



ALMA MATER STUDIORUM
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

Dottorato di Ricerca in Scienze Cardio-Nefro-Toraciche

Ciclo 37

Settore Concorsuale: 06/E2 – CHIRURGIA PLASTICA –
RICOSTRUTTIVA, CHIRURGIA PEDIATRICA E UROLOGIA

Settore Scientifico Disciplinare: MED/24 - UROLOGIA

*High Intensity Focused Ultrasound (HIFU) per il trattamento
della neoplasia prostatica a rischio basso/intermedio-
favorevole: risultati oncologici e funzionali*

Presentata dal Dott.
Amelio Ercolino

Coordinatore Dottorato
Prof. Niccolò Daddi

Supervisore
Prof. Eugenio Brunocilla

Co-supervisore
Prof. Riccardo Schiavina

Esame finale anno 2025

INDICE

CAPITOLO 1: ANATOMIA E FISIOLOGIA DELLA PROSTATA

1.1	Forma, posizione e rapporti	3
1.2	Anatomia zonale della prostata	6
1.3	Vascolarizzazione	8
1.4	Innervazione	9
1.5	Funzione erettile	11
1.6	Fisiologia della minzione	12

CAPITOLO 2: CARCINOMA PROSTATICO

2.1	Epidemiologia.....	15
2.2	Eziologia, fattori di rischio, fattori protettivi e screening.....	16
2.3	Anatomia patologica.....	19
	2.3.1 <i>Classificazione istologica del carcinoma prostatico</i>	19
	2.3.2 <i>Grado istologico</i>	21
2.4	Diagnosi.....	23
	2.4.1 <i>Esplorazione rettale</i>	24
	2.4.2 <i>PSA e biomarcatori</i>	24
	2.4.3 <i>Ecografia transrettale</i>	28
	2.4.4 <i>Risonanza Magnetica Multiparametrica e biopsie targeted</i>	29
	2.4.5 <i>L'agobiopsia prostatica</i>	31
2.5	Stadiazione	34
	2.5.1 <i>Risonanza Magnetica</i>	35
	2.5.2 <i>Imaging convenzionale</i>	35
	2.5.3 <i>PET</i>	37
2.6	Classi di rischio.....	38
2.7	Strategie terapeutiche	40
	2.7.1 <i>Watchful waiting</i>	40
	2.7.2 <i>Sorveglianza attiva</i>	41
	2.7.3 <i>Terapia radiante</i>	42
	2.7.4 <i>Terapia chirurgica</i>	43
	2.7.5 <i>Terapia ormonale</i>	45

CAPITOLO 3: TECNICHE ABLATIVE PER IL TRATTAMENTO DEL CARCINOMA PROSTATICO

3.1	Crioterapia	48
3.2	Terapia fotodinamica (PDT).....	50
3.3	Elettroporazione irreversibile (IRE)	52
3.4	Termoterapia interstiziale con laser (LITT).....	54
3.5	Radiofrequenza (RFA)	56
3.6	Ultrasuoni focalizzati ad alta intensità (HIFU)	57

CAPITOLO 4: CONTRIBUTO SPERIMENTALE.....

4.1	Introduzione e Scopo	62
4.2	Materiali e metodi	62
	4.2.1 <i>Popolazione ed obiettivi dello studio</i>	62
	4.2.2 <i>Disegno dello studio</i>	64
	4.2.3 <i>Analisi Statistica</i>	69
4.3	Risultati	69
	4.3.1 <i>Caratteristiche preoperatorie della popolazione di studio</i>	69
	4.3.2 <i>Outcomes perioperatori e complicanze</i>	72
	4.3.3 <i>Outcomes oncologici e funzionali</i>	74
4.4	Discussione.....	78
4.5	Conclusioni.....	81

BIBLIOGRAFIA

CAPITOLO 1

ANATOMIA E FISILOGIA DELLA PROSTATA

1.1 Forma, posizione e rapporti

La prostata è un organo solido, impari e mediano situato in sede extra-peritoneale, avente la forma di una piramide rovesciata con la base rivolta verso l'alto, l'apice verso il basso e l'asse obliquo diretto in basso e in avanti.

In condizioni fisiologiche, è un organo di consistenza duro-elastica che si accresce durante la pubertà per raggiungere, a sviluppo completato, le dimensioni di 3 cm in altezza, 2,5 cm in spessore e alla base 4 cm in larghezza, con un peso di circa 15-20 g.

La ghiandola prostatica presenta due componenti, una di tipo ghiandolare (prevalente in sede postero-laterale) e l'altra di tipo fibro-muscolare (maggiormente rappresentata anteriormente). La prostata inoltre circonda l'uretra prostatica, nella quale rilascia il proprio secreto in corso di eiaculazione, mediante numerosi dotti escretori che si aprono sulla parete posteriore dell'uretra.

La prostata si localizza nella piccola pelvi, posteriormente alla sinfisi pubica ed anteriormente all'ampolla rettale, da cui è separata per interposizione della fascia di Denonvilliers. Essa inoltre contrae rapporti con la base vescicale in alto ed il diaframma urogenitale, in basso.

Superiormente, la faccia vescicale della prostata ha forma triangolare, è in rapporto con il collo della vescica e presenta il punto di penetrazione dell'uretra. Posteriormente essa è percorsa da un solco mediano che consente di individuare due lobi, uno destro ed uno sinistro. L'apice, da cui fuoriesce l'uretra, condivide posteriormente con l'ampolla rettale il muscolo retto-uretrale. Anteriormente la prostata è in comunicazione con lo spazio prevescicale del Retzius. Inferiormente infine, la ghiandola contrae rapporti con i muscoli pubo-coccigei, appartenenti al muscolo elevatore dell'ano.

La prostata è rivestita da una capsula di consistenza stromale fibromuscolare che, insieme con la guaina fibrosa prostatica derivante dalla fascia endopelvica, costituisce la fascia periprostatica. Quest'ultima si estende dalla superficie anteriore della prostata, a livello della quale può essere identificato un plesso venoso, alla regione postero-laterale, ove si localizzano il fascio vasculo-nervoso, il peduncolo prostatico con i vasi ed il plesso pelvico con i nervi erigenti veicolanti fibre autonome responsabili dell'erezione, per poi continuare nella fascia del Denonvilliers (situata postero-lateralmente alla ghiandola).

La superficie anteriore della fascia prostatica è situata posteriormente alla sinfisi pubica ed è separata da quest'ultima mediante uno spazio di circa 2 cm, contenente tessuto adiposo in cui si trovano i rami delle arterie pudende interne ed il plesso venoso pudendo. In alto, la fascia si fissa alle ossa pubiche tramite i legamenti pubo-prostatici, mentre all'apice essa è unita alla fascia superficiale dello sfintere striato dell'uretra, con il centro fibroso tendineo del perineo ed il muscolo trasverso profondo.

Le superfici infero-laterali contraggono rapporti con le componenti pubiche dell'elevatore dell'ano, con l'interposizione del plesso venoso vescicoprostatico.

La superficie posteriore della guaina prostatica, avascolare, prende il nome di fascia retto-vescicale di Denonvilliers e deriva dalla fusione in direzione caudo-craniale dei foglietti peritoneali della porzione più profonda del cavo retto-vescicale nel feto. Essa continua in alto sulla superficie posteriore delle vescicole seminali, dei dotti eiaculatori e deferenti, fino a giungere in corrispondenza del pavimento del cavo del Douglas e fissandosi inferiormente al centro tendineo fibroso del perineo, mentre lateralmente si unisce al legamento vescicale posteriore.

Al di sotto della fascia pelvica viscerale, e derivante da questa, è presente la capsula prostatica. Essa, a partire dalla superficie posteriore, in corrispondenza del margine inferiore del piano passante per il collicolo seminale, si approfonda con un setto mediano che separa il lobo laterale destro dal sinistro, seguendo la cresta uretrale. Inoltre, la capsula penetra nella ghiandola con vari setti di tipo fibro-muscolare e circondando porzioni di parenchima. In corrispondenza dei setti è altresì presente una componente muscolare liscia, il cui quantitativo incrementa ventralmente all'uretra.

Le vescicole seminali sono organi ghiandolari cavi androgeno-dipendenti, si localizzano superiormente alla prostata, tra la base vescicale ed il retto; esse si uniscono al dotto deferente omolaterale per formare il dotto eiaculatore ed hanno come funzione quella di arricchire l'eiaculato con il proprio secreto¹.

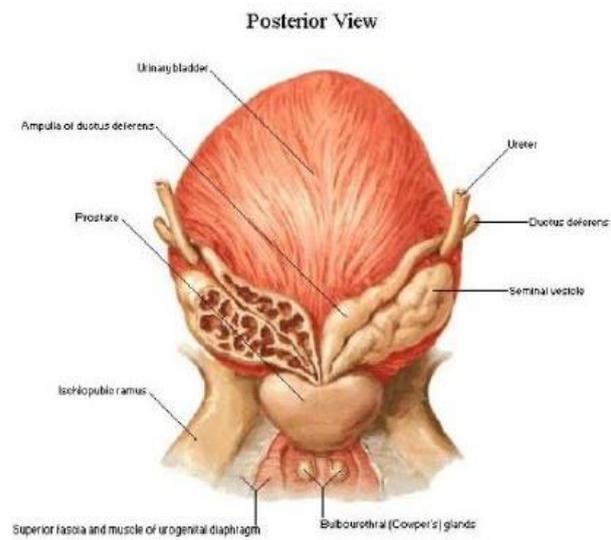


Figura 1: Prostata e vescicole seminali, visione posteriore.

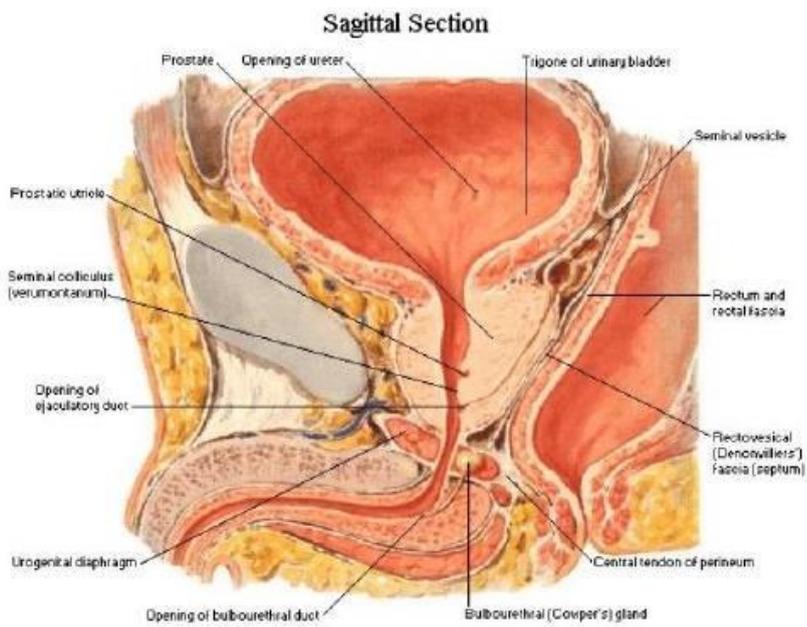


Figura 2: Anatomia macroscopica della prostata.

1.2 Anatomia zonale ed istologia della prostata

In precedenza, la prostata veniva considerata come costituita da cinque lobi (anteriore, medio, posteriore, laterale destro e laterale sinistro) sulla base degli studi anatomici di S. Lowsley. Attualmente, sulla base della descrizione di McNeal², è possibile identificare tre diverse zone in corrispondenza dei lobi destro e sinistro: una zona centrale, una zona di transizione e, infine, una zona periferica.

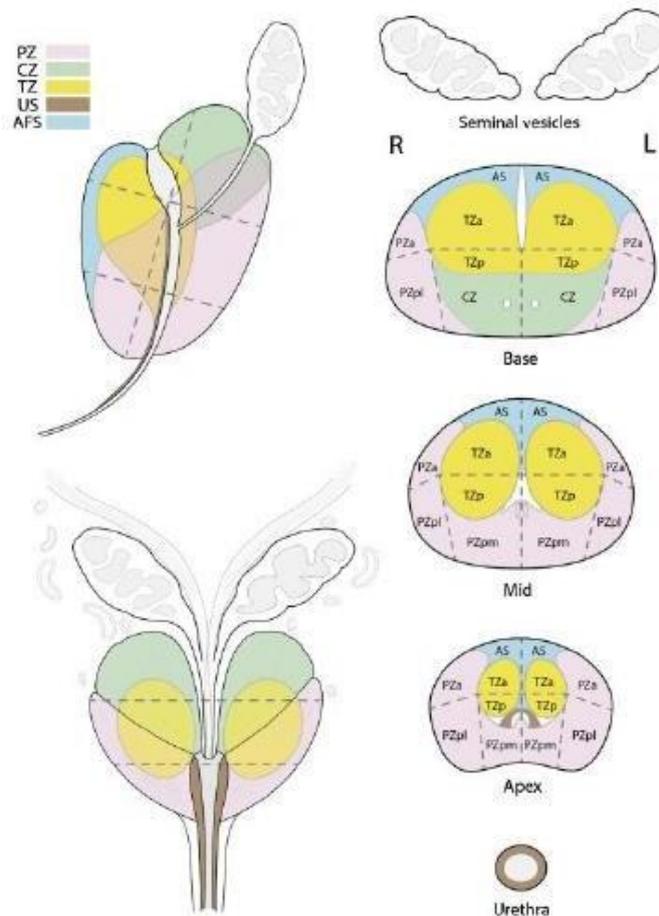


Figura 3: Suddivisione in zone della prostata.

La zona centrale (CZ) è prevalentemente rappresentata a livello basale e costituisce circa il 25% della ghiandola prostatica. Essa circonda i dotti eiaculatori che si estendono dalla base ghiandolare al collicolo seminale o *verumontanum*, in corrispondenza della parete uretrale posteriore. Questa regione è sede principalmente di ipertrofia prostatica, mentre è coinvolta nella patologia neoplastica solo nel 5-10% dei casi. La CZ è fusa lateralmente con la porzione

prossimale della zona periferica, con cui costituisce un'area di tessuto secretorio orientato secondo un piano coronale.

La zona di transizione (TZ) è costituita da due lobi di piccole dimensioni situati attorno all'uretra prossimale e rappresenta circa il 5% del volume prostatico totale. Si stima che questa regione sia sede di tumore nel 20% dei casi circa, mentre è generalmente sede di ipertrofia prostatica, che coinvolge il 20% dei pazienti di 40 anni di età, il 70% dei pazienti di 60 anni e il 90% degli uomini di età superiore agli 80 anni³.

La regione periferica (PZ), infine, costituisce circa il 70% della ghiandola prostatica e si suddivide, in direzione cranio-caudale, in base, zona intermedia ed apice. In ognuna di queste si riscontra la presenza di una porzione anteriore, di una postero-mediale e postero-laterale. Essendo la componente più posteriore, risulta palpabile all'esplorazione digito-rettale. Essa è inoltre sede di processi flogistici cronici, oltre che la sede più frequente di carcinoma prostatico. La regione anteriore della ghiandola, che si estende dal collo vescicale allo sfintere uretrale striato, è costituita da una componente stromale fibro-muscolare composta da fibre muscolari e tessuto connettivo e risulta totalmente priva di componente ghiandolare; raramente è coinvolta nella genesi di processi neoplastici.

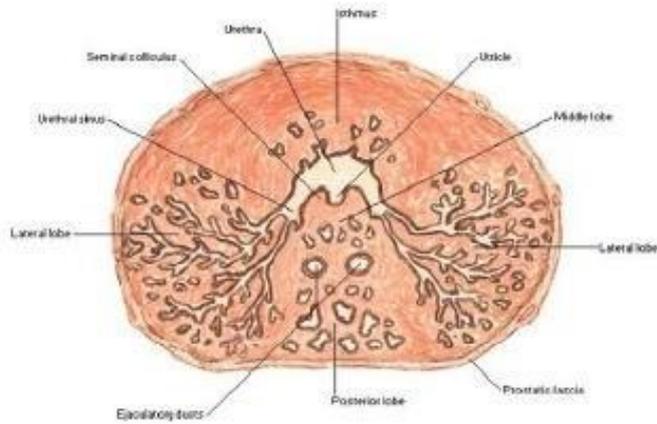
Dal punto di vista istologico, la componente ghiandolare prostatica è organizzata in 30-50 ghiandole otricolari o tubulo-alveolari ramificate rivestite da epitelio colonnare e raccolte in 15-30 dotti escretori che si aprono principalmente nell'uretra prostatica, a livello dei seni prostatici, lateralmente al *verumontanum*. Ogni ghiandola ha una forma irregolare e conica, con base laterale e apice verso l'uretra ed è separata dalle ghiandole contigue mediante setti fibro-muscolari derivanti dalla capsula.

L'epitelio che riveste le ghiandole presenta recettori per gli ormoni androgeni ed in corrispondenza dell'epitelio stesso, nonché a livello stromale, il testosterone viene trasformato, per azione della 5- α -reduttasi, in diidrotestosterone, la forma più attiva dell'ormone.

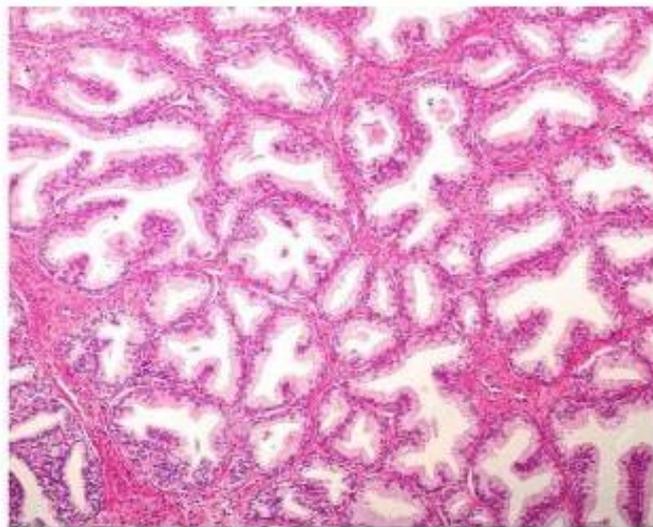
Gli androgeni controllano diversi processi prostatici, tra cui trofismo, proliferazione e sopravvivenza delle cellule delle diverse componenti della ghiandola.

La componente ghiandolare è inserita in uno stroma contenente tessuto fibroso, fibre elastiche e fibrocellule muscolari lisce; queste, in particolare, circondando adenomeri e dotti escretori determinano, mediante la contrazione, lo svuotamento dell'organo in corso di eiaculazione. Il secreto prostatico costituisce circa il 15-30% del liquido seminale, ha aspetto lattescente, pH 6,4 e contiene diversi enzimi, tra cui fosfatasi acida, amilasi, proteasi e altre sostanze, come acido

citrico, zinco ed immunoglobuline.



a



b

Figura 4: Sezione trasversale della prostata. Illustrazione (a) e taglio in ematossilina-eosina (b).

1.3 Vascolarizzazione

Vascolarizzazione arteriosa

Dal punto di vista della vascolarizzazione arteriosa, la prostata è perfusa da rami provenienti da tre arterie: arteria vescicale inferiore ed arteria rettale media, originanti solitamente dall'arteria iliaca interna, ed arteria pudenda interna. Tali arterie perforano la ghiandola seguendo una linea postero-laterale, tesa tra la giunzione vescico-prostatica e l'apice della prostata.

L'arteria vescicale inferiore dà origine a rami uretrali e rami capsulari. I primi penetrano in

corrispondenza della giunzione tra prostata e vescica, i secondi decorrono inferiormente e postero-lateralmente, in corrispondenza dei fasci neuro-vascolari, ed emettono una serie di vasi perforanti perpendicolari per la prostata. Esiste notevole variabilità anatomica, ma il vaso più costante è il perforante apicale, a livello di un piano passante per la giunzione tra prostata e uretra, punto di repere importante per il fascio neuro-vascolare in corso di prostatectomia radicale.

Vascolarizzazione venosa

Il drenaggio venoso della prostata è tributario di un plesso (plesso del Santorini) situato all'interno della fascia endopelvica, posteriormente rispetto alla sinfisi pubica e al legamento dell'arcata pubica, in corrispondenza delle superfici antero-laterali della prostata, anteriormente alla vescica ed alla ghiandola. La principale tributaria è la vena dorsale profonda del pene. Tale plesso venoso riceve inoltre sangue refluo dai vasi vescicali anteriori e prostatici (che si anastomizzano con il plesso vescicale e con la vena pudenda interna) e drena a livello di vene vescicali e vene iliache interne.

Drenaggio linfatico

I vasi linfatici nei pressi del condotto deferente drenano nei linfonodi iliaci esterni, a differenza di quelli limitrofi alle vescichette seminali, che si portano sia ai linfonodi iliaci esterni che interni. I vasi linfatici della prostata drenano in corrispondenza di linfonodi iliaci interni, sacrali ed otturatorii. Anteriormente, si riscontra la presenza di un vaso che, unendosi ai vasi che drenano l'uretra membranosa, si porta a livello dei linfonodi iliaci interni. Posteriormente, invece, un vaso accompagna i vasi vescicali fino ai linfonodi iliaci esterni⁴.

1.4 Innervazione

L'innervazione autonoma dei genitali esterni e degli organi pelvici deriva dal plesso pelvico o plesso ipogastrico inferiore, costituito da fibre parasimpatiche pregangliari viscerali efferenti aventi origine a partire dalle radici sacrali S2-S4 e da fibre ortosimpatiche derivanti dal centro toraco-lombare T11-L2^{5,6}. Tale plesso è situato in sede retroperitoneale, in posizione limitrofa al retto, a circa 5-11 centimetri dall'orifizio anale.

Il plesso pelvico dà origine a rami viscerali responsabili dell'innervazione di ureteri, vescica, uretra membranosa, corpi cavernosi, vescicole seminali, prostata e retto.

I nervi deputati all'innervazione della prostata decorrono fuori dalla capsula prostatica, a livello dei fasci vasculo-nervosi situati nella fascia pelvica laterale, tra la fascia prostatica e la fascia del muscolo elevatore dell'ano, per poi perforarla e penetrare nel parenchima.

I rami per l'uretra membranosa e per i corpi cavernosi, invece, decorrono tra prostata e retto, nella fascia pelvica laterale, in sede postero-laterale rispetto alla prostata.

Data la stretta vicinanza delle strutture vasculo-nervose con la prostata, è possibile che esse vengano lesionate accidentalmente in corso di prostatectomia radicale, compromettendo la funzione erettile; talvolta, invece, è necessario sacrificare tali strutture per garantire la radicalità oncologica, obiettivo principale dell'intervento chirurgico⁴.

Appartengono altresì al plesso pelvico una serie di rami contenenti assoni somatici e motori volti all'innervazione del muscolo elevatore dell'ano e della muscolatura striata dell'uretra. Il nervo pudendo (S2, S3, S4) innerva lo sfintere vescicale esterno ed è deputato anche all'innervazione dei muscoli bulbo-cavernosi, ischio-cavernosi e dello sfintere anale esterno. Esso è responsabile della regolazione volontaria di continenza fecale ed urinaria, della sensibilità perineale, scrotale e del canale anale.

Le fibre nervose autonome ortosimpatiche favoriscono la contrazione della muscolatura liscia capsulare e stromale, mentre le fibre parasimpatiche a livello prostatico terminano in corrispondenza degli acini e favoriscono l'attività secretoria ghiandolare.

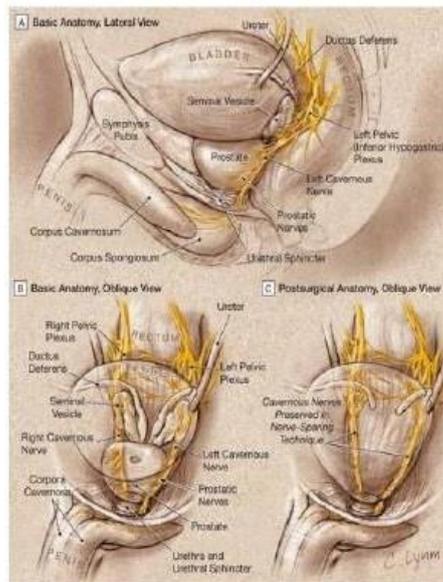


Figura 5: innervazione della prostata.

1.5 Funzionalità erettile

L'erezione è un evento neuro-vascolare e, affinché possa manifestarsi, è necessaria l'integrità di diverse strutture.

Il pene è costituito da tre elementi erettili: due corpi cavernosi ed un corpo spongioso, quest'ultimo attraversato dall'uretra spongiosa. Questi tre corpi sono composti da tessuto erettile, in cui si riconosce una fitta rete anastomotica di spazi vascolari cavernosi rivestiti da un endotelio, immersi in tessuto connettivo lasso di supporto.

Durante lo stato di flaccidità, il flusso ematico è minimo a causa della vasocostrizione delle arterie elicine. Affinché si verifichi un'erezione, è necessario che i nervi parasimpatici cavernosi che innervano la muscolatura liscia della parete arteriosa rilascino ossido nitrico (NO), che determina l'aumento dei livelli di cGMP, responsabile della riduzione dei livelli dello ione calcio in sede intracellulare. Tale meccanismo esita nel rilasciamento della componente muscolare delle arterie elicine, con conseguente vasodilatazione, riempimento degli spazi cavernosi e compressione delle vene peniene, riducendo il drenaggio venoso⁷.

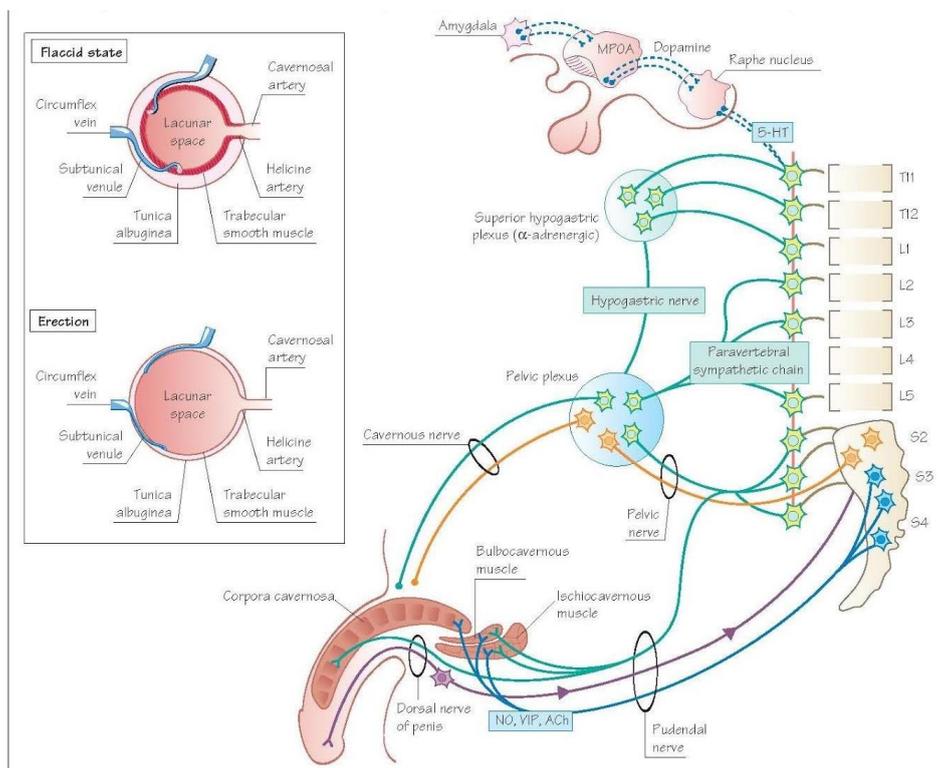


Figura 6: Fisiologia dell'erezione, schema.

1.6 Fisiologia della minzione

La minzione è regolata da diverse strutture nervose e, in particolare, da vie spinali riflesse e da un centro soprasinale.

L'innervazione di tipo ortosimpatico deriva da neuroni simpatici pregangliari di origine toracolumbare; le fibre postgangliari giungono in corrispondenza della parete della vescica inibendo la muscolatura liscia detrusoriale e stimolando la muscolatura del trigono e dello sfintere uretrale interno.

I neuroni colinergici parasimpatici pregangliari che regolano la funzione della vescica si localizzano a livello di S2-S4 ed i rispettivi assoni giungono, mediante i nervi pelvici, in corrispondenza dei gangli del plesso pelvico e della parete vescicale. Le fibre postgangliari da qui derivanti innervano il muscolo detrusore, il trigono e lo sfintere e determinano la contrazione del primo ed il rilasciamento dei restanti, favorendo di conseguenza la minzione.

Durante la fase di riempimento, il muscolo detrusore viene tonicamente inibito dal SNA ortosimpatico mediante l'azione della noradrenalina sui recettori β , mentre il trigono e lo sfintere uretrale interno risultano contratti per impedire lo svuotamento vescicale, grazie al legame del medesimo neurotrasmettitore sui recettori α . Lo svuotamento in questa fase viene impedito dalla contrazione dello sfintere uretrale esterno, muscolo striato sotto il controllo della volontà, innervato da fibre provenienti da motoneuroni situati nel nucleo di Onuf (corno ventrale del midollo spinale sacrale) i cui assoni decorrono nei nervi pudendi, somatici.

La distensione della parete in corso di riempimento induce l'attivazione (e il conseguente impulso nervoso) dei meccanocettori presenti a livello della stessa. Grazie a vie afferenti vescicali che proiettano al tronco encefalico, in corrispondenza del ponte, nel centro di Barrington o centro della minzione, e a fibre collaterali che inibiscono i neuroni ortosimpatici pregangliari, si ha l'attivazione, mediante la via reticolo-spinale, del SNA parasimpatico e l'inibizione del simpatico, favorendo la minzione. La contrazione dei muscoli della parete vescicale, inoltre, determina un ulteriore stimolo dei circuiti soprasinale, che contribuiscono ad un completo svuotamento.

Questi meccanismi riflessi, pertanto involontari, sono finemente interconnessi con i centri corticali, sotto il controllo della volontà, che contribuiscono a posticipare la minzione ad un momento socialmente idoneo, agendo sulla muscolatura striata⁷.

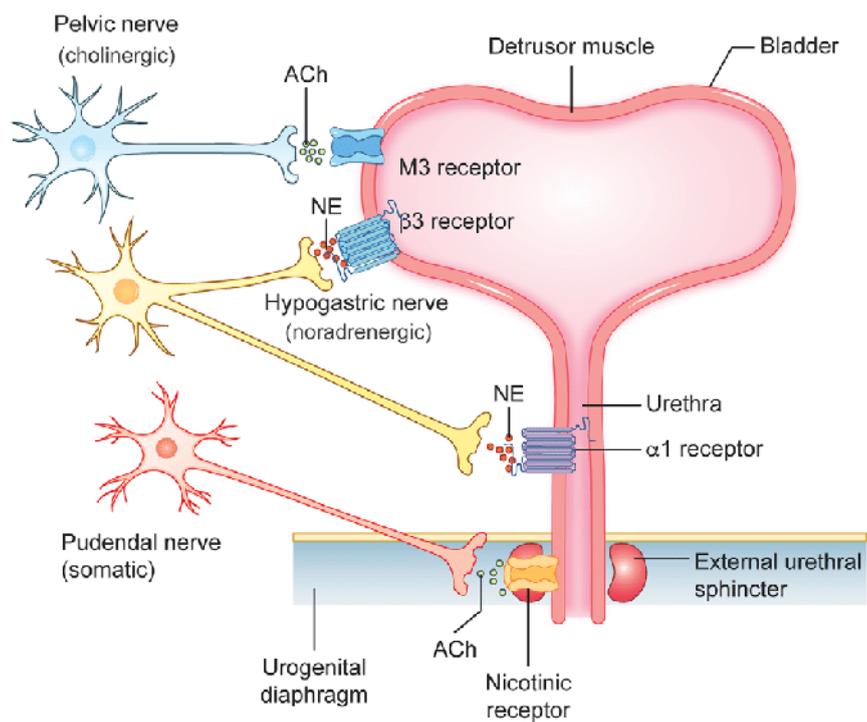


Figura 7: Fisiologia della minzione, schema.

CAPITOLO 2

CARCINOMA PROSTATICO

Introduzione

Il carcinoma prostatico (CaP) rappresenta nei Paesi occidentali la neoplasia con più alta incidenza nella popolazione maschile in età avanzata⁸.

L'incidenza è massima nelle regioni nord-occidentali, ma si registra un continuo incremento delle diagnosi anche per i Paesi sud-orientali e si stima che in Europa la spesa sanitaria per la neoplasia prostatica superi gli 8,5 miliardi di euro⁹.

Negli ultimi decenni, a causa dell'aumento di nuove diagnosi di neoplasia per una maggiore diffusione del test del PSA, si è verificato un proporzionale e diffuso aumento dei trattamenti con intento radicale, senza tuttavia registrare inizialmente significative modificazioni della mortalità cancro-specifica¹⁰. Si è notato infatti un aumento di nuove diagnosi di malattie organo-confinate, a scarsa aggressività biologica, che coinvolgono frequentemente pazienti giovani, con un'aspettativa di vita lunga ed in buona salute ("stage-migration" del CaP). Ciononostante, il prolungamento del follow-up ha portato a riconoscere, laddove l'impiego estensivo del PSA è stato abbandonato, un significativo incremento dei casi di malattia metastatica e morte cancro-relata¹¹. La questione resta ad oggi dibattuta, ma in ogni caso bisogna considerare le potenziali sequele dei trattamenti radicali a carico della sfera genito-urinaria, riproduttivo-sessuale e gastro-intestinale, che possono inficiare la qualità di vita dei pazienti.

Le diverse opzioni nella gestione terapeutica del paziente con malattia localizzata e non, hanno simile efficacia oncologica ma differenti effetti collaterali. L'evoluzione della tecnica e le dettagliate conoscenze anatomiche hanno migliorato sia i risultati oncologici che quelli funzionali (continenza urinaria e funzione erettiva), riducendo gli effetti collaterali.

La Sorveglianza Attiva è una valida alternativa ai trattamenti radicali in pazienti con malattia organo-confinata prevalentemente indolente. Ciò permette di differire l'eventuale ricorso a trattamenti radicali e le conseguenti sequele, senza tuttavia perdere la possibilità di curare efficacemente la malattia qualora non siano più soddisfatti i rigorosi requisiti clinico-patologici¹². Un così vasto ventaglio di possibilità terapeutiche e di specialisti coinvolti rende quindi da un lato complessa la gestione del paziente e dall'altro sempre più personalizzato il trattamento. Tale complessità ha trovato soluzione in un approccio multidisciplinare che in molti centri europei si è

costituito in “Prostate Unit” composte da chirurgo, radioterapista, anatomopatologo, radiologo, oncologo. L’approccio multidisciplinare ha ricevuto sempre maggiori consensi nella comunità scientifica internazionale, in quanto rende possibile una ottimizzazione delle competenze dei diversi specialisti coinvolti, offrendo al singolo paziente la più appropriata soluzione terapeutica, calibrata sulla base delle caratteristiche della malattia e necessità individuali¹³⁻¹⁵.

2.1 Epidemiologia

In Italia il carcinoma della prostata è la neoplasia più frequente degli uomini a partire dai 50 anni di età. Ogni anno sono attesi circa 41.100 nuovi casi. L’incidenza mostra una costante tendenza all’aumento (soprattutto nella fascia under 50), in concomitanza con la diffusione del test del PSA. Come per altre neoplasie, l’incidenza fa registrare un gradiente Nord- Sud: rispetto ai 147,3 casi x 100.000/anno tra residenti del Nord-Italia, le regioni del Centro fanno registrare 139,6/100.000 e quelle del Sud 108,3/100.000. Tali differenze oltre all’impiego del PSA come test di screening sono forse spiegabili col diverso stile di vita, la dieta e il minore introito di antiossidanti.

Rango	Maschi			Femmine		
	Età			Età		
	0-49	50-69	70+	0-49	50-69	70+
Totale casi incidenti	100% n=15.829	100% n=76.201	100% n=102.724	100% n=29.918	100% n=66.446	100% n=85.493
1°	Testicolo 12%	Prostata 22%	Prostata 20%	Mammella 41%	Mammella 35%	Mammella 22%
2°	Melanomi 10%	Polmone 14%	Polmone 17%	Tiroide 15%	Colon-retto 11%	Colon-retto 16%
3°	LNH 8%	Colon-retto 12%	Colon-retto 14%	Melanomi 8%	Utero (corpo) 7%	Polmone 8%
4°	Tiroide 8%	Vescica* 9%	Vescica* 11%	Colon-retto 4%	Polmone 7%	Pancreas 6%
5°	Colon-retto 7%	VADS** 5%	Stomaco 5%	Utero cervice 4%	Tiroide 5%	Stomaco 5%

Figura 8: Tumori più frequenti in Italia (dati pool AIRTUM 2023).

Nel 2022 nel nostro Paese sono stimati 8200 decessi per cancro prostatico pur dovendo sottolineare che le comorbidity generalmente presenti nelle persone anziane possono rendere complesso separare i decessi per tumore della prostata da quelli con tumore della prostata. Il

carcinoma prostatico, pur trovandosi al primo posto per incidenza, in Italia occupa il terzo posto nella scala della mortalità. Si tratta comunque di una causa di morte in costante diminuzione (–15,6% negli anni 2015-2020).

La sopravvivenza dei pazienti con carcinoma prostatico, non considerando la mortalità per altre cause, è attestata al 91% a 5 anni dalla diagnosi, in costante e sensibile crescita. Il principale fattore correlato a questa tendenza temporale è dato dall'anticipazione diagnostica e dalla progressiva diffusione dello screening, comportante evidentemente una quota di sovradiagnosi con distribuzione disomogenea sul territorio nazionale.

Per quanto riguarda i dati di prevalenza riferiti al nostro Paese, si stima che 564.000 uomini abbiano una diagnosi di carcinoma prostatico. Il 79% di queste diagnosi è stato formulato da meno di 10 anni¹⁶.

2.2 Eziologia, fattori di rischio, fattori protettivi e screening

L'eziologia del carcinoma prostatico, sicuramente multifattoriale, è il risultato dell'interazione di fattori genetici e ambientali¹⁷⁻²³:

- Età;
- Razza nera, più a rischio a causa degli elevati livelli circolanti di androgeni, DHT e 5-alfa reduttasi;
- Fattori ormonali (elevati livelli di testosterone e di IGF-1);
- Storia familiare di tumore della prostata. Il rischio è raddoppiato nel caso un familiare di primo grado risulti affetto da questa neoplasia. Se due o più parenti di primo grado risultano affetti, il rischio aumenta di 5-11 volte;
- Fattori genetici. Solo un piccolo sottogruppo di pazienti affetti da carcinoma della prostata (circa il 9%) ha una malattia su base ereditaria. Il carcinoma eredo-familiare di solito viene diagnosticato più precocemente rispetto al carcinoma sporadico;
- Stile di vita: eccessivo apporto calorico e di grassi.

I fattori genetici unitamente ai fattori ormonali e a quelli legati allo stile di vita, probabilmente spiegano l'ampia variabilità di espressione della neoplasia nelle diverse aree geografiche del globo. L'incidenza del carcinoma prostatico è infatti massima negli afroamericani degli USA, e

minima tra la popolazione residente del sud-est asiatico¹⁹. La prevalenza dei tumori rilevati all'autopsia è pressoché identica in tutte le aree geografiche, a testimonianza del fatto che i fattori ambientali hanno probabilmente una maggiore rilevanza rispetto ai fattori genetici¹⁷.

Studi genomici hanno consentito di identificare circa 100 loci di suscettibilità, che contribuiscono a spiegare il 39% del rischio familiare. Si ritiene che mutazioni a carico degli oncosoppressori BRCA 1 e 2 (comunemente associati a neoplasie mammarie ed ovariche) abbiano un ruolo nella patogenesi del cancro prostatico. Mutazioni nella linea germinale di BRCA1 sono associate ad un rischio relativo (RR) di 3,75 ed un rischio cumulativo dell'8,6% entro i 65 anni di età²⁴, mentre mutazioni a carico di BRCA2 determinano un incremento del rischio ancor più marcato con RR di 7,33 prima dei 65 anni²⁵. Mutazioni a carico dei geni BRCA sono state evidenziate anche in pazienti affetti da CaP in assenza di familiarità. Altri geni che possono essere citati sono HOXB13, ATM, CHEK2, PALB2.

Fattori come il consumo di cibo e alcool, il comportamento sessuale, l'infiammazione cronica e l'esposizione professionale sono stati tutti correlati all'eziopatogenesi della malattia e alla progressione neoplastica²¹. Oggi si tende ad attribuire maggiore rilevanza, dal punto di vista eziopatogenetico, alla ridotta esposizione a possibili fattori protettivi come le Vitamine C e D, gli oligoelementi e gli antiossidanti²²⁻²³. Tuttavia, le evidenze attualmente disponibili non consentono di raccomandare specifici cambiamenti nello stile di vita al fine di diminuire il rischio di sviluppare la malattia.

Poiché non è prevedibile ottenere una riduzione dell'incidenza della malattia attraverso la prevenzione primaria, la prevenzione secondaria rimane lo strumento più adeguato per influire sulla storia naturale della malattia. Il test del PSA appare lo strumento più confacente allo scopo, per considerazioni di costi, convenienza e accuratezza diagnostica. Studi condotti in Europa (ERSPC e studio di Göteborg) negli USA hanno prodotto nel 2009 i primi dati relativi all'impatto dello screening sulla mortalità^{26,27}. In particolare, l'European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) ha arruolato, in sette Paesi europei, 182.000 soggetti, di età compresa tra i 50 e i 74 anni, randomizzati ad essere sottoposti a screening mediante dosaggio periodico del PSA o a far parte del gruppo di controllo. Dopo un follow-up medio di 9 anni, l'incidenza cumulativa di neoplasia prostatica è risultata dell'8,2% nel gruppo di screening e del 4,8% in quello di controllo, con un Hazard Ratio di 0,80 ($p=0,04$) a favore degli individui arruolati nel braccio di screening²⁶. La differenza nel rischio assoluto di morte tuttavia è risultata essere di 0,71 morti per 1000 uomini screenati: ciò significa che 1.410 soggetti devono essere

sottoposti a screening e 48 di essi i devono essere trattati per prevenire una singola morte per carcinoma prostatico. Le conclusioni alle quali giungono gli autori sottolineano come a fronte di una riduzione della mortalità cancro correlata dell'ordine del 20%, lo screening mediante PSA è risultato associato ad un elevato rischio di *overdiagnosis*, e quindi di *overtreatment*. Queste conclusioni sono tuttora valide, nonostante successive analisi dello studio abbiano dimostrato un aumento nel tempo della “resa” dello screening. Un aggiornamento dei dati, ad un follow up a 16 anni, dimostra che questi numeri si sono ulteriormente ridotti rispettivamente a 570 uomini che è necessario sottoporre a biopsia e 18 pazienti avviati a trattamento radicale²⁸. Questi dati sembrerebbero suggerire la possibilità che il beneficio possa ulteriormente aumentare nel tempo soprattutto a favore degli individui più giovani, con una speranza di vita più lunga. Giova ricordare che né lo studio Americano né lo studio Europeo hanno sinora dimostrato alcun beneficio in termini di mortalità globale, un requisito che comunque dovrebbe possedere qualunque screening qualora venga proposto come procedura di popolazione. I risultati di tutti questi studi confermano che, nonostante l'anticipazione diagnostica ottenibile mediante l'utilizzo del PSA nei soggetti asintomatici possa prolungare anche di 10 anni la sopravvivenza dal momento della diagnosi, l'impatto sulla mortalità cancro-specifica è modesto e implica comunque percentuali di sovradiagnosi variabili dal 50 al 300% e, conseguentemente, sovratrattamento. Pertanto, allo stato attuale delle conoscenze non sembra opportuno adottare politiche di screening di popolazione²⁹.

In conclusione, le linee guida internazionali propongono l'uso del PSA come test di screening “opportunistico” nei seguenti casi e con le seguenti eccezioni:

- si dovrebbe evitare di avviare allo screening con il PSA gli individui con una attesa di vita inferiore a 15 anni, in quanto eventuali benefici sono marginali rispetto ai rischi;
- il dosaggio del PSA può essere offerto agli uomini di età > 50 anni e/o con una attesa di vita maggiore di 10-15 anni che lo desiderino, purché essi siano informati dei rischi e dei benefici legati alla somministrazione del test e con le azioni conseguenti al risultato;
- il dosaggio può essere proposto in epoca più precoce in soggetti con fattori di rischio quali familiarità ed etnia afroamericana (in tal caso a partire dai 45 anni) o mutazioni a carico del gene BRCA2 (40 anni).

Crescenti evidenze si stanno inoltre accumulando circa l'implementazione del *counseling* genetico e del *germline testing* nella diagnosi precoce e nella gestione della neoplasia prostatica. Diversi *panels* di screening genomico sono disponibili in commercio a tal proposito³⁰.

Ciononostante, è ancora poco chiaro il ruolo reale nella pratica clinica di tali test. E' altresì importante la distinzione tra mutazioni germinali (realizzate su saliva o sangue alla ricerca di mutazioni ereditarie) e mutazioni somatiche (effettuate su tessuto tumorale). Mutazioni germinali di BRCA 1 e 2 sono presenti in circa lo 0.2-0.3 % della popolazione generale³¹. Esse, in particolare, possono condurre allo sviluppo di forme particolarmente aggressive di neoplasia prostatica.

Pertanto, nei seguenti casi di uomini con anamnesi personale e/o familiare positiva per neoplasia prostatica e/o altre neoplasie correlate a mutazioni di geni reponsabili della riparazione del DNA, le più recenti linee guida internazionali raccomandano l'esecuzione di *counseling* genetico e *germline testing*²⁹ in:

- Uomini con neoplasia prostatica metastatica;
- Uomini con neoplasia prostatica ad alto rischio ed un familiare con diagnosi di neoplasia prostatica < 60 anni;
- Uomini con più familiari con diagnosi di neoplasia prostatica < 60 anni o un familiare deceduto per neoplasia prostatica;
- Uomini con familiarità per mutazioni germinali ad alto rischio o per multiple neoplasie sullo stesso fronte familiare.

Nonostante i recenti significativi sviluppi, ulteriore ricerca è necessaria tuttavia per implementare le strategie di screening, diagnosi precoce e trattamento per i latori di mutazioni ereditarie ed i loro familiari.

2.3 Anatomia patologica

L'adenocarcinoma della prostata origina di solito nella porzione periferica della ghiandola (70%). Meno comune è la partenza dalla porzione antero-mediale dell'organo, la zona di transizione (20%), distante dalla parete rettale e sede tipica dell'ipertrofia prostatica benigna.

La zona centrale è nel 5% dei casi sede d'origine del tumore ma più spesso è invasa da tumori insorti dalle porzioni limitrofe dell'organo. La neoplasia è per lo più multifocale³².

2.3.1 Classificazione istologica del carcinoma prostatico

La classificazione di riferimento per individuare gli istotipi di neoplasia della prostata è quella indicata dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO) nel 2016³³.

- *Neoplasie ghiandolari*

1. **Adenocarcinoma tipo acinare**

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

2. **Neoplasia prostatica intraepiteliale di alto grado (HG-PIN)**

3. **Carcinoma intraduttale o proliferazione epiteliale neoplastica intra-acinare/intra-tubulare:** ha gli stessi aspetti della HG-PIN ma mostra una atipia citologica e architetturale maggiore, tipicamente associata all'adenocarcinoma di alto grado e di alto stadio. La diagnosi differenziale con la HG-PIN è importante; infatti, il carcinoma intraduttale mostra assenza di PTEN ed espressione di ERG mentre la mancanza di PTEN è rara nell' HG-PIN e l'espressione di ERG non è comune³⁴.

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

- *Neoplasie squamose*

1. Carcinoma adenosquamoso
2. Carcinoma squamoso

- *Tumori neuroendocrini*

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

- *Carcinoma a cellule transizionali* (non si applica la stadiazione TNM)
- *Tumori dello stroma prostatico e tumori mesenchimali* (non sia applica il TNM)

2.3.2 Grado Istologico

Il Gleason Score è raccomandato come standard per la gradazione del carcinoma della prostata. Il sistema di grading secondo Gleason prende in considerazione il grado di differenziazione citoarchiteturale delle ghiandole e i rapporti della neoplasia con lo stroma.

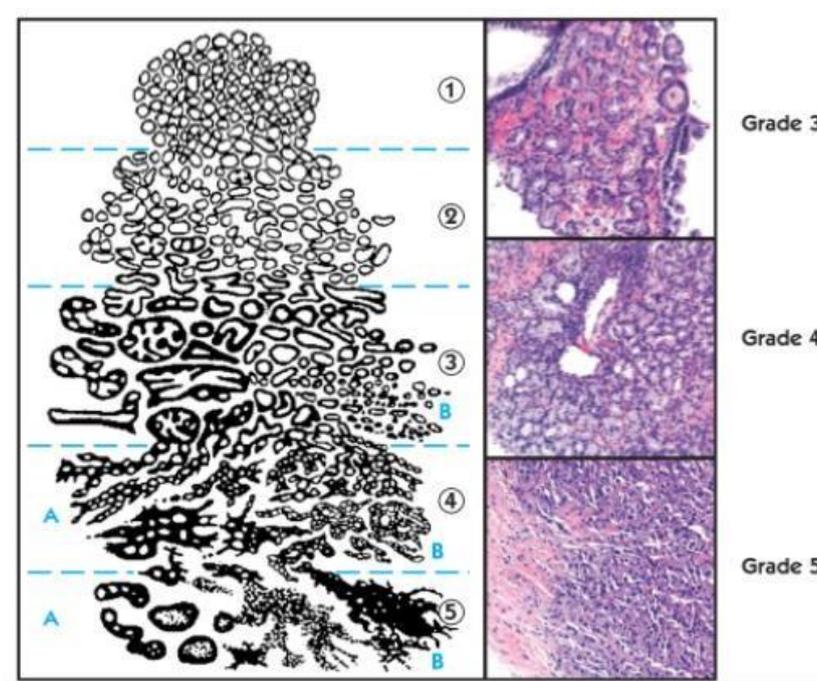


Figura 9: Gleason Score della neoplasia prostatica. Illustrazione e corrispettivo istologico.

La classificazione di Gleason individua cinque aspetti architetturali ghiandolari cui si attribuisce un punteggio di crescente malignità. Il punteggio viene assegnato ai due aspetti strutturali più rappresentati nella neoplasia in esame e si definisce come primario quello prevalente. Secondo la classificazione ISUP 2005 quando si esamina una biopsia prostatica il pattern primario sarà sempre il più rappresentato, mentre il Gleason secondario sarà il peggiore tra gli altri pattern. Quando non esiste un grado secondario si deve raddoppiare il grado primario per ottenere il Gleason score.

I gradi di Gleason attribuiti al tessuto neoplastico secondo la classificazione ISUP 2005 sono i

seguenti:

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

La classificazione WHO del 2016 ha stabilito che per il Gleason score 7 deve essere riportata la percentuale di grado 4. Nel 2014 l'ISUP ha inoltre proposto delle modificazioni del grading secondo Gleason, introdotte nel libro blu della WHO 2016³³, assegnando un grado 4 ogni volta che si riscontrino ghiandole cribriformi, glomeruloidi o presenza di ghiandole scarsamente formate.

Sono stati sviluppati successivamente 5 diversi gruppi prognostici³⁵⁻³⁹ che hanno incontrato il consenso di patologi ed urologi alla conferenza ISUP del 2014³⁷. L'impatto prognostico di questi cinque gruppi è stato validato in uno studio multi-istituzionale comprendente 20.000 prostatectomie radicali e 21.000 agobiopsie prostatiche; si raccomanda di riportare sempre il gruppo prognostico insieme al grado di Gleason modificato secondo ISUP 2014.

- Gruppo di grado 1: Gleason 6 o inferiore
- Gruppo di grado 2: Gleason Score 3+4
- Gruppo di grado 3: Gleason Score 4+3
- Gruppo di grado 4: Gleason Score 4+4 o 3+5
- Gruppo di grado 5: Gleason Score 9 o 10

Proliferazione microacinare atipica (ASAP)

In circa il 2.5-5% delle agobiopsie prostatiche si osservano piccoli gruppi di acini che sono atipici e sospetti per adenocarcinoma, ma presentano atipie citologiche ed architetturali insufficienti per una diagnosi definitiva^{40,41}. Questa condizione morfologica è stata indicata come ASAP (*atypical small acinar proliferation/proliferazione microacinare atipica*). Si tratta di una categoria diagnostica basata sulla “assoluta incertezza” riguardo alla diagnosi di adenocarcinoma che non può essere fatta, ma non può neanche essere esclusa. I casi diagnosticati come ASAP negativi per p63 e 34betaE12 e positivi per racemasi sono altamente sospetti per malignità⁴²⁻⁴⁵. La probabilità che un paziente con una diagnosi di ASAP possa avere effettivamente un cancro è di circa il 40%. Pertanto, tutti i pazienti che abbiano avuto una diagnosi di ASAP devono ripetere le agobiopsie con un campionamento ampio entro un periodo variabile da tre a sei mesi⁴².

Neoplasia prostatica intraepiteliale (PIN)

La neoplasia prostatica intraepiteliale è una lesione precancerosa costituita da una proliferazione cellulare all'interno dei dotti e degli acini della prostata. Attualmente si considerano una PIN di basso grado corrispondente alla PIN di grado 1 ed una PIN di alto grado che raggruppa i gradi 2 e 3⁴³⁻⁴⁵. La diagnosi di PIN di basso grado non deve essere riportata nel referto istopatologico in quanto ha una scarsa riproducibilità tra i vari osservatori⁴⁶ e comunque non sembra avere una correlazione con il rischio di cancro^{47,48}.

La diagnosi di PIN di alto grado al contrario deve essere sempre riportata nel referto in quanto, pur non avendo un significato prognostico, la sua presenza è fortemente predittiva della successiva identificazione di carcinoma in circa il 30% dei pazienti⁴⁷⁻⁵². Nei pazienti con diagnosi di PIN di alto grado su agobiopsie è indicato uno stretto follow-up clinico con intervalli di tre - sei mesi per due anni ed un controllo annuale negli anni successivi. Contrariamente ai pazienti con diagnosi di ASAP, in cui è indicata una re-biopsia entro tre - sei mesi dalla prima diagnosi, per i pazienti con diagnosi di PIN di alto grado non sembra necessario effettuare una rebiopsia entro l'anno in assenza di altri indicatori clinici di carcinoma; è invece comunemente accettato di ripeterla a distanza di 12-24 mesi dalla prima diagnosi⁵².

2.4 Diagnosi

La diagnosi di carcinoma prostatico si basa essenzialmente su esplorazione rettale, dosaggio del

PSA, diagnostica per immagini (ecografia prostatica transrettale e risonanza magnetica multiparametrica) ed agobiopsia prostatica.

2.4.1 Esplorazione rettale

L'esplorazione rettale (ER) deve costituire il primo approccio diagnostico al paziente che presenti sintomatologia sospetta per patologia prostatica. Attraverso l'ER è possibile valutare il volume, la consistenza, la simmetria e la regolarità dei margini della faccia posteriore della ghiandola prostatica

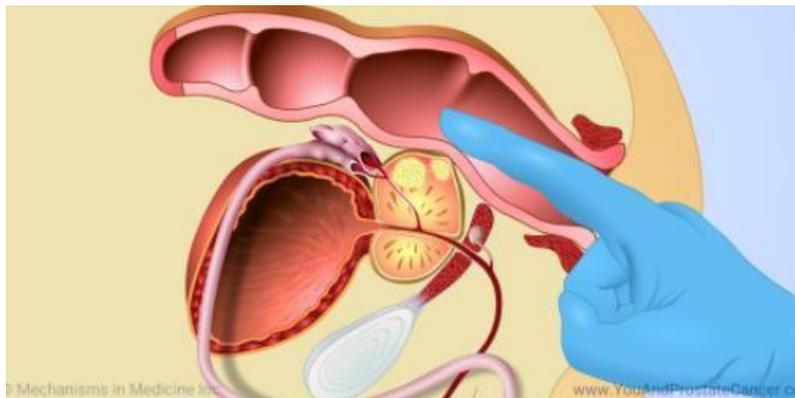


Figura 10: Esplorazione digitale rettale prostatica.

Dato che il carcinoma prostatico insorge nel 70% dei casi nella pars periferica, il nodulo neoplastico può essere spesso rilevato già con la semplice palpazione. Circa il 18% delle neoplasie prostatiche sono rilevate dalla sola esplorazione rettale, a prescindere dai valori di PSA⁵³. Un sospetto palpatorio all'ER, associato ad un PSA > 2 ng/ml, presenta un valore predittivo positivo tra il 5 e il 30%⁵⁴. Un'ER dubbia o francamente positiva è inoltre associata ad un aumento del rischio di malattia ad elevato Gleason score^{54,55}. L'ER non può essere utilizzata singolarmente come unica metodica diagnostica, in quanto presenta bassi livelli di sensibilità e specificità. Inoltre nei pazienti con malattia clinicamente localizzata, la ER sottostadia considerevolmente l'estensione locale del tumore.

2.4.2 PSA e biomarcatori

Il PSA è una glicoproteina prodotta dal tessuto ghiandolare prostatico secreto nel liquido seminale e solo quantità minime raggiungono il circolo ematico⁵⁶. Il sovvertimento della normale istoarchitettura prostatica in caso di patologia determina un incremento dei livelli ematici di

PSA, che deve essere pertanto considerato un marcatore di patologia prostatica.

Il PSA è presente in circolo sia in forma libera che coniugato ad inibitori enzimatici o proteine di trasporto. Il metodo, gli anticorpi utilizzati e le caratteristiche dello standard di riferimento utilizzato nei diversi dosaggi hanno condizionato in parte la capacità di misurare in modo equimolare le due forme di PSA⁵⁷. Ciò ha costituito uno dei principali motivi della variabilità dei risultati ottenuti con diversi metodi anche su uno stesso campione di sangue⁵⁸.

La disponibilità di uno standard internazionale di riferimento ha consentito di ridurre significativamente la variabilità fra metodi⁵⁹. Oltre al PSA totale è possibile misurare la concentrazione della frazione libera. Diversamente dal PSA totale, nel caso del dosaggio del PSA libero l'adozione dello standard WHO non sembra migliorare significativamente la confrontabilità fra risultati ottenuti con metodi differenti. Recentemente, si è visto inoltre che il PSA libero è costituito da una miscela di molecole diverse: BPSA e iPSA sarebbero espressione di tessuto prostatico benigno, mentre il proPSA è associato con il carcinoma della prostata. Sono state identificate e studiate tre forme troncate di proPSA. Fra queste, la forma più stabile è stata studiata sia come test individuale che combinata in algoritmi con il PSA totale e il PSA libero. La stabilità delle diverse isoforme del PSA è condizionata dalle modalità di trattamento e conservazione del campione ematico; infatti il proPSA è stabile nel campione biologico, mentre il PSA libero tende a degradarsi, compromettendone la valutazione se il campione non viene trattato in modo adeguato⁶⁰.

Dal punto di vista pratico è opportuno pertanto attenersi ad alcune indicazioni:

- Effettuare i dosaggi possibilmente nello stesso laboratorio per il monitoraggio del singolo paziente e sempre con lo stesso metodo da indicare nel referto laboratoristico;
- In caso di adozione di uno standard diverso da quello precedente, il laboratorio dovrebbe discutere con i clinici di riferimento l'eventuale aggiustamento del livello di *cut-off*;
- Il laboratorio dovrebbe sempre indicare quando il metodo di determinazione viene cambiato, segnalandolo nel referto per un periodo adeguato e discutere con i clinici di riferimento eventuali procedure per allineare i risultati storici con quelli attuali;
- Il rapporto PSA libero/totale non dovrebbe essere preso in considerazione con PSA totale ≤ 2 ng/ml o ≥ 10 ng/ml;
- Il laboratorio dovrebbe predisporre istruzioni per la gestione ottimale della fase pre-analitica e vigilare sulla corretta applicazione delle stesse.

Il PSA può essere elevato anche in condizioni fisiologiche, come eiaculazione recente o l'attività

fisica intensa, in caso di patologia benigna (ipertrofia prostatica, prostatite, ritenzione urinaria) ed esecuzione di manovre diagnostiche, quali la cistoscopia o la biopsia prostatica. L'effetto dell'esplorazione rettale sembra limitato. Per contro, i livelli di PSA possono diminuire in circolo in seguito all'impiego di inibitori della 5- α -reduttasi. Nel caso della Finasteride e Dutasteride viene riportato un decremento medio intorno al 50% dopo circa 6 mesi di trattamento, tanto che è stata proposta la regola di moltiplicare per 2 il valore di PSA per conoscere quale sarebbe il livello in assenza di trattamento; questo approccio (regola del moltiplicare per 2) è da disincentivare, in quanto sono descritte ampie variazioni soggettive nell'effetto della Finasteride sul PSA⁶¹⁻⁶⁴.

Altri studi dimostrano che la somministrazione della Dutasteride non riduce il valore diagnostico di un incremento del PSA, anche in pazienti monitorati dopo una prima biopsia negativa⁶⁵.

Se s'intende monitorare con il PSA pazienti da trattare con inibitori della 5 α -reduttasi, è consigliabile eseguire un prelievo per la determinazione del marcatore prima dell'inizio del trattamento.

Accuratezza diagnostica del PSA

La maggior parte delle linee guida concorda sui seguenti punti:

- il PSA non può essere considerato l'unico criterio per decidere se fare o meno la biopsia;
- la scelta di fare la biopsia deve basarsi sul sospetto clinico ricavato dalla DRE e/o dal PSA integrati però con informazioni cliniche addizionali⁶⁶.

Diverse linee guida affermano che un singolo valore elevato di PSA non dovrebbe comunque indurre subito a decisioni cliniche, ma dovrebbe essere confermato dopo alcune settimane.

Fra gli approcci impiegati per migliorare l'accuratezza diagnostica del PSA sono di interesse:

1) **PSA velocity**: esprime il tasso di incremento del PSA valutato su base annuale⁶⁷. La PSA velocity avrebbe la capacità di predire l'insorgenza del cancro con significativo anticipo diagnostico rispetto al superamento del valore soglia⁶⁸ e sarebbe anche un potenziale indicatore di aggressività della neoplasia e quindi di peggior prognosi⁶⁹. Altre evidenze non confermano il valore diagnostico né il significato prognostico della PSA velocity⁷⁰⁻⁷².

2) **PSA density**: esprime il rapporto tra PSA circolante e dimensioni della ghiandola, misurate ecograficamente o mediante risonanza, e si basa sull'osservazione che la quantità di PSA

prodotto e rilasciato in circolo per grammo di tessuto ghiandolare è molto superiore nel cancro rispetto all'ipertrofia prostatica. Numerose evidenze mostrano che la PSA_d ha un'accuratezza diagnostica migliore del PSA totale ed ha performance simili al rapporto PSA Libero/PSA Totale nei casi con PSA Totale fra 4 e 10 ng/mL. Nei pazienti con PSA totale basso, nei quali la determinazione del PSA libero può essere meno precisa, la PSA_d ha un'accuratezza diagnostica migliore del rapporto PSA Libero/PSA Totale^{62,66,73,74}.

3) **Isoforme di PSA:** ha rappresentato un importante avanzamento per il miglioramento dell'accuratezza diagnostica del biomarcatore. Il rapporto PSA Libero/PSA Totale è stato ampiamente studiato e viene diffusamente applicato. Il cut-off ottimale al di sotto del quale una biopsia dovrebbe essere effettuata, tuttavia, non è ancora condiviso. La revisione della letteratura ha, infatti, ridimensionato il valore del rapporto PSA Libero/Totale, che manterrebbe una buona capacità discriminante (espressa da un rapporto di verosimiglianza superiore a 2) solo nei suoi valori estremi (rapporto libero/totale < al 7% nei casi con PSA totale fra 4 e 10 ng/mL), risultando quindi potenzialmente utile in una percentuale molto ridotta di pazienti⁷⁵. I risultati di diversi studi sul proPSA, complessivamente considerati, portano a concludere che il proPSA ha una migliore performance diagnostica nei casi con PSA fra 2 e 10 ng/ml rispetto ai derivati del PSA ed al rapporto PSA Libero/PSA Totale. Inoltre, alcuni studi clinici mostrano un'associazione fra il proPSA e l'aggressività della malattia⁷⁵⁻⁷⁷.

Nuovi biomarcatori

Il Prostate Cancer Antigen 3 (**PCA3**) è un gene localizzato sul cromosoma 9q21–22. Il mRNA non codificante del PCA3 risulta iperespresso nel 95% dei tumori prostatici, mentre un basso livello di espressione è stato descritto nel tessuto prostatico normale e nell'ipertrofia prostatica benigna. Trattandosi di un RNA non codificante, esso non esprime proteine target utilizzabili come biomarcatori e può solo essere misurato come tale. Il PCA3 è misurabile con un metodo ben standardizzato. Il risultato viene espresso come “PCA3 score”, che mette in relazione il PCA3 con l'mRNA del PSA nel campione diurine.

Altri mRNA che possono essere utilizzati a tal proposito sono **HOXC6** e **DLX1**. Inoltre, è stato dimostrato un aumento della predittività del carcinoma prostatico associando al PSA sierico il test PCA3 su urine e la ricerca a livello urinario di **TMPRSS2-ERG**, il prodotto di fusione tra *trans-membrane protease serine 2* e il gene ERG, riscontrato nel 50% dei pazienti con neoplasia prostatica. Infine, vanno menzionati il **4K** (*four kallikrein score test*) che misura a livello sierico

o plasmatico un pannello di callicreine o il **PHI**, Prostate Health Index (PSA *free, total, p2PSA*). Entrambi si ritiene possano essere utili per ridurre il numero di biopsie non necessarie in uomini testati con PSA. Pochi studi prospettici multicentrici hanno dimostrato che entrambi questi test hanno una migliore capacità di identificare forme di neoplasia prostatica clinicamente significativa in uomini con PSA tra 2 e 10 ng/mL^{76,77}.

2.4.3 Ecografia transrettale

L'ecografia transrettale (*TransRectal UltraSound, TRUS*) è da considerare esame di secondo livello, in caso di alterazione del PSA e/o dell'ER⁷⁸⁻⁸⁰. La maggior parte dei carcinomi prostatici sono lesioni ipoecogene, tuttavia vi è una non trascurabile percentuale di carcinomi isoecogeni^{79,80}. L'utilizzo del Color Doppler può aumentare la specificità dell'ecografia, rivelando aree di ipervascolarizzazione di normale ecostruttura a livello della ghiandola periferica^{81,82}, ma l'accuratezza complessiva del metodo è modesta e il suo uso clinico discutibile.

La frazione di tumori palpabili clinicamente sospetti ed ecograficamente muti è modesta, di fatto compensata dalla altrettanto infrequente evenienza di tumori non palpabili in pazienti con PSA < 4 ng/ml, ma individuati dall'ecografia (dal 2,5% al 7,2%)^{83,84}.

Da sottolineare che negli studi dove l'ecografia transrettale viene utilizzata in sinergia con l'esplorazione rettale, il PSA o con entrambe, essa si comporta come un significativo fattore di amplificazione diagnostica. L'ecografia transrettale risulta inoltre indispensabile nella guida della biopsia prostatica.

L'ecografia transrettale, infine, trova applicazione:

- Nel calcolo del volume prostatico finalizzato alla determinazione della PSA density;
- Nel controllo dei pazienti sottoposti a prostatectomia radicale per la visualizzazione di un'eventuale lesione solida recidiva in loggia prostatica o in sede perianastomotica;
- Nella fusione di immagini a Risonanza Magnetica e immagini ecografiche per una migliore localizzazione e campionamento bioptico della lesione identificata alla RM (MR-TRUS *guided fusion biopsy*), con un significativo miglioramento della performance diagnostica sia nei pazienti sottoposti a campionamento bioptico per la prima volta, sia nel campionamento mirato di aree sospette alla risonanza in pazienti con pregresse biopsie negative⁸⁵⁻⁸⁷.

2.4.4 Risonanza Magnetica multiparametrica e biopsie *targeted*

La RM multiparametrica (mpMRI) ricopre un ruolo sempre più importante nell'individuazione del cancro della prostata in pazienti con sospetto clinico. Essa ormai rappresenta uno standard di riferimento per la diagnosi clinica della neoplasia prostatica, nonché step fondamentale prima della biopsia prostatica in tutti i setting (*biopsy-naïve*, *re-biopsy* e biopsia confermatrice in sorveglianza attiva)²⁹.

Combinando sequenze anatomiche T2 pesate, sequenze di perfusione (*Dynamic Contrast Enhanced Magnetic Resonance Imaging*, DCE-MRI) e di diffusione (*Diffusion Weighted Imaging*, DWI)^{88,89} la mp-MRI fornisce una combinazione di informazioni anatomiche, biologiche e funzionali⁹⁰. Nonostante la Risonanza Magnetica multiparametrica sia la modalità di imaging dalle maggiori potenzialità nella diagnosi e pianificazione del trattamento, il suo utilizzo non è uniforme nei diversi centri, in relazione alla diversa esperienza dei radiologi e alla disponibilità delle macchine⁹¹.

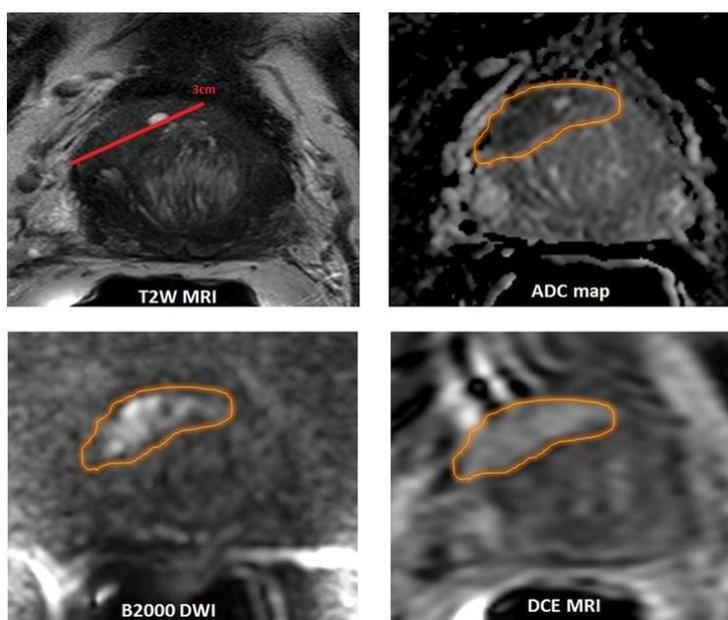


Figura 11: Immagini di mpMRI nelle diverse sequenze di acquisizione ed evidenza di lesione prostatica sospetta.

Nel 2015 è stata pubblicata la seconda versione del ‘*Prostate Imaging Reported and Data System* (PI-RADS v2)⁹² ad opera dell’*American College of Radiology*’, al fine di:

- 1) Stabilire i minimi requisiti tecnici per l’esecuzione del protocollo multiparametrico;
- 2) Semplificare e standardizzare la terminologia ed il contenuto dei referti radiologici,

rendendo riproducibile l'interpretazione del protocollo multiparametrico;

- 3) Introdurre una schematica suddivisione anatomica, aggiornando la Classificazione secondo Roethke⁹³ per facilitare l'esecuzione di biopsie mirate;
- 4) Stratificare il rischio in categorie in base al quale, con un approccio interdisciplinare, selezionare la migliore strategia gestionale del paziente.

Diversi studi hanno evidenziato un'elevata sensibilità e specificità della mp-MRI, con un Valore Predittivo Negativo (VPN) compreso tra il 63% ed il 91% per i tumori prostatici di qualsiasi grado e tra il 92% ed il 100% per i tumori clinicamente significativi⁹⁰. La mp-MRI permette così di discriminare tumori clinicamente significativi da quelli indolenti ed essere dirimente nella stratificazione del rischio. E' importante ricordare che la biopsia ecoguidata a sestanti, parte integrante della diagnosi, in termini di efficacia diagnostica è inefficiente, poichè può lasciare non diagnosticate dal 30 al 50% delle neoplasie, mentre il solo aumento del numero dei prelievi (saturation biopsy) può comportare un incremento diagnostico dei tumori biologicamente non significativi⁹⁴⁻⁹⁷. In questo contesto, la mp-MRI è uno strumento addizionale che, unitamente ai valori di PSA, all'ER, all'età del paziente, all'anamnesi familiare e alle comorbidità, può essere dirimente nella selezione dei pazienti da sottoporre a biopsia e quelli da avviare ad un programma di sorveglianza, prevenendo sovradiagnosi e sovratrattamento di tumori indolenti⁸⁶.

La biopsia prostatica *targeted* può essere realizzata nei seguenti modi:

- Biopsia eseguita in Risonanza Magnetica (*in-bore biopsy*);
- Biopsia eseguita con fusione di immagini TRUS-MR (*fusion imaging biopsy*);
- Biopsia cognitiva eseguita sotto guida ecografica sulla base delle immagini RM senza fusione di immagini (*cognitive biopsy*).

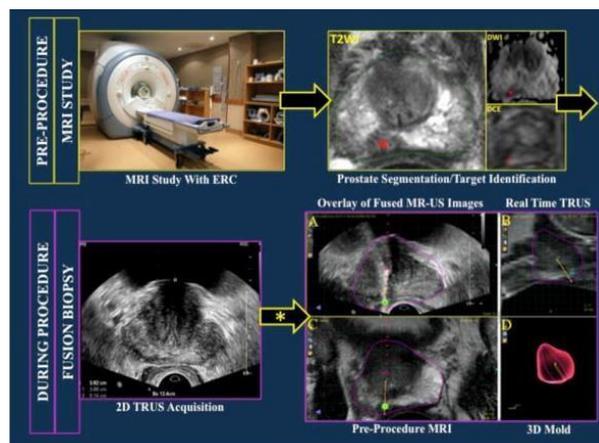


Figura 12: Biopsie prostatiche mirate, tecnica *in-bore* e *fusion*.

Considerando la non disponibilità degli strumenti per eseguire biopsie sotto guida RM e le difficoltà pratiche della fusione di immagine tra mp-MRI e TRUS *real time*, la risonanza multiparametrica può ad ogni modo permettere di passare da una biopsia ‘alla cieca’ ad una biopsia mirata (*cognitive biopsy*)⁹⁴⁻⁹⁸. Il livello di evidenze è ancora maggiore nel dimostrare che l’utilizzo della RM multiparametrica è particolarmente indicato in senso diagnostico nei pazienti con PSA elevato persistentemente, pur con precedenti biopsie negative⁹⁹, ricoprendo un ruolo importante nei pazienti in sorveglianza attiva e nel follow-up dei pazienti trattati. A differenza della TC, la RM consente di vedere l’anatomia zonale della ghiandola, di distinguere il tessuto della ghiandola periferica da quello neoplastico, di definire la presenza o assenza di tumore nell’area del peduncolo neurovascolare e di precisare meglio i rapporti con vescica, retto, muscoli, vasi. I risultati della RM ad 1,5 Tesla sono dovuti all’utilizzo di bobine endorettali o phased array che determinano una elevata risoluzione di contrasto e una adeguata risoluzione spaziale^{100,101}.

2.4.5 L’agobiopsia prostatica

La certezza diagnostica di neoplasia prostatica si ottiene solo con la biopsia. L’indicazione all’esecuzione di una biopsia prostatica può derivare dal riscontro di un aumento di consistenza all’ER, dal rilievo di aree sospette all’ecografia transrettale o alla MRI e/o da una anomalia del PSA. Vista l’importanza della manovra, prima di sottoporre un paziente a biopsia prostatica è sempre utile valutare l’età del paziente, la presenza di eventuali comorbidità e le possibili conseguenze che la diagnosi potrebbe comportare, dal punto di vista delle effettive risorse terapeutiche disponibili. La stratificazione del rischio è poi un’importante valutazione da effettuare al fine di evitare biopsie prostatiche inutili¹⁰².

Sono disponibili diversi strumenti sviluppati da studi di coorte, tra cui:

- **La coorte PCPT:** PCPTRC 2.0 <http://deb.uthscsa.edu/URORiskCalc/Pages/calcs.jsp>;
- **La coorte ERSPC:** <http://www.prostatecancer-riskcalculator.com/seven-prostate-cancer-riskcalculators>. Una versione aggiornata è stata presentata nel 2017 e comprende la previsione del rischio di malattia in base anche alla classificazione ISUP ed alla presenza di pattern cribriforme¹⁰³;
- **Una coorte canadese:** <http://sunnybrook.ca/content/?page=occ-prostatecalc>.

Fin quando nessuno di questi calcolatori di rischio dimostrerà una chiara superiorità, rimarrà una decisione personale se utilizzarli o meno¹⁰⁴.

Diversi gruppi hanno sviluppato nomogrammi, i quali combinano il risultato della mpMRI con i

dati clinici come strumento per predire il risultato della biopsia. Questi nomogrammi richiedono ulteriori validazioni, ma potranno funzionare meglio dei calcolatori di rischio (ERSPC or PCPT) nella selezione dei pazienti che potrebbero avere un beneficio dalla biopsia sistematica e/o MRI-TBx¹⁰⁵. Combinare infine i risultati della mpMRI con il PCA3 e il PHI può ulteriormente migliorare la classificazione di rischio¹⁰⁶⁻¹⁰⁸.

L'agobiopsia prostatica può essere eseguita con approccio transperineale o transrettale, in entrambi i casi con guida ecografica endorettale.

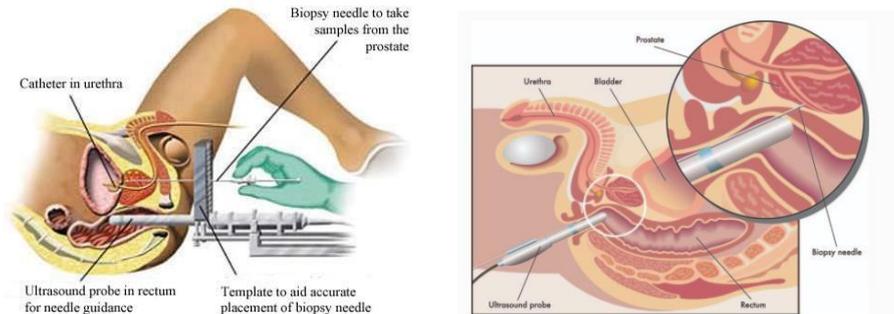


Figura 13: Agobiopsia prostatica, mediante approccio transperineale (a sinistra) e transrettale (a destra).

Un totale di 7 studi randomizzati su un totale di 1330 pazienti ha comparato l'impatto dell'approccio sulle complicanze infettive, documentando un significativo vantaggio in favore della biopsia transperineale¹⁰⁹⁻¹¹⁵. Pertanto, secondo le più recenti linee guida internazionali, l'approccio transperineale dovrebbe essere privilegiato rispetto a quello transrettale²⁹. Un'ulteriore ed importante implementazione è stato l'abbandono dei chinolonici nella profilassi antibiotica pre-biottica, coerentemente con quanto stabilito dalla Commissione Europea con il parere EMEA/H/A-31/1452. Attualmente il loro impiego è stato sostituito da classi differenti di antibiotici (prevalentemente cefalosporine, fosfomicina ed aminoglicosidici) in singola dose (transperineale) o previa coprocoltura/tampone rettale (transrettale)²⁹.

Le linee guida sulla biopsia definiscono come adeguato un numero di prelievi fra 12 e 16, oltre a eventuali prelievi mirati su lesioni visibili. Non è invece indicata la biopsia "di saturazione" in un primo setting biottico, in quanto non esiste evidenza che l'incremento di diagnosi di carcinoma ascrivibile all'aumento dei campionamenti si traduca in un vantaggio per il paziente: non è dimostrato infatti, che l'incremento del numero dei frustoli biottici abbia un impatto prognostico migliore, rispetto al monitoraggio del PSA, dopo biopsia più "limitata" negativa, con eventuale diagnosi differita del carcinoma non diagnosticato alla prima biopsia. E' verosimile che buona parte dei carcinomi aggiuntivi diagnosticati incrementando il numero di biopsie comporti una

sovradiagnosi.

Il valore del PSA al di sopra del quale debba essere eseguita la biopsia prostatica è in discussione. In generale valori del PSA superiori a 10 ng/ml richiedono approfondimenti. Per valori compresi tra 2,5 e 10 ng/ml potranno essere presi in considerazione anche altri parametri, quali l'età del paziente, la frazione di PSA libero in rapporto al PSA totale, *density* e *velocity*⁸⁴.

I casi in cui è invece consigliato ripetere una biopsia sono i seguenti:

- In caso di una prima biopsia negativa e forte sospetto del reperto obiettivo. La manovra dovrebbe essere ripetuta possibilmente aumentando il numero delle prese biotiche e includendo anche la zona sospetta¹¹⁶;
- In caso di biopsia eseguita solo su lesioni sospette, eseguendo un mapping più esteso;
- In caso di aumento importante, sopra i 20 ng/ml, del PSA;
- In caso di valori di PSA compresi tra 2,5 e 10 ng/ml, il paziente può essere seguito nel tempo monitorando la “velocità” del PSA e ripetendo la biopsia sulla base di questo parametro;
- In caso di reperto istologico di ASAP è indicata una re-biopsia entro 6 mesi dalla prima diagnosi; per i pazienti con diagnosi di PIN di alto grado ne viene consigliata la ripetizione tra i 12-24 mesi, ma non vi sono sufficienti evidenze per raccomandare nel tempo il proseguimento di un follow-up biotico¹¹⁷⁻¹¹⁹.

Nei pazienti con elevato rischio di PCa con una precedente biopsia negativa, informazioni aggiuntive possono derivare dai test delle urine Progens-PCA3 e SelectMDX, dai test sierici 4Kscore e PHI o dal test epigenetico basato sul tessuto (ConfirmMDx). Il ruolo di PHI, Progens PCA3 e Select- MDX nel decidere se ripetere una biopsia in uomini con una precedente biopsia negativa è incerto e probabilmente non *cost-effective*⁷⁷. Il test ConfirmMDx si basa sul concetto che il tessuto prostatico benigno in prossimità di un focus tumorale mostra alterazioni epigenetiche peculiari. Se il PCa non viene identificato durante la biopsia, cambiamenti epigenetici nel tessuto benigno potrebbero indicare la presenza di carcinoma. Il test ConfirmMDX quantifica il livello di metilazione delle regioni promoter di tre geni nel tessuto prostatico benigno. Uno studio multicentrico ha rilevato un valore predittivo negativo (NPV) dell'88% quando la metilazione era assente in tutti e tre i marcatori, il che implicava che una

ripetizione di biopsia poteva essere evitata in questi uomini¹²⁰. Data la limitata evidenza disponibile, non è tuttavia possibile formulare raccomandazioni sulla sua applicazione di routine. La dimostrazione che la MRI multiparametrica presenta un'elevata sensibilità nel riscontro di adenocarcinomi prostatici con Gleason score >7 ¹²¹⁻¹²⁴ e che permette di rilevare tumori localizzati nella parte anteriore dell'organo, difficilmente riscontrabili con la biopsia transrettale, ha portato ad un sempre maggiore interesse, in ambito diagnostico, sull'utilizzo della biopsia prostatica MRI-US fusion, che ormai rappresenta un'opzione consolidata. La biopsia prostatica MRI-US fusion su lesioni sospette alla MRI, infatti, presenta una miglior sensibilità rispetto alla biopsia prostatica sotto guida ecografica. Attualmente, la biopsia prostatica mirata MRI-US fusion è raccomandata in presenza di una lesione PIRADS ≥ 3 , da associare alle biopsie random nei pazienti *biopsy-naïve* e nei pazienti in sorveglianza attiva, o eseguibile anche da sola nei pazienti *re-biopsy*²⁹.

2.5 Stadiazione

La biopsia prostatica consente di ottenere informazioni unicamente relative all'istologia della malattia neoplastica, senza però fornire dati riguardanti T (riferito al tumore), N (metastasi linfonodali), M (metastasi a distanza).

T - Primary Tumour (stage based on digital rectal examination [DRE] only)	
TX	Primary tumour cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumour
T1	Clinically inapparent tumour that is not palpable
T1a	Tumour incidental histological finding in 5% or less of tissue resected
T1b	Tumour incidental histological finding in more than 5% of tissue resected
T1c	Tumour identified by needle biopsy (e.g. because of elevated prostate-specific antigen [PSA])
T2	Tumour that is palpable and confined within the prostate
T2a	Tumour involves one half of one lobe or less
T2b	Tumour involves more than half of one lobe, but not both lobes
T2c	Tumour involves both lobes
T3	Tumour extends through the prostatic capsule
T3a	Extracapsular extension (unilateral or bilateral)
T3b	Tumour invades seminal vesicle(s)
T4	Tumour is fixed or invades adjacent structures other than seminal vesicles: external sphincter, rectum, levator muscles, and/or pelvic wall
N - Regional (pelvic) Lymph Nodes¹	
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Regional lymph node metastasis
M - Distant Metastasis²	
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis
M1a	Non-regional lymph node(s)
M1b	Bone(s)
M1c	Other site(s)

¹ Metastasis no larger than 0.2 cm can be designated pNmi.

² When more than one site of metastasis is present, the most advanced category is used. (p)M1c is the most advanced category.

Figura 14: Sistema TNM (2017) di stadiazione della neoplasia prostatica.

I mezzi ideali utilizzati ai fini di stadiazione dovrebbero possedere un alto grado di predittività sia per quanto riguarda l'estensione locale, che per quanto concerne il coinvolgimento linfonodale e a distanza.

2.5.1 Risonanza Magnetica

La mpMRI è attualmente il gold standard per quanto riguarda la stadiazione locale (T), fornendo informazioni circa l'entità del coinvolgimento della prostata e l'eventuale coinvolgimento di capsula, vescicole seminali o altre strutture ad essi adiacenti. La notevole risoluzione spaziale e di contrasto della mpMRI, infatti, consente di mostrare l'anatomia zonale della ghiandola e di distinguere il tessuto ghiandolare periferico dal tessuto neoplastico in base alla presenza di un segnale intrinseco differente. Grazie a tale capacità essa è inoltre in grado di identificare l'eventuale presenza di malattia in corrispondenza del peduncolo neuro-vascolare e di rappresentare adeguatamente anche le strutture anatomiche limitrofe, come retto, vescica, vescicole seminali, strutture muscolari, scheletriche e vascolari²⁹.

Sarebbe opportuno che, prima di un eventuale trattamento radicale, tutti i pazienti con CaP fossero sottoposti a risonanza¹²⁵. Qualora il paziente abbia già eseguito una mpMRI prima della biopsia prostatica, è possibile utilizzare le stesse immagini a scopo di stadiazione, senza necessità di ripetizione²⁹.

2.5.2 Imaging convenzionale (TC Addomino-pelvica e Scintigrafia scheletrica 99mTc-Fosfonato e 18F-Fluoruro)

La stadiazione sistemica (N, M), invece, è un campo in continua evoluzione ed esistono ad ora diverse tecniche che possono essere impiegate; grazie alle recenti innovazioni si suppone che questo aspetto subirà notevoli cambiamenti ma, data la scarsa qualità e consistenza dei dati a disposizione, tale cambiamento radicale non è ancora legittimato^{126,127}.

Secondo quanto riportato nelle linee guida, non è necessario eseguire nei pazienti a basso rischio accertamenti volti alla ricerca di secondarismi, mentre per i pazienti a rischio intermedio ed alto è raccomandata l'esecuzione di imaging addomino-pelvico (generalmente TC addome-pelvi con mezzo di contrasto con lo scopo di ricercare eventuali metastasi linfonodali sulla base di un criterio dimensionale, diametro corto >8mm per i linfonodi pelvici e >10mm per i linfonodi extrapelvici) e/o viscerali esistenti e di una scintigrafia ossea finalizzata alla identificazione di secondarismi scheletrici²⁹.

La Tomografia computerizzata (TC) non è una tecnica adeguata alla diagnosi di carcinoma prostatico poiché l'anatomia zonale della ghiandola non è riconoscibile, né mostra differenza di densità radiologica fra tessuto neoplastico e tessuto normale¹²⁸. La TC inoltre non ha un ruolo nella valutazione dell'estensione locale della malattia, ma consente di identificare, con i limiti di una stima esclusivamente dimensionale, l'interessamento linfonodale. Essa ha inoltre elevate sensibilità e specificità nella diagnosi delle localizzazioni ossee (*M-staging*), che aumentano se effettuata in associazione all'esame scintigrafico.

Nei pazienti con carcinoma prostatico esiste una elevata incidenza di metastasi scheletriche, frequentemente asintomatiche negli stadi iniziali. La scintigrafia ossea total body con ^{99m}Tc-fosfonati ha una sensibilità diagnostica nel rilevare metastasi scheletriche del 90-95% pertanto molto superiore alla radiografia convenzionale (70-80%) e al dosaggio della fosfatasi acida e alcalina (50-60%).

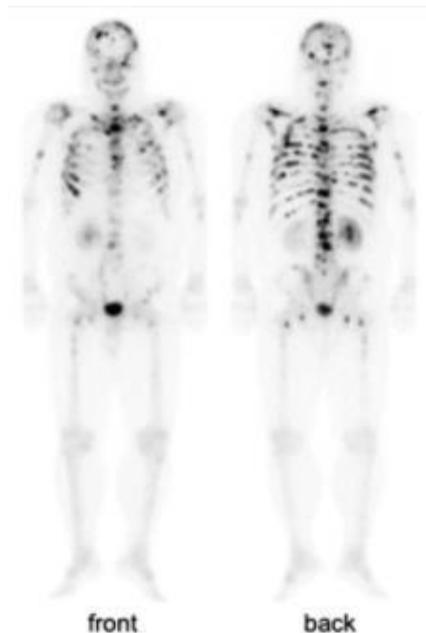


Figura 15: Scintigrafia scheletrica con evidenza di multiple lesioni ossee da PCa.

I dubbi interpretativi possono essere approfonditi e i falsi positivi ridotti ricorrendo all'esame tomografico con strumentazione ibrida (SPECT/CT). Poiché la probabilità di sviluppare metastasi ossee negli stadi iniziali e nei pazienti a basso rischio (PSA < 10 ng/ml, Gleason score ≤6, neoplasia intracapsulare) è estremamente bassa, l'esecuzione della scintigrafia ossea dovrebbe essere evitata in assenza di sintomi o segni biochimici. In generale nel corso della stadiazione, la esecuzione della scintigrafia ossea è indicata nelle seguenti situazioni:

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

2.5.3 PET (11C/18F Colina, 18F-FDG, 68Ga-PSMA)

Un ruolo di rilievo per la stadiazione sistemica di malattia è assunto dalla PET/TC Colina, che consiste nell'utilizzo di un radiofarmaco, la Colina radiomarcata con 11C o 18F, in grado di accumularsi in virtù del metabolismo nel tessuto prostatico. Le immagini a contenuto metabolico vengono poi corrette con informazioni di carattere anatomico ottenute mediante TC. È utile soprattutto per valutare N, cioè l'eventuale coinvolgimento linfonodale di malattia; tale metodica vanta un'elevata specificità, possiede tuttavia una sensibilità subottimale, motivo per cui l'accuratezza diagnostica non risulta ancora clinicamente accettabile per l'identificazione di linfonodi metastatici. A causa di ciò essa non appartiene ad alcun nomogramma di rischio. È possibile ridurre almeno parzialmente tali limiti riservando la PET Colina ai soli pazienti ad alto rischio^{29,129}. Per quanto riguarda l'utilizzo della PET/TC Colina per l'M staging, resta non chiarito se essa, pur presentando una maggior specificità, presenti anche maggior sensibilità rispetto alla scintigrafia scheletrica²⁹.

La PET/CT con 18F-FDG è suggerita nei pazienti con cancro della prostata scarsamente differenziato (Gleason Score \geq 8) e con malattia avanzata in sede scheletrica (M1)¹³⁰.

Recentemente si è assistito ad un utilizzo sempre maggiore di un altro radiofarmaco, il PSMA (Antigene Prostatico Specifico di Membrana) marcato con Gallio-68. Le evidenze scientifiche disponibili rivelano una maggior sensibilità di questa metodica di imaging rispetto alla mpMRI e alla PET Colina nell'identificazione dei linfonodi metastatici (N)¹³¹. Essa mostra un buon rapporto contrasto-rumore e una specificità di legame elevata con il tessuto prostatico, anche se possono esistere false positività dovute a neoplasie non prostatiche, sarcoidosi o malattie ossee non maligne. La PET-PSMA è utile sia per lo studio di N staging che di M staging e ha mostrato in molti studi superiorità rispetto alla PET Colina, pur mostrando limiti per linfonodi <5mm, limite di risoluzione spaziale della PET²⁹. È un radiotracciante molto promettente, ciò suggerisce che il suo utilizzo possa impattare in maniera notevole sulle scelte terapeutiche.

2.6 Classi di rischio

La stratificazione in classi di rischio è fondamentale per programmare il percorso terapeutico dei pazienti affetti da carcinoma prostatico non metastatico. I sistemi di stratificazione in classi di rischio sono basati sul ruolo prognostico di stadio clinico della neoplasia, Gleason Score e PSA.

Definition			
Low-risk	Intermediate-risk	High-risk	
PSA < 10 ng/mL and GS < 7 (ISUP grade 1) and cT1-2a	PSA 10-20 ng/mL or GS 7 (ISUP grade 2/3) or cT2b	PSA > 20 ng/mL or GS > 7 (ISUP grade 4/5) or cT2c	any PSA any GS (any ISUP grade) cT3-4 or cN+
Localised			Locally advanced

GS = Gleason score; ISUP = International Society for Urological Pathology; PSA = prostate-specific antigen.

Figura 16: Classi di rischio EAU (sec. D'Amico) di recidiva biochimica della neoplasia prostatica.

Le principali società scientifiche uro-oncologiche internazionali hanno inserito nelle proprie linee guida il sistema classificativo proposto da D'Amico¹³². In particolare le linee guida europee (EAU) e americane (AUA) identificano le seguenti categorie di rischio:

Very Low Risk è una classe di rischio identificata dalle linee guida dell'NCCN. Questi pazienti presentano la malattia col grado più basso di aggressività e rischio di progressione in quanto oltre ad un Gleason Score biotico ≤ 6 ed un PSA inferiore a 10 ng/ml, i pazienti devono essere in stadio clinico T1c con al massimo 3 prelievi biotici positivi. L'identificazione di questa nuova classe deriva dalle significative evidenze in merito all'*overtreatment* del carcinoma prostatico e alle complicanze dei trattamenti radicali. Le Linee Guida NCCN raccomandano per i pazienti che rientrano in questa classe, specie in coloro che hanno una aspettativa di vita < 10 anni^{29,133}, un protocollo di sola osservazione (Watchful Waiting). I pazienti con un carcinoma very low risk ed un'aspettativa superiore ai 10 anni dovrebbero entrare in un programma di Sorveglianza Attiva. In pazienti con lunga aspettativa di vita, possono essere considerati sia la chirurgia (prostatectomia radicale open/laparoscopica/robot-assistita senza linfadenectomia pelvica, PLND) sia la radioterapia esterna (con fasci ad intensità modulata, IMRT e guidata dalle immagini, IGRT) o la brachiterapia (BRT).

Low Risk Sono compresi pazienti affetti da neoplasia a basso rischio di recidiva e di progressione. Devono essere presenti tutti i seguenti parametri: stadio clinico T1-T2a con

Gleason Score biptico ≤ 6 e con un PSA inferiore a 10 ng/ml. Nei pazienti di questo gruppo le opzioni terapeutiche sono la sorveglianza attiva o, come alternativa, la radioterapia esterna (IMRT + IGRT o EBRT con ipofrazionamento moderato) la brachiterapia (BRT) *low dose* e la chirurgia senza PLND. Nei pazienti non candidabili alle suddette strategie è indicato il solo WW in assenza di terapia ormonale (ADT).

Intermediate Risk Identifica una classe di pazienti affetti da carcinoma clinicamente localizzato (T2b secondo l'EAU, T2b-T2c secondo NCCN) e/o Gleason Score uguale a 7 e/o PSA compreso tra 10 e 20 ng/ml. Le opzioni terapeutiche sono la radioterapia esterna (con possibilità di ipofrazionamento moderato) in associazione alla ADT "short-term" (4-6 mesi), la radioterapia esterna associata a BRT nei pazienti non trattabili con ADT, la BRT *low dose* in pazienti selezionati con malattia ISUP 2 in $< 33\%$ delle biopsie, non sottoposti recentemente a resezione transuretrale di adenoma prostatico e con valido score del questionario International Prostatic Symptom Score (IPSS), la chirurgia \pm linfadenectomia (PLND valutata in base all'esito di nomogrammi di rischio), e la sorveglianza attiva in casi selezionati di malattia ISUP 2 (ex. $< 10\%$ pattern 4, PSA < 10 ng/mL, $< cT2a$, bassa estensione di malattia all'imaging ed alla biopsia). Anche in questo caso, nei pazienti non candidabili alle suddette strategie è indicato il solo WW in assenza di ADT.

High Risk Sono inseriti in questa classe pazienti affetti da neoplasia prostatica ad alto rischio di recidiva e di progressione. Deve essere presente almeno uno di questi parametri:

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

I pazienti inclusi in questo gruppo debbono essere trattati con l'obiettivo di ottenere un ottimale controllo locale della malattia e prevenire localizzazioni secondarie. Le opzioni terapeutiche consigliate sono: radioterapia esterna con eventuale *boost* brachiterapico (*low/high dose*) in associazione con ADT "long term" (2-3 anni). Può inoltre essere proposta al paziente la chirurgia con PLND estesa, ma solo nell'ambito di un trattamento multimodale che preveda l'integrazione nel timing migliore possibile con la radioterapia e la terapia ormonale. Nei pazienti non candidabili ai suddetti trattamenti, vi è indicazione ad ADT in caso di PSA-*doubling time* < 12 mesi e PSA > 50 ng/mL o tumore scarsamente differenziato.

Very High Risk. In questa classe sono inclusi pazienti con malattia localmente avanzata (T3b-

T4, N+), sebbene possano essere inclusi anche coloro in cui siano presenti due o più parametri che soddisfano la classe high risk. In tali pazienti le opzioni terapeutiche includono: la radioterapia esterna associata alla terapia androgeno-soppressiva a lungo termine (almeno 2 anni) e la chirurgia con linfadenectomia pelvica estesa nell'ambito di un trattamento multimodale. Anche in questo caso, nei pazienti non candidabili ai suddetti trattamenti, vi è indicazione ad ADT in caso di PSA-doubling time < 12 mesi e PSA > 50 ng/mL o tumore scarsamente differenziato o sintomi locali.

CLASSE RISCHIO	OSSERVAZIONE	CHIRURGIA	Ext RT	Brachì RT	TO + Ext RT	TO
MOLTO BASSO ≤ 2 core % ≤ 20% + criteri BASSO	WW se aspettativa < 10 aa AS se aspettativa >10aa	SI se aspettativa ≥10aa	SI se aspettativa ≥10aa	SI se aspettativa ≥10aa		
BASSO T1c e Gs 3+3 e PSA<10	WW se aspettativa < 10 aa AS se aspettativa >10aa	SI se aspettativa ≥10aa	SI se aspettativa ≥10aa	SI se aspettativa ≥10aa		
INTERMEDIO T2 e/o Gs 3+4 e/o 10<PSA<20		SI se aspettativa ≥10aa	SI se aspettativa ≥10aa ESCLUSIVA se rischio N+<15%	Selezionati e aspettativa ≥10aa	SI , con -Solo NAAD se N+>15% -NAAD +AAD se R N+>35%	POSSIBILE Se aspettativa < 10anni e in casi selezionati
ALTO Gs≥4+3 e/o PSA>20 e/o T3a		SI in casi selezionati (malattia NON FISSA e con NAAD) PET+ ?	Solo combinata con ORMONO		SI NAAD/AAD +/- BRT booster	POSSIBILE Se aspettativa < 10anni e in casi selezionati
MOLTO ALTO (T3b-T4)		POSSIBILE in casi selezionati (malattia NON FISSA e con NAAD)			SI NAAD/AAD se aspettativa ≥10aa (?)	POSSIBILE in casi selezionati
M+						SI

Figura 17: Schema riassuntivo del trattamento della neoplasia prostatica localizzata/localmente avanzata, stratificato secondo la classe di rischio di appartenenza.

2.7 Strategie terapeutiche

2.7.1 Watchful Waiting

Conosciuto anche come “trattamento guidato dai sintomi”, il watchful waiting consiste in una gestione conservativa del carcinoma prostatico fino alla progressione locale o sistemica della malattia con sintomi correlati. A questo punto, il paziente può essere trattato in maniera palliativa con una resezione transuretrale della prostata (TURP) e radioterapia palliative per le lesioni metastatiche; non è inoltre raccomandato alcuno schema di follow-up standardizzato²⁹. Il razionale dietro tale atteggiamento sta nella spesso lenta progressione del carcinoma prostatico e

nella sua predominante diagnosi in uomini anziani, nei quali sussiste un'alta prevalenza di comorbidità ed una relativamente alta mortalità¹³⁴. Il watchful waiting può essere considerato un'opzione per la gestione di pazienti con carcinoma prostatico localizzato ed un'aspettativa di vita limitata, o per pazienti più anziani con un carcinoma meno aggressivo.

2.7.2 Sorveglianza Attiva

La sorveglianza attiva è anche conosciuta come “monitoraggio attivo”. La sorveglianza attiva mira ad attuare il trattamento curativo al momento opportuno: il paziente rimane sotto una stretta sorveglianza ed il trattamento viene espletato quando vengono superati determinati parametri, indicativi di una malattia che mette a rischio la vita del paziente stesso, tenendone sempre in considerazione l'aspettativa di vita. La sorveglianza attiva è stata concepita con l'intento di ridurre la percentuale di *overtreatment* in pazienti con un carcinoma clinicamente confinato a rischio molto basso/basso/casi selezionati a rischio intermedio, senza lasciare da parte l'opzione terapeutica curativa (come invece avviene nel watchful waiting)¹³⁵. Esistono diversi protocolli di sorveglianza attiva. Uno dei protocolli di riferimento in ambito europeo è il PRIAS (Prostate cancer Research International Active Surveillance), i cui criteri di inclusione sono:

- Diagnosi istologica di adenocarcinoma prostatico in pazienti idonei a trattamenti radicali;
- $PSA \leq 10$ ng/ml o $PSA\ density < 0.2$ ng/ml/cc ($PSA \leq 20$ ng/mL e $PSAd < 0.25$ se mpMRI utilizzata nel protocollo);
- Adeguato campionamento biptico in base al volume prostatico (volume < 40 cc 8 cores, tra 40-60 cc 10 cores, > 60 cc 12 cores);
- Gleason Score ≤ 6 (o GS 3+4 in assenza di pattern cribriforme e carcinoma intraduttale, fino ad un massimo del 50 % delle biopsie);
- Fino ad un massimo di 2 prelievi positivi (nessun limite in caso di impiego di mpMRI);
- Fino ad un massimo del 15 % del totale e non più di 4 prelievi positivi, in caso di biopsia di saturazione;
- Stadio clinico T1c o T2.

I pazienti inclusi in un protocollo di sorveglianza attiva sono seguiti con misurazioni seriali del PSA, esplorazione rettale e re-biopsie, anche se non c'è ancora un accordo unanime su quale criterio sia più indicativo per passare ad un trattamento attivo della malattia²⁹. La ripetizione

della biopsia entro il primo anno è raccomandata in quanto il Gleason Score rimane uno dei migliori predittori di prognosi (esiste rischio pari a circa il 20% di undergrading).

In pazienti candidabili a Sorveglianza Attiva:

- Se MRI è negativa, il paziente “RESTA” in sorveglianza;
- Se MRI è positiva (PIRADS>2), il paziente andrebbe re-biopsiato subito, oppure indirizzato a trattamenti radicali se MRI dovesse esprimere un rischio alto di malattia aggressiva.

Il 10-18% dei pazienti che segue questo protocollo richiede la sua interruzione molto spesso a causa del trasporto emotivo che esso genera¹³⁶ mentre la sopravvivenza cancro-specifica a 10 anni è variabile tra il 96% ed il 100%²⁹.

I dati emersi sinora dai vari protocolli sono molto simili fra di loro, con una quota di pazienti che rimangono in sorveglianza a 2-5 anni molto elevata (circa il 70%).

2.7.3 Terapia Radiante

La **radioterapia (RT) esterna** può essere definita un’opzione terapeutica sia di prima linea in alternativa alla chirurgia in caso di malattia localizzata, sia come trattamento adiuvante in seguito a chirurgia (aRT), sia come trattamento della recidiva di malattia (radioterapia di salvataggio, sRT), oppure come terapia palliativa.

Per quanto riguarda l’impiego della RT come terapia di prima linea, non esistono ad ora indicazioni standardizzate per identificare i pazienti candidati a chirurgia o a RT. In molti centri il trattamento radiante viene riservato ai pazienti più anziani, a coloro che, a causa delle comorbidità, non possono essere sottoposti a chirurgia o a coloro che, per scelta, rifiutano il trattamento chirurgico. Una serie di studi dimostra che, dal punto di vista degli outcomes, chirurgia e RT presentano risultati oncologici e funzionali simili a 10 anni; pertanto, è doveroso informare adeguatamente i pazienti circa vantaggi e svantaggi di ciascuna tecnica e coinvolgerli nel processo decisionale¹³⁷. La RT a fasci esterni prevede l’impiego di raggi X ad alta energia prodotti da acceleratori lineari con lo scopo di irradiare volumi tissutali prestabiliti e identificati come target. Non esiste tuttora un pensiero unanime sulla dose di radiazioni da erogare, si raccomanda l’utilizzo di un dosaggio compreso tra 74 e 80 Gy da associare o meno alla terapia farmacologica di deprivazione androgenica. La radioterapia è solo apparentemente meno invasiva rispetto ad un intervento chirurgo: gli effetti collaterali, infatti, possono impattare

drasticamente sulla qualità di vita¹³⁸. Tali effetti possono essere precoci o tardivi¹³⁹.

Gli effetti collaterali precoci si manifestano in corso di RT e tendono a scomparire circa entro un mese dal termine delle sedute; possono comprendere:

- Disturbi della minzione: incremento della frequenza minzionale, stranguria, urgenza, mitto ipovalido ed ematuria;
- Disturbi intestinali: dolore, bruciore, senso di peso in sede anale/perineale;
- Perdita di sangue/muco con la defecazione, tenesmo, diarrea, meteorismo;
- Astenia.

Gli effetti collaterali tardivi, invece, sono eventi che compaiono a distanza di mesi o anni dal termine del trattamento e comprendono:

- Disturbi minzionali: pollachiuria, urgenza, ematuria e cistite post-attinica;
- Disturbi intestinali: meteorismo, diarrea, sangue nelle feci, aumento della frequenza delle evacuazioni;
- Disfunzione erettile;
- Riduzione o scomparsa del liquido seminale.

Per quanto riguarda il follow-up, la riduzione del PSA in questi pazienti è più lenta rispetto al decremento a cui si assiste post chirurgia, data la persistenza in sede del tessuto prostatico. Ci si attende, pertanto, il valore più basso raggiunto tra circa 6 e 12 mesi dal termine della RT.

La **brachiterapia** è un tipo di trattamento introdotto negli anni Ottanta, prevede l'impianto per via transperineale sotto guida ecografica e fluoroscopica di isotopi radioattivi (I-125) in capsule di titanio; può essere impiegata in monoterapia *low dose* nei pazienti a basso rischio o casi selezionati di malattia a rischio intermedio, oppure in combinazione *high dose* con la RT esterna in pazienti a rischio intermedio-alto. Tutti i pazienti inoltre devono presentare volume prostatico ≤ 50 ml e assenza di recente pregressa chirurgia prostatica. La brachiterapia è infatti controindicata in pazienti con prostate voluminose e/o importante sintomatologia urinaria.

2.7.4 Terapia chirurgica

La terapia chirurgica per il CaP è rappresentata dalla prostatectomia radicale (PR), procedura che consiste nell'asportazione di ghiandola prostatica, vescicole seminali e, se opportuno, di linfonodi, per poi procedere con il ripristino della continuità delle basse vie escrettrici mediante

l'esecuzione di una anastomosi vescico-uretrale.

Il principale obiettivo della PR è l'eradicazione della malattia neoplastica senza margini chirurgici positivi. In secondo luogo, subordinati al precedente, possono essere citati la preservazione della continenza e della potenza sessuale quando oncologicamente possibile, risparmiando la sezione dei fasci vasculo-nervosi¹⁴⁰.

L'intervento ideale di PR dovrebbe prevedere il raggiungimento degli obiettivi oncologici e funzionali, limitando le complicanze intra e post-operatorie ed impattando in modo trascurabile sulla qualità di vita. Tuttavia, il raggiungimento di tali outcomes è influenzato da molteplici fattori legati al paziente, alla malattia e all'esperienza del chirurgo. Nonostante ciò, la PR resta una valida indicazione terapeutica per pazienti a basso rischio (anche se in questo ambito si sta consolidando come prima opzione la sorveglianza attiva), a rischio intermedio ed alto e in alcuni pazienti con malattia localmente avanzata (in questi ultimi due casi sempre nell'ambito di un trattamento multimodale).

È possibile effettuare la PR a cielo aperto (retropubica o perineale), per via laparoscopica o robot-assistita. Recenti studi sono a favore delle ultime due tecniche, che consentono tempi di degenza post-operatori minori ed un più rapido recupero funzionale (in termini di potenza sessuale e continenza urinaria)¹⁴¹.

Attualmente non vi sono evidenze di superiorità dal punto di vista oncologico di una tecnica rispetto all'altra, mostrando risultati eccellenti in caso di malattia organo-confinata. Tuttavia, i vantaggi relativi alla RARP (prostatectomia radicale robot assistita) in termini di precisione chirurgica, magnificazione ed ergonomia della consolle hanno reso l'approccio robot assistito il più diffuso in ambito urologico^{142,143}. L'esito dell'intervento chirurgico, indipendentemente dalla tecnica impiegata, risente comunque in modo significativo dell'esperienza del chirurgo.

La linfadenectomia pelvica (PLND) è il metodo più efficace per evidenziare la presenza di metastasi linfonodali da PCa e può essere effettuata o meno, in corso di PR in pazienti a rischio intermedio, in relazione al rischio di coinvolgimento linfonodale calcolato sulla base di diversi nomogrammi. Tra i più utilizzati vanno citati il nomogramma di Briganti¹⁴⁴ (2019, cut-off per PLND 7%), di Partin e di Sloan-Kettering.

È tuttora oggetto di dibattito, in assenza di uniformità tra le linee guida internazionali, il template della PLND. Uno degli schemi di dissezione linfonodale impiegati prevede una linfadenectomia:

a) limitata, ossia l'asportazione dei soli linfonodi iliaci esterni o otturatori;

- b) standard, ovvero l'asportazione dei linfonodi iliaci esterni ed otturatori;
- c) estesa, ovvero l'asportazione di linfonodi iliaci esterni, interni ed otturatori;
- d) super-estesa, ossia l'asportazione dei linfonodi iliaci esterni, interni, otturatori, iliaci comuni e presacrali.

Le due sequele principali della chirurgia sono l'incontinenza urinaria (10-15%) e la disfunzione erettile (circa 30-40% in caso di *nerve sparing* e 95% in caso di *non nerve sparing*). L'incontinenza urinaria può insorgere in seguito ad alterazioni locali come ipercontrattilità del detrusore (responsabile di incontinenza da urgenza), ipocontrattilità detrusoriale (associata a incontinenza da rigurgito), o a lesioni a carico dello sfintere vescico-uretrale (incontinenza da sforzo).

In seguito a PR, il follow-up viene eseguito mediante visite urologiche periodiche, ER e dosaggi del PSA. Qualora si manifestassero due incrementi consecutivi del PSA andrebbe sospettata una recidiva biochimica di malattia ed andrebbe presa in considerazione l'ipotesi di una recidiva locale di malattia e/o di sviluppo di metastasi. Generalmente, un carcinoma indifferenziato con recidiva precoce e rapido incremento del PSA può essere ricondotto con maggior probabilità a malattia metastatica; se, invece, la recidiva compare più tardivamente (10- 12 mesi) con PSA che aumenta in modo più graduale è più probabile che si tratti di recidiva locale. L'esecuzione di una RMN, PET/TC Colina, Fluciclovina o PSMA può essere utile per identificare la sede di recidiva clinica (locale e/o sistemica).

2.7.5 Terapia ormonale

La terapia ormonale consiste nella somministrazione di farmaci volti ad indurre uno stato di deprivazione androgenica per bloccare la progressione tumorale e pone le proprie basi sulla grande dipendenza (almeno in fase iniziale) del PCa dagli ormoni androgeni¹⁴⁵. Esistono differenti tipologie di farmaci impiegati nella terapia ormonale: in primo luogo, possono essere utilizzati farmaci in grado di sopprimere la produzione testicolare di testosterone (non più estrogeni, a causa degli effetti avversi, ma LHRH analoghi), in secondo luogo tale terapia può consistere nella somministrazione di farmaci in grado di inibire, a livello recettoriale e con meccanismo competitivo, l'azione degli androgeni stessi. Talvolta entrambe le tipologie di farmaci vengono somministrate simultaneamente, costituendo il cosiddetto blocco androgenico totale. In passato, invece, si ricorreva a orchietomia, tecnica semplice, veloce, economica, con limitate complicanze chirurgiche.

Gli LHRH analoghi vengono somministrati per via intramuscolare o sottocutanea, con cadenza mensile o trimestrale. Gli antiandrogeni, invece, vengono somministrati solitamente per os e sono distinti in steroidei (ciproterone acetato, medrossiprogesterone acetato) e non steroidei o puri (bicalutamide, flutamide).

La deprivazione androgenica, definita da testosteronemia $<20\text{ng/dL}$ o 1 nmol/L , può essere impiegata con lo scopo di ottenere un controllo della malattia in stadio avanzato o metastatico, può essere necessaria come terapia adiuvante in seguito a RT, PR o brachiterapia con PSA persistentemente elevato o in caso di recidiva biochimica di malattia. Altri impieghi della terapia ormonale sono la prevenzione della ripresa di malattia in pazienti pN+, con tumori a rischio intermedio e alto in associazione alla RT e la riduzione del volume prostatico prima di eseguire la brachiterapia²⁹. Talvolta, però, il CaP può sviluppare resistenza alla deprivazione androgenica, aumentando il rischio di progressione di malattia e di morte.

La terapia ormonale può dare effetti collaterali che possono alterare la qualità di vita e rendere il paziente meno compliant alla terapia stessa. Tra questi si possono citare vampate di calore, disfunzione erettile, calo della libido, astenia, riduzione della massa muscolare, aumento di peso, ginecomastia, anemia ed osteoporosi¹⁴⁵.

CAPITOLO 3

TECNICHE ABLATIVE PER IL TRATTAMENTO DEL CARCINOMA PROSTATICO

Introduzione

Il tumore della prostata viene ormai sempre più spesso diagnosticato in uno stadio precoce e di malattia organo-confinata; ciò principalmente in ragione dell'aumentata sensibilizzazione della popolazione generale e dell'implementazione delle metodiche diagnostiche. La radioterapia e la prostatectomia radicale rappresentano i trattamenti di riferimento, con sequele che variano dal 3.2 al 31% per l'incontinenza urinaria e dal 58 al 79% per la disfunzione erettile^{146,147}. Tali sequele possono avere un impatto negativo considerevole sulla qualità di vita. La sorveglianza attiva nasce principalmente per far fronte a tali problematiche, dimostrandosi nel tempo particolarmente appropriata per le forme di malattia a basso rischio e casi selezionati di malattia a rischio intermedio. Tuttavia, alcuni pazienti manifestano il desiderio di essere comunque sottoposti ad un trattamento pur restando all'interno dei protocolli di sorveglianza attiva, ed una stretta aderenza ai protocolli stessi può risultare talvolta difficoltosa sia per i pazienti che per i medici^{148,149}.

Le terapie ablative, con risparmio del tessuto prostatico non tumorale, sono state sviluppate proprio con l'obiettivo di mantenere i risultati oncologici dei trattamenti radicali, determinando al tempo stesso dei benefici funzionali sulla continenza urinaria e la potenza sessuale, preservando i pazienti dalle potenziali complicanze della radioterapia e della chirurgia. Con queste fonti di energia è possibile trattare tutta la ghiandola (*whole gland ablation*) oppure una parte di essa (*hemiablation, quadrantectomy, focal ablation* propriamente detta). La terapia focale, in particolare, è basata sul concetto di trattamento della cosiddetta Index Lesion, ovvero la lesione tumorale di più grande volume con il GS maggiore.

Le diverse tecniche di ablazione si distinguono principalmente ed innanzitutto per il tipo di energia utilizzata; quelle ad oggi descritte e studiate in letteratura sono le seguenti:

- Crioterapia;
- Terapia fotodinamica (PDT);
- Elettroporazione irreversibile (IRE);

- Termoterapia interstiziale con laser (LITT);
- Radiofrequenza (RFA);
- Ultrasuoni focalizzati ad alta intensità (HIFU).

3.1 Crioterapia

Il razionale della crioterapia deriva dagli esperimenti di Thomson e Joule¹⁵⁰, che hanno dimostrato come la natura reattiva o propellente dei gas possa essere sfruttata per l'aumento o la diminuzione della temperatura.

Un gas reattivo in un volume ristretto ha un'energia interna relativamente bassa. Una volta che il gas viene rilasciato in un volume più ampio attraverso una valvola con foro stenopeico, l'energia interna aumenta a causa della ridotta interazione tra le molecole. Questa energia viene consumata dall'ambiente circostante, causando un calo nella temperatura. L'opposto vale per i gas propellenti¹⁵⁰. Questo principio viene sfruttato dalla crioterapia per il ciclo congelamento-scongelamento, con congelamenti veloci e scongelamenti lenti, in modo da ottenere l'ablazione più efficiente.

La crioterapia agisce sul tessuto nell'area bersaglio tramite la denaturazione delle proteine cellulari, la disidratazione osmotica intracellulare e l'insufficienza metabolica. Il danno cellulare risultante è immediato, ma si considera il danno vascolare ritardato come il principale meccanismo di morte cellulare. La morte cellulare avviene a circa -40 °C. Il congelamento iniziale dei tessuti causa stasi nei vasi sanguigni, vasocostrizione ed ipossia. Lo scongelamento successivo ristabilisce il flusso sanguigno. Tuttavia, il danno endoteliale continua mediante distensione e rottura. La vascolarizzazione diminuisce progressivamente tramite permeabilità capillare, edema, aggregazione piastrinica e formazione di microtrombi¹⁵¹.

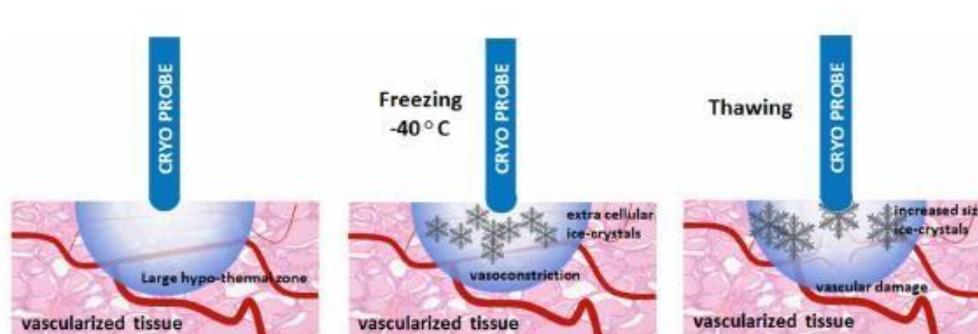


Figura 18: Crioterapia. Schema di funzionamento.

L'apparecchiatura crioterapica è costituita da un sistema ad ultrasuoni, crio-ago 17 gauge, termoaccoppiatori ed erogatori ad argon ed elio. La procedura consiste in due cicli di congelamento e scongelamento. Multipli rilevatori termici vengono posizionati a livello intraprostatico e lungo il piano tra la prostata ed il retto, per monitorare la temperatura e prevenire il danno termico. Un dispositivo riscaldante viene posizionato per via transuretrale a protezione. Con il paziente in posizione litotomica e con guida ecografica, i crio-ago vengono posizionati per via transperineale attraverso una griglia a meno di 20 mm l'uno dall'altro. Gli ago dovrebbero essere idealmente a oltre 10 mm dall'uretra e dalla capsula prostatica posteriore. Generalmente viene ablato anche il fascio neuro-vascolare omolaterale. La procedura può essere eseguita in anestesia spinale o generale e dura circa 90 minuti. Al termine del trattamento si posiziona un catetere vescicale che può essere rimosso dopo alcuni giorni.

Un'evoluzione della tecnica è rappresentata dalla crioterapia MR-guidata, che consente una precisa visione di imaging *real time* delle zone ablate dalle sfere di ghiaccio¹⁵².

Nel 2013, Nguyen et al. hanno pubblicato una revisione della letteratura, comparando 5 diversi studi di crioterapia focale¹⁵³. Tali studi includevano uno spettro eterogeneo di pazienti con malattia a basso, intermedio ed alto rischio. Nel complesso l'incontinenza post-trattamento è risultata essere tra lo 0 e il 3.6% e la potenza è stata mantenuta nel 58.1-90% dei casi. I risultati oncologici non sono stati invece menzionati¹⁵³. Lo studio di maggiori dimensioni campionario esaminato nella suddetta review includeva dati provenienti dal registro COLD (*Cryo On-Line Database*), con 1160 pazienti sottoposti a crioablazione focale. Nel suddetto studio, dopo il trattamento, sono state effettuate biopsie di controllo nel 14% dei pazienti, risultate positive per carcinoma prostatico nel 26% dei casi, prevalentemente ISUP 1 (considerato generalmente come malattia non clinicamente significativa). La continenza libera da Pad è stata conseguita nel 98.4% e la conservazione dell'erezione spontanea nel 58.1% dei pazienti. In un solo caso si è verificata la comparsa di una fistola retto-uretrale¹⁵⁴. Tay et al. hanno documentato i risultati oncologici e funzionali in un'analisi *matched-cohort* tra ablazione prostatica parziale e completa in pazienti con tumore a rischio intermedio: il 48% dei pazienti trattati con ablazione parziale è stato sottoposto a biopsie, solo il 2% delle quali positive. Le indicazioni e i GS di queste biopsie non sono stati tuttavia descritti. Il 67% dei pazienti in entrambe le coorti aveva una funzione erettile sufficiente per l'attività sessuale prima dell'intervento. Nel gruppo sottoposto ad ablazione parziale, il 70% è rimasto tale a 12 mesi dal trattamento, rispetto al 45% sottoposto ad ablazione completa¹⁵⁵. Valerio et al. hanno condotto una revisione sistematica di 11 studi su

crioterapia e terapia focale, 10 dei quali retrospettivi. Il gruppo dei pazienti era eterogeneo, con criteri di inclusione che andavano dal tumore prostatico a basso rischio a quello ad alto rischio, diagnosticato tramite biopsia o transrettale o transperineale. Quando eseguite, le biopsie di controllo sono state eseguite per via transrettale, random o mirate. La presenza complessiva di tumore della prostata clinicamente significativo e non significativo dopo il trattamento è risultata rispettivamente del 5.4 e 13%. Tuttavia, la significatività del tumore è stata documentata solo in 4 studi ed è stata descritta in modo eterogeneo. Di tutti i pazienti esaminati, il 98% è risultato continente senza perdite urinarie ed il 100% è risultato *pad-free*. La potenza è stata mantenuta nell'81.5% dei casi. Le complicanze più comuni sono risultate essere ritenzione urinaria ed infezione delle vie urinarie, mentre tra le più severe stenosi uretrale e fistola retto-uretrale, entrambe riportate tuttavia solamente nello 0-2.1% dei casi¹⁵⁶.

In conclusione, è disponibile una grande quantità di letteratura sulla crioterapia della prostata, composta tuttavia soprattutto da studi retrospettivi o sull'ablazione dell'intera ghiandola. L'ablazione parziale sembra avere outcomes funzionali migliori rispetto a quella completa. Sono in corso diversi studi prospettici sui risultati oncologici e funzionali della crioterapia focale in pazienti con tumore della prostata. Sebbene la crioterapia sembri essere un'opzione sicura, con outcomes funzionali ragionevoli, si spera che i suddetti studi prospettici possano fornire informazioni più omogenee (soprattutto dal punto di vista oncologico) e di maggior valore per il suo impiego nella pratica clinica.

3.2 Terapia fotodinamica (PDT)

E' una tecnica che provoca occlusione vascolare del tessuto tumorale tramite l'illuminazione di sostanze fotosensibilizzanti (generanti specie reattive dell'ossigeno, ovvero i più comuni tra i radicali liberi) ad opera di un laser vicino all'infrarosso. I radicali dell'ossigeno (superossido e idrossile) sono rilasciati al momento dell'illuminazione, causando occlusione vascolare e necrosi in 24-48 h ¹⁵⁷. Al momento sono disponibili ed approvati per l'impiego in tale ambito due fotosensibilizzanti, WST09 e WST11 **TOOKAD® Soluble**.

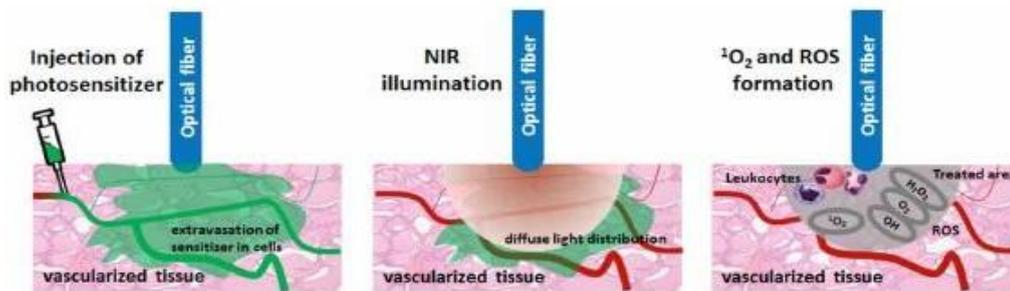


Figura 19: PDT. Schema di funzionamento.

La procedura viene eseguita in anestesia generale, con paziente in posizione supina. Molto importante il completo rilasciamento muscolare. I cateteri per l'inserimento delle fibre (FIC) vengono posizionati per via transperineale attraverso una griglia e sotto guida ecografica. Per evitare la fototossicità, i pazienti devono essere protetti dalla luce ambientale. Si posiziona un catetere vescicale. Una volta posizionati i FIC, con un margine di sicurezza di 5 mm dall'uretra, parete rettale, sfintere e capsula, le fibre ottiche vengono calibrate per modulare l'energia trasmessa ed inserite nei FIC. Un singolo bolo di 4 mg/kg del fotosensibilizzante (TOOKAD®Soluble) viene infuso endovena per 10 minuti ed attivato tramite illuminazione con luce laser a 753 nm alla dose di 200J/cm, iniziando dal termine dell'infusione per un periodo di 22 min e 15 secondi, coerentemente con il suo picco di concentrazione sierica. Complessivamente, la procedura dura circa 90-120 minuti. Al termine, il paziente viene mantenuto sotto luce soffusa per almeno 6 ore e poi dimesso previa rimozione del catetere vescicale, evitando l'esposizione diretta alla luce solare per 48 ore. Una terapia con alfa-litico può essere utile per ridurre l'insorgenza di sintomi a carico delle basse vie urinarie.

Sulla PDT sono disponibili in letteratura studi prospettici. Tre di questi studi, in pazienti con neoplasia prostatica a rischio basso e intermedio, sono stati presi in considerazione nella revisione sistematica di Valerio et al¹⁵⁶. Dei tre studi, due hanno riportato tassi di positività del 24% e 46% alla biopsia transrettale di controllo a 6 mesi, senza tuttavia riportare dati sulla significatività del tumore^{158,159}. La potenza è stata mantenuta nell'88% dei casi. Uno degli studi ha riportato un tasso del 16% di disfunzione erettile *de novo*, definita come calo dello score IIEF-5 di almeno 10 punti ed IIEF-5 preoperatorio > 15¹⁵⁹. Azzouzi et al. hanno pubblicato i risultati di un trial randomizzato europeo di fase III, che includeva pazienti con tumore prostatico a basso rischio, confrontando la PDT con la sorveglianza attiva (AS). Ad un follow-up mediano di 24 mesi, il 28% dei pazienti sottoposti a PDT è andato incontro ad una progressione

di malattia, rispetto al 58% dei pazienti in AS. Inoltre, nel gruppo sottoposto a PDT il 48% dei pazienti ha riportato biopsie negative al follow-up, rispetto al 14% dei pazienti sorvegliati. Il tasso di disfunzione erettile è risultato dell'1% in entrambi i gruppi¹⁶⁰. Un più recente studio prospettico di coorte, ha definito gli outcomes oncologici di 86 pazienti con tumore della prostata a basso rischio. Di questi, 77 avevano GS 3+3, e gli altri GS ancora inferiore. Durante il follow-up, il 78 % dei pazienti è stato sottoposto a biopsie, come routine (23 %) o su sospetto clinico. La maggior parte delle biopsie è stata eseguita a 6 mesi. Complessivamente sono stati trattati 115 lobi prostatici, di cui 94 non hanno mostrato un tumore della prostata clinicamente significativo nel lobo trattato. Nei lobi non trattati, il 57% è risultato positivo alla biopsia, con GS da 3+3 a 4+3. La mediana di sopravvivenza libera da progressione (definita come passaggio in un gruppo di rischio più alto secondo d'Amico) è risultata essere pari a 86 mesi. Un secondo trattamento PDT è stato eseguito nel 19% dei casi, mentre il 24% dei pazienti è andato incontro a trattamento radicale (prostatectomia o brachiterapia).

La PDT ha dimostrato outcomes oncologici e funzionali ragionevoli nel breve e medio termine. Tuttavia, i risultati a medio termine sono stati riportati in un gruppo prevalentemente a basso rischio di malattia. I risultati di Azzouzi et al. sono stati confrontati con la sorveglianza attiva, ma sembrano avere una percentuale insolitamente alta di progressione nel gruppo AS. E' stato registrato un trial di fase IIb a braccio singolo e monocentrico, mirato a valutare efficacia, sicurezza e qualità di vita di 50 partecipanti con un follow-up di 60 mesi. Tale studio dovrebbe essere completato nel 2024 (NCT03315754).

3.3 Elettroporazione irreversibile (IRE)

L'elettroporazione irreversibile sfrutta impulsi elettrici a bassa energia ed alto voltaggio, in grado di causare morte cellulare. Questi impulsi viaggiano tra due o più elettrodi, causando una soluzione di continuo nella membrana cellulare tramite la creazione di nanopori¹⁶¹. A seconda dell'ampiezza, della durata e del numero di impulsi elettrici, questo processo può essere temporaneo (elettroporazione reversibile) o permanente (IRE). In caso di cambiamenti permanenti alla membrana, la cellula diventerà incapace di mantenere la sua omeostasi e andrà in apoptosi¹⁶².

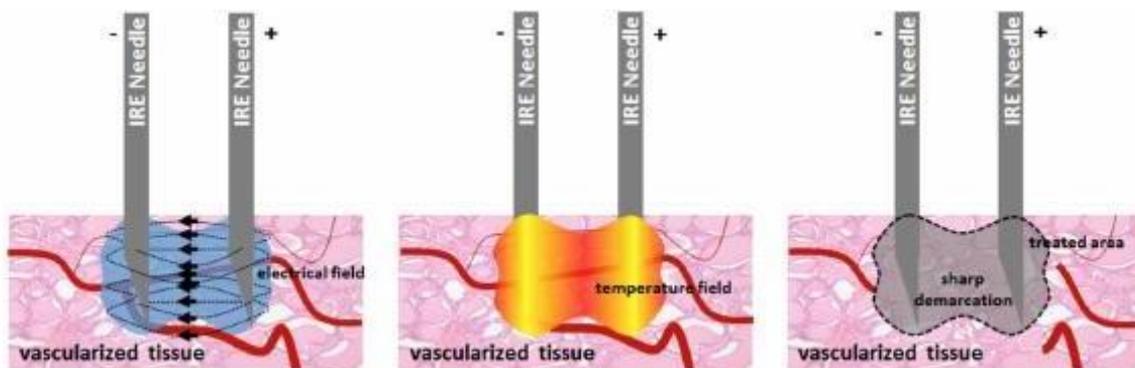


Figura 20: IRE. Schema di funzionamento.

L'apparecchiatura per elettroporazione irreversibile è costituita da un generatore di corrente continua a bassa energia, nonché da una serie di elettrodi e sonde ad ago. Sotto guida ecografica, fino a 6 di queste sonde possono essere posizionate parallelamente, per via transperineale attraverso una griglia, ad una distanza fissa tra 10 e 20 mm. Una delle sonde, la cui punta può spaziare tra 5 e 20 mm (in base al grado di retrazione di un cappuccio protettivo), funge da “attivatrice” delle altre. La procedura viene eseguita in anestesia generale con paziente in posizione supina. Dopo il posizionamento delle sonde, vengono impostati voltaggio, numero di impulsi e lunghezza dell'impulso nel generatore. I voltaggi sono scelti per ottenere un campo elettrico efficace > 1500 Volts/cm. Un impulso di prova viene inizialmente trasmesso per caratterizzare le dinamiche della corrente elettrica tra ciascuna coppia di sonde. Una fusione delle immagini TRUS/MRI può essere utilizzata per implementare la visione. La durata della procedura è di circa 45-90 minuti. Un catetere vescicale viene mantenuto per almeno 24 ore.

In letteratura sono presenti diversi studi sull'impiego dell'IRE nella neoplasia prostatica. Ting et al. hanno valutato gli outcomes funzionali ed oncologici in 25 pazienti. Non sono stati riscontrati cambiamenti significativi nella funzionalità urinaria, sessuale ed intestinale. Durante il follow-up non sono state evidenziate lesioni sospette *in-field*, né alla mpMRI né alla biopsia. Lesioni sospette in adiacenza della zona di trattamento alla mpMRI sono state riscontrate in 5 pazienti, 4 dei quali sono risultati positivi per neoplasia significativa alla biopsia; la significatività è stata definita come GS 6 con coinvolgimento del core biptico ≥ 5 mm o come GS ≥ 7 . Lesioni sospette al di fuori della zona trattata sono state riscontrate alla mpMRI in 2 pazienti, uno dei quali ha mostrato una neoplasia significativa alla biopsia¹⁶³. Valerio et al. hanno sottoposto a IRE 34 pazienti con neoplasia prostatica organo-confinata (con rischio dal basso all'alto). Ad un

follow-up mediano di 6 mesi per 24 pazienti, il 100% dei pazienti è risultato continente e la potenza preservata nel 95% dei casi¹⁶⁴. Van den Bos et al. hanno pubblicato uno studio prospettico su 63 pazienti sottoposti a trattamento IRE per tumore della prostata organo-confinato e clinicamente significativo (definito come GS 6 ad alto volume e qualsiasi GS 7). I risultati hanno mostrato una sostanziale stabilità della qualità della vita, dello stato psico-fisico e della funzionalità intestinale ed urinaria. È stato osservato tuttavia un leggero calo nella qualità della vita sessuale. Biopsie di controllo sono state effettuate in 45 pazienti, 40 dei quali con mapping bioptico transperineale a 6 mesi. Un tumore significativo *in-field* ed *out-field* è stato riportato in 7 e 4 pazienti, rispettivamente¹⁶⁵. La ragione di questo alto tasso di biopsie post-procedurali positive potrebbe essere imputabile parzialmente al *template* transperineale, così come ad un basso margine di sicurezza dell'area trattata.

In conclusione, i dati funzionali dell'IRE sono promettenti, mentre sono necessari dati a lungo termine circa i risultati oncologici. Sono inoltre in corso trials sui risultati oncologici e funzionali della IRE focale nel tumore della prostata localizzato (NCT01835977).

3.4 Termoterapia interstiziale con laser (LITT)

La termoterapia interstiziale con laser esercita una azione tissutale ablativa mediante danno termico. Sono descritte due principali modalità operative: a onda continua (CW) e ad impulsi. La CW fornisce una risposta termica sostanziale ma con minor controllo sull'area del trattamento, mentre il laser a impulsi fornisce una risposta termica controllata con possibile induzione di ulteriore danno di natura meccanica da onde d'urto¹⁶⁶.

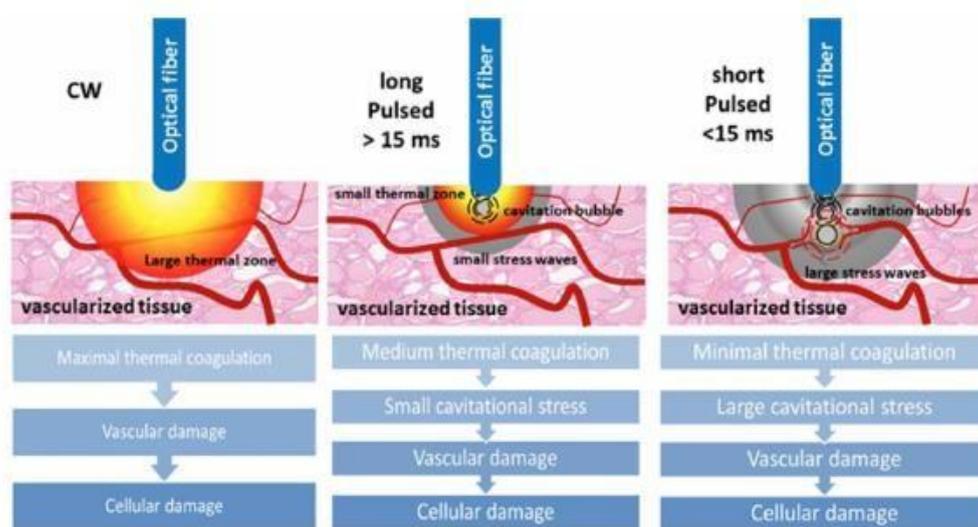


Figura 21: LITT. Schema di funzionamento e tipologie.

Prima della procedura è necessario il posizionamento di un catetere vescicale. Ad oggi la maggior parte delle procedure di LITT viene eseguita con guida MRI. La procedura può essere eseguita per via transperineale con paziente supino o per via transrettale con paziente prono. Nell'approccio transperineale una bobina endorettale aiuta a stabilizzare la prostata ed un template a griglia viene utilizzato per l'inserimento dell'ago. Una volta che il corretto posizionamento del *trocar* in titanio MRI-compatibile viene confermato, la fibra laser viene fatta avanzare all'interno di un catetere raffreddato fino all'area bersaglio.

Dopo aver confermato nuovamente il corretto posizionamento della fibra, il laser viene attivato causando danno termico. L'impiego dell'imaging multiplanare consente di monitorare strutture critiche come uretra, retto e capsula prostatica. La termometria MR fornisce un feedback termico quasi in tempo reale durante la procedura. La durata della procedura è variabile e dipende dal tempo necessario ad inquadrare accuratamente ed ablate la lesione tumorale prostatica. L'anestesia può essere spinale, generale o limitata ad un blocco nervoso periprostatico. Generalmente i pazienti vengono dimessi in giornata.

Sono disponibili dati limitati sulla LITT, verosimilmente a causa della complessità del *setup* e della natura energeticamente dispendiosa della procedura. Lindner et al. hanno presentato gli outcomes funzionali e oncologici di un trial di fase I, dimostrando un'assenza di calo significativo nei punteggi IIEF-5 o IPSS a 6 mesi dalla procedura. Alle biopsie di follow-up a 6 mesi, è stato riscontrata la presenza di tumore prostatico nel 50% dei pazienti ed il 67% dei pazienti è risultato libero da tumore nelle zone ablate¹⁶⁷. Uno studio su 25 uomini con tumore della prostata a rischio basso e intermedio, pubblicato da Lepor et al., ha dimostrato risultati promettenti in termini di outcomes funzionali, senza differenze significative di funzionalità urinaria ed erettile alla *baseline* e a 3 mesi. Tutti gli uomini sono risultati continenti e "pad-free". A 3 mesi dall'ablazione sono state eseguite biopsie delle aree ablate e il 96% è risultato privo di tumore prostatico. Non viene tuttavia menzionato se sono state eseguite biopsie al di fuori dell'area ablata¹⁶⁸. Eggener et al. hanno presentato i risultati di un trial prospettico su 27 uomini con tumore prostatico organo-confinato con GS ≤ 7 nel $\leq 25\%$ delle biopsie pre-procedurali. Non sono stati osservati cambiamenti negli outcomes funzionali a 12 mesi. Sempre a 12 mesi, 10 pazienti hanno riportato biopsie (transrettali TRUS-*guided*) positive: 3 pazienti (11%) all'interno ed 1 paziente al di fuori della zona ablata, rispettivamente¹⁶⁹.

I risultati attuali della LITT sono promettenti. Sono necessarie tuttavia serie più grandi e dati di follow-up più a lungo termine per valutarne in modo più esaustivo la sicurezza e gli outcomes

oncologici. Diversi sono i trials sulla LITT. Uno di essi è condotto dal gruppo della Mayo Clinic ed è mirato a valutare la sicurezza e l'efficacia della terapia MRI-guidata laser in 20 pazienti con tumore della prostata (T1c-cT2a e GS massimo di 7). Gli outcomes primari sono il tasso di successo della procedura, la sicurezza tramite monitoraggio delle complicanze, l'incontinenza, l'impotenza e le fistole uretrali. Gli outcomes secondari sono il successo ablativo a breve e medio termine, con l'impiego della MRI. Un altro trial in corso è condotto dall'università Radboud in Olanda e riguarda l'ablazione laser MR-guidata in pazienti con tumore prostatico localizzato a rischio intermedio, con l'obiettivo di valutare il controllo istologico del tumore a breve e medio termine, utilizzando biopsie MR-guidate.

3.5 Radiofrequenza (RFA)

L'ablazione a radiofrequenza sfrutta onde radio in grado di generare correnti ad alta o media frequenza, che a loro volta causano riscaldamento tissutale mediante la frizione tra gli ioni indotta dal riallineamento dei dipoli e dall'aumento dell'energia cinetica. L'azione distruttrice si esplica in particolare quando la temperatura è superiore ai 50°C per circa 5 minuti, causando danno alla membrana cellulare, denaturazione proteica e cito-distruzione diretta¹⁷⁰. Di solito per l'ablazione vengono raggiunte temperature al di sopra dei 60 °C.

Prima della procedura si posiziona un catetere vescicale. Con paziente in posizione supina, si procede al posizionamento di un ago monopolare o di due aghi bipolari per via transperineale con guida ecografica transrettale. Se viene usato un solo ago monopolare, esso viene posizionato nel tumore. Nel caso di due aghi bipolari, il tumore dovrebbe essere incluso tra di essi e, per monitorare la temperatura nel target, si posiziona una termocoppia tra gli stessi aghi bipolari attivi. Un sensore termico collegato alla sonda transrettale monitora la temperatura della parete rettale. I pazienti vengono generalmente dimessi in giornata¹⁷¹.

La RFA prostatica è stata perlopiù studiata in un *setting* di salvataggio. Zlotta et al. hanno eseguito uno studio di fattibilità nel 1998 su 15 pazienti, 8 dei quali sottoposti a prostatectomia radicale immediata, 6 sottoposti a prostatectomia radicale differita ad una settimana ed 1 sottoposto ad ablazione completa della prostata. La temperatura massima raggiunta è risultata pari a 106 °C e la durata dell'ablazione di circa 10–12 min. I risultati istologici non sono stati discussi, eccetto per un paziente sottoposto a RFA di entrambi i lobi prostatici e con evidenza biopsica post-procedurale di neoplasia in un lobo. Lo sfintere uretrale e la parete rettale sono stati completamente preservati in tutti i casi¹⁷¹.

Le evidenze sulla RFA prostatica sono attualmente insufficienti. Alcuni trials risultano in corso.

3.6 Ultrasuoni focalizzati ad alta intensità (HIFU)

Una delle tecniche ablative maggiormente consolidate nella pratica clinica e scientificamente validate è l'ablazione con ultrasuoni ad alta intensità (HIFU)¹⁷².

La tecnologia HIFU fa riferimento a una tecnica in cui i fasci di ultrasuoni ad alta intensità sono emessi da un trasduttore ad alta potenza, che può indirizzare i fasci stessi in modo non invasivo attraverso un volume di tessuto all'interno del corpo verso l'obiettivo, senza influenzare il tessuto interposto e circostante. L'HIFU provoca un aumento della temperatura all'interno del volume trattato, con conseguente necrosi coagulativa del tessuto. I due principali meccanismi responsabili della distruzione dei tessuti sono l'ipertermia e la cavitazione acustica. Una tra le caratteristiche fondanti delle terapie ablative è quella di raggiungere e mantenere una temperatura tra i 60 ed i 100 °C in tutto il volume del tessuto sotto trattamento, così da indurvi necrosi coagulativa^{173,174}. Inoltre, non essendo la separazione tra tessuto sano e malato netta, si accetta di includere nella terapia un margine di 0.5-1 cm di tessuto apparentemente sano che potrebbe contenere dei focolai tumorali di dimensioni microscopiche.

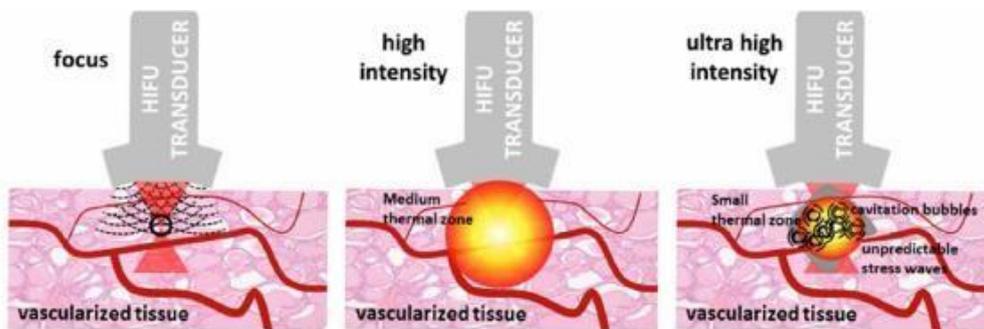


Figura 22: HIFU. Schema di funzionamento.

La tecnica basata sugli HIFU presenta alcuni vantaggi distinti rispetto ad altre tecniche di ablazione termica, come ad esempio la crioterapia, l'ablazione laser, la terapia fotodinamica o l'ablazione a radiofrequenza. Essa è infatti una tecnologia non invasiva e non ionizzante, per questa ragione può essere ripetuta più volte senza incorrere in complicazioni perché non ha effetti cumulativi a lungo termine. La capacità di causare la morte cellulare in un volume di tessuto distante dalla fonte del pacchetto di ultrasuoni rende gli HIFU un'opzione attraente come

strumento chirurgico non invasivo. Tuttavia, anche i limiti degli HIFU dovrebbero essere riconosciuti. Come negli ultrasuoni (US) diagnostici, le onde sonore non passano facilmente attraverso l'aria o attraverso strutture solide, ad esempio l'osso. Ciò impedisce il trattamento dei tumori all'interno del polmone e all'interno del lume della maggior parte degli organi cavi presenti nel corpo.

Un volume riproducibile, ma piccolo, di ablazione viene creato per ogni impulso di energia durante l'HIFU. La geometria di ciascun volume di ablazione è un ellissoide e la dimensione dell'ellissoide è una funzione della geometria del cristallo. Per esempio, il trattamento del cancro alla prostata si ottiene mediante l'energia sistematica pulsante in tutto il volume target in diverse posizioni fino a quando è stato ablato l'intero volume. Gli ultrasuoni utilizzati in questa tecnologia hanno frequenze molto alte tra i 0.2 e i 4 MHz e intensità che può variare dai 1000 e i 10000 W/cm². Per quanto riguarda la focalizzazione degli ultrasuoni, essa può essere ottenuta geometricamente attraverso lenti acustiche o trasduttori sferici oppure elettronicamente adeguando le fasi dei cristalli piezoelettrici di un trasduttore phased array ed infine con una combinazione di queste tecniche. In questo tipo di applicazione la focalizzazione del fascio è volta a limitare, in caso ottimale anche ad annullare, l'assorbimento da parte dei tessuti che si interpongono fra il trasduttore e il punto focale, dove invece si vuole andare a concentrare tutta l'energia.

Attraverso il sistema computerizzato Focal One di ultima generazione, il trattamento tramite HIFU è coadiuvato da dispositivi di imaging, i quali permettono il direzionamento preciso dei fasci verso il tessuto bersaglio. Uno tra i due principali metodi di imaging utilizzati è UltraSound-guided High Intensity Focused Ultrasound (USgHIFU). In questa tecnica l'ecografia permette una visualizzazione in real-time delle immagini; inoltre è possibile utilizzare una parte di un array di trasduttori ad ultrasuoni per mostrare il tumore e, contemporaneamente, usare gli altri elementi dell'array che emettono una maggiore intensità per la distruzione del tessuto, rendendo quindi molto più semplice il supporto di una tecnologia all'altra. L'impiego inoltre di sistemi di fusione tra le immagini ecografiche *real time* e le immagini di mpMRI consente, sia nella fase di *planning* peroperatorio che durante il trattamento, una più precisa definizione del volume prostatico e della sede della lesione *index*.



a



b

Figura 23: Sistema HIFU Focal One (a) con possibilità di fusione immagini US/MRI (b).

Nel trattamento specifico della neoplasia prostatica, il trasduttore viene inserito nel retto coperto da un rivestimento, attraverso il quale viene fatta circolare acqua di degassazione raffreddata per rinfrescare la parete rettale e così da avere più immagini della zona di interesse. Per via della prossimità della prostata, le lunghezze focali del trasduttore possono essere mantenute corte, consentendo l'uso delle frequenze US nell'intervallo 3-4 MHz. Si producono lesioni piccole, ma molto precise, con l'obiettivo di trattare la massa tumorale parzialmente o interamente per giustapposizione di lesioni elementari. Le aree più grandi sono soggette ad ablazione spostando il trasduttore elettronicamente e sommando una lesione a un'altra. I principali parametri di sonicazione sono l'intensità acustica, la durata dell'esposizione ed il rapporto on/off. Questa tecnica offre il vantaggio di un trattamento transrettale con la distruzione della prostata malata, risparmiando allo stesso tempo il retto. Combinando un controllo preciso della posizione del

trasduttore all'interno del retto e un raffreddamento attivo della mucosa rettale, si riduce al minimo il rischio di danno rettale. Le lesioni indotte da HIFU sono visibili usando gli US standard come aree iperecogene, anche se la loro estensione non è sempre definita con precisione. La somministrazione di mezzo di contrasto ecografico SonoVue al termine del trattamento, consente di verificarne gli esiti sottoforma di area non perfusa e di conseguenza iponecogena rispetto al parenchima prostatico adiacente.

La procedura può essere eseguita su base giornaliera in anestesia spinale o generale, per via transuretrale o (più comunemente) transrettale e con paziente in posizione litotomica o (più comunemente) in decubito laterale. L'intera procedura richiede 1-3 ore, a seconda delle dimensioni della ghiandola prostatica e della lesione da trattare. A causa dell'edema secondario agli effetti termici, un catetere transuretrale viene posto in media per 5-7 giorni dopo la procedura.

La tecnica ha trovato nel tempo un crescente impiego in diversi ambiti. Nello specifico, studi HIFU sulla ghiandola prostatica sono iniziati con la sperimentazione pre-clinica sull'animale (cane) negli anni '90 e proseguiti con la fase clinica sull'uomo, in primis nel trattamento dell'ipertrofia prostatica con approccio trans rettale^{175,176}, per giungere infine alla terapia del PCa localizzato, mostrando la sua efficacia e sicurezza in termini di eventi avversi^{177,178}. In una recente review sono stati selezionati 16 studi sull'impiego della tecnica HIFU nel trattamento del PCa localizzato, con una casistica complessiva di 5094 pazienti, un'età media di 65 anni ed un follow-up medio di quasi 3 anni, riportando i seguenti risultati: deficit erettile nel 13-90%, incontinenza urinaria nel 4-34%, ritenzione urinaria acuta nel 4-28%, sopravvivenza libera da malattia nel 61-99 % dei casi a 10 anni ed una sola complicanza di grado maggiore (fistola retto-uretrale) nel 4-30 % dei pazienti¹⁷⁹.

Conclusione

Le diverse tecniche ablative per il trattamento della neoplasia prostatica localizzata si sono dimostrate promettenti sia dal punto di vista oncologico che funzionale. La maggior parte degli studi sul loro impiego presenta tuttavia un basso livello di qualità ed affidabilità dei risultati, in considerazione principalmente della eterogeneità delle popolazioni di studio e del follow-up. Pertanto, ad oggi non è possibile considerare nessuna di queste opzioni come parte integrante della pratica clinica. Proprio per superare tale limite, nel 2014 un panel di esperti ha pubblicato

un *consensus statement* su quelle che dovrebbero essere le caratteristiche di uno studio prospettico o trial ideale sulla terapia ablativa della neoplasia prostatica¹⁸⁰.

In conclusione, le più recenti linee guida delle principali società internazionali di urologia, radioterapia ed oncologia considerano le terapie ablative, ed in particolare la tecnica HIFU, una possibile opzione di trattamento alternativa al trattamento radicale (chirurgico o radioterapico) nei pazienti con aspettativa di vita > 10 anni ed affetti da neoplasia prostatica localizzata a rischio basso ed intermedio, ma solo nell'ambito di un trial clinico o di uno studio prospettico di coorte ben disegnato²⁹.

	Crioterapia	PDT	IRE	LITT	RFA	HIFU
Energia	Termica (- 40° C)	NIR laser + fotosensibilizzanti	Elettrica	Laser CW/impulsi	Onde radio Termica (> 50-60 °C)	Ultrasuoni Termica (> 80° C) Meccanica
Anestesia	Generale Spinale	Generale	Generale	Generale Spinale Blocco periprostatico	NR	Spinale Generale
Posizione	Litotomica	Supina	Supina	Supina Prona	Supina	Laterale Litotomica
Approccio	<u>Transperineale</u>	<u>Transperineale</u>	<u>Transperineale</u>	<u>Transperineale</u> <u>Transrettale</u>	<u>Transperineale</u>	<u>Transrettale</u> <u>Transuretrale</u>
Guida	US / MRI	US	US	US/MRI	US	US/MRI
Durata procedura	90 min	90-120 min	45-90 min	10-30 min	10-12 min	60-180 min
Degenza	2 giorni	1 giorno	NR	1 giorno	1 giorno	2 giorni
Successo* terapeutico	94.6 %	54-76 % (no dati sign)	84 %	67-96 %	NR	92 %
Continenza urinaria	98 %	83 %	100 %	100 %	NR	4-34 %
Potenza sessuale	81.5 %	88 %	95 %	100 %	NR	13-90 %

Figura 24: Schema riassuntivo delle tecniche ablative disponibili per il trattamento della neoplasia prostatica.

NR: laser vicino agli infrarossi; **CW:** corrente continua; **NR:** non riportato; **US:** ecografia; **MRI:** risonanza magnetica.

* **Successo terapeutico:** Assenza di neoplasia clinicamente significativa (GS > 3+3) alla biopsia dell'area trattata.

CAPITOLO 4

CONTRIBUTO SPERIMENTALE

4.1 Introduzione e scopo

Fatta eccezione per i carcinomi della cute, il cancro della prostata (PCa) rappresenta la neoplasia con maggiore incidenza in Italia (19% di tutti i tumori) e la terza per mortalità (8% dei morti per neoplasia). Molti di questi tumori prostatici alla diagnosi si presentano localizzati ed hanno un andamento clinicamente indolente, motivo per il quale andrebbe accuratamente valutato il rapporto rischio/beneficio di un eventuale trattamento radicale standard (chirurgico o radioterapico), in modo tale da preservare tali pazienti dalle sequele e dalle potenziali complicanze derivanti dai trattamenti stessi. Nei pazienti affetti da neoplasia prostatica a rischio basso ed in casi selezionati di pazienti con malattia a rischio intermedio sono infatti percorribili opzioni diverse dal trattamento radicale. Le tecniche ablative, focali e non, rappresentano una di queste opzioni. Negli anni sono stati prodotti diversi studi sul trattamento ablativo del PCa, con risultati ottimi in termini di outcomes funzionali (funzione erettile, minzione e qualità di vita) e promettenti in ambito oncologico.

Una delle tecniche maggiormente validate è l'ablazione focale con ultrasuoni ad alta intensità (HIFU). Essa si basa su di un fascio di ultrasuoni ad alta energia, generato da una apposita fonte, con lo scopo di distruggere un tessuto intorno ad un punto focale senza danneggiare al tempo stesso il tessuto circostante. Considerata tuttavia la scarsa qualità degli studi finora pubblicati in merito a tale tecnica, il suo impiego è ad oggi raccomandato solo all'interno di studi prospettici, in modo da fornire risultati di maggior valore e tali da condurne all'introduzione nella pratica clinica.

Scopo del presente studio è quello di fornire dati circa i risultati oncologici della tecnica HIFU nel trattamento dei pazienti con neoplasia prostatica di rischio basso/intermedio-favorevole, valutandone inoltre la sicurezza e l'impatto sulla funzione urinaria e sessuale.

4.2 Materiali e metodi

4.2.1 Popolazione ed obiettivi dello studio

Lo studio prevedeva una singola coorte di pazienti con nuova diagnosi di neoplasia prostatica di rischio basso/intermedio-favorevole (sec. D'Amico) e che rifiutavano o non risultavano

candidabili ad un trattamento trattamento radicale (chirurgico o radioterapico) o ad una sorveglianza attiva della malattia.

L'arruolamento dei pazienti è stato basato sui seguenti criteri:

Criteri di inclusione

- Età > 45 anni;
- Aspettativa di vita > 10 anni;
- mpMRI con index lesion clinicamente significativa (Prostate Imaging - Reporting and Data System, PIRADS >2);
- PCa a basso rischio (PSA < 10 ng/mL, ISUP 1, stadio cT1-T2a): Biopsie positive monolaterali + eventuali limitrofe controlaterali;
- PCa a rischio intermedio-favorevole (PSA < 20 ng/mL, ISUP 2, stadio cT2b): Biopsie positive monolaterali ISUP 2 + eventuali limitrofe controlaterali ISUP 1;
- Non volontà o controindicazione a trattamento radicale (chirurgico o radioterapico) ed a sorveglianza attiva;
- Consenso informato.

Criteri di esclusione

Assoluti

- PCa a rischio intermedio-sfavorevole / alto (PSA > 20 ng/mL, ISUP > 2, stadio cT2c o superiore);
- Malattia di stadio clinico N+ / M+ (linfonodi positivi e/o secondarismi);
- Pregressi trattamenti per neoplasia prostatica;
- Pregressa resezione addomino-perineale;
- Allergia al lattice.

Relativi

- Grossolane e diffuse calcificazioni intraprostatiche;
- Tumori apicali e/o a carico dello stroma fibromuscolare anteriore;
- Protesi peniena e/o lift uretrale;
- Stenosi canale anale e/o pregressa chirurgia ano-rettale conservativa;
- Infezione delle vie urinarie (IVU) in atto;

- Diatesi emorragica non controllata.

Obiettivi del presente studio erano i seguenti:

Obiettivo primario:

- Valutazione del tasso di successo ablativo, inteso come assenza di neoplasia prostatica clinicamente significativa (ISUP ≥ 2) nell'area trattata, indagata mediante mpMRI e biopsie sistematiche e mirate eseguite non prima di 6 mesi ed entro 12 mesi dal trattamento iniziale.

Obiettivi secondari:

- Tasso di recidiva locale, definita come riscontro bioptico di neoplasia intraprostatica clinicamente significativa (csPCa) all'interno dell'area trattata dopo i 6-12 mesi dal trattamento (recidiva *in-field*) o al di fuori dell'area trattata (recidiva *out-field*);
- Definizione della percentuale di sopravvivenza libera da trattamento radicale (rtFS).
- Valutazione della risposta biochimica al trattamento HIFU mediante dosaggio seriato del PSA;
- Definizione e tasso di recidiva biochimica (BCR) sulla base del valore assoluto e della cinetica del PSA rispetto al valore minimo (nadir) raggiunto dopo trattamento HIFU;
- Valutazione oggettiva (mediante uroflussometria) e soggettiva (mediante questionari) della sintomatologia urinaria, della qualità di vita e della funzione erettile dopo trattamento HIFU;
- Capacità della mpMRI di identificare la presenza di neoplasia clinicamente significativa all'interno dell'area sottoposta a trattamento HIFU, utilizzando come riferimento l'esame istologico bioptico;

4.2.2 Disegno dello studio

Il presente è uno studio prospettico non farmacologico, monocentrico. Lo studio è stato eseguito su una coorte di pazienti con nuova diagnosi di adenocarcinoma prostatico localizzata di rischio basso/intermedio-favorevole sec. D'Amico conseguita secondo la comune pratica clinica, ossia sospettata clinicamente mediante dosaggio del PSA e/o esplorazione rettale e mpMRI, e

diagnosticata tramite biopsie sistematiche (almeno 12, con biopsia a carico di entrambi i lobi) e biopsie mirate sec. tecnica Fusion dell'area target evidenziata dalla mpMRI.

Nei pazienti eleggibili secondo i criteri di inclusione, l'arruolabilità è stata valutata in ambito multidisciplinare presso la *Prostate Cancer Unit* ed il trattamento HIFU è stato eseguito presso l'Unità Operativa (U.O.) Urologia Brunocilla dell'Istituto di Ricerca e Cura a Carettere Scientifico (IRCCS), Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, in regime di ricovero.

In seguito alla discussione multidisciplinare, il paziente è stato arruolato in ambulatorio dedicato ed inserito in lista d'attesa peroperatoria.

Prima dell'intervento, i pazienti arruolati hanno seguito un normale percorso preoperatorio, con esecuzione di esami emato-chimici ed urinari, ECG, Rx-Torace e valutazione Anestesiologica.

I pazienti sono stati quindi sottoposti a trattamento ablativo HIFU ecoguidato trans rettale, in regime di ricovero ordinario, a digiuno da solidi e liquidi nelle 12 e 6 ore precedenti il trattamento rispettivamente, ed in apposito spazio di sala operatoria.

L'iter procedurale prevedeva le seguenti fasi:

1) Anestesia e posizionamento del paziente

A seconda dell'età e delle comorbidità del paziente, nonché della durata prevista della procedura, è stata eseguita una anestesia di tipo spinale o generale ed è stato introdotto un catetere vescicale. Dopodiché, il paziente è stato posizionato in decubito laterale destro, con apposito reggi-gambe per sistema HIFU Focal One (Fig. 25).



Figura 25: Posizionamento del paziente.

2) Posizionamento sonda e *contouring* prostatico e lesionale alla mpMRI

Si è proceduto quindi al posizionamento della sonda endorettale, alla definizione dei limiti della prostata (laterali, superiore basale ed inferiore apicale) ed alla delineazione del contorno anatomico della prostata e della lesione index, utilizzando le immagini di mpMRI caricate con apposito software (Fig. 26).

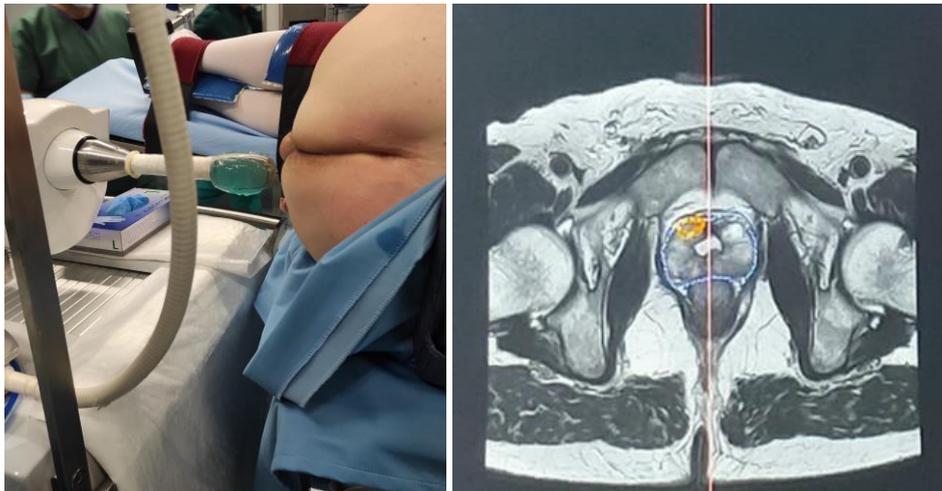


Figura 26: Posizionamento della sonda endorettale e *contouring* prostatico e lesionale su mpMRI.

3) Contouring prostatico ecografico

Una volta acquisito il *contouring* di mpMRI, si è proceduto alla delineazione del contorno anatomico *real time* della prostata, utilizzando le immagini ecografiche acquisite dalla sonda (Fig. 27). Il *contouring* è stato realizzato per sezioni dall'apice alla base, fino ad acquisire l'intera volumetria prostatica.

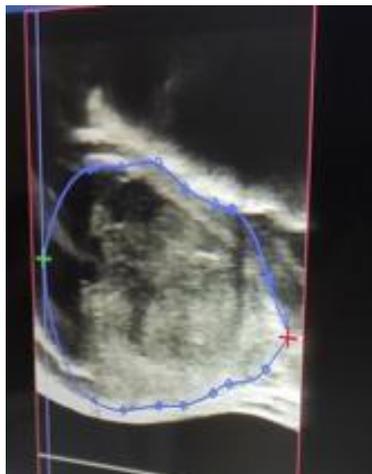


Figura 27: Contouring ecografico.

4) Fusione delle immagini US/mpMRI e delineazione del fascio di trattamento

Una volta ultimato il *contouring* di risonanza ed ecografico, si è proceduto alla fusione delle rispettive volumetrie ed all'acquisizione dell'immagine definitiva della prostata e della lesione. A questo punto è stato possibile delineare per piani anatomici il ventaglio di erogazione del fascio di ultrasuoni ed il numero di fuochi di trattamento (per la profondità dell'ablazione, Fig. 28).



Figura 28: Fusione US/MRI e delineazione del fascio di trattamento.

5) Erogazione del trattamento e verifica contrastografica degli esiti

Si è proceduto quindi all'erogazione per sezioni, dall'apice verso la base, del fascio di trattamento ad ultrasuoni focalizzati ad alta energia (Fig. 29). Durante il trattamento è stato possibile modificare in qualsiasi momento il numero di sezioni da ablare, nonché il grado di apertura e la profondità del cono di erogazione, in modo da correggere qualsiasi movimento legato alla macchina o al paziente. Durante il trattamento è stata inoltre costantemente monitorata la temperatura della mucosa rettale (intorno ai 13° C). Al termine dell'ablazione si è proceduto con l'infusione di mezzo di contrasto ecografico (SonoVue) secondo la posologia comunemente prevista, per la verifica immediata degli esiti del trattamento (area ipo-aneogena ed ipo-avascolare nella fase contrastografica, fig. 29).

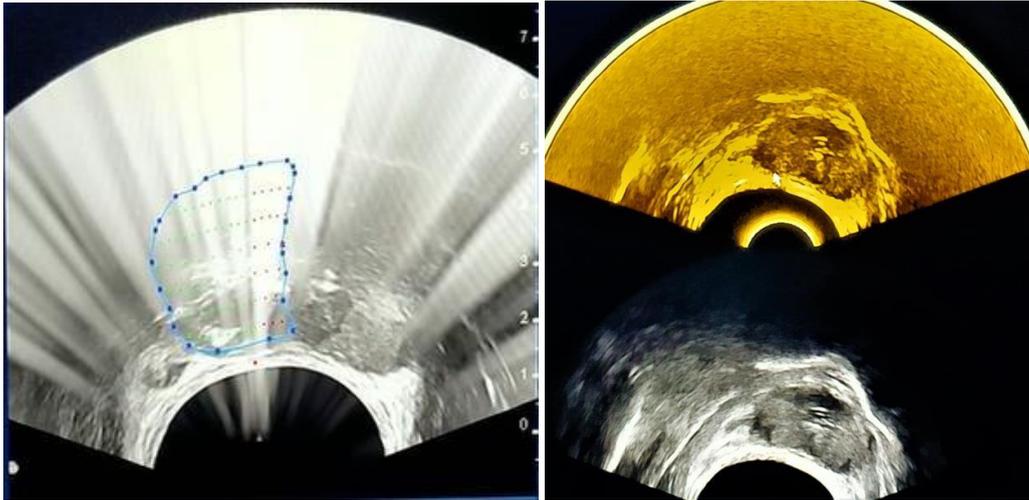


Figura 29: Erogazione del trattamento e verifica contrastografica.

Terminata la procedura, il paziente è stato ricondotto in reparto. In prima giornata post-operatoria sono stati eseguiti esami emato-chimici di controllo (emocromo con formula leucocitaria e piastrine, funzionalità renale espressa come creatininemia ed azotemia ed elettroliti sodio, potassio e calcio). Il paziente è stato quindi dimesso con indicazione ad adeguata terapia antibiotica orale e pianificazione del successivo iter di follow-up.

Dopo la procedura, infatti, i pazienti sono stati sottoposti a periodiche visite di controllo (ogni 3 mesi per il primo anno, ogni 6 mesi per il secondo ed il terzo anno). Durante tali visite è stata raccolta l'anamnesi, sono stati raccolti i dati sul PSA e sulla continenza urinaria (espressa come nessun impiego di presidi esterni per incontinenza, PAD), i questionari di funzionalità urinaria International Prostatic Symptoms Score (IPSS) e Quality of Life (QoL) ed il questionario di funzionalità sessuale International Index of Erectile Function Questionnaire (IIEF) 5 ed è stata eseguita una esplorazione rettale digitale (DRE) per valutare la ghiandola prostatica. E' stata inoltre eseguita una uroflussometria a 6, 12 e 24 mesi dal trattamento (per la quantificazione del volume residuo post-minzionale e la caratterizzazione di eventuale deficit ostruttivo) ed è stata eseguita una urinocoltura (per escludere la presenza di infezione delle vie urinarie, IVU) a 40 giorni dal trattamento. Infine, tutti i pazienti sono stati sottoposti a mpMRI (prima della biopsia confermatrice ed a seguire ogni 12 mesi) e biopsia prostatica confermatrice (tra 6 e 12 mesi dal trattamento HIFU) sistematica e mirata (includendo l'area oggetto del trattamento HIFU).

In caso di insuccesso terapeutico (non conseguimento dell'obiettivo primario come definito in precedenza), recidiva o volontà dei pazienti, è stata prevista la loro fuoriuscita dal protocollo di

follow-up. In tal caso, i pazienti sono stati avviati a trattamento radicale (PR o RT). In caso di sospetto clinico (DRE positiva e/o cinetica anomala del PSA) di persistenza o recidiva di malattia, è stata anticipata l'esecuzione di mpMRI e biopsia confirmatoria (considerando tuttavia un intervallo di tempo di almeno 6 mesi rispetto al trattamento HIFU o rispetto alla biopsia precedente).

4.2.3 Analisi statistica

Le variabili continue sono state riportate come medie (e deviazioni standard) o mediane (e intervallo interquartile). Le variabili categoriche sono state riportate come numeri (e percentuali). Sono stati analizzati i dati clinici, patologici, perioperatori e di follow-up, compresi i tassi di complicanze intraoperatorie e postoperatorie, i dati dei questionari di funzionalità urinaria e sessuale, i dati di continenza urinaria, i parametri uroflussometrici, i valori assoluti e la cinetica del PSA, i parametri di performance diagnostica della mpMRI rispetto alla biopsia confirmatoria, nonché il tasso di successo ablativo e di recidiva e la sopravvivenza libera da trattamento radicale. Analisi di ROC sono state utilizzate per stabilire la performance diagnostica della mpMRI rispetto allo standard di riferimento rappresentato dalle biopsie sistematiche confermatorie.

4.3 Risultati

4.3.1 Caratteristiche pretrattamento della popolazione di studio

Nel periodo di studio (Novembre 2021 – Ottobre 2024) sono stati arruolati i 20 pazienti previsti, le cui caratteristiche cliniche preoperatorie sono riportate nella Tabella 1.

Caratteristiche	Valori
Numero dei pazienti, n	20
Età (anni)	
Media \pm SD	72 \pm 7
Mediana (IQR)	75 (55 – 79)
BMI kg/m²	
Media \pm SD	27 \pm 4
Mediana (IQR)	26 (23 – 32)
CCI (pts)	
Media \pm SD	5 \pm 1

Mediana (IQR)	5 (4 – 6)
ASA Score (pts)	
Media ± SD	3 ± 1
Mediana (IQR)	3 (2 – 4)
Progressa chirurgia prostatica, n (%)	
TURP	2 (10)
HoLEP	2 (10)
IPSS (pts)	
Media ± SD	8 ± 6
Mediana (IQR)	8 (0 – 19)
QoL (pts)	
Media ± SD	1 ± 1
Mediana (IQR)	1 (0 – 3)
IIEF-5 (pts)	
Media ± SD	12 ± 9
Mediana (IQR)	16 (0 – 22)
Continenza Urinaria*,n (%)	20 (100)
PSA (ng/mL)	
Media ± SD	6.8 ± 4.4
Mediana (IQR)	5.6 (1.1 – 18.0)
PSA density (ng/mL/cm³)	
Media ± SD	0.16 ± 0.11
Mediana (IQR)	0.11 (0.04 – 0.44)
Esplorazione rettale, n (%)	
Positive	6 (30)
Volume Prostatico (mL)	
Media ± SD	50 ± 30
Mediana (IQR)	42 (13 – 142)
PIRADS Score lesione index, n (%)	
3	6 (30)
4	11 (55)
5	3 (15)
Diametro lesione index (mm)	
Media ± SD	15 ± 6
Mediana (IQR)	13 (5 – 27)
Sede lesione index, n (%)	

Periferica	13 (65)
Transizionale	6 (30)
Anteriore	1 (5)
ISUP biopsie lesione index , n (%)	
1	8 (40)
2	12 (60)
ISUP biopsie random, n (%)	
Negative	9 (45)
1	2 (10)
2	9 (45)
Classe di Rischio EAU, n (%)	
Basso	8 (40)
Intermedio	12 (60)

Tabella 1: Caratteristiche clinico-patologiche preoperatorie della popolazione di studio (n = 20).

BMI: Body Mass Index; **CCI:** Charlson Comorbidity Index; **ASA:** American Society of Anesthesiologists; **TURP:** TransUrethral Resection of Prostate; **HoLEP:** Holmium Laser Enucleation of Prostate; **IPSS:** International Prostatic Symptoms Score; **QoL:** Quality of Life; **IIEF:** International Index of Erectile Function; **DRE:** Digital Rectal Examination; **MRI:** Magnetic Resonance Imaging; **ISUP:** International Society of Urological Pathology;

EAU: European Association of Urology;

SD: Standard Deviation; **IQR:** InterQuartile Range.

*No PAD.

La popolazione presentava un'età media di 72 anni (con deviazione standard, SD, di ± 7 anni), un BMI (Indice di Massa Corporea) medio di 27 (± 4), un CCI (Charlson Comorbidity Index) ed un ASA (American Society of Anesthesiologists) *score* medi di 5 (± 1) e 3 (± 1), rispettivamente. Dei 20 pazienti in studio, 4 erano stati sottoposti a pregressa chirurgia prostatica disostruttiva per adenoma, di cui 2 TURP (Resezione Prostatica TransUretrale) e 2 HoLEP (Enucleazione Prostatica con Laser ad Holmio).

In merito allo stato della funzionalità urinaria preoperatoria, tutti i pazienti erano continenti prima del trattamento (con la continenza urinaria definita come nessun impiego di PAD) e lo *score* mediano relativo ai questionari IPSS e QoL era pari a 8 (0 - 19) e 1 (0 - 3) rispettivamente. Circa la funzione erettile pretrattamento, lo *score* mediano del questionario IIEF-5 della popolazione era di 16 (0 - 22).

Dal punto di vista della clinica legata alla neoplasia prostatica, la mediana preoperatoria del PSA e della PSA *density* era di 5.6 (Range InterQuartile, IQR, 1.1 – 18) ng/mL e di 0.11 (0.04 – 0.44)

ng/mL/cm³ rispettivamente, l'esplorazione digitale rettale era sospetta nel 30 % dei pazienti ed il volume prostatico mediano (misurato mediante mpMRI) era pari a 42 (13 – 142) mL.

Alla risonanza magnetica preoperatoria, tutti i pazienti presentavano, come da criteri di inclusione, una lesione *index* con PIRADS *score* > 2: nello specifico, era stato attribuito uno *score* PIRADS 3, 4 e 5 nel 30 %, 55 % e 15 % dei casi rispettivamente, con diametro mediano della lesione *index* pari a 13 (5 – 27) mm e sede periferica, transizionale ed anteriore prostatica nel 65 %, 30 % e 5 % dei casi, rispettivamente.

Le biopsie mirate della lesione *index* mostravano un grado ISUP 1 e 2 nel 40 % e 60 % della popolazione, rispettivamente, mentre le biopsie *random* presentavano un grado ISUP 1 e 2 nel 10 % e 45 % dei casi, rispettivamente.

Infine, 8 dei 20 pazienti in esame appartenevano ad una classe di rischio EAU (European Association of Urology) basso, mentre i restanti 12 presentavano una classe di rischio intermedio.

4.3.2 Outcomes perioperatori e complicanze

Le caratteristiche perioperatorie e le complicanze intra e postoperatorie dei pazienti sottoposti a trattamento ablativo HIFU sono riassunte nella Tabella 2.

Caratteristiche	Valori
Anestesia, n (%)	
Spinale	13 (65)
Generale	7 (35)
Tipologia di ablazione, n (%)	
Emiablazione	7 (35)
Emiablazione estesa	1 (5)
Quadrantectomia	9 (45)
Quadrantectomia estesa	3 (15)
Approccio <i>nerve sparing</i>, n (%)	20 (100)
Durata della procedura (min)	
Media ± SD	75 ± 12
Mediana (IQR)	75 (49 – 96)
Complicanze intraoperatorie, n (%)	
Globale	2 (10)
Rettorragia	2 (10)

Tempo di degenza ospedaliera (giorni)	
Media \pm SD	1 \pm 0
Mediana (IQR)	1 (1 – 1)
Tempo di cateterismo vescicale (giorni)	
Media \pm SD	6 \pm 1
Mediana (IQR)	6 (5 – 9)
Complicanze postoperatorie < 30 giorni, n (%)	
Globale	6 (30)
Ritenzione urinaria	3 (15)
Infezione delle vie urinarie	1 (5)
Macroematuria	2 (10)
Severità complicanze postoperatorie < 30 giorni (sec. Clavien-Dindo), n (%)	
I-II	6 (30)
III-V	0 (0)
Complicanze postoperatorie \geq 30 giorni, n (%)	
Globale	1 (5)
Macroematuria persistente	1 (5)
Severità complicanze postoperatorie \geq 30 giorni (sec. Clavien-Dindo), n (%)	
I-II	1 (5)
III-V	0 (0)

Tabella 2: Caratteristiche perioperatorie e complicanze della popolazione di studio (n = 20).

SD: Deviazione Standard; **IQR:** Range InterQuartile.

La procedura è stata condotta in anestesia spinale e generale nel 65 % e 35 % dei pazienti, rispettivamente. 8 pazienti sono stati sottoposti ad emiablazione prostatica, di cui 1 in forma allargata a parte del parenchima adiacente controlaterale. I restanti 12 pazienti sono stati sottoposti a quadrantectomia prostatica, di cui 3 in forma allargata a parte del parenchima adiacente controlaterale. Tutte le procedure sono state eseguite con approccio *nerve sparing* e la durata media della procedura è risultata pari a 75 (\pm 12) minuti.

Durante la procedura si sono verificate 2 complicanze intraoperatorie, consistite in rettorragie di grado moderato e risolte con apposizione endorettale di materiale emostatico.

Tutti i pazienti sono stati dimessi in prima GPO (Giornata PostOperatoria) ed il CV (Catetere Vescicale) è stato rimosso dopo una media di 6 (\pm 1) giorni.

Nei primi 30 giorni dopo l'intervento, il 30 % dei pazienti ha sperimentato una complicanza, consistita in 3 casi in un episodio di ritenzione urinaria acuta risolta con il posizionamento di CV, in 1 caso di infezione delle vie urinarie risolto con terapia antibiotica orale ed in 2 casi di macroematuria risolti mediante un prolungamento del tempo di cateterismo vescicale: in tutti i casi, il grado di severità (sec. Clavien-Dindo) è risultato pari a I-II.

Dopo i 30 dall'intervento, si è verificata una complicanza, consistita in macroematuria persistente in paziente in terapia con NAO (Nuovo Anticoagulante Orale), per cui è stata eseguita una uretrocistoscopia di approfondimento (Figura 30), risultata negativa per fonti di evidente sanguinamento attivo, ed è stata modificata la terapia anticoagulante con passaggio ad EBPM (Eparina a Basso Peso Molecolare) e risoluzione progressiva del quadro: in questo caso, il grado di severità (sec. Clavien-Dindo) è risultato pari a II.

Infine, in nessun caso è stato necessario un nuovo ricovero.

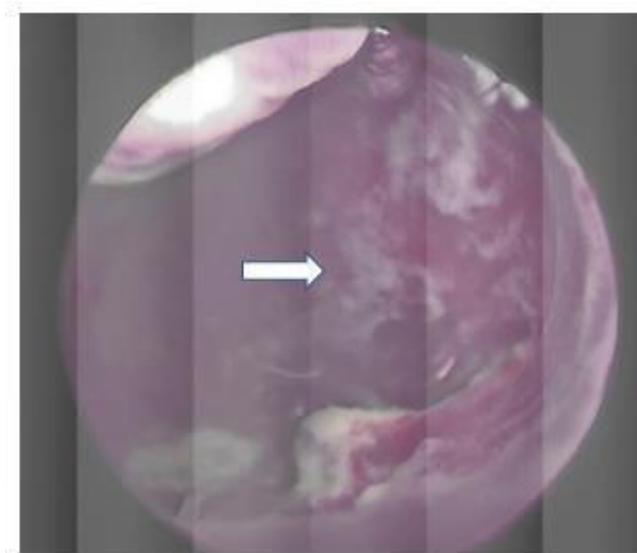


Figura 30: Immagine acquisita durante una uretrocistoscopia per macroematuria persistente post-HIFU. Si può notare l'ampia area di escavazione a carico del lobo prostatico sinistro, dovuta all'involuzione ghiandolare indotta dal trattamento ablattivo.

4.3.3 Outcomes oncologici e funzionali

I risultati oncologici e funzionali della popolazione di studio, acquisiti durante un follow-up mediano di 20 (12 – 36) mesi successivi al trattamento HIFU, sono rappresentati nella Tabella 3.

Caratteristiche	Valori
Follow-up (mesi) Mediana (IQR)	20 (12 – 36)
PSA (ng/mL) Mediana (IQR)	2.98 (0,30 – 22.90)
Δ PSA (ng/mL) Mediana (IQR)	-2.62 (-11.70-10.00)
IPSS (pts) Mediana (IQR)	6 (1 – 18)
Δ IPSS (pts) Mediana (IQR)	-2 (-8+10)
QoL (pts) Mediana (IQR)	1 (0 – 3)
Δ QoL (pts) Mediana (IQR)	0 (-2 – +3)
IIEF-5 (pts) Mediana (IQR)	5 (0 – 19)
Δ IIEF-5 (pts) Mediana (IQR)	- 11 (-17 – + 5)
Qmax (ml/sec) Media ± SD	15 ± 6
Volume urinario vuotato (mL) Media ± SD	198 ± 45
Volume urinario residuo (mL) Mediana (IQR)	22 (0 – 322)
Continenza urinaria, n (%)	20 (100)
BCR*, n (%)	4 (20)
Successo ablativo**, n (%)	17 (85)
Recidiva, n (%)	
Globale	5 (25)
In-field	3 (15)
Out-field	2 (10)
Tempo alla recidiva (mesi) Mediana (IQR)	12 (8-12)
Sopravvivenza libera da trattamento radicale, n (%)	15 (75)

Tabella 3: Outcomes oncologici e funzionali della popolazione di studio (n = 20).

BCR: BioChemical Recurrence; **csPCa:** Clinically Significant Prostate Cancer; **SD:** Standard Deviation;

IQR: InterQuartile Range.

* Valore PSA: nadir + 2 ng/mL

** Assenza di csPCa (ISUP < 2) nei prelievi bioptici dell'area trattata

Dal punto di vista oncologico, il successo ablativo (obiettivo primario dello studio) è stato conseguito nell' 85 % dei pazienti trattati, mentre una recidiva *in-field* (insuccesso ablativo) ed *out-field* è stata riscontrata nel 15 % e 10 % dei casi totali, rispettivamente (Figura 31). Il tempo mediano alla recidiva è risultato pari a 12 mesi, con una sopravvivenza libera da trattamento radicale del 75 %. Dei 5 pazienti che hanno sviluppato recidiva clinica locale dopo trattamento HIFU, 3 sono stati sottoposti a radioterapia a fasci esterni e 2 a prostatectomia radicale. In seguito al trattamento HIFU, la popolazione di studio ha riportato un PSA mediano di 2.98 (0.30 – 22.90) ng/mL, con una variazione rispetto al valore di partenza pari a – 2.62 (- 11.70 – 10.00) ng/mL ed una riduzione del 40 % rispetto al PSA pre-trattamento. Infine, l'applicazione dei criteri di Phoenix di recidiva biochimica (PSA: nadir + 2 ng/mL) è risultata correlata alla recidiva clinica in 4 dei 5 pazienti coinvolti.

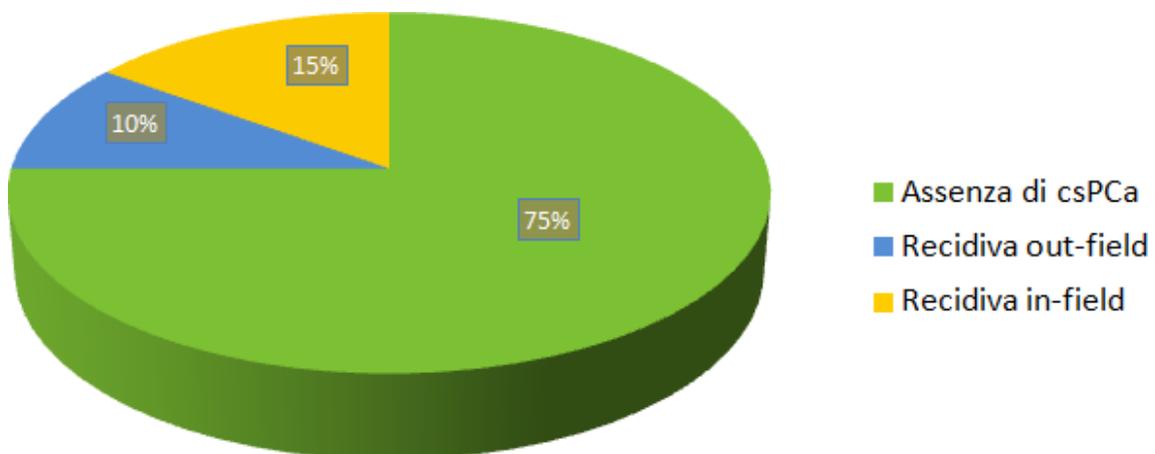


Figura 31: Tasso di successo ablativo e recidiva locale dopo HIFU nella popolazione di studio (n = 20)

Dal punto di vista funzionale, tutti i pazienti sono risultati continenti senza necessità di PAD. Lo score mediano dei questionari IPSS e QoL relativi alla funzionalità urinaria e del questionario IIEF-5 relativo alla funzione erettile è risultato pari a 6 (1 - 18), 1 (0 - 3) e 5 (0 – 19)

rispettivamente, con una variazione mediana dello *score* IPSS e IIEF-5 pari a -2 (-8 – +10) e -11 (-17 – 5) punti, rispettivamente, mentre lo *score* QoL è rimasto invariato rispetto al valore pretrattamento (Figura 32). Inoltre, alla uroflussometria è stato riscontrato un Qmax medio di 15 (\pm 6) mL/sec, per un volume urinario vuotato medio di 198 (\pm 45) mL ed un volume urinario residuo mediano di 20 (0 – 322) mL.

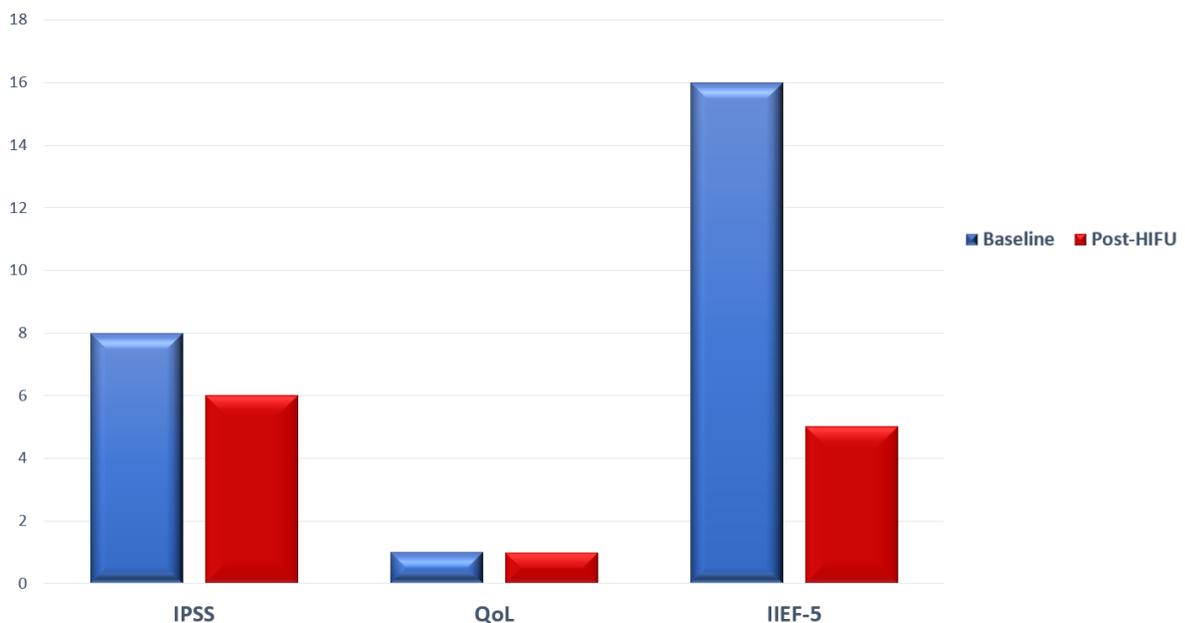


Figura 32: Grafico a colonne raggruppate che mostra la variazione degli *score* IPSS, QoL e IIEF-5 di funzionalità urinaria e sessuale dopo trattamento HIFU, rispetto al valore di partenza.

Infine, la mpMRI ha mostrato una significativa capacità diagnostica nell'identificare la presenza di recidiva *in-field* dopo trattamento HIFU (insuccesso ablativo), con una sensibilità, specificità, VPP, VPN e accuratezza diagnostica pari a 86 %, 82 %, 75 %, 90 % e 84 %, rispettivamente ($p = 0.019$, Tabella 4, Figure 33 e 34).

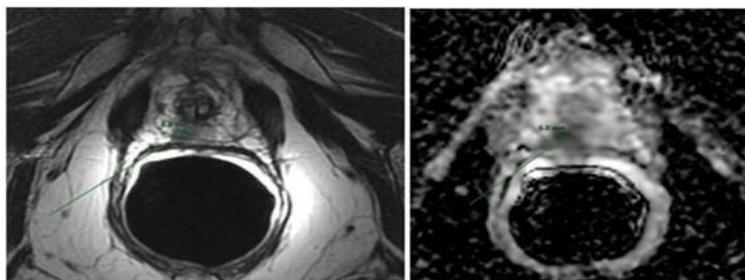


Figura 33: Immagini di mpMRI in T2 e ADC, che mostrano la sede di recidiva *in-field* dopo HIFU.

Parametri	Valori
Sensibilità	86 %
Specificità	82 %
Valore predittivo positivo	75 %
Valore predittivo negativo	90 %
AUC	0.84
95 % (CI)	0.6-1.0
p	0.019

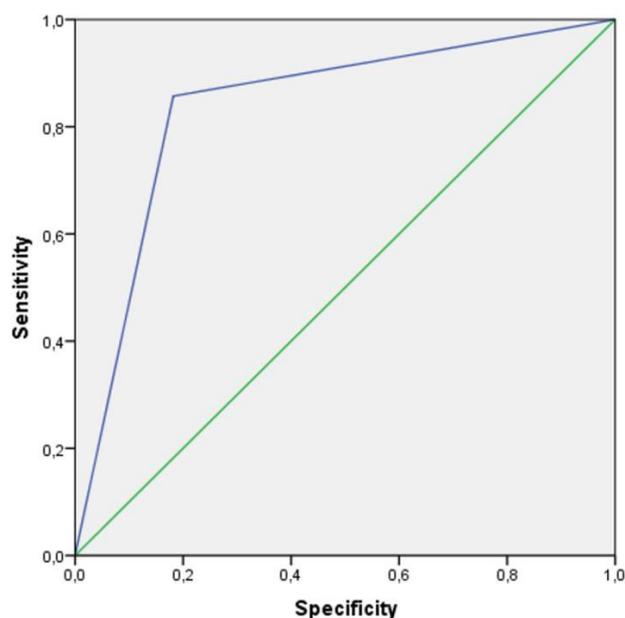


Tabella 4 + Figura 34: Performance diagnostica della mpMRI nell'identificazione della recidiva *in-field*.

4.4 Discussione

Dato il crescere del numero di piattaforme dedicate all'ablazione della neoplasia prostatica e parallelamente del livello di informazione della popolazione maschile a riguardo, vi è una richiesta sempre maggiore di accesso a tale approccio, principalmente per il desiderio di evitare le potenziali complicanze e sequele dei trattamenti radicali standard. Infatti, il *National Cancer Institute* stima che le terapie ablative giungeranno nei prossimi anni a rappresentare più del 25 % del totale dei trattamenti per tumore della prostata¹⁸¹. E' pertanto di particolare importanza realizzare studi ed analisi relativi alle differenti modalità e piattaforme di ablazione, come abbiamo fatto con il presente lavoro sulla ablazione HIFU con sistema Focal One.

Nella presente serie prospettica, la prima ad oggi disponibile presso il nostro Centro, abbiamo arruolato e trattato esclusivamente una coorte di pazienti con malattia a rischio basso o intermedio-favorevole, come raccomandato dalle linee guida nazionali ed internazionali²⁹. Si trattava di una popolazione prevalentemente anziana, in sovrappeso e mediamente comorbide, con una aspettativa di vita sufficiente a giustificare un trattamento attivo.

Innanzitutto, in merito all'obiettivo primario dello studio, ossia l'assenza di csPCa alla biopsia confermatoria dell'area sottoposta a trattamento HIFU, abbiamo ottenuto un tasso di successo ablativo pari all'85 %. Si tratta di un dato di grande interesse a nostro avviso, in quanto la

maggior parte degli studi ad oggi condotti sull'impiego dell'HIFU nel trattamento della neoplasia prostatica non prevede l'esecuzione di una biopsia confermatrice in tutti i pazienti arruolati per la definizione del tasso di successo ablativo, nonostante esso rappresenti un *end point* primario riconosciuto a livello internazionale. Abbiamo altresì riscontrato un tasso di recidiva *in-field ed out-field* del 15 % e 10 % rispettivamente, con necessità di trattamento radicale nel 25 % dei casi totali ad un follow-up mediano di 20 mesi. Si tratta di dati oncologici promettenti ed in linea con quelli pubblicati da Peretsman et al. in una recente revisione sistematica con metanalisi di 8 studi su 1819 pazienti trattati con HIFU per neoplasia prostatica a rischio basso/intermedio, in cui una biopsia positiva per csPCa è stata riscontrata nel 19.8 % (12.4 – 28.3 %) dei pazienti ablati ed un trattamento radicale è risultato necessario nel 16.2 % (9.7 – 23.8 %) dei casi totali¹⁸². In merito alla risposta biochimica dopo trattamento HIFU, abbiamo riscontrato una riduzione assoluta del valore mediano di PSA da 5.6 ng/mL a 2.98 ng/mL, con una diminuzione del 40 % rispetto al valore iniziale. D'altra parte, l'applicazione dei criteri di Phoenix (PSA nadir + 2 ng/mL) per la definizione di recidiva biochimica, mutuati dall'ambito radioterapico, ha anticipato la diagnosi di recidiva clinica locale intraprostatica nell'80 % dei pazienti coinvolti. Gli stessi criteri sono stati testati in uno studio recentemente condotto da Huber et al. su 598 pazienti trattati con HIFU, in cui l'applicazione dei criteri di Phoenix è risultata in grado di predire l'insuccesso terapeutico di HIFU con una sensibilità del 18.2 – 100 % ed una specificità del 60.6 – 91.8 %. Tuttavia, sono necessari ulteriori studi di validazione per definire il reale impatto clinico di tali criteri¹⁸³.

In secondo luogo, abbiamo confermato come la tecnica di ablazione HIFU US/MRI-guidata con sistema Focal One rappresenti una metodica di trattamento sicura. In una recente revisione sistematica, Kayano e Klotz hanno esaminato i lavori prodotti sull'ablazione prostatica focale e non, identificando un totale di 30 studi, di cui 10 relativi agli outcomes funzionali ed alle complicanze dell'HIFU; il tasso di complicanze riportato dai suddetti studi variava tra il 12.5 % ed il 50 %, con complicanze tutte di grado I-II sec. Clavien-Dindo e rappresentate principalmente da IVU, ritenzione urinaria ed ematuria nell' 8.5 % - 17 %, 0.6 % - 24 % e 0 – 8 % dei casi, rispettivamente ¹⁸⁴. Nella nostra casistica, utilizzando un approccio ablativo di tipo non focale ma emiablato e di quadrantectomia (standard o allargata a porzioni di ghiandola controlaterale) abbiamo riscontrato un tasso di complicanze intraoperatorie e postoperatorie del 10 % e 35 % rispettivamente, tutte di grado I-II sec. Clavien-Dindo e caratterizzate da IVU, ritenzione urinaria ed ematuria nel 5 %, 15 % e 15 % rispettivamente, in linea con quanto descritto in precedenza ad

eccezione di un tasso lievemente superiore di ematuria, ad ogni modo risolta mediante approccio conservativo in tutti i casi.

In terzo luogo, abbiamo esaminato l'impatto della tecnica HIFU Focal One sulla funzionalità urinaria e sessuale. Tutti i pazienti da noi trattati risultano ad oggi continenti senza ausilio di PAD. Un risultato sovrapponibile a quello di un'ampia serie retrospettiva su 599 pazienti ed un follow-up mediano di 59 mesi, in cui Guillaumier et al hanno documentato un tasso di continenza pari al 100 %¹⁸⁵. In una revisione sistematica su 11 studi di HIFU in un setting di trattamento primario, Golan et al. hanno riportato tassi di disfunzione erettile tra 0 % e 50 %, attribuendo una variabilità così ampia ad una estrema eterogeneità delle definizioni di deficit erettile¹⁸⁶. Nel nostro lavoro, la funzione erettile ed in senso più ampio quella sessuale, sono state indagate attraverso il questionario dedicato e validato IIEF-5. Considerando uno *score* basale mediano di 16, il trattamento HIFU ha determinato un calo mediano dello *score* a 5: un significativo peggioramento da un deficit lieve-moderato preoperatorio ad un deficit severo postoperatorio, questo nonostante una tecnica di approccio *nerve sparing* in tutti i casi. Ciò risulta principalmente imputabile alla non corretta delineazione dei contorni di risparmio del fascio neuro-vascolare durante la pianificazione ed erogazione del trattamento, così come alla popolazione prevalentemente in età avanzata e comorbide, in cui anche un coinvolgimento esclusivamente monolaterale di un bundle a ridotta riserva funzionale può aver precipitato un deficit preesistente. Una delle peculiarità del nostro studio, oltre alla natura prospettica, è l'utilizzo di questionari IPSS e QoL, nonché di parametri uroflussometrici quali il Qmax, il volume vuotato ed il volume residuo, allo scopo di indagare l'impatto della tecnica HIFU sui sintomi a carico delle basse vie urinarie (LUTS); si tratta infatti di un aspetto poco esplorato in letteratura. La popolazione in esame presentava all'arruolamento un volume prostatico mediamente ipertrofico ed un IPSS mediano di 8, indicativo quindi di LUTS di grado moderato, pur con una qualità di vita urinaria soddisfacente. Il trattamento HIFU ha determinato una riduzione dello *score* mediano IPSS a 6, con un significativo downgrading da deficit moderato preoperatorio a deficit lieve postoperatorio, mantenendo peraltro invariata la qualità di vita urinaria. Ciò potrebbe essere legato agli effetti ablativi delle tecniche non focali che, oltre ad esprimersi sul tessuto tumorale bersaglio, agiscono anche sul tessuto ghiandolare sano ed ipertrofico, determinandone una involuzione volumetrica e di conseguenza una riduzione dell'ostruzione prostatica sulle basse vie urinarie in pazienti con ipertrofia preesistente.

In quarto ed ultimo luogo, nella nostra casistica la mpMRI ha mostrato una significativa accuratezza diagnostica nel predire l'insuccesso ablativo dopo trattamento HIFU, evidenziando in particolare una sensibilità dell' 86 % ed un valore predittivo negativo del 90 %. Questi dati eguagliano ed in alcuni casi superano quanto già riportato in letteratura. Una recente revisione sistematica con metanalisi condotta da Séguier et al su 1093 pazienti sottoposti a mpMRI pre-biottica dopo trattamento HIFU, ha documentato valori di sensibilità e specificità del 42-80 % e 45-97 % nell'identificazione di recidiva *in-field*¹⁸⁷. Altresì, Pausch et al. hanno testato uno score di risonanza dedicato allo studio della prostata sottoposta ad ablazione HIFU (PI-FAB) su 73 pazienti, riportando una sensibilità, specificità, valore predittivo positivo e valore predittivo negativo del 14-43 %, 87-98 %, 14-33 % e 88-100 % rispettivamente, nell'individuare la presenza di recidiva *in-field*. Si tratta di dati che confermano l'utilità della mpMRI anche in questo setting di pazienti affetti da neoplasia prostatica, specie se effettuata in Centri dedicati ed in presenza di Radiologi esperti¹⁸⁸.

Il presente lavoro presenta i seguenti punti di forza: il disegno prospettico, l'impiego di criteri stringenti per la selezione dei pazienti da candidare al trattamento, l'utilizzo sistematico della mpMRI in varie fasi (arruolamento, prima della biopsia confermatrice ed in presenza di sospetto clinico e/o biochimico di persistenza o recidiva di malattia) ed un rigoroso percorso di follow-up ispirato ai protocolli di sorveglianza attiva.

Il nostro studio è tuttavia gravato da una serie di limiti, tra cui principalmente l'esiguità della casistica, la relativa brevità del follow-up e l'assenza di ablazioni focali propriamente dette.

4.5 Conclusione

La nostra esperienza conferma la sicurezza e l'efficacia a medio termine dell'ablazione prostatica HIFU, con un basso tasso di complicanze intra e postoperatorie, promettenti risultati oncologici in termini di risposta terapeutica e sopravvivenza, un'ottima preservazione della continenza urinaria ed un significativo miglioramento dei LUTS. Dall'altra parte, abbiamo invece evidenziato un peggioramento della funzione erettile e della sfera sessuale dopo trattamento. Infine, sia i criteri di Phoenix per la definizione della recidiva biochimica che la risonanza magnetica multiparametrica si sono dimostrati affidabili nel predire la recidiva clinica nei pazienti sottoposti ad ablazione mediante tecnica HIFU.

Ulteriori studi prospettici sono auspicabili, in modo da poter chiarire in via definitiva i molti punti ancora dibattuti di una tecnica estremamente promettente, quale l'ablazione focale prostatica con ultrasuoni focalizzati ad alta intensità.

BIBLIOGRAFIA

- 1- Anastasi G, Balboni G, & Motta P (2012). Trattato di Anatomia Umana, vol. II. Milan, Italy: Ermes.
- 2- McNeal J. E (1981). The zonal anatomy of the prostate. *The prostate*, 2(1), 35-49.
- 3- Untergasser G, Madersbacher S, & Berger P (2005). Benign prostatic hyperplasia: age-related tissue-remodeling. *Experimental gerontology*, 40(3), 121-128.
- 4- Ginzburg S, Corcoran AT, Kutikov A. Prostata In: Standring S., editor. *Anatomia del Gray: Le basi anatomiche per la pratica clinica*. 40a edizione: Edra, Milano, Italy (2008).
- 5- Schlegel PN, Walsh PC. Neuroanatomical approach to radical cystoprostatectomy with preservation of sexual function. *J Urol*. 1987 Dec;138(6):1402-6.
- 6- Lepor H, Gregerman M, Crosby R, Mostofi FK, Walsh PC. Precise localization of the autonomic nerves from the pelvic plexus to the corpora cavernosa: a detailed anatomical study of the adult male pelvis. *J Urol*. 1985 Feb;133(2):207-12.
- 7- Koeppen B M, Stanton B A, Berne&Levi, *Fisiologia*. 6 a edizione: Casa Editrice Ambrosiana, Milano, Italy (2010).
- 8- Arnold M, Karim-Kos HE, Coebergh JW, et al. Recent trends in incidence of five common cancers in 26 European countries since 1988: Analysis of the European Cancer Observatory. *Eur J Cancer* 2013 Oct 8. pii: S0959-8049(13)00842-3. doi: 10.1016/j.ejca.2013.09.002.
- 9- Luengo-Fernandez R, Leal J, Gray A, et al. Economic burden of cancer across the European Union.
- 10- Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ et al. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. *N Engl J Med*. 2012 Mar 15; 366(11):981-90.
- 11- Auffenberg, G.B., et al. Application of the 2013 American Urological Association early detection of prostate cancer guideline: who will we miss? *World J Urol*, 2014. 32: 959.
- 12- Bul M, Zhu X, Valdagni R et al. Active surveillance for low-risk prostate cancer worldwide: the PRIAS study. *Eur Urol*. 2013 Apr;63(4):597-603.
- 13- Ko C, Chaudhry S. The need for a multidisciplinary approach to cancer care. *J Surg Res* 2002;105(1):53.

- 14- Ruhstaller T, Roe H, Thurlimann B, Nicoll JJ. The multidisciplinary meeting: an indispensable aid to communication between different specialities. *Eur J Cancer* 2006;42(15):2459–62.
- 15- Fleissig A, Jenkins V, Catt S et al. Multidisciplinary teams in cancer care: are they effective in the UK? *Lancet Oncol* 2006;7(11):935–43.
- 16- Documento AIOM –AIRTUM. I numeri del cancro in Italia, 2023. www.aiom.it.
- 17- Shaneyfelt T, Husein R, Bublely R, Mantzoros C. Hormonal Predictors of Prostate Cancer: A Meta-analysis. *J Clin Oncol* 2000; 18: 847-853.
- 18- Montie J.E. Observations on the epidemiology and natural history of prostate cancer. *Urology* 1994; 44:28.
- 19- Hemminki K. Familial risk and familial survival in prostate cancer. *World J Urol* 2012 Apr;30(2):143-8.
- 20- Kheirandish P, Chinegwundoh F. Ethnic differences in prostate cancer. *Br J Cancer* 2011Aug;105(4):481-5.
- 21- Leitzmann MF, Rohrmann S. Risk factors for the onset of prostatic cancer: age, location, and behavioral correlates. *Clin Epidemiol* 2012;4:1-11.
- 22- Laurence N, Kolonel, Nomura A. M. Y., Cooney R.V. Dietary fat and prostate cancer: current status. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:414-428.
- 23- Gallagher RP, Kutynec CL. Diet, micronutrients and prostate cancer: a review of the evidence. *Can J Urol*. 1997; 4:22-27.
- 24- Leongamornlert D, Mahmud N, Tymrakiewicz M, Saunders E, Dadaev T, Castro E, et al. Germline BRCA1 mutations increase prostate cancer risk. *Br J Cancer*. 2012; 106(10): 1697-701.
- 25- Breast Cancer Linkage C. Cancer risks in BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst*. 1999; 91(15): 1310-6.
- 26- Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and Prostate-Cancer Mortality in a Randomized European Study. *N Engl J Med* 2009;360:1320-8.
- 27- Andriole GL, Grubb RL III, Buys SS, et al. Mortality Results from a Randomized Prostate-Cancer Screening Trial. *N Engl J Med* 2009;360:1310-9.
- 28- Hugosson, J., et al. A 16-yr Follow-up of the European Randomized study of Screening for Prostate Cancer. *Eur Urol*, 2019. 76: 43.
- 29- Cornford P. et al. European Association of Urology. EAU guidelines on prostate cancer. 2024.

- 30- Giri, V.N., et al. Implementation of Germline Testing for Prostate Cancer: Philadelphia Prostate Cancer Consensus Conference 2019. *J Clin Oncol*, 2020. 38: 2798.
- 31- John, E.M., et al. Prevalence of pathogenic BRCA1 mutation carriers in 5 US racial/ethnic groups. *Jama*, 2007. 298: 2869.
- 32- Young RH, Srigley JR, Amin MB , Ulbright TM, Cubilla A. Atlas of Tumor Pathology Tumors of the prostate gland, Seminal Vesicles, Male Urethra an Penis. AFIP Washington D.C.; 2000.
- 33- Bostwick DG, Foster CS, Algaba F, Hutter RVP, Montironi R. Mostofi FK et al. Prostate cancer. Second International Consultation on prostate cancer, Co-Sponsored by WHO an UICC London: Plymbridge Distributors Ltd.; 2004
- 34- Montironi R, Mazzucchelli R, van der Kwast TH. Morphological assessment of radical prostatectomy specimens. A protocol with clinical relevance. *Virchows Arch* 2003; 442: 211-217.
- 35- Montironi R, Mazzucchelli R, Scarpelli M, Lopez-Beltram A, Fellegara G, Algaba F Gleason grading of prostate cancer in needle biopsies or radical prostatectomy specimens: contemporary approach, current clinical significance and sources of pathology discrepancies *BJU Int* 2005;95:1146-1152.
- 36- Epstein JI, Allsbrook WC jr, Amin MB, Egevad LL, The ISUP Grading Committee. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on Gleason grading of prostatic carcinoma *Am J Surg Pathol* 2005; 29:1228-1242.
- 37- Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA; and the Grading Committee. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol*. 2015 Oct [Epub ahead of print]
- 38- Bostwick DG, Brawer MK. Prostatic intra-epithelial neoplasia and early invasion in prostate cancer. *Cancer* 1987;59: 788-794.
- 39- Bishara T, Ramnani DM, Epstein JI. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia on needle biopsy: Risk of cancer on repeat biopsy related to number of involved cores and morphologic pattern. *Am J Surg Pathol* 2004; 28:629-633.
- 40- Montironi R, Mazzucchelli R, Lopez-Beltran A, Algaba F, Scarpelli M, Mikuz G, Boccon-Gibod L. Prostate carcinoma II. Prognostic factors in prostate needle biopsies. *BJU Int* 2006; 97: 492.

- 41- Montironi R, Vela Navarrete R, Lopez-Beltran A, Mazzucchelli R, Mikuz G, Bono VA Histopathology reporting of prostate needle biopsies. 2005 update. *Virchows Arch* 2006; 449: 1-13.
- 42- Feedland SJ, Aronson WJ, Terris MK, Kane CJ, Amling CL, Dorey F, Presti JC jr. The percentage of prostate needle biopsy cores with carcinoma from the more involved side of the biopsy as a predictor of prostate specific antigen recurrence after radical prostatectomy: results from the Shared Equal Access Regional Cancer Hospital (SEARCH) database. *Cancer* 2003; 98:2344-2350.
- 43- Naya Y, Slaton JW, Troncoso P, Okihara K, Bbaian RG. Tumor length and location of cancer on biopsy predict for side specific extraprostatic cancer extension. *J Urol* 2004; 171:1093-1097.
- 44- Berman DM, Epstein JI. When is prostate cancer really cancer? *Urol Clin North Am.* 2014 May;41(2):339-46.
- 45- Pierorazio PM, Walsh PC, Partin AW, Epstein JI. Prognostic Gleason grade grouping: data based on the modified Gleason scoring system. *BJU Int.* 2013 May;111(5):753-60.
- 46- Fine SW, Amin MB, Berney DM, Bjartell A, Egevad L, Epstein JI, Humphrey PA, Magi-Galluzzi C, Montironi R, Stief C. A contemporary update on pathology reporting for prostate cancer: biopsy and radical prostatectomy specimens. *Eur Urol.* 2012 Jul;62(1):20-39.
- 47- Lewis JS jr, Vollmer RT, Humphrey PA Carcinoma extent in prostate needle biopsy tissue in the prediction of whole gland tumour volume in a screening population. *Am J Clin Pathol* 2002; 118:442-450.
- 48- Epstein JI Diagnosis and reporting of limited adenocarcinoma of the prostate on needle biopsy. *Mod Pathol* 2004;17:307-315.
- 49- Srigley JR, Amin MB, Boccon-Gibod L, Egevad L, Epstein JI, Humphrey PA, Mikuz G, Newling D, Nilsson S, Sakr W, Wheeler TM, Montironi R. Prognostic and predictive factors in prostate cancer: historical perspectives and recent international consensus initiatives. *Scan J Urol Nephrol Suppl* 2005;216:8-19.
- 50- Anderson PR, Hanlon AL, Patchefsky A, Al-Saleem T, Hanks GE Perineural invasion and Gleason 7-10 tumours predict increased failure in prostate cancer patients with pretreatment PSA<10 ng/ml treated with conformal external beam radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41:1087-1092.

- 51- Qinn DI, Henshall SM, Brenner PC, Kooner R, Golovsky D, O'Neil GF, Turner JJ, Delprado W, Grygiel JJ, Sutherland RL, Stricker PD. Prognostic significance of preoperative factors in localized prostate carcinoma treated with radical prostatectomy: importance of percentage of biopsies that contain tumour and the presence of biopsy perineural invasion. *Cancer* 2003; 97:1884-1893.
- 52- Vargas SO, Jiroutek M, Welch WR, Nucci MR, D'Amico AV, Renshaw AA Perineural invasion in prostate needle biopsy specimens. Correlation with extraprostatic extension at resection. *Am J Clin Pathol* 1999;111:223- 228.
- 53- Richie JP, Catalona WJ, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, deKernion JB, Ratliff TL, Kavoussi LR, Dalkin BL and et al. Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. *Urology*. 1993; 42(4):365-374.
- 54- Carvalhal GF, Smith DS, Mager DE, Ramos C and Catalona WJ. Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng./ml. or less. *J Urol*. 1999; 161(3):835-839.
- 55- Okotie OT, Roehl KA, Han M, Loeb S, Gashti SN and Catalona WJ. Characteristics of prostate cancer detected by digital rectal examination only. *Urology*. 2007; 70(6):1117-1120.
- 56- Polascik TJ, Oesterling JE and Partin AW. Prostate specific antigen: a decade of discovery--what we have learned and where we are going. *J Urol*. 1999; 162(2):293-306.
- 57- Stamey TA. Second Stanford Conference on International Standardization of Prostate-Specific Antigen Immunoassays: September 1 and 2, 1994. *Urology*. 1995; 45(2):173-184.
- 58- Semjonow A, De Angelis G, Oberpenning F, Schmid HP, Brandt B and Hertle L. The clinical impact of different assays for prostate specific antigen. *BJU Int*. 2000; 86(5):590-597.
- 59- Stephan C, Kahrs AM, Klotzek S, Reiche J, Muller C, Lein M, Deger S, Miller K and Jung K. Toward metrological traceability in the determination of prostate-specific antigen (PSA): calibrating Beckman Coulter Hybritech Access PSA assays to WHO standards compared with the traditional Hybritech standards. *Clin Chem Lab Med*. 2008; 46(5):623-629.
- 60- Ceriotti F, Pontillo M, Fasoli L and Dorigatti F. Pre-analytical phase of [-2]proPSA measurement and prostate health index calculation. *Biochimica clinica*. 2011; 35(5):373-376.
- 61- Guess HA, Heyse JF, Gormley GJ, Stoner E and Oesterling JE. Effect of finasteride on serum PSA concentration in men with benign prostatic hyperplasia. Results from the North American phase III clinical trial. *Urol Clin North Am*. 1993; 20(4):627-636.

- 62- Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, Mason M, Matveev V, Wiegel T, Zattoni F and Mottet N. EAU guidelines on prostate cancer. part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013. *Eur Urol.* 2014; 65(1):124-137.
- 63- Carroll PR, Parsons JK, Andriole G, Bahnson RR, Barocas DA, Catalona WJ, Dahl DM, Davis JW, Epstein JI, Etzioni RB, Giri VN, Hemstreet GP, 3rd, Kawachi MH, Lange PH, Loughlin KR, Lowrance W, et al. Prostate cancer early detection, version 1.2014. Featured updates to the NCCN Guidelines. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN.* 2014; 12(9):1211-1219; quiz 1219.
- 64- Kramer BS, Hagerty KL, Justman S, Somerfield MR, Albertsen PC, Blot WJ, Ballentine Carter H, Costantino JP, Epstein JI, Godley PA, Harris RP, Wilt TJ, Wittes J, Zon R and Schellhammer P. Use of 5-alpha-reductase inhibitors for prostate cancer chemoprevention: American Society of Clinical Oncology/American Urological Association 2008 Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2009; 27(9):1502-1516.
- 65- Andriole GL, Bostwick D, Brawley OW, Gomella L, Marberger M, Montorsi F, Pettaway C, Tammela TL, Teloken C, Tindall D, Freedland SJ, Somerville MC, Wilson TH, Fowler I, Castro R, Rittmaster RS, et al. The effect of dutasteride on the usefulness of prostate specific antigen for the diagnosis of high grade and clinically relevant prostate cancer in men with a previous negative biopsy: results from the REDUCE study. *J Urol.* 2011; 185(1):126-131.
- 66- AURO AUI. Linee Guida su CARCINOMA PROSTATICO: DIAGNOSI, STADIAZIONE E TERAPIA. 2008.
- 67- Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, Brant LJ, Chan DW, Andres R, Fozard JL and Walsh PC. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *Jama.* 1992; 267(16):2215-2220.
- 68- Berger AP, Deibl M, Strasak A, Bektic J, Pelzer AE, Klocker H, Steiner H, Fritsche G, Bartsch G and Horninger W. Large-scale study of clinical impact of PSA velocity: long-term PSA kinetics as method of differentiating men with from those without prostate cancer. *Urology.* 2007; 69(1):134-138.
- 69- Carter HB, Ferrucci L, Kettermann A, Landis P, Wright EJ, Epstein JI, Trock BJ and Metter EJ. Detection of life-threatening prostate cancer with prostate-specific antigen velocity during a window of curability. *J Natl Cancer Inst.* 2006; 98(21):1521-1527.

- 70- Schroder FH, Roobol MJ, van der Kwast TH, Kranse R and Bangma CH. Does PSA velocity predict prostate cancer in pre-screened populations? *Eur Urol.* 2006; 49(3):460-465; discussion 465.
- 71- Wolters T, Roobol MJ, Bangma CH and Schroder FH. Is prostate-specific antigen velocity selective for clinically significant prostate cancer in screening? European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (Rotterdam). *Eur Urol.* 2009; 55(2):385-392.
- 72- Connolly D, Black A, Murray LJ, Napolitano G, Gavin A and Keane PF. Methods of calculating prostate-specific antigen velocity. *Eur Urol.* 2007; 52(4):1044-1050.
- 73- Stephan C, Stroebel G, Heinau M, Lenz A, Roemer A, Lein M, Schnorr D, Loening SA and Jung K. The ratio of prostate-specific antigen (PSA) to prostate volume (PSA density) as a parameter to improve the detection of prostate carcinoma in PSA values in the range of < 4 ng/mL. *Cancer.* 2005; 104(5):993-1003.
- 74- SIUrO SIU. Italian Prostate Biopsies Group: Updated Guidelines' Compendium. 2013.
- 75- Jansen FH, van Schaik RH, Kurstjens J, Horninger W, Klocker H, Bektic J, Wildhagen MF, Roobol MJ, Bangma CH and Bartsch G. Prostate-specific antigen (PSA) isoform p2PSA in combination with total PSA and free PSA improves diagnostic accuracy in prostate cancer detection. *Eur Urol.* 2010; 57(6):921-927.
- 76- 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.
- 77- Nicholson, A., et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of the PROGENSA(R) prostate cancer antigen 3 assay and the Prostate Health Index in the diagnosis of prostate cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2015. 19: 1.
- 78- Tzai TS, Lin JS, Yeh YC and Chow NH. The role of transrectal ultrasonography on the palpable and impalpable abnormal prostate. *Eur Urol.* 1995; 27(2):142-145.
- 79- Ellis WJ, Chetner MP, Preston SD and Brawer MK. Diagnosis of prostatic carcinoma: the yield of serum prostate specific antigen, digital rectal examination and transrectal ultrasonography. *J Urol.* 1994; 152(5 Pt 1):1520-1525.
- 80- Shapiro A, Lebensart PD, Pode D and Bloom RA. The clinical utility of transrectal ultrasound and digital rectal examination in the diagnosis of prostate cancer. *Br J Radiol.* 1994; 67(799):668-671.

- 81- Kravchick S, Cytron S, Peled R, Altshuler A and Ben-Dor D. Using gray-scale and two different techniques of color Doppler sonography to detect prostate cancer. *Urology*. 2003; 61(5):977-981.
- 82- Frauscher F, Klauser A, Volgger H, Halpern EJ, Pallwein L, Steiner H, Schuster A, Horninger W, Rogatsch H and Bartsch G. Comparison of contrast enhanced color Doppler targeted biopsy with conventional systematic biopsy: impact on prostate cancer detection. *J Urol*. 2002; 167(4):1648-1652.
- 83- Norming U, Gustafsson O, Nyman CR, Almgard LE, Fredriksson A, Gustafsson G and Harvig B. Digital rectal examination versus transrectal ultrasound in detection of prostate cancer. Preliminary results from a study of a randomly selected population. *Acta Oncol*. 1991; 30(2):277-279.
- 84- Perrin P, Maquet JH, Bringeon G and Devonec M. Screening for prostate cancer. Comparison of transrectal ultrasound, prostate specific antigen and rectal examination. *British journal of urology*. 1991; 68(3):263-265.
- 85- Chang DT, Challacombe B and Lawrentschuk N. Transperineal biopsy of the prostate--is this the future? *Nature reviews Urology*. 2013; 10(12):690-702.
- 86- Filson CP, Natarajan S, Margolis DJ, Huang J, Lieu P, Dorey FJ, Reiter RE and Marks LS. Prostate cancer detection with magnetic resonance-ultrasound fusion biopsy: The role of systematic and targeted biopsies. *Cancer*. 2016; 122(6):884-892.
- 87- Zhang ZX, Yang J, Zhang CZ, Li KA, Quan QM, Wang XF, Wang H and Zhang GX. The value of magnetic resonance imaging in the detection of prostate cancer in patients with previous negative biopsies and elevated prostate-specific antigen levels: a meta-analysis. *Acad Radiol*. 2014; 21(5):578-589.
- 88- Sonnad SS, Langlotz CP and Schwartz JS. Accuracy of MR imaging for staging prostate cancer: a meta-analysis to examine the effect of technologic change. *Acad Radiol*. 2001; 8(2):149-157.
- 89- Murphy G, Haider M, Ghai S and Sreeharsha B. The expanding role of MRI in prostate cancer. *AJR Am J Roentgenol*. 2013; 201(6):1229-1238.
- 90- De Visschere PJ, Briganti A, Futterer JJ, Ghadjar P, Isbarn H, Massard C, Ost P, Sooriakumaran P, Surcel CI, Valerio M, van den Bergh RC, Ploussard G, Giannarini G and Villeirs GM. Role of multiparametric magnetic resonance imaging in early detection of prostate cancer. *Insights Imaging*. 2016; 7(2):205-214.

- 91- Heidenreich A. Consensus criteria for the use of magnetic resonance imaging in the diagnosis and staging of prostate cancer: not ready for routine use. *Eur Urol.* 2011; 59(4):495-497.
- 92- Weinreb JC, Barentsz JO, Choyke PL, Cornud F, Haider MA, Macura KJ, Margolis D, Schnall MD, Shtern F, Tempany CM, Thoeny HC and Verma S. PI-RADS Prostate Imaging - Reporting and Data System: 2015, Version 2. *Eur Urol.* 2016; 69(1):16-40.
- 93- Rothke M, Blondin D, Schlemmer HP and Franiel T. [PI-RADS classification: structured reporting for MRI of the prostate]. *Rofo.* 2013; 185(3):253-261.
- 94- Itatani R, Namimoto T, Atsuji S, Katahira K, Morishita S, Kitani K, Hamada Y, Kitaoka M, Nakaura T and Yamashita Y. Negative predictive value of multiparametric MRI for prostate cancer detection: outcome of 5-year follow-up in men with negative findings on initial MRI studies. *Eur J Radiol.* 2014; 83(10):1740-1745.
- 95- Tombal B. Toward the end of blind prostate biopsies? *Eur Urol.* 2012; 62(6):997-998; discussion 999-1000.
- 96- Penzkofer T and Tempany-Afdhal CM. Prostate cancer detection and diagnosis: the role of MR and its comparison with other diagnostic modalities--a radiologist's perspective. *NMR Biomed.* 2014; 27(1):3-15.
- 97- Bjurlin MA, Meng X, Le Nobin J, Wysock JS, Lepor H, Rosenkrantz AB and Taneja SS. Optimization of prostate biopsy: the role of magnetic resonance imaging targeted biopsy in detection, localization and risk assessment. *J Urol.* 2014; 192(3):648-658.
- 98- Puech P, Rouviere O, Renard-Penna R, Villers A, Devos P, Colombel M, Bitker MO, Leroy X, Mege- Lechevallier F, Comperat E, Ouzzane A and Lemaitre L. Prostate cancer diagnosis: multiparametric MR- targeted biopsy with cognitive and transrectal US-MR fusion guidance versus systematic biopsy--prospective multicenter study. *Radiology.* 2013; 268(2):461-469.
- 99- Nelson AW, Harvey RC, Parker RA, Kastner C, Doble A and Gnanapragasam VJ. Repeat prostate biopsy strategies after initial negative biopsy: meta-regression comparing cancer detection of transperineal, transrectal saturation and MRI guided biopsy. *PLoS One.* 2013; 8(2):e57480.
- 100- Park BK, Kim B, Kim CK, Lee HM and Kwon GY. Comparison of phased-array 3.0-T and endorectal 1.5-T magnetic resonance imaging in the evaluation of local staging accuracy for prostate cancer. *J Comput Assist Tomogr.* 2007; 31(4):534-538.

- 101- Roobol MJ, Steyerberg EW, Kranse R, Wolters T, van den Bergh RC, Bangma CH and Schroder FH. A risk- based strategy improves prostate-specific antigen-driven detection of prostate cancer. *Eur Urol*. 2010; 57(1):79- 8
- 102- Arnsrud Godtman, R., et al. Opportunistic testing versus organized prostate-specific antigen screening: outcome after 18 years in the Goteborg randomized population-based prostate cancer screening trial. *Eur Urol*, 2015. 68: 354. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25556937100>.
- 103- Louie, K.S., et al. Do prostate cancer risk models improve the predictive accuracy of PSA screening? A meta-analysis. *Ann Oncol*, 2015. 26: 848. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25403590>
- 104- Schoots, I.G., et al. Multivariate risk prediction tools including MRI for individualized biopsy decision in prostate cancer diagnosis: current status and future directions. *World J Urol*, 2019. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30868240>
- 105- Ploussard, G., et al. The role of prostate cancer antigen 3 (PCA3) in prostate cancer detection. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2018. 18: 1013. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30016891>
- 106- Druskin, S.C., et al. Combining Prostate Health Index density, magnetic resonance imaging and prior negative biopsy status to improve the detection of clinically significant prostate cancer. *BJU Int*, 2018. 121: 619. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29232037>
- 107- Gronberg, H., et al. Prostate Cancer Diagnostics Using a Combination of the Stockholm3 Blood Test and Multiparametric Magnetic Resonance Imaging. *Eur Urol*, 2018. 74: 722. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30001824>
- 108- Cerruto, M.A., et al. Transrectal versus transperineal 14-core prostate biopsy in detection of prostate cancer: a comparative evaluation at the same institution. *Arch Ital Urol Androl*, 2014. 86: 284. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25641452>
- 109- Chae, Y., et al. The comparison between transperineal and transrectal ultrasound-guided prostate needle biopsy. *Korean J Urol*, 2009. 50: 119. <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00753703/full>
- 110- Guo, L.H., et al. Comparison between Ultrasound Guided Transperineal and Transrectal Prostate Biopsy: A Prospective, Randomized, and Controlled Trial. *Sci Rep*, 2015. 5: 16089. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26526558>

- 111- Hara, R., et al. Prostatic biopsy at Kawasaki Medical School: A prospective study of the results of transperineal biopsy over the past 13 years and the results of systematic 12-site biopsy using the transperineal and transrectal methods. *Nishinohon J Urol*, 2006. 68: 403.
<https://www.researchgate.net/publication/289682762>
- 112- Singh, S., A., et al. Comparison of infective complications in Transperineal versus Transrectal Ultrasound Guided Prostatic Biopsy in patients suspected to have prostate cancer. *Indian J Urol*, 2017. 33: S43. [No abstract available].
- 113- Udeh, E.I., et al. Transperineal versus transrectal prostate biopsy: our findings in a tertiary health institution. *Niger J Clin Pract*, 2015. 18: 110. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25511354>
- 114- Wegelin, O., et al. Complications and Adverse Events of Three Magnetic Resonance Imaging-based Target Biopsy Techniques in the Diagnosis of Prostate Cancer Among Men with Prior Negative Biopsies: Results from the FUTURE Trial, a Multicentre Randomised Controlled Trial. *Eur Urol Oncol*, 2019. 2: 617. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31519516>
- 115- Pradere, B., et al. Non-antibiotic Strategies for the Prevention of Infectious Complications following Prostate Biopsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Urol*, 2020: 101097ju00000000000001399. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33026903>
- 116- Djavan B, Ravery V, Zlotta A, Dobronski P, Dobrovits M, Fakhari M, Seitz C, Susani M, Borkowski A, Boccon- Gibod L, Schulman CC and Marberger M. Prospective evaluation of prostate cancer detected on biopsies 1, 2, 3 and 4: when should we stop? *J Urol*. 2001; 166(5):1679-1683.
- 117- Brawer MK, Bigler SA, Sohlberg OE, Nagle RB and Lange PH. Significance of prostatic intraepithelial neoplasia on prostate needle biopsy. *Urology*. 1991; 38(2):103-107.
- 118- Bostwick DG, Qian J and Frankel K. The incidence of high grade prostatic intraepithelial neoplasia in needle biopsies. *J Urol*. 1995; 154(5):1791-1794.
- 119- Epstein JI and Herawi M. Prostate needle biopsies containing prostatic intraepithelial neoplasia or atypical foci suspicious for carcinoma: implications for patient care. *J Urol*. 2006; 175(3 Pt 1):820-834.
- 120- Partin, A.W., et al. Clinical validation of an epigenetic assay to predict negative histopathological results in repeat prostate biopsies. *J Urol*, 2014. 192: 1081. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24747657>
- 121- Turkbey B, Mani H, Shah V, Rastinehad AR, Bernardo M, Pohida T, Pang Y, Daar D, Benjamin C, McKinney YL, Trivedi H, Chua C, Bratslavsky G, Shih JH, Linehan WM, Merino

- MJ, et al. Multiparametric 3T prostate magnetic resonance imaging to detect cancer: histopathological correlation using prostatectomy specimens processed in customized magnetic resonance imaging based molds. *J Urol*. 2011; 186(5):1818-1824.
- 122- Selnaes KM, Heerschap A, Jensen LR, Tessem MB, Schweder GJ, Goa PE, Viset T, Angelsen A and Gribbestad IS. Peripheral zone prostate cancer localization by multiparametric magnetic resonance at 3 T: unbiased cancer identification by matching to histopathology. *Invest Radiol*. 2012; 47(11):624-633.
- 123- Bratan F, Niaf E, Melodelima C, Chesnais AL, Souchon R, Mege-Lechevallier F, Colombel M and Rouviere O. Influence of imaging and histological factors on prostate cancer detection and localisation on multiparametric MRI: a prospective study. *Eur Radiol*. 2013; 23(7):2019-2029.
- 124- Hoeks CM, Hambrock T, Yakar D, Hulsbergen-van de Kaa CA, Feuth T, Witjes JA, Futterer JJ and Barentsz JO. Transition zone prostate cancer: detection and localization with 3-T multiparametric MR imaging. *Radiology*. 2013; 266(1):207-217.
- 125- Ahmed HU, El-Shater Bosaily A, Brown LC, et al. Diagnostic accuracy of multiparametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *Lancet*. 2017;389(10071):815–822. doi:10.1016/S0140-6736(16)32401-1.
- 126- Shen, G., et al. Comparison of choline-PET/CT, MRI, SPECT, and bone scintigraphy in the diagnosis of bone metastases in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Skeletal Radiol*, 2014.43: 1503.
- 127- Corfield, J., et al. (68)Ga-prostate specific membrane antigen (PSMA) positron emission tomography (PET) for primary staging of high-risk prostate cancer: a systematic review. *World J Urol*, 2018.36: 519.
- 128- Ives EP, Burke MA, Edmonds PR, Gomella LG and Halpern EJ. Quantitative computed tomography perfusion of prostate cancer: correlation with whole-mount pathology. *Clin Prostate Cancer*. 2005; 4(2):109-112.
- 129- Schiavina, R., et al. Preoperative Staging With (11)C-Choline PET/CT Is Adequately Accurate in Patients With Very High-Risk Prostate Cancer *Clin Genitourin Cancer*, 2018. 16:305.
- 130- Jadvar H. Prostate cancer: PET with 18F-FDG, 18F- or 11C-acetate, and 18F- or 11C-choline. *J Nucl Med*. 2011; 52(1):81-89.
- 131- Uprimny, C., et al. 68Ga-PSMA-11 PET/CT in primary staging of prostate cancer: PSA and Gleason Score predict the intensity of tracer accumulation in the primary tumour. *Eur J Nucl*

Med Mol Imaging, 2017. 44: 941.

132- D'Amico AV Whittington R, Malkowicz SB et al. Predicting prostate specific antigen outcome preoperatively in the prostate specific antigen era. J Urol. 2001 Dec;166(6):2185-8

133- Schaeffer E et al. NCCN guidelines Prostate cancer, version 2.2021.

134- Adolfsson J. Watchful waiting and active surveillance: the current position. BJU Int 2008 Jul;102(1): 10-4.

135- Welty CJ, Cooperberg MR, Carroll PR. Meaningful end points and outcomes in men on active surveillance for early-stage prostate cancer. Curr Opin Urol 2014 May;24(3):288-92.

136- van den Bergh RC, Roemeling S, Roobol MJ, et al. Outcomes of men with screen-detected prostate cancer eligible for active surveillance who were managed expectantly. Eur Urol 2009 Jan;55(1):1-8.

137- Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, et al. Radical Prostatectomy versus Observation for Localized Prostate Cancer. N Engl J Med. 2012;367(3):203–213.

138- Michalski, J.M., et al. Effect of Standard vs Dose-Escalated Radiation Therapy for Patients With Intermediate-Risk Prostate Cancer: The NRG Oncology RTOG 0126 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol, 2018. 4: e180039.

139- AIOM- Associazione italiana di Oncologia medica. Linee guida CARCINOMA DELLA PROSTATA 2020.

140- Alan W. Partin , Alan J. Wein , Louis R. Kavoussi, Craig A. Peters - Campbell-Walsh Urology (English Edition) 11th Edition (2015).

141- Ficarra V, Novara G, Rosen RC, et al. Systematic Review and Meta-analysis of Studies Reporting Urinary Continence Recovery After Robot-assisted Radical Prostatectomy. Eur Urol. 2012;62(3):405–417. doi:10.1016/j.eururo.2012.05.045.

142- Park, B., et al. Comparison of oncological and functional outcomes of pure versus robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy performed by a single surgeon. Scand J Urol, 2013. 47: 10.

143- Porpiglia F, Morra I, Lucci Chiarissi M, et al. Randomised Controlled Trial Comparing Laparoscopic and Robot-assisted Radical Prostatectomy. Eur Urol. 2013;63(4):606–614. doi:10.1016/j.eururo.2012.07.007.

144- Gandaglia G, Martini A, Ploussard G, Fossati N, Stabile A, De Visschere P, Borgmann H, Heidegger I, Steinkohl F, Kretschmer A, Marra G, Mathieu R, Surcel C, Tilki D, Tsaur I, Valerio M, Van den Bergh R, Ost P, Gontero P, Montorsi F, Briganti A; EAU-YAU Prostate Cancer

Working Group. External Validation of the 2019 Briganti Nomogram for the Identification of Prostate Cancer Patients Who Should Be Considered for an Extended Pelvic Lymph Node Dissection. *Eur Urol*. 2020 Aug;78(2):138-142. doi:10.1016/j.eururo.2020.03.023. Epub 2020 Apr 5. PMID: 32268944.

145- Muller M, Grobbee DE, den Tonkelaar I, Lamberts SWJ, van der Schouw YT. Endogenous Sex Hormones and Metabolic Syndrome in Aging Men.

146- Sanda MG, Dunn RL, Michalaski J et al (2008) Quality of life and satisfaction with outcome among prostate cancer survivors. *N Engl J Med* 358:1250–1261.

147- Resnick MJ et al (2013) Long-term functional outcomes after treatment for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 368:436–445.

148- Bokhorst LP et al (2016) Complications after prostate biopsies in men on active surveillance and its effects on receiving further biopsies in the Prostate cancer Research International: active surveillance (PRIAS) study. *BJU Int* 118:366–371.

149- Leapman MS, Carroll PR (2017) What is the best way not to treat prostate cancer? *Urol Oncol Semin Orig Investig* 35:42–50.

150- Roy BN (2002) Fundamentals of classical and statistical thermo-dynamics. John Wiley, Hoboken.

151- Hoffmann NE, Bischof JC (2002) The cryobiology of cryosurgical injury. *Urology* 60:40–49.

152- Gangi A et al (2012) Percutaneous MR-guided cryoablation of prostate cancer: initial experience. *Eur Radiol* 22:1829–1835.

153- Nguyen HD, Allen BJ, Pow-Sang JM (2013) Focal cryotherapy in the treatment of localized prostate cancer. *Cancer Control* 20:177–180.

154- Ward JF, Jones JS (2012) Focal cryotherapy for localized prostate cancer: a report from the national cryo on-line database (COLD) registry. *BJU Int* 109:1648–1654.

155- Tay KJ, Polascik TJ, Elshafei A, Tsivian E, Jones JS (2017) Pro- pensity score-matched comparison of partial to whole-gland cryo-therapy for intermediate-risk prostate cancer: an analysis of cryo on-line data registry data. *J Endourol* 31:564–571.

156- Valerio M et al (2017) New and established technology in focal ablation of the prostate: a systematic review. *Eur Urol* 71:17–34.

157- Windahl T, Andersson SO, Lofgren L (1990) Photodynamic therapy of localised prostatic cancer. *Lancet* 336:113924.

- 158- Azzouzi AR et al (2013) **TOOKAD®** Soluble vascular-targeted photodynamic (VTP) therapy: determination of optimal treatment conditions and assessment of effects in patients with localized prostate cancer. *BJU Int.* 112:766–774.
- 159- Moore CM et al (2015) Determination of optimal drug dose and light dose index to achieve minimally invasive focal ablation of localised prostate cancer using WST11-vascular-targeted photo-dynamic (VTP) therapy. *BJU Int* 116:888–896.
- 160- Azzouzi A, Vincendeau S, Barret E, Cicco A, Kleinclaus F, Van der Poel HG, Stief CG, Rassweiler J, Salomon G, Solsona E, Alcaraz A, Tammela TT, Rosario DJ, Gomez-Veiga F, Ahlgren G, Benzaghrou F, Gaillac B, Amzal B, Debruyne FM, Fromont G, Gratzke C (2017) E. M. P. S. G. Padeliporfin vascular-targeted photodynamic therapy versus active surveillance in men with low-risk prostate cancer (CLIN1001 PCM301): an open-label, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2:181–191.
- 161- Mir L (2001) Therapeutic perspectives of in vivo cell electropermeabilization. *Bioelectrochemistry* 53:1–10.
- 162- Al-Sakere B et al (2007) Tumor ablation with irreversible electroporation. *PLoS One* 2:1–8.
- 163- Ting F, Tran M, Böhm M, Siriwardana A, Van Leeuwen PJ, Haynes AM, Delprado W, Shnier R, Stricker PD (2016) Focal irreversible electroporation for prostate cancer: functional outcomes and short-term oncological control. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 1:46–52.
- 164- Valerio M et al (2014) Initial assessment of safety and clinical feasibility of irreversible electroporation in the focal treatment of prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 17:343–347.
- 165- Van Den Bos W et al (2017) Focal irreversible electroporation as primary treatment for localized prostate cancer. *BJU Int.* <https://doi.org/10.1111/bju.13983>.
- 166- Welch A, van GM (2011) Optical-thermal response of laser-irradiated tissue. Springer, Netherlands. <https://doi.org/10.1007/978-90-481-8831-4>.
- 167- Lindner U, Weersink RA, Haider MA, Gertner MR, Davidson SR, Atri M, Wilson BC, Fenster A, Trachtenberg J (2009) Image guided photothermal focal therapy for localized prostate cancer: phase I trial. *J Urol* 4:1371–1377. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2009.06.035>.
- 168- Lepor H, Llukani E, Sperling D, Fütterer JJ (2015) Complications, recovery, and early functional outcomes and oncologic control following in-bore focal laser ablation of prostate cancer. *Eur Urol* 68:924–926.
- 169- Eggener SE, Yousuf A, Watson S, Wang S, Oto A (2016) Phase II evaluation of magnetic

- resonance imaging guided focal laser ablation of prostate cancer. *J Urol* 196:1670–1675.
- 170- Health Policy Advisory Committee on Technology (HealthPACT) (2014) Technology brief: ablative techniques for the treatment of localised prostate cancer, pp 1–20. Available: https://www.health.qld.gov.au/health_pact/docs/briefs/WP198.pdf. Accessed 11 July 2016.
- 171- Zlotta AR et al (1998) Percutaneous transperineal radiofrequency ablation of prostate tumour: safety, feasibility and pathological effects on human prostate cancer. *Br J Urol* 81:265–275.
- 172- Golan R et al (2017) Partial gland treatment of prostate cancer utilizing high-intensity focused ultrasound in the primary andvage setting: a systematic review. *J Urol*. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2017.03.137>.
- 173- Webb H, Lubner MG, Hinshaw JL. Thermal ablation. *Semin. Roentgenol.* 2011;46:133.
- 174- The Focused Ultrasound Foundation. Disponibile on-line all'indirizzo <https://www.fusfoundation.org/diseases-and-conditions-all/overview>.
- 175- Madersbacher S, Kratzik C, Susani M et al. Tissue ablation benign prostatic hyperplasia using high intensity focused ultrasound. *J Urol* 1994;152:1956.
- 176- Madersbacher S, Pedevilla M, Vingers L et al. Effect of high-intensity focused ultrasound on human prostate cancer in vivo. *Cancer Res* 1995;55:3346.
- 177- Beerlage HP, van Leenders GJ, Oosterhof GO et al: High-intensity focused ultrasound followed after one to two weeks by radical retropubic prostatectomy: results of a prospective study. *Prostate* 1999;39:41.
- 178- Koch M, Gardner T, Cheng L et al. Phase I/II Trial of High Intensity Focused Ultrasound for the Treatment of Previously Untreated Localized Prostate Cancer. *J Urol* 2007;178:2366–71.
- 179- Ziglioli F, Baciarello M, Maspero G et al. Oncologic outcome, side effects and comorbidity of high-intensity focused ultrasound (HIFU) for localized prostate cancer. A review. *Ann Med Surg (Lond)*. 2020 Aug; 56: 110–115.
- 180- Van Den Bos W et al. Focal Therapy in Prostate Cancer: International Multidisciplinary Consensus on Trial Design. *Eur Urol*. 2014 Jun;65(6):1078-83. doi: 10.1016/j.eururo.2014.01.001.
- 181- Mariotto AB, Yabroff KR, Shao Y, Feuer EJ, Brown ML. Projections of the cost of cancer care in the United States: 2010-2020. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:117–28. <https://doi.org/10.1093/jnci/djq495>.
- 182- Peretsman SJ, Emberton M, Fleshner N et al. High-intensity focused ultrasound with

visually directed power adjustment for focal treatment of localized prostate cancer: systematic review and meta-analysis. *World J Urol.* 2024 Mar 20;42(1):175. doi: 10.1007/s00345-024-04840-6.

183- Huber PM, Afzal N, Arya M et al. Prostate Specific Antigen Criteria to Diagnose Failure of Cancer Control following Focal Therapy of Nonmetastatic Prostate Cancer Using High Intensity Focused Ultrasound. *J Urol.* 2020 Apr;203(4):734-742. doi: 10.1097/JU.0000000000000747. Epub 2020 Jan 13.

184- Kayano PP and Klotz L. Current evidence for focal therapy and partial gland ablation for organ-confined prostate cancer: systematic review of literature published in the last 2 years. *Curr Opin Urol* 2021, 31:49–57. doi:10.1097/mou.0000000000000838.

185- Guillaumier S, Peters M, Arya M, et al. A multicentre study of 5-year outcomes following focal therapy in treating clinically significant nonmetastatic prostate cancer. *Eur Urol* 2018; 74:422–429.

186- Golan R et al (2017) Partial gland treatment of prostate cancer utilizing high-intensity focused ultrasound in the primary and salvage setting: a systematic review. *J Urol.* <https://doi.org/10.1016/j.juro.2017.03.137>.

187- Séguier D, Puech P, Barret E et al. MRI accuracy for recurrence after partial gland ablation with HIFU for localized prostate cancer. A systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2024 Sep 10. doi: 10.1038/s41391-024-00885-1.

188- Pausch AM, Elsner C, Rupp NJ et al. MRI-based monitoring of prostate cancer after HIFU: Inter-reader agreement and diagnostic performance of the PI-FAB score. *Eur J Radiol.* 2024 Jun;175:111463. doi: 10.1016/j.ejrad.2024.111463. Epub 2024 Apr 10.