinico sempre più frequente è rappresentato dai pazienti che presentano esclusivamente una recidiva biochimica (PSA *relapse*) dopo terapia locoregionale 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 2 determinazioni successive con valori in incremento (1).**

Per i pazienti radiotrattati, la definizione utilizzata è quella definita dai criteri di "Phoenix" che **prevede che il valore del PSA indicativo di recidiva biochimica sia ogni valore ≥ 2 ng/ml rispetto al nadir post-radioterapia (2).**

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, PSA *doubling time* (PSA DT), stadio patologico alla diagnosi e Gleason score (1-3). **Si ritiene, infatti, che i pazienti che presentino un tempo alla risalita del PSA < 1**

anno, quelli con un PSA DT <10 mesi, quelli con malattia extraprostatica 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) locoregionale. 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 (5).** Non c'è dubbio che il crescente impiego della PET sia destinato a ridimensionare la percentuale di pazienti affetti da esclusiva 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.

7.3.1.1 PET/TC con PSMA radiomarcato

La **PET con PSMA radiomarcato** è impiegata nella diagnostica della **recidiva biochimica** dopo trattamento primario (chirurgia o radioterapia) e presenta un più elevato *detection rate* rispetto alla PET/TC con $^{11}\text{C}/^{18}\text{F}$ -colina e ^{18}F -fluciclovina, **specialmente per valori di PSA inferiori a 1 ng/ml (6-7).** Nel *setting* della recidiva biochimica ormonosensibile, la PET con PSMA marcato ha fornito risultati promettenti nella pianificazione del trattamento di salvataggio con radioterapia (significativo impatto sul piano di trattamento fino al 19% dei casi, su 270 pazienti studiati) (8).

7.3.1.2 PET/TC con radiofarmaci di metabolismo

La **PET con ^{18}F -fluciclovina** utilizza un aminoacido sintetico radiomarcato con tropismo per il tumore prostatico; è indicata in caso di **ripresa biochimica dopo trattamento primario (9).** Studi comparativi hanno dimostrato un maggiore *detection rate* della PET con ^{18}F -fluciclovina rispetto alla PET con ^{18}F -colina, specie per bassi valori di PSA (10). In particolare, la PET con ^{18}F -fluciclovina presenta un'**elevata sensibilità nell'identificazione delle recidive nello scavo pelvico** per l'assenza di captazione vescicale (11). Un recente studio randomizzato ha inoltre dimostrato che l'implementazione della PET con ^{18}F -fluciclovina nella

pianificazione della radioterapia di salvataggio in pazienti in recidiva biochimica dopo prostatectomia è correlata ad un significativo incremento della *progression free survival* (12).

La **PET con $^{11}\text{C}/^{18}\text{F}$ -colina** è indicata nel cancro della prostata dopo prostatectomia radicale ($\pm$ linfadenectomia) o dopo radioterapia con intento radicale, in caso di elevazione del PSA. In particolare, **la PET/TC con colina marcata in fase di ristadiatione è comunemente utilizzata in presenza di: a) PSA ≥ 1 ng/ml; b) PSA doubling time (PSA DT) <6 mesi; c) PSA velocity (PSAvel) >1 ng/ml/anno** (13).

Il carcinoma della prostata presenta, nelle forme più differenziate, una scarsa avidità per il FDG. Tuttavia, un'elevata captazione di **FDG** è stata riscontrata nei pazienti con malattia resistente alla castrazione, refrattaria all'ormonoterapia e scarsamente differenziata, ed è pertanto correlabile ad una prognosi sfavorevole.

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 [11C]-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 68Ga-labelled PSMA-11 and 11C-choline in the detection of prostate cancer metastases by PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017; 44(1):92-101.
6. Ma W, Mao J, Yang J, et al. Comparing the diagnostic performance of radiotracers in prostate cancer biochemical recurrence: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol*. 2022; 32:7374-85.
7. Treglia G, Mestre RP, Ferrari M, et al. Radiolabelled choline versus PSMA PET/CT in prostate cancer restaging: a meta-analysis. *Am J Nucl Med Mol Imaging*. 2019; 9:127-39.
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; 59:230-7.
9. Filippi L, Bagni O, Crisafulli C, et al. Detection rate and clinical impact of PET/CT with 18F-FACBC in patients with biochemical recurrence of prostate cancer: a retrospective bicentric study. *Biomedicines*. 2022; 10(1):177.
10. Ferrari C, Mammucci P, Lavelli V, et al. [18F]fluciclovine vs. [18F]fluorocholine positron emission tomography/computed tomography: a head-to-head comparison for early detection of biochemical recurrence in prostate cancer patients. *Tomography*. 2022; 8:2709-22.
11. Pernthaler B, Kulnik R, Gstettner C, et al. A prospective head-to-head comparison of 18F-Fluciclovine with 68Ga-PSMA-11 in biochemical recurrence of prostate cancer in PET/CT. *Clin Nucl Med*. 2019; 44:e566-e573.
12. Jani AB, Schreibmann E, Goyal S, et al. 18F-fluciclovine-PET/CT imaging versus conventional imaging alone to guide postprostatectomy salvage radiotherapy for prostate cancer (EMPIRE-1): a single centre, open-label, phase 2/3 randomised controlled trial. *Lancet*. 2021; 397:1895-904.

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

7.3.2 Recidiva biochimica dopo prostatectomia radicale

Il 40-50% 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 anni (1). **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/ml (2).

Esiste, inoltre, una minima quota di pazienti nei quali è possibile considerare un’opzione attendista (Gleason score 6/ISUP 1, PSA DT >12 mesi). È chiaro che questa opzione terapeutica vada valutata in un contesto multidisciplinare basandosi anche su altri fattori (età, speranza di vita attuale, presenza di comorbidità e soprattutto di controindicazioni all’impiego della radioterapia) includendo la valutazione degli effetti collaterali e le preferenze del paziente.

Bibliografia

1. Hayes SB, Pollack A. Parameters for treatment decisions for salvage radiation therapy. J Clin Oncol. 2005; 23(32):8204-11.
2. Bukavina L, Luckenbaugh AN, Hofman MS, et al. Incorporating prostate-specific membrane antigen positron emission tomography in management decisions for men with newly diagnosed or biochemically recurrent prostate cancer. Eur Urol. 2023; 83(6):521-33.

Nei pazienti che sono avviati a RT di salvataggio, va valutata l’associazione con la terapia ormonale, come di seguito analizzato.

Quesito 4. 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), progressione di malattia, tollerabilità e qualità di vita (QoL)?

La ricerca delle evidenze inerenti al quesito ha portato alla selezione di 2 voci bibliografiche (vedi Appendice 1), unitamente a 3 studi *milestones* anteriori alla finestra di ricerca bibliografica.

Lo studio **GETUG-AFU-16** (1-2) e lo **SPPORT trial** (3) hanno valutato l'aggiunta di 6 mesi di ADT alla RT di salvataggio, il trial **RTOG 9601** (4) l'aggiunta di 24 mesi di bicalutamide.

Il **GETUG-AFU-16** ha arruolato 743 pazienti sottoposti a prostatectomia radicale con o senza linfadenectomia, nei quali il PSA si è mantenuto azzerato ($\text{PSA} < 0,1 \text{ ng/ml}$) per almeno 6 mesi dall'intervento chirurgico e nei quali era stata successivamente riscontrata una recidiva biochimica con valori di PSA compresi tra $0,2 \text{ ng/ml}$ 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*” (per un totale di 6 mesi di trattamento ormonale). L'80% dei pazienti arruolati presentava al momento della randomizzazione un PSA inferiore a $0,5 \text{ ng/ml}$. Endpoint primario dello studio era la PFS a 5 anni con una riduzione del rischio pari a un HR di 0,64.

Lo **SPPORT trial** ha arruolato 1736 pazienti con recidiva o persistenza biochimica (10% degli arruolati) post-prostatectomia, randomizzati a ricevere radioterapia standard sulla loggia prostatica (standard), RT su loggia + 6 mesi di ADT (PB + ADT) o RT su loggia e pelvi + 6 mesi di ADT (WP + ADT). Il 70% dei pazienti arruolati presentava al momento della randomizzazione un PSA inferiore a $0,5 \text{ ng/ml}$. Endpoint primario dello studio era la *freedom from progression* (FFP) a 5 anni, ipotizzata del 70% nel braccio standard, con un aumento del 10% con l'aggiunta di 6 mesi di ADT e del 20% con il trattamento radiante a livello pelvico + 6 mesi di ADT.

Lo studio **RTOG 9601** è uno studio randomizzato, volto a verificare la superiorità dell'associazione dell'antiandrogeno bicalutamide 150 mg/die per 24 mesi con la RT nei confronti della RT + placebo. Lo studio ha arruolato un campione di 760 pazienti che solo nella metà dei casi presentava un PSA inferiore a $0,7 \text{ ng/ml}$. Endpoint primario dello studio era la OS con una riduzione del rischio di morte pari a un HR di 0,71.

Gli HR per gli outcome di beneficio riportati dagli studi sono elencati nella successiva tabella 7.6.

Tabella 7.6: Risultati dei 3 studi randomizzati

Studio	Endpoint primario		PFS/FFP	MFS	OS
GETUG-AFU-16	PFS, HR 0,64		HR 0,54 (0,43-0,68)	nr	HR 0,7 (0,4-1,2)
SUPPORT trial	FFP a 5 anni	PB + ADT +10%	HR 0,71 (0,51-0,98)	HR 0,64 (0,39-1,06)	nr
		WP + ADT +20%	HR 0,44 (0,32-0,59)	HR 0,52 (0,32-0,85)	nr
RTOG 9601	OS, HR 0,71		nr	HR 0,63 (0,46-0,87)	HR 0,77 (0,59-0,99)

PFS: Progression Free Survival; FFP: Freedom From Progression; MFS: Metastasis Free Survival; OS: Overall Survival; PB: Prostate Bed; WP: Whole Pelvis radiotherapy; ADT: Androgen Deprivation Therapy; HR: Hazard Ratio; nr: not reported.

C'è da sottolineare come un'analisi post-hoc dello studio RTOG 9601 (5) abbia evidenziato una perdita del vantaggio in termini di OS con l'aggiunta di bicalutamide nei pazienti con PSA <0,6 ng/ml (HR 1,16; IC95% 0,79-1,70), con un aumento della mortalità per altre cause (HR 1,94; IC95% 1,17-3,20; p=0,01), come delle tossicità tardive neurologiche e cardiologiche (OR 3,57; IC95% 1,09-15,97; p=0,05).

Per ciò che riguarda gli outcome di danno, il **GETUG-AFU-16**, nel braccio dei pazienti sottoposti ad ormonoterapia associata a radioterapia, ha registrato una frequenza maggiore di eventi avversi di grado 2 e 3 quali vampate di calore (8% vs 0% nel braccio di controllo) e ipertensione arteriosa (2% vs 1%). Per quanto riguarda la QOL misurata con il QLQ-C30 e il QLQ-PR25 non sembra registrarsi un peggioramento legato all'ADT, anche se il dato risulta poco affidabile per l'alta percentuale di *attrition* (17% all'arruolamento, 45% al primo anno, 78% a 5 anni).

Lo **SUPPORT trial** ha registrato un generico aumento della tossicità acuta di grado ≥3 con l'aggiunta dell'ADT, OR 2,31 (IC95% 1,31-4,07) se con PB e OR 1,6 (IC95% 1,06-2,42) se con WP. Per la tossicità tardiva si dimostra un aumentato rischio di tossicità ematologica di grado ≥2 con WP (OR 2,6; IC95% 1,23-5,47).

Infine, lo studio **RTOG 9601** ha mostrato, come prevedibile, una maggiore frequenza di ginecomastia (70% vs 11%) nel braccio di combinazione. A questo si aggiunge un aumento di eventi avversi cardiologici di grado 3-5 nel 4,6% dei pazienti trattati con l'aggiunta di bicalutamide rispetto all'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 RT (5).

Bilancio tra benefici e danni

In termini di outcome di beneficio, i risultati clinicamente più rilevanti, in quanto riferiti alla MFS, sono stati riportati dallo studio SPPORT nel braccio di combinazione di irradiazione loggia + pelvi + 6 mesi di ADT, in una popolazione sostanzialmente simile a quella osservata nella pratica clinica attuale (70% dei pazienti arruolati presentava al momento della randomizzazione un PSA inferiore a 0,5 ng/ml). C'è comunque da sottolineare come questo beneficio sia registrato nei pazienti che aggiungono alla terapia radiante sulla loggia e all'ADT *short-term* l'irradiazione pelvica, per cui non è chiaro a quale delle due modalità (WP o ADT) possa essere attribuito il beneficio in termini di MFS.

I risultati in termini di sopravvivenza sono imprecisi nel GETUG-AFU-16, o clinicamente non rilevanti come nella popolazione generale del RTOG 9601. C'è da sottolineare come anche i risultati di quest'ultimo studio, anche se frutto di un'analisi post-hoc, siano imprecisi nella popolazione con PSA <0,6 ng/ml.

Per ciò che riguarda gli outcome di danno, sicuramente si registra un aumento di effetti tossici severi a livello cardiologico e neurologico, soprattutto a lungo termine, come di mortalità per altre cause con il trattamento con bicalutamide. L'aggiunta dell'ADT semestrale aumenta la tossicità specifica acuta (vampate di calore, ipertensione) e quella ematologica tardiva di grado ≥ 2 , qualora associata a WP. I dati della qualità di vita, seppur sostanzialmente sovrapponibili, sono poco affidabili per l'elevata percentuale di pazienti persi all'atto della valutazione.

Per tali motivi, considerando che attualmente i pazienti che giungono per il trattamento radiante di salvataggio presentano un PSA tra 0,2 ng/ml e 0,5 ng/ml, il bilancio tra benefici e danni è a favore dei danni con l'aggiunta di 24 mesi di bicalutamide per i pazienti con PSA fino a 0,6 ng/ml, mentre è a favore dei benefici per i pazienti che eseguono 6 mesi di ADT in aggiunta alla radioterapia pelvica.

Qualità delle prove

La qualità delle prove è da considerarsi **bassa**, come effetto di un *downgrade* di 1 livello per imprecisione delle stime di OS (**GETUG-AFU-16 e RTOG 9601**) e di un ulteriore *downgrade* di 1 livello per alto rischio di *performance bias* legato al disegno in aperto (**SPPORT e GETUG-AFU-16**).

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	L'uso di 6 mesi di ADT in associazione alla RT può essere preso in considerazione come opzione terapeutica nei pazienti avviati a RT di salvataggio per recidiva biochimica (specie se associata a trattamento della pelvi oltre che della loggia prostatica)	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Bibliografia del quesito 4

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; 6:747-56.
2. Carrie C, Magné N, Burban-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; 20(12):1740-9.
3. Pollack A, Karrison TG, Balogh AG, et al. The addition of androgen deprivation therapy and pelvic lymph node treatment to prostate bed salvage radiotherapy (NRG Oncology/RTOG 0534 SPPORT): an international, multicentre, randomised phase 3 trial. *Lancet.* 2022; 399(10338):1886-901.
4. 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):417-28.
5. Dess RT, Sun Y, Jackson WC, 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):735-43.

7.3.3 Progressione biochimica dopo radioterapia ad intento radicale

Nei pazienti radiotrattati, una volta accertata la recidiva biochimica secondo la definizione cui si è in precedenza accennato, è importante definire il rischio che essa possa essere legata ad una ricaduta locale ovvero sistemica, anche per la definizione della migliore strategia terapeutica. Una recente metanalisi e review sistematica (1) ha concluso che in generale i pazienti in recidiva biochimica dopo trattamento locale ad intento curativo hanno un rischio aumentato di sviluppare metastasi a distanza. Nei pazienti radiotrattati in recidiva biochimica, tale rischio di sviluppare metastasi a distanza, così come la mortalità cancro-specifica e quella globale, possono essere predetti da alcuni fattori clinici e patologici, presenti anche alla diagnosi:

- ricaduta sistemica: alto ISUP grade sulla biopsia, stadio cT avanzato (3 e 4), breve intervallo libero da recidiva biochimica;
- mortalità cancro-specifica: breve intervallo libero da recidiva biochimica;
- mortalità globale: età avanzata, alto ISUP grade sulla biopsia, breve intervallo libero da recidiva biochimica; PSA pre-trattamento elevato.

Sulla base di ciò si è proceduto alla stratificazione, recentemente validata (2), in 2 categorie di rischio dei pazienti radiotrattati in recidiva biochimica (3):

- **EAU Low Risk:** intervallo libero da ricaduta biochimica >18 mesi e ISUP grade sulla biopsia <4;
- **EAU High Risk:** intervallo libero da ricaduta biochimica <18 mesi e ISUP grade sulla biopsia >4.

In via del tutto teorica, alla luce delle precedenti considerazioni e dal punto di vista della prospettiva terapeutica, i pazienti in recidiva biochimica dopo radioterapia potrebbero essere clinicamente distinti in 2 categorie: 1) **quelli non candidabili a un eventuale nuovo approccio con trattamenti locali** perché ad elevato rischio di recidiva extraprostatica (categoria EAU High Risk) o per aspettativa di vita limitata; questi pazienti sono comunemente avviati a sola osservazione o ad ormonoterapia; 2) **quelli candidabili a nuovo trattamento locale** perché a basso rischio di ricaduta sistemica (categoria EAU Low Risk) e 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, comunque, più del 90% di questi pazienti viene avviato a sola terapia ormonale, anche in funzione dei rischi non trascurabili correlati alle procedure locali sopra menzionate, della limitata esperienza clinica accumulata nei diversi centri e della conseguente limitata numerosità delle casistiche e mancanza di adeguato follow-up (4). 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. Van den Broeck T, Van Den Bergh RCN, Arfi N, et al. Prognostic value of biochemical recurrence following treatment with curative intent for prostate cancer: a systematic review. *Eur Urol.* 2019; 75:967.
2. Tilki D, Preisser F, Graefen M, et al. External validation of the European Association of Urology biochemical recurrence risk groups to predict metastasis and mortality after radical prostatectomy in a European cohort. *Eur Urol.* 2019; 75:896.
3. Mottet N, Cornford P, Van den Bergh RCN, et al. EAU – ESTRO – ESUR – SIOG guidelines on prostate cancer. European Association of Urology (EAU), 2023. Available from: [EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG-Guidelines-on-Prostate-Cancer-2023.pdf](#)
4. Tetreault-Laflamme A, Crook J. Options for salvage of radiation failures for prostate cancer. *Sem Radiat Oncol.* 2017; 27(1):67-78.

7.3.4 Deprivazione androgenica

7.3.4.1 Timing dell'ormonoterapia nei pazienti con recidiva biochimica dopo prostatectomia o radioterapia con intento radicale non ulteriormente candidabili a terapie di salvataggio a livello locoregionale

Una parte dei pazienti che sviluppano una recidiva biochimica a seguito di prostatectomia radicale o di radioterapia radicale è destinata a sviluppare metastasi a distanza e potrebbe, dunque, avvalersi della sola terapia endocrina. Una recente review sistematica (1) ha analizzato gli studi pubblicati dal 2000 in poi sul tema, evidenziando dati sostanzialmente contrastanti sull'efficacia dell'ormonoterapia in questo setting di pazienti. La popolazione studiata è altamente eterogenea in relazione alle caratteristiche biologiche e al decorso clinico. Come conseguenza, da un lato diversi studi non evidenziano alcun vantaggio dell'ormonoterapia, mentre altri ne riportano un effetto favorevole; tra questi, lo studio **TOAD** (2), l'unico trial randomizzato presente nella review, il quale peraltro affronta un altro dei temi dibattuti in questo contesto clinico, vale a dire il timing dell'inizio dell'ormonoterapia, considerando gli effetti collaterali del trattamento ormonale e il tempo, talvolta di molti anni, necessario per la comparsa di metastasi a distanza.

La già citata review individua diversi fattori predittivi di prognosi negativa in pazienti in recidiva biochimica dopo trattamento locale. Tra questi, l'alto valore di PSA, il rapido PSA DT, l'alto ISUP Group, l'età avanzata e le comorbidità. In uno degli studi inclusi nella review, pazienti ad alto rischio, così definiti per elevato ISUP grade e corto PSA DT, sembrano beneficiare maggiormente dal trattamento immediato con ormonoterapia, soprattutto quelli con buona aspettativa di vita (3).

In conclusione, presi complessivamente, i dati di letteratura inerenti all'efficacia e al timing dell'ADT nei pazienti in recidiva biochimica dopo completamento del trattamento locale sono limitati e peraltro viziati da diversi bias. Pertanto questi pazienti, soprattutto se anziani e con comorbidità, non dovrebbero automaticamente iniziare un'ormonoterapia, considerando che la sola risposta biochimica non è di per sé vantaggiosa per il paziente in assenza della dimostrazione di un suo impatto sugli outcome a lungo termine (OS, MFS). In ogni caso, qualora si consideri la possibilità di un avvio immediato dell'ADT vanno tenuti presenti i possibili effetti collaterali del trattamento ormonale, con un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio. **I pazienti con valori elevati di PSA e/o breve PSA DT, e con lunga aspettativa di vita,**

sono quelli maggiormente candidabili all'avvio immediato dell'ADT, mentre i pazienti più anziani o con lungo PSA DT sono preferibilmente candidati all'osservazione.

Bibliografia

1. Van den Bergh RCN, Van Casteren NJ, Van Den Broeck T, et al. Role of hormonal treatment in prostate cancer patients with nonmetastatic disease recurrence after local curative treatment: a systematic review. *Eur Urol.* 2016; 69:802.
2. 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; 17(6):727-37.
3. Boorjian SA, Houston Thompson R, Tollefson MK, et al. Long-term risk of clinical progression after biochemical recurrence following radical prostatectomy: the impact of time from surgery to recurrence. *Eur Urol.* 2011; 59:893.

7.3.4.2 Deprivazione androgenica intermittente o continuativa?

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 pazienti (1). L'evidenza scientifica circa l'uso della 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 della IAD rispetto al CAD (vedi tabella 7.7).

La mancata superiorità della IAD sembra emergere, inoltre, da una metanalisi e da una revisione della letteratura (2-3).

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 poter 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.

Tabella 7.7

Studio (anno di pubblicazione)	N. pazienti randomizzati	Stato di malattia	Disegno dello studio	Primary endpoint	Study details	Risultati sul primary endpoint	Limiti
SEUG 9401 (2009)	234	M0 70% M1 30%	Superiorità	TTP	LHRH + C (induzione – 3 mesi) ↓ PSA <4 ng/ml ↓ ↓ CAD IAD LHRH C (↑ PSA o sintomi)	HR 0,81 (IC95% 0,63-1,05)	Asimmetricità dei trattamenti disegnati per dimostrare la superiorità della IAD, è stato valutato come uno studio di non inferiorità
TULP (2011)	193	M0 (19%) M1 (81%)	ND	TTP	LHRH + N (induzione – 6 mesi) ↓ PSA <4 ng/ml ↓ ↓ CAD IAD LHRH+N LHRH+N (PSA ≥10-20)	ND	Non disponibili i risultati relativi all’endpoint primario
Finn Prostate VII (2012)	554	M0 (50%) M1 (50%)	Superiorità	TTP	LHRH (induzione – 6 mesi) ↓ PSA <10 ng/ml ↓ ↓ CAD IAD LHRH LHRH (PSA ≥20)	HR 1,08 (0,90-1,23)	Mancanza di analisi per M0/M1 procedure di reclutamento
TAP22 (2012)	173	M1 (100%)	Superiorità	OS	CAB (induzione – 6 mesi) ↓ PSA <4 ng/ml ↓ ↓ CAD IAD CAB CAB (PSA ≥10-20)	52 vs 42 mesi; p=0,75	Bassa potenza statistica

SEUG 9901 (2013)	918	M0 (89%) M1 (11%)	Non inferiorità Limite 1,21	OS	LHRH + C (induzione – 3 mesi) ↓ PSA <4 ng/ml ↓ ↓ CAD IAD LHRH C (↑ PSA o sintomi)	HR 0,90 (IC95% 0,76-1,07)	Asimmetricità dei trattamenti; parziale immaturità dei dati di sopravvivenza; analisi relative alla popolazione M1 non pre-pianificate
SWOG 9346 (INT-0162) (2013)	1535	M1	Non inferiorità Limite 1,20	OS	CAB (induzione – 7 mesi) ↓ PSA <4 ng/ml ↓ ↓ CAD IAD CAB CAB (PSA ≥20)	HR 1,10 (IC90% 0,99-1,23) High volume HR 1,02 (IC95% 0,85-1,22) Low volume HR 1,19 (IC95% 0,98-1,43)	

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. 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.
3. 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.

7.3.5 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 casi (1). Tuttavia questa strategia terapeutica è comunemente presa in considerazione solo nei pazienti M0 (2-6), ma non nei pazienti M1, nei quali non si è dimostrata efficace come l'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 ultimi (7).

7.3.6 ARTA nella recidiva biochimica dopo prostatectomia in pazienti con recidiva biochimica

Recentemente è stato pubblicato sul *New England Journal of Medicine* lo studio EMBARK, trial internazionale randomizzato di fase III volto a confrontare 3 strategie diverse: enzalutamide in monoterapia (E) vs enzalutamide + leuprorelina (E + L) vs leuprorelina + placebo (L + P) in termini di Metastasis Free Survival (MFS), endpoint primario dello studio, in pazienti affetti da neoplasia prostatica trattata localmente e in recidiva biochimica ad alto rischio.

I principali criteri di inclusione comprendevano: precedente trattamento radicale sulla prostata, sia esso radioterapia che prostatectomia ± RT postoperatoria, ricaduta biochimica (PSA ≥ 2 ng/ml + nadir nei pazienti trattati con RT e PSA ≥ 1 ng/ml dopo chirurgia), PSA DT ≤ 9 mesi e testosterone non soppresso. Tra i criteri di esclusione, i pazienti precedentemente operati non dovevano essere considerati candidabili a RT di salvataggio.

Il trattamento sistemico veniva sospeso alla settimana 37 se il PSA raggiungeva valori $\leq 0,2$ ng/ml e ripreso in caso di incremento dei valori di PSA ≥ 5 ng/ml in pazienti precedentemente trattati con RT o ≥ 2 ng/ml in pazienti precedentemente prostatectomizzati.

Da gennaio 2015 ad agosto 2018 sono stati arruolati 1068 pazienti: 355 hanno ricevuto enzalutamide + leuprorelina (E + L), 358 hanno ricevuto leuprorelina e placebo (L + P) e 355 hanno ricevuto enzalutamide in monoterapia (E). Ad un follow-up mediano di 60,7 mesi per tutti e 3 i gruppi di trattamento, la MFS a 5 anni è stata pari all'87,3% nel gruppo E + L e al 71,4% nel gruppo L + P. Il rischio di metastasi o morte era del 57,6% più basso nel gruppo E + L rispetto al gruppo L + P (differenza statisticamente significativa).

Inoltre, andando a confrontare il braccio E rispetto a L + P si è osservato che la percentuale di MFS a 5 anni era pari all'80% nel braccio E, con una riduzione del rischio di metastasi o morte rispetto al braccio L + P del 36,9%, differenza statisticamente significativa.

Pertanto gli autori concludono che sia la combinazione E + L, sia E, risultano superiori in termini di MFS rispetto a L + P nei pazienti trattati per neoplasia prostatica e con recidiva biochimica ad alto rischio.

Al momento della stesura di queste Linee guida, FDA ha approvato enzalutamide in questa fase della malattia, mentre in Italia il farmaco non è rimborsato nella recidiva biochimica.

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.

7.4 Progressione biochimica dopo trattamento ormonale: carcinoma prostatico non-metastatico resistente alla castrazione (nmCRPC)

7.4.1 Definizione e diagnosi di nmCRPC

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 nei casi di sola recidiva biochimica dopo trattamento radicale in pazienti sottoposti a radioterapia, **è possibile che un paziente sviluppi una malattia resistente alla castrazione (CRPC) anche in assenza di metastasi a distanza radiologicamente evidenziabili, almeno attraverso l'imaging convenzionale. Tale condizione clinica viene definita carcinoma prostatico non-metastatico resistente alla castrazione (nmCRPC).**

Il nmCRPC copre un ampio spettro di scenari clinici, che comprende pazienti con carcinoma prostatico locoregionale (recidiva, malattia residua o tumori primari), nonché uomini con malattia non rilevabile radiograficamente dopo trattamento con scopo curativo. Anche i pazienti con metastasi linfonodali regionali N1 (linfonodi della pelvi vera, che sono essenzialmente i linfonodi pelvici sotto la biforcazione delle arterie iliache comuni) sono classificati come nmCRPC.

La performance diagnostica della PET/TC nei pazienti *hormone-naïve* ha stimolato l'attenzione sul possibile ruolo di questa metodica nei pazienti con nmCRPC all'imaging convenzionale. L'argomento è ancora controverso; in particolare, è ancora dibattuto se la PET con PSMA o ¹⁸F-fluciclovina, in alternativa alla diagnostica convenzionale, sia raccomandabile in pazienti in progressione biochimica in corso di terapia con LHRH-A in termini di utilità clinica per meglio definire lo stato di malattia, e quindi la proposta terapeutica più adeguata.

Quesito 5 GRADE. Nei pazienti con malattia resistente alla castrazione per progressione biochimica in corso di LHRH analogo, la PET/TC è raccomandabile come metodica di stadiazione alternativa alla diagnostica per immagini convenzionale (TC e scintigrafia ossea), in termini di utilità clinica?

Raccomandazione clinica: Nei pazienti con malattia resistente alla castrazione per progressione biochimica in corso di LHRH analogo (M0CRPCP), la PET/TC non dovrebbe essere presa in considerazione come metodica di stadiazione alternativa alla diagnostica per immagini convenzionale (TC e scintigrafia ossea), in termini di utilità clinica.

Forza della raccomandazione: Condizionata a sfavore

Motivazioni/commenti al bilancio benefico/danno:

Il problema clinico sollevato dal quesito viene riconosciuto come clinicamente rilevante dai membri del panel, sia in relazione alle sue implicazioni per la scelta del regime terapeutico idoneo – in relazione all’approvazione di diversi ARSI a seconda che il paziente resistente alla castrazione sia non-metastatico (M0) o metastatico (M1) – sia per l’eventuale possibilità di effettuare trattamenti radioterapici mirati in caso di patologia oligometastatica (<3 lesioni).

La ricerca delle evidenze ha consentito di individuare 3 studi PET, eseguiti con diversi radiofarmaci (PSMA-ligandi, ¹⁸F-fluciclovina, PSMA + FDG), focalizzati su questo setting clinico; 3 ulteriori studi sono stati identificati dai membri della Commissione (1-6) (vedi strategia di ricerca ed EtD nell’Appendice 1). Quattro studi (1-4) utilizzavano la PET/TC con PSMA-ligandi e comprendevano un numero complessivo di 322 pazienti, nei quali la PET presentava una positività (“pooled positivity”) pari all’85,01% (IC95% 64,92-97,42). Un unico studio (5) valutava la PET con ¹⁸F-fluciclovina, che mostrava una positività pari all’87,5% (IC95% 67,64-97,34), ed un ulteriore lavoro (6) analizzava l’uso combinato di PET con PSMA e FDG nei pazienti resistenti alla castrazione, con una positività pari al 78,38% (IC95% 61,79-90,17). Per quanto riguarda l’identificazione della condizione di M1 (metastasi a localizzazione nodale extrapelvica, ossea o viscerale), gli studi con PET PSMA (1-4) presentavano una pooled sensitivity pari al 52,76% (IC95% 47,19-58,29), lo studio con PET ¹⁸F-fluciclovina aveva una sensibilità del 37,5% (IC95% 18,8-59,41) ed infine lo studio combinato con FDG e PSMA mostrava un valore di 59,46% (IC95% 42,1-75,25). In relazione alla capacità di identificare malattia oligometastatica, e quindi potenzialmente suscettibile di trattamenti mirati, la pooled sensitivity dei 4 studi con PSMA-ligandi risultava pari al 26,74% (IC95% 13,59-42,43), mentre la sensibilità della PET con ¹⁸F-fluciclovina e di quella con FDG + PSMA era pari al 41,67% (IC95% 22,11-63,36) e 51,36% (IC95% 34,4-68,08), rispettivamente.

Nessuno degli studi citati (1-6) valutava le implicazioni in termini di utilità clinica derivanti dalla positività dell’esame PET.

L’analisi delle evidenze non consente di raccomandare la PET/TC rispetto alla diagnostica convenzionale (scintigrafia ossea + TC addome/pelvi) nel setting dei pazienti con carcinoma della prostata resistente alla castrazione in progressione biochimica, in termini di utilità clinica.

Nella valutazione benefici/danni si deve tenere conto di un’importante variabilità o incertezza nella valutazione dell’outcome in esame (“utilità clinica”) da parte dei pazienti, di un moderato incremento dell’impiego delle risorse legato all’implementazione della metodica, di una probabile riduzione dell’equità nell’accesso alla metodica, mentre la metodica risulta probabilmente accettabile dagli stakeholder e facilmente implementabile.

Qualità globale delle prove

La qualità globale delle prove è **MOLTO BASSA** per *downgrade* dovuto alle caratteristiche degli studi disponibili (non randomizzati, non mascherati, caratterizzati da notevole imprecisione).

COI: nessun conflitto dichiarato

Bibliografia del quesito 5

1. Fendler WP, Weber M, Irvani A, et al. Prostate-specific membrane antigen ligand positron emission tomography in men with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer. Clin Cancer Res. 2019; 25(24):7448-54.
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(1):2104.
3. Hong JJ, Liu BL, Wang ZQ, et al. The value of 18F-PSMA-1007 PET/CT in identifying non-metastatic high-risk prostate cancer. EJNMMI Res. 2020; 10(1):138.
4. Weber M, Kurek C, Barbato F, et al. PSMA-ligand PET for early castration-resistant prostate cancer: a retrospective single-center study. J Nucl Med. 2021; 62(1):88-91.

5. Filippi L, Bagni O, Schillaci O. Digital PET/CT with 18F-FACBC in early castration-resistant prostate cancer: our preliminary results. *Expert Rev Med Devices*. 2022; 19(7):591-8.
6. 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(17):4551-8.

7.4.2 Trattamento del nmCRPC

In questo particolare *setting*, 3 differenti studi clinici randomizzati di fase III (SPARTAN, PROSPER e ARAMIS) hanno dimostrato che l'intensificazione del trattamento con antiandrogeni di nuova generazione in associazione alla deprivazione androgenica determina un sostanziale beneficio in termini di sopravvivenza libera da progressione metastatica e sopravvivenza globale in presenza di PSA doubling time (PSA DT) elevato (≤ 10 mesi), non causando un deterioramento della qualità di vita. La sola deprivazione androgenica può essere invece proseguita fino alla comparsa di metastasi nei pazienti con lungo PSA DT (> 10 mesi), anche perché questo evento può essere molto tardivo (1).

Gli studi randomizzati che hanno valutato l'efficacia degli antiandrogeni in aggiunta al trattamento con ADT in pazienti affetti da nmCRPC con PSA DT elevato (≤ 10 mesi) e valori di PSA basale ≥ 2 ng/ml sono i seguenti: SPARTAN (apalutamide), PROSPER (enzalutamide) e ARAMIS (darolutamide). Tutti e 3 gli studi hanno valutato l'assenza di metastasi a distanza sulla base dell'imaging convenzionale (TC torace addome con mdc o RM + scintigrafia ossea). Non esiste al momento unanimità di raccomandazione sulla gestione di pazienti con malattia non-metastatica secondo imaging convenzionale, che risultino però metastatici all'imaging di nuova generazione (PET-colina, PET-PSMA). È tuttavia ragionevole pensare che, date le caratteristiche di alto rischio dei criteri di inclusione, molti pazienti definiti nmCRPC negli studi registrativi presentassero in realtà malattia metastatica secondo imaging di nuova generazione. D'altra parte, in mancanza di dati provenienti dalla letteratura che permettano di identificare il trattamento più adeguato, è sempre consigliabile un'attenta valutazione in contesto multidisciplinare dei pazienti nmCRPC con imaging convenzionale negativo e imaging di nuova generazione positivo.

Gli studi SPARTAN, PROSPER e ARAMIS, tutti con disegno prospettico, randomizzato, multicentrico, di fase III, in doppio cieco, hanno valutato la superiorità degli ARSI (apalutamide, enzalutamide e darolutamide, rispettivamente) in associazione all'ADT rispetto alla prosecuzione dell'ADT in associazione a placebo in

pazienti con nmCRPC ad alto rischio. Endpoint primario di tutti questi studi era la sopravvivenza libera da progressione metastatica (MFS), mentre l'OS era un endpoint secondario. I risultati ottenuti sono sintetizzati nella tabella 7.8.

Tutti e 3 i farmaci sopra descritti (apalutamide, enzalutamide, darolutamide) sono rimborsati in Italia per il trattamento della malattia M0CRPC.

Tabella 7.8: Studi randomizzati di fase III in pazienti con carcinoma prostatico non-metastatico resistente alla castrazione (nmCRPC)

		SPARTAN	PROSPER	ARAMIS
Antiandrogeno		Apalutamide	Enzalutamide	Darolutamide
DISEGNO DELLO STUDIO	Criteri di inclusione	- M0 N0-1 CRPC - Incremento del PSA - PSA DT ≤10 mo - PSA ≥2 ng/ml	- M0 N0 CRPC - Incremento del PSA - PSA DT ≤10 mo - PSA ≥2 ng/ml	- M0 N0-1 CRPC - Incremento del PSA - PSA DT ≤10 mo - PSA ≥2 ng/ml
	Fattori di stratificazione	- PSA DT >6 vs ≤6 mo - Precedente uso di agenti antiriassorbitivi - Nodal disease (N0 vs N1)	- PSA DT >6 vs ≤6 mo - Precedente uso di agenti antiriassorbitivi	- PSA DT >6 vs ≤6 mo - Uso di agenti antiriassorbitivi alla randomizzazione
	Endpoint primario	MFS, definita come il tempo trascorso dalla randomizzazione al primo rilevamento di metastasi a distanza all'imaging o alla morte per qualsiasi causa	MFS, definita come il tempo intercorso dalla randomizzazione alla progressione radiologica, o morte per qualsiasi causa tra la randomizzazione e 112 giorni dopo la sospensione del farmaco senza evidenza di progressione radiologica	MFS, definita come il tempo trascorso dalla randomizzazione all'evidenza confermata di metastasi a distanza all'imaging o alla morte per qualsiasi causa
	Endpoint secondari	- Time to metastasis - PFS - Time to symptomatic progression - OS - Time to chemotherapy	- TTPP - PSA response rate - Time to use of new antineoplastic agents - Quality of life - OS - Safety	- OS - Time to pain progression - Time to first symptomatic SRE - Time to first cytotoxic therapy
POPOLAZIONE	Pazienti	Totale randomizzati: n = 1207 Apalutamide + ADT (n = 806) vs placebo + ADT (n = 401)	Totale randomizzati: n = 1401 Enzalutamide + ADT (n = 933) vs placebo + ADT (n = 468)	Totale randomizzati: n = 1509 Darolutamide + ADT (n = 955) vs placebo + ADT (n = 554)
	PSA DT mediano	Sperimentale: 4,4 mo Placebo: 4,5 mo	Sperimentale: 3,8 mo Placebo: 3,6 mo	Sperimentale: 4,4 mo Placebo: 4,7 mo
	Positività linfonodale	16,5% vs 16,2% (placebo)	–	17% vs 29% (placebo)

		SPARTAN	PROSPER	ARAMIS
	FU mediano	52 mo (interim 20,3 mo*)	48 mo (interim 16,8 mo*)	29 mo (interim 17,9 mo*)
EFFICACIA	MFS	40,5 mo vs 16,2 mo (placebo) HR 0,28 (IC95% 0,23-0,35) , p <0,001*	36,6 mo vs 14,7 mo (placebo) HR 0,29 (IC95% 0,24-0,35) , p <0,001*	40,4 mo vs 18,4 mo (placebo) HR 0,41 (IC95% 0,34-0,50) , p <0,001*
	TTPP	40,5 vs 3,7 mo (placebo) HR 0,07 (IC95% 0,06-0,09)	37,2 mo vs 3,9 mo (placebo) HR 0,07 (IC95% 0,05-0,08)*	33,2 mo vs 7,3 mo (placebo) HR 0,13 (0,11-0,16)*
	PFS	40,5 mo vs 14,7 mo (placebo) HR 0,29 (IC95% 0,24-0,36)*	Non riportato	36,8 mo vs 14,8 mo placebo HR 0,38 (0,32-0,45)*
	PFS2	55,6 mo vs 41,2 mo (placebo) HR 0,55 (IC95% 0,46-0,66)	Non riportato	Non riportato
	Tempo a progressione sintomatica	HR 0,57 (0,44-0,73) p <0,0001 in favore di apalutamide	Non riportato	HR 0,65 (0,53-0,79) (progressione del dolore)
	Tempo a prima chemioterapia	HR 0,63 (0,49-0,81) in favore di apalutamide	HR 0,54 (0,44-0,67) in favore di enzalutamide	HR 0,58 (0,44-0,76) in favore di darolutamide
	OS	73,9 vs 59,9 mo (placebo) HR 0,78 (IC95% 0,64-0,96) , p=0,016	67 mo vs 56,3 mo HR 0,73 (IC95% 0,61-0,89) , p=0,001	NR vs NR HR 0,69 (0,53-0,88) , p=0,003
SICUREZZA	Durata mediana del trattamento	32,9 mo vs 11,5 mo (placebo)	33,9 mo vs 14,2 mo (placebo)	25,8 mo vs 11,6 mo (placebo)
	Profilo AEs	SAEs: 36% vs 25% (placebo); AEs causa di discontinuazione del farmaco: 15% vs 7,3%; AEs con morte 3% vs 0,5%	SAEs: 40% vs 22% (placebo); AEs causa di discontinuazione del farmaco: 17% vs 9%; AEs con morte 5% vs 1%	SAEs: 26,1% vs 21,8% (placebo); AEs causa di discontinuazione del farmaco: 8,9% vs 8,7%; AEs con morte 4% vs 3,4%
	AEs G ≥3 più frequenti	Ipertensione: 16% vs 12% Rash cutaneo: 5,2% vs 0,3% Fratture: 4,9% vs 1% Cadute: 2,7% vs 0,8%	Ipertensione: 6% vs 2% Fatigue: 4% vs 1% Eventi CV maggiori: 4% vs 2%*	Ipertensione: 3,5% vs 2,3% Disordini coronarici: 2% vs 0,4% Aritmia cardiaca: 1,8% vs 0,7%

AEs: eventi avversi; FU: follow-up; MFS: metastasis-free survival – sopravvivenza libera da metastasi; mo: mesi; OS: sopravvivenza globale; PD: progressione di malattia; PFS: sopravvivenza libera da progressione; PSA DT: tempo di raddoppiamento del PSA; SAEs: eventi avversi gravi; SRE: eventi avversi scheletrici; TTPP: tempo alla progressione del PSA.

*Dati derivanti dalle analisi primarie pre-pianificate.

Tabella tradotta e modificata da: Cattrini C, et al. Cancers. 2022.

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.
2. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, et al. Apalutamide treatment and metastasis-free survival in prostate cancer. *N Engl J Med.* 2018; 378(15):1408-18.
3. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, et al. Apalutamide and overall survival in prostate cancer. *Eur Urol.* 2021; 79(1):150-8.
4. 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; 19(10):1404-16.
5. Oudard S, Hadaschik B, Saad F, et al. Health-related quality of life at the SPARTAN final analysis of apalutamide for nonmetastatic castration-resistant prostate cancer patients receiving androgen deprivation therapy. *Eur Urol Focus.* 2022; 8(4):958-67.
6. Hussain M, Fizazi K, Saad F, et al. Enzalutamide in men with nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med.* 2018; 378(26):2465-74.
7. Sternberg CN, Fizazi K, Saad F, et al. Enzalutamide and survival in nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med.* 2020; 382(23):2197-206.
8. Tombal B, Saad F, Penson D, et al. Patient-reported outcomes following enzalutamide or placebo in men with non-metastatic, castration-resistant prostate cancer (PROSPER): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019; 20(4):556-69.
9. Fizazi K, Shore N, Tammela TL, et al. Darolutamide in nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med.* 2019; 380(13):1235-46.
10. Fizazi K, Shore N, Tammela TL, et al. Nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer and survival with darolutamide. *N Engl J Med.* 2020; 383(11):1040-9.
11. Smith MR, Shore N, Tammela TL, et al. Darolutamide and health-related quality of life in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer: an analysis of the phase III ARAMIS trial. *Eur J Cancer.* 2021; 154:138-46.

7.5 Malattia recidiva clinicamente evidenziabile nella loggia prostatica e/o nella 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, ancorché 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, peraltro, di studi retrospettivi e in casi selezionati (1-3), 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.

7.6 Terapia della malattia metastatica (M1)

I pazienti con malattia metastatica dovrebbero essere avviati al trattamento di deprivazione androgenica (ADT) la cui tempistica deve essere valutata in base al carico di malattia e alla presenza di sintomi. In accordo con la più recente versione della classificazione TNM, nell'ambito della categoria M1 vanno considerati i pazienti con sole metastasi linfonodali (M1a), quelli con metastasi ossee (M1b) e/o viscerali (M1c). L'eventuale associazione all'ADT di altri trattamenti, la loro sequenza e, più in generale, le terapie di supporto, devono tenere conto dell'età del paziente, delle sue comorbidità, dell'estensione di malattia, della presenza o meno di sintomi, del quadro clinico complessivo, nonché delle attese del paziente e dei familiari.

7.6.1 Terapia della malattia ormonosensibile ("HSPC")

7.6.1.1 Deprivazione androgenica

In virtù dell'elevata ormonodipendenza del carcinoma della prostata, la 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 (1-2). Questo livello di testosterone è da considerarsi ottimale anche per la castrazione non chirurgica o medica che si avvale di farmaci in grado di ottenere, con differenti meccanismi d'azione, una castrazione farmacologica: gli analoghi agonisti e antagonisti dell'LHRH si sono dimostrati comparabili a questo riguardo (2-9). La castrazione farmacologica ottenuta mediante l'impiego di LHRH 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, che può essere evitata 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 testosterone (10). 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 LHRH agonisti e antiandrogeno può essere rappresentata dal trattamento con antagonisti dell'LHRH.

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 (11-12).

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 leuprolide (13). 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%). 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). Sulla base di questi risultati FDA ha approvato relugolix per il trattamento del carcinoma prostatico avanzato; questo farmaco è stato recentemente approvato da AIFA ed 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 (3, 14-15).

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.

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 vita (16).

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 cardiovascolare e a sviluppo di diabete

mellito di tipo 2. 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 1 solo anno di trattamento; per questo è opportuno valutare con attenzione il rischio cardiovascolare del paziente candidato a questo tipo di terapia (17-21). Il rischio di tossicità cardiovascolare legato ad ADT, confermato anche da studi più recenti, sembra essere maggiore nei primi 6 mesi di trattamento nei pazienti con comorbidità cardiovascolari preesistenti alla terapia (22). 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 alla gestione della Cancer Treatment Induced Bone Loss (CTIBL) all'interno delle Linee guida AIOM "Metastasi ossee e salute dell'osso".

Il trattamento con ADT rappresenta la backbone della terapia della malattia metastatica ormonosensibile: nei paragrafi successivi sono infatti descritti i risultati riguardanti studi di combinazione con trattamenti ormonali di nuova generazione (doppiette ADT + ARSI) e con la chemioterapia (tripletta ADT + ARSI + docetaxel), che hanno drasticamente cambiato l'aspettativa di vita dei pazienti affetti da mHSPC.

La monoterapia con LHRH-A rimane pertanto un'opzione solo per quei pazienti che vengono ritenuti "unfit" ai trattamenti di combinazione.

Bibliografia

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. Parmar H, Edwards L, Phillips RH, et al. Orchiectomy versus long-acting D-Trp-6-LHRH in advanced prostatic cancer. Br J Urol. 1987; 59(3):248-54.
5. Kaisary AV, Tyrrell CJ, Peeling WB, et al. Comparison of LHRH analogue (Zoladex) with orchiectomy in patients with metastatic prostatic carcinoma. Br J Urol. 1991; 67(5):502-8.

6. 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.
7. 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.
8. The Leuprolide Study Group. Leuprolide versus diethylstilbestrol for metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 1984; 311(20):1281-6.
9. McLeod DG. Hormonal therapy: historical perspective to future directions. *Urology*. 2003; 61(2 Suppl 1):3-7.
10. Labrie F, Dupont A, Belanger A, et al. 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.
11. 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.
12. 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.
13. Shore ND, Saad F, Cookson MS, et al. Oral relugolix for androgen-deprivation therapy in advanced prostate cancer. *N Engl J Med*. 2020; 382(23):2187-96.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.

7.6.1.2 Blocco androgenico totale: combinazione di ADT con antiandrogeni di I generazione

Diversi studi hanno affrontato il problema della potenziale superiorità del blocco androgenico totale (BAT o CAB) in alternativa al solo LHRH-A, ottenendo risultati contraddittori (1-6).

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 chirurgica (7): la sopravvivenza a 5 anni è risultata pari al 25,4% nei pazienti sottoposti a BAT e al 23,6% nei pazienti sottoposti alla sola terapia androgeno-deprivativa. 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 vs 24,7% solo LHRH-A; $p=0,005$); al contrario, nei pazienti trattati

con ciproterone acetato la terapia di combinazione ha ridotto la sopravvivenza rispetto alla terapia con solo LHRH-A (15,4% BAT vs 18,1% LHRH-A; $p=0,04$). Questa differenza è riferibile all'incremento della mortalità non cancro-specifica nei pazienti trattati con ciproterone acetato in associazione a LHRH-A.

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; IC95% 0,02-0,07) (8).

Tuttavia, alla luce delle evidenze disponibili per il trattamento della malattia metastatica sensibile alla castrazione con l'utilizzo di ARSI di nuova generazione in associazione all'ADT, **il trattamento con BAT è da considerarsi superato.**

In particolare lo studio ENZAMET (9), di cui si dirà più in dettaglio nel prossimo paragrafo, ha confrontato due regimi di BAT, quello ottenuto con antiandrogeni di 1^a 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^a generazione anche in termini di OS, ancorché 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. N Engl J Med. 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. N Engl J Med. 1989; 321(7):419-24.
7. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet. 2000; 355(9214):1491-8.
8. Schmitt B, Bennett C, Seidenfeld J, et al. Maximal androgen blockade for advanced prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2000; (2):CD001526.
9. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, et al. Enzalutamide with standard first-line therapy in metastatic prostate cancer. N Engl J Med. 2019; 381(2):121-31.

7.6.1.3 Combinazione ADT + ARSI (*androgen receptor signaling inhibitors*)

Cinque studi randomizzati prospettici hanno confrontato la combinazione ADT + ARSI rispetto ad ADT + placebo dimostrando che l'aggiunta di un ARSI all'ADT è in grado di prolungare significativamente la sopravvivenza dei pazienti.

La combinazione abiraterone e prednisone (o prednisolone) è stata testata 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 all'ADT nei confronti della sola ADT, su un campione di 1199 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 2 tra i seguenti criteri: Gleason score ≥ 8 , almeno 3 lesioni ossee, la presenza di metastasi viscerali misurabili. I 2 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; IC95% 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; IC95% 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 mesi (2). Al momento dell'analisi finale, 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 (IC95% 0,56-0,78).

Sono stati inoltre pubblicati i risultati in termini di QoL dei pazienti trattati all'interno dello studio, sostanzialmente favorevoli all'aggiunta della terapia con abiraterone (3).

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 all'ADT, rispetto alla sola ADT, su un campione di 1917 pazienti, di cui 957 trattati con sola ADT e 960 con abiraterone 1 g/die e prednisolone 5 mg/die in associazione ad ADT (4). I pazienti arruolati presentavano i seguenti criteri di inclusione: neoplasia prostatica metastatica di nuova diagnosi, oppure metastasi linfonodali, o presenza di una malattia localmente avanzata come descritta nel paragrafo precedente.

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; IC95% 0,52-0,76). Il vantaggio era ancora più significativo (HR 0,61; IC95% 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 ipertensione, 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 STAMPEDE (5). Quest'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; IC95% 0,41-0,70) che nei pazienti a basso rischio (OS = HR 0,66; IC95% 0,44-0,98). È stata eseguita anche l'analisi stratificando i pazienti in funzione dei criteri CHAARTED (vedi paragrafo 7.6.1.4) 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 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 ormonosensibile. I criteri di inclusione dello studio permettevano l'utilizzo precedente di docetaxel (somministrato 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 1 anno e l'utilizzo dell'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 l'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 pre-pianificata 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 1052 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 stata pari al 68,2% nel gruppo di trattamento con apalutamide e al 47,5% nel gruppo placebo (HR 0,48; IC95% 0,39-0,60). L'OS è stata pari all'82,4% nel gruppo di trattamento con apalutamide e 73,5% nel gruppo placebo (HR 0,67; IC95% 0,51-0,89). 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 (7).

Per quanto riguarda gli eventi avversi, la frequenza di eventi di grado 3-4 è stata sostanzialmente simile nei 2 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).

Recentemente sono stati pubblicati i risultati dell'analisi finale relativamente all'OS (8), ad un follow-up mediano di 44 mesi e con il 39,5% dei pazienti del braccio placebo che avevano effettuato il crossover ad apalutamide. In quest'analisi, nonostante la presenza di un crossover rilevante, la riduzione del rischio di morte a favore di apalutamide si è ulteriormente consolidata raggiungendo il 35% (HR 0,65; IC95% 0,53-0,79).

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

Nello studio **ARCHES** (9), 1150 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 la malattia ad alto volume secondo la definizione dello studio CHAARTED 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 l'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 dell'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; IC95% 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 dell'analisi, tuttavia dopo un follow-up mediano di 44,6 mesi si è evidenziato come il trattamento con enzalutamide + ADT abbia ridotto il rischio di morte del 34% rispetto al placebo + ADT (mediana non raggiunta in nessuno dei 2 gruppi; rapporto di rischio 0,66; IC95% 0,53-0,81; $p < 0,001$). In termini di rPFS il trattamento di enzalutamide + ADT raggiungeva una mediana di 49,8 mesi rispetto a 39,8 mesi per la ADT + placebo, con una riduzione del rischio di progressione o morte del 37% (HR 0,63; IC95% 0,52-0,76).

Dello studio **ARCHES** sono stati pubblicati anche i risultati relativi ai PRO, al tempo al deterioramento della QoL e al dolore (10). La valutazione è stata fatta tramite lo 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-5L). 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 (TTFCD) 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-5D-5L.

Lo studio **ENZAMET** (11) 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 1 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 antiriassorbitivi 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 1125 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 l'OS, sono state osservate 102 morti nel gruppo enzalutamide e 143 nel gruppo di terapia standard, con un HR pari a 0,67 (IC95% 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. La recente pubblicazione dell'aggiornamento dello studio dopo un follow-up mediano di 68 mesi ha mostrato che la sopravvivenza globale mediana non è stata raggiunta (HR 0,70; IC95% 0,58-0,84; $p < 0,0001$), mentre il tasso di soggetti vivi a 5 anni era del 57% nel gruppo di controllo e del 67% nel gruppo enzalutamide. I benefici di sopravvivenza globale con enzalutamide sono stati coerenti tra i sottogruppi prognostici predefiniti e l'uso pianificato di docetaxel concomitante (12).

Per quanto riguarda gli eventi avversi, nei pazienti trattati con enzalutamide sono stati osservati 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).

Bibliografia

1. Fizazi K, Tran N, Fein L, et al. Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N 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; 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-naïve prostate cancer (LATITUDE): an international, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018; 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; 377(4):338-51.
5. Hoyle AP, Ali A, James ND, et al. Abiraterone in “high-” and “low-risk” metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *Eur Urol*. 2019; 76(6):719-28.
6. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, et al. Apalutamide for metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med*. 2019; 381(1):13-24.
7. 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):1518-30.
8. 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; 39(20):2294-303.
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):2974-86.
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; 78(4):603-14.
11. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, et al. Enzalutamide with standard first-line therapy in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2019; 381(2):121-31.
12. Sweeney CJ, Martin AJ, Stockler MR, et al. Testosterone suppression plus enzalutamide versus testosterone suppression plus standard antiandrogen therapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer (ENZAMET): an international, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2023; 24(4):323-34.

Alla luce dei risultati degli studi randomizzati sopra riportati, il quesito clinico a cui il panel ha risposto è il seguente.

Quesito 6 GRADE. 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) e tossicità?

Raccomandazione clinica: Nei pazienti affetti da neoplasia prostatica ormonosensibile metastatica (M1), il trattamento con un ARSI (abiraterone*, apalutamide, enzalutamide) in associazione alla terapia androgeno-soppressiva (ADT) dovrebbe essere preso in considerazione rispetto alla sola ADT.

Forza della raccomandazione: Forte a favore

Motivazioni/commenti al bilancio beneficio/danno:

Per fornire una risposta al quesito secondo la modalità GRADE EtD, si è provveduto a effettuare una metanalisi degli studi LATITUDE (1), STAMPEDE (2), TITAN (3), ARCHES (4) ed ENZAMET (5) (vedi forest plot ed EtD nell'Appendice I).

Il trattamento combinato ARSI-ADT ha permesso di osservare una riduzione relativa del rischio di decesso del 38% (HR 0,62; IC95% 0,57-0,68) rispetto alla sola ADT, con riduzione assoluta del 15% (IC95% 12-17%) e NNT = 6,7. Non risulta esistere eterogeneità tra gli studi per tale outcome.

Riguardo alla tollerabilità, l'incremento relativo del rischio di eventi avversi di grado 3-4 è stato del 22% (RR 1,22; IC95% 1,06-1,41) rispetto alla sola ADT, con incremento assoluto dell'8% (IC95% 2-15%). Solo il 9% dei pazienti considerati ha tuttavia dovuto interrompere definitivamente il trattamento con ARSI-ADT a causa di un evento avverso. Se infatti l'incremento relativo del rischio di tale evenienza è stato del 56% (RR 1,56; IC95% 1,26-1,91) rispetto alla sola ADT, l'incremento assoluto del rischio è stato limitato al 3% (IC95% 2-5%). Si è infine osservata un'elevata eterogeneità tra gli studi ($I^2=82\%$) per quanto riguarda l'incidenza cumulativa di eventi avversi gravi; tra le possibili cause (oltre naturalmente al profilo di tollerabilità specifico dei farmaci considerati), la valutazione in aperto caratteristica degli studi STAMPEDE ed ENZAMET.

Il panel ha ritenuto il quesito di importante rilievo clinico e definito il beneficio ottenuto in OS dall'aggiunta dell'ARSI all'ADT molto significativo ("large effect") a fronte di una tossicità sostanzialmente moderata. Pertanto, l'analisi beneficio/danno depone a favore dell'uso dell'aggiunta di un ARSI rispetto alla sola ADT.

Qualità globale delle prove

La qualità globale delle prove è stata definita **MODERATA**; questo perché, a fronte di un'alta qualità del dato di OS, le limitazioni connesse agli outcome di tossicità richiedevano un *downgrade* di 2 livelli. Il panel però, all'unanimità, ha ritenuto che considerando il favorevole rapporto beneficio/rischio fosse ammissibile un *upgrade* della certezza globale delle prove.

COI: nessun conflitto dichiarato

*NB: In pazienti con mHSPC di nuova diagnosi e ad alto rischio, secondo la definizione dello studio LATITUDE, attualmente sono rimborsate in Italia solo due formulazioni generiche di abiraterone in associazione a prednisone/prednisolone.

Bibliografia quesito 6

1. 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; 20(5):686-700.
2. James ND, De Bono JS, Spears MR, et al. Abiraterone for prostate cancer not previously treated with hormone therapy. *N Engl J Med.* 2017; 377(4):338-51.
3. 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; 39(20):2294-303.
4. Armstrong AJ, Azad AA, Iguchi T, et al. Improved survival with enzalutamide in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2022; 40(15):1616-22.
5. Sweeney CJ, Martin AJ, Stockler MR, et al. Testosterone suppression plus enzalutamide versus testosterone suppression plus standard antiandrogen therapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer (ENZAMET): an international, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2023; 24(4):323-34.

7.6.1.4 Combinazione ADT + docetaxel

L'utilizzo della chemioterapia con docetaxel all'inizio degli anni 2000 nei pazienti affetti da malattia resistente alla castrazione ha dimostrato di aumentare la sopravvivenza rispetto al trattamento con mitoxantrone, fino ad allora considerato uno standard terapeutico. Recentemente l'efficacia di docetaxel è stata testata anche nella malattia "hormone-naïve" in combinazione all'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.

Lo studio **GETUG-AFU-15** pubblicato nel 2013 (1) è uno studio randomizzato volto a verificare la superiorità di docetaxel in associazione all'ADT (orchiectomia o LHRH-A ± antiandrogeni non steroidei) nei confronti della sola ADT, che è stato condotto su un campione di 385 pazienti affetti da neoplasia prostatica metastatica ormonosensibile. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere un trattamento androgeno-deprivativo (LHRH-A o orchiectomia più o meno antiandrogeni non steroidei) ovvero la stessa terapia in combinazione con docetaxel (75 mg/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; IC95% 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%. È stata anche pubblicata un'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 2 bracci di trattamento indipendentemente dai valori soglia di utilità utilizzati.

Lo studio ECOG 3805 (denominato anche **CHAARTED**), pubblicato nel 2015 (4), è uno studio di fase III, randomizzato, volto a verificare la superiorità di docetaxel in associazione all'ADT nei confronti della sola ADT su un campione di 790 pazienti affetti da neoplasia prostatica metastatica ormonosensibile.

Ad un follow-up mediano di 53,7 mesi, nei pazienti *high volume* (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; IC95% 0,50-0,79). Per contro, nei pazienti con malattia *low volume* (LV) (ossia la malattia le cui caratteristiche non rientrano nella definizione HV), 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; IC95% 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 all'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 (IC95% 0,56-0,82) nei pazienti HV e di 1,03 (IC95% 0,77-1,38) nei pazienti LV (7).

Lo studio **STAMPEDE** è uno studio multi-arm, multi-stage i cui criteri di inclusione e le finalità sono stati descritti precedentemente. I risultati di questo studio, relativamente ai bracci con docetaxel, sono stati pubblicati nel 2016 (8). 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; IC95% 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 lungo (9) è stata possibile nel 76% dei pazienti metastatici (830/1086), ossia in quei pazienti dei quali erano disponibili i dati riguardanti 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 (IC95% 0,64-1,02) nel sottogruppo con malattia HV e HR 0,76 (IC95% 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 ad ADT [32%]). Questa differenza è stata osservata in particolare nei primi 6 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 3 studi precedentemente descritti (2262 pazienti), pubblicata da Tucci et al. (10) nel 2016, ha infine confermato il vantaggio globale (pazienti HV + LV) dell'associazione con docetaxel (HR 0,73; IC95% 0,60-0,90), con una non significativa eterogeneità tra i 3 studi.

Alla luce dei dati presentati, il docetaxel in associazione ad ADT è attualmente disponibile in Italia (Legge 648) nei pazienti affetti da neoplasia prostatica metastatica ormonosensibile. Tuttavia questa **strategia terapeutica, finora preferita nei pazienti con malattia HV, è stata superata dalla tripletta ADT + docetaxel + ARSI** descritta nel paragrafo successivo.

7.6.1.5 Combinazione ADT + docetaxel + ARSI

Recentemente sono stati pubblicati i risultati di studi che hanno valutato l'aggiunta di un ARSI alla combinazione di docetaxel e ADT, in una strategia di intensificazione del trattamento.

Lo studio **PEACE-1** ha valutato la combinazione di abiraterone e standard di trattamento (SOC) incluso il trattamento con docetaxel $\pm$ la radioterapia sul tumore primitivo nei pazienti con mHSPC. Lo studio è stato disegnato come studio di fase III randomizzato in aperto (12). Questo prevedeva di arruolare pazienti con diagnosi di mHSPC de novo e Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status di 0-1 (oppure 2 se dovuto al dolore osseo). I partecipanti sono stati randomizzati al trattamento standard (SOC: ADT da sola o con docetaxel 75 mg/mq ogni 3 settimane), SOC + radioterapia, SOC + abiraterone (1000 mg/die + prednisone 5 mg BID) o SOC + RT + abiraterone. I co-primary endpoint erano la sopravvivenza libera da progressione radiografica e la sopravvivenza globale. La progressione radiografica delle lesioni dei tessuti molli è stata valutata mediante TC o RM, sulla base dei criteri RECIST versione 1.1. La progressione delle

lesioni ossee è stata valutata mediante scintigrafia ossea secondo la versione adattata dal Prostate Cancer Working Group 2, senza la necessità di scintigrafia ossea secondaria per confermare la progressione. Gli endpoint secondari erano sopravvivenza libera da carcinoma prostatico resistente alla castrazione (CRPC), sopravvivenza libera da eventi genitourinari gravi, sopravvivenza specifica per carcinoma prostatico, tempo al prossimo evento correlato all'apparato scheletrico, tasso di risposta del PSA, uno studio sul ruolo prognostico del PSA sierico misurato 6-8 mesi dopo l'inizio della terapia sistemica, tempo alla progressione del dolore, tempo alla chemioterapia per CRPC, qualità della vita, cambiamenti nella densità minerale ossea, correlazione dei biomarcatori con l'esito e il profilo di sicurezza.

Tra il 27 novembre 2013 e il 20 dicembre 2018 1173 pazienti sono stati arruolati e randomizzati a ricevere SOC (n=296), SOC + RT (n=293), SOC + abiraterone (n=292) o SOC + RT più abiraterone (n=291). Il follow-up mediano è stato di 3,5 anni (IQR 2,8-4,6) per la sopravvivenza libera da progressione radiografica (rPFS) e di 4,4 anni (IQR 3,5-5,4) per la sopravvivenza globale. Il modello di regressione di Cox aggiustato non ha rivelato alcuna interazione tra abiraterone e radioterapia, consentendo l'analisi aggregata dell'efficacia di abiraterone. Nella popolazione complessiva, i pazienti assegnati a ricevere abiraterone (n=583) avevano una sopravvivenza libera da progressione radiografica più lunga (HR 0,54; IC99,9% 0,41-0,71; $p < 0,0001$) e sopravvivenza globale (0,82; IC95,1% 0,69-0,98; $p=0,030$) rispetto ai pazienti che non hanno ricevuto abiraterone (n=589). Nella popolazione trattata con ADT e docetaxel (n=355 sia nei gruppi con abiraterone che senza abiraterone), gli HR erano coerenti (sopravvivenza libera da progressione radiografica 0,50; IC99,9% 0,34-0,71; $p < 0,0001$; sopravvivenza globale 0,75; IC95,1% 0,59-0,95; $p=0,017$). Solo per l'OS, l'effetto dell'aggiunta di abiraterone era più pronunciato nei pazienti con carico metastatico ad alto volume, che rappresentava un fattore di stratificazione ma non un endpoint secondario.

Poiché il trattamento con SOC + abiraterone ha mostrato un'efficacia superiore rispetto a SOC senza abiraterone che soddisfaceva il livello di significatività predefinito richiesto (errore di tipo I di 0,049 per la sopravvivenza globale e 0,001 per la sopravvivenza libera da progressione radiografica), all'interno della popolazione complessiva, l'efficacia di abiraterone è stata ulteriormente studiata all'interno della popolazione di docetaxel e ADT per valutare gli endpoint coprimari pre-pianificati. In questa popolazione, rispetto a SOC (con docetaxel) senza abiraterone, l'aggiunta di abiraterone ha ridotto il numero di eventi di progressione

radiografica o di decessi da 211 a 139, ha migliorato la rPFS mediana da 2,03 anni (IQR 1,09 – NR) a 4,46 anni (1,90 – NR) e ha ridotto il rischio relativo di progressione radiografica o morte del 50% (HR aggiustato per la sopravvivenza libera da progressione radiografica 0,50; IC99,9% 0,34-0,71; $p < 0,0001$). Analogamente, rispetto a SOC (con docetaxel) senza abiraterone, l'aggiunta di abiraterone ha ridotto il numero di decessi da 151 a 121, ha migliorato l'OS mediana da 4,43 anni (IQR 2,47 – NR) ad un valore mediano non ancora raggiunto per il braccio di SOC + abiraterone e ha ridotto il rischio relativo di morte per qualsiasi causa del 25% (HR aggiustato per la sopravvivenza globale 0,75; IC95,1% 0,59-0,95; $p=0,017$).

Lo studio **ARASENS** ha arruolato pazienti con mHSPC con performance status ECOG 0 o 1 e candidati a ricevere il trattamento con ADT e docetaxel. I partecipanti sono stati randomizzati a ricevere ADT e 6 cicli di docetaxel più placebo o darolutamide e stratificati per estensione della malattia metastatica e livello di fosfatasi alcalina. L'endpoint primario era la sopravvivenza globale (OS); gli endpoint secondari erano il tempo alla malattia mCRPC, il tempo alla progressione del dolore, il tempo all'evento scheletrico sintomatico (SSE) e il tempo alla successiva terapia antineoplastica (12).

In totale 651 pazienti sono stati randomizzati a ricevere darolutamide e 654 a ricevere placebo. Nel complesso, i dati demografici di base e le caratteristiche della malattia erano ben bilanciati tra i 2 bracci. Le caratteristiche degne di nota includevano circa il 78% dei pazienti in entrambi i bracci con malattia di Gleason 8 o superiore alla diagnosi, circa l'86% con malattia metastatica de novo e circa il 18% con M1c (metastasi viscerali). Da notare che lo studio non ha caratterizzato i pazienti come ad alto e basso volume al momento dell'arruolamento. Alla data cut-off per l'analisi primaria, il rischio di morte era significativamente inferiore, del 32,5%, nel gruppo darolutamide rispetto al gruppo placebo (HR 0,68; IC95% 0,57-0,80; $p < 0,001$). L'OS mediana è stata di 48,9 mesi per il braccio placebo e non è stata raggiunta per il braccio darolutamide. La darolutamide è stata anche associata a benefici consistenti rispetto agli endpoint secondari e ai sottogruppi prespecificati. Gli eventi avversi sono stati simili nei 2 gruppi e le incidenze degli eventi avversi più comuni (che si sono verificati in $\geq 10\%$ dei pazienti) sono state più elevate durante il periodo di trattamento con docetaxel sovrapposto in entrambi i gruppi. La frequenza di eventi avversi di grado 3 o 4 è stata del 66,1% nel gruppo darolutamide e del 63,5% nel gruppo placebo; la neutropenia è stato l'evento avverso di grado 3 o 4 più comune (rispettivamente nel 33,7% e nel 34,2%).

Nell'analisi recentemente pubblicata l'efficacia di darolutamide è stata analizzata dividendo i pazienti per volume di malattia come da classificazione CHAARTED o per rischio come da studio LATITUDE. Dei 1305 arruolati, 1005 (77%) avevano una malattia ad alto volume, 912 (70%) avevano una malattia ad alto rischio, 300 (23%) avevano una malattia a basso volume e 393 (30%) avevano una malattia a basso rischio. Darolutamide + ADT + docetaxel hanno prolungato la sopravvivenza globale indipendentemente dalla malattia ad alto o basso volume. In particolare, per mHSPC ad alto volume (HR 0,69; IC95% 0,57-0,82) e mHSPC a basso volume (HR 0,68; IC95% 0,41-1,13) e per mHSPC ad alto rischio (HR 0,71; IC95% 0,58-0,86) e mHSPC a basso rischio (HR 0,62; IC95% 0,42-0,90) (13).

Inoltre lo studio **ENZAMET**, descritto in precedenza, prevedeva la possibilità, per i pazienti randomizzati a enzalutamide o placebo, di ricevere la chemioterapia in maniera concomitante all'ARSI, pertanto una quota di pazienti pari a circa il 65% di quelli trattati con chemioterapia ha ricevuto il trattamento combinato ADT + docetaxel + enzalutamide.

Bibliografia

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; 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; 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. *N Engl J Med.* 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; 36(11):1080-7.
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; 36(11):1088-95.
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; 73(6):847-55.
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.* 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; 30(12):1992-2003.
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; 69(4):563-73.
11. Fizazi K, Foulon S, Carles J, et al. Abiraterone plus prednisone added to androgen deprivation therapy and docetaxel in de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer (PEACE-1): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study with a 2 × 2 factorial design. *Lancet.* 2022; 399:1695-707.

12. Smith MR, Hussain M, Saad F, et al. Darolutamide and survival in metastatic, hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med.* 2022; 386(12):1132-42.
13. Hussain M, Tombal B, Saad F, et al. Darolutamide plus androgen-deprivation therapy and docetaxel in metastatic hormone-sensitive prostate cancer by disease volume and risk subgroups in the phase III ARASENS trial. *J Clin Oncol.* 2023; 41(20):3595-607.

Alla luce dei risultati di questi studi in cui è stata utilizzata una strategia di “tripletta” (ADT + docetaxel + ARSI), il quesito clinico che ci poniamo inerente all'utilizzo della chemioterapia nella malattia metastatica ormonosensibile è il seguente.

Quesito 7. Nei pazienti con neoplasia prostatica ormonosensibile metastatica (M1), candidabili a chemioterapia con docetaxel, il trattamento con docetaxel + ARSI + ADT è raccomandabile rispetto ad ADT + docetaxel, in termini di sopravvivenza globale (OS), tossicità e qualità della vita (QoL)?

La ricerca bibliografica effettuata (*vedi Appendice 1*) ha individuato una metanalisi italiana, pubblicata con l'intento di valutare se la tripletta sia superiore rispetto alla combinazione di docetaxel e ADT nei pazienti affetti da mHSPC (1).

Lo studio ha analizzato sia la strategia sequenziale di ADT + docetaxel seguita da ADT + ARSI permessa negli studi TITAN e ARCHES, sia quella di combinazione *ab initio* studiata nei trial PEACE-1, ENZAMET e ARASENS. Rispetto alla tripletta “sequenziale” è stato evidenziato un beneficio non significativo della combinazione *ab initio* (HR 0,86; IC95% 0,59-1,26; fixed-effect), con solo 318 pazienti inclusi nell'analisi. La tripletta ha riportato un vantaggio statisticamente significativo in termini di riduzione relativa del rischio di morte del 28% (fixed-effect; HR=0,72; IC95% 0,63-0,82; $p < 0,00001$) senza che sia stata evidenziata significativa eterogeneità nei 2 studi inclusi ($\chi^2=2,04$; $p=0,36$; $I^2=2\%$). Gli stessi autori hanno analizzato l'efficacia della tripletta nei pazienti con malattia metastatica de novo negli studi PEACE-1 e ARASENS, confermando il vantaggio statisticamente significativo in termini di OS (fixed-effect; HR 0,72; IC95% 0,63-0,84; $p < 0,0001$) e assenza di eterogeneità negli studi ($\chi^2=0,13$; $p=0,72$; $I^2=0\%$).

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	Nei pazienti affetti da neoplasia prostatica ormonosensibile metastatica (M1), la tripletta con un ARSI (abiraterone o darolutamide) in associazione al docetaxel e alla terapia androgeno-soppressiva (ADT) dovrebbe essere presa in considerazione rispetto alla combinazione di docetaxel e ADT nei pazienti con malattia ad alto volume NB: attualmente in Italia in questo setting sono disponibili sia darolutamide (rimborsata da AIFA), sia abiraterone (legge 648)	Forte a favore
COI: Roberto Iacovelli		

Bibliografia quesito 7

1. Ciccarese C, Iacovelli R, Sternberg CN, et al. Triplet therapy with androgen deprivation, docetaxel, and androgen receptor signalling inhibitors in metastatic castration-sensitive prostate cancer: a meta-analysis. Eur J Cancer. 2022; 173:276-84.

Questa raccomandazione sottolinea come ormai nei pazienti in cui è indicato l'utilizzo di docetaxel in aggiunta all'ADT dovrebbe essere sempre considerata l'aggiunta dell'ARSI ("**tripletta ADT + docetaxel + ARSI**").

Attualmente darolutamide e abiraterone sono disponibili in Italia in pazienti affetti da mHSPC ad alto volume secondo criteri CHAARTED (1-2).

Al momento non sono disponibili dati di confronto tra la tripletta e la doppietta ADT + ARSI: è pertanto pratica clinica utilizzare la tripletta nei pazienti fit per chemioterapia e in cui si ritiene necessaria l'aggiunta della chemioterapia, mentre in tutti gli altri casi è opportuno considerare primariamente la doppietta ADT + ARSI.

Bibliografia

1. AIFA. Regime di rimborsabilità e prezzo, a seguito di nuove indicazioni terapeutiche, del medicinale per uso umano «Nubeqa». Determina n. 27/2024 (24A01337). GU Serie Generale n. 63 del 15-03-2024.
2. AIFA. Inserimento del medicinale abiraterone nell'elenco istituito, ai sensi della legge n. 648/1996, per il trattamento del carcinoma prostatico metastatico ormonosensibile (mHSPC), ad alto volume, in associazione a docetaxel e terapia androgeno-deprivativa. Determina n. 38698/2024 (24A01728). GU Serie Generale n. 79 del 04-04-2024.

7.6.1.6 Terapie locoregionali (chirurgia, radioterapia)

Poiché negli ultimi anni si è assistito ad un progressivo aumento della speranza di vita dei pazienti mCSPC, in virtù della maggiore efficacia delle terapie farmacologiche disponibili, della ridotta morbidità 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 locoregionali, 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 malattia (1). 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 radioterapia (2).

7.6.1.6.1 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 PR con quelli di 40 pazienti che sono stati sottoposti a sola terapia sistemica (6). 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 locoregionali.

Nello studio prospettico LoMP, 17 pazienti asintomatici affetti da carcinoma prostatico ormonosensibile in fase metastatica sono stati sottoposti a prostatectomia citoreduttiva, mentre 23 pazienti ineleggibili alla chirurgia o che l’hanno rifiutata sono stati avviati alla terapia standard (7). Nei pazienti prostatectomizzati l’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 alcune review (8-10). Al di là delle differenze metodologiche (solo alcune sono revisioni sistematiche della letteratura), tutte le review concludono sull’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 dovrebbero essere avviati a prostatectomia.**

Bibliografia

1. Robinson D, Van Allen EM, Wu YM, et al. Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer. *Cell*. 2015; 161(5):1215-28.
2. Rodriguez-Ruiz ME, Vanpouille-Box C, Melero I, et al. Immunological mechanisms responsible for radiation-induced abscopal effect. *Trends Immunol*. 2018; 39(8):644-55.
3. Satkunasivam R, Kim AE, 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. *J Urol*. 2015; 194(2):378-85.
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):14-9.
5. 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.
6. Steuber T, Berg KD, Roder MA, et al. Does cytoreductive prostatectomy really have an impact on prognosis in prostate cancer patients with low-volume bone metastasis? Results from a prospective case-control study. *EU Focus*. 2017; 3(6):646-9.

7. Poelaert F, Verbaeys C, Rapp B, et al. Cyto-reductive prostatectomy for metastatic prostate cancer: first lessons learned from the multicentric prospective local treatment of metastatic prostate cancer (LoMP) trial. *Urology*. 2017; 106:146-52.
8. Albisinni A, Aoun F, Diamand R, et al. Cyto-reductive prostatectomy: what is the evidence? A systematic review. *Minerva Urol Nefrol*. 2019; 71(1):1-8. Review.
9. Jaber Y, Reichard CA, Chapin BF, et al. Emerging role of cyto-reductive prostatectomy in patients with metastatic disease. *Transl Androl Urol*. 2018; 7(S4):505-13. Review.
10. Becker JA, Berg KD, Roder MA, et al. Cyto-reductive prostatectomy in metastatic prostate cancer: a systematic review. *Scand J Urol*. 2018; 52(1):1-7.

7.6.1.6.2 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, che ci permettono pertanto di formulare una raccomandazione clinica che risponde al quesito seguente.

Quesito 8 GRADE. Nei pazienti affetti da carcinoma prostatico metastatico all'esordio, asintomatici, con basso numero di metastasi all'imaging convenzionale (malattia oligometastatica 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?

Raccomandazione clinica: Nei pazienti affetti da carcinoma prostatico metastatico all'esordio con basso numero di metastasi (malattia oligometastatica o *low volume* secondo i criteri CHAARTED), l'aggiunta della radioterapia sul volume prostatico alla terapia androgeno-soppressiva (ADT) dovrebbe essere presa in considerazione.

Forza della raccomandazione: Forte a favore

Motivazioni/commenti al bilancio beneficio/danno:

La ricerca delle evidenze inerenti al quesito ha portato alla selezione di 1 voce bibliografica (vedi Appendice 1).

La revisione sistematica con metanalisi (STOPCAP) pubblicata da Burdett et al. nel 2019 (1) ha valutato la superiorità dell'associazione della RT prostatica all'ADT rispetto alla sola ADT nei pazienti affetti da malattia metastatica alla diagnosi in fase di ormonosensibilità. Gli autori hanno identificato 3 studi: lo studio STAMPEDE, lo studio HORRAD e lo studio PEACE-1 (studio che all'epoca della metanalisi era ancora in corso e i cui dati non sono stati utilizzati per l'analisi).

Dei 2360 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 all'ADT non ha determinato un incremento dell'OS rispetto alla sola ADT (HR 0,92; IC95% 0,81-1,04). Tuttavia, in un'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; IC95% 0,58-0,92) che si traduce in un incremento assoluto del 7% (IC95% 2-11%) di sopravvivenza a 3 anni (dal 70% al 77%) rispetto ai pazienti trattati con la sola ADT.

I dati dello studio STAMPEDE, già pubblicati da Parker et al. nel 2018, sono stati aggiornati dopo un follow-up mediano di 61,3 mesi (2). In questo studio, pazienti con carcinoma prostatico ormonosensibile, metastatici all'esordio, venivano randomizzati a ricevere ADT – terapia del braccio standard (18% dei pazienti avevano ricevuto anche docetaxel) vs ADT + radioterapia sulla prostata secondo 2 diverse schedule, scelte anche queste in maniera randomizzata (terapia del braccio sperimentale).

Due analisi di sottogruppo pre-specificate ma non pre-pianificate andavano a valutare l'effetto dell'aggiunta della radioterapia in base al carico tumorale iniziale definito con i criteri adottati nello studio CHAARTED e al tipo di schedula radioterapica adottata.

Nei pazienti con malattia *low volume* (che rappresentavano il 42% del totale dei pazienti), il trattamento con radioterapia ha prodotto una riduzione del rischio di morte del 36% (HR 0,64; IC95% 0,52-0,79; $p < 0,001$). Tale beneficio è risultato confermato indipendentemente dalla schedula di radioterapia adottata, con HR 0,67 (IC95% 0,49-0,93; $p=0,015$) nei pazienti sottoposti a frazionamento settimanale e HR 0,62 (IC95% 0,47-0,83; $p=0,001$) in quelli sottoposti a frazionamento giornaliero. Resta inoltre confermata la mancanza di beneficio nei pazienti con elevato carico di malattia (HR 1,11; IC95% 0,96-1,28; $p=0,164$). Analoghe osservazioni sono riferibili anche alla mortalità cancro-specifica.

L'incidenza di eventi avversi nel braccio sperimentale, misurati secondo la scala RTOG, è stata bassa indipendentemente dal regime utilizzato, riscontrandosi il 2% di tossicità urinaria tardiva di grado 3 e nessun caso di tossicità urinaria di grado 4-5, e tossicità tardiva intestinale di grado 3-4 pari al 3%.

Lo studio HORRAD è uno studio multicentrico pubblicato nel 2018 da Boeve et al. (3) che ha arruolato 432 pazienti affetti da carcinoma prostatico metastatico de novo. Il PSA mediano alla diagnosi era pari a 142 ng/ml e il 67% dei pazienti (stadiati con sola scintigrafia ossea) aveva >5 metastasi. Essi venivano randomizzati a ricevere un analogo dell'LHRH (+ antiandrogeno per le prime 4 settimane) in combinazione o meno a radioterapia sul tumore primitivo. In un'analisi per sottogruppi, il dato della OS appare più favorevole nei pazienti con meno di 5 metastasi ossee (HR 0,68; IC95% 0,42-1,10), anche se la differenza non è statisticamente significativa. La pubblicazione non riporta dati relativi alla tossicità del trattamento nei 2 bracci.

Si può ragionevolmente concludere che i benefici offerti dall'aggiunta della radioterapia sul volume prostatico alla terapia androgeno-soppressiva siano prevalenti rispetto ai danni.

Qualità globale delle prove

La qualità globale delle prove è da considerarsi **MODERATA**, come effetto di un *downgrade* di 1 livello per elevato rischio di *selection bias* (sottogruppo in esame non definito da randomizzazione stratificata) e *performance bias* legato al disegno in aperto degli studi considerati; un ulteriore *downgrade* di 1 livello è stato applicato allo studio HORRAD per imprecisione della stima di OS (IC95% coerenti con interpretazioni cliniche di segno opposto).

COI: nessun conflitto dichiarato

Bibliografia del quesito 8

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; 76(1):115-24.
2. Parker CC, James ND, Brawley CD, et al. STAMPEDE Trial Collaborative Group. Radiotherapy to the prostate for men with metastatic prostate cancer in the UK and Switzerland: long-term results from the STAMPEDE randomised controlled trial. *PLoS Med.* 2022; 19(6):e1003998.
3. Boeve LMS, Hulshof M, Vis AN, 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.* 2019; 75(3):410-8.

7.6.2 Trattamento delle metastasi nella 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 Hellman (3) 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 preparata (4). 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 ai risultati di piccoli studi randomizzati di fase II, come tali non in grado di generare conclusioni affidabili.

Chalkidou et al. (5) hanno recentemente riportato i risultati di uno studio prospettico sul ruolo della RT in pazienti oligometastatici. Sono stati reclutati 1422 pazienti di cui il 28,6% era affetto 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 e 60 Gy suddivisa in 3 o 8 frazioni. Dopo un follow-up mediano di 13 mesi l'OS era 92,3% e 79,2% a 1 e 2 anni rispettivamente. In particolare l'OS a 2 anni nei pazienti affetti da carcinoma prostatico era 94,6% (IC95% 90,4-97). 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 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 1 anno il controllo locale era 94,7%, l'OS 85,4% e la PFS 51,4%.

Nel 2020 è stata inoltre pubblicata una *review* e metanalisi sul ruolo della RT stereotassica includente esclusivamente pazienti con metastasi metacrone da carcinoma prostatico (7). L'obiettivo primario era il controllo locale. Endpoint 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 abstract e 10 studi, tra cui solo 2 studi prospettici di fase II, per un totale di 653 pazienti e 1111 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 2 anni la bCFS, la PFS e la ADTFS erano 33%, 39% e 52%, rispettivamente.

Sempre nel 2021 è stata infine pubblicata 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 senza una 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 anni (8).

Lo studio **STOMP** è stato il primo trial prospettico controllato a suggerire un'efficacia della terapia diretta sulle metastasi nei pazienti con mCSPC oligometastatico (9). Si tratta di uno studio di fase II multicentrico nel quale sono stati arruolati 62 pazienti asintomatici con malattia oligometastatica ormonosensibile, 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; IC80% 0,40-0,90).

Nello studio **ORIOLE**, che ha un disegno simile a quello dello studio STOMP (10), 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 era 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 2 studi è se il tempo a terapia androgeno-deprivativa sia un endpoint di rilevanza clinica adeguata e in qualche modo etico nei pazienti oligometastatici che comunque presentano altri fattori di rischio (ad es. un DT del PSA inferiore ai 3 o 6 mesi) (11).** Inoltre,

ancorché 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**, ancorché possa essere preso in considerazione in singoli pazienti, dopo un'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 8 GRADE).

Bibliografia

1. Fraser M, Koontz B, Emmenegger U, et al. What is oligometastatic prostate cancer? Eur Urol Focus. 2019; 5(2):159-61.
2. Foster CC, Weichselbaum RR, Pitroda SP. Oligometastatic prostate cancer: reality or figment of imagination? Cancer. 2019; 125(3):340-52.
3. Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. J Clin Oncol. 1995; 13(1):8-10.
4. Celia-Terrassa T, Kang Y. Metastatic niche functions and therapeutic opportunities. Nat Cell Biol. 2018; 20, 868-77.
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 EJ, 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. 2021; 7(1):92-106.
7. Yan M, Moideen N, Freitas Bratti V, et al. 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, Reyniers 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(5):446-53.
10. Phillips R, Shi WY, Deek M, et al. Outcomes of observation vs stereotactic ablative radiation for oligometastatic prostate cancer. The ORIOLE phase 2 randomized clinical trial. JAMA Oncol. 2020; 6(5):650-9.
11. Cattrini C, Zanardi E, Boccardo F. Androgen-deprivation therapy is more than palliation in oligometastatic prostate cancer. J Clin Oncol. 2018; 36(22):2350.

7.7 Terapia della malattia resistente alla castrazione metastatica (mCRPC)

7.7.1 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, purché sia presente una condizione di soppressione gonadica "ottimale" (testosteronemia $\leq 0,5$ ng/ml) (1).

È indispensabile che l'ADT in corso sia adeguata e che venga assunta regolarmente dal paziente: in caso contrario, l'ADT dovrebbe essere opportunamente rimodulata per appurare se la malattia sia realmente definibile come resistente alla castrazione. La maggior parte dei pazienti trattati con LHRH agonisti o antagonisti raggiunge valori sierici di testosterone inferiori a quelli di castrazione ($\leq 0,5$ ng/ml). Tuttavia il 13-38% dei pazienti non raggiunge questo valore soglia, né tantomeno livelli $\leq 0,2$ ng/ml, ritenuti maggiormente consoni ai livelli di castrazione; inoltre nel 2-13% dei pazienti in terapia con LHRH-A è possibile osservare picchi di testosteronemia durante il trattamento a lungo termine oltre al picco iniziale tipico delle prime 3-4 settimane di trattamento (2-5).

Pertanto, **i livelli di testosterone sierico devono essere valutati per confermare lo stato di effettiva resistenza alla castrazione** nei pazienti nei quali si evidenzino un aumento del PSA e/o segni clinici e/o radiologici 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'LHRH-A, considerando che la farmacocinetica e la farmacodinamica dei diversi preparati a disposizione possono variare in funzione, oltre che del principio attivo, anche delle diverse formulazioni, dei dosaggi e delle vie di somministrazione; 2) passando a LHRH 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 LHRH agonisti); 3) sottoponendo il paziente a castrazione chirurgica (soprattutto nei casi non compliant 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** poiché il recettore per gli androgeni (AR) mantiene un ruolo di driver della progressione neoplastica; pertanto, la soppressione androgenica viene mantenuta anche all'avvio dei trattamenti ormonali di nuova generazione.

Nella malattia resistente alla castrazione possiamo riconoscere in base allo staging radiologico pazienti non metastatici (nmCRPC) (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) 3 (6).

Si stima che al momento del riscontro di CRPC più dell'80% dei casi abbia già metastasi ossee (6) e che dei pazienti non metastatici alla diagnosi (con imaging tradizionale), circa un terzo sia destinato a sviluppare metastasi nei successivi 2 anni (1).

Con l'avvento dell'imaging di nuova generazione, anche nella fase mCRPC trova sempre più uso la PET; infatti, in pazienti candidati a terapia con PSMA radiomarcato con radioisotopi beta o alfa emittenti, la PET-PSMA viene effettuata nella selezione pre-trattamento, anche in combinazione con la PET FDG (7). Inoltre la **PET/TC con FDG** è talora impiegata nei pazienti con carcinoma della prostata scarsamente differenziato (Gleason score ≥ 8) e con malattia resistente alla castrazione, soprattutto **ai fini prognostici** (8).

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 mesi (1). 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 (9-10).

Negli ultimi anni, le opzioni terapeutiche disponibili per questo setting di malattia sono considerevolmente aumentate e includono chemioterapici (docetaxel, cabazitaxel), terapie ormonali di nuova generazione (abiraterone, enzalutamide), terapie target (inibitori di PARP), radio-composti (radium-223, lutezio-167 PSMA), **anche se non tutte queste opzioni hanno ancora 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.* 2005; Suppl 4/8:30-6. *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. *Can Urol Assoc J.* 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. Filippi L, Chiaravallotti A, Schillaci O, et al. Theranostic approaches in nuclear medicine: current status and future prospects. *Expert Rev Med Devices.* 2020; 17:331-43.

8. Jadvar H. Imaging evaluation of prostate cancer with 18F-fluorodeoxyglucose PET/CT: utility and limitations. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2013; 40:S5.
9. 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.
10. 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.

7.7.2 mCRPC: terapia di prima linea (pazienti precedentemente esposti a sola ADT)

Fino a pochi anni or sono, 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 istanza (1-3). In particolare i pazienti che progredivano durante trattamento con LHRH-A venivano indirizzati a terapia aggiuntiva con un antiandrogeno non steroideo; quelli che progredivano dopo monoterapia con antiandrogeni venivano assegnati a terapia aggiuntiva con LHRH-A; 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 dovrebbe oggi essere del tutto abbandonata in relazione alla presenza di opzioni terapeutiche maggiormente efficaci quali quelle con ARSI o con docetaxel.

Va inoltre considerato che nell'attuale pratica clinica sta venendo meno la rigida distinzione tra le diverse fasi di malattia (mCSPC, nmCRPC, mCRPC). Infatti, con una certa frequenza esiste la possibilità che un paziente che sviluppa un mCRPC abbia ricevuto precedentemente un ARSI oppure docetaxel in fase nmCRPC o mCSPC. Pertanto, nel definire la strategia di prima linea per mCRPC va tenuto conto se il paziente è naïve ad ARSI o docetaxel, avendo ricevuto solo ADT per la malattia castration-sensitive, oppure sia già stato esposto ad ARSI o docetaxel. In questo caso, di fatto, le strategie di scelta potrebbero essere meglio definite facendo riferimento ai trattamenti di seconda linea mCRPC piuttosto che a quelli di prima linea.

I pazienti naïve ad ARSI e/o a docetaxel possono essere trattati con abiraterone, enzalutamide o docetaxel sulla base degli studi COU-AA-302, PREVAIL e TAX327.

7.7.2.1 ARSI

Lo studio di fase III **COU-AA-302** (4) ha randomizzato 1088 pazienti mCRPC a ricevere abiraterone e prednisone vs placebo e prednisone; i pazienti dovevano essere asintomatici o pauci-sintomatici e senza evidenza di metastasi viscerali. Lo studio aveva come endpoint primari l'OS e la rPFS. Abiraterone ha dimostrato un incremento significativo della rPFS (16,5 mesi vs 8,3 mesi; HR 0,53; IC95% 0,45-0,62; $p < 0,001$) e dell'OS (34,7 mesi vs 30,3 mesi; HR 0,81; IC95% 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; IC95% 0,70-0,93; $p = 0,003$) (5). Lo studio di fase III **PREVAIL** (6), che ha arruolato 1717 pazienti affetti da mCRPC, aveva lo stesso disegno e gli stessi endpoint primari dello studio precedente, ma consentiva anche di arruolare pazienti con metastasi viscerali (12% del totale). I pazienti erano randomizzati a ricevere, in questo caso, 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; IC95% 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; IC95% 0,60-0,94; $p < 0,001$). Anche in questo caso, dati più recenti (7), successivi alla chiusura dello studio per manifesta superiorità e al crossover dal gruppo placebo al trattamento con enzalutamide, hanno confermato il vantaggio in termini di OS (35,3 mesi vs 31,3; HR 0,77; IC95% 0,67-0,88; $p = 0,0002$) e di rPFS (20 mesi vs 5,3; HR 0,32; IC95% 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 chemioterapia (4-7). 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 e le possibili interazioni farmacologiche (7).

7.7.2.2 Docetaxel

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; il docetaxel è 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 Tannock et al. (9), è uno studio di fase III condotto su 1006 pazienti mCRPC, con metastasi a livello osseo, viscerale e/o linfonodale, randomizzati a ricevere docetaxel con 2 schedule differenti (75 mg/mq trisettimanale o 30 mg/mq settimanale) entrambe in associazione a prednisone (10 mg/die) vs mitoxantrone (12 mg/mq trisettimanale) + prednisone (10 mg/die). Docetaxel ha dimostrato rispetto a mitoxantrone un vantaggio significativo in OS quando usato con la schedula trisettimanale (HR 0,76; IC95% 0,62-0,94; $p=0,009$), **ma non con la schedula settimanale** (HR 0,91; IC95% 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/mq q21, incrementabile a 70 mg/mq qualora dopo il primo ciclo non si fossero verificate tossicità di grado 3-4) in associazione ad estramustina fosfato (280 mg 3 volte al giorno, nei primi 5 giorni del ciclo di terapia) e prednisone (10 mg al giorno) contro mitoxantrone (12 mg/mq q21, incrementabile a 14 mg/mq se non si fossero verificate tossicità ematologiche G3-4 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; IC95% 0,67-0,97; $p=0,02$). In questo studio non si è evidenziata una differenza statisticamente significativa in termini di neutropenia tra i 2 bracci di trattamento, mentre nei

pazienti trattati con l'associazione docetaxel + estramustina 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 2 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 (scheda trisettimanale) è stato registrato come terapia di prima linea dei pazienti mCRPC.**

Nell'ottica di individuare una scheda di somministrazione del docetaxel meglio tollerata è stato pianificato uno studio, che ha confrontato la classica scheda trisettimanale di docetaxel (75 mg/mq) con una scheda 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 maggiore rispetto al braccio trattato con la scheda standard (5,6 mesi vs 4,9 mesi; HR 1,3; IC95% 1,1-1,6; $p=0,014$), anche se tale differenza è stata in assoluto di soli 0,7 mesi. La scheda 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 **scheda bisettimanale** può pertanto rappresentare una valida opzione nei pazienti in cui il trattamento trisettimanale non sia proponibile ed è da preferire alla scheda 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, è di comune pratica clinica non proseguire il trattamento fino a progressione ma fermarsi al numero di **8-10 cicli somministrati**.

Docetaxel rappresenta tuttora 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? *Ann Oncol.* 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. *N Engl J Med.* 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. *N Engl J Med.* 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 Treat Rev.* 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. *N Engl J Med.* 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. *N Engl J Med.* 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.

7.7.2.3 Combinazione ARSI + inibitori di PARP

Ad oggi 3 studi di fase III sono stati pubblicati sulle combinazioni di ARSI e inibitori di PARP (polyadenosine-diphosphateribose polymerase, PARPi) in prima linea mCRPC. Lo studio **PROPEL** (1) ha valutato l'efficacia dell'associazione di abiraterone acetato + prednisone (AAP) e olaparib in 796 pazienti. Nello studio la valutazione delle alterazioni in HRR è stata condotta a posteriori dopo la randomizzazione; un precedente trattamento con docetaxel era ammesso dallo studio, ma non precedente AAP. Lo studio ha raggiunto l'endpoint primario (la PFS nel braccio abiraterone e olaparib è risultata di 24,8 mesi vs 16,6 mesi del braccio con solo abiraterone; HR 0,66; IC95% 0,54-0,81; $p < 0,001$). Lo studio non ha invece raggiunto la significatività statistica in termini di OS (endpoint secondario) dimostrando una mediana in OS pari a 42,1 mesi nel braccio

di trattamento di combinazione olaparib + abiraterone vs 34,7 mesi nel braccio placebo + abiraterone (HR 0,81; IC95% 0,67-1) (2). Tuttavia, se si osserva il dato per sottogruppi distinguendo tra pazienti HRR mutati vs HRR non mutati, i primi presentano un vantaggio statisticamente significativo anche in OS dato dalla combinazione rispetto al solo ormone di nuova generazione.

Lo studio **MAGNITUDE** (3) ha invece valutato la combinazione di AAP + niraparib 200 mg o placebo in 423 pazienti affetti da mCRPC con mutazioni nel pathway della ricombinazione omologa (HRR+) e 247 pazienti HRR- sulla base di analisi genomiche da tessuto e/o sangue pre-randomizzazione. Docetaxel e massimo 4 cicli di AAP pre-randomizzazione erano permessi dallo studio. Nella coorte di pazienti HRR+, la combinazione ha portato ad un vantaggio in termini di sopravvivenza libera da progressione radiologica (rPFS 16,5 vs 13,7 mesi; HR 0,73; IC95% 0,56-0,96; p=0,022). Al contrario, l'analisi di futilità pre-pianificata non ha dimostrato vantaggio nella coorte negativa per alterazioni di HRR in termini di progressione, questa volta o biochimica o radiologica (HR 1,09; IC95% 0,75-1,57; p=0,66).

Lo studio **TALAPRO-2** (4) ha invece testato la combinazione enzalutamide + talazoparib 0,5 mg/placebo. Lo studio ha arruolato 805 pazienti con un'attribuzione dello status HRR post-randomizzazione (coorte 1), ed ha poi espanso la coorte di pazienti HRR+ con una selezione pre-randomizzazione (coorte 2). La combinazione ha portato ad un vantaggio in termini di rPFS indipendentemente dallo status HRR (non raggiunto per il braccio di combinazione e 22 mesi per il gruppo di controllo [HR 0,63; IC95% 0,51-0,78; p <0,001]). La rPFS mediana per il gruppo HRR+ è stata invece di 28 mesi per la combinazione e 16 mesi per il gruppo di controllo (HR 0,46; IC95% 0,30-0,70; p <0,001).

L'eterogeneità di questi studi (in termini di disegno, di combinazioni utilizzate e di risultati) non consente di trarre delle conclusioni in merito al potenziale ruolo di queste combinazioni nell'algoritmo terapeutico della malattia mCRPC. La valutazione globale potrebbe orientare verso una maggiore attività di queste combinazioni nei pazienti BRCA+ e/o HRR+. In ogni caso, gli studi non permettono di valutare adeguatamente l'attività di queste combinazioni dopo un precedente trattamento con docetaxel e/o ARSI (in nmCRPC o mCSPC). Va sottolineato che, al momento della stesura di queste Linee guida, nessuna di queste combinazioni è rimborsata in Italia.

Bibliografia

1. Clarke NW, Armstrong AJ, Thiery-Vuillemin A, et al. Abiraterone and olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer. *NEJM Evid.* 2022; 1(9):EVIDoa2200043.
2. Saad F, Clarke NW, Oya M, et al. Olaparib plus abiraterone versus placebo plus abiraterone in metastatic castration-resistant prostate cancer (PROpel): final prespecified overall survival results of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2023; 24(10):1094-108.
3. Chi KN, Rathkopf DE, Smith MR, et al. Niraparib and abiraterone acetate for metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2023; 41:3339-51.
4. Agarwal N, Azad AA, Carles J, et al. Talazoparib plus enzalutamide in men with first-line metastatic castration-resistant prostate cancer (TALAPRO-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial [published correction appears in *Lancet.* 2023; 402(10398):290]. *Lancet.* 2023; 402(10398):291-303.

7.7.3 mCRPC: linee successive

Nel corso degli anni sono state testate diverse strategie terapeutiche per pazienti che abbiano ricevuto un precedente trattamento in grado di prolungare la sopravvivenza. Dato che, storicamente, per circa un decennio docetaxel è stato l'unico farmaco registrato nella malattia mCRPC, i primi studi hanno testato un altro chemioterapico (cabazitaxel) e gli ARSI (abiraterone ed enzalutamide) solo come strategia di seconda linea dopo docetaxel. La rimborsabilità dei due ARSI in prima linea ha di fatto, successivamente, aperto la possibilità di usare in sequenza tutti i farmaci disponibili in linee diverse e/o in condizioni cliniche diverse da quella di registrazione. Solo i farmaci sviluppati più di recente sono stati sperimentati in pazienti dopo linee di trattamento diverse.

7.7.3.1 Cabazitaxel

Il primo trattamento che ha dimostrato di poter incrementare la sopravvivenza dei pazienti affetti da mCRPC 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 vs mitoxantrone (anch'esso associato a prednisone), in un gruppo di pazienti affetti da mCRPC, in progressione durante o dopo trattamento con docetaxel (1).

Lo studio ha arruolato 755 pazienti, randomizzati a ricevere mitoxantrone 12 mg/mq (n=377) o cabazitaxel 25 mg/mq (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; IC95%

0,59-0,83; $p < 0,0001$). In questo studio è stata osservata una neutropenia febbrile di grado ≥ 3 nel 7% dei pazienti trattati con cabazitaxel vs l'1% dei pazienti trattati con mitoxantrone; questa elevata tossicità è stata attribuita ad una non ottimale gestione dell'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 registrativo (2).

Si è comunque cercato di sviluppare schedule alternative in grado di migliorare ulteriormente la sicurezza del cabazitaxel. Lo studio **PROSELICA** ha infatti valutato la non inferiorità della somministrazione di cabazitaxel a dosaggio ridotto (3): 1200 pazienti affetti da mCRPC in progressione dopo docetaxel sono stati randomizzati a ricevere cabazitaxel 20 mg/mq q21 (C20 – n=598) o 25 mg/mq 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 (IC99%) sono risultati all'interno del margine di non inferiorità. Con la dose ridotta di cabazitaxel si è osservata invece 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 pazienti che abbiano particolari fattori di rischio o abbiano sviluppato tossicità (4).

7.7.3.2 ARSI

Nello stesso setting (post-docetaxel) sono stati testati anche i farmaci ormonali di nuova generazione. Lo studio di fase III **COU-AA-301**, pubblicato nel 2011, ha randomizzato 1195 pazienti 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 (5). La durata mediana dell'OS, endpoint primario dello studio, è risultata di 15,8 mesi nel braccio con abiraterone e di 11,2 mesi nel braccio placebo (HR 0,74; IC95% 0,64-0,86; $p < 0,0001$). 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; IC95% 0,54-0,77; $p < 0,0001$) (6).

L'efficacia di enzalutamide in un'analogia popolazione di pazienti è stata testata in un ampio studio di fase III (studio **AFFIRM**) (7) in cui 1199 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 dell'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; IC95% 0,52-0,75; $p < 0,0001$). 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 il solo docetaxel. Non esistono studi di confronto diretto tra questi farmaci ed è pertanto impossibile stabilire sulla sola base dei profili di efficacia quale farmaco preferire, né esistono criteri clinici e biologici (bio-molecolari) sufficientemente validati per orientare la preferenza verso l'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 un'ulteriore chemioterapia, del quadro clinico (carico tumorale, rapidità dell'evoluzione della malattia, presentazione 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 siano stati utilizzati 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 per evitare fenomeni di cross-resistenza. Diverse analisi hanno correlato l'espressione di alcuni biomarcatori all'attività dei farmaci disponibili (8-12), ma 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 ottimale (13-15).

Due studi di fase II randomizzati hanno valutato la sequenza dei due ARSI in prima e seconda linea. Nello studio **PLATO** (16) gli autori concludevano che la combinazione dei due ARSI non è attiva dopo progressione biochimica in corso di enzalutamide, ma è anche interessante notare che 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 inversa (17) anche se, in realtà, questo studio sembra suggerire che la sequenza abiraterone-enzalutamide sia preferibile alla sequenza enzalutamide-abiraterone.

Questi studi randomizzati hanno dei limiti intrinseci poiché sono studi di fase II e hanno arruolato un numero limitato di pazienti. 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 o altri trattamenti target.

Va sottolineato che il problema della possibile cross-resistenza tra abiraterone e gli altri ARSI che agiscono sul recettore androgenico (apalutamide, darolutamide, enzalutamide) si ripresenta teoricamente anche nel caso gli ARSI siano stati utilizzati nella fase nmCRCP o mCSPC. Non abbiamo, allo stato attuale, evidenze solide che escludano i fenomeni di cross-resistenza, nonostante il disegno di qualche studio orientasse all'utilizzo di un secondo ARSI dopo progressione ad ARSI.

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*. 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; 35(28):3198-206.
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. *N Engl J Med*. 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; 13(10):983-92.
7. Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med*. 2012; 367(13):1187-97.
8. 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. *J Clin Oncol*. 2019; 37(6):490-503.
9. Boysen G, Rodrigues DN, 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):5585-93.
10. De Bono JS, De Giorgi U, Rodrigues DN, 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. *Clin Cancer Res*. 2019; 25(3):928-36.
11. Wyatt AW, Azad AA, Volik SV, et al. Genomic alterations in cell-free DNA and enzalutamide resistance in castration-resistant prostate cancer. *JAMA Oncol*. 2016; 2(12):1598-606.
12. Abida W, Cyrta J, Heller G, et al. Genomic correlates of clinical outcome in advanced prostate cancer. *PNAS*. 2019; 116(23):11428-36.
13. Lorente D, Mateo J, Perez-Lopez R, et al. Sequencing of agents in castration-resistant prostate cancer. *Lancet Oncol*. 2015; 16(6):e279-92.
14. Handy CE, Antonarakis ES. Sequencing treatment for castration-resistant prostate cancer. *Curr Treat Options Oncol*. 2016; 17(12):64.
15. 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.
16. 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. *J Clin Oncol*. 2018; 36(25):2639-46.
17. 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; 20:1730-9.

7.7.3.3 Precedente terapia con docetaxel e ARSI

Meno empirica può essere allo stato attuale delle conoscenze la scelta del trattamento di terza linea. Il trattamento con cabazitaxel in terza linea ha infatti dimostrato un chiaro beneficio in termini sia di rPFS sia di OS rispetto al trattamento ormonale di nuova generazione (abiraterone o enzalutamide) nello studio CARD. Si tratta di un trial randomizzato di fase III che ha arruolato 255 pazienti mCRPC in terza linea confrontando due

strategie terapeutiche: chemioterapia con cabazitaxel (129 pazienti) verso l'ARSI non ricevuto in precedenza (59 abiraterone e 67 enzalutamide) (1).

I pazienti randomizzati nello studio erano definibili ad “alto rischio” in quanto dovevano essere progrediti a docetaxel ed entro 12 mesi dall'inizio della terapia con l'ARSI somministrato in prima o in seconda linea. Endpoint primario dello studio era 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, il tempo allo sviluppo di eventi scheletrici sintomatici e la QoL. I risultati dello studio hanno evidenziato una riduzione del rischio di progressione radiologica del 46% (HR 0,54; IC95% 0,40-0,73) a favore del cabazitaxel. Relativamente all'endpoint primario non vi è interazione statistica tra l'effetto di cabazitaxel e l'ordine di somministrazione dei trattamenti precedenti: sequenza ARSI/docetaxel: HR 0,48 (IC95% 0,32-0,70) vs sequenza docetaxel/ARSI: HR 0,61 (IC95% 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; IC95% 0,46-0,89). In termini di qualità di vita, l'andamento degli score del FACT-P è stato sostanzialmente simile fra i due trattamenti (2). In termini di tollerabilità la percentuale di effetti collaterali di grado ≥ 3 è stata sostanzialmente sovrapponibile nei 2 bracci di trattamento (56,3% con chemioterapia e 52,4% con ARSI).

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) che risulta pertanto il trattamento di scelta.

Recentemente sono stati presentati e pubblicati i dati del **VISION** trial (3): studio internazionale di fase III, randomizzato e in aperto, che ha valutato il ruolo del ^{177}Lu -PSMA-617 in pazienti affetti da carcinoma della prostata resistente alla castrazione precedentemente trattati con un inibitore del recettore androgenico di nuova generazione (enzalutamide, abiraterone acetato o simili) e con 1 o 2 linee di chemioterapia con taxani. I pazienti dovevano avere una positività di captazione alla PET PSMA.

I pazienti sono stati randomizzati in un rapporto 2:1 a ricevere ^{177}Lu -PSMA-617 (7,4 GBq ogni 6 settimane per 6 cicli) in associazione alla terapia standard (SOC) vs SOC da sola. Gli endpoint principali erano: la rPFS

in base ai criteri del PCWG3 e la OS. In totale sono stati arruolati 831 pazienti, di cui 551 nel braccio sperimentale con ^{177}Lu -PSMA-617 + SOC e 280 nel braccio che prevedeva solo SOC. Riguardo alla sopravvivenza globale, il trattamento con ^{177}Lu -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; IC95% 0,52-0,74; $p < 0,001$). Riguardo alla rPFS i pazienti trattati con ^{177}Lu -PSMA-617 hanno mostrato un miglioramento di 5,3 mesi rispetto ai pazienti trattati con la terapia standard (rPFS mediana 8,7 vs 3,4 mesi; HR 0,40; IC95% 0,29-0,57; $p < 0,001$). La terapia con ^{177}Lu -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.

Lo studio VISION documenta pertanto la superiorità del ^{177}Lu -PSMA-617 quando aggiunto allo standard of care rispetto al solo standard of care (che per la maggioranza dei pazienti inclusi nello studio era rappresentato dalla terapia ormonale di nuova generazione).

Quesito 9 GRADE. Nei pazienti affetti da neoplasia prostatica metastatica resistente alla castrazione (mCRPC), fit per chemioterapia e in assenza di mutazioni dei geni BRCA, che abbiano ricevuto in precedenza il docetaxel in sequenza con un ARSI (docetaxel/ARSI ovvero ARSI/docetaxel), è raccomandabile un trattamento con lutezio PSMA-617 o cabazitaxel, in termini di sopravvivenza libera da progressione radiologica (rPFS), sopravvivenza globale (OS), qualità della vita (QoL) e tollerabilità?

Raccomandazione clinica: Nei pazienti affetti da neoplasia prostatica metastatica resistente alla castrazione (mCRPC), fit per chemioterapia e in assenza di mutazioni dei geni BRCA, che abbiano ricevuto in precedenza il docetaxel in sequenza con un ARSI (docetaxel/ARSI ovvero ARSI/docetaxel), il trattamento di terza linea con lutezio PSMA-617 può essere preso in considerazione in alternativa a cabazitaxel.

Forza della raccomandazione: Condizionata a favore

Motivazioni/commenti al bilancio beneficio/danno:

Alla luce degli studi clinici descritti, la problematica clinica si restringe alla scelta tra ^{177}Lu -PSMA-617 e cabazitaxel come opzione di trattamento di terza linea. La ricerca delle evidenze inerenti al quesito ha portato alla selezione di 1 voce bibliografica (vedi Appendice 1).

Il trial TheraP (4) (ANZUP 1603) è uno studio di fase II, randomizzato, in aperto, multicentrico (condotto unicamente in Australia), che ha confrontato l'efficacia del ^{177}Lu -PSMA-617 vs cabazitaxel in pazienti affetti da carcinoma prostatico metastatico in fase di resistenza alla castrazione. I criteri di inclusione prevedevano l'arruolamento di pazienti in progressione ad una precedente chemioterapia con docetaxel e per i quali la terapia standard era considerata il cabazitaxel (erano ammesse anche precedenti terapie ormonali di nuova generazione). I pazienti dovevano inoltre rispondere a dei criteri di selezione sulla scorta della captazione PET (PSMA e FDG): PET PSMA 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 (ad es. FDG positiva e PSMA negativa).

Sono stati arruolati 291 pazienti e 91 di essi sono stati esclusi per i criteri di inclusione PET; 200 pazienti sono stati quindi randomizzati a ricevere ^{177}Lu -PSMA-617 (8,5 GBq ogni 6 settimane per 6 cicli, con riduzione di 0,5 GBq per ogni ciclo) nel braccio sperimentale o cabazitaxel (20 mg/mq) nel braccio di controllo. In totale, 98 pazienti sono stati reclutati nel braccio sperimentale e 85 nel braccio di controllo. L'endpoint primario dello studio (PSA response) è stato raggiunto con evidenza di riduzione del PSA maggiore del 50% nel 66% dei casi trattati con il ^{177}Lu -PSMA-617 vs 44% nei pazienti trattati con cabazitaxel. Inoltre, il trattamento sperimentale era associato ad un ritardo nella progressione radiologica di malattia (rPFS) rispetto al cabazitaxel (HR 0,63; IC95% 0,46-0,86; p=0,0028). La terapia radio-recettoriale con ^{177}Lu -PSMA-617 ha inoltre impattato favorevolmente sulla QoL, con un ritardo del peggioramento dei sintomi a 6 mesi (deterioration-free survival del 29% con il ^{177}Lu -PSMA-617 vs 13% con cabazitaxel). All'analisi di sicurezza e tollerabilità, eventi avversi di grado 3-4 si registravano nel 33% dei pazienti trattati con ^{177}Lu -PSMA-617 verso il 53% dei pazienti trattati con cabazitaxel. L'analisi della sopravvivenza globale ha evidenziato una sovrapponibilità tra le due terapie (HR 0,97; IC95% 0,70-1,40).

Il trattamento con ^{177}Lu -PSMA-617 ha avuto come esito un beneficio in termini di rPFS rispetto a cabazitaxel, con una sostanziale sovrapponibilità del dato di OS. Gli eventi avversi G3-G4 risultano avere una riduzione del 38% per il trattamento con ^{177}Lu -PSMA-617, pur con le differenze legate ai diversi meccanismi d'azione dei farmaci a confronto. Vi è inoltre un beneficio (in termini di ritardo nel deterioramento clinico del punteggio di qualità di vita globale e della funzione fisica) per i pazienti trattati con la terapia radio-recettoriale rispetto alla chemioterapia. Nel complesso, il rapporto tra beneficio e danno appare quindi favorevole per la terapia con ^{177}Lu -PSMA-617 rispetto a cabazitaxel.

Qualità globale delle prove

La qualità globale delle prove è da considerarsi **MODERATA**, in seguito al *downgrade* di 1 livello per detection/performance bias (valutazione *in aperto*) degli esiti di rPFS e al *downgrade* di 1 livello per imprecisione del dato di sopravvivenza.

COI: nessun conflitto dichiarato

N.B. Al momento della stesura di queste Linee guida la terapia con ^{177}Lu -PSMA-617 non è rimborsata in Italia.

Bibliografia

1. 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.
2. 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; 21(11):1513-25.
3. Sartor O, de Bono J, Chi KN, et al. Lutetium-177-PSMA-617 for metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*. 2021; 385(12):1091-103.
4. Hofman MS, Emmett L, Sandhu S, et al. ^{177}Lu -PSMA-617 versus cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet*. 2021; 397:797-804.

7.7.3.4 Inibitori di PARP

Alterazioni genomiche dei geni che regolano i meccanismi di riparazione del DNA (DRD) si possono riscontrare in circa il 21,3% dei pazienti con CRPC (1), sebbene la maggioranza di queste alterazioni coinvolga *BRCA2* (2). Queste osservazioni hanno aperto la strada alla sperimentazione degli inibitori di PARP (polyadenosine-diphosphateribose polymerase, PARPi).

Lo studio **TOPARP-B** è stato il primo di fase II a dimostrare l'efficacia del PARPi olaparib in mCRPC con DRD a fallimento di ARSI e docetaxel (3) e che ha aperto la strada all'introduzione dei PARPi nella pratica clinica.

Quesito 10. Nei pazienti affetti da neoplasia prostatica metastatica resistente alla castrazione (mCRPC) con mutazione somatica e/o germinale di BRCA1 e 2, che abbiano ricevuto in precedenza il docetaxel in sequenza con un ARSI (docetaxel/ARSI ovvero ARSI/docetaxel) e che non abbiano ricevuto in precedenza un inibitore di PARP, è raccomandabile un trattamento con cabazitaxel, lutezio-PSMA, PARP-inibitore o un altro ARSI come opzione terapeutica, in termini di sopravvivenza libera da progressione radiologica (rPFS), sopravvivenza globale (OS), qualità della vita (QoL) e tollerabilità?

La ricerca bibliografica (vedi *Appendice 1*) ha identificato 3 studi attinenti al quesito, seppure non risolutivi.

Lo studio **PROFOUND**, studio randomizzato di fase III, 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 ARSI (4). Nello studio erano previste 2 coorti di pazienti: una con alterazioni di *BRCA/ATM* (coorte A) e l'altra con 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 relativamente alla coorte A sono stati 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; IC95% 0,25-0,47; $p < 0,0001$). Sono stati successivamente pubblicati i risultati finali relativi all'OS (5) che hanno confermato il vantaggio a favore del braccio sperimentale. Viceversa, nessuna differenza significativa si è osservata tra i 2 bracci della coorte B.

EMA ha successivamente ristretto l'indicazione di olaparib ai soli pazienti con mutazione *BRCA1* e 2.

Nello studio **GALAHAD** (6) si è invece testata l'efficacia di niraparib (300 mg/die) in 223 pazienti mCRPC (con alterazioni bialleliche in *BRCA* $n=142$, e non-*BRCA* $n=81$; principalmente valutate su plasma cfDNA), a fallimento di ARSI e docetaxel. Risposte radiologiche obiettive (obiettivo primario) si sono riscontrate nel 34,2% (IC95% 23,7-46) dei pazienti. 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 quello di risposte biochimiche. Tra i 98

pazienti con mutazioni di *BRCA* e malattia misurabile il tasso di risposte obiettive è stato del 43,5%. Sulla base dei risultati di questo studio l'FDA ha approvato l'uso di rucaparib per pazienti mCRPC con alterazioni *BRCA*.

Bilancio tra benefici e danni

Solo lo studio PROFOUND consente una ragionevole stima del rapporto tra benefici e danni.

Riguardo ai benefici osservati, rispetto al convenzionale trattamento con ARSI di nuova generazione (enzalutamide o abiraterone), il trattamento con olaparib ha evidenziato un guadagno in termini di sopravvivenza globale di oltre 4 mesi, con beneficio relativo del 37% pur in presenza di un *crossover* dal braccio di controllo al braccio sperimentale del 69%; l'effetto relativo stimato sale al 72% dopo re-censoring (analisi RPSFTM) del braccio di controllo; il vantaggio in termini assoluti nei confronti di abiraterone/enzalutamide è quantificabile in 17 eventi di decesso in meno ogni 100 pazienti trattati (NNT=5,9) a un follow-up di quasi 22 mesi; gli indicatori di qualità di vita indicano un beneficio clinicamente rilevante (entità dell'effetto superiore alla MID specifica) del trattamento con olaparib, sia in termini di riduzione del rischio di progressione della sintomatologia dolorosa, sia in termini di miglioramento del punteggio globale specifico per cancro della prostata.

Dal punto di vista della tollerabilità, le più comuni reazioni avverse osservate (fatigue, nausea, diarrea, anemia) sono state nel complesso di entità lieve o moderata e gestibili con terapia di supporto o modificazione della dose di olaparib; l'anemia è stata la causa principale di evento avverso di grado 3-4 (20 eventi in più ogni 100 pazienti trattati) e di interruzione di olaparib (9 eventi in più ogni 100 pazienti trattati), rispetto al trattamento di controllo.

Qualità delle prove

La qualità delle prove è **bassa**, sia relativamente allo studio PROFOUND (per *selection bias* dovuto alla non stratificazione per tipo di mutazione e all'imprecisione del dato di sopravvivenza globale), sia relativamente agli studi GALAHAD e TRITON 2 (studi non comparativi focalizzati su outcome di attività).

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Nei pazienti affetti da neoplasia prostatica metastatica resistente alla castrazione (mCRPC) con mutazione somatica e/o germinale di <i>BRCA1/2</i>, che abbiano ricevuto in precedenza il docetaxel in sequenza con un ARSI (docetaxel/ARSI ovvero ARSI/docetaxel) e che non abbiano ricevuto in precedenza un inibitore di PARP, può essere preso in considerazione un trattamento con PARP-inibitore NB: Al momento della stesura di queste Linee guida, l'unico PARP-inibitore rimborsato in Italia è olaparib	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Bibliografia quesito 10

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, Nelson PS. DNA repair gene mutations in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2016; 375:1804-5.
3. Mateo J, Porta N, Bianchini D, et al. Olaparib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer with DNA repair gene aberrations (TOPARP-B): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2020; 21(1):162-74.
4. De Bono J, Mateo J, Fizazi K, et al. Olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*. 2020; 382:2091-102.
5. Hussain M, Mateo J, Fizazi K, et al. Survival with olaparib in metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*. 2020; 383(24):2345-57.
6. Smith MR, Scher HI, Sandhu S, et al. Niraparib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer and DNA repair gene defects (GALAHAD): a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2022; 23(3):362-73.
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; 38(32):3763-72.

Quesito 11. Nei pazienti affetti da neoplasia prostatica metastatica resistente alla castrazione (mCRPC) con mutazione somatica e/o germinale di *BRCA1* e *2*, che abbiano ricevuto un ARSI e che non abbiano ricevuto un inibitore di PARP in precedenza, è raccomandabile un trattamento con docetaxel o PARP-inibitore come opzione terapeutica, in termini di sopravvivenza libera da progressione radiologica (rPFS), sopravvivenza globale (OS), qualità della vita (QoL) e tollerabilità?

Nello studio di fase III **TRITON 3** (1), 405 pazienti con mCRPC e alterazioni in *BRCA1/2* o *ATM*, a progressione da ARSI, sono stati randomizzati (2:1) 270 al PARPi rucaparib (dose di 600 mg bid) e 135 a terapie standard con un ARSI di seconda linea/docetaxel (60/75 pazienti). In entrambi i gruppi circa il 75% di queste alterazioni era rappresentato da *BRCA2*. Complessivamente, questo studio ha dimostrato un vantaggio del PARPi in termini di sopravvivenza libera da progressione radiologica (mediana 10,2 mesi vs 6,4 mesi; HR

0,61; IC95% 0,47-0,80; $p < 0,001$) e nel sottogruppo di pazienti con mutazione *BRCA2* (mediana 11,2 mesi vs 6,4 mesi; HR 0,50; IC95% 0,36-0,69; $p < 0,001$).

Come da attese, l'entità dell'effetto è stata particolarmente evidente nei pazienti randomizzati ad ARSI di seconda generazione (HR 0,38; IC95% 0,25-0,58). Tuttavia, anche pazienti randomizzati a docetaxel hanno evidenziato un'interessante riduzione relativa del rischio di progressione radiologica del 47% (HR 0,53; IC95% 0,37-0,77).

Gli eventi avversi associati comunemente al rucaparib sono stati nausea e fatigue.

Qualità delle prove

La qualità attribuibile allo studio TRITON 3 è **bassa**, come risultato di un *downgrade* di 1 livello per *detection/performance bias* (studio *in aperto*) e di un ulteriore *downgrade* di 1 livello per *selection bias* (trattamento di controllo non oggetto di stratificazione).

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Nei pazienti affetti da neoplasia prostatica metastatica resistente alla castrazione (mCRPC) con mutazione somatica e/o germinale di <i>BRCA1/2</i>, che abbiano ricevuto un ARSI e che non abbiano ricevuto in precedenza un inibitore di PARP, può essere preso in considerazione un trattamento con PARP-inibitore rispetto al docetaxel NB: Al momento della stesura di queste Linee guida, l'unico PARP-inibitore rimborsato in Italia è olaparib	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Bibliografia quesito 11

1. Fizazi K, Piulats JM, Reaume MN, et al. Rucaparib or physician's choice in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2023; 388(8):719-32.

7.7.3.5 Terapia radiometabolica e terapia con radioligandi (RLT)

Il radiofarmaco calcio-mimetico ^{223}Ra -dicloruro (Xofigo) è stato introdotto nella pratica nel 2013, in seguito ai risultati del trial randomizzato in doppio cieco **ALSYMPCA** (1). In 921 pazienti affetti da carcinoma della

prostata in fase avanzata, non tolleranti o non rispondenti alla chemioterapia, e randomizzati a ricevere ^{223}Ra -dicloruro al dosaggio di 50 KBq/kg per via endovenosa ogni 4 settimane o placebo (“best standard of care”), veniva rilevato un significativo vantaggio di sopravvivenza nei pazienti trattati con ^{223}Ra -dicloruro.

Nel 2019 sono stati pubblicati i risultati dello studio **ERA 223** (2), uno studio di fase III multicentrico randomizzato (1:1) in doppio cieco condotto su 806 pazienti con cancro metastatico della prostata asintomatici o moderatamente sintomatici, che prevedeva la somministrazione di abiraterone acetato e prednisone ovvero di abiraterone acetato/prednisolone in associazione con ^{223}Ra -dicloruro. Nel corso dello studio, veniva precocemente rimosso il doppio cieco dopo che in uno dei due bracci si osservava una maggiore incidenza di fratture e di decessi. **A causa dei risultati sfavorevoli, lo studio è stato interrotto e gli autori hanno sconsigliato l'impiego di questa combinazione terapeutica.**

In seguito ai risultati dello studio ERA 223, il Comitato di Valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza (PRAC) dell'EMA ha emesso una nota sull'uso clinico del ^{223}Ra -dicloruro prevedendone **l'impiego solo nei pazienti con carcinoma della prostata resistente alla castrazione, con malattia scheletrica sintomatica (almeno 6 localizzazioni) e senza metastasi viscerali, già trattati mediante 2 linee terapeutiche (chemioterapia ed ormonoterapia di ultima generazione). Tali raccomandazioni europee sono state recepite anche dagli organi competenti italiani (AIFA).**

Il radiofarmaco PSMA può essere impiegato in applicazioni cosiddette “teragnostiche”, che prevedono la combinazione della diagnosi e della terapia in unico approccio mediante la radiomarcatura della stessa molecola con radionuclidi aventi differenti caratteristiche fisiche. La terapia con radioligando o “radioligand therapy” (RLT) basata sul PSMA radiomarcato con il radionuclide beta-emittente ^{177}Lu (^{177}Lu -PSMA-617) ha fornito risultati molto promettenti.

Dopo uno studio clinico di fase II a singolo braccio (3), il radiofarmaco ^{177}Lu -PSMA è stato testato nel trial **TheraP** (4), trial clinico di fase II, randomizzato, in aperto, che ha confrontato l'efficacia terapeutica del ^{177}Lu -PSMA-617 vs cabazitaxel in pazienti con cancro metastatico della prostata resistente alla castrazione (**vedi quesito 9**).

I risultati ottenuti dai precedenti trial clinici sono stati supportati dal **VISION** trial (5), uno studio internazionale di fase III, randomizzato e in aperto che ha valutato il ruolo del ^{177}Lu -PSMA-617 in uomini

affetti da carcinoma metastatico della prostata resistente alla castrazione, che avevano una PET-PSMA positiva, precedentemente trattati con un inibitore del recettore androgenico di nuova generazione (enzalutamide, abiraterone acetato o simili) e con 1 o 2 linee di chemioterapia (vedi paragrafo “7.7.3.3 *Precedente terapia con docetaxel e ARSI*”).

Va segnalato che la RLT prevede un’accurata selezione dei pazienti mediante PET-PSMA ed eventualmente FDG per identificare e misurare l’espressione del “target” molecolare (PSMA) nelle lesioni metastatiche. Al momento della stesura di queste Linee guida la terapia con ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 non è ancora approvata da AIFA e rimborsata in Italia.

Bibliografia

1. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2013; 369:213-23.
2. 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.
3. Hofman MS, Violet J, Hicks RJ, et al. [177Lu]-PSMA-617 radionuclide treatment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (LuPSMA trial): a single-centre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2018; 19:825-33.
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; 385:1091-103.

7.7.3.6 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 (1), 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.

Lo studio **IMPACT** ha arruolato 512 pazienti con mCRPC (2) e ha riportato una differenza statisticamente significativa in sopravvivenza mediana (25,8 mesi nel braccio sperimentale vs 21,7 mesi (HR 0,78; IC95% 0,61-0,98; p=0,03) e un effetto non significativo sugli altri endpoint, 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 detrimentalmente 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 mai evidenziata in altri studi. Altre criticità sono rappresentate dai criteri di selezione della casistica, dalla complessità ed indaginosità della procedura e dal costo elevato.

Tali criticità hanno limitato di fatto l'impiego di questo tipo di vaccinoterapia che non è disponibile in Italia e in altri Paesi europei. Sostanzialmente negativi sono invece i risultati di altri studi con vaccini (3).

Per quanto riguarda, invece, gli inibitori di checkpoint immunitari i primi studi sono stati negativi (4-9).

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. *N Engl J Med.* 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. *N Engl J Med.* 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. *J Clin Onc.* 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. *Ann Oncol.* 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; 7(33):52810-7.
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. Rebuzzi SE, Rescigno P, Catalano F, et al. Immune checkpoint inhibitors in advanced prostate cancer: current data and future perspectives. *Cancers (Basel).* 2022; 14(5):1245.

7.8 Trattamento delle metastasi ossee

Il tessuto osseo è sede predominante, e a volte esclusiva, di localizzazioni secondarie da neoplasia prostatica (1). Il trattamento specifico delle metastasi ossee deve avere come obiettivo la prevenzione delle complicanze scheletriche ed il controllo del dolore osseo. Le possibilità terapeutiche attuali prevedono l'utilizzo di trattamenti selettivi (radioterapia esterna, radioterapia metabolica) e quello di farmaci antiriassorbitivi (bifosfonati, inibitori di RANKL).

7.8.1 Radioterapia palliativa a fasci esterni

La radioterapia convenzionale a fasci esterni è utilizzata a scopo palliativo nel controllo del dolore da metastasi ossee non complicate. Esiste un lungo dibattito sull'efficacia della radioterapia a frazione singola (SFRT) rispetto alla radioterapia a frazione multipla (MFRT). Ad oggi sono state condotte numerose revisioni sistematiche e metanalisi per cercare di risolvere il dibattito (2-4) ed alcune di queste hanno cercato di valutare la dose ottimale di radioterapia sia per la SFRT che per la MFRT (5-6).

La recente metanalisi condotta da Chow et al., pubblicata nel 2019, riporta risultati simili in termini di controllo del dolore e tossicità di un trattamento con SFRT vs MFRT (7). Questa conclusione ribadisce i risultati delle revisioni pubblicate in precedenza (2, 5) e si riflette nelle Linee guida pubblicate dall'American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (8).

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. Chow E, Harris K, Fan G, et al. Palliative radiotherapy trials for bone metastases: a systematic review. *J Clin Oncol.* 2007; 25:1423-36.
3. Chow E, Zeng L, Salvo N, et al. Update on the systematic review of palliative radiotherapy for bone metastases. *Clin Oncol.* 2012; 24:112-24.
4. Rich SE, Chow R, Raman S, et al. Update on the systematic review of palliative radiation therapy fractionation for bone metastases. *Radiother Oncol.* 2018; 126:547-57.
5. Chow R, Hoskin P, Hollenberg D, et al. Efficacy of single fraction conventional radiation therapy for painful uncomplicated bone metastases: a systematic review and meta-analysis. *Ann Palliat Med.* 2017; 6(2):125-42.
6. Chow R, Hoskin P, Chan S, et al. Efficacy of multiple fraction conventional radiation therapy for painful uncomplicated bone metastases: a systematic review. *Radiother Oncol.* 2017; 122(3):323-31.
7. Chow R, Hoskin P, Schild SE, et al. Single vs multiple fraction palliative radiation therapy for bone metastases: cumulative meta-analysis. *Radiother Oncol.* 2019; 141:56-61.
8. Lutz S, Berk L, Chang E, et al. Palliative radiotherapy for bone metastases: an ASTRO evidence-based guideline. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011; 79:965-76.

7.8.2 Terapia radiometabolica

Vedere paragrafo 7.7.3.5.

7.8.3 Terapia con farmaci antiriassorbitivi: bifosfonati e inibitori di RANKL

La terapia con bifosfonati o inibitori di RANKL è indicata nella prevenzione delle complicanze scheletriche in pazienti con metastasi ossee da malattia resistente alla castrazione in associazione al trattamento sistemico antineoplastico e indipendentemente dall'efficacia di quest'ultimo.

Non è stata dimostrata l'efficacia dei farmaci antiriassorbitivi nel trattamento delle metastasi ossee da carcinoma prostatico ormonosensibile. In tali pazienti, tuttavia, particolare attenzione deve essere posta alla prevenzione della *cancer-treatment-induced bone loss* (CTIBL), impiegando tali farmaci a dosaggio e con modalità di somministrazione “anti-osteoporosi”.

Per quanto riguarda le raccomandazioni specifiche in merito all'utilizzo di bifosfonati e inibitori di RANKL nel trattamento delle metastasi ossee e della CTIBL in pazienti affetti da neoplasia prostatica, si rimanda alle “Linee guida AIOM: Metastasi ossee e salute dell'osso”.

8. 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 o nuovi agenti terapeutici (PARPi, radiofarmaci), il follow-up ha lo scopo di valutare la risposta alle terapie. In tutti i pazienti il follow-up ha inoltre lo scopo di diagnosticare tempestivamente gli eventuali effetti collaterali e le sequele indotte dai trattamenti che il paziente ha ricevuto nel corso della sua malattia ovvero monitorarne nel tempo l'evoluzione.

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 Valutazione e monitoraggio della risposta terapeutica

8.2.1 Ruolo del PSA

8.2.1.1 PSA dopo prostatectomia radicale

Dopo chirurgia radicale, il PSA misurato con metodi standard deve scendere a valori pressoché 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 concordato (4-6).

Qualora si riscontrino livelli dosabili di PSA dopo prostatectomia radicale è raccomandabile eseguire rivalutazioni 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.**

L'analisi dei dati seriati e il calcolo del tempo di raddoppiamento sono criteri che permettono di prevedere con ragionevole attendibilità il rischio di ricaduta clinica (7).

8.2.1.2 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 indicazioni (8-12):

1. Il raggiungimento al nadir di un valore di PSA <1 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 European Urology Association (EAU), appare come il criterio più valido per “identificare” la recidiva biochimica post-trattamento radioterapico.

8.2.1.3 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.

8.2.1.4 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: infatti, **sono 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 con una sua stabilizzazione, può tuttavia presentare un incremento del marcatore all'inizio della terapia (per lo più nelle prime 8 settimane), talora anche considerevole (fino a 2 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 (18-19).

8.2.2 Ruolo della PET nella valutazione della risposta alla terapia sistemica

Il ruolo della PET con radiofarmaci di metabolismo o PSMA marcato, anche se promettente, è ancora ampiamente inesplorato (20). In alcuni studi è stato documentato che l'uso della terapia anti-androgenica può comportare un *up-regulation* dell'espressione del PSMA determinando un quadro di "pseudo-progressione" delle lesioni metastatiche (21).

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, impotenza** (22-24) (*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, impotenza** (25-28) (*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 si evidenzia infatti 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 conformate (29-30). 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. È pertanto pratica comune eseguire accertamenti diagnostici mirati (cistoscopia e/o colonscopia) solo alla comparsa di segni e/o sintomi che possano ricondurre a tali complicanze (31).

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 7.6.1.1*).

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 naturale (32-39).

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 infatti correlato 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 chemioterapia (3).

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 nel corso della recente pandemia SARS-CoV-2. 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 (40-41).

Di seguito la calendarizzazione dei controlli che può essere seguita nella comune pratica clinica:

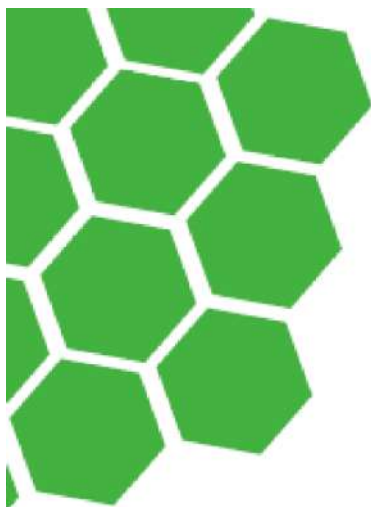
Procedura	Indicazioni
Esplorazione rettale	Ogni 6 mesi nei primi 2 anni dal trattamento primario, poi una volta all'anno. In particolare da eseguire nel dubbio di recidiva locale.
Esami bioumorali (dosaggio PSA)	Il dosaggio del PSA dovrebbe essere ripetuto ogni 6 mesi fino al 5° anno, poi ogni anno. In caso di controllo post-chirurgico, è necessaria una prima valutazione del PSA dopo 4-8 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 ^{11}C (per valori di PSA ≥ 1 ng/ml) ovvero preferibile la PET con PSMA marcato (per valori di PSA anche sensibilmente più bassi: purché $>0,2$ ng/ml). L'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

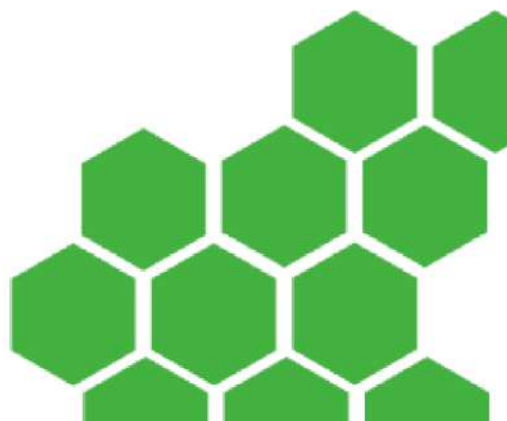
- Skolarus TA, Wolf AM, Erb NL, et al. American Cancer Society prostate cancer survivorship care guidelines. CA Cancer J Clin. 2014; 64(4):225-49.
- Freedland SJ, Humphreys EB, Mangold LA, et al. Risk of prostate cancer-specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy. JAMA. 2005; 294(4):433-9.
- 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; 33(9):1078-85.
- Frazier HA, Robertson JE, Humphrey PA, et al. Is prostate specific antigen of clinical importance in evaluating outcome after radical prostatectomy? J Urol. 1993; 149:516-8.
- Trapasso JG, deKernion JB, Smith RB, et al. The incidence and significance of detectable levels of serum prostate specific antigen after radical prostatectomy. J Urol. 1994; 152:1821-5.

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; 65:1146-51.
7. Freedland SJ, Humphreys EB, Mangold LA, et al. Risk of prostate cancer-specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA*. 2005; 294, 433-9.
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; 37:1035-41.
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; 65:965-74.
10. Hancock SL, Cox RS, Bagshaw MA. Prostate specific antigen after radiotherapy for prostate cancer: a revaluation of long-term biochemical control and the kinetics of recurrence in patients treated at Stanford University. *J Urol*. 1995; 154:1412-7.
11. Kaplan ID, Cox RS, Bagshaw MA. Prostate specific antigen after external beam radiotherapy for prostatic cancer: follow-up. *J Urol*. 1993; 149:519-22.
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; 156:450-3.
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; 144:1415-8.
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; 145:907-20.
16. Sissons GR, Clements MA, Peeling WB, et al. Can serum prostate-specific antigen replace bone scintigraphy in the follow-up of metastatic prostatic cancer? *Br J Radiol*. 1992; 65:861-4.
17. Thuret R, Massard C, Gross-Goupil M, et al. The postchemotherapy PSA surge syndrome. *Ann Oncol*. 2008; 19:1308-11.
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; 11(4):607-15.
19. Smith DC, Dunn RL, Strawderman MS, et al. Change in serum prostate-specific antigen as a marker of response to cytotoxic therapy for hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol*. 1998; 16(5):1835-43.
20. Alongi P, Laudicella R, Lanzafame H, et al. PSMA and choline PET for the assessment of response to therapy and survival outcomes in prostate cancer patients: a systematic review from the literature. *Cancers (Basel)*. 2022; 14:1770.
21. Malaspina S, Ettala O, Tolvanen T, et al. Flare on [18F]PSMA-1007 PET/CT after short-term androgen deprivation therapy and its correlation to FDG uptake: possible marker of tumor aggressiveness in treatment-naïve metastatic prostate cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2023; 50:613-21.
22. 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.
23. Hautmann RE, Sauter TW, Wenderoth UK. Radical retropubic prostatectomy: morbidity and urinary continence in 418 consecutive cases. *Urology*. 1994, 43:47-51.
24. Catalona WJ, Basler JW. Return of erections and urinary continence following nerve sparing radical retropubic prostatectomy. *J Urol*. 1993; 150:905-7.
25. 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; 40:1674-81.
26. 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):1074-84.
27. Hayes SB, Pollack A. Parameters for treatment decisions for salvage radiation therapy. *J Clin Oncol*. 2005; 23(32):8204-11.
28. 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; 48:249-60.
29. 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; 68:136-44.
30. 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*. 2019; 75(2):319-28.
31. Matthew R, Smith, Joel S, et al. Changes in body composition during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87(2):599-603.
32. Collins L, Basaria S. Adverse effects of androgen deprivation therapy in men with prostate cancer: a focus on metabolic and cardiovascular complications. *Asian J Androl*. 2012; 14(2):222-5.

33. Tsai HK, D'Amico AV, Sadetsky N, et al. Androgen deprivation therapy for localized prostate cancer and the risk of cardiovascular mortality. *J Natl Cancer Inst.* 2007; 99(20):1516-24.
34. Laaksonen DE, 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; 27(5):1036-41.
35. 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; 31:289-92.
36. Dockery F, Bulpitt CJ, Agarwal S, et al. Testosterone suppression in men with prostate cancer leads to an increase in arterial stiffness and hyperinsulinaemia. *Clin Sci.* 2003; 104(2):195-201.
37. 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; 18(13):3677-85.
38. Keating NL, O'Malley AJ, Smith MR. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2006; 24:4448-56.
39. Sountoulides P, Koletsas N, Kikidakis D, et al. Secondary malignancies following radiotherapy for prostate cancer. *Ther Adv Urol.* 2010; 2:119-25.
40. Obek C, Doganca T, Argun OB, et al. Management of prostate cancer patients during COVID-19 pandemic. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2020; 23(3):398-406.
41. 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; 5(3):689-92.



Appendice 1: Sintassi di ricerca, flowchart PRISMA ed EtD per singolo quesito

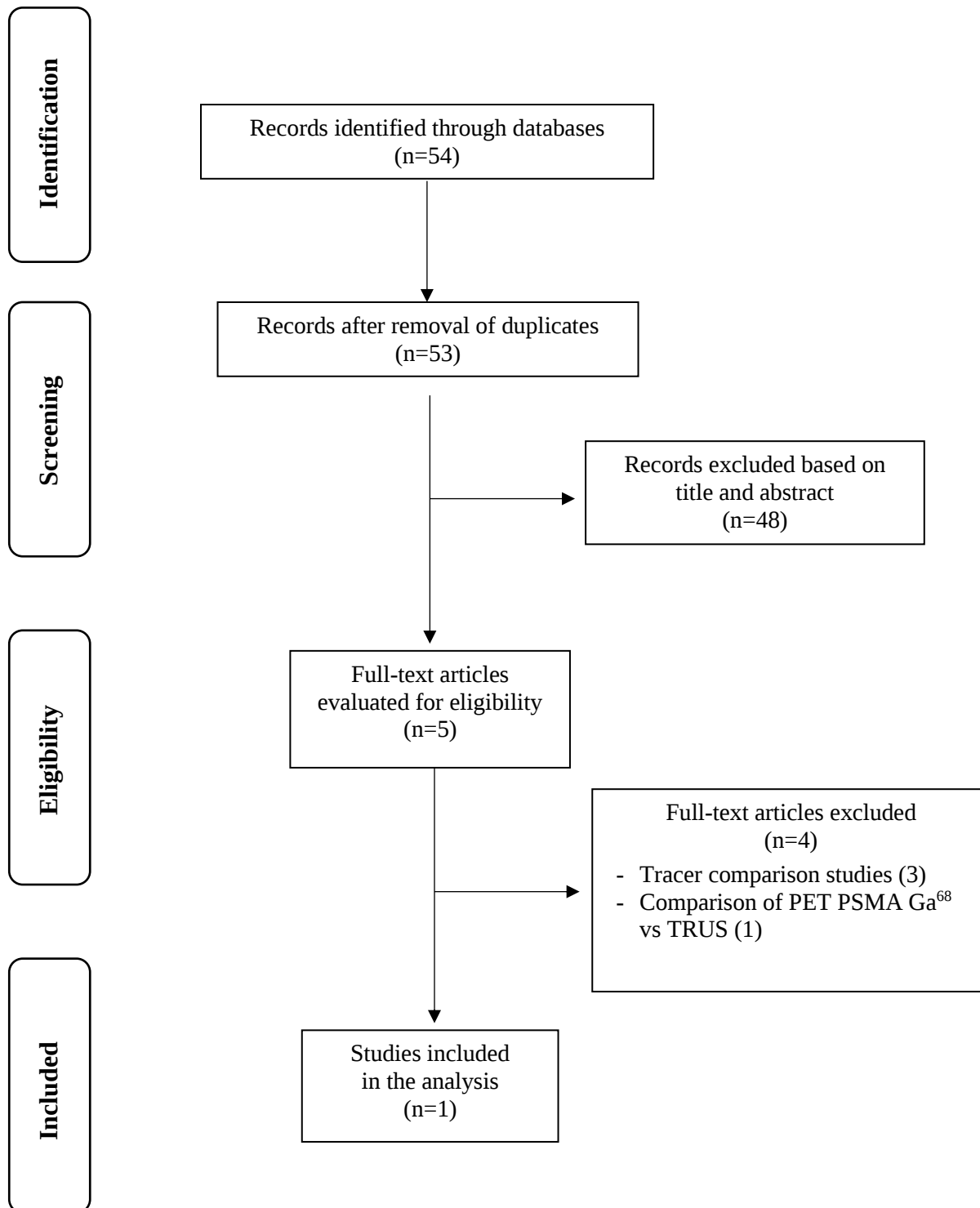


Quesito n°01a (PET-TC)**PUBMED**

#5	("Positron Emission Tomography Computed Tomography"[MeSH Terms] AND ("randomized controlled trial"[Publication Type] AND 2020/01/01:2023/12/31[Date - Publication]) AND ("prostatic neoplasms/diagnosis"[MeSH Terms:noexp] AND ("randomized controlled trial"[Publication Type] AND 2020/01/01:2023/12/31[Date - Publication]))) AND ((randomizedcontrolledtrial[Filter]) AND (2020/1/1:2023/12/31[pdat]))	1
#4	("prostatic neoplasms/diagnosis"[MeSH Terms:noexp]) AND ((randomizedcontrolledtrial[Filter]) AND (2020/1/1:2023/12/31[pdat]))	60
#3	("Positron Emission Tomography Computed Tomography"[MeSH Terms]) AND ((randomizedcontrolledtrial[Filter]) AND (2020/1/1:2023/12/31[pdat]))	110
#2	("Positron Emission Tomography Computed Tomography"[MeSH Terms]) AND (randomizedcontrolledtrial[Filter])	207
#1	"Positron Emission Tomography Computed Tomography"[MeSH Terms]	21.158

EMBASE

#4	#1 AND #2 AND #3	54
#3	#2 AND 'randomized controlled trial'/de AND 'article'/it AND [01-01-2020]/sd NOT [01-01-2024]/sd	670
#2	'positron emission tomography'/exp AND [embase]/lim	235.032
#1	'prostate cancer'/exp AND [embase]/lim	275.456

Quesito n°01a (PET-TC)

Quesito n°01a (PET-TC)**Should 68Ga PSMA PET vs. conventional imaging be used for the diagnosis of bone metastases in patients with high risk prostate cancer?**

POPULATION:	Patients with high-risk prostate cancer
INTERVENTION:	68Ga PSMA PET
COMPARISON:	Conventional imaging
MAIN OUTCOMES:	Sensitivity, specificity, AUC, accuracy, management change, radiation exposure

Problem

Is the problem a priority?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE
○ No ○ Probably no ○ Probably yes ● Yes ○ Varies ○ Don't know	For primary staging, evidence of efficacy of prostate-specific membrane antigen PET-CT is limited by retrospective or single-centre study design, without comparison with conventional imaging. Furthermore, a paucity of data exists with follow-up or comparison with a reference standard. Maurer T, Gschwend JE, Rauscher I, et al. Diagnostic efficacy of (68)gallium-PSMA positron emission tomography compared to conventional imaging for lymph node staging of 130 consecutive patients with intermediate to high risk prostate cancer. J Urol 2016; 195: 1436–43. van Leeuwen PJ, Emmett L, Ho B, et al. Prospective evaluation of 68gallium-prostate-specific membrane antigen positron emission tomography/computed tomography for preoperative lymph node staging in prostate cancer. BJU Int 2017; 119: 209–15. Ferraro DA, Garcia Schüler HI, Muehlematter UJ, et al. Impact of Ga-PSMA-11 PET staging on clinical decision-making in patients with intermediate or high-risk prostate cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2019; published online Dec 4. DOI:10.1007/s00259-019-04568-1. Yaxley JW, Raveenthiran S, Nouhaud F-X, et al. Risk of metastatic disease on gallium-prostate-specific membrane antigen positron emission tomography/computed tomography scan for primary staging of 1253 men at the diagnosis of prostate cancer. BJU Int 2019; 124: 401–07.

Desirable effects

How substantial are the desirable anticipated effects?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	
○ Trivial ○ Small ○ Moderate ● Large ○ Varies ○ Don't know	Outcomes	Impact
	Sensitivity ^a	PSMA imaging: 92% (81% to 100%) in 145 patients conventional imaging: 67% (48% to 86%) in 150 patients
	Specificity ^a	PSMA imaging: 91% (86% to 96%) in 145 patients conventional imaging: 71% (63% to 79%) in 150 patients
	AUC ^a	PSMA imaging: 91% (86% to 96%) in 145 patients conventional imaging: 70% (63% to 77%) in 150 patients
	Accuracy ^a	PSMA imaging: 91% (88% to 95%) in 145 patients conventional imaging: 69% (63% to 74%) in 150 patients
	Management change (assessed with cumulative incidence ^b)	PSMA imaging: 39 of 146 patients conventional imaging: 7 of 136 patients risk difference: 22 higher (14 higher to 30 higher)
equivocal lesions treated as positive patients who underwent second-line image Hofman MS, et al. Lancet 2020; 395: 1208–16		

Undesirable effects

How substantial are the undesirable anticipated effects?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	
○ Large ● Moderate ○ Small ○ Trivial ○ Varies ○ Don't know	Outcomes	Impact
	Radiation Exposure assessed with: LS mean	PSMA imaging: 8.4 mSv (8.1 to 8.7) conventional imaging: 19.2 mSv (18.2 to 20.3)

Values

Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE
● Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability ○ Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability	

Balance of effects

Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE
○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ○ Probably favors the intervention ● Favors the intervention ○ Varies ○ Don't know	

Certainty of evidence

What is the overall certainty of the evidence of effects?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE		
○ Very low ○ Low ● Moderate ○ High ○ No included studies			
	Outcomes	Importance	Certainty of the evidence (GRADE)
	AUC ^a	CRITICAL	⊕⊕⊕○ Moderate ^{b,c,d,e}
	Accuracy ^a	CRITICAL	⊕⊕⊕○ Moderate ^{b,c,d}
	Radiation Exposure (assessed with LS mean)	CRITICAL	⊕⊕⊕○ Moderate ^{c,d,f}
equivocal lesions treated as positive serious risk of detection bias in reference standard evaluation (predefined composite panel encompassing histopathologic, imaging, clinical, and biochemical findings) a single study 95%CLs of estimates consistent with a unique interpretation a margin of 10% improvement (absolute) in AUC was required to declare PSMA PET-CT superior; investigator's assessed Hofman MS, et al. Lancet 2020; 395: 1208–16			

Resources required

How large are the resource requirements (costs)?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE
○ Large costs ● Moderate costs ○ Negligible costs and savings ○ Moderate savings ○ Large savings ○ Varies ○ Don't know	

Certainty of evidence of required resources

What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE
○ Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ● No included studies	

Cost effectiveness

Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE
○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ○ Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ● No included studies	

Equity

What would be the impact on health equity?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE
☐ Reduced ☒ Probably reduced ☐ Probably no impact ☐ Probably increased ☐ Increased ☐ Varies ☐ Don't know	

Acceptability

Is the intervention acceptable to key stakeholders?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE
☐ No ☐ Probably no ☐ Probably yes ☒ Yes ☐ Varies ☐ Don't know	

Feasibility

Is the intervention feasible to implement?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE
☐ No ☒ Probably no ☐ Probably yes ☐ Yes ☐ Varies ☐ Don't know	

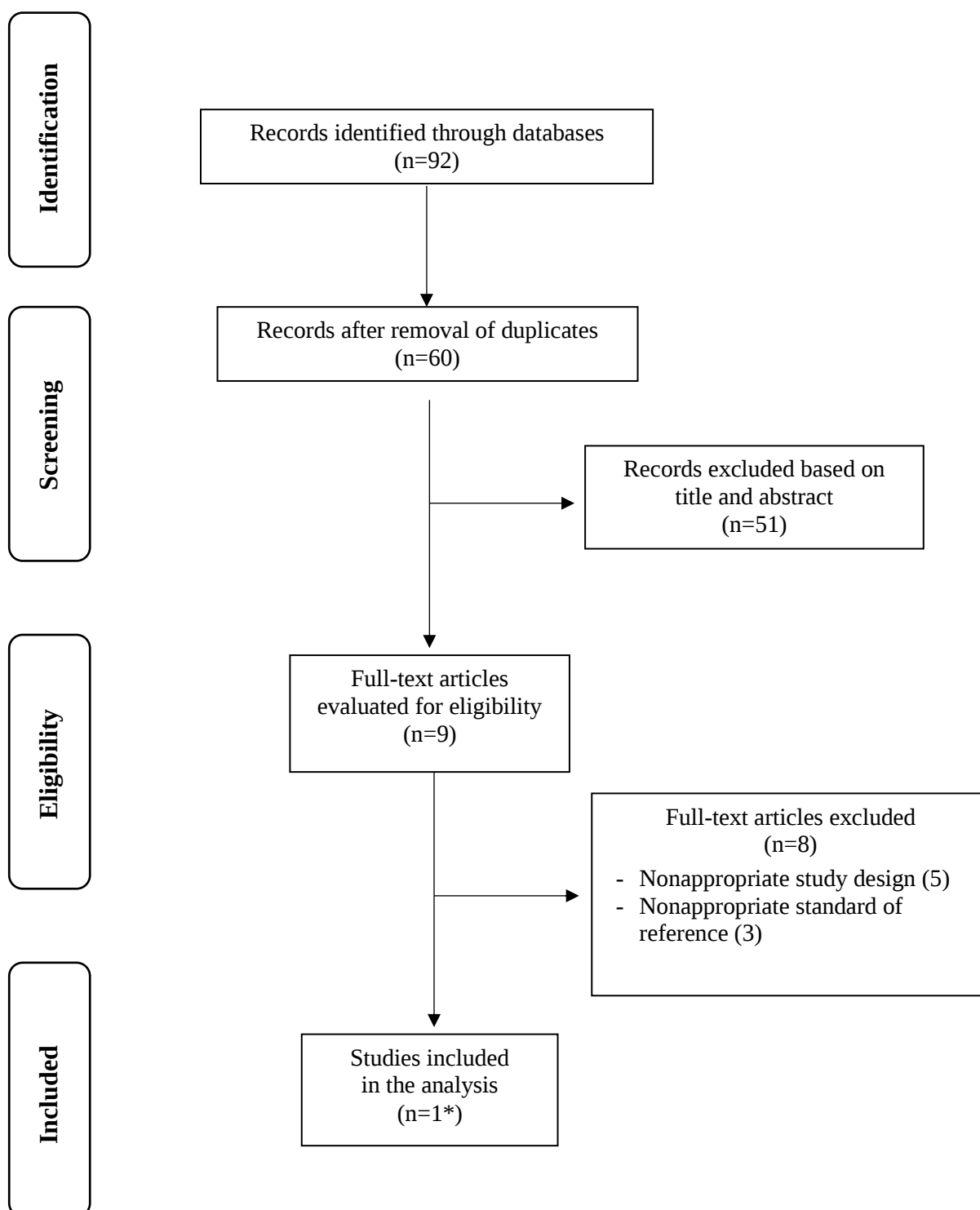
JUDGEMENT							
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
RESOURCES REQUIRED	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
COST EFFECTIVENESS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison ○	Conditional recommendation for the intervention ●		Strong recommendation for the intervention ○		

Quesito n°01b (WB-RM)**PUBMED**

#3	("prostatic neoplasms"[MeSH Terms:noexp] AND 2020/01/01:2023/12/31[Date - Publication] AND ("whole body MRI"[All Fields] OR "whole body Magnetic Resonance Imaging"[All Fields]) AND 2020/01/01:2023/12/31[Date - Publication])) AND (2020/1/1:2023/12/31[pdat])	40
#2	("prostatic neoplasms"[MeSH Terms:noexp]) AND (2020/1/1:2023/12/31[pdat])	21.214
#1	("whole body MRI"[All Fields] OR "whole body Magnetic Resonance Imaging"[All Fields]) AND (2020/1/1:2023/12/31[pdat])	525

EMBASE

#4	#1 AND #2 AND #3	52
#3	#2 AND 'article'/it AND [01-01-2020]/sd NOT [01-01-2024]/sd	775
#2	'whole body MRI'/exp AND [embase]/lim	3.853
#1	'prostate cancer'/exp AND [embase]/lim	275.456

Quesito n°01b (WB-RM)

* 1 further study published before research window 2020-2023

Quesito n°01b (WB-RM)

QUESTION

Should WB-MRI vs. conventional imaging be used for the diagnosis of bone metastases in patients with high risk prostate cancer?

POPULATION:	Patients with high risk prostate cancer
INTERVENTION:	WB-MRI
COMPARISON:	Conventional imaging
MAIN OUTCOMES:	Sensitivity, specificity, AUC, Diagnostic Odds Ratio, accuracy

ASSESSMENT

Problem

Is the problem a priority?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE
○ No ○ Probably no ○ Probably yes ● Yes ○ Varies ○ Don't know	Despite the increasing numbers of publications concerning WB-MRI and BS in the diagnosis procedure for bone metastases in patients with prostate cancer, the relative effectiveness of these modalities still remains unknown and no consensus has been reached.

Desirable effects

How substantial are the desirable anticipated effects?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE																		
○ Trivial ○ Small ○ Moderate ○ Large ● Varies ○ Don't know	<table> <tr> <th>Outcomes</th><th>Impact</th></tr> <tr> <td>Sensitivity (Shen et al.)</td><td>MRI: 91% (86% to 96%) in 6 studies conventional imaging: 71% (63% to 79%) in 11 studies</td></tr> <tr> <td>Specificity (Shen et al.)</td><td>MRI: 96% (92% to 98%) in 6 studies conventional imaging: 82% (78% to 85%) in 11 studies</td></tr> <tr> <td>AUC (Shen et al.)</td><td>MRI: 98.7% in 6 studies conventional imaging: 88.8% in 11 studies</td></tr> <tr> <td>Diagnostic Odds Ratio (Shen et al.)</td><td>MRI: 343.16 (111.04 to 1060.57) in 6 studies conventional imaging: 20.32 (5.53 to 74.60) in 11 studies</td></tr> </table> Shen G, et al. Skeletal Radiol. 2014 Nov;43(11):1503-13. <table> <tr> <th>Outcomes</th><th>Impact</th></tr> <tr> <td>Sensitivity (Anttinen et al.)^a</td><td>80 patients enrolled WB-MRI + DWI: 69% (46% to 91%) conventional imaging: 50% (26% to 75%)</td></tr> <tr> <td>Specificity (Anttinen et al.)^a</td><td>80 patients enrolled WB-MRI + DWI: 88% (81% to 97%) conventional imaging: 86% (77% to 94%)</td></tr> <tr> <td>Accuracy (Anttinen et al.)^a</td><td>80 patients enrolled WB-MRI + DWI: 84% (75% to 94%) conventional imaging: 81% (71% to 91%)</td></tr> </table> Anttinen M, et al. Eur Urol Oncol. 2021 Aug;4(4):635-644. equivocal lesions treated as positive	Outcomes	Impact	Sensitivity (Shen et al.)	MRI: 91% (86% to 96%) in 6 studies conventional imaging: 71% (63% to 79%) in 11 studies	Specificity (Shen et al.)	MRI: 96% (92% to 98%) in 6 studies conventional imaging: 82% (78% to 85%) in 11 studies	AUC (Shen et al.)	MRI: 98.7% in 6 studies conventional imaging: 88.8% in 11 studies	Diagnostic Odds Ratio (Shen et al.)	MRI: 343.16 (111.04 to 1060.57) in 6 studies conventional imaging: 20.32 (5.53 to 74.60) in 11 studies	Outcomes	Impact	Sensitivity (Anttinen et al.) ^a	80 patients enrolled WB-MRI + DWI: 69% (46% to 91%) conventional imaging: 50% (26% to 75%)	Specificity (Anttinen et al.) ^a	80 patients enrolled WB-MRI + DWI: 88% (81% to 97%) conventional imaging: 86% (77% to 94%)	Accuracy (Anttinen et al.) ^a	80 patients enrolled WB-MRI + DWI: 84% (75% to 94%) conventional imaging: 81% (71% to 91%)
Outcomes	Impact																		
Sensitivity (Shen et al.)	MRI: 91% (86% to 96%) in 6 studies conventional imaging: 71% (63% to 79%) in 11 studies																		
Specificity (Shen et al.)	MRI: 96% (92% to 98%) in 6 studies conventional imaging: 82% (78% to 85%) in 11 studies																		
AUC (Shen et al.)	MRI: 98.7% in 6 studies conventional imaging: 88.8% in 11 studies																		
Diagnostic Odds Ratio (Shen et al.)	MRI: 343.16 (111.04 to 1060.57) in 6 studies conventional imaging: 20.32 (5.53 to 74.60) in 11 studies																		
Outcomes	Impact																		
Sensitivity (Anttinen et al.) ^a	80 patients enrolled WB-MRI + DWI: 69% (46% to 91%) conventional imaging: 50% (26% to 75%)																		
Specificity (Anttinen et al.) ^a	80 patients enrolled WB-MRI + DWI: 88% (81% to 97%) conventional imaging: 86% (77% to 94%)																		
Accuracy (Anttinen et al.) ^a	80 patients enrolled WB-MRI + DWI: 84% (75% to 94%) conventional imaging: 81% (71% to 91%)																		

Undesirable effects

How substantial are the undesirable anticipated effects?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE
○ Large ○ Moderate ○ Small ● Trivial ○ Varies ○ Don't know	

Certainty of evidence

What is the overall certainty of the evidence of effects?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE		
○ Very low ● Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies	Outcomes	Importance	Certainty of the evidence (GRADE)
	Sensitivity (Shen et al.)	IMPORTANT	⊕⊕○○ Low ^{a,b,c,d}
	Specificity (Shen et al.)	IMPORTANT	⊕⊕○○ Low ^{b,c,d,e}
	AUC (Shen et al.)	CRITICAL	⊕⊕○○ Low ^{c,d,f,g}
	Diagnostic Odds Ratio (Shen et al.)	CRITICAL	⊕⊕○○ Low ^{b,c,d,f}
	I-square: 67.1% for MRI - 82.5 for conventional imaging 95%CLs of estimates consistent with a unique interpretation not serious risk of bias in reference standard evaluation high risk of selection bias I-square: 57.6% for MRI - 86.2 for conventional imaging serious heterogeneity in sensitivity and specificity series no confidence limits available, but the estimates seem to be consistent with a unique interpretation; may not be downgraded Shen G, et al. Skeletal Radiol. 2014 Nov;43(11):1503-13.		
	Outcomes	Importance	Certainty of the evidence (GRADE)
	Sensitivity (Anttinen et al.) ^a	IMPORTANT	⊕⊕⊕○ Moderate ^{b,c,d,e}
	Specificity (Anttinen et al.) ^a	IMPORTANT	⊕⊕⊕○ Moderate ^{b,c,d,e}
	Accuracy (Anttinen et al.) ^a	CRITICAL	⊕⊕⊕○ Moderate ^{b,c,d,e}
	equivocal lesions treated as positive readers blinded to the other imaging modality all patients undergoing primary metastasis staging with both standard and advanced imaging modalities a single study 95%CLs of estimates consistent with uncertain interpretation Anttinen M, et al. Eur Urol Oncol. 2021 Aug;4(4):635-644.		

Values

Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE
● Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability ○ Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability	

Balance of effects

Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE
○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ● Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ○ Don't know	

Resources required

How large are the resource requirements (costs)?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE
● Large costs ○ Moderate costs ○ Negligible costs and savings ○ Moderate savings ○ Large savings ○ Varies ○ Don't know	

Certainty of evidence of required resources

What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE
○ Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ● No included studies	

Cost effectiveness

Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE
○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ○ Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ● No included studies	

Equity

What would be the impact on health equity?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE
● Reduced ○ Probably reduced ○ Probably no impact ○ Probably increased ○ Increased ○ Varies ○ Don't know	

Acceptability

Is the intervention acceptable to key stakeholders?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE
○ No ○ Probably no ○ Probably yes ● Yes ○ Varies ○ Don't know	

Feasibility

Is the intervention feasible to implement?	
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE
○ No ● Probably no ○ Probably yes ○ Yes ○ Varies ○ Don't know	

	JUDGEMENT						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
RESOURCES REQUIRED	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
COST EFFECTIVENESS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know

	JUDGEMENT						
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TYPE OF RECOMMENDATION

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison ○	Conditional recommendation for the intervention ○	Strong recommendation for the intervention ○
---	--	---	--	---

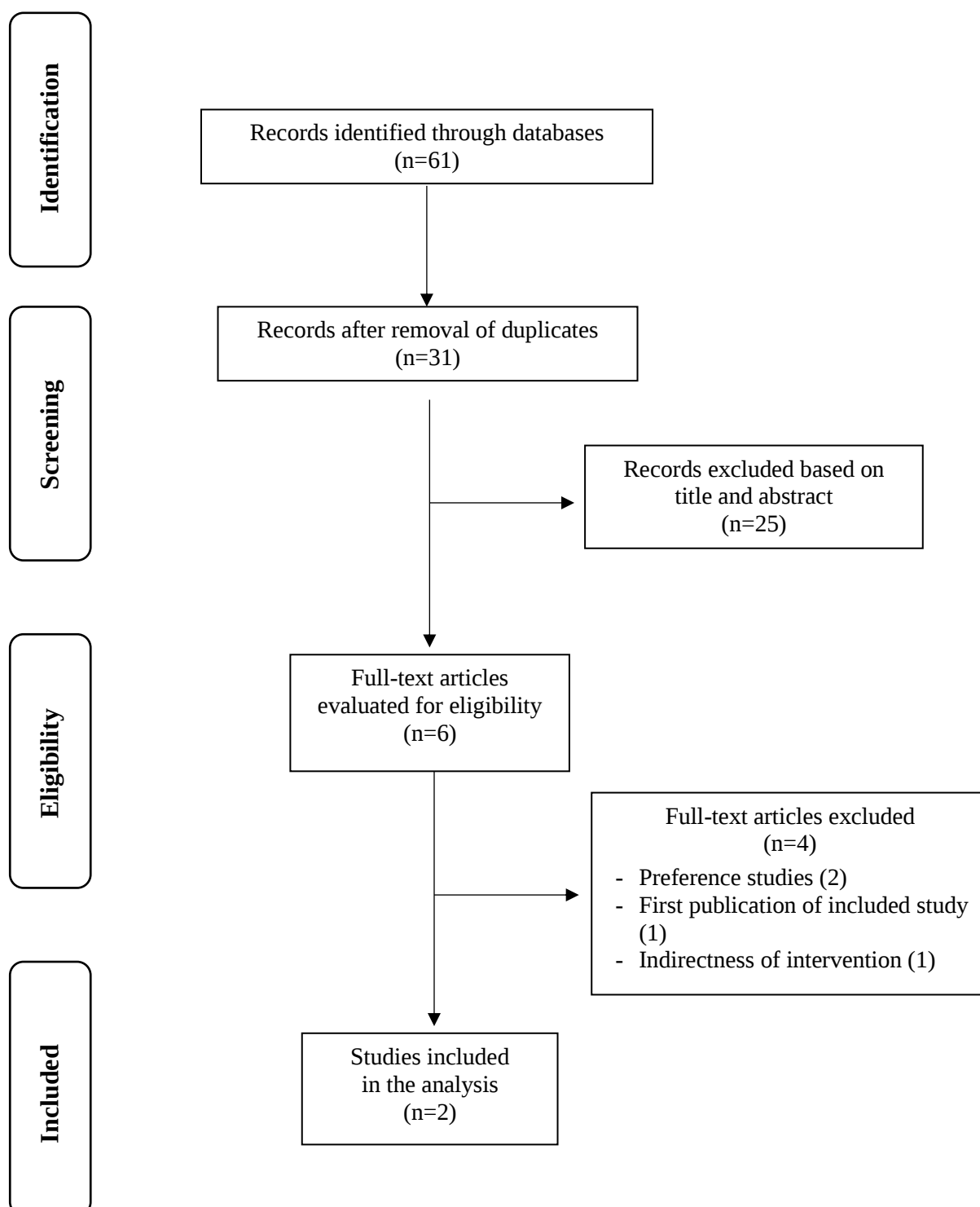
Quesito n°02**PUBMED**

#3	("prostatic neoplasms"[MeSH Terms:noexp] AND 2020/01/01:2023/12/31[Date - Publication] AND ("randomized controlled trial"[Publication Type] AND 2020/01/01:2023/12/31[Date - Publication]) AND (("Watchful Waiting"[MeSH Terms] OR "active surveillance"[All Fields]) AND "randomized controlled trial"[Publication Type])) AND (randomizedcontrolledtrial[Filter])	30
#2	("Watchful Waiting"[MeSH Terms] OR "active surveillance"[All Fields]) AND (randomizedcontrolledtrial[Filter])	474
#1	("prostatic neoplasms"[MeSH Terms:noexp] AND 2020/01/01:2023/12/31[Date - Publication]) AND ((randomizedcontrolledtrial[Filter]) AND (2020/1/1:2023/12/31[pdat]))	586

EMBASE

#4	#1 AND #2 AND #3	31
#3	#2 AND 'randomized controlled trial'/de AND 'article'/it AND [01-01-2020]/sd NOT [01-01-2024]/sd	126
#2	'watchful waiting'/exp AND [embase]/lim OR ('active surveillance' AND [embase]/lim)	21.259
#1	'prostate cancer'/exp AND [embase]/lim	275.456

Quesito n°02



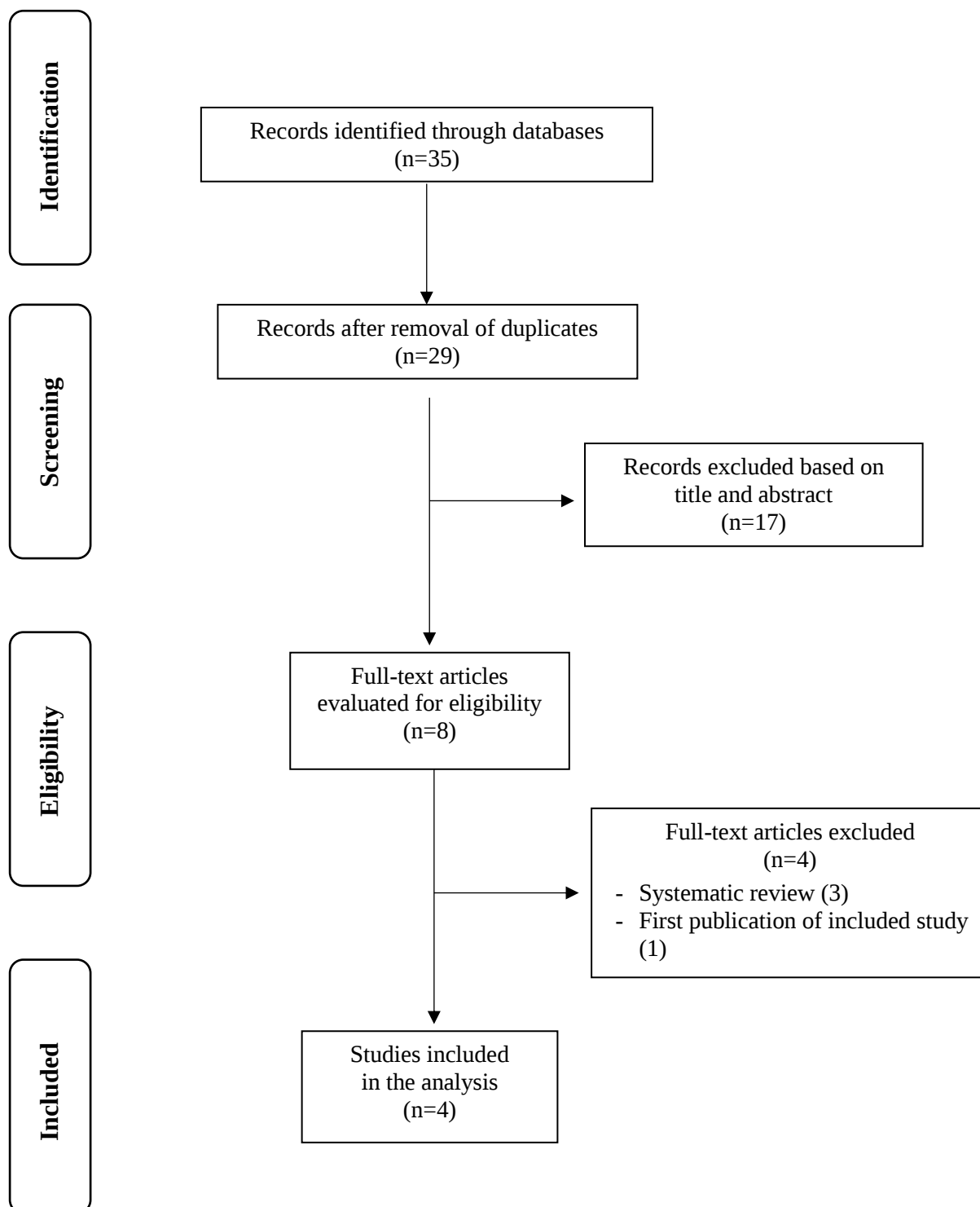
Quesito n°03**PUBMED**

#3	("prostatic neoplasms"[MeSH Terms:noexp] AND 2020/01/01:2023/12/31[Date - Publication] AND ("randomized controlled trial"[Publication Type] AND 2020/01/01:2023/12/31[Date - Publication]) AND ("radical prostatectomy"[All Fields] AND "radiotherapy"[All Fields] AND ("adjuvant"[All Fields] OR "early salvage"[All Fields] OR "delayed"[All Fields] OR "timing of radiotherapy"[All Fields]) AND "randomized controlled trial"[Publication Type])) AND (randomizedcontrolledtrial[Filter])	9
#2	("radical prostatectomy"[All Fields] AND "radiotherapy"[All Fields] AND ("adjuvant"[All Fields] OR "early salvage"[All Fields] OR "delayed"[All Fields] OR "timing of radiotherapy"[All Fields])) AND (randomizedcontrolledtrial[Filter])	43
#1	("prostatic neoplasms"[MeSH Terms:noexp] AND 2020/01/01:2023/12/31[Date - Publication]) AND ((randomizedcontrolledtrial[Filter]) AND (2020/1/1:2023/12/31[pdat]))	586

EMBASE

#3	#1 AND #2	26
#2	([article]/lim OR [article in press]/lim) AND ([randomized controlled trial]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND [english]/lim AND [01-01-2020]/sd NOT [01-01-2024]/sd	224.779
#1	'radical prostatectomy' AND 'radiotherapy' AND ('adjuvant' OR 'salvage' OR 'early salvage' OR 'delayed' OR 'timing of radiotherapy')	4.893

Quesito n°03



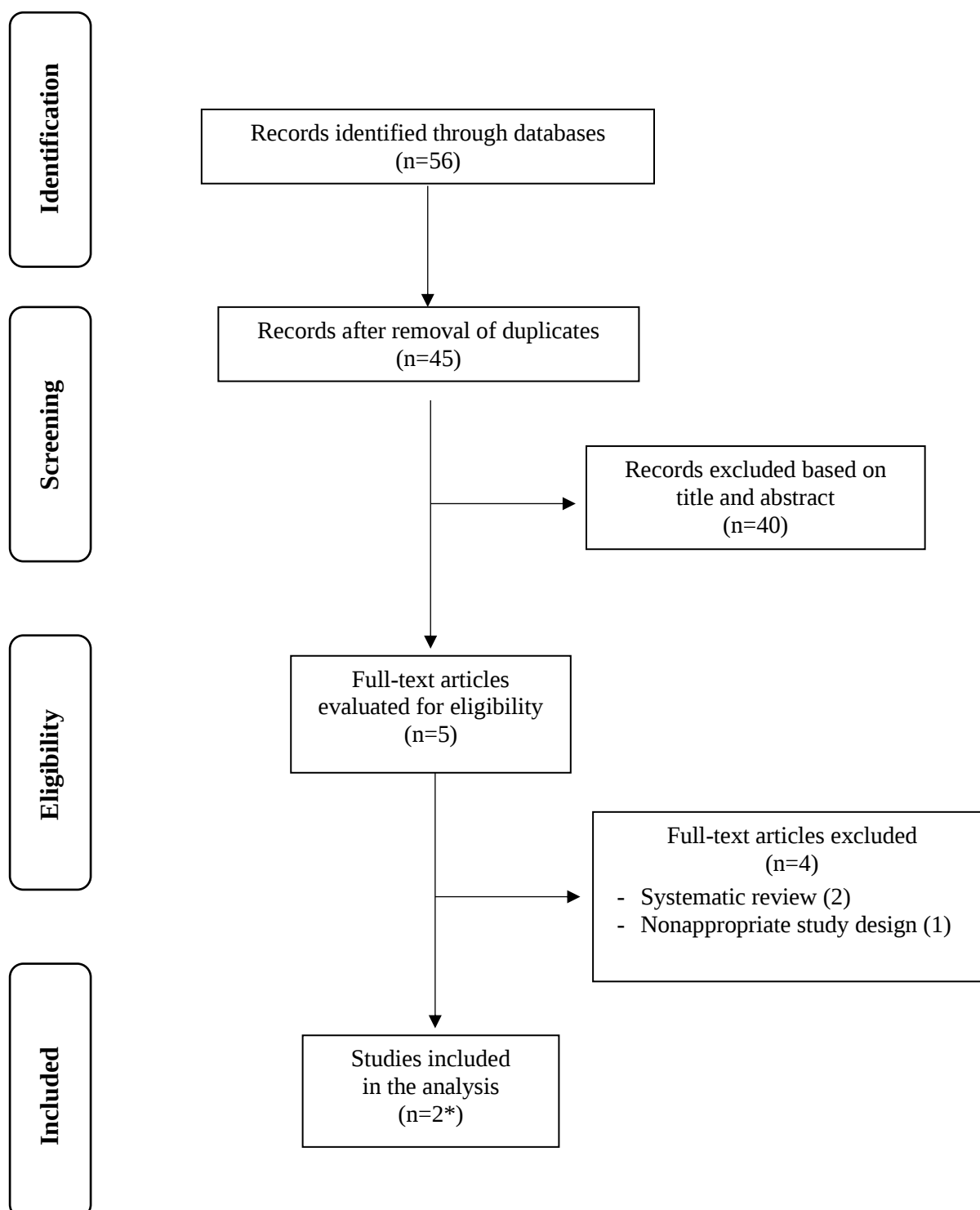
Quesito n°04**PUBMED**

#4	("prostatic neoplasms"[MeSH Terms:noexp] AND 2020/01/01:2023/12/31[Date - Publication] AND ("randomized controlled trial"[Publication Type] AND 2020/01/01:2023/12/31[Date - Publication]) AND "randomized controlled trial"[Publication Type] AND ("radical prostatectomy"[All Fields] AND ("biochemical recurrence"[All Fields] OR "recurrent prostate cancer"[All Fields] OR "rising prostate-specific antigen"[All Fields]) AND "randomized controlled trial"[Publication Type]) AND (("hormonal therapy"[All Fields] OR "antiandrogen"[All Fields] OR "androgen deprivation"[All Fields]) AND "randomized controlled trial"[Publication Type])) AND (randomizedcontrolledtrial[Filter])	14
#3	("hormonal therapy"[All Fields] OR "antiandrogen"[All Fields] OR "androgen deprivation"[All Fields]) AND (randomizedcontrolledtrial[Filter])	1.308
#2	("radical prostatectomy"[All Fields] AND ("biochemical recurrence"[All Fields] OR "recurrent prostate cancer"[All Fields] OR "rising prostate-specific antigen"[All Fields])) AND (randomizedcontrolledtrial[Filter])	69
#1	("prostatic neoplasms"[MeSH Terms:noexp] AND 2020/01/01:2023/12/31[Date - Publication] AND ("randomized controlled trial"[Publication Type] AND 2020/01/01:2023/12/31[Date - Publication])) AND (randomizedcontrolledtrial[Filter])	586

EMBASE

#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	42
#4	([article]/lim OR [article in press]/lim) AND ([randomized controlled trial]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND [english]/lim AND [01-01-2020]/sd NOT [01-01-2024]/sd	224.779
#3	'hormonal therapy' OR 'antiandrogen' OR 'androgen deprivation'	101.413
#2	('biochemical recurrence' OR 'recurrent prostate cancer' OR 'rising prostate-specific antigen') AND 'prostatectomy'	11.145
#1	'prostate cancer'/exp AND [embase]/lim	275.456

Quesito n°04



* 3 further studies published before 2020-2023 research window

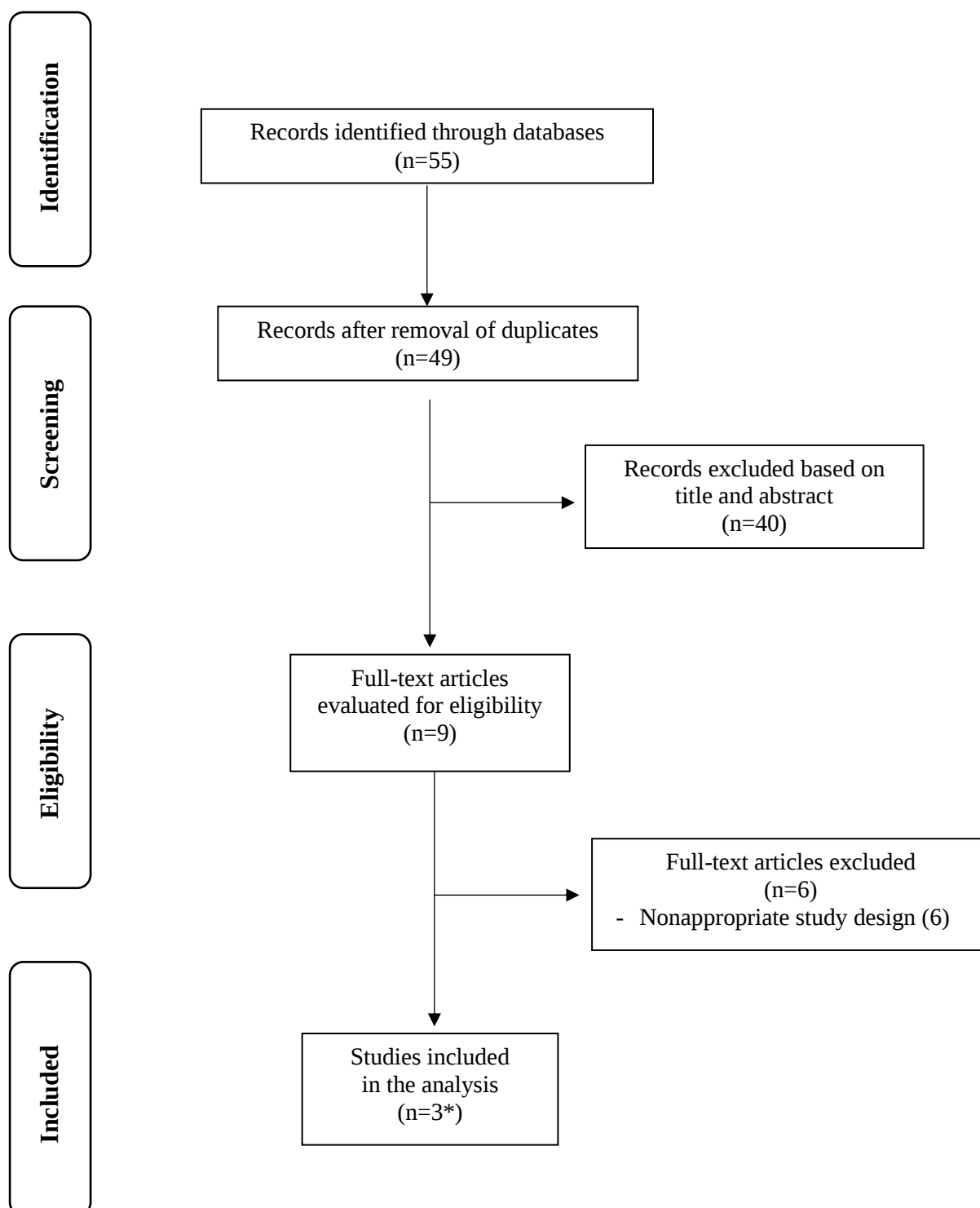
Quesito n°05**PUBMED**

#4	("biochemical recurrence"[All Fields] OR "recurrent prostate cancer"[All Fields] OR "rising prostate-specific antigen"[All Fields]) AND ("Positron Emission Tomography Computed Tomography"[MeSH Terms] OR "PET"[All Fields] OR "PET/CT"[All Fields]) AND ("prostatic neoplasms, castration resistant"[MeSH Terms] AND 2020/01/01:2023/12/31[Date - Publication])	7
#3	"Positron Emission Tomography Computed Tomography"[MeSH Terms] OR "PET"[All Fields] OR "PET/CT"[All Fields]	148.262
#2	"biochemical recurrence"[All Fields] OR "recurrent prostate cancer"[All Fields] OR "rising prostate-specific antigen"[All Fields]	7.523
#1	"prostatic neoplasms, castration resistant"[MeSH Terms] AND 2020/01/01:2023/12/31[Date - Publication]	2.948

EMBASE

#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	48
#4	([article]/lim OR [article in press]/lim) AND [english]/lim AND [01-01-2020]/sd NOT [01-01-2024]/sd	4.944.222
#3	('positron emission tomography'/exp OR 'pet' OR 'pet/ct') AND [embase]/lim	335.513
#2	('biochemical recurrence' OR 'recurrent prostate cancer' OR 'rising prostate-specific antigen') AND [embase]/lim	17.377
#1	'castration resistant prostate cancer'/exp AND [embase]/lim	20.435

Quesito n°05



* 1 further study published before 2020-2023 research window; 2 further studies selected by panel members

Quesito n°05

QUESTION

Should Prostate-specific Membrane Antigen–based Imaging vs. be used for nonmetastatic Castration-resistant Prostate Cancer?

POPULATION:	Nonmetastatic Castration-resistant Prostate Cancer
INTERVENTION:	Prostate-specific Membrane Antigen–based Imaging
COMPARISON:	
MAIN OUTCOMES:	68Ga-PSMA-11 PET/CT positivity ; 18F-FACBC dPET/CT positivity; 68Ga-PSMA-11 and 18F-FDG PET/CT combined positivity; 68Ga-PSMA-11 PET/CT positivity (M1 disease); 18F-FACBC dPET/CT positivity (M1 disease); 68Ga-PSMA-11 and 18F-FDG PET/CT combined positivity (M1 disease); 68Ga-PSMA-11 PET/CT positivity (oligometastatic disease); 18F-FACBC dPET/CT positivity (oligometastatic disease); 68Ga-PSMA-11 and 18F-FDG PET/CT combined positivity (oligometastatic disease);

ASSESSMENT

Problem

Is the problem a priority?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE
○ No ○ Probably no ○ Probably yes ● Yes ○ Varies ○ Don't know	Il problema clinico sollevato dal quesito viene riconosciuto come clinicamente rilevante dai membri del panel, sia in relazione alle sue implicazioni per la scelta del regime terapeutico idoneo – in relazione all'approvazione di diversi ARSI a seconda che il paziente resistente alla castrazione sia non-metastatico (M0) o metastatico (M1) - sia per la eventuale possibilità di effettuare trattamenti radioterapici mirati in caso di patologia oligometastatica (< 3 lesioni).

Desirable effects

How substantial are the desirable anticipated effects?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE								
○ Trivial ○ Small ○ Moderate ○ Large ○ Varies ● Don't know	PET/CT positivity in CI negative patients <table border="1"> <thead> <tr> <th>Outcomes</th><th>Impact</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>68Ga-PSMA-11 PET/CT positivity assessed with: cumulative incidence^a</td><td>85.01% positivity in 322 patients (95%CI: 64.92 to 97.42)</td></tr> <tr> <td>18F-FACBC dPET/CT positivity assessed with: cumulative incidence^b</td><td>87.50% positivity in 24 patients (95%CI: 67.64 to 97.34)</td></tr> <tr> <td>68Ga-PSMA-11 and 18F-FDG PET/CT combined positivity; assessed with: cumulative incidence^c</td><td>70.27% (95%CI: 54.22, 82.51) -> 78.38% 95%CI: 61.79 to 90.17) positivity in 37 patients</td></tr> </tbody> </table> pooled analysis of Fendler et al, Fourquet et al, Wang et al, Weber et al. Filippi et al. Wang et al.	Outcomes	Impact	68Ga-PSMA-11 PET/CT positivity assessed with: cumulative incidence ^a	85.01% positivity in 322 patients (95%CI: 64.92 to 97.42)	18F-FACBC dPET/CT positivity assessed with: cumulative incidence ^b	87.50% positivity in 24 patients (95%CI: 67.64 to 97.34)	68Ga-PSMA-11 and 18F-FDG PET/CT combined positivity; assessed with: cumulative incidence ^c	70.27% (95%CI: 54.22, 82.51) -> 78.38% 95%CI: 61.79 to 90.17) positivity in 37 patients
Outcomes	Impact								
68Ga-PSMA-11 PET/CT positivity assessed with: cumulative incidence ^a	85.01% positivity in 322 patients (95%CI: 64.92 to 97.42)								
18F-FACBC dPET/CT positivity assessed with: cumulative incidence ^b	87.50% positivity in 24 patients (95%CI: 67.64 to 97.34)								
68Ga-PSMA-11 and 18F-FDG PET/CT combined positivity; assessed with: cumulative incidence ^c	70.27% (95%CI: 54.22, 82.51) -> 78.38% 95%CI: 61.79 to 90.17) positivity in 37 patients								

PET/CT positivity (M1 disease) in CI negative patients

Outcomes	Impact
68Ga-PSMA-11 PET/CT positivity (M1 disease); assessed with: cumulative incidence ^a	52.76% M1 disease in 322 patients (95%CI: 47.19 to 58.29)
18F-FACBC dPET/CT positivity (M1 disease); assessed with: cumulative incidence ^b	37.50% M1 disease in 24 patients (95%CI: 18.80 to 59.41)
68Ga-PSMA-11 and 18F-FDG PET/CT combined positivity (M1 disease) assessed with: cumulative incidence ^c	56.76% (95%CI: 39.49, 72.90) -> 59.46% (95%CI: 42.10 to 75.25) M1 disease in 37 patients

pooled analysis of Fendler et al, Fourquet et al, Wang et al, Weber et al.
Filippi et al.
Wang et al.

PET/CT positivity (oligometastatic disease) in CI negative patient

Outcomes	Impact
68Ga-PSMA-11 PET/CT positivity (oligometastatic disease) assessed with: cumulative incidence ^a	26.74% oligometastatic disease in 24 patients (95%CI: 13.59 to 42.43)
18F-FACBC dPET/CT positivity (oligometastatic disease) assessed with: cumulative incidence ^b	41.67% oligometastatic disease in 24 patients (95%CI: 22.11 to 63.36)
68Ga-PSMA-11 and 18F-FDG PET/CT combined positivity (oligometastatic disease) ^c	45.95% (95%CI: 29.49, 63.08) -> 51.35% (95%CI: 34.40 to 68.08) oligometastatic disease in 37 patients

pooled analysis of Fendler et al, Fourquet et al, Wang et al, Weber et al.
Filippi et al.
Wang et al.

PET/CT clinical utility in CI negative patients

no available evidence

Undesirable effects

How substantial are the undesirable anticipated effects?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE
○ Trivial ○ Small ○ Moderate ○ Large ○ Varies ○ Don't know	

Certainty of evidence

What is the overall certainty of the evidence of effects?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE		
● Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies	Outcomes	Importance	Certainty of the evidence (GRADE)
	68Ga-PSMA-11 PET/CT positivity (M1 disease) assessed with: cumulative incidence ^a	CRITICAL	⊕○○○ Very low ^{b,c,d}
	18F-FACBC dPET/CT positivity (M1 disease) assessed with: cumulative incidence ^e	CRITICAL	⊕○○○ Very low ^{d,f,g}
	68Ga-PSMA-11 and 18F-FDG PET/CT combined positivity (M1 disease) assessed with: cumulative incidence ^h	CRITICAL	⊕○○○ Very low ^{d,f,i}
	68Ga-PSMA-11 PET/CT positivity (oligometastatic disease) assessed with: cumulative incidence ^a	CRITICAL	⊕○○○ Very low ^{d,i,j}
	18F-FACBC dPET/CT positivity (oligometastatic disease) assessed with: cumulative incidence ^e	CRITICAL	⊕○○○ Very low ^{d,f,i}
	68Ga-PSMA-11 and 18F-FDG PET/CT combined positivity (oligometastatic disease) ^h	CRITICAL	⊕○○○ Very low ^{d,f,i}
pooled analysis of Fendler et al, Fourquet et al, Wang et al, Weber et al. Q 1.73, DF 3, I-square 0.00% 95%CI of estimate consistent with a unique clinical interpretation high risk of selection and detection bias Filippi et al. a single study 95%CLs of estimate consistent with different clinical interpretations Wang et al. wide 95%CI of estimate, but consistent with a unique clinical interpretation; may not be downgraded Q 20.63, DF 3, I-square 85.46%			

Values

Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE
● Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability ○ Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability	

Balance of effects

Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE
○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ○ Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ● Don't know	

Resources required

How large are the resource requirements (costs)?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE																															
○ Large costs ● Moderate costs ○ Negligible costs and savings ○ Moderate savings ○ Large savings ○ Varies ○ Don't know	<table><tr><th rowspan="2">Parameter</th><th colspan="3">Cost of nmCRPC per patient/year</th></tr><tr><th>Base-case scenario</th><th>Most conservative scenario</th><th>Least conservative scenario</th></tr><tr><td colspan="4">Diagnosis</td></tr><tr><td>CT scan</td><td>€ 92.72</td><td>€ 66.23</td><td>€ 211.92</td></tr><tr><td>Bone scan</td><td>€ 113.10</td><td>€ 56.55</td><td>€ 207.35</td></tr><tr><td>PET choline</td><td>€ 1,160.95</td><td>€ 535.83</td><td>€ 1,964.69</td></tr><tr><td>PET PSMA</td><td>€ 1,160.95</td><td>€ 535.83</td><td>€ 1,964.69</td></tr><tr><td>Total diagnosis costs</td><td>€ 2,527.72</td><td>€ 1,194.43</td><td>€ 4,348.65</td></tr></table> Borsoi L, et al Int J Technology Assessment in Health Care 2023, 39(1), e2, 1–8	Parameter	Cost of nmCRPC per patient/year			Base-case scenario	Most conservative scenario	Least conservative scenario	Diagnosis				CT scan	€ 92.72	€ 66.23	€ 211.92	Bone scan	€ 113.10	€ 56.55	€ 207.35	PET choline	€ 1,160.95	€ 535.83	€ 1,964.69	PET PSMA	€ 1,160.95	€ 535.83	€ 1,964.69	Total diagnosis costs	€ 2,527.72	€ 1,194.43	€ 4,348.65
Parameter	Cost of nmCRPC per patient/year																															
	Base-case scenario	Most conservative scenario	Least conservative scenario																													
Diagnosis																																
CT scan	€ 92.72	€ 66.23	€ 211.92																													
Bone scan	€ 113.10	€ 56.55	€ 207.35																													
PET choline	€ 1,160.95	€ 535.83	€ 1,964.69																													
PET PSMA	€ 1,160.95	€ 535.83	€ 1,964.69																													
Total diagnosis costs	€ 2,527.72	€ 1,194.43	€ 4,348.65																													

Certainty of evidence of required resources

What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE
○ Very low ○ Low ● Moderate ○ High ○ No included studies	

Cost effectiveness

Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE
○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ○ Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ● No included studies	

Equity

What would be the impact on health equity?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE
○ Reduced ● Probably reduced ○ Probably no impact ○ Probably increased ○ Increased ○ Varies ○ Don't know	

Acceptability

Is the intervention acceptable to key stakeholders?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE
○ No ○ Probably no ● Probably yes ○ Yes ○ Varies ○ Don't know	

Feasibility

Is the intervention feasible to implement?	
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE
☐ No ☐ Probably no ☒ Probably yes ☐ Yes ☐ Varies ☐ Don't know	

JUDGEMENT							
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
RESOURCES REQUIRED	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
COST EFFECTIVENESS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TYPE OF RECOMMENDATION

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ●	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison ○	Conditional recommendation for the intervention ○	Strong recommendation for the intervention ○
---	--	---	--	---

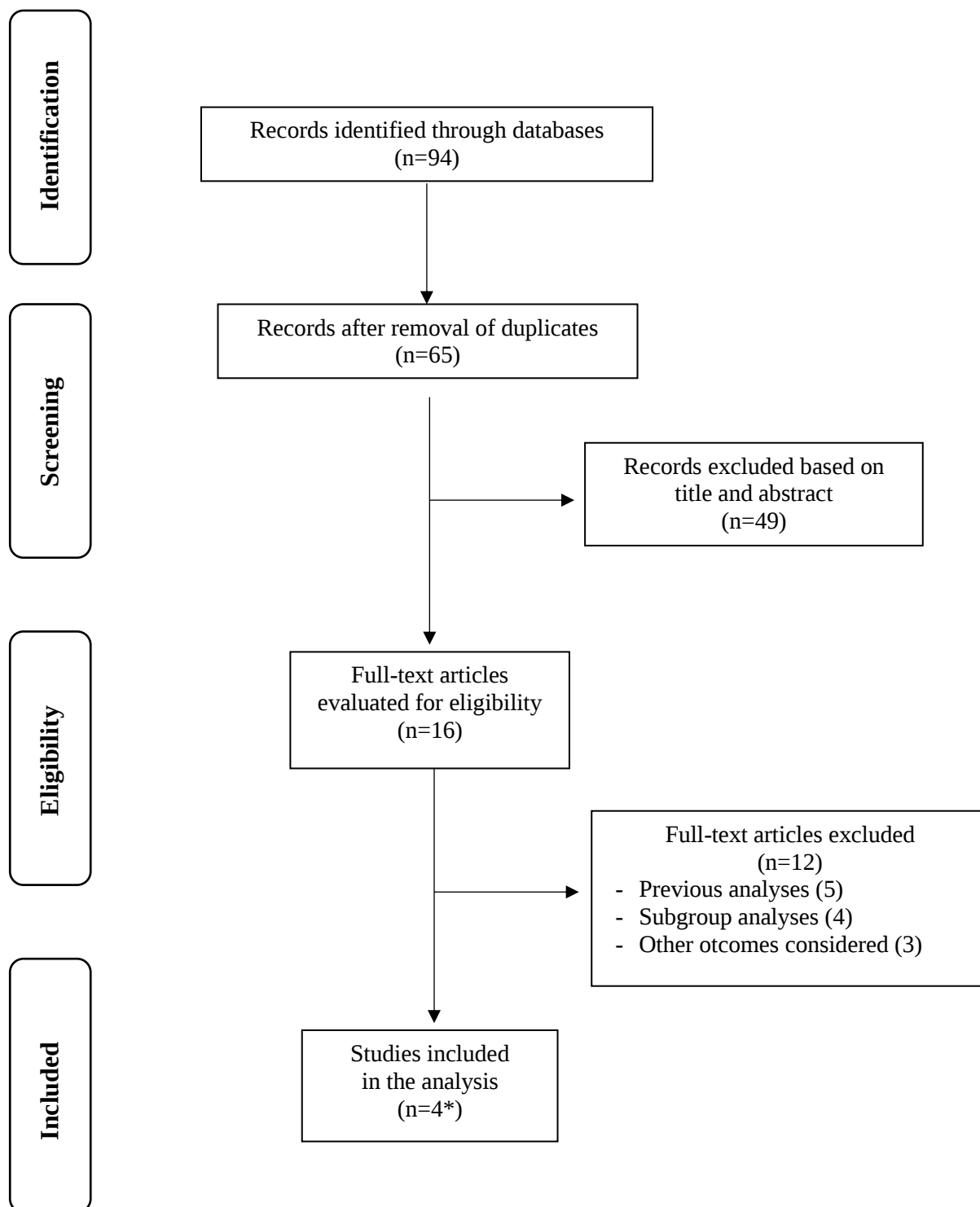
Quesito n°06**PUBMED**

#3	("Prostatic Neoplasms"[MeSH Terms] AND ("castration-sensitive"[All Fields] OR "castration naive"[All Fields] OR "hormone-sensitive"[All Fields]) AND 2020/01/01:2023/12/31[Date - Publication] AND ("abiraterone"[All Fields] OR "enzalutamide"[All Fields] OR "apalutamide"[All Fields])) AND (randomizedcontrolledtrial[Filter])	32
#2	"abiraterone"[All Fields] OR "enzalutamide"[All Fields] OR "apalutamide"[All Fields]	5311
#1	"Prostatic Neoplasms"[MeSH Terms] AND ("castration-sensitive"[All Fields] OR "castration naive"[All Fields] OR "hormone-sensitive"[All Fields]) AND 2020/01/01:2023/12/31[Date - Publication]	760

EMBASE

#4	#1 AND #2 AND #3	62
#3	([article]/lim OR [article in press]/lim) AND ([randomized controlled trial]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND [english]/lim AND [01-01-2020]/sd NOT [01-01-2024]/sd	224.684
#2	'abiraterone' OR 'enzalutamide' OR 'apalutamide'	16.194
#1	('castration-sensitive prostate cancer' OR 'castration-naive prostate cancer' OR 'hormone-sensitive prostate cancer') AND [embase]/lim	2.618

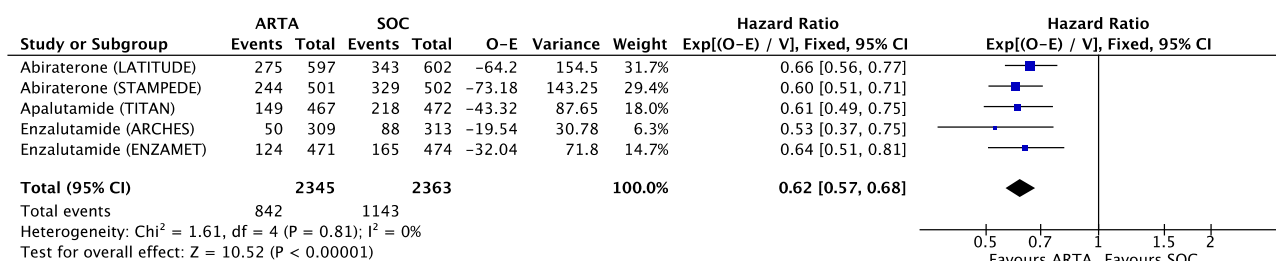
Quesito n°06



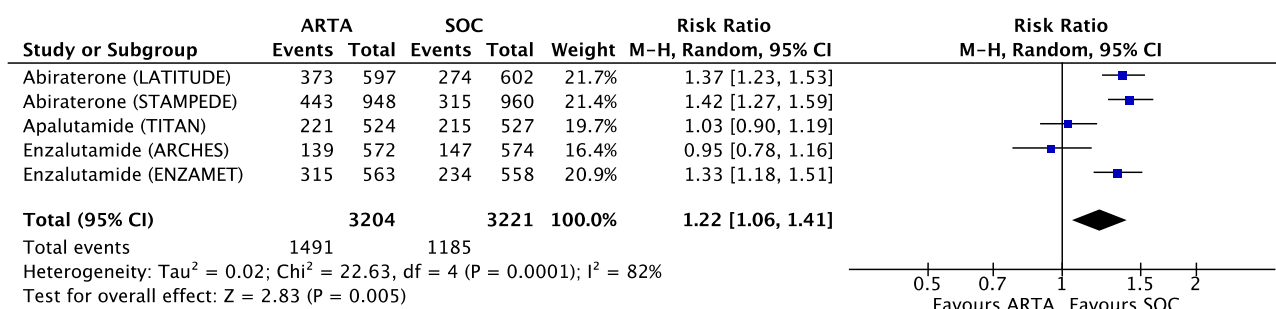
* 2 further studies published before 2020-2023 research window

Quesito n°06

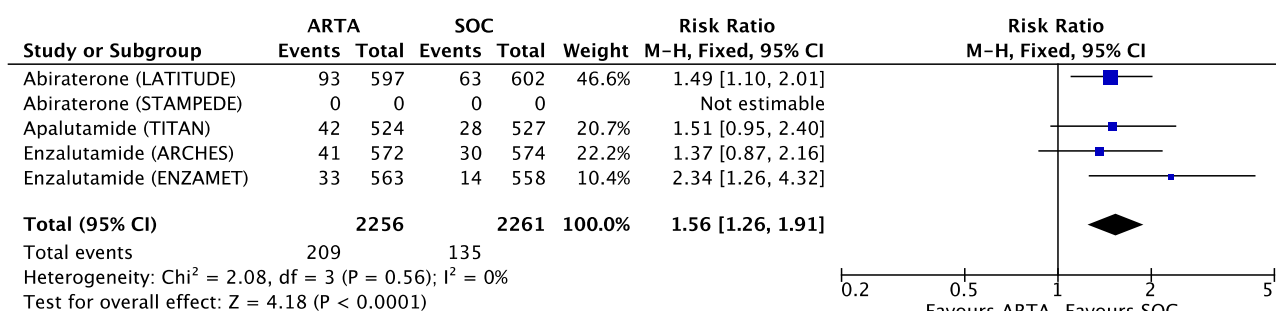
Sopravvivenza globale (OS)



Eventi avversi gravi (G3-G4)



Eventi avversi gravi causa di interruzione definitiva del trattamento



Quesito n°06**QUESTION**

Should new ARTA + ADT vs. ADT be used for mCSPC patients?

POPULATION: mCSPC patients**INTERVENTION:** new ARTA + ADT**COMPARISON:** ADT**MAIN OUTCOMES:** Overall Survival, all-comers; TEAE G3-G4; TEAE causing permanent discontinuation of ARTA/SOC**ASSESSMENT****Problem**

Is the problem a priority?

JUDGEMENT **RESEARCH EVIDENCE**

- ☐ No
- ☐ Probably no
- ☐ Probably yes
- ☒ Yes
- ☐ Varies
- ☐ Don't know

Desirable effects

How substantial are the desirable anticipated effects?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE				
○ Trivial ○ Small ○ Moderate ● Large ○ Varies ○ Don't know	Outcomes	With SOC	With new ARTA + ADT	Difference	Relative effect (95% CI)
	Overall Survival, all-comers assessed with: Kaplan-Meier product limit estimate	50 per 100	35 per 100 (33 to 38)	15 fewer per 100 (17 fewer to 12 fewer)	HR 0.62 (0.57 to 0.68)

Undesirable effects

How substantial are the undesirable anticipated effects?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE				
○ Large ● Moderate ○ Small ○ Trivial ○ Varies ○ Don't know	Outcomes	With SOC	With new ARTA + ADT	Difference	Relative effect (95% CI)
	TEAE G3-G4 assessed with: cumulative incidence	37 per 100	45 per 100 (39 to 52)	8 more per 100 (2 more to 15 more)	RR 1.22 (1.06 to 1.41)
	TEAE causing permanent discontinuation of ARTA/SOC assessed with: cumulative incidence	6 per 100	9 per 100 (8 to 11)	3 more per 100 (2 more to 5 more)	RR 1.56 (1.26 to 1.91)

Certainty of evidence

What is the overall certainty of the evidence of effects?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE		
○ Very low ○ Low ● Moderate ○ High ○ No included studies	Outcomes	Importance	Certainty of the evidence (GRADE)
	Overall Survival, all-comers assessed with: Kaplan-Meier product limit estimate	CRITICAL	⊕⊕⊕⊕ High ^{a,b,c,d,e}
	TEAE G3-G4 assessed with: cumulative incidence	CRITICAL	⊕⊕○○ Low ^{a,d,f,g,h}
	TEAE causing permanent discontinuation of ARTA/SOC assessed with: cumulative incidence	CRITICAL	⊕⊕⊕○ Moderate ^{d,e,i,j,k}
Latitude, Arches and Titan studies double-blinded. Stampede and Enzamet open-label design. low risk of detection bias related to the type of outcome $\text{Chi}^2 = 1.61$, $\text{df} = 4$ ($P = 0.81$); $I^2 = 0\%$ SOC as adequate comparator 95%CI of absolute effect consistent with a unique clinical interpretation high risk of performance bias for Stampede and Enzamet studies $\text{Tau}^2 = 0.02$; $\text{Chi}^2 = 22.63$, $\text{df} = 4$ ($P = 0.0001$); $I^2 = 82\%$ wide 95%CI of absolute effect, but consistent with a unique clinical interpretation; may not be downgraded high risk of performance bias for Enzamet study Latitude, Arches and Titan studies double-blinded. Enzamet open-label design. $\text{Chi}^2 = 2.08$, $\text{df} = 3$ ($P = 0.56$); $I^2 = 0\%$			

Values

Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE
○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability ○ Probably no important uncertainty or variability ● No important uncertainty or variability	

Balance of effects

Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE
○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ○ Probably favors the intervention ● Favors the intervention ○ Varies ○ Don't know	

Resources required

How large are the resource requirements (costs)?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE
● Large costs ○ Moderate costs ○ Negligible costs and savings ○ Moderate savings ○ Large savings ○ Varies ○ Don't know	

Certainty of evidence of required resources

What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE
○ Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ● No included studies	

Cost effectiveness

Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE
○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ○ Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ● No included studies	

Equity

What would be the impact on health equity?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE
○ Reduced ○ Probably reduced ○ Probably no impact ○ Probably increased ● Increased ○ Varies ○ Don't know	

Acceptability

Is the intervention acceptable to key stakeholders?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE
○ No ○ Probably no ○ Probably yes ● Yes ○ Varies ○ Don't know	

Feasibility

Is the intervention feasible to implement?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE
○ No ○ Probably no ○ Probably yes ● Yes ○ Varies ○ Don't know	

JUDGEMENT							
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
RESOURCES REQUIRED	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
COST EFFECTIVENESS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TYPE OF RECOMMENDATION

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison ○	Conditional recommendation for the intervention ○	Strong recommendation for the intervention ●
---	--	---	--	--

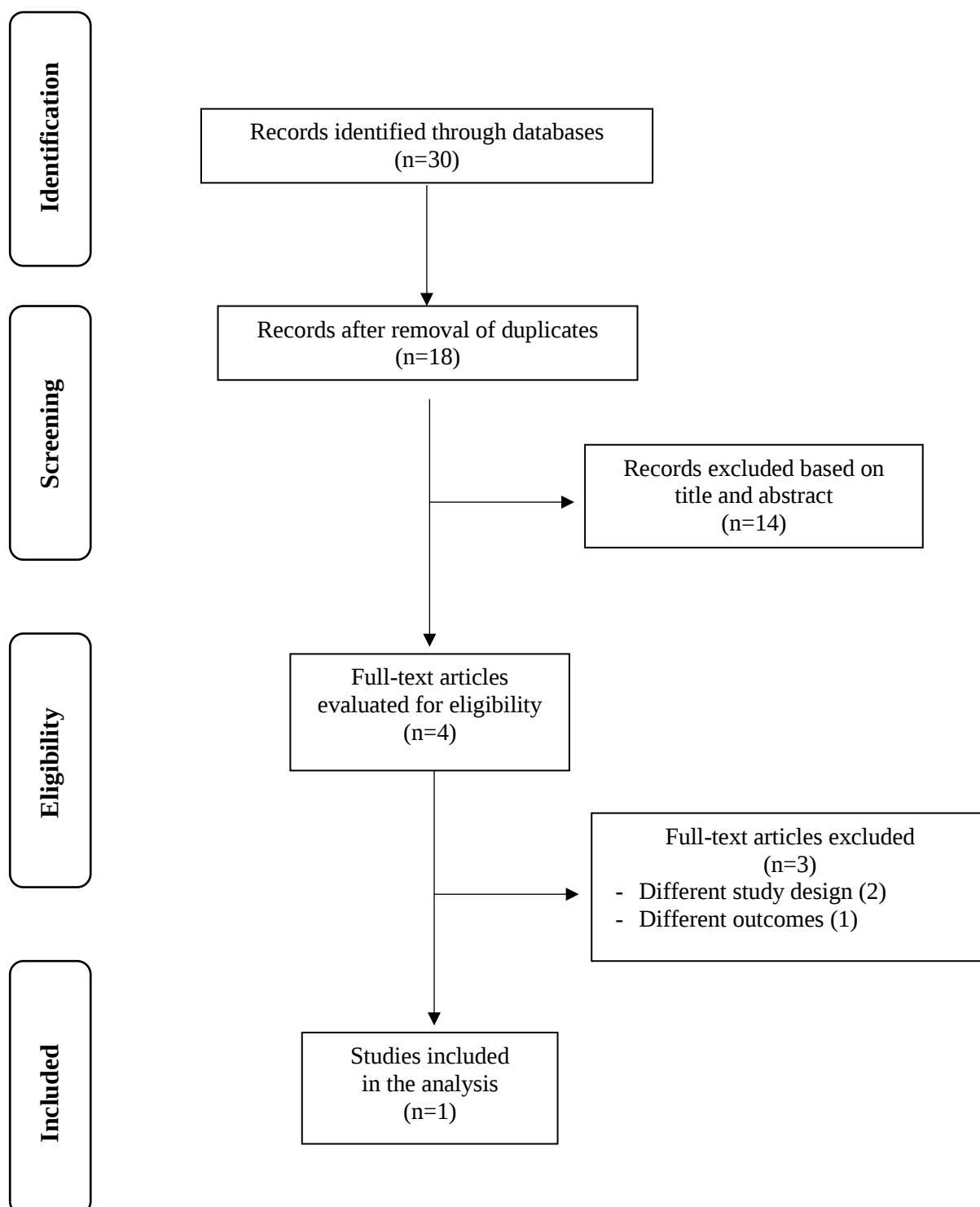
Quesito n°07**PUBMED**

#3	("Prostatic Neoplasms"[MeSH Terms] AND ("castration-sensitive"[All Fields] OR "castration naive"[All Fields] OR "hormone-sensitive"[All Fields]) AND 2020/01/01:2023/12/31[Date - Publication] AND (("androgen deprivation therapy"[All Fields] AND "docetaxel"[All Fields]) OR "chemohormonal"[All Fields] OR "darolutamide"[All Fields])) AND (randomizedcontrolledtrial[Filter])	14
#2	("androgen deprivation therapy"[All Fields] AND "docetaxel"[All Fields]) OR "chemohormonal"[All Fields] OR "darolutamide"[All Fields]	1313
#1	"Prostatic Neoplasms"[MeSH Terms] AND ("castration-sensitive"[All Fields] OR "castration naive"[All Fields] OR "hormone-sensitive"[All Fields]) AND 2020/01/01:2023/12/31[Date - Publication]	760

EMBASE

#4	#1 AND #2 AND #3	16
#3	([article]/lim OR [article in press]/lim) AND ([randomized controlled trial]/lim AND [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND [english]/lim AND [01-01-2020]/sd NOT [01-01-2024]/sd	50412
#2	('androgen deprivation therapy' AND 'docetaxel') OR 'chemohormonal' OR 'darolutamide'	4.600
#1	('castration-sensitive prostate cancer' OR 'castration-naive prostate cancer' OR 'hormone-sensitive prostate cancer') AND [embase]/lim	2.618

Quesito n°07



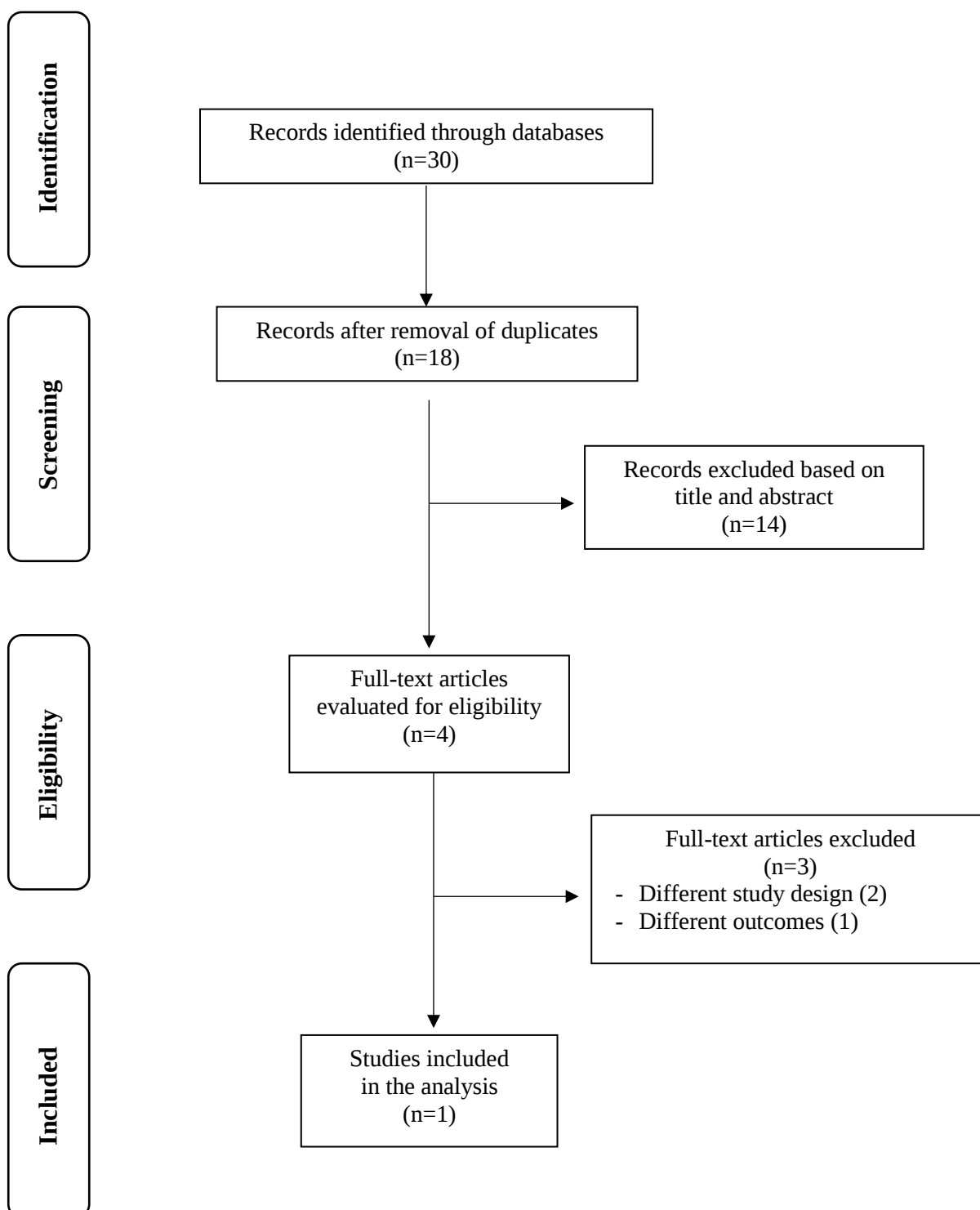
Quesito n°08**PUBMED**

#3	("Prostatic Neoplasms"[MeSH Terms] AND ("castration-sensitive"[All Fields] OR "castration naive"[All Fields] OR "hormone-sensitive"[All Fields]) AND 2020/01/01:2023/12/31[Date - Publication] AND (("androgen deprivation therapy"[All Fields] AND "docetaxel"[All Fields]) OR "chemohormonal"[All Fields] OR "darolutamide"[All Fields])) AND (randomizedcontrolledtrial[Filter])	14
#2	("androgen deprivation therapy"[All Fields] AND "docetaxel"[All Fields]) OR "chemohormonal"[All Fields] OR "darolutamide"[All Fields]	1313
#1	"Prostatic Neoplasms"[MeSH Terms] AND ("castration-sensitive"[All Fields] OR "castration naive"[All Fields] OR "hormone-sensitive"[All Fields]) AND 2020/01/01:2023/12/31[Date - Publication]	760

EMBASE

#4	#1 AND #2 AND #3	16
#3	([article]/lim OR [article in press]/lim) AND ([randomized controlled trial]/lim AND [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND [english]/lim AND [01-01-2020]/sd NOT [01-01-2024]/sd	50412
#2	('androgen deprivation therapy' AND 'docetaxel') OR 'chemohormonal' OR 'darolutamide'	4.600
#1	('castration-sensitive prostate cancer' OR 'castration-naïve prostate cancer' OR 'hormone-sensitive prostate cancer') AND [embase]/lim	2.618

Quesito n°08



Quesito n°08

QUESTION

Should radiotherapy to the prostate + SOC vs. SOC be used for newly diagnosed prostate cancer with low metastatic burden / ≤ 5 bone metastases?

POPULATION:	Newly diagnosed prostate cancer with low metastatic burden / ≤ 5 bone metastases
INTERVENTION:	Radiotherapy to the prostate + SOC
COMPARISON:	SOC
MAIN OUTCOMES:	Overall Survival (OS) - STAMPEDE Study; Overall Survival (OS) - HORRAD Study; Prostate Cancer Specific Survival (PCSS) - STAMPEDE Study; Mean Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 GHS at 2 years - STAMPEDE Study; Mean Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 GHS at 2 years - HORRAD Study; Grade 3-5 Adverse Events reported over entire time on trial (CTCAE) - STAMPEDE Study; Urinary Grade 3-5 late RT toxicity reported over entire time on trial (RTOG) - STAMPEDE Study; Bowel Grade 3-5 late RT toxicity reported over entire time on trial (RTOG) - STAMPEDE Study

ASSESSMENT

Problem

Is the problem a priority?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE
☐ No ☐ Probably no ☐ Probably yes ☒ Yes ☐ Varies ☐ Don't know	

Desirable effects

How substantial are the desirable anticipated effects?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE																																										
○ Trivial ○ Small ○ Moderate ● Large ○ Varies ○ Don't know	<table><tr><th>Outcome and Trial name</th><th>RT+ADT events/patients</th><th>ADT events/patients</th><th></th><th>Interaction HR (95% CI)</th><th>% Weight</th></tr><tr><td>Overall survival STAMPEDE¹¹</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Low volume</td><td>101/387</td><td>120/385</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>High volume</td><td>222/405</td><td>217/416</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>HORRAD¹²</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Low volume</td><td>12/39</td><td>15/35</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>High volume</td><td>119/177</td><td>124/181</td><td></td><td></td><td></td></tr></table> Greater treatment effect with higher Volume of disease Greater treatment effect with lower Volume of disease Burdett S, et al. Eur Urol 2019;76:115-124	Outcome and Trial name	RT+ADT events/patients	ADT events/patients		Interaction HR (95% CI)	% Weight	Overall survival STAMPEDE ¹¹						Low volume	101/387	120/385				High volume	222/405	217/416				HORRAD ¹²						Low volume	12/39	15/35				High volume	119/177	124/181			
Outcome and Trial name	RT+ADT events/patients	ADT events/patients		Interaction HR (95% CI)	% Weight																																						
Overall survival STAMPEDE ¹¹																																											
Low volume	101/387	120/385																																									
High volume	222/405	217/416																																									
HORRAD ¹²																																											
Low volume	12/39	15/35																																									
High volume	119/177	124/181																																									

Outcomes	With SOC	With radiotherapy to the prostate + SOC	Difference	Relative effect (95% CI)
Overall Survival (OS) - STAMPEDE Study assessed with: Kaplan-Meier product limit estimate follow-up: median 5 years	49 per 100	35 per 100 (30 to 41)	14 fewer per 100 (19 fewer to 8 fewer)	HR 0.64 (0.52 to 0.79)
Overall Survival (OS) - HORRAD Study assessed with: Kaplan-Meier product limit estimate follow-up: median 4 years	52 per 100	39 per 100 (27 to 55)	13 fewer per 100 (25 fewer to 3 more)	HR 0.68 (0.42 to 1.10)
<i>Parker CC, et al. PLOS Med 2022;19(6): e1003998.</i> <i>Boevé L, et al. Eur Urol 2019; 75:410-418</i>				
Outcomes	With SOC	With radiotherapy to the prostate + SOC	Difference	Relative effect (95% CI)
Prostate Cancer Specific Survival (PCSS) - STAMPEDE Study assessed with: Kaplan-Meier product limit estimate follow-up: median 5 years	42 per 100	29 per 100 (23 to 35)	13 fewer per 100 (19 fewer to 7 fewer)	HR 0.62 (0.49 to 0.79)
<i>Parker CC, et al. PLOS Med 2022;19(6): e1003998</i>				
Outcomes	With SOC	With radiotherapy to the prostate + SOC	Difference	Relative effect (95% CI)
Mean Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 GHS at 2 years - STAMPEDE Study assessed with: LS mean estimate	The mean mean Change from Baseline - STAMPEDE Study was 0 percentage points	The mean mean Change from Baseline - STAMPEDE Study was 0,8 LS difference in mean percentage points lower (2,5 lower to 0,9 higher)	LS difference in mean 0.8 percentage points lower (2.5 lower to 0.9 higher)	-
Mean Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 GHS at 2 years - HORRAD Study assessed with: LS mean estimate	The mean mean Change from Baseline - HORRAD Study was 0 percentage points	The mean mean Change from Baseline - HORRAD Study in the intervention group was 2,6 LS difference in mean percentage points higher (0,89 lower to 6,09 higher)	LS difference in mean 2.6 percentage points higher (0.89 lower to 6.09 higher)	-
<i>Parker CC, et al. PLoS Med 2022;19(6): e1003998.</i> <i>Boevé L, et al. Eur Urol 2021; 79:188-197</i>				

Undesirable effects

How substantial are the undesirable anticipated effects?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE				
● Trivial ○ Small ○ Moderate ○ Large ○ Varies ○ Don't know	Outcomes	With SOC	With radiotherapy to the prostate + SOC	Difference	Relative effect (95% CI)
	Grade 3-5 Adverse Events reported over entire time on trial (CTCAE) - STAMPEDE Study assessed with: cumulative incidence	44 per 100	45 per 100 (41 to 50)	2 more per 100 (2 fewer to 7 more)	RR 1.04 (0.95 to 1.15)
	Urinary Grade 3-5 late RT toxicity reported over entire time on trial (RTOG) - STAMPEDE Study assessed with: cumulative incidence	0 per 100	2 per 100 (1 to 6)	2 more per 100 (0 fewer to 5 more)	RR 4.93 (1.69 to 14.38)
	Bowel Grade 3-5 late RT toxicity reported over entire time on trial (RTOG) - STAMPEDE Study assessed with: cumulative incidence	0 per 100	3 per 100 (1 to 9)	2 more per 100 (0 fewer to 8 more)	RR 8.55 (2.60 to 28.16)
<i>Parker CC, et al. PLoS Med 2022;19(6): e1003998.</i>					

Certainty of evidence

What is the overall certainty of the evidence of effects?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE		
○ Very low ○ Low ● Moderate ○ High ○ No included studies	Outcomes	Importance	Certainty of the evidence (GRADE)
	Overall Survival (OS) - STAMPEDE Study assessed with: Kaplan-Meier product limit estimate follow-up: median 5 years	CRITICAL	⊕⊕⊕○ Moderate ^{a,b,c,d,e,f}
	Overall Survival (OS) - HORRAD Study assessed with: Kaplan-Meier product limit estimate follow-up: median 4 years	CRITICAL	⊕⊕○○ Low ^{a,c,d,g,h,i}
	Urinary Grade 3-5 late RT toxicity reported over entire time on trial (RTOG) - STAMPEDE Study assessed with: cumulative incidence	CRITICAL	⊕⊕⊕○ Moderate ^{c,d,j,k,l,m}
	Bowel Grade 3-5 late RT toxicity reported over entire time on trial (RTOG) - STAMPEDE Study assessed with: cumulative incidence	CRITICAL	⊕⊕⊕○ Moderate ^{c,d,j,k,l,m}
low metastatic burden not a stratification factor not serious risk of detection bias for OS outcome a single study SOC as adequate comparator "low metastatic burden" patient population by conventional staging (bone scan, CT) 95%CI of absolute effect consistent with a unique clinical interpretation ≤5 bone metastases not a stratification factor ≤5 bone metastases population defined by conventional staging (bone scan, CT) 95%CLs consistent with different clinical interpretations overall safety population; may not be downgraded wide 95%CI of absolute effect, but consistent with a unique clinical interpretation; may not be downgraded serious risk of detection bias (open label evaluation) serious risk of performance bias (open label evaluation)			

Values

Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE
○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability ○ Probably no important uncertainty or variability ● No important uncertainty or variability	

Balance of effects

Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE
○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ○ Probably favors the intervention ● Favors the intervention ○ Varies ○ Don't know	

Resources required

How large are the resource requirements (costs)?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE
○ Large costs ○ Moderate costs ● Negligible costs and savings ○ Moderate savings ○ Large savings ○ Varies ○ Don't know	

Certainty of evidence of required resources

What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE
○ Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ● No included studies	

Cost effectiveness

Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE
○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ○ Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ● No included studies	

Equity

What would be the impact on health equity?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE
○ Reduced ○ Probably reduced ● Probably no impact ○ Probably increased ○ Increased ○ Varies ○ Don't know	

Acceptability

Is the intervention acceptable to key stakeholders?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE
○ No ○ Probably no ○ Probably yes ● Yes ○ Varies ○ Don't know	

Feasibility

Is the intervention feasible to implement?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE
○ No ○ Probably no ○ Probably yes ● Yes ○ Varies ○ Don't know	

	JUDGEMENT						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
RESOURCES REQUIRED	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
COST EFFECTIVENESS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TYPE OF RECOMMENDATION

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison ○	Conditional recommendation for the intervention ○	Strong recommendation for the intervention ●
---	--	---	--	---

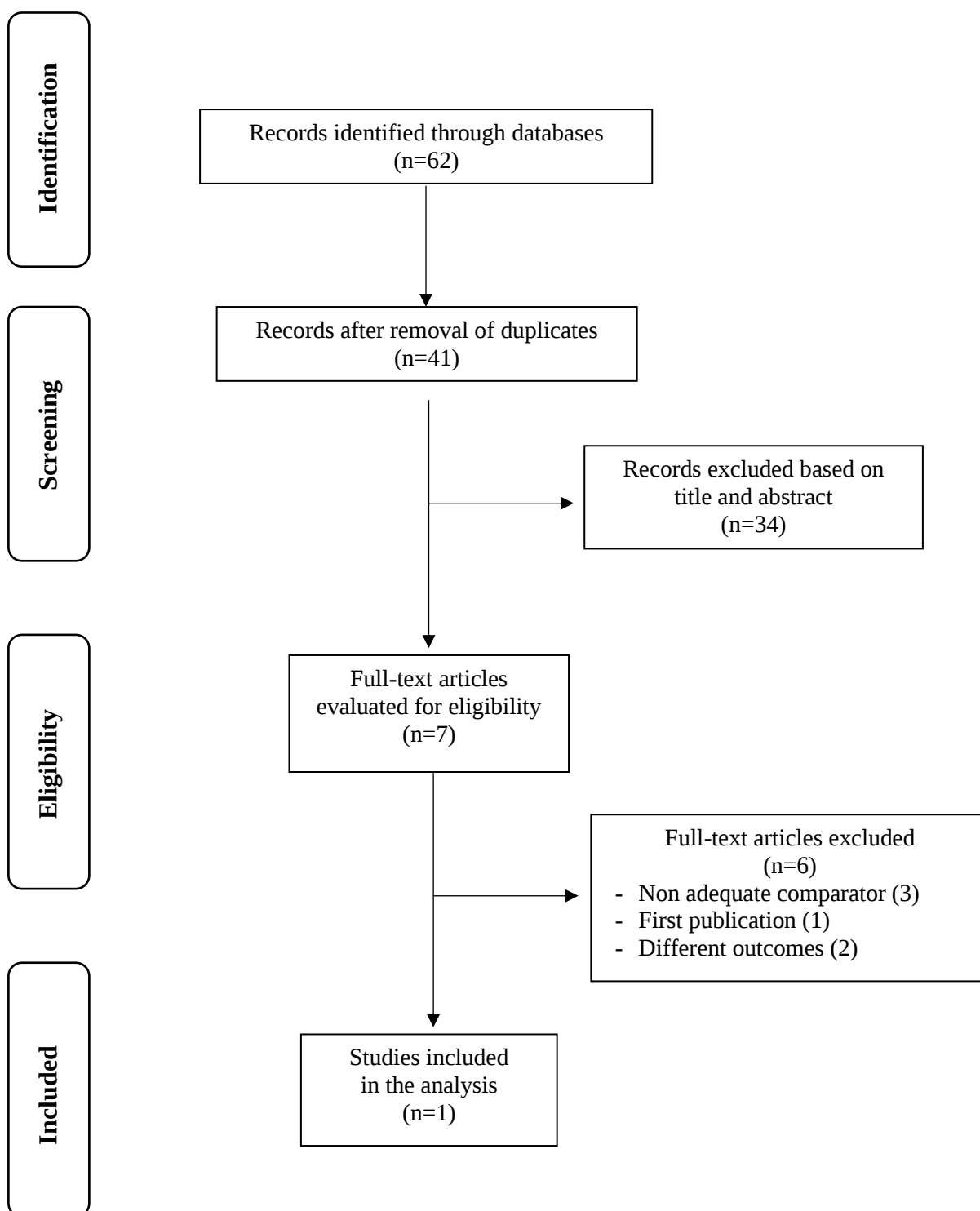
Quesito n°09**PUBMED**

#3	("prostatic neoplasms, castration resistant"[MeSH Terms] AND ("cabazitaxel"[All Fields] OR "177Lu-PSMA-617"[All Fields] OR "lutetium"[All Fields]) AND 2020/01/01:2023/12/31[Date - Publication]) AND (randomizedcontrolledtrial[Filter])	23
#2	"cabazitaxel"[All Fields] OR "177Lu-PSMA-617"[All Fields] OR "lutetium"[All Fields]	4.368
#1	"prostatic neoplasms, castration resistant"[MeSH Terms]	6.963

EMBASE

#4	#1 AND #2 AND #3	39
#3	[article]/lim AND [randomized controlled trial]/lim AND [english]/lim AND [01-01-2020]/sd NOT [01-01-2024]/sd	141.446
#2	'cabazitaxel' OR '177lu-psma-617' OR 'lutetium'	15.541
#1	'castration resistant prostate cancer'/exp AND [embase]/lim	20.435

Quesito n°09



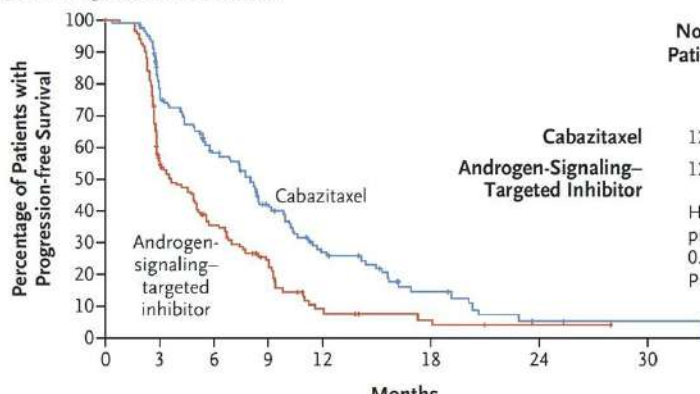
Quesito n°09

Should Lutetium-177–PSMA-617 vs. cabazitaxel be used for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer?

POPULATION:	Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer
INTERVENTION:	Lutetium-177–PSMA-617
COMPARISON:	Cabazitaxel
MAIN OUTCOMES:	Radiographic Progression-free Survival; Overall Survival; Overall Survival; TTD of EORTC QLQ-C30 Physical Function; TTD of EORTC QLQ-C30 General Health Status; Drug-related adverse events of grade ≥ 3 (FAS safety analysis set); AE leading to discontinuation of ^{177}Lu -PSMA-617 / cabazitaxel (FAS safety analysis set); Anemia of grade ≥ 3 (FAS safety analysis set); Neutropenia of grade ≥ 3 (FAS safety analysis set); Thrombocytopenia of grade ≥ 3 (FAS safety analysis set); Fatigue of grade ≥ 3 (FAS safety analysis set)

Problem

Is the problem a priority?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE															
☐ No ☐ Probably no ☒ Probably yes ☐ Yes ☐ Varies ☐ Don't know	Imaging-Based Progression-free Survival  <table><tr><th></th><th>No. of Patients</th><th>Median Imaging-Based Progression-free Survival (95% CI) mo</th></tr><tr><td>Cabazitaxel</td><td>129</td><td>8.0 (5.7–9.2)</td></tr><tr><td>Androgen-Signaling-Targeted Inhibitor</td><td>126</td><td>3.7 (2.8–5.1)</td></tr></table> Hazard ratio for imaging-based progression or death, 0.54 (95% CI, 0.40–0.73) P<0.001 de Wit R, de Bono J, Sternberg CN, et al. N Engl J Med 2019;381:2506-18 <table><tr><th>Certezza globale delle prove</th><th>Raccomandazione clinica</th><th>Forza della raccomandazione clinica</th></tr><tr><td>Moderata</td><td>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.</td><td>Forte a Favore</td></tr></table> COI: i Membri del Panel non dichiarano conflitti di interesse in atto per il presente quesito LG AIOM Tumore dellaProstata, 2021		No. of Patients	Median Imaging-Based Progression-free Survival (95% CI) mo	Cabazitaxel	129	8.0 (5.7–9.2)	Androgen-Signaling-Targeted Inhibitor	126	3.7 (2.8–5.1)	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
	No. of Patients	Median Imaging-Based Progression-free Survival (95% CI) mo														
Cabazitaxel	129	8.0 (5.7–9.2)														
Androgen-Signaling-Targeted Inhibitor	126	3.7 (2.8–5.1)														
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														

Desirable effects

How substantial are the desirable anticipated effects?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE				
○ Trivial ○ Small ● Moderate ○ Large ○ Varies ○ Don't know	Outcomes	With cabazitaxel	With Lutetium-177-PSMA-617	Difference	Relative effect (95% CI)
	Radiographic Progression-free Survival assessed with Kaplan-Meier product limit estimate; follow-up: median 18.4 and 9.0 months in experimental and control arm, respectively	60 per 100	44 per 100 (34 to 55)	16 fewer per 100 (26 fewer to 5 fewer)	HR 0.64 (0.46 to 0.88)
	Overall Survival assessed with Kaplan-Meier product limit estimate; follow-up: median 36 months	88 per 100	87 per 100 (77 to 95)	1 fewer per 100 (11 fewer to 7 more)	HR 0.97 (0.70 to 1.40)
	Overall Survival assessed with RMST ^a at 36 months	The mean Overall Survival was 0 months	The mean overall Survival in the intervention group was 0,5 difference in mean months lower (3,7 lower to 2,7 higher)	difference in mean 0.5 months lower (3.7 lower to 2.7 higher)	-
	Restricted Mean Survival Time				
	Outcomes	With cabazitaxel	With Lutetium-177-PSMA-617	Difference	Relative effect (95% CI)
	TTD of EORTC QLQ-C30 Physical Function assessed with Kaplan-Meier product limit estimate; follow-up: median 18.4 months for entire population	69 per 100	49 per 100 (38 to 62)	20 fewer per 100 (31 fewer to 7 fewer)	HR 0.58 (0.41 to 0.83) ^a
	TTD of EORTC QLQ-C30 GHS assessed with Kaplan-Meier product limit estimate; follow-up: median 18.4 months for entire population	70 per 100	49 per 100 (38 to 62)	21 fewer per 100 (32 fewer to 8 fewer)	HR 0.56 (0.40 to 0.81) ^a
	HR calculated from survival plots according to Tierney JF, et al. Trials 2007, 8:16 doi:10.1186/1745-6215-8-16				

Undesirable effects

How substantial are the undesirable anticipated effects?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE				
○ Large ○ Moderate ● Small ○ Trivial ○ Varies ○ Don't know					
	Outcomes	With cabazitaxel	With Lutetium-177-PSMA-617	Difference	Relative effect (95% CI)
	Drug-related adverse events of grade ≥ 3 (FAS safety analysis set) assessed with cumulative incidence	53 per 100	33 per 100 (23 to 46)	20 fewer per 100 (30 fewer to 7 fewer)	RR 0.62 (0.44 to 0.87)
	AE leading to discontinuation of 177Lu-PSMA-617 / cabazitaxel (FAS safety analysis set) assessed with cumulative incidence	4 per 100	1 per 100 (0 to 10)	3 fewer per 100 (3 fewer to 6 more)	RR 0.29 (0.03 to 2.73)
	Outcomes	With cabazitaxel	With Lutetium-177-PSMA-617	Difference	Relative effect (95% CI)
	Anemia of grade ≥ 3 (FAS safety analysis set) assessed with cumulative incidence	8 per 100	8 per 100 (3 to 22)	0 fewer per 100 (5 fewer to 13 more)	RR 0.99 (0.37 to 2.62)
	Neutropenia of grade ≥ 3 (FAS safety analysis set) assessed with cumulative incidence	13 per 100	4 per 100 (1 to 12)	9 fewer per 100 (12 fewer to 1 fewer)	RR 0.31 (0.10 to 0.95)
	Thrombocytopenia of grade ≥ 3 (FAS safety analysis set) assessed with cumulative incidence	0 per 100	0 per 100 (0 to 0)	0 fewer per 100 (0 fewer to 0 fewer)	RR 19.98 (1.19 to 334.07)
	Fatigue of grade ≥ 3 (FAS safety analysis set) assessed with cumulative incidence	4 per 100	5 per 100 (1 to 21)	2 more per 100 (2 fewer to 17 more)	RR 1.44 (0.36 to 5.87)

Values

Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE
○ Important uncertainty or variability ● Possibly important uncertainty or variability ○ Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability	

Balance of effects

Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE
○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ● Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ○ Don't know	

Certainty of evidence

What is the overall certainty of the evidence of effects?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE		
○ Very low ○ Low ● Moderate ○ High ○ No included studies	Outcomes	Importance	Certainty of the evidence (GRADE)
	Radiographic Progression-free Survival; assessed with Kaplan-Meier product limit estimate; follow-up: median 18.4 and 9 months in experimental and control arm	CRITICAL	⊕⊕⊕○ Moderate ^{a,b,c,d}
	Overall Survival; assessed with Kaplan-Meier product limit estimate; follow-up: median 36 months	CRITICAL	⊕⊕⊕○ Moderate ^{b,c,e,f,g}
	Overall Survival assessed with RMST ^h at 36 months	CRITICAL	⊕⊕⊕○ Moderate ^{b,c,e,f}
	Drug-related adverse events of grade ≥3 (FAS safety analysis set); assessed with cumulative incidence	CRITICAL	⊕⊕⊕○ Moderate ^{a,b,c,d}
open-label evaluation a single study cabazitaxel as reasonable comparator; may not be downgraded wide 95%CI of absolute effect, but consistent with a unique clinical interpretation; may not be downgraded no serious risk of detection bias for a survival outcome 95%CLs of absolute effect consistent with opposite clinical interpretations nonproportionality of hazards Restricted Mean Survival Time			

Resources required

How large are the resource requirements (costs)?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE
● Large costs ○ Moderate costs ○ Negligible costs and savings ○ Moderate savings ○ Large savings ○ Varies ○ Don't know	

Certainty of evidence of required resources

What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE
○ Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ● No included studies	

Cost effectiveness

Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE
○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ○ Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ● No included studies	

Equity

What would be the impact on health equity?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE
○ Reduced ● Probably reduced ○ Probably no impact ○ Probably increased ○ Increased ○ Varies ○ Don't know	

Acceptability

Is the intervention acceptable to key stakeholders?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE
☐ No ☐ Probably no ☒ Probably yes ☐ Yes ☐ Varies ☐ Don't know	

Feasibility

Is the intervention feasible to implement?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE
☐ No ☐ Probably no ☐ Probably yes ☐ Yes ☒ Varies ☐ Don't know	

JUDGEMENT							
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
RESOURCES REQUIRED	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
COST EFFECTIVENESS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison ○	Conditional recommendation for the intervention ●	Strong recommendation for the intervention ○
---	--	---	---	---

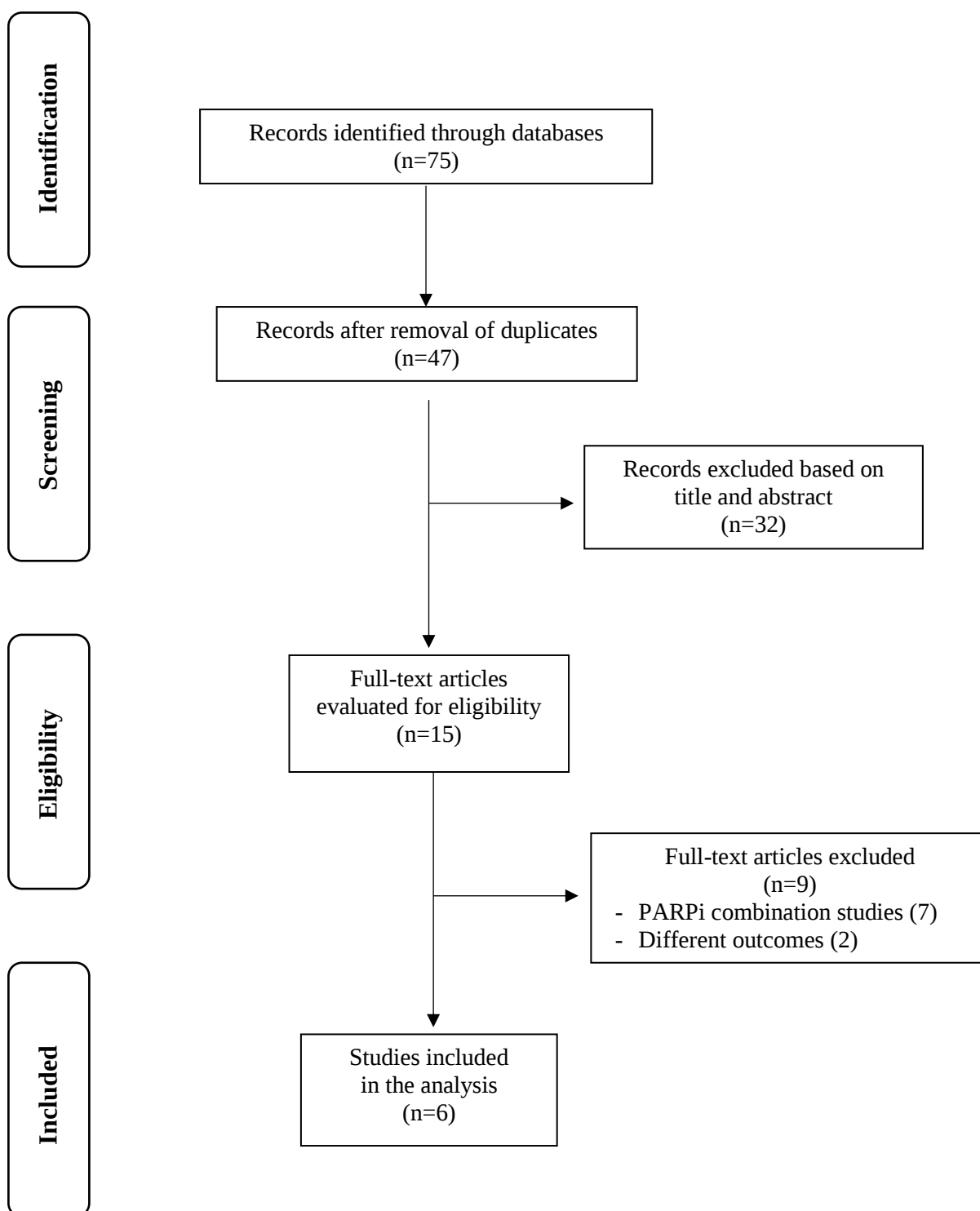
Quesito n°10**PUBMED**

#3	("prostatic neoplasms, castration resistant"[MeSH Terms] AND (("poly adp ribose polymerase inhibitors"[MeSH Terms] OR "olaparib"[All Fields] OR "niraparib"[All Fields] OR "rucaparib"[All Fields]) AND "clinical trial"[Publication Type]) AND 2020/01/01:2023/12/31[Date - Publication]) AND (clinicaltrial[Filter])	32
#2	("poly adp ribose polymerase inhibitors"[MeSH Terms] OR "olaparib"[All Fields] OR "niraparib"[All Fields] OR "rucaparib"[All Fields]) AND (clinicaltrial[Filter])	430
#1	"prostatic neoplasms, castration resistant"[MeSH Terms]	6.963

EMBASE

#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	43
#4	[article]/lim AND [english]/lim AND [01-01-2020]/sd NOT [01-01-2024]/sd AND [embase]/lim	3.580.302
#3	('olaparib' OR 'niraparib' OR 'rucaparib') AND [embase]/lim AND 'clinical article'/de	1466
#2	'nicotinamide adenine dinucleotide adenosine diphosphate ribosyltransferase inhibitor'/exp	25.379
#1	'castration resistant prostate cancer'/exp AND [embase]/lim	20.435

Quesito n°10



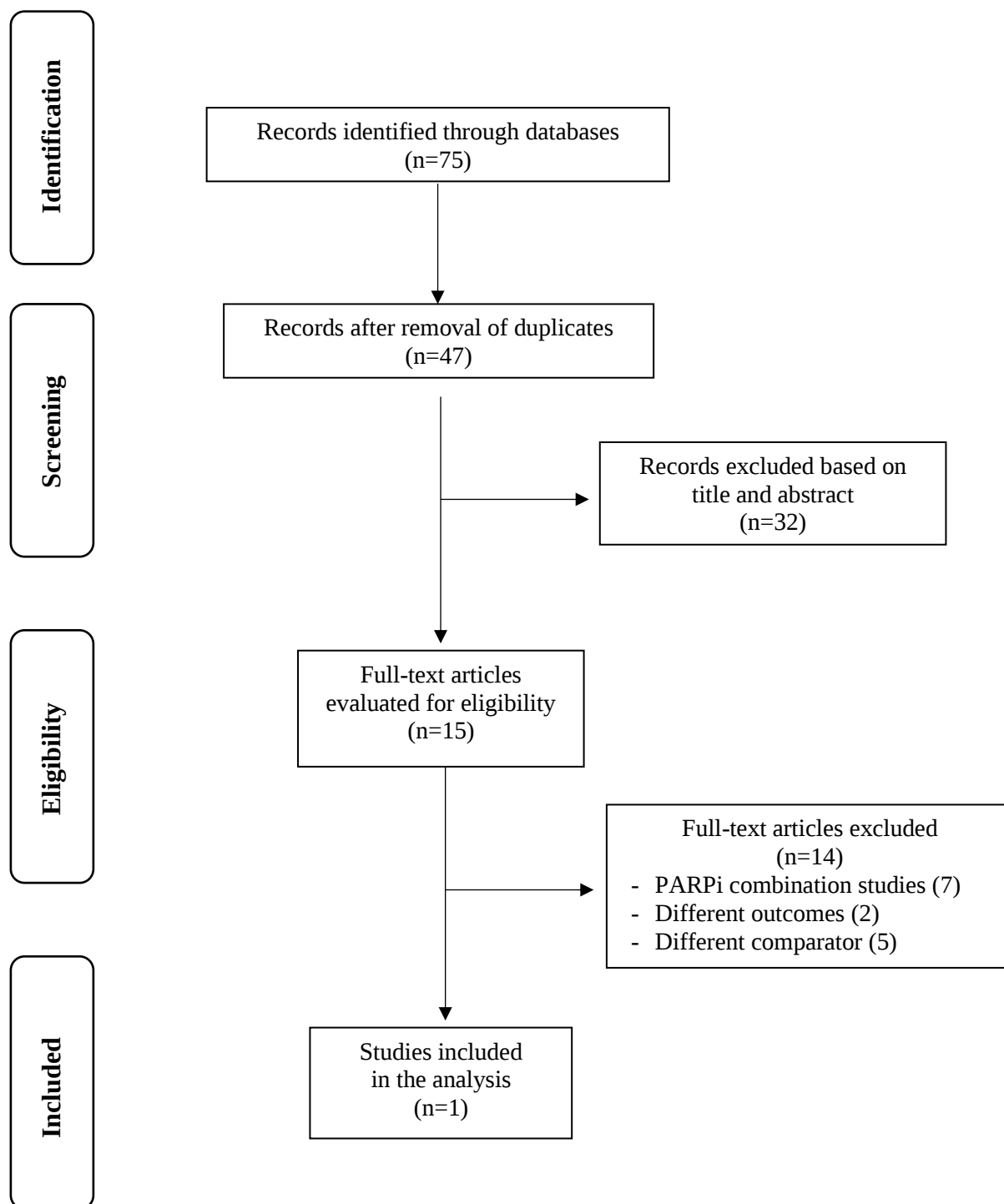
Quesito n°11**PUBMED**

#3	("prostatic neoplasms, castration resistant"[MeSH Terms] AND (("poly adp ribose polymerase inhibitors"[MeSH Terms] OR "olaparib"[All Fields] OR "niraparib"[All Fields] OR "rucaparib"[All Fields]) AND "clinical trial"[Publication Type]) AND 2020/01/01:2023/12/31[Date - Publication]) AND (clinicaltrial[Filter])	32
#2	("poly adp ribose polymerase inhibitors"[MeSH Terms] OR "olaparib"[All Fields] OR "niraparib"[All Fields] OR "rucaparib"[All Fields]) AND (clinicaltrial[Filter])	430
#1	"prostatic neoplasms, castration resistant"[MeSH Terms]	6.963

EMBASE

#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	43
#4	[article]/lim AND [english]/lim AND [01-01-2020]/sd NOT [01-01-2024]/sd AND [embase]/lim	3.580.302
#3	('olaparib' OR 'niraparib' OR 'rucaparib') AND [embase]/lim AND 'clinical article'/de	1466
#2	'nicotinamide adenine dinucleotide adenosine diphosphate ribosyltransferase inhibitor'/exp	25.379
#1	'castration resistant prostate cancer'/exp AND [embase]/lim	20.435

Quesito n°11



Appendice 2: Manuale metodologico AIOM



**LINEE GUIDA AIOM 2021.
Finalità e caratteristiche.
Metodologia applicata alle linee guida AIOM**

LINEE GUIDA AIOM 2024: 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:

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. 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, ecc.
- 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).

Tabella 1. Terminologia e significato delle raccomandazioni cliniche.

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)
Condizionata a sfavore	"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"	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 come opzione terapeutica di prima intenzione"	L'intervento in esame non deve essere in alcun caso preso in considerazione (evidenza che i danni sono prevalenti sui benefici)

- 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.

Valutazione dell'implementazione nella pratica clinica

RIGHT-1



RIGHT-2



RIGHT-3



Milano, 15 gennaio 2018

Figura 1. 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/publicazioni/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 stakeholders, ecc.) a cui si riferisce la LG chiaramente espressa			Popolazione target: oncologo (raramente esistono figure 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, ecc.) inclusa		√	Non in tutte le LG
6	Utilizzatori finali (pazienti, medici, altri stakeholders, ecc.) della LG chiaramente esplicitati	√		Popolazione target: oncologo (raramente esistono figure diverse)
7	Metodi sistematici per l'identificazione delle evidenze disponibili	√		Esplícita 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, ecc.) a cui si riferisce la LG chiaramente espressa	✓	NR	NR	✓	NR
4	Panel costituiti da tutte le figure professionali rilevanti	✓ ⁸	NR	✓	✓	✓
5	La visione o le preferenze della popolazione target (pazienti, medici, altri stakeholders, ecc.) inclusa	✓ ⁸	NR	NR	✓	NR
6	Utilizzatori finali (pazienti, medici, altri stakeholders, ecc.) 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	✓	✓	✓	✓	✓

⁸solo per alcune LG (manca il paziente)

NR: non riportato; NA: non accessibile

4. 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 nella **Tab. 1**.

Rating (mediana del voto)	Importanza	Incluso in
7 8 9	<i>outcome</i> importanti ed essenziali	tabelle sulla qualità delle prove: SÌ raccomandazione: SÌ
4 5 6	<i>outcome</i> importanti ma non essenziali	tabelle sulla qualità delle prove: SÌ raccomandazione: NO
1 2 3	<i>outcome</i> non importanti	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 ecc., 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, ecc.) (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, ecc. 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”.

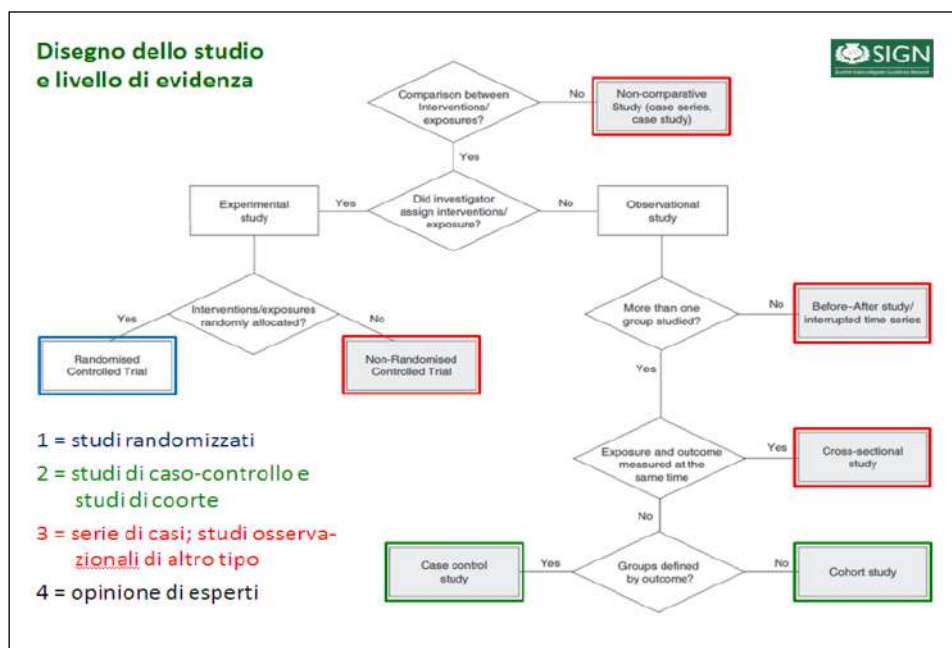
Da ricordare quando si legge una raccomandazione la cui evidenza è stata valutata con SIGN:

- 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, ecc.) 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 popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto.
	Evidenze estrapolate da studi valutati 1++ o 1+
C	Il corpo delle evidenze include studi valutati 2+ con risultati applicabili direttamente alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto.
	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, ecc.;
- differenze nei dosaggi tra lo studio e la pratica clinica;
- differenze di etnia;
- ecc.

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).

Nella **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 nella **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 (ad 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, ecc. 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 clinica	Terminologia	Significato
Forte a favore	"Nei pazienti con (criteri di selezione) 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 (criteri di selezione) 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 paziente allo scopo di chiarire al meglio i valori espressi o meno dalla persona oggetto del trattamento
Condizionata a sfavore	"Nei pazienti con (criteri di selezione) 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 (criteri di selezione) 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: Sono state rilevate le seguenti limitazioni: Conclusioni per motivare il bilancio beneficio/danno:
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.agreetrust.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 nelle **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	
Adeguate 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

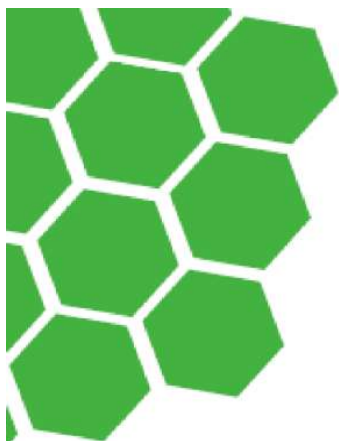
Le voci bibliografiche andranno inserite alla fine del capitolo (dopo gli algoritmi). Resta a discrezione del gruppo scegliere se numerarle in maniera progressiva (esempio: da 1 a N.) o se numerarle suddividendole per paragrafi ripartendo da 1 nella numerazione (esempio: Capitolo 1: dal n. 1 al n. 22; 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

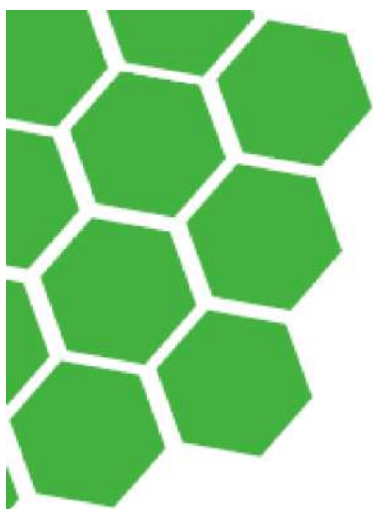
Bracarda S, Porta C, Boni C, Santoro A, Mucciarini C, Pazzola A, Cortesi E, Gasparro D, Labianca R, Di Costanzo F, Falcone A, Cinquini M, Caserta C, Paglino C, De Angelis V. Could interferon still play a role in metastatic renal cell carcinoma? A randomized study of two schedules of sorafenib plus interferon-alpha 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



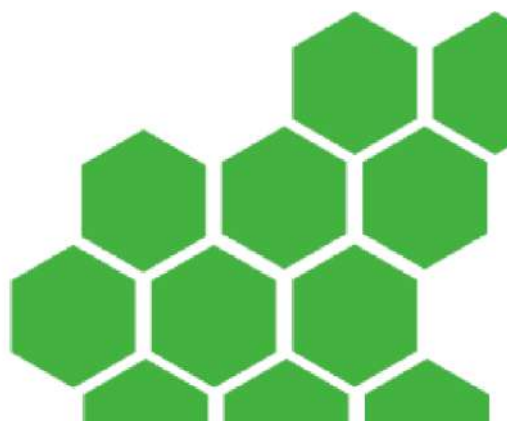
Appendice 3: Modalità ed esiti del processo di revisione

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.

Tutti i revisori hanno condiviso le raccomandazioni proposte dai Membri del Panel, senza apportare specifiche modifiche.



Appendice 4: Conflitto di interessi





Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome Orazio

Cognome Caffo

Qualifica Dirigente medico 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.

- AAA – Astellas – Astra Zeneca – Bayer – Ipsen – Janssen – MSD - Pfizer

.....
.....
.....

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 23/12/21



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...DIRIGENTE MEDICO.....

Ente di appartenenza...IRCCS OSPEDALE POLICLINICO SAN MARTINO 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);

.....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.
.....Partecipazione ad advisory board e workshop (Janssen, 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

.....NO.....

.....

.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....Iscrizione a congressi sia come discente che come

Realtore.....

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.....2/02/2022.....



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome. AMELIA

Cognome. ATAVILLA

Qualifica. MEDICO ONCOLOGO

Ente di appartenenza. IRST IRCS

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..

14/1/22



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... *STEFANO*
Cognome..... *ARCANGELI*
Qualifica..... *PROFESSORE ASSOCIATO DI RADIOTERAPIA*
Ente di appartenenza..... *UNIVERSITA' DI MILANO BICOCCA*

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:

- 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.....29 Gennaio 2022.....



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... BIAGIO
Cognome..... PAOLINI
Qualifica..... DIRIGENTE MEDICO
Ente di appartenenza..... FONDAZIONE IRCCS ISTITUTO NAZIONALE DEI TUMORI

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.

ADVISORY BOARD IMMUNOTHERAPY IN EC (GSK), 23/03/2022

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

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.....
 17/03/2022



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... NICOLÒ
Cognome..... BORSELLINO
Qualifica..... DIRETTORE UOC ONCOLOGIA MEDICA
Ente di appartenenza..... OSP. BUCCHERI LA FERLA - FATE BENEFRA EU
PAVERMO - 90123 VIA MESSINA MARINE 197

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

BORSA DI STUDIO PFIZER PER SOSTENERE UN
PROGETTO DI FARMACOVIGILANZA ATTIVA

- 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.....

17/6/2022




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.....CATTANI
Qualifica.....DIRIGENTE MEDICO ONCOLOGO
Ente di appartenenza.....ADU MAGGIORE DELLA CANTÀ'

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.

.....ADVISORY BOARD.....JANSSEN.....
.....
.....

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.

Rimborso spese da BMS, Janssen, 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:

.....
.....
.....

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: 14/01/2022





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 M.

Cognome: D'Angelillo

Qualifica: Professore Associato Radioterapia; Direttore UOC Radioterapia Policlinico Tor Vergata di Roma

Ente di appartenenza: Università 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);

.....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.

.....NESSUNO.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome

dell'industria:.....NESSUNO.....

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

.....NESSUNO.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....NESSUNO.....

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 14.03.2022



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....VINCENTO
Cognome.....FICARRA
Qualifica.....PROFESSORE ORDINARIO
Ente di appartenenza.....UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI MESSINA

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

.....

.....

.....

- 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:

.....

.....

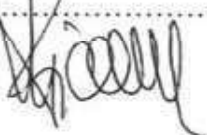
.....

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.....

15.3.2022





Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... LUCA
Cognome..... FIUCCI
Qualifica..... DIRIGENTE MEDICO
Ente di appartenenza..... AUSL LATINA - Ospedale Santa Maria Goretti

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 15/3/22.....



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome Roberto

Cognome Iacovelli

Qualifica Dirigente Medico

Ente di appartenenza Fondazione Policlinico Univ. A. Gemelli IRCCS, 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.

nessuno

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

IPSEN, MSD, Pfizer

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria: nessuno

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

nessuno

.....

.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

nessuno

.....

.....

.....

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.....
Roberto
Iacovelli

Data.....

Firmato digitalmente da
Roberto Iacovelli.....

Data: 2022.01.18 10:21:09
+01'00'

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... CARMEN
Cognome..... MACCAGNANO
Qualifica..... UROLOGO
Ente di appartenenza..... ISTITUTO AUXOLOGIO ITALIANO

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.

ADVISORY BOARD ASTRA ZENCA

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.

IBSA, IPSC, MSD, ASTELAS

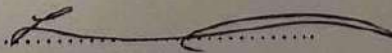
(PARTICIPAZIONE A CORSI / CONFERENZE)

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 25.01.2011 Data 



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...TAGLI.....

Qualifica...DIRETTORE.....U.O.C.....RANOTERAPIA.....

Ente di appartenenza...ULSSA - DIGNATI - BELLUNO.....

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.

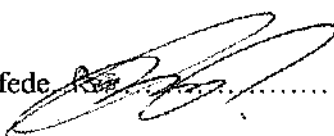
.....
.....
.....
.....

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... 15.03.2022.



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...Petràlia.....

Qualifica Direttore Unità Imaging di Precisione e Ricerca.....

Ente di appartenenza...Istituto Europeo di Oncologia

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.

... SIEMENS HEALTHINEERS relatore a pagamento in congresso

.....
.....
.....

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...15.03.2022.



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome... PASQUALE
Cognome... RESCIANTO
Qualifica... DIRETTORE GRUPPO RICERCA TRASLATIONALE E CLINICAL TRIALS (GRT-URO)
SA-CIAURO MD, PhD, PhD
Ente di appartenenza... ISTITUTO GIANNINO, FPO - 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.

... NO

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

... ADVISORY BOARD PER MSD E ASTRA ZENCA ITALIA

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria: No

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. [Signature] Data 31/01/2022



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... MARCONI
Cognome..... INCHI
Qualifica..... DIRETTORE..... S.C...... ONCOLOGIA.....
Ente di appartenenza..... OSP...... CARDINAL..... MASSAIA..... A.S.T.

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.

.....
HONORARIA..... SANOFI..... PFIZER..... ASTORAS..... JANSSEN.....
..... DAVIER.....

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.....04/02/2022





Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... ELENA
Cognome..... VERZONI
Qualifica..... DIRIGENTE MEDICO
Ente di appartenenza..... FONDAZIONE IRCCS ISTITUTO DEI TUMORI - 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);

.....
..... 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.

.....
..... SI, MSD, MERCK, ELI LILLY, TANSSEN
.....

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.

RELATIVI A CONGRESSI

PFIZER, BMS, Eisai, Novartis, Takeda, MSD

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.....

10/06/2022

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 EMERITO
 Ente di appartenenza... UNIVERSITA' 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);

.....

- 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:

.....

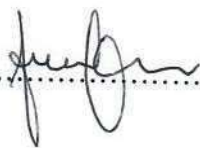
.....

.....

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.....



18/12/2023



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome... Sergio

Cognome Bracarda

Qualifica... Direttore Dipartimento Oncologico ed S.C. Oncologia Medica e Traslazionale

Ente di appartenenza...Azienda Ospedaliera S. 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: 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

.....NO.....

.....

.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....

.....

Componente (a titolo gratuito) di Advisory Board o Steering Committee per: Bayer, Astellas, Janssen, Pfizer, BMS, Roche, IPSEN, MSD, AAA, Merck, Samofy-Genzyme, AstraZeneca

.....

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...3 Gennaio 2022.....





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

Ente di appartenenza FONDAZIONE IRCCS ISTITUTO NAZIONALE DEI TUMORI 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.
Advisory Board, Attività di consulenza, Relatore (Ipsen, Pfizer, Bayer, BMS, Novartis)

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 16/02/2022



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 ORDINARIO

Ente di appartenenza ISTITUTO EUROPEO DI ONCOLOGIA IRCSS – UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI MILNAO

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)**
 - **partecipazione all'Advisory Board meeting tenutosi online a luglio 2020 su "Decapeptyl" (Ipsen)**
 - **partecipazione all'Advisory Board meeting tenutosi online a febbraio 2021 su "Le metastasi cerebrali nella malattia HER2+ (Astra Zeneca)**
 - **partecipazione all'Advisory Board meeting tenutosi online a giugno 2021 su "MØCRPC: Qualità di vita che migliora la sopravvivenza" (Bayer)**
- 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 in relazione ad eventi quali congressi, conferenze, lectures, oppure revisioni di pubblicazioni e/o progetti editoriali per i quali i seguenti organizzatori o ditte farmaceutiche hanno erogato *onorari/fee*:

Roche, Bayer, Janssen, Carl Zeiss, Accuray, Ipsen, Astellas, Astra Zeneca, Ferring, Elekta, IBA

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 **23/03/2022**



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome PIERPAOLO
Cognome ALONGI
Qualifica DIRETTORE MEDICO IN MEDICINA NUCLEARE, "AD HOC" PROF. PRESSO UNIPA
Ente di appartenenza A.R.N.A.S. O.S.P. DACE CIVICO, PACE RYO
- UNIVERSITA' DI PACELOTO

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 NATIONALE NEURACEQ-LIFE MOLECULAR IMAGING

.....
.....

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.....15/03/2022

Dott. Pierpaolo Alongi
Specialista in Medicina Nucleare
Cod. ENPAM 300319098G
Stato prov. AG. Num. iscr. 4238



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 I fascia Urologia.....

Ente di appartenenza. Università Sapienza 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);

.....
.....
.....

- 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.....

Alessandra Piro

Data 15 Marzo 2022



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.....
Ente di appartenenza.....UNIVERSITA' VITA-SALUTE SAN LAFFAETE.....

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.....17/1/2022



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 medico radiologo

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 18/6/2022



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...Perachino.....

Qualifica.....Dirigente medico responsabile.....

Ente di appartenenza...ASL AL.....

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.
- nulla

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:

- 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:

nessuna

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 giugno 2022.....



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....Marco.....

Cognome.....Rosigno.....

Qualifica.....Dirigente Medico I livello.....

Ente di appartenenza.....ASST Papa Giovanni XXIII - Bergamo.....

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:.....

.....

...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:

.....

.....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...07/02/2024.....



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..... Perregallo
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, Astrotecnica, 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



Io sottoscritto, dott. Francesco Perrone, 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 completamente 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. Francesco Perrone
Presidente AIOM