

Alma Mater Studiorum – Università di Bologna

DOTTORATO DI RICERCA IN

SCIENZE CARDIO-NEFRO-TORACICHE

Ciclo 30°

Settore Concorsuale: 06/E2

Settore Scientifico Disciplinare: MED/24

**RUOLO DELLA RISONANZA MAGNETICA MULTIPARAMETRICA
NELLA SELEZIONE DEI PAZIENTI CON CARCINOMA PROSTATICO A
RISCHIO MOLTO BASSO CANDIDABILI A “SORVEGLIANZA ATTIVA”:
STUDIO PROSPETTICO.**

Presentata da: Dott. Marco Borghesi

Coordinatore Dottorato

Prof. Domenico Gaetano Gargiulo

Supervisore

Prof. Riccardo Schiavina

Esame finale anno 2018

Indice

1. Abstract.....	3
2. Introduzione e background.....	5
3. Il carcinoma prostatico: epidemiologia, fattori di rischio e “screening opportunistico”	7
4. Diagnosi clinica del carcinoma prostatico.....	11
5. Anatomia Patologica e classificazione TNM.....	20
6. Le classi di rischio e la stratificazione prognostica del paziente.....	27
7. Il ruolo della Risonanza Magnetica nella diagnosi e nella stadiazione del carcinoma prostatico.....	30
8. Le opzioni terapeutiche nei pazienti con prima diagnosi di carcinoma prostatico.....	35
7.1 Whatchful waiting.....	35
7.2 Sorveglianza attiva.....	35
7.3 Radioterapia.....	43
7.4 Chirurgia.....	44
7.5 Terapia ormonale.....	45
9. Progetto Sperimentale: Ruolo della risonanza magnetica multiparametrica nella selezione dei pazienti con carcinoma prostatico a rischio molto basso, candidabili a “sorveglianza attiva”: studio prospettico (ROMAS).....	47

1. Abstract

1.1 Obiettivi. L'introduzione della risonanza magnetica multiparametrica (RMmp) in un protocollo di sorveglianza attiva (SA) potrebbe ridurre il rischio di erronea identificazione della classe di rischio. Obiettivo di questo studio è di ottenere nei pazienti arruolati in SA e sottoposti a RMmp entro 12 settimane, un tasso di riclassificazione tardiva di malattia inferiore al 10%.

1.2 Materiali e Metodi. Studio prospettico, randomizzato, multicentrico che include tutti pazienti affetti da neoplasia prostatica a rischio basso o molto basso che soddisfano i requisiti per essere candidati a SA secondo l'attuale protocollo PRIAS, arruolati da Maggio 2015 a Novembre 2017. I pazienti sono stati randomizzati in due gruppi: Gruppo 1, pazienti sottoposti a sorveglianza attiva secondo i vigenti ed emendati criteri PRIAS; Gruppo 2, pazienti sottoposti a sorveglianza attiva con i medesimi criteri PRIAS, ma con l'introduzione di una RMmp a 8-12 settimane dalla conferma istologica.

1.3 Risultati Sono stati arruolati 65 pazienti, di cui 31 (47.7%) sono stati randomizzati nel Gruppo 1 e i restanti 34 (52.3%) nel Gruppo 2. Complessivamente, 32 su 34 pazienti (94%) del Gruppo 2 hanno eseguito la RMmp; in 10 (31.3%) pazienti la RMmp è risultata positiva per una lesione sospetta con PI-RADS ≥ 3 . Tra i 10 pazienti con RMmp positiva e sottoposti a biopsia confermatrice con tecnica "fusion", 8 (80%) sono stati riclassificati ad una malattia più aggressiva. A 12 mesi dall'inserimento in SA, 2 (6.6%) pazienti nel Gruppo 2 sono stati riclassificati, inferiori ai 6 (19.4%) pazienti riclassificati nel Gruppo 1 ($p=0.02$).

1.4 Conclusioni. L'introduzione di una RMmp a 12 settimane dalla diagnosi offre un indiscusso valore aggiunto per il paziente dopo inserimento in un percorso di SA, in quanto consente una più precoce riclassificazione delle malattie non indolenti, e di ridurre il tasso di riclassificazione tardiva ad un valore decisamente inferiore al 10%.

2. Introduzione e background

Nei paesi occidentali, il carcinoma prostatico (CaP) è la neoplasia maligna più frequentemente diagnosticata nel sesso maschile [1], ed una quota non trascurabile dei nuovi casi viene oggi riscontrata in pazienti giovani e senza altre comorbidità, spesso quando la malattia è ancora in stadio organo-confinato [2].

I più recenti risultati provenienti degli studi di screening del CaP hanno dimostrato un effetto positivo nella riduzione della mortalità cancro-specifica, fino al 20-30% [3-4], sebbene, tuttavia, uno screening di massa incrementi in maniera significativa anche la quota di tumori considerati a “rischio basso e molto basso”, il cui trattamento radicale non modifica sensibilmente la prognosi e la sopravvivenza globale del paziente [5]. L’inevitabile “overdiagnosis” dei nuovi casi di CaP a rischio basso e molto basso causata da campagne di screening di massa, comporta, qualora i pazienti vengano sottoposti a trattamenti a scopo radicale (chirurgia e radioterapia), un importante “overtreatment”, responsabile di sequele quali l’incontinenza urinaria, il deficit erettile e i disturbi irritativi gastrointestinali e genitourinari, capaci di condizionare in maniera negativa e talora permanente la qualità di vita del paziente [6].

Nell’ultimo decennio, la sorveglianza attiva (SA) è stata proposta come una alternativa ai trattamenti radicali per il CaP a rischio basso e molto basso [7]. La SA prevede di prevenire un “overtreatment” selezionando i pazienti con neoplasia verosimilmente indolente, monitorando in modo accurato il paziente nel tempo (attraverso dosaggi del PSA, esplorazione rettale e ripetizione delle biopsie prostatiche), in modo tale da identificare precocemente quelle forme biologicamente aggressive meritevoli di un trattamento radicale differito, senza perdere, tuttavia, la possibilità di un intento curativo [7]. Le recenti Linee Guida Europee e Americane, alla luce delle evidenze scientifiche sinora riportate in letteratura, raccomandano la SA come opzione nel management del CaP a rischio basso e molto basso [8-9]. Il protocollo di SA più diffuso ed utilizzato nel mondo è il P.R.I.A.S (Prostate cancer Research International Active Surveillance) [10], che prevede l’inclusione di pazienti che rispettino i seguenti criteri: neoplasia in stadio clinico cT1c/cT2a, PSA ≤ 10 ng/ml, PSA density (PSAD) < 0.2 ng/ml/cm³, uno o due prelievi bioptici positivi con Gleason score 3+3=6. Il protocollo di follow-up prevede dosaggi del PSA e visita urologica ogni 3 mesi per i primi 2

anni (e successivamente ogni 6 mesi), nonché biopsie prostatiche confermatorie a 1, 4 e 7 anni.

Durante tale follow-up, la **riclassificazione** del CaP, ovvero il riscontro di caratteristiche cliniche, laboratoristiche e patologiche sospette di neoplasia aggressiva, tali da imporre un trattamento radicale della malattia, è definita come il riscontro di 3 o più prelievi bioptici positivi, e/o Gleason score > 6 e/o tempo di raddoppiamento del PSA (PSA Doubling time, PSADT) < 3 anni. L'utilizzo delle biopsie prostatiche random come criterio di inclusione in SA, in base ai dati di letteratura, comporta un rischio di "sotto-stadiazione" in circa un terzo dei casi, come dimostrato dal **28% di riclassificazione** e "drop-out" dei pazienti a 12 mesi dall'inclusione in P.R.I.A.S (*definita riclassificazione "tardiva"*) [10].

La risonanza magnetica multi-parametrica (RMmp) rappresenta, a tutt'oggi, la metodica di imaging più accurata nella detection del CaP, e nella discriminazione tra le forme tumorali a basso rischio e quelle biologicamente più aggressive [11-13]. La RMmp, infatti, è capace di fornire informazioni aggiuntive sulle caratteristiche del microcircolo tissutale (dynamic contrast-enhanced, DCE), facilitare l'identificazione della lesione attraverso lo studio dei coefficienti di diffusione (diffusion-weighted imaging, DWI) e studiare il metabolismo tissutale (magnetic resonance spectroscopy, MRS).

Pertanto, la RMmp potrebbe rivestire un ruolo rilevante nella selezione e nel monitoraggio dei pazienti candidabili a SA e, grazie alla capacità di identificare le forme di CaP ad "alto rischio", ovvero biologicamente aggressive, e alla sua elevata specificità, potrebbe consentire di ridurre il rischio di sotto-stadiazione determinato dalle sole biopsie prostatiche random, contribuendo in maniera significativa alla **riclassificazione precoce** del tumore [14].

3. Il carcinoma prostatico: epidemiologia, fattori di rischio e “screening mirato”

3.1 Epidemiologia

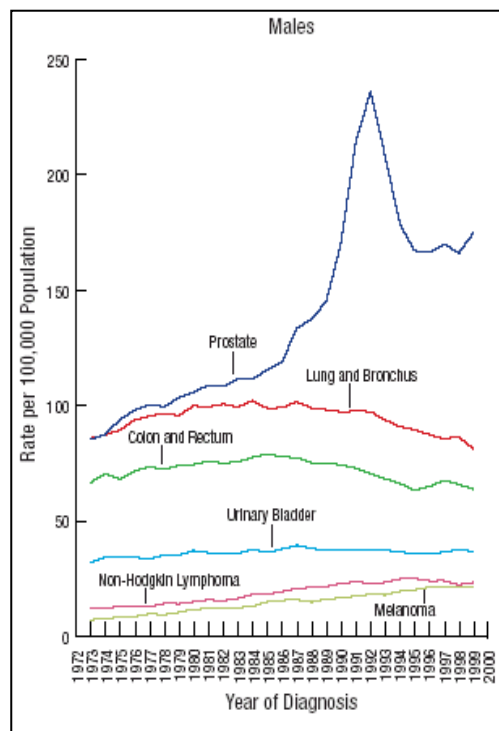
In Italia il carcinoma della prostata rappresenta la neoplasia più frequente del sesso maschile di età superiore ai 50 anni [15]. L'incidenza annua è di 35.000 nuovi casi, con un trend in costante aumento, in concomitanza con la diffusione del test del PSA. Esiste inoltre un significativo gradiente Nord- Sud: rispetto ai 99,8 casi x 100.000/anno tra residenti del Nord-Italia, le regioni del Centro fanno registrare 79,8/100.000 e quelle del Sud 66,80/100.000. Tali differenze oltre all'impiego del PSA come test di screening [15] sono probabilmente riconducibili al diverso stile di vita, alla dieta ed al minore introito di antiossidanti.

In termini di mortalità, il carcinoma prostatico si attesta in

Italia al terzo posto fra le neoplasie. In questo caso tuttavia il trend mostra una costante diminuzione (-2,3% per anno) da oltre un ventennio [15]. Nel 2012 nel nostro Paese si sono osservati 7.282 decessi per cancro prostatico, pur considerando che le comorbidità generalmente presenti nelle persone anziane possono rendere complesso separare i decessi *per* tumore della prostata da quelli *con* tumore della prostata.

Considerato ciò, la sopravvivenza dei pazienti con carcinoma prostatico è pari al 91% a 5 anni dalla diagnosi, in costante e sensibile crescita [15]. I principali determinanti di questo incremento di sopravvivenza sono *l'early diagnosis* e la progressiva diffusione dello screening, elementi che hanno comportato tuttavia una evidente quota di *overdiagnosis* con distribuzione disomogenea sul territorio nazionale.

Per quanto riguarda i dati di prevalenza riferiti al nostro Paese, si stima che 217.000 uomini abbiano una diagnosi di carcinoma prostatico. Il 65% di queste diagnosi è stato formulato da meno di 5 anni e il 10% da più di 10 anni.



3.2 Fattori di rischio

L'eziologia del carcinoma prostatico, sicuramente multifattoriale, è il risultato dell'interazione di fattori genetici e ambientali:

- Età [16];
- Etnia Afroamericana: Maggiore incidenza e aggressività di carcinoma prostatico (fattori accreditati sono i maggiori livelli circolanti di androgeni, DHT e 5-alfa reduttasi) [16-18];
- Familiarità: Rischio raddoppiato nel caso un familiare di primo grado risulti affetto da questa neoplasia. Se due o più parenti di primo grado risultano affetti, il rischio aumenta di 5-11 volte [17].
- Fattori genetici [17,18]. Circa il 9% dei pazienti affetti da carcinoma della prostata ha una malattia su base ereditaria (definita dalla presenza di almeno 3 familiari affetti o di almeno 2 familiari con malattia ad esordio prima dei 55 anni). Il carcinoma eredo-familiare presenta un'età di insorgenza più precoce ma un profilo di aggressività sovrapponibile alla forma sporadica [17].
- Fattori ormonali: Elevati livelli di testosterone e di IGF-1 [19];
- Sindrome metabolica: La positività per singoli criteri diagnostici (ex. Ipertensione, circonferenza vita > 102 cm) rappresenta un fattore di rischio. Al contrario, la presenza di almeno 3 criteri diagnostici sembrerebbe avere un ruolo protettivo [20,21];
- Diabete Mellito in terapia con Metformina: Tale ipoglicemizzante si associa ad un rischio inferiore di carcinoma prostatico [22,23];
- Dislipidemia: Un profilo colesterolemico pro-aterogenico non correla con un maggior rischio di neoplasia prostatica, così come l'uso di Statine non esercita un effetto protettivo. [23,24];
- Obesità: Rischio minore di malattia a basso grado e maggiore di malattia ad alto grado [25,26];
- Fattori dietetici: Alcool e Vitamina D correlano con un maggior rischio di neoplasia [27-29];
- Altri fattori di rischio: Calvizie, gonorrea, fumo di sigaretta, lavori notturni [30-33];

- Altri fattori protettivi: Esposizione a radiazione ultravioletta, circoncisione, elevata frequenza eiaculatoria [34-36]

I fattori genetici unitamente ai fattori ormonali e a quelli legati allo stile di vita, probabilmente spiegano l'ampia variabilità di espressione della neoplasia nelle diverse aree geografiche del globo. L'incidenza del carcinoma prostatico è infatti massima negli afro-americani, e minima negli asiatici [18]. La prevalenza dei tumori rilevati all'autopsia è pressochè identica in tutte le aree geografiche, a testimonianza del fatto che i fattori ambientali hanno probabilmente una maggiore rilevanza rispetto ai fattori genetici [18].

Tuttavia le evidenze attualmente disponibili non consentono di raccomandare specifici cambiamenti nello stile di vita al fine di diminuire il rischio di sviluppare la malattia.

3.3 “Screening oportunistico”

Non essendo al momento disponibili strategie codificate di prevenzione primaria, la prevenzione secondaria rimane lo strumento più adeguato per influenzare la storia naturale della malattia. Attualmente il *PSA testing* rappresenta lo strumento di screening più idoneo in termini di costi, convenienza e accuratezza diagnostica.

Studi condotti in Europa (ERSPC e studio di Göteborg) e negli USA, hanno prodotto nel 2009 i primi dati relativi all'impatto dello screening sulla mortalità per PCa [37,38]. L'European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) ha arruolato, in sette Paesi europei, 182.000 soggetti, di età compresa tra i 50 e i 74 anni, randomizzati per essere sottoposti a screening mediante dosaggio periodico del PSA o per far parte del gruppo di controllo. Dopo un follow-up medio di 9 anni, l'incidenza cumulativa di neoplasia prostatica è risultata dell'8,2% nel gruppo di screening e del 4,8% in quello di controllo, con un Hazard Ratio di 0,80 ($p=0,04$) a favore degli individui arruolati nel braccio di screening [37]. La differenza nel rischio assoluto di morte è risultata tuttavia essere di 0,71 morti per 1000 uomini nel gruppo sottoposto a screening: ciò significa che 1.410 soggetti devono essere sottoposti a screening e 48 di essi devono essere trattati per prevenire una singola morte per carcinoma prostatico.

Le conclusioni alle quali giungono gli Autori sottolineano come, a fronte di una riduzione della mortalità cancro-relata del 20%, lo screening mediante PSA è risultato associato ad un elevato rischio di *overdiagnosis* e conseguente *overtreatment*. Queste conclusioni sono

tuttora valide, nonostante successive analisi dello studio abbiano dimostrato nel tempo un incremento della “resa” dello screening. Infatti un aggiornamento dei dati a 13 anni di follow up, ha mostrato una riduzione dei suddetti numeri, con 781 uomini da sottoporre a screening e 27 pazienti da avviare a trattamento radicale [39]. Questi dati sembrerebbero suggerire la possibilità che il beneficio possa ulteriormente aumentare nel tempo soprattutto a favore degli individui più giovani, con una maggiore aspettativa di vita.

Bisogna tuttavia considerare ricordare che né lo studio Americano né lo studio Europeo hanno finora dimostrato alcun beneficio in termini di mortalità globale, un requisito essenziale di qualunque test che voglia proporsi come metodica di screening di massa. I risultati di tutti questi studi confermano pertanto che, nonostante l’anticipazione diagnostica ottenibile mediante l’utilizzo del PSA nei soggetti asintomatici possa prolungare anche di 10 anni la sopravvivenza dal momento della diagnosi, l’impatto sulla mortalità cancro-specifica è modesto e implica comunque percentuali di *overdiagnosis* variabili dal 50 al 300% e di conseguentemente *overtreatment*. Pertanto, allo stato attuale delle conoscenze, non sembra opportuno adottare politiche di screening su popolazione (livello di evidenza 1), tanto che cinque linee guida pubblicate dal 2008 al 2014 si sono mostrate concordi nel non raccomandarlo [40-44].

In conclusione, per quanto riguarda l’uso “opportunistico” del dosaggio del PSA come test di screening in uomini asintomatici:

- Si dovrebbe evitare di avviare allo screening con il PSA gli individui al di sopra dei 75 anni e/o con una spettativa vita inferiore a 10 anni in quanto eventuali benefici sono marginali rispetto ai rischi [41,42,45-52];
- Il dosaggio del PSA può essere offerto agli uomini con una aspettativa di vita maggiore di 10 anni che lo desiderino, purchè essi siano informati dei rischi (prevalenti) e dei benefici (limitati) legati alla somministrazione del test ed alle azioni conseguenti al risultato;
- Il dosaggio del PSA come test di screening in uomini asintomatici dovrebbe essere sconsigliato sotto i 50 anni [45,46];
- Negli uomini di età compresa fra 40 e 50 anni, con fattori di rischio come la familiarità o l’etnia, l’opportunità di un monitoraggio con PSA dovrebbe essere discussa caso per caso [41,49,51], spiegando all’interessato i potenziali rischi di *overdiagnosis/overtreatment*

ed i possibili benefici;

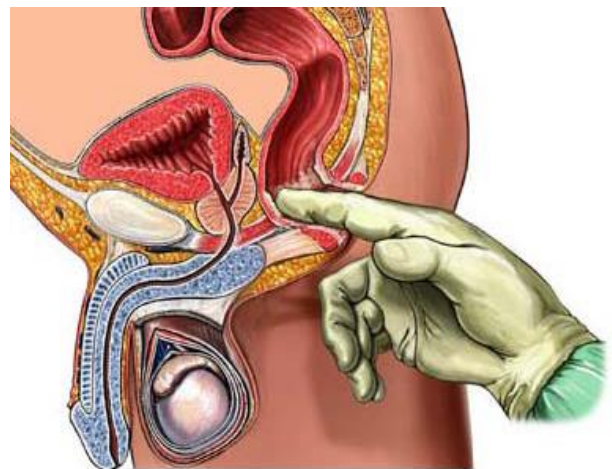
- In assenza di sintomi o di sospetto diagnostico, il dosaggio del PSA non dovrebbe essere inserito nei controlli ematologici di routine [43-46].
- Tutte le linee guida esprimono la raccomandazione che la persona cui viene prescritto il PSA a scopo di screening debba essere informata sui benefici e sui rischi derivanti dal test.

4. Diagnosi clinica del carcinoma prostatico

La diagnosi clinica di carcinoma prostatico si basa essenzialmente su Esplorazione rettale, Dosaggio del PSA, coadiuvata dalle Tecniche di Imaging e confermata dall'Agobiopsia prostatica.

4.1 Esplorazione rettale

L'esplorazione rettale (ER) rappresenta il primo approccio diagnostico al paziente che presenti sintomatologia sospetta per patologia prostatica. Essa consente di valutare il volume, la consistenza, la simmetria e la regolarità dei margini della faccia posteriore della ghiandola prostatica, nonché di indagare lo status palpatorio della *pars periferica*, sede di origine di circa il 70 % dei noduli di PCa.



Circa il 18% delle neoplasie prostatiche sono rilevate dalla sola esplorazione rettale, a prescindere dai valori di PSA [76]. Inoltre un reperto palpatorio sospetto all'ER, associato ad un PSA > 2 ng/ml, presenta un valore predittivo positivo tra il 5 e il 30% di neoplasia prostatica [77]. Un' ER dubbia o francamente positiva è altresì associata ad un rischio maggiore di malattia ad elevato Gleason Score [77,78].

Ciononostante, l'ER non può essere utilizzata singolarmente come unica metodica diagnostica, in quanto presenta bassi livelli di sensibilità e specificità. Inoltre nei pazienti con malattia

cl clinicamente localizzata, la ER tende a sottostadiare considerevolmente l'estensione locale del tumore.

4.2 PSA

Il PSA (Antigene Prostatico Specifico) è una glicoproteina prodotta dal tessuto ghiandolare prostatico [79] e secreta per la maggior parte nel liquido seminale e solo in minime quantità nel circolo ematico. Qualsiasi sovvertimento della normale architettura del parenchima prostatico determina un incremento dei livelli ematici di PSA, che deve essere pertanto considerato a tutti gli effetti un marcatore di patologia prostatica.

Il PSA è presente nel torrente circolatorio sia in forma libera che coniugato ad inibitori enzimatici e proteine di trasporto. Le tecniche, gli anticorpi ed i valori di riferimento utilizzati nelle diverse metodiche di dosaggio ne hanno a lungo condizionato la capacità di misurare in modo equimolare le due forme di PSA (libero e coniugato) [80]. Ciò è alla base della variabilità di risultati ottenuta con diverse metodiche a parità di campione ematico [81].

L'introduzione di uno standard internazionale di riferimento (sec. WHO) ha infine consentito di ridurre significativamente tale variabilità [82].

Oltre al PSA totale è possibile misurare la concentrazione della frazione libera. Diversamente dal PSA totale, nel caso del dosaggio del PSA libero l'adozione dello standard WHO non sembra migliorare significativamente la confrontabilità dei risultati ottenuti con metodi differenti. Va infatti considerato che il PSA libero è costituito da una miscela di molecole diverse: BPSA e iPSA sarebbero espressione di tessuto prostatico benigno, mentre il proPSA è associato con il carcinoma della prostata. Sono state identificate e studiate tre forme troncate di proPSA; fra di esse, la forma più stabile è stata utilizzata sia come test singolo che combinata in algoritmi con il PSA totale e il PSA libero. Inoltre la stabilità delle diverse isoforme del PSA è condizionata dalle modalità di trattamento e conservazione del campione ematico: il proPSA risulta essere stabile nel campione biologico, mentre il PSA libero tende a degradarsi, compromettendo il calcolo del PHI (Prostate Health Index, provvisto di sensibilità pari al 90 % e specificità 3 volte superiore al *PSA Testing*) se il campione non viene trattato in modo adeguato [83].

Dal punto di vista pratico è pertanto opportuno attenersi alle seguenti indicazioni:

- Effettuare i dosaggi possibilmente nello stesso laboratorio, per il monitoraggio del singolo paziente e sempre con lo stesso metodo (da indicare nel referto laboratoristico);
- In caso di adozione di uno standard diverso dal suddetto, il laboratorio dovrebbe discutere con i clinici di riferimento l'eventuale aggiustamento del cutoff;
- Il laboratorio dovrebbe segnalare eventuali variazioni nella metodica di determinazione, indicandola nel referto per tutto il periodo d'impiego e discutendo con i clinici di riferimento circa le eventuali procedure per allineare i risultati storici con quelli attuali;
- Il rapporto PSA libero/totale non dovrebbe essere preso in considerazione con PSA totale ≤ 2 ng/ml o ≥ 10 ng/ml;
- Il laboratorio dovrebbe predisporre istruzioni per l'elaborazione ottimale della fase pre-analitica e vigilare sulla corretta applicazione delle stesse.

Un incremento dei valori ematici di PSA può verificarsi anche in condizioni fisiologiche (ex. eiaculazione recente, attività fisica intensa), in condizioni patologiche benigne (ex. ipertrofia prostatica, prostatite, infarto prostatico, ritenzione urinaria) o in concomitanza all'esecuzione di manovre diagnostico-terapeutiche invasive (ex. Cistoscopia, cateterismo vescicale, biopsia prostatica). Meno rilevante sembra essere l'impatto dell'esplorazione rettale sui livelli di PSA.

Per contro, i livelli di PSA possono diminuire in circolo in seguito all'impiego di inibitori della 5- α -reduttasi (Finasteride e Dutasteride), per i quali viene riportato un decremento medio del PSA intorno al 50% dopo circa 6 mesi di trattamento; da qui la "regola" del moltiplicare per 2 il valore del PSA, in modo tale da estrapolare il valore in assenza di trattamento. Trattasi di una pratica da disincentivare, in quanto sono descritte ampie variazioni soggettive nell'effetto di tali farmaci sui valori del PSA [84-87].

Altri studi mostrano come la somministrazione della dutasteride non riduca il valore diagnostico di un incremento del PSA, anche in pazienti monitorati dopo una prima biopsia negativa [88]. In definitiva, nel monitoraggio del PSA in pazienti candidabili a terapia con inibitori della 5- α -reduttasi, sarebbe auspicabile l'esecuzione di un prelievo per la determinazione del marcatore prima dell'inizio del trattamento.

Accuratezza diagnostica del PSA

La maggior parte delle linee guida concorda sui seguenti punti:

- *Il PSA non può essere considerato come unico criterio di indicazione alla biopsia prostatica;*
- Tale indicazione deve basarsi sul sospetto clinico ricavato dalla ER e/o dal PSA, meglio se avvalorati da informazioni cliniche addizionali.

Diverse linee guida sostengono inoltre che un singolo valore elevato di PSA non dovrebbe condurre a decisioni cliniche immediate, ma andrebbe confermato a distanza di alcune settimane.

Tra gli accorgimenti impiegati per ottimizzare l'accuratezza diagnostica del *PSA Testing* sono di interesse:

1) *PSA velocity*: esprime il tasso di incremento del PSA su base annuale [89]. Secondo alcuni studi la *PSA velocity* avrebbe la capacità di predire l'insorgenza del cancro con significativo anticipo rispetto al superamento del valore soglia [90] e sarebbe inoltre un potenziale indicatore di aggressività della neoplasia e quindi di peggior prognosi [91]. Altre evidenze non confermano il valore diagnostico né il significato prognostico della *PSA velocity* [92,93].

2) *PSA density (PSAD)*: esprime il rapporto tra PSA circolante e dimensioni della ghiandola misurate ecograficamente: Il suo razionale sta nell'osservazione che la quantità di PSA prodotto e rilasciato in circolo per grammo di tessuto ghiandolare è molto superiore nel cancro rispetto all'ipertrofia prostatica. Numerose evidenze mostrano che la PSAD ha un'accuratezza maggiore rispetto al dosaggio del solo PSA totale, nonché un'accuratezza sovrapponibile al rapporto PSA libero/totale nei pazienti con PSA Totale fra 4 e 10 ng/mL e maggiore nei pazienti con PSA totale basso (laddove la misurazione de PSA free risulterebbe meno precisa) [85,95,95,96].

3) Isoforme di PSA: la loro determinazione ha prodotto un significativo incremento dell'accuratezza diagnostica del biomarcatore. I risultati di diversi studi al riguardo portano infatti a a concludere che il proPSA (in particolare attraverso la determinazione del PHI) garantisca una migliore performance diagnostica, nei casi con PSA totale fra 2 e 10 ng/ml, rispetto ai derivati del PSA ed al rapporto PSA Libero/Totale. Inoltre, alcuni studi clinici

mostrano un'associazione fra il proPSA e l'aggressività della malattia [97-99].

Nuovi biomarcatori: il PCA3

Il Prostate Cancer Antigen 3 (PCA3) è il prodotto di un gene localizzato sul cromosoma 9q21–22. Il mRNA non codificante del PCA3 risulta iperespresso nel 95% dei tumori prostatici, mentre un basso livello di espressione è stato descritto nel tessuto prostatico normale e nell'iperplasia prostatica benigna. Trattandosi di RNA non codificante, esso non esprime proteine target utilizzabili come biomarcatori e può solo essere misurato come tale. La sua determinazione si avvale di una metodica ben standardizzata ed il risultato viene espresso come "PCA3 score" (il quale mette in relazione il PCA3 con l'mRNA del PSA su campione urinario). L'ambito principale di utilizzo al momento è rappresentato dalla indicazione a re-biopsia prostatica, sebbene la reale efficacia clinica in merito sia ancora incerta [100-105].

4.3 L'agobiopsia prostatica

L'agobiopsia prostatica costituisce l'unico strumento per giungere ad una diagnosi di certezza di neoplasia prostatica. L'indicazione all'esecuzione di una biopsia prostatica può derivare dal riscontro di anomalie del PSA e/o da un'ER sospetta. Il riscontro di aree sospette all'imaging (principalmente MRI) ha invece maggior valore nell'indicazione alla re-biopsia [106-107]. Vista l'importanza della manovra, prima di sottoporre un paziente a biopsia prostatica è sempre utile valutare l'età del paziente, la presenza di eventuali comorbidità e le possibili conseguenze che la diagnosi potrebbe comportare, dal punto di vista delle effettive risorse terapeutiche disponibili [108]. Anche la stratificazione del rischio è un'importante valutazione da effettuare, al fine di evitare biopsie prostatiche inutili [108].

Dalle più recenti linee guida europee, si considera adeguato un numero di prelievi fra 10 e 12 a livello della *pars periferica* prostatica, oltre ad eventuali prelievi mirati su lesioni visibili [109]. La procedura va effettuata in anestesia locale periprostatica [110] e previa profilassi antibiotica con chinolonici (verso i quali eventuali fenomeni di antibiotico-resistenza comportano un maggior rischio di sepsi post-biopsica) [111-113]. La *saturation biospy* (> 20 prelievi) non è indicata in un primo setting biopsico, così come il campionamento della zona

di transizione [114,115]. Non esiste infatti evidenza che l'incremento di diagnosi di neoplasia ascrivibile all'aumento del numero di campionamenti si traduca in un vantaggio per il paziente. E' anzi verosimile che buona parte dei foci neoplastici aggiuntivi diagnosticati incrementando il numero di prelievi biopsie comporti una sovradiagnosi.

Non risultano infine raccomandate la TURP diagnostica, la biopsia delle vescicole seminali e l'agoaspirato con ago sottile [116,117].

Il valore del PSA al di sopra del quale debba essere eseguita la biopsia prostatica è oggetto di discussione. In generale valori del PSA superiori a 10 ng/ml richiedono approfondimenti. Per valori compresi tra 2,5 e 10 ng/ml potranno essere presi in considerazione anche altri parametri, quali l'età del paziente, la frazione di PSA libero in rapporto al PSA totale, PSA density e PSA velocity [118].

Considerando che il Cancer Detection Rate di una prima biopsia standard si attesta intorno al 43 %, i casi in cui è indicato ripetere una biopsia sono:

- Prima biopsia negativa con sospetto clinico persistente (PSA in aumento e/o persistentemente elevato, ER sospetta). In questi casi la manovra dovrebbe essere ripetuta possibilmente aumentando il numero delle prese biottiche ed includendo anche la zona sospetta [119];
- Ghiandole atipiche in adiacenza di un focolaio di PIN di alto grado [120];
- Reperto isolato di carcinoma intraduttale [121];
- In caso di reperto istologico di ASAP è indicata una re-biopsia entro 6 mesi dalla prima diagnosi; per i pazienti con diagnosi di PIN di alto grado in aumento 3 prelievi ne viene consigliata la ripetizione tra i 12-24 mesi ma non vi sono sufficienti evidenze per raccomandare nel tempo il proseguimento di un follow-up bioptico [122-124];
- Reperti sospetti alla mpMRI.

La dimostrazione che la MRI multiparametrica presenta un'elevata sensibilità nel riscontro di adenocarcinomi prostatici con Gleason Score ≥ 7 [125-128] e che permette di rilevare tumori localizzati nella parte anteriore dell'organo (difficilmente riscontrabili con la biopsia transrettale), sta portando ad un sempre maggiore interesse, in ambito diagnostico,

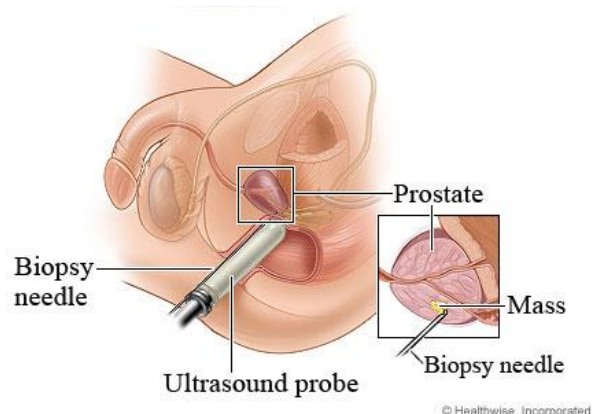
sull'utilizzo della biopsia prostatica MRI-US fusion. La biopsia prostatica MRI-US fusion su lesioni sospette alla MRI, infatti, sembra avere una miglior sensibilità rispetto alla biopsia prostatica sotto guida ecografica [129]. Attualmente la biopsia prostatica MRI- US fusion è raccomandata quando a seguito di biopsie negative permanga il sospetto di carcinoma prostatico [130].

4.4 Tecniche di Imaging e Medicina Nucleare

4.4.1 Ecografia prostatica transrettale

L'ecografia transrettale (TransRectal UltraSound, TRUS) va considerata come esame di secondo livello, cui ricorrere in caso di anomalie del PSA e/o dell'ER [131-133]. La maggior parte dei carcinomi prostatici si presenta ecograficamente sotto forma di lesioni ipoecogene, pur essendovi una significativa quota di forme isoecogene [132,133]. L'utilizzo del Color Doppler può aumentare in tal senso la specificità dell'ecografia, rivelando aree di ipervascolarizzazione con normale ecostruttura a livello della ghiandola periferica [134,135], ma l'accuratezza complessiva della metodica è modesta e il suo uso clinico discutibile.

La quota di tumori clinicamente palpabili ed ecograficamente muti è modesta, così come l'evenienza di tumori non palpabili in pazienti con PSA < 4 ng/ml, ma individuati dall'ecografia (dal 2,5% al 7,2%) [136,137].



Va comunque sottolineato come negli studio studi in cui l'ecografia transrettale è stata utilizzata in combinazione con l'ER e/o il PSA, essa ha rappresentato significativo fattore di amplificazione diagnostica. L'ecografia transrettale risulta inoltre indispensabile nella guida della biopsia prostatica. L'ecografia transrettale, inoltre, trova applicazione:

- Nella definizione del volume prostatico ai fini della determinazione della *PSA density*;
- Nel follow-up dei pazienti sottoposti a prostatectomia radicale, per la visualizzazione di un'eventuale lesione solida recidiva in loggia prostatica o in sede perianastomotica.

- Nella sovrapposizione di immagini a Risonanza Magnetica ed immagini ecografiche, per una migliore localizzazione e tipizzazione biptica della lesione identificata alla RM (MR-TRUS guided fusion biopsy) [138]: questo determina un significativo miglioramento della performance diagnostica, sia nei pazienti sottoposti a biopsia per la prima volta, sia nel campionamento mirato di aree sospette alla risonanza in pazienti con pregresse biopsie negative [139,140].

4.4.2 TC

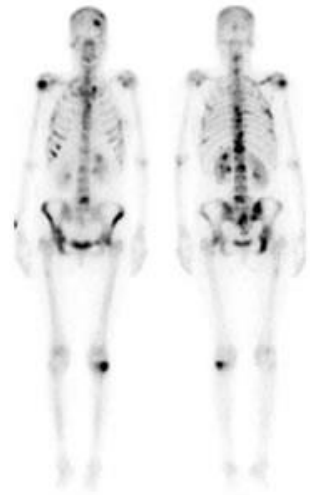
La Tomografia computerizzata (TC) non risulta indicata per la diagnosi del carcinoma prostatico, in quanto non consente un'accurata visualizzazione dell'anatomia zonale della ghiandola e non mostra una chiara differenziazione in termini densità radiologica fra tessuto neoplastico e tessuto normale [141]. La TC inoltre non è una metodica valida ai fini della stadiazione locale della malattia, mentre consente di identificare, con i limiti di una stima esclusivamente dimensionale (micrometastasi e linfonodi reattivi), l'interessamento linfonodale, in particolare nei pazienti con malattia ad alto rischio [142].

4.4.3 Risonanza Magnetica Multiparametrica (mp-MRI)

Il ruolo della Risonanza Magnetica Multiparametrica nella diagnosi e stadiazione del PCa verrà approfondito in un paragrafo dedicato.

4.4.4 Scintigrafia ossea (99mTc Fosfonati e 18F-Fluoruro)

Nei pazienti con carcinoma prostatico esiste una elevata incidenza di metastasi scheletriche, frequentemente asintomatiche negli stadi iniziali. La scintigrafia ossea total body con ^{99m}Tc - fosfonati ha una sensibilità diagnostica nel rilevare metastasi scheletriche del 90-95%, pertanto molto superiore alla radiografia convenzionale (70-80%) e al dosaggio della fosfatasi acida e alcalina (50-60%). I dubbi interpretativi possono essere approfonditi e i falsi positivi ridotti ricorrendo all'esame tomografico con strumentazione ibrida (SPECT/CT). Poiché la probabilità di sviluppare metastasi ossee negli stadi iniziali e nei pazienti a basso rischio (PSA < 10 ng/ml, Gleason score ≤ 6 , neoplasia intracapsulare) è estremamente bassa, l'esecuzione della scintigrafia ossea dovrebbe essere evitata in assenza di sintomi o segni biochimici. In generale nel corso della stadiazione, la esecuzione della scintigrafia ossea è indicata nelle seguenti situazioni:



- T1 e PSA > 20 ng/ml
- T2 e PSA > 10 ng/ml, oppure Gleason score ≥ 8
- T3 o T4
- Presenza di sintomi legati alla neoplasia.

4.4.5 PET con $^{11}\text{C}/^{18}\text{F}$ Colina, ^{18}F -FDG, ^{68}Ga -PSMA

Attualmente i principali radiofarmaci in grado di accumularsi in maniera significativa nel tessuto prostatico e dunque disponibili per la diagnostica del carcinoma prostatico sono la colina radiomarcata con ^{11}C o ^{18}F ed il fluorodeossiglucosio (FDG) marcato con ^{18}F . A causa della breve emivita del radiofarmaco la ^{11}C Colina può essere ottenuta solo nei centri che dispongono di ciclotrone per la produzione, mentre gli altri Centri si approvvigionano di ^{18}F Colina dall'esterno.

La PET ha una sensibilità diagnostica superiore alla scintigrafia tradizionale, pur presentando limitazioni nella specificità [143] ed un costo superiore. Ad oggi le evidenze scientifiche di convalida clinica a disposizione sono ancora limitate.

Al momento attuale non esistono evidenze scientifiche che indichino l'utilizzo della PET/CT con Colina nella stadiazione iniziale della malattia linfonodale e a distanza nei pazienti con

cancro della prostata. Due meta-analisi hanno mostrato una sensibilità globale ed una specificità globale della 11C/18F-Colina PET/CT, per la valutazione della malattia linfonodale, del 49.5% e 95% rispettivamente in 441 pazienti e del 62% e 92% rispettivamente in 609 pazienti [144,145]. La valutazione della malattia scheletrica con PET/CT e Colina radiomarcata è inoltre più sensibile e specifica della scintigrafia ossea, specie per alcune lesioni indeterminate.

Evidenze scientifiche mostrano che la 11C/18F-Colina PET/CT è indicata nel follow-up del paziente affetto da cancro della prostata e sottoposto a prostatectomia radicale +/- linfadenectomia o a radioterapia con intento radicale con successivo incremento del PSA, in particolare in caso di:

- a. PSA \geq 1 ng/ml,
- b. PSA doubling time (PSAdt) < 6 mesi
- c. PSA velocity (PSAvel) > 1 ng/ml/year [146].

La PET/CT con 18F-FDG è suggerita nei pazienti con cancro della prostata scarsamente differenziato (Gleason Score \geq 8) e con malattia avanzata in sede scheletrica (M1) [147].

La PET/CT con 68Ga-PSMA è un'indagine sperimentale, sebbene recenti evidenze scientifiche ne abbiano mostrato una superiorità diagnostica, rispetto alla 11C-Colina PET/CT, nell'identificazione della malattia linfonodale in caso di ripresa biochimica di malattia [148].

5. Anatomia patologica e classificazione TNM

5.1 Anatomia patologica

L'adenocarcinoma prostatico prende generalmente origine dalla porzione periferica della ghiandola (70%). Meno comune è la genesi a partenza dalla porzione antero-mediale dell'organo, la zona di transizione (20%), distante dalla parete rettale e sede tipica dell'ipertrofia prostatica benigna.

La zona centrale è implicata soltanto nel 5% dei casi, risultando più frequentemente sede di infiltrazione da parte di tumori insorti da strutture adiacenti. La neoplasia tende infine ad

avere un carattere per lo più multifocale [149].

Classificazione istologica della neoplasia prostatica

La classificazione istotipica di riferimento per la neoplasia prostatica è quella indicata dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO) nel 2016 [150].

- ***Neoplasie ghiandolari***

1. Adenocarcinoma di tipo acinare:

- Atrofico;
- Pseudoiperplastico;
- Microcistico (a prognosi migliore [151]);
- A cellule schiumose;
- Mucinoso (colloide);
- A cellule ad anello con castone (prognosi sfavorevole);
- Pleomorfo a cellule giganti (prognosi sfavorevole);
- Sarcomatoide (prognosi sfavorevole).

2. Neoplasia prostatica intraepiteliale di alto grado (HGPIN);

3. Carcinoma intraduttale o proliferazione epiteliale neoplastica intra-acinare/intra-tubulare: essa presenta stessi aspetti istologici della neoplasia prostatica intraepiteliale di alto grado (HG-PIN) mostrando tuttavia una maggiore atipia citologica ed architetturale, tipicamente associata all'adenocarcinoma di alto grado e di alto stadio. La diagnosi differenziale con la HG-PIN risulta pertanto prognosticamente rilevante. Caratteristiche molecolari particolarmente utili in tal senso sono l'assenza del gene oncosoppressore PTEN e l'overespressione dell'oncogene ERG, tipiche del carcinoma intraduttale, mentre nell'HG-PIN la mancanza di PTEN è rara e l'espressione di ERG non è comune [152];

4. Carcinoma duttale (cribriforme, papillare, solido).

- **Neoplasie squamose**

1. Carcinoma adenosquamoso;
2. Carcinoma squamoso.

- **Tumori neuroendocrini**

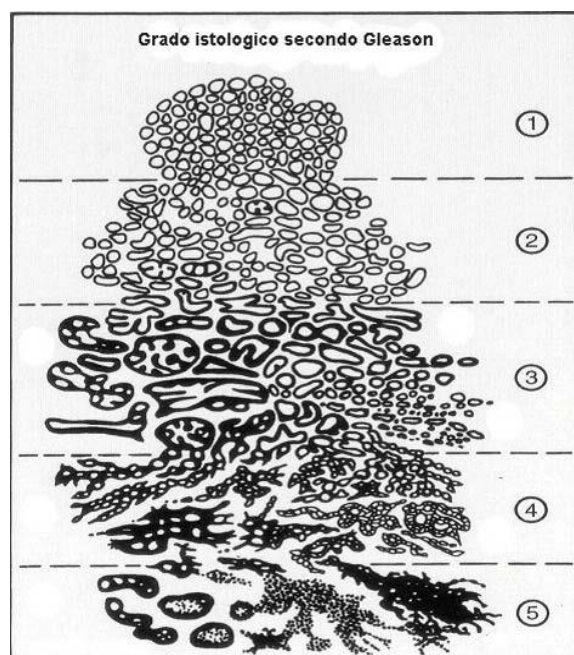
1. Adenocarcinoma con differenziazione neuroendocrina;
2. Tumore neuroendocrino ben differenziato;
3. Carcinoma neuroendocrino a piccole cellule;
4. Carcinoma neuroendocrino a grandi cellule.

- **Carcinoma a cellule transizionali** (per il quale non risulta applicabile la comune stadiazione TNM della neoplasia prostatica)

- **Tumori dello stroma prostatico e tumori mesenchimali** (come il precedente)

Grado Istologico (Gleason Score)

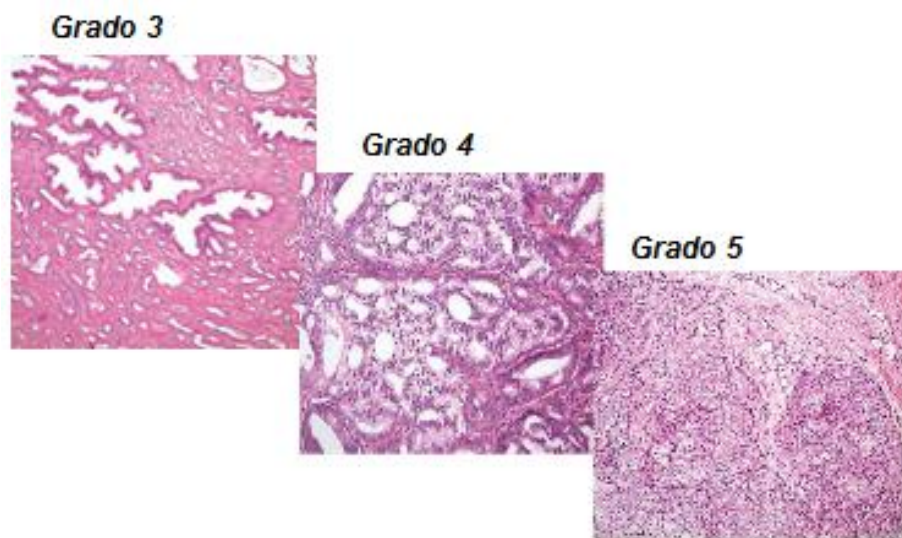
Il Gleason Score rappresenta storicamente lo standard raccomandato per la gradazione del carcinoma della prostata. Il sistema di grading secondo Gleason prende in considerazione il grado di differenziazione citoarchitetturale delle ghiandole e i rapporti della neoplasia con lo stroma. La classificazione di Gleason permette di definire cinque aspetti architetturali ghiandolari, a ciascuno dei quali viene attribuito un punteggio crescente di malignità. Tale punteggio viene quindi assegnato ai due aspetti strutturali più rappresentati nella neoplasia in esame e si definisce come primario quello prevalente. Secondo la classificazione ISUP 2005, nell'esame di una biopsia prostatica il Gleason primario viene attribuito al pattern più rappresentato, mentre



il Gleason secondario viene assegnato al peggiore tra gli altri pattern presenti. Qualora non fosse possibile stabilire un Gleason secondario, è necessario raddoppiare il Gleason primario per ottenere il punteggio totale, ovvero il Gleason score.

I gradi di Gleason attribuibili al tessuto neoplastico, secondo la classificazione ISUP 2005, sono i seguenti:

- *Grado 1*: nodulo circoscritto di acini fitti ma distinti, uniformi, ovalari, di medie dimensioni (ghiandole più grandi del pattern 3);
- *Grado 2*: come per il modello 1, nodulo relativamente circoscritto, ma ai margini possono essere presenti minime infiltrazioni. Le ghiandole sono disposte in modo meno serrato e uniforme rispetto al pattern 1;
- *Grado 3*: unità ghiandolari discrete; in genere le ghiandole sono più piccole di quanto visto nel modello 1 e 2. Infiltrati sono presenti tra gli acini non neoplastici. Notevole variabilità in forma e dimensione, talora con aspetti cribriformi;
- *Grado 4*: ghiandole micro-acinari confluenti, mal definibili, con lume ghiandolare scarsamente formato; ghiandole cribriformi, anche con bordi irregolari; talora aspetti ipernefrotoidi;
- *Grado 5*: relativa assenza di differenziazione ghiandolare; cordoni solidi composti o singole cellule; comedocarcinoma con necrosi centrale circondata da masse papillari, cribriformi o solide.



La classificazione WHO del 2016 ha stabilito che per il Gleason score 7 deve essere riportata la percentuale di grado 4. Nel 2014 l'ISUP ha inoltre proposto delle modificazioni del grading secondo Gleason, recepite nel libro blu della WHO 2016 [153], la principale delle quali consiste nell' assegnare un grado 4 ogniqualvolta si riscontrino ghiandole cribriformi, glomeruloidi, in presenza di ghiandole scarsamente formate.

Di recente acquisizione è infine la definizione di 5 diversi gruppi prognostici [154,155], i quali hanno incontrato il favore di patologi ed urologi alla conferenza ISUP del 2014 [156]. L'impatto prognostico di questi cinque gruppi è stato validato in uno studio multi-istituzionale comprendente 20.000 prostatectomie radicali e 21.000 agobiopsie prostatiche. E' pertanto raccomandato riportare sempre il gruppo prognostico insieme al grado di Gleason modificato secondo ISUP 2014, secondo il seguente schema:

- Gruppo di grado 1: Gleason 6 o inferiore. In virtù della prognosi eccellente questi pazienti sono potenzialmente candidabili alla sorveglianza attiva;
- Gruppo di grado 2: Gleason Score 3+4;
- Gruppo di grado 3: Gleason Score 4+3;
- Gruppo di grado 4: Gleason Score 4+4 o 3+5;
- Gruppo di grado 5: Gleason Score 9 o 10,

Proliferazione microacinare atipica (ASAP)

In circa il 2.5-5% delle agobiopsie prostatiche si osservano piccoli gruppi di acini atipici e sospetti per adenocarcinoma, ma che presentano atipie citologiche ed architetture insufficienti per una diagnosi definitiva [157,158]. Questa condizione morfologica è stata definita come ASAP (*atypical small acinar proliferation/proliferazione microacinare atipica*). Trattasi di una categoria diagnostica basata sulla "assoluta incertezza" riguardo ad una diagnosi di adenocarcinoma che non può essere fatta, ma non può neanche essere esclusa. La probabilità che un paziente con una diagnosi di ASAP possa avere effettivamente un cancro è di circa il 40%. Il sospetto di malignità risulta particolarmente elevato nei casi di ASAP con negatività per p63 e 34betaE12 e positività per racemasi [159-162]. Pertanto, tutti i pazienti che abbiano avuto una diagnosi di ASAP devono ripetere l'agobiopsia con un campionamento

ampio entro un periodo variabile da tre a sei mesi [159].

Neoplasia prostatica intraepiteliale (PIN)

La neoplasia prostatica intraepiteliale è una lesione precancerosa caratterizzata da una proliferazione cellulare all'interno di dotti e acini ghiandolari prostatici. I vecchi gradi di PIN (da 1 a 3) sono stati attualmente ridefiniti come PIN di basso grado (corrispondente alla PIN di grado 1) e PIN di alto grado (che raggruppa i gradi 2 e 3) [160-162]. Il riscontro di PIN di basso grado non deve essere necessariamente riportato nel referto istopatologico, in quanto presenta una scarsa riproducibilità tra i vari osservatori [163] e non sembra avere una correlazione con il rischio di cancro [164,165].

L'evidenza di PIN di alto grado, al contrario, deve essere sempre riportata nel referto in quanto, pur non avendo un significato prognostico, la sua presenza è fortemente predittiva della successiva identificazione di carcinoma in circa il 30% dei pazienti [165-169]. Nei pazienti con diagnosi di PIN di alto grado su agobiopsia è pertanto indicato uno stretto follow-up clinico con intervalli di tre - sei mesi per due anni ed un controllo annuale negli anni successivi. Contrariamente ai pazienti con diagnosi di ASAP, in cui è indicata una re-biopsia entro tre-sei mesi dalla prima diagnosi, per i pazienti con diagnosi di PIN di alto grado non sembra necessario effettuare una rebiopsia entro l'anno in assenza di altri indicatori clinici di carcinoma, salvo nei casi in cui essa risulti presente in almeno 3 dei prelievi bioptici [142].

5.2 Stadiazione

La stadiazione clinico-patologica della neoplasia è condotta sulla base del sistema TNM (UICC 2009) [170], laddove è possibile definire:

T – tumore primario

- Tx – il tumore non può essere riscontrato
- T0 – non evidenza di tumore
- T1 – tumore silente, non palpabile o visibile all'imaging
 - T1a – riscontro istologico incidentale (fino al 5% del tessuto resecato)
 - T1b – riscontro istologico incidentale (più del 5% del tessuto resecato)
 - T1c – tumore diagnosticato in corso di biopsie prostatiche eseguite per rialzo del PSA (in uno o entrambi i lobi, non palpabile e non identificabile all'imaging)
- T2 – tumore confinato alla prostata e clinicamente evidente (palpato o identificato all'imaging)
 - T2a – tumore che coinvolge fino a metà di un lobo
 - T2b – tumore che coinvolge più della metà di un lobo, ma non entrambi
 - T2c – tumore che coinvolge entrambi i lobi
- T3 – tumore con estensione extra-capsulare prostatica
 - T3a – tumore extracapsulare (unilaterale o bilaterale), incluso il coinvolgimento microscopico del collo vescicale
 - T3b – tumore che invade una o entrambe le vescicole seminali
- T4 – tumore che invade le strutture adiacenti, escluse le vescicole seminali

N – stato dei linfonodi regionali

- Nx – i linfonodi regionali non disponibili
- N0 – assenza di interessamento linfonodale regionale
- N1 – interessamento di uno o più linfonodi regionali

M – metastasi a distanza

- Mx – le metastasi non possono essere riscontrate
- M0 – assenza di metastasi a distanza
- M1 – presenza di metastasi a distanza

- o M1a – coinvolgimento di linfonodi non regionali
- o M1b – metastasi ossee
- o M1c – metastasi in altre sedi

La definizione dell'estensione di malattia rappresenta il punto di partenza attraverso il quale ottenere informazioni riguardo alla prognosi, stabilire la miglior strategia terapeutica e confrontare i risultati delle varie opzioni terapeutiche.

6. Le classi di rischio e la stratificazione prognostica del paziente

La stratificazione in classi di rischio dei pazienti affetti da neoplasia prostatica non metastatica è fondamentale ai fini della pianificazione di un percorso terapeutico efficace. La definizione di tali classi di rischio è basata su fattori prognostici di rilievo, quali lo stadio clinico di malattia, il Gleason Score ed il PSA.

Le principali società scientifiche uro-oncologiche internazionali hanno inserito nelle proprie linee guida il sistema classificativo proposto da D'Amico [171]. In particolare, le linee guida europee (EAU) e americane (AUA) identificano le seguenti classi di rischio:

- 1) **Very Low Risk:** Trattasi di una classe di rischio identificata dalle linee guida dell'NCCN. Essa include i pazienti che presentano la malattia col grado più basso di aggressività ed il più basso rischio di progressione, in quanto oltre ad un Gleason Score biptico ≤ 6 ed un PSA inferiore a 10 ng/ml, i pazienti devono presentare uno stadio clinico T1c con al massimo 3 prelievi biptici positivi. L'identificazione di questa nuova classe deriva dalle significative evidenze in merito all'over-treatment del carcinoma prostatico ed alle complicanze ad esso relate. Le Linee Guida NCCN raccomandano per i pazienti che rientrano in questa classe, specie in coloro che presentano una aspettativa di vita < 10 anni [172,173], un protocollo di sola osservazione (Watchful Waiting). I pazienti con un carcinoma very low risk ed un'aspettativa superiore ai 10

anni potrebbero essere invece indirizzati ad un programma di Sorveglianza Attiva, oppure ad un trattamento con intento radicale (chirurgia, la radioterapia esterna IMRT, brachiterapia BRT).

- 2) **Low Risk:** Di questa classe fanno parte i pazienti affetti da neoplasia a basso rischio di recidiva e di progressione. Devono essere presenti tutti i seguenti criteri: stadio clinico T1-T2a con Gleason score biptico ≤ 6 e con un PSA inferiore a 10 ng/ml. Anche per i pazienti appartenenti questo gruppo la decisione terapeutica dovrà essere ponderata prendendone in considerazione l'aspettativa di vita: nei pazienti in cui essa è <10 anni le opzioni terapeutiche sono rappresentate dalla sorveglianza attiva o dalla radioterapia con intento radicale (IMRT o BRT). Nei pazienti con aspettativa di vita ≥ 10 anni le possibilità terapeutiche sono invece costituite, oltre che dalle precedenti, dalla chirurgia con intento radicale.

- 3) **Intermediate Risk:** Identifica una classe di pazienti affetti da neoplasia clinicamente localizzata (T2b secondo l'EAU, T2b-T2c secondo NCCN) e/o Gleason Score uguale a 7 e/o PSA compreso tra 10 e 20 ng/ml. Anche in questo caso l'approccio terapeutico viene stabilito in relazione all'aspettativa di vita. Nei pazienti con aspettativa di vita <10 anni, le opzioni terapeutiche sono la sorveglianza attiva, la radioterapia con intento radicale \pm ormonoterapia "short-term" oppure la sola ormonoterapia. Nei pazienti con un'aspettativa di vita ≥ 10 anni, le opzioni di trattamento sono la radioterapia con intento radicale in associazione alla terapia ormonale "short-term", la radioterapia con intento radicale ed esclusiva ad alte dosi oppure la prostatectomia radicale \pm linfadenectomia. Il trattamento radioterapico potrà essere eseguito con tecnica IMRT \pm boost brachiterapico. L'adozione del più recente sistema di gradazione ISUP (come detto nel precedente paragrafo), differenziando il Gleason Score 7 in Gleason primario 3 (ISUP 2) e Gleason primario 4 (ISUP 3) sulla base del loro differente impatto prognostico, ha permesso di corroborare con un'importante mole di osservazioni cliniche, l'utilità di una ulteriore differenziazione di questa classe in Low/Favourable Intermediate Risk (ISUP 2) e High/Unfavourable Intermediate Risk (ISUP 3) [174,175].

4) **High Risk** Sono inseriti in questa classe i pazienti affetti da neoplasia prostatica ad alto rischio di recidiva e di progressione, per la definizione della quale deve essere presente almeno uno dei seguenti criteri:

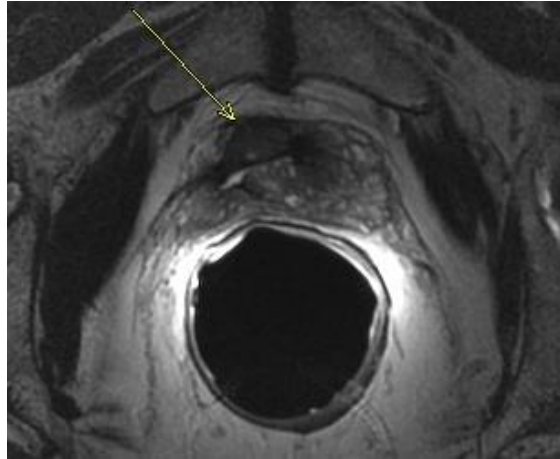
- stadio clinico \geq T2c (EAU) o \geq T3a (NCCN);
- Gleason Score biptico compreso fra 8 e 10;
- PSA superiore a 20 ng/ml.

I pazienti inclusi in questo gruppo devono essere trattati con l'intento di ottenere un controllo locale ottimale della malattia e al tempo stesso di prevenire localizzazioni secondarie della malattia stessa. Le opzioni terapeutiche raccomandate sono pertanto la radioterapia con intento radicale (IMRT \pm boost brachiterapico) in associazione con ormonoterapia "long term" (da proseguire per almeno 2 anni dal termine del trattamento radiante) e la chirurgia radicale con linfadenectomia pelvica estesa (la quale offre outcomes di sopravvivenza comparabili con quelli ottenuti dalla radioterapia esterna ad alte dosi associata a terapia androgeno-soppressiva); essa però andrebbe effettuata solo in centri ad alto volume chirurgico e da chirurghi di comprovata esperienza.

5) **Very High Risk.** In questa classe sono inclusi pazienti con malattia localmente avanzata (T3b-T4, N+), sebbene possano farne parte tutti coloro che presentano due o più criteri appartenenti alla classe high risk. In tali pazienti le opzioni terapeutiche adottabili sono la radioterapia con intento radicale ad alte dosi associata alla terapia androgeno-soppressiva a lungo termine (se l'aspettativa di vita è di almeno 10 anni), la chirurgia con intento radicale e linfadenectomia pelvica estesa associata ad ormonoterapia neoadiuvante (solo se la malattia non infiltra diffusamente gli organi limitrofi) e la terapia androgeno-soppressiva in monoterapia (con agonisti dell'LHRH o antagonisti del GnRH) in pazienti non candidabili a trattamenti radicali. Nei pazienti metastatici si consiglia al paziente di sottoporsi alla sola ormonoterapia.

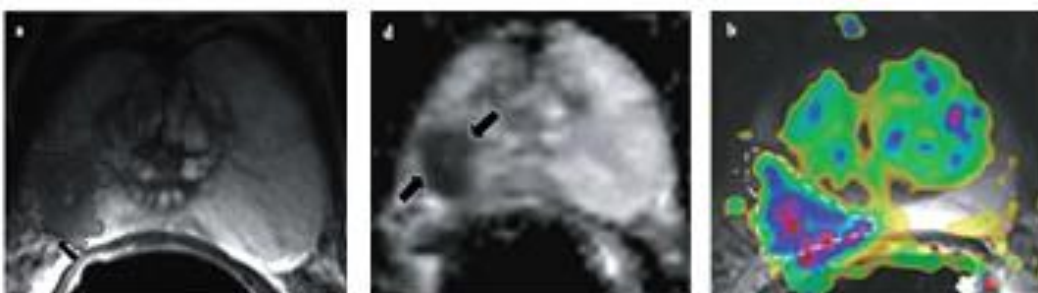
7. Il ruolo della Risonanza Magnetica nella diagnosi e nella stadiazione del carcinoma prostatico

La RM multiparametrica (mpMRI) è diventata nell'ultima decade uno strumento sempre più importante nella diagnosi, nella tipizzazione e nella pianificazione del trattamento del PCa [176]. A differenza della TC, la RM consente una maggiore definizione dell'anatomia zonale della ghiandola, una migliore distinzione tra tessuto sano della ghiandola periferica e tessuto neoplastico, la possibilità di verificare la presenza/assenza di tumore nell'area del peduncolo neurovascolare e di precisare meglio i rapporti con le strutture adiacenti la prostata (ex. vescica, retto, muscoli, vasi).



I risultati della RM ad 1,5 e 3 Tesla sono dovuti all'utilizzo di bobine endo-rettali o phased array che determinano una elevata risoluzione di contrasto e una adeguata risoluzione spaziale [177].

La definizione di multiparametrica risiede nella possibilità di combinare immagini anatomiche (sequenze anatomiche T2 pesate) ed immagini funzionali, quali sequenze di perfusione (Dynamic Contrast Enhanced Magnetic Resonance Imaging, DCE-MRI), di diffusione (Diffusion Weighted Imaging, DWI) e se necessario anche spettroscopiche (Magnetic Resonance Spectroscopy Imaging, MRSI) [178,179]. Ciascuna di queste sequenze, presa singolarmente, presenta un'accuratezza limitata; la loro combinazione conferisce invece a tale metodica un notevole grado di performance nella definizione del PCa [176]. Ciò è dovuto in particolare alla correlazione tra zona prostatica e sequenza di studio: la DWI è la



sequenza di scelta nello studio della peripheral zone (PZ), la T2-WI per la transitional zone (TZ), mentre la DCE è secondaria alla DWI nella valutazione della PZ.

Dai risultati di un recente studio prospettico multi-centrico, condotto su 807 pazienti biopsya-naive sottoposti a biopsie mirate previa esecuzione di mpMRI, essa ha mostrato un Cancer Detection Rate (CDR) del 68 % rispetto al totale dei pazienti, il 49 % dei quali con un Gleason Score di 7-10 [180].

Nonostante la mpMRI rappresenti la modalità di imaging di maggiori prospettive in ambito prostatico, il suo utilizzo non è uniforme nei diversi centri, in ragione principalmente della diversa esperienza dei radiologi e della disponibilità delle stesse macchine [181]. Per limitare la variabilità inter-operatore ed incrementare la riproducibilità dell'esame, la European Society of Urogenital Radiology (ESUR) ha costituito nel 2012 un panel di esperti, al fine di elaborare un sistema standardizzato di interpretazione e refertazione delle immagini di mpMRI, definito come Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS)

Nel 2015 ne è stata pubblicata una seconda versione (PI-RADS v2) [182] ad opera dell'American College of Radiology, con l'intento di:

- stabilire i minimi requisiti tecnici per l'esecuzione di un protocollo multiparametrico;
- semplificare e standardizzare la terminologia ed il contenuto dei referti radiologici, rendendo riproducibile l'interpretazione del protocollo multiparametrico;
- introdurre una schematica suddivisione anatomica, aggiornando la Classificazione secondo Roethke [183] per facilitare l'esecuzione di biopsie mirate;
- stratificare il rischio in categorie in base alle quali, con un approccio interdisciplinare, selezionare la migliore strategia gestionale del paziente.

Il PIRADS scoring system si avvale di una scala da 1 a 5, dove ogni grado crescente esprime una maggiore probabilità di essere in presenza di una malattia clinicamente significativa (CSD, ossia meritevole di trattamento radicale indifferibile). Ciò consente d'altra parte di evidenziare una malattia che non presenta significatività clinica, e che sarebbe pertanto inquadrabile all'interno di un protocollo di Sorveglianza Attiva. Ad ogni modo, il PIRADS scoring system v.2 può essere schematizzato nel seguente modo:

- PIRADS 1: Probabilità molto bassa;
- PIRADS 2: Bassa;
- PIRADS 3: Intermedia;
- PIRADS 4: Alta;
- PIRADS 5: Molto alta.

Detto ciò, appare rilevante la questione della definizione di malattia clinicamente significativa, per la quale non esiste uno standard universalmente accettato. Le definizioni più comuni sono elencate nella seguente tabella, mutuata da una recente revisione sistematica dell'argomento [184]. Da notare come uno dei criteri salienti di definizione di CSD sia rappresentato da un Gleason Score maggiore o uguale a 7 (3+4 o 4+3).

Table 6 – Definition of clinically significant disease

Study (year)	Clinically significant disease
[25] (2014) ^a	UCL1 / UCL2 / Gleason 3 + 4 or higher / Gleason 4 + 3 or higher / CCL _{max} ≥ 6 mm / CCL _{max} ≥ 4 mm
[26] (2014)	Epstein criteria / Epstein criteria or ADC < 850 μm ² /s
[27] (2013)	Epstein criteria / UCL1 / UCL2 / Gleason score ≥ 7 / Gleason score ≥ 8
[28] (2014) ^a	UCL2
[22] (2013) ^a	UCL1 / UCL2
[29] (2013) ^a	UCL2
[30] (2012)	PSA > 10 ng/ml, PSA density > 0.15, clinical stage ≥ T2b, Gleason 4 or 5, total CCL ≥ 10 mm
[31] (2013)	Gleason ≥ 7 / Gleason ≥ 8
[32] (2011) ^a	CCL ≥ 3 mm and/or Gleason ≥ 7 / CCL ≥ 5 mm and/or Gleason ≥ 7
[33] (2014) [*]	Gleason 7 with > 5% Gleason 4 + either ≥ 30% of cores positive or Or Gleason 6–7 with ≤ 5% Gleason 4 + either ≥ 30% of cores positive or CCL _{max} > 8 mm
[34] (2014)	Gleason ≥ 7
[35] (2014)	Epstein criteria

ADC = apparent diffusion coefficient; CCL = cancer core length; CCL_{max} = maximum CCL; Epstein criteria = Gleason score > 6, PSA > 10 ng/ml, > 3 biopsy cores positive, or at least one biopsy core with > 50% involvement; UCL1 = University College London definition 1: Gleason ≥ 4 + 3 and/or CCL_{max} ≥ 6 mm and/or total CCL ≥ 6 mm; UCL2 = UCL definition 2: Gleason ≥ 3 + 4 and/or CCL_{max} ≥ 4 mm and/or total CCL ≥ 6 mm.

^{*} Definition 4 was used.

^a Publications from the same centre.

Dall'analisi dei risultati dello stesso lavoro emerge un'accuratezza complessiva della mpMRI, nell'individuazione di malattia clinicamente significativa, pari al 44-87%, con sensibilità e specificità pari rispettivamente a 58-96 % e 23-87%. Valore Predittivo Negativo e Positivo (VPN e VPP) mostrano invece una chiara dipendenza dal livello soglia utilizzato per la definizione di CSD, con una relazione di proporzionalità diretta e inversa rispettivamente e

pari a 63-98 % e 34-68 % rispettivamente [184].

Da quanto succitato emerge il contributo che la mpMRI, specie attraverso un elevato VPN (ovvero un'elevata capacità di escludere una CDS), che in alcuni gruppi di lavoro e a seconda della definizione stessa di malattia clinicamente significativa può giungere finanche al 98%, può offrire nella selezione di pazienti passibili di una gestione conservativa come, ad esempio, l'inserimento in un protocollo di sorveglianza attiva.

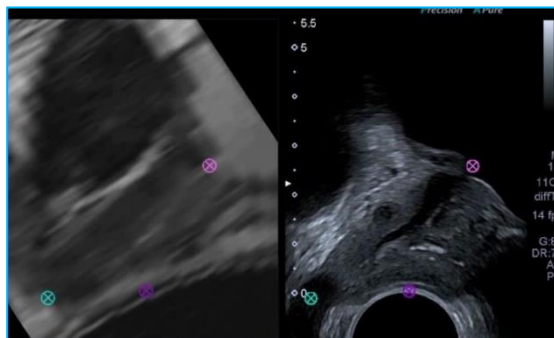
La mp-MRI rappresenta quindi uno strumento di grande validità nella individuazione della neoplasia prostatica e nella stratificazione del rischio ad essa connessa, condizionandone pertanto la gestione terapeutica attraverso la discriminazione tra tumori clinicamente significativi e tumori indolenti.

Sebbene la mpMRI offra indubbi vantaggi, come metodica "pura" di imaging, nella diagnosi presuntiva di PCa, il massimo contributo lo si ottiene nella diagnostica di certezza, dove essa rappresenta attualmente l'indagine guida di riferimento nell'esecuzione di biopsie mirate. E' importante infatti ricordare che la biopsia eco-guidata a sestanti può lasciare indagnosticate dal 30 al 50% delle neoplasie prostatiche; d'altra parte l'aumento del numero di prelievi (saturation biopsy) può comportare un incremento nella diagnosi di tumori biologicamente e clinicamente indolenti [185-187]. In questo contesto, la mp-MRI costituisce uno strumento addizionale che, unitamente ai valori di PSA, all'ER, all'età del paziente, all'anamnesi familiare ed alle comorbidità, può essere dirimente nella selezione dei pazienti da sottoporre a biopsia (prima o successiva), nonché dei pazienti da avviare o confermare all'interno di un programma di sorveglianza, prevenendo *overdiagnosis* ed *overtreatment* di tumori indolenti [188].

Le precedenti Linee Guida non suggerivano l'utilizzo della mp-MRI nei pazienti biopsy-naive, ma una recente meta-analisi ha evidenziato come l'esecuzione di *mpMRI-guided targeted-biopsies* possa conseguire un cancer detection rate di tumori clinicamente significativi significativamente superiore alla "classica" *TRUS-guided biopsy* [182].

Relativamente alle diverse tecniche biottiche MRI-guided, le più comuni sono:

- Biopsia eseguita in Risonanza Magnetica (tecnica In-Bore);
- Biopsia eseguita con fusione di immagini TRUS-MRI (tecnica Fusion);
- Biopsia eseguita sotto guida ecografica sulla base delle immagini RM senza fusion e di immagini (tecnica Cognitive).



In relazione alle varie tecniche di biopsia mirata precedentemente elencate, non è stata ancora dimostrata una significativa differenza reciproca in termini di accuratezza, per cui possono essere attualmente considerate di pari livello nella diagnostica del PCa [189].

Una recente analisi retrospettiva di pazienti sottoposti a mpMRI (PIRADS v2) con successiva Fusion + standard biopsy, ha evidenziato una sensibilità e VPN del 100% in favore della Risonanza Magnetica nella diagnosi di CSD (intesa nello studio specifico come Gleason Score maggiore o uguale a 7) con PIRADS di 3-5, a fronte tuttavia di una diminuzione di specificità, VPP ed accuratezza diagnostica [190].

TABLE 2
NPV, PPV, sensitivity, specificity of PI-RADSv2 mpMRI for PCa

PI-RADSv2 score	NPV (CI)	PPV (CI)	Sensitivity (CI)	Specificity (CI)	Accuracy
<i>For clinically significant PCa</i>					
3-5	100% (88.8-100)	30.2% (23.9-37.3)	100% (92.3-100)	22.5% (16.7-29.6)	42.0%
4-5	90.7% (84.3-94.8)	49.5% (38.9-60.1)	77.6% (64.4-87.1)	73.4% (66.1-79.7)	74.5%
5	80.5% (74.2-85.6)	61.3% (42.3-77.6)	32.8% (21.4-46.5)	93.1% (87.9-96.2)	77.9%

Breakdown of negative predictive value (NPV), positive predictive value (PPV), sensitivity, specificity of PI-RADSv2 mpMRI for any prostate cancer (PCa) and clinically significant PCa, regardless of lesion location, based on different mpMRI PI-RADSv2 score thresholds for a positive mpMRI study.
CI = 95% CI.

Il livello di evidenze è ancora maggiore nel dimostrare che l'utilizzo della RM multiparametrica, a scopo diagnostico, è particolarmente indicato nei pazienti con pregresse biopsie negative e PSA persistentemente elevato [191], denotandone un ruolo di primo piano nei pazienti in sorveglianza attiva e nel follow-up dei pazienti sottoposti a trattamento radicale.

In sintesi, ed in accordo con le linee guida europee più recenti, la mpMRI rappresenta una indagine fortemente raccomandata nella diagnosi del PCa in pazienti con pregresse biopsie negative e sospetto clinico persistente, mentre non risulta ancora raccomandabile di routine nei pazienti *biopsy-naive* [142].

In ambito stadiativo, la mpMRI rappresenta indubbiamente la metodica di imaging di elezione nella valutazione locale della malattia; le indicazioni al suo impiego dipendono tuttavia dalla categoria di rischio: se da una parte non vi è un'indicazione assoluta nei pazienti a basso rischio (per quanto vadano segnalate alcune esperienze nella pianificazione chirurgica con intento *nerve-sparing*), dall'altra appare ormai consolidato il suo impiego nei pazienti a rischio intermedio ed elevato (specie se candidabili a chirurgia mini-invasiva), in particolare nell'identificazione di minimi sconfinamenti extracapsulari di malattia [192] e nell'individuazione di malattia linfonodale [193].

8. Le opzioni terapeutiche nei pazienti con prima diagnosi di carcinoma prostatico

8.1 Watchful Waiting (WW)

Noto anche come "trattamento guidato dai sintomi", il watchful waiting consiste in una gestione conservativa del carcinoma prostatico, in assenza di trattamento fino alla progressione locale o sistemica della malattia con sintomi correlati. A questo punto, il paziente può essere trattato a scopo palliativo, ad esempio con una resezione transuretrale della prostata (TURP) disostruttiva, oppure con terapia ormonale per il dolore osseo da lesioni metastatiche; non è inoltre raccomandato alcuno schema di follow-up standardizzato [172]. Il razionale dietro tale atteggiamento risiede nella spesso lenta progressione del carcinoma prostatico e nella sua predominante diagnosi in uomini anziani, spesso affetti da comorbidità a maggiore impatto sulla mortalità rispetto al PCa, e nei quali le conseguenze di un trattamento radicale esporrebbero a rischi per la sopravvivenza e la qualità di vita superiori alla malattia stessa. [194]. Il watchful waiting può essere quindi considerato essenzialmente come un'opzione per la gestione di pazienti con carcinoma prostatico localizzato ed un'aspettativa di vita limitata.

8.2 Sorveglianza Attiva (AS)

8.2.1 Introduzione

La Sorveglianza Attiva (Active Surveillance, AS) rappresenta una strategia gestionale finalizzata ad evitare o quantomeno ritardare la necessità di un trattamento radicale, nei pazienti affetti da PCa con un profilo di rischio favorevole.

Tale concetto è stato proposto per la prima volta negli anni '90, per porre un freno all'*overtreatment* di neoplasie prostatiche indolenti derivante dall'*overdiagnosis* PSA-relata [195,196]. Sebbene il dibattito circa l'utilità dello screening PSA-based sia tuttora in corso [197-199], diversi studi hanno tuttavia dimostrato come la diagnosi precoce ed il trattamento efficace delle forme a più alto rischio di neoplasia prostatica consentano di ottenere una significativa riduzione della mortalità cancro-relata [200-202]. L'AS si inserisce pertanto in tale contesto con il fine di selezionare i pazienti con diagnosi di PCa ottenuta principalmente tramite screening mirato, ai quali evitare le conseguenze funzionali di un trattamento radicale non necessario.

Negli USA il ricorso alla sorveglianza attiva nel *low-risk* PCa ha mostrato un significativo incremento nell'ultima decade [203-205], così come sempre maggiore risulta il suo impiego a livello globale: In Svezia, ad esempio, nel 2014, il 91% dei very low-risk ed il 74% dei low-risk PCa è stato inserito in AS [206].

A riprova di ciò, le principali associazioni urologiche mondiali (National Comprehensive Cancer Network NCCN, American Urological Association AUA ed European Association of Urology EAU) considerano tutte la AS un'opzione primaria di gestione della neoplasia prostatica, in pazienti accuratamente selezionati [207-209]. Le stesse associazioni, e non solo, stanno inoltre cercando di espandere l'indicazione alla AS nell'ambito della popolazione affetta da PCa [210]; pertanto è necessario conoscere i vari protocolli di AS ed i risultati ad oggi conseguiti.

8.2.2 Protocolli di Sorveglianza Attiva I criteri di selezione utilizzati per l'inserimento in protocolli di AS sono riportati nella seguente tabella [211-219]:

TABLE 1
Eligibility Criteria for Active Surveillance Programs

Study (Program)	Clinical Stage	PSA, ng/mL	Gleason Score	Other Parameters
Tosoian JJ et al (Johns Hopkins University, Baltimore, MD) ¹⁷	T1c	—	≤ 6	PSA density < 0.15 ng/mL/cc, ≤ 2 positive biopsy cores, ≤ 50% cancer involvement of any core
	≤ T2a	≤ 10	≤ 6	
Klotz L et al (Sunnybrook Health Sciences Centre, Toronto, Canada) ¹⁸	—	≤ 10	≤ 6	
	—	10-20	≤ 3+4=7	Life expectancy < 10 y
Godtman RA et al (Göteborg Randomized, Population-Based Prostate Cancer Screening Trial, Göteborg, Sweden) ¹⁹	—	—	—	Men diagnosed in the Göteborg screening trial who did not undergo treatment within 6 mo of diagnosis were classified to active surveillance
Bokhorst LP et al (PRIAS, multinational) ²⁰	≤ T2	≤ 10	≤ 6	PSA density < 0.20 ng/mL/cc, ≤ 2 positive biopsy cores
	—	—	3+4=7	≤ 2 positive biopsy cores, ≤ 10% cancer involvement of any core, age ≥ 70 y
Welty CJ et al (UCSF, San Francisco, CA) ²¹	≤ T2	≤ 10	≤ 6	≤ 33% positive biopsy cores, ≤ 50% cancer involvement of any core
Selvadurai ED et al (Royal Marsden Hospital, London, UK) ²²	≤ T2	< 15	≤ 6	≤ 50% positive biopsy cores, age 50-80 y
	≤ T2	< 15	≤ 3+4=7	≤ 50% positive biopsy cores, age > 65 y
Thompson JE et al (St. Vincent's Prostate Cancer Centre, Sydney, Australia) ²³	≤ T2a	< 10	≤ 6	< 20% positive biopsy cores, < 30% cancer involvement of any core
Thomsen FB et al (University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark) ²⁴	≤ T2a	≤ 10	≤ 6	≤ 3 positive biopsy cores, < 50% cancer involvement of any core
Soloway MS et al (University of Miami, Miami, FL) ²⁵	≤ T2	≤ 10	≤ 6	≤ 2 positive biopsy cores, ≤ 20% cancer involvement of any core

PRIAS, Prostate Cancer Research International Active Surveillance; PSA, prostate-specific antigen; UCSF, University of California, San Francisco.

I criteri di selezione sono generalmente ricavati dalle definizioni NCCN di *very low-risk* (stadio clinico T1c, PSA density < 0.15 ng/mL/cc, Gleason score ≤ 6, fino a 2 prelievi biotici positivi, e < 50% di ciascun prelievo interessato da neoplasia) e *low-risk* (stadio clinico fino a T2a, PSA < 10 ng/mL e GS fino a 6) PCa. Tali definizioni sono a loro volta delle forme modificate dei criteri di Epstein e D'Amico rispettivamente [207,220,221]. La mancanza di un protocollo universale offre la possibilità di individualizzare la popolazione di studio nei vari protocolli di AS: ad esempio, il gruppo della Johns Hopkins University (Baltimore, MD) è incentrato sulla sorveglianza di tutti i *very low-risk* e di selezionati *low-risk*, mentre all'estremo opposto, alcuni protocolli includono anche casi di malattia *intermediate-risk* (GS 3+4) per quanto in relazione ad età e comorbidità del singolo paziente [215,217,218].

Per quanto riguarda invece lo schema di monitoraggio in AS, esso consiste tradizionalmente

nella ripetizione periodica di PSA, ER e biopsia TRUS-guided [195,196,202]. I principali schemi di sorveglianza sono illustrati nella tabella seguente [211-219]:

TABLE 2

Monitoring Protocols for Active Surveillance Programs

Study (Program)	Surveillance Intervals			
	Digital Rectal Examination, mo	PSA Testing, mo	Confirmatory Biopsy, y from diagnostic biopsy	Repeat Biopsy, y from previous biopsy
Tosoian JJ et al (Johns Hopkins University, Baltimore, MD) ¹⁷	6	6	1	1-2
Klotz L et al (Sunnybrook Health Sciences Centre, Toronto, Canada) ¹⁸	—	3-6	1	3-4
Godtman RA et al (Göteborg Randomized, Population-Based Prostate Cancer Screening Trial, Göteborg, Sweden) ¹⁹	3-6	3-6	Performed if < 2 mm of cancer present at diagnostic biopsy	2-3
Bokhorst LP et al (PRIAS, multinational) ²⁰	—	3-6	1	3 for the first 10 y then every 5 y thereafter
Welty CJ et al (UCSF, San Francisco, CA) ²¹	6	3	1	1-2
Selvadurai ED et al (Royal Marsden Hospital, London, UK) ²²	3-6	3-6	1.5-2	2
Thompson JE et al (St. Vincent's Prostate Cancer Centre, Sydney, Australia) ²³	6-12	3-6	1	1-2 for the first postconfirmatory biopsy then every 3-5 y thereafter
Thomsen FB et al (University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark) ²⁴	3	3	1	Variable
Soloway MS et al (University of Miami, Miami, FL) ²⁵	3-6	3-6	< 1	1

PRIAS, Prostate Cancer Research International: Active Surveillance; PSA, prostate-specific antigen; UCSF, University of California, San Francisco.

La maggior parte dei protocolli richiede una biopsia di conferma ad 1 anno dall'arruolamento. Inoltre se da una parte vi è uniformità circa l'esecuzione di biopsie "suggerite" da sospetto clinico, non si può dire lo stesso per il timing delle restanti biopsie "programmate". La stessa variabilità inter-protocollo riguarda i criteri di conversione dalla Sorveglianza Attiva al Trattamento Attivo. Nei pazienti con *very low-risk* PCa, tale trattamento è generalmente raccomandato quando l'estensione della neoplasia nella biopsia supera i criteri di ingresso (> 2 prelievi positivi o > 50% di coinvolgimento di ciascun prelievo) ed invariabilmente quando il GS risulta maggiore o uguale a 3+4. Sebbene alcuni protocolli raccomandino una conversione su base clinica (ex. cinetica del PSA) la maggior parte dei centri fonda tale decisione su criteri essenzialmente istologici.

8.2.3 Outcomes in AS

I risultati a lungo termine ottenuti nelle due corti prospettiche più longeve (10 e 15 anni di follow-up) in materia di AS, sono illustrati nella tabella soprastante [211-222].

TABLE 3

Cohort Characteristics and Long-term Outcomes From Two Large, Prospective Active Surveillance Programs

Study (Program)	Cancer Risk	Cohort Size	Median Follow-up, y	Median Age, y	GS \geq 3+4=7 (%)	Treatment		Metastatic Disease		Death From Prostate Cancer	
						10-y, %	15-y, %	10-y, %	15-y, %	10-y, %	15-y, %
Tosoian JJ et al (Johns Hopkins University, Baltimore, MD) ¹⁷	Favorable risk	1298	5.0	66	0 (0)	50	57	0.6	0.6	0.1	0.1
Klotz L et al (Sunnybrook Health Sciences Centre, Toronto, Canada) ¹⁸	Favorable risk	732	6.5	67	0 (0)	36	42	4	5	2	3
	Intermediate risk	213	6.7	72	128 (60)	39	52	9	18	3	11

GS, Gleason score.

Come si può notare, nel gruppo americano del Johns Hopkins, il quale include in AS tutti i casi di malattia *very low risk* e casi selezionati di malattia *low-risk*, i tassi di conversione al trattamento, metastatizzazione e mortalità cancro-specifica (PCSM) sono risultati essere del 50 %, 0,6 % e 0,1 % rispettivamente a 10 anni e del 57 %, 0,6 % e 0,1 % rispettivamente a 15 anni. Per contro, il gruppo canadese del Sunnybrook Health Sciences Centre, che in AS include oltre ai *favourable-risk* anche alcuni casi selezionati di malattia *intermediate-risk*, ha prodotto nella coorte dei *favourable-risk* risultati migliori in termini di tasso di conversione al trattamento (36 % e 42 % a 10 e 15 anni rispettivamente) ma peggiori in termini di tasso di metastatizzazione e PCSM (4 % e 2 % rispettivamente a 10 anni e 5 % e 3 % rispettivamente a 15 anni). Ciò è ascrivibile principalmente ad uno schema di monitoraggio meno intensivo rispetto a quello del Johns Hopkins. La coorte *intermediate-risk* mostra inoltre outcomes oncologici significativamente peggiori (tasso di metastatizzazione e PCSM del 9 % e del 3 % rispettivamente a 10 anni, con un incremento importante a 15 anni, pari al 18 % e all'11 % rispettivamente). Questi risultati sono sovrapponibili a quelli dello studio ProtecT, anch'esso

includente pazienti con GS maggiore o uguale a 3+4 ed uno schema di monitoraggio non intensivo [223]. E' chiaro dunque che, volendo sottoporre ad AS pazienti selezionati con intermediate-risk PCa, lo schema di monitoraggio dovrà essere più intensivo, al fine di ridurre gli outcomes oncologici sfavorevoli. Ad ogni modo tali pazienti andrebbero adeguatamente informati circa i rischi potenzialmente associati alla sorveglianza attiva, ed ulteriori sforzi andrebbero effettuati per identificare i sottogruppi di *intermediate-risk* PCa che potrebbero giovare di un monitoraggio in AS più sicuro. Appare invece ormai consolidato il beneficio derivante dall'inserimento in AS di pazienti con malattia *low* e *very low-risk*, in quanto associato a tassi di riclassificazione ed indicazione al trattamento attivo del 36-50 % a 10 anni, nonché ad un rischio estremamente basso di metastatizzazione e morte cancro-relata a lungo termine.

8.2.4 Utilità della mpMRI in AS

I continui progressi tecnologici cui è andata incontro negli anni la mpMRI le hanno indubbiamente conferito una elevata qualità nella visualizzazione della prostata ai fini della identificazione di neoplasia, specie nella porzione anteriore della ghiandola [224,225]. Diversi studi hanno inoltre dimostrato la superiorità diagnostica della MRI/TRUS fusion biopsy associata alla biopsia sistematica standard, rispetto all'esclusivo utilizzo di quest'ultima [224,226,227]. Il ruolo della mpMRI in AS resta tuttavia ancora da chiarire.

Secondo le conclusioni di una revisione sistematica del 2015 [228], il riscontro di un imaging di mpMRI positivo nei pazienti in AS si associa ad una maggiore probabilità di essere in presenza di una malattia clinicamente significativa alla re-biopsia. La quantità di dati è risultata invece insufficiente per definire con precisione il ruolo della mpMRI come alternativa alla biopsia. Ciononostante, diversi gruppi hanno continuato a valutare l'utilità della mpMRI nella selezione e nel monitoraggio dei pazienti in AS.

8.2.4.1 Selezione del paziente in AS con mpMRI

Uno dei punti di maggiore debolezza della Sorveglianza Attiva è la possibilità di sottostimare la malattia all'arruolamento del paziente, con il rischio di sorvegliare una malattia clinicamente significativa e meritevole pertanto di un trattamento radicale indifferibile. L'utilizzo delle biopsie prostatiche random come criterio di inclusione in SA, in base ai dati di

letteratura, comporta infatti un rischio di “sotto-stadiazione” in circa un terzo dei casi [10]. In tal senso, diversi studi hanno quindi cercato di indagare i benefici derivanti dall’impiego della mpMRI nella selezione del paziente da sottoporre ad AS.

Uno studio dello University College London Hospital [229] ha valutato il ruolo della mpMRI nella riclassificazione dei pazienti con malattia *low-risk* ed inseriti in AS attraverso l’esecuzione di TRUS-guided biopsy. La mpMRI è stata eseguita a 4 mesi dall’arruolamento, seguita dall’esecuzione di biopsia mirata, ed è stata considerata positiva per PIRADS 4-5 e negativa per PIRADS 1-2; il PIRADS 3 è stato considerato equivoco ed escluso. La riclassificazione è stata definita come la transizione da una condizione di *low-risk* alla TRUS-guided biopsy ad una condizione di *higher-risk* alla targeted-biopsy. A seconda della definizione di *low-risk*, la capacità di riclassificazione della mpMRI in termini di VPP e VPN è risultata variare tra il 59-75 % ed il 75-100 % rispettivamente.

Altri studi hanno invece dimostrato come bassi livelli dei coefficienti di diffusione apparente (ADCs), ottenibili attraverso sequenze di diffusione (DW-MRI) siano associati ad una maggiore aggressività della neoplasia prostatica [230-231].

Infine, Porgiglia e Colleghi [232] hanno mostrato come la mpMRI, applicata a pazienti candidabili ad AS secondo i criteri PRIAS (Prostate cancer Research International: Active Surveillance) e sottoposti a RARP (Robot-Assisted Radical Prostatectomy) e considerando positivo un imaging con PIRADS score 4-5 e negativo per PIRADS score fino a 3, presenti valori di sensibilità, specificità, VPN e VPP pari a 74 %, 61 %, 74 % e 61 % rispettivamente, nell’individuazione di malattia clinicamente significativa; inoltre integrando i dati di risonanza con i criteri PRIAS ed i più restrittivi criteri di Epstein, la AUROC di predittività di malattia clinicamente indolente è aumentata dal 72 % al 77 % e dal 71 % al 78 % rispettivamente.

Da quanto illustrato emerge come, alla luce dei dati attualmente disponibili (peraltro provenienti da studi prevalentemente retrospettivi in cui la mpMRI non è stata uniformemente applicata) la mpMRI non possa considerarsi strumento alternativo alla biopsia nell’arruolamento dei pazienti in protocolli di Sorveglianza Attiva per neoplasia prostatica.

8.2.4.2 Monitoraggio del paziente in AS con mpMRI

Diversi programmi di AS hanno iniziato ad utilizzare la mpMRI come parte integrante dello schema di monitoraggio. Ad esempio, tutti i pazienti in AS presso il Royal Marsden Hospital vengono sottoposti a mpMRI all'inizio dell'arruolamento e nel successivo monitoraggio [216]. Presso il Sunnybrook, invece, la mpMRI viene utilizzata in casi selezionati, come ad esempio in presenza di una cinetica sfavorevole del PSA [212].

L'obiettivo primario dell'imaging nel paziente in AS consiste nell'identificazione della progressione di malattia. Dai risultati di un'analisi retrospettiva condotta da Frye e Colleghi [233], emergono in tal senso valori di sensibilità, specificità, VPN e VPP pari a 35 %, 81 %, 78 % e 41 % rispettivamente (con un follow-up medio di 25,5 mesi). Altri lavori [234,237] hanno invece verificato la possibilità di sottoporre a re-biopsie esclusivamente mirate i pazienti in AS con mpMRI positiva, o viceversa di differire la re-biopsia nei pazienti con imaging di mpMRI negativo, raggiungendo le seguenti conclusioni: sebbene le biopsie mirate sembrano provviste, rispetto alle biopsie sistematiche, di una maggiore capacità di identificazione di lesioni prostatiche occulte ad alto grado, una quota significativa di queste lesioni viene riconosciuta anche dalle sole biopsie sistematiche; pertanto il ricorso alla biopsia mirata dovrebbe accompagnarsi all'impiego di biopsie sistematiche.

Da questi risultati si può evincere un dato fondamentale: l'impiego della mpMRI con successiva ed eventuale esecuzione di *targeted biopsies* (specie se in associazione a *standard biopsies*) nel monitoraggio dei pazienti in AS, consente di giungere ad un significativo incremento dei tassi di upgrading e conseguente riclassificazione rispetto al solo impiego di biopsie sistematiche e programmate. Questo si traduce in un rilevante beneficio prognostico, soprattutto se realizzato nella fase iniziale dell'arruolamento (la cosiddetta riclassificazione precoce), in quanto consente di avviare tempestivamente a trattamento radicale pazienti erroneamente sorvegliati per malattia non indolente, pazienti che andrebbero altrimenti incontro tutt'al più ad una riclassificazione tardiva (ovvero con biopsia sistematica a 1 anno, come nella maggior parte dei protocolli) con esiti prognostici significativamente inferiori. La letteratura è infatti concorde nell'affermare che il principale valore aggiunto della mpMRI nella Sorveglianza Attiva della neoplasia prostatica sia rappresentato dalla sua capacità di svelare la presenza di forme occulte di *higher-grade* PCa, con un VPN variabile dal 74 % al 100 %, a seconda dei criteri di upgrading. Proprio per

ottimizzare tale impiego ed evidenziarne di ulteriori, la European School of Oncology Task Force ha sviluppato un protocollo standardizzato per la segnalazione degli outcomes realizzati con l'impiego della mpMRI in AS, denominata Prostate Cancer Radiological Estimation of Change in Sequential Evaluation (PRECISE) checklist [238]. Attraverso una maggiore comprensione dei punti di forza e delle applicazioni della mpMRI, si spera infine di riuscire nell'intento di ridurre il ricorso alla biopsia prostatica nel paziente in AS.

8.3 Radioterapia

La possibilità di stadiare con maggiore accuratezza il tumore della prostata, nonché l'introduzione di sistemi in grado di somministrare dosi elevate di radiazioni (acceleratori lineari) con un buon risparmio dei tessuti sani circostanti, ha permesso alla radioterapia di rivestire un ruolo sempre più importante nel suo trattamento, ad ogni livello di rischio. Le tecniche con cui essa viene attualmente realizzata sono essenzialmente due: esterna e interstiziale.

La radioterapia esterna viene eseguita utilizzando fasci di fotoni ad elevata energia prodotti da un acceleratore lineare, con campi multipli confluenti che permettono di conformare la distribuzione della dose a livello della loggia prostatica (3D).

La brachiterapia, o radioterapia interstiziale, si basa tradizionalmente sull'impiego di semi di ¹²⁵I impiantati chirurgicamente per via retropubica nella prostata: ciò comportava in passato frequenti complicanze a fronte di discreti risultati. Il suo impiego è rimasto pertanto limitato fino al momento in cui l'evoluzione delle tecniche di imaging (TRUS, TC) non ha permesso di definire con maggiore precisione il target lesionale e di guidare l'inserimento dei semi radioattivi nella ghiandola prostatica per via percutanea. Ad aumentare l'interesse e la diffusione di questa tecnica ha contribuito inoltre l'introduzione di nuovi radioisotopi, dotati di una emivita più lunga e di una quantità di energia più elevata (peraltro modulabile attraverso strumenti dedicati).

8.4 Chirurgia

La prostatectomia radicale rappresenta una delle più importanti e diffuse opzioni

terapeutiche nell’approccio curativo al cancro della prostata. Essa costituisce un “gold standard” nel trattamento delle forme di neoplasia prostatica a rischio basso, intermedio e alto, garantendo nella maggior parte dei casi un controllo oncologico ottimale a medio-lungo termine. Le indicazioni alla prostatectomia radicale (chirurgica, laparoscopica o robot-assistita) sono riassunte nella figura sottostante:

American Urological Association, 2007 [20]	European Association of Urology, 2011 [34]	National Comprehensive Cancer Network, 2011 [15]
Low-risk localized PCa Intermediate-risk localized PCa High-risk localized PCa	Low- and intermediate-risk localized PCa and a life expectancy >10 yr Patients with stage T1a disease and a life expectancy >15 yr or GS 7 Selected patients with low-volume high-risk localized PCa Highly selected patients with very high-risk localized PCa (cT3b–T4 N0 or any T N1) in the context of multimodal treatment	Very low-risk cancer (T1c, GS ≤6, PSA <10, <3 positive prostate biopsy cores, ≤50% cancer in any core) and life expectancy >20 yr Low- and intermediate-risk patients with life expectancy survival >10 yr High-risk and very high-risk (T3b–4) patients
PCa = prostate cancer; GS = Gleason score; PSA = prostate-specific antigen.		

Oltre all’aspetto oncologico, di primaria importanza a fini terapeutici, sono cruciali anche gli esiti funzionali di tale trattamento, rappresentati in particolare da:

1. la incontinenza urinaria;
2. il deficit erettile.

Durante l’intervento è quindi necessario prestare particolare attenzione alla preservazione delle strutture di continenza (uretra membranosa e sfintere urinario peri-uretrale) e, quando tecnicamente possibile ed indicato, dei bundles neurovascolari (essenziali nella fisiologia dell’erezione peniena).

L’approccio alla prostatectomia radicale può realizzarsi con tecnica open [239-242], laparoscopica [243,244] e robot-assistita [245-248] e può prevedere o meno il ricorso ad una linfadenectomia di estensione variabile [249-276].

8.5 Terapia ormonale

Le modalità con cui ottenere una soppressione androgenica sono essenzialmente di due tipi:

- 1) orchietomia bilaterale (castrazione chirurgica) [277,278];
- 2) utilizzo di antiandrogeni e/o degli LH-RH analoghi (castrazione farmacologica):

Antiandrogeni non steroidei o puri. Quella tutt’ora utilizzata è la bicalutamide, che ha

un'emivita plasmatica di circa 6 giorni.

Antiandrogeni steroidei come il medrossiprogesterone acetato e il ciproterone acetato, che è dotato di azione progestinica ed anti-gonadotropica, oltre che antiandrogena.

Analoghi dell'LH-RH (*goserelina, leuprorelina, buserelina, triptorelina*). Sono stati introdotti agli inizi degli anni '80, sono composti di sintesi di natura polipeptidica e come tali vengono digeriti nel tratto gastrointestinale, per cui non possono essere somministrati per os.

I farmaci antiandrogeni si legano in maniera competitiva ai recettori per gli androgeni. Gli antiandrogeni steroidei, oltre all'effetto antiandrogenico, sono caratterizzati da un'attività progestinica e antigonadotropica. Queste azioni si integrano a vicenda, determinando riduzione della concentrazione di androgeni mediante inibizione della secrezione di gonadotropine e inibendo l'azione degli ormoni sessuali sugli organi bersaglio. In teoria questo meccanismo permetterebbe un blocco androgenico completo in monoterapia.

Gli analoghi dell'LH-RH sono agonisti con struttura simile all'LH-RH prodotto fisiologicamente dall'ipotalamo. La funzione dell'LH-RH è quella di stimolare l'ipofisi a produrre l'ormone follicolostimolante (FSH) e l'ormone luteinizzante (LH). Gli LH-RH analoghi occupano i recettori dell'LH-RH determinando la loro desensibilizzazione, ed in circa 15-20 giorni inibiscono la secrezione di gonadotropine e bloccano la produzione di steroidi sessuali.

Questi farmaci sono attualmente disponibili in preparazioni depot e possono essere somministrati per via sottocutanea o intramuscolare su base mensile, trimestrale o semestrale. Nei primi 15-20 giorni di somministrazione degli LH-RH analoghi si verifica un aumento marcato di LH e di FSH, per il loro effetto agonista. Questo determina un aumento marcato dei livelli testosterone. A causa di questo fenomeno, noto come *flare-up*, si può verificare un aggravamento o la comparsa dei sintomi urinari o da metastasi. Pertanto in questo periodo è opportuno sopprimere l'azione del testosterone, di solito con l'aggiunta di antiandrogeni in terapia combinata per le prime due settimane.

Le modalità con cui a tutt'oggi può essere eseguita l'ormonosoppressione del tumore prostatico sono essenzialmente rappresentate dalla monoterapia, utilizzando un unico farmaco in grado di inibire la maggior quota di testosterone circolante, dal blocco androgenico totale (MAB), associando farmaci ad azione antigonadotropica con farmaci ad azione antiandrogena periferica e dalla terapia intermittente, alternando periodi di

trattamento a periodi di sospensione.

9. Ruolo della risonanza magnetica multiparametrica nella selezione dei pazienti con carcinoma prostatico a rischio molto basso candidabili a “sorveglianza attiva”: studio prospettico (studio “ROMAS”)

9.1 Introduzione

La Sorveglianza Attiva (SA) rappresenta oggi un'importante alternativa terapeutica nei pazienti affetti da carcinoma prostatico a rischio basso e molto basso [7-9]. Il razionale più rilevante di tale approccio è di limitare l'elevato tasso di overtreatment nei pazienti con neoplasia biologicamente indolente, differendo o evitando un trattamento radicale e le sue inevitabili sequele [10].

Gli attuali protocolli di SA tuttavia, basandosi prevalentemente sull'utilizzo di biopsie prostatiche eseguite con tecnica “random”, sul dato clinico (esplorazione rettale) e sul valore di PSA [202], comportano un rischio non trascurabile di erronea classificazione del tumore, sottostimando o non diagnosticando una malattia altrimenti aggressiva. In uno studio recentemente pubblicato in letteratura, inerente a una delle casistiche internazionali più ampie di sorveglianza attiva [10], è stato riportato un rischio di sotto-stadiazione al momento della diagnosi in circa un terzo dei casi, come dimostrato dal 28% di riclassificazione e “drop-out” dei pazienti a 12 mesi dall'inclusione [10].

La risonanza magnetica multi-parametrica (RMmp) rappresenta, a tutt'oggi, la metodica di imaging più accurata nella detection del carcinoma prostatico (CaP), e nella discriminazione tra le forme tumorali a basso rischio e quelle biologicamente più aggressive [11-13]. Pertanto, alla luce di tali vantaggi offerti, la RMmp potrebbe rivestire un ruolo rilevante nella selezione e nel monitoraggio dei pazienti candidabili a SA, grazie alla capacità di identificare le forme di CaP ad alto rischio ed alla sua elevata specificità [12]. Allo stato attuale, sebbene esistano dati retrospettivi che rinforzano il ruolo della RMmp nella più opportuna selezione dei pazienti candidabili a sorveglianza attiva, non esistono studi disegnati ad hoc, con

metodologia rigorosa, finalizzati a dimostrare il reale vantaggio della risonanza magnetica in tale scenario.

Basandosi su tali premesse, abbiamo ipotizzato che l'introduzione rigorosa della RMmp all'interno di un protocollo di sorveglianza attiva potrebbe consentire di ridurre il rischio di sotto-stadiazione derivante dai soli criteri di inclusione clinici, determinando, laddove necessario, una più precoce riclassificazione del tumore [14]. Pertanto, obiettivo primario di questo studio è stato quello di ottenere un tasso di riclassificazione tardiva (a 12 mesi) di malattia inferiore al 10% nei pazienti sottoposti a RMmp, confrontando tali dati con quelli di una coorte omogenea e prospettica di pazienti sottoposti a sorveglianza attiva senza l'utilizzo di risonanza magnetica. Obiettivi secondari sono stati quelli di ottenere un elevato tasso di riclassificazione precoce (entro i primi 3-4 mesi) nel gruppo di pazienti sottoposti a RMmp, e di valutare l'esistenza di eventuali correlazioni tra il dato radiologico (PI-RADS score) e l'aggressività biologica di malattia dopo esame istologico definitivo nei pazienti sottoposti a prostatectomia radicale dopo riclassificazione di malattia.

9.2 Materiali e Metodi

9.2.1 Popolazione, disegno dello studio e flowchart

Il presente è uno studio prospettico, randomizzato 1:1, in aperto, che include tutti pazienti affetti da CaP a rischio basso o molto basso, che soddisfano i requisiti per essere candidati a sorveglianza attiva secondo l'attuale protocollo PRIAS [10], arruolati presso la UO di Urologia del Policlinico S.Orsola-Malpighi di Bologna e presso altri Centri Italiani (Policlinico di Abano Terme, Policlinico di Napoli) da Maggio 2015 a Novembre 2017. La randomizzazione è stata gestita in maniera centralizzata presso il centro coordinatore (UO di Urologia del Policlinico S.Orsola-Malpighi di Bologna). Il presente studio ha ottenuto l'approvazione del Comitato Etico Indipendente del Centro coordinatore di Bologna (numero 135/2014/U/Sper, approvato il 14/4/2015) e dei due Centri aggregati.

I pazienti candidabili hanno soddisfatto i seguenti criteri, riconducibili a CaP biologicamente indolente: neoplasia prostatica in stadio clinico cT1c/cT2a, PSA \leq 10 ng/ml, PSA density

(PSAD) < 0.2 ng/ml/cm³, uno o massimo due prelievi biotici positivi (minimo 12 prelievi totali), con Gleason score 3+3=6. Nel dettaglio, i criteri di inclusione sono stati i seguenti:

1. Uomini di età compresa fra 35 e 75 anni
2. Diagnosi recente di Ca prostatico (entro le 8 settimane precedenti l'arruolamento)
3. Diagnosi di malattia biologicamente indolente;
4. ASA (American Society of Anesthesiologists) score inferiore o uguale a 3;
5. Ottenimento del Consenso informato scritto.

Sono stati esclusi i pazienti con malattia metastatica alla diagnosi e pazienti che hanno rifiutato la sorveglianza attiva come alternativa terapeutica per il CaP indolente.

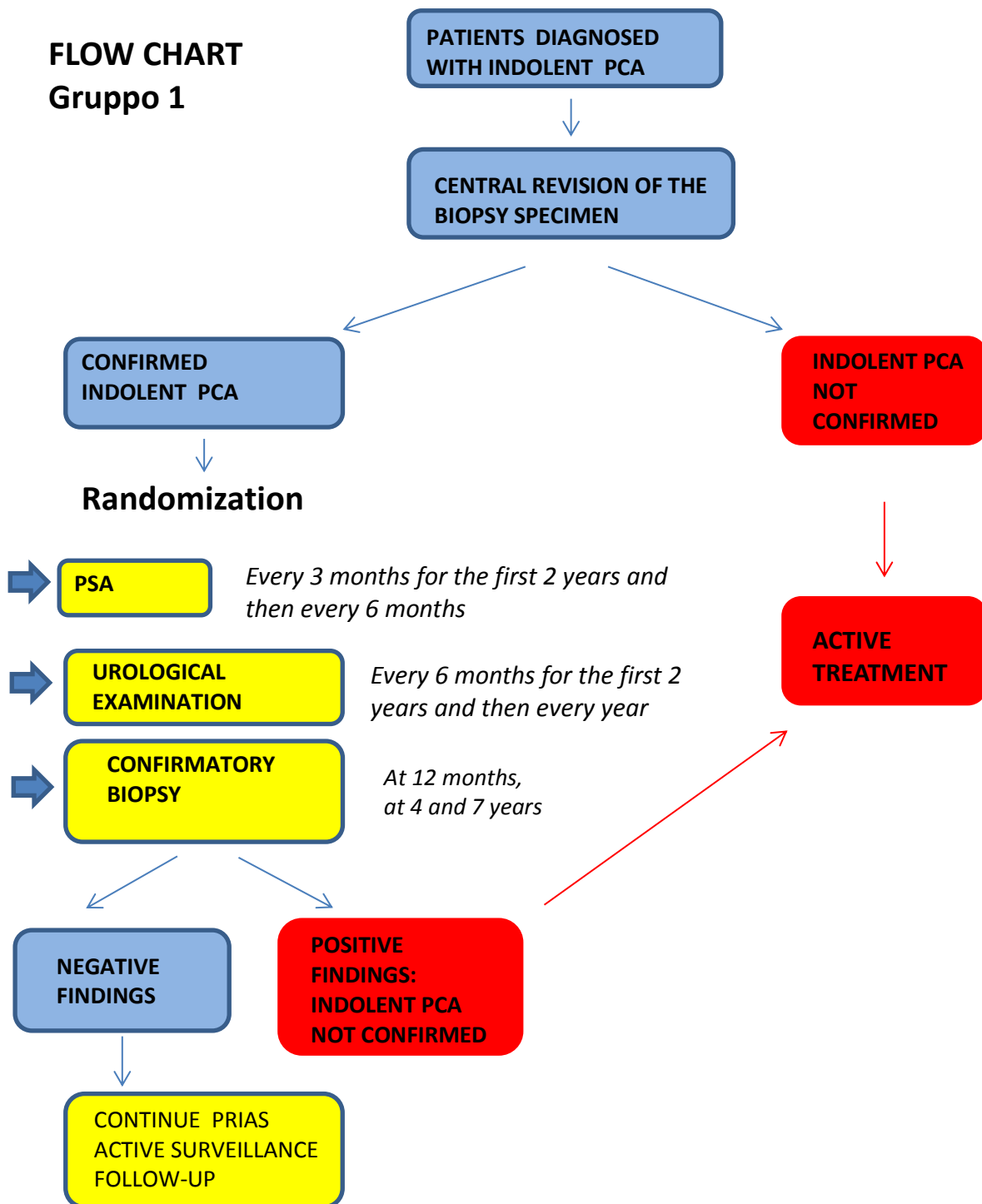
Dopo una revisione centralizzata delle biopsie al momento della diagnosi da parte di un urologo dedicato, con conferma della natura indolente della neoplasia e del soddisfacimento dei criteri patologici di inclusione, i pazienti sono stati randomizzati con criterio 1:1 in due gruppi:

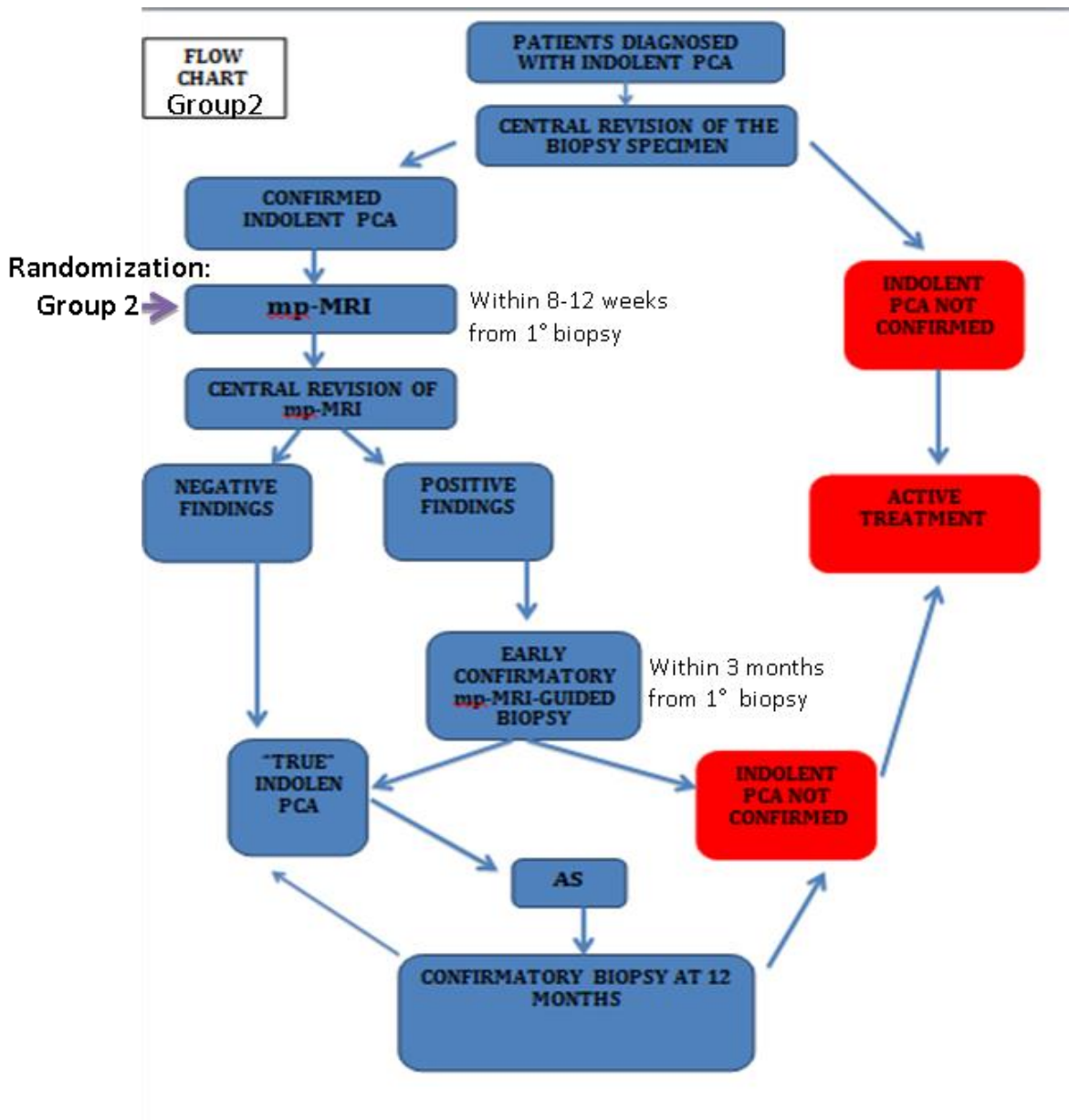
- a) Gruppo 1 (Gruppo di Controllo), pazienti sottoposti a sorveglianza attiva secondo i vigenti ed emendati criteri PRIAS, ovvero mediante dosaggio del PSA ogni 3 mesi per i primi 2 anni (poi ogni 6 mesi), visita urologica con esplorazione rettale ogni 6 mesi per i primi 2 anni (poi annualmente) e re-biopsia confermatrice a 12 mesi, 4 anni e 7 anni;
- b) Gruppo 2 (Gruppo Sperimentale), pazienti sottoposti a sorveglianza attiva con i medesimi criteri PRIAS, ma con l'introduzione di una RMmp a 8-12 settimane dalla conferma istologica di malattia indolente e arruolamento in protocollo. In caso di reperto RMmp positivo (PIRADS score maggiore o uguale a 3), il paziente viene sottoposto a re-biopsia di riclassificazione precoce. Qualora l'esito biotico confermasse la natura indolente della malattia (Gleason <7, con massimo 2 prelievi positivi), il paziente prosegue la SA con i medesimi criteri del Gruppo 1; in caso di riclassificazione di malattia (Gleason score ≥ 7, oltre 2 prelievi positivi anche se con Gleason score = 6) il paziente esce dal percorso di sorveglianza attiva per essere trattato in maniera radicale (chirurgia o radioterapia).

La riclassificazione di malattia è stata definita come l'upgrade ad un Gleason score 3+4=7 o superiore in almeno 1 prelievo bioptico, nonché come un numero di prelievi Gleason Score 3+3=6 maggiore di due.

Le flowchart che riassumono nel dettaglio il disegno dello studio ed il follow-up nei due gruppi sono di seguito riportate:

FLOW CHART
Gruppo 1





I dati clinico-patologici e demografici sono stati raccolti in maniera prospettica su un database centralizzato da parte di un Datamanager dedicato.

9.2.2 Risonanza Magnetica multiparametrica (RMmp)

Tutte le RMmp sono state eseguite con scan “whole body” da 1.5 Tesla (Signa HDxt; GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA) e mediante l’utilizzo di bobina di superficie pelvica ad 8 canali ,associata a bobina endorettale usa e getta (MedRad, Indianola, PA). Le immagini morfologiche T2-pesate della ghiandola prostatica sono state ottenute con le acquisizioni Fast Relaxation Fast Spin Echo (FRFSE) and Turbo Spin Echo (TSE), nelle scansioni sagittali,

assiali e coronali, includendo la ghiandola prostatica e le vescicole seminali, con uno spessore di 3 millimetri. Per lo studio funzionale, sono state acquisite la Diffusion Weighted Image (DWI) e la fase contrast-enhanced (DCE). Un singolo radiologo esperto, con oltre 700 RM eseguite prima dell'inizio dello studio, ha valutato tutte le RMmp dei pazienti inclusi in questo studio. Tutte le lesioni sospette eventualmente diagnosticate sono state descritte in accordo con lo score PI-RADS-v2 [182], in conformità a quanto previsto dalle linee guida ESUR [11].

9.2.3 Biopsia prostatica confermatrice: random e image-guided (“fusion”)

Le biopsie prostatiche “random” nei pazienti arruolati in studio sono state eseguite per via transrettale ecoguidata, secondo la tecnica abituale. Brevemente, previa idonea preparazione del paziente (clistere evacuativo, profilassi antibiotica con fluorochinoloni e/o penicilline), sospensione temporanea di eventuale terapia antiaggregante o anticoagulante), si procede a iniezione di Lidocaina 2% a livello del plesso peri-prostatico e a successivi prelievi biotici con ago “true-cut” 18 Gauge, con almeno 12 prelievi di tessuto asportati, al fine di garantire un corretto campionamento della ghiandola prostatica. A seguire la terapia antibiotica viene proseguita a scopo profilattico per almeno 4-5 giorni successivi alla biopsia.

La biopsia “image-guided” con tecnica di fusione ecografica-RM è stata eseguita da esperti urologi e/o radiologi utilizzando il sistema Toshiba APLIO 500 (Toshiba Medical Systems INC, USA). La preparazione del paziente e lo strumentario biotico sono i medesimi descritti sopra. Previa acquisizione sulla workstation ecografica delle immagini RM precedentemente acquisite e salvate su dispositivo elettronico (CD-ROM), si esegue una ecografia prostatica transrettale e si procede a “fusione” delle immagini ecografiche (ottenute in real-time) con quelle della RMmp caricate su software, attraverso l'identificazione di punti di repere anatomici. Una volta fuse le due immagini, è stato possibile procedere a biopsia ecoguidata e mirata della zona sospetta segnalata alla RMmp. Dopo aver eseguito le biopsie mirate (almeno 2-4 prelievi per ogni sede con PI-RADS \geq 3), si procede a mapping biotico random delle restanti sedi ghiandolari, con almeno 10-12 prelievi.

9.2.4 Analisi Statistica

I dati demografici e clinico-patologici (sia della prima biopsia, che delle re-biopsie o degli specimen patologici dopo prostatectomia radicale) sono stati raccolti in maniera prospettica a partire dalla approvazione dello studio, e analizzati al momento della chiusura del follow-up. Le frequenze (n, %), medie (\pm Deviazione Standard, DS) e mediane (Range Interquatile, IQR) sono state utilizzate per riportare le variabili categoriche e continue, come più appropriato. Il test T di Student e il chi-quadrato di Pearson sono stati utilizzati per confrontare medie e variabili categoriche tra i due gruppi. La significatività statistica è stata considerata valida se la $p < 0,05$. Tutte le analisi sono state condotte con SPSS versione 22.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA).

9.3 Risultati

Complessivamente sono stati arruolati 65 pazienti, di cui 31 (47.7%) sono stati randomizzati nel Gruppo 1 e i restanti 34 (52.3%) nel Gruppo 2. L'età mediana (IQR) della popolazione in esame era di 65 (61-69) anni, con un PSA mediano (IQR) di 5.8 (4.7-7.2) ng/ml. La maggior parte dei pazienti (56 su 65, 86.2%) è stata inserita in stadio clinico T1c, ed il numero mediano (IQR) di prelievi positivi al momento della prima biopsia era di 1 (1-2) core bioptico. Solo 12 su 65 pazienti (18.5%) avevano 2 prelievi positivi per neoplasia prostatica con Gleason score 3+3=6. Da un punto di vista clinico-demografico, non sono state evidenziate differenze statisticamente significative tra i due gruppi in ciascuna delle variabili esaminate ($p > 0.05$). Il dettaglio delle caratteristiche demografiche e clinico-patologiche della popolazione globale e dei due gruppi è riportato in Tabella 1.

Tabella 1. Caratteristiche demografiche e clinico-patologiche della popolazione di studio

Variabile	Popolazione Globale	Gruppo 1 (Controllo)	Gruppo 2 (RMmp – sperimentale)	p
Numero di pazienti (%)	65	31 (47.7)	34 (52.3)	-
Età Mediana (IQR)	65 (61-69)	65 (62-69)	65 (59-69)	0.5
PSA alla diagnosi (ng/ml) Mediana (IQR)	5.8 (4.7-7.2)	5.7 (4.6-7)	5.8 (4.8-7.3)	0.5
Volume prostatico alla TRUS (cc) Media±DS	59±26	65±30	54±22	0.1
Stadio clinico, n (%) T1c T2a	56 (86.2) 9 (13.8)	27 (87.1) 4 (12.9)	29 (85.3) 5 (14.7)	0.5
Numero di prelievi eseguiti Media±DS	13±2.2	13±2.7	13±1.8	0.6
Numero di prelievi positivi Mediana (IQR)	1 (1-2)	1 (1-2)	1 (1-2)	0.5
Numero di pazienti con 2 prelievi positivi alla 1° biopsia, n (%)	12 (18.5)	8 (25.8)	4 (11.8)	0.2

Complessivamente, 32 su 34 pazienti (94%) randomizzati nel Gruppo 2 hanno eseguito la RMmp entro 12 settimane dall'arruolamento. In 10 (31.3%) pazienti la RMmp è risultata positiva per una lesione sospetta con PI-RADS \geq 3. In particolare, in 7 pazienti è stata documentata una lesione PI-RADS 3, mentre nei rimanenti 3 pazienti è stata descritta una index lesion PI-RADS 4. Nessuna lesione PI-RADS 5 è stata documentata nella nostra coorte. (Tabella 2). Tra i 10 pazienti con RMmp positiva e sottoposti a biopsia confermatoria con tecnica "fusion", 8 (80%) sono stati riclassificati ad una malattia non indolente; il numero medio (DS) di prelievi biotici eseguiti durante la biopsia a 12 settimane è stato di 9.8 ± 5.4 ; di questi, una media (DS) di 4.5 ± 1.9 prelievi sono risultati positivi. Degli 8 pazienti riclassificati a 3 mesi dall'inserimento in protocollo di studio, 2 (25%) pazienti hanno mostrato un Gleason score 3+3=6 in > 2 prelievi; in 2 (25%) è stato diagnosticato un Gleason score 3+4=7, in 2

(25%) un Gleason score 4+3=7 e nei rimanenti 2 (25%) un Gleason score 4+4=8. Di questi 8 pazienti riclassificati, 7 sono stati trattati con prostatectomia radicale, mentre un paziente è uscito dal percorso del presente studio per essere trattato in altra sede. Tutti i pazienti del Gruppo 1 ed i rimanenti pazienti (non riclassificati) del Gruppo 2 sono stati successivamente sottoposti a re-biopsia random a 12 mesi, come da protocollo. Come previsto dalla nostra ipotesi iniziale, solo 2 (6.6%) pazienti nel Gruppo 2 sono stati riclassificati a malattia non indolente, valore significativamente inferiore ai 6 (19.4%) pazienti riclassificati nel Gruppo 1 ($p=0.02$, Tabella 2). Inoltre, va notato come i pazienti in Gruppo 2 riclassificati a 12 mesi avevano Gleason Score 3+3=6, sebbene con un numero di prelievi superiore a due; tale dato è risultato clinicamente e significativamente dissimile da quanto osservato nel Gruppo di controllo, in cui 4 su 6 pazienti riclassificati hanno mostrato un Gleason score 3+4=7 e 4+5=9, dunque malattie biologicamente più aggressive ($p=0.04$). Come conseguenza di una più precoce riclassificazione di malattia nel Gruppo 2, la percentuale di drop-out ed il conseguente ricorso ad un trattamento radicale è stato significativamente superiore rispetto al Gruppo di controllo ($p=0.04$).

Tabella 2. Riclassificazione precoce e tardiva nei due gruppi

Variabile	Gruppo 1 (Controllo)	Gruppo 2 (RMmp – sperimentale)	<i>p</i>
RMmp eseguita (<12 settimane), n (%)	-	32 (94)	-
RMmp positiva, n (%)	-	10 (31.3)	-
PIRADS v-2	-		-
1-2		8 (44.4)	
3		7 (38.9)	
4		3 (16.7)	
5		0 (0)	
Riclassificazione dopo RMmp e biopsia FUSION a 12 settimane, n (%)	-	8 (25)	-
Numero prelievi biopsia FUSION Media±DS	-	9.8±5.4	-

Numero prelievi positivi biopsia FUSION Media±DS	-	4.5±1.9	-
Gleason score biptico biopsia FUSION 3+3 3+4 4+3 4+4	-	2 (25) 2 (25) 2 (25) 2 (25)	-
PSA a 3 mesi Media±DS	4.9±1.8	5.9±2.8	0.1
PSA a 6 mesi Media±DS	5.5±2.5	5.3±3	0.8
PSA a 9 mesi Media±DS	5±2	5±2.8	0.3
PSA a 12 mesi Media±DS	5.4±2.2	5.1±2.4	0.7
Riclassificazione dopo re-biopsia a 12 mesi, n (%)*	6 (19.4%)	2 (6.6%)	0.02
Numero prelievi re-biopsia a 12 mesi * Media±DS	14±1.7	13±1.5	0.7
Numero prelievi positivi re-biopsia a 12 mesi * Media±DS	1.3±1.3	0.8±1.4	0.4
Gleason score re-biopsia a 12 mesi* Negativa 3+3 3+4 4+3 4+4 4+5	6 (33.3) 8 (44.4) 3 (16.7) 0 (0) 0 (0) 1 (5.6)	7 (53.8) 6 (46.2) 0 (0) 0 (0) 0 (0) 0 (0)	0.04
Pazienti sottoposti a trattamento radicale dopo riclassificazione -dopo mpMRI a 12 settimane	0 (0) 3 (9.7)	5 (15.6) 2 (8.3)	0.04

-dopo re-biopsia a 12 mesi*			
*esclusi pazienti riclassificati con RMmp a 12 settimane			

In Tabella 3 sono riportate le correlazioni tra lo score di PI-RADS calcolato alla RMmp a 12 settimane e i dati patologici sia bioptici (“fusion”) che patologici (questi ultimi nei pazienti sottoposti a prostatectomia radicale). Data l’esiguità dei pazienti con dati patologici disponibili, non è stata riscontrata alcuna correlazione statisticamente significativa ($p=0.5$). Tra i pazienti sottoposti a prostatectomia radicale dopo riclassificazione, nessun paziente ha mostrato metastasi linfonodali dopo linfadenectomia pelvica, e solo in due casi (28.6%) è stata documentata una malattia localmente avanzata (pT3a e pT3b rispettivamente), delle quali in un caso con margini chirurgici positivi. Non sono state documentate recidive cliniche o biochimiche nei pazienti trattati con chirurgia radicale.

Tabella 3. Correlazione tra PI-RADS score e Gleason score bioptico e patologico

Variabile	RMmp PI-RADS 3	RMmp PI-RADS 4	<i>p</i> value
Gleason score bioptico (Biopsia FUSION)			0.5
3+3	2 (40)	0 (0)	
3+4	1 (20)	1 (33.3)	
4+3	1 (20)	1 (33.3)	
4+4	1 (20)	1 (33.3)	
Gleason score patologico			0.5
3+3	2 (66.7)	1 (50)	
3+4	0 (0)	0 (0)	
4+3	1 (33.3)	1 (50)	
4+4			

9.4 Discussione

All'interno dei protocolli di sorveglianza attiva, l'appropriata e tempestiva individuazione dei pazienti con presunta malattia indolente, ma in realtà affetti da carcinoma prostatico biologicamente aggressivo e misconosciuto al momento della diagnosi, ne costituisce oggi uno degli aspetti più controversi e rilevanti. La RMmp è sempre più utilizzata dai clinici al momento dell'inclusione in SA per avvalorare l'ipotesi di una malattia indolente o per identificare una malattia aggressiva latente [279-280], ma allo stato attuale non esistono studi con metodologie rigorose che possano dimostrare con elevato livello di evidenza il reale beneficio offerto dall'introduzione di una RMmp nel percorso di sorveglianza attiva. In tale contesto, il presente è il primo studio randomizzato e prospettico attualmente disponibile, e disegnato al fine di valutare il reale beneficio offerto dalla RMmp nel ridurre il tasso di riclassificazione tardiva (a 12 mesi), identificando anticipatamente i pazienti con malattia non indolente.

I risultati più rilevanti di questo studio sono infatti relativi alla precoce riclassificazione della malattia (entro i primi 3-4 mesi dalla diagnosi) grazie all'introduzione della RMmp. In 8 su 10 pazienti con RMmp positiva, corrispondenti al 25% della popolazione inizialmente randomizzata nel Gruppo 2, si è ottenuto un precoce drop-out dal percorso di SA per up-grading o mancato soddisfacimento dei criteri per la SA. Ne consegue che il tasso di riclassificazione tardiva a 12 mesi è stato pari all'8.3%, significativamente inferiore al 19.4% calcolato nel Gruppo 1 ($p=0.02$). Nel più grande protocollo internazionale, europeo, di sorveglianza attiva (studio PRIAS) il tasso di riclassificazione e up-grading a 12 mesi è stato pari al 28% [10]. La mancata esecuzione di una RMmp all'interno del PRIAS (solo opzionale in accordo con i più recenti emendamenti) avrebbe potuto identificare con maggiore facilità e più precocemente le malattie aggressive, consentendone un drop-out più anticipato, potenzialmente migliorando l'outcome dei pazienti. Nello studio di Bul et al. [10] erano inclusi al momento della pubblicazione 2494 pazienti con carcinoma prostatico indolente sulla base dei criteri clinici e istologici, l'età media dei pazienti era di 65.8 anni, il PSA mediano di 5.6 (4.4-7.0) ng/ml e il 68.8 degli uomini inclusi aveva un solo prelievo positivo al momento della diagnosi. Tali dati clinici sono pressoché sovrapponibili a quelli della popolazione del nostro studio. Tuttavia, una maggior prevalenza di pazienti con malattia in stadio clinico cT2b e cT2c nello studio PRIAS - non presenti invece nel nostro studio -, una più alta inclusione di pazienti con 2 core biopatici positivi, unitamente ad una maggior coorte di pazienti esaminati,

possono giustificare il più elevato tasso di riclassificazione registrato nel protocollo internazionale europeo (28%) rispetto al presente lavoro (19.4%). Tale risultato appare piuttosto favorevole, in considerazione della elevata percentuale di pazienti che rimangono in SA evitando l'over-treatment (79.6%). Altro risultato rilevante da tenere in considerazione nei pazienti in Gruppo di controllo, tale da corroborarne il ridotto drop-out nel presente lavoro, è la mancata progressione del PSA mediano a 12 mesi (5.1 ng/ml) rispetto a quello registrato al momento dell'inclusione (5.7 ng/ml).

La nostra ipotesi iniziale, ossia la possibilità offerta dalla RMmp nella riduzione del rischio di sotto-stadiazione derivante dai soli criteri di inclusione clinici (attualmente utilizzati dalla maggior parte dei protocolli internazionali di SA) è stata a pieno confermata dai risultati del nostro studio. Infatti, nel 25% dei pazienti randomizzati nel Gruppo 2 si è ottenuta una precoce riclassificazione di malattia. Alcuni autori della Johns Hopkins University hanno recentemente valutato in maniera retrospettiva i pazienti inseriti nel loro protocollo locale di sorveglianza attiva, ai quali era stata eseguita una RMmp al momento dell'inclusione [202]. In tale gruppo, l'età mediana dei pazienti era 70 (66-74) anni ed il PSA mediano 5.4 (3.2-7.4) ng/ml. Nei pazienti con RMmp positiva per lesione con PI-RADS score ≥ 3 , l'esecuzione di una biopsia confermatrice (mirata alla zona sospetta, più condotta con tecnica random negli altri settori ghiandolari) ha consentito di riclassificare il 24.3% dei pazienti inizialmente arruolati per una sorveglianza attiva. Tale dato è sostanzialmente sovrapponibile a quanto riscontrato nel nostro studio. L'assenza di un braccio di controllo non sottoposto a RMmp nello studio di Ma et al. [202] non consente tuttavia di valutare quanto l'indicazione ad una risonanza magnetica abbia realmente potuto offrire un vantaggio in termini di precocità e tasso di riclassificazione dei pazienti. In uno studio retrospettivo condotto su 58 uomini inseriti in SA per carcinoma prostatico presunto indolente, già sottoposti a preliminare risonanza magnetica prima dell'inclusione in protocollo di sorveglianza, Walton-Diaz e colleghi hanno riportato il tasso di riclassificazione ottenuto dopo esecuzione di una successiva RMmp durante il follow-up [281]. Dopo esecuzione di biopsia confermatrice con tecnica "fusion", in 17 su 58 pazienti (29%) è stato ottenuto un up-grading a malattia non indolente (Gleason score 3+4=7). Dato rilevante, in questo gruppo di pazienti, è il ridotto numero di core biopsici prelevati per ottenere una

riclassificazione - 2.9 prelievi biotipici in media per ogni paziente [281], decisamente inferiore rispetto a quelli che sono stati necessari nel nostro studio.

Un aspetto che va attentamente considerato e discusso nella nostra analisi prospettica è il Gleason score diagnosticato nei pazienti in Gruppo 2 riclassificati a 12 mesi con biopsia random (2/30 pazienti, 6.6% dell'intera coorte), nonostante una precedente RMmp negativa a 3 mesi. Tutti i pazienti hanno mostrato un Gleason score 3+3=6, tuttavia con un numero di prelievi superiore a due. Non è stato registrato alcun paziente con Gleason 4, dunque sottolineando come, agli occhi di un radiologo esperto, la risonanza abbia una elevata sensibilità per le neoplasie biologicamente aggressive, ma una bassa sensibilità e specificità per le malattie a Gleason score 3+3=6 [282]. Ne consegue che l'esperienza del radiologo che valuta e referta gli esami di RMmp sia fondamentale nell'incrementare la detection di lesioni sospette (PI-RADS score ≥ 3), al fine di consentire una corretta riclassificazione della malattia. E' stato dimostrato infatti come esista una discreta variabilità tra diversi radiologi nei report e nella interpretazione delle RMmp, soprattutto nell'ambito della definizione del PI-RADS score finale e/o nella interpretazione delle singole fasi della risonanza multiparametrica [283]. L'individuazione di un singolo radiologo dedicato ed esperto rappresenta pertanto un ulteriore punto di forza del nostro studio, eliminando la inevitabile variabilità inter-operatore, che avrebbe potuto costituire un importante bias.

Nonostante un disegno randomizzato e prospettico e l'omogeneità demografica, clinica e patologica tra i pazienti arruolati nei due gruppi rappresentino i principali punti di forza, questo studio non è privo di limiti. Per prima cosa, il numero dei pazienti è piuttosto scarso, inferiore rispetto alla numerosità necessaria di casi e controlli al fine di ottenere una sufficiente forza statistica. Ciononostante, è stata comunque raggiunta una significatività clinica, oltre che statistica, al fine di rispondere a pieno all'obiettivo primario e agli obiettivi secondari. In secondo luogo, i pazienti arruolati nel Gruppo 2 sono stati sottoposti a maggior numero di prelievi biotipici rispetto a coloro che sono stati inclusi nel Gruppo 1. Tale condizione può avere determinato una più elevata detection di neoplasia, semplicemente derivante dal maggior campionamento di tessuto prostatico. Infine, il follow-up mediano al momento della conduzione delle analisi è ancora troppo breve per riportare i dati oncologici precoci (ricidiva biochimica dopo prostatectomia radicale a seguito di riclassificazione di

malattia), per dimostrare eventuali vantaggi offerti dalla RMmp nel consentire un miglior controllo oncologico di malattia eseguito di una più precoce riclassificazione.

9.5 Conclusioni

All'interno di un percorso di sorveglianza attiva condotta secondo gli attuali criteri previsti dal PRIAS, l'introduzione di una risonanza magnetica multiparametrica a 12 settimane dalla diagnosi offre un indiscusso valore aggiunto per il paziente, in quanto consente una più precoce riclassificazione delle malattie non indolenti, e, di conseguenza, di ridurre il tasso di riclassificazione tardiva (a 12 mesi) ad un valore inferiore al 10%. Una più precoce identificazione delle malattie aggressive potrebbe infatti consentirne un trattamento radicale più tempestivo e potenzialmente migliorare gli outcomes oncologici del paziente. Sarà necessario un numero maggiore di pazienti ed un follow-up più lungo al fine di confermare e avvalorare dati preliminari risultati.

10. Bibliografia

1. Center MM, Jemal A, Lortet-Tieulent J et al. International variation in prostate cancer incidence and mortality rates. *Eur Urol.* 2012 Jun;61(6):1079-92.
2. Shao YH, Demissie K, Shih W et al. Contemporary risk profile of prostate cancer in the United States. *J Natl Cancer Inst.* 2009 Sep 16;101(18):1280-3.
3. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ et al. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. *N Engl J Med.* 2012 Mar 15;366(11):981-90.
4. Bokhorst LP, Bangma CH, van Leenders GJ et al. Prostate-specific antigen-based prostate cancer screening: reduction of prostate cancer mortality after correction for nonattendance and contamination in the Rotterdam section of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2014 Feb;65(2):329-36.
5. Hugosson J, Carlsson S. Overdetection in screening for prostate cancer. *Curr Opin Urol.* 2014 May;24(3):256-63.
6. Loeb S, Bjurlin MA, Nicholson J et al. Overdiagnosis and Overtreatment of Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2014 Jun;65(6):1046-1055.
7. Thomsen FB, Brasso K, Klotz LH et al. Active surveillance for clinically localized prostate cancer--A systematic review. *J Surg Oncol.* 2014 Mar 7. doi: 10.1002/jso.23584.
8. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J et al. EAU guidelines on prostate cancer. part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013. *Eur Urol.* 2014 Jan;65(1):124-37
9. Mohler JL, Kantoff PW, Armstrong AJ et al. Prostate cancer, version 1.2014. *J Natl Compr Canc Netw.* 2013 Dec 1;11(12):1471-9.
10. Bul M, Zhu X, Valdagni R, Pickles T et al. Active surveillance for low-risk prostate cancer worldwide: the PRIAS study. *Eur Urol.* 2013 Apr;63(4):597-603.

11. Barentsz JO, Richenberg J, Clements R et al. ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol.* 2012 Apr;22(4):746-57.
12. Marcus DM, Rossi PJ, Nour SG et al. The Impact of Multiparametric Pelvic Magnetic Resonance Imaging on Risk Stratification in Patients With Localized Prostate Cancer. *Urology.* 2014 Apr 29. pii: S0090-4295(14)00266-0.
13. Bains LJ, Studer UE, Froehlich JM et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging detects significant prostate cancer with a high probability: results of a prospective study with final pathology of prostates with and without cancer as the reference standard. *J Urol.* 2014 Mar 15. pii: S0022-5347(14)02972-3.
14. Flavell RR, Westphalen AC, Liang C et al. Abnormal findings on multiparametric prostate magnetic resonance imaging predict subsequent biopsy upgrade in patients with low risk prostate cancer managed with active surveillance. *Abdom Imaging.* 2014 Apr 17.
15. Documento AIOM –AIRTUM. I numeri del cancro in Italia, 2015. www.aiom.it
16. Shaneyfelt T, Husein R, Bublely R, Mantzoros C. Hormonal Predictors of Prostate Cancer: A Meta-analysis. *J Clin Oncol* 2000; 18: 847-853.
17. Montie J.E. Observations on the epidemiology and natural history of prostate cancer. *Urology* 1994; 44:28.
18. Hemminki K. Familial risk and familial survival in prostate cancer. *World J Urol* 2012 Apr;30(2):143-8.
19. Kheirandish P, Chinegwundoh F. Ethnic differences in prostate cancer. *Br J Cancer* 2011Aug;105(4):481-5.
20. Esposito, K., *et al.* Effect of metabolic syndrome and its components on prostate cancer risk: metaanalysis. *JEndocrinolInvest*,2013.36: 32.<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23481613>
21. Blanc-Lapierre, A., *et al.* Metabolic syndrome and prostate cancer risk in a population-based casecontrol study in Montreal, Canada. *BMC Public Health*, 2015. 15:

- 913.<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26385727>
22. Preston, M.A., et al. Metformin use and prostate cancer risk. *Eur Urol*, 2014. 66: 1012.<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24857538>
23. Freedland, S.J., et al. Statin use and risk of prostate cancer and high-grade prostate cancer: results from the REDUCE study. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2013. 16: 254.<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23567655>
24. YuPeng, L., et al. Cholesterol Levels in Blood and the Risk of Prostate Cancer: A Meta-analysis of 14 Prospective Studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2015. 24: 1086. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25953767>
25. Vidal, A.C., et al. Obesity increases the risk for high-grade prostate cancer: results from the REDUCE study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2014. 23: 2936. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25261967>
26. Davies, N.M., et al. The effects of height and BMI on prostate cancer incidence and mortality: a Mendelian randomization study in 20,848 cases and 20,214 controls from the PRACTICAL consortium. *Cancer Causes Control*, 2015. 26: 1603. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2638787>
27. Dickerman, B.A., et al. Alcohol intake, drinking patterns, and prostate cancer risk and mortality: a 30-year prospective cohort study of Finnish twins. *Cancer Causes Control*, 2016. 27: 1049. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27351919>
28. Kristal, A.R., et al. Plasma vitamin D and prostate cancer risk: results from the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2014. 23: 1494. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24732629>
29. Nyame, Y.A., et al. Associations Between Serum Vitamin D and Adverse Pathology in Men Undergoing Radical Prostatectomy. *J Clin Oncol*, 2016. 34: 1345. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26903577>
30. Zhou, C.K., et al. Male Pattern Baldness in Relation to Prostate Cancer-Specific Mortality: A Prospective Analysis in the NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *Am J Epidemiol*,

2016. 183:210. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26764224>

31. Lian, W.Q., et al. Gonorrhea and Prostate Cancer Incidence: An Updated Meta-Analysis of 21 Epidemiologic Studies. *MedSciMonit*, 2015. 21:1902. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26126881>
32. Rao, D., et al. Does night-shift work increase the risk of prostate cancer? a systematic review and meta-analysis. *OncoTargets Ther*, 2015. 8: 2817. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26491356>
33. Islami, F., et al. A systematic review and meta-analysis of tobacco use and prostate cancer mortality and incidence in prospective cohort studies. *Eur Urol*, 2014. 66: 1054. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25242554>
34. Lin, S.W., et al. Prospective study of ultraviolet radiation exposure and risk of cancer in the United States. *Int J Cancer*, 2012. 131: E1015. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22539073>
35. Pabalan, N., et al. Association of male circumcision with risk of prostate cancer: a meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2015. 18: 352. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26215783>
36. Rider, J.R., et al. Ejaculation Frequency and Risk of Prostate Cancer: Updated Results with an Additional Decade of Followup. *Eur Urol*, 2016. 70:974. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27033442>
37. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and Prostate-Cancer Mortality in a Randomized European Study. *N Engl J Med* 2009;360:1320-8.
38. Andriole GL, Grubb RL III, Buys SS, et al. Mortality Results from a Randomized Prostate-Cancer Screening Trial. *N Engl J Med* 2009;360:1310-9.
39. Roobol MJ, et al. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet*. 2014 Dec 6;384(9959):2027-35
40. Moyer VA; U.S. Preventive Services Task Force. Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2012 Jul 17;157(2):120-34.

41. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, et al. European Association of Urology. EAU guidelines on prostate cancer. part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013Eur Urol. 2014 Jan;65(1):124-37.
42. Horwich, A., Hugosson, J., de Reijke, T., Wiegel, T., Fizazi, K., and Kataja, V. Prostate cancer: ESMO Consensus Conference Guidelines 2012. Ann Oncol. 2013;24:1141-1162
43. Linee Guida su “Carcinoma prostatico: diagnosi, stadiazione e terapia” 2008
44. Conferenza di Consenso sullo screening dei tumori della prostata. Osservatorio Nazionale Screening (ONS) 2010
45. Qaseem, A., Barry, M. J., Denberg, T. D., Owens, D. K., and Shekelle, P. Screening for Prostate Cancer: A Guidance Statement From the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Ann Intern Med. 2013;158:761-769
46. Canadian Task Force on Preventive Health Care. Bell N, Connor Gorber S, et al. Recommendations on screening for prostate cancer with the prostate-specific antigen test. CMAJ. 2014 Nov 4;186(16):1225-34
47. Basch E, Oliver TK, Vickers A, et al. Screening for Prostate Cancer With Prostate-Specific Antigen Testing: American Society of Clinical Oncology Provisional Clinical Opinion. J ClinOncol. 2012 Aug 20;30(24):3020-5
48. Konety, B. R., Sharp, V. J., Raut, H., and Williams, R. D. Screening and Management of Prostate Cancer in Elderly Men: The Iowa Prostate Cancer Consensus. Urology. 2008;71:511-514
49. Izawa, J. I., Klotz, L., Siemens, wt al. Prostate cancer screening: Canadian guidelines 2011. Can UrolAssoc J. 2011;5:235-240
50. Alberta ProvincialGenitourinaryTumour Team. Prostate cancer. Edmonton (Alberta): CancerControl Alberta, 2013
51. Wolf, A. M., Wender, R. C., Etzioni, et al. American Cancer Society Guideline for the Early Detection of Prostate Cancer: update 2010. . CA Cancer J Clin. 2010;60:70-98
52. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prostate Cancer Early Detection. Washington, PA: NCCN, 2014
Documento AIOM –AIRTUM. I numeri del cancro in Italia, 2015. www.aiom.it
53. Shaneyfelt T, Husein R, Bublely R, Mantzoros C. Hormonal Predictors of Prostate Cancer: A Meta-analysis. J Clin Oncol 2000; 18: 847-853.

54. Montie J.E. Observations on the epidemiology and natural history of prostate cancer. *Urology* 1994; 44:28.
55. Hemminki K. Familial risk and familial survival in prostate cancer. *World J Urol* 2012 Apr;30(2):143-8.
56. Kheirandish P, Chinegwundoh F. Ethnic differences in prostate cancer. *Br J Cancer* 2011Aug;105(4):481-5.
57. Leitzmann MF, Rohrmann S. Risk factors for the onset of prostatic cancer: age, location, and behavioral correlates. *Clin Epidemiol* 2012;4:1-11.
58. Laurence N, Kolonel, Nomura A. M. Y., Cooney R.V. Dietary fat and prostate cancer: current status. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:414-428.
59. Gallagher RP, Kutynec CL. Diet, micronutrients and prostate cancer: a review of the evidence. *Can J Urol.* 1997; 4:22-27.
60. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and Prostate-Cancer Mortality in a Randomized European Study. *N Engl J Med* 2009;360:1320-8.
61. Andriole GL, Grubb RL III, Buys SS, et al. Mortality Results from a Randomized Prostate-Cancer Screening Trial. *N Engl J Med* 2009;360:1310-9.
62. Roobol MJ, et al. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet.* 2014 Dec 6;384(9959):2027-35
63. Moyer VA; U.S. Preventive Services Task Force. Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2012 Jul 17;157(2):120-34.
64. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, et al. European Association of Urology. EAU guidelines on prostate cancer. part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013 *Eur Urol.* 2014 Jan;65(1):124-37.
65. Horwich, A., Hugosson, J., de Reijke, T., Wiegel, T., Fizazi, K., and Kataja, V. Prostate cancer: ESMO Consensus Conference Guidelines 2012. *Ann Oncol.* 2013;24:1141-1162
66. Linee Guida su "Carcinoma prostatico: diagnosi, stadiazione e terapia" 2008
67. Conferenza di Consenso sullo screening dei tumori della prostata. Osservatorio Nazionale Screening (ONS) 2010
68. Qaseem, A., Barry, M. J., Denberg, T. D., Owens, D. K., and Shekelle, P. Screening for

Prostate Cancer: A Guidance Statement From the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2013;158:761-769

69. Canadian Task Force on Preventive Health Care. Bell N, Connor Gorber S, et al. Recommendations on screening for prostate cancer with the prostate-specific antigen test. *CMAJ.* 2014 Nov 4;186(16):1225-34
70. Basch E, Oliver TK, Vickers A, et al. Screening for Prostate Cancer With Prostate-Specific Antigen Testing: American Society of Clinical Oncology Provisional Clinical Opinion. *J Clin Oncol.* 2012 Aug 20;30(24):3020-5
71. Konety, B. R., Sharp, V. J., Raut, H., and Williams, R. D. Screening and Management of Prostate Cancer in Elderly Men: The Iowa Prostate Cancer Consensus. *Urology.* 2008;71:511-514
72. Izawa, J. I., Klotz, L., Siemens, wt al. Prostate cancer screening: Canadian guidelines 2011. *Can Urol Assoc J.* 2011;5:235-240
73. Alberta Provincial Genitourinary Tumour Team. Prostate cancer. Edmonton (Alberta): CancerControl Alberta, 2013
74. Wolf, A. M., Wender, R. C., Etzioni, et al. American Cancer Society Guideline for the Early Detection of Prostate Cancer: update 2010. . *CA Cancer J Clin.* 2010;60:70-98
75. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prostate Cancer Early Detection. Washington, PA: NCCN, 2014
76. Richie JP, Catalona WJ, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, deKernion JB, Ratliff TL, Kavoussi LR, Dalkin BL and et al. Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. *Urology.* 1993; 42(4):365-374.
77. Carvalhal GF, Smith DS, Mager DE, Ramos C and Catalona WJ. Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng./ml. or less. *J Urol.* 1999; 161(3):835-839.
78. Okotie OT, Roehl KA, Han M, Loeb S, Gashti SN and Catalona WJ. Characteristics of prostate cancer detected by digital rectal examination only. *Urology.* 2007; 70(6):1117-1120.
79. Polascik TJ, Oesterling JE and Partin AW. Prostate specific antigen: a decade of discovery--what we have learned and where we are going. *J Urol.* 1999; 162(2):293-

306.

80. Stamey TA. Second Stanford Conference on International Standardization of Prostate-Specific Antigen Immunoassays: September 1 and 2, 1994. *Urology*. 1995; 45(2):173-184.
81. Semjonow A, De Angelis G, Oberpenning F, Schmid HP, Brandt B and Hertle L. The clinical impact of different assays for prostate specific antigen. *BJU Int*. 2000; 86(5):590-597.
82. Stephan C, Kahrs AM, Klotzek S, Reiche J, Muller C, Lein M, Deger S, Miller K and Jung K. Toward metrological traceability in the determination of prostate-specific antigen (PSA): calibrating Beckman Coulter Hybritech Access PSA assays to WHO standards compared with the traditional Hybritech standards. *Clin Chem Lab Med*. 2008; 46(5):623-629.
83. Ceriotti F, Pontillo M, Fasoli L and Dorigatti F. Pre-analytical phase of [-2]proPSA measurement and prostate health index calculation. *Biochimica clinica*. 2011; 35(5):373-376.
84. Guess HA, Heyse JF, Gormley GJ, Stoner E and Oesterling JE. Effect of finasteride on serum PSA concentration in men with benign prostatic hyperplasia. Results from the North American phase III clinical trial. *Urol Clin North Am*. 1993; 20(4):627-636.
85. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, Mason M, Matveev V, Wiegel T, Zattoni F and Mottet N. EAU guidelines on prostate cancer. part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013. *Eur Urol*. 2014; 65(1):124-137.
86. Carroll PR, Parsons JK, Andriole G, Bahnson RR, Barocas DA, Catalona WJ, Dahl DM, Davis JW, Epstein JI, Etzioni RB, Giri VN, Hemstreet GP, 3rd, Kawachi MH, Lange PH, Loughlin KR, Lowrance W, et al. Prostate cancer early detection, version 1.2014. Featured updates to the NCCN Guidelines. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*. 2014; 12(9):1211-1219; quiz 1219.
87. Kramer BS, Hagerty KL, Justman S, Somerfield MR, Albertsen PC, Blot WJ, Ballentine Carter H, Costantino JP, Epstein JI, Godley PA, Harris RP, Wilt TJ, Wittes J, Zon R and Schellhammer P. Use of 5-alpha-reductase inhibitors for prostate cancer chemoprevention: American Society of Clinical Oncology/American Urological

- Association 2008 Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2009; 27(9):1502-1516.
88. Andriole GL, Bostwick D, Brawley OW, Gomella L, Marberger M, Montorsi F, Pettaway C, Tammela TL, Teloken C, Tindall D, Freedland SJ, Somerville MC, Wilson TH, Fowler I, Castro R, Rittmaster RS, et al. The effect of dutasteride on the usefulness of prostate specific antigen for the diagnosis of high grade and clinically relevant prostate cancer in men with a previous negative biopsy: results from the REDUCE study. *J Urol*. 2011; 185(1):126-131.
 89. Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, Brant LJ, Chan DW, Andres R, Fozard JL and Walsh PC. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *Jama*. 1992; 267(16):2215-2220.
 90. Berger AP, Deibl M, Strasak A, Bektic J, Pelzer AE, Klocker H, Steiner H, Fritsche G, Bartsch G and Horninger W. Large-scale study of clinical impact of PSA velocity: long-term PSA kinetics as method of differentiating men with from those without prostate cancer. *Urology*. 2007; 69(1):134-138.
 91. Carter HB, Ferrucci L, Kettermann A, Landis P, Wright EJ, Epstein JI, Trock BJ and Metter EJ. Detection of life-threatening prostate cancer with prostate-specific antigen velocity during a window of curability. *J Natl Cancer Inst*. 2006; 98(21):1521-1527.
 92. Schroder FH, Roobol MJ, van der Kwast TH, Kranse R and Bangma CH. Does PSA velocity predict prostate cancer in pre-screened populations? *Eur Urol*. 2006; 49(3):460-465; discussion 465.
 93. Wolters T, Roobol MJ, Bangma CH and Schroder FH. Is prostate-specific antigen velocity selective for clinically significant prostate cancer in screening? European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (Rotterdam). *Eur Urol*. 2009; 55(2):385-392.
 94. AURO AUI. Linee Guida su CARCINOMA PROSTATICO: DIAGNOSI, STADIAZIONE E TERAPIA. 2008.
 95. Stephan C, Stroebel G, Heinau M, Lenz A, Roemer A, Lein M, Schnorr D, Loening SA and Jung K. The ratio of prostate-specific antigen (PSA) to prostate volume (PSA density) as a parameter to improve the detection of prostate carcinoma in PSA values in the range of < 4 ng/mL. *Cancer*. 2005; 104(5):993-1003.
 96. SIUrO SidU. Italian Prostate Biopsies Group: Updated Guidelines' Compendium. 2013.
 97. Jansen FH, van Schaik RH, Kurstjens J, Horninger W, Klocker H, Bektic J, Wildhagen MF,

- Roobol MJ, Bangma CH and Bartsch G. Prostate-specific antigen (PSA) isoform p2PSA in combination with total PSA and free PSA improves diagnostic accuracy in prostate cancer detection. *Eur Urol.* 2010; 57(6):921-927.
98. Catalona WJ, Partin AW, Sanda MG, Wei JT, Klee GG, Bangma CH, Slawin KM, Marks LS, Loeb S, Broyles DL, Shin SS, Cruz AB, Chan DW, Sokoll LJ, Roberts WL, van Schaik RH, et al. A multicenter study of [-2]pro- prostate specific antigen combined with prostate specific antigen and free prostate specific antigen for prostate cancer detection in the 2.0 to 10.0 ng/ml prostate specific antigen range. *J Urol.* 2011; 185(5):1650-1655.
99. Guazzoni G, Lazzeri M, Nava L, Lughezzani G, Larcher A, Scattoni V, Gadda GM, Bini V, Cestari A, Buffi NM, Freschi M, Rigatti P and Montorsi F. Preoperative prostate-specific antigen isoform p2PSA and its derivatives, %p2PSA and prostate health index, predict pathologic outcomes in patients undergoing radical prostatectomy for prostate cancer. *European urology.* 2012; 61(3):455-466.
100. Deras, I.L., *et al.* PCA3: a molecular urine assay for predicting prostate biopsy outcome. *J Urol*, 2008. 179: 1587. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18295257>
101. Hessels, D., *et al.* DD3(PCA3)-based molecular urine analysis for the diagnosis of prostate cancer. *Eur Urol*, 2003. 44: 8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12814669>
102. Nakanishi, H., *et al.* PCA3 molecular urine assay correlates with prostate cancer tumor volume: implication in selecting candidates for active surveillance. *J Urol*, 2008. 179: 1804. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18353398>
103. Hessels, D., *et al.* Predictive value of PCA3 in urinary sediments in determining clinico pathological characteristics of prostate cancer. *Prostate*, 2010. 70: 10. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19708043>
104. Auprich, M., *et al.* Contemporary role of prostate cancer antigen 3 in the management of prostate cancer. *Eur Urol*, 2011. 60: 1045. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21871709>
105. Nicholson, A., *et al.* The clinical effectiveness and cost-effectiveness of the PROGENSA(R) prostate cancer antigen 3 assay and the Prostate Health Index in the diagnosis of prostate cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*, 2015. 19: 1. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26507078>

106. van Hove, A., et al. Comparison of image-guided targeted biopsies versus systematic randomized biopsies in the detection of prostate cancer: a systematic literature review of well-designed studies. *World J Urol*, 2014. 32: 847. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24919965>
107. Schoots, I.G., et al. Magnetic resonance imaging-targeted biopsy may enhance the diagnostic accuracy of significant prostate cancer detection compared to standard transrectal ultrasound-guided biopsy: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*, 2015. 68: 438. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25480312>
108. Roobol MJ, Steyerberg EW, Kranse R, Wolters T, van den Bergh RC, Bangma CH and Schroder FH. A risk-based strategy improves prostate-specific antigen-driven detection of prostate cancer. *Eur Urol*. 2010; 57(1):79- 8
109. Donovan, J., *et al.* Prostate Testing for Cancer and Treatment (ProtecT) feasibility study. *Health Technol Assess*, 2003. 7: 1. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12709289>
110. von Knobloch, R., et al. Bilateral fine-needle administered local anaesthetic nerve block for pain control during TRUS-guided multi-core prostate biopsy: a prospective randomised trial. *Eur Urol*, 2002. 41: 508. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12074792>
111. Aron, M., et al. Antibiotic prophylaxis for transrectal needle biopsy of the prostate: a randomized controlled study. *BJU Int*, 2000. 85:682. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10759665>
112. Cuevas, O., et al. Significant ecological impact on the progression of fluoroquinolone resistance in *Escherichia coli* with increased community use of moxifloxacin, levofloxacin and amoxicillin/clavulanic acid. *J Antimicrob Chemother*, 2011. 66:664. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21172788>
113. Loeb, S., et al. Complications after prostate biopsy: data from SEER-Medicare. *J Urol*, 2011. 186:1830. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21944136>
114. Walz, J., *et al.* High incidence of prostate cancer detected by saturation biopsy after previous negative biopsy series. *Eur Urol*, 2006. 50: 498. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16631303>

115. Pelzer, A.E., et al. Are transition zone biopsies still necessary to improve prostate cancer detection? Results from the tyrol screening project. *Eur Urol*, 2005. 48: 916. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16126324>
116. Zigeuner, R., et al. Detection of prostate cancer by TURP or open surgery in patients with previously negative transrectal prostate biopsies. *Urology*, 2003. 62: 883. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14624913>
117. Linzer, D.G., et al. Seminal vesicle biopsy: accuracy and implications for staging of prostate cancer. *Urology*, 1996. 48: 757. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8911521>
118. Perrin P, Maquet JH, Bringeon G and Devonec M. Screening for prostate cancer. Comparison of transrectal ultrasound, prostate specific antigen and rectal examination. *British journal of urology*. 1991; 68(3):263-265.
119. Djavan B, Ravery V, Zlotta A, Dobronski P, Dobrovits M, Fakhari M, Seitz C, Susani M, Borkowski A, Boccon- Gibod L, Schulman CC and Marberger M. Prospective evaluation of prostate cancer detected on biopsies 1, 2, 3 and 4: when should we stop? *J Urol*. 2001; 166(5):1679-1683.
120. Kronz, J.D., *et al*. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia with adjacent small atypical glandsonprostatebiopsy.*HumPathol*,2001.32:389.<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11331955>
121. Guo, C.C., *et al*. Intraductal carcinoma of the prostate on needle biopsy: Histologic features andclinicalsignificance.*ModPathol*,2006.19:1528.<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16980940>
122. Brawer MK, Bigler SA, Sohlberg OE, Nagle RB and Lange PH. Significance of prostatic intraepithelial neoplasia on prostate needle biopsy. *Urology*. 1991; 38(2):103-107.
123. Bostwick DG, Qian J and Frankel K. The incidence of high grade prostatic intraepithelial neoplasia in needle biopsies. *J Urol*. 1995; 154(5):1791-1794.
124. Epstein JI and Herawi M. Prostate needle biopsies containing prostatic intraepithelial neoplasia or atypical foci suspicious for carcinoma: implications for patient care. *J Urol*. 2006; 175(3 Pt 1):820-834.

125. Turkbey B, Mani H, Shah V, Rastinehad AR, Bernardo M, Pohida T, Pang Y, Daar D, Benjamin C, McKinney YL, Trivedi H, Chua C, Bratslavsky G, Shih JH, Linehan WM, Merino MJ, et al. Multiparametric 3T prostate magnetic resonance imaging to detect cancer: histopathological correlation using prostatectomy specimens processed in customized magnetic resonance imaging based molds. *J Urol.* 2011; 186(5):1818-1824.
126. Selnaes KM, Heerschap A, Jensen LR, Tessem MB, Schweder GJ, Goa PE, Viset T, Angelsen A and Gribbestad IS. Peripheral zone prostate cancer localization by multiparametric magnetic resonance at 3 T: unbiased cancer identification by matching to histopathology. *Invest Radiol.* 2012; 47(11):624-633.
127. Bratan F, Niaf E, Melodelima C, Chesnais AL, Souchon R, Mege-Lechevallier F, Colombel M and Rouviere O. Influence of imaging and histological factors on prostate cancer detection and localisation on multiparametric MRI: a prospective study. *Eur Radiol.* 2013; 23(7):2019-2029.
128. Hoeks CM, Hambrock T, Yakar D, Hulsbergen-van de Kaa CA, Feuth T, Witjes JA, Futterer JJ and Barentsz JO. Transition zone prostate cancer: detection and localization with 3-T multiparametric MR imaging. *Radiology.* 2013; 266(1):207-217.
129. Itatani R, Namimoto T, Atsuji S, Katahira K, Morishita S, Kitani K, Hamada Y, Kitaoka M, Nakaura T and Yamashita Y. Negative predictive value of multiparametric MRI for prostate cancer detection: outcome of 5-year follow-up in men with negative findings on initial MRI studies. *Eur J Radiol.* 2014; 83(10):1740-1745.
130. Mottet N, Bellmunt J, Briers E, Van den Bergh RCN, Bolla M, Van Casteren NJ, Cornford P, Culine S, Joniau S, Lam T, Mason MD, Matveev V, Van der Poel H, Van der Kwast TH, Rouvière O and Wiegel T. Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology (EAU). 2015.
131. Tzai TS, Lin JS, Yeh YC and Chow NH. The role of transrectal ultrasonography on the palpable and impalpable abnormal prostate. *Eur Urol.* 1995; 27(2):142-145.
132. Ellis WJ, Chetner MP, Preston SD and Brawer MK. Diagnosis of prostatic carcinoma: the yield of serum prostate specific antigen, digital rectal examination and transrectal ultrasonography. *J Urol.* 1994; 152(5 Pt 1):1520-1525.
133. Shapiro A, Lebensart PD, Pode D and Bloom RA. The clinical utility of transrectal ultrasound and digital rectal examination in the diagnosis of prostate cancer. *Br J Radiol.*

1994; 67(799):668-671.

134. Kravchick S, Cytron S, Peled R, Altshuler A and Ben-Dor D. Using gray-scale and two different techniques of color Doppler sonography to detect prostate cancer. *Urology*. 2003; 61(5):977-981.
135. Frauscher F, Klauser A, Volgger H, Halpern EJ, Pallwein L, Steiner H, Schuster A, Horninger W, Rogatsch H and Bartsch G. Comparison of contrast enhanced color Doppler targeted biopsy with conventional systematic biopsy: impact on prostate cancer detection. *J Urol*. 2002; 167(4):1648-1652.
136. Norming U, Gustafsson O, Nyman CR, Almgard LE, Fredriksson A, Gustafsson G and Harvig B. Digital rectal examination versus transrectal ultrasound in detection of prostate cancer. Preliminary results from a study of a randomly selected population. *Acta Oncol*. 1991; 30(2):277-279.
137. Perrin P, Maquet JH, Bringeon G and Devonec M. Screening for prostate cancer. Comparison of transrectal ultrasound, prostate specific antigen and rectal examination. *British journal of urology*. 1991; 68(3):263-265.
138. Chang DT, Challacombe B and Lawrentschuk N. Transperineal biopsy of the prostate--is this the future? *Nature reviews Urology*. 2013; 10(12):690-702.
139. Filson CP, Natarajan S, Margolis DJ, Huang J, Lieu P, Dorey FJ, Reiter RE and Marks LS. Prostate cancer detection with magnetic resonance-ultrasound fusion biopsy: The role of systematic and targeted biopsies. *Cancer*. 2016; 122(6):884-892.
140. Zhang ZX, Yang J, Zhang CZ, Li KA, Quan QM, Wang XF, Wang H and Zhang GX. The value of magnetic resonance imaging in the detection of prostate cancer in patients with previous negative biopsies and elevated prostate-specific antigen levels: a meta-analysis. *Acad Radiol*. 2014; 21(5):578-589.
141. Ives EP, Burke MA, Edmonds PR, Gomella LG and Halpern EJ. Quantitative computed tomography perfusion of prostate cancer: correlation with whole-mount pathology. *Clin Prostate Cancer*. 2005; 4(2):109-112.
142. N. Mottet (Chair), J. Bellmunt, E. Briers (Patient Representative), M. Bolla, L. Bourke, P. Cornford (Vice-chair), M. De Santis, A.M. Henry, S. Joniau, T.B. Lam, M.D. Mason, H.G. van der Poel, T.H. van der Kwast, O. Rouvière, T. Wiegel Guidelines Associates: N. Arfi, R.C.N. van den Bergh, T. van den Broeck, M. Cumberbatch, N. Fossati, T. Gross, M. Lardas,

M. Liew, P. Moldovan, I.G. Schoots, P.M. Willemsse. Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology (EAU). 2017.

143. Beer AJ, Eiber M, Souvatzoglou M, Schwaiger M and Krause BJ. Radionuclide and hybrid imaging of recurrent prostate cancer. *Lancet Oncol.* 2011; 12(2):181-191.
144. Evangelista L, Guttilla A, Zattoni F, Muzzio PC and Zattoni F. Utility of choline positron emission tomography/computed tomography for lymph node involvement identification in intermediate- to high-risk prostate cancer: a systematic literature review and meta-analysis. *Eur Urol.* 2013; 63(6):1040-1048.
145. von Eyben FE and Kairemo K. Meta-analysis of (11)C-choline and (18)F-choline PET/CT for management of patients with prostate cancer. *Nuclear medicine communications.* 2014; 35(3):221-230.
146. Treglia G, Ceriani L, Sadeghi R, Giovacchini G and Giovanella L. Relationship between prostate-specific antigen kinetics and detection rate of radiolabelled choline PET/CT in restaging prostate cancer patients: a meta- analysis. *Clin Chem Lab Med.* 2014; 52(5):725-733.
147. Jadvar H. Prostate cancer: PET with 18F-FDG, 18F- or 11C-acetate, and 18F- or 11C-choline. *J Nucl Med.* 2011; 52(1):81-89.
148. Schwenck J, Rempp H, Reischl G, Kruck S, Stenzl A, Nikolaou K, Pfannenbergl C and la Fougere C. Comparison of 68Ga-labelled PSMA-11 and 11C-choline in the detection of prostate cancer metastases by PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2016.
149. Young RH, Srigley JR, Amin MB , Ulbright TM, Cubilla A. Atlas of Tumor Pathology Tumors of the prostate gland, Seminal Vesicles, Male Urethra an Penis. AFIP Washington D.C.; 2000.
150. Bostwick DG, Foster CS, Algaba F, Hutter RVP, Montironi R. Mostofi FK et al. Prostate cancer. Second International Consultation on prostate cancer, Co-Sponsored by WHO an UICC London: Plymbridge Distributors Ltd.; 2004
151. Epstein JI, Allsbrook WC jr, Amin MB, Egevad LL, The ISUP Grading Committee. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on Gleason grading of prostatic carcinoma *Am J Surg Pathol* 2005; 29:1228-1242.
152. Montironi R, Mazzucchelli R, van der Kwast TH. Morphological assessment of radical prostatectomy specimens. A protocol with clinical relevance. *Virchows Arch* 2003; 442:

211-217.

153. Bostwick DG, Foster CS, Algaba F, Hutter RVP, Montironi R, Mostofi FK et al. Prostate cancer. Second International Consultation on prostate cancer, Co-Sponsored by WHO and UICC London: Plymbridge Distributors Ltd.; 2004
154. Montironi R, Mazzucchelli R, Scarpelli M, Lopez-Beltram A, Fellegara G, Algaba F Gleason grading of prostate cancer in needle biopsies or radical prostatectomy specimens: contemporary approach, current clinical significance and sources of pathology discrepancies *BJU Int* 2005;95:1146-1152.
155. Bishara T, Ramnani DM, Epstein JI. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia on needle biopsy: Risk of cancer on repeat biopsy related to number of involved cores and morphologic pattern. *Am J Surg Pathol* 2004; 28:629-633.
156. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA; and the Grading Committee. 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*. 2015 Oct [Epub ahead of print]
157. Montironi R, Mazzucchelli R, Lopez-Beltran A, Algaba F, Scarpelli M, Mikuz G, Boccon-Gibod L. Prostate carcinoma II. Prognostic factors in prostate needle biopsies. *BJU Int* 2006; 97: 492.
158. Montironi R, Vela Navarrete R, Lopez-Beltran A, Mazzucchelli R, Mikuz G, Bono VA Histopathology reporting of prostate needle biopsies. 2005 update. *Virchows Arch* 2006; 449: 1-13.
159. Feedland SJ, Aronson WJ, Terris MK, Kane CJ, Amling CL, Dorey F, Presti JC jr. The percentage of prostate needle biopsy cores with carcinoma from the more involved side of the biopsy as a predictor of prostate specific antigen recurrence after radical prostatectomy: results from the Shared Equal Access Regional Cancer Hospital (SEARCH) database. *Cancer* 2003; 98:2344-2350.
160. Naya Y, Slaton JW, Troncoso P, Okihara K, Bbaian RG. Tumor length and location of cancer on biopsy predict for side specific extraprostatic cancer extension. *J Urol* 2004; 171:1093-1097.
161. Berman DM, Epstein JI. When is prostate cancer really cancer? *Urol Clin North Am*.

2014 May;41(2):339-46.

162. Pierorazio PM, Walsh PC, Partin AW, Epstein JI. Prognostic Gleason grade grouping: data based on the modified Gleason scoring system. *BJU Int.* 2013 May;111(5):753-60.
163. Fine SW, Amin MB, Berney DM, Bjartell A, Egevad L, Epstein JI, Humphrey PA, Magi-Galluzzi C, Montironi R, Stief C. A contemporary update on pathology reporting for prostate cancer: biopsy and radical prostatectomy specimens. *Eur Urol.* 2012 Jul;62(1):20-39.
164. Lewis JS jr, Vollmer RT, Humphrey PA Carcinoma extent in prostate needle biopsy tissue in the prediction of whole gland tumour volume in a screening population. *Am J Clin Pathol* 2002; 118:442-450.
165. Epstein JI Diagnosis and reporting of limited adenocarcinoma of the prostate on needle biopsy. *Mod Pathol* 2004;17:307-315.
166. Srigley JR, Amin MB, Boccon-Gibod L, Egevad L, Epstein JI, Humphrey PA, Mikuz G, Newling D, Nilsson S, Sakr W, Wheeler TM, Montironi R. Prognostic and predictive factors in prostate cancer: historical perspectives and recent international consensus initiatives. *Scan J Urol Nephrol Suppl* 2005;216:8-19.
167. Anderson PR, Hanlon AL, Patchefsky A, Al-Saleem T, Hanks GE Perineural invasion and Gleason 7-10 tumours predict increased failure in prostate cancer patients with pretreatment PSA<10 ng/ml treated with conformal external beam radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41:1087-1092.
168. Qinn DI, Henshall SM, Brenner PC, Kooner R, Golovsky D, O'Neil GF, Turner JJ, Delprado W, Grygiel JJ, Sutherland RL, Stricker PD. Prognostic significance of preoperative factors in localized prostate carcinoma treated with radical prostatectomy: importance of percentage of biopsies that contain tumour and the presence of biopsy perineural invasion. *Cancer* 2003; 97:1884-1893.
169. Vargas SO, Jiroutek M, Welch WR, Nucci MR, D'Amico AV, Renshaw AA Perineural invasion in prostate needle biopsy specimens. Correlation with extraprostatic extension at resection. *Am J Clin Pathol* 1999;111:223- 228.
170. Sobin LH, Gospodariwicz M, Wittekind C (eds). TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 7th edn. Wiley-Blackwell, 2009 Dec; pp. 243-248.

171. D'Amico AV Whittington R, Malkowicz SB et al. Predicting prostate specific antigen outcome preoperatively in the prostate specific antigen era. *J Urol*. 2001 Dec;166(6):2185-8
172. Mottet N et al EAU guidelines on prostate cancer.
173. Mohler JL, Kantoff PW, Armstrong AJ, Bahnon RR et al. NCCN guidelines Prostate cancer, version 2.2014. *J Natl Compr Canc Netw*. 2014 May;12(5):686-718.
174. Epstein, J.I., *et al*. A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score. *Eur Urol*, 2016. 69: 428. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26166626>
175. Zumsteg, Z.S., *et al*. A new risk classification system for therapeutic decision making with intermediate-risk prostate cancer patients undergoing dose-escalated external-beam radiation therapy. *Eur Urol*, 2013. 64: 895.
176. Panebianco V1, Giganti F2, Kitzing YX3, Cornud F4, Campa R5, De Rubeis G5, Ciardi A5, Catalano C5, Villeirs G6. An update of pitfalls in prostate mpMRI: a practical approach through the lens of PI-RADS v. 2 guidelines. [Insights Imaging](#). 2017 Oct 23. doi: 10.1007/s13244-017-0578-x
177. Park BK, Kim B, Kim CK, Lee HM and Kwon GY. Comparison of phased-array 3.0-T and endorectal 1.5-T magnetic resonance imaging in the evaluation of local staging accuracy for prostate cancer. *J Comput Assist Tomogr*. 2007; 31(4):534-538.
178. Sonnad SS, Langlotz CP and Schwartz JS. Accuracy of MR imaging for staging prostate cancer: a meta-analysis to examine the effect of technologic change. *Acad Radiol*. 2001; 8(2):149-157.
179. Murphy G, Haider M, Ghai S and Sreeharsha B. The expanding role of MRI in prostate cancer. *AJR Am J Roentgenol*. 2013; 201(6):1229-1238.
180. Hansen NL1, Barrett T1,2, Kesch C3, Pepdjonovic L4, Bonekamp D5, O'Sullivan R6, Distler F3, Warren A1,7, Samel C8, Hadaschik B3, Grummet J4, Kastner C1,9. Multicentre evaluation of magnetic resonance imaging supported transperineal prostate biopsy in biopsy-naïve men with suspicion of prostate cancer. [BJU Int](#). 2017 Oct 11. doi: 10.1111/bju.14049
181. Heidenreich A. Consensus criteria for the use of magnetic resonance imaging in the diagnosis and staging of prostate cancer: not ready for routine use. *Eur Urol*. 2011;

- 59(4):495-497.
182. Weinreb JC, Barentsz JO, Choyke PL, Cornud F, Haider MA, Macura KJ, Margolis D, Schnall MD, Shtern F, Tempany CM, Thoeny HC and Verma S. PI-RADS Prostate Imaging - Reporting and Data System: 2015, Version 2. *Eur Urol.* 2016; 69(1):16-40.
183. Rothke M, Blondin D, Schlemmer HP and Franiel T. [PI-RADS classification: structured reporting for MRI of the prostate]. *Rofo.* 2013; 185(3):253-261.
184. Fütterer JJ1, Briganti A2, De Visschere P3, Emberton M4, Giannarini G5, Kirkham A6, Taneja SS7, Thoeny H8, Villeirs G3, Villers A9. Can Clinically Significant Prostate Cancer Be Detected with Multiparametric Magnetic Resonance Imaging? A Systematic Review of the Literature. [Eur Urol.](#) 2015 Dec;68(6):1045-53. doi: 10.1016/j.eururo.2015.01.013. Epub 2015 Feb 2.
185. Tombal B. Toward the end of blind prostate biopsies? *Eur Urol.* 2012; 62(6):997-998; discussion 999-1000.
186. Penzkofer T and Tempany-Afdhal CM. Prostate cancer detection and diagnosis: the role of MR and its comparison with other diagnostic modalities--a radiologist's perspective. *NMR Biomed.* 2014; 27(1):3-15.
187. Bjurlin MA, Meng X, Le Nobin J, Wysock JS, Lepor H, Rosenkrantz AB and Taneja SS. Optimization of prostate biopsy: the role of magnetic resonance imaging targeted biopsy in detection, localization and risk assessment. *J Urol.* 2014; 192(3):648-658.
188. Filson CP, Natarajan S, Margolis DJ, Huang J, Lieu P, Dorey FJ, Reiter RE and Marks LS. Prostate cancer detection with magnetic resonance-ultrasound fusion biopsy: The role of systematic and targeted biopsies. *Cancer.* 2016; 122(6):884-892.
189. Giganti F1,2, Moore CM2,3. A critical comparison of techniques for MRI-targeted biopsy of the prostate. *Transl Androl Urol.* 2017 Jun;6(3):432-443. doi: 10.21037/tau.2017.03.77.
190. Nguyentat M1, Ushinsky A2, Miranda-Aguirre A1, Uchio E1, Lall C1, Shirkhoda L1, Lee T1, Green C1, Houshyar R1. Validation of Prostate Imaging-Reporting and Data System Version 2: A Retrospective Analysis. *Curr Probl Diagn Radiol.* 2017 Oct 12. pii: S0363-0188(17)30188-3. doi: 10.1067/j.cpradiol.2017.10.002

191. Nelson AW, Harvey RC, Parker RA, Kastner C, Doble A and Gnanapragasam VJ. Repeat prostate biopsy strategies after initial negative biopsy: meta-regression comparing cancer detection of transperineal, transrectal saturation and MRI guided biopsy. *PLoS One*. 2013; 8(2):e57480.
192. Engelbrecht MR, Jager GJ, Laheij RJ, Verbeek AL, van Lier HJ and Barentsz JO. Local staging of prostate cancer using magnetic resonance imaging: a meta-analysis. *Eur Radiol*. 2002; 12(9):2294-2302.
193. Silva RC, Sasse AD, Matheus WE and Ferreira U. Magnetic resonance image in the diagnosis and evaluation of extra-prostatic extension and involvement of seminal vesicles of prostate cancer: a systematic review of literature and meta-analysis. *Int Braz J Urol*. 2013; 39(2):155-166.
194. Adolfsson J. Watchful waiting and active surveillance: the current position. *BJU Int* 2008 Jul;102(1): 10-4.
195. Carter HB, Walsh PC, Landis P, Epstein JI. Expectant management of nonpalpable prostate cancer with curative intent: preliminary results. *J Urol*. 2002;167:1231-1234.
196. Choo R, Klotz L, Danjoux C, et al. Feasibility study: watchful waiting for localized low to intermediate grade prostate carcinoma with selective delayed intervention based on prostate specific antigen, histological and/or clinical progression. *J Urol*. 2002;167:1664-1669.
197. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al; ERSPC Investigators. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med*. 2009;360:1320-1328.
198. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, 3rd, et al; PLCO Project Team. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med*. 2009;360:1310-1319.
199. Shoag JE, Mittal S, Hu JC. Reevaluating PSA testing rates in the PLCO trial. *N Engl J Med*. 2016;374:1795-1796.
200. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al; ERSPC Investigators. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet*. 2014;384:2027-2035.
201. Bill-Axelson A, Holmberg L, Garmo H, et al. Radical prostatectomy or watchful waiting

in early prostate cancer. *N Engl J Med.* 2014;370:932-942.

202. Tosoian JJ, Carter HB, Lepor A, Loeb S. Active surveillance for prostate cancer: current evidence and contemporary state of practice. *Nat Rev Urol.* 2016;13:205-215.
203. Cooperberg MR, Broering JM, Kantoff PW, Carroll PR. Contemporary trends in low risk prostate cancer: risk assessment and treatment. *J Urol.* 2007;178:S14-S19.
204. Cooperberg MR, Carroll PR. Trends in management for patients with localized prostate cancer, 1990-2013. *JAMA.* 2015;314:80-82.
205. Murphy DG, Loeb S. Prostate cancer: growth of AS in the USA signals reduction in overtreatment. *Nat Rev Urol.* 2015;12:604-605.
206. Loeb S, Folkvaljon Y, Curnyn C, et al. Uptake of active surveillance for very-low-risk prostate cancer in Sweden [published online October 20, 2016]. *JAMA Oncol.* doi: 10.1001/jamaoncol.2016.3600.
207. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Prostate Cancer, Version 3.2016. National Comprehensive Cancer Center website. https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf. Accessed May 14, 2017.
208. Carter HB, Albertsen PC, Barry MJ, et al. Early detection of prostate cancer: AUA Guideline. *J Urol.* 2013;190:419-426.
209. Mottet N, Bellmunt J, Briers E, et al. EAU – ESTRO-SIOG Guidelines on prostate cancer. European Association of Urology website. <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Prostate-Cancer-2016.pdf>. Accessed May 15, 2017.
210. Chen RC, Rumble RB, Loblaw DA, et al. Active surveillance for the management of localized prostate cancer (Cancer Care Ontario Guideline): American Society of Clinical Oncology Clinical Practice guideline endorsement. *J Clin Oncol.* 2016;34:2182-2190.
211. Tosoian JJ, Mamawala M, Epstein JI, et al. Intermediate and longer-term outcomes from a prospective active-surveillance program for favorable-risk prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2015;33:3379-3385.
212. Klotz L, Vesprini D, Sethukavalan P, et al. Long-term follow-up of a large active

- surveillance cohort of patients with prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2015;33:272-277.
213. Godtman RA, Holmberg E, Khatami A, et al. Longterm results of active surveillance in the Goteborg Randomized, Population-based Prostate Cancer Screening Trial. *Eur Urol*. 2016;70:760-766.
214. Bokhorst LP, Valdagni R, Rannikko A, et al. A decade of active surveillance in the PRIAS study: an update and evaluation of the criteria used to recommend a switch to active treatment. *Eur Urol*. 2016;70:954-960.
215. Welty CJ, Cowan JE, Nguyen H, et al. Extended follow up and risk factors for disease reclassification in a large active surveillance cohort for localized prostate cancer. *J Urol*. 2015;193:807-811.
216. ai ED, Singhera M, Thomas K, et al. Medium term outcomes of active surveillance for localised prostate cancer. *Eur Urol*. 2013;64:981-987.
217. Thompson JE, Hayen A, Landau A, et al. Medium term oncological outcomes for extended vs saturation biopsy and transrectal vs transperineal biopsy in active surveillance for prostate cancer. *BJU Int*. 2015;115:884-891.
218. Thomsen FB, Berg KD, Roder MA, et al. Active surveillance for localized prostate cancer: an analysis of patient contacts and utilization of healthcare resources. *Scand J Urol*. 2015;49:43-50.
219. Soloway MS, Soloway CT, Eldefrawy A, et al. Careful selection and close monitoring of low-risk prostate cancer patients on active surveillance minimizes the need for treatment. *Eur Urol*. 2010;58:831-835.
220. Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M, Brendler CB. Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. *JAMA*. 1994;271:368-374.
221. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA*. 1998;280:969-974.
222. Musunuru HB, Yamamoto T, Klotz L, et al. Active surveillance for intermediate risk prostate cancer: survival outcomes in the Sunnybrook Experience. *J Urol*. 2016;196:1651-1658.
223. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, et al; ProtecT Study Group. 10-year outcomes after

- monitoring, surgery, or radiotherapy for localized prostate cancer. *N Engl J Med.* 2016;375:1415-1424.
224. Siddiqui MM, Rais-Bahrami S, Turkbey B, et al. Comparison of MR/ultrasound fusion-guided biopsy with ultrasound-guided biopsy for the diagnosis of prostate cancer. *JAMA.* 2015;313:390-397.
225. Ouzzane A, Puech P, Lemaitre L, et al. Combined multiparametric MRI and targeted biopsies improve anterior prostate cancer detection, staging, and grading. *Urology.* 2011;78:1356-1362.
226. Schoots IG, Roobol MJ, Nieboer D, et al. Magnetic resonance imaging-targeted biopsy may enhance the diagnostic accuracy of significant prostate cancer detection compared to standard transrectal ultrasound-guided biopsy: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol.* 2015;68:438-450.
227. Valerio M, Donaldson I, Emberton M, et al. Detection of clinically significant prostate cancer using magnetic resonance imaging-ultrasound fusion targeted biopsy: a systematic review. *Eur Urol.* 2015;68:8-19.
228. Schoots IG, Petrides N, Giganti F, et al. Magnetic resonance imaging in active surveillance of prostate cancer: a systematic review. *Eur Urol.* 2015;67:627-636.
229. Abd-Alazeez M, Ahmed HU, Arya M, et al. Can multiparametric magnetic resonance imaging predict upgrading of transrectal ultrasound biopsy results at more definitive histology? *Urol Oncol.* 2014;32: 741-747.
230. Vargas HA, Akin O, Franiel T, et al. Diffusion-weighted endorectal MR imaging at 3 T for prostate cancer: tumor detection and assessment of aggressiveness. *Radiology.* 2011;259:775-784.
231. Turkbey B, Shah VP, Pang Y, et al. Is apparent diffusion coefficient associated with clinical risk scores for prostate cancers that are visible on 3-T MR images? *Radiology.* 2011;258:488-495.
232. Porpiglia F, Cantiello F, De Luca S, et al. Multiparametric magnetic resonance imaging

and active surveillance: how to better select insignificant prostate cancer? *Int J Urol.* 2016;23:752-757.

233. Frye TP, George AK, Kilchevsky A, et al. Magnetic resonance imaging-transrectal ultrasound guided fusion biopsy to detect progression in patients with existing lesions on active surveillance for low and intermediate risk prostate cancer. *J Urol.* 2017;197:640-646.
234. Nassiri N, Margolis DJ, Natarajan S, et al. Targeted biopsy to detect Gleason score upgrading during active surveillance for men with low versus intermediate risk prostate cancer. *J Urol.* 2017;197(3 Pt 1):632-639.
235. Ma TM, Tosoian JJ, Schaeffer EM, et al. The role of multiparametric magnetic resonance imaging/ultrasound fusion biopsy in active surveillance. *Eur Urol.* 2017;71:174-180.
236. Tran GN, Leapman MS, Nguyen HG, et al. Magnetic resonance imaging—ultrasound fusion biopsy during prostate cancer active surveillance. *Eur Urol.* 2017;72:275-281.
237. Recabal P, Assel M, Sjoberg DD, et al. The efficacy of multiparametric magnetic resonance imaging and magnetic resonance imaging targeted biopsy in risk classification for patients with prostate cancer on active surveillance. *J Urol.* 2016;196:374-381.
238. Moore CM, Giganti F, Albertsen P, et al. Reporting magnetic resonance imaging in men on active surveillance for prostate cancer: the PRECISE recommendations—a report of a European School of Oncology Task Force. *Eur Urol.* 2016;71:648-655.

239. Hatzinger, M., R. Hubmann, F. Moll, and M. Sohn. “[The history of prostate cancer from the beginning to DaVinci].” *Aktuelle Urologie* 43, no. 4 (July 2012): 228–30.
240. Walsh PC, Lepor H, Eggleston JC: Radical prostatectomy with preservation of the sexual function: anatomical and pathological consideration. *Prostate* 1983;4:473- 485.
241. Walsh PC: Anatomic radical retropubic prostatectomy: an update after 2000 cases, in Walsh P.C., Retik A.B., Stamey T.A., et al.: *Campbell’s urology, update 21*. Philadelphia, W.B. Saunders 1-14, 1997.
242. Walsh PC, Quintlan DM, Morton RA et al: Radical retropubic prostatectomy: improved anastomosis and urinary continence. *Urol. Clin. North Am.* 1990;17:679-684.
243. Endoscopic extraperitoneal radical prostatectomy: initial experience after 70

procedures.

244. Stolzenburg JU, Do M, Rabenalt R, Pfeiffer H, Horn L, Truss MC, Jonas U, Dorschner W. J Urol. 2003 Jun;169(6):2066-71.
245. Narula VK, Melvin SM (2007) Robotic surgical systems. In: Patel VR (ed) Robotic urologic surgery. Springer-Verlag, London, pp 5–14
246. Bhandari A, Hemal A, Menon M (2005) Instrumentation, sterilization, and preparation of robot. Indian J Urol 21(2):83–85
247. Gettman MT, Cadeddu JA (2004) Robotics in urologic surgery. In: Graham SD, Keane TE, Glenn JF (eds) Glenn's urologic surgery. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pp 1027–1033
248. Gettman MT et al (2003) Current status of robotics in urologic laparoscopy. Eur Urol 43(2):106–112
249. Ploussard G., Briganti A. de la Taille A, Haese A., Heidenreich A., Menon M., Sulser T., Tewari A. K., Eastham J.A., European Urology Pelvic Lymph Node Dissection During Robot-assisted Radical Prostatectomy: Efficacy, Limitations, and Complications-A Systematic Review of the Literature, Eur Urol, 2014; 65:7-16
250. Prasad SM, Keating NL, Wang Q, et al. Variations in surgeon volume and use of pelvic lymph node dissection with open and minimally invasive radical prostatectomy. Urology 2008;72:647–52.
251. Cooperberg MR, Kane CJ, Cowan JE, Carroll PR. Adequacy of lymphadenectomy among men undergoing robot-assisted laparo-scopic radical prostatectomy. BJU Int;105:88-92.
252. Feifer AH, Elkin EB, Lowrance WT, et al. Temporal trends and predictors of pelvic lymph node dissection in open or minimally invasive radical prostatectomy. Cancer 2011;117:3933–42.
253. Briganti A, Bianchi M, Sun M, et al. Impact of the introduction of a robotic training programme on prostate cancer stage migration at a single tertiary referral centre. BJU Int 2013;111:1222–30.
254. 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;53:118–25.

255. Joniau S, Van den Bergh L, Lerut E, et al. Mapping of pelvic lymph node metastases in prostate cancer. *Eur Urol* 2013;63:450–8.
256. Weckermann D, Dorn R, Trefz M, Wagner T, Wawroschek F, Harzmann R. Sentinel lymph node dissection for prostate cancer: experience with more than 1,000 patients. *J Urol* 2007;177:916–20.
257. Weingartner K, Ramaswamy A, Bittinger A, Gerharz EW, Vogel D, Riedmiller H. Anatomical basis for pelvic lymphadenectomy in prostate cancer: results of an autopsy study and implications for the clinic. *J Urol* 1996;156:1969–71.
258. Bader P, Burkhard FC, Markwalder R, Studer UE. Is a limited lymph node dissection an adequate staging procedure for prostate cancer? *J Urol* 2002;168:514–8.
259. Godoy G, von Bodman C, Chade DC, et al. Pelvic lymph node dissection for prostate cancer: frequency and distribution of nodal metastases in a contemporary radical prostatectomy series. *J Urol* 2012;187:2082–6.
260. Heidenreich A, Varga Z, Von Knobloch R. Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy: high incidence of lymph node metastasis. *J Urol* 2002;167:1681–6.
261. Briganti A, Abdollah F, Nini A, et al. Performance characteristics of computed tomography in detecting lymph node metastases in contemporary patients with prostate cancer treated with extended pelvic lymph node dissection. *Eur Urol* 2012;61:1132–8.
262. Budiharto T, Joniau S, Lerut E, et al. Prospective evaluation of ¹¹C-choline positron emission tomography/computed tomography and diffusion-weighted magnetic resonance imaging for the nodal staging of prostate cancer with a high risk of lymph node metastases. *Eur Urol* 2011;60:125–30.
263. Makarov DV, Trock BJ, Humphreys EB, et al. Updated nomogram to predict pathologic stage of prostate cancer given prostate-specific antigen level, clinical stage, and biopsy Gleason score (Partin tables) based on cases from 2000 to 2005. *Urology* 2007;69:1095–101.
264. Cagiannos I, Karakiewicz P, Eastham JA, et al. A preoperative nomogram identifying

decreased risk of positive pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer. *J Urol* 2003;170:1798–803.

265. Briganti A, Larcher A, Abdollah F, et al. Updated nomogram predicting lymph node invasion in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection: the essential importance of percentage of positive cores. *Eur Urol* 2012;61:480–7.
266. Briganti A, Chun FK-H, Salonia A, et al. A nomogram for staging of exclusive nonobturator lymph node metastases in men with localized prostate cancer. *Eur Urol* 2007;51:112–20.
267. Briganti A, Chun FK-H, Salonia A, et al. Validation of a nomogram predicting the probability of lymph node invasion among patients undergoing radical prostatectomy and an extended pelvic lymphadenectomy. *Eur Urol* 2006;49:1019–27.
268. Hansen J, Rink M, Bianchi M, et al. External validation of the updated Briganti nomogram to predict lymph node invasion in prostate cancer patients undergoing extended lymph node dissection. *Prostate* 2013;73:211–8.
269. Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, et al., European Association of Urology. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and treatment of clinically localized disease. *Eur Urol* 2011;59:61–71.
270. Thompson I, Thrasher JB, Aus G, et al., AUA Prostate Cancer Clinical Guideline Update Panel. Guideline for the management of clinically localized prostate cancer: 2007 update. *J Urol* 2007;177:2106–31.
271. Mohler J, Bahnson RR, Boston B, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2010;8: 162–200.
272. Kawakami J, Meng MV, Sadetsky N, Latini DM, Duchane J, Carroll PR, CaPSURE Investigators. Changing patterns of pelvic lymphadenectomy for prostate cancer: results from CaPSURE. *J Urol* 2006;176: 1382–6.
273. Joslyn SA, Konety BR. Impact of extent of lymphadenectomy on survival after radical prostatectomy for prostate cancer. *Urology* 2006;68:121–5.

274. Withrow DR, DeGroot JM, Siemens DR, Groome PA. Therapeutic value of lymph node dissection at radical prostatectomy: a population-based case-cohort study. *BJU Int* 2011;108:209–16.
275. Heidenreich A, Ohlmann CH, Polyakov S. Anatomical extent of pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy. *Eur Urol* 2007;52:29–37.
276. Schiavina R, Bertaccini A, Franceschelli A, et al. The impact of the extent of lymph-node dissection on biochemical relapse after radical prostatectomy in node-negative patients. *Anticancer Res* 2010;30:2297–302.
277. Oefelein MG, Feng A, Scolieri MJ, et al. Reassessment of the definition of castrate levels of testosterone: implications for clinical decision making. *Urology* 2000 Dec;56(6):1021-4.
278. Desmond AD, Arnold AJ, Hastie KJ. Subcapsular orchiectomy under local anaesthesia. Technique, results and implications. *Br J Urol* 1988 Feb;61(2):143-5.
279. Alberts AR, Roobol MJ, Drost FH et al. Risk-stratification based on magnetic resonance imaging and prostate-specific antigen density may reduce unnecessary follow-up biopsy procedures in men on active surveillance for low-risk prostate cancer. *BJU Int.* 2017 Oct;120(4):511-519
280. Schulman AA, Sze C, Tsivian E et al. The Contemporary Role of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging in Active Surveillance for Prostate Cancer. *Curr Urol Rep.* 2017 Jul;18(7):52.
281. Walton Diaz A, Shakir NA, George AK et al. Use of serial multiparametric magnetic resonance imaging in the management of patients with prostate cancer on active surveillance. *Urol Oncol.* 2015 May;33(5):202.e1-202.e7.
282. Ahmed HU, El-Shater Bosaily A, Brown LC et al. Diagnostic accuracy of multiparametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *Lancet.* 2017 Feb 25;389(10071):815-822.
283. Sanguedolce F, Petralia G, Sokhi H et al. Baseline Multiparametric MRI for Selection of Prostate Cancer Patients Suitable for Active Surveillance: Which Features Matter? *Clin Genitourin Cancer.* 2017 Nov 21. pii: S1558-7673(17)30336-1. doi:

