

Alma Mater Studiorum – Università di Bologna

**DOTTORATO DI RICERCA IN
SCIENZE CARDIO-NEFRO-TORACICHE**

Ciclo XXXI

Settore Concorsuale di afferenza: 06/E2

Settore Scientifico disciplinare: MED/24

***Utilizzo della Metodica Fusion (RM - Ecografia)
nella diagnostica avanzata del carcinoma prostatico:
studio prospettico nei pazienti a rischio di tumore.***

Presentata da: Dott. Valerio Vagnoni

Coordinatore Dottorato

Supervisore

Prof. Gaetano Domenico Gargiulo

Prof. Riccardo Schiavina

Esame finale anno 2019

Indice

- <i>Il carcinoma prostatico: patogenesi e fattori di rischio</i>	<i>pag. 4</i>
- <i>Cenni epidemiologici</i>	<i>pag. 4</i>
- <i>Anatomia patologica: dal Gleason Score al nuovo sistema di gradazione</i>	<i>pag. 5</i>
- <i>Diagnosi del carcinoma prostatico: l'Antigene Prostatico Specifico (PSA), l'Ecografia Prostatica Transrettale e la biopsia prostatica</i>	<i>pag. 7</i>
- <i>La biopsia prostatica: background</i>	<i>pag. 8</i>
- <i>Strategia bioptica ottimale</i>	<i>pag. 9</i>
- <i>Ruolo dell'imaging: la Risonanza Magnetica multiparametrica</i>	<i>pag. 12</i>
- <i>Lo sviluppo della metodica Fusion</i>	<i>pag. 15</i>
- <i>Utilizzo della Metodica Fusion (RM - Ecografia) nella diagnostica avanzata del carcinoma prostatico: studio prospettico nei pazienti a rischio di tumore</i>	<i>pag. 20</i>
- <i>Materiali e metodi</i>	<i>pag. 20</i>
- <i>Risultati</i>	<i>pag. 24</i>
- <i>Discussione</i>	<i>pag. 27</i>
- <i>Conclusioni</i>	<i>pag. 30</i>
- <i>Figure e Tabelle</i>	<i>pag. 32</i>
- <i>Bibliografia</i>	<i>pag. 42</i>
- <i>Abstract</i>	<i>pag. 49</i>

Il carcinoma prostatico: patogenesi e fattori di rischio

Nell'ambito dei tumori solidi, il carcinoma prostatico (CaP) possiede delle caratteristiche peculiari. Esistono due diverse forme di tale neoplasia: una clinicamente o biotticamente occulta, unicamente riscontrabile in seguito ad autopsia fino al 70% degli uomini sopra gli 80 anni, e una clinicamente manifesta che colpisce un uomo su 6¹.

I principali fattori di rischio sono: l'età, l'ereditarietà e l'origine etnica.

L'età media di diagnosi del CaP si attesta intorno ai 68 anni con il 63% dei pazienti che presenta una età superiore ai 65 anni².

Vi sono ampie evidenze epidemiologiche che dimostrano come il CaP possieda una componente familiare e una genetica: il rischio relativo di sviluppare un CaP aumenta in relazione al numero di familiari affetti, al grado di parentela e all'età in cui la malattia viene diagnosticata³.

Il livello di androgeni circolanti influenza lo sviluppo e la maturazione e la proliferazione dell'epitelio luminale della prostata. Le meta-analisi presenti attualmente in letteratura non sembrano confermare un aumentato rischio di insorgenza del CaP nei soggetti con alti livelli di androgeni circolanti⁴ così come fanno presupporre che l'infiammazione cronica, almeno in parte, possa concorrere alla sua insorgenza⁵.

Pertanto, l'ipotesi di un'interazione multifattoriale di fattori genetici, ormonali e ambientali è quella attualmente più accreditata per descrivere l'eziopatogenesi del CaP.

Cenni epidemiologici

Il CaP negli Stati Uniti è al primo posto tra i tumori non cutanei sin dal 1984 e la sua incidenza ha raggiunto un picco intorno al 1992, circa 5 anni dopo l'introduzione del PSA. Il successivo declino dell'incidenza e la sua stabilizzazione osservati tra il 1992 e il 1995, sono attribuibili al "cull effect", tipico dell'introduzione di un nuovo e più sensibile test diagnostico⁶.

Analogamente, in Italia il CaP è la neoplasia più frequente tra i soggetti di sesso maschile; per il 2018, sono attesi circa 35.000 nuovi casi. Considerando che le comorbilità generalmente presenti nelle persone anziane possono rendere complesso separare i decessi avvenuti per CaP da quelli con CaP, e che il CaP può avere un decorso clinico estremamente variabile in relazione alle

caratteristiche istologiche, il tumore occupa il terzo posto nella scala della mortalità (8% sul totale dei decessi oncologici), nella quasi totalità dei casi riguardanti maschi al di sopra dei 70 anni¹.

Tuttavia, è opportuno segnalare che la mortalità risulta in costante diminuzione (-2,3% annuo) da oltre un ventennio¹ e che la sopravvivenza a 10 anni degli uomini con CaP in Italia è pari a 90%.

Le cause alla base delle variazioni geografiche dell'incidenza e della mortalità possono essere ricondotte principalmente alla qualità di vita, all'accuratezza dei registri epidemiologici, alla possibilità di accedere alle cure mediche e alla qualità delle stesse nei diversi paesi.

Anatomia patologica: dal Gleason score al nuovo sistema di grading.

La quasi totalità delle neoplasie maligne che colpiscono la ghiandola prostatica origina dalla sua componente ghiandolare, mentre sono rari i tumori a partenza stromale o mesenchimale. I sarcomi ammontano allo 0,1-0,2% di tutti i tumori maligni⁷, mentre i tumori uroteliali primari della prostata senza coinvolgimento vescicale si aggirano attorno al 1-4%⁸.

Nella maggior parte dei casi, il CaP si localizza nella pars periferica della ghiandola, mentre i casi rimanenti sono riscontrati nella zona di transizione o centrale [figura 1].

I tumori che appaiono essere unilaterali all'esplorazione rettale, nel 70% dei casi risultano essere bilaterali in seguito all'analisi anatomo-patologica. Gli adenocarcinomi localizzati perifericamente tendono ad estendersi al di fuori dei confini ghiandolari attraverso lo spazio peri-neurale. La successiva invasione locale è rappresentata dal coinvolgimento delle vescicole seminali o più raramente del retto. Le sedi più frequenti di metastasi dell'adenocarcinoma prostatico sono le stazioni linfonodali e le ossa vertebrali.

Benché esistano numerosi sistemi di gradazione, al fine della valutazione patologica del CaP, il sistema di Gradazione di Gleason [Gleason and Mellinger, 1974] è stato quello più utilizzato in campo internazionale. Il Gleason score (GS) si basa esclusivamente sul "pattern" istopatologico ghiandolare del tumore, mentre gli aspetti citologici non sono presi in considerazione. Tale sistema di gradazione individua i due pattern architetturali più rappresentati nel campione istologico analizzato: il primario (predominante) e il secondario (il secondo più prevalente) con punteggio per entrambi da 1 a 5 in base al grado di differenziamento decrescente: lo score finale sarà dato dalla somma dei due punteggi, e potrà variare da uno score minimo di 2 ad un massimo di 10.

Il Gleason Score su materiale biptico ha dimostrato avere una buona correlazione con il grado istologico rinvenuto nel susseguente reperto chirurgico⁹. I tumori definiti ad alto e basso grado in seguito all'esame dei cores biptici, nell'80% dei casi risultano essere confermati come tali dai risultati istologici post-chirurgici.

Attualmente, il pregresso sistema di gradazione è stato sostituito da una nuova classificazione [figura 2]. Nel corso degli anni infatti sono state variate e aggiornate le raccomandazioni sul sistema di classificazione secondo il Gleason Score: il Gleason primario di 1 e 2 ed i Gleason Score da 2 a 5 sono virtualmente scomparsi. Il nuovo sistema di "Grade Group" sembra associarsi in modo più preciso rispetto il decorso biologico della malattia¹⁰.

Diagnosi del carcinoma prostatico: l'Antigene Prostatico Specifico (PSA), l'ecografia prostatica transrettale e la biopsia prostatica

L'antigene prostatico specifico (PSA), scoperto da Wang nel 1979¹¹, è una glicoproteina di 273 aminoacidi e appartiene alla famiglia delle callicreine; la sua funzione è quella di lisare il coagulo seminale favorendo la motilità e la fecondazione degli spermatozoi. Il PSA, prodotto dall'epitelio ghiandolare, è secreto in alte concentrazioni nel liquido seminale e circola nel torrente sanguigno sia in una forma complessata, legato covalentemente all'alfa1- antichimotripsina e all'alfa2-microglobulina, che in una forma libera.

Il dosaggio sierico del PSA si è dimostrato un prezioso strumento per l'individuazione, la stadiazione e il follow-up del carcinoma prostatico, rivoluzionando, di conseguenza, la pratica clinica urologica. Pur essendo impiegato come marker diagnostico per il CaP, tuttavia non è un biomarcatore cancro-specifico, ma piuttosto organo specifico.

L'ecografia prostatica trans-rettale è la metodica più facile e meno costosa in grado visualizzare la ghiandola prostatica. Sin da quando è stata descritta per la prima volta da Watanaby¹², la TRUS ha avuto un immediato impatto clinico, migliorando negli anni la sua definizione grazie alle innovazioni in campo ultrasonografico.

L'ecografia prostatica trans-rettale è utilizzata innanzitutto per visualizzare la ghiandola e per effettuare una analisi morfo-volumetrica della stessa. In secondo luogo può essere impiegata in campo diagnostico per individuare aree sospette, come guida per effettuare un mapping prostatico ed infine per la stadiazione clinica di una neoplasia prostatica precedentemente riscontrata. Inoltre in campo terapeutico è divenuta un costante e fondamentale supporto per procedure interventistiche immagini-guidate come la brachiterapia prostatica e il posizionamento di markers fiduciali per radioterapia esterna¹³.

La maggior parte dei carcinomi prostatici si presenta, all'esame ecografico trans-rettale, sotto forma di lesioni ipoecogene; tuttavia, la mancanza di lesioni focali ipoecogene non esclude la necessità di una successiva biopsia, poiché il 39% dei tumori prostatici appaiono isoecogeni mentre l'1% dei casi sono iperecogeni¹⁴.

Prima dell'introduzione del PSA e delle moderne strumentazioni eco- ultrasonografiche, i clinici si basavano sull'esplorazione digito-rettale per identificare i casi sospetti di neoplasia prostatica

successivamente confermati dall'analisi bioptica eseguita sulle lesioni digito-palpatorie. Nella pratica odierna, l'introduzione del dosaggio del PSA su larga scala ha portato a sottoporre numerosi pazienti asintomatici a biopsie prostatiche.

Qualora insorgano sospetti clinici (PSA, DRE, lesioni ecografiche) di una neoplasia prostatica è indicata l'esecuzione di una biopsia prostatica (*mapping* prostatico). L'esecuzione di un *mapping* prostatico può essere effettuata in due modi: per via trans-rettale e per via trans-perineale. Attualmente il *gold-standard* per la diagnosi di adenocarcinoma prostatico rimane il *mapping* prostatico condotto sotto guida ecografica per via trans-rettale, in quanto questo approccio risulta essere rapido da eseguire e dotato di una spiccata precisione e inoltre la morbilità della via trans-rettale è pressoché paragonabile a quella osservata per la via trans-perineale.

La biopsia prostatica: background

La maggior parte delle biopsie prostatiche viene eseguita sotto guida ecografica per via trans-rettale attraverso la quale i prelievi della ghiandola vengono ottenuti in modo sistematico seguendo diversi schemi di campionamento (*template*) ai fini di aumentare la percentuale di diagnosi di neoplasia.

La metodica di esecuzione del campionamento bioptico è basata sull'efficienza del campionamento stesso soprattutto con modalità casuale (*random*). In quanto casuale, le possibili tecniche possono essere soggette a errori: di qui la ripetizione della biopsia e l'aumento del numero di prelievi. Ciò ha un impatto non solo sui costi e sulla qualità di vita del paziente ma ha determinato anche una migrazione di stadio verso il basso al momento della diagnosi con il relativo problema della *overdiagnosis* e del conseguente *overtreatment*.

Prima degli anni 90, per eseguire il campionamento di entrambi i lobi prostatici si utilizzava uno schema bioptico a sestanti. Inizialmente, gli esperti hanno sostenuto l'efficacia della tecnica di campionamento a sestanti comprendente base, porzione media e apice della porzione periferica di entrambi i lobi prostatici, in un piano parasagittale, compreso tra la linea mediana e le porzioni laterali della ghiandola¹⁵. Tuttavia, questa modalità comporta che una parte significativa dei CaP non venga identificata soprattutto per quanto riguarda le neoplasie di minor volume o quelle localizzate in porzioni di prostata che non vengono campionate di routine¹⁶. Nella maggior parte

dei casi, i tumori non diagnosticati con la biopsia prostatica standard a sestanti sono quelli localizzati soprattutto nella zona anteriore oppure nelle zone laterali estreme della regione periferica. In seguito, numerosi studiosi hanno proposto di ampliare gli schemi bioptici al fine di ridurre il numero dei tumori non diagnosticati attraverso un incremento sia del numero sia delle sedi dei prelievi. Pertanto, i primi schemi di biopsia estesa comprendevano altri due sestanti¹⁷, includendo quindi i sestanti tradizionali unitamente a prelievi diretti più lateralmente^{18,19}. Una parte degli autori ha poi proposto un ulteriore incremento del numero dei *core* con coinvolgimento anche la zona di transizione e le porzioni apicali ma non è ancora chiaro se questa maggiore estensione abbia realmente aumentato il numero di *core* tumorali identificati. Quindi gli attuali protocolli di biopsia prevedono tipicamente da 10 a 12 prelievi con l'inclusione delle zone più laterali^{20,21}.

Il numero crescente di biopsie non rappresenta l'unico elemento che ha contribuito all'aumento dei costi associati alla diagnosi di neoplasia prostatica. Il numero crescente di prelievi associato alle strategie sistematiche, alle tecniche di saturazione e alle biopsie ripetute ha contribuito alla spesa sanitaria secondo varie modalità. L'aumento del numero dei prelievi ha portato a un aumento della diagnosi seppur molte neoplasie individuate attraverso campionamenti estesi sono risultate di volume ridotto, di basso grado e potenzialmente indolenti. I costi associati sia al trattamento sia alla sorveglianza di tumori indolenti di basso grado sono significativi e potrebbero essere evitati ottimizzando la strategia bioptica.

Strategia bioptica ottimale

Una strategia bioptica ottimale deve essere indirizzata a superare le problematiche correlate alle tecniche attuali secondo schemi casuali (*random*). I problemi intrinseci delle strategie di campionamento bioptico *random* si estrinsecano nelle sottodiagnosi (*underdetection*, falsi negativi), nell'eccesso di diagnosi (*overdetection*, diagnosi di forme indolenti) e nel sottocampionamento (*undersampling*) che porta a una stratificazione del rischio non corretta [figura 3]. Importante, inoltre, tener presente la necessità di ottimizzare le modalità di processazione dei campioni e di contenere i costi relativi alla procedura.

La migliore strategia è quella che massimizza la diagnosi di tumori prostatici clinicamente significativi e potenzialmente letali, minimizza il riscontro di neoplasie non letali, fornisce accurati dati clinici circa la localizzazione della neoplasia e presenta costi contenuti.

Limiti delle strategie biottiche attuali

Biopsie falsamente negative (undersampling). Fino al 45% delle biopsie prostatiche con tumori clinicamente significativi non individuati alla biopsia iniziale^{22,23}. L'*upgrading* del Gleason score fino al 47% dei casi (considerando Gleason score >7) e fino al 13% dei casi il pattern principale è di grado 4 o 5²⁴. Le neoplasie prostatiche sono spesso piccole con stroma benigno frammisto e distribuite in modo poco uniforme nella ghiandola; spesso i tumori clinicamente significativi non vengono diagnosticati. Considerando il campionamento *random*, le ghiandole di maggiori dimensioni sono soggette a un rischio aumentato di non identificazione delle neoplasie (anche superiore del 30%)²³ e l'incremento del numero dei *core* non riduce tale rischio in maniera significativa²⁵.

Stratificazione non corretta del rischio (undersampling). Fino all'85% dei casi la neoplasia prostatica è multifocale e le biopsie eseguite con guida ecografica transrettale potrebbero sottostimare l'estensione e il grado di neoplasia conducendo quindi a *upgrading* del Gleason score dopo prostatectomia radicale^{22-24,26}. Mufarrij e coll. hanno descritto che il 46% dei casi considerati per la sorveglianza attiva ha avuto un incremento del grado superiore o uguale a 7 all'esame istologico finale²⁴.

Diagnosi di malattia clinicamente non significativa (oversampling)

In uno studio che ha valutato l'utilizzo degli schemi di biopsia estesa in merito alle diagnosi di tumori non significativi, Siu et al hanno riportato una diagnosi del 17% di forme indolenti²⁷. La ripetizione della biopsia aumenta le diagnosi di forme clinicamente non significative così come gli schemi biottici a elevato numero di *core*.

Ripetizione delle biopsie. La ripetizione delle biopsie e l'aumento del numero di prelievi hanno determinato un aumento delle diagnosi di forme indolenti e numerosi studi hanno confermato tale tendenza²⁷⁻²⁹. I casi di biopsia sospetti per essere falsamente negativi rappresentano una sfida diagnostica poiché in caso di biopsie ripetute le prospettive diagnostiche sono progressivamente ridotte. Il ruolo marginale della biopsia ripetuta sono ascrivibili a diversi fattori tra cui lo screening con il PSA che ha determinato un *downstaging* alla diagnosi e alla riduzione del volume totale di tessuto estratto nella sezione del prelievo biottico fino a valori inferiori a 1%³⁰.

Nella pratica clinica attuale, una biopsia prostatica ottimale è basata su un bilanciamento tra adeguata capacità di diagnosi di tumori clinicamente significativi (sensibilità), sicurezza riguardo l'accuratezza di un campionamento negativo (valore predittivo negativo, VPN), limitazione della diagnosi di tumori clinicamente non significativi e buona concordanza con i risultati istologici eseguiti con tecnica "whole gland" sul pezzo chirurgico al fine di permettere un'accurata stratificazione del rischio propedeutica alla scelta del trattamento.

L'utilizzo di protocolli estesi con 10-12 prelievi aumenta la performance diagnostica rispetto alle tradizionali metodiche di campionamento a sestanti, riduce la probabilità che i pazienti possano necessitare di una nuova procedura, grazie all'aumento del valore predittivo negativo e permette una stratificazione del rischio più accurata e non sembra che aumenti la probabilità di diagnosticare neoplasie clinicamente non significative rispetto alla metodica a sestanti^{25,31}.

Aumentando il numero, l'incremento in termini di *detection rate* (DR) risulta marginale (tabella 1) e solo limitate evidenze supportano l'impiego di schemi biotici iniziali che implicino più di 12 prelievi oppure schemi di saturazione. De la Taille et al hanno riportato percentuali diagnostiche del 22.7%, 28.3%, 30.7% e 31.3% per gli schemi a sestanti, 12, 18 e 21 prelievi. Tuttavia, l'aumento del numero di prelievi non ha determinato differenze significative nella percentuale di diagnosi di tumori indolenti tra lo schema a sestante e quelli estesi³².

Il campionamento apicale e laterale nelle zone periferiche aumenta le percentuali di diagnosi tumorali, riduce il ricorso a biopsie ripetute ed è in grado di predire caratteristiche istologiche sulla prostatectomia, a differenze dei prelievi diretti nella zona di transizione²⁵; i prelievi diretti lateralmente rappresentano dei valori predittivi indipendenti di caratteristiche patologiche alla prostatectomia³³. I livelli di concordanza, quando utilizzato uno schema esteso, risultano maggiori rispetto alla biopsia con schema a sestante (85% v 30%)³⁴⁻³⁶; l'*upgrade* del Gleason score è meno probabile con lo schema esteso (17% vs 41% rispetto allo schema sestante, $p=0.001$)³⁵. I risultati degli schemi biotici coinvolgenti gli schemi di saturazione sembrano avere una concordanza più alta con i risultati della prostatectomia (59%) rispetto a uno schema inferiore ai 12 prelievi (47%, $p=0.05$)³⁷.

Ruolo dell'imaging: la Risonanza magnetica Multiparametrica

Con la crescente necessità di diagnosticare preferenzialmente CaP di alto grado, potenzialmente letali, l'*imaging* non invasivo potrebbe offrire una definizione selettiva della localizzazione della lesione.

La Risonanza Magnetica (RM), e in particolare la RM multiparametrica (RMmp) attraverso la combinazione di immagini anatomiche (T1- e T2-*weighted*) e imaging funzionale (basato sulla diffusione, con contrasto dinamico, e spettroscopico), ha portato a un significativo miglioramento dell'accuratezza e dell'utilità dell'imaging RM della prostata. Con la combinazione di immagini T2-*weighted* (T2W), immagini pesate in diffusione (DWI), immagini in contrasto dinamico (DCE), e spettroscopia di risonanza magnetica (MRS), il radiologo è ora in grado di generare un'interpretazione più utile integrare i risultati clinici.

L'*imaging* T2-*weighted* fornisce immagini ad alta risoluzione orientate sui tre piani dello spazio in cui la prostata può essere divisa nella zona periferica, che mostra un'alta intensità di segnale a causa all'abbondante composizione acquosa, e nella parte centrale (comprendente la zona centrale e di transizione), caratterizzata da una minore intensità di segnale. Il carcinoma prostatico si presenta come un'area ipointensa nella zona periferica o, meno frequentemente, nella zona centrale o nello stroma anteriore; alcuni tumori, comunque, mostrano intensità sovrapponibile al parenchima circostante e altre condizioni benigne, inducendo la generazione di falsi positivi³⁸.

La DWI indaga il moto browniano delle molecole d'acqua e le variazioni dello stesso tra parenchima normale parenchima patologico. La forza del gradiente che ne determina il grado di diffusione si riflette nei *b-value* della sequenza. Il tessuto sano ha un indice di diffusibilità dell'acqua maggiore rispetto al tessuto neoplastico, dovuto alla difficoltà di diffusione attraverso una crescente densità cellulare caratteristica della masse tumorali. A differenza delle convenzionali immagini T2-*weighted*, il tumore prostatico mostra segnale iperintenso alle immagini DWI. La valutazione delle mappe di ADC. Il calcolo dell'Apparent Diffusion Coefficient (ADC) è fondamentale nel discernere se un elevato segnale nelle immagini DWI sia realmente sostenuto da una restrizione della diffusione oppure dipenda da permanenza del segnale T2: mediante la ricostruzione delle mappe di diffusione, il CaP genera un'area ipointensa e permette di esprimere un giudizio quantitativo, quindi misurabile, sull'entità della restrizione della diffusibilità dell'acqua³⁹.

La *DCE* è il risultato di una rapida serie di scansioni (immagini gradient echo T1-*weighted*) ottenute prima e dopo una rapida iniezione (da 2 a 4 ml/sec) in bolo di gadolinio. La valutazione della perfusione tissutale, tipicamente diversa tra tessuto sano e tessuto tumorale, fornisce al radiologo maggiori dettagli sulla natura stessa del tessuto esaminato. Tuttavia, la cinetica del mezzo di contrasto può risultare variabile ed eterogenea e il solo dato dell'impregnazione contrastografica non è dirimente ai fini della definizione del CaP, come del resto l'assenza di un wash-in precoce non ne esclude la presenza. Anche i macronoduli benigni possono risultare di difficile riconoscimento poiché si intensificano altrettanto rapidamente ma mostrano un più lento ritorno alla normalità rispetto ai carcinomi.

La *MRS* permette la valutazione dell'attività metabolica all'interno della ghiandola prostatica misurando la quantità dei differenti metaboliti. Nella prostata, i metaboliti più comunemente riscontrati sono la colina, la creatina, le poliammine e il citrato⁴⁰. Gli spettri nel tessuto prostatico sano sono caratterizzati da un aumento del contenuto di citrato, dall'aumento del segnale della creatina e delle poliammine e da un basso segnale della colina. In presenza di cancro, si assiste ad una riduzione del contenuto di citrato e delle poliammine e ad un aumento della colina, quest'ultimo. Le potenzialità delle singole tecniche vengono ottimizzate nella RMmp che combina tutte le sequenze in un unico modello integrato offrendo un maggior potere diagnostico e migliorando, pertanto, la stratificazione del rischio nel singolo paziente. Infine, la *MRS* consente misurazioni dell'attività metabolica nella prostata analizzando le concentrazioni di alcuni metaboliti tra i quali colina (dovuto ad un aumento della cellularità e del metabolismo di membrana) creatina che aumentano in relazione del volume tumorale e del grado della lesione mentre la concentrazione di citrato (elevata nel tessuto sano) tende a diminuire. Il risultato di un esame *MRS* è costituito da una serie di spettri relativi a volumi contigui detti *voxel* che costituiscono una sorta di mappa metabolica dell'intera ghiandola, direttamente sovrapponibile alle immagini *MRI* acquisite permettendo lo studio metabolico di regioni prostatiche ad alterata intensità di segnale (ipointensità) e sospette per carcinoma. Maggiore è il numero di parametri letto dal radiologo, maggiore è la precisione per la rilevazione cancro alla prostata⁴¹⁻⁴³.

Con l'obiettivo di standardizzare e rendere riproducibili i risultati della metodica, nel 2012 è stato proposto (e prontamente adottato) il sistema Prostate Imaging Reporting And Data System Version 1 (PIRADSv1)⁴⁴; tuttavia l'esperienza ha anche rilevato alcuni limiti di tale sistema, in parte legati anche ai rapidi progressi nel settore. Allo scopo di migliorare la standardizzazione del

PIRADS, l'American College of Radiology (ACR), l'European Society of Uro-genital Radiology (ESUR) e la AdMeTech Foundation hanno istituito un comitato direttivo per aggiornare e migliorare il PIRADSV1 sviluppando la seconda versione o PIRADSV2 nel 2015. Nel PIRADSV2, la diagnosi viene espressa in termini di probabilità che una determinata combinazione di reperti morfologici (immagini T2 pesate) e funzionali (DWI e DCE) correli con la presenza di un tumore clinicamente significativo, attraverso una scala a 5 punti [Tabella 1] [Figura 4].

L'assegnazione della classe di rischio secondo il PIRADSV2 dovrebbe basarsi esclusivamente sui risultati della RMmp, senza includere altri fattori quali il PSA, l'esplorazione rettale, la storia clinica o la scelta di trattamento. Inoltre, anche se la biopsia dovrebbe essere presa in considerazione per il PIRADS score 4 e 5, ma non per i PIRADS score 1 e 2, PIRADSV2 non include raccomandazioni riguardo la gestione del paziente; quest'ultima sarà infatti valutata in modo multidisciplinare sulla base della RMmp, della storia clinica del paziente e degli standard di cura⁴⁵.

La RMmp mantiene una discreta affidabilità nell'identificazione di tumori potenzialmente aggressivi con un VPN e un valore predittivo positivo (VPP) rispettivamente compreso tra 63 e 98% e tra 34 e 68%⁴⁶. Sulla base del crescente numero di evidenze fornite da tale metodica, il ruolo della RMmp è stato dapprima rafforzato quale strumento diagnostico per la stadiazione locale del CaP e progressivamente avvicinato alla biopsia con la necessità di sopperire alle limitazioni possedute dal mapping bioptico *random* eseguito routinariamente sotto guida ecografica. L'esecuzione di una RMmp prima della biopsia infatti può migliorare la detection rate (DR) di tumori occulti nelle aree della prostata generalmente sottocampionate in corso di biopsia random eco-guidata e può prevedere la potenziale gravità di una malattia, migliorando l'identificazione dei pazienti che meno beneficerebbero di una biopsia prostatica.

Dati recenti suggeriscono che la RMmp è uno strumento utile per l'identificazione di neoplasie clinicamente significative sia in pazienti *naive* (al primo mapping prostatico), che in pazienti già sottoposti a biopsia prostatica e che la biopsia mirata eseguita sotto guida RM è in grado di individuare lo stesso numero di uomini affetti da tumore prostatico clinicamente significativo, usando soprattutto un minor numero di prelievi rispetto al mapping prostatico standard. Tuttavia, i risultati ottenuti su sottogruppi di coorte mostrano che l'impatto della RMmp era più marcato nei pazienti con storia di pregresse biopsie prostatiche negative ma non altrettanto nei paziente *naive*⁴⁶⁻⁵⁰. Studi randomizzati monocentrici condotti su pazienti *naive* hanno fornito risultati contraddittori sulla combinazione di biopsie sistematiche e biopsie mirate sotto guida RM in

termini di un'effettiva maggiore DR CaP e per CaP clinicamente significativo (csCaP) rispetto al solo mapping eco-guidato random⁵¹⁻⁵³; due ampi studi multicentrici sono attualmente in corso per definire il valore aggiunto della RM prebiptica in pazienti *naïve* ma, al momento, nella comunità scientifica non vi è parere univoco in merito all'utilizzo routinario della RMmp pre-biopsia in questa categoria di pazienti.

Lo sviluppo della metodica Fusion

La biopsia prostatica su guida RM è pertanto diventata un approccio alternativo nei confronti del *mapping* prostatico standard. Il concetto della biopsia mirata Fusion è stato proposto inizialmente da Kaplan et al⁵⁴ nel 2002 e da allora i sistemi e gli algoritmi di fusione delle immagini hanno subito una rapida evoluzione (Tabella 2)

Registrazione cognitiva. La registrazione cognitiva è la metodologia più diffusa. Le aree sospette vengono campionate attraverso la biopsia standard sotto guida ecografica approssimando la loro posizione dopo la valutazione delle immagini RMmp. Questa tecnica possiede indubbi vantaggi in quanto non ha costi significativi e non richiede ulteriore formazione dell'operatore per l'utilizzo di software o hardware connessi alla procedura. Tuttavia, la limitazione principale è legata a una curva di apprendimento non immediata in quanto l'esperienza professionale incide in maniera significativa determinando una discreta variabilità interoperatore; inoltre, manca di un *feedback* in tempo reale. Seppur eseguita con discreti risultati da Radiologi esperti, viene a mancare la reale trasmissibilità di tale tecnica alla comunità urologica. La DR con tecnica cognitiva si è dimostrata sovrapponibile a quella ottenuta con biopsie *random*^{55,56} anche se non mancano evidenze in merito a un aumento fino al 15% della diagnosi di CaP ad alto grado⁵⁷.

Biopsia guidata da RM "in-bore". L'esecuzione dei prelievi biotici direttamente all'interno dello *scanner* durante l'esecuzione della RMmp (tecnica "in-bore") è effettuata mediante l'utilizzo di apparecchiature amagnetiche in grado di poter essere compatibili con lo *scanner* stesso. Dopo un'iniziale RMmp diagnostica, la biopsia viene eseguita direttamente sul lettino dello *scanner*. Le immagini successive sono acquisite per confermare il posizionamento dell'ago attraverso un software dedicato che permette di direzionare con precisione la sede della biopsia in relazione alla posizione della lesione sospetta individuata durante la fase diagnostica. Questa tecnica viene

eseguita generalmente attraverso un approccio transrettale o, in alternativa, per via transperineale o transgluteale^{58,59} anche se meno popolari in quanto più invasivi e, in alcuni casi, da eseguire in sedazione o anche anestesia generale. Il principale vantaggio della tecnica “*in-bore*” è quello di fornire un *targeting* più accurato della lesione identificata con la RMmp con una riduzione delle forme clinicamente non rilevanti; in una revisione sistematica, la DR globale per CaP si attestava tra l’8 e il 59% (mediana 42%) e la gran parte di tali neoplasie erano forme clinicamente significative (81-93%)⁶⁰. Un altro vantaggio è senza dubbio quello di avere un *feedback* in tempo reale ma i costi discretamente alti con tempi di esecuzione relativamente elevati e la mancanza di poter effettuare contemporaneamente il mapping sulle restanti regioni della ghiandola prostatica rappresentano degli inconvenienti non trascurabili.

Fusion biopsy con utilizzo di piattaforme di registrazione dedicate. La Fusion biopsy è stata concepita nel tentativo di offrire un’alternativa, a costi contenuti, alle biopsie prostatiche “*in bore*”. Prima di essere adattata in ambito urologico, la tecnologia è stata inizialmente sviluppata per applicazioni sul sistema nervoso centrale⁶¹ e successivamente adottato nella brachiterapia prostatica⁶².

Sinteticamente, le prime piattaforme progettate permettevano di delineare o “segmentare” il contorno della prostata ottenuto attraverso l’esecuzione di una RMmp diagnostica. Al momento della biopsia, ottenute immagini 2D ecografiche, il software della piattaforma permetteva di “fondere” le due immagini e ottenere un modello 3D capace di semplificare la posizione della lesione in maniera tale da facilitare l’operatore nel mirare la biopsia in tempo reale sull’immagine ecografica. Le biopsie con tecnica Fusion hanno prontamente dimostrato tassi di rilevamento superiori alle biopsie sistematiche⁶³ soprattutto per le forme di CaP ad alto grado⁶⁴. Siddiqui e coll., in uno studio prospettico ad alta numerosità in cui i pazienti sono stati sottoposti sia a biopsia Fusion che a biopsia *random* eco-guidata con 12 prelievi nella stessa sessione, ha dimostrato un *upgrade* del CaP del 32% con i prelievi mirati ottenuti con la metodica Fusion⁶⁵.

L’accuratezza nell’esecuzione di biopsie mirate poggia sulla necessità di una precisa registrazione dell’immagine della prostata e dalla sovrapposizione delle immagini di risonanza con quelle ecografiche che può non essere immediata causa deformazione della prostata durante la RM (dovuta a presenza di bobina endorettale) e durante l’ecografia prostatica transrettale (a causa della variabilità di pressioni applicate dall’operatore sulla sonda endorettale). Per risolvere questo problema, i ricercatori hanno progressivamente sviluppato e applicato una registrazione elastica,

tenendo conto deformazione della ghiandola sull'immagine iniziale ottenuta in RM sulla quale abbinare l'immagine ecografica acquisita in tempo reale ai fini della ricostruzione dell'immagine 3D assistita dal software del computer^{66,67}; tale processazione dei dati supera, pertanto, le limitazioni del modello rigido, che allinea le due tipologie di immagine mediante una semplice rotazione e ingrandimento, richiedendo che siano identiche. Il sistema di registrazione ideale sarebbe quello che costantemente aggiorna i contorni dell'immagine della ghiandola ottenuta con le due diverse metodiche adattandoli ai cambiamenti di forma e posizione in relazione alle escursioni delle sonde. I sistemi attualmente utilizzati richiedono talvolta l'intervento del professionista per minimi aggiustamenti durante la procedura. In uno studio condotto sul confronto tra registrazione cognitiva delle immagini RM e modelli di registrazione con piattaforme di biopsia Fusion con utilizzo di software dedicato, la registrazione cognitiva non ha determinato alcun miglioramento nell'identificazione di CaP in corso di biopsie sistematiche ($p=0.66$) mentre l'utilizzo di software per modelli di registrazioni rigide ed elastiche hanno permesso di ottenere una DR maggiore anche in termini di csCaP con necessità di un numero inferiore di prelievi⁶⁸.

Il componente finale della tecnica di fusione consiste nella guida in presa diretta della biopsia, fase nota come "tracciamento". Per realizzarlo, sono stati studiati e introdotti diversi approcci poi integrati a un certo numero di dispositivi approvati dalla *Food and Drug Administration*: generatori di campo magnetico esterni, 3D in tempo reale TRUS e encoder angolari in bracci robotici [Tabella 2]

- *Generatori di campi magnetici esterni.* Il sistema UroNav (Philips-Invivo, Gainesville, FL) si basa su un generatore di campo magnetico esterno per creare il sistema di posizionamento che necessita comunque di un *tracker* di piccole dimensioni montato all'interno di una tradizionale sonda ecografica transrettale che comunica con il generatore esterno fornendo la posizione della sonda, in prossimità della prostata, in tempo reale. L'immagine ecografica viene acquisita tramite il movimento della sonda dalla base all'apice prostatico. Perché questo dispositivo è familiare per gli urologi, la curva di apprendimento è relativamente breve in quanto tale metodologia sembra familiare alla comunità urologica. Se da un lato le DR di CaP sono risultati equivalenti a quelli ottenuti con le biopsie random (80% vs 81%), l'aggiunta dei prelievi mirati ha incrementato il numero di CaP a medio-alto con upgrade fino al 32% dei casi⁶⁹.

L'HI-RVS (Hitachi Real-time Virtual Sistema di sonografia – Hitachi Medical Systems, Zug, CH) è un'altra piattaforma bioptica che utilizza un generatore di campo magnetico esterno per la traccia bioptica integrato con la sonda ecografica transrettale. Può eseguire biopsie per via transperineale

e utilizza una sonda biplanare per l'acquisizione delle immagini ecografiche; l'approccio transrettale è attualmente in fase di sviluppo⁷⁰.

- *Registrazione dell'immagine mediante sonde 3D-TRUS.* Il dispositivo Urostation (Koelis, La Tronche, Francia) ha dimostrato di essere altamente accurato in uno studio preclinico⁷¹. È simile al Dispositivo UroNav in quanto si basa sull'utilizzo di una sonda ecografica transrettale ma differisce, tuttavia, per alcuni aspetti tecnici. In primo luogo, necessita di un dispositivo compatibile con sonda 3D-TRUS, realizzata da un numero limitato di aziende e non particolarmente diffusa nella comunità urologica. Per quanto riguarda la modalità di *tracking* durante la biopsia, si basa piuttosto sulla singola registrazione delle immagini piuttosto che sfruttare le potenzialità di un qualsiasi dispositivo esterno. Il modello da seguire per procedere con una sessione di biopsia è frutto di una combinazione di tre registrazioni: prima una rigida basata sui punti di riferimento, seguita da un'altra registrazione rigida basata su più punti, e infine una registrazione algoritmica, elastica, basata su una ricostruzione 3D delle immagini ecografiche inviate alla piattaforma. Viene quindi eseguita la biopsia, guidata dalla sonda 3D-TRUS e, dopo aver ottenuto ciascun *core* bioptico, l'ago viene lasciato in posizione per alcuni istanti mentre vengono acquisite ulteriori immagini e trasmesse alla *workstation*, identificando la posizione dell'ago nell'ultimo campione bioptico a conferma, o meno, del *target* bioptico stesso. Il fatto che la conferma della posizione dell'ago è fatta subito dopo ogni acquisizione porta può condurre a potenziali errori di *targeting*. In uno studio, la DR per CaP è risultata del 48% nei pazienti con almeno una precedente biopsia negativa e nell'83% di quelli con il più alto sospetto sulla risonanza magnetica⁷².

- *Robotic tracking.* Un approccio diverso è rappresentato dall'utilizzo di una sonda ecografica direttamente installata su un braccio meccanico robotico come quello progettato per il dispositivo Artemis (Eigen, Grass Valley, CA). Anziché impiegare un campo magnetico, il braccio meccanico guida il trasduttore TRUS, consentendo *encoder* angolari in ogni articolazione del braccio in maniera tale da tracciare la posizione della sonda e quindi dell'ago; tramite questo tipo le immagini ecografiche vengono, quindi, ricostruite in maniera elastica in un modello 3D da integrare alle immagini RM ottenute prima della biopsia. Questo monitoraggio robotico offre un'accuratezza superiore e la possibilità di immobilizzare completamente la sonda dalla fase di acquisizione fino al momento dell'esecuzione della biopsia. Tuttavia, la piattaforma è più ingombrante rispetto ad altri dispositivi e richiede una formazione supplementare per migliorare l'intera procedura. I primi studi con questo sistema presso l'UCLA su pazienti in Sorveglianza Attiva e su quelli con precedenti biopsie negative hanno mostrato una DR del 53% e del 94% in quelli con

sospetto elevato alla RMmp prebiptica; i prelievi mirati avevano probabilità tre volte superiore di identificare il cancro rispetto alle biopsie sistematiche (20,8% contro il 7,3%)⁶³.

Anche la piattaforma BioJet (GEOSCAN, Lakewood Ranch, FL) usa anche un braccio meccanico con *encoder*. La registrazione è di tipo rigido e l'immagine ecografica viene acquisita in sezione sagittale. Questo dispositivo consente l'esecuzione di biopsie per via transrettale e trans perineale.

Studi controllati e una *systematic review* della letteratura sull'argomento non hanno mostrato una netta superiorità di una tecnica rispetto alle altre^{57, 73-75}. Se le biopsie sistematiche possono essere omesse nei pazienti (o nei lobi della prostata) con RMmp negativa dipende dal valore NPV della stessa metodica tenendo presente come NPV diminuisce quando la prevalenza della neoplasia aumenta. Sarebbe, pertanto, necessario stratificare i pazienti prima di definire quali potrebbero non sottoporsi a biopsia in caso di RMmp negativa mediante l'utilizzo di nuovi strumenti clinici o la progettazione di nomogramma tenendo comunque presente la necessità di valutare attentamente l'impatto di questi gli strumenti di stratificazione del rischio sul NPV, sia nei pazienti naïve che nella ripetizione del mapping. Nonostante l'uso del nuovo sistema di punteggio PIRADsv2⁴⁵, la RMmp non raggiunge livelli di specificità altissimi con tassi non trascurabili di falsi positivi, in particolare tra le lesioni valutate 3/5 e 4/5⁷⁶.

Il passaggio dalla biopsia sistematica alla biopsia mirata alle immagini presenta nuovi problemi per la gestione clinica del cancro alla prostata. Idealmente, l'ulteriore sicurezza fornita dalle migliori tecniche di biopsia porterebbe a un maggior numero di uomini che optano per una Sorveglianza Attiva. Tuttavia, è anche possibile che l'adozione di biopsia mirata possa essere utilizzata per giustificare un eventuale *overtreatment*. Attualmente, le decisioni terapeutiche sono fortemente influenzate dai sistemi di classificazione del rischio che sono guidati dai risultati della biopsia (D'Amico, NCCN, Epstein) anche se derivati dalla biopsia convenzionale ecoguidata. Quando i tumori vengono prelevati più ampiamente mediante biopsia mirata, la proporzione di nuclei che sono positivi e il CCL massimo sono maggiori di quelli con biopsia convenzionale^{55,63}. Di conseguenza, la biopsia mirata determina un aumento dell'attribuzione del rischio rispetto alla biopsia sistematica.

Utilizzo della Metodica Fusion (RM - Ecografia) nella diagnostica avanzata del carcinoma prostatico: studio prospettico nei pazienti a rischio di tumore.

Il progetto ha previsto la realizzazione di uno studio prospettico per la valutazione dell'accuratezza diagnostica della Biopsia Prostatica Fusion (RM-Ecografia) in confronto con la Biopsia ecoguidata per la diagnosi di neoplasia prostatica.

La popolazione oggetto dello studio è rappresentata da pazienti con sospetto clinico-laboratoristico di tumore della prostata o con diagnosi accertata di CaP indolente e in Sorveglianza Attiva secondo i criteri PRIAS. I pazienti, sottoposti a RMmp, in caso di riscontro di lesione/i sospetta/e per CaP (secondo un punteggio di probabilità standardizzato⁴⁵), nelle 4-6 settimane successive, sono stati sottoposti a Biopsia Prostatica ecoguidata con tecnica del doppio sestante e contestuale biopsia mirata con almeno 2 prelievi per lesione, sfruttando la fusione "real-time" delle immagini RMmp (precedentemente registrate e integrate alla piattaforma biotica) con le immagini ecografiche, mediante l'utilizzo di piattaforma dedicata per la *Fusion biopsy*.

Un uro-patologo esperto, non a conoscenza della provenienza dei prelievi (mirati o random), ha provveduto all'esame istologico di tutti prelievi effettuati.

Materiali e metodi

Tra settembre 2015 e settembre 2018, sono stati reclutati in maniera prospettica 305 pazienti. Tutti i pazienti avevano un sospetto clinico di CaP in relazione ai valori sierici di antigene prostatico specifico (PSA) e / o di un esame rettale digitale anormale (DRE) e hanno mostrato almeno una zona sospetta di RMmp. I pazienti inclusi in un protocollo di sorveglianza attivo sono stati inclusi nello studio se i criteri di inclusione sono stati soddisfatti.

Secondo le linee guida della Società Europea di Radiologia Urogenitale (ESUR), la presenza di csCaP alla RMmp è stata definita come equivoca, probabile o molto probabile in base al punteggio PIRADS-v2⁴⁵.

Gli endpoint primari del protocollo di studio sono stati fissati nelle DR di CaP globale e csCaP. Gli endpoint secondari erano le correlazioni tra i risultati della biopsia dei parametri mpMRI, l'efficacia del sampling (numero mediano di prelievi necessari per identificare un paziente con tumore prostatico clinicamente significativo nelle due metodiche a confronto), utilità (numero di

pazienti con tumore clinicamente significativo identificati da una delle due metodiche e non identificata dall'altra) e la valutazione globale delle complicanze correlate alla procedura biottica.

Modalità di esecuzione della RMmp. Tutti gli esami RMmp sono stati eseguiti con uno scanner da 1,5 T (GE Signa HDXT, GE Healthcare, Chicago, Illinois, USA) con una bobina di superficie *phased-array* a 8 canali e utilizzo di bobina endorettale. Dopo le acquisizioni sui tre piani, necessarie per il corretto posizionamento delle sequenze, sono stati eseguiti gli studi morfologici e funzionali. Lo studio morfologico della ghiandola prostatica è stato ottenuto con sequenze *T2-weighted Turbo Spin Echo (TSE)* (TE 100 msec, TR 4074 msec, *Slice Thickness* 3 mm, *Slice Spacing* 0.3 mm, *Field of View - FOV* 180 x 180 mm, *matrix size* 276 x 205) nei piani sagittale, assiale e coronale, comprendente ghiandola prostatica e vescicole seminali. Per lo studio funzionale sono state eseguite le acquisizioni di DWI, DCE e MRS. L'acquisizione DWI è stata eseguita sul piano assiale, utilizzando una sequenza di *single-shot echo-planar imaging (SSEPI)*, con tre valori di *b-value* (0, 600 e 1500 s / mm²), *Slice Thickness* 3 mm, *FOV* 180 x 180 mm e *matrix size* 80 x 71. La DCE è stata ottenuta utilizzando la sequenza tridimensionale (3D) T1W High Resolution Isotropic Volume Examination (THRIVE) durante l'iniezione endovenosa di un bolo di contrasto da 0,1 mmol per chilogrammo di peso corporeo di Meglumine gadobenate (Multihance, Bracco Diagnostics, Milano, Italia), con dosaggio 3,5 ml/sec seguita da 15 ml di soluzione salina; a seguire, sono stati acquisiti 23 set di dati 3D, 1 prima e 22 dopo la somministrazione del contrasto con una risoluzione temporale di 10 secondi e una durata totale di 4 minuti (a seconda del volume della ghiandola prostatica). Il primo set di dati acquisito prima della somministrazione dell'agente di contrasto veniva generalmente utilizzato per escludere la presenza di esiti emorragici residui da una precedente biopsia. L'MRS è stata ottenuta con l'uso della sequenza *chemical shift imaging* e con i seguenti parametri: *matrix* 10 × 10 × 12 *phase-encoding steps* con dimensione nominale del *voxel* <0.5 cc; soppressione selettiva spettrale di segnali idrici e lipidici; spessore automatico interattivo fino ad una larghezza della linea di mezza altezza del picco dell'acqua risonante tra 15 e 20 Hz. Il volume di interesse (VOI) è stato allineato all'immagine *T2-weighted* in assiale e centrato su ciascuna prostata per massimizzare la copertura dell'intera ghiandola, riducendo al minimo la contaminazione da parte dei tessuti circostanti. Infine, è stata acquisita una sequenza *T2-weighted TSE* (TE 100 msec, TR 3445 msec, *Slice Thickness* 4 mm, *Slice Spacing* 0,4 mm, *FOV* 260 x 260 mm e *matrix size* 260 x 178) sul piano assiale dalla biforcazione aortica la pubica sinfisi per valutare i linfonodi pelvici e l'osso. Tutte le immagini RMmp sono state valutate da 2 radiologi con 10 anni di

esperienza specifica sull'imaging RM della prostata non informati in merito all'anamnesi clinica dei pazienti. Le immagini DWI e DCE-MRI sono state elaborate su una workstation indipendente con un software dedicato (View Forum, Philips Medical Systems, Best, Paesi Bassi). Le regioni di interesse (ROI) situate nelle aree sospette sono state utilizzate per calcolare il corrispondente valore dell'ADC per DWI. La perfusione semiquantitativa è stata eseguita sulla stessa workstation con l'analisi dei set di dati DCE e la generazione di curve di intensità del segnale (I-T). Per la MRS, i dati forniti dallo spettro sono stati sovrapposti alle sequenze T2-*weighted*. I metaboliti rilevanti sono il citrato (Cit, marker del tessuto benigno), la creatina (Cr, non significativo per la diagnosi, ma difficile da separare dalla colina) e la colina (Cho, marker del tessuto maligno). Nell'analisi quantitativa, per ogni voxel disponibile, sono stati calcolati i valori assoluti (ppm - parti per milione) di Cho, Cr e Cit e gli integrali di picco di tutti i metaboliti sono stati stimati mediante il rapporto Cho *plus* Cr su Cit (ChoCr/Cit) . Nell'analisi qualitativa, sono state visivamente confrontate i picchi di citrato e colina

Tutte le lesioni sono state valutate usando il PI-RADSv2 secondo le linee guida ESUR per la valutazione delle immagini RMmp⁴⁵. Per ogni paziente, la *index lesion* è stata definita come quella con il punteggio PI-RADSv2 più alto. In caso di due o più lesioni con il punteggio PI-RADSv2 più alto, quella che mostrava un'estensione extraprostatica è stata considerata come *index lesion*; se non poteva essere dimostrata un'estensione extraprostatica, la lesione con estensione maggiore è stata considerata come la lesione indice⁴⁵.

Procedura di esecuzione della biopsia Fusion. Le biopsie sono state eseguite entro quattro-sei settimane dal primo studio diagnostico di RMmp. Tutti i pazienti hanno ricevuto la profilassi antibiotica orale con chinolonici (Ciprofloxacina 500 mg) due volte al giorno, iniziata il giorno prima della procedura e prolungata per almeno 2 giorni dopo. La procedura biopsica è stata eseguita in ambiente ambulatoriale con paziente in decubito laterale sinistro. Prima della biopsia, la DRE è stata eseguita al fine di valutare qualsiasi potenziale patologia anatomica o patologica che potesse ostacolare la biopsia transrettale e approssimare la posizione della ghiandola; l'anestesia locale del blocco nervoso peri-prostatico con lidocaina al 2% è stata somministrata immediatamente prima della biopsia a ciascun paziente. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a biopsia mirata con metodica Fusion eseguita da un medico seguita da una biopsia standard guidata da TRUS eseguita da un altro medico ignaro della posizione dell'area sospetta di mpMRI. Le biopsie sono state condotte utilizzando un dispositivo per biopsia (BardMedical, USA) con un

ago monouso da 18 gauge e una piattaforma a ultrasuoni (Toshiba Aplio 500™, Giappone) con una sonda TRUS di tipo end-fire (Toshiba, Giappone). Utilizzando la piattaforma di fusione MRI-TRUS Toshiba Aplio 500™, la biopsia mirata è stata eseguita sull'area sospetta precedentemente identificata alla RMmp utilizzando un allineamento in tempo reale della sequenza pesata in T2 all'immagine TRUS. L'allineamento delle immagini RM con quelle ecografiche era possibile grazie a un dispositivo di tracciamento costituito da un sensore applicato sulla sonda ecografica transrettale abbinata a un generatore di campo magnetico per registrare la posizione del dispositivo di tracciamento nello spazio.

La procedura di registrazione delle immagini si è articolata in tre fasi. Nella prima fase di registrazione rigida vengono posizionati tre *marker point* di riferimento (apice-base-profilo posteriore) sia sulle immagini di RM che ecografiche; nella seconda fase di registrazione rigida vengono fissati multipli punti di riferimento lungo il profilo ghiandolare (da 10 a 20) che vengono quindi interpolati da un algoritmo specifico in una rete di circa 3000 punti. Il terzo step consiste nel calcolo, da parte di un algoritmo, della stima di deformazione morfologica ghiandolare durante la procedura (registrazione elastica) con accuratezza di risoluzione spaziale pari a circa 1 mm.

La fase di sincronizzazione delle immagini è consistita nella regolazione manuale dell'obliquità del piano delle immagini assiali di RM (che deve essere quanto più vicino a quello della sonda endorettale) e nella scelta e posizionamento di tre o più punti di riferimento nell'organo in esame (per la prostata generalmente posizionati a livello dei profili dell'apice, della base e della capsula posteriore), selezionati sulle immagini di Risonanza e quindi accoppiate alle corrispondenti immagini ecografiche nello stesso piano di scansione. Una volta che la sovrapposizione delle immagini RM e quelle ecografiche è stata ritenuta accettabile, il sistema di navigazione con sincronizzazione delle immagini provenienti dalle due diverse metodiche di *imaging* può essere attivato e le scansioni ecografiche vengono accoppiate in tempo reale alle immagini RM. Sulla base delle immagini RM sono state identificate la/e lesione/i target che il sistema permette di evidenziare con un *target point* aggiuntivo sulle immagini ecografiche.

Sono stati prelevati almeno 2 *core* biotici per ciascuna lesione e il numero di core aggiuntivi era basato sul diametro della lesione; i prelievi sono stati eseguiti lungo l'asse lungo della lesione con un massimo di due per ciascun ago.

La biopsia random eco guidata è stata eseguita mediante tradizionale schema a doppio sestante da 12 core con valutazione delle singole immagini ecografiche in tempo reale. Dopo la procedura, i

pazienti sono stati osservati per 1 ora e sono stati rivalutati per visita ambulatoriale dopo 7-10 giorni al fine di registrare qualsiasi potenziale complicazione.

Analisi patologica. L'esame istopatologico è stato eseguito da un singolo patologo genitourinario altamente dedicato, reso all'oscuro della provenienza (Fusion vs random) di ogni singolo prelievo; i campioni sono stati processati mediante fissazione patologica di routine con soluzione di formalina. Quando sia la biopsia mirata che la biopsia standard hanno rilevato più di 1 prelievo positivo, è stato utilizzato il punteggio Gleason più alto per definire il Gleason score finale. I criteri per definire la presenza di csCaP erano la presenza di un punteggio di Gleason score ≥ 7 (*ISUP Grade 2*).

Analisi statistica. L'efficienza della strategia di biopsia intra-alesaggio è stata calcolata considerando il numero totale di core prelevato diviso per il numero di CaP e csCaP recuperati; l'utilità è stata definita come il numero di cancri clinicamente significativi rilevati da una strategia di campionamento ma non rilevati dall'altra strategia. Tutte le analisi sono state eseguite utilizzando SPSS IBM Statistics® v. 22.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) con livello di significatività pari a $p < 0.05$.

Risultati

In totale sono stati arruolati in maniera prospettica 305 pazienti di cui 122 (40.0%) al primo mapping bioptico, 128 (41.9%) con anamnesi di pregressa/e biopsia/e negativa/e e 55 (18.1%) con diagnosi di CaP indolente facenti parte di protocollo di Sorveglianza Attiva (GS 3 + 3 in ≤ 2 cores bioptici con valore di PSA < 10 ng/mL).

Dei 305 pazienti arruolati, 279 (91.4%) hanno successivamente eseguito una biopsia Fusion. Le caratteristiche cliniche, radiologiche e patologiche dell'intera popolazione sono elencate nella Tabella 3. L'età mediana della popolazione è risultata di 67 anni (range, 42-78) il PSA mediano al momento della biopsia era di 7.1 ng/ml (range, 0.5-47.0) e il PSA density mediano di 0.15 ng/ml/cc (range, 0.01-1.2). Complessivamente, i risultati della biopsia Fusion sono risultati positivi in 171 pazienti con una detection rate (DR) globale del 61.3% mentre nel 51.3% dei casi è stato diagnosticato un csCaP (143/279). In termini di rapporto tra csCaP e totalità delle neoplasie

diagnosticate, tale percentuale è risultata statisticamente superiore nei pazienti biopsy-naive (88.0%, 66/75) rispetto a quelli già precedentemente sottoposti a mapping prostatico (85.5, 53/62) e a quelli in Sorveglianza Attiva (70.6%, 24/34) ($p=0.043$) [Tabella 4]

Complessivamente, la FUSION Biopsy ha mostrato delle DR progressivamente più alte al crescere del PIRADS Score con una forte differenza statisticamente significativa ($p<.001$). Nei pazienti con PIRADS Score di 3/5, 4/5 e 5/5, le DR sono state rispettivamente del 39.8% (49/123), 75.0% (96/128) e del 89.7% (26/29) per CaP e del 25.24.3% (30/123), 68.0% (87/128) e del 89.7% (26/29) per i tumori clinicamente significativi csPCa. [Tabella 5]

Analizzando la sottocoorte di pazienti ($n=184$) sottoposti a entrambe le metodiche (biopsia Fusion vs biopsia random sotto guida ecografica), la DR globale delle due metodiche è risultata del 72.8% (134/184) con DR per csCaP pari al 54.8% (101/184) e ratio csCaP/CaP totali del 75.3% (101/134) (tabella XXX). Il DR ottenuta esclusivamente con la biopsia Fusion era sovrapponibile a quello della biopsia random per tutte le forme neoplastiche (58.7% vs 59.7%, rispettivamente) ma risultava statisticamente significativo in termini di diagnosi di csCaP (47.2% vs 39.1%, rispettivamente; $p=0.031$) influenzando anche il rapporto delle forme clinicamente significative rispetto al totale dei tumori identificati (80.5% vs 65.4%; $p=0.026$). [Tabella 6]

Nell'ambito di tale sottocoorte, stratificando per categoria di pazienti in relazione all'indicazione alla biopsia, l'analisi delle DR per CaP e per csCaP non ha dimostrato differenze significative nei pazienti al primo mapping biotico e nei pazienti re-biopsiati come da protocollo di Sorveglianza Attiva mentre nei pazienti nuovamente sottoposti a biopsia con anamnesi di pregressi *mapping* negativi la metodica Fusion ha ottenuto una DR statisticamente significativa nell'identificazione di csCaP rispetto alla metodica random (41.2% vs 26.9%, rispettivamente; $p=0.038$) con impatto anche sulla ratio csCaP/CaP totali (78.7% vs 56.6%, rispettivamente; $p=0.042$). [Tabella 7]

Analogamente a quanto descritto nell'intera popolazione sottoposta biopsia Fusion, anche nei pazienti sottoposti a entrambi le metodiche biotiche la FUSION Biopsy ha mostrato un'eccellente relazione con il PIRADsv2 Score delle lesioni sottoposte a campionamento: nei pazienti con PIRADsv2 Score di 3/5, 4/5 e 5/5, le DR sono state rispettivamente del 39.7% (33/83), 71.2% (62/87) e del 92.8% (13/14) per CaP e del 24.1% (20/83), 63.5% (55/87) e del 85.7% (12/14) per csPCa.

Nei 305 pazienti che hanno inizialmente eseguito una mpRM a scopo diagnostico, sono state identificate 355 lesioni sospette con PIRADsv2 score >3 ; di queste, 305 (87.1%) sono state

classificate come *index lesion* e 279 (91.4%) sono state quelle oggetto di prelievo bioptico mirato fusion. Il diametro mediano della *index lesion* è risultato di 12 mm (range, 4-56; IQR, 10-17 mm).

Le lesioni risultate positive alla biopsia mirata sono risultate significativamente di maggior diametro rispetto a quelle negative (mediana: 12 mm vs 10.5 mm; $p=0.0005$)

L'analisi relativa al numero dei prelievi eseguiti in corso delle singole procedure biottiche ha mostrato un numero mediano di biopsie mirate (Fusion) per paziente di 3 (IQR, 4-6) mentre il numero mediano di biopsie random sotto guida ecografica è risultato 12 (IQR, 10-12). La percentuale di prelievi positivi per neoplasia è risultata significativamente maggiore nei prelievi con metodica Fusion (406/899, 45.1%) rispetto a quelli eseguiti con metodica random (329/1933, 17.0%) ($p<.0001$). Inoltre, il numero di prelievi indicativi di csCaP è risultato rispettivamente significativamente maggiore con metodica Fusion (74.8% vs 61.0%) così come significativamente inferiore quello dei prelievi indicativi di CaP rispetto ai prelievi ottenuti con metodica tradizionale (25.1% vs 38.9%) (tutte le $p<.0001$) [Tabella 8].

La Tabella 9 mostra un confronto tra i risultati ottenuti mediante biopsia Fusion e quelli con biopsia standard nella sottocoorte di 184 pazienti sottoposti a entrambi le metodiche. In grigio sono riportati per ciascuna modalità biottica i pazienti risultati negativi per una metodica e positivi per un CaP ISUP Grade 1 nell'altra. In azzurro sono indicati i pazienti per cui entrambe le biopsie erano concordi; In verde i pazienti in cui, contrariamente alla RANDOM Biopsy, la FUSION Biopsy ha diagnosticato un csPCa o un PCa con ISUP Grade Group maggiore; In giallo i pazienti in cui, contrariamente alla FUSION Biopsy, la RANDOM Biopsy ha diagnosticato un csPCa o un PCa con ISUP Grade Group maggiore.

Novantasette pazienti (52.7%) hanno mostrato un accordo esatto tra le metodiche in termini di categorie ISUP (ombreggiatura blu). Sebbene sovrapponibili come numero di CaP diagnosticati, i 2 approcci differiscono considerando che la biopsia Fusion ha diagnosticato più csCaP rispetto a TRUS-GB (87 vs 71 casi) e un numero inferiore di CaP a basso rischio; la biopsia Fusion ha dimostrato una categoria ISUP maggiore in 47 casi contro i 40 casi dell'approccio tradizionale. L'*utility*, definita come descritto in precedenza, è risultata 30 per la biopsia Fusion e 14 per la biopsia random; in termini di *efficacy*, il numero di prelievi mirati per diagnosticare un csCaP è risultato 4 a differenza degli 11 necessari con metodica biottica tradizionale ($p<.0001$).

Discussione

Sulla base dei risultati presenti nella corrente letteratura, la biopsia prostatica *random* ecoguidata è considerata metodica “*gold standard*” per la diagnosi di CaP^{25,77} anche se limitata da sostanziali errori di campionamento. Un *mapping* prostatico ecoguidato con tecnica del doppio sestante presenta un tasso di falsi negativi che si aggira intorno al 40-50%^{78,79} e, frequentemente, alla prima biopsia non vengono diagnosticati dei tumori clinicamente significativi²³.

La gestione dei pazienti con precedente biopsia negativa, e persistente sospetto clinico di CaP, costituisce un problema clinico impegnativo per l'urologo: la DR diminuisce con la ripetizione della biopsia (10-20% per il secondo *mapping* e 5-9% per il terzo)^{80,81} considerando, inoltre, l'aumentato rischio di complicanze legate alla procedura²⁵. L'aumento del numero dei prelievi durante il *mapping* prostatico (fino alla biopsia di saturazione) aumenta la percentuale dei tumori identificati ma contemporaneamente aumenta inevitabilmente il rischio di diagnosticare dei tumori indolenti verso i quali un atteggiamento terapeutico aggressivo porta ad un *overtreatment* che influisce negativamente sulla qualità di vita degli stessi pazienti: questa limitazione in termini diagnostici rappresenta un problema sociale importante e con risvolti economici notevoli.

L'ampio dibattito in merito al rischio di *overdiagnosis* e relativo *overtreatment* degli uomini con CaP ha determinato la necessità di una migliore caratterizzazione della neoplasia prostatica soprattutto nell'identificazione delle forme meritevoli di trattamento. L'utilizzo della RMmp e successivamente la sua applicazione alla biopsia prostatica attraverso l'integrazione con l'ecografia, in particolare mediante metodica Fusion, possono potenzialmente offrire un tale miglioramento⁶⁵.

I dati ottenuti nella nostra coorte di pazienti rinforzano l'uso della biopsia mirata nella diagnosi di csCaP senza incrementare significativamente la diagnosi di malattia di basso grado, clinicamente indolente. Studi clinici simili, condotti con altra metodologia per la fusione delle immagini RM con quelle ecografiche, mostrano anche tassi di rilevamento simili^{57,65,68,82}. La sola metodica Fusion ha permesso di ottenere un rapporto di csCaP sul totale delle neoplasie diagnosticate del 83.6%; inoltre considerando la sottocoorte di pazienti sottoposti a entrambe le metodiche, da un lato la DR globale è risultata del tutto sovrapponibile mentre, dall'altro lato, è stata ottenuta una differenza staticamente significativa in termini di csCaP (47.2% vs 39.1%, p=0.031). Tali evidenze sono in linea con quanto emerso nella letteratura sull'argomento. Secondo quanto riportato da una recente systematic review, il confronto diretto tra biopsia mirata RM-guidata e *mapping*

tradizionale ecoguidata all'interno la stessa popolazione dimostra che non c'è differenza statisticamente significativa per la diagnosi di CaP ma, in relazione all'identificazione di forme clinicamente significative, le biopsie condotte sotto guida RM offrono un vantaggio statisticamente significativo con una sensibilità relativa pari a 1.16 (IC 95%: 1,02-1,32)⁷³.

In riferimento a quale metodica RM-guidata sia superiore in termini di performance diagnostica, nessuna tecnica può ritenersi superiore all'altra. Il nostro protocollo di studio ha previsto l'utilizzo di una piattaforma per la fusione delle immagini RM con quelle ecografiche e sua applicazione per biopsia mirata mediante sistema di tracciamento elettromagnetico ed enhancement dei punti di riferimento parenchimali per ottimizzare la qualità della procedura: tale metodica, usata correntemente nella pratica clinica quotidiana, è risultata più utile in pazienti con anamnesi di pregresso/i mapping negativo/i dove la differenza di csCaP rispetto alla biopsia tradizionale è risultata statisticamente significativa (41.2% vs 26.9%, p=0.038). I dati ottenuti sono coerenti con le evidenze attualmente disponibili in letteratura anche in relazione alla percentuale di prelievi positivi per neoplasia sul totale⁷³. Con una mediana di 3 prelievi per paziente, tale percentuale ha raggiunto il 45.1% contro il 17.0% ottenuto con la metodica tradizionale (p=0.0001) aumentando il numero dei prelievi indicativi di csCaP e riducendo quelli indicativi di neoplasia indolente.

Nel nostro studio, la dimensione della lesione individuata in corso di RMmp sembra condizionare l'esito della biopsia mirata dal momento che le lesioni risultate positive avevano un diametro maggiore come valori mediani. Il diametro della lesione influenza il punteggio PIRADsv2; la DR aumenta significativamente all'aumentare del PIRADsv2 (p<.001). La RMmp prostatica garantisce prestazioni diagnostiche di rilievo per l'individuazione di tumori clinicamente significativi e migliora stratificazione del rischio. In una recente metanalisi, il VPN mediano è risultato del 82,4% (IQR, 69.0-92.4%) per CaP 88.1% (IQR, 85.7-92.3) per csPCa. Il VPN diminuisce in modo significativo quando la prevalenza del CaP (r = -0,64, p <0,0001) e csCaP (r = -0.75, p = 0.032) aumenta: quando la prevalenza complessiva di CaP è aumentata dal 30% al 60%, la stima combinata del VPN diminuisce dall'88% (95% IC, 77-99%) al 67% (95% IC, 56-79%) con un cut-off per PIRADsv2 score di 3/5⁷³; uno studio separato ha dimostrato che il punteggio di PI-RADS v2 è altamente associato con la rilevanza clinica della neoplasia⁸³. Tuttavia il VPN varia in relazione a disegno dello studio, prevalenza della neoplasia nella coorte di pazienti oggetto dello studio, definizione dei criteri di selezione per l'indicazione alla biopsia e criteri di definizione delle neoplasie csCaP. Pertanto, la RMmp rimane uno strumento molto promettente ma quanto realmente preciso da sostituire biopsia prostatica? In un trial prospettico, il 31% degli uomini con biopsia negativa (PIRADS 1 e 2)

mostravano prelievi positivi per neoplasia⁸⁴. Potrebbero essere utili nuovi strumenti e la loro integrazione con i risultati dell'*imaging* attualmente a nostra disposizione. Uno studio recentissimo, condotto su 135 pazienti con precedente RMmp negativa (PiRADSv2 <3), ha mostrato che in coloro con PSA Density <0,15 ng/ mL/cc e pregresso mapping negativo nessuno aveva csCaP alla ripetizione della biopsia mentre tale percentuale è risultata del 18% e del 10% nei pazienti con sola RMmp negativa e nei pazienti con RMmp negativa e PSA density < 0.15 ng/mL/cc, rispettivamente; gli Autori concludono che questa determinata categoria di pazienti potrebbe evitare una ripetizione della biopsia mentre dovrebbe essere eseguita nei pazienti biopsy-naive indipendentemente dal risultato della RMmp e in particolare nei pazienti con PSA Density > 0.15 ng/mL/cc⁸⁵.

Le biopsie mirate possono essere eseguite al posto della biopsia standard a 12 prelievi? Sulla base di una recente meta-analisi, non eseguendo la biopsia tradizionale ecoguidata si avrebbe la mancata identificazione del 19% di tutti i casi di CaP e del 10% dei casi di csCaP e, contemporaneamente, la mancata rilevazione del 50% delle forme indolenti diminuendo così la overdiagnosis di questi tumori⁷³. Il dibattito su quanto tali percentuali siano accettabili è in corso e, di certo, va oltre gli obiettivi di questo lavoro. Sebbene nel nostro studio la biopsia tradizionale mantenga una DR di CaP ISUP gruppo 1 superiore alla biopsia mirata, che potrebbe rappresentare un risultato indesiderato, ha tuttavia determinato una diagnosi di csCaP non del tutto trascurabile (15% di aumento della diagnosi rispetto alla Fusion). Sono, pertanto, necessari ulteriori approfondimenti e la contemporanea esecuzione di biopsie ecoguidate alla Biopsia Fusion rimane la nostra pratica corrente nella maggior parte dei pazienti fino all'emergere di dati più chiari.

Questo studio ha una serie di limitazioni. Sebbene la proporzione di pazienti *biopsy-naïve* e quella di pazienti con pregresso mapping negative sia sovrapponibile, la popolazione dello studio era composta da pazienti afferenti allo stesso Istituto, elemento che potrebbe aver determinato bias di selezione. In secondo luogo, i pazienti senza lesioni visibili su MP-MRI sono stati esclusi dallo studio. Come già discusso in precedenza, è difficile ritenere che gli esami RMmp possano nascondere una quota relativamente alta di neoplasia non diagnosticata a rischio intermedio-alto considerando comunque che il VPN della RMmp è condizionato dalla prevalenza della neoplasia prostatica, dalla selezione dei pazienti e dai criteri di definizione per csCaP. Infine, tutti gli RMmp nella nostra coorte di studio sono state interpretate da 2 Radiologi dedicati con esperienza pluriennale sul sistema genitourinario. La riproduzione di questi risultati può essere impegnativa

fino a quando non sia stata raggiunta un'esperienza sufficiente nell'interpretazione dell'imaging RM.

I nostri risultati ricalcano quelli pubblicati in precedenza; tuttavia, è ovvio ritenere che sono necessarie ulteriori indagini per verificare se quanto ottenuto mediante l'utilizzo di tale piattaforma permetta di ottimizzare la performance della metodica Fusion.

Conclusioni

Il paradigma sulle strategie di biopsia negli uomini con sospetto clinico-strumentale di CaP sta cambiando e la strategia di biopsia ottimale deve ancora essere determinata. La tecnica di biopsia ottimale dovrebbe mirare ad una DR quasi del 100% di csPCa contemporaneamente a un basso tasso di rilevamento di forme indolenti.

In linea con la recente letteratura sull'argomento, negli uomini a rischio di CaP con riscontro di lesioni sospette all'RMmp, l'esecuzione di biopsie mirate mediante metodica Fusion hanno mostrato una performance diagnostica paragonabile a quella ottenuta mediante biopsia tradizionale eco-guidata sebbene l'incidenza di CaP sia risultata maggiore nei prelievi ottenuti attraverso la biopsia mirata. Inoltre, l'utilizzo della metodica Fusion si è dimostrata superiore nella diagnosi di csPCa, soprattutto nei pazienti con pregresso mapping negativo, riducendo l'identificazione di forme indolenti.

Figura 1. Anatomia zonale della ghiandola prostatica.

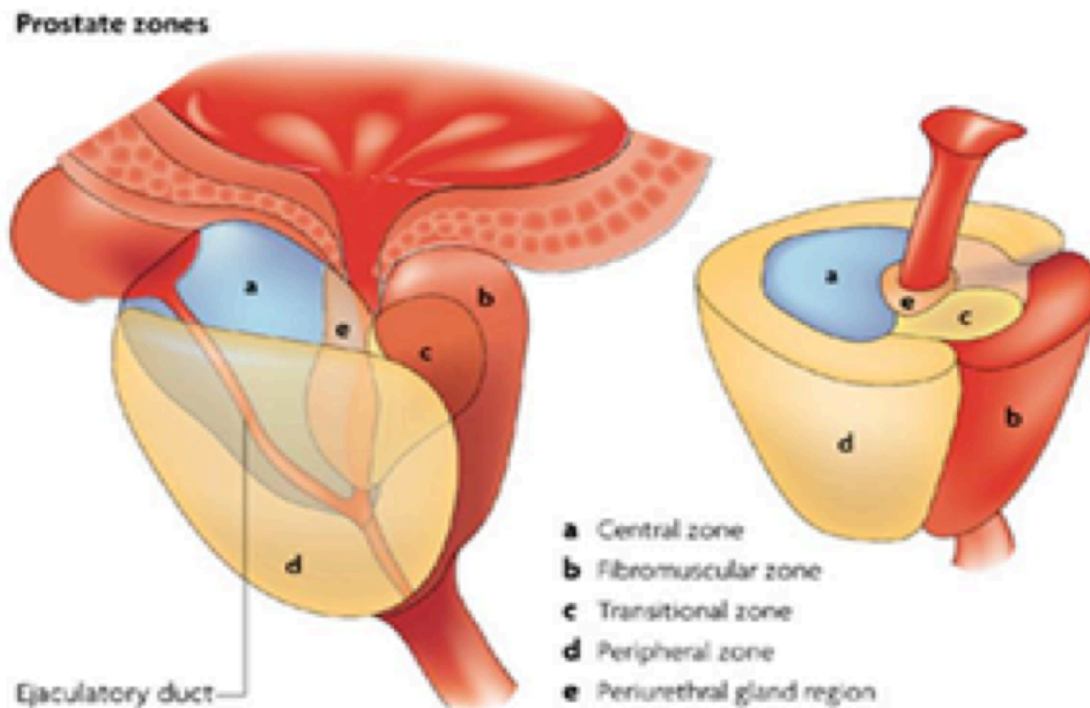


Figura 2. Nuovo sistema di grading¹⁰.

-
- Grade Group 1 (Gleason score ≤ 6) – Only individual discrete well-formed glands
- Grade Group 2 (Gleason score $3+4 = 7$) – Predominantly well-formed glands with lesser component of poorly- formed/fused/cribriform glands
- Grade Group 3 (Gleason score $4+3 = 7$) – Predominantly poorly-formed/fused/cribriform glands with lesser component of well-formed glands†
- Grade Group 4 (Gleason score $4+4 = 8$; $3+5 = 8$; $5+3 = 8$)
 Only poorly-formed/fused/cribriform glands *or*
 Predominantly well-formed glands and lesser component lacking glands†† *or*
 Predominantly lacking glands and lesser component of well-formed glands††
- Grade Group 5 (Gleason scores 9-10) – Lacks gland formation (or with necrosis) with or w/o poorly formed/fused/cribriform glands†
-

†For cases with $> 95\%$ poorly-formed/fused/cribriform glands or lack of glands on a core or at RP, the component of $< 5\%$ well-formed glands is not factored into the grade.

††Poorly-formed/fused/cribriform glands can be a more minor component.

Figura 3. Limiti attuali della biopsia prostatica.

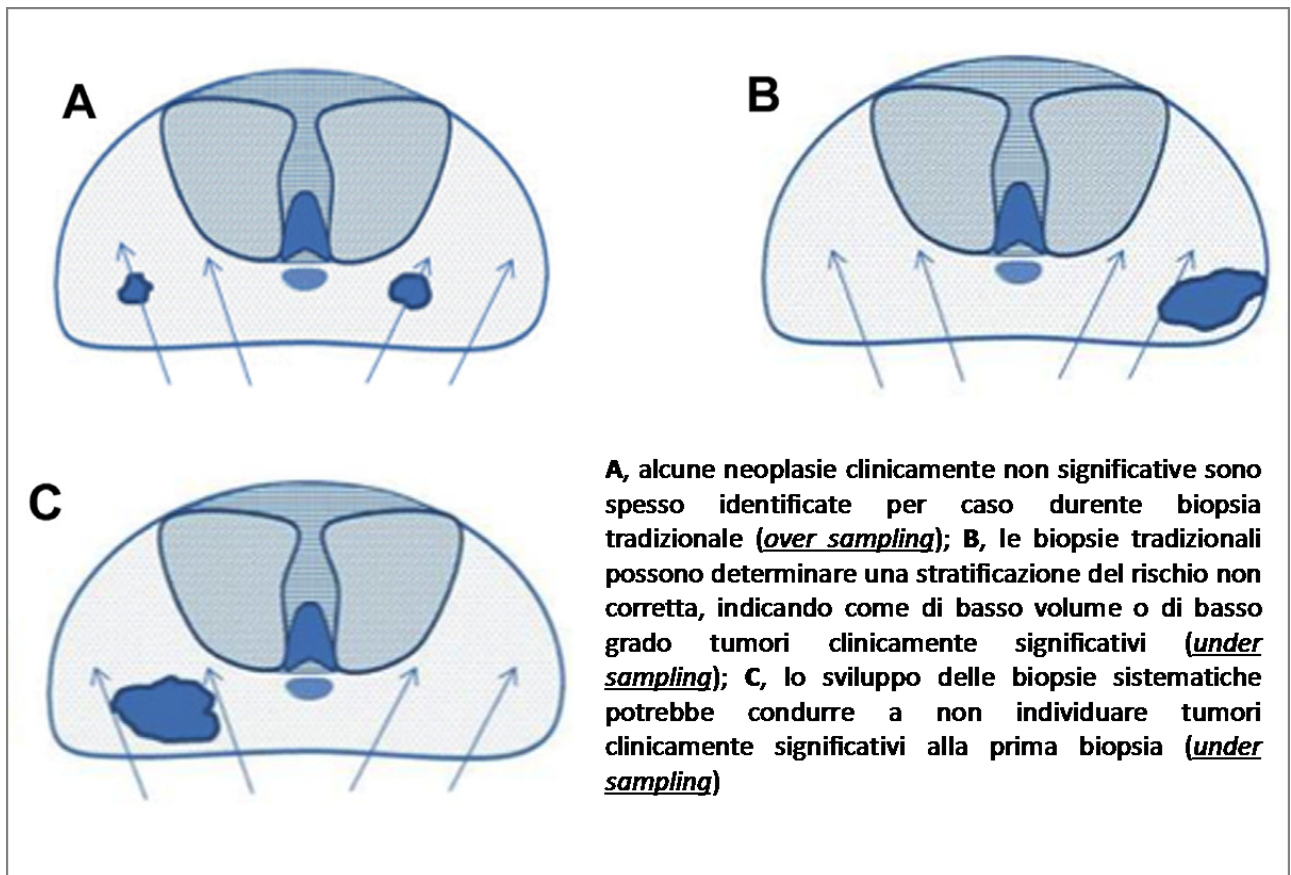


Figura 4. "Sector Map" della ghiandola prostatica per la localizzazione delle lesioni sospette alla RMmp secondo i criteri ESUR⁴⁵

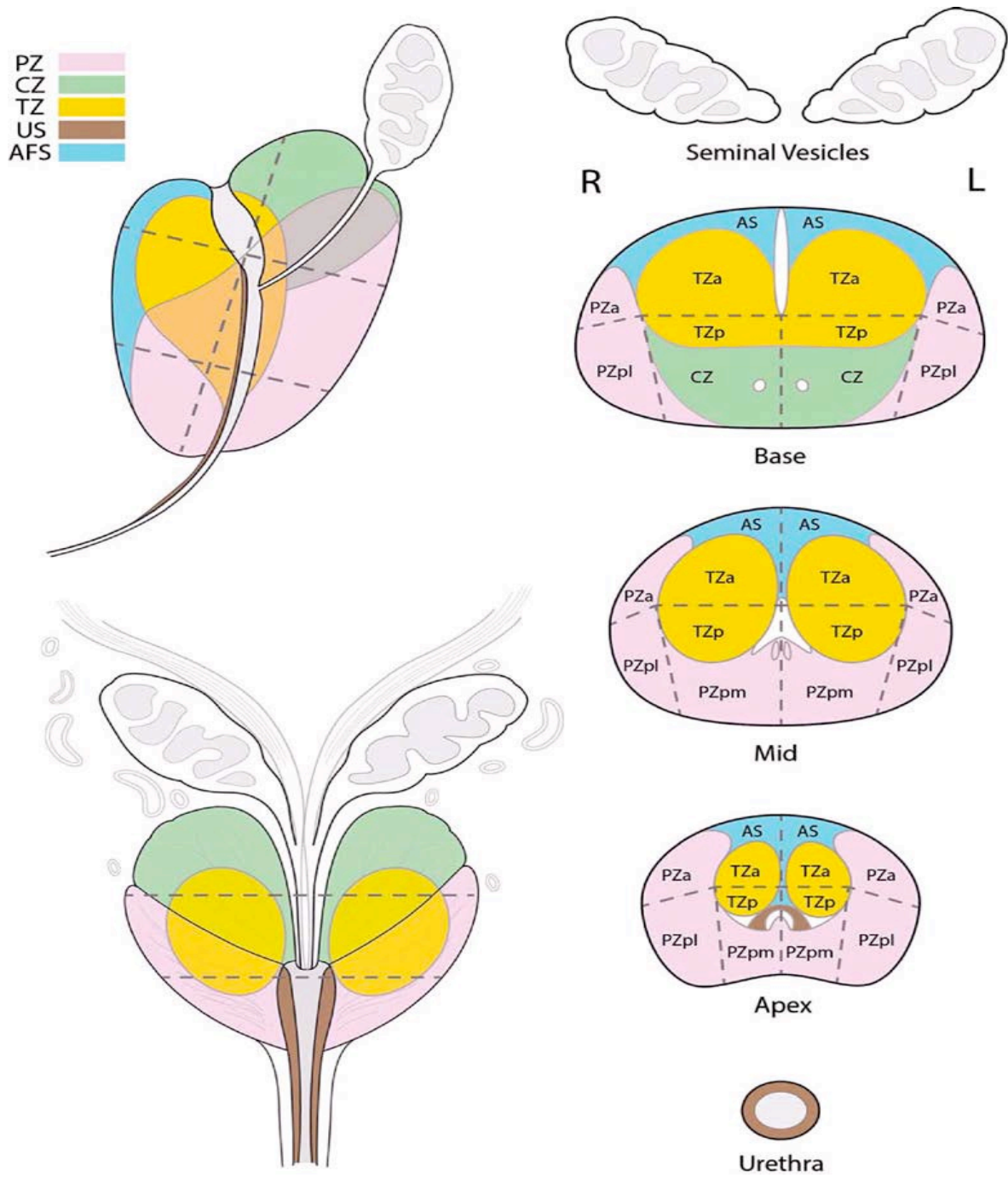


Tabella 1. “PIRADSv2 Assessment categories”: stima di presenza di carcinoma prostatico secondo i criteri ESUR⁴⁵

PIRADS 1	<i>bassissimo</i> <i>(altamente improbabile presenza di un carcinoma clinicamente significativo)</i>
PIRADS 2	<i>basso</i> <i>(improbabile presenza di un carcinoma clinicamente significativo)</i>
PIRADS 3	<i>intermedio</i> <i>(dubbia presenza di un carcinoma clinicamente significativo)</i>
PIRADS 4	<i>alto</i> <i>(probabile presenza di un carcinoma clinicamente significativo)</i>
PIRADS 5	<i>molto alto</i> <i>(altamente probabile presenza di un carcinoma clinicamente significativo)</i>

Tabella 2. Piattaforme di fusione RM-Ecografia.

	<i>Registrazione</i>	<i>Acquisizione Ecografica</i>	<i>Tracciamento</i>	<i>Accesso Biottico</i>	<i>Movimento sonda ecografica</i>
<i>Toshiba: Aplio500</i> <i>Esaote: Virtual Navigator</i> <i>Philips: UroNav</i> <i>Hitachi: Real time Virtual Sonography</i>	Rigida (elastica)	Manuale (2D e/o biplanare)	Elettro-magnetico	Transrettale (Transperineale)	Mano-libera
<i>Koelis: Trinity/Urostation</i>	Rigida + Elastica	Automatica	Sonda 3D	Transrettale	Mano-libera
<i>D&K: Biojet</i> <i>MedCom: BiopSee</i>	Rigida (elastica)	Manuale	Stepper	Transperineale Transrettale	Con Stepper
<i>Eigen: Artemis</i>	Elastica	Manuale	Braccio meccanico	Transperineale Transrettale	Con Braccio Meccanico

Tabella 3. Caratteristiche clinico-strumentali dell'intera popolazione (n=279)

	Intera Popolazione (n=279)	Prima Biopsia (n= 113)	Pregressa Biopsia Negativa (n = 114)	Sorveglianza Attiva (n = 52)	p value
ETA', anni					
Mediana (min-max)	67 (42 – 78)	66 (42 – 76)	68 (52 – 78)	67 (49 – 78)	0.20
PSA, ng/ml					
Mediana (min-max)	7.1 (0.5 – 47.0)	6.3 (1.6 – 29.3)	8.1 (0.5 – 47.0)	6.7 (1.8 – 19.0)	0.001
PSA DENSITY, ng/ml/cc					
Mediana (min-max)	0.15 (0.01 – 1.2)	0,12 (0.03 – 0.71)	0,16 (0.01 – 1.2)	0.16 (0.04 – 0.47)	0.01
VOLUME PROSTATICO, cc					
Mediana (min-max)	45 (15 – 190)	48 (15 - 190)	47 (15 - 116)	40 (20 - 104)	0.08
DIAMETRO Area mpRM, mm					
Mediana (min-max)	11 (4 – 30)	11 (4 – 30)	12 (5 – 30)	10 (4 – 20)	0.002
SITO Area mpRM, n (%)					
Posteriore	179 (64.0)	81 (71.7)	66 (57.9)	32 (61.5)	0.08
Anteriore	100 (36.0)	32 (28.3)	48 (42.1)	20 (38.5)	
PI-RADS-v2, n (%)					0.09
3/5	122 (43.7)	41 (36.3)	51 (44.7)	30 (57.7)	
4/5	128 (45.9)	57 (50.4)	51 (44.7)	20 (38.5)	
5/5	29 (10.4)	15 (13.3)	12 (10.5)	2 (3.8)	

Tabella 4. Risultati della Fusion biopsy nell'intera popolazione e nelle sottocategorie relative all'indicazione alla biopsia prostatica (n=279)

	Intera Popolazione (n=279)	Prima Biopsia (n= 113)	Pregressa Biopsia Negativa (n= 114)	Sorveglianza Attiva (n= 52)	p value
NPz, (%)	279	113 (40.5)	114 (40.9)	52 (18.6)	//
Detection Rate PCa, n(%)	171/279 (61.3)	75/113 (66.4)	62/114 (54.4)	34/52 (65.4)	0.14
Detection Rate csPCa, n(%)	143/279 (51.2)	66/113 (58.4)	53/114 (46.5)	24/52 (46.1)	0.14
Rapporto Detection Rate csPCa/PCa, n(%)	143/171 (83.6)	66/75 (88.0)	53/62 (85.5)	24/34 (70.6)	0.043
ISUP GRADE GROUP, n (%)					
Negative	110 (39.43)	39 (34.51)	52 (45.61)	19 (36.54)	0.09
1 (GS 3+3)	29 (10.39)	10 (8.85)	10 (8.77)	9 (17.31)	
2 (GS 3+4)	44 (15.77)	17 (15.04)	16 (14.04)	11 (21.15)	
3 (GS 4+3)	35 (12.54)	15 (13.27)	11 (9.65)	9 (17.31)	
4 (GS 4+4)	44 (15.77)	24 (21.24)	16 (14.04)	4 (7.69)	
5 (GS 4+5)	17 (6.09)	8 (7.08)	9 (7.89)	0 (0.00)	

Tabella 5. Risultati della Fusion biopsy (suddivisi per CaP globale e csCaP) in relazione al PIRADSV2 delle lesioni individuate in corso di RMmp.

	PIRADSV2 3 (n=123)	PIRADSV2 4 (n=128)	PIRADSV2 5 (n=29)	p
Negativa (n=108/279)	74 (60.1%)	32 (25%)	3 (10.3%)	<.0001
CaP (n=171/279)	49 (39.8%)	96 (75%)	26 (89.7%)	
csCaP (n=143/279)	30 (24.3%)	87 (68%)	26 (89.7%)	

Tabella 6. Detection Rate nei pazienti (n=184) sottoposti a Fusion biopsy e biopsia tradizionale eco-guidata.

	Fusion + Random N=184	Fusion	Random	p
Detection Rate PCa, n(%)	134/184 (72.83)	108/184 (58.70)	110/184 (59.78)	0.88
Detection Rate csPCa, n(%)	101/184 (54.89)	87/184 (47.28)	72/184 (39.13)	0.031
Rapporto Detection Rate csPCa/PCa, n(%)	101/134 (75.37)	87/108 (80.55)	72/110 (65.45)	0.026
ISUP GRADE GROUP, n (%)				
Negative	50 (27.17)	76 (41.30)	75 (40.76)	0.19
1 (GS 3+3)	33 (17.93)	21 (11.41)	38 (20.65)	
2 (GS 3+4)	36 (19.57)	32 (17.39)	29 (15.76)	
3 (GS 4+3)	19 (10.33)	19 (10.33)	10 (5.43)	
4 (GS 4+4)	32 (17.39)	26 (14.13)	23 (12.50)	
5 (GS 4+5)	14 (7.61)	10 (5.43)	9 (4.89)	

Tabella 7. Detection Rate nella sottocoorte di pazienti (n=63) sottoposti a Fusion biopsy e biopsia tradizionale eco-guidata con progressa/e biopsia/e negativa/e.

	Fusion + Random N=63	Fusion	Random	p
Detection Rate PCa, n(%)	42/63 (66.67)	33/63 (52.38)	30/63 (47.62)	0.51
Detection Rate csPCa, n(%)	31/63 (49.21)	26/63 (41.27)	17/63 (26.98)	0.03
Rapporto Detection Rate csPCa/PCa, n(%)	31/42 (73.81)	26/33 (78.78)	17/30 (56.66)	0.04
ISUP GRADE GROUP, n (%)				
Negative	21 (33.33)	30 (47.62)	33 (52.38)	0.29
1 (GS 3+3)	11 (17.46)	7 (11.11)	13 (20.63)	
2 (GS 3+4)	15 (23.81)	10 (15.87)	10 (15.87)	
3 (GS 4+3)	4 (6.35)	5 (7.94)	0 (0.00)	
4 (GS 4+4)	7 (11.11)	8 (12.70)	4 (6.35)	
5 (GS 4+5)	5 (7.94)	3 (4.76)	3 (4.76)	

Tabella 8. Confronto tra metodica Fusion e biopsia tradizionale in termini di prelievi positivi per CaP globale e csCaP.

	FUSION	RANDOM	p
CORES Totali, n	899	1933	//
CORES Positivi per CaP n(%)	406/899 (45.16)	329/1933 (17.02)	<0.0001
Gleason < 7, n (%)	102/406 (25.12)	128/329 (38.90)	<0.0001
Gleason > 7, n (%)	304/406 (74.88)	201/329 (61.09)	

Tabella 9. Performance diagnostica di Fusion biopsy e biopsia tradizionale a confronto (pazienti sottoposti a entrambe le metodiche, n=184)

		FUSION Biopsy					RANDOM Biopsy	
		Negative	GROUP 1 GS 3+3	GROUP 2 GS 3+4	GROUP 3 GS 4+3	GROUP 4 GS 4+4		GROUP 5 GS 9-10
RANDOM Biopsy	Negative	50	8	4	6	4	3	75
	GROUP 1 GS 3+3	15	10	9	1	2	1	38
	GROUP 2 GS 3+4	8	2	13	3	3	0	29
	GROUP 3 GS 4+3	1	0	1	7	1	0	10
	GROUP 4 GS 4+4	1	1	5	1	13	2	23
	GROUP 5 GS 9-10	1	0	0	1	3	4	9
FUSION Biopsy		76	21	32	19	26	10	184

Bibliografia

1. AIRTUM. I numeri del cancro in Italia 2018. www.registri-tumori.it
2. Jani AB, Johnstone PA, Liao SL, et al. Age and grade trends in prostate cancer (1974-2003): a Surveillance, Epidemiology, and End Results Registry analysis. *Am J Clin Oncol*. 2008 Aug; 31: 375.
3. Zeegers MP, Jellema A, Ostrer H. Empiric risk of prostate carcinoma for relatives of patients with prostate carcinoma: a meta-analysis. *Cancer*. 2003; 97: 1894.
4. Roddam AW, Allen NE, Appleby P, Key TJ; Endogenous Hormones and Prostate Cancer Collaborative Group Endogenous sex hormones and prostate cancer: a collaborative analysis of 18 prospective studies. *J Natl Cancer Inst*. 2008; 100: 170.
5. Dennis LK, Lynch CF, Torner JC. Epidemiologic association between prostatitis and prostate cancer. *Urology* 2002; 60: 78.
6. Stephenson RA, Smart CR, Mineau GP, et al. The fall in incidence of prostate carcinoma. On the down side of a prostate specific antigen induced peak in incidence--data from the Utah Cancer Registry. *Cancer* 1996; 77: 1342.
7. Sexton WJ, Lance RE, Reyes AO, et al. Adult prostate sarcoma: the M. D. Anderson Cancer Center Experience. *J Urol*. 2001; 166: 521.
8. Sawczuk I, Tannenbaum M, Olsson CA, et al. Primary transitional cell carcinoma of prostatic periurethral ducts. *Urology*; 25: 339.
9. Fine SW, Epstein JI. A contemporary study correlating prostate needle biopsy and radical prostatectomy Gleason score. *J Urol*; 179: 1335.
10. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, et al. 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* 2016; 40: 244.
11. Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, et al. Purification of a human prostate specific antigen. *Invest Urol*; 17: 159.
12. Watanabe H, Kato H, Kato T, et al. Diagnostic application of ultrasonotomography to the prostate. *Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi* 1968; 59: 273.
13. Linden RA, Weiner PR, Gomella LG, et al. Technique of outpatient placement of intraprostatic fiducial markers before external beam radiotherapy. *Urology* 2009; 73: 881.

14. Shinohara K, Wheeler TM, Scardino PT. The appearance of prostate cancer on transrectal ultrasonography: correlation of imaging and pathological examinations. *J Urol*; 142: 76.
15. Hodge KK, McNeal Je, Terris MK, et al. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol*; 142: 71.
16. Montironi R, Cheng L, Scarpelli M, et al. "Pathological" reflection on European urology: extended, saturation, and systematic prostate biopsies. *Eur Urol* 2008; 53: 1111.
17. Levine MA, Ittman M, Melamed J et al: Two consecutive sets of transrectal ultrasound guided sextant biopsies of the prostate for the detection of prostate cancer. *J Urol* 1998; 159: 471.
18. Eskew LA, Bare RL, McCulloch DL. Systematic 5 region prostate biopsy is superior to sextant method for diagnosis carcinoma of the prostate. *J Urol* 1997; 157: 199.
19. Babaian RJ, Toi A, Kamoi K et al: A comparative analysis of sextant and an extended 11-core multisite directed biopsy strategy. *J Urol* 2000; 163: 152.
20. Lughezzani G, Sun M, Budaus L, et al. A Comparative analysis of sextant and an extended 11-core multisite directed biopsy strategy. *J Urol* 2000; 163: 152.
21. Chrouser KL, Lieber MM. Extended and saturation needle biopsy for the diagnosis of prostate cancer. *Curr Opin Rep* 2004; 5: 226.
22. Hong YM, Lai FC, Chon Ch, et al. Impact of prior biopst scheme on pathologic features of cancers detected on repeat biopsies. *Urol Oncol* 2004; 22: 7.
23. Serefoglu EC, Altinova S, Ugras NS, et al. How reliable is 12-core prostate biopsy procedure in the detection of prostate cancer? *Can Urol Assoc J* 2012; 1.
24. MufarrijP, Sankin A, Godoy G, et al. Pathologic outcomes of candidates for active surveillance undergoing radical prostatectomy. *Urology* 2010; 76: 689.
25. Bjurlin MA, Carter HB, Schellhammer P, et al. Optimization of initial prostate biopsy in clinical practice: sampling, labeling and specimen processing. *J Urol* 2013; 189: 2039.
26. Freedland SJ, kane CJ, Amling CL, et al. Upgrading and downgrading of prostate needle biopsy specimens: risk factors and clinical implications. *Urology* 2007; 69: 495.
27. Siu W, Dunn RL, Shah RB, et al. Use of extended pattern technique for initial prostate biopsy. *J Urol* 2005; 174: 505.
28. Zaytoun OM, Stephenson AJ, Fareed K, et al. When serial prostate biopsy is recommended: most cancers detected are clinically insignificant. *BJU Int* 2012; 110: 987.
29. Resnick MJ, Lee DJ, Magerfleisch L, et al. Repeat prostate biopsy and the incremental risk of clinically insignificant prostate cancer. *Urology* 2011; 77: 548.

30. Bonekamp D, Jacobs MA, El-Khouli R, et al. Advancements in MR imaging of the prostate: from diagnosis to interventions. *Radiographics* 2011; 31: 677.
31. Eichler K, Hempel S, Wilby J et al. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. *J Urol* 2006; 175: 1605.
32. de la Taille A, Antiphon P, Salomon L et al: Prospective evaluation of a 21-sample needle biopsy procedure designed to improve the prostate cancer detection rate. *Urology* 2003; 61: 1181.
33. Singh H, Canto EI, Shariat SF, et al. six additional systematic lateral cores enhance sextant biopsy prediction of pathological features at radical prostatectomy. *J Urol* 2004; 171: 204.
34. Elabbady AA and Khedr MM: Extended 12-core prostate biopsy increases both the detection of prostate cancer and the accuracy of Gleason score. *Eur Urol* 2006; 49: 49.
35. Mian BM, Lehr DJ, Moore CK et al: Role of prostate biopsy schemes in accurate prediction of Gleason scores. *Urology* 2006; 67: 379.
36. San Francisco IF, DeWolf WC, Rosen S et al: Extended prostate needle biopsy improves concordance of Gleason grading between prostate needle biopsy and radical prostatectomy. *J Urol* 2003; 169: 136.
37. Kahl P, Wolf S, Adam A et al: Saturation biopsy improves preoperative Gleason scoring of prostate cancer. *Pathol Res Pract* 2009; 205: 259.
38. Choi YF; Kim FK, Kim N et al. Functional MR imaging of prostate cancer. *Radiographics* 2007; 27: 63.
39. Bjurlin MA, Mendhiratta N, Wysock JS, Taneja SS. Multiparametric MRI and target prostate biopsy: improvements in cancer detection, localization, and risk assessment. *Cent European J Urol*. 2016; 69: 9.
40. Riches SF, Payne GS, Morgan VA, et al. Multivariate modeling of prostate cancer combining magnetic resonance derived T2, diffusion, dynamic contrast-enhanced and spectroscopic parameters. *Eur Radiol* 2015; 25: 1247.
41. Hegde JV, Mulkern RV, Panych LP, et al. Multiparametric MRI of prostate cancer: an update on state-of-the-art techniques and their performance in detecting and localizing prostate cancer. *J Magn Reson Imaging* 2013, 37: 1035.
42. Turkbey B, Mani H, Shahetal V. 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: 1818.

43. Engelbrecht MR, Puech P, Colin P, Akin O, et al. Multimodality magnetic resonance imaging of prostate cancer. *J Endourol* 2010; 24: 677.
44. Barentsz JO, Richenberg J, Clements R et al. ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol* 2012; 22: 746.
45. European Society of Urogenital Radiology. PI-RADS v2 prostate imaging and report and data system: Version 2. <http://www.esur.org/esur-guidelines/prostate-mri>.
46. Futterer JJ, Briganti A, de Visschere P. et al. Can Clinically Significant Prostate Cancer Be Detected with Multiparametric Magnetic Resonance Imaging? A Systematic Review of the Literature. *Eur Urol* 2015 68: 1045.
47. van Hove A, Savoie PH, maurin C, 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.
48. Schoots IG, Roobol MJ, Nieboer D, Bangma CH, Steyerberg EW, Hunink MG. 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.
49. 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.
50. 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.
51. Panebianco V, barchetti F, Sciarra A, et al. Multiparametric magnetic resonance imaging vs. standard care in men being evaluated for prostate cancer: a randomized study. *Urol Oncol*, 2015. 33: 17.
52. Baco E, Rud E, Eri LM, et al. A Randomized Controlled Trial To Assess and Compare the Outcomes of Two-core Prostate Biopsy Guided by Fused Magnetic Resonance and Transrectal Ultrasound Images and Traditional 12-core Systematic Biopsy. *Eur Urol*, 2016. 69: 149.
53. Tonttila PP, Lantto J, Pääkkö E et al. Prebiopsy Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for Prostate Cancer Diagnosis in Biopsy-naive Men with Suspected Prostate Cancer Based on Elevated Prostate- specific Antigen Values: Results from a Randomized Prospective Blinded Controlled Trial. *Eur Urol*, 2016. 69: 419.

54. Kaplan I, Oldenburg NE, Meskell P, et al. Real time MRI-ultrasound image guided stereotactic prostate biopsy. *Magn Reson Imaging* 2002; 20: 295.
55. Haffner J, Lemaitre L, Puech P, et al. Role of magnetic resonance imaging before initial biopsy: comparison of magnetic resonance imaging-targeted and systematic biopsy for significant prostate cancer detection. *BJU Int* 2011; 108: 171.
56. Park BK, Park JW, Parketal SY. Prospective evaluation of 3-T MRI performed before initial transrectal ultrasound-guided prostate biopsy in patients with high prostate specific antigen and no previous biopsy. *Am J Roentgen* 2011, 197: 876.
57. Puech P, Rouviere O, Renard-Penna R, et al. Prostate cancer diagnosis: multiparametric MR-targeted biopsy with cognitive and transrectal US-MR fusion guidance versus systematic biopsy—prospective multicenter study. *Radiology* 2013; 268: 461.
58. Susil RC, Camphausen K, Choyke P, et al. System for prostate brachytherapy and biopsy in a standard 1.5T MRI scanner. *Magn Reson Med* 2004; 52: 683.
59. Bodelle B, Naguib NN, Schulz B, et al. 1.5-T magnetic resonance-guided transgluteal biopsies of the prostate in patients with clinically suspected prostate cancer: technique and feasibility,” *Invest Radiol* 2013; 48: 458.
60. Overduin CG, Futterer JJ, Barentsz JO. MRI-guided biopsy for prostate cancer detection: a systematic review of current clinical results. *Curr Urol Rep* 2013; 14: 209.
61. Schlaier JR, Warnat J, Dorenbeck U, et al. Image fusion of MR images and real-time ultrasonography: evaluation of fusion accuracy combining two commercial instruments, a neuronavigation system and a ultrasound system. *Acta Neurochir* 2004; 146: 271.
62. Reynier C, Troccaz J, Fourneret P, et al. MRI/TRUS data fusion for prostate brachytherapy. Preliminary results. *Med Phys* 2004, 31: 1568.
63. Sonn GA, Natarajan S, Margolis DJA, et al. Targeted biopsy in the detection of prostate cancer using an office based magnetic resonance ultrasound fusion device. *J Urol* 2013; 189: 86.
64. Rais-Bahrami S, Siddiqui MM, Turkbey B, et al. Utility of multiparametric magnetic resonance imaging suspicion levels for detecting prostate cancer. *J Urol* 2013; 190: 1721.
65. Siddiqui MM, Rais-Bahrami S, Truong H, et al. Magnetic resonance imaging/ultrasound-fusion biopsy significantly upgrades prostate cancer versus systematic 12-core transrectal ultrasound biopsy. *Eur Urol* 2013; 64: 713.
66. Ukimura O, Hung AJ, Gill IS. Innovations in prostate biopsy strategies for active surveillance and focal therapy. *Curr Opin Urol* 2011; 21: 115.

67. Baumann M, Mozer P, Daanen V, et al. Prostate biopsy tracking with deformation estimation. *Med Image Anal* 2012; 16: 562.
68. Delongchamps NB, Peyromaure M, Schull A, et al. Pre-biopsy magnetic resonance imaging and prostate cancer detection: comparison of random and targeted biopsies. *J Urol* 2013; 189: 493.
69. Logan JK, Rais-Bahrami S, Turkbey B, et al. Current status of magnetic resonance imaging (MRI) and ultrasonography fusion software platforms for guidance of prostate biopsies. *BJU Int* 2014; 114: 641.
70. Miyagawa T, Ishikawa S, Kimura T, et al. Real-time virtual sonography for navigation during targeted prostate biopsy using magnetic resonance imaging data. *Int J Urol* 2010; 17: 855.
71. Ukimura O, Desai MM, Palmer S, et al. 3-dimensional elastic registration system of prostate biopsy location by real-time 3-dimensional transrectal ultrasound guidance with magnetic resonance/transrectal ultrasound image fusion. *J Urol* 2012; 187: 1080.
72. Portalez D, Mozer P, Cornud F, et al. Validation of the European Society of Urogenital Radiology scoring system for prostate cancer diagnosis on multiparametric magnetic resonance imaging in a cohort of repeat biopsy patients. *Eur Urol* 2012; 62: 986.
73. Wegelin O, van Melick HHE, Hooft L, et al. Comparing Three Different Techniques for Magnetic Resonance Imaging-targeted Prostate Biopsies: A Systematic Review of In-bore versus Magnetic Resonance Imaging-transrectal Ultrasound fusion versus Cognitive Registration. Is There a Preferred Technique? *Eur Urol* 2017; 71: 517.
74. Wysock JS, Rosenkrantz AB, Huang WC, et al. A prospective, blinded comparison of magnetic resonance (MR) imaging- ultrasound fusion and visual estimation in the performance of MR-targeted prostate biopsy: the PROFUS trial. *Eur Urol* 2014. 66: 343.
75. Arsov C, Rabenalt R, Blondin D, et al. Prospective randomized trial comparing magnetic resonance imaging (MRI)-guided in-bore biopsy to MRI-ultrasound fusion and transrectal ultrasound-guided prostate biopsy in patients with prior negative biopsies. *Eur Urol* 2015. 68: 713.
76. Mertan FV, greer MD, Shih JH, et al. Prospective Evaluation of the Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2 for Prostate Cancer Detection. *J Urol* 2016. 196: 690.
77. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol*.2017; 71: 618.

78. Jones JS. Saturation biopsy for detecting and characterizing prostate cancer. *BJU Int* 2007; 99: 1340.
79. Lane BR, Zippe CD, Abouassaly R, et al. Saturation technique does not decrease cancer detection during follow up after initial prostate biopsy. *J Urol* 2008; 179: 1746.
80. Djavan B, Ravery V, Zlotta A, et al. Prospective evaluation of prostate cancer detected on biopsies 1, 2, 3 and 4: when should we stop? *J Urol* 2001; 166: 1679.
81. Shariat SF, Roehrborn CG. Using biopsy to detect prostate cancer. *Rev Urol* 2008; 10: 262.
82. Sonn GA, Chang E, Natarajan S, et al. Value of targeted prostate biopsy using magnetic resonance-ultrasound fusion in men with prior negative biopsy and elevated prostate-specific antigen. *Eur Urol* 2013, 65: 809.
83. Martorana E, Pirola GM, Scialpi M, et al. Lesion volume predicts prostate cancer risk and aggressiveness: validation of its value alone and matched with prostate imaging reporting and data system score. *BJU Int* 2017; 120: 92.
84. Pokorny MR, de Rooij M, Duncan E, et al. Prospective study of diagnostic accuracy comparing prostate cancer detection by transrectal ultrasound-guided biopsy versus magnetic resonance (MR) imaging with subsequent MR-guided biopsy in men without previous prostate biopsies. *Eur Urol*. 2014; 66: 22.
85. Oishi M, Shin T, Ohe C, et al. Which Patients with Negative Magnetic Resonance Imaging Can Safely Avoid Biopsy for Prostate Cancer? *J Urol* 2018; doi: 10.1016/j.juro.2018.08.046. [Epub ahead of print]

Utilizzo della Metodica Fusion (RM - Ecografia) nella diagnostica avanzata del carcinoma prostatico: studio prospettico nei pazienti a rischio di tumore.

Abstract

Background

La biopsia prostatica *random* ecoguidata è considerata metodica “gold standard” per la diagnosi del carcinoma prostatico (CaP) anche se condizionata da alcuni limiti nel campionamento. Infatti, la tecnica del doppio sestante, eseguita sotto guida ecografica, può raggiungere un tasso di falsi negativi che del 40-50% e, frequentemente, alla prima biopsia non vengono diagnosticati dei tumori clinicamente significativi (csCaP), potenzialmente letali.

La gestione dei pazienti con precedente biopsia negativa, e persistente sospetto clinico di neoplasia prostatica, costituisce un problema clinico impegnativo per l'urologo in quanto la detection rate tende a diminuire con la ripetizione dei set biotici (10-20% per il secondo e 5-9% per il terzo) mentre l'aumento del numero dei prelievi durante la procedura può, da un lato, incrementare il numero di neoplasie diagnosticate ma, dall'altro, far salire inevitabilmente il rischio di diagnosticare delle forme indolenti verso le quali un atteggiamento terapeutico aggressivo porta ad un *overtreatment* che influisce negativamente sulla qualità di vita degli stessi pazienti.

Oggi, l'utilizzo della Risonanza Magnetica multiparametrica (RMmp) e, successivamente, la sua applicazione alla biopsia prostatica attraverso l'integrazione con l'ecografia rappresentano validi strumenti in grado di sopperire alle limitazioni possedute dal *mapping* biotico tradizionale.

La tecnica Fusion, ovvero l'integrazione delle immagini RM precedentemente eseguite ed importate nell'apparecchio ultrasonografico con le immagini ecografiche acquisite dal vivo e la successiva “fusione” in tempo reale delle due procedure, ottenuta attraverso un software dedicato, permette di eseguire prelievi biotici mirati sulle aree sospette riscontrate alla RMmp.

Obiettivi

Il protocollo si prefiggeva di valutare la performance diagnostica di una nuova piattaforma biotica per metodica Fusion in una coorte di pazienti con sospetto clinico di CaP con lo scopo di migliorare la diagnostica del CaP ottenendo una detection rate globale superiore a quella della biopsia prostatica random attraverso l'esecuzione di un minor numero di prelievi diagnosticando, contestualmente, una quota superiore di tumori clinicamente significativi.

Materiali e Metodi

La popolazione oggetto dello studio è rappresentata da pazienti con sospetto clinico-laboratoristico di tumore della prostata o con diagnosi accertata di CaP indolente e in Sorveglianza Attiva. I pazienti, sottoposti a RMmp, in caso di riscontro di lesione/i sospetta/e per CaP, secondo un punteggio standardizzato, nelle 4-6 settimane successive, sono stati sottoposti a Biopsia Prostatica eco-guidata con tecnica del doppio sestante e contestuale biopsia mirata con almeno 2 prelievi per lesione, sfruttando la fusione “*real-time*” delle immagini RMmp con le immagini ecografiche, mediante l’utilizzo di piattaforma dedicata per la metodica Fusion.

Tutti gli esami RMmp sono stati eseguiti con uno *scanner* da 1,5 T con bobina di superficie *phased-array* a 8 canali e utilizzo di bobina endorettale. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a biopsia mirata con metodica Fusion eseguita da un medico seguita da una biopsia standard eco-guidata eseguita da un altro medico ignaro della posizione dell'area sospetta di mpMRI.

L'esame istopatologico è stato eseguito da un singolo patologo genitourinario altamente dedicato, reso all’oscuro della provenienza (Fusion vs random) di ogni singolo prelievo; il criterio per definire la presenza di csCaP erano la presenza di un punteggio di Gleason score ≥ 7 .

Risultati

Dei 305 pazienti arruolati, 279 (91.4%) hanno successivamente eseguito una biopsia Fusion. Complessivamente, la *detection rate* globale della biopsia Fusion è risultata del 61.3% (171/279) mentre nel 51.3% dei casi è stato diagnosticato un csCaP (143/279); la percentuale di csCaP rispetto al totale di neoplasie diagnosticate è risultata statisticamente superiore nei pazienti *biopsy-naive* (88.0%, 66/75) rispetto a quelli già precedentemente sottoposti a mapping prostatico (85.5, 53/62) e a quelli in Sorveglianza Attiva (70.6%, 24/34) ($p=0.043$).

La FUSION Biopsy ha mostrato delle DR progressivamente più alte al crescere del PIRADS Score con una forte differenza statisticamente significativa ($p<.001$); le lesioni risultate positive alla biopsia mirata sono risultate significativamente di maggior diametro rispetto a quelle negative (mediana: 12 mm vs 10.5 mm; $p= 0.0005$).

Analizzando la sottocoorte di pazienti ($n=184$) sottoposti a entrambe le metodiche (biopsia Fusion vs biopsia random sotto guida ecografica), la *detection rate* globale delle due metodiche è risultata del 72.8% (134/184) con ratio csCap/CaP totali del 75.3% (101/134); in termini di diagnosi di csCaP la differenza è risultata statisticamente significativa (47.2% vs 39.1%, rispettivamente; $p=0.031$) e, stratificando per categoria di pazienti in relazione all’indicazione alla biopsia, l’analisi delle *detection rate* per CaP e per csCaP, nei pazienti nuovamente sottoposti a biopsia con anamnesi di pregressi mapping negativi, la metodica Fusion ha ottenuto una DR statisticamente significativa

nell'identificazione di csCaP rispetto alla metodica random (41.2% vs 26.9%, rispettivamente; $p=0.038$) con impatto anche sulla ratio csCaP/CaP totali (78.7% vs 56.6%, rispettivamente; $p=0.042$).

L'analisi relativa al numero dei prelievi ha mostrato una percentuale di prelievi positivi per neoplasia significativamente maggiore nei prelievi con metodica Fusion (406/899, 45.1%) rispetto a quelli eseguiti con metodica random (329/1933, 17.0%) ($p<.0001$); inoltre, il numero di prelievi indicativi di csCaP è risultato rispettivamente significativamente maggiore con metodica Fusion (74.8% vs 61.0%) così come significativamente inferiore quello dei prelievi indicativi di CaP rispetto ai prelievi ottenuti con metodica tradizionale (25.1% vs 38.9%) (tutte le $p<.0001$). In termini di efficacia, il numero mediano di prelievi mirati per diagnosticare un csCaP è risultato 4 contro 11 necessari in corso di biopsia tradizionale ($p<.0001$)

Conclusioni

La biopsia mirata con tecnica Fusion di lesioni sospette per CaP alla RMmp ha dimostrato tassi di diagnosi complessivamente simili rispetto alla biopsia eco-guidata tradizionale sebbene l'incidenza di CaP sia aumentata nei prelievi mirati rispetto a quelli sistematici. Inoltre, la performance diagnostica della Fusion biopsy è risultata migliore per la diagnosi di csPCa con un minor tasso di forme indolenti specialmente nei pazienti sottoposti a re-biopsia.