

Alma Mater Studiorum – Università di Bologna

DOTTORATO DI RICERCA IN
SCIENZE CARDIO-NEFRO-TORACICHE
Ciclo XXXIV

Settore Concorsuale di afferenza: 06/E2

Settore Scientifico disciplinare: MED/24

Sviluppo di un sistema di Realtà Aumentata applicato a un modello 3D della prostata, sviluppato a partire da immagini RM, al fine di facilitare la dissezione del tumore e la conservazione dei fasci neuro vascolari durante l'intervento chirurgico di prostatectomia radicale robot-assistita

Presentata da: Dott. Francesco Chessa

Coordinatore Dottorato

Prof. Gaetano Domenico Gargiulo

Relatore

Prof. Eugenio Brunocilla

Esame finale anno 2022

INDICE

1. INTRODUZIONE
2. EPIDEMIOLOGIA
3. EZIOLOGIA E FATTORI DI RISCHIO
4. CLASSIFICAZIONE
 - 4.1 Stadiazione TNM
 - 4.2 Gleason Score e Classi di rischio
5. CLINICA
6. DIAGNOSI E STADIAZIONE
 - 6.1 Esplorazione rettale, PSA e biomarcatori
 - 6.2 Ecografia prostatica transrettale
 - 6.3 Risonanza magnetica multiparametrica
 - 6.4 Biopsia prostatica
 - 6.5 PET
7. TERAPIA
 - 7.1 Sorveglianza attiva e trattamenti differiti
 - 7.2 Prostatectomia radicale robotica
 - 7.2.1 Tecniche di nerve sparing
 - 7.3 Radioterapia esterna e brachiterapia
 - 7.4 Terapia ormonale
8. OUTCOMES DELLA TERAPIA CHIRURGICA
 - 8.1 Risultati oncologici
 - 8.2 Incontinenza urinaria
 - 8.3 Deficit erettivo

9. SVILUPPO DI UN SISTEMA DI REALTÀ AUMENTATA APPLICATO A UN MODELLO 3D DELLA PROSTATA, SVILUPPATO A PARTIRE DA IMMAGINI RM, AL FINE DI FACILITARE LA DISSEZIONE DEL TUMORE E LA CONSERVAZIONE DEI FASCI NEURO VASCOLARI DURANTE L'INTERVENTO CHIRURGICO DI PROSTATECTOMIA RADICALE ROBOT-ASSISTITA

9.1 Sinossi dello studio

9.2 Fase 1

Materiali E Metodi

Risultati

Conclusioni

9.3 Fase 2

Materiali E Metodi

Risultati

Conclusioni

9.3 Fase 3

Materiali E Metodi

Risultati

Discussione

Conclusioni

10. BIBLIOGRAFIA

1. Introduzione

Il carcinoma prostatico (CaP) è la seconda neoplasia maligna più frequentemente diagnosticata nel sesso maschile, con oltre 1 milione di nuove diagnosi all'anno [1].

Il gold standard terapeutico del CaP è rappresentato dal trattamento chirurgico, che può essere eseguito a cielo aperto (ORP), con tecnica laparoscopica tradizionale (LP) o laparoscopica robot-assistita (RALP). Il trattamento chirurgico determina infatti un aumento della sopravvivenza nei pazienti affetti da neoplasia organo-confinata [2] e rappresenta il primo step di un trattamento multimodale nei pazienti con malattia localmente avanzata e nei pazienti con malattia oligometastatica [3,4].

Lo scopo del trattamento chirurgico è quello di eradicare la neoplasia e preservare, quando possibile, la continenza urinaria e la funzionalità sessuale del paziente. La radicalità oncologica, in corso di prostatectomia radicale, è strettamente correlata allo stato dei margini chirurgici. I pazienti con margini chirurgici positivi hanno un rischio maggiore di sviluppare una recidiva e di essere quindi sottoposti a trattamenti adiuvanti come la radioterapia o l'ormonoterapia [5]. Il tasso di margini chirurgici positivi nei pazienti sottoposti a prostatectomia radicale varia dal 20% al 40%, [6] e può essere influenzato sia da fattori intrinseci alla neoplasia, quali lo stadio patologico [7], ma anche da fattori legati alla tecnica chirurgica come il grado di preservazione del fascio neurovascolare [8] e dell'uretra membranosa in prossimità del complesso sfinteriale [9], necessarie al mantenimento rispettivamente della funzionalità sessuale e della continenza urinaria. Circa il 20% dei pazienti, anche dopo 1 anno dall'intervento chirurgico, non recupera la completa continenza urinaria ed il 30% non recupera la piena potenza sessuale [10]. Si può riassumere quindi che l'intervento di prostatectomia radicale consiste nella ricerca di un equilibrio tra la radicalità oncologica e la necessità di preservare alcune strutture anatomiche cruciali per la qualità di vita del paziente.

La chirurgia robotica si inserisce in questo scenario con l'intento di migliorare gli outcomes funzionali e oncologici dei pazienti sottoposti a RP [11]. L'uso della piattaforma robotica aiuta a ottenere una migliore visualizzazione del campo operatorio con le immagini 3D e un ingrandimento 12x, inoltre permette una dissezione più precisa delle strutture anatomiche mediante strumenti ad alta precisione e con 7 gradi di libertà. Studi recenti hanno infatti evidenziato la superiorità della chirurgia robotica nel ridurre il tasso di margini chirurgici positivi [12] e nell'aumentare il recupero della potenza sessuale rispetto alla chirurgia a cielo aperto ed all'approccio laparoscopico tradizionale [10]. Il CaP è di solito una formazione nodulare situata all'interno della ghiandola prostatica, non direttamente visualizzabile durante l'intervento chirurgico. Questo rende difficoltosa la preservazione delle strutture neurovascolari che circondano la ghiandola prostatica e dell'uretra membranosa, perché da un lato si rischia di non ottenere la completa radicalità oncologica, dall'altro si rischia di

compromettere definitivamente la qualità della vita del paziente. Negli ultimi 10 anni, la risonanza magnetica multiparametrica (mpMRI), si è affermata come la metodica di imaging più accurata nel determinare la localizzazione e l'estensione della neoplasia all'interno della ghiandola prostatica con una sensibilità diagnostica maggiore del 90% [13]. La comprovata affidabilità della MRI fa sì che le linee guida internazionali ne suggeriscano l'utilizzo non solo nella stadiazione clinica ma anche nel planning terapeutico [14,15]. Studi recenti hanno infatti dimostrato che l'esecuzione di una MRI preoperatoria può modificare la strategia chirurgica sino al 50-60% dei casi [16], riducendo il tasso di margini chirurgici positivi nei pazienti sottoposti a prostatectomia radicale "nerve sparing" [17].

La nuova frontiera della chirurgia robotica è rappresentata dalla realtà aumentata (AR). In corso di nefrectomia parziale robot assistita, la ricostruzione 3D delle immagini radiologiche e la loro sovrapposizione real-time sul campo chirurgico, permette al chirurgo di enucleare lesioni intraparenchimali altrimenti non visualizzabili e di comprendere i rapporti tra neoplasia e l'albero vascolare in modo da ridurre danni ischemici legati alla procedura [18].

La AR in corso di prostatectomia radicale è ancora in uno stadio embrionale. L'accuratezza diagnostica delle immagini ottenute mediante mpMRI potrebbero permettere al chirurgo, in corso di RALP, di procedere ad una dissezione ancora più precisa del tumore migliorando sia gli outcomes oncologici che quelli funzionali.

Lo scopo del progetto è di sviluppare un sistema di realtà aumentata, a partire dalle immagini 3D della MRI, da utilizzare durante l'intervento di RALP e valutarne l'impatto sugli outcomes oncologici e funzionali dei pazienti sottoposto ad intervento di Prostatectomia radicale robotica con l'ausilio della realtà aumentata (AR-RALP).

2.

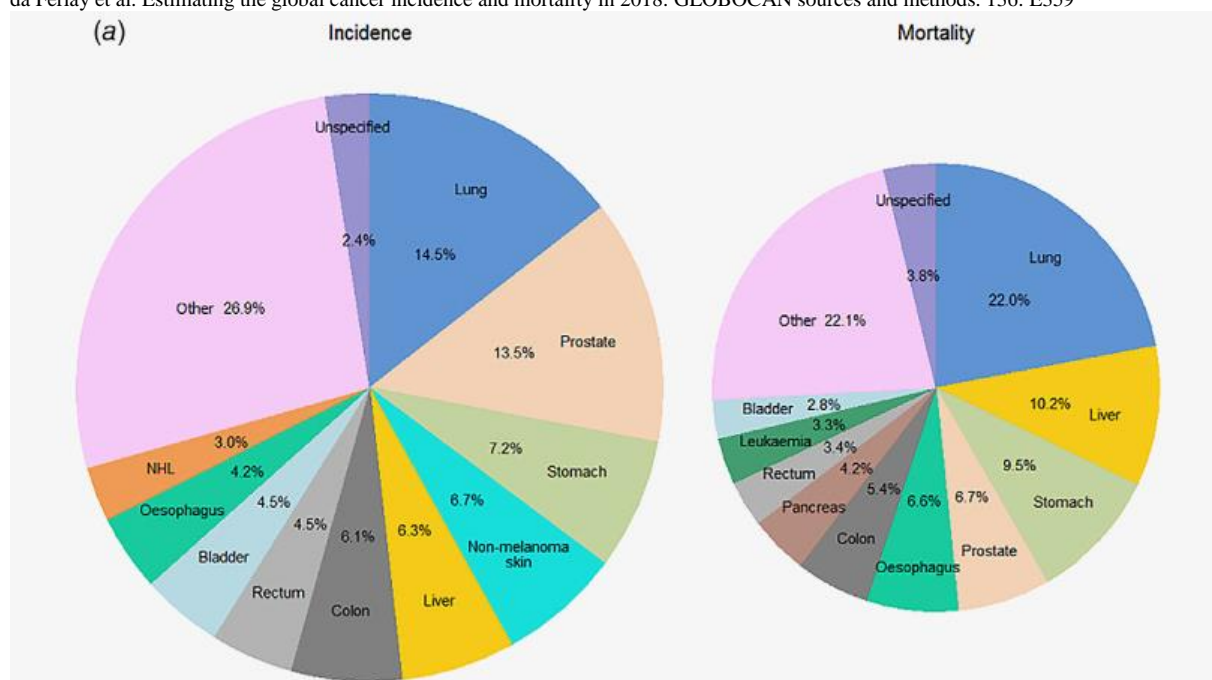
3. Epidemiologia

Il carcinoma prostatico (CaP) è la seconda neoplasia maligna più frequentemente diagnosticata nel sesso maschile, con oltre 1 milione di nuove diagnosi all'anno (Fig.1) [1]. La prevalenza aumenta con l'età con un incremento del rischio di 1,7 volte per decennio. In uomini con età superiore a 79 anni, la prevalenza si assesta al 59% [19].

L'incidenza della diagnosi PCa varia ampiamente tra le diverse aree geografiche, raggiungendo picchi in Australia/Nuova Zelanda, Nord America (tassi standardizzati per età [ASR] per 100.000 abitanti: rispettivamente 111.6 e 97.2), e nell' Europa occidentale e settentrionale (ASR 94.9 e 85, rispettivamente), mentre l'incidenza è bassa in asia orientale e centro-meridionale (ASR 10,5 e 4,5, rispettivamente). La maggiore incidenza in queste aree geografiche è in gran parte dovuta all'utilizzo dell'antigene prostatico specifico (PSA) e all'invecchiamento generale della popolazione.

I tassi di mortalità sono generalmente più elevati nelle popolazioni di origine africana (Caraibi: ASR 29 e Africa sub-sahariana: ASR 19-24), intermedi negli Stati Uniti e molto bassi in Asia (Centro-Sud Asia: ASR 2.9) [1].

Fig. 1 Incidenza e mortalità delle principali neoplasie nell'uomo; il tumore prostatico è secondo per incidenza e quarto per mortalità. Immagine presa da Ferlay et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. 136: E359



4. Eziologia e Fattori di rischio

L'aumento dell'incidenza del CaP all'interno delle discendenze familiari o in caso di un background razziale suggerisce una predisposizione genetica [15, 16]. Tuttavia, solo una piccola sottopopolazione di uomini con CaP ha veramente una malattia ereditaria, definita come tre o più parenti affetti, o almeno due parenti che hanno sviluppato un CaP ad insorgenza precoce (<55 anni) [13]. Nonostante

la familiarità comporti una diagnosi più precoce, questo non influenza malattia l'aggressività e il decorso clinico [15, 17]. La presenza di almeno due consanguinei con diagnosi di neoplasia prostatica aumenta da 2 a 4 volte la probabilità di diagnosi di CaP [19].

Sono stati identificati più di più di 100 loci che possono contribuire allo sviluppo di tumore di prostata [20-22]; più frequentemente sono responsabili delle mutazioni germinali nei geni riparatori del DNA come: BRCA1, BRCA2, ATM, CHEK2 (23).

L'insorgenza del CaP è stata associata a numerosi fattori ambientali e dietetici [23], tuttavia ad oggi non esistono comprovati interventi in grado di prevenirne lo sviluppo o la progressione. L'obesità sembra essere un fattore protettivo per il tumore a basso grado ma favorevole l'insorgenza del CaP ad alto grado (24). Tra gli alimenti: un moderato introito alcolico, i fitoestrogeni e la Soia sembrano essere fattori protettivi, mentre i latticini ed i cibi fritti sembrano essere dei fattori favorevoli lo sviluppo del CaP (linee guida).

La Sindrome dell'intestino irritabile e l'alopecia sono rispettivamente associate ad un elevato rischio di sviluppare una neoplasia prostatica e ad un elevato rischio di mortalità da CaP. [26-26].

L'abitudine tabagica incrementa il rischio di sviluppare una malattia più aggressiva ed aumenta il rischio di mortalità cancro-specifica [26].

5. CLASSIFICAZIONE

Il CaP viene classificato in base alla stadiazione Tumor, Node, Metastasis (TNM) 2017 (Tabella 1) per la stadiazione del PCa ed alle categorie di rischio stilate dalle linee guida europee di urologia EAU [27]. Quest'ultima classificazione stratifica il rischio di recidiva biochimica (BCR) dopo un

trattamento radicale (chirurgico o radioterapico) in base al valore del PSA iniziale, al grado di aggressività tumorale secondo la gradazione di Gleason ed in base allo stadio clinico. [28].

5.1 STADIAZIONE TNM

Lo stadio clinico “cT” si basa sulla esplorazione rettale. La stadiazione patologica “pT” si basa sulla valutazione del tessuto istopatologico dopo l’intervento di prostatectomia radicale.

Tabella 1: Classificazione clinica Tumor Node Metastasis (TNM) per il PCa

<p>T - Tumore primario</p> <p>TX Tumore primario non valutabile</p> <p>T0 Nessuna evidenza di tumore primario</p> <p>T1 Tumore clinicamente non evidente, non palpabile</p> <p>T1a Diagnosi istologica incidentale nel 5% o meno del tessuto asportato</p> <p>T1b Diagnosi istologica incidentale in più del 5% del tessuto asportato</p> <p>T1c Tumore identificato mediante biopsia prostatica (ad esempio eseguita a causa di un elevato antigene prostatico specifico [PSA])</p> <p>T2 Tumore palpabile e confinato all’interno della prostata</p> <p>T2a Il tumore interessa la metà di un lobo o meno</p> <p>T2b Il tumore interessa più della metà di un lobo, ma non entrambi i lobi</p> <p>T2c Il tumore interessa entrambi i lobi</p> <p>T3 Tumore esteso oltre la capsula prostatica</p> <p>T3a Estensione extra-capsulare (unilaterale o bilaterale), compreso coinvolgimento microscopico del collo vescicale</p> <p>T3b Il tumore invade le vescicole seminali</p> <p>T4 Il tumore è fisso o invade strutture adiacenti diverse dalle vescicole seminali: sfintere esterno, retto, muscoli dell’elevatore dell’ano e/o parete pelvica</p>
<p>N - Linfonodi loco-regionali</p> <p>NX Linfonodi loco-regionali non valutabili</p> <p>N0 Nessuna metastasi in linfonodi loco-regionali</p> <p>N1 Metastasi in linfonodali loco-regionali</p>
<p>M – Metastasi a distanza</p> <p>M0 Nessuna metastasi a distanza</p> <p>M1 Metastasi a distanza</p> <p>M1a Linfonodo/i non loco-regionale/i</p> <p>M1b Ossa</p> <p>M1c Altro/i sito/i</p>

5.2 GLEASON SCORE E CLASSI DI RISCHIO

Il sistema di gradazione del CaP si basa sull’architettura delle ghiandole tumorali: ghiandole ben formate significa neoplasia a basso grado, ghiandole scarsamente riconoscibili o architettura totalmente dedifferenziata significa neoplasia ad alto grado. Originariamente, il sistema di gradazione

secondo Gleason identificava 5 diversi gradi, ma nel 2005 e poi nel 2014 la società internazionale di patologia urologica (ISUP) ha modificato i gradi di Gleason eliminando i pattern 1 e il 2 [29-30]. Secondo la definizione del 2005 della società internazionale di patologia urologica (ISUP), il Gleason Score (GS) deriva dalla somma tra il grado di Gleason più rappresentato (il Gleason primario) e il secondo pattern più comune (il Gleason secondario), in caso siano presenti due pattern diversi. Se è presente un unico pattern istologico, questo deve essere raddoppiato per ottenere lo score finale. Qualora siano presenti 3 differenti gradi istologici, il GS finale comprende il pattern più comune (primario) ed il pattern più aggressivo (secondario), indipendentemente dalla sua estensione [31]. Nel 2014 la conferenza ISUP sulla classificazione istologica del CaP ha stabilito che i Gleason Score debbano essere raggruppati in 5 “gruppi di grado” (Tabella 2).

Tabella 2: Comparazione del Gleason Score 2005 e dei gruppi di grado sec. ISUP 2014

Gleason Score	Gruppo di Grado ISUP 2014
6	1
7 (3+4)	2
7 (4+3)	3
8 (4+4; 3+5; 5+3)	4
9-10	5

In base al PSA iniziale, al grado di Gleason ed alla stadiazione clinico-patologica, i pazienti affetti da CaP vengono classificati, secondo le linee guida EAU, in basso rischio, rischio intermedio ed alto rischio (Tabella 3)

Tabella 3: Classi di rischio del tumore prostatico secondo EAU 2022

Rischio basso	Rischio intermedio	Rischio alto
PSA <10 ng/mL GS <7 (ISUP grado 1) cT1-2	PSA 10-20 ng/mL GS 7 (grado ISUP 2/3) cT2b	PSA > 20 ng/mL GS > 7 (grado ISUP 4/5) cT3-4/ cN+

6. CLINICA E SINTOMATOLOGIA

Il CaP ha una storia naturale variabile e talvolta difficilmente prevedibile.

Le eventuali manifestazioni cliniche sono in gran parte influenzate dal grado di aggressività della neoplasia e dallo stadio clinico.

I tumori organo confinati ed a basso rischio rimangono solitamente silenti per molti anni anche dopo la diagnosi.

Con l'avvento delle metodiche di screening biochimico (PSA) e con la diffusione della diagnostica ecografica, raramente ci si accorge del tumore prostatico dopo una sintomatologia specificatamente correlata alla neoplasia.

Nelle forme a rischio intermedio e soprattutto nelle forme ad alto rischio localmente avanzate, se non trattate, l'infiltrazione della vescica e del trigono vescicale può causare ematuria ed insufficienza renale ostruttiva.

Al giorno d'oggi è raro giungere ad una diagnosi di neoplasia prostatica in seguito all'insorgenza di una sintomatologia. La presenza di secondarismi ossei determina una sintomatologia dolorosa che può rappresentare il primo campanello d'allarme nelle forme metastatiche, non precedentemente diagnosticate.

7. DIAGNOSI E STADIAZIONE

7.1 Esplorazione rettale, PSA e biomarcatori

La diagnosi di CaP si basa principalmente sul riscontro di un sospetto clinico all'esplorazione rettale (DRE) o per un'alterazione dei valori di PSA. La diagnosi definitiva è istopatologica e si ottiene mediante agobiopsia prostatica o tramite pezzi operatori derivanti dal trattamento chirurgico o endoscopico per ipertrofia prostatica benigna.

Circa il 70% dei CaP è localizzata nella zona periferica ed in alcuni casi può essere rilevata alla DRE.

Alla DRE il CaP viene più comunemente percepito come un nodulo di consistenza aumentata o duro-lignea, non mobile rispetto al resto della ghiandola ed è più facilmente apprezzabile quando il volume tumorale è $\geq 0,2$ mL. Una DRE anomala è associata a un aumentato rischio di GS più elevato ed è un'indicazione alla biopsia [32-33].

L'antigene Prostatico Specifico (PSA) è stato introdotto nella pratica clinica a metà degli anni '90 ed ha rivoluzionato la diagnosi di PCa [33]. Il PSA è una proteina prodotta dalla ghiandola prostatica ed è utilizzato come marker sierico organo-specifico. Il suo valore non è incrementato solo nei pazienti affetti da CaP ma può aumentare anche in caso di ipertrofia prostatica benigna (BPH), prostatite ed in altre condizioni benigne. Il PSA si è dimostrato un migliore perduttore di CaP rispetto alla DRE o all'ecografia trans-rettale (TRUS) [33].

Solitamente viene considerato "normale" un valore di PSA ≤ 4 ng/mL e livelli più elevati indicano una maggiore probabilità di PCa; tuttavia, il tumore della prostata può essere presente anche con bassi livelli di PSA sierici [34].

Per migliorare l'accuratezza diagnostica del PSA, soprattutto quando i suoi valori sono compresi tra i 4-10 ng/mL possono essere utilizzati i "derivati del PSA": PSA density; PSA velocity; PSA doubling time; rapporto PSA libero/totale.

Il "PSA density" è il rapporto tra il PSA totale ed il volume ghiandolare espresso in cm³ ed il suo valore è considerato patologico quando > 0.2 ng/mL/ cm³ ; un valore del PSA density oltre questo valore significa esclusione del paziente dai principali protocolli di sorveglianza attiva riservata ad alcuni pazienti con malattia a basso rischio.

La cinetica del PSA viene valutata in due modi: il "PSA velocity" cioè l'aumento assoluto del PSA nel tempo ed è espresso come ng/mL/anno ed il "PSA doubling time" cioè l'aumento esponenziale del PSA nel tempo.

Il rapporto tra il PSA libero ed il PSA totale (PSA f/t) è solitamente di circa 30%, solitamente il PSA circolante è per il 70% legato a degli inibitori delle proteasi e per il 30% circola in forma libera. Un'alterazione del rapporto tra queste due forme può rappresentare un campanello d'allarme soprattutto per valori molto bassi ($<10\%$).

Oltre al dosaggio del PSA, negli ultimi anni, sono stati sperimentati altri biomarcatori come test per la diagnosi precoce del CaP: Il Prostate Health Index test che combina il PSA totale con altre isoforme del PSA tra cui l'isoforma [-2]pro-PSA [p2PSA] e il 4K test che oltre al PSA, valuta la concentrazione di 4 callicreine. Questi test hanno mostrato risultati promettenti [35-38]. Sono stati sperimentati anche alcuni marcatori urinari come il PCA3 che deriva da un mRNA ma con risultati contrastanti.

Ecografia Prostatica Transrettale (Trus)

L'ecografia prostatica transrettale (TRUS) ha una bassa sensibilità nel rilevare il CaP, spesso irricognoscibile dal restante parenchima sano [39].

L'utilizzo del Color Doppler ha lievemente aumentato le performances dell'ecografia transrettale standard. La più recente introduzione di nuove sonde ecografiche ad altra frequenza sta mostrando risultati promettenti in termini di sensibilità e specificità rispetto alla TRUS [40].

6.3 RISONANZA MAGNETICA MULTIPARAMETRICA (Mpmri)

La risonanza magnetica è stata applicata alla diagnostica della prostata dall'inizio degli anni '80, con sequenze pesate in T1/T2. Da allora, diversi studi hanno esaminato la sua accuratezza nella diagnosi e stadiazione del CaP, con notevoli differenze in termini di intensità del campo magnetico, utilizzo della bobina endorettale e utilizzo di protocolli di studio con una combinazione variabile di tecniche funzionali, come la spettroscopia (spettroscopia di risonanza magnetica), DWI e DCE.

Nel 2012 la Società Europea di Radiologia ha pubblicato la prima edizione delle “Linee guida per la risonanza magnetica prostatica” al fine di definire gli standard appropriati per l'esecuzione e la refertazione della mpMRI, che combina T2 ad alta risoluzione e almeno due tecniche funzionali, principalmente DWI e DCE. Richiede l'utilizzo di uno scanner ad alto campo ($\geq 1,5$ Tesla) e una combinazione di “phased-array pelvici” e bobina endorettale; quest'ultima non è un requisito assoluto con 3 Tesla. Inoltre, al fine di favorire la correlazione dei dati tra radiologi e urologi, è stato sviluppato uno score (PI-RADS score) che valuta la probabilità che la lesione individuata alla risonanza sia di natura tumorale, e la sua eventuale estensione extracapsulare (ECE), su un punteggio di 5 punti su ciascuna sequenza MRI (T2WI, DW-MRI, DCE-MRI), con una precisa descrizione della localizzazione del tumore.

Questo sistema è stato validato in diversi studi, sebbene presentasse alcune limitazioni. Pertanto, nel 2015 è stata proposta una versione rivista (PI-RADS v2), che correla la localizzazione della lesione alla “fase dominante” da utilizzare per assegnare il relativo punteggio finale. In particolare, nel PI-RADS v2, il punteggio assegnato in DWI è dominante per il cancro della zona periferica e il punteggio T2WI è dominante per il cancro della zona di transizione. Ad oggi, PI-RADS v2 è utilizzato in tutto il mondo per la diagnosi e la stadiazione di CaP, mostrando una accuratezza diagnostica maggiore e una variabilità inter-osservatore inferiore rispetto a PI-RADS v1.

Per quanto riguarda gli studi di risonanza magnetica pubblicati in letteratura, esiste ancora un'ampia variabilità dei risultati a seconda della diversa popolazione di studio e dei diversi end-point (ECE macroscopica o microscopica).

Nella loro meta-analisi che include sette studi che utilizzano 1,5 T e bobina endorettale, Silva e collaboratori hanno mostrato una sensibilità e specificità di 0,49 e 0,82 per individuare l' ECE rispettivamente e 0,45 e 0,96 per individuare l'invasione delle vescicole seminali. Gli autori suggeriscono inoltre che la sensibilità delle immagini ottenute in T2 con 1,5 o 3 T può essere

migliorata aggiungendo tecniche funzionali, come DWI e DCE per identificare una malattia extraprostatica.

Ad oggi, la risonanza magnetica presenta ancora una bassa sensibilità nel rilevamento dell'ECE microscopico. Tuttavia, molti studi hanno valutato il ruolo della risonanza magnetica nel predire lo stadio patologico dopo prostatectomia radicale. Morlacco ha mostrato un'accuratezza per la stadiazione locale del 70-80%, evidenziando la notevole capacità della risonanza magnetica di fornire una visione anatomica della localizzazione del tumore.

Alla luce di queste evidenze, è dimostrato che la risonanza magnetica aiuta i chirurghi a migliorare la sicurezza oncologica in corso di prostatectomia radicale con approccio nerve sparing, ed è uno strumento essenziale per pianificare la gestione chirurgica, migliorando così la conservazione dei fasci neurovascolari e riducendo la frequenza di margini chirurgici positivi. In una serie di 137 pazienti sottoposti a prostatectomia nerve sparing, la revisione della risonanza magnetica preoperatoria ha modificato la strategia chirurgica in quasi il 50% dei pazienti. Inoltre, i pazienti sottoposti a stadiazione con mpMRI hanno mostrato margini chirurgici complessivamente positivi significativamente inferiori rispetto al gruppo di controllo senza mpMRI (12,4% vs 24,1%; $P \leq 0,01$).

6.4 Biopsia Prostatica

Il cardine della diagnosi del CaP è rappresentato dalla biopsia prostatica. Questa può essere eseguita per via transrettale o transperineale. La tecnica ad oggi più diffusa ed utilizzata anche per la diagnosi dei pazienti in esame è quella transrettale.

Il paziente viene posto su un lettino in decubito laterale e, previa anestesia locale, vengono eseguiti con un ago 18G i prelievi sulla ghiandola prostatica. La procedura viene eseguita sotto controllo ecografico con una sonda end-fire.

Da quando la risonanza magnetica ha preso piede nella pratica clinica la maggior parte delle biopsie viene eseguita con tecnica fusion: cioè i prelievi vengono eseguiti, sempre sotto guida ecografica, sulla zona segnalata alla risonanza magnetica precedentemente eseguita.

Attraverso un software presente nell'ecografo, cui è collegato un magnete, viene eseguita una sovrapposizione real time delle immagini ecografiche e di risonanza magnetica in modo da poter "mirare" ecograficamente la zona di parenchima prostatico individuata alla risonanza come patologica.

In caso di primo set bioptico, quando la mpMRI non sia stata eseguita precedentemente o quando la mpMRI non mostri lesioni sospette, i siti di campionamento dovrebbero essere bilaterali dalla base all'apice, spingendosi il più lateralmente possibile a livello della ghiandola periferica. Ulteriori, eventuali, frustoli dovrebbero essere prelevati nelle aree sospette alla DRE o alla TRUS. Solitamente è raccomandato eseguire almeno 12 prelievi bioptici.

6.5 PET

Ai fini della stadiazione locale, sono stati valutati diversi traccianti PET/CT con risultati controversi. Una recente pubblicazione ha riportato che la PET con Gallio PSMA (Ga-PSMA) ha identificato correttamente il CaP all'interno della prostata in oltre il 90% dei pazienti con malattia ad alto rischio. Tuttavia, in questa applicazione, la risonanza magnetica è l'imaging preferito, in quanto può mostrare l'anatomia del cancro con maggiore precisione. Una combinazione di PSMA PET e MRI (PET/MRI) potrebbe aumentare la sensibilità e la specificità in futuro, ma i costi sono i principali limiti. Ad oggi l'utilizzo della PET è limitato allo stadiazione a distanza ed in particolar modo ad identificare eventuali metastasi linfonodali, viscerali o ossee.

Per quanto riguarda la stadiazione linfonodale, una meta-analisi ha mostrato una sensibilità della PET/TC con Colina del 49,2% e una specificità del 95%. Nella stessa popolazione di pazienti, TC e RM avevano una sensibilità e una specificità rispettivamente del 42 e dell'82% e del 39 e dell'82%.

Il Ga-PSMA è stato recentemente studiato per la stadiazione di CaP con risultati promettenti. In un recente studio che ha arruolato 130 pazienti con CaP a rischio intermedio e alto, sottoposti ad intervento chirurgico di prostatectomia con linfoadenectomia, la sensibilità e la specificità della PET Ga-PSMA nell'identificazione di metastasi era del 65,9% e 98,9%, rispettivamente.

8. Terapia

8.1 Sorveglianza attiva e trattamenti differiti

I pazienti affetti da CaP organo-confinato, ISUP 1 (Gleason Score 3+3=6) e con PSA <10 ng/ml, rientrano nella classe dei pazienti a bassissimo rischio o con malattia "indolente". È stato dimostrato che i tumori di gruppo 1 non hanno un vero e proprio potenziale metastatico e pertanto potrebbero non essere sottoposti ad un trattamento radicale: chirurgico o radioterapico. Tuttavia, anche al giorno d'oggi, in cui la mpMRI, la PET e le metodiche di indagini biomolecolari la fanno da padrona, una

quota pari circa al 30% dei pazienti inizialmente catalogato come affetto da malattia “indolente”, ha invece un CaP più aggressivo e pertanto sono stati sviluppati dei protocolli di sorveglianza attiva per monitorare in maniera serrata questi pazienti.

La sorveglianza attiva ha quindi lo scopo di evitare trattamenti non necessari negli uomini con PCa clinicamente localizzato che non richiedono un trattamento immediato, ma allo stesso tempo raggiungere la tempistica corretta per il trattamento curativo in coloro che alla fine saranno sottoposti ad un trattamento attivo [41].

I pazienti rimangono sotto stretta sorveglianza attraverso il monitoraggio periodico del PSA e mediante visite urologiche, ripetizione della biopsia prostatica e della mpMRI secondo un calendario ben preciso e vengono eventualmente indirizzati verso un trattamento curativo quando vengono oltrepassati delle soglie indicative di una malattia potenzialmente più aggressiva. Questi si differenziano dalla vigile attesa che invece rappresenta una gestione conservativa della malattia prostatica fino allo sviluppo di progressione locale o sistemica e sintomatologia cancro-correlata, quest’ultima è solitamente riservata ai pazienti anziani o con numerose comorbidità che vengono trattati solo dopo la comparsa di sintomi al fine di mantenere un’accettabile qualità di vita.

8.2 Prostatectomia radicale (PR)

L’obiettivo della PR, a prescindere dalla tecnica con cui viene eseguita, deve essere l’eradicazione della malattia e, in secondo luogo, la preservazione della continenza urinaria e della potenza sessuale [42]. La procedura include la rimozione dell’intera prostata, con la sua capsula intatta, le vescichette seminali e successivamente la realizzazione dell’anastomosi uretro-vescicale.

La prostatectomia radicale può essere eseguita con diversi approcci: a cielo aperto, laparoscopica o robot-assistita (RARP). L’evoluzione della tecnica attuale è dovuta agli studi di Walsh che negli anni 80 descrisse l’anatomia del complesso venoso dorsale (DVC) e del fascio neurovascolare: in particolare un adeguato controllo del DVC consente di eseguire una procedura pressoché esangue e di accedere con sicurezza all’apice prostatico in cui la preservazione dell’uretra membranosa è fondamentale per il recupero della continenza urinaria. Le conoscenze anatomiche del fascio-neurovascolare che ricopre a 360 gradi la ghiandola prostatica ed in cui decorrono i nervi cavernosi hanno portato allo sviluppo delle tecniche di preservazione della potenza sessuale

La RARP è stata introdotta da Binder nel 2002 utilizzando il sistema robotico da Vinci [43]. Questa tecnologia combina i vantaggi della mini-invasività della laparoscopia con un aumento dell’ergonomia del chirurgo, una magnificazione dell’immagine 3D che viene ingrandita di 10 volte, con una maggior precisione data dall’eliminazione del fisiologico tremore umano ed una maggior facilità nell’esecuzione delle suture dell’anastomosi vescico-uretrale. Al giorno d’oggi la robotica rappresenta la metodica di scelta nel trattamento chirurgico dei CaP.

Gli studi randomizzati e di confronto con la tecnica open e laparoscopica tradizionale, hanno mostrato come la robotica sia superiore in termini di minore degenza ospedaliera, minori perdite ematiche intraoperatorie e, in alcuni casi, anche di miglior recupero della potenza sessuale. [44]

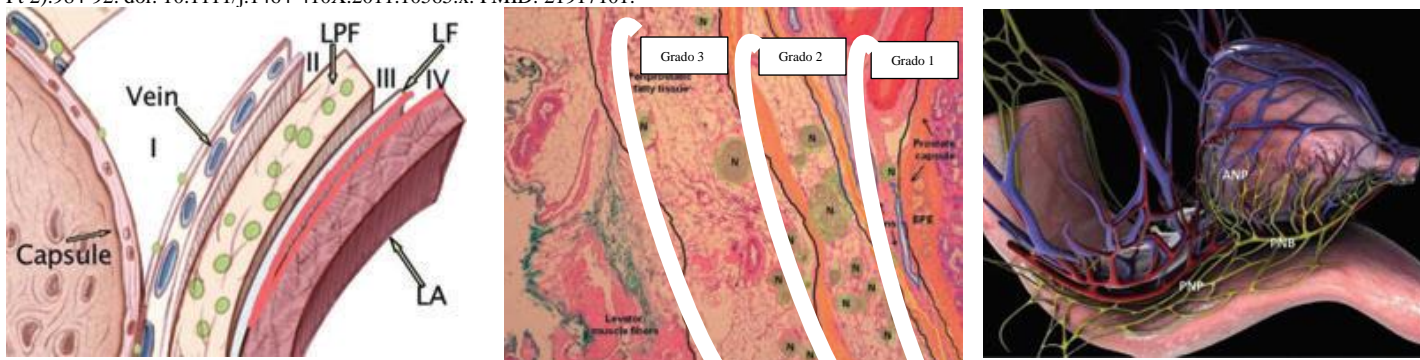
8.2.1 Tecniche di *nerve sparing* e di preservazione dell'uretra membranosa

Durante la RARP, la preservazione dei fasci vascolo-nervosi periprostatici all'interno dei quali decorrono le fibre parasimpatiche del plesso pelvico, può portare a una conservazione della funzione erettile [45-46].

Tuttavia, l'età e la funzione erettile preoperatoria rimangono importanti fattori predittivi del recupero postoperatorio dell'erezione. L'esecuzione o meno della nerve-sparing può essere associata a un miglioramento anche degli outcomes in termini di continenza e dovrebbe pertanto essere considerata importante anche nei pazienti con una scarsa capacità erettile pre-operatoria [47-48].

Esistono numerose classificazioni del tipo di nerve sparing che può essere eseguita. Più semplicemente per i pazienti coinvolti in questo studio ci siamo riferiti alla tecnica descritta da Tewari in cui vengono identificati 3 gradi di nerve sparing dal più conservativo al meno conservativo: Grado 1 intrafasciale e passante cioè più vicino alla superficie ghiandolare; Grado 2 interfasciale e cioè in un piano compreso dentro il fascio vascolo-nervoso lasciando uno strato di tessuto neuro-vascolare a protezione della superficie ghiandolare; Grado 3 extrafasciale in cui la dissezione includeva buona parte o tutta la capsula neuro-vescolare che ricopre la superficie della ghiandola prostatica (Fig 2).

Figura 2 Gradi di preservazione del fascio vascolo-nervoso che circonda la superficie della ghiandola prostatica (Tewari AK, et al. Anatomical grades of nerve sparing: a risk-stratified approach to neural-hammock sparing during robot-assisted radical prostatectomy (RARP). BJU Int. 2011 Sep;108(6 Pt 2):984-92. doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10565.x. PMID: 21917101.



L'uretra membranosa è situata immediatamente al di sotto dell'apice prostatico ed è responsabile, insieme alle sue strutture di supporto del pavimento pelvico, della continenza urinaria. Essa consiste nel raddosfintere esterno con le circostanti fibre circolari di muscolatura liscia. Alla MRI preoperatoria, la lunghezza dell'uretra membranosa si è vista variare molto. Una revisione sistematica con metanalisi ha trovato che ogni millimetro aggiuntivo di uretra membranosa alla MRI preoperatoria può migliorare il recupero della continenza precoce post-RP [49]. Pertanto, durante l'intervento, l'uretra deve essere preservata il più possibile, massimizzando le possibilità di un recupero precoce della continenza.

E' evidente come queste tecniche di preservazione delle strutture adiacenti alla ghiandola prostatica, possa comportare un aumento del rischio di margini chirurgici positivi e quindi di un fallimento oncologico dell'intervento chirurgico. Circa il 30-40% dei margini chirurgici positivi è localizzato nell'apice prostatico ed un altro 40% si localizza postero-lateralmente in adiacenza dei bundle neurovascolari. Questo pone l'accento su come l'imaging pre-operatorio e l'accurata selezione dei pazienti possa giocare un ruolo fondamentale nell'ottimizzare gli outcomes dei pazienti sottoposti a RARP. In un recente lavoro abbiamo evidenziato come lo studio preliminare della risonanza magnetica influisca sul programma operatorio in termini di nerve sparing, modificando nel 50% dei casi le scelte del chirurgo, riducendo significativamente il tasso di margini chirurgici positivi.

8.3 Radioterapia esterna e brachiterapia

Il cardine della radioterapia a fasci esterni è rappresentato dalla radioterapia con fasci ad intensità modulata (IMRT) con la radioterapia guidata dalle immagini (IGRT). La IMRT e la VMAT si avvalgono dell'uso di collimatori dinamici, che si adattano continuamente ed automaticamente al contorno del volume dell'area target, garantendo la massima precisione del trattamento. La modulazione della radiazione permette di diversificare la dose di radiazione diretta verso il tumore da quella diretta verso i tessuti circostanti, riducendo la tossicità acuta genitourinaria e gastrointestinale. La radioterapia esterna è solitamente preceduta ed associata alla terapia ormonale. La brachiterapia o radioterapia interstiziale si avvale del posizionamento di semi radioattivi che vengono impiantati permanentemente (a basse dosi) o temporaneamente (ad alte dosi) nella ghiandola prostatica.

8.4 Terapia ormonale

Il testosterone e gli ormoni androgeni sono fondamentali per la proliferazione del Ca P, in particolare il testosterone ha un ruolo sia nell'induzione sia nella progressione del CaP. In alcuni casi il Ca P già all'esordio è androgeno- indipendente, mentre più frequentemente lo diventano dopo un tempo variabile dall'inizio di un trattamento ormonale androgeno-soppressivo.

L'ormone rilasciante l'ormone luteinizzante (LH-RH) ipotalamico stimola, nell'ipofisi anteriore, il rilascio dell'LH e dell'FSH. L'LH, nelle cellule di Leydig testicolari, stimola la sintesi del testosterone. Nel maschio il 90% del testosterone viene prodotto nei testicoli, il 10% nelle ghiandole surrenaliche. A sua volta il testosterone circolante, assieme agli estrogeni in cui viene in parte convertito per aromatizzazione periferica, esercita un feedback negativo sull'asse ipotalamo-ipofisario. Attualmente le indicazioni alla terapia ormonale sono: come forma definitiva di terapia nei tumori metastatici o come trattamento neoadiuvante o concomitante alla radioterapia. Il livello farmacologico di castrazione è raggiunto quando i livelli di testosterone sono < 20 ng/dL (1 nmol/L).

I principali farmaci utilizzati sono: triptorelina, leuprorelina, buserelina e goserelina, questi sono dei super-agonisti del LH-RH. L'esposizione cronica agli LHRH-agonisti determina una down-regolazione dei recettori dell'LHRH riducendo la secrezione di LH ed FSH e quindi la produzione di testosterone. Il livello di castrazione è solitamente ottenuto entro due o quattro settimane [50].

Il degarelix invece è un antagonista del recettore LHRH ed agisce legandosi ai recettori dell'LHRH, determinando una rapida diminuzione dei livelli di LH, FSH e testosterone. La nilutamida, la flutamida e la bicalutamida, sono antiandrogeni non steroidei ed agiscono legandosi, con meccanismo competitivo, ai recettori cellulari e impediscono l'attività del testosterone e del diidrotestosterone, nel favorire la crescita delle cellule prostatiche, promuovendo invece l'apoptosi.

9. OUTCOMES DELLA TERAPIA CHIRURGICA

9.1 Risultati oncologici

La radicalità oncologica si ottiene quando la ghiandola prostatica e le vescichette seminali vengono completamente asportate con i margini di resezione chirurgica non intaccati dalla neoplasia.

Il fallimento della terapia chirurgica nel trattamento del CaP localizzato, si manifesta con una persistenza post-operatoria del PSA a livelli elevati, o con un suo successivo rialzo oltre il valore soglia di 0.2 ng/mL, quest'ultima definita come recidiva biochimica (BR).

Lo stato dei margini chirurgici dopo prostatectomia radicale, in particolare i margini chirurgici positivi (PSM), rappresentano un “surrogato di outcome oncologico” ed assieme allo stadio patologico esprimono il rischio che il paziente possa sviluppare una BR. Lo stato dei margini chirurgici è strettamente correlato allo stadio patologico. Recenti studi [51.] hanno dimostrato che in media il tasso di margini chirurgici è del 14-18% nel pT2 e del 40-50% nel pT3 e pT3b. In caso di comparsa di BR è necessario procedere con una terapia adiuvante, più frequentemente radioterapica o ormonoterapica. In ogni caso l'utilizzo di strategie terapeutiche adiuvanti può rappresentare un rischio per la qualità di vita del paziente determinando sequele quali incontinenza, impotenza, perdita della potenza sessuale e la comparsa di sintomatologia post attinica genitourinaria e gastrointestinale. I tassi di BR sono anch'essi strettamente correlati allo stato dei margini chirurgici ed allo stadio patologico. In una recente review sistematica, i tassi globali di BR a 3, 12 e 24 mesi dopo la RARP erano rispettivamente del 3.1%, 7.4% and 11.3%.

La chirurgia robotica non mostra un vero e proprio vantaggio rispetto alla tecnica open, in termini di risultati oncologici, mentre la preservazione dei fasci neurovascolari è stata associata a un aumento del tasso di PSM ma non ad un aumento della BR [52]. Questi dati pongono l'accento sulla importanza di selezionare i pazienti candidati alla chirurgia nerve sparing.

In un recente studio abbiamo dimostrato come l'imaging preoperatorio ed in particolare la risonanza magnetica multiparametrica possa influenzare il grado di nerve sparing nella metà dei pazienti. Nel 50% dei pazienti in esame, la risonanza magnetica preoperatoria ha portato il chirurgo a optare per una chirurgia più conservativa, aumentando il grado di nerve sparing senza incrementare il tasso di margini chirurgici.

8.2 INCONTINENZA URINARIA

Il tasso di incontinenza urinaria nei pazienti sottoposti a prostatectomia radicale può variare dal 2% all'87%. Questa grande variabilità è dovuta in parte a fattori legati alla tecnica chirurgica, in parte alle caratteristiche del paziente, in parte alla eterogeneità nella definizione di incontinenza urinaria. La maggior parte degli autori identifica la completa ripresa della continenza urinaria quando il paziente non ha più bisogno di utilizzare presidi assorbenti “pad free”. Tuttavia, questa definizione si è dimostrata poco precisa nel valutare l'effettiva ripresa della continenza urinaria. Per questo motivo,

negli anni, si sono sviluppati numerosi test di valutazione dell'incontinenza urinaria quali: il pad test, IPSS, indice QOL, OABSS, questionario OAB, ICIQ-SF. Nella nostra pratica clinica la ripresa della continenza urinaria è espressa dal questionario IPSS e dal pad test.

L'eziologia dell'incontinenza urinaria da stress, a seguito di un intervento chirurgico di PR, è complessa e multifattoriale. Il recupero completo della continenza urinaria può essere influenzato sia dalla tecnica chirurgica e dall'abilità dell'operatore, ma anche da fattori intrinseci al paziente quali l'età, il BMI e la presenza di sintomi urinari precedenti alla chirurgia [53]. In particolare, l'età del paziente rappresenta un fattore predittivo del recupero della continenza urinaria in quanto con l'età avanzata si verificherebbe un'atrofia strutturale del raddomiosfintere ed una degenerazione delle strutture che lo innervano [54]

Numerosi studi hanno confermato che i pazienti giovani, specialmente quelli con età inferiore a 70 anni, recuperavano la continenza urinaria più precocemente rispetto ai pazienti più anziani [55].

Anche il volume della ghiandola prostatica è un fattore determinante nel recupero precoce della continenza urinaria. Un volume ghiandolare >75 gr è stato associato a un tasso di stress incontinenza post operatoria maggiore [56]

Numerosi studi hanno dimostrato una correlazione inversa tra il BMI ed il recupero della continenza urinaria post prostatectomia radicale. Dopo sei mesi dall'intervento chirurgico meno del 50% dei pazienti obesi, con un BMI >30, recuperavano la continenza urinaria [57].

Per quanto riguarda la tecnica chirurgica, recenti studi hanno confrontato i risultati funzionali della tecnica open, laparoscopica e robotica. Prendendo in esame solo i più recenti trial randomizzati e le meta-analisi, la tecnologia robotica si è dimostrata leggermente superiore rispetto alle altre metodiche in termini di recupero precoce della continenza urinaria con risultati a lungo termine sovrapponibili. In particolare a 12 mesi dall'intervento circa il 2-10% dei pazienti presentavano un grado minimo di incontinenza urinaria, indipendentemente dalla tecnica utilizzata [58-61]

8.3 DEFICIT ERETTIVO

Il deficit erettivo (DE) è definito come l'incapacità da parte dell'uomo di raggiungere e/o mantenere un'erezione sufficiente al completamento di rapporti sessuali soddisfacenti [62]. Il raggiungimento dell'erezione è il risultato finale di una complessa serie di risposte nervose e vascolari alla stimolazione cerebrale, psicologica e periferica. Affinché si verifichi un'erezione completa, tutti i componenti del sistema di risposta sessuale devono essere perfettamente funzionanti, inclusi gli aspetti strutturali, endocrini, nervosi e vascolari. Una compromissione di uno qualsiasi di questi sistemi può causare disfunzione erettile.

Il tasso di DE dopo prostatectomia radicale varia dal 20% all' 80%. Questa enorme variabilità è dovuta in parte all'eterogeneità nella definizione del grado di DE ed a variabili dipendenti dal paziente e dall'intervento chirurgico. L'intervento chirurgico di prostatectomia radicale determina l'insorgenza di DE influenzando i meccanismi neurovascolari responsabili del processo di erezione.

Le fibre nervose del plesso pelvico ed i nervi cavernosi deputati all'erezione, "abbracciano" la ghiandola prostatica avvolgendola a 360°; la maggior parte di queste decorrono postero-lateralmente all'interno della capsula prostatica, definendo il cosiddetto "bundle neurovascolare" principale.

Per garantire una maggior probabilità di recupero della potenza sessuale, durante l'intervento chirurgico, le strutture nervose deputate all'erezione devono essere conservate, effettuando quindi un intervento "nerve sparing". Talvolta, nonostante queste strutture siano anatomicamente risparmiate, insorgono dei meccanismi di neuroaprassia per cui l'erezione spontanea non è possibile a causa di un danno relativo e per lo più temporaneo sui nervi. Inoltre, la vicinanza di queste strutture nervose con la superficie ghiandolare, nei casi di neoplasie subcapsulari, espone la dissezione chirurgica al rischio di margini positivi con il conseguente fallimento oncologico. Con l'evoluzione della tecnica chirurgica e l'introduzione della chirurgia robotica che consente una dissezione più precisa e una visualizzazione più dettagliata dell'anatomia è aumentata l'indicazione alla chirurgia "nerve sparing". Gli studi comparativi non hanno evidenziato un vantaggio così elevato della tecnica robotica rispetto a quella laparoscopica ed a cielo aperto con tassi di recupero della potenza sessuale comparabili. Alcuni autori hanno riportato un vantaggio della tecnica robotica, solo nel recupero precoce con risultati a lungo termini sovrapponibili. In particolare, a 12 mesi dall'intervento una percentuale variabile dal 30-50% dei pazienti presentava un deficit erettivo, indipendentemente dall'approccio chirurgico utilizzato [63].

9 SVILUPPO DI UN SISTEMA DI REALTÀ AUMENTATA APPLICATO A UN MODELLO 3D DELLA PROSTATA, SVILUPPATO A PARTIRE DA IMMAGINI RM, AL FINE DI FACILITARE LA DISSEZIONE DEL TUMORE E LA CONSERVAZIONE DEI FASCI NEURO VASCOLARI DURANTE L'INTERVENTO CHIRURGICO DI PROSTATECTOMIA RADICALE ROBOT-ASSISTITA

9.1 Sinossi dello studio

Titolo	SVILUPPO DI UN SISTEMA DI REALTÀ AUMENTATA APPLICATO A UN MODELLO 3D DELLA PROSTATA, SVILUPPATO A PARTIRE DA IMMAGINI RM, AL FINE DI FACILITARE LA DISSEZIONE DEL TUMORE E LA CONSERVAZIONE DEI FASCI NEURO VASCOLARI DURANTE L'INTERVENTO CHIRURGICO DI PROSTATECTOMIA RADICALE ROBOT-ASSISTITA
Sperimentatore principale	Dott. Francesco Chessa Dottorando di ricerca in Scienze Cardio Nefro Toraciche

Obiettivi dello studio	<ol style="list-style-type: none"> 1) Sviluppare un sistema di realtà aumentata, a partire dalle immagini 3D della MRI, da utilizzare durante l'intervento di RALP 2) Valutare l'impatto della realtà aumentata in corso di RALP sugli outcomes oncologici e funzionali dei pazienti
Outcomes primari	<ol style="list-style-type: none"> 1) Sviluppare un sistema di realtà aumentata da utilizzare durante l'intervento chirurgico di RARP con un'elevata concordanza tra immagini ricostruite ed immagini in vivo (errore spaziale $\leq 1\text{mm}$) 2) Riduzione del tasso globale di margini positivi $\geq 15\%$
Outcomes secondari	<ol style="list-style-type: none"> 1) riduzione del tasso di margini chirurgici stratificati per stadio, per sede ed estensione del margine positivo 2) incremento del recupero della continenza urinaria e della potenza sessuale dei pazienti sottoposti a RARP
Risultati attesi	<p>Alla luce degli obiettivi e degli end-points primari prefissati, i risultati attesi da questo studio sono i seguenti:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Sviluppare un sistema di realtà aumentata applicabile alla RALP altamente fedele e che possa agevolare il chirurgo durante la procedura nel selezionare i piani anatomici in maniera più accurata possibile 2) Migliorare gli outcomes oncologici dei pazienti sottoposti a RALP 3) Migliorare gli outcomes funzionali dei pazienti sottoposti a RALP
Criteri di accertamento per la sicurezza e l'efficacia	Tutti i dati clinico-patologici e di follow up saranno registrati in maniera prospettica in un database Exel dedicato
Disegno dello studio	Prospettico monocentrico randomizzato
Fasi dello studio	<p>Fase 1 Pre-clinica</p> <p><i>Ricostruzione 3D della ghiandola prostatica e della neoplasia</i></p>

Un team composto da bioingegneri, radiologi ed urologi, attraverso un software dedicato creerà, a partire dalle immagini MRI, una ricostruzione 3D della ghiandola prostatica. Il processo neoplastico e le strutture circostanti verranno evidenziate mediante uno specifico codice colore (ad esempio rosso per la neoplasia e verde per il parenchima sano). Questa rappresenta una fase pre-clinica necessaria al perfezionamento del software di ricostruzione 3D dell'immagine.

Per l'espletamento di questa fase saranno necessarie le immagini di RM prostatica di 10 pazienti. Verrà quindi chiesto il consenso a 10 pazienti al fine di poter utilizzare le loro immagini di RM prostatica per questa fase dello studio.

Fase 2

Sviluppo della realtà aumentata in vitro

Il modello tridimensionale verrà confrontato con lo specimen chirurgico al fine di raggiungere, in questa fase, una dettagliata concordanza tra il modello 3D ed il pezzo anatomico. Le immagini ricostruite verranno quindi proiettate nel visore robotico attraverso un cavo di connessione TilePro, già in uso durante le ecografie intraoperatorie.

Per questa fase saranno necessarie 10 prostate. Verrà quindi chiesto il consenso a 10 pazienti al fine di poter utilizzare la prostata asportata dopo l'intervento per la fase di "Sviluppo della realtà aumentata in vitro" (per la valutazione della capacità del sistema di ottenere una corretta visione aumentata, ovvero per la determinazione dell'errore spaziale associato alla sovrapposizione delle immagini).

Fase 3

Sviluppo della realtà aumentata durante l'intervento chirurgico

Durante l'intervento chirurgico l'operatore selezionerà tre punti di riferimento precedentemente identificati alla MRI. Queste informazioni verranno inviate attraverso la connessione TilePro ad un computer esterno ed utilizzate per sovrapporre, attraverso un sistema di coordinate, le immagini MRI con ricostruzione 3D e quelle della telecamera del robot Da Vinci, generando così una "**immagine di realtà aumentata**". Per questa fase sarà necessario arruolare 100 pazienti per ogni gruppo di studio con randomizzazione 1:1.

L'arruolamento dei pazienti, a partire dalla fase 1 inizierà al momento dell'attivazione del progetto di studio (Novembre 2018) e verrà protratto per i successivi 2 anni (chiusura dell'arruolamento Novembre 2020). Nell'anno

	<p>successivo, che si concluderà a Novembre 2021 verrà completato il follow up dei pazienti mirato soprattutto alla valutazione della ripresa della continenza urinaria e della potenza sessuale dopo l'intervento chirurgico.</p>
<p>Criteria di inclusione/esclusione</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Età compresa tra i 18-75 anni - Diagnosi istologica di neoplasia prostatica - Esecuzione di una risonanza magnetica multiparametrica della ghiandola prostatica - Nessuna controindicazione ad essere sottoposto ad intervento chirurgico di prostatectomia radicale laparoscopica robot-assistita
<p>Piano delle analisi statistiche</p>	<p>Test di Student e il Mann-Whitney U test per le variabili continue ed il Pearson's chi square test per le variabili categoriche). Verranno inoltre eseguite regressioni logistiche uni e multivariate al fine di verificare il raggiungimento degli obiettivi e degli end-points prefissati.</p>
<p>Durata dello studio</p>	<p>L'arruolamento dei pazienti, a partire dalla fase 1 inizierà al momento dell'attivazione del progetto di studio (Novembre 2018) e verrà protratto per i successivi 2 anni (chiusura dell'arruolamento Novembre 2020). Nell'anno successivo, che si concluderà a Novembre 2021 verrà completato il follow up dei pazienti mirato soprattutto alla valutazione della ripresa della continenza urinaria e della potenza sessuale dopo l'intervento chirurgico</p>

Fase 1 Ricostruzione 3D della ghiandola prostatica e della neoplasia

L'obiettivo della prima fase dello studio, la fase preclinica, è quello di creare, grazie alla collaborazione con il laboratorio di bioingegneria e con un radiologo esperto di imaging di risonanza magnetica multiparametrica della ghiandola prostatica (mpMRI), un modello 3D della prostata, ottenuto a partire dalle immagini della mpMRI, il più fedele possibile all'anatomia della ghiandola prostatica del paziente stesso.

Materiali e metodi

Popolazione

La popolazione studiata consta di 13 pazienti, arruolati nel periodo tra dicembre 2018 e maggio 2019. Come riportato in Tab.4 l'età media della popolazione è di 62.2 anni, valore poco al di sotto della media di età di insorgenza del CaP, L'indice di massa corporea medio è di 27.6 kg/m², il PSA medio è di 7.6 ng/ml e l'IIEF-5 medio è di 19.3. Dei 13 pazienti esaminati, 12 (92.3%) sono stati valutati dal punto di vista anestesilogico con un punteggio alla scala ASA (American Society of Anesthesiology) di 2, mentre uno solo paziente ha raggiunto il punteggio di 3. Per quanto riguarda il Gleason score clinico tutti i pazienti sono stati valutati con i gruppi di Gleason sec WHO 2016 (citazione) : 2 pazienti sono rientrati nel gruppo di grado 1 (Gleason score 3+3), 8 pazienti nel gruppo di grado 2 (Gleason score 3+4) e 3 pazienti nel gruppo di grado 3 (Gleason score 4+3).

L'esplorazione rettale è risultata positiva in 6 pazienti (46.2%). Per la valutazione dei gruppi di rischio si è utilizzata la classificazione secondo D'Amico che divide le fasce di rischio in tre categorie: 1 paziente rientra nella categoria di rischio basso, 8 pazienti rientrano nella categoria di rischio intermedio e 4 pazienti rientrano nella categoria di rischio alto.

Infine riguardo la tecnica nerve-sparing(NS) programmata sulla base dei dati clinici: 7 pazienti erano stati candidati alla tecnica NS bilaterale, mentre 6 sono stati ritenuti non candidabili ad una chirurgia nerve sparing.

Tabella 4. Caratteristiche cliniche dei 13 pazienti in esame

Variabili	
Età	
Media (\pm DS)	62.2 \pm 8,7
Mediana (IQR)	62 (54-70)
BMI	
Media (\pm DS)	27.6 \pm 2,9
Mediana (IQR)	27.5(26-30)
PSA	
Media (\pm DS)	7.6 \pm 3,9
Mediana (IQR)	6.7 (5.4-8.1)
ASA, n (%)	
2	12 (92.3)
3	1 (7.7)
IIEF-5	
Media (\pm DS)	19.3 \pm 6.4
Mediana (IQR)	22 (15.3-23.8)
Gruppo di Gleason clinico, n (%)	
1	2 (15)
2	8 (62)
3	3 (23)
Esplorazione rettale positiva, n (%)	6 (46.2)

Gruppo di rischio sec. D'Amico, n (%)	
Basso	1 (7.7)
Intermedio	8 (61.5)
Alto	4 (30.7)
Nerve sparing programmata sui dati clinici, n (%)	
No nerve sparing	6 (46.2)
Nerve sparing monolaterale	-
Nerve sparing bilaterale	7 (53.8)

Caratteristiche radiologiche

Come riportato in Tab.5 alla RM sono state individuate in totale 14 lesioni. In 5 casi il nodulo è stato segnalato a destra, in 5 casi a sinistra ed in 4 casi bilateralmente. Per quanto riguarda la localizzazione in 6 casi il tumore è stato segnalato a livello apicale-apicale equatoriale, in 5 casi equatoriale-equatoriale basale ed in 2 casi è stato segnalato come basale

Per quanto riguarda la classificazione PIRADS v2 sono state individuate 3 (23.1%) lesioni con punteggio di 3, 7 (53.8%) lesioni con punteggio 4 ed ulteriori 3 (23.1%) lesioni con punteggio di 5.

Dopo il completamento del modello 3D e dopo presa visione di esso da parte del chirurgo c'è stato un cambiamento della pianificazione della tecnica NS: 4 (30.7%) pazienti sono stati selezionati per un intervento no-NS, 3 (23.1%) pazienti sono stati selezionati per un intervento NS monolaterale ed infine, 6 (46.2%) pazienti sono stati selezionati per un intervento NS bilaterale. Quindi rispetto al programma operatorio pianificato prima della presa visione delle immagini 3D, si è assistito ad una modifica nel 30% dei casi: in 3 casi è stata proposta una chirurgia nerve sparing monolaterale. L'estensione extracapsulare è visibile in 3 pazienti (23.1%).

Tabella 5. Caratteristiche radiologiche dei 13 pazienti in esame

Variabili	
Numero di lesioni, n (%)	
Media(\pm DS)	1.1 \pm 0.3
Mediana (IQR)	1 (1-2)
Lato, n (%)	
Destra	5 (38.5)
Sinistra	5 (38.5)
Bilaterale	4 (23)
Livello del nodulo, n (%)	
Apicale	3 (23.1)
Apicale-Equatoriale	3 (23.1)
Equatoriale	4 (30.7)
Equatoriale basale	1 (7.7)
Basale	2 (15.4)

Localizzazione del nodulo, n (%)	
Posteromediale	6 (46.2)
Posterolaterale	4 (30.7)
Anteriore	1 (7.7)
Anterolaterale	-
Antero-posteriore	1 (7.7)
Transizionale	1 (7.7)
PIRADS, n (%)	
3	3 (23.1)
4	7 (53.8)
5	3 (23.1)
Estensione extracapsulare, n (%)	3 (23.1)
Nerve sparing programmata dopo imaging 3D, n (%)	
No nerve sparing	4 (30.7)
Nerve sparing monolaterale	3 (23.1)
Nerve sparing bilaterale	6 (46.2)

Caratteristiche intraoperatorie

Nella Tab.6 sono riportate le caratteristiche intraoperatorie. Durante i 13 interventi la durata media dell'intervento è stata di 214 minuti. La media delle perdite ematiche intraoperatorie è stata di 368.5 cc. L'effettiva modifica che il modello 3D ha apportato alla pianificazione della tecnica NS: 3(23.1%) pazienti hanno subito un trattamento più conservativo rispetto a quello pianificato sui dati clinici, 4 (30.7%) pazienti hanno subito un trattamento meno conservativo rispetto a quello pianificato in precedenza mentre 6 (46.2%) pazienti non hanno subito alcuna modifica alla pianificazione precedente.

Tabella 6. Caratteristiche intraoperatorie

Variabili	
Tempo operatorio totale (min)	
Media (\pm DS)	214 \pm 40.4
Mediana (IQR)	204 (195-240)
Perdite ematiche intraoperatorie (cc)	
Media (\pm DS)	368.5 \pm 228.2
Mediana (IQR)	350 (250-500)
Modifica del grado di nerve sparing, n (%)	
Più conservativa	
Meno conservativa	3 (23.1)
Invariata	4 (30.7)
	6 (46.2)

Caratteristiche patologiche

Come riportato nella Tab.7 sono stati individuati 2 (15.3%) margini positivi sul reperto patologico definitivo. Il volume prostatico medio è risultato essere di 46.6 cc, mentre il volume medio del nodulo segnato come principale sul referto patologico è di 6 cc. Per quanto riguarda lo stadio patologico si trovano 9(69.3%) pazienti refertati come stadio T2, 3(23.1) pazienti refertati come stadio T3a e 1(7.7%) paziente refertato come stadio T3b. Sono stati riportati come in Tab.2 i gruppi di Gleason, in questo caso i gruppi di Gleason patologico: si trovano 6 pazienti con gruppo di grado 2 (Gleason score 3+4), 3(23.1%) pazienti con gruppo di grado 3 (Gleason score 4+3), 2(15.3%) pazienti con gruppo di grado 4 (Gleason score 4+4) e infine 2(15.3%) pazienti con gruppo di grado 5 (Gleason score 4+5). L'estensione extraprostataca è stata riscontrata in 4(30.7%) reperti mentre l'invasione delle vescichette seminali è avvenuta solo in 1(7.7%) caso.

Tabella 7 . Caratteristiche patologiche

Variabili	
Margini chirurgici positivi, n (%)	2 (15.3)
Volume della ghiandola prostatica (cc)	
Media (\pm DS)	46.6 \pm 19.7
Mediana (IQR)	42 (30-60)
Volume del nodulo tumorale (cc)	
Media (\pm DS)	6 \pm 3.9
Mediana (IQR)	4,8 (2.9-9.2)
Stadio patologico, n (%)	
T2	9 (69.3)
T3a	3 (23.1)
T3b	1 (7.7)
Gruppo di Gleason, n (%)	
1	-
2	6(46.2)
3	3(23.1)
4	2(15.3)
5	2(15.3)
Estensione extracapsulare, n (%)	4 (30)
Invasione delle vescicole seminali, n (%)	1 (7.7)

Creazione del modello 3D

La fase preliminare per la realizzazione di un modello tridimensionale di un distretto anatomico è la segmentazione dell'immagine diagnostica ottenuta dalla mpMRI del paziente. La procedura di segmentazione nell'elaborazione digitale delle immagini è il processo di partizione dell'immagine in regioni significative, al fine di localizzare o estrarre aree/elementi di interesse specifico. Più in dettaglio, con la segmentazione si classificano i pixel dell'immagine che hanno una qualche

caratteristica in comune (es. colore, intensità o texture), pertanto ciascun pixel in una regione è simile agli altri della stessa regione (detta segmento) per una certa caratteristica. Il risultato di un'immagine segmentata è un insieme di segmenti che, collettivamente, coprono l'intera immagine. Per eseguire la segmentazione di immagini TC/RM si usano software dedicati (es. D2P della 3D Systems; Mimics della Materialise; 3DSlicers/InVesalius/ITK-Snap, open source) che prevedono come fase finale del processo la creazione di un volume tridimensionale corrispondente alle varie regioni anatomiche segmentate. Nel nostro caso sono stati segmentati il parenchima ghiandolare della prostata dalla base all'apice, i fasci neurovascolari e la capsula periprostatica e l'uretra membranosa; il tumore prostatico identificato alla risonanza magnetica è stato segmentato e ricostruito con una colorazione diversa rispetto al parenchima ghiandolare sano. In generale, la modellazione tridimensionale è il processo atto a definire una forma tridimensionale in uno spazio virtuale, generata su computer. Il risultato sono degli oggetti virtuali: "il phantom" chiamato modello 3D la cui superficie trasparente può essere super-imposta al campo chirurgico. Il chirurgo è in grado di utilizzare il modello 3D virtuale ottenuto, ruotando e orientando le immagini, modificare le trasparenze delle varie strutture per percepire i dettagli anatomici in maniera accurata e nella tridimensionalità. Per la realizzazione dei modelli anatomici 3D virtuali necessari alla pianificazione chirurgica nel gruppo di studio è stato utilizzato il software D2P™ (DICOM to PRINT) prodotto dalla 3D Systems (Rock Hill, SC, USA). Tale software è un applicativo dedicato alla visualizzazione, segmentazione e 3D modeling di distretti anatomici, a partire da immagini diagnostiche (scansioni della mpMRI) in formato DICOM. Il D2P™ è un software certificato per applicazioni in ambito medico (marchio CE e FDA 510(K) clearance), nello specifico per la creazione di modelli digitali 3D patient-specific utilizzabili per la pianificazione chirurgica. Durante l'intervento di AR-RARP il modello 3D viene importato direttamente all'interno della consolle robotica mediante un collegamento tra un computer esterno dedicato (Intel i7 CPU, 8 GB RAM e NVIDIA GeForce 840M video card) e il sistema robotica DaVinci (Intuitive) attraverso la tecnologia della realtà aumentata (sviluppata grazie alla collaborazione con il Dipartimento di Ingegneria dell'Energia Elettrica e dell'Informazione dell'Università di Bologna) con connessione TilePro incorporata nel sistema robotico DaVinci. Attraverso questa tecnologia di realtà aumentata, le immagini video robotiche e quelle del modello 3D vengono visualizzate su un computer dedicato in sala operatoria (mediante utilizzo di MeshMixer, Autodesk Inc, San Rafael, CA, US) e vengono sovrapposte in tempo reale alle immagini intraoperatorie che vede il chirurgo nella consolle robotica attraverso un software dedicato (vMIX, StudioCoast Pty Ltd, Robina, Queensland, Australia). In questo modo il chirurgo riesce a visualizzare direttamente il modello 3D sovrainpresso alle immagini chirurgiche della console robotica e avere il riferimento dell'anatomia chirurgica ricostruita con il modello 3D direttamente all'interno della consolle robotica senza necessità di visualizzare uno

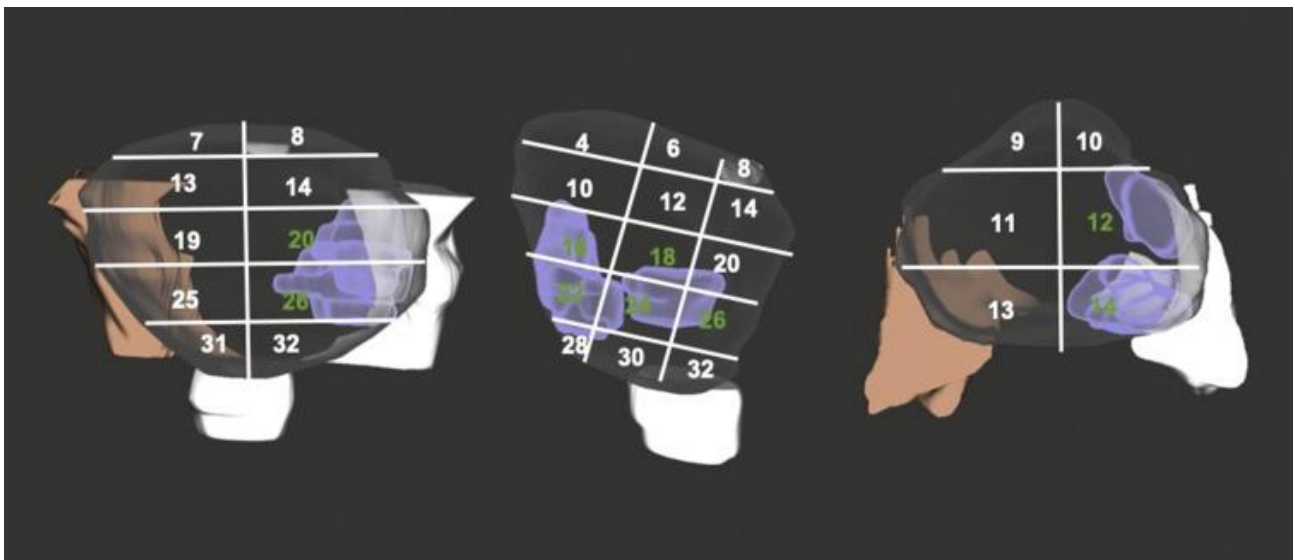
schermo esterno di un PC. Contemporaneamente, un bioingegnere dedicato gestisce il movimento del modello 3D all'interno della console robotica seguendo i movimenti del campo operatorio al fine di garantire una precisa sovrapposizione del modello 3D sul campo operatorio, mediante un mouse dedicato (SpaceMouse, 3D Connexion, Munich, Germany) su work-station esterna con PC dedicato con software per realtà aumentata.

Analisi statistiche

Le mediane con intervalli interquartili (IQR) e medie con deviazione standard (SD) sono stati riportati per le variabili continue, numeri e percentuali sono stati riportati per le variabili categoriche. La concordanza tra il modello 3D ed il report patologico definitivo è stata verificata in un'analisi per paziente su tutte le 32 aree, in un'analisi per nodulo tumorale principale e per nodulo tumorale con volume > 0.5 cc. Sono state calcolate la sensibilità la specificità il valore predittivo positivo ed il valore predittivo negativo, quando possibile. L'accuratezza nell'identificazione dell'estensione extraprostatica è stata calcolata con l'utilizzo di una ROC Curve.

Valutazione delle corrispondenze

Per verificare l'accuratezza del modello 3D, rispetto all'analisi anatomo-patologica del pezzo operatorio, che è stata identificata come lo standard di riferimento, è stato creato uno schema in cui la ghiandola prostatica è stata suddivisa in 32 aree (Fig 3 e 4)





Questo schema è stato applicato sia al modello 3D che al referto anatomico-patologico; durante questa fase, per i pazienti inclusi nello studio, il patologo oltre a redigere il proprio referto compilava lo schema riportato in figura in modo che il modello 3D e lo standard di riferimento potessero essere confrontati tra loro. E' stata creata una tabella (Tab 8) in cui veniva confrontata la corrispondenza tra modello ed anatomia patologica: in caso di corrispondenza l'area veniva segnalata con colore verde, in caso contrario con colore rosso.

Tabella 8. Diagramma riassuntivo di concordanza tra modello 3D e report patologico per ciascuna delle 32 aree

Concordanza	
Non concordanza	

Area	P 1	P 2	P 3	P 4	P 5	P 6	P 7	P 8	P 9	P 10	P 11	P 12	P 13
1													
2													
3													
4													
5													
6													
7													
8													
9													
10													
11													
12													
13													
14													
15													
16													
17													
18													
19													
20													
21													
22													
23													
24													
25													
26													
27													
28													
29													
30													
31													
32													

La corrispondenza del modello è stata valutata tenendo conto delle complessive 32 aree, del solo nodulo principale e delle lesioni che superano i 0.5 cc di volume. In Tab.9 sono riportati i valori dei veri positivi che risultano 103 per ogni corrispondenza, dei veri negativi che invece risultano 276 per la corrispondenza totale, 306 per la corrispondenza del nodulo principale e 302 per la corrispondenza dei volumi tumorali. Si sono presentati dei falsi negativi in tutte e tre le corrispondenze: 37 nella corrispondenza overall, 7 nella corrispondenza del nodulo principale e 11 nella corrispondenza dei

volumi. La sensibilità risulta essere del 73% valutando la corrispondenza tra tutte le aree, mentre valutando la sola corrispondenza del nodulo principale la sensibilità aumenta al 93%, simile alla valutazione delle sole lesioni superiori ai 0.5 cc.

È stato possibile calcolare il valore predittivo negativo che per la corrispondenza overall risulta dell'88%, nella corrispondenza del nodulo principale del 98% e nella corrispondenza delle lesioni con volume maggiore di 0.5 cc risulta del 96%.

Non sono stati riscontrati falsi positivi poiché il modello 3D non ha mai individuato una lesione che non fosse presente al patologico.

Tabella 9. Concoranza tra modello 3D e report patologico stratificato per 32 aree totali, per nodulo principale e per neoplasia >0.5cc di volume

	Corrispondenza Overall (32 Aree)	Corrispondenza nodulo principale	Corrispondenza volume tumorale (>0.5cc)
Veri positivi	103	103	103
Veri negativi	276	306	302
Falsi positivi	ND	ND	ND
Falsi negativi	37	7	11
Sensibilità	73%	93%	90%
Valore predittivo negativo	88%	98%	96%

Curva ROC

È stato possibile costruire una curva ROC riguardante l'identificazione dell'estensione extraprostatica da parte del modello 3D. In 3 pazienti il modello ha identificato l'estensione extraprostatica da parte della lesione con un totale quindi di 3 veri positivi. In un paziente il modello 3D non è riuscito ad individuare l'estensione extraprostatica con quindi il risultato di un falso negativo mentre in un altro paziente il modello ha individuato un'estensione extraprostatica che invece non è stata riportata sul referto patologico con quindi il risultato di un falso positivo. I rimanenti 8 pazienti non hanno presentato un'estensione extraprostatica di neoplasia. La sensibilità quindi risulta essere del 75% come anche il valore predittivo positivo mentre la specificità risulta essere dell'89% come anche il valore predittivo negativo. L'area sotto la curva risulta essere di 0.81.

Curva ROC nell'identificazione dell'estensione extraprostata da parte del modello 3D

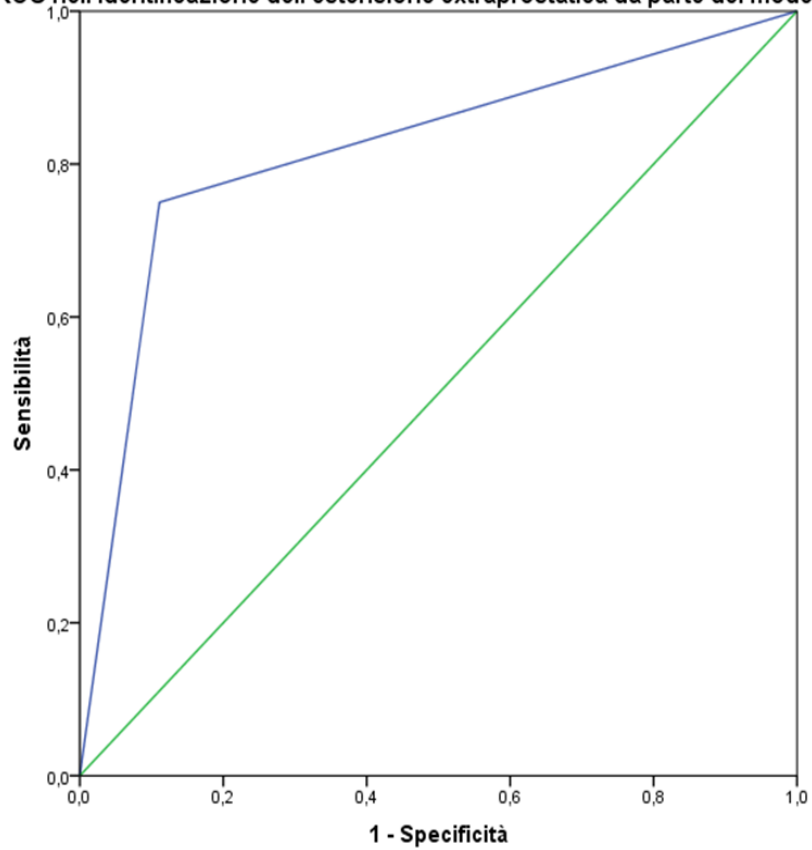


Tabella 10. Valori della curva ROC

Corrispondenza estensione extracapsulare	
Veri positivi	3
Veri negativi	8
Falsi positivi	1
Falsi negativi	1
Sensibilità	75%
Specificità	89%
Valore predittivo positivo	75%
Valore predittivo negativo	89%
AUC (CI)	0.81

Considerazioni generali

Lo studio svolto mira a dimostrare che il modello 3D costruito dai bioingegneri del policlinico Sant'Orsola-Malpighi è uno strumento affidabile sia per l'individuazione della neoplasia prostatica che per la modifica della pianificazione della tecnica nerve-sparing. Lo studio ha richiesto l'esecuzione di un modello 3D a partire dalle immagini di RM della prostata e una sua sovrapposizione con essa, rimossa dopo l'intervento di RARP. In più il modello è stato analizzato dal chirurgo prima dell'esecuzione della RARP per un possibile cambiamento della pianificazione della tecnica nerve-sparing. Questo studio deve dimostrare la capacità del policlinico Sant'Orsola di poter sviluppare dei modelli 3D prostatici in grado di poter migliorare ulteriormente l'intervento di RARP e di poter contribuire all'arricchimento della letteratura sulla realtà aumentata. In letteratura sono già presenti diversi studi che mostrano il crescente entusiasmo verso l'utilizzo del 3D in robotica: inizialmente Ukimura et al. pensarono di usare una TRUS real-time durante gli interventi di prostatectomia radicale laparoscopica. Questo aprì le porte successivamente allo sviluppo di un modello virtuale da parte di Simpfendörfer et al. che lo svilupparono partendo dalle immagini della TRUS fino ad arrivare al primo intervento di AR-RARP eseguito da Cohen et al. nel 2010.

Utilità del modello 3D nell'individuazione del tumore

Nello studio attuale il modello 3D è stato in grado di rilevare la maggior parte delle lesioni tumorali, soprattutto quelle facenti parte del nodulo principale, dimostrando una buona sensibilità. In particolare nella corrispondenza totale delle aree il modello 3D ha dimostrato una sensibilità più bassa rispetto alle altre due valutazioni, corrispondente al 73%, dato che sono presenti numerosi falsi negativi, di numero 37 su un totale di 416 aree (32 aree per 13 pazienti). Questo infatti avviene poiché il modello 3D basandosi sulla RM non riesce a individuare lesioni con volume inferiore a 0.5 cc. Ponendo come restrizione l'esclusione delle lesioni con volume minore di 0.5 cc la sensibilità aumenta notevolmente raggiungendo il 90%. Difatti il modello 3D individua quasi esclusivamente il nodulo principale che in questi casi ha sempre avuto il volume maggiore di 0.5 cc con una media di 6 cc con deviazione standard di 3.9 cc. Infine il risultato migliore si è avuto ponendo come restrizione l'individuazione del solo nodulo principale ignorando l'individuazione dei noduli secondari: la sensibilità ha raggiunto il 93% con la presenza di soli 7 falsi negativi individuati all'esame patologico. Il modello 3D ha dimostrato di riuscire ad individuare comunque sempre delle lesioni esistenti, eliminando la presenza di falsi positivi. Inoltre il modello ha anche ottenuto degli ottimi risultati nell'individuazione dei veri negativi, portando alti valori predittivi negativi, con la presenza dei valori più alti nella corrispondenza del solo nodulo principale.

Infine il modello 3D ha raggiunto degli ottimi risultati nell'individuazione delle estensioni extracapsulari delle neoplasie analizzate poiché è riuscito a riconoscerne 3, con una sensibilità del 75% e una specificità dell'89%. Tuttavia un'estensione non è stata individuata dal modello portando alla presenza di un falso negativo. Inoltre il modello 3D ha riportato un errore in una prostata individuando la presenza di un'estensione extraprostatica che al patologico non è stata evidenziata, con quindi la presenza di un falso positivo.

Il modello 3D ha dimostrato una certa precisione nell'individuazione delle lesioni portando quindi ad essere uno strumento potenzialmente utile.

Utilità del modello nella pianificazione nerve-sparing

Il modello 3D ha dimostrato di poter cambiare la decisione del chirurgo riguardo la scelta della tecnica nerve-sparing, portando al cambiamento di 7 pianificazioni precedentemente pianificate con i dati clinici. 3 di esse hanno portato ad una pianificazione più conservativa mentre le restanti 4 hanno portato ad una pianificazione meno conservativa. Ciò poi si è attuato durante l'intervento di RARP. Tutto ciò è stato possibile poiché il modello 3D ha dimostrato di essere affidabile nel mostrare i rapporti che la lesione prende con i bundles neurovascolari.

Limiti dello studio

I limiti principali dello studio sono la limitatezza della popolazione. Va considerato anche l'errore operatore-dipendente associato alla costruzione del modello 3D, essendo basato sulla RM che presenta una sensibilità più bassa per i tumori di piccolo volume, all'individuazione patologica del tumore e alla valutazione della corrispondenza fra il modello 3D e reperto patologico.

Conclusioni della fase 1

Lo studio ha dimostrato che il modello 3D creato a partire dalle immagini di RM è un modello affidabile mostrando una sensibilità del 93% considerando la corrispondenza del nodulo principale, rispetto allo standard di riferimento rappresentato dall'analisi anatomo-patologica dello specimen chirurgico. Sebbene la sensibilità diminuisca considerando tutti i noduli presenti nella prostata ma rimanendo comunque alta. Inoltre ha dimostrato di saper individuare la presenza dell'estensione extracapsulare con una sensibilità del 75%. Inoltre è risultato utile nella pianificazione della tecnica nerve-sparing aumentando i casi in cui si è applicata.

FASE 2 Sviluppo della realtà aumentata in vitro

Una volta appurato, durante la Fase 1, che il modello 3d ottenuto dalle immagini radiologiche di mpMRI è preciso ed affidabilmente fedele allo standard di riferimento si è proceduto ad una seconda fase. Quella in cui il “phantom” del modello 3D veniva sovrapposto in real time sul visore robotico ottenendo a tutti gli effetti una visione di realtà aumentata. Durante questa fase veniva verificato se la super-imposizione del modello potesse incidere sul planning chirurgico della nerve sparing precedentemente stabilito e se potesse in qualche modo influire sugli outcomes post operatori dei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico.

Materiali e Metodi

Popolazione

Il presente studio è uno studio prospettico, interventistico non farmacologico e monocentrico. Abbiamo arruolato prospetticamente 26 pazienti consecutivi con diagnosi di PCa effettuata sulla base di una biopsia fusion mirata su una o più index lesion rilevate alla risonanza magnetica (mpMRI).

I partecipanti hanno firmato un consenso informato scritto documento. Lo studio è stato condotto dopo essere stato approvato dal Comitato Etico Istituzionale (approvazione IRB 4325/2017). I criteri di esclusione erano controindicazioni per RARP e mpMRI non disponibile o negativa. Prima dell'intervento, le immagini di risonanza sono state ricostruite, come precedentemente descritto, in modo da ottenere un modello 3D della ghiandola prostatica. Infine, il chirurgo ha eseguito RARP con l'aiuto del modello 3D proiettato in AR all'interno della console robotica (RARP guidato da AR-3D).

Imaging preoperatorio

Tutti gli esami mpMRI sono stati eseguiti con una risonanza magnetica 1,5-T scanner (Signa HDxt; GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA) di superficie phased-array pelvica a otto canali combinata con la bobina endorettale monouso (MedRad, Indianola, PA, USA), come descritto in precedenza . Tutte le lesioni sono state valutate utilizzando l'imaging prostatico e punteggio del sistema di dati (PI-RADS)-v2 [65].

La ricostruzione del modello tridimensionale è stato svolto dal Laboratorio di Bioingegneria dell'Università di Bologna (Ospedale S. Orsola-Malpighi) ed è stata sviluppata la tecnologia AR dai bioingegneri del Dipartimento di Elettricità, Elettronica e Ingegneria dell'Informazione “Guglielmo Marconi”, Università di Bologna.

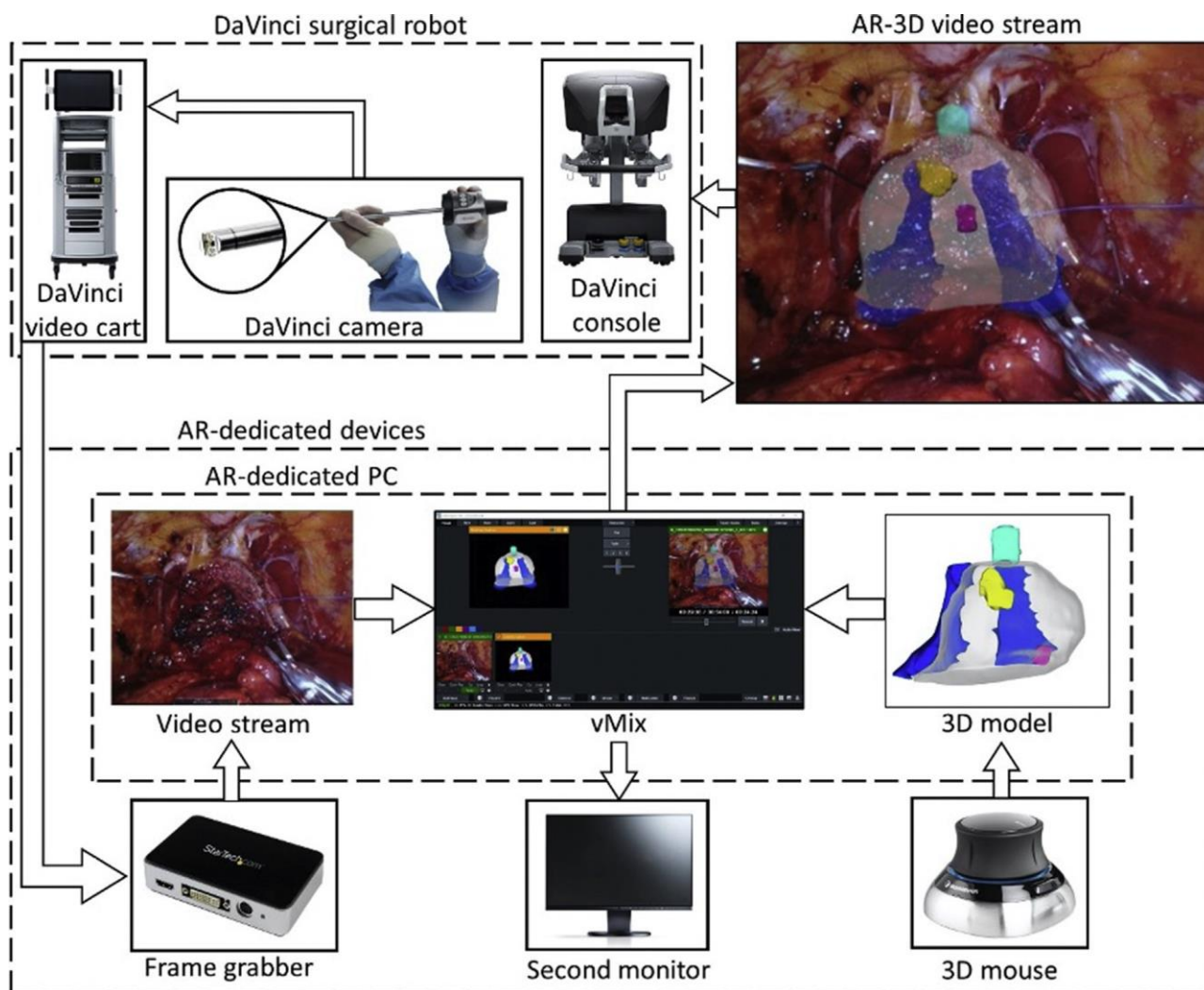
Creazione del sistema di realtà aumentata

L'AR è stata ottenuta tramite una configurazione hardware e software dedicata (Fig. 5). Il flusso video chirurgico è stato acquisito dal video del carrello DaVinci tramite un frame grabber (USB3HD;

Startech, London, Ontario, Canada) e inviato a un PC dedicato all'AR (dotato di una CPU Intel i7, 8 GB RAM e scheda video NVIDIA GeForce 840M). Una visione 3D del modello virtuale ottenuto utilizzando il software Meshmixer (Autodesk Inc.) è stato super- imposto al campo dell'operatore mediante il software vMIX (StudioCoast Pty Ltd, Robina, Queensland, Australia). Durante l'intervento, il DaVinci TilePro è stato attivato nella console e l'allineamento veniva eseguito manualmente in tempo reale da un ingegnere biomedico utilizzando un mouse con sei gradi di libertà (SpaceMouse; 3D Connexion, Monaco, Germania). Il risultante flusso video aumentato è stato inviato anche a un secondo monitor esterno per il controllo di qualità da parte del chirurgo

Fig. 5 Un diagramma schematico dell'hardware e del software necessari per implementare l'uso intraoperatorio dell'AR durante la chirurgia robotica.

AR = realtà aumentata; 3D = tridimensionale.



Intervento chirurgico

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a RARP utilizzando un DaVinci Xi Surgical a quattro bracci (Intuitive Surgical, Sunnyvale, CA, USA), come descritto in precedenza [65-67]. Gli approcci NS sono stati classificati per ogni singolo paziente (n=26) come NS bilaterale, NS unilaterale o non NS. Mentre l'entità della conservazione del NVB è stata valutata per ogni lato secondo la classificazione incrementale (considerando 52 lati) come grado 1, grado 2 e grado 3-4 [68]. Il chirurgo seduto nella consolle operatoria, quando pronto, passava alla visualizzazione TilePro, utilizzando la tecnologia AR super-imponendo il "phantom" del modello 3D al campo operatorio.

Pianificazione dell'intervento chirurgico

Il piano chirurgico, riguardante l'approccio NS è stato pianificato preliminarmente dal chirurgo solo basandosi sui dati clinici: localizzazione della neoformazione in base alle immagini di risonanza magnetica standard (2D) ed al report della biopsia ed è stato riportato in un questionario. In un secondo momento, intraoperatoriamente il piano chirurgico è stato rivalutato alla luce della AR ed è stato compilato un secondo questionario. Alla fine di ogni procedura, è stato confrontato l'approccio chirurgico intraoperatorio con la pianificazione preoperatoria prevista per valutare peso della tecnologia AR nella gestione del piano chirurgico.

Esame istopatologico

Gli esami patologici sono stati eseguiti da un unico uropatologo dedicato, seguendo la mappa della prostata in cui la ghiandola è stata divisa in 32 aree specifiche (stratificate nello spazio 3D dalla base all'apice, da destra a sinistra e da anteriore a posteriore).

Analisi statistiche

Il test di McNemar-Bowker è stato utilizzato per confrontare il piano chirurgico per quanto riguarda la chirurgia del NS, prima e dopo la sua revisione a seguito dell'AR- Guida 3D durante l'intervento chirurgico. La percentuale di cambiamento del piano chirurgico era registrata sia a livello paziente che di lateralità. L'adeguatezza del cambiamento del piano chirurgico è stato valutato per ogni lato ed è stato basato su la presenza di estensione extracapsulare (ECE) o PSM nell'area della nerve sparing all' esame patologico finale: una chirurgia meno radicale che porta al grado 1 NS è stato considerato appropriato in caso di pT2 con margini chirurgici negativi, una modifica dell'approccio più oncologicamente radicale verso uno meno radicale è stato considerato appropriato in caso di pT2 o pT3a con margini chirurgici negativi; mentre un approccio oncologicamente più radicale che porta alla presenza di NVB di grado 3-4 è stata considerata appropriata in caso di pT3a/pT3b a prescindere stato dei margini chirurgici. Infine, per valutare l'accuratezza della localizzazione della lesione indice all'interno del modello 3D, è stato eseguito un confronto, secondo lo schema delle 32 aree tra il modello 3D e il referto anatomico-patologico. Un valore $p < 0,05$ è stato considerato statisticamente significativo. Tutti i test statistici sono stati eseguiti utilizzando SPSS 22.0

Risultati

Le caratteristiche demografiche e cliniche sono riassunte in Tabella 11. La mpMRI preoperatoria ha riportato una lesione confinata all'organo in 23 pazienti e sospetta ECE in tre individui. Le lesioni Index sono state classificate come PI-RADS 3, 4 e 5 in nove (34,6%), nove (34,6%) e otto (30,8%) pazienti, rispettivamente. Complessivamente, il tasso di PSM era del 15,4%: 1 (5,3%) PSM in pT2, due (33,3%) PSM in pT3a e uno (100%) PSM in pT3b. Solo tre pazienti (11,5%) avevano PSM a livello dell'index lesion (Tabella 12).

Tabella 11 Caratteristiche demografiche e cliniche dei 26 pazienti inclusi nello studio

Variable	Overall
Age (yr), median (IQR)	63 (56–70)
BMI, median (IQR)	27 (26–29.3)
CCI, median (IQR)	1 (0–1)
PSA (ng/ml), median (IQR)	6.7 (5.5–8)
IIEF-5, median (IQR)	23 (21–24)
Number of positive biopsy cores, median (IQR)	4 (2–6)
Positive DRE, n (%)	12 (46.2)
Biopsy Gleason grade group, n (%)	
1	4 (15.4)
2	11 (42.3)
3	5 (19.2)
4	6 (23.1)
5	0 (0)
D'Amico risk group, n (%)	
Low	4 (15.4)
Intermediate	11 (42.3)
High	11 (42.3)
mpMRI results, n (%)	
Negative	0 (0)
Organ-confined lesion	23 (88.5)
ECE	3 (11.5)
SVI	0 (0)
PI-RADS-v2, n (%)	
3	9 (34.6)
4	9 (34.6)
5	8 (30.8)
Index lesion's volume (mm), median (IQR)	16.5 (10–20)
Side of the index lesion, n (%)	
Right lobe	12 (46.2)
Left lobe	14 (53.8)
Bilateral	0 (0)
Site of the index lesion, n (%)	
Apex	11 (42.3)
Mid gland	8 (30.8)
Base	7 (26.9)
Location of the index lesion, n (%)	
Posterior	21 (80.8)
Posterior medial	6 (23.1)
Posterior lateral	15 (57.7)
Anterior	5 (19.2)
Anterior lateral	3 (11.5)
Transition zone	2 (7.7)

BMI = body mass index; CCI = Charlson Comorbidity Index; DRE = digital rectal examination; ECE = exacapsular extension; IIEF-5 = International Index of Erectile Function-5; IQR = interquartile range; mpMRI = multiparametric magnetic resonance imaging; PI-RADS-v2 = Prostate Imaging Reporting and Data System version 2; PSA = prostate-specific antigen; SVI = seminal vesicle invasion.

Tabella 12 Caratteristiche patologiche dei pazienti

Variable	Overall
Pathologic Gleason grade group, <i>n</i> (%)	
1	0 (0)
2	14 (53.8)
3	6 (23.1)
4	3 (11.5)
5	3 (11.5)
Pathological stage, <i>n</i> (%)	
pT2	19 (73.1)
pT3a	6 (23.1)
pT3b	1 (3.8)
Tumour volume (ml), median (IQR)	10 (6.5–16.3)
PSMs, <i>n</i> (%)	4 (15.4)
PSMs according to pathological stage, <i>n</i> (%)	
pT2	1 (5.3)
pT3a	2 (33.3)
pT3b	1 (100)
Site of PSMs, <i>n</i> (%)	
Apex	3 (11.5)
Posterolateral	1 (3.8)
Posterolateral PSMs according to nerve-sparing approach by Tewari et al [21] (side based), <i>n</i> (%)	
Grade 1	0 (0)
Grade 2	1 (5.9)
Grade 3–4	1 (6.3)
PSMs at index lesion level, <i>n</i> (%)	
Negative	23 (88.5)
Positive	3 (11.5)
IQR = interquartile range; PSM = positive surgical margin.	

Complessivamente, due pazienti hanno avuto complicanze postoperatorie (Clavien <3). I tassi di recupero dell'incontinenza (zero o un pad di sicurezza) erano 57,7%, 73,1%, 88,5% e 92,3% alla rimozione del catetere, rispettivamente 1 mese, 3 mesi e 6 mesi (Tab 13). Il recupero della funzione erettile (IIEF-5 >21 con o senza fosfodiesterasi 5) era del 23,1% a 1 mese, del 53,8% a 3 mesi e del 65% a 6 mesi. Nessun paziente ha avuto recidiva biochimica dopo un follow-up mediano di 8 mesi

Tabella 13 Variabili intraoperatorie e outcomes post operatori

Variable	Overall
Overall operative time (min) Median (IQR)	190 (150-250)
Estimated blood loss (ml) Median (IQR)	200 (150-300)
PLND, n (%) No Yes	9 (34.6) 17 (65.4)
Length of stay (days) Median (IQR)	4 (3-4)
Catheterization time (days) Median (IQR)	8 (7-10)
Complications, n (%) Clavien-Dindo < 3 Clavien-Dindo>3	2 (7.7) 0 (0)
Continence recovery, n (%) At catheter removal 1 months 3 months 6 months	15 (57.7) 19 (73.1) 23 (88.5) 24 (92.3)
Erectile function recovery*, n (%) At 1 months At 3 months 6 months	6 (23.1) 14 (53.8) 17 (65)
Adjuvant radiotherapy, n (%)	1 (3.8%)
Biochemical recurrence, n (%)	0 (0)
Follow up, months Median (IQR)	8 (6-10)
IQR: interquartile range; PLND: pelvic lymph node dissection; *considering patients referred to nerve sparing approach.	

Per quanto riguarda la NS, basandosi sui dati clinici, per ogni lato sarebbero stati eseguiti rispettivamente, NS grado 1 in 23 (44,2%), NS di grado 2 in sei (11,5%) e NS di grado 3-4 in 23 (44,2%). Tuttavia, dopo visione del modello 3D e la sua superimposizione sul campo chirurgico sono state eseguite rispettivamente, NS di grado 1 in 19 (36,5%), NS di grado 2 in 17 (32,7%), e NS di grado 3-4 in 16 (30,8%) (Tab 14).

Tabella 14. Piano chirurgico prima e dopo la visione del modello 3D e dell'AR

Variable	NS guided by mpMRI data	NS guided by 3D-AR model	P value
Nerve sparing technique (patient-based), n (%)			
Not performed	9 (34.6)	4 (15.4)	0.3
Unilateral	7 (26.9)	8 (30.8)	
Bilateral	10 (38.5)	14 (53.8)	
Nerve sparing approach according to Tewari et al.²¹ (side-based), n (%)			
Grade 1	23 (44.2)	19 (36.5)	0.02
Grade 2	6 (11.5)	17 (32.7)	
Grade 3-4	23 (44.2)	16 (30.8)	
NS: nerve sparing; mpMRI: multiparametric resonance imaging; 3D-AR: 3D-Augmented Reality; p value at McNemar test.			

Il piano chirurgico iniziale, riguardo la tecnica NS, è stata modificata dall'utilizzo dell'AR nel 38,5% dei pazienti. In tre (30%) casi, la chirurgia è stata modificata verso approcci più radicali, mentre in sette (70%) casi è stato tentato un approccio NS meno radicale, (Tabella 15).

Tab 15 Impatto del modello 3d e dell'AR sul piano chirurgico

Without surgical plan change, n (%)	16 (61.5)
With surgical plan change, n (%)	10 (38.5)
More radical approach, n (%)	
Bilateral NS → no NS	3 (30)
Bilateral NS → unilateral NS	1 (33.3)
Unilateral NS → no NS	2 (66.7)
	0 (0)
Less radical approach, n (%)	
No NS → unilateral NS	7 (70)
No NS → bilateral NS	2 (28.6)
Unilateral NS → bilateral NS	4 (57.1)
	1 (14.3)
3D-AR = three-dimensional augmented reality; NS = nerve sparing.	

L'uso della tecnologia AR-3D ha indotto il chirurgo a modificare il piano chirurgico NS in 18 (34,6%) lati con un adeguatezza generale 94,4% (Tabella 16). Nel 50% dei casi, la chirurgia è stato modificata verso un approccio più radicale (adeguatezza del 77,8%); nell'altra metà dei casi, il piano chirurgico è stato modificato in un approccio meno radicale (adeguatezza dell'88,9%).

Diagnostic performance of 3D model	
True positive	166
True negative	595
False positive	0
False negative	71
Sensitivity	70%
Specificity	100%
Negative predictive value	89%
Positive predictive value	100%
Accuracy	92%

Conclusioni della fase 2

L'uso della chirurgia guidata AR-3D può essere uno strumento utile per migliorare l'identificazione in tempo reale della Index lesion e potrebbe essere utile per modulare l'approccio NS in corso di RARP, visto che le decisioni assunte dopo aver visualizzato il modello hanno mostrato un appropriatezza del 94%.

Fase 3 Sviluppo della realtà aumentata in vivo, durante l'intervento chirurgico

Durante l'intervento chirurgico l'operatore selezionerà tre punti di riferimento precedentemente identificati alla MRI. Queste informazioni verranno inviate attraverso la connessione TilePro ad un computer esterno ed utilizzate per sovrapporre, attraverso un sistema di coordinate, le immagini MRI con ricostruzione 3D e quelle della telecamera del robot Da Vinci, generando così una “*immagine di realtà aumentata*”. In questa fase i pazienti verranno sottoposti ad un intervento chirurgico di RARP-AR in cui la realtà aumentata guiderà passo passo il chirurgo nell'identificare le strutture anatomiche e nel modulare la NS. I pazienti saranno quindi suddivisi in due gruppi: Gruppo 1 (AR-RARP) e Gruppo 2 (Standard RARP). Saranno inoltre confrontate le variabili demografiche, cliniche, intraoperatorie e gli outcomes post operatori, per valutare l'efficacia e l'impatto della AR-RARP nel recupero funzionale post chirurgico e per valutarne la sicurezza oncologica.

Materiali e metodi della fase 3

Popolazione

Il presente studio è uno studio prospettico, interventistico non farmacologico e monocentrico. Abbiamo arruolato prospetticamente 26 pazienti consecutivi con diagnosi di PCa effettuata sulla base di una biopsia fusion mirata su una o più index lesion rilevate alla risonanza magnetica (mpMRI).

I partecipanti hanno firmato un consenso informato scritto documento. Lo studio è stato condotto dopo essere stato approvato dal Comitato Etico Istituzionale (approvazione IRB 4325/2017). I criteri di esclusione erano controindicazioni per RARP e mpMRI non disponibile o negativa. Prima dell'intervento, le immagini di risonanza sono state ricostruite, come precedentemente descritto, in modo da ottenere un modello 3D della ghiandola prostatica. Infine, il chirurgo ha eseguito RARP con l'aiuto del modello 3D proiettato in AR all'interno della console robotica (RARP guidato da AR-3D).

Gruppo di studio

Complessivamente, 20 pazienti affetti da PCa con una Index lesion rilevata alla mpMRI preoperatoria sono stati sottoposti a RARP tra il Luglio 2018 ed il Settembre 2019. Prima dell'intervento i pazienti nel gruppo studio hanno visto le proprie immagini di risonanza venire ricostruite con un software dedicato in modo da ottenere un Modello 3d pronto per essere sovrainposto durante l'intervento di RARP

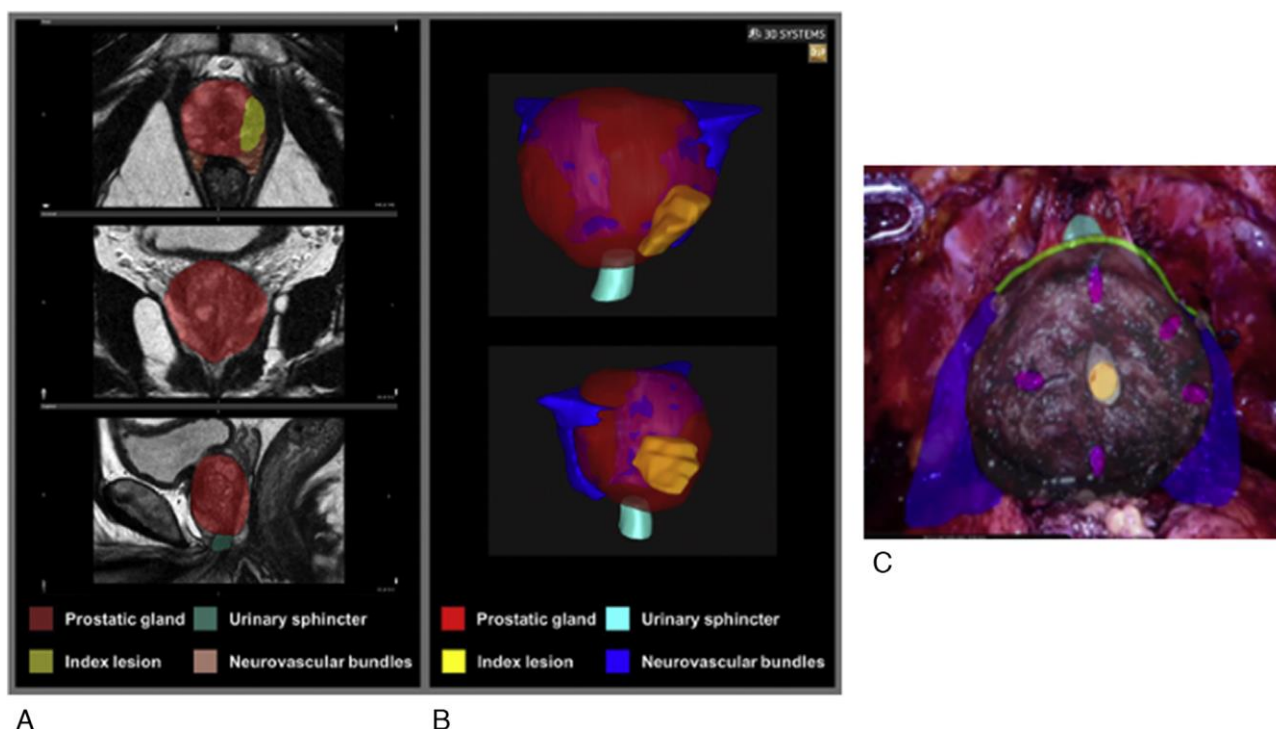
Gruppo di controllo

Complessivamente, 167 pazienti affetti da PCa con una lesione indice alla mpMRI preoperatoria e con dati clinici, intraoperatori e patologici completi sono stati sottoposti a standard NS RARP guidato tra gennaio 2019 e Luglio 2019. Per ridurre le differenze intrinseche tra i pazienti sottoposti RARP guidato mpMRI e quelli riferiti a RARP guidato AR-3D abbiamo eseguito un propensity score match 1:1. La popolazione così ottenuta (n = 40) includeva 20 pazienti nel gruppo di studio e 20 nel gruppo controllo.

Modello 3d e Realtà aumentata

Tutti i modelli virtuali 3D erano basati su mpMRI preoperatoria, come in precedenza descritto. Gli Strumenti semiautomatici (interpolazione multistrato e segmentazione della soglia) del software D2P (3D Systems Inc., Rock Hill, SC, USA) sono stati adottati per segmentare la ghiandola prostatica sana, la lesione indice, sfintere urinario e NVB (Fig7). La realtà aumentata è stata ottenuta come precedentemente spiegato (Fig 5)

Fig 7 Segmentazione delle strutture visionate alla mpMRI (6A), creazione del modello 3D (6B) e sua super-imposizione sul campo chirurgico in real time (6C).

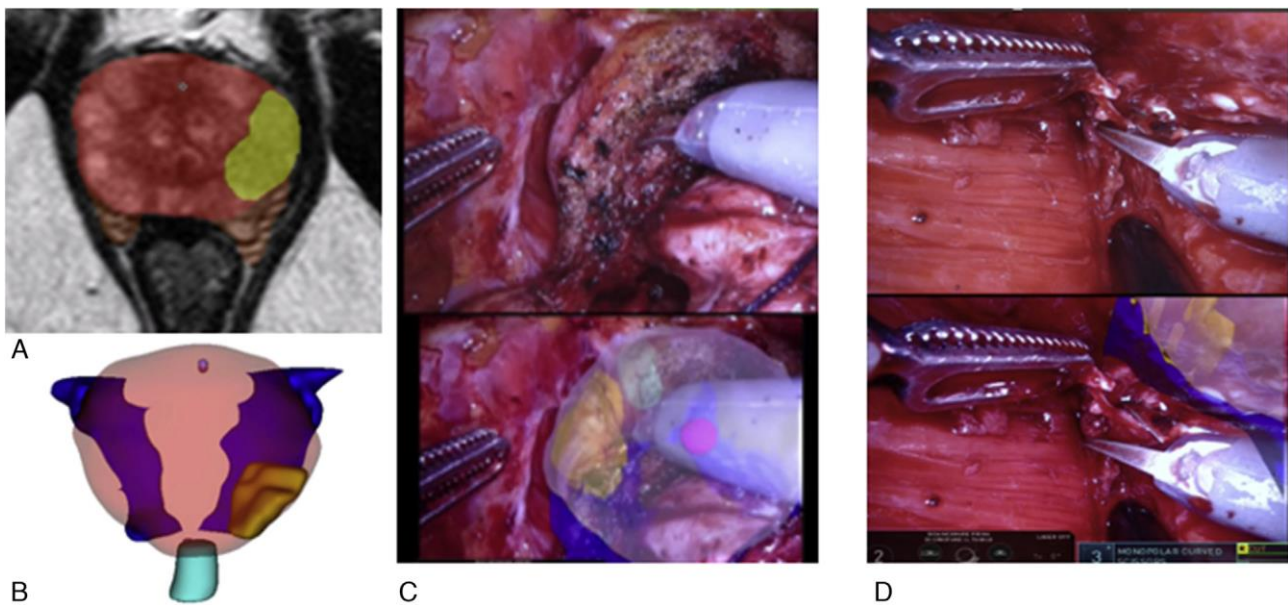


Il modello sovrapposto è stato utilizzato per identificare l'index lesion lesione durante RARP (Fig. 6C) e per guidare la dissezione chirurgica di passaggi cruciali (vale a dire, apice, collo della vescica e NS). Dopodichè, un campione di tessuto periprostatico è stata presa nell'area in cui si proiettava la Index Lesion, questo campione veniva poi inviata come "frozen section" (IFS) per esame istologico in estemporanea (Fig. 8). In base alla localizzazione della lesione veniva utilizzata una strategia

diversa: in particolare in caso di positività del IFS in corrispondenza del NVB, quest'ultimo veniva completamente asportato e inviato per un secondo esame istologico in estemporanea. In caso di positività in sede uretrale apicale o nel collo vescicale, veniva inviato un secondo prelievo per esame in estemporanea, sino a negativizzazione.

Nel gruppo controllo l'esecuzione della Nerve sparing e la dissezione apicale e basale venivano guidate dai dati clinici.

Fig 8 Esempio di dissezione chirurgica guidata AR-3D per la valutazione in tempo reale della lesione dell'indice durante RARP. Una lesione dell'indice apicale posterolaterale sinistro di 17 mm PI-RADS v.2 punteggio 5 (area gialla) viene rilevata mediante mpMRI (A). Il modello 3D viene impiegato con la ricostruzione della lesione indice (giallo), della ghiandola prostatica (rosa), uretra (azzurro) e fasci neurovascolari (blu). (C) AR-3D guidato RARP con analisi IFS mirata alla lesione dell'indice proiettata nel tessuto periprostatico. (D) Viene prelevato un primo campione del tessuto periprostatico posterolaterale per l'analisi IFS a livello della lesione indice guidata da AR. Il la prima sezione congelata è risultata negativa per le cellule tumorali; quindi, il chirurgo ha eseguito un risparmio nervoso di grado 2 sul lato sinistro, modulando il dissezione in tempo reale, evitando un piano di dissezione troppo vicino al livello della lesione indice.



Analisi statistiche

Sono stati utilizzati test del chi quadrato, test t di Student e test di Mann-Whitney per confrontare, rispettivamente, proporzioni, medie e mediane tra i gruppi di studio e di controllo. Il test McNemar-Bowker è stato utilizzato per valutare la concordanza tra la lesione indice rilevata da mpMRI e il modello 3D nel gruppo di studio o mpMRI, e la lesione indice identificata in patologia finale nel gruppo di controllo. Tutti i test statistici lo sono stati eseguiti utilizzando il pacchetto statistico R (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) con un livello di significatività bilaterale fissato a $p < 0,05$.

Risultati

Dopo aver eseguito il propensity score match 1:1, non ci sono state differenze significative tra i due gruppi per quanto riguarda le variabili demografiche e cliniche.

Tabella 17 Caratteristiche cliniche e demografiche nei pazienti in esame dopo aver eseguito il propensity score match analysis

	Overall (n = 40)	AR-3D guided IFS RARP (n = 20)	mpMRI guided RARP (n = 20)	p value
Age				
Median	62	62	62	0.8
IQR	55–70	56–71	54–69	
PSA (ng/ml)				
Median	9	6.6	10	0.3
IQR	7–9	5–8	8.3–11	
ASA score, n (%)				
1–2	35 (87.5)	18 (90)	17 (85)	0.3
3	5 (12.5)	2 (10)	3 (15)	
IIEF-5				
Median	23	23	22	0.07
IQR	21–24	22–24	21–24	
mpMRI results, n (%)				
Organ confined	32 (80)	17 (85)	15 (75)	0.2
ECE	7 (17.5)	3 (15)	4 (20)	
SVI	1 (2.5)	0 (0)	1 (5)	
Prostate volume at mpMRI (ml)				
Median	50	50	48	0.08
IQR	30–60	35–60	30–58	
PI-RADS-v.2 score, n (%)				
3	14 (35)	7 (35)	7 (35)	0.3
4	16 (40)	7 (35)	9 (45)	
5	10 (25)	6 (30)	4 (20)	
mpMRI index lesion's size (mm), mean ± SD	15.3 ± 6.2	16.4 ± 7.1	14 ± 5.8	0.5
Site of the index lesion at mpMRI, n (%)				
Apex–anterior	15 (37.5)	8 (40)	7 (35)	0.5
Posterolateral	15 (37.5)	7 (35)	8 (40)	
Base–bladder neck	10 (25)	5 (25)	5 (25)	
Clinical ISUP grade, n (%)				
1	4 (10)	2 (10)	2 (10)	0.3
2	13 (32.5)	9 (45)	4 (20)	
3	11 (27.5)	5 (25)	6 (30)	
4	10 (25)	4 (20)	6 (30)	
5	2 (5)	0 (0)	2 (10)	
Bioptic cores taken				
Median	12	12	12	0.7
IQR	12–14	12–14	12–14	
Positive bioptic cores				
Median	4	4	6	0.5
IQR	3–7	1–6	3–8	

AR-3D = augmented reality three dimensional; ASA = American Society of Anesthesiologists; ECE = extracapsular extension; IFS = intraoperative frozen section; IIEF-5 = International Index of Erectile Function-5; IQR = interquartile range; ISUP = International Society of Urological Pathology; mpMRI = multiparametric magnetic resonance imaging-guided; PI-RADS = Prostate Imaging Reporting and Data System; PSA = prostate-specific antigen; RARP = robot-assisted radical prostatectomy; SD = standard deviation; SVI = seminal vesicle invasion.
Patients are stratified according to the surgical approach (namely, AR-3D guided IFS RARP and mpMRI guided RARP).

La risonanza magnetica preoperatoria ha riportato una lesione dell'indice confinata all'organo, sospetta estensione extracapsulare e infiltrazione della vescicola seminale in 17 (80%), tre (20%) e zero (0%) pazienti nel gruppo AR-3D e in 15 (75%), quattro (20%) e uno (5%) pazienti nel gruppo controllo rispettivamente. Il tempo medio della console e la perdita di sangue era comparabile tra il gruppo AR-3D (216 min e 200,2 ml, rispettivamente) e il gruppo di controllo (rispettivamente 208 min e 182,5 ml; tutti p 0,06; Tab 17).

Tab 18. Risultati intra e peri operatori

	Overall (n=40)	AR-3D guided IFS RARP (n=20)	mpMRI guided RARP (n=20)	p value
Overall surgical time, mean ± SD	212.5 ± 54.4	216.2 ± 57.9	208.8 ± 50.8	0.5
Nerve-sparing approach, n (%)				
Not performed	8 (20)	2 (10)	6 (30)	0.5
Unilateral	11 (27.5)	5 (25)	6 (30)	
Bilateral	21 (52.5)	13 (65)	8 (40)	
Side-based nerve-sparing grade, n (%)				
1	28 (35)	17 (42.5)	11 (27.5)	0.3
2	20 (25)	9 (22.5)	11 (27.5)	
3-4	32 (40)	14 (35)	18 (45)	
Estimated blood loss (ml), mean ± SD	191.4 ± 52.9	200.2 ± 56.3	182.5 ± 49.4	0.06
Pathological stage, n (%)				
pT2	17 (42.5)	10 (50)	7 (35)	0.4
pT3a	20 (50)	8 (40)	12 (60)	
pT3b	3 (7.5)	2 (10)	1 (5)	
Pathological ISUP grade, n (%)				
1	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0.5
2	46 (45.1)	10 (50)	7 (35)	
3	32 (31.4)	5 (25)	7 (35)	
4	14 (13.7)	3 (15)	5 (25)	
5	8 (7.8)	2 (10)	1 (5)	
Postoperative complications, n (%)				
No	37 (92.5)	18 (90)	19 (95)	0.07
Yes	3 (7.5)	2 (10)	1 (5)	
Postoperative complication type, n (%)				
Lymphocele	2 (5)	1 (5)	1 (5)	0.8
Bleeding requiring blood transfusion	1 (2.5)	1 (5)	0 (0)	
Clavien grade complications, n (%)				
1-2	2 (5)	1 (5)	1 (5)	0.8
≥3	1 (2.5)	1 (5)	0 (0)	
Hospital stay (d)				
Median	3	3	3	0.4
IQR	3-4	3-4	3-3	
Catheterization time (d)				
Median	9	8	10	0.06
IQR	7-10	7-10	8-13	
Continence recovery, n (%)				
At catheter removal	21 (52.5)	11 (55)	10 (50)	0.2
1 mo	31 (77.5)	15 (75)	16 (80)	
3 mo	35 (87.5)	17 (85)	18 (90)	
6 mo	36 (90)	18 (90)	18 (90)	
12 mo	38 (95)	19 (95)	19 (95)	
Erectile function recovery ^a , n (%)				
1 mo	7 (21.8)	4 (22.2)	3 (21.4)	0.06
3 mo	14 (43.8)	9 (50)	5 (35.7)	
6 mo	20 (62.5)	12 (66.6)	8 (57.1)	
12 mo	22 (68.8)	13 (72.2)	9 (64.2)	

AR-3D = augmented reality three dimensional; IFS = intraoperative frozen section; IQR = interquartile range; ISUP = International Society of Urological Pathology; mpMRI = multiparametric magnetic resonance imaging; RARP = robot-assisted radical prostatectomy; SD = standard deviation.
Patients are stratified according to the surgical approach (namely, AR-3D guided IFS RARP and mpMRI guided RARP).
^a Considering patients referred to the nerve-sparing approach.

I pazienti nel gruppo di studio hanno ricevuto una percentuale simile di NS rispetto a quelli in il gruppo di controllo (tutti p 0.3). In quattro pazienti, l'AR-3D l'analisi IFS guidata (primo campione) ha rivelato la presenza di cellule PCa residue nel tessuto periprostatico a contatto con la lesione indice (due apicali e due posterolaterali). Tutti questi pazienti sono stati sottoposti a una seconda resezione di tessuto periprostatico, tutti negativi per la presenza di PCa, contribuendo alla conversione in margini chirurgici negativi in tre pazienti a patologia finale: solo un paziente su quattro ha rivelato PSM al di fuori della lesione indice. In 16 pazienti, l'analisi IFS guidata AR-3D (primo campione) era negativo per PCa ed è risultato negativo anche all'analisi definitiva solo in 14 pazienti. Nel complesso, i tassi di PSM erano comparabili nel gruppo studio e nel gruppo controllo (15% vs 20%,

p = 0,2; Tabella 18). Allo stesso modo, non sono state riscontrate differenze tra i due gruppi per quanto riguarda i tassi di PSM dopo la stratificazione per stadio patologico e per sito dei PSM. Tuttavia, i PSM a livello della lesione indice erano significativamente più bassi nei pazienti del gruppo AR-3D (5%) rispetto al gruppo controllo (20%, p = 0,02; Tabella 19).

Tabella 19 Caratteristiche dei margini chirurgici positivi nei due gruppi

	Overall (n = 40)	AR-3D IFS guided RARP (n = 20)	mpMRI guided RARP (n = 20)	p value
Overall PSM rate, n (%)	7 (17.5)	3 (15)	4 (20)	0.2
Overall PSM rates according to pT, n (%)				
pT2	1 (5.9)	0 (0)	1 (14.3)	0.08
pT3a	5 (25)	2 (25)	3 (25)	0.8
pT3b	1 (33.3)	1 (50)	0 (0)	0.7
PSM site, n (%)				
Apical anterior	3 (42.9)	1 (33.3)	1 (25)	
Posterolateral	3 (42.9)	2 (66.7)	2 (50)	0.1
Bladder neck	1 (14.2)	0 (0)	1 (25)	
PSM at index lesion, n (%)	5 (12.5)	1 (5)	4 (20)	0.02
PSM length (mm) ^a				
Median	9	5	9	0.1
IQR	3-17	2-15	7-17	
Gleason score on margin, n (%) ^a				
3	3 (42.9)	1 (33.3)	2 (50)	0.8
4	4 (57.1)	2 (66.7)	2 (50)	

AR-3D = augmented reality three dimensional; IFS = intraoperative frozen section; IQR = interquartile range; mpMRI = multiparametric magnetic resonance imaging; PSM = positive surgical margin; RARP = robot-assisted radical prostatectomy.
Patients are stratified according to the surgical approach (namely, AR-3D guided IFS RARP and mpMRI guided RARP).
^a Within patients with PSMs.

Discussione

Questo protocollo di studio, ideato nel 2018, si prefiggeva l'obiettivo di sviluppare un sistema di realtà aumentata in cui le immagini ricostruite, a partire dalla risonanza magnetica, potessero essere super-imposte al campo chirurgico durante gli interventi di prostatectomia radicale robotica. Per far questo, lo studio doveva necessariamente passare da una fase pre-clinica in cui venissero sviluppati dei software ed acquisiti i sistemi hardware necessari e che l'expertise di bioingegneri, radiologi e urologi fosse adeguato allo scopo. Il progetto si poneva l'obiettivo di iniziare la fase clinica nel 2019-2020, chiudendo l'arruolamento nel Novembre 2020. Considerando che l'obiettivo del trial clinico della Fase in vivo era l'ottenimento di un tasso di margini chirurgici positivi inferiore di almeno il 10% nel Gruppo di Studio, rispetto al Gruppo di Controllo (valore che si attesta attualmente al 22%), la riduzione del tasso di margini chirurgici positivi nel Gruppo di studio dovrebbe essere inferiore al 12% (Delta: 10%). Utilizzando variabili predefinite (dimensione dell'effetto anticipato -f2- : 0.20, livello di potenza statistica desiderata: 0.90, numero di predittori: 5, livello di probabilità: 0.05), la numerosità minima richiesta nel campione di pazienti del gruppo di Studio e del gruppo di Controllo dovrebbe essere di 69 elementi. Pertanto, la popolazione dello studio sarebbe dovuta essere composta da almeno 138 pazienti.

Purtroppo da Marzo 2020, nel bel mezzo dell'arruolamento dell'ultima fase, il COVID ha letteralmente bloccato l'attività chirurgica e questo ha causato un brusco arresto della fase di ricerca,

dato che non era più possibile, per mesi, operare i pazienti affetti da neoplasia prostatica ed in particolar modo con il sistema robotico. La nostra attività è stata spostata in una casa di cura non dotata di questa tecnologia e questo ha ridotto la numerosità del campione.

La pandemia non è stata l'unica motivazione per cui non si è sviluppato oltre il sistema di AR. In particolar modo, già durante la FASE 2 in vivo abbiamo riscontrato dei limiti sostanziali della tecnologia che stavamo sviluppando. Il primo grande limite è che il modello 3D non è deformabile, non è distensibile, mentre in corso dell'intervento chirurgico la ghiandola viene trazionata, deformata ed il conseguente mismatch riducevano la precisione e l'accuratezza cui si sarebbe auspicato. Il secondo grande limite è stato che il "phantom" del modello 3D viene direzionato manualmente da un ingegnere attraverso un mouse molto sensibile e preciso. Tuttavia questi movimenti non sono mai sincroni con quelli della telecamera, che può allontanarsi o avvicinarsi al campo operatorio cambiando quindi le dimensioni delle immagini nello schermo, senza che possa avvenire un appaiamento automatico del modello 3D.

Tutti questi limiti ci hanno portato a ricercare soluzioni alternative, in particolare modo una che potesse appaiare simultaneamente l'immagine del campo chirurgico ed in particolare modo della ghiandola prostatica, con quella del modello 3D.

La nostra ricerca è andata verso lo sviluppo di un sistema di Intelligenza artificiale in modo da sviluppare un altro software in grado di riconoscere autonomamente la ghiandola prostatica ed automaticamente appaiare il phantom del modello 3D in modo che qualsiasi movimento venga eseguito dalla telecamera, corrisponda ad un movimento consensuale del modello 3D.

Nell'era della medicina di precisione, l'evoluzione della chirurgia guidata dall'imaging in tempo reale è una necessità crescente perché consente di migliorare la dissezione chirurgica per un intervento chirurgico personalizzato per ogni singolo paziente affetto da PCa. L'evoluzione della tecnica chirurgica è volta principalmente a ridurre i PSM e a preservare sia i NVB periprostatici che il tessuto periapicale in modo da garantire outcomes perioperatori migliori, sia in termini di continenza, che di potenza sessuale, senza tralasciare la radicalità oncologica.

Nonostante l'uso di mpMRI, che rappresenta una routine della pratica clinica nel guidare la chirurgia NS, quest'ultima non è abbastanza precisa per valutare l'anatomia chirurgica durante RARP perché le immagini di risonanza vengono visualizzate ex vivo e sono rappresentate in 2D, pertanto alcuni dettagli spaziali possono essere alterati o non ben compresi dal chirurgo. Pertanto, la valutazione "in vivo" della ghiandola prostatica e il tessuto periprostatico ha acquisito particolare interesse per la PCa surgery. I modelli 3D ad alta fedeltà rappresentano uno dei più attraenti metodi per una migliore comprensione della anatomia chirurgica e per guidare la pianificazione chirurgica in diversi campi [69-71]. Porpiglia e collaboratori [72-73] hanno riportato la loro esperienza preliminare con l'uso di

AR. La chirurgia guidata AR-3D si propone di facilitare la navigazione e la dissezione intraoperatoria “in tempo reale” soprattutto nei passaggi cruciali per gli outcomes post operatori del paziente. L'approccio proposto nel nostro lavoro rappresenta una nuova strategia per l'applicazione della tecnologia AR-3D per guidare la chirurgia durante RARP. Il modo attuale di usare AR-3D è focalizzata per modulare l'approccio NS in base all'Index lesion, resecando più tessuto vicino alla lesione e preservare più tessuto al di fuori della lesione [73]. La possibilità di identificare in tempo reale la posizione della neoplasia, potrebbe essere utilizzata per indirizzare l'analisi IFS del tessuto periprostatico nell'area vicina alla lesione indice, sfruttando la realtà aumentata per identificare il tessuto periprostatico più vicino alla neoplasia piuttosto che per guidare direttamente la dissezione. In questo modo la chirurgia AR-3D consente un'analisi selettiva del tessuto periprostatico indipendentemente dalla posizione della Index lesion. Poiché le Index lesion di volume maggiore sono responsabile di quasi tutti i PSM, il nostro modello di chirurgia AR-3D ha contribuito a ridurre significativamente i PSM livello della Index lesion rispetto al gruppo controllo (5% vs 20%).

Conclusioni della fase 3

La tecnica proposta di AR-3D RARP consente l'identificazione della lesione dell'indice in tempo reale e guidando l'analisi IFS riduce i PSM a livello della lesione indice indipendentemente dalla posizione all'interno della prostata. L'AR-3D approccio guidato è una metodica sicura e può rappresentare una valida alternativa alle altre metodiche proposte (NEUROSAFE) per ridurre il tasso di margini chirurgici in corso di RARP e migliorare gli outcomes funzionali post chirurgici. Tuttavia questa tecnologia non è facilmente riproducibile e presenta il limite della sovrapposizione manuale e della non deformabilità del modello che possono aumentare i tempi operatori e rendere meno precisa la sovrapposizione del modello sul campo operatorio.

Le prospettive future, visti i promettenti risultati in termini di riduzione del PSM, possono essere rappresentate dall'intelligenza artificiale, in cui un software è in grado di generale la sovrapposizione tra il phantom del modello 3d ed il piano chirurgico.

Bibliografia

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, Bray F. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer*. 2019 Apr 15;144(8):1941-1953. doi: 10.1002/ijc.31937. Epub 2018 Dec 6. PMID: 30350310.
2. Sun F, Oyesanmi O, Fontanarosa J, Reston J, Guzzo T, Schoelles K. Therapies for Clinically Localized Prostate Cancer: Update of a 2008 Systematic Review. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2014 Dec
3. Ward, J.F., et al. Radical prostatectomy for clinically advanced (cT3) prostate cancer since the advent of prostate-specific antigen testing: 15-year outcome. *BJU Int*, 2005. 95: 751.
4. Jang WS, Kim MS, Jeong WS et al. Does robot-assisted radical prostatectomy benefit patients with prostate cancer and bone oligometastases? *BJU Int* 2018; 121: 225–231
5. Andre´ N. Vis, Fritz H. Schroder, Theodorus H. van der Kwast The Actual Value of the Surgical Margin Status as a Predictor of Disease Progression in Men with Early Prostate Cancer *European urology* 50 (2006) 258–265
6. Ficarra V, Novara G, Artibani W, Cestari A, Galfano A, Graefen M et al. Retropubic, Laparoscopic, and Robot-Assisted Radical Prostatectomy: A Systematic Review and Cumulative Analysis of Comparative Study *Eur Urol*. 2009 May;55(5):1037-63
7. Novara G, Ficarra V, Mocellin S, Ahlering TE, Carroll PR, Graefen M et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting oncologic outcome after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol*. 2012 Sep;62(3):382-404.
8. Mortezaei, A., T. Hermanns, H.H. Seifert, et al. Intrafascial Dissection Significantly Increases Positive Surgical Margin and Biochemical Recurrence Rates after Robotic-Assisted Radical Prostatectomy. *Urol Int* 2012. 89: 17-24.
9. Guru KA, Perlmutter AE, Sheldon MJ et al. Apical margins after robot-assisted radical prostatectomy: does technique matter? *J Endourol* 2009; 23: 123–7
10. Haglund E, Carlsson S, Stranne J, Wallerstedt A, Wilderäng U, Thorsteinsdottir T Urinary Incontinence and Erectile Dysfunction After Robotic Versus Open Radical Prostatectomy: A Prospective, Controlled, Non randomised Trial *Eur Urol*. 2015 Aug;68(2):216-25.
11. Chen, R.C., et al. Association Between Choice of Radical Prostatectomy, External Beam Radiotherapy, Brachytherapy, or Active Surveillance and Patient-Reported Quality of Life Among Men With Localized Prostate Cancer. *JAMA*, 2017. 317: 1141
12. Tewari A, Sooriakumaran P, Bloch DA, Seshadri-Kreaden U, Hebert AE, Wiklund P. Positive surgical margin and perioperative complication rates of primary surgical treatments for prostate

cancer: a systematic review and meta-analysis comparing retropubic, laparoscopic, and robotic prostatectomy *Eur Urol*. 2012 Jul;62(1):1-15

13. Sangjun Yoo, Jeong Kon Kim, In Gab Jeong. Multiparametric magnetic resonance imaging for prostate cancer: A review and update for urologists *Korean J Urol* 2015; 56:487-497

14. 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*. 2016 Aug 25. Pii: S03022838(16)30470-5. Doi: 10.1016/j.eururo.2016.08.003. [Epub ahead of print] PMID: 27568654

15. Martin G. Sanda; Ronald C. Chen; Tony Crispino et al. CLINICALLY LOCALIZED PROSTATE CANCER: AUA/ASTRO/SUO GUIDELINE Approved by the AUA Board of Directors April 2017 Available at: <https://www.auanet.org>

16. Park BH, Jeon HG, Jeong BC, Seo SI, Lee HM, Choi HY, Jeon SS Influence of magnetic resonance imaging in the decision to preserve or resect neurovascular bundles at robotic assisted laparoscopic radical prostatectomy *J Urol*. 2014 Jul;192(1):82-87

17. Schiavina R, Bianchi L, Borghesi M, Dababneh H, Chessa F, Pultrone CV MRI Displays the Prostatic Cancer Anatomy and Improves the Bundles Management Before Robot-Assisted Radical Prostatectomy *J Endourol*. 2018 Apr;32(4):315-321

18. Porpiglia F, Fiori C, Checcucci E, Amparore D, Bertolo R. Hyperaccuracy Three-dimensional Reconstruction Is Able to Maximize the Efficacy of Selective Clamping During Robot-assisted Partial Nephrectomy for Complex Renal Masses. *Send to Eur Urol*. 2018 Jan 6. pii: S0302-2838(17)31095-3

19. Bell, K.J., et al. Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies. *Int J Cancer*, 2015. 137: 1749.

20. Amin Al Olama, A., et al. Multiple novel prostate cancer susceptibility signals identified by finemapping of known risk loci among Europeans. *Hum Mol Genet*, 2015. 24: 5589. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26025378>

21. Eeles, R.A., et al. Identification of 23 new prostate cancer susceptibility loci using the iCOGS custom genotyping array. *Nat Genet*, 2013. 45: 385. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23535732>

22. Schumacher, F.R., et al. Association analyses of more than 140,000 men identify 63 new prostate cancer susceptibility loci. *Nat Genet*, 2018. 50: 928.

23 Leitzmann, M.F., et al. Risk factors for the onset of prostatic cancer: age, location, and behavioral correlates. *Clin Epidemiol*, 2012. 4: 1.

24. James, N.D., et al. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. *N Engl J Med*, 2017. 377: 338.
25. Burns, J.A., et al. Inflammatory Bowel Disease and the Risk of Prostate Cancer. *Eur Urol*, 2019. 75: 846. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30528221>
26. Zhou, C.K., et al. Male Pattern Baldness in Relation to Prostate Cancer-Specific Mortality: A Prospective Analysis in the NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *Am J Epidemiol*, 2016. 183: 210.
- 27 Brierley, J.D., et al., TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 8th edn. 2017. <https://www.uicc.org/resources/tnm/publications-resources>
28. Cooperberg, M.R., et al. The University of California, San Francisco Cancer of the Prostate Risk Assessment score: a straightforward and reliable preoperative predictor of disease recurrence after radical prostatectomy. *J Urol*, 2005. 173: 1938
- 29 Epstein, J.I., et al. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol*, 2005. 29: 1228. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16096414>
- 30 Epstein, J.I., et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol*, 2016. 40: 244
- 31 van Leenders, G., et al. The 2019 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol*, 2020. 44: e87.
32. Gosselaar, C., et al. The role of the digital rectal examination in subsequent screening visits in the European randomized study of screening for prostate cancer (ERSPC), Rotterdam. *Eur Urol*, 2008. 54: 581. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18423977>
- 33 Stamey, T.A., et al. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med*, 1987. 317: 909.
34. Thompson, I.M., et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level \leq 4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med*, 2004. 350: 2239.
- 35 Bryant, R.J., et al. Predicting high-grade cancer at ten-core prostate biopsy using four kallikrein markers measured in blood in the ProtecT study. *J Natl Cancer Inst*, 2015. 107.
- 36 Loeb, S., et al. The Prostate Health Index: a new test for the detection of prostate cancer. *Ther Adv*

Urol, 2014. 6: 74.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24688603>

37 de la Calle, C., et al. Multicenter Evaluation of the Prostate Health Index to Detect Aggressive Prostate Cancer in Biopsy Naive Men. *J Urol*, 2015. 194: 65.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25636659>

38 Catalona, W.J., et al. A multicenter study of [-2]pro-prostate specific antigen combined with prostate

specific antigen and free prostate specific antigen for prostate cancer detection in the 2.0 to 10.0 ng/ml prostate specific antigen range. *J Urol*, 2011. 185: 1650

39. Schiavina R, Chessa F, Borghesi M, Gaudio C, Bianchi L, Corcioni B, Castellucci P, Ceci F, Ceravolo I, Barchetti G, Del Monte M, Campa R, Catalano C, Panebianco V, Nanni C, Fanti S, Minervini A, Porreca A, Brunocilla E. State-of-the-art imaging techniques in the management of preoperative staging and re-staging of prostate cancer. *Int J Urol*. 2019 Jan;26(1):18-30. doi: 10.1111/iju.13797. Epub 2018 Sep 20. PMID: 30238516.

40. micro-ultrasound "ExactVuTM" for the detection of clinically significant prostate cancer: A prospective single institutional study. A step forward in the diagnosis of prostate cancer. *Arch Ital Urol Androl*. 2021 Jun 28;93(2):132-138. doi: 10.4081/aiua.2021.2.132. PMID: 34286543.

41 Bruinsma, S.M., et al. Expert consensus document: Semantics in active surveillance for men with localized prostate cancer - results of a modified Delphi consensus procedure. *Nat Rev Urol*, 2017. 14: 312.

42 Adolfsson, J. Watchful waiting and active surveillance: the current position. *BJU Int*, 2008

43 Binder, J., et al. [Robot-assisted laparoscopy in urology. Radical prostatectomy and reconstructive retroperitoneal interventions]. *Urologe A*, 2002. 41: 144

44 Allan, C., et al. Laparoscopic versus Robotic-Assisted Radical Prostatectomy for the Treatment of Localised Prostate Cancer: A Systematic Review. *Urol Int*, 2016. 96: 373

45 Walsh, P.C., et al. Radical prostatectomy and cystoprostatectomy with preservation of potency. Results using a new nerve-sparing technique. *Br J Urol*, 1984. 56: 694.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6534493>

46. Walz, J., et al. A Critical Analysis of the Current Knowledge of Surgical Anatomy of the Prostate Related to Optimisation of Cancer Control and Preservation of Continence and Erection in Candidates for Radical Prostatectomy: An Update. *Eur Urol*, 2016. 70: 301

47 Michl, U., et al. Nerve-sparing Surgery Technique, Not the Preservation of the Neurovascular Bundles, Leads to Improved Long-term Continence Rates After Radical Prostatectomy. *Eur Urol*, 2016. 69: 584.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26277303>

48. Avulova, S., et al. The Effect of Nerve Sparing Status on Sexual and Urinary Function: 3-Year Results from the CEASAR Study. *J Urol*, 2018. 199: 1202
- 49 Mungovan, S.F., et al. Preoperative Membranous Urethral Length Measurement and Continence Recovery Following Radical Prostatectomy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol*, 2017. 71: 368
- 50 Klotz, L., et al. The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, openlabel, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer. *BJU Int*, 2008. 102: 1531
- 51 Cao L, Yang Z, Qi L, Chen M. Robot-assisted and laparoscopic vs open radical prostatectomy in clinically localized prostate cancer: perioperative, functional, and oncological outcomes: A Systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019 May;98(22):e15770. doi: 10.1097/MD.00000000000015770. PMID: 31145297; PMCID: PMC6709105
- 52 Moris L, Gandaglia G, Vilaseca A, Van den Broeck T, Briers E, De Santis M, Gillessen S, Grivas N, O'Hanlon S, Henry A, Lam TB, Lardas M, Mason M, Oprea-Lager D, Ploussard G, Rouviere O, Schoots IG, van der Poel H, Wiegel T, Willemsse PP, Yuan CY, Grummet JP, Tilki D, van den Bergh RCN, Cornford P, Mottet N. Evaluation of Oncological Outcomes and Data Quality in Studies Assessing Nerve-sparing Versus Non-Nerve-sparing Radical Prostatectomy in Nonmetastatic Prostate Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol Focus*. 2021 Jun 16:S2405-4569(21)00161-9. doi: 10.1016/j.euf.2021.05.009. Epub ahead of print. PMID: 34147405.
- 53 Kojima Y, Takahashi N, Haga N, Nomiya M, Yanagida T, Ishibashi K, Aikawa K, Lee DI. Urinary incontinence after robot-assisted radical prostatectomy: pathophysiology and intraoperative techniques to improve surgical outcome. *Int J Urol*. 2013 Nov;20(11):1052-63. doi: 10.1111/iju.12214. Epub 2013 Jul 10. PMID: 23841851
- 54 Mendoza P, Sharma S, Lee DI. Techniques to improve urinary incontinence following robot-assisted radical prostatectomy. In: Hemal AK, Menon M (eds). *Robotics in Genitourinary Surgery*. Springer-Verlag, London, 2011; 341–60.
- 55 Kojima Y, Takahashi N, Haga N, Nomiya M, Yanagida T, Ishibashi K, Aikawa K, Lee DI. Urinary incontinence after robot-assisted radical prostatectomy: pathophysiology and intraoperative techniques to improve surgical outcome. *Int J Urol*. 2013 Nov;20(11):1052-63. doi: 10.1111/iju.12214. Epub 2013 Jul 10. PMID: 23841851
- 56 Boczek J, Erturk E, Golijanin D, Madeb R, Patel H, Joseph JV. Impact of prostate size in robot-assisted radical prostatectomy. *J. Endourol*. 2007; 21: 184–8

- 57 Ahlering TE, Eichel L, Edwards R, Skarecky DW. Impact of obesity on clinical outcomes in robotic prostatectomy. *Urology* 2005; 65: 740–
- 58 Ilic D, Evans SM, Allan CA, Jung JH, Murphy D, Frydenberg M. Laparoscopic and robot-assisted vs open radical prostatectomy for the treatment of localized prostate cancer: a Cochrane systematic review. *BJU Int.* 2018 Jun;121(6):845-853. doi: 10.1111/bju.14062. Epub 2017 Nov 17. PMID: 29063728.
- 59 Coughlin GD, Yaxley JW, Chambers SK, Occhipinti S, Samaratunga H, Zajdlewicz L, Teloken P, Dungleison N, Williams S, Lavin MF, Gardiner RA. Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: 24-month outcomes from a randomised controlled study. *Lancet Oncol.* 2018 Aug;19(8):1051-1060. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30357-7. Epub 2018
- 60 Haglund E, Carlsson S, Stranne J, Wallerstedt A, Wilderäng U, Thorsteinsdottir T, Lagerkvist M, Damber JE, Bjartell A, Hugosson J, Wiklund P, Steineck G; LAPPRO steering committee. Urinary Incontinence and Erectile Dysfunction After Robotic Versus Open Radical Prostatectomy: A Prospective, Controlled, Nonrandomised Trial. *Eur Urol.* 2015 Aug;68(2):216-25. doi: 10.1016/j.eururo.2015.02.029. Epub 2015 Mar 12. PMID: 25770484.
- 61 Ficarra V, Novara G, Rosen RC, Artibani W, Carroll PR, Costello A, Menon M, Montorsi F, Patel VR, Stolzenburg JU, Van der Poel H, Wilson TG, Zattoni F, Mottrie A. Systematic review and meta-analysis of studies reporting urinary continence recovery after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2012 Sep;62(3):405-17. doi: 10.1016/j.eururo.2012.05.045. Epub 2012 Jun 1. PMID: 22749852.]
- 62 NIH Consensus Conference. Impotence. NIH Consensus Development Panel on Impotence. *JAMA* 1993; 270:83–90.
- 63 Ilic D, Evans SM, Allan CA, Jung JH, Murphy D, Frydenberg M. Laparoscopic and robot-assisted vs open radical prostatectomy for the treatment of localized prostate cancer: a Cochrane systematic review. *BJU Int.* 2018 Jun;121(6):845-853. doi: 10.1111/bju.14062. Epub 2017 Nov 17. PMID: 29063728.
64. Weinreb JC, Barentsz JO, Choyke PL, et al. PI-RADS Prostate Imaging - Reporting and Data System: 2015, version 2. *Eur Urol* 2016;69:16–40.
- 65 Mottrie A, De Naeyer G, Schatteman P, Frumenzio E, Rossanese M, Ficarra V. Robot-assisted radical prostatectomy: tips, tricks and pitfalls. *Minerva Urol Nefrol* 2012;64:89–96.
- 66 Porreca A, D'agostino D, Dandrea M, et al. Bidirectional barbed suture for posterior musculofascial reconstruction and knotless vesicourethral anastomosis during robot-assisted radical prostatectomy. *Minerva Urol Nefrol* 2018;70:319–25.

- 67 Porreca A, Salvaggio A, Dandrea M, et al. Robotic-assisted radical prostatectomy with the use of barbed sutures. *Surg Technol Int* 2017;30:39–43.
- 68 Tewari AK, Ali A, Metgud S, et al. Functional outcomes following robotic prostatectomy using athermal, traction free risk-stratified grades of nerve sparing. *World J Urol* 2013;31:471–80.
- 69 Sighinolfi MC, Eissa A, Spandri V, et al. Positive surgical margin during radical prostatectomy: overview of sampling methods for frozen sections and techniques for the secondary resection of the neurovascular bundles. *BJU Int* 2020;125:656–66.
- 70 Schlomm T, Tennstedt P, Huxhold C, et al. Neurovascular structure-adjacent frozen-section examination (NeuroSAFE) increases nerve-sparing frequency and reduces positive surgical margins in open and robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy: experience after 11,069 consecutive patients. *Eur Urol* 2012;62:333–40.
- 71 Testa C, Schiavina R, Lodi R, et al. Accuracy of MRI/MRSI-based transrectal ultrasound biopsy in peripheral and transition zones of the prostate gland in patients with prior negative biopsy. *NMR Biomed* 2010;23:1017–26.
- 72 Porpiglia F, Checcucci E, Amparore D, et al. Augmented-reality robot-assisted radical prostatectomy using hyper-accuracy three-dimensional reconstruction (HA3D) technology: a radiological and pathological study. *BJU Int* 2019;123:834–45.
- 73 Porpiglia F, Bertolo R, Amparore D, et al. Augmented reality during robot-assisted radical prostatectomy: expert robotic surgeons' on-the-spot insights after live surgery. *Minerva Urol Nefrol* 2018;70:226–9.