



UNIMORE
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI
MODENA E REGGIO EMILIA

Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia
Facoltà di Medicina e Chirurgia

Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia

Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Materno-Infantili e
dell'Adulto

Struttura Complessa di Medicina Nucleare

**Nuove frontiere nel trattamento del Carcinoma
Prostatico Ormono Refrattario: la terapia mirata
con Radioligandi. [177-Lutezio PSMA].**

Relatore:

Dott. Stefano Panareo

Correlatrice:

Prof.ssa Annarita Pecchi

Tesi di Laurea di:

Laura Leonardi

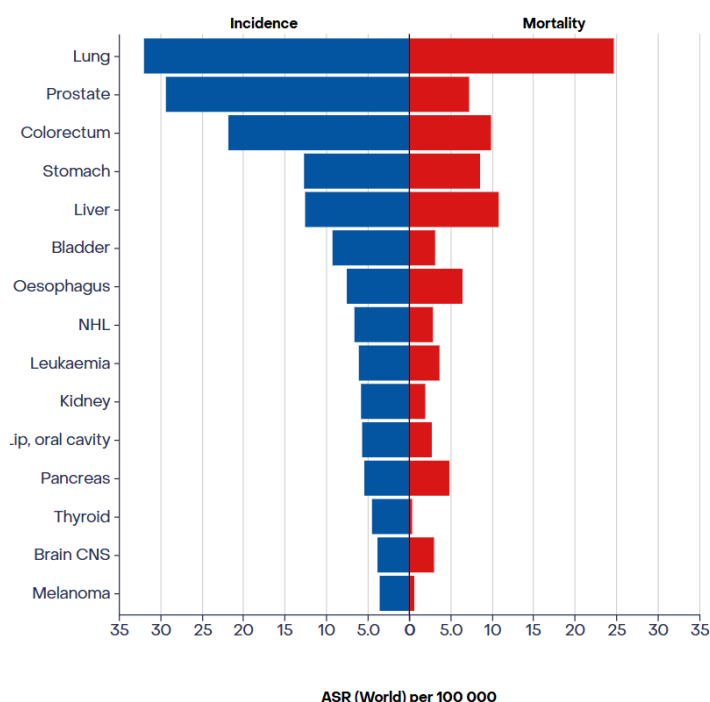
Anno Accademico 2025/2026

1.	EPIDEMIOLOGIA DEL CARCINOMA PROSTATICO	1
2.	EZIOLOGIA E FATTORI DI RISCHIO	2
3.	STORIA NATURALE.....	5
4.	CLASSIFICAZIONE ISTOLOGICA	7
5.	GLEASON SCORE	10
6.	CLASSIFICAZIONE TNM	12
7.	SEGNI E SINTOMI	13
8.	ALGORITMO DIAGNOSTICO	14
8.1	ESPLORAZIONE DIGITO-RETTALE	14
8.2	PSA	14
8.3	ECOGRAFIA TRANSRETTALE	16
8.4	RISONANZA MAGNETICA	17
8.5	SCINTIGRAFIA OSSEA	19
8.6	SPECT	20
8.7	TC	21
8.8	PET-TC	22
9.	TERAPIA.....	33
9.1	CLASSIFICAZIONE D'AMICO: CLASSI DI RISCHIO ⁵⁴	33
9.2	TERAPIE LOCALI	34
9.2.1	WATCHFUL WAITING	35
9.2.2	ACTIVE SURVEILLANCE.....	35
9.2.3	PROSTATECTOMIA RADICALE	35
9.2.4	RADIOTERAPIA A FASCI ESTERNI	36
9.2.5	BRACHITERAPIA	37
9.2.6	EFFETTI COLLATERALI.....	39
9.2.7	RECIDIVA BIOCHIMICA.....	39
9.3	TERAPIA ORMONALE	41
9.3.1	AGONISTI GnRH	42
9.3.2	ANTIANDROGENI	42
9.3.3	ANTAGONISTI GnRH	43
9.3.4	ANTIANDROGENI DI SECONDA GENERAZIONE	43
9.4	TERAPIE CARCINOMA METASTATICO.....	44
9.4.1	CHEMIOTERAPIA	44
9.4.2	ABIRATERONE ACETATO e PREDNISONE	44
9.4.3	IMMUNOTERAPIA	45
9.4.4	RADIO-223	46

9.4.5	INIBITORI DI PARP	47
9.5	CARCINOMA PROSTATICO CASTRAZIONE-RESISTENTE METASTATICO: L'APPROCCIO MEDICO NUCLEARE	47
10.	STUDIO VISION	52
11.	STUDIO THERAP	55
12.	STUDIO LuPSMA	60
13.	STUDIO SIDNEY	63
14.	STUDIO PSMAfore	64
15.	STUDIO SPLASH.....	69
16.	STUDIO ENZA _p	70
17.	STUDIO UpFrontPSMA	73
18.	STUDIO BULLSEYE	75
19.	STUDIO PSMAddition	78
20.	STUDIO PSMA-delay castration	80
21.	PROSPETTIVE FUTURE: TERAPIA CON 225-ATTINIO-PSMA-617	81
22.	SOMMINISTRAZIONE DEL FARMACO	86
23.	DESCRIZIONE CASI CLINICI.....	89
23.1	PAZIENTE 1	89
23.2	PAZIENTE 2	93
24.	CONCLUSIONE.....	99
25.	BIBLIOGRAFIA	100

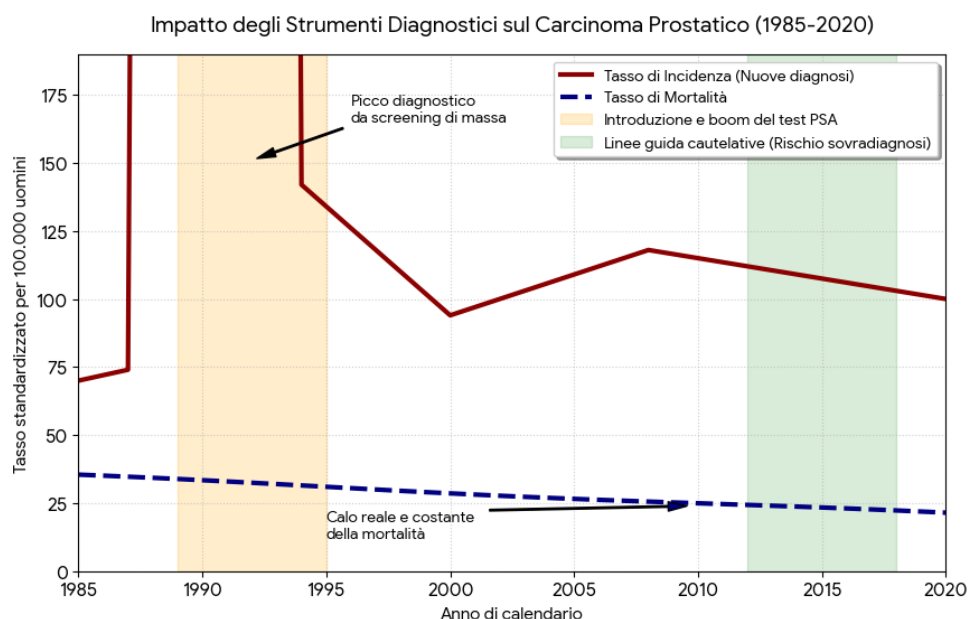
1. EPIDEMIOLOGIA DEL CARCINOMA PROSTATICO

Il carcinoma prostatico è il secondo tumore più diffuso nel sesso maschile nel mondo, con un numero di casi pari a 1.467.854 nel 2022, e rappresenta la quinta causa di morte per cancro nel sesso maschile, con un numero di morti pari a 397.430 nel 2022.¹



Cancer Today. Accessed October 5, 2025. <https://gco.iarc.who.int/today/>¹

In Italia il carcinoma prostatico risulta essere la neoplasia più frequente nella popolazione maschile, con 40.192 nuove diagnosi nel 2024. L'aumento costante dell'incidenza deriva dall'aumento delle diagnosi grazie alle metodiche di screening come l'esame digito-rettale e il dosaggio sierico di PSA (antigene prostatico specifico).



Secondo i dati del 2022 dell'AIOM (Associazione Italiana Oncologia Medica), la sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi è del 91%, mentre i decessi stimati in Italia sono pari a 8.200 nel 2022. ²

Le zone con maggior incidenza sono Nord Europa, Australia, Nuova Zelanda, Caraibi e Nord America. Le zone con il minor numero di casi invece si trovano in Asia. La mortalità risulta essere più elevata nell'Africa Sub-Sahariana e nei Caraibi. ^{3,4}

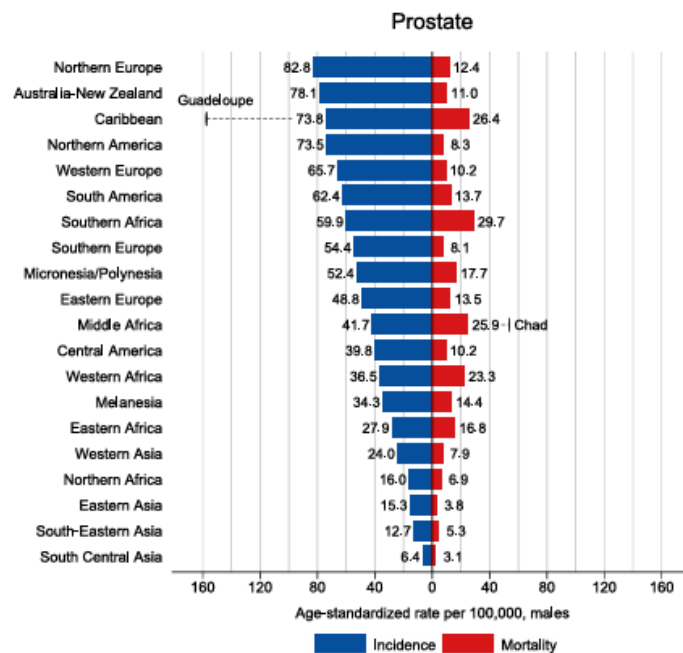


FIGURE 11 Bar chart of the region-specific incidence and mortality age-standardized rates for prostate cancer in 2022. Rates are shown in descending order of the world age-standardized rate, and the highest national age-standardized rate for incidence and mortality is superimposed. Source: GLOBOCAN 2022.

Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. *Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries*. *CA Cancer J Clin*. 2024;74(3):229-263. doi:10.3322/caac.21834³

2. EZIOLOGIA E FATTORI DI RISCHIO

Il carcinoma prostatico è un tumore ad eziologia multifattoriale. La sua insorgenza è quindi dovuta alla somma di fattori genetici e ambientali.

Tra i fattori di rischio si riconosce un ruolo prevalente dell'età e della razza, oltre che della predisposizione genetica. L'età media di insorgenza è tra i 45 e i 60 anni, con un aumento dell'incidenza all'aumentare dell'età. Inoltre, gli uomini di origine africana hanno una

probabilità maggiore di sviluppare questo tumore e questo sembra essere dovuto alla presenza di determinate mutazioni.⁵

Tra gli altri fattori di rischio si riconoscono anche la sindrome metabolica e l'obesità. Un ruolo molto importante è anche dato dalla dieta e dallo stile di vita. In particolare, l'abitudine tabagica si associa ad un aumentato rischio di sviluppare il carcinoma prostatico, così come anche il consumo di alcol, cibi grassi e prodotti caseari. Al contrario il consumo di caffè, pomodori e soia, associati ad uno stile di vita attivo sembrano essere fattori protettivi.⁶ Vengono identificati altri due fattori protettivi: il diabete mellito di tipo 2, poiché si correla a livelli minori di IGF1 e testosterone, e l'assunzione di Metformina.⁷

Per quanto riguarda invece la genetica, questa svolge un ruolo molto importante, come citato precedentemente. Nonostante solo una parte dei pazienti sviluppi una malattia su base ereditaria, la presenza di un familiare di primo grado affetto da neoplasia prostatica, raddoppia il rischio di sviluppare tale neoplasia. Se invece due o più parenti di primo grado sono affetti da neoplasia prostatica, il rischio aumenta di 3-6 volte.⁸

La presenza di determinate mutazioni germinali si correla ad un'aumentata probabilità di sviluppare il carcinoma prostatico. Si parla soprattutto della mutazione del gene BRCA2: i carcinomi prostatici nei pazienti con mutazioni a questo livello tendono ad essere più aggressivi e tendono a svilupparsi più precocemente. Mutazioni a carico di altri geni possono essere implicate in una maggiore tendenza a sviluppare un carcinoma prostatico e ad una prognosi peggiore, come per esempio mutazioni dei geni coinvolti nel riparo a doppia elica del DNA: BRCA1, BRCA2, ATM, PALB2, CHEK2.

Ci possono essere inoltre mutazioni somatiche, spesso associate ad analoghe mutazioni germinali (come BRCA2 e ATM).

Alla luce di ciò, è importante indagare attentamente all'anamnesi la presenza di patologie ereditarie in famiglia e la presenza di familiari affetti da carcinoma prostatico, poiché potrebbe esserci una componente genetica che indica una maggiore suscettibilità. Inoltre, si è visto come la presenza di mutazioni riguardanti i geni del riparo del DNA si correli ad una migliore risposta terapeutica ai PARP inibitori.^{9,10}

I criteri di accesso alla consulenza genetica oncologica, stabiliti dall'AIOM, sono:¹¹

Storia personale di:
1. Carcinoma mammario maschile
2. Donna con carcinoma mammario e carcinoma ovarico
3. Donna con carcinoma mammario < 36 anni
4. Donna con carcinoma mammario triplo negativo < 60 anni
5. Donna con carcinoma mammario bilaterale < 50 anni
6. Donna con carcinoma ovarico non mucinoso o borderline a qualsiasi età
7. Adenocarcinoma pancreatico metastatico
8. Carcinoma prostatico metastatico
Storia personale di carcinoma mammario < 50 anni e familiarità di primo grado ^{a,b} per:
- Carcinoma mammario < 50 anni
- Carcinoma ovarico non mucinoso o borderline a qualsiasi età
- Carcinoma mammario bilaterale
- Carcinoma mammario maschile
Storia personale di carcinoma mammario > 50 anni e familiarità per carcinoma mammario, ovarico in 2 o più parenti in primo grado ^{a,b} tra loro (di cui uno in primo grado con lei^{a,b})
Storia personale di carcinoma prostatico e familiarità:
- Almeno un parente di primo grado ^a con carcinoma prostatico non Grade Group 1 ^c in età < 60 anni
- Almeno 2 membri della famiglia con carcinoma prostatico non Grade Group 1 ^c in età < 50 anni
Storia familiare di tumore del pancreas:
- Almeno 2 parenti di primo grado ^a con adenocarcinoma del pancreas
- Almeno 3 membri della famiglia con adenocarcinoma del pancreas
In presenza di criteri di accesso al test per le sindromi genetiche con un aumentato rischio di carcinoma pancreatico
Storia familiare di:
Variante patogenetica nota in un gene predisponente in un familiare

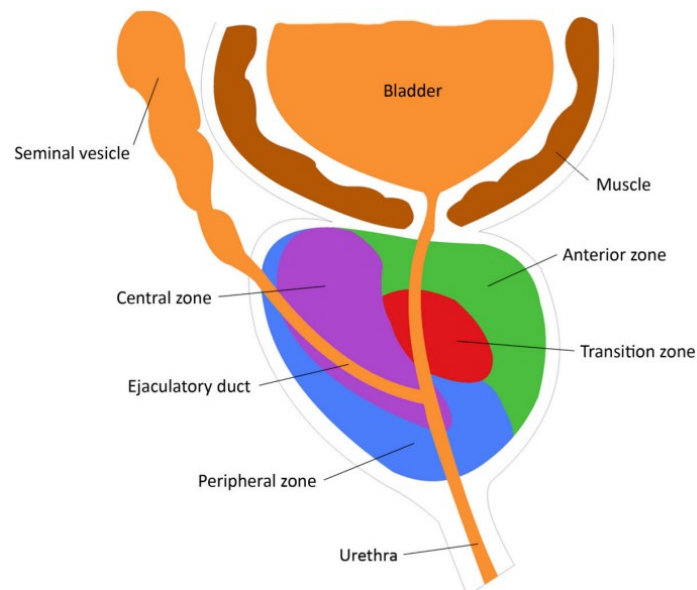
^a Parenti di primo grado=genitori, fratelli/sorelle e figli.

^b Per il lato paterno della famiglia, considerare anche familiari di secondo grado (nonna, zie)

^c Grade Group 1 according to ISUP¹⁶

AIOM. Raccomandazioni AIOM per l'implementazione dell'analisi delle varianti patogenetiche di BRCA nei pazienti con carcinoma della prostata metastatico. Published online March 2023. https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2023/04/2023-03_Racc_BRCA_Prostata.pdf¹¹

3. STORIA NATURALE



Franz MC, Anderle P, Bürzle M, et al. Zinc transporters in prostate cancer. Mol Aspects Med. 2013;34(2-3):735-741. doi:10.1016/j.mam.2012.11.007¹²

La prostata è una ghiandola esocrina e viene anatomicamente suddivisa in quattro porzioni:

- Zona di transizione: costituisce il 5% della ghiandola e circonda l'uretra,
- Zona centrale: rappresenta circa il 25% della ghiandola ed è posta sotto il tratto prossimale dell'uretra,
- Zona periferica: comprende il 70/75% della ghiandola e circonda la zona centrale estendendosi fino all'apice della ghiandola,
- Stroma fibromuscolare: anteriore.¹³

L'adenocarcinoma prostatico origina in maniera multifocale nella maggior parte dei casi dalla porzione periferica, infatti risulta apprezzabile all'esame digito-rettale. Prima di svilupparsi come adenocarcinoma, viene riconosciuto uno stadio precanceroso che prende il nome di neoplasia intraepiteliale ed è caratterizzata da iperplasia delle cellule luminali e contemporanea perdita di cellule basali.

Lo sviluppo iniziale del tumore si associa alla stimolazione androgenica, tant'è che inizialmente il tumore è sensibile alla soppressione degli androgeni, terapia che consente di azzerare il testosterone circolante, il quale stimola la crescita delle cellule tumorali. Successivamente evolve in carcinoma resistente alla castrazione. Durante questa

evoluzione continua si assiste ad un continuo aumento delle cellule luminali a discapito della perdita delle cellule basali.¹⁴

L'adenocarcinoma è un tumore a crescita lenta e inizialmente si sviluppa all'interno della ghiandola per poi successivamente diffondersi per contiguità, attraverso la via linfatica e la via ematica.

Per poter diffondere, le cellule tumorali devono riuscire a superare la pseudocapsula, la quale appunto limita la diffusione del tumore. Ci sono però dei punti di debolezza di questa pseudocapsula, come per esempio l'apice e il punto in cui i dotti eiaculatori entrano nella ghiandola. Attraverso questi punti di debolezza il tumore può espandersi e infiltrare le strutture circostanti. Per poter fare ciò, le cellule devono acquisire la capacità di disseminare attraverso la transizione da un fenotipo epiteliale ad un fenotipo mesenchimale. Questo passaggio prende il nome di de-differenziazione. Inoltre, queste cellule hanno la capacità di attivare tutta una serie di componenti che predispongono l'ambiente alla loro diffusione e proliferazione.

Il tumore della prostata diffonde più frequentemente alle ossa, in particolare al midollo osseo, e ai linfonodi della pelvi. In particolare, i linfonodi regionali (otturatori ipogastrici, presacrali e preischiatrici) rappresentano la prima zona interessata. Attraverso la via linfatica, le cellule tumorali possono diffondere e infiltrare le altre zone linfonodali extraregionali: linfonodi iliaci comuni, otturatori, iliaci esterni, presacrali, mediastinici e sovraclaveari.

Questo tumore può successivamente diffondere per via ematica, soprattutto a livello osseo, in particolare a livello di vertebre, cingolo pelvico, femore e coste. A livello del midollo osseo infatti, le cellule tumorali trovano un ambiente fertile per la loro diffusione, in quanto sede di ematopoiesi.¹⁵

4. CLASSIFICAZIONE ISTOLOGICA

La classificazione istologica del carcinoma prostatico dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO) lo suddivide in vari istotipi. Il 95% dei tumori prostatici comunque è rappresentato dall'adenocarcinoma.¹⁶

Neoplasie ghiandolari

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

Neoplasie squamose

- Carcinoma adenosquamoso
- Carcinoma squamoso

Tumori neuro endocrini

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

Carcinoma a cellule transizionali*

Tumori dello stroma prostatico e tumori mesenchimali*

**La stadiazione TNM non deve essere applicata a questo istotipo*

AIOM. Linee Guida 2020 Carcinoma della Prostata. Published online 2020. https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2020/12/2020_LG_AIOM_Carcinoma_Prostata.pdf¹⁶

Tra le lesioni precancerose è importante nominare la neoplasia prostatica intraepiteliale di alto grado (HG-PIN). Questa è caratterizzata da una proliferazione cellulare atipica a livello dei dotti e degli acini della prostata. A differenza del tumore vero e proprio, nella HG-PIN è presente uno strato di cellule basali con membrana basale integra intorno alle cellule anaplastiche. Nel caso in cui si riscontrasse un singolo focolaio di questa lesione, la probabilità che venga riscontrato un carcinoma prostatico risulta essere simile ad una prostata normale, per cui può essere ripetuta una biopsia solo se ci sono dei cambiamenti dal punto di vista clinico o biochimico (come un rialzo del valore di PSA). Se invece vengono riscontrati focolai multipli è raccomandato un follow-up ristretto e la ripetizione della biopsia.¹⁷

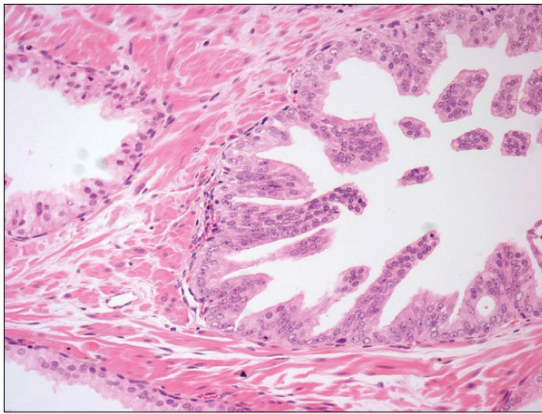


FIG. 1. Prostatic gland with HGPIN (right) and normal prostatic gland (left). Note the preserved architecture of the gland involved by HGPIN and largely intact basal cell layer (H&E, x20). HGPIN, high-grade prostatic intraepithelial neoplasia.

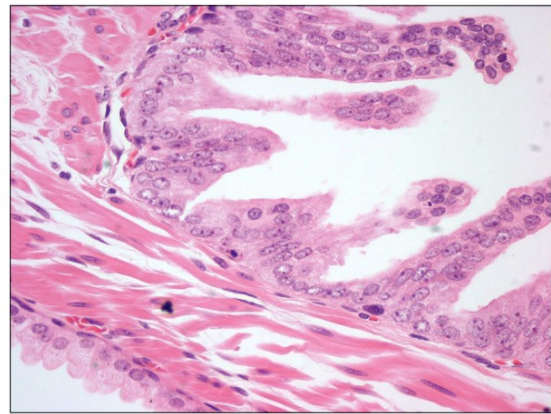
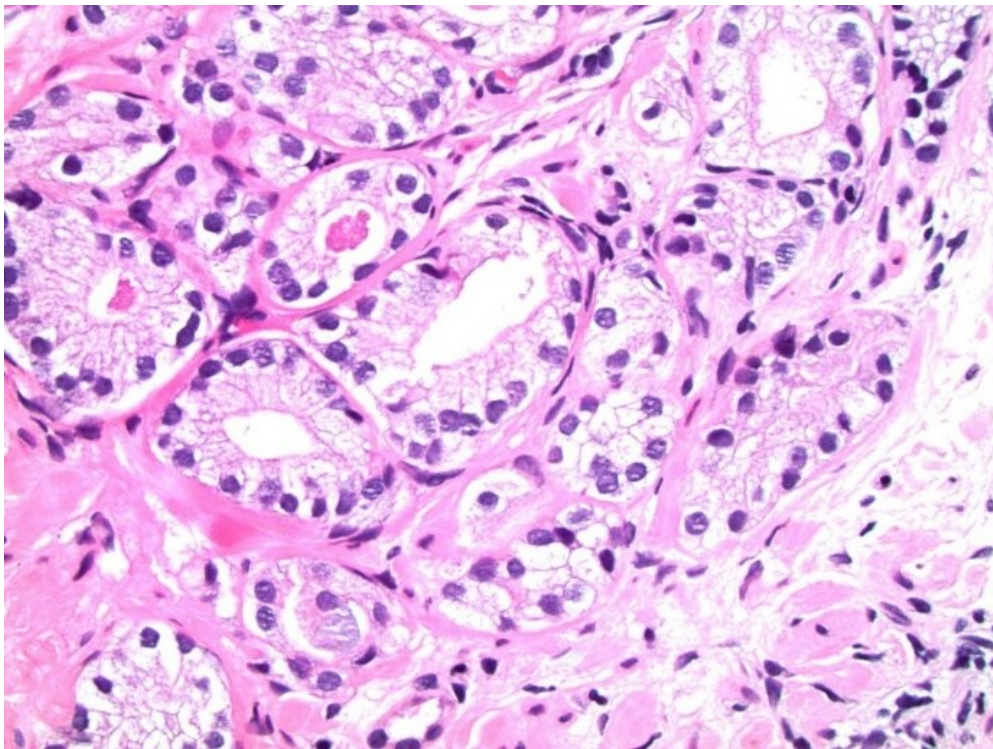


FIG. 2. High-power view of prostatic gland with HGPIN showing enlarged secretory cells with increased nuclear/cytoplasmic ratio and prominent nucleoli. Note the partially disrupted basal cell layer (H&E, x40). HGPIN, high-grade prostatic intraepithelial neoplasia.

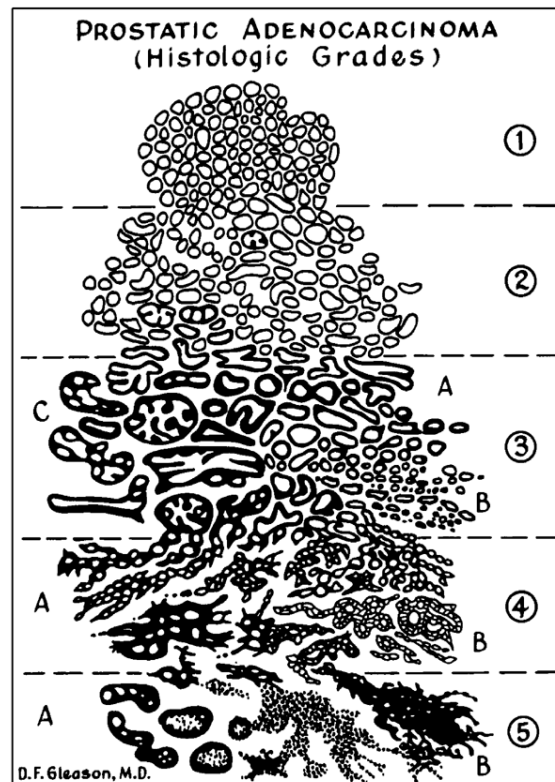
Klink JC, Miocinovic R, Magi Galluzzi C, Klein EA. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia. Korean J Urol. 2012;53(5):297-303. doi:10.4111/kju.2012.53.5.297¹⁷

Un'altra condizione che aumenta la probabilità di sviluppo in carcinoma prostatico è la proliferazione microacinare atipica (ASAP, atypical small acinar proliferation). In questo caso sono presenti gruppi piccoli di acini atipici che possono essere sospetti per carcinoma prostatico, ma non sono sufficienti per una diagnosi di certezza. Questo termine non indica una lesione precancerosa, ma una condizione di incertezza diagnostica dal punto di vista anatomico-patologico, motivo per cui il paziente inizierà un controllo continuo dei livelli di PSA. Se si dovessero presentare fattori che suggeriscono uno sviluppo della malattia, si può ripetere la biopsia, ma deve essere svolta su un campione ben preciso. Perciò si usa la tecnica della biopsia prostatica transrettale fusion, che associa l'utilizzo della risonanza magnetica con sovrapposizioni di immagini per identificare correttamente la zona da biopsiare attraverso l'accesso transrettale.¹⁸



*Atypical small acinar proliferation suspicious (ASAP). Accessed May 18, 2026.
<https://www.pathologyoutlines.com/topic/prostatesuspicious.html>¹⁸*

5. GLEASON SCORE



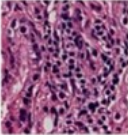
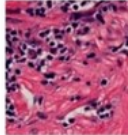
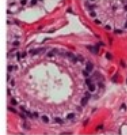
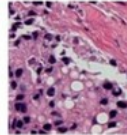
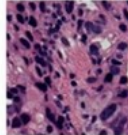
Humphrey PA. Gleason grading and prognostic factors in carcinoma of the prostate. *Mod Pathol.* 2004;17(3):292-306. doi:10.1038/modpathol.3800054¹⁹

Di fondamentale importanza è la determinazione del grado di differenziazione del tessuto, che viene calcolato secondo il Gleason Score (GS). Questo score va da 2 a 10 ed è determinato dalla somma dei due pattern ritrovati nella biopsia: il primo pattern indica l'aspetto predominante in quell'area, il secondo pattern indica quello più comune ritrovato. I pattern ritrovati vengono classificati da 1 a 5:

- Grado 1: nodulo ben differenziato circoscritto di acini fitti ma distinti, uniformi, ovalari, di medie dimensioni;
- Grado 2: nodulo relativamente circoscritto, ma ai margini possono essere presenti minime infiltrazioni. Le ghiandole sono disposte in modo meno serrato e uniforme rispetto al grado 1;
- Grado 3: unità ghiandolari discrete, dai margini irregolari e infiltranti. In genere le ghiandole sono più scure di quanto visto nei gradi 1 e 2, a causa del citoplasma basofilo. La forma e la dimensione del nodulo è variabile, talora con aspetti cribriformi;

- Grado 4: presenza di masse irregolari infiltranti o presenza di cordoni di cellule maligne epiteliali. Le ghiandole possono essere microacinari confluenti, mal definibili, con lume ghiandolare scarsamente formato, ghiandole cribriformi, o papillari. In alcuni casi si individuano pattern ipernefromatoidi;
- Grado 5: relativa assenza di differenziazione ghiandolare. Presenza di cordoni solidi composti o singole cellule. Presenza di necrosi centrale circondata da masse papillari, cribriformi o solide.¹⁹

Andando a sommare il valore dei due pattern si ottiene una divisione in gruppi ISUP secondo il GS:

Benign		Malignant		
Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
				
Glands are small, well-formed, and close together	Glands are larger and have more space between them	Glands are further apart, darker, and have different shapes	Hardly any glands, cancer cells have lost their ability to form glands	There are no glands, and sheets of cancer cells are present throughout the tissue
Gleason Score 3+3 = 6	Gleason Score 3+4 = 7	Gleason Score 4+3 = 7	Gleason Score 4+4 or 5+3 = 8	Gleason Score 4+5, 5+4 or 5+5 = 9 or 10



 Increasing Tumor Aggressiveness

Bhattacharjee S, Kim CH, Park HG, et al. Multi-Features Classification of Prostate Carcinoma Observed in Histological Sections: Analysis of Wavelet-Based Texture and Colour Features. Cancers. 2019;11:1-20. doi:10.3390/cancers11121937²⁰

- Gruppo di grado 1 (3+3=6): acini ghiandolari ben distinti tra di loro;
- Gruppo di grado 2 (3+4=7): presenza di ghiandole ben distinte con una quota di ghiandole microacinari confluenti, mal definibili o cribriformi inferiori al 50%;
- Gruppo di grado 3 (4+3=7): presenza di ghiandole microacinari confluenti, mal definibili o cribriformi superiore al 50%;
- Gruppo di grado 4 (4+4/3+5=8): presenza esclusiva di ghiandole microacinari confluenti, mal definibili o cribriformi, oppure predominanza di ghiandole ben formate e minore assenza di ghiandole;

- Gruppo di grado 5 ($4+5/5+4/5+5=9/10$): presenza di una commistione variabile di ghiandole microacinari confluenti, mal definibili o cribriformi e di una popolazione di singole cellule o solida o con necrosi comedonica.

Gli score più bassi si correlano ad una crescita più lenta e una prognosi migliore, viceversa per gli score più elevati.²¹

6. CLASSIFICAZIONE TNM

Gli adenocarcinomi vengono classificati secondo la classificazione TNM, in cui T rappresenta l'estensione del tumore, N rappresenta l'interessamento della componente linfonodale e M rappresenta la presenza o meno di metastasi.

T1: il tumore non è clinicamente apprezzabile, non è palpabile e non è visibile alle immagini. Si suddivide ulteriormente in:

T1a: tumore scoperto casualmente nel 5% o meno del tessuto asportato.

T1b: tumore scoperto casualmente in più del 5% del tessuto asportato.

T1c: tumore diagnosticato mediante agobiopsia.

T2: tumore palpabile e confinato all'interno della prostata. Si suddivide ulteriormente in:

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 clinicamente palpabile che si estende al di fuori della prostata. Si suddivide ulteriormente in:

T3a: estensione extraprostatica, unilaterale o bilaterale.

T3b: tumore che invade la(e) vescichetta(e) seminale(i).

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

N0: non metastasi clinicamente evidenziabili nei linfonodi regionali.

N1: metastasi clinicamente evidenziabili in linfonodo(i) regionale(i).

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.²²

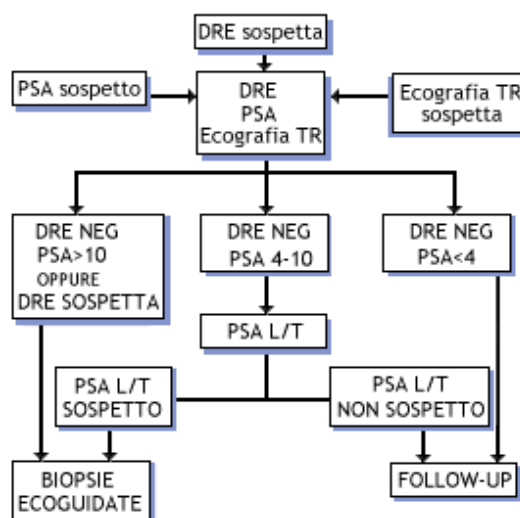
7. SEGNI E SINTOMI

Nelle prime fasi il carcinoma prostatico è asintomatico. Col progredire della malattia possono comparire sintomi relativi all'ostruzione uretrale determinata dall'ingrandimento della prostata: pollachiuria, disuria e nicturia. Possono inoltre presentarsi alterazione della funzione erettile, dolore perineale, ematuria ed ematospermia. Questi sintomi sono quasi del tutto sovrapponibili ai sintomi dell'ipertrofia prostatica benigna. Per distinguerla dal carcinoma prostatico devono essere eseguiti innanzitutto l'esplorazione digito-rettale e una valutazione del PSA. Se questi risultano suggestivi per carcinoma prostatico, si prosegue con l'ecografia transrettale, in quanto un rialzo del PSA può essere notato anche in caso di ipertrofia prostatica benigna.

Nelle fasi più avanzate, con la comparsa di metastasi ossee, possono comparire dolori ossei scheletrici, principalmente a livello del rachide.²³

8. ALGORITMO DIAGNOSTICO

Algoritmo Diagnostico



Legenda: DRE = Esplorazione rettale; Ecografia TR = Ecografia transrettale; PSA = Antigene Prostatico Specifico; PSA T = Antigene Prostatico Specifico totale; PSA L/T = Rapporto PSA Libero / PSA Totale (PSA ratio).

Il primo step è l'anamnesi: si indaga la presenza di eventuali fattori di rischio o familiarità ed eventuali sintomi riferiti dal paziente.

8.1 ESPLORAZIONE DIGITO-RETTALE

In seguito, viene effettuata l'esplorazione digito-rettale. Attraverso la palpazione della prostata si riescono a valutare le dimensioni della ghiandola, la consistenza e la presenza di una lesione superiore o uguale a 0.2 ml. In particolare, la consistenza del nodulo risulta essere granulosa, dura e irregolare.

8.2 PSA

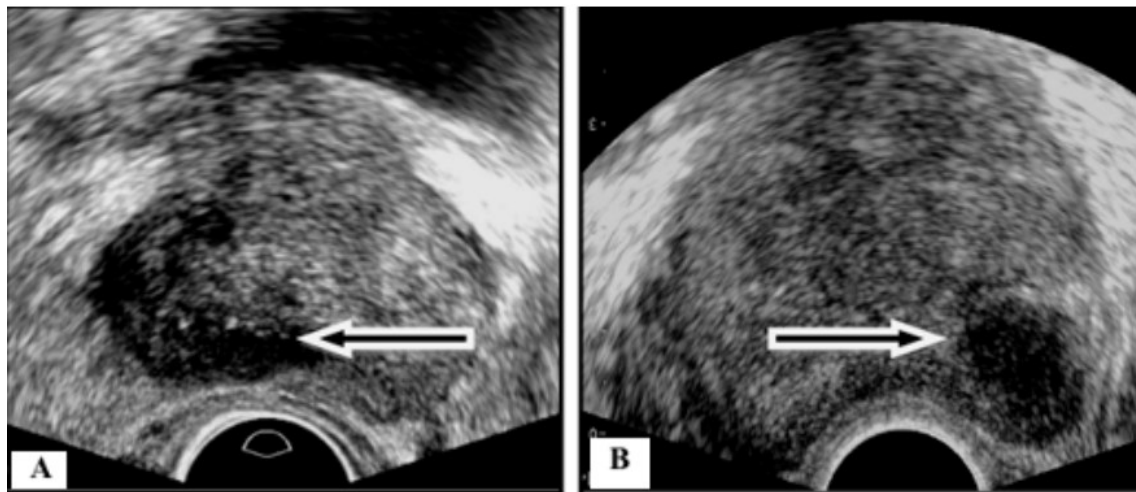
Successivamente viene dosato in due momenti diversi il PSA (antigene prostatico specifico): è una glicoproteina prodotta dal tessuto ghiandolare prostatico e secreta nel liquido seminale, rilasciata nel sangue in minime quantità fisiologicamente. In caso di neoplasia, infiammazione, iperplasia della prostata si verificherà un rialzo di questo valore, quindi è un marker organo-specifico, non cancro-specifico. Si utilizza come cut-off un valore di 4 ng/ml, al di sopra del quale può essere considerata la biopsia per confermare la diagnosi.²⁴

Per migliorare l'accuratezza diagnostica del PSA, si associano altri valori:

- PSA density: esprime il rapporto tra il PSA circolante e le dimensioni della ghiandola misurate ecograficamente. Questo valore risulta essere più aumentato nel tumore rispetto all'ipertrofia prostatica, in particolare viene considerato significativo un valore superiore a 0.15 ng/ml/cm^3 ;²⁵
- PSA velocity: esprime l'incremento annuale del valore del PSA (ng/ml/anno). Tempo di raddoppiamento del PSA nel tempo. Questi due parametri non possono essere usati a scopo diagnostico né prognostico nei pazienti prima dell'inizio del trattamento, ma sono un parametro importante per pazienti con carcinoma avanzato o recidiva;²⁶
- Rapporto tra PSA libero e totale: nel carcinoma prostatico è minore il PSA libero rispetto ai pazienti con ipertrofia prostatica. Viene usato in quei pazienti che hanno un valore di PSA tra 4 e 10 ng/ml.²⁷

8.3 ECOGRAFIA TRANSRETTALE

Essendo il PSA un valore aspecifico, si associa un'ulteriore indagine per approfondire il quadro diagnostico, ovvero l'ecografia transrettale (TRUS), la quale permette di studiare la morfologia della prostata attraverso l'inserzione di una sonda endocavitaria per via transrettale. Il nodulo prostatico si visualizza come un'area ipoecogena, quindi più scura rispetto ai tessuti circostanti, e con margini irregolari. Le immagini ricavate con l'ecografia sono utili anche per l'esecuzione successiva della biopsia, che può essere effettuata sia per via transrettale, sia per via transperineale. I possibili effetti collaterali della biopsia transrettale sono un aumentato rischio di infezioni e sepsi, mentre nella biopsia transperineale si può sviluppare ritenzione urinaria.²⁸

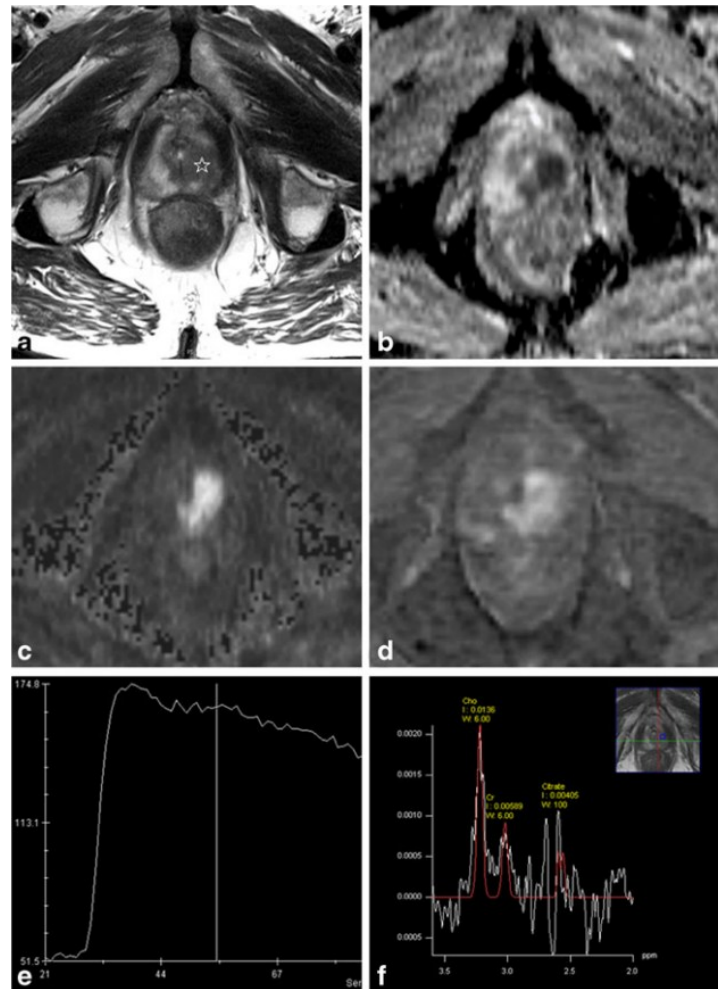


Lohith K, Gowda V, Baskararaj S, Satish S, Ugran P, Dharpur V. Role of transrectal ultrasound and MRI in the diagnosis and localisation of carcinoma prostate - A comparison of diagnostic efficacy of trus versus MRI. Panacea J Med Sci. 2024;14:184-191. doi:10.18231/j.pjms.2024.034²⁹

8.4 RISONANZA MAGNETICA

Nei pazienti con sospetto clinico di tumore prostatico è indicato anche l'utilizzo della RMmp (risonanza magnetica multiparametrica) per cercare di avere un'accuratezza diagnostica maggiore. Questa metodica combina tipologie di acquisizione diverse delle immagini: pesate in T1, pesate in T2, pesato in diffusione (DWI) e con contrasto dinamico.³⁰

Fig. 1 67-year-old man with persistently elevating PSA up to 6 µg/l. On this mpMRI a very suspicious lesion is detected in the apex of the prostate at the left side (white star). Morphologically it is demonstrated as an area of low SI with irregular margins on T2-WI (a), low ADC value (b) with high SI on the high-b-value image (c) of the DWI, strong contrast enhancement (d) with early and high peak enhancement with wash-out on the DCE curve (e). On MRSI the citrate peaks are reduced and the choline peaks are elevated. The overall assessment score of this exam was PI-RADS 5. A targeted TRUS-biopsy with knowledge of the mpMRI findings (i.e., a MR-guided biopsy with cognitive fusion) confirmed a Gleason 4 + 5 PC in the apex at the left side



De Visschere PJJ, Briganti A, Fütterer JJ, et al. Role of multiparametric magnetic resonance imaging in early detection of prostate cancer. *Insights Imaging*. 2016;7(2):205-214. doi:10.1007/s13244-016-0466-9³⁰

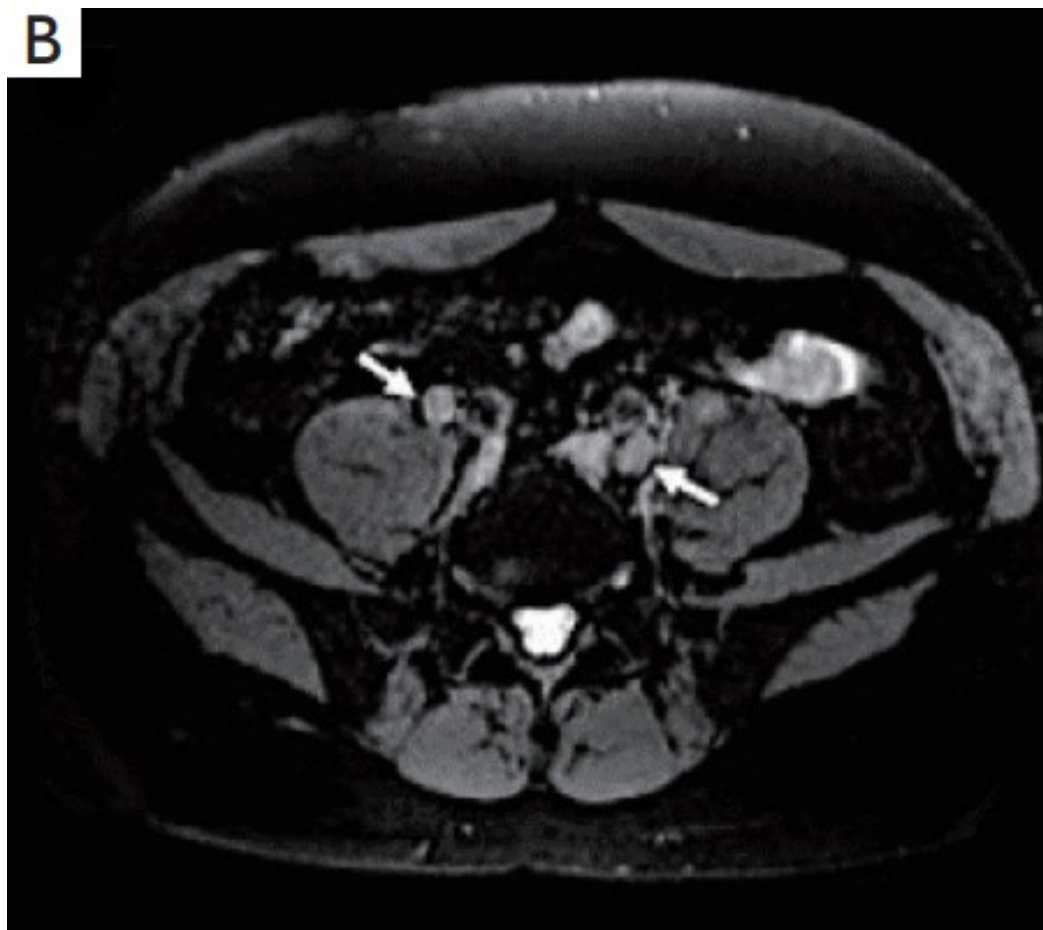
Le immagini ottenute vengono classificate secondo il sistema PI-RADS in 5 gradi che descrivono la probabilità di malignità della lesione.

PI-RADS Grade	Risk of Malignant Neoplasm
1	very low (clinically significant cancer is highly unlikely to be present)
2	low (clinically significant cancer is unlikely to be present)
3	intermediate (the presence of clinically significant cancer is equivocal)
4	high (clinically significant cancer is likely to be present)
5	very high (clinically significant cancer is highly likely to be present)

Kania E, Janica M, Nesterowicz M, Modzelewski W, Cybulski M, Janica J. Advances and Challenges in Prostate Cancer Diagnosis: A Comprehensive Review. Cancers. 2025;17(13):2137. doi:10.3390/cancers17132137³¹

Se la risonanza mette in evidenza una lesione con PI-RADS superiore a 3, viene indicata l'esecuzione di una biopsia. Per eseguire una biopsia precisa e limitare i rischi relativa a questa, vengono attualmente combinate le immagini della RMmp e della TRUS.

La RM inoltre è la metodica migliore per la stadiazione locale del tumore prostatico e permette anche lo studio dei linfonodi regionali.^{31,32}



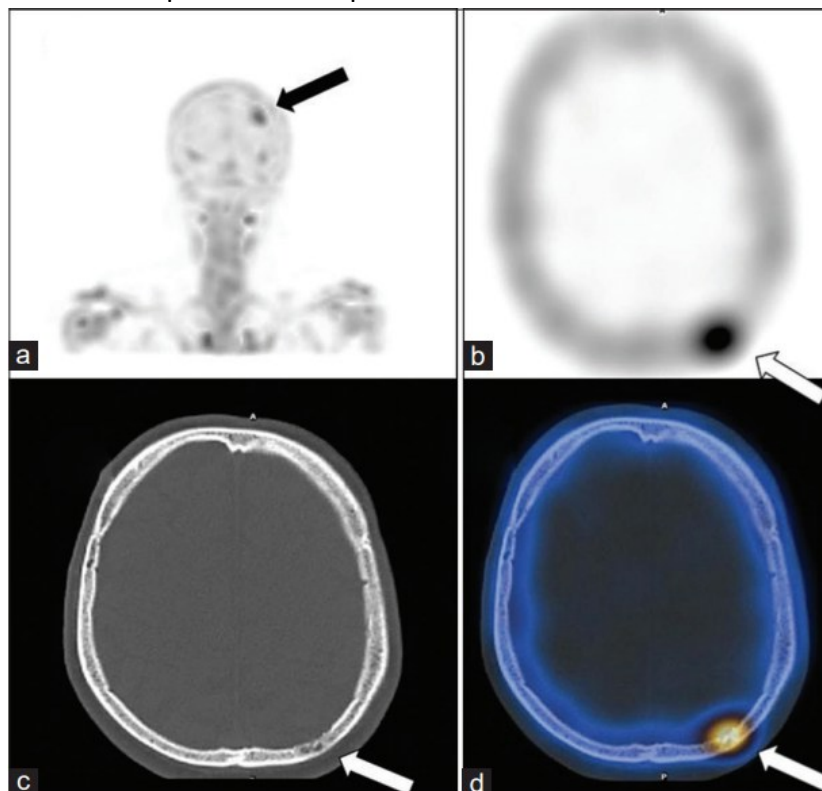
Lebastchi AH, Gupta N, DiBianco JM, et al. Comparison of cross-sectional imaging techniques for the detection of prostate cancer lymph node metastasis: a critical review. Transl Androl Urol. 2020;9(3):1415-1427. doi:10.21037/tau.2020.03.20³³

8.5 SCINTIGRAFIA OSSEA

Nei pazienti che vengono stratificati ad alto rischio, viene aggiunta un'indagine diagnostica per visualizzare eventuali metastasi ossee, ovvero la scintigrafia con Tecnezio-99 marcato con fosfonati. Questa metodica diagnostica risulta essere particolarmente efficace in questo tumore perché le metastasi hanno un'aumentata attività osteoblastica, sono metastasi addensanti. Questa reazione osteoblastica però si ritrova anche durante il trattamento della malattia, come segno della risposta dell'organismo grazie alla terapia.³⁴ Il limite di questa tecnica, quindi, è che non distingue in modo chiaro lesioni degenerative rispetto a lesioni maligne, in quanto visualizza ugualmente aree di aumentato turnover osseo. Per quanto all'occhio clinico, se ci sono captazioni simmetriche, si possa optare per una lesione degenerativa, non si può avere la certezza diagnostica, per cui bisogna continuare ad indagare con tecniche più precise, come la PET.³⁵

8.6 SPECT

Un altro metodo molto utilizzato per distinguere una lesione metastatica da una lesione degenerativa dell'osso è associare all'imaging planare antero-posteriore della scintigrafia, una SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) abbinata alla TC low dose. Con questa metodica si visualizza un'immagine tridimensionale dell'anatomia del paziente e vengono identificate le lesioni attraverso un SUV (Standardised Uptake Value), che indica l'intensità di captazione. Nelle lesioni metastatiche la captazione è molto maggiore rispetto alle lesioni benigne. In particolare, secondo le linee guida dell'EANM (European Association of Nuclear Medicine) una lesione con SUVmax superiore a 9-10 può essere considerata maligna. Al di sotto di tale valore, la probabilità che la lesione sia benigna è alta. Questa tecnica viene usata sia nel percorso diagnostico, sia per monitorare la risposta alla terapia.^{36,37}



Suppiah S, Mohd Rohani MF, Zaniah AZ, Ahmad Shahrir AD, Khairuman KA, Vinjamuri S. A Review on the Usage of Bone Single-Photon Emission Computed Tomography/Computed Tomography in Detecting Skeletal Metastases in the Post-COVID-19 Era: Is it Time to Ditch Planar and Single-Photon Emission Computed Tomography only Gamma Camera Systems? *Indian J Nucl Med IJNM Off J Soc Nucl Med India*. 2023;38(2):191-200. doi:10.4103/ijnm.ijnm_142_22³⁸

8.7 TC

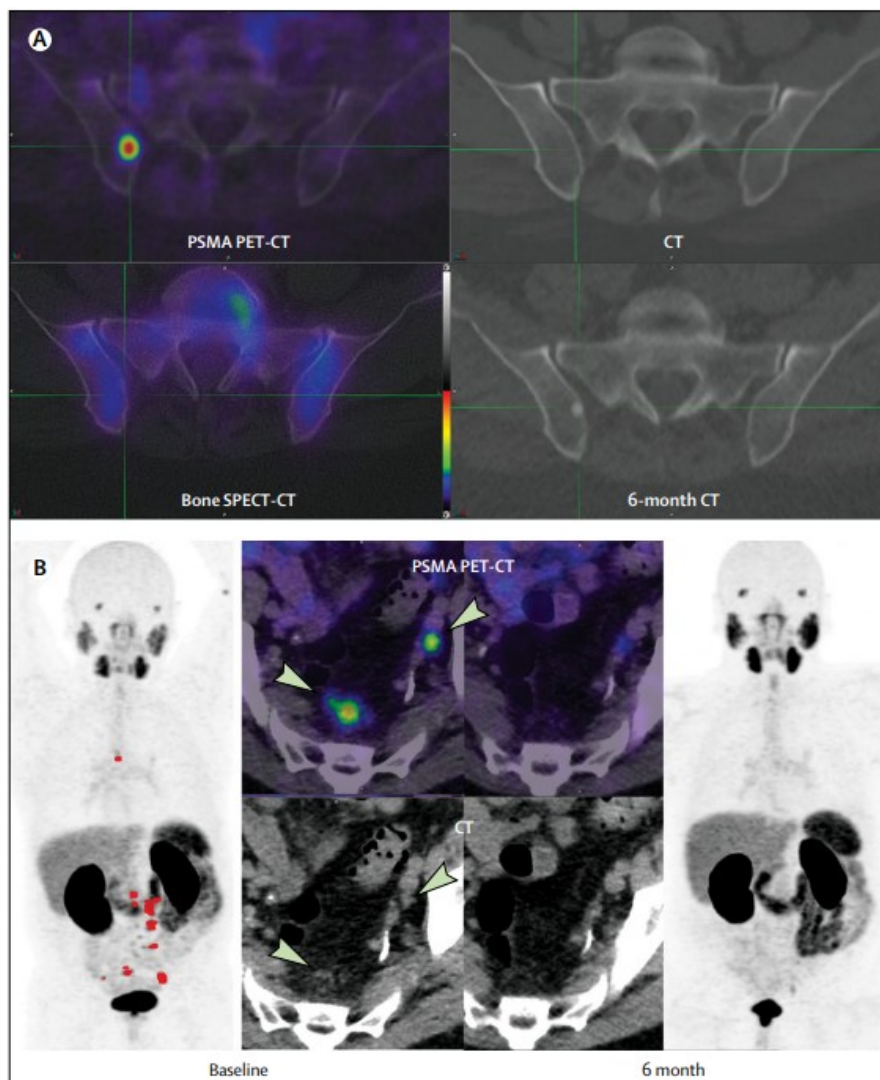
Nella stadiazione del tumore della prostata ricopre un ruolo importante l'impiego della TC addome-pelvi, soprattutto per la stadiazione dell'interessamento linfonodale e per la stadiazione sistemica di metastasi. Come già detto precedentemente, i linfonodi sono la prima sede di metastasi di questo tipo di carcinoma, per cui la stadiazione linfonodale corretta e precisa è importante per la scelta terapeutica successiva. Alle immagini TC un linfonodo risulta avere caratteristiche maligne se l'asse corto è maggiore o uguale a 1 cm e se presenta anomalie dal punto di vista morfologico, per esempio può presentarsi in forma rotondeggiante, può non distinguersi la parte corticale dalla parte midollare, può non essere visibile l'ilo adiposo e può avere margini irregolari.³³



Lebastchi AH, Gupta N, DiBianco JM, et al. Comparison of cross-sectional imaging techniques for the detection of prostate cancer lymph node metastasis: a critical review. *Transl Androl Urol.* 2020;9(3):1415-1427. doi:10.21037/tau.2020.03.20³³

8.8 PET-TC

Nella stadiazione del carcinoma ad alto rischio viene consigliato l'uso della PET abbinata alla TC con Gallio-68 o Fluoro-18, in quanto risulta avere un'accuratezza superiore alle metodiche classiche di TC.³⁹ La PET-TC ha un'accuratezza diagnostica importante anche per individuare le zone di malattia in caso di recidiva biochimica con livelli di PSA ancora bassi. In questo modo si può scegliere la terapia di salvataggio migliore per ottenere un risultato oncologico più radicale e completo.^{31,40} Tra le indicazioni dell'utilizzo della PET-TC si ritrova anche la persistenza di PSA dopo prostatectomia radicale. Infine, questa metodica è fondamentale per la selezione dei pazienti candidabili alla radioligand therapy, congiuntamente alla TC con mezzo di contrasto.⁴¹



Hofman MS, Lawrentschuk N, Francis RJ, et al. Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multicentre study. *The Lancet*. 2020;395(10231):1208-1216. doi:10.1016/S0140-6736(20)30314-7³⁹

I radiofarmaci utilizzati nella PET-TC si legano ad una proteina di membrana specifica della prostata (PSMA) che è over-espressa dal tumore. Di conseguenza, attraverso questo esame, è possibile individuare la presenza di metastasi linfonodali e a distanza con un'accuratezza migliore. La PET-TC con Gallio-68-PSMA risulta essere maggiormente diagnostica e precisa rispetto alla PET-TC con Fluoro-18-FDG, a meno che il tumore non sia già de-differenziato e in fase castrazione-resistente. In quest'ultimo caso si nota una minore visualizzazione con Gallio-68-PSMA e una maggiore detezione con Fluoro-18-FDG.^{34,42}

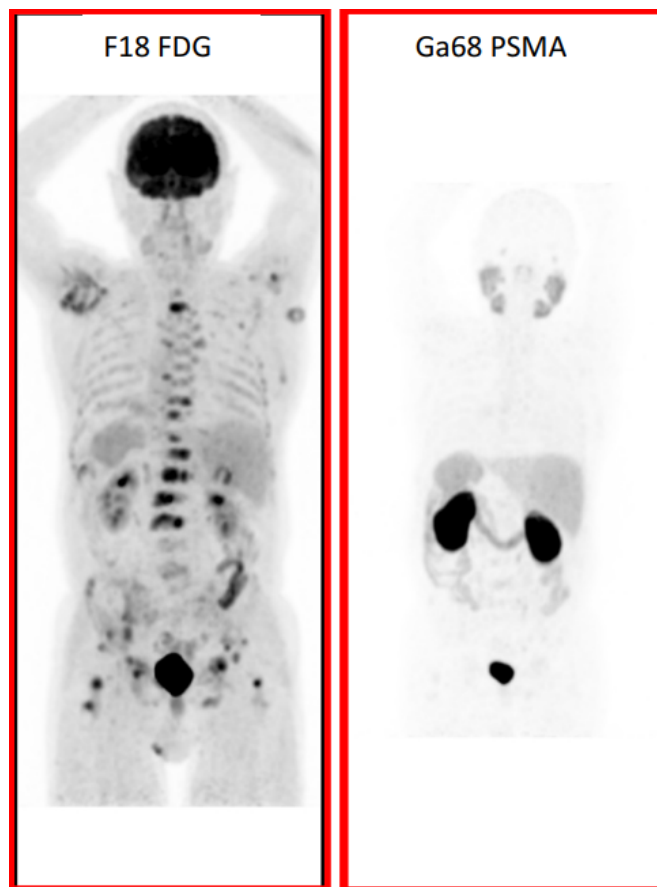


Figure 1. 5–10% of men with prostate cancer do not express PSMA and have negative 68Ga-PSMA imaging. This case is a 72 yo man with metastatic castrate-resistant prostate cancer (mCRPC) who had failed conventional therapy options. He has intensely FDG avid metastatic prostate cancer throughout his bones, with a negative 68Ga-PSMA scan. His lack of PSMA activity precluded Lu PSMA as therapeutic option for him. Up to 20% of men with mCRPC will not be eligible for Lu PSMA due to inadequate expression of PSMA.

Emmett L, Willowson K, Violet J, Shin J, Blanksby A, Lee J. Lutetium 177 PSMA radionuclide therapy for men with prostate cancer: a review of the current literature and discussion of practical aspects of therapy. *J Med Radiat Sci.* 2017;64(1):52-60. doi:10.1002/jmrs.227⁴³

Il Gallio-68 viene eliminato attraverso il sistema urinario, mentre il Fluoro-18 ha un'escrezione renale minore. Questo porta ad un uptake maggiore a livello osseo, che può essere confuso come metastasi, dando dei falsi positivi.

Negli ultimi studi è stata dimostrata la superiorità dei marcatori come Gallio-68 e Fluoro-18 legati a PSMA rispetto a quelli tradizionali come la Fluoro-18-Colina. La Colina è un substrato necessario per la sintesi delle membrane e in particolare per la sintesi dei fosfolipidi che le compongono. Veniva usata soprattutto in passato per visualizzare le metastasi ossee attraverso PET. La Colina può essere associata al Carbonio-11 o al Fluoro-18. La differenza tra i due radioisotopi sta nel tempo di decadimento; infatti, il Carbonio ha un'emivita minore rispetto al Fluoro. Un'altra differenza è che l'escrezione urinaria del Fluoro è maggiore rispetto al Carbonio, per cui potrebbe interferire con l'interpretazione delle immagini soprattutto a livello pelvico.

Il legame del radionuclide con PSMA ha dimostrato una superiorità diagnostica rispetto alla Colina, soprattutto quando i livelli di PSA sono bassi. La Colina non è un tracciante specifico per il tumore della prostata ma può identificare anche altre lesioni maligne e benigne. Per questo motivo la Colina non risulta ottimale per seguire la risposta della malattia alla terapia, né per visualizzare una recidiva, per cui attualmente è stata soppiantata dalla PET-TC con PSMA.^{44,45}

Nello studio PET-TC dei pazienti ad alto rischio con sospetto di progressione tumorale, si può utilizzare anche FDG (fluorodesossiglucosio) come marcatore con valenza per lo più prognostica. Come già citato precedentemente, infatti, nel momento in cui il tumore progredisce e perde la differenziazione che gli permetteva di esprimere i recettori per PSMA, non risulta più visibile alla PET-TC con PSMA, ma viene visualizzato meglio attraverso la PET-TC con Fluoro-18-FDG, in quanto risulta avido di zucchero, necessario per il metabolismo delle cellule. Questo ha un valore prognostico in quanto indica una maggiore aggressività del tumore nonché una maggiore de-differenziazione; infatti, spesso si ha una maggiore captazione di FDG nei tumori in fase resistente alla castrazione. Inoltre, la PET-TC con Fluoro-18-FDG ha anche un valore predittivo della risposta terapeutica con Lutezio-177-PSMA-617. Se le lesioni sono positive sia a PET-TC con Gallio-68-PSMA, sia a PET-TC con Fluoro-18-FDG, allora significa che si accumulerà una dose sufficiente del radionuclide all'interno delle cellule tumorali. Se invece l'esame PET-TC risulta negativo per Gallio-68-PSMA ma positivo per Fluoro-18-FDG, vuol dire che non verrà captato il radiotracciante e quindi non ci sarà risposta alla terapia con Lutezio-177-PSMA-617.⁴⁶

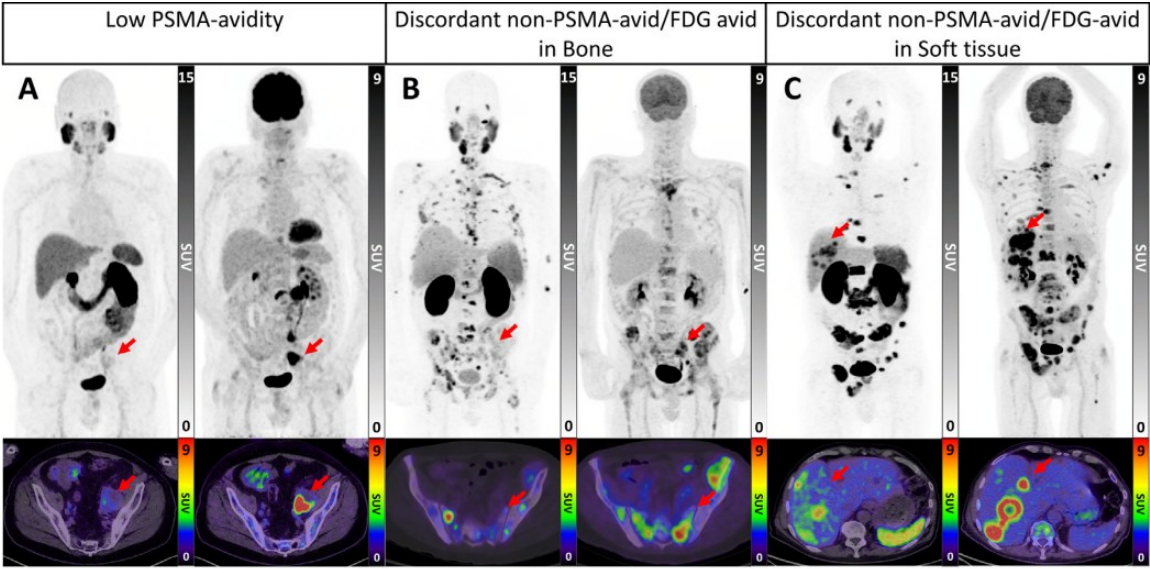


Figure 5 Representative patients with PSMA and FDG PET/CT phenotypes not suitable for Lu-PSMA therapy. Low PSMA-avidity and high FDG-avidity (A) correspond on PET/CT imaging to a large left pelvic lymph node. Discordant non-PSMA-avid/FDG-avid in bone (B) showing heterogeneous PSMA-avidity in osseous metastases with areas of intense FDG uptake and spatially discordant non/low-PSMA uptake. Discordant non-PSMA-avid/FDG-avid in soft tissue (C) with high PSMA-avidity in several osseous and hepatic lesions and with additional hepatic lesions demonstrating intense FDG uptake but no significant PSMA avidity.

Sutherland DEK, Azad AA, Murphy DG, Eapen RS, Kostos L, Hofman MS. Role of FDG PET/CT in Management of Patients with Prostate Cancer. Semin Nucl Med. 2024;54(1):4-13. doi:10.1053/j.semnuclmed.2023.06.005⁴⁶

Per valutare la captazione di una lesione alla PET-TC con PSMA, possono essere usati vari score, che servono a standardizzare i risultati. Tra questi, il più importante è lo score PROMISE (The Prostate Cancer Molecular Imaging Standardized Evaluation). Esso, attraverso il confronto tra le lesioni e determinati organi di riferimento, stabilisce se l'espressione di PSMA è abbastanza alta per poter iniziare un'eventuale terapia medico-nucleare, oltre a determinare la malignità delle lesioni. In particolare, lo score 0 corrisponde ad una lesione che non esprime PSMA, infatti, la captazione è pari o minore a quella del sangue. Lo score 1 indica una captazione lieve di PSMA, ovvero la lesione ha una captazione uguale o leggermente maggiore rispetto al sangue, ma minore del fegato. Nello score 2, invece, l'espressione di PSMA risulta intermedia, ovvero la lesione capta nello stesso modo o poco più del fegato, ma meno delle ghiandole parotidi. Infine, nello score 3 si identificano lesioni ad alta espressione di PSMA, le quali captano in modo uguale o maggiore rispetto alle ghiandole parotidi. Lo stesso score può essere anche utilizzato per la stadiazione della malattia, sia per identificarne l'estensione locale, sia per individuare le metastasi ossee e linfonodali, unendo le immagini PET-TC alle immagini della RM per una maggiore accuratezza.⁴⁷

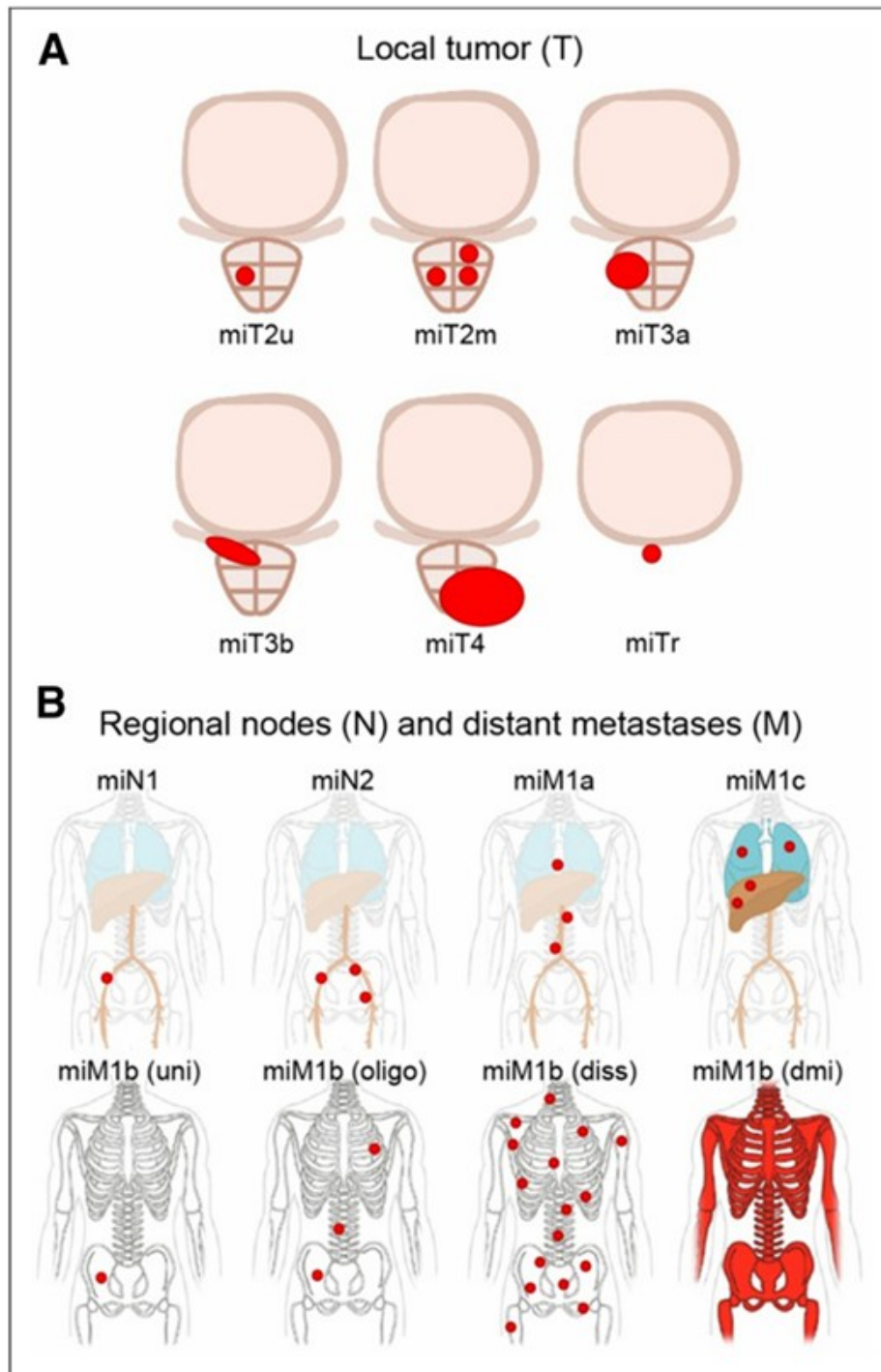
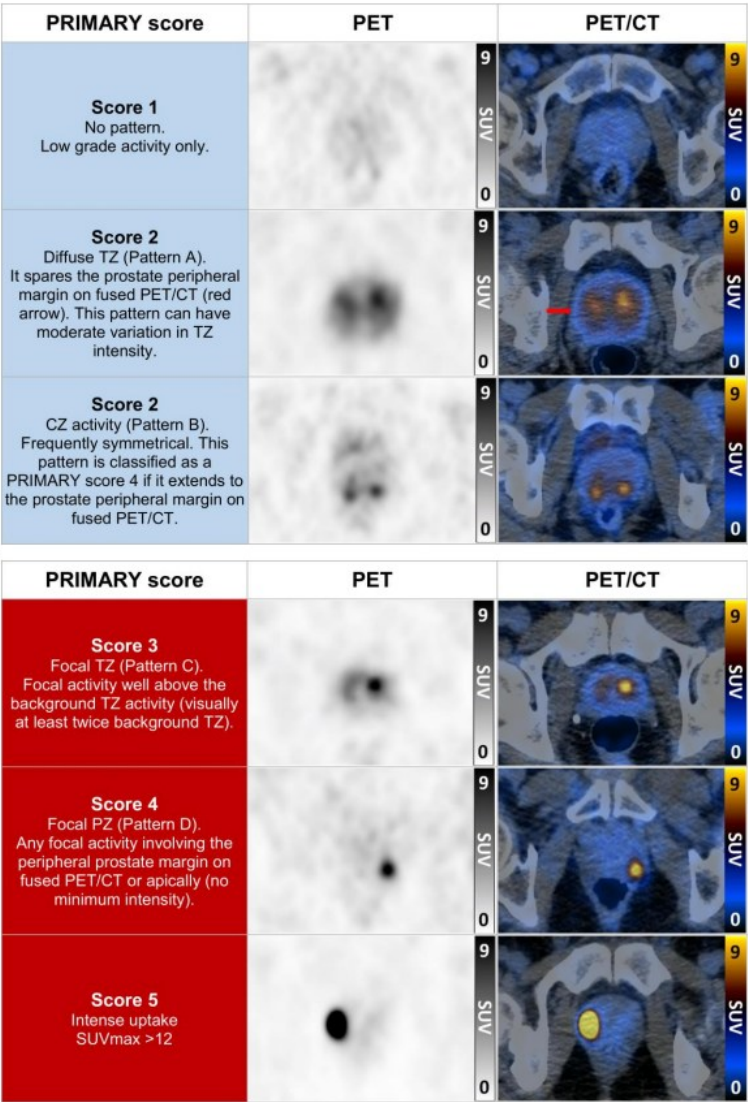


FIGURE 3. miTNM categories and pattern of bone involvement for reporting prostate cancer stage by PSMA-ligand PET/CT: local tumor extent (A) and pelvic node and distant metastases (B). Tumor involvement is delineated in red. Diss = disseminated; dmi = diffuse marrow involvement; oligo = oligometastatic; uni = unifocal.

Eiber M, Herrmann K, Calais J, et al. Prostate Cancer Molecular Imaging Standardized Evaluation (PROMISE): Proposed miTNM Classification for the Interpretation of PSMA-Ligand PET/CT. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2018;59(3):469-478. doi:10.2967/jnumed.117.198119⁴⁷

Un altro metodo di classificazione è il PRIMARY score, il quale suddivide i reperti visibili alla PET-TC con PSMA in 5 categorie. Nello score 1 non si ritrova attività intraprostatica legante PSMA, ciò si correla ad un rischio tumorale estremamente basso. Nello score 2 si registra una captazione diffusa nella zona di transizione o nella zona centrale della ghiandola prostatica, pattern tipico dell'ipertrofia prostatica benigna. Nello score 3 la captazione della zona di transizione risulta focale e maggiore rispetto all'attività di fondo, il sospetto di neoplasia inizia ad essere quindi intermedio. Nello score 4 si riscontra una captazione focale nella zona periferica, aumentando fortemente il sospetto di neoplasia prostatica. Infine, nello score 5 si visualizza una captazione focale nella zona periferica della ghiandola o in qualsiasi altra zona, con un SUVmax uguale o superiore a 12, identificando una zona praticamente certa di neoplasia prostatica.⁴⁸



Emmett LM, Papa N, Buteau J, et al. The PRIMARY Score: Using intra-prostatic PSMA PET/CT patterns to optimise prostate cancer diagnosis. *J Nucl Med*. Published online March 1, 2022. doi:10.2967/jnumed.121.263448⁴⁸

Questi due score sono importanti per standardizzare i reperti visualizzati nell'imaging diagnostico e vengono utilizzati sia per la stadiazione, sia come criteri di eleggibilità per le radioligand therapies. Infatti, uno score PROMISE tra 0 e 1 o uno score PRIMARY tra 1 e 2 indica una negatività di risposta alla terapia con radioligandi, mentre una lesione con score PROMISE superiore o uguale a 2 o uno score PRIMARY superiore o uguale a 3 indica una captazione di PSMA tale da rendere efficace la terapia con radioligandi.⁴⁹

Infine, per la valutazione della risposta dopo la terapia medico-nucleare, vengono utilizzati due criteri principali: i criteri PPP per la valutazione nella neoplasia metastatica ancora in fase di sensibilità ormonale (mHSPC), i criteri RECIP 1.0 nella neoplasia metastatica in fase di resistenza alla castrazione (mCRPC). I criteri PPP (The PSMA PET Progression Criteria) tengono conto della comparsa di nuove lesioni per determinare la progressione della malattia dopo terapia. In particolare, si parla di progressione se alla PET-PSMA appaiono 2 o più nuove lesioni distanti all'imaging di controllo che viene effettuato dopo 6 e 9 settimane. Questo dilazionamento nel tempo serve per distinguere una possibile attività indicata come "flare", ovvero un iniziale peggioramento che nel tempo diminuisce, indica un falso positivo.⁵⁰

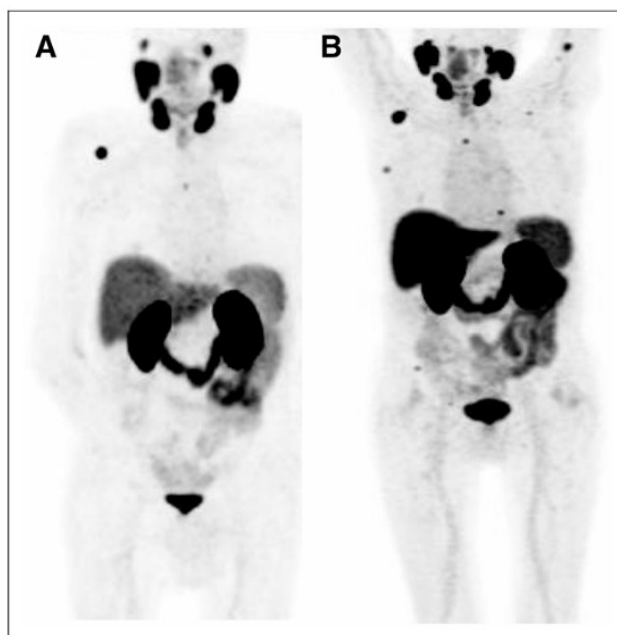


FIGURE 1. PPP for appearance of more than 2 new distant lesions in 77-y-old patient after radical prostatectomy (pT3bpN0 Mx; Gleason score, 4 + 4; initial prostate-specific antigen, 11 ng/mL), who received consecutive treatment with androgen deprivation therapy. At presentation of BCR, baseline PSMA PET showed some PSMA-avid lesions. (B) After additional treatment, scan revealed several new lesions. According to PPP, more than 2 new PSMA-avid lesions—and accordingly progression—are present.

Fanti S, Hadaschik B, Herrmann K. Proposal for Systemic-Therapy Response-Assessment Criteria at the Time of PSMA PET/CT Imaging: The PSMA PET Progression Criteria. *J Nucl Med.* 2020;61(5):678-682. doi:10.2967/jnumed.119.233817⁵⁰

Un altro parametro che identifica una progressione di malattia secondo i criteri PPP è la comparsa di una nuova lesione associata ad un peggioramento clinico, ad un rialzo di PSA o comparsa di anemia. In questo caso, viene raccomandata una biopsia di conferma o una PET-PSMA entro 3 mesi che confermi la progressione. Infine, si considera progressione di malattia anche un incremento almeno del 30% delle dimensioni delle lesioni precedentemente presenti, senza la comparsa di nuove lesioni, accompagnata sempre da un peggioramento clinico, un rialzo del PSA o presenza di anemia e rimane sempre da confermare attraverso biopsia o imaging PET-PSMA entro 3 mesi dal riscontro.⁵⁰

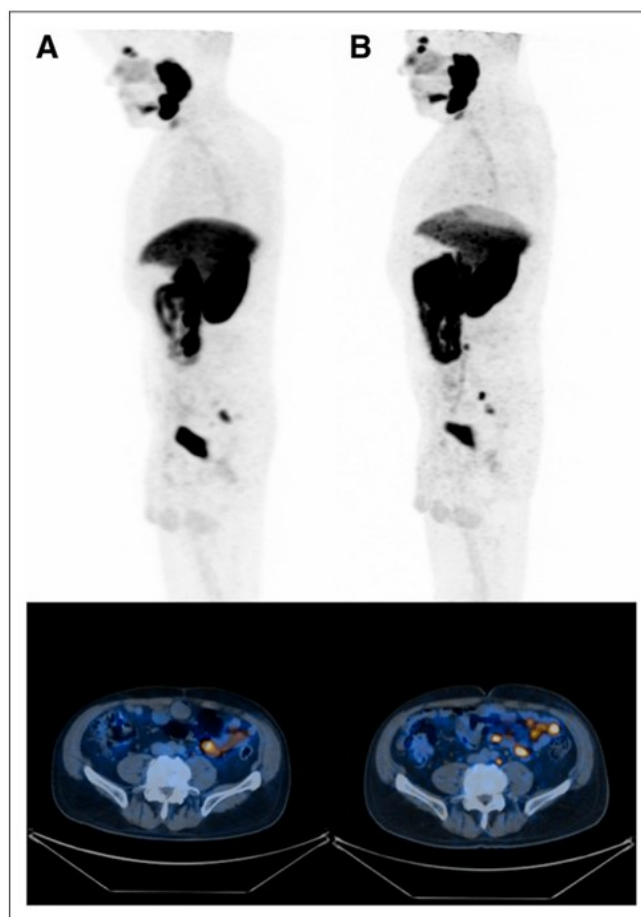


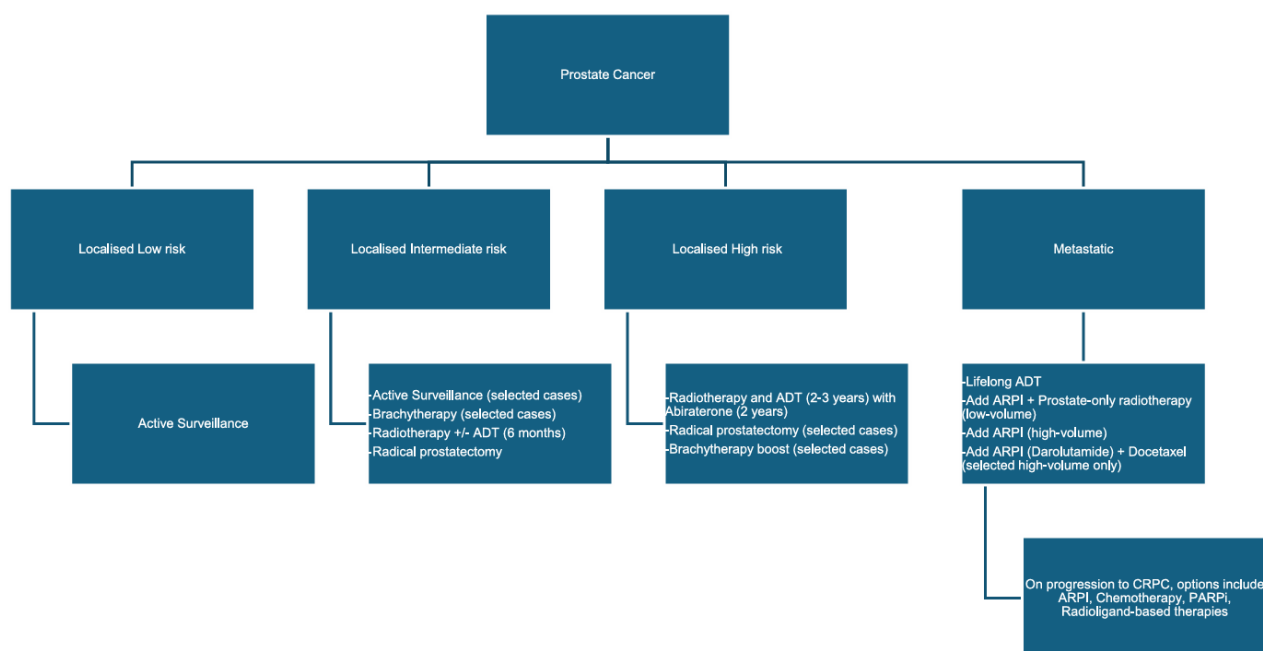
FIGURE 4. PPP for appearance of only 1 new distant lesion in 67-y-old patient with history of prostate cancer after radical prostatectomy and adjuvant external-beam radiation therapy in 2003. In 2015, biochemical recurrence was treated with salvage lymphadenectomy and androgen deprivation therapy. (A) Further increase in PSA occurred, with evidence of 1 nodal lesion on PSMA PET. (B) At follow-up, only 1 new nodal lesion appeared. According to PPP, in cases of only 1 new lesion, progression is confirmed only if there are consistent clinical or laboratory data and confirmation by biopsy or correlative imaging within 3 mo of PSMA PET.

Fanti S, Hadaschik B, Herrmann K. Proposal for Systemic-Therapy Response-Assessment Criteria at the Time of PSMA PET/CT Imaging: The PSMA PET Progression Criteria. *J Nucl Med.* 2020;61(5):678-682. doi:10.2967/jnumed.119.233817⁵⁰

I criteri RECIP 1.0 valutano i cambiamenti dimensionali delle lesioni e l'eventuale insorgenza di nuove lesioni. Si considera una risposta completa alla terapia quando non si visualizza più captazione alla PET-PSMA nelle lesioni precedentemente visualizzate. Si ha una risposta parziale alla terapia se non sono comparse nuove lesioni captanti PSMA e c'è stata una riduzione almeno del 30% del volume delle lesioni iniziali. Si registra invece, una progressione di malattia se compaiono nuove lesioni e c'è un incremento superiore al 20% del volume delle lesioni iniziali. Infine, la malattia risulta stabile quando il volume delle lesioni non diminuisce né aumenta in modo significativo. ⁵¹

Infine, sono state sviluppate dall'EANM (European Association of Nuclear Medicine) delle linee guida chiamate ePSMA. Il primo criterio di valutazione delle immagini PET-TC con PSMA è rappresentato dal Visual Score. Se l'espressione di PSMA è minore del sangue, si ha uno score pari a 0. Se invece, la captazione è superiore a quella del sangue ma minore di quella epatica, si ha uno score di 1. Nello score 2 la captazione è superiore al fegato ma minore delle ghiandole parotidi. Nello score 3 invece, la captazione delle lesioni è superiore a quella delle ghiandole parotidi. A questo primo parametro visivo va associata la classificazione TNM. Infine, secondo i criteri ePSMA, viene redatto uno score da 1 a 5 che interpreta l'uptake di PSMA nel contesto clinico del paziente. Nello score 1 la lesione è benigna e non c'è un anomalo uptake di PSMA. Se invece la lesione è probabilmente benigna ed è presente un lieve uptake di PSMA (uguale o inferiore rispetto al fondo) in una zona atipica per cancro alla prostata, si tratta dello score 2. Nello score 3 il risultato è incerto, infatti si trovano delle lesioni con una leggera captazione di PSMA in una zona tipica di cancro prostatico oppure un'alta captazione di PSMA in una zona atipica. Nello score 4 la probabilità di neoplasia prostatica cresce: si riscontra un'alta captazione di PSMA in un'area tipica di neoplasia prostatica, ma senza una correlazione con le immagini TC. Infine, nello score 5 si ha l'evidenza certa di carcinoma prostatico poiché è presente una captazione elevata di PSMA in un'area tipica di insorgenza di cancro prostatico, correlata alle immagini TC.⁵²

9. TERAPIA



Chakrabarti D, Albertsen P, Adkins A, et al. The contemporary management of prostate cancer. *Ca. 2025*;75(6):552-586. doi:10.3322/caac.70020⁵³

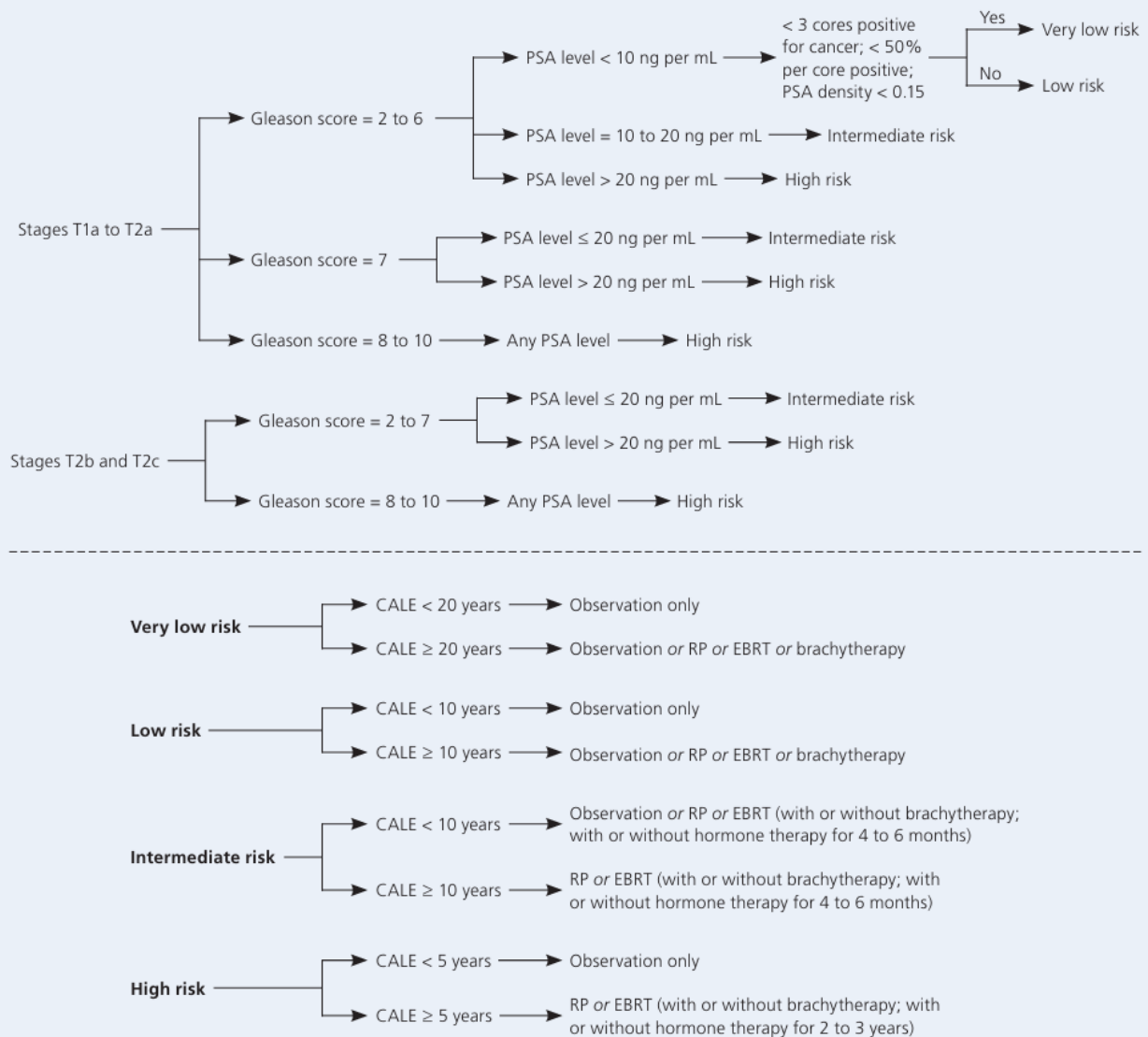
9.1 CLASSIFICAZIONE D'AMICO: CLASSI DI RISCHIO⁵⁴

Il trattamento della malattia localizzata si basa sulle classi di rischio.

Classe di Rischio	PSA	Gleason Score (ISUP)	Stadio Clinico (cT)
Molto basso rischio	< 10 ng/ml	<= 6 (ISUP 1)	T1a
Basso Rischio	< 10 ng/ml	GS <= 6 (ISUP 1)	T1c - T2a
Rischio Intermedio	10-20 ng/ml	GS 7 (ISUP 2/3)	T2b
Alto Rischio	> 20 ng/ml	GS >= 8 (ISUP 4/5)	>= T2c o cN+

9.2 TERAPIE LOCALI

Determining Treatment for Localized Prostate Cancer



Mohan R, Schellhammer PF. Treatment options for localized prostate cancer. *Am Fam Physician*. 2011;84(4):413-420.⁵⁵

9.2.1 WATCHFUL WAITING

Si tratta di un approccio conservativo, rivolto a pochi pazienti anziani selezionati, con un'aspettativa di vita inferiore ai 10 anni e che non possono accedere agli altri trattamenti.

9.2.2 ACTIVE SURVEILLANCE

Viene proposto a pazienti con malattia localizzata a rischio basso o intermedio, oppure per evitare l'intervento in quei pazienti che sarebbero particolarmente colpiti dai possibili effetti collaterali.⁵³

I pazienti vengono controllati attraverso l'esplorazione rettale, il dosaggio del PSA, RM e campionamenti bioptici ogni sei mesi.⁵⁶

Durante il follow-up i pazienti vengono riclassificati e se si verifica una progressione di malattia, si verte per un altro approccio terapeutico.

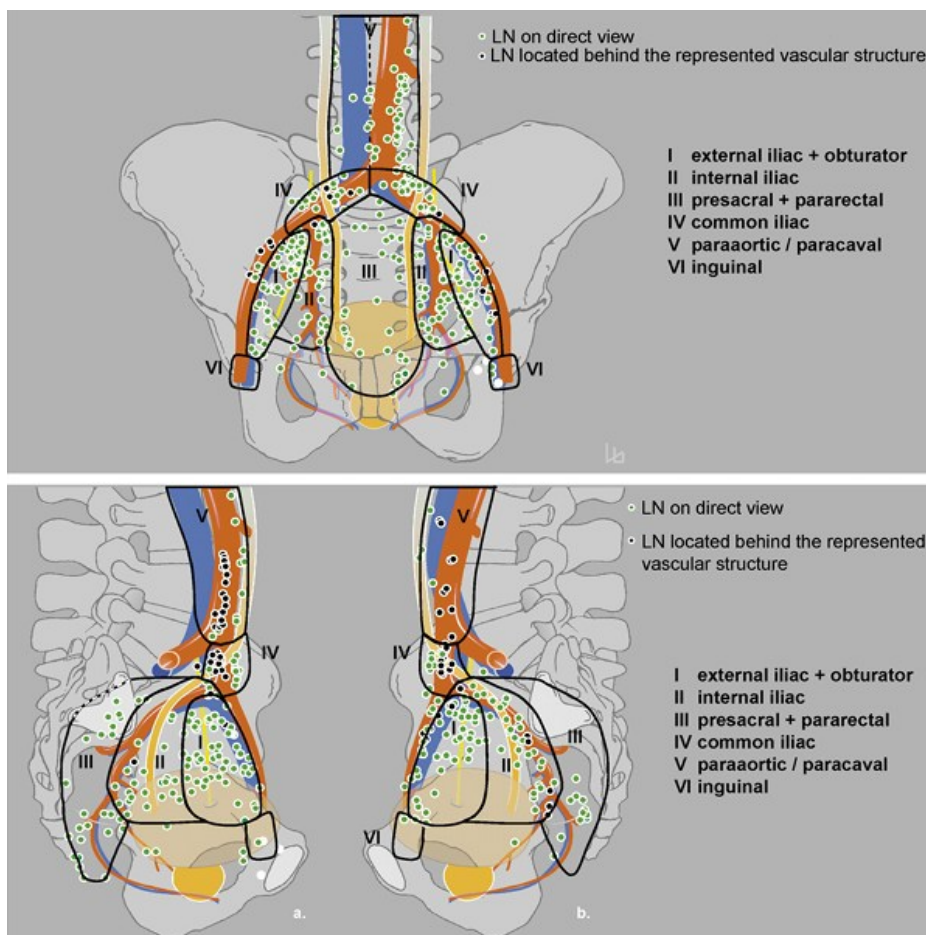
9.2.3 PROSTATECTOMIA RADICALE

La prostatectomia radicale è un trattamento chirurgico che prevede la rimozione della prostata, delle vescichette seminali e successivamente l'anastomosi vescico-ureterale.

L'obiettivo di questa chirurgia è quello di ottenere la radicalità oncologica preservando le funzioni vescicali ed erettili del paziente. Per assicurare ciò, si utilizza una tecnica chiamata "nerve-sparing", che consiste nella dissezione del tumore vicino alla capsula prostatica, preservando i fasci neurovascolari periprostatici. Attualmente questa tecnica viene consigliata per i tumori a basso rischio o rischio intermedio, in quanto potrebbe non assicurare la radicalità oncologica per i tumori più avanzati.⁵⁷

Le indicazioni a questa chirurgia sono per i tumori a basso o intermedio rischio con un'aspettativa di vita superiore ai 10 anni, oppure tumori T1 confinati alla prostata in pazienti con un'aspettativa di vita superiore a 10 anni. Infine in alcuni casi selezionati viene proposta in associazione ad altri trattamenti per pazienti con un tumore ad alto rischio localizzato o a molto alto rischio localizzato.^{55,58}

Nel caso di pazienti con tumore a rischio intermedio o rischio alto che hanno un'alta probabilità di avere metastasi linfonodali, viene effettuata anche una linfadenectomia bilaterale. Il drenaggio linfatico prostatico segue in ordine i linfonodi otturatorî, iliaci interni, iliaci comuni, para-aortici/cavali, pre-sacrali e inguinali, fino ad arrivare all'arteria mesenterica inferiore.^{58,59}



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):118-125. doi:10.1016/j.eururo.2007.07.035⁵⁹

9.2.4 RADIOTERAPIA A FASCI ESTERNI

Questo trattamento consiste nell'emissione di radiazioni verso un volume precedentemente identificato. Attualmente viene utilizzata una tecnica conformazionale, ovvero viene delineato il volume di malattia e il volume da irradiare attraverso l'utilizzo di TC. In questo modo si riduce la dose di radiazioni nei confronti dei tessuti sani circostanti, diminuendo quindi gli effetti collaterali soprattutto per quanto

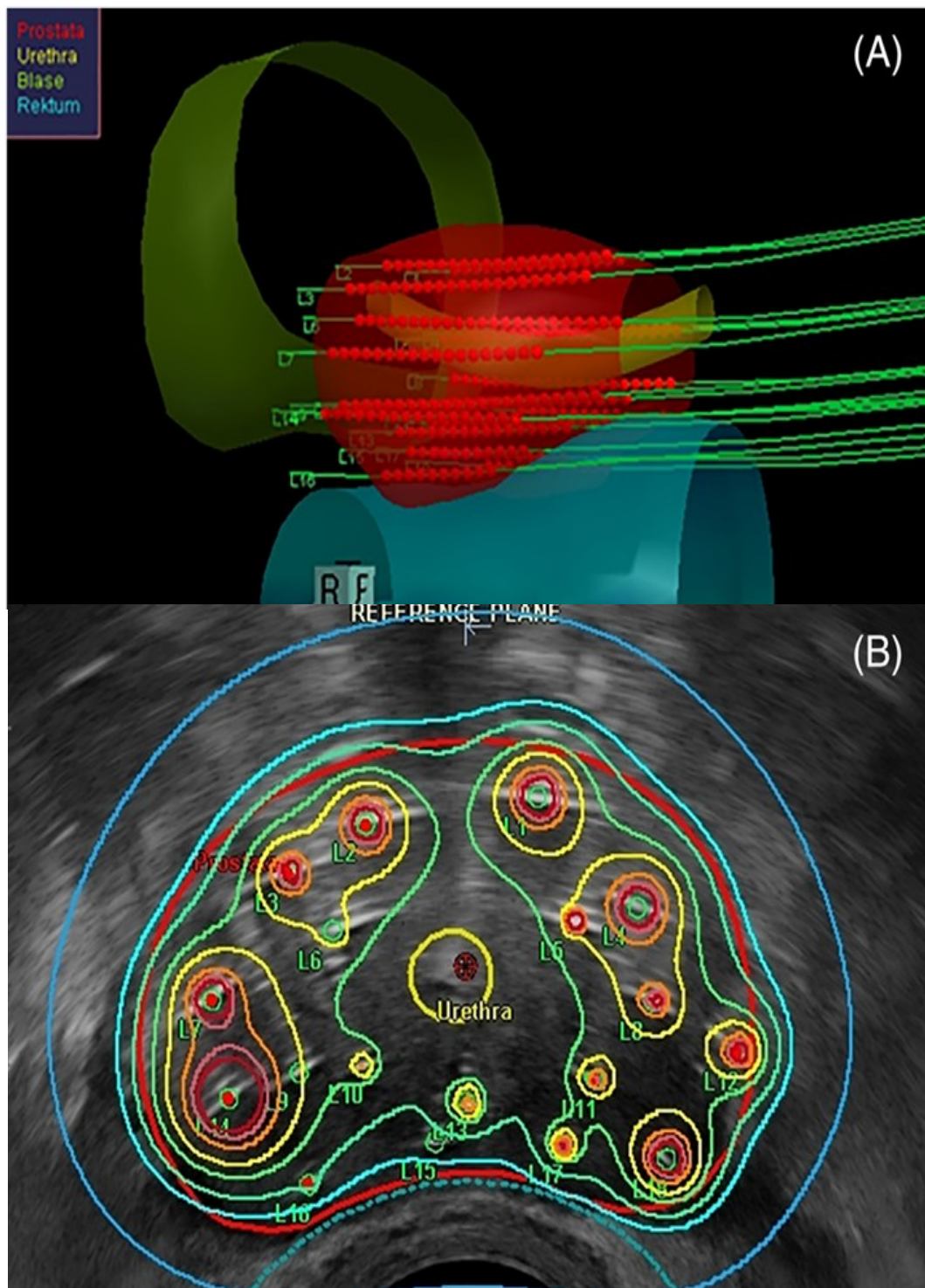
riguarda retto e vescica. Essendo il tumore della prostata particolarmente sensibile ad alte dosi di radiazioni, si utilizza la tecnica dell'ipofrazionamento abbinata alla tecnica conformazionale. In questo modo si riduce il numero di sedute e aumenta la dose localizzata a livello del tumore. Questo si traduce in un aumento della qualità di vita del paziente riuscendo comunque ad ottenere un buon controllo della malattia senza aumentare la tossicità nei confronti dei tessuti sani adiacenti.

Questa tecnica viene usata nei tumori a basso rischio, nei tumori a rischio intermedio abbinata ad una chemioterapia, e in alcuni casi selezionati può essere usata anche nei tumori ad alto rischio.⁶⁰⁻⁶²

9.2.5 BRACHITERAPIA

Questa tecnica si avvale di granuli radioattivi composti da Iodio-125 o Palladio-103 che vengono impiantati direttamente all'interno della prostata e rilasciano gradualmente radioattività, distruggendo le cellule tumorali. Viene utilizzata nelle neoplasie localizzate a rischio basso o intermedio. Può anche essere utilizzata in associazione ad altri approcci come la radioterapia a fasci esterni, nel caso di una neoplasia ad alto rischio.^{24,55}

Per identificare le zone da sottoporre alla terapia viene utilizzata l'ecografia transrettale, associata ad una TC o una RM. Viene quindi ricostruito il volume in 3D della prostata e degli organi circostanti e vengono delineate le zone di isodose, ovvero quelle zone che verranno irradiate alla stessa dose, sempre minore allontanandosi dal volume neoplastico, con lo scopo di proteggere gli organi sani limitrofi.⁶³



Strouthos I, Karagiannis E, Zamboglou N, Ferentinos K. High-dose-rate brachytherapy for prostate cancer: Rationale, current applications, and clinical outcome. *Cancer Rep.* 2021;5(1):e1450. doi:10.1002/cnr2.1450⁶³

9.2.6 EFFETTI COLLATERALI

Tra gli effetti collaterali di queste tecniche localizzate si evidenziano soprattutto l'incontinenza urinaria, la disfunzione erettile ed effetti sul sistema gastrointestinale. In particolare, l'incontinenza urinaria e la disfunzione erettile sono più probabili dopo la prostatectomia, mentre gli effetti gastrointestinali sono più frequenti dopo la radioterapia. Si possono notare nel tempo incontinenza fecale, presenza di sangue nelle feci e in alcuni casi anche proctite.⁶⁴

Nel lungo periodo, i pazienti sottoposti a radioterapia a fasci esterni o brachiterapia hanno notato un miglioramento maggiore dell'incontinenza urinaria e della disfunzione erettile rispetto a coloro che sono stati sottoposti all'intervento chirurgico.⁶⁵

La tossicità gastrointestinale derivante dalla radioterapia dipende soprattutto dal volume rettale che riceve la dose. Un metodo per evitare gli effetti sul retto può essere quello di utilizzare un distanziatore in idrogel.^{66,67}

9.2.7 RECIDIVA BIOCHIMICA

La recidiva biochimica è dovuta ad un rialzo del valore di PSA dopo un trattamento locale. Dopo un intervento di prostatectomia radicale, il PSA dovrebbe azzerarsi, mentre dopo radioterapia il valore dovrebbe comunque abbassarsi radicalmente fino a rasentare lo zero. Si parla di recidiva biochimica quando il valore di PSA è superiore a 0.2 ng/ml.

Per abbassare le probabilità di recidiva biochimica, dopo l'intervento viene spesso effettuata una radioterapia.⁶⁸ Nel caso invece di persistenza di tumore dopo radioterapia definitiva, può essere effettuata una prostatectomia di salvataggio.⁶⁹

Nel momento in cui si riscontra una recidiva biochimica dopo un trattamento locale, è importante stratificare i pazienti in base al rischio di progressione. In questo modo si può decidere se iniziare precocemente una terapia di salvataggio, oppure aspettare mantenendo sotto stretto controllo il paziente e la malattia. In particolare, secondo le linee guida dell'Associazione Europea di Urologia, si suddividono i pazienti in base al trattamento ricevuto.

I pazienti che hanno riscontrato recidiva biochimica dopo una prostatectomia vengono suddivisi in basso rischio se presentano un tempo di raddoppiamento del PSA maggiore di un anno e un GS minore di 8 (ISUP <4). Mentre risultano ad alto rischio i pazienti con un tempo di raddoppiamento di PSA inferiore o uguale ad un anno e un GS pari a 8-10 (ISUP 4-5).

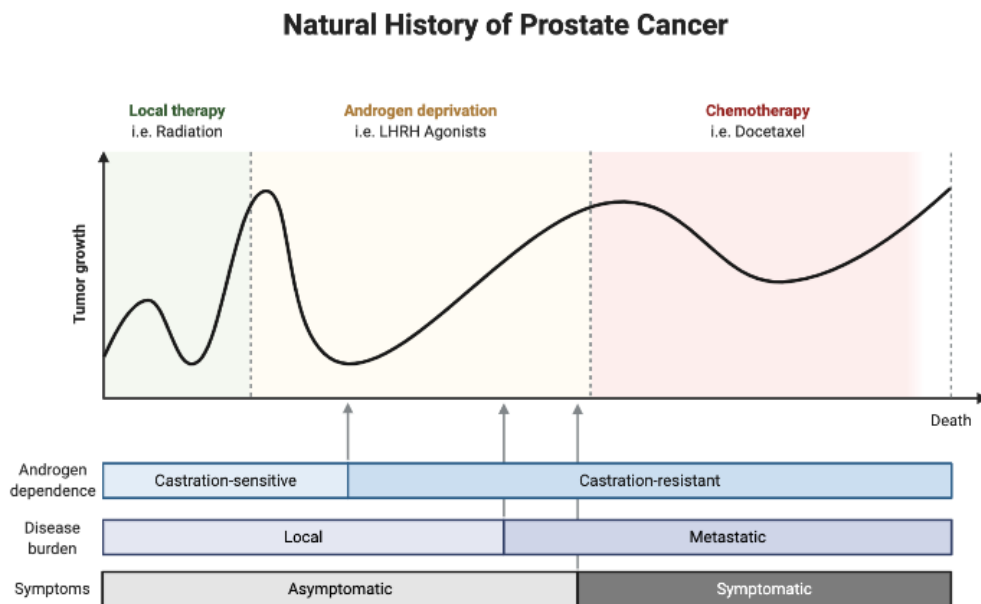
Per i pazienti sottoposti a trattamento radioterapico invece, si parla di basso rischio se passano più di 18 mesi tra la recidiva biochimica e il trattamento, e se hanno un GS alla biopsia inferiore a 8. Vengono classificati come alto rischio quei pazienti che presentano recidiva biochimica dopo meno di 18 mesi dalla radioterapia e presentano un GS alla biopsia pari a 8-10.

Risk group	Characteristics
BCR after radical prostatectomy	
Low-risk BCR	PSA-DT >1 yr and pGS <8 (ISUP grade <4)
High-risk BCR	PSA-DT ≤1 yr or pGS 8–10 (ISUP grade 4–5)
BCR after radiation therapy	
Low-risk BCR	IBF > 18 mo and bGS <8 (ISUP grade <4)
High-risk BCR	IBF ≤ 18 mo or bGS 8–10 (ISUP grade 4–5)
BCR = biochemical recurrence; PSA-DT = prostate-specific antigen doubling time; pGS = pathological Gleason score; ISUP = International Society of Urological Pathology; IBF = interval from primary therapy to biochemical failure; bGS = biopsy Gleason score.	

Van den Broeck T, van den Bergh RCN, Briers E, et al. Biochemical Recurrence in Prostate Cancer: The European Association of Urology Prostate Cancer Guidelines Panel Recommendations. *Eur Urol Focus*. 2020;6(2):231-234. doi:10.1016/j.euf.2019.06.004⁷⁰

Una volta che sono stati stratificati i pazienti in base al rischio di progressione, se si è nella classe a basso rischio si ritarda il trattamento di salvataggio, mantenendo sotto stretta osservazione il paziente. Se invece si è nella classe ad alto rischio, si comincia subito con il trattamento di salvataggio che può essere effettuato con radioterapia (nel caso di una precedente prostatectomia), con prostatectomia (in caso di precedente radioterapia), oppure con terapia di deprivazione ormonale, anche in associazione.⁷⁰

9.3 TERAPIA ORMONALE



Natural History of Prostate Cancer | BioRender Science Templates. Accessed May 19, 2026.
<https://www.biorender.com/template/natural-history-of-prostate-cancer>⁷¹

Queste terapie vengono proposte ai pazienti con malattia avanzata, anche metastatica.

Il carcinoma prostatico, nella fase iniziale, deve la sua crescita all'azione degli androgeni e in particolare del testosterone. Quest'ultimo viene sintetizzato dalle cellule di Leydig sotto lo stimolo dell'ormone luteinizzante (LH), a sua volta rilasciato grazie allo stimolo di GnRH, prodotto dal nucleo arcuato dell'ipotalamo. Una volta sintetizzato, il testosterone circola nel sangue legato a proteine e, normalmente, esercita un meccanismo di feedback negativo sul recettore degli androgeni (AR), così da fermare la produzione di GnRH e LH. Nel carcinoma prostatico però, questo segnale risulta alterato, quindi viene promossa la proliferazione delle cellule.^{72,73}

La terapia ormonale di deprivazione androgenica mira a ridurre i livelli di testosterone circolante sotto 50 ng/dl, anche se si ottengono risultati migliori riducendo i livelli sotto a 20 ng/dl.⁷⁴

Inizialmente la castrazione era chirurgica, attraverso una orchiectomia bilaterale. Successivamente si è passati ad un trattamento di tipo farmacologico. Tra i primi trattamenti farmacologici per abbassare i livelli di testosterone c'era l'utilizzo di estrogeni, in particolare del dietilstilbestrolo, ovvero un estrogeno sintetico non

steroido. Il meccanismo alla base di questo trattamento consisteva nel feedback negativo degli estrogeni a livello dell'ipotalamo, riducendo così la stimolazione di GnRH e quindi sia di FSH che di LH. Gli effetti collaterali però erano tanti, tra cui ginecomastia, disfunzione sessuale e problematiche cardiovascolari e tromboemboliche venose. Per questo motivo, la terapia con estrogeni non viene considerata come prima linea.^{73,75,76}

9.3.1 AGONISTI GnRH

Gli agonisti di GnRH agiscono legandosi al recettore di GnRH, determinando un iniziale aumento dei livelli di LH (e FSH) e quindi di testosterone, ma successivamente, questa stimolazione continua porta ad una desensibilizzazione dei recettori di GnRH. In questo modo viene soppressa la produzione di LH e quindi di testosterone. L'iniziale aumento dei livelli di testosterone può portare però ad una crescita momentanea del tumore e ad un peggioramento dei sintomi, soprattutto nei pazienti con malattia avanzata con metastasi ossee. Tra gli effetti collaterali, infatti, si ritrovano dolore osseo dovuto alla crescita delle metastasi, al quale si associa anche compressione midollare dovuta alla crescita delle metastasi lungo la colonna vertebrale, ritenzione urinaria per una crescita volumetrica del tumore nella prostata che va a comprimere le vie di deflusso urinario ed effetti cardiovascolari. Per questo motivo spesso si associa il trattamento con antiandrogeni.^{73,75,77}

9.3.2 ANTIANDROGENI

Gli antiandrogeni sono dei composti che agiscono attraverso un meccanismo competitivo a livello recettoriale sulle cellule tumorali, hanno quindi un meccanismo periferico rispetto agli analoghi di GnRH che agiscono attraverso un meccanismo centrale. Legandosi a livello periferico sui recettori del tumore, da una parte impediscono alla quota di androgeni prodotta dal surrene di legarsi, dall'altra parte contrastano gli effetti collaterali degli analoghi del GnRH, provocando il cosiddetto blocco androgenico totale (BAT). Vengono classificati in steroidei e non steroidei. Tra i farmaci di prima generazione non steroidei ci sono Bicalutamide, Flutamide e Nilutamide, tra quelli steroidei si trova Ciproterone acetato. Gli effetti collaterali dipendono dal farmaco utilizzato, tutti i farmaci di prima generazione però hanno un rischio di tossicità epatica, per cui vanno monitorati gli enzimi epatici. Inoltre Nilutamide riconosce tra gli effetti collaterali dei disturbi visivi.^{78,79}

9.3.3 ANTAGONISTI GnRH

Gli antagonisti di GnRH invece, agiscono legandosi competitivamente al recettore, sopprimendo da subito la sintesi di LH e testosterone, oltre alla sintesi di FSH ed estrogeni, evitando quindi gli effetti collaterali iniziali tipici della terapia con gli analoghi di GnRH. Inizialmente tra gli eventi avversi dei primi farmaci, tra cui Abarelix, c'era l'insorgenza di reazioni allergiche importanti. Successivamente sono stati formulati antagonisti di terza generazione, come Degarelix, che hanno risolto i problemi di reazioni allergiche, ma la somministrazione rimaneva per via iniettiva mensilmente. Tra gli effetti collaterali rimanevano quindi reazioni nel sito di iniezione, come dolore, eritema, prurito e gonfiore. Per ridurre anche questi effetti collaterali e aumentare l'aderenza terapeutica si è arrivati alla sintesi di Relugolix, il quale può essere somministrato per via orale, senza diminuire l'efficacia terapeutica.^{80,81}

Livelli bassi di androgeni si associano ad una ridotta tolleranza glucidica, ridotta sensibilità insulinica e insorgenza di diabete, oltre ad un aumento del peso corporeo, portando così allo sviluppo di una sindrome metabolica.⁸² Inoltre aumenta il rischio di osteoporosi, dovuto ad una riduzione della densità minerale, che sommata all'obesità, aumenta il rischio di fratture.⁸³ La rimozione del testosterone inoltre impatta sulla vita sessuale del paziente, il quale può esperire una riduzione della libido oltre a disfunzione sessuale. Gli androgeni hanno un'azione protettiva a livello neurocognitivo, soprattutto per quanto riguarda la memoria. Alcuni studi hanno dimostrato che bassi livelli di testosterone si correlino ad una maggiore probabilità di sviluppare depressione, stanchezza, disturbi del sonno, fino alla perdita di memoria. Nei casi più gravi questo può aumentare la probabilità di sviluppare la malattia di Alzheimer.⁸⁴

9.3.4 ANTIANDROGENI DI SECONDA GENERAZIONE

Nonostante un'iniziale risposta alla terapia di deprivazione androgenica, il tumore passa ad una fase resistente alla castrazione, dovuta ad una modifica dei recettori degli androgeni, i quali vengono iperespressi. Sono stati sviluppati quindi antiandrogeni di seconda generazione come opzione terapeutica: Enzalutamide, Apalutamide, Darolutamide, Abiraterone acetato. Questi farmaci vengono offerti come opzione terapeutica nel carcinoma prostatico resistente alla castrazione non metastatico, quando c'è una progressione biochimica nonostante i livelli di testosterone vengano mantenuti

bassi e senza evidenza di metastasi all'imaging. Questo può avvenire anche in seguito a trattamenti locali precedenti, per esempio in caso di recidive o di residui. Gli antiandrogeni di seconda generazione possono anche essere utilizzati nella terapia del carcinoma prostatico resistente alla castrazione metastatico.⁸⁵

9.4 TERAPIE CARCINOMA METASTATICO

Per il trattamento del carcinoma metastatico, precedentemente già trattato con terapie di deprivazione androgenica, quindi resistente alla castrazione, possono essere usate delle terapie multimodali.

9.4.1 CHEMIOTERAPIA

Nei pazienti con tumore metastatico non più responsivo alla sola terapia di deprivazione androgenica, un'opzione terapeutica è l'abbinamento con il Docetaxel, un chemioterapico della famiglia dei taxani, il quale si lega ai microtubuli e impedisce la divisione cellulare e quindi porta in apoptosi le cellule tumorali. In questo modo si mantengono bassi i livelli circolanti di testosterone e contemporaneamente si distruggono le cellule tumorali.^{24,86}

L'uso dei chemioterapici come Docetaxel è però limitato dalle comorbidità che può presentare il paziente. Tra gli effetti collaterali di maggiore rilevanza ci sono quelli ematologici di mielosoppressione, in particolare si può manifestare neutropenia febbrile.⁸⁷

Nei pazienti che non rispondono alla terapia con Docetaxel, si può provare un altro chemioterapico della stessa famiglia ma di seconda generazione, ovvero il Cabazitaxel.⁸⁸

9.4.2 ABIRATERONE ACETATO e PREDNISONE

Nella malattia metastatica viene spesso utilizzata l'associazione di terapia di deprivazione ormonale insieme ad Abiraterone acetato (antiandrogeno di seconda generazione) e prednisone. Questa terapia viene proposta sia in prima istanza nel carcinoma prostatico ormono-sensibile, sia in caso di fallimento del trattamento chemioterapico. L'Abiraterone acetato è un inibitore enzimatico del citocromo P17A1, necessario per la sintesi androgenica. In questo modo inibisce la sintesi di testosterone a partire dal colesterolo, sia a livello tumorale, sia nel surrene.^{89,90} L'associazione con il prednisone è necessaria

per contrastare il calo di cortisolo dovuto alla soppressione dell'attività della ghiandola surrenalica. Infatti, livelli bassi di cortisolo vanno a stimolare l'ipofisi a produrre ACTH per stimolare il surrene, ma la sintesi di androgeni rimane bloccata, quindi, si accumulano i precursori a monte, scatenando la sindrome da eccesso di mineralcorticoidi. Come effetti collaterali del singolo uso di Abiraterone, infatti, si possono notare ipertensione, ipokaliemia ed edema. Questi vengono evitati grazie all'aggiunta di prednisone. L'utilizzo prolungato di corticosteroidi però, porta ad altri effetti collaterali, come un maggior rischio di osteoporosi, malattie infiammatorie, iperglicemia e diabete, ansia e depressione. Le dosi usate nella terapia del carcinoma prostatico, tuttavia, generalmente non portano all'insorgenza di questi sintomi, lo stesso vale per la durata del trattamento. Bisogna monitorare più attentamente i pazienti che mostrano fattori di rischio precedenti all'inizio della terapia e, in alcuni casi, bisogna optare per uno schema terapeutico diverso.⁹¹

9.4.3 IMMUNOTERAPIA

Per il carcinoma prostatico ormono-resistente asintomatico o paucisintomatico, una possibile terapia è l'utilizzo di Sipuleucel-T, un'immunoterapia cellulare attiva autologa basata su cellule presentanti l'antigene leganti la fosfatasi acida prostatica. Questo enzima è specifico del tessuto prostatico e viene over-espresso dalle cellule tumorali, mentre non è espresso dalle cellule dei tessuti circostanti sani. Combinando questo enzima in vitro con le cellule dendritiche, queste avranno il compito di presentare l'enzima ai linfociti T, che quindi attivano la risposta immunitaria contro questo enzima e quindi contro le cellule tumorali. La sintesi del vaccino da iniettare al paziente inizia con la leucaferesi, per ottenere le cellule dendritiche del paziente. In vitro queste cellule vengono attivate con una proteina formata dalla fusione della fosfatasi acida prostatica e il fattore stimolante le colonie di granulociti-macrofagi (GM-CSF). Dopo circa 40 ore, il composto viene reinfuso al paziente e verranno stimulate le cellule T che attaccano le cellule tumorali portandole a morte.^{92,93}

Tra gli effetti collaterali più comuni ci sono la febbre, brividi e stanchezza, tutti però di breve durata ed intensità. Inoltre, non si vedrà una vera risposta nei confronti del tumore fino all'ultima somministrazione del vaccino. Questa risposta comunque non sarà evidenziata da una riduzione dei livelli di PSA, né da miglioramenti radiologici all'imaging,

anzi, si potrebbe notare un aumento volumetrico della captazione della massa dovuto però alla risposta immunitaria del corpo, non è una progressione reale del tumore. Per cui devono essere studiati parametri diversi per visualizzare la risposta del paziente a questa terapia.⁹⁴

9.4.4 RADIO-223

Nei pazienti con malattia metastatica ormono-resistente e in particolare con metastasi solamente osteoblastiche e sintomatiche, senza presenza di metastasi viscerali, viene usato il trattamento con Radio-223, un isotopo radioattivo che si lega alle zone con elevato turnover nell'osso ed emette particelle alfa durante il decadimento. Queste radiazioni provocano la rottura della doppia elica di DNA e quindi la morte delle cellule tumorali che formano le metastasi. Le particelle alfa, decadendo, hanno un raggio d'azione molto minore rispetto alle particelle beta, motivo per cui sono ridotti anche gli effetti collaterali di mielosoppressione (trombocitopenia, neutropenia) a livello del midollo osseo. Con questo trattamento è stato osservato un miglioramento nella sopravvivenza dei pazienti, oltre ad una riduzione del dolore osseo.^{95,96}

In associazione alla terapia con Radio-223, nei pazienti con malattia metastatica ormono-resistente e metastasi ossee dolenti, si può usare il Denosumab, un inibitore di RANK-L, o bifosfonati come l'acido zolendronico. In questo modo si riducono ulteriormente gli eventi avversi legati alla fragilità ossea.⁹⁷

Poiché l'azione del Radio-223 si limita alle metastasi ossee ma non ha effetto sul calo del PSA e sul tumore primitivo, sono state studiate associazioni di farmaci che abbiano un effetto complessivo. La terapia con Radio-223 può essere abbinata alla terapia di deprivazione ormonale per un effetto sinergico: il Radio-223 agisce selettivamente sulle metastasi ossee, mentre la terapia ormonale inibisce la crescita del tumore. Inoltre, l'effetto del Radio-223 sul DNA delle cellule tumorali va a sensibilizzarle verso la terapia ormonale, aumentandone l'efficacia. Altre opzioni sono la combinazione del Radio-223 con chemioterapici come Docetaxel e Cabazitaxel, oppure con la radioterapia a fasci esterni, oppure con farmaci immunoterapici inibitori dei checkpoints, o con bifosfonati o Denosumab. Tutte queste combinazioni portano da una parte ad un effetto sinergico tra l'azione sensibilizzante del Radio-223 sulle cellule tumorale e l'azione del secondo

farmaco associato, dall'altra parte ci sarà un migliore controllo sugli effetti collaterali di fragilità ossea.⁹⁸

9.4.5 INIBITORI DI PARP

Il carcinoma prostatico ormono-resistente metastatico accumula una serie di mutazioni, tra cui mutazioni dei geni della ricombinazione omologa: BRCA1, BRCA2, ATM, RAD51D, CHEK2 e PALB2. L'enzima PARP (poli ADP-ribosio polimerasi) normalmente ripara i danni a singolo filamento del DNA. Inibendo l'azione di questo enzima, le cellule tumorali che presentano anche mutazioni dei geni della ricombinazione omologa necessari per la riparazione del doppio filamento di DNA, non riescono a riparare i danni cellulari e vanno incontro a morte.

Olaparib, un inibitore dell'enzima PARP, è stato approvato con alta efficacia per il carcinoma metastatico ormono-resistente con presenza di mutazioni dei geni della ricombinazione omologa, mentre Rucaparib ha avuto efficacia maggiore nei pazienti con mutazioni dei geni BRCA1 e BRCA2.

Gli effetti collaterali sono maggiormente evidenti nella terapia con Rucaparib rispetto all'Olaparib e sono: eritema, fotosensibilità, trombocitopenia, sanguinamenti e un aumento delle transaminasi.

Questa terapia può essere considerata solo dopo fallimento di terapie di deprivazione androgenica e chemioterapie.^{99,100}

9.5 CARCINOMA PROSTATICO CASTRAZIONE-RESISTENTE METASTATICO: L'APPROCCIO MEDICO NUCLEARE

Come già citato precedentemente, nel carcinoma metastatico entrano in gioco le terapie multimodali. Tradizionalmente in prima linea si usano gli antiandrogeni di seconda generazione come Enzalutamide ed Abiraterone, oppure chemioterapici taxani come il Docetaxel. Eventualmente si può optare anche per la combinazione con i farmaci inibitori di PARP. Studi più recenti però, hanno dimostrato una superiorità terapeutica della RLT (radioligand therapy), in particolare della terapia nucleare con Lutezio-177 legato al PSMA, per quei pazienti che risultavano positivi all'imaging con PET PSMA.¹⁰¹

PSMA è un antigene di membrana specifico della prostata che risulta essere espresso in quantità estremamente maggiori dalle cellule tumorali rispetto ai tessuti sani. Tra i tessuti sani che esprimono questa glicoproteina di membrana ci sono l'intestino tenue, i tubuli renali prossimali e le ghiandole salivari. Questo è importante per regolare la dose del radiofarmaco. Le ghiandole più soggette ad effetti sono le ghiandole lacrimali e le ghiandole salivari, da cui deriva l'effetto collaterale della xerostomia. PSMA inoltre non è over-espresso solo nel tumore prostatico ma recenti studi hanno dimostrato un aumento dell'espressione anche nel tumore renale a cellule chiare, per cui eventualmente si può usare la PET con PSMA per stadare anche questa tipologia di tumore.⁴³

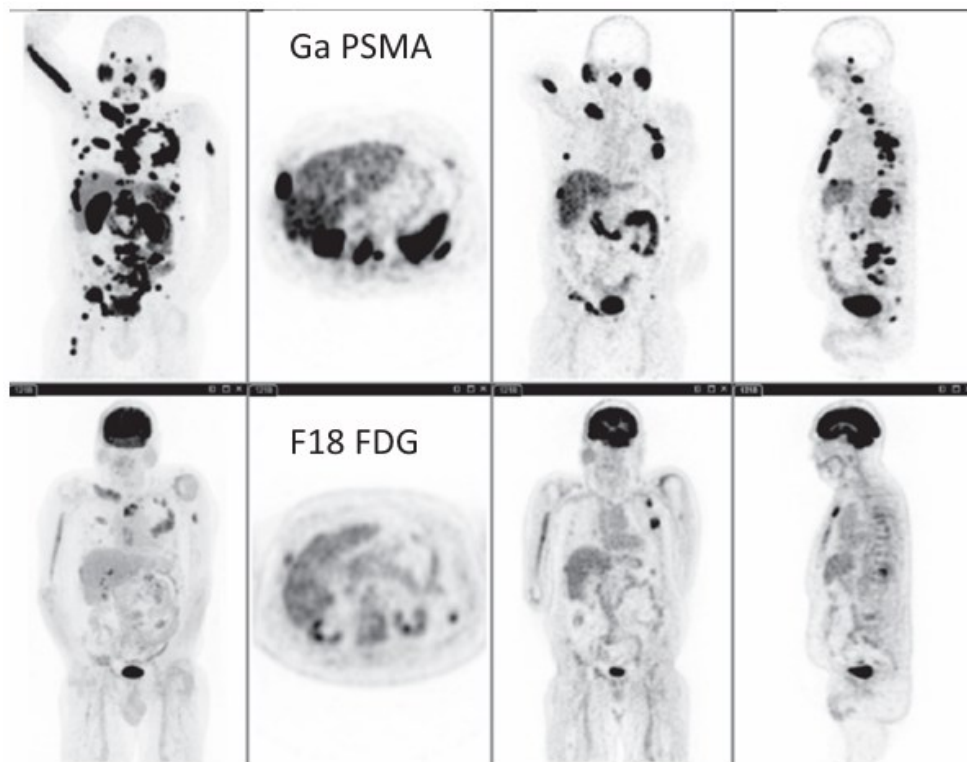
Dato che PSMA è over-espresso dalle cellule tumorali a discapito dei tessuti sani, risulta essere un'ottima molecola sia per la diagnostica sia per la terapia. Quando una stessa molecola può essere utilizzata sia a scopi diagnostici che a scopi terapeutici si parla di teranostica. Infatti, legando radionuclidi diversi al PSMA, si possono ottenere risultati diversi: legando Gallio-68 o Fluoro-18 si sfrutta la componente diagnostica e attraverso la PET si visualizza il volume di malattia e le metastasi.¹⁰²

Legando invece Lutezio-177 si sfruttano le qualità terapeutiche. Il farmaco composto da Lutezio-177 legato a PSMA viene iniettato al paziente e, una volta che PSMA si lega alle cellule tumorali, il Lutezio-177 inizia la fase di decadimento, emettendo particelle beta che vanno a distruggere le cellule tumorali, innescando un meccanismo a catena.

Sono stati condotti due studi di primaria importanza a riguardo: lo studio TheraP e lo studio VISION.

Nello studio TheraP sono stati confrontati i dati di pazienti trattati con Lutezio-177-PSMA-617 e pazienti trattati con Cabazitaxel, quindi un chemioterapico taxano. Nello studio VISION invece sono stati confrontati pazienti trattati con Lutezio-177-PSMA-617 con pazienti trattati precedentemente con antiandrogeni di seconda generazione o chemioterapici taxani. In entrambi i casi, i pazienti dovevano essere positivi all'imaging con Gallio-68-PSMA alla PET. L'abbassamento del valore di PSA in risposta alla terapia nucleare era maggiore quanto più la malattia del paziente era visibile alla PET con PSMA. In generale, la terapia con Lutezio-177-PSMA-617 ha dimostrato una superiorità nell'efficacia terapeutica e nella sopravvivenza del paziente.^{103,104}

Nella selezione dei pazienti è fondamentale l'imaging con PET-PSMA, come detto precedentemente, ma oltre a questo, è importante abbinare un'ulteriore metodica per visualizzare lesioni non captanti PSMA. Per questo si può usare il Fluoro-18-FDG. Se all'imaging dovessero risultare poche lesioni PSMA-negative ma la maggior parte della malattia è PSMA-positiva, la terapia con Lutezio-177-PSMA-617 deve essere considerata, tenendo a mente che il risultato potrebbe non essere completo.



Emmett L, Willowson K, Violet J, Shin J, Blanksby A, Lee J. Lutetium 177 PSMA radionuclide therapy for men with prostate cancer: a review of the current literature and discussion of practical aspects of therapy. *J Med Radiat Sci.* 2017;64(1):52-60. doi:10.1002/jmrs.227⁴³

In entrambi gli studi precedentemente citati, un altro criterio di selezione riguardava la funzionalità midollare. In particolare, i pazienti dovevano avere un'emoglobina di almeno 8 g/dl, globuli bianchi superiori o uguali a 2.000 / μ l (o conta dei neutrofili superiore o uguale a 1.000 / μ l) e piastrine pari ad almeno 75.000 / μ l. Viene data particolare importanza alla funzionalità midollare perché le metastasi di questo carcinoma sono principalmente ossee e l'azione del decadimento del radioisotopo può andare ad intaccare il midollo.¹⁰⁵

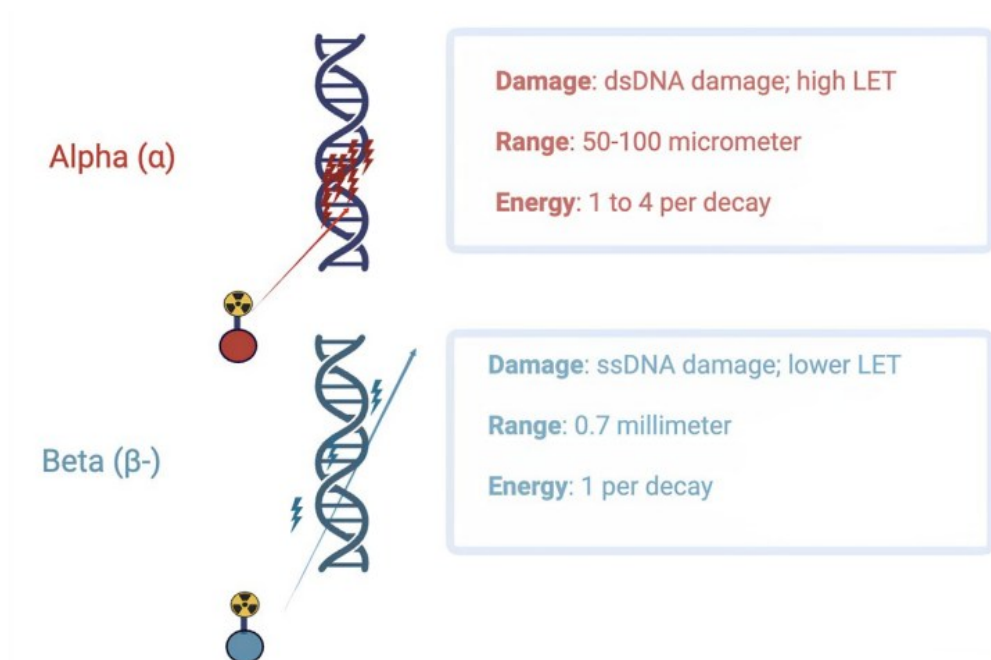
Tra i possibili effetti collaterali della terapia nucleare, oltre alla trombocitopenia, anemia e neutropenia dovute al possibile effetto sulla funzionalità midollare, ci sono stanchezza, nausea, soprattutto il giorno dell'iniezione, e secchezza delle fauci. In alcuni casi è stata

notata l'insorgenza di una nefropatia dovuta all'accumulo del radiofarmaco nel rene, che è l'organo deputato alla sua escrezione. Quest'ultimo effetto però è raro ed è strettamente correlato alla dose.¹⁰⁶

La risposta alla terapia nucleare è eterogenea tra i pazienti e in alcuni di questi verifica una resistenza alla terapia. Questo cambiamento del comportamento del tumore può essere approssiato associando la RLT con altre terapie sistemiche, per avere un effetto sinergico. Infatti, da una parte si ha l'effetto radiosensibilizzante della terapia nucleare sulla cellula tumorale che risulta più suscettibile all'azione delle altre terapie sistemiche, dall'altra parte le terapie sistemiche agiscono sulla cellula tumorale indebolendola. In questo modo si aumenta l'efficacia della terapia e la durata della risposta, nonché la sopravvivenza del paziente. Associando la terapia con Lutezio-177-PSMA-617 con gli inibitori di PARP, da una parte vengono indotte rotture della singola elica e della doppia elica, dall'altra parte vengono impediti i meccanismi di riparo del DNA, mandando infine a morte la cellula tumorale. Se invece si associa una terapia con antiandrogeni di seconda generazione, questa va a bloccare il recettore degli androgeni, stimolando l'espressione del recettore per PSMA, rendendo quindi la cellula tumorale più suscettibile all'azione della terapia nucleare. Con i chemioterapici invece, si osserva una maggiore sensibilizzazione delle cellule all'azione del Lutezio-177-PSMA-617, ma allo stesso tempo, anche la terapia nucleare sensibilizza le cellule tumorali all'azione dei chemioterapici.^{107,108}

Una nuova risorsa nell'ambito della medicina nucleare è rappresentata dalle particelle alfa. In particolare, si è iniziato a studiare l'Attinio-225, un radionuclide che decadendo emette particelle alfa, ovvero particelle che emettono un'energia altissima ma con un raggio d'azione minore e che quindi risulterebbero avere uno spettro d'azione più preciso e una percentuale minore di effetti collaterali. Questo trattamento potrebbe essere un'opzione per quei pazienti che non hanno risposto alla terapia con Lutezio-177 o che hanno inizialmente risposto e hanno poi dimostrato una progressione della malattia. Questa terapia però risulta meno efficace nei pazienti con metastasi peritoneali, le quali risultano più difficilmente penetrabili dai raggi delle particelle alfa. Un altro fattore che può peggiorare il risultato terapeutico è la presenza di anemia, dovuta ai trattamenti precedenti. Tra gli effetti collaterali anche qui trova posto la xerostomia, sempre però di

grado moderato. Si mantiene costante la tossicità midollare, con presenza di trombocitopenia, neutropenia e anemia, anche dovute al fatto che il paziente prima di provare questa terapia è stato sottoposto ad interventi che hanno danneggiato la funzionalità midollare. Sono ancora in corso ulteriori studi, in quando si parla di una possibile nuova frontiera ma non ci sono ancora dati sufficienti per poterla applicare con regolarità.^{109,110}

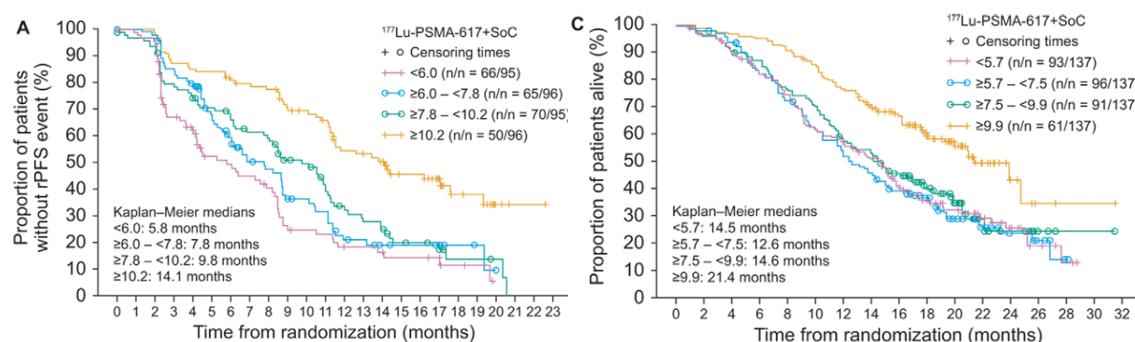


Ahmed B, Ravi P. Current and future perspectives on radioligand therapy in advanced prostate cancer. *Ther Adv Med Oncol.* 2026;18:17588359251409047. doi:10.1177/17588359251409047¹⁰⁷

10. STUDIO VISION

Lo studio VISION è un importante trial pubblicato nel 2021 che analizza la possibilità di associazione tra la terapia nucleare con Lutezio-177-PSMA-617 con le terapie sistemiche precedentemente approvate ed usate fino ad oggi, con l'obiettivo di migliorare la sopravvivenza del paziente e aumentare la risposta alla terapia.

Si tratta di uno studio prospettico randomizzato di fase III e i pazienti sono stati selezionati in base ad una serie di criteri. Innanzitutto, dovevano essere pazienti con carcinoma della prostata metastatico in fase resistente alla castrazione, precedentemente trattati con antiandrogeni o 1 o 2 linee di chemioterapici taxani, a cui però non hanno mostrato una risposta di malattia. I pazienti dovevano avere un performance status di 0-2 e un'aspettativa di vita di almeno sei mesi, oltre ad una funzionalità del midollo osseo adeguata. Infine, sono stati sottoposti allo studio PET-TC con Gallio-68-PSMA: per poter essere inclusi in questo trial, i pazienti dovevano avere lesioni captanti PSMA e nessuna lesione negativa ad esso. Il parametro SUVmean è risultato il predittore migliore sia per la sopravvivenza libera da progressione, sia per la sopravvivenza globale. Rispettivamente, l'incremento di 1 unità di SUVmean corrispondeva a una diminuzione del 12% del rischio di progressione e di una diminuzione del 10% del rischio di morte.¹¹¹



Kuo PH, Morris MJ, Hesterman J, et al. Quantitative 68Ga-PSMA-11 PET and Clinical Outcomes in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Following 177Lu-PSMA-617 (VISION Trial). *Radiology*. 2024;312(2):e233460. doi:10.1148/radiol.233460¹¹¹

Una volta selezionati i pazienti, sono stati divisi in rapporto 2:1 per ricevere due tipologie di terapia: un gruppo avrebbe ricevuto Lutezio-177-PSMA-617 insieme ad una terapia sistemica decisa dal medico, l'altro gruppo, quello di controllo, avrebbe invece ricevuto esclusivamente la terapia sistemica. Le terapie da abbinare al Lutezio-177, o da usare

singolarmente nel gruppo di controllo, dovevano essere selezionate solo tra quelle il cui profilo di sicurezza era sicuro in abbinamento alla terapia nucleare: trattamenti ormonali, bifosfonati, Denosumab, radioterapia, glucocorticoidi. Tutte le altre opzioni terapeutiche non sono state prese in considerazione perché non era stato ancora studiato accuratamente il profilo di sicurezza in combinazione col Lutezio-177. Il livello di testosterone circolante doveva essere mantenuto a livelli di castrazione.

Il Lutezio-177-PSMA-617 è stato somministrato endovena ad una dose di 7.4 GBq una volta ogni 6 settimane per un totale di 4 cicli, ai quali se ne potevano aggiungere altri 2 (per un massimo di 6 cicli) nel caso in cui ci fosse evidenza di risposta alla terapia. Il follow-up di controllo, per vedere se ci fosse stata progressione di malattia o una risposta al trattamento, consisteva in un'indagine con TC, RM o scintigrafia con Tecnezio-99m-fosfonati ogni 8 settimane per le prime 24 settimane, successivamente ogni 12 settimane.

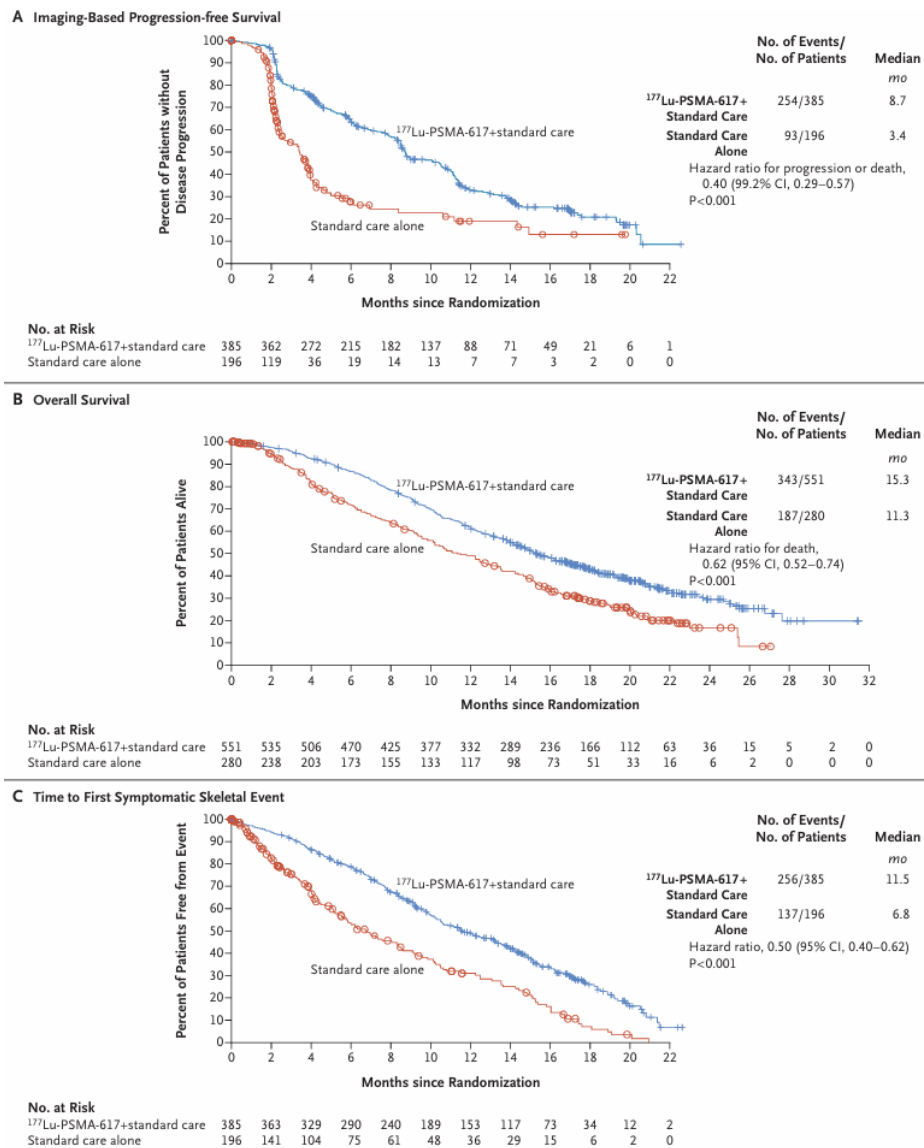
Gli obiettivi primari di questo studio erano dimostrare un aumento dell'overall survival (OS) e un aumento della sopravvivenza libera dalla progressione (PFS). A questi si aggiungono un migliore controllo della malattia e una risposta obiettivamente all'imaging attraverso i criteri RECIST (Responsive Evaluation Criteria in Solid Tumors). Altri punti importanti riguardano il profilo di sicurezza della terapia, un aumento della qualità di vita del paziente con una riduzione del dolore e un miglioramento obiettivamente attraverso biomarcatori come PSA.

I risultati ottenuti in questo studio confermano il raggiungimento di tali obiettivi. In particolare:

- OS: nel gruppo trattato con Lutezio-177-PSMA-617 raggiunge una media di 15.3 mesi, mentre nel gruppo di controllo la media è di 11.3 mesi.
- PFS: nel gruppo sottoposto a terapia nucleare è di 8.7 mesi, mentre nel gruppo di controllo è di 3.4 mesi.
- Primo evento scheletrico sintomatico: evidenziabile a 11.5 mesi dalla terapia nel primo gruppo, visibile a 6.8 mesi nel gruppo di controllo.
- Criteri RECIST: si osserva una completa risposta alla terapia con Lutezio-177-PSMA-617 nel 9.2% dei pazienti, una parziale risposta nel 41.8% dei pazienti.

Nel gruppo di controllo, invece, non si osserva nessuna risposta completa e una risposta parziale nel 3% dei casi.

- PSA (ridotto tra il 50% e l'80%): risulta maggiormente ridotto nella terapia nucleare.



Sartor O, Bono J de, Chi KN, et al. Lutetium-177–PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2021;385(12):1091-1103. doi:10.1056/NEJMoa2107322¹⁰³

Per quanto riguarda il profilo di sicurezza, i pazienti sottoposti alla terapia con Lutezio-177-PSMA-617 hanno ricevuto in media una dose cumulativa pari a 37.5 GBq, per un totale di 5 cicli e 6.9 mesi di esposizione. Gli eventi avversi che sono stati riscontrati sono tutti di gradi 1-2: fatigue, xerostomia e nausea. Probabilmente però, questi effetti sono

stati sovrastimati per una durata maggiore del trattamento rispetto al braccio di controllo.¹⁰³

Infine, attraverso dei questionari sono stati valutati la qualità di vita, il dolore e i sintomi della malattia, osservando un miglioramento della qualità della vita più duraturo nel braccio sperimentale e una riduzione del dolore e della sintomatologia più marcata sempre nei pazienti del primo gruppo.¹¹²

11. STUDIO THERAP

In questo studio, pubblicato nel 2021, si confrontano l'efficacia terapeutica della terapia con Lutezio-177-PSMA-617 e la terapia chemioterapica con Cabazitaxel. Si tratta di uno studio randomizzato di fase II, a cui segue la pubblicazione dello studio VISION.

I pazienti selezionati dovevano presentare un carcinoma prostatico metastatico in fase resistente alla castrazione, precedentemente trattato con Docetaxel ma con progressione di malattia evidente grazie ad un rialzo del valore di PSA. Questi pazienti dovevano essere eleggibili per la terapia con Cabazitaxel. Inoltre, dovevano avere un'adeguata funzionalità renale, epatica ed ematologica, oltre ad un performance status di 0-2 e un'aspettativa di vita superiore a 12 settimane.

Una volta esclusi i pazienti che non rispettavano i criteri sopracitati, i pazienti rimanenti sono stati sottoposti all'imaging PET-TC con Gallio-68-PSMA e con Fluoro-18-FDG. Per poter rientrare in questo trial, le lesioni del paziente dovevano essere positive alla PET-TC con PSMA. In particolare, la lesione principale doveva presentare un SUVmax di almeno 20, mentre le lesioni metastatiche dovevano avere un SUVmax di almeno 10. Sono stati esclusi i pazienti le cui lesioni risultavano negative al PSMA e positive all'FDG. Questi parametri sono fondamentali perché la terapia possa avere effetto. Si è dimostrato, infatti, come una PET positiva al PSMA sia un biomarcatore predittivo della risposta del PSA successiva alla terapia, mentre una PET positiva a FDG risulta un biomarcatore prognostico, in quanto indica una malattia con alta attività metabolica e quindi associata ad una prognosi peggiore. Nel trattamento dei pazienti positivi alla PET con PSMA bisognerebbe dare priorità al trattamento con Lutezio-177-PSMA-617, mentre nei pazienti con PET positiva ad FDG, se si sceglie questo percorso terapeutico,

bisognerebbe aumentare la dose del farmaco, oppure accorciare i tempi di somministrazione tra un ciclo e l'altro, oppure associare più terapie insieme.¹¹³

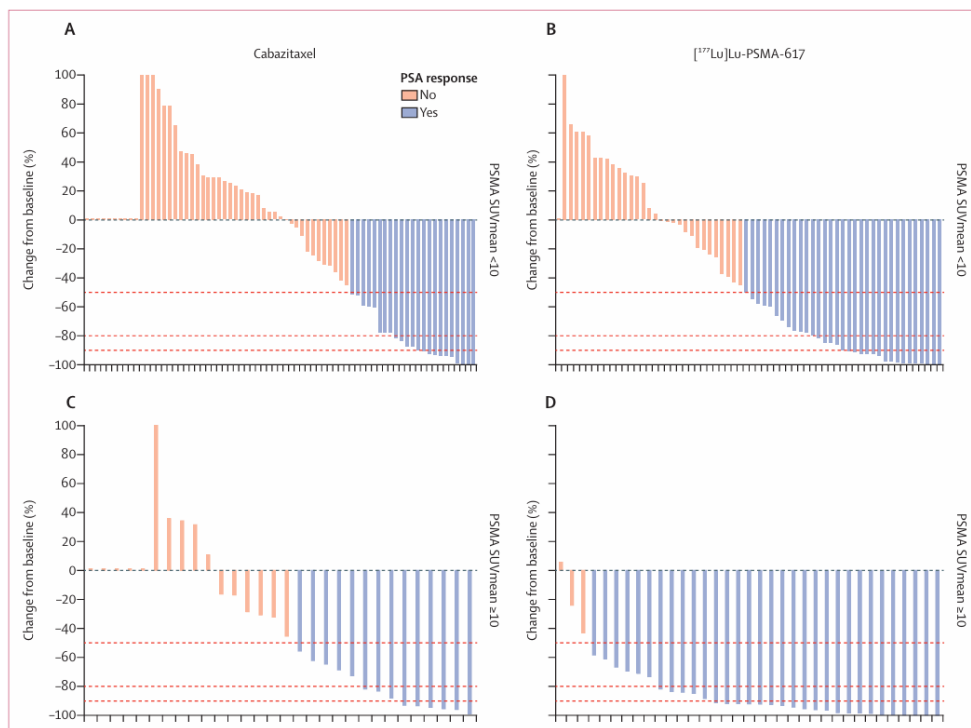


Figure 1: PSA response according to PSMA-PET SUVmean

Waterfall plots of the best PSA decline from baseline for patients with PSMA SUVmean <10 (A, B) and PSMA SUV mean ≥10 (C, D) who were allocated cabazitaxel (A, C) vs [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 (B, D). Participants with missing data were included in the plots as non-responders with a one percentage point increase of PSA. The y-axis is truncated at 100%. The dashed red lines denote 50%, 80%, and 90% PSA response. PSA=prostate-specific antigen. PSMA-PET=prostate-specific membrane antigen-PET. SUVmean=mean standardised uptake value.

Buteau JP, Martin AJ, Emmett L, et al. PSMA and FDG-PET as predictive and prognostic biomarkers in patients given [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel for metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): a biomarker analysis from a randomised, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2022;23(11):1389-1397. doi:10.1016/S1470-2045(22)00605-2¹¹³

Una volta selezionati i pazienti, sono stati divisi in due gruppi in rapporto 1:1. Ad un gruppo è stata somministrata la terapia nucleare con Lutezio-177-PSMA-617, al gruppo di controllo è stato somministrato Cabazitaxel.

Al gruppo di controllo sono stati somministrati 20 mg/m² endovena di Cabazitaxel ogni 3 settimane per un totale di massimo 10 cicli. Al braccio sperimentale invece sono stati somministrati 8.5 GBq endovena ogni 6 settimane per massimo 6 cicli. Ad ogni ciclo però, la dose è stata diminuita di 0.5 GBq. Inoltre, ai pazienti è stata consigliata l'assunzione di 1.5L di acqua per lo smaltimento del farmaco. Entrambi i gruppi hanno proseguito la terapia con gli agonisti di LHRH per mantenere i livelli di testosterone bassi.

Nel gruppo sperimentale, dopo 24h veniva effettuata un'indagine SPECT-TC per visualizzare la deposizione del farmaco all'interno dell'organismo. Nel caso in cui la captazione dovesse risultare molto bassa o assente, la terapia veniva sospesa, in quanto la bassa o assente captazione è un indicatore dell'efficacia terapeutica.

Il follow-up consisteva in esami ematochimici di routine e dosaggio del PSA sierico ogni 3 settimane. Ogni 12 settimane i pazienti venivano sottoposti ad imaging di controllo attraverso TC torace-addome-pelvi oppure scintigrafia con Tecnezio-99-fosfonati. A 30 giorni dalla terapia e dopo 12 settimane dall'ultima dose del trattamento è stata effettuata la valutazione della sicurezza terapeutica. Successivamente, il follow-up è proseguito con un intervallo di 12 settimane tra un controllo e quello successivo.

L'obiettivo primario di questo studio era registrare un abbassamento di almeno il 50% del valore del PSA iniziale. A questo si sono aggiunti svariati altri obiettivi: un aumento della overall survival e della progression-free survival, una risposta obiettivabile attraverso i criteri RECIST all'imaging, una riduzione e un buon controllo del dolore, un aumento della qualità di vita del paziente e una riduzione degli eventi avversi.

Questi obiettivi sono stati tutti raggiunti dalla terapia con Lutezio-177-PSMA-617. In particolare:

- Il valore di PSA si è ridotto di almeno il 50% rispetto al valore iniziale nel 66% dei casi trattati con Lutezio-177-PSMA-617, rispetto al 37% dei pazienti trattati con Cabazitaxel.
- PFS a 12 mesi: nel braccio sperimentale si è notata una sopravvivenza libera da progressione nel 19% dei pazienti, a confronto del 3% dei pazienti del braccio di controllo.
- All'imaging si visualizzava una risposta secondo i criteri RECIST nel 49% dei casi trattati con terapia nucleare, rispetto al 24% dei pazienti trattati con chemioterapia.
- Il controllo del dolore è stato possibile nel 60% dei casi trattati con Lutezio-177-PSMA-617, rispetto al 43% dei pazienti trattati con Cabazitaxel.

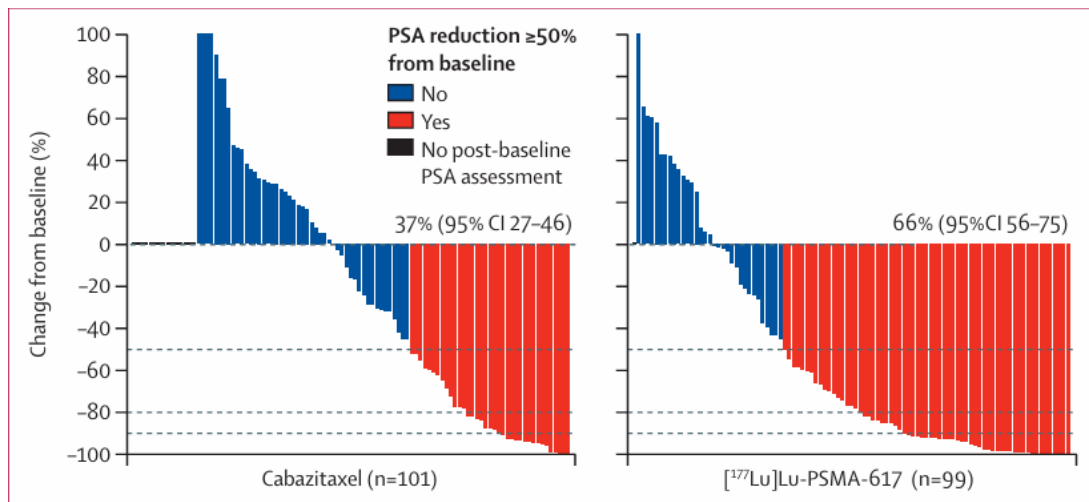


Figure 2: PSA response

PSA=prostate-specific antigen. ^{177}Lu =lutetium-177.

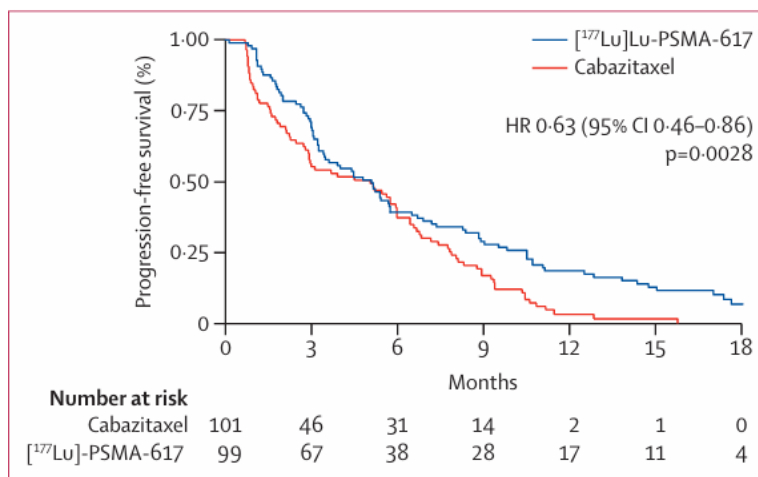


Figure 3: Radiographic or PSA progression-free survival

HR=hazard ratio. PSA=prostate-specific antigen. PSMA=prostate-specific membrane antigen. ^{177}Lu =lutetium-177.

Hofman MS, Emmett L, Sandhu S, et al. [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): a randomised, open-label, phase 2 trial. *The Lancet*. 2021;397(10276):797-804. doi:10.1016/S0140-6736(21)00237-3¹¹⁴

In un articolo pubblicato successivamente, sono stati analizzati i dati della sopravvivenza globale. In particolare, questo follow-up è durato in media 35.7 mesi e la sopravvivenza nel gruppo sperimentale è stata pari a 16.4 mesi, mentre nel braccio di controllo è stata di 19.4 mesi, risultando quindi molto simile tra i due gruppi. Inoltre, è stato quantificato il periodo di sopravvivenza libera da malattia per una media di 5.1 mesi nei pazienti trattati con Lutezio-177-PSMA-617, 5 mesi nei pazienti trattati con Cabazitaxel.¹¹⁵

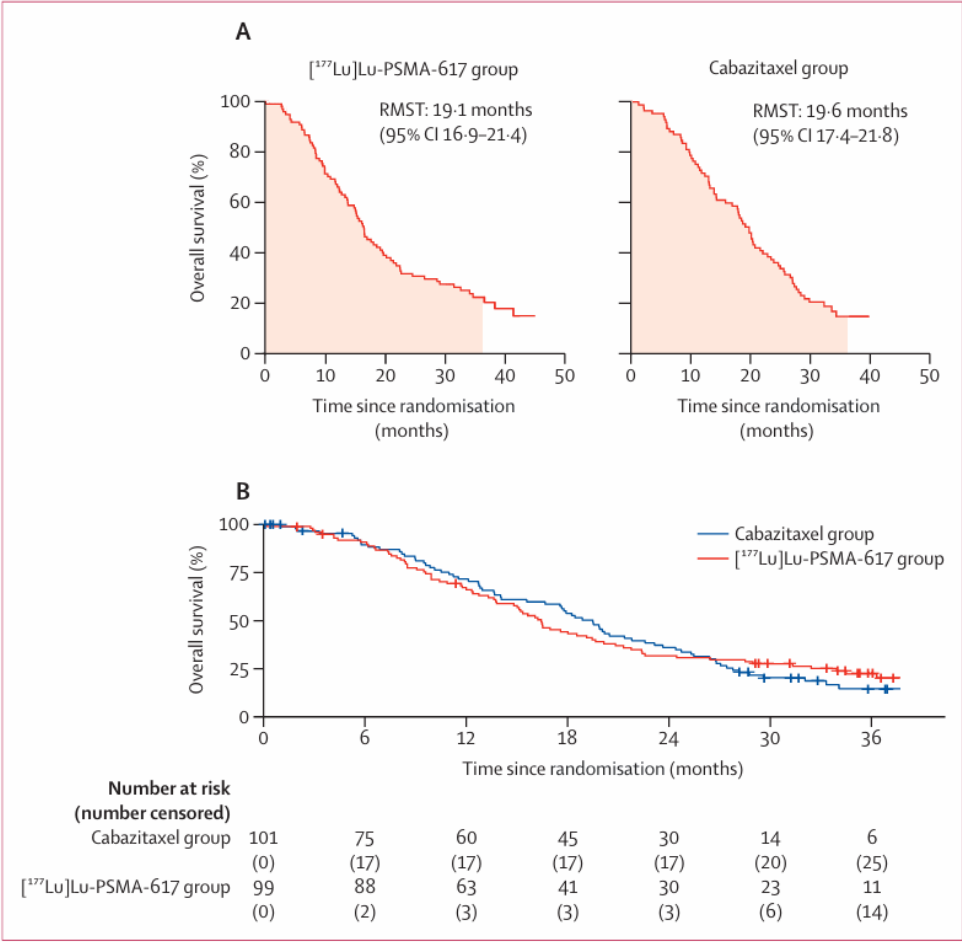


Figure 2: Overall survival
 (A) Kaplan-Meier curve with shaded area corresponding to the RMST. (B) Kaplan-Meier curve. ¹⁷⁷Lu=lutetium-177. PSMA=prostate-specific membrane antigen. RMST=restricted mean survival time.

Hofman MS, Emmett L, Sandhu S, et al. Overall survival with [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel in metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): secondary outcomes of a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2024;25(1):99-107. doi:10.1016/S1470-2045(23)00529-6¹¹⁵

Per quanto riguarda il profilo di sicurezza, i pazienti hanno portato avanti in media 5 cicli con Lutezio-177-PSMA-617, mentre i pazienti a cui è stato somministrato Cabazitaxel hanno portato a termine in media 8 cicli. Sono stati registrati eventi avversi di grado 3-4,

maggiori nel braccio di controllo (33% vs. 53%). Infine, i pazienti hanno riportato un aumento della qualità della vita e dei sintomi precedentemente provati con la chemioterapia, come fatigue, diarrea e insonnia.^{114,116}

12. STUDIO LuPSMA

Lo studio LuPSMA è uno studio prospettico di fase II, pubblicato nel 2018, che analizzava l'efficacia e la sicurezza del Lutezio-177-PSMA-617 all'interno di un gruppo di pazienti con carcinoma prostatico metastatico resistente alla castrazione e che avevano dimostrato una progressione di malattia nonostante i trattamenti standard.

Per essere selezionati i pazienti dovevano avere un performance status pari a 0-2 e un'aspettativa di vita di almeno 12 settimane, oltre ad una funzionalità epatica, renale e del midollo osseo non eccessivamente compromessa. Se avessero rispettato questi criteri di selezione iniziali, sarebbero stati sottoposti ad imaging con PET-TC con Gallio-68-PSMA per confermare la presenza di lesioni captanti PSMA, e ad imaging con Fluoro-18-FDG, per escludere coloro che avevano lesioni positive a FDG e negative a PSMA.

Il trattamento prevedeva la somministrazione di 6 GBq di Lutezio-177-PSMA-617 per 4 cicli ogni 6 settimane. La dose poteva essere aggiustata in base all'attività di malattia, al peso del paziente e alla sua funzionalità renale. Per visualizzare il livello di captazione del farmaco nelle lesioni e nei tessuti sani, sono state effettuate indagini SPECT-TC dopo 24 ore da ogni ciclo, ad eccezione del primo, dopo il quale sono state registrate le immagini a distanza di 4 ore, 24 ore e 96 ore. Successivamente, il follow-up consisteva in esami ematochimici ogni 2 e 4 settimane dopo ogni ciclo.

L'obiettivo primario di questo studio era notare un abbassamento almeno del 50% del valore di PSA iniziale. Inoltre, si aggiungevano tra gli obiettivi, una risposta radiologicamente obiettivabile di malattia ai criteri RECIST, un aumento della qualità di vita del paziente, un aumento della sopravvivenza globale e della progressione libera da malattia.

Al termine dello studio, i risultati ottenuti sono positivi:

- Si è ottenuto un abbassamento del PSA nella maggior parte dei pazienti. In particolare, nel 57% dei casi il PSA si è abbassato di più del 50%, nel 70% dei pazienti si è abbassato almeno del 30%, nel 43% dei pazienti si è abbassato dell'80% e nel 20% dei casi si è abbassato del 96% o più. In totale, un abbassamento generale del PSA è stato visualizzato nel 97% dei pazienti.
- La risposta alla terapia è stata visibile radiologicamente in modo completo (40%), parziale (37%) o come stabilità di malattia (37%), secondo i criteri RECIST.
- La media di tempo intercorso prima della progressione di malattia è stato di 7.6 mesi (9.9 mesi nei pazienti con PSA ridotto, 4.1 mesi nei pazienti in cui il PSA si era ridotto meno del 50%).
- La sopravvivenza globale media è stata di 13.5 mesi (17 mesi per coloro che hanno riscontrato riduzione significativa del PSA, 9.9 mesi per gli altri pazienti).

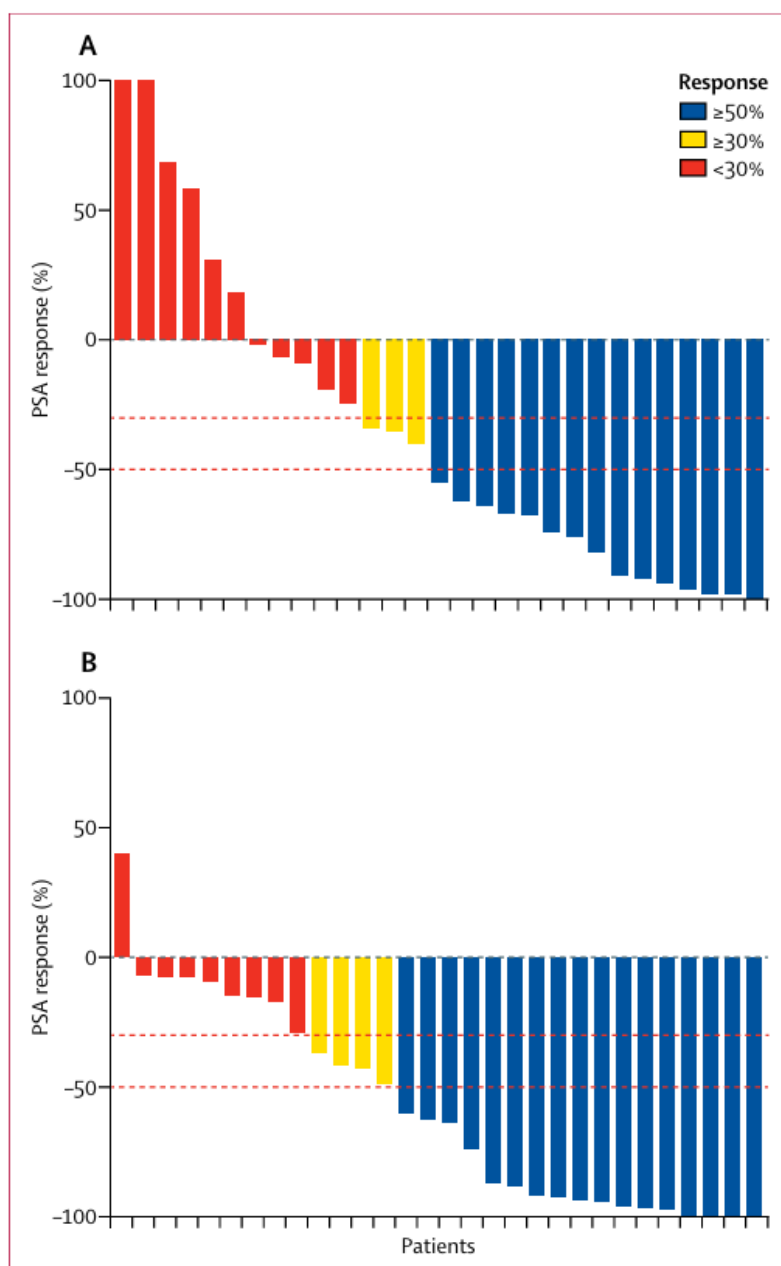


Figure 3: (A) PSA response after 12 weeks* and (B) best PSA response from baseline

Hofman MS, Violet J, Hicks RJ, et al. $[^{177}\text{Lu}]\text{-PSMA-617}$ radionuclide treatment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (LuPSMA trial): a single-centre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2018;19(6):825-833. doi:10.1016/S1470-2045(18)30198-0¹⁷

La sicurezza del farmaco è stata assicurata, somministrando una dose media di 7.5 GBq ad ogni ciclo, per un totale di 6.1 settimane medie di trattamento. Non sono stati registrati effetti collaterali durante l'iniezione del farmaco e l'effetto collaterale

maggiormente riscontrato è stata la xerostomia, sempre però di grado lieve. Altri effetti riscontrati sono stati trombocitopenia, anemia e neutropenia di grado 3-4, dovuti probabilmente anche alle condizioni del midollo osseo dopo tutte le terapie precedenti.

Nei questionari forniti ai pazienti, sono stati registrati un aumento della qualità di vita e una riduzione del dolore.¹¹⁷

13. STUDIO SIDNEY

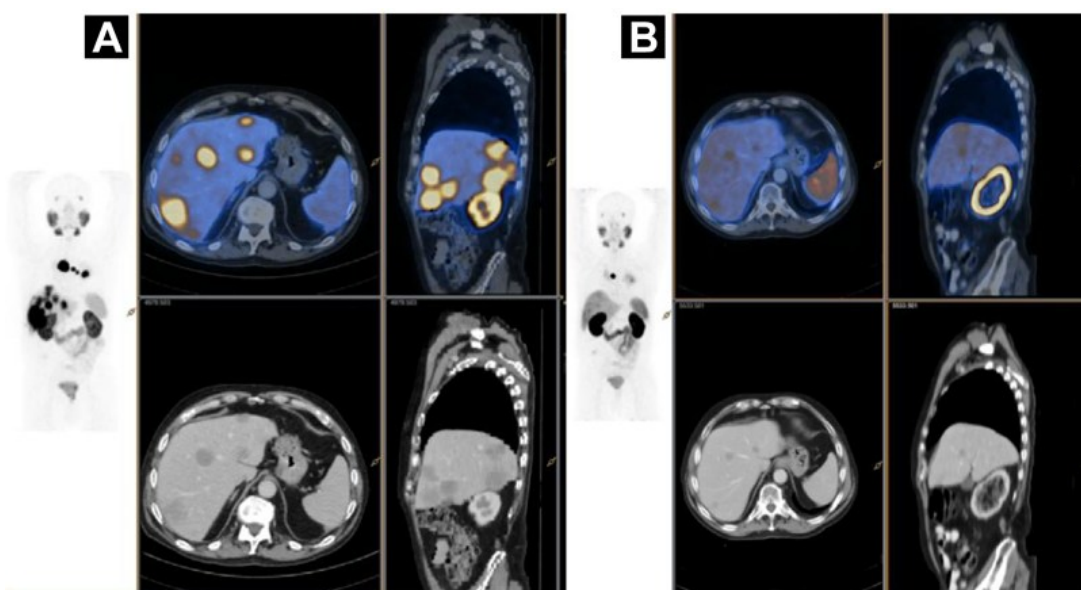
In uno studio portato avanti in una clinica di Sidney, è stata analizzata la progressione del valore del PSA in pazienti trattati con Lutezio-177-PSMA-617.

I pazienti selezionati erano pazienti con carcinoma della prostata metastatico resistente alla castrazione trattati precedentemente con Abiraterone o Enzalutamide e che avevano rifiutato o non erano eleggibili per la chemioterapia con taxani. Dovevano avere un'aspettativa di vita di più di 12 settimane, un performance status tra 0 e 2 e una funzionalità epatica, renale e del midollo osseo adeguata.

Sono state effettuate successivamente indagini di imaging con PET-TC con Gallio-68-PSMA e Fluoro-18-FDG per selezionare i pazienti positivi a PET con PSMA e negativi a FDG.

A questo punto, sono stati somministrati in media 7 GBq di Lutezio-177-PSMA-617 ogni 6 settimane per 4 cicli totali. La valutazione della risposta è stata valutata tramite i criteri RECIST alla TC e alla scintigrafia ossea.

Si è osservata una riduzione in media del 50% del valore di PSA nel 71% dei pazienti. A ciò si aggiunge una risposta completa radiologicamente obiettivabile ai criteri RECIST in 7 pazienti, una risposta parziale in 4 pazienti e una stabilità di malattia in 2 casi. La sopravvivenza globale in media è stata di 56 settimane per i pazienti con risposta di malattia.



Emmett L, Crumbaker M, Ho B, et al. Results of a Prospective Phase 2 Pilot Trial of ^{177}Lu -PSMA-617 Therapy for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Including Imaging Predictors of Treatment Response and Patterns of Progression. *Clin Genitourin Cancer*. 2019;17(1):15-22. doi:10.1016/j.clgc.2018.09.014¹¹⁸

Al termine di questo studio è stato possibile appurare come sia SUVmax che SUVmean nella PET-TC con PSMA fossero due fattori predittivi della risposta del PSA nei pazienti positivi al PSMA trattati con Lutezio-177-PSMA-617.¹¹⁸

14. STUDIO PSMAfore

Nel 2024 è stato pubblicato questo studio. Si tratta di un trial di fase III, randomizzato, che mette a confronto la terapia con Lutezio-177-PSMA-617 e un ARPI diverso da quello precedentemente somministrato in pazienti con carcinoma prostatico metastatico resistente alla castrazione che hanno mostrato progressione di malattia dopo una terapia con ARPI e a cui non è mai stato somministrato un chemioterapico taxano.

I pazienti selezionati non dovevano avere intrapreso precedentemente percorsi terapeutici con chemioterapia, immunoterapia o radioterapia. Non dovevano inoltre avere mutazioni per le quali si riconoscono terapie utili (per esempio inibitori di PARP per pazienti con mutazioni BRCA). Infine, dovevano avere un performance status pari a 0-1 e una funzionalità degli organi nella norma. Se i pazienti avessero rispettato questi criteri, sarebbero stati poi sottoposti ad imaging PET-TC con Gallio-68-PSMA. Per essere

selezionati dovevano avere almeno una lesione metastatica captante e nessuna lesione non captante.

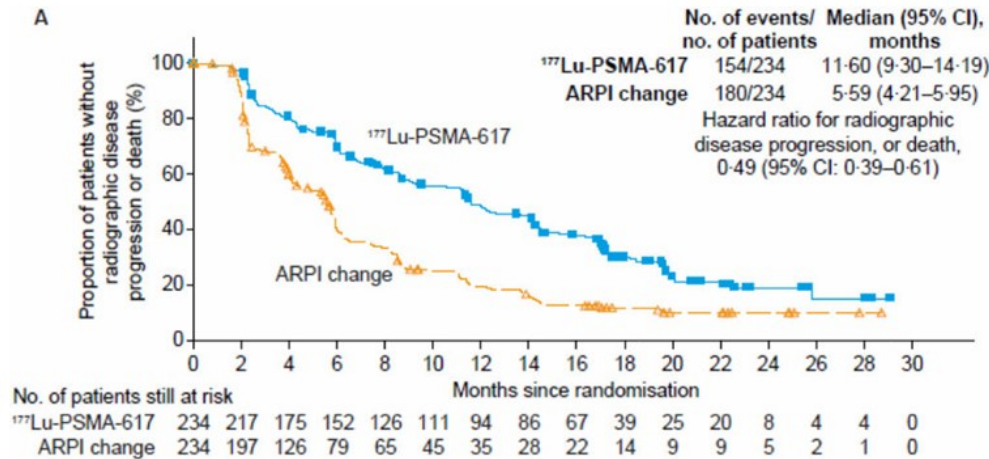
A questo punto, i pazienti selezionati sono stati divisi in due gruppi in rapporto 1:1. Al primo gruppo è stata somministrata la terapia con Lutezio-177-PSMA-617 con dose pari a 7.4 GBq ogni 6 settimane per 6 cicli. Al gruppo di controllo invece, è stato somministrato un farmaco ARPI tra Abiraterone ed Enzalutamide.

Il follow-up durante il trattamento prevedeva l'esecuzione di TC o RM e scintigrafia con Tecnezio-99-fosfonati ogni 8 settimane per 24 settimane inizialmente, poi ogni 12 settimane, fino a quando non si fosse manifestata una progressione di malattia obiettivabile ai criteri RECIST. A questo si aggiungevano le visite e gli esami ematochimici nella prima settimana dopo la fine del trattamento, 1 mese dopo e successivamente ogni 12 settimane.

L'obiettivo primario di questo studio era provare un allungamento della sopravvivenza libera da malattia obiettivabile dai criteri RECIST. Secondariamente a questo, altri obiettivi erano un aumento della sopravvivenza, una riduzione del valore di PSA almeno del 50%, prolungamento del tempo prima dell'insorgenza di lesioni ossee, un aumento della qualità della vita del paziente, sicurezza e tollerabilità del farmaco.

Nel complesso si può confermare che gli obiettivi sono stati raggiunti:

- PFS: in media la durata nel braccio sperimentale è stata di 11.60 mesi, a confronto dei 5.59 mesi del braccio di controllo. Si può dire quindi che l'obiettivo primario sia stato raggiunto con successo.



Morris MJ, Castellano D, Herrmann K, et al. A randomised controlled phase 3 trial of lutetium-177-PSMA-617 in taxane-naïve patients with progressive metastatic castration-resistant prostate cancer (PSMAfore). *Lancet Lond Engl.* 2024;404(10459):1227-1239. doi:10.1016/S0140-6736(24)01653-2¹¹⁹

- OS: non è stata dimostrata una grande differenza tra le sopravvivenze dei due gruppi (24.48 mesi contro 23.13 mesi), ma durante il trattamento con Lutezio-177-PSMA-617, nessun paziente è morto per cause legate al farmaco. Al contrario, nel braccio di controllo, è stata riscontrata una morte dovuta ad un evento cerebrovascolare causato dalla terapia con ARPI.

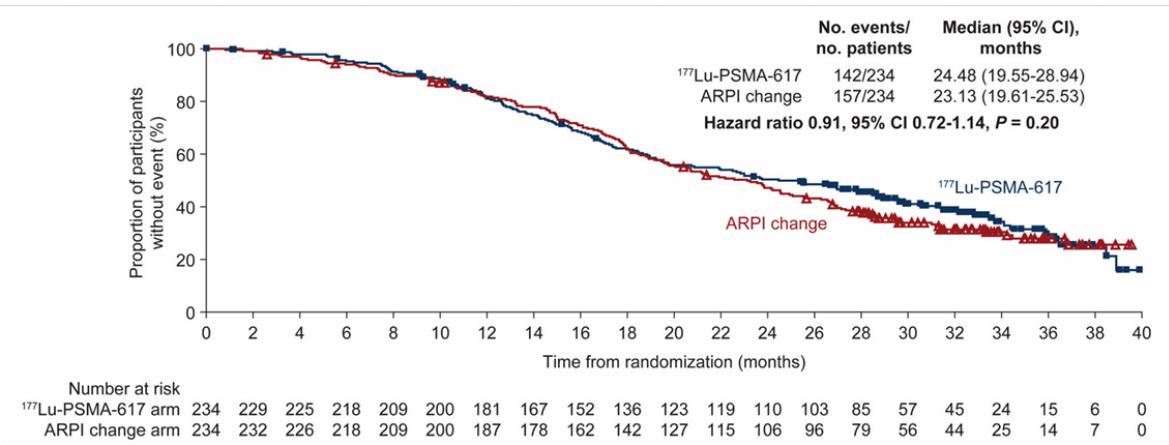


Figure 1. Intention-to-treat analysis of overall survival (key secondary efficacy endpoint).
Fizazi K, Chi KN, Shore ND, et al. Final overall survival and safety analyses of the phase III PSMAfore trial of [177Lu]Lu-PSMA-617 versus change of androgen receptor pathway inhibitor in taxane-naïve patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2025;36(11):1319-1330. doi:10.1016/j.annonc.2025.07.003¹²⁰

- Il 60.3% dei pazienti è passato dalla terapia con ARPI alla terapia con Lutezio-177-PSMA-617 per progressione di malattia.
- Si è riscontrato un abbassamento dei valori del PSA nel 51% dei casi nel braccio sperimentale, rispetto al 17% del gruppo di controllo.

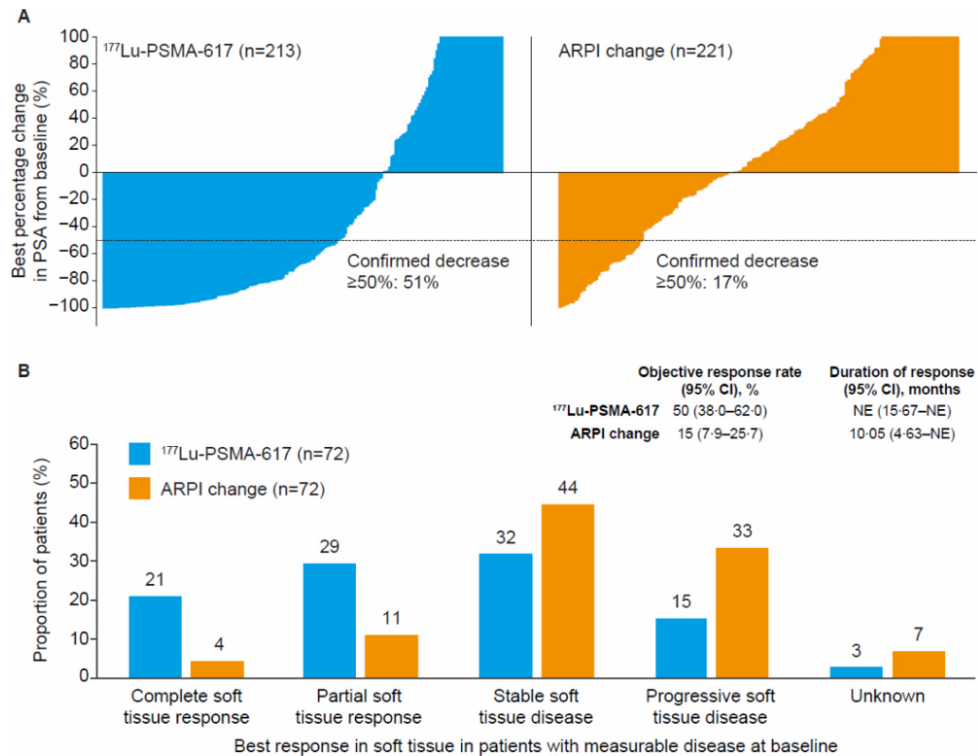


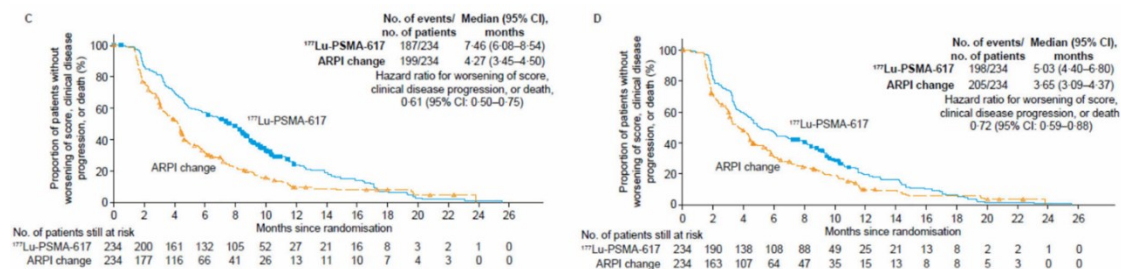
Figure 3: Prostate-specific antigen responses (secondary efficacy endpoint) and soft tissue responses* (exploratory efficacy endpoint)

Morris MJ, Castellano D, Herrmann K, et al. A randomised controlled phase 3 trial of lutetium-177-PSMA-617 in taxane-naïve patients with progressive metastatic castration-resistant prostate cancer (PSMAfore). *Lancet Lond Engl.* 2024;404(10459):1227-1239. doi:10.1016/S0140-6736(24)01653-2¹¹⁹

Per quanto riguarda il profilo di sicurezza del farmaco, la dose cumulativa della terapia con Lutezio-177-PSMA-617 è stata di 42.39 GBq (36.47 GBq nei pazienti crossed-over), con un'esposizione media di 8.41 mesi, a confronto dei 6.54 mesi della terapia con ARPI.

Gli eventi avversi più frequentemente riscontrati sono stati xerostomia, astenia e nausea, di grado 1-2 nel braccio sperimentale, mentre gli eventi avversi di grado 3-4 erano maggiormente frequenti nel braccio di controllo. Inoltre, il riscontro di eventi che hanno causato un cambiamento della dose del farmaco, è stato più frequente nel gruppo trattato con ARPI.

Nell'analisi della qualità di vita, i pazienti hanno iniziato ad avvertire un peggioramento dopo 7.56 mesi nel gruppo trattato con la terapia nucleare, mentre nel gruppo di controllo sono stati riscontrati peggioramenti dopo soli 4.27 mesi. Lo stesso vale per il peggioramento del controllo del dolore: nel gruppo sperimentale è stato notato dopo 5.03 mesi, mentre nel gruppo trattato con ARPI dopo 4.27 mesi. Infine, sono stati riscontrati eventi scheletrici sintomatici nel 13% dei pazienti sottoposti a terapia con Lutezio-177-PSMA-617, a confronto del 29% dei casi del gruppo di controllo.



Morris MJ, Castellano D, Herrmann K, et al. A randomised controlled phase 3 trial of lutetium-177-PSMA-617 in taxane-naïve patients with progressive metastatic castration-resistant prostate cancer (PSMAfore). *Lancet Lond Engl.* 2024;404(10459):1227-1239. doi:10.1016/S0140-6736(24)01653-2¹¹⁹

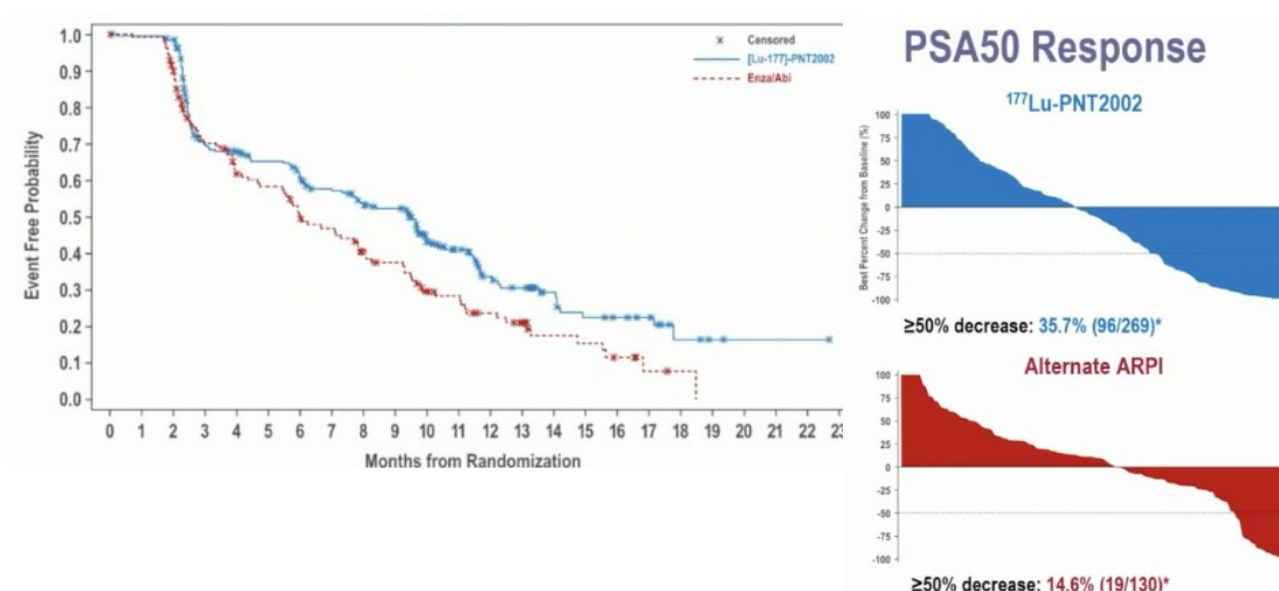
Sulla base dei dati riportati, si può quindi affermare che la terapia con Lutezio-177-PSMA-617 è migliore rispetto alla terapia con ARPI nei pazienti che desiderano rimandare la terapia chemioterapica, la quale sarebbe la migliore scelta nel caso di progressione di malattia dopo un trattamento iniziale con ARPI, ma molti pazienti preferiscono rimandarla a causa dei possibili effetti collaterali che impattano in maniera importante sulla qualità di vita.^{119–122}

15. STUDIO SPLASH

Questo trial clinico di fase III randomizzato studia la sicurezza e l'efficacia della terapia con Lutezio-177-PSMA-617 nei pazienti con mCRPC dopo un ciclo di terapia ormonale, con lesioni positive alla PET-TC con PSMA.

La dose somministrata è pari a 6.8 GBq di media ogni 8 settimane per 4 cicli totali, mentre al braccio di controllo è stata somministrata terapia con ARPI (Enzalutamide o Abiraterone).

Nel 2024, al congresso ESMO sono stati presentati i risultati finali. La progressione libera da malattia è stata in media di 9.5 mesi nel gruppo sperimentale, a confronto dei 6 mesi del gruppo di controllo. Si è osservata una risposta completa ai criteri RECIST nel 9.3% dei pazienti trattati con Lutezio-177-PSMA-617, mentre non è stata visualizzata alcuna risposta nel gruppo di controllo. La riduzione di più del 50% del valore di PSA si è vista nel 36% dei casi per il gruppo sperimentale e nel 15% dei pazienti del braccio di controllo. La sopravvivenza globale, infine, non si è potuta dimostrare in quanto un grosso numero di pazienti è passato dal braccio di controllo a quello sperimentale.



ESMO 2024: Efficacy of ¹⁷⁷Lu-PNT2002 in PSMA-Positive mCRPC Following Progression on an Androgen-Receptor Pathway Inhibitor (SPLASH). Accessed June 2, 2026.¹²³

Questo studio ha dimostrato una superiorità della terapia nucleare rispetto alla terapia di deprivazione androgenica. Inoltre, a dosi leggermente più basse e con un numero

minore di cicli di terapia rispetto agli altri studi, si è dimostrato un mantenimento dell'efficacia della terapia e del profilo di sicurezza.^{123,124}

16. STUDIO ENZA_p

Il protocollo di questo studio indica uno studio di fase II, randomizzato, che confronta il trattamento con sola Enzalutamide e il trattamento con Enzalutamide e Lutezio-177-PSMA-617.

I pazienti dovevano presentare un carcinoma metastatico resistente alla castrazione, con evidenza di progressione. Non dovevano aver intrapreso cicli precedenti con antiandrogeni o chemioterapici e dovevano avere almeno 2 caratteristiche ad alto rischio di fallimento per la terapia con Enzalutamide. Inoltre, dovevano mostrare una malattia captante alla PET-TC con Ga-68-PSMA.

I pazienti selezionati sono stati suddivisi in due gruppi in rapporto 1:1. Il primo gruppo avrebbe ricevuto 7.5 GBq di Lutezio-177-PSMA-617 endovena una volta nella seconda settimana e una seconda volta nell'ottava settimana dopo aver iniziato l'Enzalutamide (160 mg/die). Durante la dodicesima settimana, i pazienti venivano sottoposti a PET-TC-PSMA, se la malattia fosse risultata ancora avida al PSMA, avrebbero potuto essere aggiunti altri due cicli di Lutezio-177-PSMA-617. Al secondo gruppo è stata somministrata solo Enzalutamide.¹²⁵

Ogni 4 settimane i pazienti venivano sottoposti ad analisi ematochimiche e a dosaggio del PSA. Ogni 12 settimane venivano effettuati gli esami di imaging.

L'obiettivo primario dello studio consisteva in dimostrare un aumento della sopravvivenza libera da malattia. Obiettivi secondari erano la sopravvivenza libera da malattia radiograficamente visibile, controllo del dolore, riduzione del PSA e un aumento della sopravvivenza globale e della qualità di vita, oltre a tossicità ridotte.

Al termine dello studio, i risultati sono stati raggiunti:

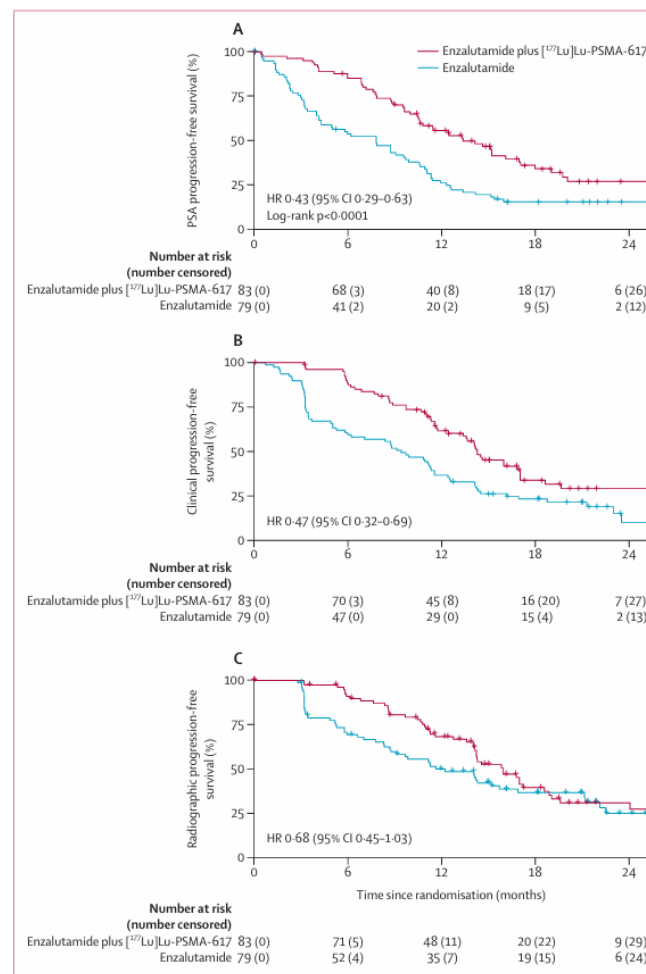


Figure 2: PSA progression-free survival, clinical progression-free survival, and radiographic progression-free survival

Emmett L, Subramaniam S, Crumbaker M, et al. ^{177}Lu -PSMA-617 plus enzalutamide in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (ENZA-p): an open-label, multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2024;25(5):563-571. doi:10.1016/S1470-2045(24)00135-9¹²⁶

- Sopravvivenza libera da rialzo di PSA: in media era di 13 mesi nel gruppo sperimentale, di 7.8 mesi nel braccio di controllo.
- Sopravvivenza libera da progressione clinica di malattia: 14 mesi in media per il gruppo trattato con terapia nucleare, 9.4 mesi per il gruppo con Enzalutamide.
- Sopravvivenza libera da malattia radiograficamente visibile: 16 mesi per il primo gruppo, 12 mesi per il secondo gruppo.

- Riduzione almeno del 50% del valore di PSA: nel gruppo trattato con Lutezio-177-PSMA-617 la riduzione è stata registrata nel 93% dei casi, nel gruppo trattato con Enzalutamide invece, è stata registrata nel 68% dei pazienti. Inoltre, c'è stata una riduzione di più del 90% del valore iniziale di PSA nel 78% dei pazienti nel primo gruppo, solo del 37% dei casi del gruppo di controllo.

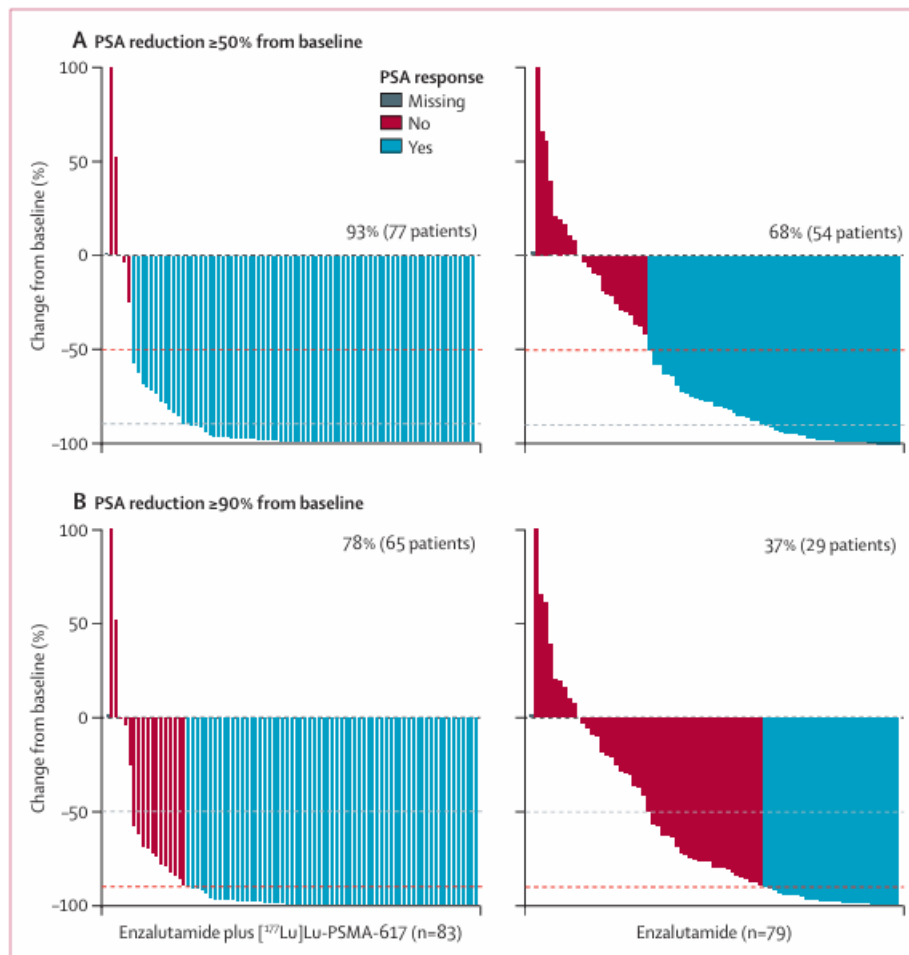


Figure 3: PSA response

Emmett L, Subramaniam S, Crumbaker M, et al. [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 plus enzalutamide in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (ENZA-p): an open-label, multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2024;25(5):563-571. doi:10.1016/S1470-2045(24)00135-9¹²⁶

- Miglior controllo del dolore: nel gruppo sperimentale è stato riscontrato nel 61% dei pazienti, nel braccio di controllo è stato registrato nel 27% dei casi.
- Overall survival: simile tra i due gruppi, con 15 mesi registrati per il gruppo sperimentale, contro 11 mesi del braccio di controllo.

Per quanto riguarda il profilo di sicurezza, gli effetti collaterali registrati sono sempre gli stessi degli studi precedenti, con una percentuale simile di eventi avversi di grado 3-5 in entrambi i gruppi.

17. STUDIO UpFrontPSMA

Nel 2024 sono stati pubblicati i risultati di uno studio australiano che analizzava i risultati della terapia con Lutezio-177-PSMA-617 associato a Docetaxel nei pazienti con carcinoma prostatico metastatico ancora in fase ormono-sensibile.

Si tratta di uno studio randomizzato di fase II, che reclutava pazienti con mHSPC positivi alla PET-TC con PSMA e negativi alla PET-TC con FDG, con un performance status tra 0 e 2 e che sono stati precedentemente sottoposti a massimo 4 settimane di terapia di deprivazione ormonale.

I pazienti selezionati sono stati suddivisi in due gruppi in rapporto 1:1, entrambi i gruppi hanno continuato la terapia con ADT per mantenere livelli di testosterone bassi. I pazienti nel gruppo sperimentale hanno ricevuto 7.5 GBq di Lutezio-177-PSMA-617 ogni 6 settimane, seguiti dopo 6 settimane da 6 cicli con 75 mg/m² di Docetaxel ogni 3 settimane. Il gruppo di controllo invece, ha ricevuto solamente Docetaxel.

Il follow-up comprendeva esami ematici di routine, dosaggio di PSA e controllo degli effetti collaterali ogni 3 settimane durante il trattamento, dopo 21 giorni dalla fine del trattamento, successivamente proseguivano per 12 mesi ogni 6 settimane e infine, ogni 12 settimane fino alla progressione di malattia. Le indagini con imaging sono state effettuate ogni 12 settimane fino alla progressione di malattia. Sono stati raccolti i questionari relativi al dolore e alla qualità di vita.¹²⁷

L'obiettivo primario di questo studio era dimostrare l'assenza di PSA dosabile (sotto a 0.2 ng/ml) 48 settimane dopo l'inizio del trattamento. Gli obiettivi secondari comprendevano l'allungamento del tempo prima dell'insorgenza della fase di resistenza alla castrazione, la sopravvivenza libera da progressione di PSA e malattia radiograficamente visibile, un aumento della sopravvivenza globale e della qualità di vita, oltre ad una bassa percentuale di eventi avversi.

Al termine dello studio si è registrata una percentuale pari al 41% dei pazienti del primo gruppo in cui i livelli di PSA non erano rilevabili, mentre nel gruppo di controllo questa percentuale era del 16%, quindi l'obiettivo primario è stato raggiunto.

La sopravvivenza media libera da progressione di PSA era di 31 mesi nel gruppo sperimentale, a confronto di 20 mesi del braccio di controllo. Il tempo medio necessario per lo sviluppo di resistenza alla castrazione era di 20 mesi nella terapia nucleare, 16 mesi nella terapia con Docetaxel.

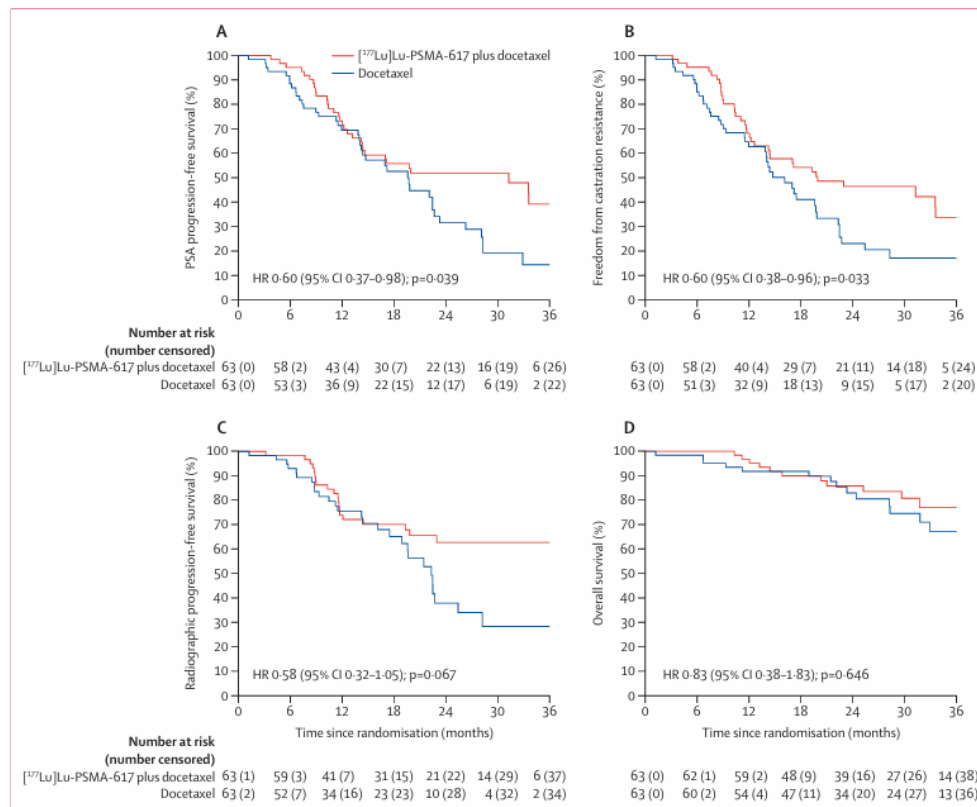


Figure 2: PSA progression-free survival (A), freedom from castration resistance (B), radiographic progression-free survival (C), and overall survival (D)

Azad AA, Bressel M, Tan H, et al. Sequential [177Lu]Lu-PSMA-617 and docetaxel versus docetaxel in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer (UpFrontPSMA): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2024;25(10):1267-1276. doi:10.1016/S1470-2045(24)00440-6¹²⁸

Gli eventi avversi registrati erano simili tra i due gruppi. Si può quindi dire che, a parità di profilo di sicurezza delle due terapie, la terapia con Lutezio-177-PSMA-617 ha dimostrato avere un effetto maggiore anche nel carcinoma prostatico in fase sensibile alla castrazione.¹²⁸

18. STUDIO BULLSEYE

Dopo i trattamenti chirurgici o radioterapici, spesso i pazienti manifestano una ripresa di malattia. Lo studio BULLSEYE, i cui ultimi risultati sono stati pubblicati ad aprile 2026, studia la possibilità di terapia con Lutezio-177-PSMA-617 nei pazienti con tumore prostatico oligometastatico ancora in fase sensibile alla deprivazione androgenica che sono stati sottoposti a chirurgia o radioterapia, per ritardare il più possibile la terapia con ADT, la quale risulta avere una serie di effetti collaterali importanti.

Si tratta di uno studio di fase II randomizzato, che raccoglie i pazienti che hanno riscontrato una recidiva biochimica, con performance status pari a 0-2, un tempo di raddoppiamento di PSA di meno di 6 mesi e una concentrazione di PSA superiore a 0.1 µg/l. Questi pazienti non dovevano avere assunto precedentemente una terapia ADT e dovevano avere una malattia ancora in fase sensibile alla castrazione androgenica. Sono stati successivamente sottoposti ad imaging con PET-TC con PSMA, alla quale dovevano essere riscontrate massimo 5 metastasi captanti.

A questo punto, i pazienti sono stati divisi in due gruppi in rapporto 1:1, di cui ad un gruppo sarebbe stata somministrata la terapia con Lutezio-177-PSMA-617 alla dose di 7.4 GBq per due cicli a 6 settimane di distanza, il secondo gruppo invece sarebbe stato monitorato strettamente per ritardare l'inizio della terapia ormonale.

Ogni 3-6 settimane venivano controllati gli esami ematici, il dosaggio del PSA, oltre ad eventuali effetti collaterali. A ciò, si aggiungevano le indagini di imaging.¹²⁹

L'obiettivo principale di questo studio consisteva nel prolungare il tempo prima della progressione della malattia.

Al termine dello studio, il 48% dei pazienti sottoposti alla terapia nucleare sono rimasti liberi dalla progressione di malattia nei 27 mesi di follow-up, a confronto del 3% del braccio di controllo. Inoltre, il tempo medio di sopravvivenza libera da malattia è stato pari a 25 mesi per il gruppo sperimentale, 5 mesi nel braccio di controllo.

Il tempo intercorso prima della necessità di passaggio ad un'altra terapia sistemica è stato di 26 mesi per il gruppo con Lutezio-177-PSMA-617, 6 mesi per il gruppo di controllo.

Si è riscontrata una sopravvivenza libera da progressione di PSA pari a 17 mesi per il gruppo sperimentale, 3 mesi nel braccio di controllo. In generale, nel braccio trattato con terapia nucleare, è stato visualizzato un declino di più del 50% del PSA nell'83% dei casi e un declino di più del 90% del PSA nel 52% dei casi. Nel braccio di controllo invece, nessun paziente ha dimostrato un crollo del PSA almeno del 50%.

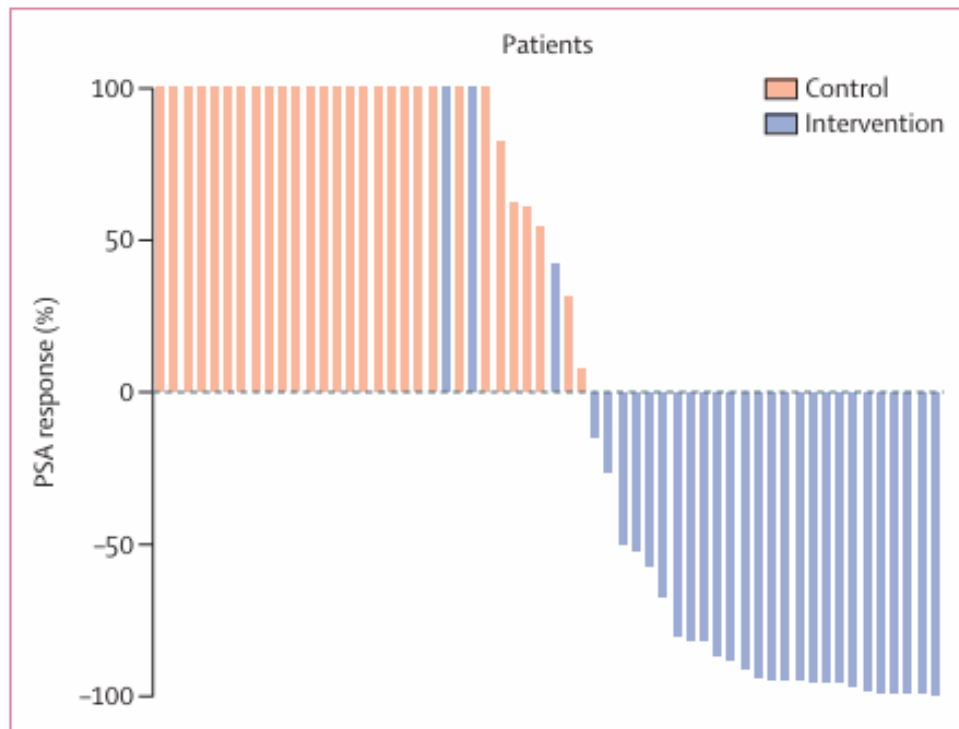


Figure 3: Best prostate-specific antigen change (%) from baseline per patient

Privé BM, Noordzij W, Muselaers CHJ, et al. [177Lu]-PSMA-617-PSMA-617 in oligometastatic hormone sensitive prostate cancer (BULLSEYE): an open-label, randomised, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2026;27(4):461-469. doi:10.1016/S1470-2045(25)00762-4¹³⁰

Un altro dato importante è il tempo intercorso prima della progressione di malattia da sensibile al trattamento ormonale alla fase resistente alla castrazione: nel gruppo sperimentale questo passaggio è stato riscontrato nel 14% dei pazienti ed è avvenuto in media in 29 mesi, nel braccio di controllo è avvenuto nel 17% dei casi in circa 21 mesi.

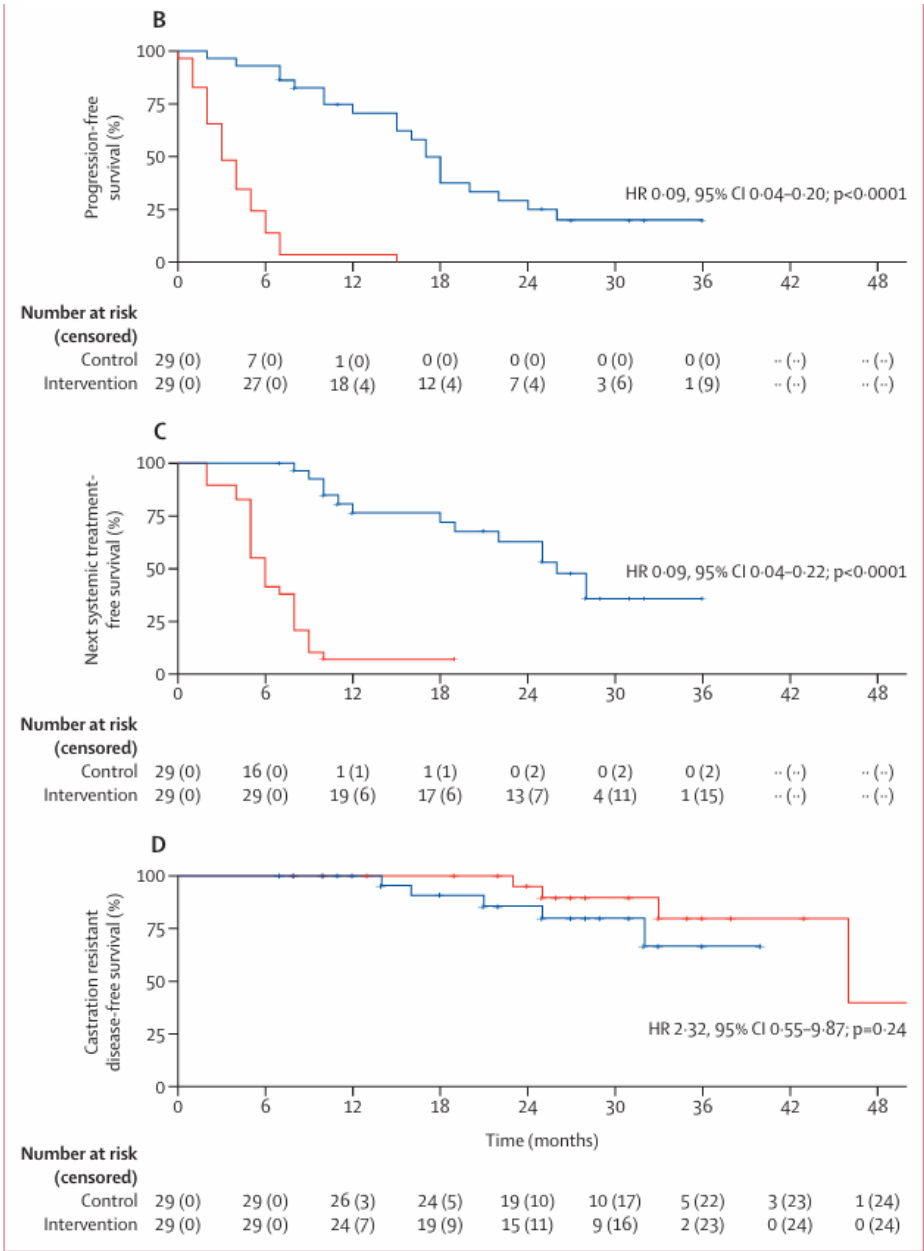


Figure 2: Kaplan-Meier plots showing progression-free survival in (per-protocol population; A), prostate-specific antigen progression-free survival (B), time until next systemic therapy (C), and development of castration-resistant disease (D)

Privé BM, Noordzij W, Muselaers CHJ, et al. [177Lu]-PSMA-617-PSMA-617 in oligometastatic hormone sensitive prostate cancer (BULLSEYE): an open-label, randomised, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2026;27(4):461-469. doi:10.1016/S1470-2045(25)00762-4¹³⁰

Per quanto riguarda il profilo di sicurezza, gli effetti collaterali riscontrati sono simili a quelli degli studi precedenti e sempre di grado moderato. La qualità di vita è stata mantenuta, secondo i questionari proposti ai pazienti.

Si può quindi concludere che la terapia con Lutezio-177-PSMA-617 può essere considerata un'ottima soluzione terapeutica per ritardare il ricorso alla terapia ormonale e quindi evitare tutti gli effetti collaterali associati ad essa.¹³⁰

19. STUDIO PSMAAddition

Questo è lo studio di fase III, randomizzato, più recente in materia, di cui ancora non sono stati pubblicati i dati finali, e va a studiare la possibilità di utilizzare la terapia con Lutezio-177-PSMA-617 nei pazienti con carcinoma prostatico metastatico in fase ancora sensibile agli ormoni, non precedentemente trattati con altre terapie e positivi alla PET-TC con PSMA.

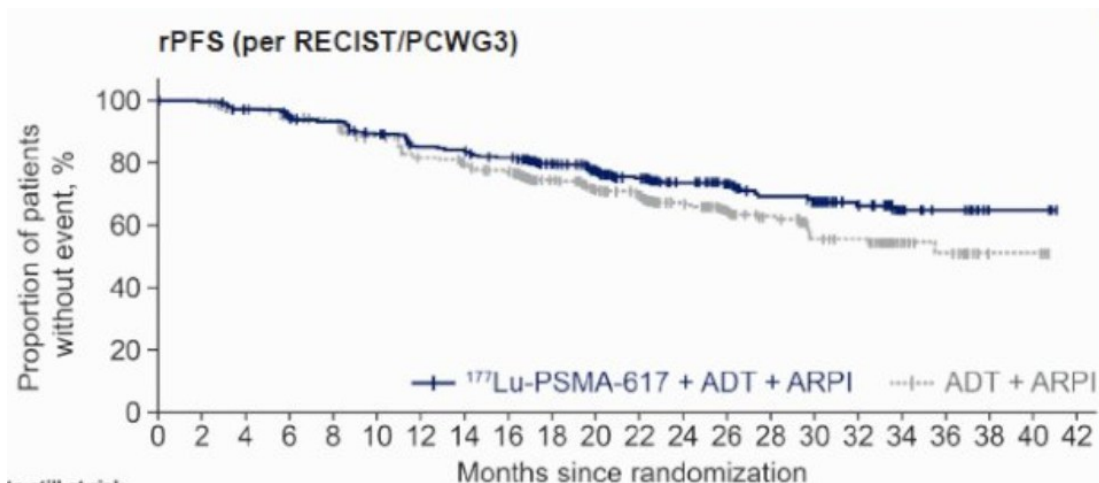
Per essere selezionati, i pazienti dovevano avere un performance status di 0-2, un'aspettativa di vita superiore a 9 mesi e una funzionalità adeguata epatica, renale e del midollo osseo. Inoltre, dovevano presentare una malattia in fase metastatica positiva a PET con PSMA, senza aver ricevuto precedentemente altre terapie.

I pazienti sono stati divisi in due gruppi in rapporto 1:1. Un gruppo riceverà la terapia con Lutezio-177-PSMA-617, ad una dose pari a 7.4 GBq una volta ogni 6 settimane per 6 cicli, abbinata ad una terapia Standard of Care (SoC), l'altro gruppo invece riceverà solamente lo SoC (ARPI + ADT).¹³¹

L'obiettivo dello studio è dimostrare un aumento della progressione libera da malattia, oltre ad un aumento della sopravvivenza globale.

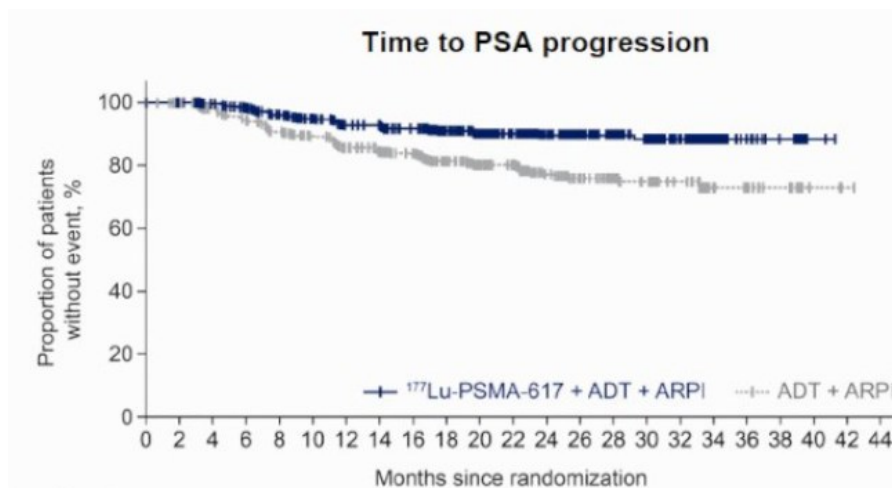
A maggio 2026 sono stati presentati durante l'American Urological Association Annual Meeting 2026 aggiornamenti sui risultati ottenuti fino a questo momento.

L'obiettivo primario è stato raggiunto, con un miglioramento della sopravvivenza libera da malattia nel braccio sperimentale.



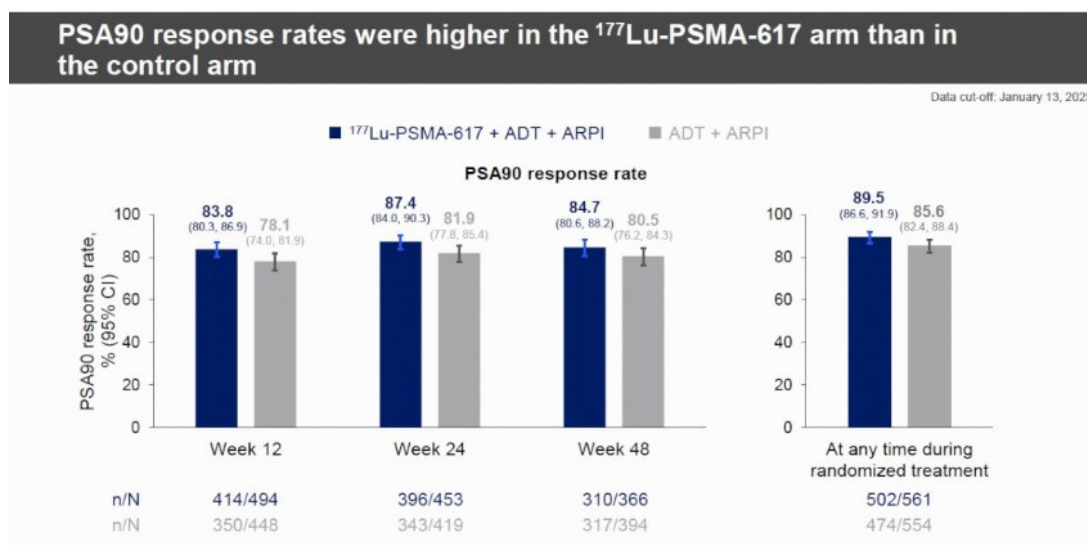
AUA 2026: Prostate-specific Antigen Endpoints in the Phase 3 PSMAAddition Study of [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 (^{177}Lu -PSMA-617) combined with ADT and ARPI in Patients with PSMA-positive (PSMA+) Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer (mHSPC). Accessed May 29, 2026.¹³²

I nuovi risultati dimostrano una riduzione più significativa nell'abbassamento del valore di PSA nel gruppo trattato con la terapia nucleare rispetto al braccio di controllo. In particolare, il rischio di progressione del PSA era più basso del 58%.



AUA 2026: Prostate-specific Antigen Endpoints in the Phase 3 PSMAAddition Study of [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 (^{177}Lu -PSMA-617) combined with ADT and ARPI in Patients with PSMA-positive (PSMA+) Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer (mHSPC). Accessed May 29, 2026.¹³²

Inoltre, nonostante si osservi un abbassamento del PSA in entrambi i gruppi, nel gruppo trattato con Lutezio-177-PSMA-617 il valore di PSA si è abbassato maggiormente.



AUA 2026: Prostate-specific Antigen Endpoints in the Phase 3 PSMAAddition Study of [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 (^{177}Lu -PSMA-617) combined with ADT and ARPI in Patients with PSMA-positive (PSMA+) Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer (mHSPC). Accessed May 29, 2026.¹³²

Per quanto riguarda il profilo di sicurezza, sono stati confermati i dati dei precedenti studi.¹³²

20. STUDIO PSMA-delay castration

PSMA-DC è un trial di fase III che sta attualmente ancora reclutando i pazienti. Si propone di studiare l'efficacia della terapia con Lutezio-177-PSMA-617 nel ritardare la terapia con ADT nei pazienti con carcinoma oligometastatico in fase di sensibilità ormonale, a confronto della sola osservazione dopo radioterapia.

Per rientrare all'interno del trial, i pazienti dovevano presentare recidiva biochimica dopo trattamento definitivo e avere massimo 5 metastasi, tutte captanti alla PET-TC con PSMA. Inoltre, non dovevano avere assunto terapia androgeno-deprivante o altre terapie sistemiche.

I pazienti che rispettano questi criteri saranno suddivisi in due gruppi in rapporto 2:1. Il primo gruppo riceverà una dose di 7.4 GBq di Lutezio-177-PSMA-617 endovena ogni 6 settimane per 4 cicli totali, il secondo gruppo verrà tenuto sotto stretta osservazione. Verranno effettuati controlli ogni 32 settimane circa.

L'obiettivo principale è dimostrare un allungamento del tempo prima della progressione di malattia e ritardare il più possibile la terapia di deprivazione androgenica. Gli obiettivi secondari ricalcano gli studi precedenti: riduzione del PSA, aumento del tempo prima della progressione del PSA, della progressione radiografica e sintomatica, un aumento della sopravvivenza globale e un profilo di sicurezza sostenibile.

I risultati sono previsti per il 2031.¹³³

21. PROSPETTIVE FUTURE: TERAPIA CON 225-ATTINIO-PSMA-617

Nel 2023 è stato pubblicato il primo studio sull'utilizzo della terapia con Attinio-225-PSMA-617 nel carcinoma prostatico metastatico ancora in fase sensibile alla deprivazione ormonale, con l'obiettivo di evitare gli effetti collaterali della terapia con ADT classicamente proposta.

In questo studio sono stati selezionati i pazienti con mHSPC che avevano rifiutato il trattamento sistemico e con un performance status di 0-2. Dopo essere stati sottoposti ad imaging PET-TC con PSMA, hanno ricevuto una dose di 8 MBq ogni 8 settimane. Dopo ogni dose veniva effettuata un'indagine PET-TC con PSMA per valutare la risposta della malattia ed eventualmente abbassare la dose somministrata.

Tra i risultati principali è stato registrato un abbassamento di più del 50% del valore di PSA nell'86% dei pazienti e in 4 pazienti il PSA è risultato indosabile.

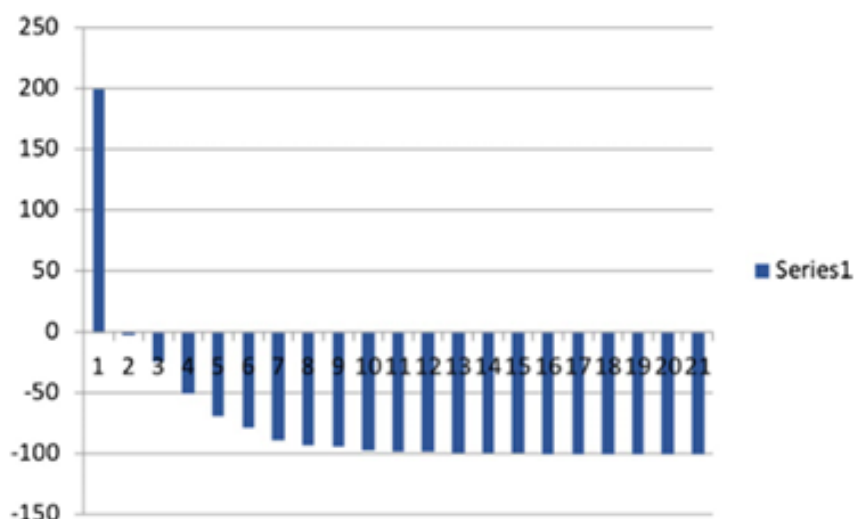
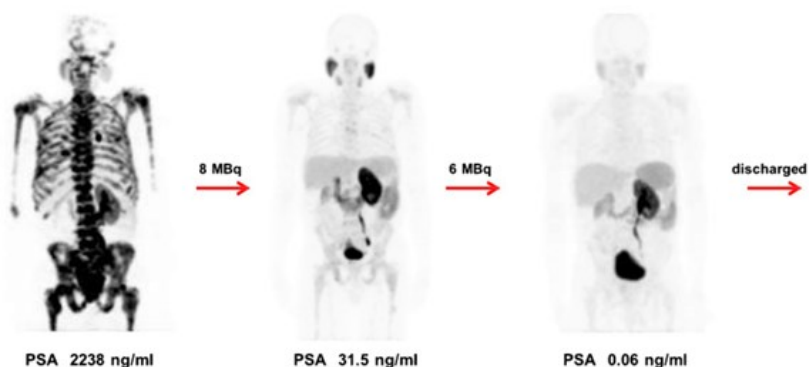


Fig. 1 Waterfall plot demonstrating percentage change in PSA levels after treatment with ^{225}Ac -PSMA-617 in studied patients (x-axis= number of patients, y-axis= percentage change)

Sathekge M, Bruchertseifer F, Vorster M, et al. ^{225}Ac -PSMA-617 radioligand therapy of de novo metastatic hormone-sensitive prostate carcinoma (mHSPC): preliminary clinical findings. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2023;50(7):2210-2218. doi:10.1007/s00259-023-06165-9¹³⁴

La sopravvivenza media è stata di 31 mesi e gli effetti collaterali registrati sono stati la xerostomia nel 94% dei casi di grado 1-2 e una moderata tossicità midollare.

Fig. 2 A good responder treatment-naïve patient who presented with ^{68}Ga -PSMA-11 (SUV max =22.57) avid extensive bone metastasis at primary diagnosis was discharged after two cycles of ^{225}Ac -PSMA-617 with de-escalating activities of 8/6 MBq. His follow-up ^{68}Ga -PSMA-11 PET/CT scan was negative PFS and his OS was 22 months



Sathekge M, Bruchertseifer F, Vorster M, et al. ^{225}Ac -PSMA-617 radioligand therapy of de novo metastatic hormone-sensitive prostate carcinoma (mHSPC): preliminary clinical findings. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2023;50(7):2210-2218. doi:10.1007/s00259-023-06165-9¹³⁴

Prima di questo studio, sono stati portati avanti vari trial su pazienti diversi con obiettivi diversi.

Nel 2016, uno studio tedesco ha sottoposto a terapia con Attinio-225-PSMA-617 due pazienti con caratteristiche tali da essere esclusi dalla terapia con Lutezio-177-PSMA-617: un paziente presentava forte infiltrazione midollare, il secondo paziente aveva carcinomatosi peritoneale e metastasi epatiche che sono progredite durante il trattamento con Lutezio-177-PSMA-617. Al primo paziente sono stati somministrati 3 cicli da 9-10 MBq di Attinio-225-PSMA-617, al termine dei quali sono scomparse le lesioni alla PET-TC con PSMA e si è registrato un abbassamento drastico del PSA quasi a zero. Il secondo paziente, dopo 3 cicli da 6.4 MBq di Attinio-225-PSMA-617, ha mostrato una completa remissione sia radiologica che biochimica. In entrambi i casi, si è registrata xerostomia e leggeri effetti sul midollo.¹³⁵

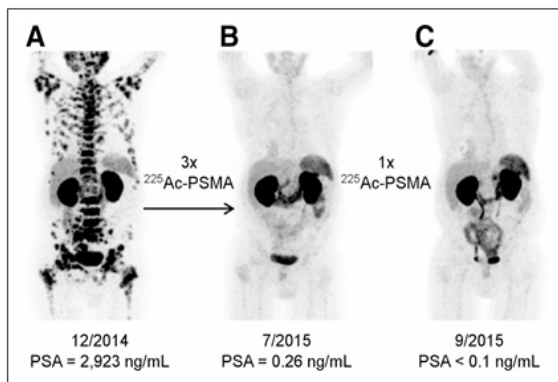


FIGURE 1. ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT scans of patient A. Pretherapeutic tumor spread (A), restaging 2 mo after third cycle of ²²⁵Ac-PSMA-617 (B), and restaging 2 mo after one additional consolidation therapy (C).

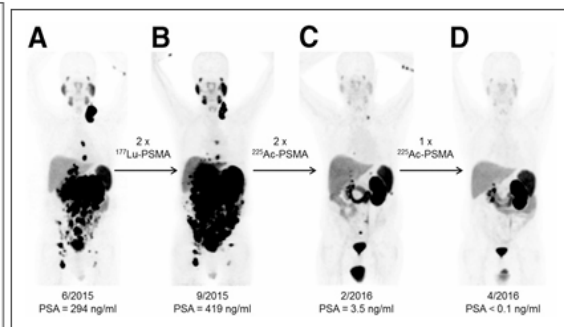


FIGURE 3. ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT scans of patient B. In comparison to initial tumor spread (A), restaging after 2 cycles of β -emitting ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 presented progression (B). In contrast, restaging after second (C) and third (D) cycles of α -emitting ²²⁵Ac-PSMA-617 presented impressive response.

Kratochwil C, Bruchertseifer F, Giesel FL, et al. ²²⁵Ac-PSMA-617 for PSMA-Targeted α -Radiation Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* 2016;57(12):1941-1944. doi:10.2967/jnumed.116.178673¹³⁵

Nel 2021 è stato pubblicato un articolo che studiava l'effetto della terapia con Attinio-225-PSMA-617 in pazienti con carcinoma metastatico resistente alla castrazione dopo fallimento della terapia con Lutezio-177-PSMA-617. Alla fine dello studio è stato dimostrato un abbassamento di più del 50% nel 65% dei pazienti. Nonostante ciò, la progressione libera da malattia e la sopravvivenza globale sono risultate minori rispetto alle terapie precedenti. Questi dati però, devono essere contestualizzati in un setting di pazienti che sono stati già sottoposti a numerose precedenti terapie, quindi partono da una base prognostica non ottimale.¹³⁶

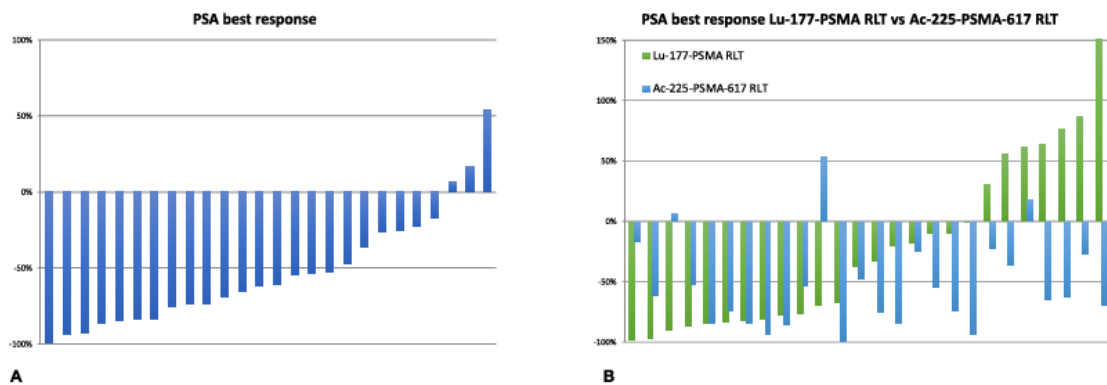
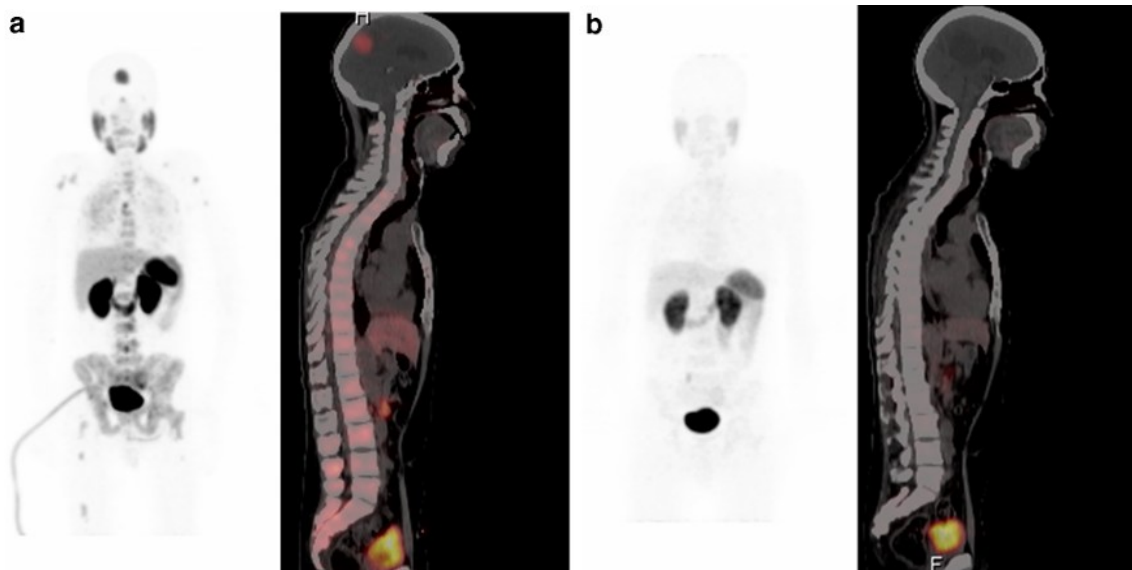


Fig. 2 – PSA waterfall plot of maximum PSA decline after Ac-225-PSMA-617 and comparison with prior maximum PSA decline after Lu-177-PSMA. (A) Any PSA decline was observed in 23/26 (95% CI 70–97) patients and a PSA decline of $\geq 30\%$, $\geq 50\%$, and $\geq 90\%$ was achieved in 19 (95% CI 54–87), 17 (95% CI 46–81), and three (95% CI 3–29) of 26 patients, respectively. (B) PSA waterfall plot illustrating respective maximum PSA decline after Lu-177-PSMA and Ac-225-PSMA-617 treatment. Six of 26 (95% CI 11–42) patients with biochemical progression after Lu-177-PSMA showed a PSA response after Ac-225-PSMA-617. Two of 26 (95% CI 1–25) patients showed a PSA response after initial Lu-177-PSMA, but not after subsequent Ac-225-PSMA-617. Only one of 26 (95% CI 0–20) patients failed to show a PSA response after both Lu-177-PSMA and Ac-225-PSMA-617. CI = confidence interval; PSA = prostate-specific antigen; PSMA = prostate-specific membrane antigen; RLT = radioligand therapy.

Feuerecker B, Tauber R, Knorr K, et al. Activity and Adverse Events of Actinium-225-PSMA-617 in Advanced Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer After Failure of Lutetium-177-PSMA. *Eur Urol.* 2021;79(3):343-350. doi:10.1016/j.eururo.2020.11.013¹³⁶

Più particolare è lo studio della terapia con Attinio-225-PSMA-617 per le metastasi cerebrali. Queste, infatti, non sono comuni nel carcinoma prostatico e sono tendenzialmente correlati a stadi avanzati di malattia metastatica già in fase di resistenza alla castrazione. Nel 2019 è stato trattato un paziente con mCRPC che presentava lesioni cerebrali avide alla PET-TC con PSMA con 8 MBq di Attinio-225-PSMA-617. Già dopo la prima dose si è registrata una risposta alla PET-TC con PSMA e una risposta biochimica. Successivamente alla seconda dose, il dosaggio del PSA è calato ulteriormente.¹³⁷



Satheke MM, Bruchertseifer F, Lawal IO, et al. Treatment of brain metastases of castration-resistant prostate cancer with 225Ac-PSMA-617. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;46(8):1756-1757. doi:10.1007/s00259-019-04354-z¹³⁷

Infine, è importante citare lo studio AcTION, iniziato ad aprile 2021 e tutt'ora in corso. Si tratta di un trial di fase I che studia l'esposizione e l'efficacia della terapia con Attinio-225-PSMA-617 in pazienti con mCRPC che non sono stati sottoposti precedentemente alla terapia con Lutezio-177-PSMA-617.

22. SOMMINISTRAZIONE DEL FARMACO

La somministrazione del Lutezio-177-PSMA-617 (Pluvicto) avviene ogni 6 settimane per un totale di 6 cicli, ciascuno dei quali ad una dose pari a 7.4 GBq.

Le ultime linee guida redatte da AIFM e AIMN analizzano la possibilità di trattamento in regime ambulatoriale, seguendo determinate accortezze. I pazienti possono essere ricoverati in degenza protetta per almeno una notte dopo la somministrazione del farmaco, raccogliendo le deiezioni, ma possono anche non essere ricoverati. In particolare, un'altra opzione è quella di mantenerli in osservazione nelle prime 6 ore dall'iniezione del farmaco in Medicina Nucleare, raccogliendo le deiezioni, e tornando al domicilio dopo aver eseguito la scintigrafia di controllo che testimonia il calo di distribuzione del radiofarmaco. In alternativa, si può effettuare un trasferimento e un ricovero in degenza ordinaria, dopo le 6 ore.

La possibilità del ricovero dipende sia dalle condizioni cliniche del paziente, sia dalla possibilità del paziente stesso di rispettare le raccomandazioni di distanziamento sociale, soprattutto nei confronti di donne in gravidanza e bambini. È quindi importante, durante il questionario anamnestico, raccogliere anche informazioni riguardanti la situazione familiare, la possibilità di dormire e vivere isolati per un periodo di tempo, con un bagno dedicato.

La permanenza in Medicina Nucleare nelle prime 6 ore, invece, è necessaria poiché in queste prime ore viene escreta dal 40% al 60% dell'attività radioattiva iniettata.

Le deiezioni devono essere raccolte sia durante le 6 ore iniziali, sia nel possibile periodo di degenza, in quanto devono essere smaltite attraverso un sistema dedicato, per evitare di contaminare l'ambiente circostante. A questo proposito, durante il periodo di degenza, è fondamentale l'attenzione e la pulizia delle superfici del paziente, in quanto queste potrebbero risultare contaminate dai liquidi biologici dello stesso, a partire dal sudore o dalla saliva.¹³⁸

Gentile Sig./Sig.ra _____

anche dopo la dimissione nel Suo organismo è presente una parte di radiofarmaco che Le abbiamo somministrato, che emetterà radiazioni fino al momento in cui verrà completamente eliminato e/o perderà del tutto la sua radioattività. Tale radioattività potrebbe irradiare e/o contaminare altre persone che si trovino vicine a Lei. È pertanto necessario adottare alcune semplici precauzioni, come di seguito specificato, al fine di limitare i potenziali rischi ai Suoi familiari, amici, colleghi e alle altre persone che potranno avvicinarla o venire in contatto con Lei nei giorni a seguire.

TABELLA CON PRESCRIZIONI TEMPORALI

Misura radiometrica ____ ore: ____ $\mu\text{Sv/h}$

Giorni di restrizione dalle abitudini

	Giorni dalla dimissione
Dormire con il partner	
Accudire bambini 0-10 anni	
Rientro al lavoro	

Per il rientro al domicilio la durata del viaggio dovrà essere al massimo di _____ ore.

Se le rimarranno dubbi chieda liberamente chiarimenti allo specialista Medico Nucleare.

Qual è la precauzione più importante?

I rischi potenziali da radiazioni per le persone a Lei vicine aumentano proporzionalmente al tempo di vicinanza e diminuiscono marcatamente aumentando il distanziamento. Pertanto, è opportuno osservare il distanziamento da altre persone, sia a casa che nei luoghi pubblici. Cerchi di mantenere una distanza di almeno 1 metro.

Vi sono problemi di contatto con le donne in stato di gravidanza?

Riduca al minimo i contatti con le donne in stato di gravidanza, accertato o presunto.

Cerchi di rimanere ad almeno 2 metri di distanza e per tempi non prolungati.

Si può concepire un figlio in condizioni di sicurezza?

Indipendentemente dall'attività residua presente nel Suo corpo al momento della dimissione, eviti di concepire un figlio per i 6 mesi successivi alla somministrazione. Tale indicazione vale sia per l'uomo che per la donna.

Posso vedere i miei figli ed assisterli?

Se i suoi figli hanno meno di 10 anni segua attentamente le istruzioni specifiche fornite dal medico nucleare.

Si rammenta, infatti, che nei bambini fino ai 10 anni di età i rischi associati alle radiazioni sono superiori rispetto a quelli di un adulto.

È possibile continuare l'allattamento?

La radioattività in genere continua ad essere presente nel latte materno per un periodo relativamente lungo: pertanto sospenda definitivamente l'allattamento. Chieda comunque al Medico Nucleare ulteriori indicazioni in merito.

Cosa devo fare se la mia partner è in stato di gravidanza?

In questo caso è molto importante evitare ogni contatto ravvicinato e rimanere quanto più possibile distanti, possibilmente in stanze separate, sia di giorno che di notte.

Dovrebbe dormire in un letto separato, distante il più possibile da quello del suo partner, anche se vi è una parete divisoria in mezzo. Ciò dipende dal fatto che le pareti di una casa in genere non forniscono una buona schermatura per questo tipo di radiazioni. Chieda comunque al Medico Nucleare ulteriori indicazioni in merito.

Cosa devo fare se svolgo un'attività a contatto con bambini?

Se svolge un lavoro che prevede il contatto con bambini deve informare il Medico Nucleare, che le indicherà, ove necessario, eventuali periodi aggiuntivi rispetto a quelli già previsti per le presenti precauzioni.

Cerchi comunque di rimanere ad almeno 2 metri di distanza e per tempi non prolungati.

Posso ricevere visite?

Le visite di breve durata non comportano particolari problemi. È opportuno, comunque, mantenere una distanza non inferiore a 2 metri ed evitare quindi i contatti ravvicinati. È opportuno evitare le visite di bambini in tenera età e di donne in stato di gravidanza.

Posso andare al cinema o ad altri spettacoli?

E' sconsigliato in quanto è molto difficile mantenere dagli altri spettatori una distanza di almeno un metro per tutta la durata dello spettacolo.

Posso servirmi della stessa toilette di cui si servono altre persone?

Sì, però si dovrà evitare ogni perdita di urina al di fuori del vaso. Anche gli uomini dovranno quindi urinare seduti. Si pulisca in ogni caso con carta igienica e azioni lo sciacquone più volte. Inoltre, è importante che, prima di uscire dalla toilette, si lavi accuratamente le mani per evitare la contaminazione delle maniglie delle porte. Nel caso di contaminazione accidentale del locale della toilette (per es. urina al di fuori della tazza), il pavimento va pulito accuratamente utilizzando guanti monouso a perdere.

Come comportarsi con le posate, le stoviglie, la preparazione dei cibi?

La radioattività può essere presente anche nella saliva. Bicchieri, tazze, piatti e utensili da cucina (cucchiai, forchette e coltello) utilizzati dal paziente dovranno essere personali. Il lavaggio ripristina comunque le condizioni di sicurezza di questi articoli e non vi è la necessità di lavarli separatamente.

Occorre, inoltre, prestare particolare attenzione alla igiene, effettuando un accurato e frequente lavaggio delle mani durante la giornata, soprattutto prima della preparazione dei cibi.

Come comportarsi con le lenzuola e gli asciugamani?

La radioattività può essere presente anche nel sudore. È pertanto necessario usare asciugamani e lenzuola personali.

Anche per questi articoli il lavaggio ripristina comunque le condizioni di sicurezza e non vi è la necessità di lavarli separatamente.

Cosa succede se devo andare in ospedale?

In caso di ricovero imprevisto, informi il personale sanitario del recente trattamento con un farmaco radioattivo. Questa norma vale anche se il ricovero avviene nello stesso ospedale in cui ha ricevuto il trattamento.

Grazie a queste ultime linee guida, anche Modena si sta muovendo per poter trattare i pazienti in regime ambulatoriale, per cui è stato redatto un documento di Procedura Operativa Sanitaria (POS).

La premessa per poter selezionare i pazienti candidabili a terapia con Lutezio-177-PSMA-617 è che, alla PET-TC con PSMA, abbiano delle lesioni captanti almeno quanto il fegato, secondo i criteri ePSMA. La PET-TC con PSMA a Modena viene effettuata con Gallio-68, poiché è presente il modulo di sintesi del radioisotopo e permette una maggiore precisione nella visualizzazione delle lesioni. Inoltre, sono candidabili a questa terapia, in associazione a ADT, tutti quei pazienti che, oltre ad avere una positività alla PET-TC con PSMA, sono stati precedentemente trattati con altre terapie sistemiche senza raggiungere risultati importanti, oppure presentano controindicazioni a queste terapie sistemiche. Devono essere pazienti con un buon performance status e una buona riserva midollare e senza comorbidità importanti come insufficienza renale o epatica.

Una volta selezionato il paziente, questo si dovrà recare nell'Ambulatorio di Terapia Radiometabolica del Reparto di Medicina Nucleare per una visita preliminare, durante la quale verranno indagati i suoi stili di vita, la possibilità di rispettare le restrizioni dopo la somministrazione del farmaco, eventuali necessità di calo della dose e verranno effettuati esami laboratoristici. Verrà inoltre spiegata sia al paziente sia all'eventuale caregiver o familiare accompagnatore tutta la procedura di somministrazione del farmaco e le precauzioni da rispettare una volta usciti dall'ambulatorio dopo le 6 ore di osservazione. Infine, si consiglia fortemente al paziente di aumentare l'idratazione orale, arrivando a bere almeno 2 L/die di acqua, per ridurre l'irradiazione vescicale e per stimolare lo svuotamento della vescica.

A questo punto, il Medico Nucleare deve occuparsi di registrare il paziente nel Registro AIFA, compilare una Scheda di Eleggibilità ed inserire la richiesta del farmaco almeno 14 giorni prima della data prevista per la somministrazione.

Al momento della somministrazione il farmaco sarà pronto in una siringa monouso, alla dose di 7.4 GBq (o ridotta in caso di necessità). Prima della somministrazione è necessario lavare il catetere endovenoso, utilizzato esclusivamente per Pluvicto, per garantire la pervietà e per ridurre al minimo il rischio di stravasamento.

Una volta iniettato, il personale della Fisica Sanitaria monitora la distribuzione del farmaco, verificando l'assenza di stravasi.

Al termine della somministrazione, il paziente dovrà stazionare per 6 ore in un'area dedicata, con servizi igienici dedicati, rimanendo ben idratato e svuotando la vescica frequentemente. Una volta trascorse le 6 ore, il paziente verrà sottoposto a scintigrafia di controllo per verificare la distribuzione del radiofarmaco e la captazione delle lesioni.

Prima dell'uscita dalla struttura, deve essere effettuata una valutazione dosimetrica da parte della Fisica Sanitaria. Inoltre, vengono ribadite al paziente e ai familiari le precauzioni da rispettare una volta uscito dalla struttura ospedaliera. Nelle zone di stazionamento del paziente, una volta che è uscito dall'ospedale, deve essere effettuata una valutazione di un'eventuale contaminazione ambientale e superficiale.

Nel caso in cui il paziente dovesse necessitare del ricovero in degenza, verrà trasferito in una stanza dedicata, con bagno personale, presso il COM (Centro Oncologico Modenese).

23. DESCRIZIONE CASI CLINICI

23.1 PAZIENTE 1

Ad un paziente di 60 anni è stato diagnosticato nel 2022 un adenocarcinoma alla prostata con Gleason Score pari a 9 (4+5). Alla stadiazione sono state riscontrate metastasi linfonodali e ossee, pertanto è stato classificato come T3 N1 M1.

Il suo percorso terapeutico inizia ad aprile dello stesso anno con Docetaxel abbinato a terapia di deprivazione androgenica per un totale di 6 cicli, terminata ad agosto 2022. Alla fine della terapia, il nadir del valore di PSA raggiunto è stato di 0.7 ng/ml.

A causa di un riscontro di rialzo di PSA, nonostante una stabilità di malattia all'imaging radiografico, a giugno 2023 il paziente è stato sottoposto a terapia con Abiraterone. Sono state effettuate inoltre ricerche per la presenza di mutazioni dei geni BRCA 1 e BRCA 2, che sono risultate negative.

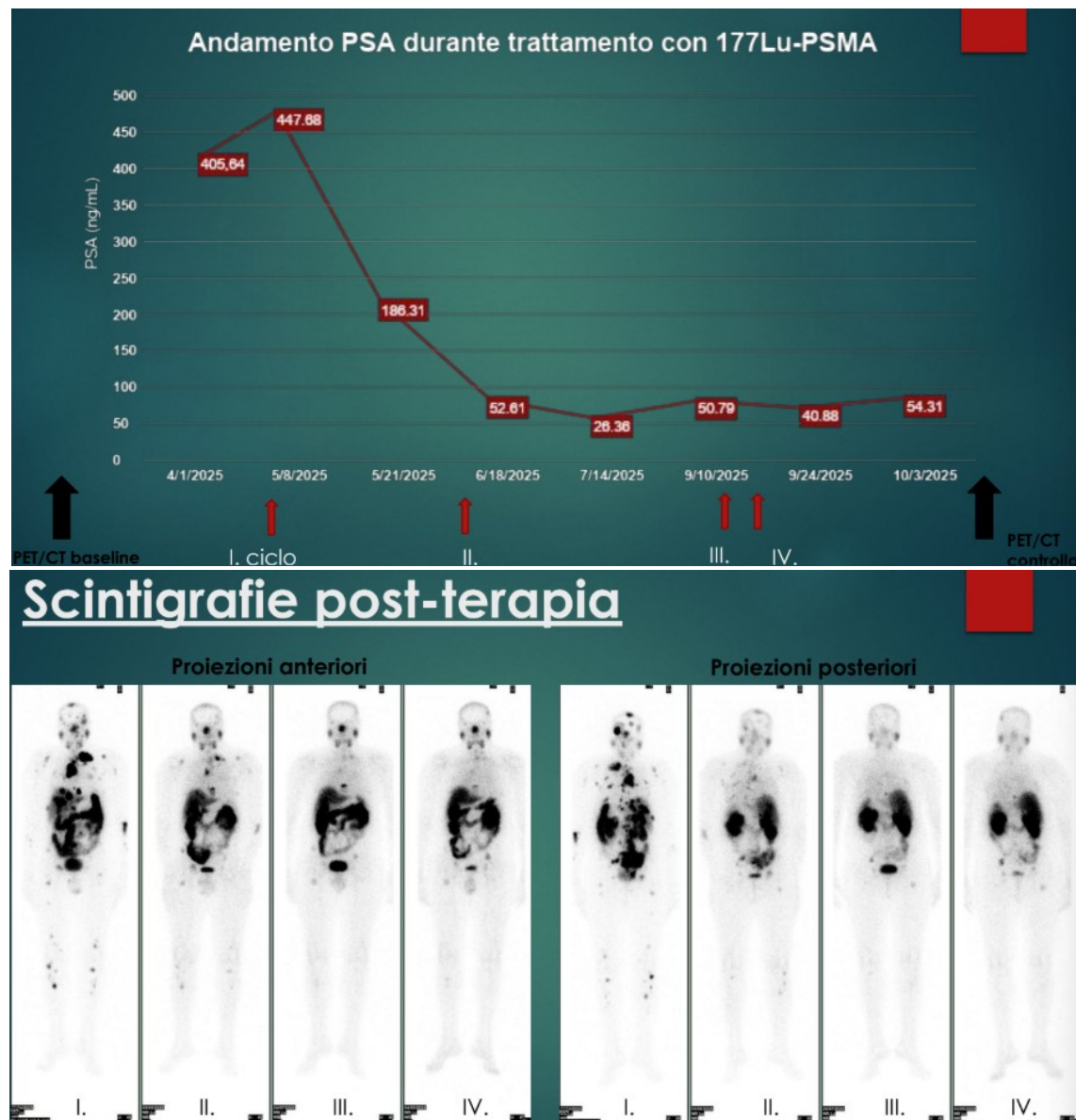
Nonostante la terapia con Abiraterone, il livello di PSA si è ulteriormente alzato fino a 17 ng/ml. Anche in questo scenario, la malattia risultava stabile all'imaging con TC. Ad

ottobre 2023 inizia quindi 10 cicli di terapia con Cabazitaxel associato ad acido zolendronico (Zometa), fino ad aprile 2024.

Ai controlli di giugno 2024, all'imaging PET-TC è stata riscontrata una progressione delle metastasi ossee e linfonodali, per cui è stata avviata una terapia con Enzalutamide.

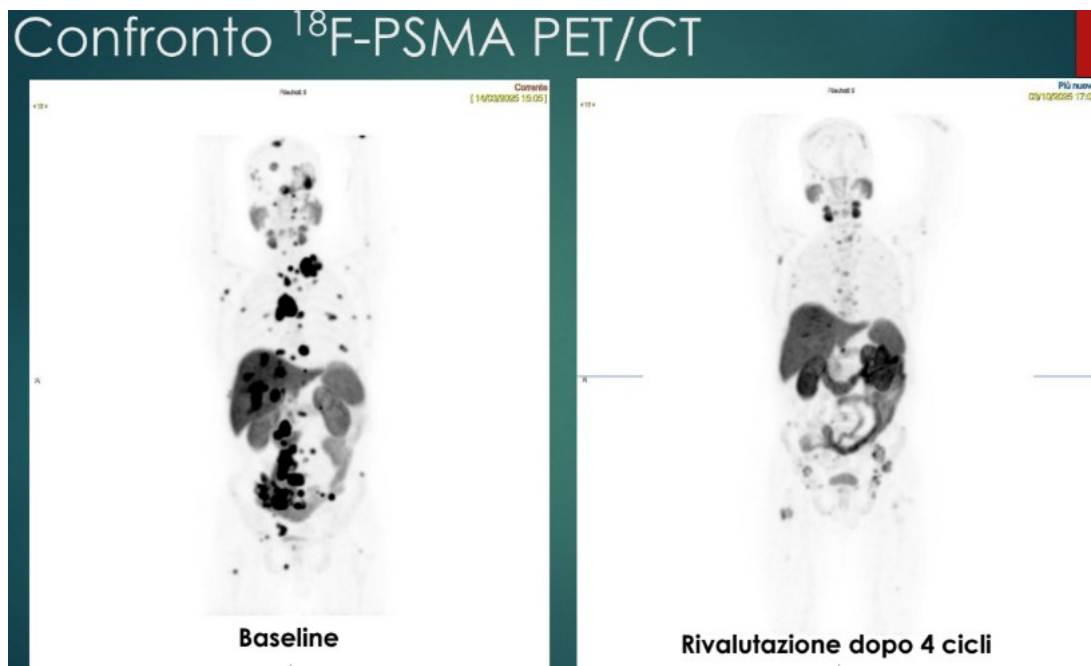
Infine, a causa di un aumento del PSA e di una progressione metastatica ossea, linfonodale, epatica e pleurica, a novembre 2024 ha iniziato la quinta linea di trattamento con Carboplatino ed Etoposide, associati a terapia con ADT e Zometa, per un totale di 4 cicli, fino a febbraio 2025.

Ad aprile 2025 il paziente ha iniziato il primo ciclo di terapia con Lutezio-177-PSMA-617. Dopo un iniziale rialzo dei valori di PSA, è stato registrato un abbassamento notevole fino alla PET-TC di controllo dopo 4 cicli. In particolare, si è riscontrato un abbassamento importante di PSA tra il primo e il secondo ciclo, correlato ad una diminuita captazione alla scintigrafia di controllo. Dopo i cicli successivi, la malattia e il PSA hanno continuato a diminuire.

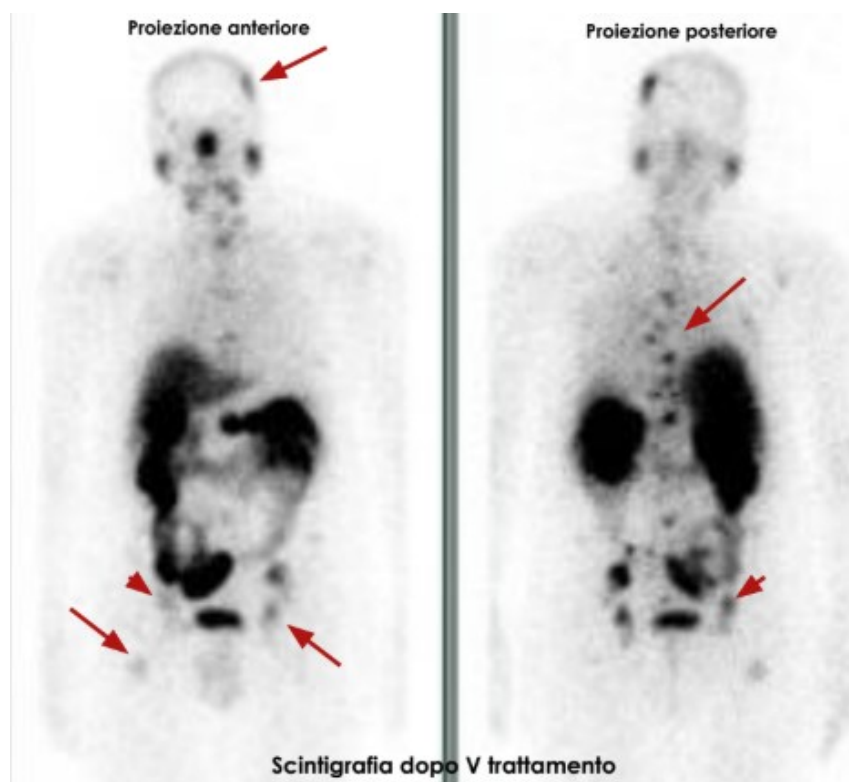


Il vantaggio del Lutezio-177 è dovuto alle sue proprietà di decadimento: questo isotopo, oltre alle radiazioni beta, necessarie per l'aspetto curativo della terapia, emette anche radiazioni gamma, che possono essere quindi sfruttate dalla scintigrafia per poter ottenere immagini di controllo dopo ogni ciclo terapeutico, senza necessità di somministrare nulla di aggiuntivo al paziente.

Alle immagini PET-TC con Fluoro-18-PSMA dopo 4 cicli di terapia, le lesioni sono molto meno captanti e alcune hanno risposto in modo completo.



Si può notare però, la comparsa di nuove lesioni, non visibili ad inizio terapia. A questo punto ci si chiede se procedere con un ulteriore ciclo di terapia o fermarsi per progressione clinica/sintomatologica. In questo caso, si è deciso di continuare con un quinto ciclo terapeutico, al termine del quale, alle immagini scintigrafiche, le lesioni insorte risultano meno captanti rispetto alle precedenti.



23.2 PAZIENTE 2

Alla diagnosi, questo paziente mostrava carcinoma prostatico con Gleason Score pari a 7 (3+4) e stadiazione T2c N0 M0, mentre il PSA iniziale era pari a 8.49 ng/ml.

La sua storia terapeutica inizia a settembre 2013, quando viene sottoposto a prostatectomia radicale.

Dal 2016 il paziente ha assunto terapia di deprivazione ormonale con Bicalutamide ed Enantone (analogo di GnRH). A seguito di un rialzo del valore di PSA, viene sospesa la Bicalutamide.

Nel 2014 viene sottoposto a stereotassi a livello vertebrale D11 per presenza di lesioni ossee. Successivamente, il PSA è aumentato a 1.32 ng/ml, per cui viene sottoposto a PET-TC con Colina, la quale identificava un'ipercaptazione a livello della VI° costa destra. A seguito di questo riscontro diagnostico, il paziente viene sottoposto a stereotassi nel 2020, mirata proprio sulla lesione costale.

Al controllo PET-TC con Colina di settembre 2021 è scomparsa la lesione ossea costale destra, ma sono state riscontrate altre numerose aree di ipercaptazione, di compatibile natura neoplastica.

Da ottobre 2021 a febbraio 2022 effettua 6 cicli di chemioterapia con Docetaxel, a cui viene abbinata terapia con Zometa a novembre 2021.

Ai controlli PET-TC con Colina di febbraio 2022 è stata riscontrata progressione ossea di malattia, abbinata ad un rialzo di PSA, che si registra pari a 6.53 ng/ml.

Da febbraio 2022 a settembre 2022 si decide quindi di cambiare chemioterapico, passando a Cabazitaxel, con il quale vengono effettuati 10 cicli di terapia. Ai controlli il PSA è calato a 3.94 ng/ml e all'imaging con PET-TC con Colina si visualizza un lieve miglioramento delle lesioni ossee. Avendo effettuato numerosi cicli chemioterapici con riscontro di risposta di malattia e in considerazione della neuropatia periferica, si decide di sospendere la terapia con Docetaxel.

Ai controlli successivi di inizio 2023, si registra un PSA di 3.32 ng/ml e un aumento di captazione delle lesioni alla PET-TC con Colina. Si decide di procedere con analisi dei geni BRCA 1 e BRCA 2, la quale risulta negativa.

In considerazione della progressione di malattia, da aprile 2023 a settembre 2023 il paziente è stato sottoposto a terapia con Abiraterone Acetato associato a Prednisone, a seguito della quale è stato riscontrato un rialzo di PSA fino a 14 ng/ml e una progressione di malattia all'imaging PET-TC con PSMA.

Si propone quindi di cambiare terapia e passare a Carboplatino e Vepesid, per un totale di 6 cicli, da settembre 2023 a gennaio 2024. Le prime PET-TC con PSMA di controllo dimostravano una stabilità di malattia, mentre la PET-TC con PSMA di ottobre 2024 segnalava una progressione in ambito scheletrico e polmonare.

Ad ottobre 2024 il paziente inizia quindi terapia con Enzalutamide. A gennaio 2025 viene effettuata una PET-TC con PSMA di controllo, alla quale vengono riscontrate notevoli multiple nuove captazioni diffusamente distribuite nello scheletro, mentre le lesioni polmonari appaiono lievemente diminuite. Si decide comunque di continuare la terapia con Enzalutamide. Alla TAC con mdc di controllo di febbraio 2025, le lesioni polmonari sono pressoché scomparse. Alla PET-TC con PSMA di maggio 2025 invece, si evidenzia un ulteriore incremento delle lesioni scheletriche, sia in estensione che in numerosità. Il riscontro di PSA è di 191.01 ng/ml.

In considerazione della storia clinica e terapeutica del paziente e degli ultimi esiti riscontrati all PET-TC con PSMA, si decide di iniziare la valutazione per un possibile inizio di terapia medico-nucleare con Lutezio-177-PSMA-617.

Alla PET-TC con PSMA basale di maggio 2025, confrontata con la PET-TC con Gallio-68-PSMA, si riscontra un incremento delle lesioni sia in termini numerici, sia in estensione, sia per captazione del radiofarmaco, in tutti i segmenti scheletrici.



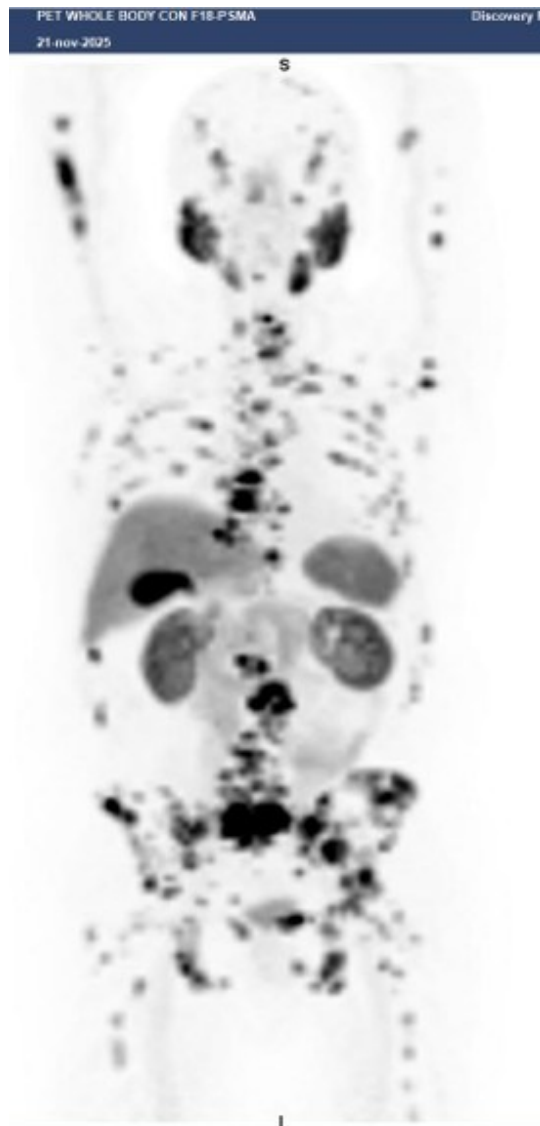
La prima dose di Lutezio-177-PSMA-617 viene somministrata a giugno 2025. Dopo ogni dose sono stati effettuati controlli ematologici per visionare un eventuale controindicazione al proseguimento della terapia.

Dopo due cicli terapeutici, il valore di PSA si è abbassato da 240.83 ng/ml (maggio 2025) a 70.75 ng/ml (luglio 2025) ed è stato possibile riscontrare anche un miglioramento delle lesioni all'imaging scintigrafico whole-body.

Agli esami precedenti al terzo ciclo di terapia, sono stati riscontrati livelli bassi di globuli bianchi, associati a lieve ipocalcemia, motivo per cui viene rimandata la terza dose a settembre 2025. Poiché i globuli bianchi del paziente, nonostante un relativo aumento nel tempo, sono rimasti leggermente bassi, si decide di ridurre la dose del 20%.

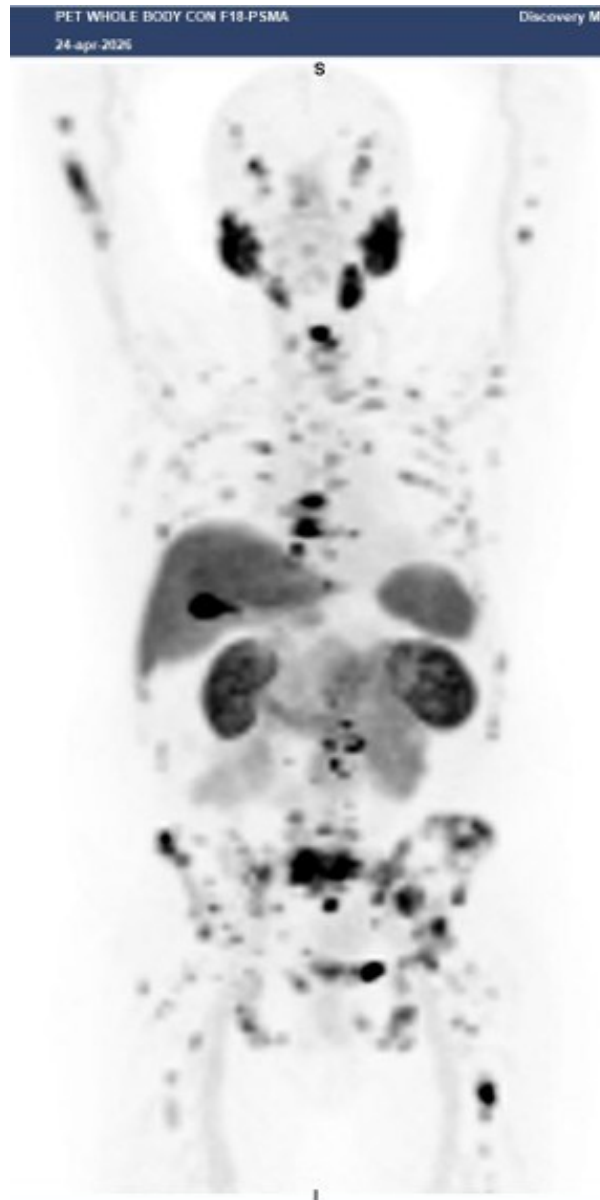
Ad ottobre 2025, prima del quarto ciclo di terapia, si riscontra nuovamente un'importante leucopenia, per cui si rimanda la quarta dose di terapia. A novembre 2025 viene somministrata la quarta dose, mantenendo sempre il 20% in meno rispetto alla dose di partenza.

A novembre 2025 viene effettuata una PET-TC con PSMA di controllo dopo 4 cicli terapeutici, nella quale si riscontra una riduzione dell'intensità di captazione e una riduzione dell'estensione di alcune delle lesioni riscontrate all'imaging basale.

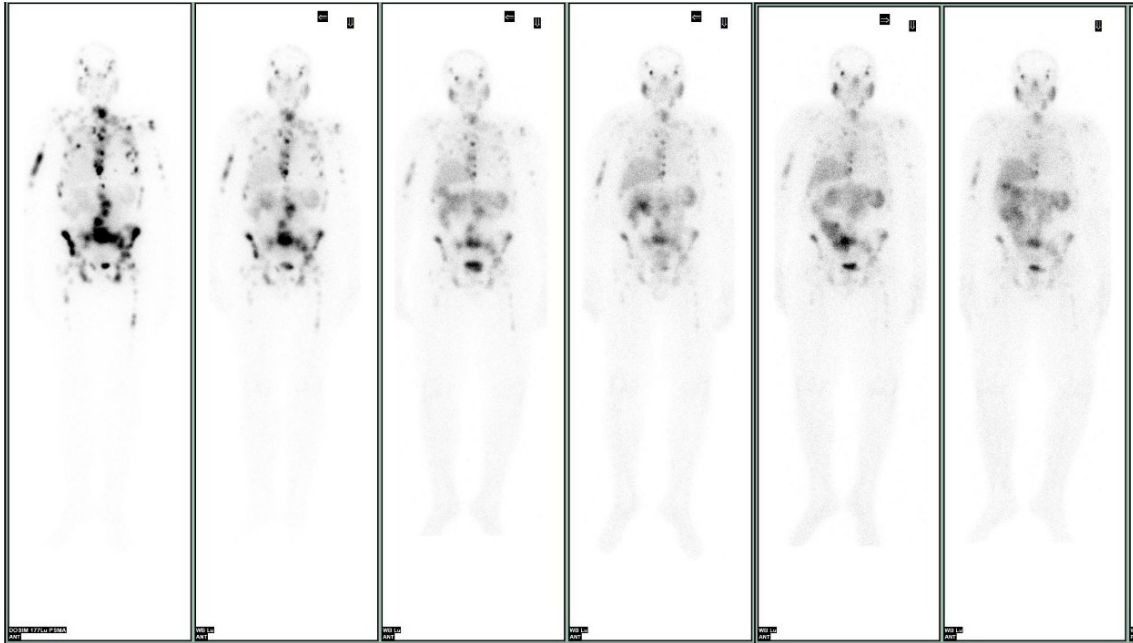


Per gli stessi motivi dei rinvii precedenti, anche la quinta dose viene procrastinata fino a gennaio 2026. Infine, il sesto e ultimo ricovero viene confermato senza controindicazioni precedenti per febbraio 2026.

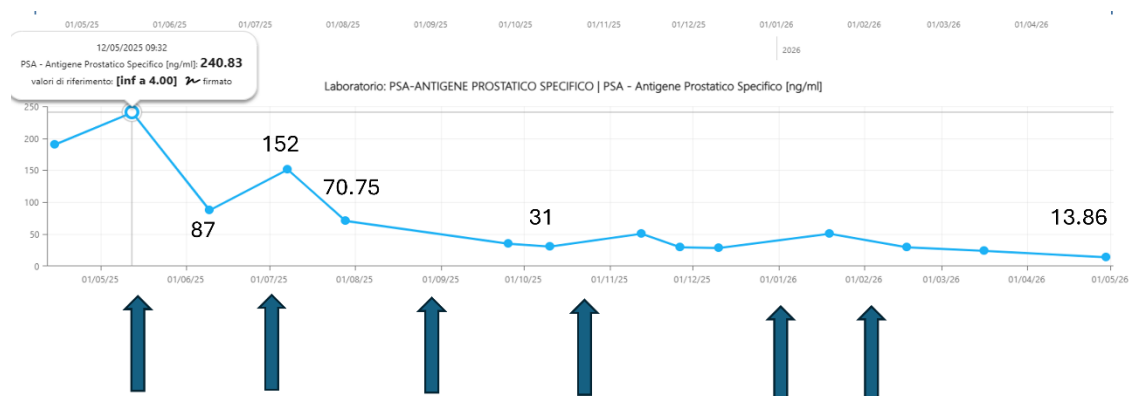
Ad aprile 2026, dopo 6 cicli di terapia, viene effettuata una PET-TC con PSMA, la quale dimostra nuovamente una riduzione di captazione di tutte le lesioni, ad eccezione di una singola metastasi collocata nella diafisi prossimale femorale sinistra, la quale risulta maggiormente captante rispetto ai controlli precedenti.



Al termine di questi 6 cicli terapeutici si può dire di aver ottenuto una risposta terapeutica importante rispetto alle terapie precedenti. Come si può notare dalle immagini scintigrafiche ottenute dopo ogni dose terapeutica, le lesioni si sono ridotte in numerosità, in estensione e in captazione, sempre di più proseguendo con i cicli terapeutici.



Anche per quanto riguarda la riduzione di PSA, la risposta di malattia è stata molto positiva. Analizzando il grafico che registra tutti i valori di PSA riscontrati durante tutto il periodo di trattamento, partendo da un valore di 240.83 ng/ml, si è arrivati a raggiungere un valore pari a 13.86 ng/ml alla fine dei 6 cicli.



Analizzando invece il profilo di sicurezza del radiofarmaco, oltre ad una leggera xerostomia, il problema principale che ha portato a procrastinare le dosi di terapia è stata la leucopenia.



24. CONCLUSIONE

I due casi clinici riportati sono un esempio di successo della terapia con Lutezio-177-PSMA-617 in pazienti che avevano precedentemente provato plurime terapie senza un reale miglioramento. I risultati ottenuti con questa terapia innovativa sono lampanti, tenendo soprattutto conto del fatto che questi pazienti arrivano all'attenzione del Medico Nucleare in condizioni non ottimali, in quanto sono pazienti con malattia avanzata e il cui organismo risulta provato dalle numerose terapie sistemiche precedentemente somministrate.

La prospettiva futura è di anticipare la terapia medico-nucleare a stadi precoci di malattia e non solo dalla quarta linea terapeutica in poi, così da poter ottenere una risposta ancora maggiore e magari completa, oltre ad aumentare notevolmente la qualità e l'aspettativa di vita del paziente.

25. BIBLIOGRAFIA

1. Cancer Today. Accessed October 5, 2025. <https://gco.iarc.who.int/today/>
2. AIOM-AIRTUM. I numeri del cancro in Italia. Published online 2024. https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2025/11/2024_NDC-web-21.11.25.pdf
3. Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2024;74(3):229-263. doi:10.3322/caac.21834
4. Schafer EJ, Laversanne M, Sung H, et al. Recent Patterns and Trends in Global Prostate Cancer Incidence and Mortality: An Update. *Eur Urol*. 2025;87(3):302-313. doi:10.1016/j.eururo.2024.11.013
5. Sekhoacha M, Riet K, Motloun P, Gumenku L, Adegoke A, Mashele S. Prostate Cancer Review: Genetics, Diagnosis, Treatment Options, and Alternative Approaches. *Molecules*. 2022;27(17):5730. doi:10.3390/molecules27175730
6. Gathirua-Mwangi WG, Zhang J. Dietary Factors and Risk of Advanced Prostate Cancer. *Eur J Cancer Prev Off J Eur Cancer Prev Organ ECP*. 2014;23(2):96-109. doi:10.1097/CEJ.0b013e3283647394
7. Hsing AW, Sakoda LC, Chua S. Obesity, metabolic syndrome, and prostate cancer. *Am J Clin Nutr*. 2007;86(3):s843-857. doi:10.1093/ajcn/86.3.843S
8. Giri VN, Beebe-Dimmer JL. Familial prostate cancer. *Semin Oncol*. 2016;43(5):560-565. doi:10.1053/j.seminoncol.2016.08.001
9. Ni Raghallaigh H, Eeles R. Genetic predisposition to prostate cancer: an update. *Fam Cancer*. 2022;21(1):101-114. doi:10.1007/s10689-021-00227-3
10. 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):443-453. doi:10.1056/NEJMoa1603144
11. AIOM. Raccomandazioni AIOM per l'implementazione dell'analisi delle varianti patogenetiche di BRCA nei pazienti con carcinoma della prostata metastatico. Published online March 2023. https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2023/04/2023-03_Racc_BRCA_Prostata.pdf
12. Franz MC, Anderle P, Bürzle M, et al. Zinc transporters in prostate cancer. *Mol Aspects Med*. 2013;34(2-3):735-741. doi:10.1016/j.mam.2012.11.007
13. McNeal JE. The zonal anatomy of the prostate. *The Prostate*. 1981;2(1):35-49. doi:10.1002/pros.2990020105
14. Testa U, Castelli G, Pelosi E. Cellular and Molecular Mechanisms Underlying Prostate Cancer Development: Therapeutic Implications. *Medicines*. 2019;6(3):82. doi:10.3390/medicines6030082
15. Manna FL, Karkampouna S, Zoni E, et al. Metastases in Prostate Cancer. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2019;9(3):a033688. doi:10.1101/cshperspect.a033688
16. AIOM. Linee Guida 2020 Carcinoma della Prostata. Published online 2020. https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2020/12/2020_LG_AIOM_Carcinoma_Prostata.pdf

17. Klink JC, Miocinovic R, Magi Galluzzi C, Klein EA. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Korean J Urol*. 2012;53(5):297-303. doi:10.4111/kju.2012.53.5.297
18. Tsampoukas G, Manolas V, Brown D, et al. Atypical small acinar proliferation and its significance in pathological reports in modern urological times. *Asian J Urol*. 2022;9(1):12-17. doi:10.1016/j.ajur.2021.04.008
19. Humphrey PA. Gleason grading and prognostic factors in carcinoma of the prostate. *Mod Pathol*. 2004;17(3):292-306. doi:10.1038/modpathol.3800054
20. Bhattacharjee S, Kim CH, Park HG, et al. Multi-Features Classification of Prostate Carcinoma Observed in Histological Sections: Analysis of Wavelet-Based Texture and Colour Features. *Cancers*. 2019;11:1-20. doi:10.3390/cancers11121937
21. 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):244-252. doi:10.1097/PAS.0000000000000530
22. European Association of Urology - EAU. EAU - EANM - ESTRO - ESUR - ISUP - SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Published online 2026. https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG-Guidelines-on-Prostate-Cancer-2026_2026-03-14-104356_ixav.pdf
23. Merriel SWD, Funston G, Hamilton W. Prostate Cancer in Primary Care. *Adv Ther*. 2018;35(9):1285-1294. doi:10.1007/s12325-018-0766-1
24. Sekhoacha M, Riet K, Motloung P, Gumenku L, Adegoke A, Mashele S. Prostate Cancer Review: Genetics, Diagnosis, Treatment Options, and Alternative Approaches. *Mol Basel Switz*. 2022;27(17):5730. doi:10.3390/molecules27175730
25. Mazurek M, Czuba Z, Świerczyna M, et al. The role of prostate-specific antigen density (PSAD) in prostate cancer diagnostics: a literature review with cut-off thresholds and integration with multiparametric magnetic resonance imaging. *Med Sci*. 2026;30(168):1-9. doi:10.54905/disssi.v30i168.e40ms3748
26. Vickers AJ, Brewster SF. PSA Velocity and Doubling Time in Diagnosis and Prognosis of Prostate Cancer. *Br J Med Surg Urol*. 2012;5(4):162-168. doi:10.1016/j.bjmsu.2011.08.006
27. Agnihotri S, Mittal RD, Ahmad S, Mandhani A. Free to total serum prostate specific antigen ratio in symptomatic men does not help in differentiating benign from malignant disease of the prostate. *Indian J Urol IJU J Urol Soc India*. 2014;30(1):28-32. doi:10.4103/0970-1591.124202
28. Panzone J, Byler T, Bratslavsky G, Goldberg H. Transrectal Ultrasound in Prostate Cancer: Current Utilization, Integration with mpMRI, HIFU and Other Emerging Applications. *Cancer Manag Res*. 2022;14:1209-1228. doi:10.2147/CMAR.S265058
29. Lohith K, Gowda V, Baskararaj S, Satish S, Ugran P, Dharpur V. Role of transrectal ultrasound and MRI in the diagnosis and localisation of carcinoma prostate - A comparison of diagnostic efficacy of trus versus MRI. *Panacea J Med Sci*. 2024;14:184-191. doi:10.18231/j.pjms.2024.034

30. De Visschere PJL, Briganti A, Fütterer JJ, et al. Role of multiparametric magnetic resonance imaging in early detection of prostate cancer. *Insights Imaging*. 2016;7(2):205-214. doi:10.1007/s13244-016-0466-9
31. Kania E, Janica M, Nesterowicz M, Modzelewski W, Cybulski M, Janica J. Advances and Challenges in Prostate Cancer Diagnosis: A Comprehensive Review. *Cancers*. 2025;17(13):2137. doi:10.3390/cancers17132137
32. Ahmed HU, Bosaily AES, Brown LC, et al. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *The Lancet*. 2017;389(10071):815-822. doi:10.1016/S0140-6736(16)32401-1
33. Lebastchi AH, Gupta N, DiBianco JM, et al. Comparison of cross-sectional imaging techniques for the detection of prostate cancer lymph node metastasis: a critical review. *Transl Androl Urol*. 2020;9(3):1415-1427. doi:10.21037/tau.2020.03.20
34. Cook GJR, Azad G, Padhani AR. Bone imaging in prostate cancer: the evolving roles of nuclear medicine and radiology. *Clin Transl Imaging*. 2016;4(6):439-447. doi:10.1007/s40336-016-0196-5
35. Fuccio C, Castellucci P, Schiavina R, et al. Role of 11C-choline PET/CT in the restaging of prostate cancer patients showing a single lesion on bone scintigraphy. *Ann Nucl Med*. 2010;24(6):485-492. doi:10.1007/s12149-010-0390-x
36. Mutuleanu MD, Paun DL, Lazar AM, et al. Quantitative vs. Qualitative SPECT-CT Diagnostic Accuracy in Bone Lesion Evaluation-A Review of the Literature. *Diagnostics*. 2023;13(18):2971. doi:10.3390/diagnostics13182971
37. Dickson JC, Armstrong IS, Gabiña PM, et al. EANM practice guideline for quantitative SPECT-CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2023;50(4):980-995. doi:10.1007/s00259-022-06028-9
38. Suppiah S, Mohd Rohani MF, Zaniyal AZ, Ahmad Shahrir AD, Khairuman KA, Vinjamuri S. A Review on the Usage of Bone Single-Photon Emission Computed Tomography/Computed Tomography in Detecting Skeletal Metastases in the Post-COVID-19 Era: Is it Time to Ditch Planar and Single-Photon Emission Computed Tomography only Gamma Camera Systems? *Indian J Nucl Med IJNM Off J Soc Nucl Med India*. 2023;38(2):191-200. doi:10.4103/ijnm.ijnm_142_22
39. Hofman MS, Lawrentschuk N, Francis RJ, et al. Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multicentre study. *The Lancet*. 2020;395(10231):1208-1216. doi:10.1016/S0140-6736(20)30314-7
40. Kunikowska J, Pelka K, Tayara O, Królicki L. Ga-68-PSMA-11 PET/CT in Patients with Biochemical Recurrence of Prostate Cancer after Primary Treatment with Curative Intent—Impact of Delayed Imaging. *J Clin Med*. 2022;11(12):3311. doi:10.3390/jcm11123311
41. AIMN A AIRO, AURO, SIU, SIURo, UrOP. Raccomandazioni all'uso appropriato della PET-PSMA nel tumore della prostata. Published online 2026.
42. Afshar-Oromieh A, Zechmann CM, Malcher A, et al. Comparison of PET imaging with a (68)Ga-labelled PSMA ligand and (18)F-choline-based PET/CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41(1):11-20. doi:10.1007/s00259-013-2525-5

43. Emmett L, Willowson K, Violet J, Shin J, Blanksby A, Lee J. Lutetium 177 PSMA radionuclide therapy for men with prostate cancer: a review of the current literature and discussion of practical aspects of therapy. *J Med Radiat Sci.* 2017;64(1):52-60. doi:10.1002/jmrs.227
44. Witkowska-Patena E, Gizewska A, Dziuk M, Miśko J, Budzyńska A, Walęcka-Mazur A. Head-to-Head Comparison of 18F-Prostate-Specific Membrane Antigen-1007 and 18F-Fluorocholine PET/CT in Biochemically Relapsed Prostate Cancer. *Clin Nucl Med.* 2019;44(12):e629-e633. doi:10.1097/RLU.0000000000002794
45. Guo Y, Wang L, Hu J, Feng D, Xu L. Diagnostic performance of choline PET/CT for the detection of bone metastasis in prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE.* 2018;13(9):e0203400. doi:10.1371/journal.pone.0203400
46. Sutherland DEK, Azad AA, Murphy DG, Eapen RS, Kostos L, Hofman MS. Role of FDG PET/CT in Management of Patients with Prostate Cancer. *Semin Nucl Med.* 2024;54(1):4-13. doi:10.1053/j.semnuclmed.2023.06.005
47. Eiber M, Herrmann K, Calais J, et al. Prostate Cancer Molecular Imaging Standardized Evaluation (PROMISE): Proposed mTNM Classification for the Interpretation of PSMA-Ligand PET/CT. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* 2018;59(3):469-478. doi:10.2967/jnumed.117.198119
48. Emmett LM, Papa N, Buteau J, et al. The PRIMARY Score: Using intra-prostatic PSMA PET/CT patterns to optimise prostate cancer diagnosis. *J Nucl Med.* Published online March 1, 2022. doi:10.2967/jnumed.121.263448
49. Seifert R, Emmett L, Rowe SP, et al. Second Version of the Prostate Cancer Molecular Imaging Standardized Evaluation Framework Including Response Evaluation for Clinical Trials (PROMISE V2). *Eur Urol.* 2023;83(5):405-412. doi:10.1016/j.eururo.2023.02.002
50. Fanti S, Hadaschik B, Herrmann K. Proposal for Systemic-Therapy Response-Assessment Criteria at the Time of PSMA PET/CT Imaging: The PSMA PET Progression Criteria. *J Nucl Med.* 2020;61(5):678-682. doi:10.2967/jnumed.119.233817
51. Gafita A, Rauscher I, Weber M, et al. Novel Framework for Treatment Response Evaluation Using PSMA PET/CT in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (RECIP 1.0): An International Multicenter Study. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* 2022;63(11):1651-1658. doi:10.2967/jnumed.121.263072
52. Ceci F, Oprea-Lager DE, Emmett L, et al. E-PSMA: the EANM standardized reporting guidelines v1.0 for PSMA-PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021;48(5):1626-1638. doi:10.1007/s00259-021-05245-y
53. Chakrabarti D, Albertsen P, Adkins A, et al. The contemporary management of prostate cancer. *Ca.* 2025;75(6):552-586. doi:10.3322/caac.70020
54. Mohler J, Bahnson RR, Boston B, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN.* 2010;8(2):162-200. doi:10.6004/jnccn.2010.0012
55. Mohan R, Schellhammer PF. Treatment options for localized prostate cancer. *Am Fam Physician.* 2011;84(4):413-420.
56. 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(4):337-346. doi:10.1016/j.eururo.2021.12.007
57. Morozov A, Barret E, Veneziano D, et al. A systematic review of nerve-sparing surgery for high-risk prostate cancer. *Minerva Urol Nephrol.* 2021;73(3):283-291. doi:10.23736/S2724-6051.20.04178-8
 58. Montorsi F, Wilson TG, Rosen RC, et al. Best practices in robot-assisted radical prostatectomy: recommendations of the Pasadena Consensus Panel. *Eur Urol.* 2012;62(3):368-381. doi:10.1016/j.eururo.2012.05.057
 59. 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):118-125. doi:10.1016/j.eururo.2007.07.035
 60. Valeriani M, Di Staso M, Facondo G, et al. Hypofractionated Radiotherapy in Intermediate-Risk Prostate Cancer Patients: Long-Term Results. *J Clin Med.* 2022;11(16):4783. doi:10.3390/jcm11164783
 61. De Bari B, Arcangeli S, Ciardo D, et al. Extreme hypofractionation for early prostate cancer: Biology meets technology. *Cancer Treat Rev.* 2016;50:48-60. doi:10.1016/j.ctrv.2016.08.005
 62. Lee JW, Chung MJ. Prostate only radiotherapy using external beam radiotherapy: A clinician's perspective. *World J Clin Cases.* 2022;10(29):10428-10434. doi:10.12998/wjcc.v10.i29.10428
 63. Strouthos I, Karagiannis E, Zamboglou N, Ferentinos K. High-dose-rate brachytherapy for prostate cancer: Rationale, current applications, and clinical outcome. *Cancer Rep.* 2021;5(1):e1450. doi:10.1002/cnr2.1450
 64. 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):1425-1437. doi:10.1056/NEJMoa1606221
 65. 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 Off J Am Soc Clin Oncol.* 2011;29(4):362-368. doi:10.1200/JCO.2010.31.7305
 66. Haddad H, Hermani H, Hanitzsch H, Heidrich A, Pinkawa M. Dose Distribution of High Dose-Rate and Low Dose-Rate Prostate Brachytherapy at Different Intervals-Impact of a Hydrogel Spacer and Prostate Volume. *Cancers.* 2023;15(5):1396. doi:10.3390/cancers15051396
 67. Pinkawa M. Gastrointestinal Quality-of-Life Trajectories after Radiotherapy for Prostate Cancer-Which Patients Suffer from Persisting Problems? *Cancers.* 2023;15(17):4295. doi:10.3390/cancers15174295
 68. Bolla M, van Poppel H, Collette L, et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet.* 2005;366(9485):572-578. doi:10.1016/S0140-6736(05)67101-2
 69. Bianco FJ, Scardino PT, Stephenson AJ, Diblasio CJ, Fearn PA, Eastham JA. Long-term oncologic results of salvage radical prostatectomy for locally recurrent prostate cancer

- after radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;62(2):448-453. doi:10.1016/j.ijrobp.2004.09.049
70. Van den Broeck T, van den Bergh RCN, Briers E, et al. Biochemical Recurrence in Prostate Cancer: The European Association of Urology Prostate Cancer Guidelines Panel Recommendations. *Eur Urol Focus*. 2020;6(2):231-234. doi:10.1016/j.euf.2019.06.004
 71. Natural History of Prostate Cancer | BioRender Science Templates. Accessed May 19, 2026. <https://www.biorender.com/template/natural-history-of-prostate-cancer>
 72. Auchus RJ, Sharifi N. Sex Hormones and Prostate Cancer. *Annu Rev Med*. 2020;71:33-45. doi:10.1146/annurev-med-051418-060357
 73. Desai K, McManus JM, Sharifi N. Hormonal Therapy for Prostate Cancer. *Endocr Rev*. 2021;42(3):354-373. doi:10.1210/endrev/bnab002
 74. Pickles T, Hamm J, Morris WJ, Schreiber WE, Tyldesley S. Incomplete testosterone suppression with luteinizing hormone-releasing hormone agonists: does it happen and does it matter? *BJU Int*. 2012;110(11 Pt B):E500-507. doi:10.1111/j.1464-410X.2012.11190.x
 75. Van Poppel H, Abrahamsson PA. Considerations for the use of gonadotropin-releasing hormone agonists and antagonists in patients with prostate cancer. *Int J Urol Off J Jpn Urol Assoc*. 2020;27(10):830-837. doi:10.1111/iju.14303
 76. Scherr DS, Pitts WR. The Nonsteroidal Effects of Diethylstilbestrol: The Rationale for Androgen Deprivation Therapy Without Estrogen Deprivation in the Treatment of Prostate Cancer. *J Urol*. 2003;170(5):1703-1708. doi:10.1097/01.ju.0000077558.48257.3d
 77. Bubley GJ. Is the flare phenomenon clinically significant? *Urology*. 2001;58(2 Suppl 1):5-9. doi:10.1016/s0090-4295(01)01235-3
 78. Chen Y, Clegg NJ, Scher HI. Anti-androgens and androgen-depleting therapies in prostate cancer: new agents for an established target. *Lancet Oncol*. 2009;10(10):981-991. doi:10.1016/S1470-2045(09)70229-3
 79. Morgia G, Porpiglia F, Novara G, et al. Il Comitato Linee Guida SIU.
 80. van Poppel H, Nilsson S. Testosterone surge: rationale for gonadotropin-releasing hormone blockers? *Urology*. 2008;71(6):1001-1006. doi:10.1016/j.urology.2007.12.070
 81. Fragkoulis C, Glykas I, Dellis A, Mitsogiannis I, Papatsoris A. Relugolix: A new kid on the block among gonadotrophin-releasing hormone antagonists. *Arab J Urol*. 19(4):460-463. doi:10.1080/2090598X.2021.1994231
 82. Wang H, Sun X, Zhao L, Chen X, Zhao J. Androgen deprivation therapy is associated with diabetes: Evidence from meta-analysis. *J Diabetes Investig*. 2016;7(4):629-636. doi:10.1111/jdi.12472
 83. Chen Z, Maricic M, Nguyen P, Ahmann FR, Bruhn R, Dalkin BL. Low bone density and high percentage of body fat among men who were treated with androgen deprivation therapy for prostate carcinoma. *Cancer*. 2002;95(10):2136-2144. doi:10.1002/cncr.10967
 84. Reiss AB, Gulkarov S, Pinkhasov A, et al. Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer: Focus on Cognitive Function and Mood. *Medicina (Mex)*. 2023;60(1):77. doi:10.3390/medicina60010077

85. Cattrini C, Caffo O, De Giorgi U, et al. Apalutamide, Darolutamide and Enzalutamide for Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (nmCRPC): A Critical Review. *Cancers*. 2022;14(7):1792. doi:10.3390/cancers14071792
86. Vale CL, Burdett S, Rydzewska LHM, et al. Addition of docetaxel or bisphosphonates to standard of care in men with localised or metastatic, hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analyses of aggregate data. *Lancet Oncol*. 2016;17(2):243-256. doi:10.1016/S1470-2045(15)00489-1
87. Matsukawa A, Yanagisawa T, Rajwa P, Kimura T. Toxicities of taxane-based chemotherapy in prostate cancer. *Curr Opin Urol*. 2025;35(4):453-460. doi:10.1097/MOU.0000000000001296
88. Sartor O, de Bono JS. Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(7):645-657. doi:10.1056/NEJMra1701695
89. 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. doi:10.1016/S1470-2045(19)30082-8
90. Stein MN, Goodin S, Dipaola RS. Abiraterone in prostate cancer: a new angle to an old problem. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2012;18(7):1848-1854. doi:10.1158/1078-0432.CCR-11-1805
91. Auchus RJ, Yu MK, Nguyen S, Mundle SD. Use of prednisone with abiraterone acetate in metastatic castration-resistant prostate cancer. *The Oncologist*. 2014;19(12):1231-1240. doi:10.1634/theoncologist.2014-0167
92. Handy CE, Antonarakis ES. Sipuleucel-T for the treatment of prostate cancer: novel insights and future directions. *Future Oncol*. 2018;14(10):907-917. doi:10.2217/fon-2017-0531
93. Graff JN, Chamberlain ED. Sipuleucel-T in the treatment of prostate cancer: an evidence-based review of its place in therapy. *Core Evid*. 2014;10:1-10. doi:10.2147/CE.S54712
94. Cheever MA, Higano CS. PROVENGE (Sipuleucel-T) in prostate cancer: the first FDA-approved therapeutic cancer vaccine. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2011;17(11):3520-3526. doi:10.1158/1078-0432.CCR-10-3126
95. van der Zande K, Oyen WJG, Zwart W, Bergman AM. Radium-223 Treatment of Patients with Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer: Biomarkers for Stratification and Response Evaluation. *Cancers*. 2021;13(17):4346. doi:10.3390/cancers13174346
96. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2013;369(3):213-223. doi:10.1056/NEJMoa1213755
97. Alibhai SMH, Zukotynski K, Walker-Dilks C, et al. Bone Health and Bone-targeted Therapies for Prostate Cancer: a Programme in Evidence-based Care - Cancer Care Ontario Clinical Practice Guideline. *Clin Oncol R Coll Radiol G B*. 2017;29(6):348-355. doi:10.1016/j.clon.2017.01.007
98. Alshehri AHD. Bone-Targeting Radionuclides in the Treatment of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Review on Radium-223 Chloride (Alpharadin) in

- Combination with Other Therapies. *Diagnostics*. 2024;14(21):2407. doi:10.3390/diagnostics14212407
99. Keisner SV. Rucaparib and olaparib for the treatment of prostate cancer: A clinician's guide to choice of therapy. *J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract*. 2022;28(7):1624-1633. doi:10.1177/10781552221094308
 100. Antonarakis ES, Gomella LG, Petrylak DP. When and How to Use PARP Inhibitors in Prostate Cancer: A Systematic Review of the Literature with an Update on On-Going Trials. *Eur Urol Oncol*. 2020;3(5):594-611. doi:10.1016/j.euo.2020.07.005
 101. Mandel P, Groener D, Follacchio G, et al. 177Lu-PSMA vs. cabazitaxel in patients with castration-resistant prostate cancer: Real-world efficacy and safety data from the ARON-3 study. *Eur J Cancer*. 2025;229:115789. doi:10.1016/j.ejca.2025.115789
 102. Ghosh A, Heston WDW. Tumor target prostate specific membrane antigen (PSMA) and its regulation in prostate cancer. *J Cell Biochem*. 2004;91(3):528-539. doi:10.1002/jcb.10661
 103. Sartor O, Bono J de, Chi KN, et al. Lutetium-177–PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2021;385(12):1091-1103. doi:10.1056/NEJMoa2107322
 104. Hofman MS, Emmett L, Sandhu S, et al. [177Lu]Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): a randomised, open-label, phase 2 trial. *The Lancet*. 2021;397(10276):797-804. doi:10.1016/S0140-6736(21)00237-3
 105. Hope TA, Antonarakis ES, Bodei L, et al. SNMMI Consensus Statement on Patient Selection and Appropriate Use of 177Lu-PSMA-617 Radionuclide Therapy. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2023;64(9):1417-1423. doi:10.2967/jnumed.123.265952
 106. Schäfer H, Mayr S, Büttner-Herold M, et al. Extensive 177Lu-PSMA Radioligand Therapy Can Lead to Radiation Nephropathy with a Renal Thrombotic Microangiopathy-like Picture. *Eur Urol*. 2023;83(5):385-390. doi:10.1016/j.eururo.2022.05.025
 107. Ahmed B, Ravi P. Current and future perspectives on radioligand therapy in advanced prostate cancer. *Ther Adv Med Oncol*. 2026;18:17588359251409047. doi:10.1177/17588359251409047
 108. Inderjeeth AJ, Iravani A, Subramaniam S, Conduit C, Sandhu S. Novel radionuclide therapy combinations in prostate cancer. *Ther Adv Med Oncol*. 2023;15:17588359231187202. doi:10.1177/17588359231187202
 109. Sathekge MM, Lawal IO, Bal C, et al. Actinium-225-PSMA radioligand therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer (WARMTH Act): a multicentre, retrospective study. *Lancet Oncol*. 2024;25(2):175-183. doi:10.1016/S1470-2045(23)00638-1
 110. Lee DY, Kim YI. Effects of 225Ac-Labeled Prostate-Specific Membrane Antigen Radioligand Therapy in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Meta-Analysis. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2022;63(6):840-846. doi:10.2967/jnumed.121.262017
 111. Kuo PH, Morris MJ, Hesterman J, et al. Quantitative 68Ga-PSMA-11 PET and Clinical Outcomes in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Following 177Lu-PSMA-617 (VISION Trial). *Radiology*. 2024;312(2):e233460. doi:10.1148/radiol.233460

112. Fizazi K, Herrmann K, Krause BJ, et al. Health-related quality of life and pain outcomes with [177Lu]Lu-PSMA-617 plus standard of care versus standard of care in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (VISION): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2023;24(6):597-610. doi:10.1016/S1470-2045(23)00158-4
113. Buteau JP, Martin AJ, Emmett L, et al. PSMA and FDG-PET as predictive and prognostic biomarkers in patients given [177Lu]Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel for metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): a biomarker analysis from a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2022;23(11):1389-1397. doi:10.1016/S1470-2045(22)00605-2
114. Hofman MS, Emmett L, Sandhu S, et al. [177Lu]Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): a randomised, open-label, phase 2 trial. *The Lancet.* 2021;397(10276):797-804. doi:10.1016/S0140-6736(21)00237-3
115. Hofman MS, Emmett L, Sandhu S, et al. Overall survival with [177Lu]Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel in metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): secondary outcomes of a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2024;25(1):99-107. doi:10.1016/S1470-2045(23)00529-6
116. Hofman MS, Emmett L, Violet J, et al. TheraP: a randomized phase 2 trial of 177 Lu-PSMA-617 theranostic treatment vs cabazitaxel in progressive metastatic castration-resistant prostate cancer (Clinical Trial Protocol ANZUP 1603). *BJU Int.* 2019;124 Suppl 1:5-13. doi:10.1111/bju.14876
117. 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(6):825-833. doi:10.1016/S1470-2045(18)30198-0
118. Emmett L, Crumbaker M, Ho B, et al. Results of a Prospective Phase 2 Pilot Trial of 177Lu-PSMA-617 Therapy for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Including Imaging Predictors of Treatment Response and Patterns of Progression. *Clin Genitourin Cancer.* 2019;17(1):15-22. doi:10.1016/j.clgc.2018.09.014
119. Morris MJ, Castellano D, Herrmann K, et al. A randomised controlled phase 3 trial of lutetium-177-PSMA-617 in taxane-naïve patients with progressive metastatic castration-resistant prostate cancer (PSMAfore). *Lancet Lond Engl.* 2024;404(10459):1227-1239. doi:10.1016/S0140-6736(24)01653-2
120. Fizazi K, Chi KN, Shore ND, et al. Final overall survival and safety analyses of the phase III PSMAfore trial of [177Lu]Lu-PSMA-617 versus change of androgen receptor pathway inhibitor in taxane-naïve patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2025;36(11):1319-1330. doi:10.1016/j.annonc.2025.07.003
121. Morris MJ, Castellano D, Herrmann K, et al. 177Lu-PSMA-617 versus a change of androgen receptor pathway inhibitor therapy for taxane-naïve patients with progressive metastatic castration-resistant prostate cancer (PSMAfore): a phase 3, randomised, controlled trial. *The Lancet.* 2024;404(10459):1227-1239. doi:10.1016/S0140-6736(24)01653-2
122. Fizazi K, Morris MJ, Shore ND, et al. Health-related quality of life, pain, and symptomatic skeletal events with [177Lu]Lu-PSMA-617 in patients with progressive

- metastatic castration-resistant prostate cancer (PSMAfore): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2025;26(7):948-959. doi:10.1016/S1470-2045(25)00189-5
123. ESMO 2024: Efficacy of 177Lu-PNT2002 in PSMA-Positive mCRPC Following Progression on an Androgen-Receptor Pathway Inhibitor (SPLASH). Accessed June 2, 2026. <https://www.urotoday.com/conference-highlights/esmo-2024/esmo-2024-prostate-cancer/154850-esmo-2024-efficacy-of-177lu-pnt2002-in-psma-positive-mcrpc-following-progression-on-an-androgen-receptor-pathway-inhibitor-splash.html>
 124. Hansen AR, Probst S, Beauregard JM, et al. Initial clinical experience with [177Lu]Lu-PNT2002 radioligand therapy in metastatic castration-resistant prostate cancer: dosimetry, safety, and efficacy from the lead-in cohort of the SPLASH trial. *Front Oncol.* 2024;14:1483953. doi:10.3389/fonc.2024.1483953
 125. Emmett L, Subramaniam S, Joshua AM, et al. ENZA-p trial protocol: a randomized phase II trial using prostate-specific membrane antigen as a therapeutic target and prognostic indicator in men with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with enzalutamide (ANZUP 1901). *BJU Int.* 2021;128(5):642-651. doi:10.1111/bju.15491
 126. Emmett L, Subramaniam S, Crumbaker M, et al. [177Lu]Lu-PSMA-617 plus enzalutamide in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (ENZA-p): an open-label, multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2024;25(5):563-571. doi:10.1016/S1470-2045(24)00135-9
 127. Dhiantravan N, Emmett L, Joshua AM, et al. UpFrontPSMA: a randomized phase 2 study of sequential 177 Lu-PSMA-617 and docetaxel vs docetaxel in metastatic hormone-naïve prostate cancer (clinical trial protocol). *BJU Int.* 2021;128(3):331-342. doi:10.1111/bju.15384
 128. Azad AA, Bressel M, Tan H, et al. Sequential [177Lu]Lu-PSMA-617 and docetaxel versus docetaxel in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer (UpFrontPSMA): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2024;25(10):1267-1276. doi:10.1016/S1470-2045(24)00440-6
 129. Privé BM, Janssen MJR, van Oort IM, et al. Update to a randomized controlled trial of lutetium-177-PSMA in Oligo-metastatic hormone-sensitive prostate cancer: the BULLSEYE trial. *Trials.* 2021;22(1):768. doi:10.1186/s13063-021-05733-4
 130. Privé BM, Noordzij W, Muselaers CHJ, et al. [177Lu]-PSMA-617-PSMA-617 in oligometastatic hormone sensitive prostate cancer (BULLSEYE): an open-label, randomised, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2026;27(4):461-469. doi:10.1016/S1470-2045(25)00762-4
 131. Novartis Pharmaceuticals. *An Open-Label, Randomized, Phase III Study Comparing 177Lu-PSMA-617 in Combination With Standard of Care, Versus Standard of Care Alone, in Adult Male Patients With Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer (mHSPC)*. clinicaltrials.gov; 2026. Accessed May 29, 2026. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04720157>
 132. AUA 2026: Prostate-specific Antigen Endpoints in the Phase 3 PSMAAddition Study of [177Lu]Lu-PSMA-617 (177Lu-PSMA-617) combined with ADT and ARPI in Patients with PSMA-positive (PSMA+) Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer (mHSPC). Accessed May 29, 2026. <https://www.urotoday.com/conference-highlights/aua-2026/aua-2026-prostate-cancer/169098-aua-2026-prostate-specific-antigen-endpoints-in-the-phase-3-psmaddition-study-of-177lu-lu-psma-617-177lu-psma-617-combined-with-adt-and-arpi-in-patients-with-psma-positive-psma-metastatic-hormone-sensitive-prostate-cancer-mhspc.html>

133. Sartor AO, Kiess AP, Feng FY, et al. PSMA-delay castration (DC): An open-label, multicenter, randomized phase 3 study of [177Lu]Lu-PSMA-617 versus observation in patients with metachronous PSMA-positive oligometastatic prostate cancer (OMPC). *J Clin Oncol*. 2025;43(16_suppl):TPS5127-TPS5127. doi:10.1200/JCO.2025.43.16_suppl.TPS5127
134. Sathekge M, Bruchertseifer F, Vorster M, et al. 225Ac-PSMA-617 radioligand therapy of de novo metastatic hormone-sensitive prostate carcinoma (mHSPC): preliminary clinical findings. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2023;50(7):2210-2218. doi:10.1007/s00259-023-06165-9
135. Kratochwil C, Bruchertseifer F, Giesel FL, et al. 225Ac-PSMA-617 for PSMA-Targeted α -Radiation Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2016;57(12):1941-1944. doi:10.2967/jnumed.116.178673
136. Feurecker B, Tauber R, Knorr K, et al. Activity and Adverse Events of Actinium-225-PSMA-617 in Advanced Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer After Failure of Lutetium-177-PSMA. *Eur Urol*. 2021;79(3):343-350. doi:10.1016/j.eururo.2020.11.013
137. Sathekge MM, Bruchertseifer F, Lawal IO, et al. Treatment of brain metastases of castration-resistant prostate cancer with 225Ac-PSMA-617. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;46(8):1756-1757. doi:10.1007/s00259-019-04354-z
138. AIFM, AINM. Aspetti di radioprotezione nelle terapie con 177Lu-DOTATATE e 177Lu-PSMA-617. Published online March 2024.

RINGRAZIAMENTI

Primo fra tutti, ringrazio il Dott. Stefano Panareo, senza il quale questa tesi non sarebbe stata possibile. La ringrazio per la gentilezza e la disponibilità che mi ha costantemente dimostrato, per la pazienza nel chiarire i miei dubbi e per tutti gli insegnamenti che mi ha trasmesso. La ringrazio per l'entusiasmo contagioso, prima attraverso le ore di lezione, successivamente durante le ore di affiancamento in Medicina Nucleare. Grazie a Lei sono rimasta completamente affascinata dalla materia, ma soprattutto dalle prospettive future che offrirà e in cui credo fortemente. Grazie a Lei ho trovato la mia strada.

Ringrazio anche tutti i Dottori e le Dottoresse che ho incontrato nel mio percorso di affiancamento in Medicina Nucleare, i quali si sono sempre resi disponibili a spiegarmi nel dettaglio ogni procedura e ogni refertazione, facendomi sempre sentire inclusa.

Ringrazio la Prof.ssa Annarita Pecchi per la disponibilità dimostrata nell'organizzazione di questa tesi.

Grazie ai miei genitori, Anna Rita e Gianluca. Grazie alla mia mamma perché mi ha insegnato il rigore. Grazie perché sei la mia stella che mi indica il cammino e il mio tetto quando fuori piove. Grazie per tutti i baci sulla fronte, per tutti gli abbracci inaspettati, per tutti i tuoi "topina" e per tutte le volte che raccontavi di me alle tue amiche, ti ho sempre presa in giro, ma mi rendeva estremamente felice sapere quanto fossi fiera di me. Grazie per tutte quelle volte in cui non mi hai lasciata cadere, sei stata la mia ancora. Grazie per avermi riscossa quando mi lamentavo un po' troppo, mi hai risvegliata e mi hai insegnato a trovare sempre una soluzione. Grazie per aver sempre creduto nelle mie capacità, per avermi insegnato a non mollare mai e a vivere la vita sempre con il sorriso. Grazie per tutta la fatica che ti porti sulle spalle e per l'amore che porti ogni giorno nella nostra famiglia. Sei la mamma migliore che potessi desiderare e un giorno spero di avere la fortuna di diventare come te.

Grazie al mio papà perché mi ha insegnato la leggerezza. Grazie per essere il mio sole quando intorno a me c'è solo burrasca. Grazie per l'entusiasmo che mi hai trasmesso, per l'energia e la gioia dello sport, per tutte le ore sui campi da tennis e per la cultura musicale con cui mi hai cresciuta. Tutt'ora, quando ascolto quelle canzoni, penso a te.

Grazie per non aver mai abbandonato il bambino che c'è in te, che ti rinfaccio sempre anche se è una qualità che ammiro profondamente. Grazie per avermi insegnato ad abbracciare la mia personalità senza pensare agli altri. Grazie per i tuoi "non avrei mai pensato che sarebbe stato così bello diventare papà" e per i tuoi "non ti preoccupare, comunque vada, domani il sole sorgerà comunque, troverai una soluzione". Grazie per avermi insegnato a credere nei miei sogni e inseguirli, anche se questo comporta una grande fatica. Grazie per avermi insegnato ad aprire gli orizzonti e provare sempre esperienze nuove. Non perdere mai la tua voglia di uscire, vedere il mondo, andare agli spettacoli, alle sagre, al cinema, alle mostre, ovunque. Sei il papà migliore del mondo e ti vedrò sempre come quando ero una bimba, quando con la mia manina cercavo la tua e mi guidavi, sostenendomi.

Grazie ad entrambi per avermi amata e per avermi sempre sostenuta. Grazie per avermi sopportata anche quando mi sfogavo su di voi e non ve lo meritavate. Grazie perché mi avete insegnato ad accettare tutto quello che la vita mi pone davanti e mi avete insegnato ad affrontarlo senza abbattermi. Siete l'esempio di amore più grande che ho, le vostre anime si completano in ogni sfaccettatura e spero, un giorno, di riuscire a riunire in me tutte le vostre caratteristiche, perché non ci sono altre persone al mondo che ammiro di più di voi. In questo mondo pieno di odio, voi siete l'eccezione, siete la bontà, la gentilezza, l'altruismo, la gioia. Amo quando vi vedo uscire insieme, amo che condividiate ogni momento, amo le foto che mi mandate quando siete via, come due ragazzini innamorati per la prima volta. Tutti i giorni, guardandovi, scopro qualcosa di più sull'amore.

Grazie a tato Fabio perché sei stato il fratello maggiore che ho sempre desiderato, grazie perché sin da bambina ti ho sempre guardato con occhi pieni di ammirazione. Grazie per ricordarmi sempre di vivermi la mia giovinezza. Grazie a Michela per la solarità e la freschezza che ti accompagnano ovunque. Grazie anche al piccolo Filippo, per aver portato una nuova luce nella famiglia. Grazie alla tata Ross e a Bico, per essere stati degli zii giovani nell'animo e per avermi fatta sognare con tutti i loro viaggi. Grazie per tutti i pranzi passati insieme e per tutte le condivisioni di lettura.

Grazie ai miei nonni Udem, Edda e Maria per l'amore che mi avete lasciato, per la curiosità dimostrata per i miei studi e per la mia vita, per i consigli di lettura condivisi, per i pomodori "scampanellati" nell'orto, per tutte le partite di briscola in cui vincevate sempre voi, per tutte le preghierine prima di ogni esame, per tutte le notti passate nel lettone, per la complicità nel nascondere le merendine, per tutti quei "st'e bela" e "che bei capelli lunghi che hai". Grazie per i vostri sguardi che si illuminavano ogni volta che ci vedevamo. Vi ho sempre portati nel cuore, giorno dopo giorno, passo dopo passo. Questa laurea è anche vostra. Mi mancate come l'aria ma so che siete sempre con me.

Grazie al gruppo Chikungunya per aver condiviso insieme questo lungo viaggio e per averlo reso meno pesante. Grazie a Giulia I., Alessia, Vittoria, Alberto, Alice e Sebastiano per tutte le cene insieme, per tutte le ore passate insieme a lezione, che senza di voi sarebbero state infinite. Grazie a Martina, che ha spiccato il volo in questo ultimo anno. Non avere mai paura di esprimerti, sei una ragazza forte e determinata. Ricordati di riservarti dei momenti per te stessa, amati e accogli anche il riposo. Grazie a Matteo per la bontà del tuo cuore. Grazie per la tua carica che ci ha spronati ad uscire e divertirvi quando ne avevamo bisogno. Grazie a Nicole, anzi, Nichi, perché non ti piace quando ti chiamo con il nome intero. Grazie per esserti avvicinata in questi ultimi anni, per aver condiviso la preparazione di tanti esami ma anche per esserci consigliate le serie tv e i libri peggiori ma divertenti, che ci facessero staccare dalla serietà dell'università. Grazie ad Alessandro M. per la tua originalità. Hai portato un'onda di freschezza nel gruppo, con le tue battute che arrivavano sempre quando meno ce lo aspettavamo, e che tutt'ora ci chiediamo come ti vengano in mente. Ti abbiamo visto crescere senza mai abbandonare i tuoi principi morali e per questo, ti stimo profondamente. Non cambiare mai. Grazie a Pietro per la tua ironia, con la quale sei sempre riuscito a portare serenità. Grazie per avermi accompagnata durante quasi tutti gli esami, per aver condiviso gli esaurimenti, ma soprattutto per aver alleggerito ogni momento e aver reso tutto più piacevole. Sei una persona piena di potenzialità, anche se le stai ancora scoprendo piano piano, e spero che col tempo arriverai ad esprimere te stesso senza limiti, perché il mondo merita di vederti brillare e tu meriti di essere felice. Grazie a Giulia C. per le videochiamate in rigoroso silenzio passate a studiare, per le cene in risotteria dopo ogni esame, per la tua

presenza costante in ogni esperienza. Abbiamo avuto i nostri alti e bassi, ma ci siamo sempre riunite e volute bene. Sii felice, ma soprattutto sii te stessa, impara a conoscerti, fai esperienze, chiediti che cosa vuoi tu. Scoprirai che le persone intorno a te ti ameranno nella versione più vera di te stessa. Grazie a Mariachiara per tutti i nostri confronti, per avermi insegnato a valorizzare anche le vulnerabilità che ci contraddistinguono e che ci rendono speciali. Hai una sensibilità unica, che sono sicura ti arricchirà sempre nella tua vita. Grazie per aver sempre parole di conforto, per condividere i pensieri più profondi, per farmi sentire accolta, compresa, e accettata. Grazie perché in te ho trovato un'amica sincera e leale, un'amica genuina, che non ha paura di mostrarsi in ogni suo lato. Ammiro profondamente il percorso personale che hai portato avanti e sono orgogliosa di averti potuta vedere sbocciare. Spero che il tuo futuro ti riservi gioie e successi, ma soprattutto tanta tranquillità, te la meriti tutta.

Grazie alla mia squadra di nuoto master, che in questi pochi anni si è guadagnata un posto nel mio cuore. Grazie perché siete stati il mio svago dal dovere, una boccata d'aria quando tutto intorno era troppo pesante. Grazie perché ho conosciuto delle persone speciali, "commuoventi". Grazie a Francesco, per avermi accolta a braccia aperte in questo ambiente stupendo, per essere stato una spalla per tutti noi e per aver creduto in me. Grazie alle ragazze con cui ho condiviso risate a non finire negli spogliatoi. Grazie a Debora S. e Simona, per essere state le mie compagne di viaggio in tutte le gare, anche quelle FIN che non vi piacciono molto (anche se poi le vincete comunque). Grazie ad Alice, la mia compagna di avventure e adrenalina sportiva. Grazie perché con te gli allenamenti sono meno faticosi, in due è tutto più bello. Hai davanti a te una vita piena di esperienze, goditele tutte fino in fondo, ridi, scherza, gioca e non perdere mai il tuo entusiasmo (ma fai la brava!). Sii sempre te stessa. Un grazie speciale va a Debora, che è stata una compagna costante nelle mie giornate. Grazie per tutte le volte in cui mi hai ascoltata, per poi aiutarmi a credere di nuovo in me stessa, grazie per non aver mai fallito nel farmi ridere. Grazie per tutte le partite che siamo andate a vedere, che per me non sono state mai solo delle partite, sono sempre stati dei momenti preziosi passati insieme a te. Grazie perché sei una persona genuina, buona e altruista. Sei una donna brillante, di un'intelligenza superiore alla media. Spero davvero che tu possa trovare la tua strada

per essere sempre felice, perché hai sempre lavorato duro, ti sei sempre impegnata al massimo e te lo meriti davvero tanto. Sono sicura che avrai un futuro brillante che ti aspetta, un futuro in cui essere soddisfatta in tutti i campi della tua vita. Io credo in te e tiferò sempre per te. Sei una ragazza d'oro e mi ritengo fortunata per averti conosciuta, spero che un giorno tu possa vederti con i miei occhi.

Grazie al gruppo Tre Cime per essere stati un po' una seconda famiglia. Grazie per le mille serate, dalle cene, alle feste, alle vacanze. È bello crescere insieme a voi. Grazie ad Alessandro F., Federico, Beatrice e Nicolò per essere i miei amici di una vita, per essere cresciuti insieme. Grazie per le risate tra i banchi di scuola e per le serate passate semplicemente a chiacchierare. Con voi anche i momenti più semplici diventano preziosi. Grazie a Federica che è stata al mio fianco sin da quando ancora mi finiva l'acqua delle macchinette a scuola. Sei stata sempre un'amica fedele. Grazie per il tuo sorriso gentile in ogni circostanza e per la solarità che ti accompagna ovunque. Con te ogni momento diventa un ricordo felice.

Grazie ad Alessandro B., perché da dodici anni sei il mio posto sicuro. Grazie perché hai sempre saputo come farmi sorridere, mi hai sempre illuminata anche quando vedevo solo buio. Grazie per aver sempre creduto in me, per tutti i consigli che mi hai dato e per avermi sempre ascoltata. Grazie per tutte le ore passate a parlare, per tutti gli sguardi di intesa, per tutte quelle volte in cui mi capivi senza bisogno di parole. Grazie anche per tutte le volte in cui mi hai permesso di starti vicino, nonostante la tua estrema riservatezza per le questioni importanti. Spero che il futuro ti riservi gioie e soddisfazioni, e che tutti i tuoi sacrifici vengano ricompensati nel migliore dei modi. Con il tuo rigore e la tua determinazione, sono sicura che diventerai davvero il miglior Radiologo del mondo.