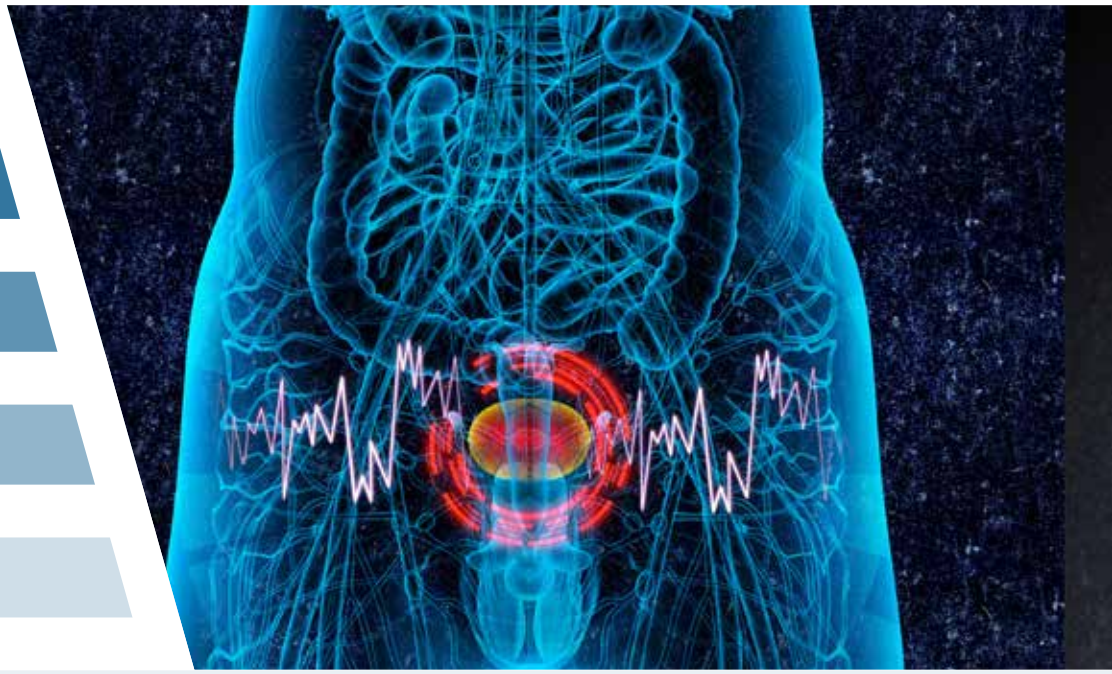
LINEA EDUCAZIONALE

Società Italiana di Urologia dal 1908

European Association of Urology

Linee Guida EAU
sul Tumore della Prostata
Localizzato e localmente avanzato



A cura del comitato SIU Linee Guida

COLLANE LINEE GUIDA - Edizione 2019

Il Comitato Linee Guida SIU

Responsabile Ufficio Scientifico
G. Morgia

Coordinatore e Supervisore
F. Porpiglia

Linee Guida Oncologiche Vice Coordinatore
G. Novara

Linee Guida Non Oncologiche Vice Coordinatore
A. Salonia

Panel
T. Cai
M. A. Cerruto
L. Cormio
M. Madonia
P. Verze
A. Volpe

Linee Guida EAU
sul Tumore della Prostata
Localizzato e localmente avanzato

Traduzione a cura di:

Coordinatore:
A. Briganti

Hanno collaborato:
V. Cucchiara

PREFAZIONE

Caro Socio,
con grande piacere presentiamo le nuove Linee Guida (LG) della nostra Società, traduzione integrale autorizzata delle European Association of Urology (EAU) Guidelines 2018.

Come sai le LG sono raccomandazioni di comportamento clinico, prodotte attraverso un processo sistematico, allo scopo di assistere medici e pazienti nel decidere quali siano le modalità di assistenza più appropriate in specifiche circostanze cliniche. Esse permettono pertanto di "trasferire" nella pratica clinica le conoscenze prodotte dalla ricerca scientifica e aiutare il clinico nel processo decisionale. Disporre di sintetiche informazioni sul razionale delle varie opzioni disponibili fornisce al medico raccomandazioni di comportamento basate sulle migliori prove di efficacia scientifica disponibili in letteratura garantendo l'appropriatezza della propria pratica clinica pur nell'individualità delle scelte personali. Inoltre, poiché conoscere quali siano le prestazioni più appropriate atte a risolvere i problemi è base irrinunciabile su cui fondare la pratica clinica, l'efficacia diventa propedeutica all'efficienza. Ciò significa porre le basi razionali per un'obiettiva valutazione dei costi e dei benefici delle singole prestazioni che sia riferita alla cura del paziente e non al semplice risparmio in termini di denaro.

L'argomento "Linee Guida" ha inoltre acquisito maggiore importanza alla luce dei recenti cambiamenti legislativi introdotti dalla Legge Bianco-Gelli (8 marzo 2017, n. 24 - G.U. 17 marzo 2017, n.64), che proprio alle LG attribuisce un ruolo strategico nell'ambito della "*responsabilità professionale degli esercenti le professioni sanitarie*". Sinteticamente, la legge impone agli esercenti le professioni sanitarie di "*attenersi alle raccomandazioni previste dalle Linee Guida (LG) pubblicate da enti/istituzioni pubblici o privati o società scientifiche iscritte in apposito elenco del Ministero*".
Anche alla luce di questo nuovo scenario legislativo è nata l'esigenza, all'interno della Società Italiana di Urologia, di redigere nuove Linee Guida e inserire le stesse nel Sistema Nazionale Linee Guida (SNLG), in accordo con quanto indicato nella Legge Gelli.
In quest'ottica, il Comitato Esecutivo SIU ha istituito un Comitato Linee Guida (coordinato dal prof. Francesco Porpiglia), emanazione dell'Ufficio Scientifico (diretto dal prof. Giuseppe Morgia).
È apparsa subito logica e razionale la decisione di optare per la traduzione in lingua italiana -peraltro condizione indispensabile per l'inserimento delle stesse nel SNLG- delle LG EAU, edizione 2018.
La scelta è caduta sulle LG EAU per diversi motivi: in primo luogo queste LG sono il frutto di un processo metodologico sistematico, rigoroso, codificato e accettato dalla comunità scientifica. In secondo luogo le LG EAU sono già oggi uno degli strumenti più utilizzati dagli Urologi di tutta Europa, adottate da vari paesi come LG ufficiali nazionali.
Dal punto di vista metodologico, la forza di raccomandazione ("forte" o "debole") è stata ottenuta valutando alcuni elementi chiave fra cui la qualità complessiva delle evidenze esistenti, l'importanza dell'effetto derivante dalla raccomandazione e la certezza dei risultati.

Il comitato LG ha identificato una serie di esperti responsabili della traduzione di ogni singolo capitolo, suddiviso per patologia in argomenti "oncologici" e "non oncologici". Ciascun referente ha creato un gruppo di lavoro che si è occupato della traduzione del capitolo assegnato, evidenziando le possibili criticità dell'applicazione delle linee guida europee all'interno del nostro sistema sanitario.

Ciascun capitolo è stato poi rivisto, per competenza, dai vice-coordinatori (i proff. Andrea Salonia e Giacomo Novara) e dal coordinatore.

Il processo di traduzione è stato completato puntualmente e con elevati livelli qualitativi. D'altro canto l'inserimento di queste LG SIU nel Sistema Nazionale Linee Guida si è rivelato molto più complesso di quanto immaginato all'inizio del "percorso". Nel frattempo in fatti l'Istituto Superiore di Sanità ha pubblicato il "*Manuale Metodologico per la produzione di Linee Guida di Pratica clinica*" e il "*Manuale operativo per l'inserimento di Linee Guida nel SNLG*". Tali pubblicazioni hanno messo in luce alcune criticità delle LG SIU che, pur eccellenti sul piano metodologico, non sono del tutto aderenti ai requisiti indicati dall'Istituto Superiore di Sanità. L'adeguamento delle LG SIU a questi requisiti è possibile, come previsto dallo stesso *Manuale*, utilizzando alcuni sistemi come il *Grade*, ma richiede uno sforzo notevole e il coinvolgimento di metodologi, medici legali, altre figure professionali (radioterapisti, oncologi) nonché di pazienti e caregivers. Inoltre le LG dovrebbero essere adattate alla realtà Italiana che, come noto, in ambito sanitario è molto variegata tanto da rendere difficile una standardizzazione delle indicazioni per la pratica clinica.
Il comitato LG pertanto, in accordo con il Comitato Esecutivo, ha optato per una richiesta di inserimento nel SNLG dilazionata nel tempo, più "ragionata" e certamente più limitata rispetto al corpus completo delle LG.
La SIU inoltre si è fatta carico (sono già programmati i primi incontri) di concordare una strategia "comune" con le altre Società Scientifiche urologiche e di altre discipline accreditate dal SNLG, in modo da evitare inutili e controproducenti duplicazioni di iniziative.

A rigore quindi le LG SIU non rispettano i requisiti indicati nell'art. 5 comma 3 della legge Gelli [*...le LG sono integrate nel SNLG…*] e non hanno, ad oggi, quindi quel "valore medico-legale" auspicato dal legislatore e dal Comitato all'inizio di questo percorso.
Tuttavia, la legge prescrive che in assenza di LG pubblicate nell'SNLG (e ad oggi nessuna LG urologica è inserita nel SNLG) si faccia riferimento alle "*buone pratiche clinico-assistenziali*", senza ulteriori chiarimenti. Se le LG qui presentate possano essere considerate "buone pratiche" sarà oggetto di studio da parte di un pool di medici legali che collaborano con SIU.
Nel frattempo, riteniamo che le LG SIU, frutto del lavoro di decine di professionisti della nostra Società, e il cui livello Scientifico è garantito da EAU, possano rappresentare un utile strumento nella "vita quotidiana" del clinico. Le abbiamo pertanto rese fruibili, consultabili e scaricabili dal sito web SIU in attesa che il loro "cammino" formale sia completato.

Buon lavoro!

Comitato Linee Guida – Prof Francesco Porpiglia
Ufficio Scientifico – Prof Giuseppe Morgia
Segretario Generale – Prof Walter Artibani
a nome del Comitato Esecutivo SIU

INDICE

1. INTRODUZIONE 11

1.1 Finalità e scopo 11

1.2 Composizione del pannello 11

1.2.1 Riconoscimenti 11

1.3 Pubblicazioni disponibili 11

1.4 Cronologia delle pubblicazioni e riepilogo delle modifiche 12

1.4.1 Storia delle pubblicazioni 12

1.4.2 Riepilogo delle modifiche 12

2. METODI 13

2.1 Identificazione dei dati 13

2.2 Revisione 14

2.3 Obiettivi futuri 14

3. EPIDEMIOLOGIA ED EZIOLOGIA 15

3.1 Epidemiologia 15

3.2 Eziologia 15

3.2.1 Familiarità e genetica 15

3.2.2 Fattori di rischio 16

3.2.2.1 Sindrome metabolica 16

3.2.2.1.1 Diabete / metformina 16

3.2.2.1.2 Colesterolo / statine 16

3.2.2.1.3 Obesità 16

3.2.2.2 Fattori dietetici 16

3.2.2.3 Medicinali con attività ormonale 17

3.2.2.3.1 Inibitori della 5-alfa-reduttasi (5-ARI) 17

3.2.2.3.2 Testosterone 17

3.2.2.4 Altri potenziali fattori di rischio 17

3.2.3 Riassunto delle evidenze e delle linee guida per epidemiologia ed eziologia 18

4. CLASSIFICAZIONE E STAGING 19

4.1 Classificazione 19

4.2 Gleason Score e grading 2014 della Società Internazionale di Patologia Urologica (ISUP) 20

4.3 Rilevanza prognostica della stratificazione 21

5. VALUTAZIONE DIAGNOSTICA 22

5.1 Screening e diagnosi precoce 22

5.1.1 Linee guida per lo screening e la diagnosi precoce 24

5.2 Diagnosi clinica 25

5.2.1 Esplorazione rettale 25

5.2.2 Antigene prostatico specifico 25

5.2.2.1 PSA density 25

5.2.2.2 Velocità di PSA e tempo di raddoppiamento 25

5.2.2.3 Rapporto PSA libero/totale 26

5.2.2.4 Altri test sul siero 26

5.2.2.5 PCA3 / SelectMDX 26

5.2.2.6 Linee guida per la valutazione del rischio di uomini asintomatici 27

5.2.3 Biopsia della prostata 27

5.2.3.1 Biopsia Iniziale 27

5.2.3.2 Ripetere la biopsia dopo biopsia precedentemente negativa 27

5.2.3.3 Biopsia di saturazione 28

5.2.3.4 Localizzazione e numero di frustoli 28

5.2.3.5 Resezione transuretrale della prostata 28

5.2.3.6 Biopsia della vescicola seminale 28

5.2.3.7 Biopsia della zona di transizione 29

5.2.3.8 Antibiotici prima della biopsia 29

5.2.3.9 Anestesia locale prima della biopsia 29

5.2.3.10 Biopsia con ago sottile 29

5.2.3.11 Complicanze 29

5.2.4 Il ruolo dell' imaging nella diagnosi clinica 30

5.2.4.1 Ecografia transrettale (TRUS) e tecniche eco-guidate 30

5.2.4.2 Risonanza magnetica multiparametrica (mpMRI) 30

5.2.4.3 Linee guida per l'imaging 31

5.2.5 Analisi patologica delle biopsie prostatiche 32

5.2.5.1 Processazione 32

5.2.5.2 Microscopia e refertazione 32

5.2.5.3 Marcatori prognostici 33

5.2.6 Analisi istopatologica degli specimen dopo prostatectomia radicale 33

5.2.6.1 Trattamento degli specimen chirurgici 33

5.2.6.1.1 Linee guida per la processazione degli specimen chirurgici 34

5.2.6.2 Refertazione degli specimen chirurgici 34

5.2.6.2.1 Gleason score nei campioni chirurgici 35

5.2.6.2.2 Definizione di estensione extra-prostatica 36

5.2.6.3 Volume tumorale 36
5.2.6.4 Stato dei margini chirurgici 36
5.2.7 **Linee guida per la diagnosi clinica del carcinoma prostatico** **37**
5.3 **Diagnosi: stadiazione clinica** **37**
5.3.1 **T-staging** **37**
5.3.1.1 Definizioni 37
5.3.1.2 Risultati di ER, livello PSA e biopsia 37
5.3.1.3 TRUS 38
5.3.1.4 mpMRI 38
5.3.2 **N-staging** **39**
5.3.2.1 Tomografia computerizzata (TC) e risonanza magnetica (RM) 39
5.3.2.2 TC/PET con Colina 39
5.3.2.3 TC/PET con antigeni di membrana 39
5.3.3 **M-staging** **40**
5.3.3.1 Scintigrafia ossea 40
5.3.3.2 MRI e TC/PET con colina e fluoruro 40
5.3.3.3 TC/PET con antigeni di membrana 41
5.3.3.4 Riepilogo delle evidenze sulla stadiazione N/M 41
5.3.4 **Linee guida per la stadiazione del cancro alla prostata** **41**
5.4 **Valutazione dello stato di salute e aspettativa di vita** **42**
5.4.1 **Introduzione** **42**
5.4.2 **Screening dello stato di salute** **43**
5.4.2.1 Comorbidità 43
5.4.2.2 Stato nutrizionale 43
5.4.2.3 Funzione cognitiva 43
5.4.2.4 Funzione fisica 43
5.4.3 **Conclusione** **43**
5.4.4 **Linee guida per la valutazione dello stato di salute e dell'aspettativa di vita** **46**

6. TRATTAMENTO **47**

6.1 **Modalità di trattamento** **47**
6.1.1 **Trattamento differito (sorveglianza attiva / vigile attesa)** **47**
6.1.1.1 Definizioni 47
6.1.1.2 Sorveglianza attiva 48
6.1.1.3 Vigile Attesa 49
6.1.1.3.1 Introduzione 49
6.1.1.3.2 Confronto tra Vigile Attesa e Trattamento attivo 50
6.1.1.4 Lo studio ProtecT 50
6.1.2 **Prostatectomia radicale** **51**
6.1.2.1 Tecniche chirurgiche 51
6.1.2.1.1 Linfoadenectomia pelvica 52

6.1.2.1.2 Linfonodo Sentinella 52
6.1.2.1.3 Chirurgia Nerve-Sparing 52
6.1.2.1.4 ADT neoadiuvante 53
6.1.2.2 Confronto dell'efficacia della prostatectomia radicale rispetto ad altri trattamenti nella malattia localizzata 53
6.1.2.2.1 Prostatectomia radicale vs trattamento differito 53
6.1.2.2.2 Prostatectomia radicale e radioterapia 53
6.1.2.3 Complicanze acute della chirurgia 53
6.1.2.3.1 Complicazioni precoci della linfoadenectomia estesa 54
6.1.3 Radioterapia 54
6.1.3.1 Radioterapia con fasci esterni 55
6.1.3.1.1 Aspetti tecnici: radioterapia con fasci esterni ad intensità modulata (IMRT) e radioterapia a raggi esterni con arco volumetrico (VMAT). 55
6.1.3.1.2 "Escalation" della dose 55
6.1.3.1.3 Ipofrazionamento (HFX) 56
6.1.3.1.4 Terapia ormonale neoadiuvante/adiuvante e radioterapia 58
6.1.3.1.5 Radioterapia con "escalation" di dose e deprivazione androgenica 60
6.1.3.2 Terapia con fasci di protoni 61
6.1.3.3 Brachiterapia 61
6.1.3.3.1 Brachiterapia a basse dosi (LDR) 61
6.1.3.3.2 Brachiterapia ad alte dosi (HDR) 62
6.1.3.4 Effetti collaterali della radioterapia a fasci esterni e della brachiterapia 62
6.1.4 Terapia ormonale 63
6.1.4.1 Introduzione 63
6.1.4.1.1 Tipologie di terapia ormonale 63
6.1.4.1.11 Terapia per ridurre i valori di testosterone (castrazione) 63
6.1.4.1.1.1.1 Livelli di castrazione 63
6.1.4.1.1.1.2 Orchiectomia bilaterale 63
6.1.4.1.12 Estrogeni 63
6.1.4.1.13 Agonisti dell'ormone di rilascio delle gonodotropine 63
6.1.4.1.14 Antagonisti dell'ormone di rilascio delle gonodotropine 64
6.1.4.1.15 Anti-androgeni 64
6.1.4.1.1.5.1 Anti-androgeni steroidei 65
6.1.4.1.1.5.1.1 Ciproterone acetato 65
6.1.4.1.1.5.2 Anti-androgeni non steroidei 65
6.1.4.1.1.5.2.1 Nilutamide 65
6.1.4.1.1.5.2.2 Flutamide 65
6.1.4.1.1.5.2.3 Bicalutamide 65
6.1.4.1.16 Nuovi composti 65
6.1.4.1.1.6.1 Abiraterone Acetato 66
6.1.4.1.1.6.2 Enzalutamide 66
6.1.5 Terapie sperimentali 66
6.1.5.1 Background 66
6.1.5.2 Crioterapia 66
6.1.5.3 High Intensity Focused Ultrasound 67
6.1.5.4 Terapia Focale 67

6.1.5.5 Linee guida generali per il trattamento attivo 68
6.1.6 **Discussione sulle opzioni di trattamento** **69**
6.2 **Trattamento per stadi di malattia** **69**
6.2.1 **Trattamento della malattia a basso rischio** **69**
6.2.1.1 Criteri di selezione per la sorveglianza attiva 69
6.2.1.1.1 Variabili cliniche e patologiche 69
6.2.1.1.2 Marcatori biologici 70
6.2.1.1.3 Imaging per la selezione del trattamento 70
6.2.1.1.4 Follow-up 70
6.2.1.1.5 Passaggio al trattamento attivo 71
6.2.1.2 Trattamento attivo 71
6.2.1.2.1 Prostatectomia radicale 71
6.2.1.2.2 Trattamento radioterapico 71
6.2.1.2.3 Altri trattamenti 72
6.2.1.2.4 Linee guida per il trattamento della malattia a basso rischio 72
6.2.2 **Trattamento della malattia a rischio intermedio** **73**
6.2.2.1 Sorveglianza attiva 73
6.2.2.2 Chirurgia 73
6.2.2.3 Radioterapia 73
6.2.2.3.1 Radioterapia a fasci esterni raccomandata per PCa a rischio intermedio 73
6.2.2.3.2 Brachiterapia in monoterapia 73
6.2.2.4 Altre opzioni di trattamento primario di PCa a rischio intermedio (terapie sperimentali) 74
6.2.2.5 Linee guida per il trattamento della malattia a rischio intermedio 74
6.2.3 **Trattamento della malattia localizzata ad alto rischio** **74**
6.2.3.1 Prostatectomia radicale 75
6.2.3.1.1 Gleason score 8-10 (grado ISUP 4-5) 75
6.2.3.1.2 Antigene prostatico specifico > 20 ng/mL 75
6.2.3.1.3 Prostatectomia radicale in pazienti con cN0 che hanno avuto un successivo riscontro di invasione linfonodale confermata all'esame istologico (pN1) 75
6.2.3.2 Radioterapia a fasci esterni 75
6.2.3.2.1 Politica di radioterapia a fasci esterni raccomandata per PCa ad alto rischio 75
6.2.3.2.2 Irradiazione linfonodale nei cN0 75
6.2.3.2.3 Boost con brachiterapia a basso dosaggio 76
6.2.3.3 Opzioni diverse dalla chirurgia e dalla radioterapia per il trattamento primario del carcinoma prostatico localizzato. 76
6.2.3.4 Linee guida per il trattamento radicale della malattia ad alto rischio localizzata 76
6.2.4 **Trattamento del cancro della prostata localmente avanzato** **76**
6.2.4.1 Chirurgia 77
6.2.4.2 Radioterapia per il PCa localmente avanzato 77
6.2.4.3 Altre opzione oltre la chirurgia e la radioterapia per il trattamento primario 77
6.2.4.4 Linee guida per il trattamento radicale della malattia localmente-avanzata 78
6.2.4.5 Trattamento adiuvante dopo prostatectomia radicale 78
6.2.4.5.1 Fattori di rischio per recidiva 78
6.2.4.5.2 Irradiazione esterna postoperatoria immediata (adiuvante) dopo RP(cN0 o pN0) 79

6.2.4.5.3 Ablazione androgenica adiuvante 80
6.2.4.5.31 Ablazione androgenica adiuvante negli uomini con malattia N0 80
6.2.4.5.32 Ablazione androgenica adiuvante negli uomini con malattia pN1 80
6.2.4.5.33 Radioterapia adiuvante combinata con ADT in uomini con malattia pN1 80
6.2.4.5.34 Chemioterapia adiuvante 80
6.2.4.5.4 Linee guida per le opzioni di trattamento adiuvante dopo prostatectomia radicale 81
6.2.4.5.5 Linee guida per i trattamenti non-curativi o palliativi nel tumore prostatico 81

6.3 Gestione della recidiva del solo PSA dopo trattamento con intento curativo 81
6.3.1 Background 82
6.3.2 Definizioni di recidiva di PSA clinicamente rilevante 82
6.3.3 Storia naturale della recidiva biochimica 82
6.3.3.1 Ricorrenza biochimica dopo prostatectomia radicale 82
6.3.3.2 Ricorrenza biochimica post-radioterapia 83
6.3.4 Il ruolo dell'imaging nella recidiva del solo PSA 83
6.3.4.1 Valutazione delle metastasi 83
6.3.4.1.1 Scintigrafia ossea e CT addominopelvica 83
6.3.4.1.2 PET / CT con colina 83
6.3.4.1.3 PET e PET / CT con Floruro 84
6.3.4.1.4 PET / CT con antigene prostatico di membrana specifico 84
6.3.4.1.5 MRI "whole-body" e assiale 85
6.3.4.2 Valutazione delle recidive locali 85
6.3.4.2.1 Recidiva locale dopo prostatectomia radicale 85
6.3.4.2.2 Recidiva locale dopo radioterapia 85
6.3.4.3 Riepilogo delle evidenze sul ruolo dell'imaging in caso di recidiva biochimica 85
6.3.4.4 Linee guida per l'imaging nei pazienti con recidiva biochimica 86
6.3.5 Trattamento delle recidive del solo PSA 86
6.3.5.1 Radioterapia di salvataggio [SRT] per la recidiva del solo PSA dopo prostatectomia radicale 86
6.3.5.1.1 Volume target, dose, tossicità 89
6.3.5.1.2 Confronto tra radioterapia adiuvante (ART) e radioterapia di salvataggio (SRT) 90
6.3.5.2 Gestione del fallimento del PSA dopo radioterapia 91
6.3.5.2.1 Prostatectomia radicale di salvataggio 91
6.3.5.2.11 Risultati oncologici 91
6.3.5.2.12 Morbidità 92
6.3.5.2.13 Riassunto sulla prostatectomia radicale di salvataggio 92
6.3.5.2.2 Crioablazione di salvataggio della prostata 92
6.3.5.2.21 Risultati oncologici 92
6.3.5.2.22 Morbidità 93
6.3.5.2.23 Riassunto sulla crioablazione prostatica di salvataggio 94
6.3.5.2.3 Brachiterapia di salvataggio in seguito a fallimento della radioterapia 94
6.3.5.2.4 Ultrasuoni focalizzati ad alta intensità di salvataggio 95
6.3.5.2.41 Risultati oncologici 95
6.3.5.2.42 Morbidità 95
6.3.5.2.43 Riepilogo sugli ultrasuoni focalizzati ad alta intensità di salvataggio 95

6.3.6 Linfoadenectomia di salvataggio 95
6.3.7 Terapia ormonale 96
6.3.8 Osservazione 96
6.3.9 Linee guida per la terapia di seconda linea dopo trattamento con intento curativo 97

REFERENZE 98

1. INTRODUZIONE

1.1 – Finalità e scopo

Il gruppo delle linee guida sul tumore della prostata (PCa) ha preparato questo documento per assistere i professionisti medici nella gestione del PCa basata sulle evidenze.

È necessario sottolineare che le linee guida cliniche presentano le migliori prove disponibili per gli esperti, ma seguendo le raccomandazioni delle linee guida non necessariamente si otterrà il risultato migliore. Le linee guida non hanno l'obiettivo di sostituire l'esperienza clinica nel prendere decisioni terapeutiche per i singoli pazienti, ma piuttosto aiutano a focalizzare le decisioni, tenendo conto anche dei vissuti personali e delle preferenze / circostanze individuali dei pazienti.

Le linee guida non sono mandatorie e non pretendono di essere uno standard legale di cura.

1.2 – Composizione del pannello

Il Panel delle Linee Guida del PCa è costituito da un gruppo internazionale multidisciplinare di urologi, oncologi, radiologi, un patologo e un rappresentante del paziente.

Tutte le sezioni riguardanti le tecniche di imaging sono state sviluppate in collaborazione con la Società europea di radiologia urogenitale (ESUR). I rappresentanti dell'ESUR nel pannello delle Linee guida PCa sono (in ordine alfabetico): Prof.Dr. O Rouvière e Dr. I.G. Schoots.

Sezione 6.3: Trattamento - Radioterapia definitiva, sviluppata in collaborazione con la Società europea di radioterapia e oncologia (ESTRO). I rappresentanti dell' ESTRO nel Pannello delle Linee Guida PCa sono (in ordine alfabetico): Prof.Dr. A.M. Henry, Prof.Dr. M.D. Mason e Prof.Dr. T. Wiegel.

Tutti gli esperti coinvolti nella produzione di questo documento hanno presentato potenziali dichiarazioni sul conflitto di interessi che possono essere visualizzate sul sito web EAU Uroweb: http://uroweb.org/guideline/prostatecancer /? Type = panel.

1.2.1 – Riconoscimenti

Il Panel delle Linee Guida del PCa è molto grato per il supporto e le notevoli competenze fornite dal Prof.Dr. J-P. Droz, Professore emerito di oncologia medica (Lione, Francia) sul tema "Valutare lo stato di salute e l'aspettativa di vita". In qualità di leader in questo campo e membro di spicco della International Society of Geriatric Oncology, il suo contributo è stato inestimabile.

1.3 – Pubblicazioni disponibili

È disponibile un documento di riferimento rapido (Linee guida tascabili), sia in versione stampata che come app per dispositivi iOS e Android. Queste sono versioni abbreviate che possono richiedere una consultazione insieme alla versione full text. Sono disponibili diverse pubblicazioni scientifiche [1, 2] così come una serie di traduzioni di tutte le versioni delle Linee guida PCa. Tutti i documenti sono accessibili sul sito web di EAU: http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/.

1.4 – Cronologia delle pubblicazioni e riepilogo delle modifiche

1.4.1 – Storia delle pubblicazioni

Le linee guida EAU sul PCa sono state pubblicate per la prima volta nel 2001. Questo documento del 2018 presenta un aggiornamento completo del documento del 2017.

1.4.2 – Riepilogo delle modifiche

Nuove e rilevanti evidenze sono state identificate, raccolte e valutate attraverso una valutazione strutturata della letteratura e incorporate in tutti i capitoli delle Linee guida sul PCa EAU 2018.

Cambiamenti chiave per la versione 2018:

La letteratura di supporto al documento è stata valutata e aggiornata, se necessario. Le sezioni di trattamento sono state completamente ristrutturate e i riepiloghi delle prove e le raccomandazioni sono state modificate nel documento aggiornato.

Sono state aggiunte diverse nuove sezioni:

- Sezione 5.3.3.2 – MRI e TC/PET con colina e fluoruro
- Sezione 5.3.3.3 – TC/PET con antigeni di membrana
- Sezione 5.3.3.4 - Riepilogo delle evidenze sulla stadiazione N/M

Le sezioni specifiche del testo sono state aggiornate in base alle richieste di revisione sistematica (SR) espresse come priorità dal gruppo delle linee guida. Queste revisioni sono state eseguite utilizzando la metodologia Cochrane SR standard; http: // www. cochranelibrary.com/about/about-cochrane-systematic-reviews.html:

- Sezione 5.2.4.2 - Risonanza magnetica multiparametrica (mpMRI) e Sezione 6.2.1.1.3 - Imaging per la selezione del trattamento [3].
- Sezione 6.1.2.1.1 Linfoadenectomia Pelvica e Sezione 6.1.2.3.1 - Complicanze precoci della lindoadenectomia estesa [4].

2. METODI

2.1 – Identificazione dei dati

Per la stesura delle Linee Guida 2018 sono state identificate, raccolte ed esaminate nuove informazioni rilevanti sulla patologia prostatica attraverso una valutazione strutturata della letteratura.

È stata eseguita una ricerca bibliografica ampia e completa, che copre tutte le sezioni delle Linee guida sul PCa. La ricerca è stata limitata a studi che potessero fornire solo alti livelli di evidenza (cioè SRs con meta-analisi, studi randomizzati controllati (RCT) e studi prospettici comparativi) pubblicati in lingua inglese. I database su cui è stata effettuata tale la ricerca includono Medline, EMBASE e le librerie Cochrane, coprendo un intervallo di tempo tra il 23 giugno 2016 e il 10 maggio 2017. Dopo aver effettuato la deduplicazione dei dati, sono stati identificati, rilevati e sottoposti a valutazione 1.753 documenti unici. Alla fine del processo, sono stati aggiunti 97 nuovi documenti alle linee guida PCa 2018.

Una strategia di ricerca dettagliata è disponibile online:
http://uroweb.org/guideline/prostatecancer/?type=appendices-publications.

Per l'edizione 2018 delle Linee guida EAU, l'Ufficio Linee guida è passato a una metodologia GRADE applicata a tutte le 20 linee guida [5, 6]. Per ogni raccomandazione presente all'interno delle linee guida esiste un modulo online di valutazione che affronta una serie di elementi chiave, vale a dire:

1. la qualità complessiva delle prove esistenti per la raccomandazione. Le referenze utilizzate in questo testo sono classificate in base ad un sistema di classificazione modificato dal Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence [7];
2. l'entità dell'effetto (effetto individuale o combinato);
3. la certezza dei risultati (precisione, coerenza, eterogeneità e altre statistiche o studio fattori correlati);
4. l'equilibrio tra risultati attesi ed ottenuti;
5. l'impatto delle scelte e delle preferenze dei pazienti sulle modalità di intervento;
6. la certezza delle scelte e delle preferenze dei pazienti.

Questi elementi chiave rappresentano il substrato per definire la forza di ciascuna raccomandazione. La forza di ogni raccomandazione è rappresentata dalle parole "forte" o "debole" [8]. La forza di ciascuna raccomandazione è determinata dall'equilibrio tra le conseguenze più o meno auspicabili delle strategie di gestione alternativa, dalla qualità delle prove e dai diversi valori e preferenze dei pazienti. I moduli di valutazione della forza saranno disponibili online.

Ulteriori informazioni sono disponibili nella sezione Metodologia generale di questa stampa e online sul sito web di EAU; *http://www.uroweb.org/guideline/*.

Un elenco di associazioni che approvano le linee guida EAU può anche essere visualizzato online all'indirizzo sopra indicato. Inoltre, la Società Internazionale di Oncologia Geriatrica (SIOG), la Società Europea di Radioterapia e Oncologia (ESTRO) e la Società Europea di Radiologia Urogenitale (ESUR) hanno approvato le Linee Guida PCa.

2.2 – Revisione

Le pubblicazioni provenienti dalle SR sono state sottoposte a revisione paritaria (peer-review).

2.3 – Obiettivi futuri

I risultati delle revisioni sistematiche attualmente in corso saranno inclusi nell'aggiornamento 2019 delle Linee guida sul PCa. Tra questi:

- In che modo la recidiva biochimica dopo trattamento con intento curativo influenza la sopravvivenza globale, cancro-specifica e lo sviluppo della malattia metastatica? [9].
- Esistono interventi di supporto in grado di migliorare la qualità della vita di pazienti affetti da cancro alla prostata?
- Una revisione sistematica sull'efficacia oncologica e sugli effetti collaterali dei vari trattamenti locali per PCa localizzato e localmente avanzato ad alto rischio [10].
- Una revisione sistematica sul trattamento ad intento curativo differito per il carcinoma prostatico localizzato. In particolare, per valutare l' eterogeneità di definizioni, soglie, criteri ed efficacia clinica [11].
- I risultati di quest'ultima revisione saranno integrati in un progetto che mira alla definizione di un consenso formale, i cui risultati saranno pubblicati nell' edizione 2019 delle Linee guida sul cancro alla prostata EAU - ESTRO - ESUR – SIOG

3. EPIDEMIOLOGIA ED EZIOLOGIA

3.1 – Epidemiologia

Il cancro alla prostata (PCa) è il secondo tumore più frequente nella popolazione maschile. Con una stima di 1,1 milioni di diagnosi in tutto il mondo nel 2012, esso rappresenta il 15% di tutte le neoplasie diagnosticate [12]. La frequenza delle diagnosi autoptiche di PCa è simile in tutto il mondo [13]. Nello specifico, una revisione sistematica di studi autoptici ha riportato una prevalenza del 5% in una popolazione maschile al di sotto dei 30 anni (IC 95%: 3-8%), con un aumento dell'odds ratio (OR) di 1,7 (1,6-1,8) per decennio. In uomini con età superiore a 79 anni, la prevalenza si assesta al 59% (48-71%) [14].

L'incidenza della diagnosi PCa varia ampiamente tra le diverse aree geografiche, raggiungendo picchi in Australia/Nuova Zelanda, Nord America (tassi standardizzati per età [ASR] per 100.000 abitanti: rispettivamente 111.6 e 97.2), e nell' Europa occidentale e settentrionale (ASR 94.9 e 85, rispettivamente). La maggiore incidenza in queste aree geografiche è in gran parte dovuta all'utilizzo dell' antigene prostatico specifico (PSA) e all' invecchiamento della popolazione. Al contrario, l' incidenza è bassa in Asia orientale e centro-meridionale (ASR 10,5 e 4,5, rispettivamente), mentre i tassi nell' Europa orientale e meridionale, un tempo bassi, mostrano un incremento costante [12, 13].

Infine, i tassi di mortalità sono generalmente elevati nelle popolazioni di discendenza africana (Caraibi: ASR 29 e Africa sub-sahariana: ASR 19-24), intermedi negli Stati Uniti e molto bassi in Asia (Centro-Sud Asia: ASR 2.9) [12].

3.2 – Eziologia

3.2.1 – Familiarità e genetica

L'aumento di incidenza di PCa in presenza di una storia familiare o di un background razziale suggerisce una predisposizione genetica [15, 16]. Tuttavia, solo una piccola sottopopolazione di uomini con PCa (~ 9%) ha veramente una malattia ereditaria, definita come tre o più parenti affetti, o almeno due parenti che hanno sviluppato un PCa ad insorgenza precoce (<55 anni) [16]. Nonostante la malattia venga diagnosticata sei-sette anni prima della media, l'aggressività e il decorso clinico non sembrano differire [16, 17]. Al contrario, negli uomini di origine africana si assiste ad una a maggiore incidenza di malattia con decorso generalmente più aggressivo [18].

Le basi della diversità genomica e dei meccanismi di interazione tra fattori genetici e ambientali sono ancora in gran parte sconosciuti. Studi genomici hanno identificato 100 loci di suscettibilità che contribuiscono al rischio di PCa, spiegando circa il 39% del rischio familiare per questa malattia [19, 20]. Inoltre, tra gli uomini con malattia metastatica, è stata riscontrata un'incidenza del 12% di mutazioni germinali in geni che mediano i processi di riparazione del DNA [21]. Mutazioni germinali in geni come BRCA 1/2 e HOXB13 sono stati associati ad un aumentato rischio di PCa e l' analisi genomica mirata di questi geni potrebbe offrire opzioni per identificare famiglie ad alto rischio [22, 23]. Sono attualmente in corso studi di screening del cancro alla prostata in portatori di mutazioni BRCA [24].

3.2.2 – Fattori di rischio

Numerosi fattori esogeni/ambientali sono stati associati al rischio di sviluppare PCa o discussi come eziologicamente importanti per la progressione da malattia latente a clinicamente significativa [25]. Uno studio su uomini giapponesi ha dimostrato un rischio di PCa inferiore rispetto agli uomini del mondo occidentale. Tuttavia, dopo essersi trasferiti in California, il loro rischio di PCa è aumentato, diventando simile a quello degli uomini americani, il che implica un coinvolgimento di fattori ambientali o dietetici [26]. Nonostante queste evidenze, attualmente non sono disponibili interventi di prevenzione dietetici o farmacologici.

3.2.2.1 – Sindrome metabolica

Singoli fattori diagnostici per sindrome metabolica come ipertensione (p = 0,035) e circonferenza della vita > 102 cm (p = 0,007) sono stati associati ad un maggior rischio di PCa, ma al contrario, avere ≥ 3 fattori diagnostici comporta un rischio ridotto (OR: 0,70, IC 95%: 0,60-0,82) [27, 28].

3.2.2.1.1 – Diabete / metformina

In studi di popolazione, l' utilizzo di metformina (ma non di altri ipoglicemizzanti orali) è risultato associato ad un rischio ridotto di diagnosi di PCa (OR: 0,84, IC 95%: 0,74-0,96) [29]. In 540 pazienti diabetici studiati nello studio Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events (REDUCE), l' utilizzo di metformina non è risultato significativamente associato a PCa (OR: 1.19; p = 0.50) [30].

3.2.2.1.2 – Colesterolo / statine

Una meta-analisi di 14 studi prospettici non ha dimostrato un' associazione tra colesterolo totale, HDL, LDL e rischio di PCa [31]. Inoltre, i risultati dello studio REDUCE non hanno mostrato un effetto protettivo delle statine sul rischio di PCa [30].

3.2.2.1.3 – Obesità

Nello studio REDUCE, l' obesità è risultata essere un fattore protettivo per malattia a basso grado (OR: 0,79; p=0,01), ma al contrario conferiva un rischio maggiore di PCa ad alto grado (OR: 1,28; p = 0,042) [32]. Questo effetto sembra principalmente spiegato dai fattori che concorrono a definire l' indice di massa corporea (BMI), con i fattori ambientali che sembrano avere un importanza maggiore di quelli genetici [33].

3.2.2.2 – Fattori dietetici

Numerosi fattori dietetici sono stati studiati come potenzialmente associati al tumore alla prostata; i risultati di queste evidenze sono disponibili nella Tabella 3.1.

Tabella 3.1: Fattori dietetici associati a PCa

Alcol	Un' elevata assunzione di alcolici, ma anche l' astensione totale dall' alcool, è stata associata ad un aumentato rischio di diagnosi di PCa e mortalità PCa-specifica [34]. Una meta-analisi ha dimostrato una relazione dose-risposta con PCa [35].
Latticini	È stata dimostrata una debole correlazione tra un elevato apporto di proteine del latte e il rischio di PCa [36].
Grassi	E' possibile una relazione tra assunzione di cibi fritti e rischio di PCa [38], mentre non sembra esserci nessuna associazione tra acidi grassi polinsaturi omega-3 a catena lunga e PCa [37].

Licopene	Un meta-analisi ha dimostrato un trend favorevole valutando l' associazione tra licopene e incidenza di PCa [39]. Tuttavia, studi clinici randomizzati non hanno identificato nessuna diminuzione significativa dell' incidenza di PCa confrontando licopene e placebo [40].
Carne	Una meta-analisi non ha mostrato associazione tra consumo di carne rossa o lavorata e PCa [41].
Fitoestrogeni	L' assunzione di fitoestrogeni è risultata significativamente associata ad un ridotto rischio di PCa in una meta-analisi [42].
Vitamina D	Concentrazioni di vitamina D sia basse che elevate sono risultate associate ad un aumentato rischio di PCa, specialmente per malattia di alto grado [43, 44].
Vitamina E/Selenio	E' stata dimostrata una relazione inversa tra PCa biologicamente aggressivo e i livelli di selenio nel sangue e nelle unghie (esposizione a breve e a lungo termine, rispettivamente) [45, 46]. Tuttavia, la supplementazione di selenio e vitamina E non sembra influenzare l' incidenza di PCa [47].

3.2.2.3 – Medicinali con attività ormonale

3.2.2.3.1 – Inibitori della 5-alfa-reduttasi (5-ARI)

Nonostante sembri che gli 5-ARI abbiano il potenziale di prevenire o ritardare lo sviluppo di PCa (~ 25%, solo per tumori Gleason 6), questo dato deve essere considerato alla luce dei possibili effetti collaterali e al potenziale aumento del rischio di PCa ad alto grado [48-50]. Nessuno degli 5-ARI attualmente disponibili è stato approvato dall'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) per la chemioprevenzione.

3.2.2.3.2 – Testosterone

In uomini affetti da ipogonadismo, la supplementazione di testosterone non conferisce un aumentato rischio di PCa [51].

3.2.2.4 – Altri potenziali fattori di rischio

L' alopecia è risultata associata ad un più alto rischio di mortalità da tumore alla prostata [52]. Inoltre, la gonorrea è risultata significativamente associata a un' aumentata incidenza di PCa (OR: 1,31, IC 95%: 1,14-1,52) [53]. Anche l' esposizione professionale può avere un ruolo, come è emerso da una meta-analisi dove il lavoro notturno comportava un aumento del rischio di PCa (2,8%; p = 0,030) [54]. Il consumo di sigarette è associato ad un aumentato rischio di morte da PCa (rischio relativo [RR] 1,24, IC 95%: 1,18-1,31) [55]. Una meta-analisi sul cadmio (Cd) ha rivelato un' associazione positiva (anche se non quantificabile a causa dell' eterogeneità tra gli studi analizzati) tra un' elevata esposizione professionale al Cd e rischio di PCa; questa correlazione non è emersa per l' esposizione non professionale, potenzialmente a causa di livelli Cd minori rispetto all' esposizione lavorativa [56].

Un certo numero di altri fattori in passato collegati ad un aumentato rischio di PCa tra cui la vasectomia [57] e l'acne auto-riportata [58] sono stati in seguito smentiti. Vi sono dati contrastanti sull' uso di aspirina o farmaci antinfiammatori non steroidei e rischio di PCa [59, 60].

L' esposizione alle radiazioni ultraviolette comporta un rischio ridotto di PCa (hazard ratio [HR]: 0,91, IC 95%: 0,88-0,95) [61] così come è stato attribuito un ruolo protettivo alla circoncisione [62]. Una più elevata frequenza di eiaculazione (≥ 21 volte al mese vs 4-7 volte) è stata associata a un rischio di PCa inferiore del 20% [63].

3.2.3 – Riassunto delle evidenze e delle linee guida per epidemiologia ed eziologia

Riassunto delle evidenze
Il cancro alla prostata è un grave problema sanitario per gli uomini, con un'incidenza principalmente dipendente dall' età.
Esistono fattori genetici associati al rischio di PCa clinicamente significativo. Studi attualmente in corso dovranno definire l' applicabilità clinica di uno screening per la suscettibilità genetica.
Una varietà di fattori esogeni/ambientali può avere un impatto sull' incidenza di PCa e sul rischio di progressione.
Gli inibitori della 5-alfa-riduttasi non sono approvati dall' EMA per la prevenzione del PCa.
L' integrazione esogena di selenio o vitamina E non ha alcun effetto benefico per prevenzione del cancro alla prostata.
Negli uomini affetti da ipogonadismo, la somministrazione esogena di testosterone non aumenta il rischio di PCa.

Raccomandazione	Forza della raccomandazione
Non sono raccomandate specifiche misure preventive o dietetiche per ridurre il rischio di sviluppare il cancro alla prostata.	Forte

4. CLASSIFICAZIONE E STAGING

4.1 – Classificazione

L'obiettivo di un sistema di classificazione è quello di combinare pazienti con prognosi simile. Ciò consente la progettazione di studi clinici su popolazioni di pazienti relativamente omogenee, il confronto di dati clinici e patologici ottenuti da diversi ospedali in tutto il mondo e la formulazione di raccomandazioni per il trattamento di queste popolazioni di pazienti. Per la compilazione delle correnti linee guida vengono utilizzate la classificazione Tumor, Node, Metastasis (TNM) 2017 per la stadiazione del PCa (Tabella 4.1) [64] e la classificazione di rischio EAU, che si basa essenzialmente sul sistema di classificazione del tumore alla prostata di D'Amico (Tabella 4.3) [65]. Quest' ultima classificazione si basa sul raggruppamento di pazienti con un simile rischio di recidiva biochimica (BCR) dopo prostatectomia radicale (RP) o radioterapia a fasci esterni (EBRT).

Tabella 4.1: Classificazione clinica Tumor Node Metastasis (TNM) per il PCa [64]

T - Tumore primario	
TX	Tumore primario non valutabile
T0	Nessuna evidenza di tumore primario
T1	Tumore clinicamente non evidente, non palpabile
	T1a Diagnosi istologica incidentale nel 5% o meno del tessuto asportato
	T1b Diagnosi istologica incidentale in più del 5% del tessuto asportato
	T1c Tumore identificato mediante biopsia prostatica (ad esempio eseguita a causa di un elevato antigene prostatico specifico [PSA])
T2	Tumore palpabile e confinato all' interno della prostata
	T2a Il tumore interessa la metà di un lobo o meno
	T2b Il tumore interessa più della metà di un lobo, ma non entrambi i lobi
	T2c Il tumore interessa entrambi i lobi
T3	Tumore esteso oltre la capsula prostatica*
	T3a Estensione extra-capsulare (unilaterale o bilaterale), compreso coinvolgimento microscopico del collo vescicale
	T3b Il tumore invade le vescicole seminali
T4	Il tumore è fisso o invade strutture adiacenti diverse dalle vescicole seminali: sfintere esterno, retto, muscoli dell' elevatore dell' ano e/o parete pelvica
N - Linfonodi loco-regionali[1]	
NX	Linfonodi loco-regionali non valutabili
N0	Nessuna metastasi in linfonodi loco-regionali
N1	Metastasi in linfonodali loco-regionali

M – Metastasi a distanza[2]

M0 Nessuna metastasi a distanza

M1 Metastasi a distanza

- M1a Linfonodo/i non loco-regionale/i
- M1b Ossa
- M1c Altro/i sito/i

** Invasione dell' apice prostatico o a livello (ma non oltre) della capsula prostatica non è classificata come T3, ma come T2.*
[1]Metastasi non più grandi di 0,2 cm possono essere definite pNmi.
[2]Quando è presente più di un sito di metastasi, viene utilizzata lo stadio più avanzato. (p)M1c è lo stadio più avanzato.

La stadiazione patologica (pTNM) si basa sulla valutazione del tessuto istopatologico ed è in gran parte parallela al TNM clinico, ad eccezione dello stadio clinico T1c e delle sottocategorie T2. Tutti i tumori patologicamente organo-confinati sono definiti pT2 e l' attuale Unione per il Controllo Internazionale del Cancro (UICC) non riconosce più i sottotipi di T2 [64].

4.2 – Gleason Score e grading 2014 della Società Internazionale di Patologia Urologica (ISUP)

Secondo la definizione 2005 della società internazionale di patologia urologica (ISUP), il Gleason Score (GS) deriva dalla somma tra il grado di Gleason più esteso (primario) e il secondo pattern più comune (secondario), in caso siano presenti due pattern diversi. Se è presente solo un pattern istologico, questo deve essere raddoppiato per ottenere lo score finale. Qualora siano presenti 3 differenti gradi istologici, il GS finale comprende il pattern più comune (primario) ed il pattern più aggressivo (secondario), indipendentemente dalla sua estensione. Quando un carcinoma è in gran parte di grado 4/5, la presenza di un pattern di Gleason 2 o 3 esteso <5% non dovrebbe essere considerata nello score finale. Un GS ≤ 4 non dovrebbe essere definito sulla base delle sole biopsie prostatiche [66]. Oltre a riportare le caratteristiche del carcinoma per ogni singolo core bioptico, può essere fornito anche un GS globale che tenga conto dell' estensione pattern-specifica in tutti i frustoli bioptici. Come emerso dalla Conferenza ISUP 2014 sulla classificazione istologica del carcinoma prostatico [67, 68] il numero di gradi istologici di PCa dovrebbe essere limitato da 1 a 5 (vedi Tabella 4.2) al fine di:

1. allineare la classificazione PCa con la classificazione di altri carcinomi;
2. eliminare l' anomalia che il PCa maggiormente differenziato abbia un GS = 6;
3. definire meglio la distinzione clinicamente significativa tra tumori GS 7(3+4) e 7(4+3)

Tabella 4.2: Gruppi istologici secondo la revisione 2014 della Società Internazionale di Patologia Urologica (ISUP)

Gleason Score	Gruppo ISUP
2-6	1
7 (3+4)	2
7 (4+3)	3
8 (4+4 o 3+5 o 5+3)	4
9-10	5

Definizione			
Rischio Basso	**Rischio Intermedio**	**Rischio Alto**	
PSA <10 ng/mL e GS <7 (ISUP grado 1) e cT1-2a	PSA 10-20 ng/mL o GS 7 (grado ISUP 2/3) o cT2b	PSA > 20 ng/mL o GS > 7 (grado ISUP 4/5) o cT2c	qualsiasi PSA qualsiasi GS (o grado ISUP) cT3-4 o cN+
Localizzato			**Localmente avanzato**

GS = Gleason Score; ISUP = International Society for Urological Pathology; PSA = antigene prostatico specifico.

4.3 – Rilevanza prognostica della stratificazione

Una stratificazione più precisa dei pazienti a rischio intermedio, clinicamente molto eterogenei, può sicuramente migliorare la loro gestione. Infatti, l' attuale sistema classificativo ISUP, suddividendo i tumori GS 7 in ISUP grado 2 (Gleason primario: grado 3) e ISUP grado 3 (Gleason primario: grado 4) in base ad un loro diverso impatto prognostico [68], migliora la separazione all' interno del gruppo a rischio intermedio tra una sottopopolazione a rischio intermedio-basso (ISUP grado 2) ed una a rischio intermedio-alto (livello 3 ISUP).

Tale distinzione tra pazienti a prognosi favorevole e sfavorevole all' interno dello stesso gruppo sembra essere supportata da recenti dati clinici [69].

5. VALUTAZIONE DIAGNOSTICA

5.1 – Screening e diagnosi precoce

Lo screening di popolazione si definisce come "esame sistematico di uomini asintomatici (a rischio)" ed è una politica solitamente sostenuta dalle autorità sanitarie. Al contrario, la diagnosi precoce o lo screening opportunistico (ad-hoc) consiste nell' identificazione di casi particolari/individuali ed è normalmente richiesta ed avviata dal paziente o dal suo medico. Entrambe le strategie hanno come obiettivi primari:

- riduzione della mortalità dovuta a PCa;
- mantenimento della qualità di vita (QoL) espressa come anni di vita guadagnati aggiustata per la QoL (QALY).

La mortalità per cancro alla prostata varia ampiamente da un paese all' altro nel mondo industrializzato [70]. Pur essendo diminuita nella maggior parte delle nazioni occidentali, l' entità di questa riduzione varia da un paese all' altro. La riduzione del tasso di mortalità osservato recentemente negli Stati Uniti è considerato in parte dovuto a una politica di screening PCa aggressiva ampiamente adottata [71].

Attualmente, lo screening per PCa è uno degli argomenti più controversi nella letteratura urologica [72]. Nel 2009 sono emersi risultati contrastanti da tre ampi studi prospettici randomizzati sullo screening per PCa [73-75]. Per esempio, alcuni autori sostengono che seguire le attuali linee guida dell' American Urological Association (AUA) [76] o della US Preventive Services Task Force (USPSTF) per lo screening [77-79] possa portare ad una mancata diagnosi di un numero considerevole di uomini con una malattia aggressiva [80 , 81]. Nel 2017 l' USPSTF ha emesso una dichiarazione aggiornata che incoraggia la corretta informazione per gli uomini tra i 55 e i 69 anni riguardo rischi e benefici dell' utilizzo del PSA come screening poiché questo potrebbe essere associato ad un lieve beneficio di sopravvivenza. L' USPST ha aggiornato questa raccomandazione da grado "D" a grado "C" [79, 82], lasciando in vigore la raccomandazione di grado D per gli uomini con più di 70 anni. Sebbene vi sia stato un passo avanti dallo scoraggiare lo screening basato sul PSA (grado D) ad offrire lo screening a pazienti selezionati a seconda del rischio individuale, manca ancora una dichiarazione finale. Un confronto tra screening sistematico e opportunistico ha mostrato una over-diagnosis e una riduzione della mortalità nel gruppo di screening sistematico rispetto a una over-diagnosis con un limitato beneficio di sopravvivenza nel regime di screening opportunistico [83]. E' importante sottolineare che, data l' entità ed il potenziale impatto di questo argomento, è richiesto il più alto livello di evidenza per poter giungere a raccomandazioni definitive. Infatti, le analisi di sottogruppi di coorti che fanno parte di studi di grandi dimensioni, o solo proiezioni matematiche, non possono fornire l' evidenza necessaria per affrontare in modo appropriato questa domanda clinica.

Una revisione pubblicata nel 2013 [84] e successivamente aggiornata [85], rappresenta, ad oggi, la principale panoramica sull' argomento. I risultati aggiornati (basati su una ricerca bibliografica fino al 3 aprile 2013) sono quasi identici alla revisione del 2009:

- Lo screening è associato ad una maggiore diagnosi di PCa (RR: 1,3; IC 95%: 1,02-1,65).
- Lo screening è associato ad una maggior diagnosi di malattia localizzata (RR: 1,79, IC 95%: 1,19-2,70) e meno avanzata (T3-4, N1, M1) (RR: 0,80, IC 95%: 0,73-0,87).
- Dai risultati di cinque RCTs, randomizzando più di 341.000 uomini, non è emerso nessun beneficio di sopravvivenza PCa-specifico (RR: 1,00, IC 95%: 0,86-1,17). Questo era l' endpoint principale in tutti i trials.

- Dai risultati di quattro RCTs disponibili, non è stato osservato alcun beneficio di sopravvivenza globale (OS) (RR: 1,00, IC 95%: 0,96-1,03).

Inoltre, lo screening è stato associato ad effetti collaterali maggiori e minori come over-diagnosis e over-treatment. Sorprendentemente, lo strumento diagnostico (cioè la biopsia prostatica) non è risultato associato ad alcun tipo di mortalità negli studi analizzati, dato in contrasto con la letteratura precedente [49, 50].

Al contrario, l' impatto sulla QoL complessiva del paziente non è ancora stato chiarito [86-88], sebbene lo screening non abbia mai dimostrato di essere dannoso in studi di popolazione. Ciononostante, tutte questi dati hanno portato a forti politiche contro lo screening di popolazione sistematico.

Dal 2013, i dati dello studio europeo randomizzato di screening per i tumori della prostata (ERSPC) sono stati aggiornati con tredici anni di follow up (vedi Tabella 5.1) [89]. Il messaggio chiave è che con un follow-up esteso, la riduzione della mortalità rimane invariata (21% e 29%). Tuttavia, il number needed to screen (NNS) e il number needed to treat (NNT) sono in diminuzione, ora inferiori a quelli emersi dagli studi sullo screening per il tumore al seno [90].

Tabella 5.1: dati di follow-up dallo studio ERSPC [89]

Follow-up (anni)	Number needed to screen	Number needed to treat
9	1410	48
11	979	35
13	781	27

Per una diagnosi precoce, andrebbe offerta una strategia in base al rischio individuale a uomini con almeno dieci-quindici anni di aspettativa di vita. Tuttavia, questo approccio può ancora essere associato a un sostanziale rischio di over-diagnosis. È quindi importante identificare con cura quali pazienti potrebbero beneficiare maggiormente da una diagnosi precoce tenendo conto dei potenziali rischi e benefici connessi a questa strategia.

Gli uomini a più alto rischio di avere PCa sono coloro sopra i 50 anni o di età > 45 anni con una storia familiare di PCa (paterna o materna [91]) o afro-americani [92]. Inoltre, avere un PSA >1 ng/mL a 40 anni e >2 ng/mL a 60 anni [93, 94] comporta un rischio maggiore di metastasi o morte da PCa a distanza di anni. La sopravvivenza a lungo termine e i benefici in termini di QoL della diagnosi precoce devono ancora essere dimostrati a livello di popolazione. Nel 2014, come per il tumore al seno, è stata dimostrata un'anomalia genetica associata ad un aumentato rischio di PCa a livello del gene BRCA2 [24, 69]. Diversi nuovi marker biologici si sono dimostrati utili nell' aumentare la sensibilità e specificità del PSA, potenzialmente evitando biopsie non necessarie e riducendo quindi l' over-diagnosis; tra questi, il gene di fusione TMPRSS2-ERG, PCA3 [95, 96] o i livelli di callicreina, incorporati nei test Phi o 4Kscore [97, 98]. Tuttavia, i dati attualmente disponibili sono troppo limitati per introdurre questi marcatori in programmi di screening di routine.

I calcolatori di rischio possono essere utili nel determinare il rischio individuale, riducendo così il numero di biopsie non necessarie. 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 di malattia a basso e alto rischio ora anche in base alla classificazione ISUP e alla presenza di pattern cribriforme [99].
- una coorte canadese: http://sunnybrook.ca/content/?page=occ-prostatecalc (tra gli altri).

Poiché nessuno di questi calcolatori di rischio ha mostrato una evidente superiorità, quale vada utilizzato rimane una decisione personale [100].

Coloro che, dopo adeguato counseling, richiedano una diagnosi precoce devono essere sottoposti a un dosaggio del PSA e ad una esplorazione rettale (DRE) [101]. La frequenza ottimale per il dosaggio del PSA e per DRE non sono noti, poiché variano tra diversi studi prospettici. In generale, una strategia basata sul rischio individuale può basarsi sul livello iniziale di PSA, considerando un nuovo dosaggio ogni due anni per pazienti inizialmente a rischio o fino a otto-dieci anni per pazienti non a rischio [102]. I dati del braccio Goteborg dello studio ERSPC suggeriscono che l' età alla quale la diagnosi precoce dovrebbe essere interrotta rimane un argomento controverso; tuttavia, l' aspettativa di vita individuale deve essere sicuramente presa in considerazione. Infatti, sulla base dei dati del trial sull' osservazione del tumore alla prostata (PIVOT) e degli studi ERSPC, è improbabile che gli uomini con meno di quindici anni di aspettativa di vita possano trarne beneficio. Inoltre, anche se non esiste uno strumento semplice e accessibile per valutare l' aspettativa di vita individuale, le comorbidità sono importanti almeno quanto l' età. Una revisione dettagliata è presente nella Sezione 5.4 "Valutazione dello stato di salute e dell'aspettativa di vita" e nelle Linee Guida SIOG [103].

Sulla base degli strumenti attualmente disponibili, una strategia individualizzata è destinata a diagnosticare molte lesioni non significative (> 50% in alcuni studi), la maggior parte delle quali non richiederà alcun trattamento attivo (si veda Sezione 6.1.1 - Trattamento differito). È quindi importante rendersi conto che l' unico modo per ridurre l' over-treatment è rendere indipendenti diagnosi e trattamento attivo, pur mantenendo il potenziale beneficio della diagnosi precoce individuale per gli uomini che la richiedono.

5.1.1 – Linee guida per lo screening e la diagnosi precoce

Raccomandazioni	LE	Forza della raccomandazione
Non sottoporre uomini al dosaggio dell' antigene prostatico specifico (PSA) senza prima informarli sui potenziali rischi e benefici.	3	Forte
Offrire una diagnosi precoce basata sul rischio individuale a uomini con un buon perfomance status (PS) e un' aspettativa di vita di almeno dieci o quindici anni, dopo adeguato counseling.	3	Forte
Offrire un test del PSA anticipato in uomini a maggior rischio di avere PCa, dopo adeguato counseling:		
• uomini > 50 anni;		
• uomini > 45 anni con una storia familiare di PCa;		
• Afro-americani > 45 anni.	2b	Forte
Offrire una strategia risk-adapted (in base al livello iniziale di PSA), con intervalli di follow-up di due anni per coloro inizialmente a rischio:		
• uomini con un livello di PSA >1 ng/mL a 40 anni;		
• uomini con un livello di PSA >2 ng/mL a 60 anni;		
Rinviare il follow-up a otto anni per coloro non a rischio.	3	Debole
Interrompere la diagnosi precoce del PCa in base all' aspettativa di vita e al PS. Uomini con un'aspettativa di vita di < 15 anni è improbabile che possano trarne beneficio.	3	Forte

5.2 – Diagnosi clinica

Il cancro alla prostata è solitamente sospettato sulla base dell' esplorazione rettale (DRE) e/o del livello di PSA. La diagnosi definitiva è istopatologica in campioni di biopsia prostatica o da pezzi patologici derivanti dal trattamento chirurgico per ipertrofia prostatica benigna.

5.2.1 – Esplorazione rettale

La maggior parte dei tumori della prostata è localizzata nella zona periferica e può essere rilevata alla DRE nel caso in cui il volume sia ≥ 0,2 mL. Nel ~ 18% dei casi, il PCa viene rilevato da una DRE sospetta, indipendentemente dal livello di PSA [104]. Una DRE sospetta in pazienti con un livello di PSA ≤2 ng/mL ha un valore predittivo positivo del 5-30% [105]. Una DRE anormale è associata ad un aumentato rischio di GS più elevato ed è un'indicazione alla biopsia [106, 107].

5.2.2 – Antigene prostatico specifico

L' utilizzo del PSA come marker sierico ha rivoluzionato la diagnosi di PCa [108]. L' antigene prostatico specifico è un marker organo- ma non cancro-specifico, pertanto può essere elevato anche in caso di ipertrofia prostatica benigna (BPH), prostatite ed in altre condizioni non maligne. Come variabile indipendente, il PSA si è dimostrato un migliore predittore di cancro alla prostata rispetto alla DRE o all' ecografia trans-rettale (TRUS) [109].

Non esistono attualmente misure standardizzate per il dosaggio del PSA [110]. È un parametro continuo e livelli più elevati indicano una maggiore probabilità di PCa; tuttavia, il tumore della prostata può essere presente anche con bassi livelli di PSA sierici [111]. La Tabella 5.2.1 mostra la presenza di PCa ≥ 7 (o ISUP di grado 2) a bassi livelli di PSA, precludendo una soglia di PSA ottimale per la rilevazione di PCa non palpabile ma clinicamente significativo. L' utilizzo di nomogrammi può aiutare a predire la presenza di PCa indolente [112].

Tabella 5.2.1: rischio di PCa in relazione ai bassi valori di PSA

Livello PSA (ng/mL)	Rischio di PCa (%)	Rischio di Gleason > 7 PCa (%)
0.0-0.5	6.6	0.8
0.6-1.0	10.1	1.0
1.1-2.0	17.0	2.0
2.1-3.0	23.9	4.6
3.1-4.0	26.9	6.7

5.2.2.1 – PSA density

La PSA density è il livello di PSA sierico diviso per il volume prostatico determinato dalla TRUS. Maggiore è la densità di PSA, maggiore è la probabilità che il PCa sia clinicamente significativo (vedere la Sezione 6.2.1 - Trattamento della malattia a basso rischio).

5.2.2.2 – Velocità di PSA e tempo di raddoppiamento

Esistono due metodi per misurare la cinetica PSA:

- Velocità del PSA (PSAV): aumento annuo assoluto del PSA sierico (ng/mL/anno) [113];
- Tempo di raddoppiamento del PSA (PSA-DT): che misura l' aumento esponenziale del PSA sierico nel tempo [114].

Questi due parametri possono avere un ruolo prognostico nel trattamento del PCa [115], ma il loro uso diagnostico è limitato a causa di potenziali bias di selezione (volume totale della prostata e BPH), intervalli diversi tra i dosaggi del PSA e aumento/diminuzione della PSAV e PSA-DT nel tempo. Tali misurazioni non forniscono informazioni aggiuntive rispetto al solo PSA [116-119].

5.2.2.3 – Rapporto PSA libero/totale

Il rapporto PSA libero/totale (f/t) deve essere usato con cautela perché può essere influenzato negativamente da diversi fattori analitici e clinici (ad esempio, l' instabilità del PSA libero a 4 °C e a temperatura ambiente, diverse modalità di dosaggio e la presenza di IPB in prostate di grandi dimensioni) [120]. Tuttavia, continua ad avere valore nella stratificazione del rischio di PCa negli uomini con PSA 4-10 ng/mL e DRE negativa. Per esempio, un studio ha dimostrato una diagnosi bioptica nel 56% degli uomini con PSA f/t <0,10 e solo nell' 8% di coloro con PSA f/t > 0,25 ng/mL [121]. Tuttavia, il rapporto PSA libero/totale non ha alcuna rilevanza clinica se il PSA sierico totale è >10 ng/ml o durante il follow-up di un noto PCa.

5.2.2.4 – Altri test sul siero

Alcuni test per la misurazione delle callicreine nel siero o nel plasma sono disponibili in commercio. Tra questi, il PHI (Prostate Health Index) test, approvato dalla Food and Drug Administration (FDA), che combina il PSA libero, totale e l' isoforma [-2]pro-PSA [p2PSA], e lo score delle quattro kallicreine (4K) che misura la peptidasi 2 kallicreina-simile (hK2) e il PSA libero, intatto e totale. Entrambi i test hanno lo scopo di ridurre il numero di biopsie prostatiche non necessarie negli uomini sottoposti al dosaggio del PSA. Alcuni studi prospettici multicentrici hanno dimostrato una pari efficacia diagnostica sia per il PHI sia per il 4K test rispetto al rapporto PSA f/t, con una migliore capacità predittiva per PCa clinicamente significativo negli uomini con un PSA compreso tra 2-10 ng/mL [98, 122, 123]. Comparati uno con l' altro, entrambi i test hanno pari efficacia [124].

5.2.2.5 – PCA3 / SelectMDX

Il gene del cancro della prostata 3 (PCA3) è un biomarcatore specifico per la prostata derivante da un mRNA non codificante rilevabile nei sedimenti urinari ottenuti dopo massaggio prostatico. Il test urinario Progensa per il PCA3 disponibile in commercio ha dimostrato una capacità predittiva superiore al PSA per la diagnosi di tumore alla prostata in uomini con PSA elevato [125-128].

Il punteggio PCA3 aumenta con il volume tumorale, ma ci sono dati contrastanti sulla sua capacità di predire in modo indipendente il GS, e il suo uso per il monitoraggio in sorveglianza attiva (AS) non è ancora confermato [129]. Attualmente, la principale indicazione per il test Progensa è per decidere se ripetere una biopsia prostatica dopo una biopsia inizialmente negativa pur con rischio di PCa ancora presente. La sua efficacia clinica in tal senso non è ancora comprovata [130].

In maniera simile, il test SelectMDX si basa sull' isolamento di un biomarcatore mRNA nell' urina. La presenza di livelli di mRNA HOXC6 e DLX1 è utilizzata per stimare il rischio sia di positività bioptica che di tumore ad alto rischio [131]. Sulla base delle evidenze disponibili, alcuni biomarcatori sono capaci di aumentare la discriminazione tra tumori aggressivi e non aggressivi fornendo un valore aggiuntivo rispetto agli attuali parametri prognostici utilizzati nella pratica clinica [132].

5.2.2.6 – Linee guida per la valutazione del rischio di uomini asintomatici

Raccomandazione	LE	Forza della raccomandazione
Al fine di evitare biopsie non necessarie, un' ulteriore valutazione del rischio va offerta a uomini asintomatici con un esplorazione rettale negativa e un livello di PSA tra 2-10 ng/ml prima di eseguire una biopsia della prostata. Utilizzare uno dei seguenti strumenti: • calcolatori di rischio; • test sierico o urinario aggiuntivo (ad es. Prostate Health Index [PHI] test, quattro kallikreine [4K] score, gene del cancro della prostata 3 [PCA3], HOXC6 / DLX1) o; • imaging	3	Forte

5.2.3 – Biopsia della prostata

5.2.3.1 – Biopsia Iniziale

La necessità di una biopsia della prostata si basa sul livello sierico di PSA e/o su una DRE sospetta e/o sull' imaging (vedere Sezione 5.2.4.2). Inoltre, età, potenziali comorbidità e le conseguenze terapeutiche dovrebbero essere considerate e discusse in anticipo [133]. La stratificazione del rischio è uno strumento potenzialmente in grado di ridurre biopsie non necessarie [133].

Un rialzo del PSA da solo non è da considerare una indicazione immediata alla biopsia. Il dosaggio va ripetuto e verificato dopo alcune settimane, nello stesso laboratorio, usando lo stesso test in condizioni standardizzate (cioè, in condizioni di astinenza sessuale e in assenza di manipolazioni e infezioni urinarie) [134, 135]. L' uso empirico di antibiotici in un paziente asintomatico per ridurre il PSA non dovrebbe essere perseguito [136].

La biopsia prostatica eco-guidata è attualmente il gold standard e viene eseguita mediante approccio trans-rettale o trans-perineale. Le percentuali diagnostiche, in assenza di imaging preliminare con risonanza magnetica (MRI), sono comparabili tra i due approcci [137], tuttavia alcune evidenze suggeriscono un minor rischio di infezioni per l' approccio trans-perineale (vedere la Sezione 5.2.3.11). La disinfezione rettale con povidone-iodio può essere presa in considerazione [138].

5.2.3.2 – Ripetere la biopsia dopo biopsia precedentemente negativa

Le indicazioni per ripetere la biopsia sono:

- rialzo del PSA e/o PSA persistentemente elevato (vedi Tabella 5.2.1 per le stime di rischio);
- ER sospetta, rischio di cancro pari al 5-30% [104, 105];
- atypical small acinar proliferation, ASAP (cioè ghiandole atipiche sospette per cancro), rischio 31-40% [139, 140];
- neoplasie intraepiteliali prostatiche di alto grado (HGPIN) in multiple biopsie (≥ 3), rischio ~ 30% [140, 141];
- alcune ghiandole atipiche adiacenti a foci di neoplasia intraepiteliale prostatica di alto grado (PINATYP), ~ 50% di rischio [142];
- carcinoma intraduttale come riscontro solitario, associato a PCa ad altro grado con un rischio > 90% [143];
- risonanza magnetica multiparametrica (mpMRI) positiva (vedere la Sezione 5.2.4).

Informazioni aggiuntive possono derivare dai test delle urine Progensa-PCA3 e SelectMDX DRE, dai test sierici 4Kscore e PHI o dal test epigenetico basato sul tessuto (ConfirmMDx). Il ruolo di PHI, Progensa PCA3 e SelectMDX nel decidere se ripetere una biopsia in uomini con una precedente biopsia negativa è incerto e probabilmente non cost-effective [130]. 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 uomini [144]. Data la limitata evidenza disponibile, non è tuttavia possibile formulare raccomandazioni sulla sua applicazione di routine.

Tabella 5.2.2: Descrizione di ulteriori test sperimentali dopo una biopsia prostatica negativa*

Nome del test	Substrato	Molecola	Approvato FDA
Progensa	ER, urina	lncRNA PCA3	Si
SelectMDX	ER, urina	mRNA HOXC6, DLX1	No
PHI	Siero	PSA totale, libero e isoforma p2	Si
4K Score	Siero, plasma	PSA totale, libero, intatto, hK2	No
ConfirmMDX	Tessuto prostatico benigno	Methylated APC, RASSF1 e GSTP1	No

**La sola neoplasia intraepiteliale prostatica di alto grado (PIN) in uno o due cores bioptici non è più un'indicazione per ripetere la biopsia [145].*

5.2.3.3 – Biopsia di saturazione

L'incidenza di PCa rilevato mediante successiva biopsia di saturazione (> 20 core) è del 30-43% e dipende dal numero di prelievi durante le precedenti biopsie [146]. La biopsia di saturazione può essere eseguita con la tecnica trans-perineale, che fornisce un incremento diagnostico del 38%. Il tasso di ritenzione urinaria (10%) è però un importante effetto collaterale [147].

5.2.3.4 – Localizzazione e numero di frustoli

In caso di prima biopsia, i siti di campionamento dovrebbero essere bilaterali dall' apice alla base, spingendosi il più posteriormente e lateralmente possibile a livello della ghiandola periferica. Ulteriori frustoli dovrebbero essere prelevati in aree sospette all' ER/TRUS. La biopsia con tecnica a sestanti non è più considerata adeguata. Sono raccomandati almeno otto prelievi sistematici in prostate di circa 30 cc [148], da dieci a dodici prelievi nelle prostate più grandi. Più di dodici prelievi non hanno dimostrato una maggiore efficacia [149, 150].

5.2.3.5 – Resezione transuretrale della prostata

La resezione transuretrale della prostata non deve essere utilizzata come strumento per la diagnosi di tumore della prostata [151].

5.2.3.6 – Biopsia della vescicola seminale

Le indicazioni per le biopsie delle vescicole seminali a scopo stadiativo sono scarsamente definite. Ad un PSA di >15 ng/mL, le probabilità di coinvolgimento tumorale sono del 20-25% [152]. Una biopsia delle vescicole se-

minali è utile solo se ha un impatto decisivo sul trattamento, come per escludere il trattamento chirurgico radicale o per una potenziale radioterapia successiva (RT), ed il suo valore aggiunto rispetto a mpMRI è discutibile.

5.2.3.7 – Biopsia della zona di transizione

Il campionamento della zona di transizione durante le biopsie basali ha una capacità diagnostica ridotta e dovrebbe essere limitato in caso di biopsie ripetute [153].

5.2.3.8 – Antibiotici prima della biopsia

Si raccomandano antibiotici per via orale o endovenosa. I chinolonici sono i farmaci di scelta, e la ciprofloxacina ha dimostrato efficacia superiore rispetto alla ofloxacina [154]. L' aumento della resistenza ai chinolonici è associato a un aumento di infezioni gravi post-biopsia [155,156]. Quando si decide l' antibiotico, è necessario tenere conto dei modelli di resistenza agli antibiotici regionali e locali.

5.2.3.9 – Anestesia locale prima della biopsia

Si raccomanda il blocco periprostatico eco-guidato [157]. Non è importante se il deposito è apicale o basale. L' anestesia locale intra-rettale si è dimostrata inferiore rispetto all' infiltrazione periprostatica [158].

5.2.3.10 – Biopsia con ago sottile

La biopsia tramite aspirazione con ago sottile non è più raccomandata.

5.2.3.11 – Complicanze

Le complicanze della biopsia prostatica sono elencate nella Tabella 5.2.3 [159]. Nelle prime casistiche, il tasso di infezioni gravi in seguito alla procedura era pari al <1%, ma è successivamente aumentato come conseguenza della antibiotico-resistenza [160]. L'aspirina a basso dosaggio non è più una controindicazione assoluta [161]. Una SR ha dimostrato un tasso di infezioni minore per l' approccio trans-perineale con percentuali simili di ematuria, ematospermia e ritenzione urinaria [162]. Al contrario, una meta-analisi di 4.280 uomini randomizzati a biopsie trans-perineali o trans-rettali in tredici studi non ha rilevato differenze significative nei tassi di complicanze sebbene l' approccio trans-perineale richiedesse più anestesia locale [137].

Tabella 5.2.3: percentuale di complicanze per sessione di biopsia, indipendentemente dal numero di prelievi

Complicanze	% di pazienti
Ematospermia	37.4
Ematuria (>1 giorno)	14.5
Sanguinamento rettale (<2 giorni)	2.2
Prostatite	1.0
Febbre (> 38.5ºC)	0.8
Epididimite	0.7
Sanguinamento rettale +/- intervento chirurgico	0.7
Ritenzione urinaria	0.2
Altre complicanze (che richiedano ospedalizzazione)	0.3

5.2.4 – Il ruolo dell' imaging nella diagnosi clinica

5.2.4.1 – Ecografia transrettale (TRUS) e tecniche eco-guidate

La tecnica TRUS a scala di grigi non è affidabile nella diagnosi di PCa [163]. Quindi, non ci sono evidenze che le biopsie eco-guidate possano sostituire le biopsie sistematiche. Nuove modalità ecografiche quali l'elastografia e l' ecografia con mezzo di contrasto sono attualmente oggetto di studio e non sono pronte per l' utilizzo nella pratica clinica.

5.2.4.2 – Risonanza magnetica multiparametrica (mpMRI)

La correlazione con specimen chirurgici ha dimostrato che la mpMRI, associando l' imaging T2-pesato ad almeno una tecnica di imaging funzionale (DWI, DCE, spettroscopia H1) ha una buona sensibilità per la diagnosi e la localizzazione dei tumori GS ≥ 7 (vedi Tabella 5.2.4) [164 -168].

Tabella 5.2.4: Percentuale di PCa rilevato dalla mpMRI per volume tumorale e Gleason score negli specimen da prostatectomia radicale [166]

Gleason Score	Volume tumorale		
	<0.5	0.5-2	>2
GS 6	21-29%	43-54%	67-75%
GS 7	63%	82-88%	97%
GS >7	80%	93%	100%

Di conseguenza, l' utilizzo della mpMRI prima della biopsia prostatica è in aumento. Teoricamente, la mpMRI prima della biopsia può essere utilizzata in due modi diversi. La strategia 1 utilizza la mpMRI per incrementare la diagnosi di PCa clinicamente significativo (csPCa). In questo percorso diagnostico, prelievi MRI-guidati verrebbero aggiunti alle biopsie sistematiche in caso di mpMRI positiva, mentre pazienti con mpMRI negativa sarebbero sottoposti solamente a biopsie sistematiche. La strategia 2 consiste invece nell' utilizzare la mpMRI come test di triage prima della biopsia. In questo caso, verrebbero eseguiti solo prelievi MRI-guidati in caso di mpMRI positiva mentre i pazienti con mpMRI negativa non sarebbero sottoposti a biopsia prostatica.

Strategia 1: numerose evidenze suggeriscono che i prelievi MRI-mirati abbiano un più alto tasso diagnostico di csPCa rispetto alle biopsie sistematiche [169-173]. Tuttavia, le biopsie mirate hanno dimostrato di essere più efficaci in caso di biopsia ripetuta, ma non negli uomini biopsy-naïve [169, 170]. Studi randomizzati condotti in uomini sottoposti alla prima biopsia hanno fornito risultati contraddittori riguardo al possibile incremento diagnostico (per PCa e csPCa) fornito dalla combinazione di biopsie sistematiche e MRI-mirate rispetto alle sole biopsie sistematiche [174-176]. Lo studio MRI Imaging della Prostata (PROMIS) ha valutato le biopsie sistemiche mpMRI- e TRUS-guidate contro il mapping prostatico con template (TPM) in 576 uomini sottoposti a biopsia [177]. Per la diagnosi di csPCa (GS ≥ 4+3 o lunghezza del tumore nel singolo frustolo (CCL) ≥ 6 mm), la mpMRI ha dimostrato una sensibilità significativamente maggiore rispetto alla TRUS (93% [95% CI: 88-96] vs 48% [95% CI : 42-55], p <0,0001). Tuttavia, questo risultato va interpretato con attenzione, dal momento che nello studio non sono stati eseguiti prelievi MRI-mirati. Poiché l' analisi è stata effettuata su base individuale, non era richiesta alcuna concordanza spaziale tra la posizione delle lesioni mpMRI e la posizione dei nuclei TPM positivi. In pazienti considerati veri positivi alla mpMRI nello studio PROMIS, il frustolo positivo per csPCa può essere stato prelevato a qualsiasi distanza dalla lesione MR, risultando quindi potenzialmente un falso negativo e, allo stesso tempo, un MRI falso positivo. Ciò è probabile poiché la mpMRI ha mostrato scarsa specificità nella popolazione PROMIS (41% [IC 95%: 36-46]). Pertanto, i risultati dello studio PROMIS non possono essere estrapolati per valutare la resa diagnostica della biopsia mirata in pazienti biopsy-naïve [178] e, pertanto, non vi sono evidenze sufficienti per raccomandare l' utilizzo di routine della mpMRI in uomini mai sottopo-

sti a biopsia prostatica. Diversi studi multicentrici sono attualmente in corso per chiarire questo argomento.

Le biopsie MRI-guidate possono essere ottenute attraverso la tecnica cognitiva, il software di fusione US/MR o la guida diretta in-bore. La letteratura attuale non mostra una netta superiorità di una tecnica rispetto alle altre [172, 179-181].

Strategia 2: Se le biopsie sistematiche possano essere omesse nei pazienti (o nei lobi prostatici) con mpMRI negativa dipende dal NPV della mpMRI. Un RCT ha recentemente randomizzato 212 uomini biopsy-naïve in due bracci. Nel braccio A, i pazienti venivano sottoposti a mpMRI e, successivamente, a biopsie MRI-guidate in caso di mpMRI positiva (braccio A+) o biopsie sistematiche in caso di mpMRI negativa (braccio A-). I pazienti nel braccio B venivano sottoposti a biopsia sistematica senza mpMRI preliminare. Un PCa clinicamente significativo (GS ≥ 3+4 o CCL ≥ 5 mm) è stato rilevato nel 56,8%, 3,8% e 18,1% dei bracci A +, A- e B, rispettivamente (p <0,001) [182].

Nonostante lo studio PROMIS non permetta di valutare il ruolo della mpMRI per la strategia 1 (vedi sopra), il suo design è perfetto per valutare il NPV della mpMRI. Infatti, la mpMRI ha dimostrato un NPV significativamente più elevato rispetto alla biopsia sistematica (89% [95% CI: 83-94] vs 74% [95% CI: 69-78], p <0,0001) [177]. Il valore predittivo negativo (NPV), tuttavia, dipende non solo dalla sensibilità del test, ma anche dalla prevalenza della malattia (40% nella popolazione di PROMIS). Una SR commissionata del panel delle linee guida sul cancro della prostata EAU-ESTRO-ESUR-SIOG ha mostrato una prevalenza molto variabile di PCa globale (13,0-74,7%) e csPCa (13,7-50,9%) in pazienti sottoposti a mpMRI pre-bioptica [3]. Poiché la popolazione di pazienti in cui viene data indicazione alla mpMRI prima di una biopsia prostatica varia molto da un istituto all' altro, è necessario stratificare la popolazione prima di definire coloro che potrebbero evitare in sicurezza la biopsia in caso di mpMRI negativo. La PSA density [183] o i calcolatori di rischio [100] possono essere utilizzati per identificare gruppi di pazienti a basso rischio per PCa in cui la mpMRI avrebbe un NPV alto. Tuttavia, l' impatto di questi calcolatori di rischio sul NPV della RM pre-biopsia deve essere attentamente valutato, sia in caso di prima biopsia che di biopsia ripetuta.

Nonostante l' utilizzo del nuovo sistema di punteggio PIRADS v2 [184], la riproducibilità mpMRI inter-operatore rimane moderata nella migliore delle ipotesi [185-188]. Tale fattore ne limita attualmente l' utilizzo al di fuori dei centri ad alto volume. Si noti che i buoni risultati dello studio PROMIS sono stati ottenuti dopo un intenso addestramento dei radiologi coinvolti. Questo rimane un importante problema irrisolto che può portare a una sostanziale cattiva gestione dei pazienti se i risultati mpMRI ottenuti in ospedali ad alta esperienza non possono essere riprodotti in centri con esperienza più limitata. È ancora troppo presto per definire se approcci quantitativi e sistemi di diagnosi computerizzati miglioreranno la caratterizzazione delle lesioni osservate in mpMRI in futuro [189-191].

5.2.4.3 – Linee guida per l'imaging

Raccomandazioni	LE	Forza della raccomandazione
Utilizzare la mpMRI prima di ripetere una biopsia prostatica in presenza di un persistente sospetto di PCa nonostante biopsie negative.	1a	Forte
Durante una biopsia ripetuta, includere biopsie sistematiche e prelievi mirati di ogni lesione mpMRI sospetta	2a	Forte

5.2.5 – Analisi patologica delle biopsie prostatiche

5.2.5.1 – Processazione

Frustoli bioptici prelevati in diversi siti della prostata vanno elaborati separatamente. Prima della processazione, vanno registrati il numero e la lunghezza dei frustoli. La lunghezza del prelievo bioptico è significativamente correlata con le percentuali diagnostiche di PCa [192]. Per un appiattimento e un allineamento ottimali, è necessario includere un massimo di tre frustoli per cassetta di tessuto e utilizzare spugne o carta per mantenere i prelievi tesi e piatti [193, 194]. Per ottimizzare il rilevamento di piccole lesioni, i blocchi di paraffina dovrebbero essere tagliati a tre livelli [153] e le sezioni non trattate utilizzate per l' analisi immunoistochimica.

5.2.5.2 – Microscopia e refertazione

La diagnosi di tumore alla prostata è istologica. I criteri diagnostici includono caratteristiche patognomoniche di cancro, caratteristiche maggiori e minori associate al cancro e caratteristiche non associate al cancro. Colorazioni ausiliarie e sezioni aggiuntive (più profonde) dovrebbero essere prese in considerazione in presenza di una lesione sospetta [195-197]. L' incertezza diagnostica può essere risolta dalla consultazione tra dipartimenti o esterna [195]. La Tabella 5.2.5 elenca la terminologia raccomandata per la refertazione delle biopsie prostatiche [193].

Tabella 5.2.5: Terminologia raccomandata per la refertazione delle biopsie prostatiche [193]

Terminologia raccomandata	LE	Forza della raccomandazione
Benigno/Maligno per neoplasia; se appropriato, includere una descrizione	3	Forte
Infiammazione attiva		
Infiammazione granulomatosa		
Neoplasia prostatica intraepiteliale ad alto grado (PIN)		
Neoplasia prostatica intraepiteliale ad alto grado (PIN) con ghiandole atipiche, sospetta per adenocarcinoma (PINATYP)		
Focus di ghiandole atipiche/lesione sospetta per adenocarcinoma/ proliferazione atipica a piccoli acini, sospetta per neoplasia		
Adenocarcinoma		
Carcinoma intraduttale		

Ogni prelievo va refertato individualmente, inclusa la sua posizione (in accordo col sito di campionamento) e le sue caratteristiche istopatologiche, che includo tipo istologico e score ISUP 2014 [67]. Inoltre, un GS globale va riportato secondo il sistema di classificazione ISUP (vedere la Sezione 4.2); lo score ISUP globale tiene conto di tutte le biopsie positive per carcinoma, stimando l' estensione totale di ciascun grado istologico presente. Ad esempio, se tre frustoli fossero interamente composti da Gleason 3 e uno solamente da Gleason 4, il GS globale sarebbe 3+4=7 (ISUP grado 2) o 4+3=7 (ISUP grado 3) a seconda che l' estensione del grado Gleason 3 superi quella del grado 4 o meno, mentre il grado peggiore sarebbe GS 4+4=8 (ISUP grado 4). Recenti evidenze hanno dimostrato che lo score ISUP globale è superiore nel predire il grading patologico [198] e la recidiva biochimica [199].

Il carcinoma intra-duttale, l' invasione linfovascolare (LVI) e l' estensione extra-prostatica (EPE) devono essere specificatamente refertati. Recentemente, il pattern cribriforme e il carcinoma intra-duttale sono stati identificati come fattori prognostici indipendenti per malattia metastatica [200] e sopravvivenza PCa-specifica [201].

La proporzione di prelievi positivi e l' entità del coinvolgimento del singolo frustolo bioptico sono correlati con grading finale, volume tumorale, margini chirurgici e stadio patologico negli specimen post-PR; sono inoltre capaci di predire outcomes oncologici quali BCR, progressione in seguito a trattamento chirurgico e fallimento della RT. Questi parametri sono inclusi in nomogrammi creati per prevedere lo stadio patologico e l' invasione delle vescicole seminali dopo RP e fallimento della RT [202-204]. Una biopsia accuratamente refertata dovrebbe pertanto fornire sia la proporzione di prelievi positivi che l' entità del coinvolgimento di ciascun prelievo. La lunghezza in mm e la percentuale di neoplasia nella biopsia hanno uguale impatto prognostico [205]. Una percentuale di tumore >50% in un singolo frustolo viene utilizzata in alcuni protocolli di AS come cut-off per passare al trattamento attivo in pazienti con GS 6 [206].

Una biopsia prostatica che non contenga tessuto ghiandolare deve essere segnalata come inadeguata dal punto di vista diagnostico. Gli elementi obbligatori da segnalare per una biopsia prostatica positiva per carcinoma sono:

- tipo di carcinoma;
- peggior Gleason grade primario e secondario (per core bioptico e globale);
- percentuale di carcinoma di alto grado (globale);
- estensione del tumore (in mm o percentuale) per singolo core;
- se presenti: EPE, invasione delle vescicole seminali, LVI, carcinoma intra-duttale/pattern cribriforme, invasione peri-neurale;
- ISUP grade 2014 (globale).

5.2.5.3 – Marcatori prognostici

Il test Prolaris (Myriad Genetics) misura l' espressione di 31 geni associati al ciclo cellulare in tessuto bioptico e può essere d' utilizzo clinico nella scelta tra trattamento attivo/curativo o differito [207]. Una SR sull'argomento ha concluso che l' espressione genica associata al ciclo cellulare può essere utile nel predire il rischio di BCR dopo il trattamento locale e quindi potenzialmente determinante nella pratica clinica, ma rimane anche da definirne l' impatto economico [208].

Allo stesso modo, Oncotype Dx® è un test a RNA che confronta l' espressione genica di dodici geni associati al PCa e cinque geni di riferimento che, applicato al tessuto bioptico, può determinare l' aggressività tumorale. In studi prospettici, entrambi i test hanno dimostrato di fornire informazioni prognostiche in uomini con PCa clinicamente localizzato, in aggiunta ai parametri clinico-patologici convenzionali quali GS e PSA. Tuttavia, sono necessari risultati di studi prospettici multicentrici prima di poter formulare raccomandazioni sul loro utilizzo di routine.

5.2.6 – Analisi istopatologica degli specimen dopo prostatectomia radicale

5.2.6.1 – Trattamento degli specimen chirurgici

L' esame istopatologico dei campioni chirurgici descrive lo stadio ed il grado patologico, il tipo istologico e lo stato dei margini chirurgici. Si raccomanda pertanto l' analisi integrale degli specimen chirurgici per consentire la valutazione della localizzazione, multifocalità ed eterogeneità del cancro. Per ottimizzare il rapporto costo-efficacia, può essere presa in considerazione anche la processazione parziale, soprattutto per prostate >60 g. Il metodo maggiormente accettato include la processazione completa della ghiandola posteriore e una singola sezione della parte medio-anteriore bilateralmente. Rispetto alla processazione integrale, la processa-

zione parziale è in grado di rilevare il 98% dei tumori GS ≥ 7, e di stadiare accuratamente il 96% degli campioni [209].

L' intero pezzo operatorio va inizialmente colorato con inchiostro, per evidenziare eventuali margini chirurgici. I campioni vengono fissati in formalina tamponata per almeno 24 ore, preferibilmente prima del taglio. La fissazione può essere migliorata iniettando formalina, la quale fornisce una fissazione più omogenea, e sezionando il campione non prima di 24 ore [210]. Dopo la fissazione, apice e base prostatica (collo vescicale) vengono rimossi e tagliati in sezioni (para)sagittali o radiali; il sezionamento a fette non è raccomandato [66]. Il resto del campione viene tagliato in sezioni trasversali di 3-4 mm, perpendicolarmente all' asse longitudinale dell' uretra. Le fette di tessuto risultanti possono essere incorporate ed elaborate integralmente o dopo sezionamento in quadranti. L' analisi integrale offre una migliore visualizzazione topografica, un esame istopatologico più rapido e una migliore correlazione con l' imaging preoperatorio, sebbene richieda più tempo ed una gestione specialistica. Per una pratica di routine, l' analisi integrale non offre vantaggi significativi.

5.2.6.1.1 – Linee guida per la processazione degli specimen chirurgici

Raccomandazioni	LE	Forza della raccomandazione
Processare i campioni in maniera integrale attraverso il sezionamento convenzionale (a quadranti) o integrale	3	Forte
Colorare l' intera superficie del campioni prima del sezionamento, per evidenziare eventuali margini	3	Forte
Esaminare l' apice e la base separatamente, usando il metodo a cono con sezionamento sagittale o radiale	3	Forte

5.2.6.2 – Refertazione degli specimen chirurgici

Il referto patologico fornisce informazioni essenziali sulle caratteristiche prognostiche che influenzano in maniera cruciale le successive decisioni cliniche (Tabella 5.2.6). Come risultato delle complesse informazioni che devono essere fornite per ciascun campione, si raccomanda l' utilizzo di protocolli o check-list (Tabella 5.2.7), in grado di fornire un referto patologico più chiaro e completo [211].

Tabella 5.2.6: Elementi obbligatori in un referto patologico

Tipo istopatologico: > 95% di PCa è rappresentato da adenocarcinoma (acinoso) convenzionale.
Classificazione secondo GS (o cambiamenti relativi a terapia neo-adiuvante) e gruppo ISUP 2014.
Stato del margini chirurgici ed eventuali caratteristiche sotto-stadiative: posizione ed estensione dell' EPE, presenza di invasione del collo vescicale, lateralità dell' EPE o invasione di vescicole seminali, posizione ed estensione dei margini chirurgici positivi.
Ulteriori informazioni possono essere fornite su multifocalità, diametro/volume e posizione della lesione dominante.

Tabella 5.2.7: Esempio di check-list per la refertazione di campioni chirurgici

Caratteristiche istopatologiche
Tipo di carcinoma, ad es. acinoso convenzionale o duttale
Grado istologico
Gleason grade primario (predominante) Gleason grade secondario Gleason grade terziario (se applicabile) Punteggio Gleason/ISUP 2014 globale Percentuale approssimativa di Gleason 4 o 5
Quantificazione del tumore (opzionale)
Percentuale della prostata coinvolta Dimensione/volume del nodulo tumorale dominante
Stadiazione patologica (pTNM)
Se è presente estensione extraprostatica: indicare se è focale o estesa; specificare siti; indicare se vi è invasione delle vescicole seminali. Se applicabile, linfonodi regionali: posizione; numero di linfonodi rimossi; numero di linfonodi coinvolti.
Margini chirurgici
Se margini chirurgici positivi: specificare i siti.
Altro
Presenza di invasione vascolare e linfo-vascolare Posizione del tumore dominante Presenza di carcinoma intra-duttale / architettura cribriforme

5.2.6.2.1 – Gleason score nei campioni chirurgici

La classificazione dell' adenocarcinoma prostatico convenzionale mediante il sistema Gleason (ISUP score modificato nel 2014) [67] è il più importante fattore prognostico in seguito a chirurgia per PCa. Su di esso si basano successive decisioni terapeutiche ed è in grado di predire la risposta al trattamento chirurgico. Infatti, lo score di Gleason è incorporato in nomogrammi che prevedono la sopravvivenza specifica per malattia (DSS) dopo trattamento chirurgico [212].

Il GS è la somma del primo e del secondo grado di Gleason prevalente (in termini di volume). Se è presente un solo grado, il grado primario viene raddoppiato. Se un certo pattern comprende ≤5% del volume del tumore, non viene incorporato nel GS (regola del 5%). I gradi primari e secondari sono riportati assieme al GS. Un GS globale è fornito per tumori multipli, ma in presenza di un focus tumorale separato e con un più elevato GS, anche questo andrebbe segnalato. Un pattern terziario grado 4 o 5, in particolare se >5% del volume tumorale, è un indicatore prognostico sfavorevole per BCR. Il grado terziario e la sua proporzione stimata rispetto al

volume del cancro dovrebbero essere segnalati [213] in aggiunta alla GS globale e al gruppo ISUP 2014 (cfr. Sezione 4.2).

5.2.6.2.2 – Definizione di estensione extra-prostatica

L'estensione extraprostatica è definita come la presenza di carcinoma frammisto a tessuto adiposo peri-prostatico o tessuto tumorale che si estende oltre i confini della ghiandola prostatica (ad es. fascio neurovascolare, prostata anteriore). L' invasione microscopica del collo della vescica è considerata EPE. È utile segnalare la posizione e l' estensione dell' EPE in quanto quest' ultima è correlata al rischio di recidiva [214].

Non ci sono definizioni accettate a livello internazionale di EPE focale o microscopica rispetto a non-focale o estesa. Alcuni autori la descrivono focale come la presenza di alcune ghiandole [215] o estensione <1 per campo ad alta potenza (HPF) [216], mentre altri misurano la profondità dell' estensione in millimetri [217].

All' apice prostatico, la presenza di tumore assieme a cellule muscolari non costituisce EPE. Nel collo vescicale, l' invasione microscopica delle fibre muscolari lisce non è equiparata all' invasione della parete vescicale (cioè non come pT4), perché non è un fattore prognostico indipendente per recidiva [218, 219] e deve essere riportata come EPE (pT3a). Un margine chirurgico positivo a livello del collo della vescica deve essere riportato come EPE (pT3a) con margine positivo e non come pT4.

Lo stadio pT4 viene assegnato solo quando il tumore invade macroscopicamente la parete del muscolo della vescica [220].

5.2.6.3 – Volume tumorale

Il valore prognostico indipendente del volume di PCa calcolato in campioni chirurgici non è stato ancora determinato [216, 221-224]. Tuttavia, un valore soglia di 0,5 ml è comunemente usato per distinguere un tumore non rilevante da uno clinicamente significativo [221]. Il miglioramento della radiografia prostatica consente misurazioni preoperatorie più accurate del volume del cancro. Si raccomanda di valutare almeno il diametro/volume del nodulo tumorale dominante o, perlomeno, una stima della percentuale di tessuto canceroso fornito [225].

5.2.6.4 – Stato dei margini chirurgici

Il margine chirurgico è un fattore di rischio indipendente per recidiva biochimica. Lo stato del margine è positivo se le cellule tumorali sono a contatto con il colorante sulla superficie del campione. Lo stato del margine è negativo se le cellule tumorali sono vicine alla superficie inchiostrata [222] o alla superficie del tessuto priva di inchiostro. Nei tessuti che presentano gravi artefatti, potrebbe non essere possibile determinare lo stato del margine [226].

Lo stato dei margini chirurgici è indipendente dallo stadio patologico e un margine positivo non è inevitabilmente espressione di EPE [227]. Non vi sono evidenze sufficienti per dimostrare una relazione tra estensione del margine e rischio di recidiva [216]. Tuttavia, un' eventuale multifocalità dei margini positivi va segnalata come, per esempio, numero di campioni con margini positivi. Allo stesso modo, va segnalata l' estensione lineare in mm di coinvolgimento del margine: focale (≤ 1 mm) o estesa (> 1 mm) [228].

5.2.7 – Linee guida per la diagnosi clinica del carcinoma prostatico

Raccomandazioni	LE	Forza della raccomandazione
Non utilizzare la resezione transuretrale della prostata come strumento diagnostico per tumore della prostata.	2a	Forte
Utilizzare il sistema di classificazione Gleason della International Society of Urological Pathology (ISUP) 2014 per il grading istologico del tumore prostatico	2a	Forte
Negli uomini sintomatici, basare la decisione iniziale di eseguire una biopsia prostatica sul livello di PSA e sull' esplorazione rettale.	2b	Forte
Non offrire inizialmente biopsie della zona di transizione date le basse percentuali diagnostiche.	2b	Debole
Per la diagnosi iniziale utilizzare la biopsia eco-guidata della pars periferica con tecnica trans-rettale o -perineale (10-12 prelievi)	2a	Forte
Eseguire biopsie prostatiche trans-rettali previa copertura antibiotica.	1b	Forte
Utilizzare un' anestesia locale peri-prostatica per eseguire biopsie prostatiche trans-rettali.	1a	Forte
Assicurarsi che prelievi provenienti da siti bioptici differenti vengano inviati separatamente per la processazione e la refertazione istologica.	3	Forte
Seguire le linee guida ISUP 2010 per la processazione e la refertazione dei campioni chirurgici dopo PR	3	Forte

5.3 – Diagnosi: stadiazione clinica

L' estensione di PCa viene valutata dall' ER e dal livello sierico di PSA. Inoltre, può essere integrata da mpMRI pelvica, scintigrafia ossea e tomografia computerizzata (CT) o mpMRI.

5.3.1 – T-staging

5.3.1.1 – Definizioni

L'estensione extraprostatica è definita come la presenza di tumore frammisto a tessuto adiposo periprostatico, o tessuto esteso oltre la ghiandola prostatica (ad esempio, fascio neurovascolare, prostata anteriore o collo vescicale), pari ad uno stadio T3a. Deve essere distinto dall' invasione di vescicole seminali (SVI) che corrisponde ad uno stadio T3b (vedere la Sezione 5.2.5 per i dettagli).

5.3.1.2 – Risultati di ER, livello PSA e biopsia

La valutazione dello stadio locale del tumore è elemento di primaria importanza poiché la distinzione tra la malattia organo-confinata (T1/T2) e quella extraprostatica (T3/T4) influenza profondamente le decisioni terapeutiche. L' esplorazione rettale è correlata con stadio tumorale in <50% dei casi [229], anche se spesso sottostima l' estensione del tumore. Una stadiazione T più dettagliata è indicata solo qualora possa influenzare direttamente le decisioni terapeutiche.

La concentrazione sierica di PSA aumenta con lo stadio tumorale, sebbene la sua capacità di predire accuratamente lo stadio patologico finale sia limitata [230]. Tra le caratteristiche bioptiche, la percentuale di tessuto tumorale è un forte predittore di margini chirurgici positivi, SVI e malattia extra-prostatica [231]. Un aumento del numero di prelievi positivi è un indicatore indipendente di EPE, coinvolgimento dei margini chirurgici e invasione linfonodale [232]. La capacità di predire lo stadio patologico finale è maggiore se PSA, GS e T-stage vengono combinati piuttosto che utilizzati singolarmente [212, 233]. Sono disponibili modelli predittori per l' identificazione di pazienti candidati a chirurgia nerve-sparing e la linfoadenectomia (LND) (vedi Sezione 6.1.2.1.1).

L' invasione delle vescicole seminali è capace di predire la recidiva locale e la metastatizzazione a distanza. Le biopsie delle vescicole seminali possono migliorare l' accuratezza della stadiazione pre-operatoria [234]. Tuttavia, non sono raccomandate come esame di primo livello, ma dovrebbero essere riservate a pazienti ad alto rischio di SVI nei quali una biopsia positiva influenzerebbe il trattamento. I pazienti con stadio clinico > T2a e PSA sierico >10 ng/mL sono potenziali candidati a biopsie delle vescicole seminali [235, 236]. I pazienti con biopsie positive alla base della prostata hanno una probabilità maggiore di avere biopsie positive a livello delle vescicole seminali [237].

La biopsia trans-perineale con mappatura 3D è un' alternativa alle biopsie trans-rettali poiché fornisce una localizzazione del tumore più accurata, una miglior definizione dell' estensione e del grading tumorale [238] con livelli di morbilità accettabili [162].

5.3.1.3 – TRUS

L' ecografia trans-rettale non è più precisa nel predire estensione extra-capsulare rispetto alla DRE [239]. Le tecniche derivate da ecografia trans-rettale (ad es. 3D-TRUS, color Doppler) [240, 241] non sono in grado di differenziare tumori T2 e T3 con sufficiente accuratezza da essere raccomandate per la stadiazione clinica.

5.3.1.4 – mpMRI

L' imaging T2-pesato rimane il metodo più efficiente per la stadiazione locale in mpMRI. A 1.5 Tesla, la mpMRI è in grado di identificare tumori T3 con una buona specificità ma con scarsa sensibilità. I dati raggruppati da una meta-analisi per EPE, SVI e malattia stadio T3 hanno mostrato una sensibilità e specificità di, rispettivamente, 0,57 (IC 95%: 0,49-0,64), 0,91 (IC 95%: 0,88-0,93) e 0,58 (IC 95%: 0,47-0,68), e 0,96 (IC 95%: 0,95-0,97), 0,61 (IC 95%: 0,54-0,67) e 0,88 (IC 95%: 0,85-0,91) [242]. La risonanza magnetica multiparametrica non è in grado di rilevare un' estensione extra-capsulare microscopica. La sua sensibilità aumenta con il grado di estensione all' interno del grasso periprostatico. Infatti, un studio ha riportato una percentuale diagnostica per EPE aumentata dal 14 al 100% passando da un' estensione di <1 mm a >3 mm [243]. In un altro studio, la mpMRI ha dimostrato sensibilità, specificità e accuratezza diagnostica per tumori pT3 pari a, rispettivamente, 40%, 95% e 76% per EPE focale (microscopica) e 62%, 95% e 88% per EPE estesa [244].

L' utilizzo di imaging funzionale o ad alto campo (3 Tesla) in aggiunta all' imaging T2-pesato migliora la sensibilità per EPE o SVI [242], anche se l' esperienza dell' operatore rimane di fondamentale importanza [245] e la concordanza tra diversi operatori è ancora moderata con valori di kappa compresi tra 0,41 e 0,68 [246]. La risonanza magnetica multiparametrica, pur non perfetta per la stadiazione locale, può comunque migliorare la capacità predittiva per lo stadio patologico quando combinata con i dati clinici [247, 248]. Altri parametri derivati dalla RM, come per esempio il volume tumorale, quanto il tumore venga in contatto con la capsula prostatica [249-251] o il GS ottenuto mediante MRI-TBx [252] possono migliorare ulteriormente la stadiazione locale.

Data la sua bassa sensibilità per EPE focale (microscopica), la mpMRI non è attualmente raccomandata per la stadiazione locale in pazienti a basso rischio [247, 253, 254]. Tuttavia, può comunque essere utile per la

pianificazione del trattamento in specifiche categorie di pazienti a basso rischio (ad esempio candidati alla brachiterapia) [255].

5.3.2 – N-staging

5.3.2.1 – Tomografia computerizzata (TC) e risonanza magnetica (RM)

La TC addominale e la RM T1/T2-pesata valutano l' invasione linfonodale indirettamente utilizzando diametro e morfologia dei linfonodi. Tuttavia, le dimensioni dei LN non metastatici variano ampiamente e possono sovrapporsi alle dimensioni dei linfonodi metastatici, poiché non sempre l' invasione microscopica risulta in un incremento dimensionale. Inoltre, anche le normali dimensioni dei LN non metastatici variano a seconda delle regioni anatomiche. Come regola generale, LN con un asse corto >8 mm nella pelvi e >10 mm al di fuori della pelvi sono considerati maligni. La riduzione di queste soglie migliora la sensibilità ma diminuisce la specificità. Di conseguenza, non è ancora definito quale sia la miglior soglia dimensionale utilizzabile [256, 257]. La sensibilità di TC e RM sono inferiori al 40% [258, 259]. In 4.264 pazienti, 654 (15%) dei quali avevano LN positivi dopo linfoadenectomia, la TC preoperatoria era positiva solo in 105 pazienti (2,5%) [256]. In un database multicentrico, in 1.091 pazienti sottoposti a LND pelvica la TC ha dimostrato una sensibilità e specificità rispettivamente del 9% e del 98% [260]. La capacità della TC di individuare l' invasione linfonodale microscopica è <1% in pazienti con GS <8, PSA <20 ng/mL o malattia localizzata [261-263].

L' imaging funzionale di risonanza magnetica, in particolare le sequenze in diffusione, possono rilevare metastasi in linfonodi di dimensioni normali. Tuttavia, non è possibile escludere la presenza di metastasi linfonodali sulla base di una risonanza magnetica negativa [257, 264].

A causa della loro bassa sensibilità, TC o RM non vanno utilizzate per la stadiazione nodale in pazienti a basso rischio.

5.3.2.2 – TC/PET con Colina

La tomografia ad emissione di positroni (PET) con 11C o 18F-colina ha una buona specificità per le metastasi linfonodali, anche se i dati in letteratura riportano una sensibilità tra il 10 e il 73% [265, 266].

Una meta-analisi su 609 pazienti sottoposti a TC/PET con colina ha dimostrato una sensibilità e specificità per metastasi linfonodali pelviche del 62% (IC 95%: 51-66%) e 92% (IC 95%: 89-94%) [267]. Uno studio prospettico su 75 pazienti a rischio intermedio di coinvolgimento linfonodale (10-35%) ha mostrato una sensibilità dell' 8% (per area anatomica) e del 19% (per paziente), valori troppo ridotti per avere rilevanza clinica [268].

Nei pazienti a rischio intermedio/alto, studi di comparazione tra TC/PET con colina e RM multi-parametrica hanno mostrato risultati contraddittori. Infatti, la sensibilità della TC/PET è risultata superiore [269], simile [270, 271] o inferiore [268] rispetto a quella della risonanza magnetica.

A causa della sua bassa sensibilità, la TC/PET con colina non possiede una accuratezza diagnostica clinicamente accettabile per metastasi linfonodali. Per questo, non ci si può basare su questa metodica per evitare una linfoadenectomia in presenza di un' indicazione scaturita da fattori di rischio o nomogrammi (vedere la Sezione 6.1.2.1.1).

5.3.2.3 – TC/PET con antigeni di membrana

La TC/PET con 68Ga- o 18F (PSMA) è una metodica sempre più utilizzata, in grado di fornire un eccellente rapporto contrasto/rumore, incrementando così la possibilità di individuare le lesioni tumorali. L' utilità di questo antigene di membrana specifico per la prostata è la sua specificità per il tessuto prostatico, anche se l' espressione non prostatica di PSMA in altre neoplasie, sarcoidosi o malattia di Paget, può causare risultati

falsi positivi incidentali [272, 273, 274]. Dati preliminari hanno dimostrato una promettente sensibilità per il coinvolgimento linfonodale.

Una meta-analisi di cinque studi retrospettivi eseguiti in un setting di stadiazione e/o recidiva ha riportato una sensibilità e specificità combinate dell' 86% (IC 95%: 37-98%) e 86% (IC 95%: 3-100%) a livello di singolo paziente e del 80% (IC 95%: 66-89%) e 97% (IC 95%: 92-99%) a livello di singola lesione [275]. Uno studio prospettico multicentrico ha recentemente confrontato TC/PET con PSMA e linfoadenectomia in 51 pazienti ad alto rischio con scintigrafia ossea negativa. Sensibilità e la specificità della TC/PET con PSMA sono risultate essere rispettivamente del 53% e 86% (per paziente). La lunghezza massima (media) delle metastasi linfonodali rilevate e mancate dalla TC/PET con PSMA sono rispettivamente di 13,1 ± 7,7 mm e 3,9 ± 2,7 mm [276]. Un altro studio prospettico ha mostrato che i linfonodi metastatici non individuati dalla TC/PET con PSMA erano in media <5 mm [277]. L' assorbimento del tracciante a livello prostatico è influenzato anche dal livello GS e PSA. In una serie di 90 pazienti, i tumori GS 6, 7(3+4) e 7(4+3) hanno mostrato una captazione del tracciante significativamente inferiore rispetto ai tumori GS ≥ 8. Ugualmente, pazienti con livelli di PSA ≥10 ng/mL hanno mostrato un assorbimento significativamente più elevato rispetto a quelli con livelli di PSA <10 ng/mL [278].

5.3.3 – M-staging

5.3.3.1 – Scintigrafia ossea

La scintigrafia ossea con 99mTc è la metodica più utilizzata per la valutazione delle metastasi ossee da PCa. Una recente meta-analisi ha dimostrato sensibilità e specificità del 79% (IC 95%: 73-83%) e 82% (IC 95%: 78-85%) per paziente e 59% (IC 95%: 55-63 %) e 75% (IC 95%: 71-79%) per lesione [279]. La resa diagnostica della scintigrafia ossea è significativamente influenzata dal livello di PSA, dallo stadio clinico e dal GS tumorale, unici fattori predittivi indipendenti per positività scintigrafica emersi da uno studio su 853 pazienti [280]. La percentuale di positività (media) della scintigrafia ossea in 23 diversi studi è stata del 2,3% per livelli di PSA <10 ng/mL, 5,3% (PSA tra 10,1 e 19,9 ng/mL) e 16,2% (PSA tra 20,0 e 49,9 ng/mL). Inoltre, è risultata essere del 6,4% in presenza di malattia organo-confinata e del 49,5% in tumori localmente avanzati, mentre la detection rate in base a Gleason score è risultata del 5,6% (GS 7) e del 29,9% (GS ≥ 8) [256]. Inoltre, un Gleason grade > 4 è un importante fattore predittivo di positività scintigrafica [281, 282].

I pazienti sintomatici dovrebbero ricevere una scintigrafia ossea indipendentemente dal livello di PSA, GS o stadio clinico [256].

5.3.3.2 – MRI e TC/PET con colina e fluoruro

La PET con 18F-sodio fluoruro (18F-NaF), da sola o in associazione con la metodica TC, possiede una simile specificità e una maggiore sensibilità rispetto alla scintigrafia ossea [283, 284]. Tuttavia, a differenza della TC/PET colina, non è in grado di rilevare metastasi linfonodali ed ha un peggior rapporto costo/efficacia rispetto alla scintigrafia ossea [283].

Non è chiaro se la TC/PET con colina sia più sensibile della scintigrafia ossea, ma la sua specificità è più elevata, con un minor numero di lesioni ossee indeterminate [265, 267, 285].

La risonanza magnetica total-body e la RM multiparametrica (mpMRI) assiale sono più sensibili della scintigrafia ossea e delle metodiche radiografiche convenzionali nel rilevare metastasi ossee in PCa ad alto rischio [286, 287]. Testata rispetto ad una combinazione di scintigrafia ossea, radiografia mirata e TC, la RM total-body ha dimostrato una sensibilità e specificità più elevate [288]. Una meta-analisi ha rilevato che la risonanza magnetica è più sensibile rispetto alla TC/PET con colina e alla scintigrafia ossea per metastasi ossee (per paziente), sebbene la TC/PET con colina abbia la più alta specificità [279].

Inoltre, la TC/PET con colina e la risonanza magnetica multi-parametrica sono in grado di rilevare metastasi viscerali mentre la scintigrafia ossea e la TC/PET con 18F-NaF valutano solo la presenza di metastasi ossee.

5.3.3.3 – TC/PET con antigeni di membrana

Sono disponibili solo evidenze limitate sulla capacità della TC/PET con 68Ga-PSMA nella stadiazione iniziale. In uno studio retrospettivo su 37 pazienti, la TC/PET PSMA ha dato risultati significativamente migliori rispetto alla scintigrafia ossea, sia prendendo in considerazione il singolo paziente che la singola regione anatomica. In quest' ultimo caso, la TC/PET PSMA ha dimostrato una sensibilità e la specificità del 100% e 99,3-100% rispettivamente, a seconda che le lesioni 'borderline' fossero considerate positive o meno. Al contrario, la scintigrafia ossea ha dimostrato una sensibilità e la specificità rispettivamente del 46-61% e del 92-97%.

Uno studio prospettico multicentrico su 108 pazienti a rischio intermedio/alto ha valutato i cambiamenti nella pianificazione terapeutica prima e dopo TC/PET PSMA in stadiazione primaria. Rispetto alla stadiazione convenzionale, sono state rilevate metastasi linfonodali e ossee/viscerali nel 25% e 6% dei pazienti, rispettivamente. La pianificazione terapeutica è risultata modificata per il 21% dei pazienti. I principali cambiamenti hanno coinvolto l' indicazione ad una linfoadenectomia durante prostatectomia radicale (7 pazienti) e alla chemioterapia (5 pazienti). Chiaramente, questo studio non è stato in grado di valutare se questi cambiamenti abbiano poi portato ad un miglioramento prognostico [289].

5.3.3.4 – Riepilogo delle evidenze sulla stadiazione N/M

Il campo della stadiazione linfonodale e metastatica non invasiva del PCa sta evolvendo molto rapidamente. Ci sono evidenze che risonanza magnetica e TC/PET con colina/PSMA forniscano un rilevamento più sensibile di lesioni linfonodali e ossee rispetto alla scintigrafia ossea e alla TC. Questo potrebbe portare alla conclusione che queste ultime debbano essere sostituite da test più sensibili in tutti i pazienti sottoposti a stadiazione per PCa. Tuttavia, non è ancora chiaro se il rilevamento delle lesioni metastatiche in uno stadio più precoce comporti un effettivo beneficio clinico [290].

La prognosi e la gestione ideale di malattie metastatiche identificate con queste metodiche più sensibili deve essere ancora definita. Infatti, va chiarito se questi pazienti debbano essere gestiti con terapie sistemiche evitando trattamenti locali o se invece sia indicato un intervento aggressivo sia a livello locale che delle metastasi. È necessario tenere presente che in generale il PCa oligometastatico va considerato una malattia sistemica non rilevabile data la scarsa sensibilità delle attuali metodiche diagnostiche [291].

Sono necessari adeguati studi che valutino la gestione e la prognosi di pazienti con e senza metastasi diagnosticate con MRI e TC/PET con colina/PSMA prima di poter trarre decisioni definitive sulla gestione terapeutica di questi pazienti nel caso in cui la diagnosi sia stata fatta con queste metodiche.

5.3.4 – Linee guida per la stadiazione del cancro alla prostata

Qualsiasi gruppo di rischio	LE	Forza della raccomandazione
Non utilizzare la tomografia computerizzata e l' ecografia transrettale per la stadiazione locale	2a	Forte

PCa localizzato a basso rischio	LE	Forza della raccomandazione
Non utilizzare indagini aggiuntive per la stadiazione	2a	Forte

PCa a rischio intermedio	LE	Forza della raccomandazione
In presenza di una classe ISUP ≥ 3, utilizzare la risonanza magnetica multiparametrica (mpMRI) per la stadiazione locale	2b	Debole
In presenza di una classe ISUP ≥ 3, utilizzare almeno un imaging addomino-pelvico e una scintigrafia ossea per lo screening di potenziali lesioni metastatiche	2a	Debole

PCa localizzato ad alto rischio o localmente avanzato	LE	Forza della raccomandazione
Utilizzare la mpMRI della prostata per la stadiazione locale	2b	Forte
Eseguire uno screening di potenziali lesioni metastatiche che comprenda almeno un imaging addomino-pelvico e una scintigrafia ossea	2a	Forte

5.4 – Valutazione dello stato di salute e aspettativa di vita

5.4.1 – Introduzione

La valutazione dello stato di salute e dell'aspettativa di vita è importante nel processo decisionale (screening, diagnosi e trattamento) del PCa. Il cancro alla prostata è il tumorale maschile più frequente con una età media di insorgenza intorno ai 68 anni. L'utilizzo di tecniche di screening in soggetti con età superiore a 65 anni comporterà un significativo aumento delle diagnosi entro il 2030 (stimato intorno al 70%) in Europa e negli Stati Uniti [292, 293].

Il trattamento attivo ha mostrato significativi benefici in termini di sopravvivenza in pazienti affetti da malattia ad alto ed intermedio rischio. Il trattamento attivo dovrebbe essere indicato solo in soggetti con malattia organo-confinata la cui aspettativa di vita sia superiore a 10 anni. L'età avanzata ed una non ottimale condizione di salute generale sono stati associati a un minore beneficio della chirurgia rispetto all'AS in termini di aspettativa di vita e mortalità cancro-specifica (PCSM) [294]. Sebbene in un RCT la chirurgia abbia mostrato una riduzione della PCSM in soggetti di età inferiore a 65 anni (RR: 0,45), la RP ha ridotto il rischio di sviluppare metastasi a distanza ed ha determinato un differimento nell'utilizzo di terapia di deprivazione androgenica (ADT) nella popolazione anziana (RR: 0,68 e 0,60, rispettivamente) [295]. A differenza della chirurgia, la radioterapia a fasci esterni è in grado di ottenere un ottimo controllo oncologico indipendentemente dall'età dei pazienti. La dose consigliata sia per quanto riguarda la RT ad intensità modulata (IMRT) sia per la RT guidata da immagini (IGRT) deve essere superiore a 72 Gy [296].

L'alta incidenza di PCa ed un trattamento non sempre adeguato hanno determinato un aumento della mortalità tra pazienti anziani [297, 298]. In particolare, è stato dimostrato che il 71% dei decessi correlati al PCa avvine in uomini di età ≥75 anni [299] e la spiegazione di tale dato è ascrivibile principalmente ad un ritardo diagnostico ed una conseguente maggiore frequenza di malattia localmente-avanzata [300-302]. Negli Stati Uniti, solo il 41% dei pazienti di età> 75 anni con malattia ad alto o intermedio rischio riceve un trattamento curativo rispetto all'88% dei pazienti con età compresa tra 65 e 74 anni [303].

5.4.2 – Screening dello stato di salute

La Società internazionale di Oncologia Geriatrica (SIOG) raccomanda una valutazione dello stato funzionale del paziente oncologico anziano attraverso il questionario G8 (Geriatric 8) (Tabella 5.4.1) [304].

I pazienti sani con punteggio G8> 14 o pazienti fragili con compromissione dello stato di salute reversibile potrebbero essere sottoposti allo stesso trattamento dei pazienti più giovani. I pazienti con estreme disabilità o soggetti con compromissione irreversibile dovrebbero ricevere un trattamento adeguato alle loro condizioni di salute. In dettaglio, i pazienti troppo compromessi dovrebbero ricevere solo cure palliative (Figura 1) [304], mentre i pazienti con un punteggio G8 ≤ 14 devono essere sottoposti ad una valutazione geriatrica completa. Tale valutazione include una disamina delle comorbidità, dello stato nutrizionale e delle funzioni cognitive e fisiche del soggetto [305].

5.4.2.1 – Comorbidità

Il numero e l'entità delle comorbidità rappresentano i principali fattori predittivi di PCSM in soggetti affetti da PCa localizzata trattati con RP [306, 307]. In pazienti con malattia organo-confinata non sottoposti a trattamento attivo, la presenza di comorbidità è di gran lunga il più importante predittore di mortalità a 10 anni indipendentemente dall'età o dall'aggressività della patologia [306]. La valutazione delle comorbidità può avvenire attraverso l'uso del Cumulative Illness Score Rating-Geriatrics (CISR-G) [308 309] (Tabella 5.4.2) o del Charlson Comorbidity Index (CCI) [310].

5.4.2.2 – Stato nutrizionale

Lo stato nutrizionale di un paziente può essere stimato quantificando la perdita di peso corporeo verificatasi negli ultimi 3 mesi. Si distinguono 3 categorie: buono stato nutrizionale (<5% di perdita di peso), rischio di malnutrizione (5-10% di perdita di peso), grave malnutrizione (> 10% di perdita di peso) [311].

5.4.2.3 – Funzione cognitiva

La compromissione cognitiva può essere misurata usando il mini-COG (mini-cog.com). Tale test valuta la capacità del paziente di prendere decisioni in maniera autonoma e cosciente. La compromissione cognitiva è considerata un fattore sempre più importante nella valutazione dello stato di salute di un malato [312-314].

5.4.2.4 – Funzione fisica

Il funzionamento fisico di un soggetto può essere valutato con due diversi metodi: il test di Karnofsky e il test ECOG [315]. La funzione fisica di un soggetto prende in esame la capacità a svolgere normali attività quotidiane (ADL) e attività che richiedono un grado di cognizione e giudizio più elevati (IADL) [316-318].

5.4.3 – Conclusione

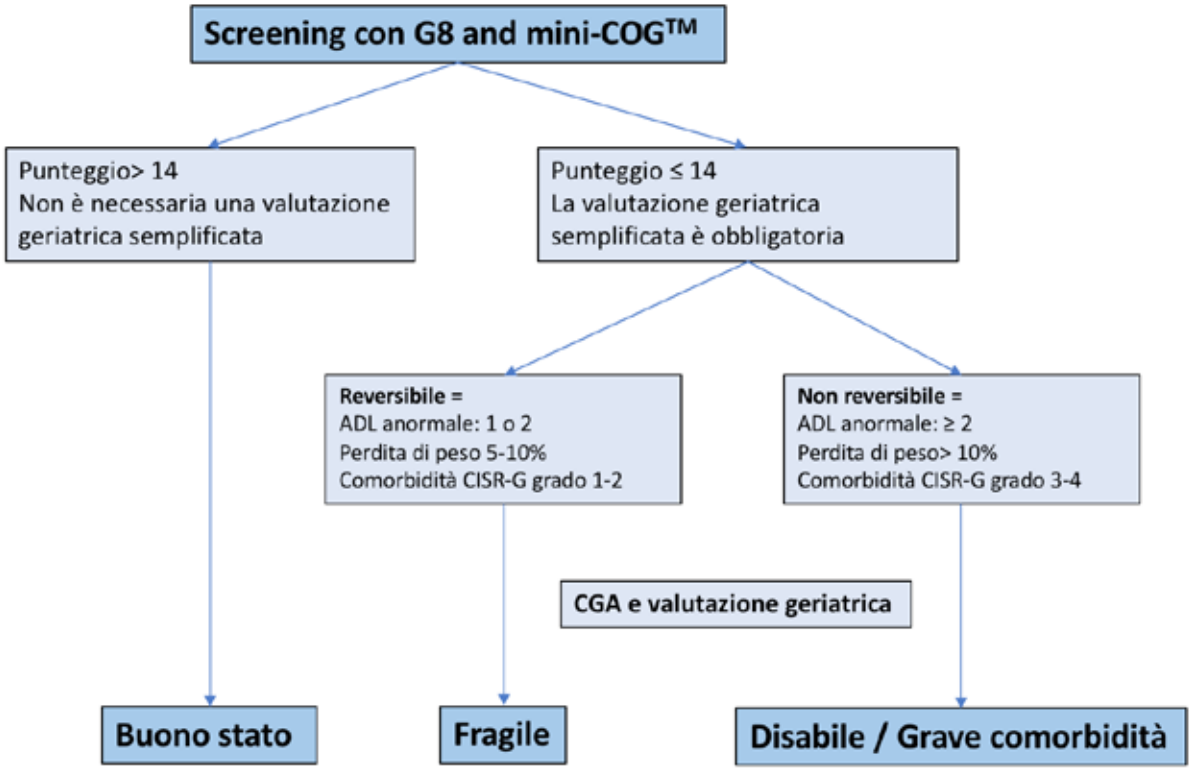
Un'attenta valutazione dell'età, dello stato di salute e delle comorbidità risulta essere imprescindibile nella programmazione di un corretto piano diagnostico/terapeutico. Un'aspettativa di vita pari o superiore a 10 anni è comunemente utilizzata come parametro per stabilire il beneficio del trattamento locale in soggetti affetti da PCa.

Recenti studi hanno inoltre dimostrato un under-treatment della malattia prostatica in uomini anziani. Infine, è consentito un approccio urologico standard nei soggetti anziani fragili dopo la risoluzione delle concomitanti morbidità.

Table 5.4.1: G8 screening tool (adattato da [305])

	Argomenti	Risposte possibili
A	L'apporto alimentare è diminuito negli ultimi tre mesi per calo di appetito, problemi di digestione, difficoltà di masticazione o di deglutizione?	0 = grave riduzione di apporto alimentare
		1 = moderata riduzione di apporto alimentare
		2 = normale apporto alimentare
B	Perdita di peso nel corso degli ultimi 3 mesi?	0 = calo di peso> 3 kg
		1 = non noto
		2 = calo di peso tra 1 e 3 kg
		3 = nessun calo di peso
C	Mobilità	0 = costretto a letto
		1 = in grado di scendere dal letto/sedia ma non di uscire
		2 = in grado di uscire
E	Problemi neuropsicologici	0 = grave demenza o depressione
		1 = demenza o depressione lieve
		2 = nessun problema psicologico
F	Body Mass Index (BMI) o indice di Massa Corporea (peso in kg/altezza elevata al quadrato)	0 = BMI <19
		1 = BMI 19 a <21
		2 = BMI 21 a <23
		3 = BMI ≥ 23
H	Assume più di tre farmaci al giorno?	0 = sì
		1 = no
P	In confronto ad altre persone della stessa età, come considera il paziente il suo stato di salute?	0.0 = non buono
		0,5 = non è noto
		1,0 = buono
		2,0 = migliore
	Età	0:> 85
		1: 80-85
		2: <80
	Punteggio Totale	0-17

Figura 5.4.1: Albero decisionale per lo screening dello stato di salute (uomini> 70 anni) * [304]



** Riprodotto con il permesso di Elsevier, da Droz J-P, et al. Eur Urol 2017: 72 (4); 521 [304].*

Mini-COGTM = test cognitivo; ADL = attività della vita quotidiana; CIRS-G = punteggio cumulativo valutazione geriatria; CGA = valutazione geriatrica completa.

Tabella 5.4.2: Punteggio cumulativo della valutazione geriatria (CISR-G)

1	Sistema cardio-circolatorio (cuore)
2	Ipertensione
3	Apparato Vascolare (sangue, vasi sanguigni, milza, vasi linfatici)
4	Apparato Respiratorio (polmoni, bronchi, trachea)
5	Apparato Otorinolaringoiatrico (occhio, orecchio, naso, gola, laringe)
6	Apparato Gastro-intestinale superiore (esofago, stomaco, duodeno, pancreas. Non includere diabete)
7	Apparato Gastro-intestinale inferiore (intestino, ernie)
8	Funzionalità Epatica
9	Funzionalità Renale
10	Apparato Genito-Urinario (ureteri, vescica, uretra, prostata, genitali)
11	Apparato Muscolo-scheletrico-tegumentario (muscoli, ossa, pelle)
12	Sistema nervoso (cervello, midollo spinale, nervi, non includere la demenza)
13	Funzionalità Endocrino-Metabolica (diabete, infezioni, tossicità ai farmaci)
14	Aspetto Psichiatrico / comportamentale (include demenza, depressione, ansia, agitazione, psicosi)

Il punteggio è calcolato su una scala da 0 - 4. - 0: Nessun problema. - 1: Lieve compromissione o pregresso problema ora risolto. - 2: Disabilità moderata e/o morbilità richiedente terapia di prima linea. - 3: Grave problema e/o disabilità costante e significativa con e / o problemi cronici difficili da controllare. - 4: Problema estremamente grave che richiede trattamento immediato e/o insufficienza d'organo e/o grave compromissione funzionale.	
	Punteggio totale 0-52

5.4.4 – Linee guida per la valutazione dello stato di salute e dell'aspettativa di vita

Raccomandazioni	Grado di raccomandazione
Analizzare sistematicamente lo stato di salute degli uomini anziani (> 70 anni) affetti da PCa.	Forte
Utilizzare gli strumenti Geriatric-8 e mini-COG per lo screening dello stato di salute.	Debole
Eseguire una valutazione geriatrica specialistica completa in pazienti con punteggio G8 ≤ 14.	Forte
Considerare un trattamento standard nei pazienti fragili (dopo la risoluzione delle morbidità) se l'aspettativa di vita è superiore a 10 anni.	Debole
Offrire un trattamento adeguato alle condizioni di salute nei pazienti con compromissione irreversibile.	
Offrire trattamento palliativo ai pazienti con stato di salute insufficiente.	

6. TRATTAMENTO

Questo capitolo esamina le modalità di trattamento del tumore prostatico attualmente disponibili. Successivamente verranno analizzati i trattamenti specifici nelle diverse fasi di malattia.

6.1 – Modalità di trattamento

6.1.1 – Trattamento differito (sorveglianza attiva / vigile attesa)

Nella malattia prostatica organo-confinata, i benefici del trattamento locale risultano essere evidenti in soggetti con un'aspettativa di vita di almeno 10 anni. Lo stato generale di salute e le comorbidità rappresentano i principali fattori predittivi di sopravvivenza.

Nei pazienti con una minore probabilità di morire a causa della malattia prostatica, sia per la relativa indolenza della loro patologia, sia per la breve speranza di vita (aspettativa di vita inferiore ai 10 anni) è accettabile suggerire la modalità di trattamento definita come vigile attesa (WW). La politica di WW accompagnata dall'eventuale trattamento palliativo della sintomatologia derivante dalla progressione della malattia è considerata una strategia terapeutica appropriata al fine di mantenere una buona QoL.

È stato inoltre appurato che una quota sempre più alta di uomini con PCa localizzato, rilevato attraverso le comuni pratiche di screening, non necessitano di alcun trattamento curativo [319]. La mortalità da PCa in pazienti con GS 5-7 è inferiore al 7% dopo quindici anni di follow-up [319]. Il 45% di tali soggetti potrebbe trarre beneficio dalla Sorveglianza Attiva (AS). Per ridurre il rischio di over-treatment in selezionate categorie di pazienti esistono due strategie conservative distinte: AS e WW (Tabella 6.1.1).

6.1.1.1 – Definizioni

La sorveglianza attiva ha come scopo principale quello di ritardare il trattamento curativo in pazienti con PCa clinicamente localizzato, piuttosto che posticipare un trattamento palliativo [320]. I pazienti rimangono sotto stretta sorveglianza ed, in base all'aspettativa di vita individuale, viene suggerito il trattamento attivo più appropriato quando la malattia diviene potenzialmente letale ma ancora curabile.

La vigile attesa si riferisce alla gestione conservativa della malattia prostatica fino allo sviluppo di progressione locale o sistemica e sintomatologia cancro-correlata. I pazienti vengono quindi trattati solo dopo la comparsa di sintomi al fine di mantenere un'accettabile QoL.

Tabella 6.1.1: Definizioni di sorveglianza attiva e vigile attesa [319]

	Sorveglianza attiva	Vigile attesa
Intento terapeutico	Curativo	Palliativo
Azione supplementare	Programma predefinito	Paziente-specifici
Valutazione / marcatori usati	DRE, PSA, ri-biopsia, mpMRI	Non predefinito
Aspettativa di vita	> 10 anni	<10 anni
Scopo	Ridurre al minimo le morbidità correlate al trattamento senza compromettere la sopravvivenza	Ridurre al minimo le morbidità correlate al trattamento
Commenti	Pazienti a basso rischio	Può essere applicato a pazienti in diverse fasi di malattia

DRE = esame digito-rettale; PSA = antigene prostatico specifico; mpMRI = risonanza magnetica multiparametrica.

6.1.1.2 – Sorveglianza attiva

Non è al momento disponibile alcun RCT che abbia confrontato questa modalità terapeutica con i trattamenti standard.

Il trial clinico ProtecT [321], che verrà discusso successivamente, ha infatti arruolato al suo interno pazienti sottoposti ad una politica di Active Monitoring (AM) che rappresenta una lieve strategia di AS.

Lo studio con la più grande coorte di soggetti seguiti con AS e con il follow-up mediano più lungo (circa 6,4 anni) comprende 993 pazienti (età media: 67,8 anni) [322]. La popolazione in esame è prevalentemente a basso rischio: stadio T1c o T2a; PSA ≤ 10 ng/mL; età ≤ 70 anni e GS ≤ 6; o età> 70 anni con GS di ≤ 7.

La OS a 10 e 15 anni è risultata essere rispettivamente dell'80% e del 62%, mentre i tassi di DSS è stata rispettivamente del 98,1% e del 94,3%. Il 27% di questa coorte è stato sottoposto ad un trattamento radicale in caso di un PSA-DT <3 anni (43,5%), una progressione del GS alle biopsie ripetute (35%) o in base alle preferenze del paziente (6%). Trenta uomini (3%) hanno sviluppato metastasi durante il follow-up di cui solo il 2% di quelli inizialmente classificati come Gleason 6 rispetto al 9,7% di coloro i quali erano stati classificati come Gleason 7. La mortalità è stata dell'1,5% (quindici uomini) [323].

I risultati di diversi studi che hanno indagato gli effetti dell'AS in circa 3.900 pazienti affetti da malattia organo-confinata sono stati riassunti in una recente SR della letteratura [324] (Tabella 6.1.2). Gli studi inclusi presentano però una considerevole variabilità per quanto riguarda la selezione dei pazienti, il follow-up e l'indicazione al trattamento attivo. La Sezione 6.2.1 discuterà nel dettaglio tali differenze [320].

Tabella 6.1.2: Sorveglianza attiva in pazienti affetti da carcinoma della prostata

Studi	N. pazienti	Follow-up Mediano (mesi)	Stadio pT3 in pazienti sottoposti a RP	OS (%)	CSS (%)
Van As, et al. 2008 [325]	326	22	8/18 (44%)	98	100
Carter, et al. 2007 [326]	407	41	10/49 (20%)	98	100
Adamy, et al. 2011 [327]	533 - 1000	48	4/24 (17%)	90	99
Soloway, et al. 2010 [328]	99	45	0/2	100	100
Roemeling, et al. 2007 [329]	278	41	-	89	100
Khatami, et al. 2007 [330]	270	63	-	n.r.	100
Klotz, et al. 2015 [322]	993	77	-	85	98.1 a 10 anni
Totale	**2130 - 3000**	**43**		**90**	**99.7**

** Pazienti che ricevono un trattamento attivo dopo iniziale sorveglianza attiva..*
CSS = sopravvivenza specifica per cancro; FU = follow-up; n = numero di pazienti; n.r. = non riportato; OS = sopravvivenza globale; RP = prostatectomia radicale.

6.1.1.3 – Vigile Attesa

6.1.1.3.1 – Introduzione

Gli studi riguardanti la WW hanno incluso pazienti con follow-up fino a 25 anni ed hanno utilizzato per la valutazione dell'efficacia oncologica l'OS e la CSS. La CSS è risultata essere dell'82-87% a dieci anni [331-336] e dell'80-95% in pazienti con malattia T1/T2 e GS ≤ 7 [337]. Nei tre studi con follow-up superiore a quindici anni, la CSS è stata dell'80%, 79% e 58% [333,335,336], mentre nei due studi con dati a 20 anni, la CSS è risultata essere del 57% e del 32% [333,335]. Un aspetto da tenere in considerazione nella valutazione di tali dati è l'introduzione della nuova classificazione patologica del tumore prostatico (classificazione rivista di Gleason). In particolare, molti pazienti precedentemente diagnosticati con un GS 6 verrebbero adesso riclassificati come Gleason 7. I pazienti con tumori ben differenziati, moderatamente e scarsamente differenziati hanno mostrato tassi di CSS a 10 anni rispettivamente del 91%, 90% e 74% [337]. Il beneficio del WW è stato osservato maggiormente negli uomini di età compresa tra 65 e 75 anni con PCa a basso rischio [338].

Come riportato in precedenza, le comorbidità rappresentano il fattore di rischio più importante di mortalità in soggetti affetti da patologia prostatica. Un'analisi effettuata in 19.639 pazienti di età> 65 anni, ai quali non è stato somministrato un trattamento curativo, ha mostrato un consistente aumento di mortalità solo in soggetti con un punteggio CCI ≥ 2, indipendentemente dall'aggressività del tumore. Di contro, il tasso di mortalità a dieci anni tra i pazienti con un punteggio CCI ≤ 1 è stato particolarmente esiguo, specialmente per lesioni ben differenziate o moderatamente differenziate [306]. Ciò evidenzia, ancora una volta, il ruolo centrale della

valutazione delle comorbidità (CCI) prima di prendere in considerazione una biopsia in pazienti con sospetto tumore prostatico.

6.1.1.3.2 – Confronto tra Vigile Attesa e Trattamento attivo

Gli studi di tipo prospettico, randomizzato, di confronto tra la chirurgia e il WW nella gestione della malattia organo-confinata sono lo studio scandinavo SPCG-4 e il trial americano PIVOT. Nello studio europeo SPCG-4, effettuato prima dell'introduzione del PSA come metodi di screening (Tabella 6.1.3) [295], appare evidente la superiorità della RP rispetto alla semplice osservazione in termini di CSS, OS e sopravvivenza libera da progressione di malattia (PFS) dopo un follow-up mediano di 13,4 anni (3 settimane - 23,2 anni). Lo studio PIVOT, che ha effettuato un confronto su 731 uomini (50% con malattia non palpabile) randomizzati a WW o RP [339], non ha evidenziato alcun beneficio del trattamento attivo dopo un follow-up mediano di 12,7 anni (intervallo interquartile, da 7,3 a 15,5 anni). Gli effetti della chirurgia sono stati maggiormente evidenti in termini di OS in pazienti con PSA sierico>10 ng/mL o PCa ad alto rischio, con una riduzione del RR rispettivamente del 31 e del 33%. I pazienti sottoposti a RP hanno avuto inoltre una significativa riduzione del tasso di metastasi ossee rispetto al gruppo WW (4,7% vs 10,6%). Prendendo in esamina altri parametri, quali ad esempio la qualità della vita (HRQoL) o più generalmente il benessere psicologico, non è emersa alcuna differenza significativa tra i due approcci terapeutici [340].

Tabella 6.1.3: Risultato del trial SPCG-4 a quindici anni di follow-up [295]

	RP (n = 348) (%)	Vigile Attesa (n = 348) (%)	Rischio relativo (IC 95%)	p-value
Mortalità Cancro-Correlata	14,6	20,7	0,62	0,01
Mortalità Generale	46,1	57,2	0,75 (0,61-0,92)	0,007
Progressione metastatica	21,7	33,4	0,59 (0,45-0,79)	<0,001
Progressione locale	21,5	49,3	0,34 (0,26-0,45)	n.r.

CI = intervallo di confidenza; n.r. = non riportato; RP = prostatectomia radicale.

6.1.1.4 – Lo studio ProtecT

Lo studio ProtecT ha randomizzato 1643 pazienti a ricevere un trattamento attivo (RP o EBRT) o ad un programma di osservazione (AM) [321]. L'AM può essere definito come un approccio intermedio tra AS e WW senza alcuno schema predefinito per le biopsie prostatiche di controllo. Nel dettaglio, in questo programma di AM hanno ricevuto una biopsia prostatica i pazienti in cui l'aumento del PSA sierico fosse aumentato del 50% nel corso di dodici mesi. Lo studio ProtecT ha arruolato prevalentemente soggetti con malattia a basso rischio: il 90% di essi con un PSA <10 ng/m; il 77% con un GS 6 (solo 20% con GS 7); il 76% con uno stadio clinico T1c. Dopo dieci anni di follow-up, non si è notata alcuna differenza significativa in termini di CSS tra soggetti trattati con intento curativo (99%) o in AM (98,8%), sebbene si sia assistito ad un incremento di progressione metastatica nel gruppo AM (6%) rispetto al gruppo trattato (2,6%).

La scoperta chiave è che l'AM è efficace quanto il trattamento attivo a dieci anni di follow-up, con un aumento della progressione di malattia ed un rischio raddoppiato di sviluppare metastasi. Seppur la progressione metastatica sia rimasta piuttosto rara (6%), è risultata superiore rispetto ai protocolli di AS basati sulla selezione dei pazienti. È importante ricordare che l'osservazione dei pazienti in AM, a differenza dei protocolli di AS

contemporanei, è basato quasi esclusivamente su misurazioni del PSA senza l'ausilio della mpMRI né durante la fase di reclutamento, né durante il follow-up. Inoltre, nel protocollo di AM non sono state eseguite biopsie prostatiche ad intervalli regolari.

Lo studio ProtecT, nonostante i limiti evidenziati, ha rafforzato il ruolo del trattamento attivo differito (AS o qualche forma di AM iniziale) come alternativa praticabile a chirurgia e radioterapia nei pazienti con malattia a basso grado. Sebbene non siano ancora disponibili dati a 10 anni di follow-up, l'AS è adesso considerabile una opzione terapeutica sicura in soggetti giovani e adeguatamente selezionati. In uomini con una aspettativa di vita inferiore a 10 anni con malattia a basso rischio, AM oWW sono opzioni terapeutiche da tenere in considerazione.

6.1.2 – Prostatectomia radicale

L'obiettivo della RP, sia essa eseguita con tecnica robotica, laparoscopica o a cielo aperto, deve essere innanzitutto l'eradicazione della malattia ed, in secondo luogo, la preservazione della continenza e della potenza sessuale [341]. La presenza di comorbidità è da considerare il più importante fattore prognostico di mortalità per cause non correlate al PCa [326]. Prima di suggerire ad un paziente di sottoporsi ad intervento chirurgico è indispensabile una attenta valutazione dell'aspettativa di vita [331] (vedere anche la Sezione 5.4 - Valutazione dello stato di salute e dell'aspettativa di vita). I risultati dei principali RCT multicentrici che hanno indagato il ruolo della RP sono riassunti nella Tabella 6.1.4.

Tabella 6.1.4: Risultati oncologici dei principali RCT sul ruolo della prostatectomia radicale nella malattia organo-confinata.

Studio	Acronimo	Popolazione	Anno di trattamento	FU mediano (mesi)	Categoria di rischio	CSS (%)
Bill-Axelson, et al. 2014 [295]	SPCG-4	Era Pre-PSA	1989-1999	160	Basso rischio, Rischio intermedio	89,8 84,9 (a 18 anni)
Wilt, et al. 2017 [339]	PIVOT	Primi anni del test PSA	1994-2002	152	Basso rischio, Rischio intermedio	95,9 91.5 (a 19,5 anni)
Hamdy, et al. 2016 [321]	ProtecT	Popolazione sottoposta a screening	1999-2009	120	Basso rischio (maggioranza pazienti) e rischio intermedio	99 (a 10 anni)

CSS = sopravvivenza cancro correlata; FU = follow-up; PSA = antigene prostatico specifico.

6.1.2.1 – Tecniche chirurgiche

La prostatectomia radicale può essere eseguita con diversi approcci: a cielo aperto, laparoscopica o robot-assistita (RARP). In uno studio randomizzato di fase III, l'approccio robotico (RARP) ha mostrato tempi di ricovero

più brevi ed una ridotta perdita ematica intra-operatoria, ma non è stato osservato nessun vantaggio in termini funzionali o oncologici (dopo dodici settimane) [342]. L'aumento dell'esperienza chirurgica ha ridotto i tassi di complicanze della RP e migliorato i risultati oncologici [335-338]. In particolare, i bassi tassi di margini chirurgici positivi raggiunti da urologi con alto volume chirurgico suggeriscono, ancora una volta, che solo con l'esperienza e l'attenzione ai dettagli si può ottenere un buon controllo oncologico dopo RP [343-345].

La carenza di studi comparativi tra i diversi approcci chirurgici non ha ancora permesso di stabilire chi tra chirurgia a cielo aperto, laparoscopica o robotica garantisca migliori risultati a lungo termine [295, 306, 333, 334, 339, 340, 346]. Una prima SR e meta-analisi di studi clinici non randomizzati ha dimostrato una minore morbilità peri-operatoria ed un rischio ridotto di margini chirurgici positivi dopo RARP rispetto alla prostatectomia laparoscopica (LRP) [333]. Sebbene gli studi inclusi non siano scevri da imprecisioni metodologiche, non vi sono dati sufficienti per trarre conclusioni certe riguardo i tassi di continenza urinaria, disfunzione erettile (ED) e risultati oncologici a 12 mesi dall'intervento. Una successiva SR e meta-analisi [347], che ha incluso due piccoli RCT di confronto tra RARP e LRP, ha mostrato maggiori tassi di recupero della funzione erettile (RR 1,51, IC 95%: 1,19-1,92) e della continenza (RR 1,14, IC 95%: 1,04-1,24) nel gruppo RARP. Sebbene tali dati suggeriscano alcuni benefici dell'approccio robotico rispetto all'approccio laparoscopico o a cielo aperto in termini di risultati peri-operatori, non vi è alcuna certezza sui risultati oncologici e funzionali a lungo termine o riguardo la qualità della vita [348]. Pertanto, ad oggi, nessun approccio chirurgico può essere raccomandato rispetto ad un altro.

6.1.2.1.1 – Linfoadenectomia pelvica

Un recente SR ha dimostrato che l'esecuzione della linfoadenectomia pelvica (PLND) durante la RP non ha mostrato alcun miglioramento degli outcome oncologici ed in particolare della sopravvivenza [4]. Tuttavia, è generalmente accettato che la linfoadenectomia pelvica estesa (eLND), rispetto ad altre procedure attualmente disponibili, fornisca informazioni indispensabili per una corretta stadiazione della patologia ed una valutazione della prognosi del paziente [4]. Il rischio individuale di invasione linfonodale può essere stimato utilizzando diversi strumenti preoperatori. È importante però considerare che solo alcuni di questi modelli sono stati sviluppati su una popolazione di pazienti che ha ricevuto una eLND. Pazienti con un rischio di invasione linfonodale superiore al 5%, calcolato utilizzando il nomogramma Briganti [349, 350] o la formula Roach [351] (che ha dimostrato una affidabilità simile, seppur inferiore, al nomogramma), dovrebbero ricevere una dissezione linfonodale estesa [352- 354].

Una corretta LND estesa prevede la rimozione dei linfonodi iliaci esterni, iliaci interni ed otturatori (localizzati cranialmente e caudalmente al nervo otturatore). Utilizzando questo schema chirurgico è possibile stadiare correttamente il 94% dei pazienti [355].

6.1.2.1.2 – Linfonodo Sentinella

Il razionale biologico che sta alla base della biopsia del linfonodo sentinella (SNB) si basa sull'idea che il linfonodo sentinella sia il primo ad essere coinvolto dall'invasione di cellule tumorali. Pertanto, nel caso in cui tale linfonodo risultasse negativo, si potrebbe evitare una ePLND. Uno studio multidisciplinare ha tentato di standardizzare la definizione e le tecniche per effettuare una BNS [356]. In effetti, la SNB ha mostrato in soggetti sottoposti ad eLND, una sensibilità del 95,2% per l'individuazione di metastasi linfonodali [357]. Tuttavia, esistono ancora insufficienti prove a supporto dell'efficacia oncologica della BNS e, pertanto, la biopsia del linfonodo sentinella è considerata ancora una procedura di stadiazione linfonodale sperimentale.

6.1.2.1.3 – Chirurgia Nerve-Sparing

La RP con preservazione dei fasci nervosi (nerve-sparing) può essere eseguita in sicurezza nella maggior parte dei soggetti con PCa localizzato [358, 359]. Tale procedura è controindicata in pazienti con elevato rischio di

malattia extracapsulare (stadio clinico T2c o T3) o nel caso in cui sia stato diagnosticato un GS> 7 alla biopsia prostatica. L'ausilio di un nomogramma validato in grado di stimare il rischio di estensione extracapsulare può guidare il processo decisionale. [360, 361]. Nel caso in cui vi fossero ancora dubbi sulla presenza di tumore residuo, è necessario che il chirurgo rimuova il fascio neurovascolare (NVB). In alternativa, è concessa l'analisi intraoperatoria delle sezioni congelate (Intraoperative Frozen Section) [362].

6.1.2.1.4 – ADT neoadiuvante

Diversi RCT hanno indagato il ruolo dell'ADT neoadiuvante in pazienti affetti da tumore prostatico. La maggior parte di questi studi ha valutato il ruolo della terapia di deprivazione androgenica per un periodo di 3 mesi. Una revisione sistematica Cochrane ha mostrato che l'utilizzo di ADT neoadiuvante sia associata ad una riduzione di malattia pT3 (downstaging), ad una diminuzione dei margini positivi e ad una minore incidenza di LN positivi [363]. Questi benefici migliorano con l'aumento della durata del trattamento (fino a 8 mesi). Tuttavia, dal momento in cui non è stata notato alcun vantaggio in termini di sopravvivenza libera da recidiva di malattia o sopravvivenza cancro-correlata, è attualmente sconsigliato l'utilizzo di ADT neoadiuvante.

6.1.2.2 – Confronto dell'efficacia della prostatectomia radicale rispetto ad altri trattamenti nella malattia localizzata

6.1.2.2.1 – Prostatectomia radicale vs trattamento differito

Tre grandi RCT prospettici hanno mostrato risultati contrastanti circa il beneficio della RP rispetto al trattamento differito nella malattia organo-confinata (cfr. Sezione 6.1.2). L'unico studio in cui vi è prova del vantaggio della chirurgia rispetto al WW (SPCG-4) [295] è stato condotto nell'era pre-PSA. Gli studi che hanno effettuato un confronto tra RP e WW [339], o tra RP e AM [321] non hanno osservato alcun beneficio statisticamente significativo in termini di OS dopo 10 anni di follow-up. Tali dati evidenziano l'importanza di una corretta classificazione del rischio prima di suggerire l'intervento chirurgico.

6.1.2.2.2 – Prostatectomia radicale e radioterapia

Lo studio ProtecT ha confrontato RP, AM e EBRT (combinato con 6 mesi di ADT) [321]. In un follow-up mediano di dieci anni, non sono state evidenziate differenze significative da un punto di vista oncologico tra chirurgia ed EBRT.

6.1.2.3 – Complicanze acute della chirurgia

Le principali complicanze dopo un intervento di RP sono l'incontinenza urinaria e la ED. Si sta cercando di comprendere se l'ausilio della tecnologia (robot) sia in grado di ridurre tali spiacevoli sequele. Recenti SR hanno documentato tassi di complicanze comparabili dopo prostatectomia radicale robot-assistita (RALP) [364-368] e dopo prostatectomia radicale retropubica (RRP) [369]. I tassi medi di continenza a dodici mesi sono dell'89-100% per i pazienti trattati con RALP e dell'80-97% per i pazienti trattati con RRP.

Le evidenze a disposizione non permettono di esprimere alcuna considerazione circa il beneficio dell'una o dell'altra tecnica chirurgica in termini di incontinenza urinaria a dodici mesi, disfunzione erettile e risultati oncologici. La natura retrospettiva degli studi presi in esame e l'uso di diversi strumenti di valutazione impediscono un corretto ed approfondito confronto tra le tecniche chirurgiche. Recentemente, è stato pubblicato un trial clinico prospettico, controllato, multicentrico ma non randomizzato su pazienti sottoposti a RP (RALP o RRP). Dodici mesi dopo la chirurgia, il 21,3% del gruppo RALP ed il 20,2% del gruppo RRP è risultato incontinente (OR corretto: 1,08; IC 95%: 0,87-1,34). I tassi di disfunzione erettile riportati sono del 70,4% dopo RALP e del 74,7% dopo RRP (OR corretto: 0.81; IC 95%: 0.66-0.98) [370]. Un recente RCT, che ha confrontato RALP e RRP in 326 pazienti, ha riportato risultati dopo 12 settimane dal trattamento [342]. Sebbene i risultati funzionali siano simili tra i due gruppi, è necessario un follow-up più lungo per valutare gli effetti a lungo termine. Le

complicanze intra-e peri-operatorie di RRP e RALP sono elencate nella Tabella 6.1.5. L'uso precoce di inibitori della fosfodiesterasi-5 (PDE5) nella riabilitazione peniena dopo chirurgia rimane tutt'oggi un argomento controverso in assenza di raccomandazioni definitive (si veda Sezione 8.3.2).

Tabella 6.1.5: Complicazioni intra-e peri-operatorie di RRP e RALP (adattato da [364])

Probabilità prevista dell'evento	RALP (%)	RP laparoscopica (%)	RRP (%)
Contrattura del collo vescicale	1,0	2,1	4,9
Perdita anastomotica	1,0	4,4	3,3
Infezione	0,8	1,1	4,8
Lesioni altri organi	0,4	2,9	0,8
Ileo paralitico	1,1	2,4	0,3
Eventi previsti	**RALP (%)**	**RP laparoscopico (%)**	**RRP (%)**
Clavien I	2,1	4,1	4,2
Clavien II	3,9	7,2	17,5
Clavien IIIa	0,5	2,3	1,8
Clavien IIIb	0,9	3,6	2,5
Clavien IVa	0,6	0,8	2,1
Clavien V	<0,1	0,2	0,2

RALP = prostatectomia laparoscopica robot-assistita; RP = prostatectomia radicale; RRP = prostatectomia radicale retropubica.

6.1.2.3.1 – Complicazioni precoci della linfoadenectomia estesa

L'esecuzione di una eLND pelvica è responsabile di un incremento delle complicanze post-chirurgiche (19,8%) rispetto alla LND limitata (8,2%) [4].

Il linfocele è di gran lunga l'evento avverso più comune e si manifesta nel 10,3% dei casi di ePLND e nel 4,6% della LND limitata. Altri autori hanno riportato tassi di complicanze più accettabili [371].

Sebbene i medesimi tassi di linfocele siano stati osservati in serie chirurgiche robotiche, tale evento è principalmente dovuto all'approccio chirurgico utilizzato (extraperitoneale: 19% e transperitoneale: 0%) [372, 373]. Briganti et al. [374] hanno confermato un aumento del tasso di complicanze in soggetti sottoposti a LND estesa rispetto alla LND limitata. È stato stimato che circa il venti percento degli uomini soffre di una qualche complicanza dopo l'eLND, mentre un evento tromboembolico si verifica in meno dell'1% dei casi.

6.1.3 – Radioterapia

La radioterapia con fasci ad intensità modulata (IMRT), con o senza radioterapia guidata dalle immagini (IGRT), è il gold standard per la radio terapia con fasci esterni (EBRT).

6.1.3.1 – Radioterapia con fasci esterni

6.1.3.1.1 – Aspetti tecnici: radioterapia con fasci esterni ad intensità modulata (IMRT) e radioterapia a raggi esterni con arco volumetrico (VMAT).

La IMRT e la VMAT si avvalgono dell'uso di dispositivi dinamici, detti collimatori multi-leaf, che adattano continuamente l'intensità del fascio di radiazione. La modulazione della radiazione permette di diversificare la dose di radiazione diretta verso il tumore da quella diretta verso i tessuti circostanti.

Il vantaggio della tecnica VMAT rispetto alla IMRT è rappresentato da tempi di trattamento più brevi, generalmente da due a tre minuti. Entrambe le tecniche consentono una distribuzione più complessa della dose da erogare all'interno del campo di trattamento e forniscono curve concave di isodose, che sono particolarmente utili per risparmiare organi limitrofi quali il retto. La pianificazione del trattamento radioterapico IMRT e VMAT differisce da quella utilizzata nell'EBRT convenzionale ("pianificazione inversa"). Nella pianificazione inversa l'oncologo sceglie le dosi di radiazioni da somministrare nelle diverse zone del tumore e dei tessuti circostanti, ed è poi un sistema informatico specializzato che calcola il numero di fasci e gli angoli più corretti per la terapia.

I piani di trattamento devono essere adattati ai limiti di dose prestabiliti per gli organi a maggior rischio di danno tissutale.

Specialmente per la tecnica IMRT, in cui si assiste ad un aumento graduale della dose irradiata, il movimento degli organi diventa un problema critico per quanto riguarda il controllo del tumore e per la tossicità legata al trattamento. Sono in corso di sviluppo tecniche radioterapiche in grado di combinare IMRT con una qualche forma di radioterapia guidata dalle immagini (IGRT), in cui il movimento degli organi può essere visualizzato e corretto in tempo reale [375]. La tomoterapia, tecnica di erogazione di tipo IMRT, viene erogata utilizzando un acceleratore lineare installato all'interno di un apparecchio per tomografia computerizzata a spirale. Il macchinario permette una più precisa irradiazione attraverso il movimento rotatorio della cavità acceleratrice ed un sincrono movimento traslazionale del lettino di trattamento.

6.1.3.1.2 – "Escalation" della dose

Diversi RCT hanno dimostrato che l'aumento della dose (74-80 Gy) ha un impatto significativo sul rischio di recidiva biochimica a 5 anni in pazienti affetti da tumore prostatico [376-385]. Questi studi hanno incluso soggetti appartenenti a diverse categorie di rischio sottoposti a svariati schemi di terapia ormonale neoadiuvante/adiuvante (HT) (vedi Tabella 6.1.6). Uno studio retrospettivo, ma metodologicamente ben condotto, del National Cancer Database degli Stati Uniti su una popolazione di 42.481 pazienti [386] ha evidenziato un beneficio in termini di sopravvivenza della "Dose Escalation" solo nei pazienti con PCa ad alto o ad intermedio rischio. Nella pratica clinica quotidiana, si raccomanda una dose minima ≥ 74 Gy nei pazienti sottoposti a EBRT con HT, a prescindere dalla categoria di rischio. Le tecniche IMRT o IGRT con aumento della dose hanno mostrato seri effetti collaterali tardivi (≥ grado III) a livello rettale (2-3%) ed a livello del tratto GU (2-5%) [378, 385, 387-400].

Tabella 6.1.6: studi randomizzati di aumento della dose in PCa localizzati

Trial	N. pazienti	Descrizione popolazione	Dose Radioterapia	Follow-up (mediano)	Outcome	Risultati
MD Anderson study 2011 [376]	301	T1-T3, N0, M0, PSA 10 ng/mL vs. PSA > 10 ng/mL	70 vs.78 Gy	9 anni	DSM vs. morte da altre le cause	Alto rischio/PSA>10 16% DSM a 70 Gy 4% DSM a 78 Gy (p = 0,05) Rischio molto alto 15% DSM a 70 Gy 2% DSM a 78 Gy (p = 0,03)
PROG 95-09 [377]	393	T1b-T2bPSA 15 ng/mL 75% GS <6	70,2 vs. 79,2 Gy con boost protonico (19.8 vs. 28,8 Gy)	8,9 anni	ASTRO BCF a 10 anni	Tutti i pazienti: 32% BF a 70,2 Gy 17% BF a 79,2 Gy (p <0,0001) Pazienti a basso rischio: 28% BF a 70,2 Gy 7% BF a 79,2 Gy (p <0,0001)
MRC RT01 [401]	843	T1b-T3a, N0, M0 PSA <50 ng/mL neoadiuvante HT	64 vs 74 Gy	10 anni	BFS; OS	43% BFS a 64 Gy 55% BFS a 74 Gy (p = 0.0003) 71% OS in entrambi i gruppi (p = 0.96)
Dutch randomised phase III trial [385]	664	T1b-T4 143 pazienti trattati con HT neo-adiuvante	68 vs 78 Gy	110 mesi	Libertà biochimica (Phoenix) e/o progres-sione clinica a 10 anni	43% FFF a 68 Gy 49% FFF a 78 Gy (p = 0.045)
GETUG 06 [380]	306	T1b-T3a, N0, M0PSA <50 ng/mL	70 vs 80 Gy	61 mesi	BCF (ASTRO)	39% BF a 70 Gy 28% BF a 80 Gy

(B) CF = recidiva biochimica; BFS = sopravvivenza libera da progressione biochimica; DSM = mortalità specifica per malattia; FFF = libertà da recidiva biochimica o clinica; HT = terapia ormonale; OS = sopravvivenza globale; PSA = antigene prostatico specifico.

6.1.3.1.3 – Ipofrazionamento (HFX)

La RT sfrutta le differenze nella capacità di riparazione del DNA tra tessuto sano e tumorale. È stato dimostrato che le cellule con un grado di proliferazione molto lento, quali ad esempio le cellule tumorali prostatiche, sono più sensibili ad un aumento della dose giornaliera o “frazione” [383]. Una meta-analisi di 25 studi, con più di

14.000 pazienti analizzati, ha evidenziato una maggiore efficacia della RT ipofrazionata rispetto alle classiche somministrazioni giornaliere convenzionali (1,8-2 Gy) [384]. L' ipofrazionamento (HFX) ha il vantaggio, dunque, di essere più efficace per il paziente e più economico per il sistema sanitario.

Diversi studi hanno esaminato gli effetti dell'applicazione dell'ipofrazionamento a varie tecniche di radioterapia associate o meno ad ormonoterapia [97, 402-410]. L'ipofrazionamento moderato (2,5-4 Gy/fx) applicato a tecniche 3D-CRT/IMRT convenzionali ha mostrato un buon profilo di sicurezza, sebbene manchino ancora dati sull'efficacia a lungo termine [411]. L'ipofrazionamento moderato dovrebbe essere eseguito solo in centri esperti che si avvalgono di EBRT di alta qualità (IGRT o IMRT) in pazienti adeguatamente selezionati (vedere Tabella 6.1.7 di seguito).

Tabella 6.1.7: Principali studi randomizzati di fase III su ipofrazionamento moderato per il trattamento primario del tumore prostatico

Studio/ Autore	n	Categoria Rischio, GS, o NCCN	ADT	Regime RT	BED, Gy	FU mediano, mesi	Outcome
Lee, et al. [412]	550 542	Basso Rischio	nessuna	70 Gy/28 fx 73.8 Gy/41 fx	80 69,6	70	5 aa DFS 86.3% (n.s.) 5 aa DFS 85.3%
Dearnaley, et al. [402, 413] CHHiP	1077/19 fx 1074/20 fx 1065/37 fx	15% basso, 73% intermedio, 12% alto rischio	3-6 mesi prima e durante EBRT	57 Gy/19 fx 60 Gy/20 fx 74 Gy/37 fx	73,3 77,1 74	62	5 aa BCDF 85.9% (19 fx) 90.6% (20 fx) 88.3% (37 fx)
Aluwini, et al. [405, 414, 415]	403 392	30% GS < 6, 45% GS > 7, 25% GS 8-10	nessuna	64.6 Gy/19 fx 78 Gy/39 fx	90,4 78	60	5 aa RFS 80.5% (n.s.) 5 aa RFS 77.1%
Catton, et al. [416]	608	Rischio intermedio 53% T1c 46% T2a-c	nessuna	60 Gy/20 fx	77,1	72	5 aa BCDF Entrambi gruppi 85% HR: 0.96 (n.s)
	598	9% GS 6, 63% GS 7a, 28% GS 7b		78 Gy/39 fx	78		

ADT = terapia di privazione degli androgeni; BCDF = fallimento della malattia biochimica o clinica; BED = dose biologicamente equivalente, calcolata per essere equivalente in 2 frazioni Gy utilizzando un α / β *di 1,5 Gy; DFS = sopravvivenza libera da malattia; EBRT = radioterapia a fasci esterni; FU = follow-up; fx = frazioni; GS = punteggio di Gleason; HR = hazard ratio; n = numero di pazienti; NCCN = National Comprehensive Cancer Network; n.s. = non significativo; aa = anno.*

La tecnica di ipofrazionamento estremo (dose superiore a 3,4 Gy/fx) può essere applicata con una tecnica IGRT o una radioterapia stereotassica del corpo (SBRT) [417]. La tabella 6.1.8 offre una panoramica degli studi selezionati. Il controllo biochimico a breve termine ottenuto tramite tale tecnica è paragonabile al frazionamento convenzionale. Tuttavia, vi sono preoccupazioni circa gli alti tassi di tossicità a livello rettale o GU riscontrati ed i possibili effetti collaterali a lungo termine [411, 418, 419]. Pertanto, sembra prudente limitare l'ipofrazionamento estremo a studi clinici prospettici ed informare i pazienti sulle incertezze dei risultati a lungo termine.

Tabella 6.1.8: Ipofrazionamento estremo in pazienti affetti da PCa localizzato

Studio	n	FU mediano (mesi)	Categoria di Rischio	Trattamento (TD/fx)	Outcome
Freeman, et al. [420]	1743	-	41% Basso, 42% Intermedio, 10% Alto, 7% dati non presenti	35-40 Gy/4-5 fx (8% SBRT-boost 19.5-21.8 Gy/3 fx dopo 45-50 Gy EBRT)	FFBF 92% a 2 aa: 99% basso rischio, 97-85% intermedio, 87% alto rischio
Katz, et al. [421]	515	72	63% basso, 30% intermedio, 7% alto	35-36.25 Gy/5 fx	FFBF a 7 aa, 96% basso, 89% intermedio, 69% alto rischio

EBRT = radioterapia a fasci esterni in frazionamento standard; FFBF = libertà dal fallimento biochimico; FU = follow-up; fx = numero di frazioni; mo = mesi; n = numero di pazienti; TD = dose totale; SBRT = radioterapia stereotassica del corpo; aa = anno.

6.1.3.1.4 – Terapia ormonale neoadiuvante/adiuvante e radioterapia

Diversi studi di fase III hanno definitivamente dimostrato la superiorità della combinazione tra RT e ADT (agonista o antagonista dell'ormone di rilascio delle gonodotropine) rispetto alla sola RT seguita da ADT in caso di recidiva biochimica di malattia [422- 426] (Tabella 6.1.9).

In pazienti affetti da malattia a rischio intermedio è consigliata una breve terapia ormonale della durata di circa 6 mesi mentre per i pazienti ad alto rischio è necessario un periodo di circa 3 anni.

Tabella 6.1.9: Uso e durata dell'ADT in combinazione a RT.

Trial	Classificazione TNM	n	Trial	ADT	RT	Effetto sulla sopravvivenza
RTOG 85-31 [423]	T3 or N1 M0	977	EBRT ± ADT	Orchiectomia o LHRH agonista 15% RP	65-70 Gy RT	Significativo beneficio in favore del trattamento combinato (p = 0,002) principalmente in pazienti con GS 7-10
RTOG 94-13 [427]	T1c-4 N0-1 M0	1292	Comparazione inizio ADT	2 mesi di terapia neo-adiuvante più ADT concomitante vs. 4 mesi di terapia adiuvante	RT pelvi vs. RT in loggia prostatica; 70.2 Gy	Nessuna differenza significativa tra terapia neoadiuvante e concomitante vs terapia adiuvante (sospetta interazione)
RTOG 86-10 [424]	T2-4 N0-1	456	EBRT ± ADT	Goserelina e flutamide per 2 mesi in neoadiuvante, più terapia adiuvante	65-70 Gy RT	Nessuna differenza significativa dopo 10 anni di follow-up

D'Amico AV, et al (2008) [425]	T2 N0 M0 (localised unfavourable risk)	206	EBRT ± ADT	LHRH agonista più flutamide per 6 mesi.	70 Gy 3D-CRT	Beneficio significativo(HR: 0 · 55, 95%IC: 0,34-0,90, p = 0,01) specialmente in pazienti senza o con minime comorbidità
RTOG 92-02 [428]	T2c-4 N0-1 M0	1554	Short vs. prolonged ADT	LHRH agonista per 2 anni (adiuvante) dopo 4 mesi in trattamento neoadiuvante	65-70 Gy RT	Assenza di differenza significativa (p = 0,73, p = 0,36); beneficio significativo (p = 0.044, p = 0,0061) in pazienti con GS 8-10
EORTC 22961 [382]	T1c-2ab N1 M0, T2c-4 N0-1 M0	970	Short vs. prolonged ADT	LHRH agonista per 6 mesi vs. 3 anni	70 Gy 3D-CRT	Beneficio dopo 3 anni rispetto a 6 mesi di trattamento (Miglioramento del 3,8% della sopravvivenza a 5 anni)
EORTC 22863 [422]	T1-2 scarsamente differenziato e M0, o T3-4 N0-1 M0	415	EBRT ± ADT	LHRH agonista per 3 anni (adiuvante)	70 Gy RT	Beneficio significativo a 10 anni per il trattamento combinato (HR: 0,60, IC 95%: 0,45-0,80, p = 0,0004).
TROG 96-01 [426]	T2b-4 N0 M0	802	Neoadjuvant ADT duration	Goserelin più flutamide 3 o 6 mesi. (neoadiuvante), più trattamento concomitante	66 Gy 3D-CRT	Nessuna differenza significativa in termini di OS; beneficio nella sopravvivenza cancro-specifica (HR: 0,56, IC 95%: 0,32-0,98, p = 0,04) (10 anni: HR: 0,84, 0,65-1,08; p = 0,18).
RTOG 99-10 [429]	Rischio intermedio (94% T1-T2, 6% T3-4)	1579	Short vs. prolonged ADT	LHRH agonista 8 + 8 settimane vs.8i + 28 settimane	70.2 Gy 2D/3D	67 vs. 68% p = 0.62, confermando il trattamento con LHRH agonista (8 + 8 settimane) come terapia di scelta

ADT = terapia di privazione degli androgeni; CI = intervallo di confidenza; EBRT = radioterapia a fasci esterni in frazionamento standard; GS = punteggio di Gleason; HR = hazard ratio; LHRH = ormone di rilascio delle gonodotropine; n = numero di pazienti; OS = sopravvivenza globale; RP = prostatectomia radicale; RT = radioterapia.

Tre RCT hanno confermato un netto beneficio oncologico della terapia di combinazione tra ADT a lungo termine ed EBRT (vedere Tabella 6.1.10).

Tabella 6.1.10: Studi che indagano il ruolo della combinazione tra ADT e RT

Studio	Anno	TNM	n.	Trattamento	ADT	RT	Effetto sulla sopravvivenza
SPCG-7/ SFUO-3 [430]	2014	T1b-2 Grado 2-3, T3 N0 M0	875	ADT ± EBRT	LHRH agonista per 3 mesi più terapia continua con flutamide	70 Gy 3D-CRT vs.no RT	8,9% (30,7%)vs 8,3% (12,4%) CSM a 10 (15) anni in favore del trattamento combinato (HR: 0,35; p <0,0001 per risultati di 15 anni) NCIC CTG PR.3 / MRC
PRO7/ SWOG [431, 432]	2015	T3-4 (88%), PSA > 20 ng/mL (64%), GS 8-10 (36%) N0 M0	1205	ADT ± EBRT	LHRH agonista in continua-tiva	65-70 Gy 3D-CRT vs. no RT	OS a 10 anni = 49% contro il 55% a favore del trattamento combinatoHR: 0,7, p <0,001)
Mottet 2012 [433]	2012	T3-4 N0 M0	273	ADT ± EBRT	LHRH agonista for 3 anni	70 Gy 3D-CRT vs. no RT	Riduzione significativa della progressione clinica;5 anni OS 71,4% vs. 71,5%

ADT = terapia di privazione degli androgeni; CSM = mortalità cancer-spefic; EBRT = radioterapia a fasci esterni; GS = punteggio di Gleason; HR = hazard ratio; LHRH = ormone di rilascio delle gonodotropine; n = numero di pazienti; OS = sopravvivenza globale; RT = radioterapia.

6.1.3.1.5 – Radioterapia con "escalation" di dose e deprivazione androgenica

Un'analisi retrospettiva condotta da Zelefsky et al. [434] ha indagato l'effetto sinergico della radioterapia (3D-CRT/IMRT) e della terapia di deprivazione androgenica. Sono stati valutati 571 pazienti con PCa a basso rischio, 1.074 a rischio intermedio e 906 ad alto rischio. La dose somministrata a livello prostatico variava da 64,8 a 86,4 Gy, mentre dosi superiori agli 81 Gy sono state utilizzate avvalendosi di IMRT guidato da immagini durante gli ultimi dieci anni dello studio. Il blocco androgenico completo è stato fornito, a discrezione del medico curante, a 623 pazienti ad alto rischio (69%), a 456 a rischio intermedio (42%) e a 170 pazienti a basso rischio (30%). La durata dell'ADT variava da 3 mesi per i pazienti a basso rischio, a 6 mesi per i pazienti ad alto/ intermedio rischio.

I tassi decennali di recidiva biochimica sono stati significativamente ridotti dall'aumento della dose: superiore a 75,6 Gy nei pazienti a basso rischio e superiore a 81 Gy per i gruppi ad alto ed intermedio rischio. I tassi di recidiva biochimica sono ulteriormente diminuiti dopo la somministrazione semestrale di ADT in pazienti ad alto ed intermedio rischio. All'analisi multivariata, né la somministrazione di una dose superiore a 81 Gy, né l'aggiunta di ADT hanno aumentato significativamente la OS. Sebbene siano indispensabili dati provenienti da RCT, l'aggiunta di ADT non sembra compensare l'aumento della dose.

6.1.3.2 – Terapia con fasci di protoni

La terapia protonica, somministrata mediante fasci di protoni, rappresenta una valida alternativa alla RT a fotoni in pazienti affetti da PCa. I protoni differiscono dai fotoni principalmente per il modo in cui depositano l'energia nei tessuti. I fotoni, infatti, depositano l'energia in piccoli "pacchetti" per tutto il loro percorso all'interno del tessuto, mentre i protoni depositano la maggior parte dell'energia alla fine del percorso (picco di Bragg). I fasci di protoni disperdono la loro energia dopo aver superato una determinata profondità di deposizione. Tale caratteristica permette sia di diminuire l'esposizione dei tessuti sani alle radiazioni, sia la somministrazione di dosi radianti più elevate. Al contrario, i fasci di fotoni continuano a depositare energia lungo tutto il loro decorso.

Un RCT con "escalation di dose" (70,2 o 79,2 Gy) ha utilizzato per il boost concomitante la terapia protonica a due differenti dosi (19,8 o 28,8 Gy). Sebbene la somministrazione di dosi più elevate abbiano mostrato maggiori benefici, tali dati non sono sufficienti per fornire una prova della superiorità della terapia protonica di per sé [377]. Al momento non sono disponibili dati inequivocabili che evidenzino un vantaggio oncologico della proto-terapia rispetto alla terapia fotonica IMRT. Per quanto riguarda la tossicità e gli esiti riferiti dai pazienti, non è stato ancora dimostrato alcun significativo vantaggio della terapia protonica rispetto alla terapia fotonica tradizionale [435, 436]. Ad oggi, l'unico beneficio mostrato potrebbe riguardare la tossicità gastrointestinale (GI) a lungo termine [436].

In attesa dei risultati provenienti da un RCT di confronto tra dosi equivalenti di terapia con fascio di protoni ed IMRT, la terapia protonica deve essere considerata un'alternativa promettente, ma sperimentale, alla terapia con fascio di fotoni.

6.1.3.3 – Brachiterapia

6.1.3.3.1 – Brachiterapia a basse dosi (LDR)

La brachiterapia a basse dosi utilizza semi radioattivi impiantati permanentemente nella prostata. I criteri di ammissibilità per la monoterapia LDR [437, 438] sono:

- Stadio cT1b-T2a N0, M0;
- GS 6 (ISUP grado 1) con ≤ 50% delle biopsie positive per PCa;
- GS 7 (3 + 4), (ISUP grado 2) con ≤ 33% di biopsie positive per PCa;
- Un livello iniziale di PSA ≤ 10 ng/mL;
- Volume prostatico di <50 cm3;
- International Prostatic Symptom Score (IPSS) ≤ 12 e flusso massimo> 15 ml/min all'uroflussimetria.

L'unico RCT di confronto tra RP e brachiterapia in monoterapia (ACOSOG-Z007) è stato sospeso a causa dello scarso reclutamento [439]. I dati a nostra disposizione sull'efficacia della brachiterapia prevengono da ampi studi di popolazione con adeguato follow-up [440-447]. I tassi di sopravvivenza libera da recidiva biochimica (BDFR), in pazienti con Gleason Score 6, sono stati del 71-93% e del 65-85% rispettivamente dopo cinque e dieci anni dal trattamento brachiterapico [440-447]. È stata dimostrata una diretta correlazione tra la dose impiantata e il controllo dei valori biochimici del PSA [448]. Una D90 (dose che copre il 90% del volume della prostata) maggiore di 140 Gy è stata più efficace nel mantenere un corretto controllo biochimico (PSA <1,0 ng / mL) rispetto a dosi inferiori (92 vs 68%) dopo quattro anni dal trattamento. L'aggiunta di ADT neoadiuvante o adiuvante alla brachiterapia LDR non ha di fatto avuto nessun effetto significativo sul controllo oncologico della patologia [440].

Per i pazienti a rischio intermedio/alto la brachiterapia LDR può essere impiegata come boost dopo trattamento EBRT (vedere paragrafo 6.2.3.2.3).

6.1.3.3.2 – Brachiterapia ad alte dosi (HDR)

La brachiterapia ad alto dosaggio utilizza una fonte radioattiva temporaneamente introdotta nella prostata per fornire radiazioni. Le differenze tra gli approcci LDR e HDR sono descritti nella Tabella 6.1.11. Si raccomanda la consultazione di linee guida pubblicate per un corretto utilizzo della Brachiterapia [449]. La brachiterapia HDR può essere somministrata in frazioni singole o multiple ed è spesso combinata con EBRT di almeno 45 Gy [450]. Un singolo RCT ha confrontato EBRT in 20 frazioni (55 Gy) con EBRT in 13 frazioni (35,75 Gy) seguito da brachiterapia HDR (17 Gy in due frazioni nelle 24 ore) [451]. In 218 pazienti con malattia organo-confinata la combinazione di EBRT e brachiterapia HDR ha mostrato un miglioramento significativo del BDFR (p = 0,04) a cinque e dieci anni (75% e 46%) rispetto al trattamento EBRT in monoterapia (61% e 39%). Non sono state evidenziate differenze significative tra i due gruppi in termini di complicanze intestinali, urinarie o sessuali durante un periodo di follow-up di dieci anni. Tuttavia, nel gruppo di pazienti trattati esclusivamente con EBRT è stato osservato un tasso molto alto e insolito di recidive precoci, probabilmente a causa della somministrazione di una dose inferiore agli standard attualmente usati [451]. Una revisione sistematica di trial non randomizzati ha confermato la superiorità del trattamento combinato (EBRT più brachiterapia HDR) rispetto alla sola brachiterapia HDR, ma siamo ancora in attesa dei risultati di un studio prospettico randomizzato [452].

La brachiterapia HDR frazionata come monoterapia può essere offerta a pazienti con PCa a rischio basso ed intermedio, se correttamente informati sulla limitatezza dei dati a disposizione [408, 453]. Studi effettuati in centri molto esperti hanno riportato tassi di controllo del PSA a cinque anni superiori al 90%, con percentuali di tossicità tardive di grado 3 a livello del tratto GU <5% e assenza o rare tossicità di grado 3 a livello del tratto GI [408, 453].

Tabella 6.1.11: Differenza tra LDR e brachiterapia HDR

	Differenze nelle tecniche di brachiterapia prostatica
Basso dosaggio (LDR)	• Semi permanenti impiantati • Utilizzo di iodio 125 (I-125) (più comune), Palladium-103 (Pd-103) oIsotopi di cesio-131 • La dose di radiazioni erogata nell'arco di settimane e mesi • Gli effetti collaterali acuti si risolvono per mesi • Problemi di protezione dalle radiazioni per pazienti e assistenti
Alto dosaggio (HDR)	• Impianto temporaneo • Iridio-192 (IR-192) isotopo introdotto attraverso aghi impiantati oCateteri • Dose di radiazioni erogata in minuti • Gli effetti collaterali acuti si risolvono in settimane • Nessun problema di radioprotezione per pazienti o accompagnatori

6.1.3.4 – Effetti collaterali della radioterapia a fasci esterni e della brachiterapia

Gli effetti collaterali gastrointestinali e urinari sono comuni durante e dopo EBRT. Nello studio EORTC 22991, circa il 50% dei pazienti ha riportato tossicità acute di grado I del tratto GU, il 20% di grado 2 e solo il 2% di grado 3. Nello stesso studio, circa il 30% dei pazienti ha sviluppato tossicità acute GI di grado I, il 10% di grado 2 e meno dell'1% di grado 3. Le manifestazioni più comuni sono state disuria, aumento della frequenza urinaria, ritenzione urinaria, ematuria, diarrea, sanguinamento rettale e proctite [391]. Altro effetto collaterale particolarmente frequente è stato una stanchezza generalizzata. L'incidenza degli effetti collaterali acuti è risultata

superiore rispetto a quelli tardivi (cfr. La Sezione 8.2.2.1). In uno studio randomizzato di EBRT a dose convenzionale rispetto a EBRT più brachiterapia LDR, si è assistito ad una riduzione dell'incidenza di proctite acuta nel gruppo trattato con brachiterapia, senza variazioni significative per quanto riguarda le altre tossicità [454]. La tossicità acuta della brachiterapia HDR non è stata documentata in un RCT, ma studi retrospettivi confermano tassi di tossicità GI più bassi rispetto alla sola EBRT. Nonostante il trattamento con brachiterapia HDR sia stata associato ad una maggiore incidenza di ritenzione urinaria, meno del 10% dei pazienti ha sviluppato tossicità GU di grado 3 [455]. Un'analisi effettuata su 864 pazienti trattati con ipofrazionamento estremo e radioterapia stereotassica ha rilevato un peggioramento della funzione urinaria ed intestinale dopo tre mesi dal trattamento. Gli indici di funzionalità urinaria ed intestinali sono rientrati nei valori basali dopo sei mesi [456].

6.1.4 – Terapia ormonale

6.1.4.1 – Introduzione

6.1.4.1.1 – Tipologie di terapia ormonale

La deprivazione androgenica (riduzione dei livelli circolanti di testosterone) può essere ottenuta sopprimendo la secrezione di androgeni testicolari o inibendo l'azione degli androgeni circolanti a livello recettoriale. Questi due metodi possono essere combinati per ottenere quello che è noto come blocco androgeno completo (CAB) (o massimo o totale) [457].

6.1.4.1.1.1 – Terapia per ridurre i valori di testosterone (castrazione)

6.1.4.1.1.1.1 – Livelli di castrazione

La castrazione chirurgica è ancora oggi considerata la modalità di trattamento primaria per ridurre i livelli circolanti di testosterone.

Un paziente viene considerato castrato quando il livello di testosterone scende al di sotto di <50 ng/dL (1,7 nmol/L). Tale valore è stato stabilito più di 40 anni fa quando il test del testosterone era ancora poco diffuso. Studi più recenti hanno invece identificato in 15 ng/dL il valore medio di testosterone raggiunto dopo la castrazione chirurgica [458]. Nonostante i livelli di testosterone inferiori a 20 ng/dL (1 nmol/L) siano associati a maggiori benefici oncologici [459-461], 50 ng/dL (1,7 mmol/L) è ancora il valore soglia utilizzato dalle autorità di regolamentazione e dagli studi clinici per definire un paziente "castrato".

6.1.4.1.1.2 – Orchiectomia bilaterale

L'orchiectomia bilaterale, o pulpectomia sottocapsulare, è una procedura chirurgica semplice, economica e praticamente senza complicanze. È facilmente eseguibile in anestesia locale [462] ed è il modo più rapido per raggiungere un ottimale livello di castrazione, che viene in genere raggiunto in meno di dodici ore. Tale procedura è irreversibile e non consente, di conseguenza, un trattamento intermittente.

6.1.4.1.2 – Estrogeni

Il trattamento con estrogeni è in grado di sopprimere la produzione di testosterone e non è associato a perdita ossea [463]. I primi studi sul dietilstilbestrolo orale (DES) somministrato in pazienti affetti da PCa hanno evidenziato gravi effetti collaterali, tra cui complicanze tromboemboliche, anche a basse dosi [464-466]. Per tali ragioni, questi farmaci non sono considerati come trattamento standard di prima linea.

6.1.4.1.3 – Agonisti dell'ormone di rilascio delle gonodotropine

Gli agonisti LHRH a lunga durata d'azione hanno rappresentato e rappresentano tutt'oggi la principale terapia di deprivazione androgenica. Gli analoghi sintetici dell' LHRH iniettati formano un deposito di farmaco che consente il rilascio prolungato del principio attivo in base alla formulazione desiderata (un mese, due, tre, 6 mesi o annuale).

La prima iniezione induce un aumento transitorio dell'ormone luteinizzante (LH) e dell'ormone follicolo-stimolante (FSH) con conseguente aumento dei valori di testosterone ("Flare-up phenomenon") che inizia due o tre giorni dopo la somministrazione e dura circa una settimana. Il picco di testosterone può portare a effetti clinici indesiderati dovuti ad una riacutizzazione clinica quali ad esempio un aumento del dolore osseo, ritenzione vescicale acuta, insufficienza renale ostruttiva, compressione del midollo spinale e persino la morte per uno stato di ipercoagulazione [467]. I pazienti a rischio sono di solito soggetti sintomatici con malattia ossea ad alto volume. Sebbene la terapia concomitante con un anti-androgeno è in grado di ridurre l'incidenza della riacutizzazione clinica, non si è in grado di eliminare completamente il rischio di sviluppare tali effetti collaterali.

La somministrazione di anti-androgeni viene di solito continuata per quattro settimane, ma né i tempi né la durata della terapia si basano su prove solide. Inoltre, l'effetto a lungo termine della prevenzione della "riacutizzazione" non è stato chiarito fino in fondo [468].

L'esposizione cronica agli LHRH agonisti determina una down-regolazione dei recettori dell'LHRH riducendo la secrezione di LH, FSH e quindi la produzione di testosterone. Una riduzione di testosterone entro livelli "castranti" è solitamente ottenuta entro due o quattro settimane [469]. Sebbene non esista un confronto diretto formale tra i vari composti, essi sono considerati ugualmente efficaci [470] e comparabili con l'orchiectomia [471].

I diversi composti presentano differenze da tenere in considerazione nella pratica quotidiana. Tra queste ricordiamo, ad esempio, la temperatura di conservazione, la via di somministrazione (sottocutanea o intramuscolare) ed infine se è necessaria una ricostituzione o è possibile un uso immediato.

6.1.4.1.1.4 – Antagonisti dell'ormone di rilascio delle gonodotropine

Gli antagonisti dell'ormone di rilascio delle gonodotropine si legano immediatamente ai recettori dell'LHRH e determinano una rapida diminuzione dei livelli di LH, FSH e testosterone senza alcun effetto "flare". Un limite di questi composti è la mancanza di una formulazione deposito a lunga durata d'azione. Finora, sono disponibili in commercio solo le formulazioni mensili.

Degarelix è un antagonista del recettore LHRH. Il trattamento standard prevede la somministrazione di una dose iniziale (240 mg) nel primo mese, seguito da iniezioni mensili da 80 mg. La maggior parte dei pazienti raggiunge livelli di testosterone definiti "castranti" dopo tre giorni [472]. Sebbene uno studio con un lungo follow-up abbia suggerito un migliore controllo del PSA da parte di Degarelix rispetto alla leuprorelina mensile [471], una revisione sistematica della letteratura non ha mostrato differenze significative tra agonisti e antagonisti. Tale studio ha inoltre evidenziato l'assenza di dati clinici dopo dodici mesi di terapia, nonché la mancanza di dati sulla sopravvivenza [473]. Resta ancora da dimostrare la superiorità di Degarelix rispetto agli analoghi dell'LHRH.

6.1.4.1.1.5 – Anti-androgeni

Questi composti orali sono classificati in base alla loro struttura chimica:

- steroidei, ad es. ciproterone acetato (CPA), megestrolo acetato e medrossiprogesterone acetato;
- non steroidei, ad es. nilutamide, flutamide e bicalutamide.

Entrambe le classi di farmaci competono con gli androgeni a livello recettoriale, ma non determinano un cambiamento dei livelli di testosterone circolanti. Gli anti-androgeni steroidei hanno proprietà progestiniche e sono in grado di agire a livello del sistema nervoso centrale dopo aver attraversato la barriera emato-encefalica.

6.1.4.1.1.5.1 – Anti-androgeni steroidei

Questi composti sono derivati sintetici dell'Idrossiprogesterone. Da un punto di vista farmacologico, gli effetti collaterali sono secondari alla castrazione (la ginecomastia è abbastanza rara), mentre gli effetti collaterali non farmacologici sono principalmente tossicità cardiovascolare (4-40% per CPA) e ed epatotossicità.

6.1.4.1.1.5.1.1 – Ciproterone acetato

Il ciproterone acetato è stato il primo anti-androgeno approvato per il trattamento della patologia prostatica, ma al tempo stesso il meno studiato. La sua dose più efficace in regime monoterapico è ancora sconosciuta. Sebbene il CPA abbia un'emivita relativamente lunga (31-41 ore), di solito viene somministrato in due o tre dosi frazionate di 100 mg ciascuna. In un RCT, il CPA si è dimostrato inferiore rispetto agli analoghi dell'LHRH in termini di OS [474]. Un RCT sottodimensionato in pazienti affetti da patologia M1b non ha mostrato, dopo un follow-up mediano di 8,6 anni, alcuna differenza in termini di OS o SCC tra CPA e flutamide [475]. Altri studi che hanno valutato gli effetti di CPA in monoterapia soffrono di limitazioni metodologiche che impediscono qualsiasi conclusione definitiva.

6.1.4.1.1.5.2 – Anti-androgeni non steroidei

Il trattamento in regime monoterapico con un anti-androgeno non steroideo non sopprime la secrezione di testosterone, ma è in grado di preservare la libido, una valida attività fisica ed una corretta densità minerale ossea (BMD) [476]. Gli effetti collaterali farmacologici non correlati agli androgeni differiscono tra i diversi composti. La bicalutamide ha mostrato un profilo di sicurezza e tollerabilità più favorevole rispetto alla flutamide e alla nilutamide [477]. Tutti e tre gli agenti condividono una potenziale rischio di tossicità epatica (a volte fatale) che richiede un monitoraggio regolare degli enzimi epatici.

6.1.4.1.1.5.2.1 – Nilutamide

La nilutamide in monoterapia non è un farmaco registrato per l'utilizzo in pazienti con PCa. Gli effetti collaterali correlati alla nilutamide sono principalmente disturbi visivi (ad es. adattamento tardivo all'oscurità), intolleranza all'alcool, nausea ed una grave forma di polmonite interstiziale (potenzialmente pericolosa per la vita). Di conseguenza, la nilutamide è usata raramente.

6.1.4.1.1.5.2.2 – Flutamide

La flutamide è stata studiata in monoterapia. La flutamide è un pro-farmaco e, considerando che l'emivita del metabolita attivo è di cinque-sei ore, è richiesta una somministrazione del composto tre volte al giorno. La dose giornaliera totale raccomandata è di 750 mg. L'effetto collaterale farmacologico non correlato all'effetto anti-androgenico della flutamide è la diarrea.

6.1.4.1.1.5.2.3 – Bicalutamide

Il dosaggio autorizzato per l'uso in CAB è di 50 mg/giorno e 150 mg in monoterapia. Gli effetti collaterali farmacologici legati all'azione anti-androgenica sono principalmente ginecomastia (70%) e dolore al seno (68%). Tuttavia, la monoterapia con bicalutamide offre una chiara protezione a livello osseo rispetto agli analoghi dell'LHRH e probabilmente agli antagonisti dell'LHRH [476, 478].

6.1.4.1.1.6 – Nuovi composti

Nonostante la maggior parte dei pazienti abbia un'iniziale risposta alla terapia di deprivazione androgenica, tutti i pazienti manifestano una progressione di malattia, passando ad una condizione definita di "resistenza alla castrazione" (CRPC). Lo sviluppo di CRPC è principalmente mediato da meccanismi indipendenti e/o dipendenti dal recettore androgenico (AR) (vedere paragrafo 6.5 - PCa resistente alla castrazione).

I meccanismi biologici responsabili dello sviluppo di CRPC non sono stati completamente chiariti. Tra questi, l'attivazione di AR in maniera indipendente dal ligando, l'amplificazione del gene di AR con la conseguente iperespressione del recettore, l'iperattivazione degli enzimi di sintesi degli androgeni, sono in grado di determinare un aumento delle concentrazioni intratumorali di testosterone [479].

Considerando il fatto che la progressione della malattia rimane fortemente legata all'AR, sono stati identificati due nuovi farmaci orali, inibitori del pathway di AR, che hanno recentemente dimostrato un'efficacia significativa nel trattamento dei pazienti con CRPC: abiraterone ed enzalutamide. Entrambi i farmaci sono stati approvati per mCRPC ed Abiraterone Acetato è stato anche recentemente approvato in caso di malattia ormono-sensibile in combinazione con ADT.

6.1.4.1.1.6.1 – Abiraterone Acetato

Abiraterone acetato è un inibitore selettivo ed irreversibile del CYP17 (determina una inibizione degli enzimi 17α-idrolasi e 17,20-liasi). Bloccando il CYP17, AA riduce significativamente i livelli di testosterone intracellulari sopprimendo la sua sintesi a livello surrenale e all'interno delle cellule tumorali (azione intracrina). Questo composto deve essere usato insieme a prednisone/prednisolone per prevenire un iperaldosteronismo iatrogeno.

6.1.4.1.1.6.2 – Enzalutamide

L'enzalutamide è un nuovo anti-androgeno con una maggiore affinità per il recettore AR rispetto alla bicalutamide. A differenza degli anti-androgeni non steroidei, l'enzalutamide blocca anche il trasferimento nucleare dell' AR sopprimendone l'attività trascrizionale.

6.1.5 – Terapie sperimentali

6.1.5.1 – Background

Oltre a RP, EBRT e brachiterapia, sono emerse altre possibili opzioni terapeutiche in pazienti con PCa clinicamente localizzato [480-483]. In questa sezione verranno discussi i trattamenti focali o diretti all'intera ghiandola, ponendo particolare attenzione all'high-intensity focused US (HIFU), l'ablazione crioterapica della prostata (crioterapia) e la terapia focale fotodinamica. Per quanto riguarda le altre modalità terapeutiche – quali l'ablazione e l'elettroporazione con radiofrequenza, siamo ancora in attesa di sufficienti dati clinici per valutarne correttamente l'efficacia [484].

Lo scopo principale delle terapie minimamente invasive è fornire una sicurezza oncologica equivalente alle terapie standard, riducendo la tossicità e migliorando i risultati funzionali. Recentemente è stata sviluppata la terapia ablativa focale [484, 485], in cui viene effettuata l'ablazione mirata delle lesioni tumorali intraprostatiche.

6.1.5.2 – Crioterapia

La crioterapia è una tecnica di congelamento in grado di indurre morte cellulare per disidratazione con conseguente denaturazione delle proteine e rottura diretta delle membrane cellulari per formazione di cristalli di ghiaccio. Tale tecnica determina una apoptosi ischemica da stasi vascolare e ristagno del microcircolo [480-483].

La procedura prevede il posizionamento di aghi 17 gauge sotto guida ecografica TRUS per il congelamento dell'organo, la collocazione di termosensori a livello dello sfintere esterno e della parete rettale e l'inserimento di un catetere uretrale riscaldato. I due cicli di congelamento-scongelamento che vengono somministratati permettono di raggiungere temperatura di -40 ° C all'interno della ghiandola e nel fascio neurovascolare. Attualmente vengono utilizzati principalmente dispositivi di crioterapia di terza e quarta generazione. La criote-

rapia è stata sempre utilizzata per il trattamento dell'intera ghiandola prostatica sia come opzione di trattamento primario che di salvataggio.

I principali effetti avversi della crioterapia sono la disfunzione erettile (ED) (18%), l'incontinenza urinaria (2-20%), interessamento mucosa uretrale (0-38%), dolore e sanguinamento rettale (3%) e la formazione di fistole retto-uretrali (0-6%) [486]. Per quanto riguarda i risultati oncologici, non è possibile comparare tale opzione terapeutica con le altre tecniche standard in soggetti affetti da PCa localizzato. La maggior parte dei dati a nostra disposizione provengono da studi a braccio singolo con limitati periodi di follow-up [486].

6.1.5.3 – High Intensity Focused Ultrasound

HIFU, acronimo di High Intensity Focused Ultrasound (Ultrasuoni Focalizzati ad Alta Intensità), si riferisce ad una tecnica mini-invasiva che non prevede né un'incisione chirurgica, né l'inserimento di aghi o cateteri. Gli ultrasuoni ad alta intensità vengono emessi da un trasduttore e causano danni ai tessuti selezionati sfruttando un effetto meccanico e termico [487]. L'obiettivo della tecnica HIFU è riscaldare ad un temperatura superiore ai 65 ° C la lesione tumorale e causare una necrosi coagulativa. Gli ultrasuoni focalizzati ad alta intensità vengono somministrati in anestesia generale o spinale, con il paziente sdraiato in posizione laterale o supina. I principali effetti collaterali dell'HIFU sono la ritenzione urinaria acuta (10%), ED (23%), stenosi uretrale (8%), dolore o sanguinamento rettale (11%), fistola retto-uretrale (0-5%) e incontinenza urinaria (10%) [486]. La tecnica HIFU non consente la completa ablazione della ghiandola, specialmente nelle ghiandole più grandi di 40 ml, ed incontra difficoltà nel raggiungimento dei tumori localizzati nella zona anteriore della prostata. Come nel caso della criochirurgia, la mancanza di dati oncologici comparativi e prospettici a lungo termine impedisce che la terapia HIFU venga considerata un'alternativa ragionevole alle opzioni di trattamento curativo standard [486].

6.1.5.4 – Terapia Focale

Negli ultimi due decenni, la progressiva adozione nella pratica clinica di efficaci strategie di screening ed una maggiore consapevolezza sulla patologia hanno favorito l'identificazione di un maggior numero di tumori in fase iniziale. Il principale risultato ottenuto è stato quello di identificare tumori prevalentemente monofocali/monolaterali che occupano meno del 10% dell'intero volume prostatico [488-490]. La maggior parte delle terapie focali, ad oggi disponibili, si basano su metodiche ablative: crioterapia, HIFU, terapia fotodinamica, elettroporazione, RT focale mediante brachiterapia e radiochirurgia robotica CyberKnife (Accuray Inc., Sunnyvale, CA, USA). Lo scopo principale della terapia focale è ablare selettivamente le lesioni tumorali intraprosatiche risparmiando fasci neurovascolari, sfintere urinario e uretra [491-493].

Una precedente SR e network meta-analisi [486] ha comparato l'efficacia della terapia focale rispetto a RP ed EBRT in soggetti con malattia organo-confinata. Dei nove studi inclusi, cinque hanno valutato l'efficacia dell'ablazione criochirurgica focale della prostata (CSAP), tre studi hanno indagato l'HIFU focale ed uno studio ha riportato dati su entrambe le tecniche. La tecnica focale CSAP non ha evidenziato differenze statisticamente significative in termini di BCR a tre anni rispetto a RP o EBRT. Non vi sono ancora sufficienti dati con un follow-up superiore ad un anno che abbiano comparato la tecnica HIFU con le terapie standard. Una più recente SR della letteratura [485] ha riassunto i risultati ottenuti dalla terapia focale in pazienti affetti da PCa localizzato. Sono stati analizzati 3.230 pazienti di 37 studi trattati con diverse tecniche tra cui HIFU, CSAP, terapia fotodinamica, termoterapia interstiziale laser, brachiterapia focale, elettroporazione e ablazione con radiofrequenza. La qualità complessiva dell'analisi ha risentito della bassa qualità degli studi inclusi. La maggior parte dei dati proviene infatti da studi monocentrici, retrospettivi, non comparativi, con una grande eterogeneità negli approcci utilizzati, nelle strategie e nella durata del follow-up. Sebbene la revisione suggerisca che la terapia focale abbia un profilo di tossicità favorevole nel breve-medio termine, la sua efficacia oncologica rimane ancora da provare a causa della mancanza di dati comparativi affidabili rispetto ad interventi standard come RP ed EBRT.

Un trial clinico di fase III ha recentemente descritto e riportato i risultati di un nuovo trattamento per il tumore della prostata. Tale tecnica sfrutta l'azione della terapia fotodinamica (PDT) in combinazione con un farmaco (padeliporfina) che diviene tossico quando esposto ad una fonte luminosa con specifica lunghezza d'onda. Lo studio ha comparato la terapia fotodinamica vascolare mirata e l'AS in soggetti con malattia a basso rischio [494]. Dopo un follow-up mediano di 24 mesi, sono stati evidenziati tassi inferiori di progressione di malattia in pazienti trattati con PDT rispetto al braccio AS (HR aggiustato: 0,34, IC 95%: 0,24-0,46). Il numero di biopsie negative nel braccio PDT è risultato inferiore al braccio AS (RR aggiustato: 3,67, IC 95%: 2,53-5,33). Nonostante gli incoraggianti successi dello studio, devono essere considerati i limiti del trial. In particolare, lo studio ha svolto un confronto tra un intervento attivo, seppur mini-invasivo, ed un intervento (AS) mirato principalmente ad evitare trattamenti non necessari negli uomini con PCa a basso rischio. Inoltre, il trial in questione ha evidenziato un tasso insolitamente elevato di progressione di malattia nel braccio AS (58% a due anni). Data la mancanza di dati comparativi affidabili a medio-lungo termine, la terapia focale dovrebbe essere considerata un trattamento sperimentale. Sono necessari ulteriori studi prospettici con risultati standardizzati [495] prima di poter formulare alcun tipo di raccomandazione a supporto della terapia focale nella pratica clinica routinaria.

6.1.5.5 – Linee guida generali per il trattamento attivo

Raccommandazioni	Grado di raccomandazione
Informare i pazienti che nessuna modalità di trattamento attiva ha mostrato superiorità rispetto a qualsiasi altra opzione di gestione attiva in termini di sopravvivenza.	Forte
Informare i pazienti che tutti i trattamenti attivi hanno effetti collaterali.	Forte
Trattamento chirurgico	
Informare i pazienti che nessun approccio chirurgico (prostatectomia radicale aperta, laparoscopica o robotica) ha mostrato chiaramente superiorità in termini di risultati funzionali o oncologici.	Forte
Eseguire una dissezione linfonodale estesa (LND), quando si ritiene necessario un LND.	Forte
Non eseguire interventi di nerve sparing quando esiste il rischio di estensione extracapsulare (in base allo stadio cT, al punteggio di Gleason, al nomogramma, alla risonanza magnetica multiparametrica).	Forte
Non offrire la terapia di deprivazione androgenica neoadiuvante prima dell'intervento chirurgico.	Forte
Trattamento radioterapico	
Offrire radioterapia a intensità modulata (IMRT) o radioterapia con arco esterno volumetrico (VMAT) per il trattamento definitivo del PCa mediante radioterapia a fasci esterni.	Forte
Offrire l'ipofrazionamento moderato con IMRT / VMAT, inclusa radioterapia guidata dall'immagine alla prostata, a pazienti accuratamente selezionati con malattia localizzata.	Forte

Assicurarsi che l'ipofrazionamento moderato aderisca ai protocolli di radioterapia da studi con esito equivalente e tossicità, cioè 60 frazioni Gy / 20 in quattro settimane o 70 frazioni Gy / 28 in sei settimane.	Forte
Trattamenti attivi che non includano chirurgia e radioterapia	Forte
Offrire solo crioterapia e ultrasuoni focalizzati ad alta intensità in un contesto di sperimentazione clinica.	Forte
Offrire solo una terapia focale all'interno di un setting di sperimentazione clinica.	Forte

6.1.6 – Discussione sulle opzioni di trattamento

La scelta terapeutica più appropriata per un paziente affetto da tumore prostatico dovrebbe essere discussa all'interno di un team multidisciplinare (urologi, radioterapisti, oncologi e radiologi). Dovrebbero, inoltre, essere evidenziati al paziente i benefici e gli effetti collaterali legati alle singole modalità terapeutiche.

Nei prossimi paragrafi verranno discussi nel dettaglio i trattamenti attivi con intento "curativo" nei pazienti affetti da tumore prostatico.

6.2 – Trattamento per stadi di malattia

6.2.1 – Trattamento della malattia a basso rischio

6.2.1.1 – Criteri di selezione per la sorveglianza attiva

Il principale rischio per gli uomini con malattia a basso rischio è l'over-treatment. Lo studio ProtecT ha randomizzato 1.643 pazienti con PCa rilevato dal solo PSA tra trattamento attivo (RP o EBRT) e AM (una forma meno intensa di AS) [321]. Sebbene questo includesse uomini con malattia sia a basso che a medio rischio, l'AM si è dimostrata efficace quanto il trattamento attivo a dieci anni, al costo di un aumento della progressione e del raddoppiamento del rischio metastatico. Tuttavia, le metastasi rimangono piuttosto rare (6%), ma più frequenti se confrontate con i risultati dei protocolli di AS basati su una selezione più severa dei pazienti [323]. Ciò conferma che, soprattutto per i pazienti a basso rischio, alcune forme di AM iniziale sono sicure.

6.2.1.1.1 – Variabili cliniche e patologiche

I criteri di selezione per AS sono limitati dalla mancanza di trials clinici prospettici o di risultati derivati da un "consensus meeting" formale. I criteri più frequentemente utilizzati includono: Gleason 6, quando specificato < 2-3 frustoli positivi con <50% di coinvolgimento tumorale in ogni frustolo positivo, stadio clinico T1c o T2a, PSA <10 ng / mL e PSA-density <0,15 ng / mL / cc [324, 496]. Quest'ultima soglia rimane controversa [496, 497]. Un "consensus group" patologico ha suggerito di escludere i pazienti dalla AS quando sono presenti una delle seguenti caratteristiche: carcinoma duttale predominante (incluso il carcinoma intraduttale puro), carcinoma sarcomatoide, carcinoma a piccole cellule, EPE o LVI nella ago-biopsia [498] e invasione peri-neurale [499].

Un "consensus group" canadese ritiene che la AS sia il trattamento di scelta per la malattia a basso rischio, senza stratificare a seconda del risultato della biopsia, sebbene raccomandino chiaramente che gli uomini con meno di 55 anni debbano essere scrupolosamente seguiti nel caso di tumori di grado Gleason 6 ad alto volume. In questo caso è obbligatorio eseguire una re-biopsia entro sei-dodici mesi per escludere un errore di campionamento [496, 500], anche se questa indicazione potrebbe essere modificata in futuro [501]. Una SR

e una meta-analisi [502] hanno trovato tre variabili clinico-patologiche che sono significativamente associate alla riclassificazione: PSA-density, ≥ 2 frustoli positivi e razza afro-americana.

6.2.1.1.2 – Marcatori biologici

Diversi marcatori biologici, tra cui il PCA3 urinario, le proteasi trans-membrana, la fusione serina 2-TMPRSS2-ERG, o le varie isoforme di PSA sembrano promettenti, così come l'analisi genomica su campioni di tessuto [503-505]. Tuttavia, saranno necessari ulteriori evidenze prima che tali marcatori possano essere utilizzati di routine nella pratica clinica [132].

6.2.1.1.3 – Imaging per la selezione del trattamento

L'imaging con la mpMRI è di particolare interesse per il suo elevato valore predittivo negativo per l'upgrading delle lesioni in pazienti a basso rischio [3] e per la stadiazione di lesioni della prostata anteriore [506, 507]. Questo suo ruolo è riassunto in una recente revisione della letteratura [508]. Il valore aggiunto della mpMRI e delle biopsie mirate potrebbe giocare un ruolo chiave nel ridurre gli errori di classificazione alla diagnosi iniziale e durante il follow-up, dove potrebbe inoltre ridurre il numero di biopsie non necessarie (mirate o sistematiche) durante il follow-up stesso, facilitando così il monitoraggio dei pazienti in AS. Il ruolo della mpMRI e delle biopsie mirate può essere diverso durante le diverse fasi della AS. Alla biopsia di conferma nei pazienti che non avevano eseguito precedentemente una mpMRI, il tasso di riclassificazione dovuto alle biopsie mirate può essere stimato al 2-22% (numeri assoluti) [507, 509-512]. Il valore aggiunto della mpMRI per le biopsie di sorveglianza / ripetizione (quindi più di un anno dopo la biopsia di conferma) non è stato ancora stabilito. Tuttavia, dati combinati di biopsie ripetute di conferma e di sorveglianza mostrano un tasso di riclassificazione dovuto alle biopsie mirate del 2-14% (numeri assoluti) [513-515]. Questi numeri sono direttamente correlati ai criteri di elezione per la AS e ai criteri di riclassificazione utilizzati all'interno di queste popolazioni.

La concordanza tra biopsie sistematiche e mirate alle biopsie di conferma è di circa l'80%. Tuttavia, l'omissione delle biopsie sistematiche può portare ad un tasso di errore di classificazione del 3-13% [507, 509-511, 513-515], pertanto la biopsia sistematica dovrebbe essere eseguita sistematicamente, anche nel caso di una mpMRI normale.

Le biopsie mirate di lesioni sospette alla mpMRI sono eseguite principalmente per lesioni con Likert / PIRADS (Prostate Image Reporting and Data System) score ≥ 3. Sebbene le maggiori percentuali di riclassificazione si verifichino nelle lesioni con PIRADS 4 e 5, una parte sostanziale delle lesioni PIRADS 3 va incontro a riclassificazione in seguito a biopsie mirate [509, 510], confermando in tal modo l'importanza di eseguire prelievi bioptici su lesioni PI-RADS ≥ 3 nell'ambito dei protocolli di AS.

6.2.1.1.4 – Follow-up

La strategia per il follow-up si basa su DRE seriali (almeno una volta all'anno), sul dosaggio del PSA (almeno una volta ogni sei mesi) e sulla ripetizione della biopsia (con un intervallo minimo di 3-5 anni). Sulla base di due piccoli studi mono-centrici [516, 517], non tutti i pazienti con progressione/riclassificazione alla biopsia avevano una progressione radiologica e viceversa. Pertanto, la mpMRI non può essere utilizzata come strumento autonomo per determinare quando eseguire le biopsie di follow-up, ma si stanno compiendo numerosi sforzi per poter definire e standardizzare la progressione radiologica durante la AS [518].

La previsione del rischio negli uomini in AS è sotto studio con l'obiettivo di ridurre ulteriormente il numero di biopsie non necessarie e gli errori di classificazione [501]. In una coorte di 259 uomini in AS con tumori di grado Gleason 6 e Gleason 7 (3 + 4) rilevati mediante biopsie mirate alla MRI più biopsie sistematiche, i predittori indipendenti di avanzamento di grado a 3 anni sono stati Gleason 7 (3 + 4), PSA-density ≥ 0,15 ng / mL / cm3 e

un punteggio PI-RADS di 5 alla risonanza magnetica [519]. Pertanto, il ruolo della mpMRI nella previsione del rischio dovrebbe essere ulteriormente approfondito.

6.2.1.1.5 – Passaggio al trattamento attivo

La decisione di iniziare un trattamento attivo deve basarsi su un cambiamento nel risultato delle biopsie di follow-up (GS, numero di frustoli positivi, lunghezza del coinvolgimento del frustolo) o su una progressione di stadio T. Questi criteri sono riconosciuti in tutte le analisi pubblicate ma sono limitati dall'eterogeneità dei criteri di inclusione nei diversi protocolli di AS. Considerando la sua debole associazione con la progressione di grado, una variazione del PSA (in particolare un PSA-DT minore di tre anni) è un indicatore meno potente per cambiare la gestione di un paziente [520, 521]. Il trattamento attivo può anche essere impostato su richiesta del paziente. Questo si verifica in circa il 10% dei pazienti in AS [522].

6.2.1.2 – Trattamento attivo

I pazienti che non soddisfano i criteri elencati per la AS o che mostrano progressione durante la sorveglianza o che non vogliono entrare in un protocollo di AS devono essere valutati per il trattamento attivo.

6.2.1.2.1 – Prostatectomia radicale

A 10 anni di follow-up nello studio ProtecT, nel quale la maggior parte degli uomini aveva una malattia localizzata precoce (cioè il 75% aveva una malattia con T1 clinico o Gleason 6), è stato osservato per la RP un beneficio in termini sopravvivenza libera da progressione di malattia (PFS) e da metastasi rispetto al AM e alla RT, ma non in termini di sopravvivenza generale o cancro-specifica [321]. Nello studio SPCG-4 [332], i tassi di morte da qualsiasi causa e di sviluppo di metastasi a distanza a diciotto anni sono stati significativamente più bassi nei PCa a basso rischio trattati con RP rispetto al WW. Tuttavia, il tasso di morte cancro-specifica non è stato inferiore nei pazienti trattati con RP rispetto alla WW. Nello studio PIVOT, un'analisi predeterminata in un sottogruppo di pazienti con PCa a basso rischio ha mostrato che la RP non riduce in maniera significativa il tasso di mortalità globale o cancro-specifica a dieci anni rispetto alla WW [339].

La decisione di offrire la RP nei casi di cancro a basso rischio dovrebbe essere basata sulle probabilità di progressione clinica, di avere effetti collaterali e sul potenziale beneficio in termini di sopravvivenza [523]. Le preferenze individuali dei pazienti dovrebbero essere sempre considerate nell'ambito di un processo decisionale condiviso con il curante. Se la RP viene eseguita in un PCa a basso rischio, la linfoadenectomia pelvica non è necessaria (rischio di pN + ≤ 5%) [524]

6.2.1.2.2 – Trattamento radioterapico

Lo studio ProtecT ha anche confermato che la RT combinata con sei mesi di ADT non è riuscita ad incrementare il tasso di sopravvivenza globale o cancro-specifica in tale popolazione sottoposta a screening routinario del PSA, ma ha incrementato la PFS, come nel caso della RP [321]. Come per la RP, la decisione di offrire un trattamento dovrebbe basarsi sulle probabilità di progressione clinica, di avere effetti collaterali e sul potenziale beneficio in termini di sopravvivenza [523]. Le preferenze individuali dei pazienti dovrebbero essere sempre considerate nell'ambito di un processo decisionale condiviso con il curante. Se la RT viene eseguita in questo gruppo, deve essere utilizzata una RT ad intensità modulata con dose intensificata (74-80 Gy) e senza ADT, o con moderato ipofrazionamento (HFX) (vedere la Sezione 6.1.3.1.3). La brachiterapia a basso dosaggio è un'alternativa valida a condizione che il paziente soddisfi i criteri per ricevere tale trattamento (vedere la Sezione 6.1.3.3.1).

6.2.1.2.3 – Altri trattamenti

Tutte le altre modalità di trattamento devono essere considerate sperimentali. Né il trattamento della ghiandola intera né il trattamento focale possono essere considerati come standard terapeutici (vedi 6.1.4). Idealmente, dovrebbero essere eseguiti solo in un contesto di sperimentazione clinica.

6.2.1.2.4 – Linee guida per il trattamento della malattia a basso rischio

Raccomandazioni	Grado di raccomandazione
Vigile attesa (WW)	
Offrire una politica di WW a pazienti asintomatici con un'aspettativa di vita <10 anni (basata sulle comorbilità).	Forte
Sorveglianza attiva	
Offrire la AS a pazienti idonei per un trattamento curativo ma con PCa a basso rischio	Forte
Eseguire una risonanza magnetica multiparametrica prima della biopsia di conferma	Forte
Durante la biopsia di conferma, includere biopsie sistematiche e biopsie mirate	Forte
Basare il follow-up sull'esplorazione rettale digitale, sul dosaggio dell'antigene prostatico specifico e sulla ripetizione delle biopsie	Forte
Informare i pazienti sulla eventuale necessità di un ulteriore trattamento in futuro	Forte
Trattamento attivo	
Offrire chirurgia e radioterapia come alternativa alla AS a pazienti idonei per tali trattamenti e che accettano un compromesso tra tossicità e prevenzione della progressione di malattia.	Debole
Linfoadenectomia pelvica (PLND)	
Non eseguire una PLND (rischio stimato di pN + ≤ 5%)	Forte
Trattamento radioterapeutico	
Offrire una brachiterapia a basso dosaggio a pazienti con PCa a basso rischio, senza una precedente resezione transuretrale della prostata e con un buon International Prostatic Symptom Score (IPSS) e un volume prostatico <50 ml.	Forte
Utilizzare la radioterapia a intensità modulata con una dose totale di 74-80 Gy, senza terapia di deprivazione androgenica.	Forte
Offrire l'ipofrazionamento moderato (60 Gy / 20 fx in quattro settimane o 70 Gy / 28 fx in sei settimane) come opzione di trattamento alternativo.	Forte
Altre opzioni terapeutiche	
Offrire un trattamento della ghiandola intera (come crioterapia, ultrasuoni focalizzati ad alta intensità, ecc.) o un trattamento focale solamente nell'ambito di una sperimentazione clinica.	Forte

6.2.2 – Trattamento della malattia a rischio intermedio

Se gestito con intento non curativo, il PCa a rischio intermedio è associato a tassi di mortalità cancro-specifica (PCSM) a dieci e a quindici anni rispettivamente del 13 e 19,6% [525].

6.2.2.1 – Sorveglianza attiva

Nello studio ProtecT, fino al 22% dei pazienti randomizzati nel braccio di AM aveva un GS> 6 e il 10% un PSA> 10 ng / mL [321]. Nessuna analisi stratificata per gruppo di rischio è stata finora eseguita. Un "consensus group" canadese propone che anche una malattia con basso volume di Gleason 7 (3 + 4) (<10% pattern di grado 4) può essere considerata per la AS. Queste raccomandazioni sono state approvate dall'American Society of Clinical Oncology ASCO [526]. Tuttavia, recenti scoperte suggeriscono che qualsiasi pattern di grado 4 è associato ad un rischio tre volte maggiore di metastasi rispetto al Gleason 6, mentre un PSA fino a 20 ng / mL potrebbe rappresentare una soglia accettabile [500, 527, 528]. Includere una mpMRI e una re-biopsia sistematica (possibilmente mirata) potrebbe migliorare l'accuratezza della stadiazione. Tuttavia, non sono disponibili evidenze chiare a sostegno dell'AS nel gruppo a rischio intermedio e pertanto occorre prestare attenzione nel sostenere questa strategia di trattamento, soprattutto nei pazienti con l'aspettativa di vita più lunga.

6.2.2.2 – Chirurgia

I pazienti con PCa a rischio intermedio devono essere informati sui risultati di due RCT (SPCG-4 e PIVOT) che confrontano RRP vs WW in PCa localizzati. Nello studio SPCG-4, i tassi di mortalità da qualsiasi causa (RR: 0,71; IC 95%: 0,53-0,95), di mortalità cancro-specifica (RR: 0,38; IC 95%: 0,23-0,62) e di metastasi a distanza (RR: 0,49; 95 % CI: 0,32- 0,74) a diciotto anni sono stati significativamente ridotti nei pazienti con PCa a rischio intermedio. Nello studio PIVOT, secondo un'analisi predeterminata nel sottogruppo di pazienti con tumori a rischio intermedio, la RP ha ridotto significativamente il tasso di mortalità globale (HR: 0,69 [IC 95%: 0,49-0,98]), ma non il tasso di mortalità da PCa (0,50; IC 95%: 0,21-1,21) a dieci anni.

Il rischio di avere LN positivi in PCa a rischio intermedio è compreso tra il 3.7-20.1% [524]. Una eLND dovrebbe essere eseguita in PCa a rischio intermedio se il rischio stimato di pN + supera il 5% [524]. In tutti gli altri casi, l'eLND può essere omessa, il che significa accettare un basso rischio di perdere linfonodi positivi.

6.2.2.3 – Radioterapia

6.2.2.3.1 – Radioterapia a fasci esterni raccomandata per PCa a rischio intermedio

Ai pazienti idonei per la ADT può essere somministrata una IMRT combinata con ADT a breve termine (4-6 mesi) [381, 529, 530]. Per i pazienti non idonei per la ADT (per esempio a causa delle comorbilità) o non disposti ad accettare la ADT (ad esempio per preservare la loro salute sessuale), il trattamento raccomandato è IMRT o VMAT con dose intensificata (76-80 Gy) o una combinazione di IMRT o VMAT e brachiterapia (vedi Sezione 6.2.3.2.3).

6.2.2.3.2 – Brachiterapia in monoterapia

La brachiterapia a basso dosaggio può essere offerta a pazienti molto selezionati (grado 2 ISUP con coinvolgimento tumorale dei frustoli bioptici minore del 33%), purché soddisfino tutti gli altri criteri. La brachiterapia HDR frazionata in monoterapia può essere offerta a pazienti selezionati con PCa a rischio intermedio, anche se devono essere informati che i risultati sinora disponibili derivano da piccole serie riportate da centri ad alta esperienza. Sono riportati tassi di controllo del PSA a cinque anni superiori al 90%, con tassi di tossicità genito-urinaria tardiva di Grado 3+ inferiori al 5% e tassi di tossicità gastro-intestinale di Grado 3+ uguali a zero o molto bassi [408, 453]. Non ci sono dati diretti per indicare l'uso di ADT in questo ambito terapeutico.

6.2.2.4 – Altre opzioni di trattamento primario di PCa a rischio intermedio (terapie sperimentali)

Tutte le altre modalità di trattamento devono essere considerate sperimentali. Né il trattamento della ghiandola intera né il trattamento focale possono essere considerati come standard terapeutici (vedere la Sezione 6.1.5). Idealmente dovrebbero essere offerti solo nell'ambito di trial clinici [484].

6.2.2.5 – Linee guida per il trattamento della malattia a rischio intermedio

Raccomandazioni	Grado di raccomandazione
Sorveglianza attiva	
Offrire la AS a pazienti altamente selezionati (<10% pattern di grado 4) accettando il potenziale aumento del rischio di successive metastasi.	Debole
Prostatectomia radicale (RP)	
Offrire la RP a pazienti con malattia a rischio intermedio e con aspettativa di vita maggiore di dieci anni	Forte
Offrire una chirurgia "nerve-sparing" a pazienti con basso rischio di malattia extracapsulare (fare riferimento ai nomogrammi).	Forte
Linfoadenectomia pelvica (ePLND)	
Eseguire una ePLND in caso di malattia a rischio intermedio se il rischio stimato di coinvolgimento linfonodale supera il 5%.	Forte
Trattamento radioterapeutico	
Offrire una brachiterapia a basso dosaggio a pazienti selezionati (vedere la Sezione 6.2.3.2.3); pazienti senza una precedente resezione transuretrale della prostata e con un buon International Prostatic Symptoms Score (IPSS) e un volume prostatico <50 ml.	Forte
Per la radioterapia a fasci esterni (EBRT), utilizzare una dose totale di 76-78 Gy, in combinazione con una terapia di deprivazione androgenica (ADT) a breve termine (da quattro a sei mesi) neoadiuvante e concomitante	Forte
Nei pazienti che non sono disposti a sottoporsi alla ADT, utilizzare una dose intensificata di EBRT (76-80 Gy) o una combinazione di quest'ultima con la brachiterapia.	Debole
Altre opzioni terapeutiche	
Offrire un trattamento della ghiandola intera (come crioterapia, ultrasuoni focalizzati ad alta intensità, ecc.) o un trattamento focale solamente nell'ambito di una sperimentazione clinica.	Forte

6.2.3 – Trattamento della malattia localizzata ad alto rischio

I pazienti con PCa ad alto rischio sono ad aumentato rischio di fallimento del PSA, necessità di terapie secondarie, di progressione metastatica e di morte da PCa. Tuttavia, non tutti i pazienti con PCa ad alto rischio hanno una prognosi uniformemente sfavorevole dopo RP [531]. Se gestito con intento non curativo, il PCa ad alto rischio è associato a tassi di PCSM decennali e quindicinali rispettivamente del 28,8 e del 35,5% [525]. Non c'è una opinione concorde riguardo al trattamento ottimale dei pazienti con PCa ad alto rischio.

6.2.3.1 – Prostatectomia radicale

A condizione che il tumore non sia fissato alla parete pelvica o che non vi sia invasione dello sfintere uretrale, la RP è un'opzione ragionevole in pazienti selezionati con un basso volume tumorale. La PLND estesa deve essere eseguita in tutti i casi di PCa ad alto rischio sottoposti a RP, in quanto il rischio stimato di avere LN positivi è del 15-40% [524]. I pazienti devono essere informati a livello pre-operatorio che la chirurgia può essere parte di un trattamento multi-modale.

6.2.3.1.1 – Gleason score 8-10 (grado ISUP 4-5)

L'incidenza della malattia organo-confinata è del 26-31% nei pazienti con un GS 8-10 alla biopsia sistematica. Esiste un alto tasso di riduzione di grado tra il GS bioptico e il GS del campione operatorio [532]. Diverse analisi retrospettive hanno dimostrato tassi di CSS a quindici anni superiori al 60% dopo RP nel contesto di un approccio multimodale (ADT e / o RT adiuvanti o di salvataggio) per pazienti con un GS bioptico > 8 [295, 342, 533, 534].

6.2.3.1.2 – Antigene prostatico specifico > 20 ng/mL

Studi in pazienti con PSA> 20 ng / mL sottoposti a chirurgia come terapia iniziale nell'ambito di un approccio multimodale hanno dimostrato una CSS a quindici anni di oltre il 70% [295, 342, 347, 535-537].

6.2.3.1.3 – Prostatectomia radicale in pazienti con cN0 che hanno avuto un successivo riscontro di invasione linfonodale confermata all'esame istologico (pN1)

Sono stato riportati per i pazienti con cN0 che si sottopongono a RP ma che hanno un successivo riscontro di pN1 tassi di CSS e OS a quindici anni rispettivamente del 45% e del 42% [538-544]. Tuttavia, questo è un gruppo di pazienti molto eterogeneo e il successivo approccio terapeutico deve essere individualizzato in base a fattori di rischio (vedere la Sezione 6.2.4.5).

6.2.3.2 – Radioterapia a fasci esterni

6.2.3.2.1 – Politica di radioterapia a fasci esterni raccomandata per PCa ad alto rischio

Per PCa localizzati ad alto rischio, utilizzare un approccio combinato, costituito da IMRT con dose intensificata o VMAT, in aggiunta alla ADT a lungo termine. La durata dell'ADT deve tenere conto del PS, delle comorbilità e del numero di fattori prognostici sfavorevoli. È importante sottolineare che, in diversi studi, la combinazione di EBRT più ADT a breve termine non ha migliorato l'OS nei pazienti con PCa localizzato ad alto rischio [424, 425, 427] e, pertanto, la ADT a lungo termine (almeno da due a tre anni) è attualmente raccomandata per questi pazienti.

6.2.3.2.2 – Irradiazione linfonodale nei cN0

Non c'è alcuna evidenza di livello 1 per l'irradiazione profilattica dell'intera pelvi, dal momento che gli RCT non sono riusciti a dimostrare che i pazienti con PCa ad alto rischio possano trarre beneficio dall'irradiazione profilattica (46-50 Gy) dei LN pelvici [545-547]. Nello studio RTOG 94-13 [427], non vi erano differenze nei tassi di PFS per i pazienti trattati con RT dell'intera pelvi o della sola prostata, ma sono state riportate interazioni tra la RT dell'intera pelvi e la durata dell'ADT nelle analisi di sottogruppo. Inoltre, nella maggior parte dei trials che riguardavano il PCa ad alto rischio, un intero campo di irradiazione pelvico è stato considerato come standard di cura. I benefici derivati dall'irradiazione dei linfonodi pelvici mediante IMRT o VMAT meritano ulteriori indagini nell'ambito dei trials clinici randomizzati condotti dal RTOG o dal gruppo NCRI del Regno Unito. L'esecuzione di un ePLND per decidere se è necessaria o meno la RT pelvica (in aggiunta alla EBRT della prostata combinata con la ADT a lungo termine) rimane puramente sperimentale in assenza di evidenze di livello 1.

6.2.3.2.3 – Boost con brachiterapia a basso dosaggio

Negli uomini con PCa a rischio intermedio o ad alto rischio, può essere preso in considerazione un boost di brachiterapia a basso dosaggio associato a EBRT e trattamento ormonale supplementari [548]. Uno studio randomizzato ha confrontato la EBRT a dose intensificata (dose totale di 78 Gy) con la EBRT (dose totale 46 Gy) seguita da un boost di brachiterapia a basso dosaggio (dose prescritta 115 Gy) in pazienti a rischio intermedio e ad alto rischio, con dodici mesi di ADT aggiuntiva in entrambi i bracci [549]. Il boost di brachiterapia LDR ha comportato un aumento dei tassi di sopravvivenza libera da progressione biochimica a cinque e sette anni in entrambi i gruppi di rischio (rispettivamente 89% e 86% rispetto all'84% e al 75%). Questo miglioramento è stato accompagnato da un aumento della tossicità urinaria tardiva di Grado 3+ (18% rispetto all'8%). La tossicità era principalmente legata alle stenosi uretrali e all'incontinenza urinaria, e occorre, pertanto, prestare molta attenzione durante la pianificazione del trattamento.

6.2.3.3 – Opzioni diverse dalla chirurgia e dalla radioterapia per il trattamento primario del carcinoma prostatico localizzato.

Attualmente mancano evidenze a sostegno di qualsiasi altra opzione di trattamento o terapia focale per il PCa ad alto rischio localizzato.

6.2.3.4 – Linee guida per il trattamento radicale della malattia ad alto rischio localizzata

Raccomandazioni	Grado di raccomandazione
Prostatectomia radicale (RP)	
Offrire la RP a pazienti con PCa localizzato ad alto rischio e con aspettativa di vita maggiore di dieci anni esclusivamente come parte di un trattamento multimodale	Forte
Linfoadenectomia pelvica estesa (ePLND)	
Eseguire una ePLND nella malattia ad alto rischio	Forte
Non eseguire una "frozen section" dei linfonodi durante la RP per decidere se procedere o abbandonare la procedura.	Forte
Trattamenti radioterapeutici	
Nei pazienti con malattia localizzata ad alto rischio, utilizzare la radioterapia a fasci esterni (EBRT) con 76-78 Gy in combinazione con la terapia di deprivazione androgenica a lungo termine (ADT) (da due a tre anni).	Forte
In pazienti con malattia localizzata ad alto rischio, utilizzare l'EBRT con boost aggiuntivo di brachiterapia (sia ad alto che a basso dosaggio), in combinazione con ADT a lungo termine (da due a tre anni).	Debole
Altre opzioni terapeutiche oltre la chirurgia e la radioterapia	
Non offrire un trattamento né della ghiandola intera né focale a pazienti ad alto rischio.	Forte
Non utilizzare la ADT in monoterapia nei pazienti asintomatici.	Forte

6.2.4 – Trattamento del cancro della prostata localmente avanzato

Nessun trattamento può essere definito come standard terapeutico in assenza di evidenze di livello 1. Tuttavia, un trattamento locale combinato con uno sistemico fornisce i migliori risultati, a condizione che il paziente sia

pronto e sufficientemente in forma per ricevere entrambi. Il trattamento locale ottimale è ancora oggetto di dibattito. Trial randomizzati controllati sono disponibili solo per la EBRT.

6.2.4.1 – Chirurgia

La chirurgia per la malattia localmente avanzata è stata studiata come parte di una terapia multimodale [532, 550, 551]. Analisi retrospettive hanno dimostrato oltre il 60% di CSS a quindici anni e oltre il 75% di OS a dieci anni [532, 550-556]. Per la malattia cT3b-T4, studi su coorti di PCa hanno mostrato tassi di CSS a 10 anni di oltre l'87% e di OS del 65% [557-559].

L'indicazione alla RP in tutte le fasi precedentemente descritte presuppone l'assenza di coinvolgimento linfonodale clinicamente rilevabile. Sebbene non siano disponibili trial clinici randomizzati, i dati derivanti da coorti prospettiche che confrontano la sopravvivenza dei pazienti con pN + (così definiti dall'esame patologico sul campione prelevato dopo RP) rappresentano un ulteriore argomento per omettere le "frozen sections" se si è già pianificata una RP, così come per la prosecuzione della procedura in caso di linfonodi sospetti [560]. Esistono solo evidenze limitate a supporto della RP per i pazienti con cN +. Hsu et al. hanno confrontato i risultati di 50 pazienti con cN + con quelli di 252 pazienti con pN1 che erano risultati cN0 alla stadiazione pre-operatoria. cN + non è risultato essere un predittore significativo di CSS [561]. Una ePLND è considerata come standard se si pianifica una RP.

6.2.4.2 – Radioterapia per il PCa localmente avanzato

Nella malattia localmente avanzata, gli RCT hanno chiaramente stabilito che l'uso aggiuntivo della ADT a lungo termine combinata con la RT determina una migliore OS rispetto alla sola ADT o RT (vedere la Sezione 6.1.3.1.4 e le Tabelle 6.1.9 e 6.1.10). Nella malattia con linfonodi clinicamente o patologicamente positivi, la RT in monoterapia è associata a esiti negativi [382], pertanto questi pazienti dovrebbero ricevere RT più ADT a lungo termine. Un'analisi di sottogruppo dallo studio RTOG 85-31 con un periodo di follow-up mediano di 6,5 anni, ha mostrato che 95 dei 173 pazienti con pN1 che avevano ricevuto RT pelvica con HT immediata avevano tassi più alti di PFS a 5 (54%) e a 9 anni (10%) contro, rispettivamente, tassi di PFS al 33% e al 4% per i pazienti che avevano ricevuto solamente RT (p <0,0001). L'analisi multivariata ha mostrato che questa combinazione aveva un impatto statisticamente significativo sulla OS [562]. Questi risultati sono stati anche confermati in un confronto non randomizzato nel braccio di controllo dello STAMPEDE trial (HR: 0,48 [IC 95%: 0,29- 0,79]) [563].

6.2.4.3 – Altre opzione oltre la chirurgia e la radioterapia per il trattamento primario

Attualmente la crioterapia, l'HIFU o le terapie focali non hanno alcun ruolo nella gestione del PCa localmente avanzato.

L'uso differito della ADT come modalità di trattamento singola è stato studiato dall'EORTC 30891 trial [524]. 985 pazienti con PCa T0-4 N0-2 M0 hanno ricevuto la ADT da sola, immediatamente o dopo la progressione dei sintomi o l'insorgenza di gravi complicanze. Dopo una mediana di follow-up di 12,8 anni, l'HR della OS era 1,21 (IC 95%: 1,05-1,39), a favore di un trattamento immediato. Sorprendentemente, non è stata osservata nessuna differenze in termini di sopravvivenza libera da malattia o da sintomi, sollevando la questione relativa al beneficio sulla sopravvivenza. Nella malattia T3-T4 M0 localmente avanzata inadatta alla chirurgia o alla RT, l'ADT immediata può essere di beneficio solo per i pazienti con PSA> 50 ng / mL e un PSA-DT <12 mesi [524, 564], o per quelli sintomatici. Il tempo mediano per iniziare il trattamento differito era di sette anni. Nel braccio di trattamento differito, il 25,6% è deceduto senza bisogno di cure.

6.2.4.4 – Linee guida per il trattamento radicale della malattia localmente-avanzata

Raccomandazioni	Grado di raccomandazione
Prostatectomia radicale (RP)	
Offrire la RP a pazienti altamente selezionati con malattia cT3b-T4 N0 o qualsiasi T N1 esclusivamente come parte di un trattamento multi-modale	Forte
Linfoadenectomia pelvica estesa (ePLND)	
Eseguire una ePLND nel PCa ad alto rischio	Forte
Non eseguire una “frozen section” dei linfonodi durante la RP per decidere se procedere o abbandonare la procedura.	Forte
Trattamenti radioterapeutici	
Nei pazienti con malattia cN0 localmente avanzata, offrire la radioterapia in combinazione con la terapia di deprivazione androgenica a lungo termine (ADT).	Forte
Offrire la ADT a lungo termine per due o tre anni	Debole
Altre opzioni terapeutiche oltre la chirurgia e la radioterapia	
Non offrire un trattamento né della ghiandola intera né focale a pazienti ad alto rischio.	Forte
Offrire la ADT in monoterapia solamente a quei pazienti che non vogliono o non sono in grado di ricevere alcuna forma di trattamento locale e che sono sintomatici o asintomatici, ma con un tempo di raddoppiamento dell’antigene prostatico specifico (PSA) <12 mesi o un PSA > 50 ng/mL o un tumore scarsamente differenziato.	Forte

6.2.4.5 – Trattamento adiuvante dopo prostatectomia radicale

Il trattamento adiuvante è per definizione aggiunto alla terapia primaria o iniziale con l’obiettivo di ridurre il rischio di recidiva. Con la EBRT, l’ADT a breve o lungo termine viene selezionata in base alla classe di rischio iniziale (vedere la Sezione 6.1.3.1.4). Per quanto riguarda la RP, il fattore chiave è che il PSA deve essere inferiore a 0,1 ng / mL dopo la chirurgia per poter essere considerato non rilevabile. Tutte le informazioni elencate di seguito si riferiscono a pazienti con PSA post-operatorio non rilevabile. Un PSA post-operatorio superiore a 0,1 ng / mL indica la persistenza di cellule tumorali. In tal caso, un ulteriore trattamento sarà il trattamento di salvataggio.

6.2.4.5.1 – Fattori di rischio per recidiva

Un Gleason Score ≥ 7 o pazienti classificati come pT3 pN0 dopo RP a causa di margini positivi (massimo impatto), rottura della capsula e/o invasione delle vescicole seminali sono ad alto rischio di recidiva, che può raggiungere il 50% dopo cinque anni [565]. Indipendentemente dallo stadio pT, il numero di linfonodi rimossi [358, 566-572], il volume tumorale all’interno dei LN e la perforazione capsulare delle metastasi linfonodali sono predittori di recidiva precoce dopo RP in caso di malattia con pN1 [359]. Una densità linfonodale (definita come la percentuale di LN positivi in relazione al numero totale di LN analizzati / rimossi) maggiore del 20% è risultata essere associata a prognosi sfavorevole [360]. Infine, il numero di linfonodi coinvolti [567, 568, 573] sembra essere un fattore importante per predire la recidiva, considerando un valore soglia inferiore a tre linfonodi positivi alla ePLND [4, 567, 573]. Tuttavia, sono necessari dati prospettici per poter determinare un valore soglia definitivo.

6.2.4.5.2 – Irradiazione esterna postoperatoria immediata (adiuvante) dopo RP(cN0 o pN0)

Tre studi prospettici randomizzati hanno valutato il ruolo della RT postoperatoria immediata (adiuvante RT [ART]) (Tabella 6.2.1). Va sottolineato che il PSA era non-rilevabile all'inclusione solo nello studio ARO 96-02, rappresentando una importante limitazione per l'interpretazione dei risultati, poiché i pazienti con un PSA rilevabile verrebbero ora considerati per la terapia di salvataggio piuttosto che per la radioterapia adiuvante. Pertanto, per i pazienti a maggior rischio di recidiva locale, che presentano un livello di PSA <0,1 ng / ml, possono essere offerte due opzioni nell'ambito del consenso informato. Queste sono:

- ART immediata diretta sul letto chirurgico [574-576] dopo il recupero della funzione urinaria, durante i primi sei mesi post-operatori;

  o
- Monitoraggio clinico e biologico seguito da radioterapia di salvataggio (SRT) prima che il PSA superi 0,5 ng / mL [577, 578] (vedere Sezione 6.3.5.1 su EBRT di salvataggio).

Tabella 6.2.1 Panoramica di tutti e tre gli studi randomizzati sulla radioterapia adiuvante diretta sul letto chirurgico dopo RP *

Studio	n	Criteri d'inclusione	Randomizzazione	Definizione di BCR PSA (ng/mL)	FU mediano (mesi)	Sopravvivenza libera da progressione biochimica	Sopravvivenza globale
SWOG 8794 [576]	431	pT3 cN0 ± coinvolgimento del SM	60-64 Gy vs. osservazione	> 0.4	152	10 yr: 53% vs. 30% (p < 0.05)	10 anni: 74% vs. 66% Tempo ediano: 15,2 vs 13,3 anni (p = 0,023)
EORTC 22911 [574]	1,005	pT3 ± coinvolgimento del SM pN0 pT2 coinvolgimento del SM pN0	60 Gy vs. osservazione	> 0.2	127	10 yr: 60.6% vs. 41% (p < 0.001)	81% vs. 77% n.s
ARO 96-02 [575]	388	pT3 (± coinvolgimento del SM)pN0 PSA post-RP non-rilevabile	60 Gy vs. osservazione	> 0.5 + conferma	112	10 yr: 56% vs. 35% (p = 0.0001)	10 yr. 82% vs. 86% n.s

**Vedere la sezione 6.3.5.2.3 sull'irradiazione esterna differita post-prostatectomia radicale (di salvataggio).*
BCR = recidiva biochimica; FU = follow-up; mo = mesi; n = numero di pazienti; n.s. = non significativo; PSA = antigene prostatico specifico; RP = prostatectomia radicale; SM = margine chirurgico

6.2.4.5.3 – Ablazione androgenica adiuvante

6.2.4.5.3.1 – Ablazione androgenica adiuvante negli uomini con malattia N0

L'ablazione androgenica adiuvante con bicalutamide 150 mg al giorno non ha migliorato la PFS nella malattia localizzata, mentre si è rivelata efficace per la malattia localmente avanzata dopo RT. Tuttavia, questo vantaggio non si è mai tradotto in un vantaggio sulla OS [361]. Una SR ha mostrato un possibile beneficio derivante dall'ablazione androgenica adiuvante per la PFS, ma non per la OS [363].

6.2.4.5.3.2 – Ablazione androgenica adiuvante negli uomini con malattia pN1

La combinazione di RP e HT adiuvante precoce nei PCa pN + ha dimostrato di poter raggiungere un tasso di CSS a dieci anni dell'80% [579, 580]. Nei pazienti con diagnosi di pN + dopo RP, è stato dimostrato che la HT adiuvante precoce migliora significativamente la CSS e la OS nell'ambito di un RCT prospettico [580]. Tuttavia, questo studio includeva per lo più pazienti con malattia linfonodale ad alto volume e multiple caratteristiche tumorali avverse e tali risultati potrebbero non essere applicabili agli uomini con metastasi linfonodali meno estese.

6.2.4.5.3.3 – Radioterapia adiuvante combinata con ADT in uomini con malattia pN1

In uno studio retrospettivo su una coorte multicentrica, il massimo controllo locale con RT diretta sulla fossa prostatica è sembrato essere vantaggioso nei pazienti affetti da PCa con pN1 dopo RP, trattati con ADT adiuvante in continua [581]. L'impatto benefico della RT adiuvante sulla sopravvivenza nei pazienti con PCa pN1 è stato fortemente influenzato dalle caratteristiche del tumore. Uomini con malattia linfonodale a basso volume (<3 LNs), GS 7-10 e pT3-4 o R1, così come uomini con tre o quattro linfonodi positivi, avevano maggiori probabilità di trarre beneficio dalla RT dopo l'intervento chirurgico, mentre gli altri sottogruppi non traevano lo stesso beneficio [282]. In un'analisi retrospettiva di popolazione sul SEER, l'aggiunta della RT alla RP ha mostrato un trend non significativo verso un miglioramento della OS e, viceversa, ha evidenziato un miglioramento della sopravvivenza cancro-specifica. Tuttavia, in questo studio mancano informazioni sull'estensione della RT aggiuntiva [280]. Non è possibile formulare raccomandazioni sull'estensione della RT adiuvante nella malattia pN1 (solo fossa prostatica o intera pelvi), sebbene la RT sull'intera pelvi sia stata somministrata in più del 70% degli uomini in un'ampia serie retrospettiva che ha riportato un beneficio derivante dall'aggiunta della RT all'ablazione androgenica nei pazienti con pN1 [282]. Non sono disponibili dati riguardanti l'EBRT adiuvante senza ADT.

6.2.4.5.3.4 – Chemioterapia adiuvante

Il trial TAX3501 che ha confrontato il ruolo della leuprolide (diciotto mesi) con e senza docetaxel (sei cicli) è terminato prematuramente a causa dello scarso arruolamento. La chemioterapia adiuvante dopo RP dovrebbe essere presa in considerazione solo nell'ambito di un trial clinico [582].

6.2.4.5.4 – Linee guida per le opzioni di trattamento adiuvante dopo prostatectomia radicale

Raccomandazioni	Grado di raccomandazione
Discutere di trattamento adiuvante solo negli uomini con un antigene prostatico specifico post-operatorio (PSA) <0,1 ng / mL.	Forte
Non prescrivere la terapia di deprivazione androgenica (ADT) adiuvante nei pazienti pN0.	Forte
Offrire terapia adiuvante con radioterapia a fasci esterni diretta sul campo chirurgico a pazienti ad aumentato rischio di recidiva locale: pT3 pN0 con margini positivi (massimo impatto) e / o invasione delle vescicole seminali.	Forte
Discutere tre opzioni di gestione con i pazienti con malattia pN + dopo dissezione linfonodale estesa, sulla base delle caratteristiche del coinvolgimento linfonodale: **1.** Offrire ADT adiuvante in caso di linfonodi positivi (pN +). **2.** Offrire ADT adiuvante con radioterapia aggiuntiva. **3.** Offrire l'osservazione (gestione attenta) ad un paziente dopo eLND e ≤ 2 linfonodi con coinvolgimento microscopico, e un PSA <0,1 ng / mL e assenza di estensione extra-linfonodale.	Debole

6.2.4.5.5 – Linee guida per i trattamenti non-curativi o palliativi nel tumore prostatico

Raccomandazioni	LE	Grado di raccomandazione
Vigile attesa (WW) per il tumore prostatico localizzato		
Offrire la WW a pazienti asintomatici non idonei al trattamento curativo locale e a quelli con una breve aspettativa di vita.	1b	Forte
Durante la WW, basare la decisione di iniziare un trattamento non curativo sui sintomi e sulla progressione della malattia.		Forte
Vigile attesa per il tumore prostatico localmente avanzato		
Offrire una politica di trattamento differito con terapia di deprivazione androgenica (ADT) in monoterapia a pazienti asintomatici M0 con un tempo di raddoppiamento dell'antigene prostatico specifico (PSA) > dodici mesi, un PSA <50 ng / mL e tumore ben differenziato, che non vogliono o non possono ricevere alcuna forma di trattamento locale.	1b	Forte

6.3 – Gestione della recidiva del solo PSA dopo trattamento con intento curativo

La gestione del follow-up è descritta nel capitolo 7 e non sarà discussa qui.

6.3.1 – Background

Tra il 27% e il 53% di tutti i pazienti sottoposti a RP o a RT sviluppano una recidiva del PSA. Mentre un livello di PSA crescente precede universalmente la progressione metastatica, i medici devono informare il paziente che la storia naturale della recidiva del solo PSA può essere prolungata e che un PSA rilevabile può non portare necessariamente ad una malattia metastatica clinicamente evidente. I medici che trattano i pazienti con recidiva del solo PSA affrontano una serie di difficili decisioni, nel tentativo di ritardare l'insorgenza della malattia metastatica e la morte evitando allo stesso tempo l'over-treatment di pazienti la cui malattia potrebbe non influenzare mai la loro OS o QoL. Va sottolineato che le raccomandazioni terapeutiche per questi pazienti devono essere fornite dopo una discussione in un team multidisciplinare.

6.3.2 – Definizioni di recidiva di PSA clinicamente rilevante

Il livello di PSA che definisce il fallimento del trattamento dipende dal trattamento primario. I pazienti con recidiva di PSA dopo RP o RT primaria hanno rischi diversi di sviluppare una successiva malattia metastatica sintomatica. Pertanto, i medici devono interpretare attentamente gli endpoint relativi alla BCR quando confrontano i vari trattamenti.

Dopo RP, la soglia che predice meglio ulteriori metastasi è un PSA> 0,4 ng / ml ed in aumento [583-585]. Tuttavia, con l'accesso a test del PSA ultrasensibili, un PSA in aumento con un livello molto al di sotto di questa soglia sarà motivo di preoccupazione per i pazienti. Dopo RT primaria, con o senza terapia ormonale a breve termine, la definizione RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference di fallimento del PSA (con un'accuratezza > 80% per il fallimento clinico) è qualsiasi aumento di PSA ≥ 2 ng / mL superiore al valore nadir del PSA, indipendentemente dalla concentrazione sierica assoluta del PSA al nadir [586].

Dopo HIFU o crioterapia, nessun endpoint è stato convalidato in merito alla progressione clinica o alla sopravvivenza; pertanto, non è possibile fornire una chiara raccomandazione per un valore soglia di PSA condivisa dopo questi trattamenti locali alternativi.

6.3.3 – Storia naturale della recidiva biochimica

Una volta diagnosticata una recidiva di PSA, è importante determinare, per quanto possibile, se la recidiva si è sviluppata a livello locale o a distanza. Il rischio di successive metastasi e di PCSM può essere predetto da fattori clinici e patologici iniziali (ad esempio stadio T, PSA, GS) e dalla cinetica del PSA (PSA-DT ed intervallo fino al fallimento del PSA).

6.3.3.1 – Ricorrenza biochimica dopo prostatectomia radicale

Non tutti i pazienti con BCR dopo RP svilupperanno recidive cliniche. In due studi su 1,997 e 2400 uomini trattati con RP, solo il 23-34% di quelli con BCR ha sviluppato una recidiva clinica e il 6% è successivamente deceduto a causa del PCa [569, 587].

Diversi studi hanno tentato di identificare i fattori di rischio per metastasi e PCSM nei pazienti con recidiva del solo PSA dopo RP. Un PSA-DT < tre mesi, una SVI (pT3b), un campione patologico con GS 8-10, o un tempo alla recidiva del PSA <3 anni indicano un alto rischio di metastasi e PCSM. Viceversa, una recidiva del PSA > tre anni dopo l'intervento, un campione patologico con GS <7, una malattia patologicamente organo-confinata o con estensione extracapsulare limitata (pT3a) e un PSA-DT> dodici mesi indicano un basso rischio di metastasi e PCSM [588-591]. Un aumento del PSA-DT, ≤ 0,2 ng / mL, è stato associato ad un aumentato rischio di metastasi e morte [592]. I pazienti nel sottogruppo a basso rischio rispondono in genere molto bene alla SRT, con un'alta probabilità di avere un PSA non-rilevabile [593]. Tuttavia, va sottolineato che la maggior parte dei pazienti del sottogruppo a basso rischio hanno outcomes eccellenti anche senza alcun trattamento di salvataggio. I

pazienti all'interno del sottogruppo ad alto rischio necessitano di un trattamento di salvataggio precoce e aggressivo [594]. Trock et al. hanno dimostrato che la SRT era associata ad un aumento significativo di tre volte della sopravvivenza cancro-specifica nei pazienti che ricevevano tale trattamento, rispetto a coloro che non avevano ricevuto alcun trattamento di salvataggio. L'aumento della sopravvivenza cancro-specifica associata alla SRT era limitato agli uomini con un PSA-DT di <sei mesi ed è stato confermato dopo aggiustamento per stadio patologico ed altri fattori prognostici prestabiliti. La RT di salvataggio iniziata più di due anni dopo la recidiva non ha determinato alcun aumento significativo della sopravvivenza cancro-specifica [594].

6.3.3.2 – Ricorrenza biochimica post-radioterapia

Nei pazienti con recidiva di PSA dopo RT, un PSA-DT <tre mesi, un tempo alla progressione biochimica < tre anni, un GS bioptico di 8-10 o uno stadio clinico cT3b-T4 indicano anche un alto rischio di metastasi e PCSM. Al contrario, un PSADT> quindici mesi, un GS bioptico <7, uno stadio clinico <cT3a e un tempo alla BCR> tre anni indicano un basso rischio di metastasi e PCSM [590, 595, 596].

Zumsteg et al. hanno progettato un calcolatore di rischio per suddividere ulteriormente i pazienti che sviluppano recidiva del solo PSA dopo RT. Quelli con più di due fattori di alto rischio (PSA-DT <tre mesi, tempo per BCR <tre anni, GS bioptico 8-10 e stadio clinico cT3b-T4) hanno un aumentato rischio di metastasi e PCSM rispetto a quelli con 0 o 1 fattore di rischio [596].

6.3.4 – Il ruolo dell'imaging nella recidiva del solo PSA

6.3.4.1 – Valutazione delle metastasi

6.3.4.1.1 – Scintigrafia ossea e CT addominopelvica

Poiché la BCR dopo RP o RT precede le metastasi cliniche, in media, dai sette agli otto anni [569, 597], la resa diagnostica delle comuni tecniche di imaging (scintigrafia ossea e CT addominopelvica) è bassa nei pazienti asintomatici [598]. Negli uomini con recidiva del solo PSA dopo RP, la probabilità di avere una scintigrafia ossea positiva è <5%, quando il livello di PSA è <7 ng / mL [599, 600].

Solo l'11-14% dei pazienti con BCR dopo RP ha una CT positiva [599]. In una serie di 132 uomini con BCR dopo RP, il livello medio di PSA e la velocità del PSA associati a una CT positiva erano, rispettivamente, 27,4 ng / mL e 1,8 ng / mL / mese [601].

6.3.4.1.2 – PET / CT con colina

In due diverse meta-analisi, le sensibilità e specificità combinate della PET / CT con colina per tutti i siti di recidiva nei pazienti con BCR erano, rispettivamente, 86-89% e 89-93% [602, 603].

La PET / CT con colina può rilevare metastasi ossee multiple in pazienti che mostrano una singola metastasi alla scintigrafia ossea [604] e può essere positiva per metastasi ossee in circa il 15% dei pazienti con BCR dopo RP e scintigrafia ossea negativa [605]. La PET / CT con colina è superiore alla scintigrafia ossea anche in termini di specificità, grazie a tassi più bassi di falsi-positivi e di risultati indeterminati [279]. Il rilevamento di metastasi linfonodali utilizzando la PET / CT con colina rimane limitato a causa della relativa scarsa sensibilità della tecnica (vedere la Sezione 5.3.2.2).

La sensibilità della PET / CT con colina dipende fortemente dal livello di PSA e dalla sua cinetica [265, 606-608]. Nei pazienti con BCR dopo RP, i tassi di rilevazione della PET / CT sono solo del 5-24% quando il livello di PSA è <1 ng / mL, ma sale al 67-100% quando il livello di PSA è> 5 ng / mL. In una recente meta-analisi, i tassi di rilevazione della PET / CT con colina erano del 65% (IC 95%: 58% -71%) quando il PSA-DT era <sei mesi, ed

erano del 71% (IC 95%: 66% -76 %) e 77% (IC 95%: 71% -82%) quando la PSA-velocity era, rispettivamente, > 1 e > 2 ng / mL / anno [606].

Nonostante i suoi limiti, la PET/CT con colina può cambiare la gestione medica nel 18-48% dei pazienti con BCR dopo trattamento primario [609-611]. In uno studio retrospettivo bi-centrico su 150 pazienti, 14 dei 55 (25,5%) pazienti in attesa di trattamento palliativo sono passati alla terapia di salvataggio in base ai risultati della PET / CT con colina. La terapia di salvataggio ha determinato una risposta biochimica completa nel 35,7% di questi pazienti al termine di una mediana di follow-up di 18,3 mesi (range, 10-48 mesi) [611].

La PET/CT con colina non può essere raccomandata in tutti i pazienti, ma dovrebbe essere limitata ai pazienti sufficientemente in forma per ricevere un trattamento curativo loco-regionale di salvataggio.

Dopo RP, il cut-off ottimale di PSA per eseguire un'analisi con PET / CT con colina sembra essere compreso tra 1 e 2 ng / mL [607, 608]. Non è chiaro se valori-soglia di PSA-Velocity o PSA-DT possano essere utilizzate per selezionare ulteriori gruppi di pazienti nei quali la PET / TC potrebbe essere raccomandata.

Dopo RT, il livello cut-off di PSA non è chiaro a causa della carenza di dati a riguardo e anche perché il livello di PSA è più difficile da interpretare a causa della quantità "fisiologica" di PSA rilevabile prodotta dalla porzione di prostata non affetta dal tumore [607]. In uno studio su 46 pazienti con recidiva di PSA dopo RT o brachiterapia, il tasso di rilevazione della PET / CT con colina era del 54,5%, 81%, 89% e 100% quando il livello di PSA era, rispettivamente, 1-2 ng / mL, 2-4 ng / mL, 4-6 ng / mL e> 6 ng / mL [612]. In un altro studio su 140 pazienti il tasso di rilevazione della PET / CT con colina non è stato influenzato dal livello di PSA, ma solo dalla cinetica del PSA [613].

6.3.4.1.3 – PET e PET / CT con Floruro

La PET e PET / CT con 18F-Floruro ha una sensibilità maggiore rispetto alla scintigrafia ossea nel rilevare le metastasi ossee [614]. Tuttavia, il 18F-Floruro è limitato da una relativa mancanza di specificità e dal fatto che non valuta le metastasi dei tessuti molli [615].

6.3.4.1.4 – PET / CT con antigene prostatico di membrana specifico

La PET/TC con antigene prostatico di membrana specifico ha mostrato un potenziale promettente nei pazienti con BCR, sebbene la maggior parte degli studi siano limitati dalla loro natura retrospettiva. Tassi di rilevamento del 15-58%, 25-73% e 69-100%, 71-100% sono stati riportati per intervalli di PSA, rispettivamente, di 0,2-0,5 ng / mL, 0,5-1 ng / mL, 1-2 ng / mL e > 2 ng / mL [290, 616-620]. In questi intervalli di PSA, la percentuale relativa di risultati positivi che corrispondono a recidive puramente locali o a metastasi a distanza non è chiara. Ciononostante, la PET / CT con PSMA sembra molto più sensibile rispetto alla PET / CT con colina, in particolare per livelli di PSA <1 ng / mL. Due confronti diretti hanno confermato questo risultato [617, 621]. La PET / CT con PSMA ha identificato il sito di recidiva in 14 su 32 pazienti con PET / CT con colina negativa (44%, letto prostatico, n = 8, LNs, n = 6) [622]. Una maggiore PSA-velocity o un tempo di raddoppiamento del PSA più basso sembrano essere associati a tassi di positività della PET / CT con PSMA più elevati [275, 290, 616, 623], anche se alcuni autori non hanno trovato alcuna correlazione tra la cinetica del PSA e i tassi di positività [617].

In uno studio prospettico multicentrico su 323 pazienti con BCR, la PET / TC con PSMA ha cambiato la gestione clinica nel 62% dei pazienti, rispetto alla gestione che tali pazienti avrebbero ricevuto in caso di stadiazione convenzionale. Ciò è dovuto alla riduzione significativa del numero di pazienti nei quali il sito di recidiva della malattia era sconosciuto (77% vs 19%, p <0,001) e all'aumento significativo del numero di pazienti con riscontro di malattia metastatica (11% vs. 57%) [289].

Uno studio mono-centrico ha valutato 164 uomini sottoposti a PET / CT con PSMA per aumento del PSA dopo RP, con livelli di PSA <1 ng / mL. Negli uomini con una PET / CT con PSMA negativa che hanno ricevuto RT di salvataggio, l'85% (n = 23/27) ha mostrato una risposta al trattamento, rispetto ad un ulteriore aumento di PSA nel 65% (22/34) in quelli non trattati. Nei 36 su 99 pazienti con malattia limitata alla prostata alla valutazione con PSMA, l'83% (n = 29/36) ha risposto alla RT di salvataggio [624]. Pertanto, la PET / CT con PSMA potrebbe permettere di stratificare i pazienti in un gruppo con una buona risposta (risultato negativo o recidiva limitata alla prostata) e in un altro gruppo con una scarsa risposta (positività linfonodale o malattia a distanza) alla RT di salvataggio. Tuttavia, questi risultati basati su piccoli numeri e breve follow-up dovrebbero essere confermati con ulteriori studi.

6.3.4.1.5 – MRI "whole-body" e assiale

Poco si sa per quanto riguarda l'accuratezza della risonanza magnetica "whole-body" o assiale nei pazienti con BCR dopo RP o RT [625]. Pertanto, il ruolo di queste tecniche nella rilevazione di metastasi ossee o linfonodali occulte in caso di BCR deve essere definito.

6.3.4.2 – Valutazione delle recidive locali

6.3.4.2.1 – Recidiva locale dopo prostatectomia radicale

Poiché la sensibilità delle biopsie dell'anastomosi è bassa, specialmente per livelli di PSA <1 ng / mL [598], la RT di salvataggio viene solitamente decisa sulla base del BCR, senza prova istologica di recidiva locale, preferibilmente quando il livello di PSA è inferiore a 0,5 ng / mL. La dose erogata sulla fossa prostatica tende ad essere omogenea poiché non è stato dimostrato che un incremento di dose focale sul sito della recidiva migliori gli outcomes. Pertanto, la maggior parte dei pazienti viene sottoposta a RT di salvataggio senza imaging locale.

La risonanza magnetica multiparametrica può rilevare recidive locali nel letto prostatico, ma la sua sensibilità nei pazienti con livelli di PSA <0,5 ng / ml rimane controversa [626, 627]. La PET / CT con colina è meno sensibile della mpMRI quando il livello di PSA è <1 ng / mL [628]. La PET / CT con PSMA è positiva nel 15-58% dei pazienti con BCR e livelli di PSA <0,5 ng / mL [617, 618, 620], ma le serie pubblicate sono difficilmente interpretabili poiché di solito mescolano pazienti con storia di RP e RT e non specificano la proporzione di recidive locali e di metastasi a distanza diagnosticate con livelli di PSA <0,5 ng / mL.

Il rilevamento e la localizzazione precisa delle recidive locali dopo RP saranno necessari solo se sarà dimostrato che il boost stereotassico sul sito della recidiva durante la RT di salvataggio migliori gli outcomes del paziente.

6.3.4.2.2 – Recidiva locale dopo radioterapia

Nei pazienti con BCR dopo RT, lo status bioptico è un importante fattore predittivo, a condizione che le biopsie siano ottenute 18-24 mesi dopo il trattamento. Data la morbilità delle opzioni terapeutiche di salvataggio locale è necessario avere una prova istologica della recidiva locale prima di trattare il paziente [598].

La TRUS non è affidabile nella definizione delle recidive locali dopo RT. Al contrario, sono stati riportati risultati eccellenti per la mpMRI [598, 629-631], la quale può essere inoltre utilizzata sia per il targeting della biopsia che per guidare il trattamento di salvataggio locale. La rilevazione della recidiva tumorale è anche possibile con PET / CT con colina [613], ma tale metodica non è stata ancora confrontata con la mpMRI. Inoltre, è ancora troppo presto per sapere se la PET / CT con PSMA può svolgere un ruolo nel rilevamento delle recidive locali dopo RT [275].

6.3.4.3 – Riepilogo delle evidenze sul ruolo dell'imaging in caso di recidiva biochimica

Il rilevamento e la localizzazione del sito di recidiva locale dopo RP non sono necessari poiché non è stato dimostrato che il boost stereotassico nel sito di ricorrenza durante la RT di salvataggio migliori gli outcomes.

È necessario confermare la recidiva locale dopo RT mediante biopsia e localizzarla il più precisamente possibile prima del trattamento di salvataggio. La risonanza magnetica multiparametrica è finora la tecnica migliore per localizzare la recidiva e guidare la biopsia.

Molti studi recenti suggeriscono che la PET / CT con PSMA è sostanzialmente più sensibile della CT addominopelvica, della scintigrafia ossea e della PET / CT con colina nel rilevamento di metastasi a distanza in pazienti con BCR. Sebbene la maggior parte degli studi sia retrospettiva e / o monocentrica, tutti sono giunti alla stessa conclusione. La diagnosi precoce di metastasi in un contesto di BCR è clinicamente molto rilevante. Questo è particolarmente vero nella fase post-RT. Le terapie di salvataggio per le recidive locali dopo RT inducono una morbilità sostanziale ed è necessario identificare i pazienti metastatici con la massima sensibilità possibile, per evitare di esporre inutilmente questi pazienti alla morbilità delle terapie di salvataggio. Dopo RP, a differenza della PET / CT con colina, la PET / CT con PSMA ha mostrato alti tassi di positività, anche per livelli di PSA <1 ng / mL. Poiché la localizzazione della recidiva locale non è utile, l'indicazione ad eseguire un test sensibile come la PET / CT con PSMA nei pazienti con livelli di PSA <1 ng / mL dipenderà dal loro rischio di avere una malattia metastatica. La cinetica del PSA potrebbe essere utile, ma ciò deve essere dimostrato.

6.3.4.4 – Linee guida per l'imaging nei pazienti con recidiva biochimica

Recidiva di antigene prostatico specifico (PSA) dopo prostatectomia radicale	LE	Grado di raccomandazione
Eseguire l'imaging solo se l'esito influenzerà le successive decisioni terapeutiche.		Forte
Se il livello di PSA è ≥ 1 ng / ml, eseguire, se disponibile, una tomografia computerizzata / tomografia ad emissione di positroni con antigene prostatico specifico di membrana (PSMA PET / CT) o, altrimenti, un'imaging con PET / CT con colina.	2b	Debole
Recidiva di PSA dopo radioterapia		
Eseguire una risonanza magnetica multiparametrica prostatica per localizzare aree alterate e guidare le biopsie in pazienti che sono considerati candidabili alla terapia di salvataggio locale.	3	Forte
Eseguire PET / CT con PSMA (se disponibile) o PET / TC con colina per escludere linfonodi positivi o metastasi a distanza in pazienti idonei per il trattamento di salvataggio curativo.	2b	Forte

6.3.5 – Trattamento delle recidive del solo PSA

La tempistica e la modalità di trattamento delle recidive del solo PSA dopo RP o RT rimangono oggetto di controversie a causa delle evidenze limitate.

6.3.5.1 – Radioterapia di salvataggio [SRT] per la recidiva del solo PSA dopo prostatectomia radicale

La SRT precoce offre una possibilità di cura per i pazienti con un PSA crescente o persistente dopo RP. Più del 60% dei pazienti trattati prima che il livello di PSA salga a più di 0,5 ng / mL raggiungerà un livello di PSA non rilevabile [632-635], che corrisponde ad una probabilità di circa l'80% di essere libero da progressione di malattia cinque anni dopo [578]. Un'analisi retrospettiva su 635 pazienti che sono stati seguiti dopo RP e che hanno avuto una BCR e / o una recidiva locale e che non hanno ricevuto alcun trattamento di salvataggio (n = 397) o la sola RT di salvataggio (n = 160) entro due anni dal BCR, ha dimostrato che la RT di salvataggio è associata ad

un incremento di tre volte della sopravvivenza cancro-specifica rispetto a coloro che non hanno ricevuto alcun trattamento di salvataggio (p <0,001). La RT di salvataggio è stata efficace anche nei pazienti con un breve PSA-DT [594]. Nonostante l'indicazione alla RT di salvataggio, una strategia di "wait and see" rimane un'opzione nei pazienti con un lungo PSA-DT > di dodici mesi [587]. Per una panoramica, vedere la Tabella 6.3.1.

Tabella 6.3.1: Studi selezionati sulla radioterapia di salvataggio post-prostatectomia, stratificati per livello di PSA pre-radioterapia di salvataggio (SRT) *

Studio	Anno	n	Mediana di FU	Mediana di PSA Pre-SRT (ng/mL)	Dose di RTADT	bNED/PFS (anni)	Risultati a 5 anni
Bartkowiak, et al. [636]	2017	464	71	0.31	66.6 Gy	54% (5.9)	73% vs. 56%; PSA < 0.2 vs. ≥ 0.2 ng/mL p < 0.0001
Tendulkar, et al. [637]	2016	2460	60	0.5	66 Gy 16% ADT	56% (5)	SRT; PSA ≤ 0.2 ng/mL 71% 0.21-0.5 ng/mL 63% 0.51-1.0 ng/mL 54% 1.01-2.0 ng/mL 43% > 2 ng/mL 37% p < 0.001
Stish, et al. [632]	2016	1106	107	0.6	68 Gy 16% ADT	50% (5) 36% (10)	44% vs. 58%; PSA ≤ 0.5 vs. > 0.5 ng/mL p < 0.001
Soto, et al. [638]	2012	441	36	< 1 (58%)	68 Gy 24% ADT	63/55% (3) ADT/no ADT	44/40% ADT/no ADT p < 0.16

** La terapia di deprivazione androgenica può influenzare l'outcome "nessuna evidenza biochimica di malattia (bNED)" o "sopravvivenza libera da progressione". Pertanto, sono evidenziati i set di dati senza ADT. Per facilitare i confronti, sono incluse le percentuali di bNED / PFS a 5 anni derivate dai grafici Kaplan-Meier.*
ADT = terapia di deprivazione androgenica; bNED = nessuna evidenza biochimica di malattia; FU = follow-up; mo = mesi; n = numero di pazienti; PFS = sopravvivenza libera da progressione; PSA = antigene prostatico specifico; SRT = radioterapia di salvataggio;

Sebbene la progressione biochimica sia ora ampiamente accettata come un marker surrogato di recidiva del PCa, la sopravvivenza libera da malattia metastatica, la sopravvivenza cancro-specifica e la sopravvivenza globale rappresentano endpoint clinicamente più significativi, che vengono usati per supportare il processo decisionale clinico. Tuttavia, il basso tasso di eventi e la necessità di un follow-up a lungo termine limitano il volume delle evidenze disponibili, sia in termini di statistiche che di effetti dei progressi tecnici della RT nel tempo. La Tabella 6.3.2 riassume i risultati di recenti studi sugli endpoint clinici dopo SRT.

Due studi riportano degli outcomes significativamente migliori (DM, DSM e OS) nei pazienti che riescono a raggiungere nuovamente un nadir di PSA <0,1 ng / mL dopo SRT senza ADT [636, 639]. Una recente analisi internazionale multi-istituzionale su dati raccolti dagli RCT ha suggerito che la sopravvivenza libera da metastasi è l'endpoint surrogato di maggior validità, rispetto al suo impatto sulla OS [640].

Tabella 6.3.2: Studi recenti che riportano endpoint clinici dopo SRT

Studio	Anno	n	FU mediano (mesi)	Regime	Outcome
Tendulkar, et al. [637]	2016	2,460	60	66 (64.8-68.4) Gy incl. 16% ADT	DM a 10 anni SRT; PSA 0.01-0.2 ng/mL 9% SRT; PSA 0.21-0.50 ng/mL 15% SRT; PSA 0.51-1.0 ng/mL 19% SRT; PSA 1.01-2.0 ng/mL 20% SRT; PSA > 2 ng/mL 37%, p < 0.001
Stish, et al. [632]	2016	1106	107	68 (64.8-70.2) Gy 39% 2D piano terapeutico incl. 16% ADT	DM a 5 e 8.9 anni SRT; PSA ≤ 0.5 ng/mL 7% and 12% SRT; PSA > 0.5 ng/mL 14% and 23% p < 0.001 DSM a 5 e 8.9 anni SRT; PSA ≤ 0.5 ng/mL < 1% and 6% SRT; PSA > 0.5 ng/mL 5% and 10% p = 0.02 OS a 5 e 8.9 anni SRT; PSA ≤ 0.5 ng/mL 94% and 86% SRT; PSA > 0.5 ng/mL 91% and 78 p = 0.14
Jackson, et al. [639]	2014	448	64	68.4 Gy no ADT	DM a 5 anni post-SRT PSA < 0.1 ng/mL 5% post-SRT PSA ≥ 0.1 ng/mL 29% p < 0.0001 DSM a 5 anni post-SRT PSA < 0.1 ng/mL 2% post-SRT PSA ≥ 0.1 ng/mL 7% p < 0.0001 OS post-SRT PSA < 0.1 ng/mL 97% post-SRT PSA ≥ 0.1 ng/mL 90% p < 0.0001
Bartkowiak, et al. [636]	2017	464	71	66.6 (59.4- 72) Gy no ADT	OS a 5.9 anni post-SRT PSA < 0.1 ng/mL 98% post-SRT PSA ≥ 0.1 ng/mL 92% p = 0.005

ADT = terapia di deprivazione androgenica; DM = metastasi a distanza; DSM = mortalità cancro-specifica; FU = follow-up; mo = mesi; n = numero di pazienti; OS = sopravvivenza globale; PSA = antigene prostatico specifico; SRT = radioterapia di salvataggio.

Dati recenti derivanti dal RTOG 9601 [641] hanno suggerito che l'aggiunta di due anni di bicalutamide alla SRT apporti un vantaggio sia in termini di CSS che di OS. Secondo il GETUG-AFU 16, anche un trattamento di sei mesi con un analogo dell'ormone rilasciante gonadotropina (GnRH) può migliorare significativamente la PFS a cinque anni, ma è necessario un follow-up più lungo [642]. Entrambi gli studi hanno utilizzato tecniche e dosaggi di radiazioni obsoleti. La Tabella 6.3.3 offre una panoramica di questi due RCT. Una recente revisione della letteratura raccomanda di stratificare il rischio sulla base del PSA pre-SRT (> 0,7 ng / mL), dello stato dei

margini chirurgici (positivo) e del GS di alto grado, per personalizzare l'uso della terapia ormonale con la SRT [643].

Tabella 6.3.3: RCT che confrontano la radioterapia di salvataggio da sola e la radioterapia di salvataggio combinata con la terapia di privazione degli androgeni

Riferimento	Anno	n	Gruppi di rischio	FU mediano (mesi)	Regime	Outcome
GETUG-AFU 16 Carrie, et al. [642]	2016	369 RT + ADT 374 RT	GS ≤ 7 89%, GS ≥ 8 11% cN0	63	66 Gy + GnRH analogo 6 mesi 66 Gy	PFS 5 anni 80% p < 0.0001 PFS a 5 anni 62%
RTOG 9601 Shipley, et al. [641]	2017	384 RT + ADT 376 RT	pT2 R1, pT3 cN0	156	68 (64.8-70.2) 64.8 Gy + bicalutamide 24 mesi 64.8 Gy + placebo	DM a 12 anni 14% p = 0.005 DM a 12 anni 23% OS a 12 anni 76% p = 0.04 OS a 12 anni 71% DSM a 12 anni 5.8% p < 0.001 DSM a 12 anni 13.4%

ADT = terapia di deprivazione androgenica; DM = metastasi a distanza; DSM = mortalità cancro-specifica; GS = Gleason score; PFS = sopravvivenza libera da progressione; FU = follow-up; GnRH = ormone rilasciante gonadotropina; OS = sopravvivenza globale; PFS = sopravvivenza libera da progressione; n = numero di pazienti; RT = radioterapia.

6.3.5.1.1 – Volume target, dose, tossicità

Ci sono stati vari tentativi di definire linee comuni per dei "volumi target clinici" di PCa [644-647] e per gli organi a rischio di complicanze dei tessuti sani [648]. Tuttavia, data la variabilità delle tecniche e dei limiti delle dosi, non è stato ancora raggiunto un accordo soddisfacente.

La dose ottimale di SRT non è stata ben definita. Dovrebbe essere almeno di 66 Gy sulla fossa prostatica (più / meno la base delle vescicole seminali, a seconda dello stadio patologico dopo RP) [633, 649]. Un Panel di Linee Guida USA ha considerato 64-65 Gy come la dose minima che dovrebbe essere erogata dopo RP [650]. Tuttavia, dati più recenti suggeriscono che dosi totali più elevate possono ottenere tassi più elevati di controllo biochimico a tre e cinque anni [651]. In una SR, il livello di PSA pre-SRT e la dose di SRT erano entrambi correlati con il BCR, mostrando che la sopravvivenza libera da recidiva diminuiva del 2,4% per 0,1 ng / ml di PSA e migliorava del 2,6% per Gy, suggerendo che una dose di trattamento superiore a 70 Gy dovrebbe essere somministrata al livello più basso possibile di PSA [652]. La combinazione di stadio pT, stato dei margini e GS e PSA alla SRT sembra definire il rischio di progressione biochimica, metastasi e mortalità complessiva [653-655]. I nomogrammi di Stephenson aggiornati incorporano la dose di SRT e l'ADT come fattori predittivi di fallimento biochimico e di metastasi a distanza [637]. In uno studio su 894 pazienti con PCa con linfonodi negativi, sono state assegnate le dosi sufficienti di radiazioni, comprese tra 64 e ≥ 74 Gy, a dodici gruppi di rischio, definiti dalle classi di PSA pre-SRT <0,1, 0,1-0,2, 0,2-0,4 e > 0,4 ng / ml e dal GS ≤ 6 vs. 7 vs. ≥ 8 [656].

In uno studio su 464 pazienti sottoposti a SRT che hanno ricevuto una mediana di 66,6 (massimo 72) Gy, la tossicità acuta di Grado 2 è stata registrata nel 4,7% sia per il tratto genito-urinario che per quello gastro-intestinale. Due uomini hanno avuto reazioni di Grado 3 tardive del tratto GI. Non è stato osservato alcun episodio di grave tossicità del tratto GU. Le complicanze tardive di Grado 2 si sono verificate rispettivamente nel 4,7% (tratto GI) e nel 4,1% (tratto GU) dei casi, e il 4,5% dei pazienti ha sviluppato stenosi uretrali di grado moderato [636]. In una coorte retrospettiva di 285 uomini trattati con 3D-CRT (38%) o IMRT (62%) con 66 Gy nel 95% dei casi, il sottogruppo con alte dosi di radiazioni non ha mostrato un aumento significativo della tossicità [657].

In un RCT sull'incremento di dose per la SRT che ha coinvolto 350 pazienti, la tossicità GU acuta di Grado 2 e 3 è stata osservata, rispettivamente, nel 13,0% e 0,6% dei casi con 64 Gy, e nel 16,6% e 1,7% dei casi con 70 Gy. La tossicità gastrointestinale di Grado 2 e 3 si è verificata, rispettivamente, nel 16,0% e 0,6%, dei casi con 64 Gy, e nel 15,4% e 2,3% dei casi con 70 Gy. Gli effetti tardivi devono ancora essere riportati [658].

Con un aumento della dose oltre 72 Gy e / o fino a una mediana di 76 Gy, il tasso di gravi effetti collaterali, specialmente GU, aumenta drasticamente, anche con l'utilizzo di nuove tecniche di pianificazione e di trattamento [659, 660]. Da notare che, rispetto alla 3D-CRT, la IMRT era associata ad una riduzione della tossicità GI di Grado 2 dal 10,2 all'1,9% (p = 0,02), ma non ha avuto alcun effetto benefico sul livello relativamente alto di tossicità GU (5 anni: 3D-CRT 15,8% vs IMRT 16,8%) [659]. Dopo una dose di IMRT di salvataggio mediana di 76 Gy, il rischio quinquennale di tossicità di grado 2-3 è salito, rispettivamente, al 22% per il tratto GU e all'8% per i sintomi gastrointestinali [660].

6.3.5.1.2 – Confronto tra radioterapia adiuvante (ART) e radioterapia di salvataggio (SRT)

Il più ampio studio retrospettivo con case-matching per valutare l'ART rispetto alla SRT precoce comprendeva solo pazienti con pT3N0 R0 / R1 (senza ADT), in cui 390 su 500 pazienti con osservazione-piu'-SRT-precoce (mediana di PSA pre-SRT = 0,2 ng / mL) sono stati comparati dopo propensity-score matching con 390 pazienti sottoposti a ART. A due e a cinque anni dopo l'intervento, i tassi di non-evidenza biochimica di malattia (bNED) erano, rispettivamente, 91% e 78% per la ART vs 93% e 82% dopo RT di salvataggio. Le analisi di sottogruppo non hanno riportato differenze significative tra i due approcci. Si è giunti alla conclusione che la RT di salvataggio precoce non altera il controllo del PCa, ma chiaramente aiuta a ridurre l'overtreatment, che è un problema importante sia nella ART che nella SRT [661].

I risultati sono stati confermati per la sopravvivenza globale e libera da metastasi [654]. Tuttavia, questi studi retrospettivi sono sottodimensionati per casi ad alto rischio come pT3b / R1 / GS 8-10.

Entrambi gli approcci (ART e SRT) insieme all'efficacia dell'ADT neoadiuvante sono attualmente confrontati in tre studi randomizzati: il Medical Research Council (MRC) Radiotherapy and Adrogen Deprivation In Combination After Local Surgery (RADICALS) nel Regno Unito, la Trans-Tasman Oncology Group (TROG), Radiotherapy Adjuvant Versus Early Salvage (RAVES), e il Groupe d'Etude des Tumeurs Uro-Génitales (GETUG 17).

Il processo decisionale sulla possibilità di procedere con la RT adiuvante per un PCa ad alto rischio pT3-4 pN0 M0 con PSA non rilevabile dopo RP, o di posticipare la RT come procedura di salvataggio precoce in caso di recidiva biochimica, rimane difficile. Nella pratica quotidiana, l'urologo dovrebbe spiegare al paziente prima della RP che la RT adiuvante può essere di beneficio se il paziente ha fattori di rischio prognostici negativi. In definitiva, la decisione sull'opportunità di procedere con il trattamento richiede un approccio multidisciplinare che tenga conto della tempistica ottimale della RT quando si decide di utilizzarla, e che fornisca una giustificazione quando invece non viene utilizzata, per poter rendere più chiaro il dialogo tra il medico e il paziente.

6.3.5.2 – Gestione del fallimento del PSA dopo radioterapia

Le opzioni terapeutiche in questi pazienti sono ADT o procedure locali come la RP di salvataggio (SRP), la crioterapia, la brachiterapia interstiziale e la HIFU [662-671]. Non è possibile formulare raccomandazioni forti sulla scelta di una di queste tecniche poiché le evidenze disponibili per queste opzioni di trattamento sono di bassa qualità. Quanto segue è una panoramica delle scoperte più importanti riguardanti ciascuna di queste tecniche con una proposta per la loro indicazione.

6.3.5.2.1 – Prostatectomia radicale di salvataggio

La RP di salvataggio dopo RT ha la storia più lunga e la migliore probabilità di controllo locale rispetto ad altri trattamenti di salvataggio. Tuttavia, questa deve essere valutata rispetto ai possibili eventi avversi, che sono più alti rispetto alla chirurgia primaria a causa del rischio di fibrosi e scarsa cicatrizzazione delle ferite dovute alle radiazioni.

6.3.5.2.1.1 – Risultati oncologici

In una recente SR della letteratura, Chade et al. hanno dimostrato che la SRP ha fornito tassi di sopravvivenza libera da BCR a cinque e dieci anni comprese, rispettivamente, tra il 47-82% e il 28-53%. I tassi decennali di CSS e OS variavano rispettivamente dal 70% al 83% e dal 54% all'89%. Il valore di PSA pre-SRP e il GS bioptico erano i più forti predittori di presenza di malattia organo-confinata, di progressione di malattia e di CSS [672].

Nella maggior parte delle serie contemporanee, la malattia organo-confinata, i margini chirurgici negativi e l'assenza di metastasi delle vescicole seminali e / o linfonodali erano indicatori prognostici favorevoli associati ad una DFS di circa il 70-80%, in confronto ad una DFS del 40-60% per i pazienti con PCa localmente avanzato [671].

Tabella 6.3.4: Risultati oncologici di case-series di prostatectomie radicali di salvataggio, che includano almeno 30 pazienti

Studio	n	FU mediano (mesi)	Malattia organo-confinata (%)	PSM (%)	Coinvolgimento linfonodale (%)	Probabilità di assenza di BCR (%)	CSS (%)	Tempo
Sanderson, et al. 2006 [673]	51	-	25	36	28	47	-	5
Leonardo, et al. 2009 [674]	32	35	53	34	0	75	-	3
Heidenreich, et al. 2010 [670]	55	23 (2-56)	73	11	20	87	-	
Chade, et al. 2011 [675]	404	55	55	25	16	37	83	10
Mandel, et al. 2016 [676]	55	36	50	27	22	49	89	5

BCR = recidiva biochimica; CSS = sopravvivenza cancro-specifica; FU = follow-up; mo = mesi; n = numero di pazienti; PSM = margine chirurgico positivo.

6.3.5.2.1.2 – Morbidità

Rispetto alla RP primaria con tecnica open, la SRP è associata ad un rischio più elevato di successiva stenosi anastomotica (47 vs 5,8%), ritenzione urinaria (25,3% vs 3,5%), fistola urinaria (4,1% vs 0,06%), ascesso (3,2 % vs 0,7%) e danno rettale (9,2 vs 0,6%) [677]. Nelle serie più recenti, queste complicanze sembrano essere meno comuni [669, 672]. Anche i risultati funzionali sono peggiori rispetto alla chirurgia primaria, con tassi di incontinenza urinaria che vanno dal 21% al 90% e di ED in quasi la totalità dei pazienti [672].

Tabella 6.3.5: Morbilità perioperatoria in case-series selezionate di prostatectomie radicali di salvataggio, che includano almeno 30 pazienti

Studio	n	Danno rettale (%)	Stenosi anastomotiche (%)	Clavien 3-5 (%)	Perdite ematiche, mL, media, range
Stephenson, et al. 2004 [669]	100	15 vs 2*	30	33 vs 13*	-
Ward, et al. 2005 [678]	138	5	22	-	-
Sanderson, et al. 2006 [673	51	2	41	6	-
Gotto, et al. 2010 [677]	98	9	41	25	-
Heidenreich, et al. 2010 [670]	55	2	11	3.6	360 (150-1450)

** SRP eseguite prima vs. dopo il 1993.*

n = numero di pazienti.

6.3.5.2.1.3 – Riassunto sulla prostatectomia radicale di salvataggio

In generale, la SRP deve essere considerata solo per i pazienti con poche comorbilità, un'aspettativa di vita di almeno dieci anni, un PSA pre-SRP <10 ng / mL e un GS bioptico ≤ 7, senza alcuna evidenza di coinvolgimento linfonodale o di malattia metastatica a distanza pre-SRP, e con una stadiazione clinica iniziale T1 o T2 [672]. Un'analisi di meta-regressione ha suggerito che la SRP può essere associata a peggiori risultati per la continenza rispetto agli approcci non chirurgici [679].

6.3.5.2.2 – Crioablazione di salvataggio della prostata

6.3.5.2.2.1 – Risultati oncologici

La crioablazione di salvataggio della prostata (SCAP) è stata proposta come alternativa alla SRP, in quanto ha un rischio potenzialmente più basso di morbilità e pari efficacia. Tuttavia, i pochi studi disponibili hanno mostrato risultati deludenti. In una revisione sull'uso della SCAP in caso di recidiva tumorale dopo RT, le stime di BDFS a cinque anni variavano dal 50% al 70%. Una risposta duratura può essere ottenuta in circa il 50% dei pazienti con PSA pre-SCAP <10 ng / mL [680]. In uno studio multicentrico su 279 pazienti che riportava gli outcomes effettivi della SCAP, la stima di sopravvivenza libera da BCR a cinque anni secondo i criteri di Phoenix era del 54.5 ± 4.9%. Sono state riportate biopsie positive in 15/46 pazienti (32,6%) sottoposti a biopsia prostatica dopo SCAP [681].

Uno studio di controllo-caso con matching ha messo a confronto la SRP e la SCAP in uomini con recidiva di PCa dopo RT. Gli autori hanno confrontato i risultati oncologici delle due opzioni di trattamento di salvataggio dopo periodi di follow-up medio di 7,8 (gruppo SRP) e 5,5 anni (gruppo SCAP). La sopravvivenza libera da BCR a cinque anni era del 61% dopo SRP, significativamente migliore rispetto al 21% rilevato dopo SCAP. Anche la OS a cinque anni era significativamente più alta nel gruppo SRP (95% vs 85%) [682].

Tabella 6.3.4: Risultati oncologici di case-series di crioablazioni prostatiche di salvataggio, che includano almeno 50 pazienti

Studio	n	FU mediano (mesi)	Probabilità' di assenza di BCR (%)	Tempo probabilità (anni)	Definizione di fallimento
Pisters, et al. 1997 [682]	150	17	44	-	Nadir ± 0.2
Bahn, et al. 2003 [683]	59	82	59	7	PSA > 0.5
Ismail, et al. 2007 [680]	100	33	73 (basso rischio)	5	ASTRO
Pisters, et al. 2008 [681]	279	22	58	5	ASTRO e Phoenix
Williams, et al. 2011 [684]	187	7.46 yr	10	10	Nadir +2
Spiess, et al. 2010 [685]	450	40.8	34	-	PSA >0.5

ASTRO = American Society for Therapeutic Radiology and Oncology; BCR = recidiva biochimica; FU = follow-up; n = numero di pazienti; PSA = antigene prostatico specifico.

6.3.5.2.2.2 – Morbidità

Secondo Cespedes et al. [686], i rischi di incontinenza urinaria e di DE almeno dodici mesi dopo SCAP erano pari, rispettivamente, al 28% e al 90%. Inoltre, l'8-40% dei pazienti ha riportato dolore persistente al retto e un ulteriore 4% dei pazienti è stato sottoposto a procedure chirurgiche per la gestione delle complicanze associate al trattamento. In un recente studio di Pisters et al., il tasso di incontinenza urinaria era del 4,4%. Il tasso di fistole rettali era dell'1,2% e il 3,2% dei pazienti ha richiesto un TURP per la rimozione del tessuto distrutto [681]. Con l'uso di tecnologie di terza generazione, le complicanze come l'incontinenza urinaria e l'ostruzione/ritenzione sono significativamente diminuite nell'ultimo decennio (vedi Tabella 6.3.5) [687].

Tabella 6.3.7: Morbidità perioperatoria, funzione erettile e incontinenza urinaria in case-series selezionate di crioablazioni prostatiche di salvataggio, che includano almeno 50 pazienti

Studio	n	Incontinenza (%)	Ostruzione/ Ritenzione (%)	Fistola retto-uretrale (%)	ED (%)
Pisters, et al. 1997 [688]	150	73	67	1	72
Bahn, et al. 2003 [683]	59	8	-	3.4	-
Ismail, et al. 2007 [680]	100	13	4	1	-
Pisters, et al. 2008 [681]	279	12	3.2	1.2	-
Ahmad, et al. 2013 [689]	283	12	7	1.8	83

ED = disfunzione erettile; n = numero di pazienti

6.3.5.2.2.3 – Riassunto sulla crioablazione prostatica di salvataggio

In generale, la SCAP dovrebbe essere considerata solo per i pazienti con poche comorbilità, un'aspettativa di vita di almeno dieci anni, un iniziale PCa cT1c-cT2 organo-confinato, un GS iniziale ≤ 7, un PSA-DT pre-salvataggio ≥ sedici mesi e un PSA pre-salvataggio <10 ng / mL.

6.3.5.2.3 – Brachiterapia di salvataggio in seguito a fallimento della radioterapia

Sebbene non vi sia alcun ruolo per la EBRT di salvataggio in seguito a recidiva locale dopo una precedente RT definitiva, per pazienti accuratamente selezionati con PCa primario localizzato e recidiva locale provata istologicamente, la brachiterapia HDR o LDR rimane una opzione terapeutica efficace con un profilo di tossicità accettabile [690-692]. Tuttavia, le serie pubblicate sono relativamente piccole e di conseguenza questo trattamento dovrebbero essere offerto solo in centri esperti. Cinquantadue pazienti sono stati trattati presso la Scripps Clinic con brachiterapia HDR nell'arco di un periodo di nove anni [690]. Con un follow-up mediano di 60 mesi, il controllo biochimico a cinque anni era del 51% e la tossicità di Grado 3 a livello del tratto GU è stata riportata solamente nel 2% dei casi. Paragonabili a questi dati, 42 pazienti sono stati trattati in uno studio di fase II presso la MSKCC di New York [693]. In particolare, la dose mediana di radiazioni pre-trattamento è stata di 81 Gy, somministrata tramite IMRT, e la dose prescritta di HDR di 32 Gy è stata somministrata in quattro frazioni nell'arco di 30 ore. La sopravvivenza libera da recidiva biochimica dopo cinque anni era del 69% (follow-up mediano di 36 mesi). Gli effetti collaterali tardivi di Grado 2 sono stati osservati nel 15% dei casi e un paziente ha sviluppato una incontinenza di Grado 3. Tuttavia, sono stati riportati dati più vecchi con tassi più alti di effetti collaterali [694].

Usando la brachiterapia LDR con 103palladium, i risultati a lungo termine sono stati riportati in 37 pazienti con un follow-up mediano di 86 mesi [691]. Il tasso di controllo biochimico dopo dieci anni era del 54%. Tuttavia, il tasso grezzo di tossicità ≥ Grado 2 è stato del 46% ed il tasso di tossicità ≥ Grado 3 è stata dell'11%. Questi effetti collaterali erano paragonabili a una serie di 31 pazienti trattati con brachiterapia di salvataggio con I-125 nei Paesi Bassi. Pertanto, in queste piccole serie, gli effetti collaterali tardivi sembrano essere inferiori con la brachiterapia HDR [695]. In conclusione, i dati sulla sopravvivenza libera da BCR dopo brachiterapia HDR e LDR

di salvataggio sono promettenti e il tasso di gravi effetti collaterali nei centri esperti sembra essere accettabile. La brachiterapia di salvataggio rimane un'opzione di trattamento per pazienti selezionati con recidiva locale istologicamente provata dopo RT.

6.3.5.2.4 – Ultrasuoni focalizzati ad alta intensità di salvataggio

6.3.5.2.4.1 – Risultati oncologici

L'HIFU di salvataggio è emersa più recentemente come opzione alternativa di ablazione termica in caso di recidiva di PCa dopo RT. La maggior parte dei dati sono stati riportati da un centro ad alto volume. La mediana di follow-up era molto breve, e la misurazione degli outcomes non è stata standardizzata.

Tabella 6.3.8: Risultati oncologici di case-series selezionate di ultrasuoni focalizzati ad alta intensità di salvataggio, che includano almeno 20 pazienti

Studio	n	FU mediano (%)	Probabilità di assenza di BCR (%)	Tasso di biopsie negative
Colombel, et al. 2006 [696]	224	15-18	.	80
Gelet, et al. 2000 [697]	-	-	-	-
Gelet, et al. 2004 [698]	-	-	-	-
Uchida, et al. 2011 [699]	22	12	59 (Phoenix) (24 mesi)	92 (solo 12 biopsie)
Berge, et al. 2011 [700]	46	9	60.9 (9 mesi)	-
Crouzet, et al, 2017 [701]	418		49% (5 anni); 82% CSS (7 anno)	-

BCR = recidiva biochimica; CSS = sopravvivenza cancro-specifica; FU = follow-up; n = numero di pazienti.

6.3.5.2.4.2 – Morbidità

Di nuovo, la maggior parte dei dati è stata generata da un centro HIFU ad alto volume. Sono state riportate importanti percentuali di complicanze e sono almeno paragonabili ad altre opzioni di trattamento di salvataggio.

6.3.5.2.4.3 – Riepilogo sugli ultrasuoni focalizzati ad alta intensità di salvataggio

C'è una carenza di dati che vieta qualsiasi raccomandazione sulle indicazioni all'uso della HIFU di salvataggio.

6.3.6 – Linfoadenectomia di salvataggio

Le nuove tecniche di imaging hanno migliorato la diagnosi precoce di metastasi linfonodali [702]. La gestione chirurgica delle metastasi linfonodali pelviche (recidive) è stata oggetto di numerose analisi retrospettive [410, 702, 703]. La maggior parte dei pazienti trattati è andata incontro a BCR, ma è stata riportata una sopravvivenza libera da recidiva clinica e una CSS a 10 anni di oltre il 70% [410, 704]. Né il template né il valore reale della linfadenectomia di salvataggio sono disponibili. Va tuttavia ricordato che le attuali tecniche di imaging sottostimano il reale coinvolgimento linfonodale. È stato riportato che i tassi di recidiva biochimica dipendono

dal livello di PSA alla chirurgia, dalla localizzazione e dal numero di linfonodi positivi [705]. L'aggiunta di RT al template linfonodale dopo LND di salvataggio può migliorare il tasso di BCR [706]. La reale efficacia di questa procedura di salvataggio è ancora da dimostrare, così come il suo impatto sulla sopravvivenza [707].

6.3.7 – Terapia ormonale

Il Panel delle linee guida ha condotto una SR che includeva studi pubblicati dal 2000 in poi [708]. I risultati principali sono riassunti di seguito:

Sono stati trovati risultati contrastanti sull'efficacia clinica della HT dopo precedente terapia curativa del tumore primitivo. Alcuni studi hanno riportato un effetto favorevole dell'HT, incluso l'unico RCT che affronta il tema al centro della ricerca di questa revisione (86% vs. 79% di vantaggio in termini di OS nel gruppo con HT precoce) [709]. Altri studi non hanno riscontrato differenze tra la somministrazione di HT, precoce o tardiva, e la sua non somministrazione. Uno studio ha evidenziato un effetto sfavorevole della HT [710]. Questo risultato può derivare dalla selezione di casi clinicamente sfavorevoli per la HT (precoce) e da un più intenso work-up diagnostico e follow-up in questi pazienti.

La popolazione studiata è altamente eterogenea per quanto riguarda la biologia del tumore e quindi il decorso clinico. I seguenti fattori sono stati individuati come predittivi di outcomes sfavorevoli: CRPC, metastasi a distanza (DM), CSS, OS, breve PSA-DT, GS alto, PSA elevato, età avanzata e comorbilità. In alcuni studi, come nello studio di Boorjian et al. [587], i pazienti ad alto rischio, principalmente definiti da un GS alto e da un breve PSA-DT (il più delle volte meno di sei mesi), sembrano beneficiare maggiormente dell'HT (precoce), specialmente per gli uomini con una lunga aspettativa di vita.

Non sono stati trovati dati sull'efficacia dei diversi tipi di HT, anche se è improbabile che ciò abbia un impatto significativo in termini di sopravvivenza in questo contesto. Gli anti-androgeni non steroidei sono stati dichiarati inferiori rispetto alla castrazione, ma questa differenza non è stata osservata nei pazienti con M0 [594]. Uno degli RCT inclusi ha suggerito che l'HT intermittente non è inferiore all'HT in continua in termini di OS e CSS [711]. Un piccolo vantaggio è stato trovato in alcuni domini della QoL, ma non per la QoL complessiva. Una limitazione importante di questo RCT è la mancanza di qualsiasi criterio di stratificazione, come il PSA-DT o i fattori di rischio iniziali.

Considerando la mancanza di una efficacia definitiva e i noti significativi effetti collaterali associati, i pazienti con recidiva dopo terapia curativa primaria non dovrebbero ricevere la HT come standard. Solo una minoranza di loro progredirà verso lo sviluppo di metastasi o verso la morte dovuta a PCa. L'obiettivo della HT dovrebbe essere quello di migliorare la OS, posticipare il DM e migliorare la qualità della vita. La risposta biochimica alla sola HT non ha alcun beneficio clinico per il paziente. Per i pazienti più anziani e quelli con comorbilità, gli effetti collaterali dell'HT possono persino ridurre l'aspettativa di vita; in particolare, devono essere considerati i fattori di rischio cardiovascolare [712, 713]. L'HT precoce deve essere riservata ai soggetti a più alto rischio di progressione di malattia, definiti principalmente da un breve PSA-DT in caso di recidiva (da meno di sei a dodici mesi) o da un alto GS iniziale (> 7), e con una lunga aspettativa di vita.

6.3.8 – Osservazione

Un approccio osservazionale, in attesa dello sviluppo di una malattia metastatica clinicamente evidente, può rappresentare una valida opzione per i pazienti con caratteristiche di malattia a basso rischio (PSA-DT> 12 mesi, tempo al BCR> 3 anni, GS ≤ 7 e stadio ≤ T3a) o per i pazienti non idonei a terapia di salvataggio con una aspettativa di vita inferiore a dieci anni e / o che non sono disposti a sottoporsi a trattamenti di salvataggio. Nei pazienti recidivanti non selezionati, la mediana di tempo stimata per lo sviluppo di metastasi sarà di otto anni e la mediana di tempo dalla metastasi alla morte sarà di altri cinque anni [569].

6.3.9 – Linee guida per la terapia di seconda linea dopo trattamento con intento curativo

Trattamento locale di salvataggio	Grado di raccomandazione
Raccomandazioni per la recidiva biochimica dopo prostatectomia radicale	
Offrire sorveglianza attiva e possibilmente radioterapia di salvataggio (SRT) ritardata a pazienti con recidiva biochimica e fattori prognostici favorevoli (≤ pT3a, tempo di recidiva biochimica> tre anni, tempo di raddoppiamento dell'antigene prostatico specifico (PSA-DT)> dodici mesi, Gleason score ≤ 7), che potrebbero non beneficiare dell'intervento.	Forte
Trattare i pazienti con un aumento di PSA dal range non rilevabile con SRT.	
La dose totale di SRT deve essere di almeno 66 Gy e deve essere somministrata precocemente (PSA <0,5 ng / mL).	Forte
Raccomandazioni per la recidiva biochimica dopo radioterapia	
Trattare pazienti altamente selezionati con PCa localizzato e una recidiva locale istologicamente provata con la prostatectomia radicale di salvataggio (SRP).	Debole
La RP di salvataggio deve essere eseguita solo in centri esperti.	Forte
Non offrire ultrasuoni focalizzati ad alta intensità, ablazione criochirurgica e brachiterapia di salvataggio a pazienti con recidiva locale provata poiché tali procedure sono ancora sperimentali.	Forte
Raccomandazioni per il trattamento di salvataggio sistemico	
Non offrire la terapia di deprivazione androgenica a pazienti M0 con un PSA-DT> dodici mesi.	Forte

REFERENZE

1. Mottet, N., et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. Eur Urol, 2017. 71: 618.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27568654

2. Cornford, P., et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Relapsing, Metastatic, and Castration-Resistant Prostate Cancer. Eur Urol, 2017. 71: 630.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27591931

3. Moldovan, P.C., et al. What Is the Negative Predictive Value of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging in Excluding Prostate Cancer at Biopsy? A Systematic Review and Meta-analysis from the European Association of Urology Prostate Cancer Guidelines Panel. Eur Urol, 2017. 72: 250.
http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42015021929

4. Fossati, N., et al. The Benefits and Harms of Different Extents of Lymph Node Dissection During Radical Prostatectomy for Prostate Cancer: A Systematic Review. Eur Urol, 2017. 72: 84.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28126351

5. Guyatt, G.H., et al. What is “quality of evidence” and why is it important to clinicians? BMJ, 2008. 336: 995
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18456631

6. Guyatt, G.H., et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ, 2008. 336: 924
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18436948

7. Phillips, B., et al. Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence. Updated by Jeremy Howick March 2009.
https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/

8. Guyatt, G.H., et al. Going from evidence to recommendations. BMJ, 2008. 336: 1049.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18467413

9. Van den Broeck T., et al. How does biochemical recurrence following curative treatment for prostate cancer impact on overall survival, cancer-specific survival and development of metastatic disease?. PROSPERO International prospective register of systematic reviews, 2015. CRD42015026807
http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42015026807

10. Van den Broeck T., et al. A systematic review of oncological effectiveness and harms of primary local interventions for high-risk localized and locally advanced prostate cancer. PROSPERO International prospective register of systematic reviews, 2017. CRD42017078862
https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?RecordID=78862

11. Willemse, P.M., et al. Systematic review of deferred treatment with curative intent for localised prostate cancer to explore heterogeneity of definitions, thresholds and criteria and clinical effectiveness. PROSPERO International prospective register of systematic reviews, 2018. CRD42018071780
https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?RecordID=71780

12. Ferlay, J., et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer, 2015. 136: E359
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25220842

13. Haas, G.P., et al. The worldwide epidemiology of prostate cancer: perspectives from autopsy studies. Can J Urol, 2008. 15: 3866.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18304396

14. Bell, K.J., et al. Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies. Int J Cancer, 2015. 137: 1749.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25821151

15. Jansson, K.F., et al. Concordance of tumor differentiation among brothers with prostate cancer. Eur Urol, 2012. 62: 656.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22386193

16. Hemminki, K. Familial risk and familial survival in prostate cancer. World J Urol, 2012. 30: 143.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22116601

17. Randazzo, M., et al. A positive family history as a risk factor for prostate cancer in a population-based study with organised prostate-specific antigen screening: results of the Swiss European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC, Aarau). BJU Int, 2016. 117: 576
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26332304

18. Tan, D.S., et al. Cancer Genomics: Diversity and Disparity Across Ethnicity and Geography. J Clin Oncol, 2016. 34: 91.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26578615

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

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

21. Pritchard, C.C., et al. Inherited DNA-Repair Gene Mutations in Men with Metastatic Prostate Cancer. N Engl J Med, 2016. 375: 443.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27433846

22. Lynch, H.T., et al. Screening for familial and hereditary prostate cancer. Int J Cancer, 2016. 138: 2579.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26638190

23. Ewing, C.M., et al. Germline mutations in HOXB13 and prostate-cancer risk. N Engl J Med, 2012. 366: 141.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22236224

24. Bancroft, E.K., et al. Targeted Prostate Cancer Screening in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: Results from the Initial Screening Round of the IMPACT Study. Eur Urol, 2014. 66: 489
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24484606

25. Leitzmann, M.F., et al. Risk factors for the onset of prostatic cancer: age, location, and behavioral correlates. Clin Epidemiol, 2012. 4: 1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22291478

26. Breslow, N., et al. Latent carcinoma of prostate at autopsy in seven areas. The International Agency for Research on Cancer, Lyons, France. Int J Cancer, 1977. 20: 680.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/924691

27. Esposito, K., et al. Effect of metabolic syndrome and its components on prostate cancer risk: meta-analysis. J Endocrinol Invest, 2013. 36: 132.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23481613

28. Blanc-Lapierre, A., et al. Metabolic syndrome and prostate cancer risk in a population-based case-control study in Montreal, Canada. BMC Public Health, 2015. 15: 913.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26385727

29. Preston, M.A., et al. Metformin use and prostate cancer risk. Eur Urol, 2014. 66: 1012.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24857538

30. Freedland, S.J., et al. Statin use and risk of prostate cancer and high-grade prostate cancer: results from the REDUCE study. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2013. 16: 254.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23567655

31. YuPeng, L., et al. Cholesterol Levels in Blood and the Risk of Prostate Cancer: A Meta-analysis of 14 Prospective Studies. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2015. 24: 1086.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25953767

32. Vidal, A.C., et al. Obesity increases the risk for high-grade prostate cancer: results from the REDUCE study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2014. 23: 2936.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25261967

33. Davies, N.M., et al. The effects of height and BMI on prostate cancer incidence and mortality: a Mendelian randomization study in 20,848 cases and 20,214 controls from the PRACTICAL consortium. Cancer Causes Control, 2015. 26: 1603.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26387087

34. Dickerman, B.A., et al. Alcohol intake, drinking patterns, and prostate cancer risk and mortality: a 30-year prospective cohort study of Finnish twins. Cancer Causes Control, 2016. 27: 1049
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27351919

35. Zhao, J., et al. Is alcohol consumption a risk factor for prostate cancer? A systematic review and meta-analysis. BMC Cancer, 2016. 16: 845.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27842506

36. Key, T.J. Nutrition, hormones and prostate cancer risk: results from the European prospective investigation into cancer and nutrition. Recent Results Cancer Res, 2014. 202: 39.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24531775

37. Alexander, D.D., et al. Meta-Analysis of Long-Chain Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids (LComega-3PUFA) and Prostate Cancer. Nutr Cancer, 2015. 67: 543.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25826711

38. Lippi, G., et al. Fried food and prostate cancer risk: systematic review and meta-analysis. Int J Food Sci Nutr, 2015. 66: 587.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26114920

39. Chen, P., et al. Lycopene and Risk of Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. Medicine (Baltimore), 2015. 94: e1260.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26287411

40. Ilic, D., et al. Lycopene for the prevention and treatment of benign prostatic hyperplasia and prostate cancer: a systematic review. Maturitas, 2012. 72: 269.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22633187

41. Bylsma, L.C., et al. A review and meta-analysis of prospective studies of red and processed meat, meat cooking methods, heme iron, heterocyclic amines and prostate cancer. Nutr J, 2015. 14: 125.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26689289

42. Zhang, M., et al. Is phytoestrogen intake associated with decreased risk of prostate cancer? A systematic review of epidemiological studies based on 17,546 cases. Andrology, 2016. 4: 745.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27260185

43. Kristal, A.R., et al. Plasma vitamin D and prostate cancer risk: results from the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2014. 23: 1494.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24732629

44. Nyame, Y.A., et al. Associations Between Serum Vitamin D and Adverse Pathology in Men Undergoing Radical Prostatectomy. J Clin Oncol, 2016. 34: 1345.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26903577

45. Cui, Z., et al. Serum selenium levels and prostate cancer risk: A MOOSE-compliant meta-analysis. Medicine (Baltimore), 2017. 96: e5944.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28151881

46. Allen, N.E., et al. Selenium and Prostate Cancer: Analysis of Individual Participant Data From Fifteen Prospective Studies. J Natl Cancer Inst, 2016. 108.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27385803

47. Lippman, S.M., et al. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). JAMA, 2009. 301: 39.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19066370

48. Kramer, B.S., et al. 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: 1502.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19252137

49. Andriole, G.L., et al. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. N Engl J Med, 2010. 362: 1192.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20357281

50. Thompson, I.M., et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. N Engl J Med, 2003. 349: 215.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19297565

51. Haider, A., et al. Incidence of prostate cancer in hypogonadal men receiving testosterone therapy: observations from 5-year median followup of 3 registries. J Urol, 2015. 193: 80.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24980615

52. Zhou, C.K., et al. Male Pattern Baldness in Relation to Prostate Cancer-Specific Mortality: A Prospective Analysis in the NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. Am J Epidemiol, 2016. 183: 210.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26764224

53. Lian, W.Q., et al. Gonorrhea and Prostate Cancer Incidence: An Updated Meta-Analysis of 21 Epidemiologic Studies. Med Sci Monit, 2015. 21: 1902.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26126881

54. Rao, D., et al. Does night-shift work increase the risk of prostate cancer? a systematic review and metanalysis. Onco Targets Ther, 2015. 8: 2817.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26491356

55. Islami, F., et al. A systematic review and meta-analysis of tobacco use and prostate cancer mortality and incidence in prospective cohort studies. Eur Urol, 2014. 66: 1054
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25946735

56. Ju-Kun, S., et al. Association Between Cd Exposure and Risk of Prostate Cancer: A PRISMA- Compliant Systematic Review and Meta-Analysis. Medicine (Baltimore), 2016. 95: e2708
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26871808

57. Zhang, X.L., et al. Vasectomy and the risk of prostate cancer: a meta-analysis of cohort studies. Int J Clin Exp Med, 2015. 8: 17977.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26770392

58. Cremers, R.G., et al. Self-reported acne is not associated with prostate cancer. Urol Oncol, 2014. 32: 941.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25011577

59. Huang, T.B., et al. Aspirin use and the risk of prostate cancer: a meta-analysis of 24 epidemiologic studies. Int Urol Nephrol, 2014. 46: 1715.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24687637

60. Bhindi, B., et al. The impact of the use of aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the risk of prostate cancer detection on biopsy. Urology, 2014. 84: 1073.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25443907

61. Lin, S.W., et al. Prospective study of ultraviolet radiation exposure and risk of cancer in the United States. Int J Cancer, 2012. 131: E1015.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22539073

62. Pabalan, N., et al. Association of male circumcision with risk of prostate cancer: a meta-analysis. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2015. 18: 352.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26215783

63. Rider, J.R., et al. Ejaculation Frequency and Risk of Prostate Cancer: Updated Results with an Additional Decade of Follow-up. Eur Urol, 2016. 70: 974.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27033442

64. Brierley, J.D., et al., TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 8th edn. 2017.
http://www.uicc.org/resources/tnm/publications-resources

65. Cooperberg, M.R., et al. The University of California, San Francisco Cancer of the Prostate Risk Assessment score: a straightforward and reliable preoperative predictor of disease recurrence after radical prostatectomy. J Urol, 2005. 173: 1938.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15879786

66. Epstein, J.I., et al. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. Am J Surg Pathol, 2005. 29: 1228
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16096414

67. Epstein, J.I., et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. Am J Surg Pathol, 2016. 40: 244
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26492179

68. Epstein, J.I., et al. A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score. Eur Urol, 2016. 69: 428.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26166626

69. Gulati, R., et al. Screening Men at Increased Risk for Prostate Cancer Diagnosis: Model Estimates of Benefits and Harms. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2017. 26: 222.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27742670

70. IARC. IARC France All Cancers (excluding non-melanoma skin cancer) Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. 2014.
http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx

71. Etzioni, R., et al. Limitations of basing screening policies on screening trials: The US Preventive Services Task Force and Prostate Cancer Screening. Med Care, 2013. 51: 295.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23269114

72. Loeb, S. Guideline of guidelines: prostate cancer screening. BJU Int, 2014. 114: 323.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24981126

73. Andriole, G.L., et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. N Engl J Med, 2009. 360: 1310.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19297565

74. Schroder, F.H., et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. N Engl J Med, 2009. 360: 1320.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24981126

75. Hugosson, J., et al. Mortality results from the Goteborg randomised population-based prostate- cancer screening trial. Lancet Oncol, 2010. 11: 725.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20598634

76. Carter, H.B., et al. Early detection of prostate cancer: AUA Guideline. J Urol, 2013. 190: 419.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23659877

77. Chou, R., et al. Screening for prostate cancer: a review of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med, 2011. 155: 762.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21984740

78. Tsodikov, A., et al. Reconciling the Effects of Screening on Prostate Cancer Mortality in the ERSPC and PLCO Trials. Ann Intern Med, 2017. 167: 449.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28869989

79. Bibbins-Domingo, K., et al. The US Preventive Services Task Force 2017 Draft Recommendation Statement on Screening for Prostate Cancer: An Invitation to Review and Comment. JAMA, 2017. 317: 1949.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28397958

80. 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
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24946729

81. Banerji, J.S., et al. Prostate Needle Biopsy Outcomes in the Era of the U.S. Preventive Services Task Force Recommendation against Prostate Specific Antigen Based Screening. J Urol, 2016. 195: 66
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26254722

82. U.S. Preventive Services, Task Force. Prostate Cancer Screening Draft Recommendations. 2017
https://screeningforprostatecancer.org/

83. 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/25556937

84. Ilic, D., et al. Screening for prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev, 2013. 1: CD004720
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23440794

85. Hayes, J.H., et al. Screening for prostate cancer with the prostate-specific antigen test: a review of current evidence. JAMA, 2014. 311: 1143.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24643604

86. Booth, N., et al. Health-related quality of life in the Finnish trial of screening for prostate cancer. Eur Urol, 2014. 65: 39.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23265387

87. Vasarainen, H., et al. Effects of prostate cancer screening on health-related quality of life: results of the Finnish arm of the European randomized screening trial (ERSPC). Acta Oncol, 2013. 52: 1615.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23786174

88. Heijnsdijk, E.A., et al. Quality-of-life effects of prostate-specific antigen screening. N Engl J Med, 2012. 367: 595.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22894572

89. Schroder, F.H., et al. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. Lancet, 2014. 384: 2027.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25108889

90. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. Lancet, 2012. 380: 1778.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23117178

91. Albright, F., et al. Prostate cancer risk prediction based on complete prostate cancer family history. Prostate, 2015. 75: 390.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25408531

92. Kamangar, F., et al. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. J Clin Oncol, 2006. 24: 2137.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16682732

93. Vickers, A.J., et al. Strategy for detection of prostate cancer based on relation between prostate specific antigen at age 40-55 and long term risk of metastasis: case-control study. BMJ, 2013. 346: f2023.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23596126

94. Carlsson, S., et al. Influence of blood prostate specific antigen levels at age 60 on benefits and harms of prostate cancer screening: population based cohort study. Bmj, 2014. 348: g2296
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24682399

95. Vedder, M.M., et al. The added value of percentage of free to total prostate-specific antigen, PCA3, and a kallikrein panel to the ERSPC risk calculator for prostate cancer in prescreened men. Eur Urol, 2014. 66: 1109.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25168616

96. Leyten, G.H., et al. Prospective multicentre evaluation of PCA3 and TMPRSS2-ERG gene fusions as diagnostic and prognostic urinary biomarkers for prostate cancer. Eur Urol, 2014. 65: 534
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23201468

97. Boegemann, M., et al. The percentage of prostate-specific antigen (PSA) isoform [-2]proPSA and the Prostate Health Index improve the diagnostic accuracy for clinically relevant prostate cancer at initial and repeat biopsy compared with total PSA and percentage free PSA in men aged </=65 years. BJU Int, 2016. 117: 72.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25818705

98. 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.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25863334

99. Roobol, M.J., et al. Improving the Rotterdam European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer Risk Calculator for Initial Prostate Biopsy by Incorporating the 2014 International Society of Urological Pathology Gleason Grading and Cribriform growth. Eur Urol, 2017. 72: 45
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28162815

100. 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

101. Loeb, S., et al. Pathological characteristics of prostate cancer detected through prostate specific antigen based screening. J Urol, 2006. 175: 902.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16469576

102. Gelfond, J., et al. Intermediate-Term Risk of Prostate Cancer is Directly Related to Baseline Prostate Specific Antigen: Implications for Reducing the Burden of Prostate Specific Antigen Screening. J Urol, 2015. 194: 46.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25686543

103. Droz, J.P., et al. Management of prostate cancer in older patients: updated recommendations of a working group of the International Society of Geriatric Oncology. Lancet Oncol, 2014. 15: e404
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25079103

104. Richie, J.P., et al. Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. Urology, 1993. 42: 365
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7692657

105. Carvalhal, G.F., et al. Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng./ml. or less. J Urol, 1999. 161: 835.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10022696

106. Okotie, O.T., et al. Characteristics of prostate cancer detected by digital rectal examination only. Urology, 2007. 70: 1117.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18158030

107. Gosselaar, C., et al. The role of the digital rectal examination in subsequent screening visits in the European randomized study of screening for prostate cancer (ERSPC), Rotterdam. Eur Urol, 2008. 54: 581.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18423977

108. Stamey, T.A., et al. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. N Engl J Med, 1987. 317: 909.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2442609

109. Catalona, W.J., et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. J Urol, 1994. 151: 1283
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7512659

110. Semjonow, A., et al. Discordance of assay methods creates pitfalls for the interpretation of prostate-specific antigen values. Prostate Suppl, 1996. 7: 3.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8950358

111. Thompson, I.M., et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or =4.0 ng per milliliter. N Engl J Med, 2004. 350: 2239.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15163773

112. Dong, F., et al. Validation of pretreatment nomograms for predicting indolent prostate cancer: efficacy in contemporary urological practice. J Urol, 2008. 180: 150.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18485398

113. Carter, H.B., et al. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. JAMA, 1992. 267: 2215.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1372942

114. Schmid, H.P., et al. Observations on the doubling time of prostate cancer. The use of serial prostate-specific antigen in patients with untreated disease as a measure of increasing cancer volume. Cancer, 1993. 71: 2031.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7680277

115. Arlen, P.M., et al. Prostate Specific Antigen Working Group guidelines on prostate specific antigen doubling time. J Urol, 2008. 179: 2181.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18423743

116. Heidenreich, A. Identification of high-risk prostate cancer: role of prostate-specific antigen, PSA doubling time, and PSA velocity. Eur Urol, 2008. 54: 976.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18640768

117. Ramirez, M.L., et al. Current applications for prostate-specific antigen doubling time. Eur Urol, 2008. 54: 291
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18439749

118. O'Brien, M.F., et al. Pretreatment prostate-specific antigen (PSA) velocity and doubling time are associated with outcome but neither improves prediction of outcome beyond pretreatment PSA alone in patients treated with radical prostatectomy. J Clin Oncol, 2009. 27: 3591.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19506163

119. Vickers, A.J., et al. Systematic review of pretreatment prostate-specific antigen velocity and doubling time as predictors for prostate cancer. J Clin Oncol, 2009. 27: 398.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19064972

120. Stephan, C., et al. The influence of prostate volume on the ratio of free to total prostate specific antigen in serum of patients with prostate carcinoma and benign prostate hyperplasia. Cancer, 1997. 79: 104.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8988733

121. Catalona, W.J., et al. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. JAMA, 1998. 279: 1542.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9605898

122. Loeb, S., et al. The Prostate Health Index: a new test for the detection of prostate cancer. Ther Adv Urol, 2014. 6: 74.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24688603

123. de la Calle, C., et al. Multicenter Evaluation of the Prostate Health Index to Detect Aggressive Prostate Cancer in Biopsy Naive Men. J Urol, 2015. 194: 65.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25636659

124. Nordstrom, T., et al. Comparison Between the Four-kallikrein Panel and Prostate Health Index for Predicting Prostate Cancer. Eur Urol, 2015. 68: 139.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25151013

125. Deras, I.L., et al. PCA3: a molecular urine assay for predicting prostate biopsy outcome. J Urol, 2008. 179: 1587.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18295257

126. Hessels, D., et al. DD3(PCA3)-based molecular urine analysis for the diagnosis of prostate cancer. Eur Urol, 2003. 44: 8.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12814669

127. Nakanishi, H., et al. PCA3 molecular urine assay correlates with prostate cancer tumor volume: implication in selecting candidates for active surveillance. J Urol, 2008. 179: 1804.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18353398

128. Hessels, D., et al. Predictive value of PCA3 in urinary sediments in determining clinico-pathological characteristics of prostate cancer. Prostate, 2010. 70: 10.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19708043

129. Auprich, M., et al. Contemporary role of prostate cancer antigen 3 in the management of prostate cancer. Eur Urol, 2011. 60: 1045.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21871709

130. Nicholson, A., et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of the PROGENSA(R) prostate cancer antigen 3 assay and the Prostate Health Index in the diagnosis of prostate cancer: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess, 2015. 19: 1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26507078

131. Van Neste, L., et al. Detection of High-grade Prostate Cancer Using a Urinary Molecular Biomarker-Based Risk Score. Eur Urol, 2016. 70: 740.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27108162

132. Lamy, P.J., et al. Prognostic Biomarkers Used for Localised Prostate Cancer Management: A Systematic Review. Eur Urol Focus, 2017.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28753865

133. Roobol, M.J., et al. A risk-based strategy improves prostate-specific antigen-driven detection of prostate cancer. Eur Urol, 2010. 57: 79.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19733959

134. Eastham, J.A., et al. Variation of serum prostate-specific antigen levels: an evaluation of year-to-year fluctuations. JAMA, 2003. 289: 2695.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/

135. Stephan, C., et al. Interchangeability of measurements of total and free prostate-specific antigen in serum with 5 frequently used assay combinations: an update. Clin Chem, 2006. 52: 59.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16391327

136. Eggener, S.E., et al. Empiric antibiotics for an elevated prostate-specific antigen (PSA) level: a randomised, prospective, controlled multi-institutional trial. BJU Int, 2013. 112: 925.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23890317

137. Xue, J., et al. Comparison between transrectal and transperineal prostate biopsy for detection of prostate cancer: a meta-analysis and trial sequential analysis. Oncotarget, 2017. 8: 23322
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28177897

138. Roberts, M.J., et al. Prostate Biopsy-related Infection: A Systematic Review of Risk Factors, Prevention Strategies, and Management Approaches. Urology, 2017. 104: 11
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28007492

139. Ericson, K.J., et al. Prostate cancer detection following diagnosis of atypical small acinar proliferation. Can J Urol, 2017. 24: 8714.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28436357

140. Epstein, J.I., et al. Prostate needle biopsies containing prostatic intraepithelial neoplasia or atypical foci suspicious for carcinoma: implications for patient care. J Urol, 2006. 175: 820.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16469560

141. Merrimen, J.L., et al. Multifocal high grade prostatic intraepithelial neoplasia is a significant risk factor for prostatic adenocarcinoma. J Urol, 2009. 182: 485.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19524976

142. Kronz, J.D., et al. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia with adjacent small atypical glands on prostate biopsy. Hum Pathol, 2001. 32: 389.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11331955

143. Guo, C.C., et al. Intraductal carcinoma of the prostate on needle biopsy: Histologic features and clinical significance. Mod Pathol, 2006. 19: 1528.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16980940

144. 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

145. Moore, C.K., et al. Prognostic significance of high grade prostatic intraepithelial neoplasia and atypical small acinar proliferation in the contemporary era. J Urol, 2005. 173: 70.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15592031

146. Walz, J., et al. High incidence of prostate cancer detected by saturation biopsy after previous negative biopsy series. Eur Urol, 2006. 50: 498.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16631303

147. Moran, B.J., et al. Re-biopsy of the prostate using a stereotactic transperineal technique. J Urol, 2006. 176: 1376.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16952636

148. Donovan, J., et al. Prostate Testing for Cancer and Treatment (ProtecT) feasibility study. Health Technol Assess, 2003. 7: 1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12709289

149. Eichler, K., et al. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. J Urol, 2006. 175: 1605.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16600713

150. Shariat, S.F., et al. Using biopsy to detect prostate cancer. Rev Urol, 2008. 10: 262.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19145270

151. Zigeuner, R., et al. Detection of prostate cancer by TURP or open surgery in patients with previously negative transrectal prostate biopsies. Urology, 2003. 62: 883.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14624913

152. Linzer, D.G., et al. Seminal vesicle biopsy: accuracy and implications for staging of prostate cancer. Urology, 1996. 48: 757.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8911521

153. Pelzer, A.E., et al. Are transition zone biopsies still necessary to improve prostate cancer detection? Results from the tyrol screening project. Eur Urol, 2005. 48: 916.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16126324

154. Aron, M., et al. Antibiotic prophylaxis for transrectal needle biopsy of the prostate: a randomized controlled study. BJU Int, 2000. 85: 682.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10759665

155. Cuevas, O., et al. Significant ecological impact on the progression of fluoroquinolone resistance in Escherichia coli with increased community use of moxifloxacin, levofloxacin and amoxicillin/ clavulanic acid. J Antimicrob Chemother, 2011. 66: 664.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21172788

156. Loeb, S., et al. Complications after prostate biopsy: data from SEER-Medicare. J Urol, 2011. 186: 1830.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21944136

157. von Knobloch, R., et al. Bilateral fine-needle administered local anaesthetic nerve block for pain control during TRUS-guided multi-core prostate biopsy: a prospective randomised trial. Eur Urol, 2002. 41: 508.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12074792

158. Adamakis, I., et al. Pain during transrectal ultrasonography guided prostate biopsy: a randomized prospective trial comparing periprostatic infiltration with lidocaine with the intrarectal instillation of lidocaine-prilocain cream. World J Urol, 2004. 22: 281.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14689224

159. NCCN Clinical practice Guidelines in OncologyTM: Prostate Cancer Early Detection, Version 2. 2015. 2015.
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp

160. Loeb, S., et al. Systematic review of complications of prostate biopsy. Eur Urol, 2013. 64: 876.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23787356

161. Giannarini, G., et al. Continuing or discontinuing low-dose aspirin before transrectal prostate biopsy:results of a prospective randomized trial. Urology, 2007. 70: 501.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17688919

162. Garcia C, et al. Does transperineal prostate biopsy reduce complications compared with transrectal biopsy? a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. 2016. 195:4 SUPPL. 1 p. e328.
http://www.jurology.com/article/S0022-5347(16)03167-0/pdf

163. Smeenge, M., et al. Role of transrectal ultrasonography (TRUS) in focal therapy of prostate cancer: report from a Consensus Panel. BJU Int, 2012. 110: 942.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22462566

164. Turkbey, B., 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: 1818.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21944089

165. Selnaes, K.M., et al. Peripheral zone prostate cancer localization by multiparametric magnetic resonance at 3 T: unbiased cancer identification by matching to histopathology. Invest Radiol, 2012. 47: 624
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23011187

166. Bratan, F., et al. Influence of imaging and histological factors on prostate cancer detection and localisation on multiparametric MRI: a prospective study. Eur Radiol, 2013. 23: 2019
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23494494

167. Le, J.D., et al. Multifocality and prostate cancer detection by multiparametric magnetic resonance imaging: correlation with whole-mount histopathology. Eur Urol, 2015. 67: 569
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25257029

168. Futterer, J.J., et al. Can Clinically Significant Prostate Cancer Be Detected with Multiparametric Magnetic Resonance Imaging? A Systematic Review of the Literature. Eur Urol, 2015. 68: 1045
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25656808

169. van Hove, A., et al. Comparison of image-guided targeted biopsies versus systematic randomized biopsies in the detection of prostate cancer: a systematic literature review of well-designed studies. World J Urol, 2014. 32: 847.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24919965

170. Schoots, I.G., et al. Magnetic resonance imaging-targeted biopsy may enhance the diagnostic accuracy of significant prostate cancer detection compared to standard transrectal ultrasound- guided biopsy: a systematic review and meta-analysis. Eur Urol, 2015. 68: 438.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25480312

171. Valerio, M., et al. Detection of Clinically Significant Prostate Cancer Using Magnetic Resonance Imaging-Ultrasound Fusion Targeted Biopsy: A Systematic Review. Eur Urol, 2015. 68: 8
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25454618

172. Wegelin, O., et al. Comparing Three Different Techniques for Magnetic Resonance Imaging-targeted Prostate Biopsies: A Systematic Review of In-bore versus Magnetic Resonance Imaging-transrectal Ultrasound fusion versus Cognitive Registration. Is There a Preferred Technique? Eur Urol, 2017. 71: 517.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27568655

173. Siddiqui, M.M., et al. Comparison of MR/ultrasound fusion-guided biopsy with ultrasound-guided biopsy for the diagnosis of prostate cancer. JAMA, 2015. 313: 390.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25626035

174. Panebianco, V., et al. Multiparametric magnetic resonance imaging vs. standard care in men being evaluated for prostate cancer: a randomized study. Urol Oncol, 2015. 33: 17 e1
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25443268

175. Baco, E., et al. A Randomized Controlled Trial To Assess and Compare the Outcomes of Two-core Prostate Biopsy Guided by Fused Magnetic Resonance and Transrectal Ultrasound Images and Traditional 12-core Systematic Biopsy. Eur Urol, 2016. 69: 149.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25862143

176. Tonttila, P.P., et al. Prebiopsy Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for Prostate Cancer Diagnosis in Biopsy-naive Men with Suspected Prostate Cancer Based on Elevated Prostate- specific Antigen Values: Results from a Randomized Prospective Blinded Controlled Trial. Eur Urol, 2016. 69: 419.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26033153

177. Ahmed, H.U., et al. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. Lancet, 2017. 389: 815.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28110982

178. Schoots, I.G., et al. From PROMIS to PRO-MRI in primary prostate cancer diagnosis. Transl Androl Urol, 2017. 6: 604.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28725608

179. Puech, P., et al. Prostate cancer diagnosis: multiparametric MR-targeted biopsy with cognitive and transrectal US-MR fusion guidance versus systematic biopsy--prospective multicenter study. Radiology, 2013. 268: 461.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23579051

180. Wysock, J.S., et al. A prospective, blinded comparison of magnetic resonance (MR) imaging- ultrasound fusion and visual estimation in the performance of MR-targeted prostate biopsy: the PROFUS trial. Eur Urol, 2014. 66: 343.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24262102

181. Arsov, C., et al. Prospective randomized trial comparing magnetic resonance imaging (MRI)-guided in-bore biopsy to MRI-ultrasound fusion and transrectal ultrasound-guided prostate biopsy in patients with prior negative biopsies. Eur Urol, 2015. 68: 713.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26116294

182. Porpiglia, F., et al. Diagnostic Pathway with Multiparametric Magnetic Resonance Imaging Versus Standard Pathway: Results from a Randomized Prospective Study in Biopsy-naive Patients with Suspected Prostate Cancer. Eur Urol, 2017. 72: 282.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27574821

183. Hansen, N.L., et al. The influence of prostate-specific antigen density on positive and negative predictive values of multiparametric magnetic resonance imaging to detect Gleason score 7-10 prostate cancer in a repeat biopsy setting. BJU Int, 2016.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27488931

184. Weinreb, J.C., et al. PI-RADS Prostate Imaging - Reporting and Data System: 2015, Version 2. Eur Urol, 2016. 69: 16.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26427566

185. Rosenkrantz, A.B., et al. Interobserver Reproducibility of the PI-RADS Version 2 Lexicon: A Multicenter Study of Six Experienced Prostate Radiologists. Radiology, 2016. 280: 793.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27035179

186. Muller, B.G., et al. Prostate Cancer: Interobserver Agreement and Accuracy with the Revised Prostate Imaging Reporting and Data System at Multiparametric MR Imaging. Radiology, 2015. 277: 741.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26098458

187. Zhao, C., et al. The efficiency of multiparametric magnetic resonance imaging (mpMRI) using PI-RADS Version 2 in the diagnosis of clinically significant prostate cancer. Clin Imaging, 2016. 40: 885.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27179959

188. Kasel-Seibert, M., et al. Assessment of PI-RADS v2 for the Detection of Prostate Cancer. Eur J Radiol, 2016. 85: 726.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26971415

189. Niaf, E., et al. Prostate focal peripheral zone lesions: characterization at multiparametric MR imaging--influence of a computer-aided diagnosis system. Radiology, 2014. 271: 761
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24592959

190. Litjens, G.J., et al. Clinical evaluation of a computer-aided diagnosis system for determining cancer aggressiveness in prostate MRI. Eur Radiol, 2015. 25: 3187.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26060063

191. Hoang Dinh, A., et al. Quantitative Analysis of Prostate Multiparametric MR Images for Detection of Aggressive Prostate Cancer in the Peripheral Zone: A Multiple Imager Study. Radiology, 2016. 280: 117.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26859255

192. Iczkowski, K.A., et al. Needle core length in sextant biopsy influences prostate cancer detection rate. Urology, 2002. 59: 698.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11992843

193. Van der Kwast, T., et al. Guidelines on processing and reporting of prostate biopsies: the 2013 update of the pathology committee of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). Virchows Arch, 2013. 463: 367.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23918245

194. Rogatsch, H., et al. Diagnostic effect of an improved preembedding method of prostate needle biopsy specimens. Hum Pathol, 2000. 31: 1102.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11014578

195. Novis, D.A., et al. Diagnostic uncertainty expressed in prostate needle biopsies. A College of American Pathologists Q-probes Study of 15,753 prostate needle biopsies in 332 institutions. Arch Pathol Lab Med, 1999. 123: 687.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10420224

196. Iczkowski, K.A. Current prostate biopsy interpretation: criteria for cancer, atypical small acinar proliferation, high-grade prostatic intraepithelial neoplasia, and use of immunostains. Arch Pathol Lab Med, 2006. 130: 835.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16740037

197. Reyes, A.O., et al. Diagnostic effect of complete histologic sampling of prostate needle biopsy specimens. Am J Clin Pathol, 1998. 109: 416.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9535395

198. Sauter, G., et al. Clinical Utility of Quantitative Gleason Grading in Prostate Biopsies and Prostatectomy Specimens. Eur Urol, 2016. 69: 592.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26542947

199. Cole, A.I., et al. Prognostic Value of Percent Gleason Grade 4 at Prostate Biopsy in Predicting Prostatectomy Pathology and Recurrence. J Urol, 2016. 196: 405.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26920466

200. Kweldam, C.F., et al. Disease-specific survival of patients with invasive cribriform and intraductal prostate cancer at diagnostic biopsy. Mod Pathol, 2016. 29: 630.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26939875

201. Saeter, T., et al. Intraductal Carcinoma of the Prostate on Diagnostic Needle Biopsy Predicts Prostate Cancer Mortality: A Population-Based Study. Prostate, 2017. 77: 859
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28240424

202. Sebo, T.J., et al. Predicting prostate carcinoma volume and stage at radical prostatectomy by assessing needle biopsy specimens for percent surface area and cores positive for carcinoma, perineural invasion, Gleason score, DNA ploidy and proliferation, and preoperative serum prostate specific antigen: a report of 454 cases. Cancer, 2001. 91: 2196.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11391602

203. Grossklaus, D.J., et al. Percent of cancer in the biopsy set predicts pathological findings after prostatectomy. J Urol, 2002. 167: 2032.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11956432

204. Freedland, S.J., et al. Preoperative model for predicting prostate specific antigen recurrence after radical prostatectomy using percent of biopsy tissue with cancer, biopsy Gleason grade and serum prostate specific antigen. J Urol, 2004. 171: 2215.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15126788

205. Brimo, F., et al. Prognostic value of various morphometric measurements of tumour extent in prostate needle core tissue. Histopathology, 2008. 53: 177.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18752501

206. Bangma, C.H., et al. Active surveillance for low-risk prostate cancer. Crit Rev Oncol Hematol, 2013. 85: 295.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22878262

207. Shore, N., et al. Clinical utility of a biopsy-based cell cycle gene expression assay in localized prostate cancer. Curr Med Res Opin, 2014. 30: 547.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24320750

208. Sommariva, S., et al. Prognostic Value of the Cell Cycle Progression Score in Patients with Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. Eur Urol, 2016. 69: 107
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25481455

209. Sehdev, A.E., et al. Comparative analysis of sampling methods for grossing radical prostatectomy specimens performed for nonpalpable (stage T1c) prostatic adenocarcinoma. Hum Pathol, 2001. 32: 494.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11381367

210. Ruijter, E.T., et al. Rapid microwave-stimulated fixation of entire prostatectomy specimens. Biomed- II MPC Study Group. J Pathol, 1997. 183: 369.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9422995

211. Chan, N.G., et al. Pathological reporting of colorectal cancer specimens: a retrospective survey in an academic Canadian pathology department. Can J Surg, 2008. 51: 284.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18815652

212. Partin, A.W., et al. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. Urology, 2001. 58: 843.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11744442

213. Harnden, P., et al. Should the Gleason grading system for prostate cancer be modified to account for high-grade tertiary components? A systematic review and meta-analysis. Lancet Oncol, 2007. 8: 411.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17466898

214. Magi-Galluzzi, C., et al. International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 3: extraprostatic extension, lymphovascular invasion and locally advanced disease. Mod Pathol, 2011. 24: 26
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20802467

215. Epstein, J.I., et al. Influence of capsular penetration on progression following radical prostatectomy: a study of 196 cases with long-term followup. J Urol, 1993. 150: 135.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7685422

216. Marks, R.A., et al. The relationship between the extent of surgical margin positivity and prostate specific antigen recurrence in radical prostatectomy specimens. Hum Pathol, 2007. 38: 1207
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17490720

217. Sung, M.T., et al. Radial distance of extraprostatic extension measured by ocular micrometer is an independent predictor of prostate-specific antigen recurrence: A new proposal for the substaging of pT3a prostate cancer. Am J Surg Pathol, 2007. 31: 311.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17255778

218. Aydin, H., et al. Positive proximal (bladder neck) margin at radical prostatectomy confers greater risk of biochemical progression. Urology, 2004. 64: 551.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15351591

219. Ploussard, G., et al. The prognostic significance of bladder neck invasion in prostate cancer: is microscopic involvement truly a T4 disease? BJU Int, 2010. 105: 776.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19863529

220. Hoedemaeker, R.F., et al. Staging prostate cancer. Microsc Res Tech, 2000. 51: 423
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11074612

221. Stamey, T.A., et al. Prostate cancer is highly predictable: a prognostic equation based on all morphological variables in radical prostatectomy specimens. J Urol, 2000. 163: 1155
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10737486

222. Epstein, J.I., et al. Prognostic factors and reporting of prostate carcinoma in radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy specimens. Scand J Urol Nephrol Suppl, 2005: 34
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16019758

223. Kikuchi, E., et al. Is tumor volume an independent prognostic factor in clinically localized prostate cancer? J Urol, 2004. 172: 508.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15247716

224. van Oort, I.M., et al. Maximum tumor diameter is not an independent prognostic factor in high-risk localized prostate cancer. World J Urol, 2008. 26: 237.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18265988

225. van der Kwast, T.H., et al. International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 2: T2 substaging and prostate cancer volume. Mod Pathol, 2011. 24: 16.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20818340

226. Evans, A.J., et al. Interobserver variability between expert urologic pathologists for extraprostatic extension and surgical margin status in radical prostatectomy specimens. Am J Surg Pathol, 2008. 32: 1503.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18708939

227. Chuang, A.Y., et al. Positive surgical margins in areas of capsular incision in otherwise organ- confined disease at radical prostatectomy: histologic features and pitfalls. Am J Surg Pathol, 2008. 32: 1201.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18580493

228. Sammon, J.D., et al. Risk factors for biochemical recurrence following radical perineal prostatectomy in a large contemporary series: a detailed assessment of margin extent and location. Urol Oncol, 2013. 31: 1470.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22534086

229. Spigelman, S.S., et al. Rectal examination in volume determination of carcinoma of the prostate: clinical and anatomical correlations. J Urol, 1986. 136: 1228.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3773095

230. Partin, A.W., et al. Prostate specific antigen in the staging of localized prostate cancer: influence of tumor differentiation, tumor volume and benign hyperplasia. J Urol, 1990. 143: 747
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1690309

231. Freedland, S.J., et al. Percent prostate needle biopsy tissue with cancer is more predictive of biochemical failure or adverse pathology after radical prostatectomy than prostate specific antigen or Gleason score. J Urol, 2002. 167: 516.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11792909

232. Quinn, D.I., et al. Prognostic significance of preoperative factors in localized prostate carcinoma treated with radical prostatectomy: importance of percentage of biopsies that contain tumor and the presence of biopsy perineural invasion. Cancer, 2003. 97: 1884.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12673714

233. Eifler, J.B., et al. An updated prostate cancer staging nomogram (Partin tables) based on cases from 2006 to 2011. BJU Int, 2013. 111: 22.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22834909

234. Saliken, J.C., et al. Extraprostatic biopsy improves the staging of localized prostate cancer. Can Assoc Radiol J, 2000. 51: 114.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10786920

235. Stone, N.N., et al. Indications for seminal vesicle biopsy and laparoscopic pelvic lymph node dissection in men with localized carcinoma of the prostate. J Urol, 1995. 154: 1392.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7658545

236. Allepuz Losa, C.A., et al. Seminal vesicle biopsy in prostate cancer staging. J Urol, 1995. 154: 1407.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7544842

237. Guillonneau, B., et al. Indications for preoperative seminal vesicle biopsies in staging of clinically localized prostatic cancer. Eur Urol, 1997. 32: 160.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9286646

238. Barqawi, A.B., et al. The role of 3-dimensional mapping biopsy in decision making for treatment of apparent early stage prostate cancer. J Urol, 2011. 186: 80.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21571335

239. Smith, J.A., Jr., et al. Transrectal ultrasound versus digital rectal examination for the staging of carcinoma of the prostate: results of a prospective, multi-institutional trial. J Urol, 1997. 157: 902.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9072596

240. Mitterberger, M., et al. The value of three-dimensional transrectal ultrasonography in staging prostate cancer. BJU Int, 2007. 100: 47.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17433033

241. Sauvain, J.L., et al. Value of power doppler and 3D vascular sonography as a method for diagnosis and staging of prostate cancer. Eur Urol, 2003. 44: 21.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12814671

242. de Rooij, M., et al. Accuracy of Magnetic Resonance Imaging for Local Staging of Prostate Cancer: A Diagnostic Meta-analysis. Eur Urol, 2016. 70: 233.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26215604

243. Jager, G.J., et al. Local staging of prostate cancer with endorectal MR imaging: correlation with histopathology. AJR Am J Roentgenol, 1996. 166: 845.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8610561

244. Cornud, F., et al. Extraprostatic spread of clinically localized prostate cancer: factors predictive of pT3 tumor and of positive endorectal MR imaging examination results. Radiology, 2002. 224: 203
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12091684

245. Heijmink, S.W., et al. Prostate cancer: body-array versus endorectal coil MR imaging at 3 T--comparison of image quality, localization, and staging performance. Radiology, 2007. 244: 184
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17495178

246. Futterer, J.J., et al. Staging prostate cancer with dynamic contrast-enhanced endorectal MR imaging prior to radical prostatectomy: experienced versus less experienced readers. Radiology, 2005. 237: 541.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16244263

247. Wang, L., et al. Prostate cancer: incremental value of endorectal MR imaging findings for prediction of extracapsular extension. Radiology, 2004. 232: 133.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15166321

248. Poulakis, V., et al. Preoperative neural network using combined magnetic resonance imaging variables, prostate specific antigen and Gleason score to predict prostate cancer stage. J Urol, 2004. 172: 1306.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15371829

249. Schieda, N., et al. MRI assessment of pathological stage and surgical margins in anterior prostate cancer (APC) using subjective and quantitative analysis. J Magn Reson Imaging, 2017. 45: 1296
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27726247

250. Lim, C., et al. Evaluation of apparent diffusion coefficient and MR volumetry as independent associative factors for extra-prostatic extension (EPE) in prostatic carcinoma. J Magn Reson Imaging, 2016. 43: 726.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26303719

251. Baco, E., et al. Predictive value of magnetic resonance imaging determined tumor contact length for extracapsular extension of prostate cancer. J Urol, 2015. 193: 466
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25150643

252. Raskolnikov, D., et al. The Role of Magnetic Resonance Image Guided Prostate Biopsy in Stratifying Men for Risk of Extracapsular Extension at Radical Prostatectomy. J Urol, 2015. 194: 105
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25623751

253. D'Amico, A.V., et al. Endorectal magnetic resonance imaging as a predictor of biochemical outcome after radical prostatectomy in men with clinically localized prostate cancer. J Urol, 2000. 164: 759
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10953141

254. Engelbrecht, M.R., et al. Patient selection for magnetic resonance imaging of prostate cancer. Eur Urol, 2001. 40: 300.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11684846

255. Albert, J.M., et al. Magnetic resonance imaging-based treatment planning for prostate brachytherapy. Brachytherapy, 2013. 12: 30.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22727474

256. Abuzallouf, S., et al. Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature. J Urol, 2004. 171: 2122.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15126770

257. Kiss, B., et al. Current Status of Lymph Node Imaging in Bladder and Prostate Cancer. Urology, 2016. 96: 1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26966038

258. Harisinghani, M.G., et al. Noninvasive detection of clinically occult lymph-node metastases in prostate cancer. N Engl J Med, 2003. 348: 2491.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12815134

259. Hovels, A.M., et al. The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. Clin Radiol, 2008. 63: 387.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18325358

260. Gabriele, D., et al. Is there still a role for computed tomography and bone scintigraphy in prostate cancer staging? An analysis from the EUREKA-1 database. World J Urol, 2016. 34: 517
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26276152

261. Flanigan, R.C., et al. Limited efficacy of preoperative computed tomographic scanning for the evaluation of lymph node metastasis in patients before radical prostatectomy. Urology, 1996. 48: 428.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8804497

262. Tiguert, R., et al. Lymph node size does not correlate with the presence of prostate cancer metastasis. Urology, 1999. 53: 367.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9933056

263. Spevack, L., et al. Predicting the patient at low risk for lymph node metastasis with localized prostate cancer: an analysis of four statistical models. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1996. 34: 543.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8621276

264. Thoeny, H.C., et al. Metastases in normal-sized pelvic lymph nodes: detection with diffusion- weighted MR imaging. Radiology, 2014. 273: 125.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24893049

265. Brogsitter, C., et al. 18F-Choline, 11C-choline and 11C-acetate PET/CT: comparative analysis for imaging prostate cancer patients. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2013. 40 Suppl 1: S18.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23579863

266. Poulsen, M.H., et al. [18F]fluoromethylcholine (FCH) positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) for lymph node staging of prostate cancer: a prospective study of 210 patients. BJU Int, 2012. 110: 1666.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22520686

267. von Eyben, F.E., et al. Meta-analysis of (11)C-choline and (18)F-choline PET/CT for management of patients with prostate cancer. Nucl Med Commun, 2014. 35: 221.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24240194

268. Van den Bergh, L., et al. Final analysis of a prospective trial on functional imaging for nodal staging in patients with prostate cancer at high risk for lymph node involvement. Urol Oncol, 2015. 33: 109 e23.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25655681

269. Pinaquy, J.B., et al. Comparative effectiveness of [(18) F]-fluorocholine PET-CT and pelvic MRI with diffusion-weighted imaging for staging in patients with high-risk prostate cancer. Prostate, 2015. 75: 323.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25393215

270. Heck, M.M., et al. Prospective comparison of computed tomography, diffusion-weighted magnetic resonance imaging and [11C]choline positron emission tomography/computed tomography for preoperative lymph node staging in prostate cancer patients. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2014. 41: 694.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24297503

271. Budiharto, T., et al. Prospective evaluation of 11C-choline positron emission tomography/computed tomography and diffusion-weighted magnetic resonance imaging for the nodal staging of prostate cancer with a high risk of lymph node metastases. Eur Urol, 2011. 60: 125
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21292388

272. Maurer, T., et al. Current use of PSMA-PET in prostate cancer management. Nat Rev Urol, 2016. 13: 226
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26902337

273. Dias, A.H., et al. Prostate-Specific Membrane Antigen PET/CT: Uptake in Lymph Nodes With Active Sarcoidosis. Clin Nucl Med, 2017. 42: e175.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28045734

274. Froehner, M., et al. PSMA-PET/CT-Positive Paget Disease in a Patient with Newly Diagnosed Prostate Cancer: Imaging and Bone Biopsy Findings. Case Rep Urol, 2017. 2017: 1654231.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28396816

275. Perera, M., et al. Sensitivity, Specificity, and Predictors of Positive 68Ga-Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. Eur Urol, 2016. 70: 926.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27363387

276. Obek, C., et al. The accuracy of 68Ga-PSMA PET/CT in primary lymph node staging in high-risk prostate cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2017.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28624849

277. van Leeuwen, P.J., et al. Prospective evaluation of 68Gallium-prostate-specific membrane antigen positron emission tomography/computed tomography for preoperative lymph node staging in prostate cancer. BJU Int, 2017. 119: 209.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27207581

278. 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.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28138747

279. 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.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24841276

280. Briganti, A., et al. When to perform bone scan in patients with newly diagnosed prostate cancer: external validation of the currently available guidelines and proposal of a novel risk stratification tool. Eur Urol, 2010. 57: 551.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20034730

281. O'Sullivan, J.M., et al. Broadening the criteria for avoiding staging bone scans in prostate cancer: a retrospective study of patients at the Royal Marsden Hospital. BJU Int, 2003. 92: 685
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14616446

282. Ayyathurai, R., et al. A study on staging bone scans in newly diagnosed prostate cancer. Urol Int, 2006. 76: 209.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16601380

283. Tateishi, U., et al. A meta-analysis of (18)F-Fluoride positron emission tomography for assessment of metastatic bone tumor. Ann Nucl Med, 2010. 24: 523.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20559896

284. Evangelista, L., et al. Diagnostic imaging to detect and evaluate response to therapy in bone metastases from prostate cancer: current modalities and new horizons. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2016. 43: 1546.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26956538

285. Picchio, M., et al. [11C]Choline PET/CT detection of bone metastases in patients with PSA progression after primary treatment for prostate cancer: comparison with bone scintigraphy. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2012. 39: 13.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21932120

286. Gutzeit, A., et al. Comparison of diffusion-weighted whole body MRI and skeletal scintigraphy for the detection of bone metastases in patients with prostate or breast carcinoma. Skeletal Radiol, 2010. 39: 333.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20205350

287. Lecouvet, F.E., et al. Can whole-body magnetic resonance imaging with diffusion-weighted imaging replace Tc 99m bone scanning and computed tomography for single-step detection of metastases in patients with high-risk prostate cancer? Eur Urol, 2012. 62: 68.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22366187

288. Pasoglou, V., et al. One-step TNM staging of high-risk prostate cancer using magnetic resonance imaging (MRI): toward an upfront simplified “all-in-one” imaging approach? Prostate, 2014. 74: 469
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/

289. Roach, P.J., et al. The impact of 68Ga-PSMA PET/CT on management intent in prostate cancer: results of an Australian prospective multicenter study. J Nucl Med, 2017.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24375774

290. Eiber, M., et al. 68Ga-labeled Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography for Prostate Cancer Imaging: The New Kid on the Block-Early or Too Early to Draw Conclusions? Eur Urol, 2016. 70: 938.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27481174

291. Hicks, R.J., et al. Seduction by sensitivity; reality, illusion or delusion? The challenge of assessing outcomes following PSMA-imaging selection of patients for treatment. J Nucl Med, 2017. 58: 1969
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28935839

292. Smith, B.D., et al. Future of cancer incidence in the United States: burdens upon an aging, changing nation. J Clin Oncol, 2009. 27: 2758.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19403886

293. Arnold, M., 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, 2015. 51: 1164.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24120180

294. Liu, D., et al. Active surveillance versus surgery for low risk prostate cancer: a clinical decision analysis. J Urol, 2012. 187: 1241.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22335873

295. Bill-Axelson, A., et al. Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. N Engl J Med, 2014. 370: 932.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24597866

296. Kupelian, P.A., et al. Comparison of the efficacy of local therapies for localized prostate cancer in the prostate-specific antigen era: a large single-institution experience with radical prostatectomy and external-beam radiotherapy. J Clin Oncol, 2002. 20: 3376.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12177097

297. Bubolz, T., et al. Treatments for prostate cancer in older men: 1984-1997. Urology, 2001. 58: 977
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11744472

298. Houterman, S., et al. Impact of comorbidity on treatment and prognosis of prostate cancer patients: a population-based study. Crit Rev Oncol Hematol, 2006. 58: 60.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16213153

299. Ries LAG, M.D., Krapcho M et al. eds. SEER cancer Statistics Review, 1975-2005. 2008
https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2005/

300. Scosyrev, E., et al. Prostate cancer in the elderly: frequency of advanced disease at presentation and disease-specific mortality. Cancer, 2012. 118: 3062.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22006014

301. Richstone, L., et al. Radical prostatectomy in men aged >or=70 years: effect of age on upgrading, upstaging, and the accuracy of a preoperative nomogram. BJU Int, 2008. 101: 541.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18257855

302. Sun, L., et al. Men older than 70 years have higher risk prostate cancer and poorer survival in the early and late prostate specific antigen eras. J Urol, 2009. 182: 2242.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19758616

303. Hamilton, A.S., et al. Trends in the treatment of localized prostate cancer using supplemented cancer registry data. BJU Int, 2011. 107: 576.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20735387

304. Droz, J.P., et al. Management of Prostate Cancer in Elderly Patients: Recommendations of a Task Force of the International Society of Geriatric Oncology. Eur Urol, 2017. 72: 521
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25079103

305. Bellera, C.A., et al. Screening older cancer patients: first evaluation of the G-8 geriatric screening tool. Ann Oncol, 2012. 23: 2166.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22250183

306. Albertsen, P.C., et al. Impact of comorbidity on survival among men with localized prostate cancer. J Clin Oncol, 2011. 29: 1335.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21357791

307. Tewari, A., et al. Long-term survival probability in men with clinically localized prostate cancer: a case-control, propensity modeling study stratified by race, age, treatment and comorbidities. J Urol, 2004. 171: 1513.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15017210

308. Parmelee, P.A., et al. Validation of the Cumulative Illness Rating Scale in a geriatric residential population. J Am Geriatr Soc, 1995. 43: 130.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7836636

309. Groome, P.A., et al. Assessing the impact of comorbid illnesses on death within 10 years in prostate cancer treatment candidates. Cancer, 2011. 117: 3943.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21858801

310. Charlson, M.E., et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis, 1987. 40: 373.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3558716

311. Blanc-Bisson, C., et al. Undernutrition in elderly patients with cancer: target for diagnosis and intervention. Crit Rev Oncol Hematol, 2008. 67: 243.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18554922

312. Sachs, G.A., et al. Cognitive impairment: an independent predictor of excess mortality: a cohort study. Ann Intern Med, 2011. 155: 300.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21893623

313. Robinson, T.N., et al. Preoperative cognitive dysfunction is related to adverse postoperative outcomes in the elderly. J Am Coll Surg, 2012. 215: 12.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22626912

314. Borson, S., et al. The Mini-Cog as a screen for dementia: validation in a population-based sample. J Am Geriatr Soc, 2003. 51: 1451.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14511167

315. Oken, M.M., et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol, 1982. 5: 649.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7165009

316. Katz, S., et al. Studies of Illness in the Aged. The Index of ADL: A Standardized Measure of Biological and Psychosocial Function. JAMA, 1963. 185: 914.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14044222

317. Lawton, M.P., et al. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. Gerontologist, 1969. 9: 179.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5349366

318. Stineman, M.G., et al. All-cause 1-, 5-, and 10-year mortality in elderly people according to activities of daily living stage. J Am Geriatr Soc, 2012. 60: 485.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22352414

319. Albertsen, P.C. Observational studies and the natural history of screen-detected prostate cancer. Curr Opin Urol, 2015. 25: 232.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25692723

320. Bruinsma, S.M., et al. Expert consensus document: Semantics in active surveillance for men with localized prostate cancer - results of a modified Delphi consensus procedure. Nat Rev Urol, 2017. 14: 312.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/

321. Hamdy, F.C., et al. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. N Engl J Med, 2016. 375: 1415.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27626136

322. Klotz, L., et al. Long-term follow-up of a large active surveillance cohort of patients with prostate cancer. J Clin Oncol, 2015. 33: 272.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25512465

323. Yamamoto, T., et al. Metastatic Prostate Cancer in Men Initially Treated with Active Surveillance. J Urol, 2016. 195: 1409.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26707510

324. Thomsen, F.B., et al. Active surveillance for clinically localized prostate cancer--a systematic review. J Surg Oncol, 2014. 109: 830.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24610744

325. van As, N.J., et al. Predicting the probability of deferred radical treatment for localised prostate cancer managed by active surveillance. Eur Urol, 2008. 54: 1297.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18342430

326. Carter, H.B., et al. Expectant management of prostate cancer with curative intent: an update of the Johns Hopkins experience. J Urol, 2007. 178: 2359.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17936806

327. Adamy, A., et al. Role of prostate specific antigen and immediate confirmatory biopsy in predicting progression during active surveillance for low risk prostate cancer. J Urol, 2011. 185: 477.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21167529

328. Soloway, M.S., et al. Careful selection and close monitoring of low-risk prostate cancer patients on active surveillance minimizes the need for treatment. Eur Urol, 2010. 58: 831.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20800964

329. Roemeling, S., et al. Active surveillance for prostate cancers detected in three subsequent rounds of a screening trial: characteristics, PSA doubling times, and outcome. Eur Urol, 2007. 51: 1244.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17161520

330. Khatami, A., et al. PSA doubling time predicts the outcome after active surveillance in screening-detected prostate cancer: results from the European randomized study of screening for prostate cancer, Sweden section. Int J Cancer, 2007. 120: 170.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17013897

331. Chodak, G.W., et al. Results of conservative management of clinically localized prostate cancer. N Engl J Med, 1994. 330: 242.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8272085

332. Sandblom, G., et al. Long-term survival in a Swedish population-based cohort of men with prostate cancer. Urology, 2000. 56: 442.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10962312

333. Johansson, J.E., et al. Natural history of localised prostatic cancer. A population-based study in 223 untreated patients. Lancet, 1989. 1: 799.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2564901

334. Bill-Axelson, A., et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. N Engl J Med, 2005. 352: 1977.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15888698

335. Adolfsson, J., et al. The 20-Yr outcome in patients with well- or moderately differentiated clinically localized prostate cancer diagnosed in the pre-PSA era: the prognostic value of tumour ploidy and comorbidity. Eur Urol, 2007. 52: 1028.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/Eur Urol, 2007. 52: 1028.

336. Jonsson, E., et al. Adenocarcinoma of the prostate in Iceland: a population-based study of stage, Gleason grade, treatment and long-term survival in males diagnosed between 1983 and 1987. Scand J Urol Nephrol, 2006. 40: 265.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16916765

337. Lu-Yao, G.L., et al. Outcomes of localized prostate cancer following conservative management. Jama, 2009. 302: 1202.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19755699

338. Hayes, J.H., et al. Observation versus initial treatment for men with localized, low-risk prostate cancer: a cost-effectiveness analysis. Ann Intern Med, 2013. 158: 853.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23778902

339. Wilt, T.J., et al. Follow-up of Prostatectomy versus Observation for Early Prostate Cancer. N Engl J Med, 2017. 377: 132.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22808955

340. Steineck, G., et al. Quality of life after radical prostatectomy or watchful waiting. N Engl J Med, 2002. 347: 790.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12226149

341. Adolfsson, J. Watchful waiting and active surveillance: the current position. BJU Int, 2008. 102: 10.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18422774

342. Yaxley, J.W., et al. Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: early outcomes from a randomised controlled phase 3 study. Lancet, 2016. 388: 1057.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27474375

343. Albertsen, P.C., et al. Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer. Jama, 1998. 280: 975.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9749479

344. Albertsen, P.C., et al. Statistical considerations when assessing outcomes following treatment for prostate cancer. J Urol, 1999. 162: 439.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10411053

345. Iversen, P., et al. Bicalutamide (150 mg) versus placebo as immediate therapy alone or as adjuvant to therapy with curative intent for early nonmetastatic prostate cancer: 5.3-year median followup from the Scandinavian Prostate Cancer Group Study Number 6. J Urol, 2004. 172: 1871
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15540741

346. Jacobs, B.L., et al. Use of advanced treatment technologies among men at low risk of dying from prostate cancer. Jama, 2013. 309: 2587.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23800935

347. Allan, C., et al. Laparoscopic versus Robotic-Assisted Radical Prostatectomy for the Treatment of Localised Prostate Cancer: A Systematic Review. Urol Int, 2016. 96: 373.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23800935

348. Chen, R.C., et al. Association Between Choice of Radical Prostatectomy, External Beam Radiotherapy, Brachytherapy, or Active Surveillance and Patient-Reported Quality of Life Among Men With Localized Prostate Cancer. JAMA, 2017. 317: 1141.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28324092

349. Briganti, A., et al. Updated nomogram predicting lymph node invasion in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection: the essential importance of percentage of positive cores. Eur Urol, 2012. 61: 480.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22078338

350. Gandaglia, G., et al. Development and Internal Validation of a Novel Model to Identify the Candidates for Extended Pelvic Lymph Node Dissection in Prostate Cancer. Eur Urol, 2017. 72: 632
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28412062

351. Roach, M., 3rd, et al. Predicting the risk of lymph node involvement using the pre-treatment prostate specific antigen and Gleason score in men with clinically localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1994. 28: 33.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7505775

352. Abdollah, F., et al. Indications for pelvic nodal treatment in prostate cancer should change. Validation of the Roach formula in a large extended nodal dissection series. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012. 83: 624.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22099031

353. Dell'Oglio, P., et al. External validation of the European association of urology recommendations for pelvic lymph node dissection in patients treated with robot-assisted radical prostatectomy. J Endourol, 2014. 28: 416.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24188052

354. Hinev, A.I., et al. Validation of nomograms predicting lymph node involvement in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection. Urol Int, 2014. 92: 300
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24480972

355. Mattei, A., et al. The template of the primary lymphatic landing sites of the prostate should be revisited: results of a multimodality mapping study. Eur Urol, 2008. 53: 118.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17709171

356. van der Poel, H.G., et al. Sentinel node biopsy for prostate cancer: report from a consensus panel meeting. BJU Int, 2017. 120: 204.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28188689

357. Wit, E.M.K., et al. Sentinel Node Procedure in Prostate Cancer: A Systematic Review to Assess Diagnostic Accuracy. Eur Urol, 2017. 71: 596.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27639533

358. Bader, P., et al. Is a limited lymph node dissection an adequate staging procedure for prostate cancer? J Urol, 2002. 168: 514.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12131300

359. Passoni, N.M., et al. Prognosis of patients with pelvic lymph node (LN) metastasis after radical prostatectomy: value of extranodal extension and size of the largest LN metastasis. BJU Int, 2014. 114: 503.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24053552

360. Daneshmand, S., et al. Prognosis of patients with lymph node positive prostate cancer following radical prostatectomy: long-term results. J Urol, 172: 2252.
http://www.jurology.com/article/S0022-5347(05)61388-2/abstract

361. Iversen, P., et al. Antiandrogen monotherapy in patients with localized or locally advanced prostate cancer: final results from the bicalutamide Early Prostate Cancer programme at a median follow-up of 9.7 years. BJU Int, 2010. 105: 1074.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22129214

362. Beyer, B., et al. A feasible and time-efficient adaptation of NeuroSAFE for da Vinci robot-assisted radical prostatectomy. Eur Urol, 2014. 66: 138.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24411279

363. Kumar, S., et al. Neo-adjuvant and adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev, 2006: CD006019.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17054269

364. Ramsay, C., et al. Systematic review and economic modelling of the relative clinical benefit and cost-effectiveness of laparoscopic surgery and robotic surgery for removal of the prostate in men with localised prostate cancer. Health Technol Assess, 2012. 16: 1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23127367

365. Novara, G., et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting oncologic outcome after robot-assisted radical prostatectomy. Eur Urol, 2012. 62: 382.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22749851

366. Novara, G., et al. Systematic review and meta-analysis of perioperative outcomes and complications after robot-assisted radical prostatectomy. Eur Urol, 2012. 62: 431.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/

367. Ficarra, V., et al. Systematic review and meta-22749853analysis of studies reporting potency rates after robot-assisted radical prostatectomy. Eur Urol, 2012. 62: 418.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22749850

368. Ficarra, V., et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting urinary continence recovery after robot-assisted radical prostatectomy. Eur Urol, 2012. 62: 405
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22749852

369. Maffezzini, M., et al. Evaluation of complications and results in a contemporary series of 300 consecutive radical retropubic prostatectomies with the anatomic approach at a single institution. Urology, 2003. 61: 982.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12736020

370. Haglind, E., et al. Urinary Incontinence and Erectile Dysfunction After Robotic Versus Open Radical Prostatectomy: A Prospective, Controlled, Nonrandomised Trial. Eur Urol, 2015. 68: 216
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25770484

371. Burkhard, F.C., et al. The role of lymphadenectomy in prostate cancer. Nat Clin Pract Urol, 2005. 2: 336.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16474786

372. Ploussard, G., et al. Pelvic lymph node dissection during robot-assisted radical prostatectomy: efficacy, limitations, and complications-a systematic review of the literature. Eur Urol, 2014. 65: 7.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23582879

373. Davis, J.W., et al. Robot-assisted extended pelvic lymph node dissection (PLND) at the time of radical prostatectomy (RP): a video-based illustration of technique, results, and unmet patient selection needs. BJU Int, 2011. 108: 993.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21917102

374. Briganti, A., et al. Complications and other surgical outcomes associated with extended pelvic lymphadenectomy in men with localized prostate cancer. Eur Urol, 2006. 50: 1006
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16959399

375. Ling, C.C., et al. From IMRT to IGRT: frontierland or neverland? Radiother Oncol, 2006. 78: 119
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16413622

376. Kuban, D.A., et al. Long-term failure patterns and survival in a randomized dose-escalation trial for prostate cancer. Who dies of disease? Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011. 79: 1310
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20493642

377. Zietman, A.L., et al. Randomized trial comparing conventional-dose with high-dose conformal radiation therapy in early-stage adenocarcinoma of the prostate: long-term results from proton radiation oncology group/american college of radiology 95-09. J Clin Oncol, 2010. 28: 1106
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20124169

378. Viani, G.A., et al. Higher-than-conventional radiation doses in localized prostate cancer treatment: a meta-analysis of randomized, controlled trials. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2009. 74: 1405
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19616743

379. Peeters, S.T., et al. Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy. J Clin Oncol, 2006. 24: 1990.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16648499

380. Beckendorf, V., et al. 70 Gy versus 80 Gy in localized prostate cancer: 5-year results of GETUG 06 randomized trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011. 80: 1056
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21147514

381. Jones, C.U., et al. Radiotherapy and short-term androgen deprivation for localized prostate cancer. N Engl J Med, 2011. 365: 107.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21751904

382. Bolla, M., et al. Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. N Engl J Med, 2009. 360: 2516.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19516032

383. Fowler, J.F. The radiobiology of prostate cancer including new aspects of fractionated radiotherapy. Acta Oncol, 2005. 44: 265.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16076699

384. Dasu, A., et al. Prostate alpha/beta revisited -- an analysis of clinical results from 14 168 patients. Acta Oncol, 2012. 51: 963.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22966812

385. Heemsbergen, W.D., et al. Long-term results of the Dutch randomized prostate cancer trial: impact of dose-escalation on local, biochemical, clinical failure, and survival. Radiother Oncol, 2014. 110: 104.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24246414

386. Kalbasi, A., et al. Dose-Escalated Irradiation and Overall Survival in Men With Nonmetastatic Prostate Cancer. JAMA Oncol, 2015. 1: 897.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26181727

387. Zietman, A.L., et al. Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: a randomized controlled trial. JAMA, 2005. 294: 1233.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16160131

388. Peeters, S.T., et al. Acute and late complications after radiotherapy for prostate cancer: results of a multicenter randomized trial comparing 68 Gy to 78 Gy. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005. 61: 1019.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15752881

389. Dearnaley, D.P., et al. The early toxicity of escalated versus standard dose conformal radiotherapy with neo-adjuvant androgen suppression for patients with localised prostate cancer: results from the MRC RT01 trial (ISRCTN47772397). Radiother Oncol, 2007. 83: 31.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17391791

390. Kuban, D.A., et al. Long-term results of the M. D. Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2008. 70: 67.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17765406

391. Matzinger, O., et al. Acute toxicity of curative radiotherapy for intermediate- and high-risk localised prostate cancer in the EORTC trial 22991. Eur J Cancer, 2009. 45: 2825
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19682889

392. Zapatero, A., et al. Risk-Adapted Androgen Deprivation and Escalated Three-Dimensional Conformal Radiotherapy for Prostate Cancer: Does Radiation Dose Influence Outcome of Patients Treated With Adjuvant Androgen Deprivation? A GICOR Study. J Clin Oncol, 2005. 23: 6561
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16170164

393. Zelefsky, M.J., et al. Long-term outcome of high dose intensity modulated radiation therapy for patients with clinically localized prostate cancer. J Urol, 2006. 176: 1415.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16952647

394. Vora, S.A., et al. Analysis of biochemical control and prognostic factors in patients treated with either low-dose three-dimensional conformal radiation therapy or high-dose intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007. 68: 1053
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17398023

395. Kupelian, P.A., et al. Hypofractionated intensity-modulated radiotherapy (70 Gy at 2.5 Gy per fraction) for localized prostate cancer: Cleveland Clinic experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007. 68: 1424.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17544601

396. Gomez-Iturriaga Pina, A., et al. Median 5 year follow-up of 125iodine brachytherapy as monotherapy in men aged<or=55 years with favorable prostate cancer. Urology, 2010. 75: 1412
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20035986

397. Ishiyama, H., et al. Genitourinary toxicity after high-dose-rate (HDR) brachytherapy combined with Hypofractionated External beam radiotherapy for localized prostate cancer: an analysis to determine the correlation between dose-volume histogram parameters in HDR brachytherapy and severity of toxicity. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2009. 75: 23.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19243900

398. Gelblum, D.Y., et al. Rectal complications associated with transperineal interstitial brachytherapy for prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2000. 48: 119
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10924980

399. Lee, W.R., et al. Late toxicity and biochemical recurrence after external-beam radiotherapy combined with permanent-source prostate brachytherapy. Cancer, 2007. 109: 1506
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17340591

400. Zelefsky, M.J., et al. Five-year biochemical outcome and toxicity with transperineal CT-planned permanent I-125 prostate implantation for patients with localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2000. 47: 1261.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10889379

401. Dearnaley, D.P., et al. Escalated-dose versus control-dose conformal radiotherapy for prostate cancer: long-term results from the MRC RT01 randomised controlled trial. Lancet Oncol, 2014. 15: 464.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24581940

402. Dearnaley, D., et al. Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: preliminary safety results from the CHHiP randomised controlled trial. Lancet Oncol, 2012. 13: 43.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22169269

403. Kuban, D.A., et al. Preliminary Report of a Randomized Dose Escalation Trial for Prostate Cancer using Hypofractionation. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010. 78: S58.
http://www.redjournal.org/article/S0360-3016(10)01144-2/abstract

404. Pollack, A., et al. Randomized trial of hypofractionated external-beam radiotherapy for prostate cancer. J Clin Oncol, 2013. 31: 3860.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24101042

405. Aluwini, S., et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with prostate cancer (HYPRO): acute toxicity results from a randomised non-inferiority phase 3 trial. Lancet Oncol, 2015. 16: 274.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25656287

406. Castellucci, P., et al. 11C-choline PET/CT and PSA kinetics. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2013. 40 Suppl 1: S36.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23579864

407. Parker, W.P., et al. Identification of Site-specific Recurrence Following Primary Radiation Therapy for Prostate Cancer Using C-11 Choline Positron Emission Tomography/Computed Tomography: A Nomogram for Predicting Extrapelvic Disease. Eur Urol, 2017. 71: 340.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27597240

408. Hauswald, H., et al. High-Dose-Rate Monotherapy for Localized Prostate Cancer: 10-Year Results. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2016. 94: 667.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26443877

409. Graziani, T., et al. (11)C-Choline PET/CT for restaging prostate cancer. Results from 4,426 scans in a single-centre patient series. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2016. 43: 1971.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27277279

410. Suardi, N., et al. Long-term outcomes of salvage lymph node dissection for clinically recurrent prostate cancer: results of a single-institution series with a minimum follow-up of 5 years. Eur Urol, 2015. 67: 299.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24571959

411. Koontz, B.F., et al. A systematic review of hypofractionation for primary management of prostate cancer. Eur Urol, 2015. 68: 683.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25171903

412. Lee, W.R., et al. Randomized Phase III Noninferiority Study Comparing Two Radiotherapy Fractionation Schedules in Patients With Low-Risk Prostate Cancer. J Clin Oncol, 2016. 34: 2325.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27044935

413. Dearnaley, D., et al. Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial. Lancet Oncol, 2016. 17: 1047.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27339115

414. Aluwini, S., et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with prostate cancer (HYPRO): late toxicity results from a randomised, non-inferiority, phase 3 trial. Lancet Oncol, 2016. 17: 464.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25656287

415. Incrocci, L., et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with localised prostate cancer (HYPRO): final efficacy results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol, 2016. 17: 1061.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27339116

416. Catton, C.N., et al. Randomized Trial of a Hypofractionated Radiation Regimen for the Treatment of Localized Prostate Cancer. J Clin Oncol, 2017. 35: 1884.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28296582

417. Fossati, N., et al. The Benefits and Harms of Different Extents of Lymph Node Dissection During Radical Prostatectomy for Prostate Cancer: A Systematic Review. Eur Urol, 2017
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28126351

418. Aluwini, S., et al. Stereotactic body radiotherapy with a focal boost to the MRI-visible tumor as monotherapy for low- and intermediate-risk prostate cancer: early results. Radiat Oncol, 2013. 8: 84.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23570391

419. Katz, A., et al. Stereotactic Body Radiation Therapy for Low-, Intermediate-, and High-Risk Prostate Cancer: Disease Control and Quality of Life at 6 Years. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2013. 87: S24.
http://www.redjournal.org/article/S0360-3016(13)00738-4/abstract

420. Freeman, D., et al. Multi-institutional registry for prostate cancer radiosurgery: a prospective observational clinical trial. Front Oncol, 2014. 4: 369.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25657929

421. Katz, A.J., et al. Quality of Life and Toxicity after SBRT for Organ-Confined Prostate Cancer, a 7-Year Study. Front Oncol, 2014. 4: 301.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25389521

422. Bolla, M., et al. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study. Lancet Oncol, 2010. 11: 1066.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20933466

423. Pilepich, M.V., et al. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma--long-term results of phase III RTOG 85-31. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005. 61: 1285
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15817329

424. Roach, M., 3rd, et al. Short-term neoadjuvant androgen deprivation therapy and external-beam radiotherapy for locally advanced prostate cancer: long-term results of RTOG 8610. J Clin Oncol, 2008. 26: 585.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18172188

425. D'Amico, A.V., et al. Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer: a randomized trial. JAMA, 2008. 299: 289.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18212313

426. Denham, J.W., et al. Short-term neoadjuvant androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: 10-year data from the TROG 96.01 randomised trial. Lancet Oncol, 2011. 12: 451
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21440505

427. Lawton, C.A., et al. An update of the phase III trial comparing whole pelvic to prostate only radiotherapy and neoadjuvant to adjuvant total androgen suppression: updated analysis of RTOG 94-13, with emphasis on unexpected hormone/radiation interactions. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007. 69: 646.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17531401

428. Horwitz, E.M., et al. Ten-year follow-up of radiation therapy oncology group protocol 92-02: a phase III trial of the duration of elective androgen deprivation in locally advanced prostate cancer. J Clin Oncol, 2008. 26: 2497.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18413638

429. Pisansky, T.M., et al. Duration of androgen suppression before radiotherapy for localized prostate cancer: radiation therapy oncology group randomized clinical trial 9910. J Clin Oncol, 2015. 33: 332
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25534388

430. Fossa, S.D., et al. Ten- and 15-year prostate cancer-specific survival in patients with nonmetastatic high-risk prostate cancer randomized to lifelong hormone treatment alone or combined with radiotherapy (SPCG VII). ASCO Meeting Abstracts, 2014. 32: 4.
http://meetinglibrary.asco.org/content/123789-142

431. Warde, P., et al. Combined androgen deprivation therapy and radiation therapy for locally advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. Lancet, 2011. 378: 2104.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22056152

432. Mason, M.D., et al. Final Report of the Intergroup Randomized Study of Combined Androgen-Deprivation Therapy Plus Radiotherapy Versus Androgen-Deprivation Therapy Alone in Locally Advanced Prostate Cancer. J Clin Oncol, 2015. 33: 2143
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25691677

433. Mottet, N., et al. Addition of radiotherapy to long-term androgen deprivation in locally advanced prostate cancer: an open randomised phase 3 trial. Eur Urol, 2012. 62: 213
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22502942

434. Zelefsky, M.J., et al. Dose escalation for prostate cancer radiotherapy: predictors of long-term biochemical tumor control and distant metastases-free survival outcomes. Eur Urol, 2011. 60: 1133 *https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21889832*

435. Gray, P.J., et al. Patient-reported outcomes after 3-dimensional conformal, intensity-modulated, or proton beam radiotherapy for localized prostate cancer. Cancer, 2013. 119: 1729 *https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23436283*

436. Sheets, N.C., et al. Intensity-modulated radiation therapy, proton therapy, or conformal radiation therapy and morbidity and disease control in localized prostate cancer. Jama, 2012. 307: 1611 *https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22511689*

437. Ash, D., et al. ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer. Radiother Oncol, 2000. 57: 315. *https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11104892*

438. Martens, C., et al. Relationship of the International Prostate Symptom score with urinary flow studies, and catheterization rates following 125I prostate brachytherapy. Brachytherapy, 2006. 5: 9 *https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16563992*

439. Crook, J.M., et al. Comparison of health-related quality of life 5 years after SPIRIT: Surgical Prostatectomy Versus Interstitial Radiation Intervention Trial. J Clin Oncol, 2011. 29: 362 *https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21149658*

440. Machtens, S., et al. Long-term results of interstitial brachytherapy (LDR-Brachytherapy) in the treatment of patients with prostate cancer. World J Urol, 2006. 24: 289. *https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16645877*

441. Grimm, P., et al. Comparative analysis of prostate-specific antigen free survival outcomes for patients with low, intermediate and high risk prostate cancer treatment by radical therapy. Results from the Prostate Cancer Results Study Group. BJU Int, 2012. 109 Suppl 1: 22. *https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22239226*

442. Potters, L., et al. Monotherapy for stage T1-T2 prostate cancer: radical prostatectomy, external beam radiotherapy, or permanent seed implantation. Radiother Oncol, 2004. 71: 29 *https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15066293*

443. Sylvester, J.E., et al. Fifteen-year biochemical relapse-free survival, cause-specific survival, and overall survival following I(125) prostate brachytherapy in clinically localized prostate cancer: Seattle experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011. 81: 376. *https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20864269*

444. Potters, L., et al. 12-year outcomes following permanent prostate brachytherapy in patients with clinically localized prostate cancer. J Urol, 2005. 173: 1562. *https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15821486*

445. Stone, N.N., et al. Intermediate term biochemical-free progression and local control following 125iodine brachytherapy for prostate cancer. J Urol, 2005. 173: 803. *https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15711273*

446. Zelefsky, M.J., et al. Multi-institutional analysis of long-term outcome for stages T1-T2 prostate cancer treated with permanent seed implantation. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007. 67: 327
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17084558

447. Lawton, C.A., et al. Results of a phase II trial of transrectal ultrasound-guided permanent radioactive implantation of the prostate for definitive management of localized adenocarcinoma of the prostate (radiation therapy oncology group 98-05). Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007. 67: 39
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17084551

448. Stock, R.G., et al. Importance of post-implant dosimetry in permanent prostate brachytherapy. Eur Urol, 2002. 41: 434.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12074816

449. Hoskin, P.J., et al. GEC/ESTRO recommendations on high dose rate afterloading brachytherapy for localised prostate cancer: an update. Radiother Oncol, 2013. 107: 325.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23773409

450. Galalae, R.M., et al. Long-term outcome after elective irradiation of the pelvic lymphatics and local dose escalation using high-dose-rate brachytherapy for locally advanced prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002. 52: 81.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11777625

451. Hoskin, P.J., et al. Randomised trial of external beam radiotherapy alone or combined with high- dose-rate brachytherapy boost for localised prostate cancer. Radiother Oncol, 2012. 103: 217
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22341794

452. Pieters, B.R., et al. Comparison of three radiotherapy modalities on biochemical control and overall survival for the treatment of prostate cancer: a systematic review. Radiother Oncol, 2009. 93: 168
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19748692

453. Zamboglou, N., et al. High-dose-rate interstitial brachytherapy as monotherapy for clinically localized prostate cancer: treatment evolution and mature results. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2013. 85: 672.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22929859

454. Hoskin, P.J., et al. High dose rate brachytherapy in combination with external beam radiotherapy in the radical treatment of prostate cancer: initial results of a randomised phase three trial. Radiother Oncol, 2007. 84: 114.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17531335

455. Hoskin, P., et al. High-dose-rate brachytherapy alone given as two or one fraction to patients for locally advanced prostate cancer: acute toxicity. Radiother Oncol, 2014. 110: 268
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24231242

456. King, C.R., et al. Health-related quality of life after stereotactic body radiation therapy for localized prostate cancer: results from a multi-institutional consortium of prospective trials. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2013. 87: 939.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24119836

457. Pagliarulo, V., et al. Contemporary role of androgen deprivation therapy for prostate cancer. Eur Urol, 2012. 61: 11.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21871711

458. Oefelein, M.G., et al. Reassessment of the definition of castrate levels of testosterone: implications for clinical decision making. Urology, 2000. 56: 1021.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11113751

459. Morote, J., et al. Individual variations of serum testosterone in patients with prostate cancer receiving androgen deprivation therapy. BJU Int, 2009. 103: 332.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19007366

460. Pickles, T., et al. Incomplete testosterone suppression with luteinizing hormone-releasing hormone agonists: does it happen and does it matter? BJU Int, 2012. 110: E500.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22564197

461. Klotz, L., et al. MP74-01 Nadir testosterone on ADT predicts for time to castrate resistant progression: a secondary analysis of the PR-7 intermittent vs continuous ADT trial. J Urol, 2014. 191: e855.
http://www.jurology.com/article/S0022-5347(14)02593-2/pdf

462. Desmond, A.D., et al. Subcapsular orchiectomy under local anaesthesia. Technique, results and implications. Br J Urol, 1988. 61: 143.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3349279

463. Scherr, D.S., et al. The nonsteroidal effects of diethylstilbestrol: the rationale for androgen deprivation therapy without estrogen deprivation in the treatment of prostate cancer. J Urol, 2003. 170: 1703.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14532759

464. Klotz, L., et al. A phase 1-2 trial of diethylstilbestrol plus low dose warfarin in advanced prostate carcinoma. J Urol, 1999. 161: 169.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10037391

465. Farrugia, D., et al. Stilboestrol plus adrenal suppression as salvage treatment for patients failing treatment with luteinizing hormone-releasing hormone analogues and orchidectomy. BJU Int, 2000. 85: 1069
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10848697

466. Hedlund, P.O., et al. Parenteral estrogen versus combined androgen deprivation in the treatment of metastatic prostatic cancer: part 2. Final evaluation of the Scandinavian Prostatic Cancer Group (SPCG) Study No. 5. Scand J Urol Nephrol, 2008. 42: 220.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18432528

467. Bubley, G.J. Is the flare phenomenon clinically significant? Urology, 2001. 58: 5.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11502435

468. Collette, L., et al. Why phase III trials of maximal androgen blockade versus castration in M1 prostate cancer rarely show statistically significant differences. Prostate, 2001. 48: 29
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11391684

469. Klotz, L., et al. The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open- label, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer. BJU Int, 2008. 102: 1531
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19035858

470. Seidenfeld, J., et al. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med, 2000. 132: 566.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10744594

471. Ostergren, P.B., et al. Luteinizing Hormone-Releasing Hormone Agonists are Superior to Subcapsular Orchiectomy in Lowering Testosterone Levels of Men with Prostate Cancer: Results from a Randomized Clinical Trial. J Urol, 2017. 197: 1441.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27939836

472. Crawford, E.D., et al. A phase III extension trial with a 1-arm crossover from leuprolide to degarelix: comparison of gonadotropin-releasing hormone agonist and antagonist effect on prostate cancer. J Urol, 2011. 186: 889.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21788033

473. Sciarra, A., et al. A meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials with degarelix versus gonadotropin-releasing hormone agonists for advanced prostate cancer. Medicine (Baltimore), 2016. 95: e3845.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23838638

474. Moffat, L.E. Comparison of Zoladex, diethylstilbestrol and cyproterone acetate treatment in advanced prostate cancer. Eur Urol, 1990. 18 Suppl 3: 26.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2151272

475. Schroder, F.H., et al. Metastatic prostate cancer treated by flutamide versus cyproterone acetate. Final analysis of the "European Organization for Research and Treatment of Cancer" (EORTC) Protocol 30892. Eur Urol, 2004. 45: 457.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15041109

476. Smith, M.R., et al. Bicalutamide monotherapy versus leuprolide monotherapy for prostate cancer: effects on bone mineral density and body composition. J Clin Oncol, 2004. 22: 2546
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15226323

477. Iversen, P. Antiandrogen monotherapy: indications and results. Urology, 2002. 60: 64
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12231053

478. Wadhwa, V.K., et al. Long-term changes in bone mineral density and predicted fracture risk in patients receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer, with stratification of treatment based on presenting values. BJU Int, 2009. 104: 800.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19338564

479. Montgomery, R.B., et al. Maintenance of intratumoral androgens in metastatic prostate cancer: a mechanism for castration-resistant tumor growth. Cancer Res, 2008. 68: 4447
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18519708

480. Fahmy, W.E., et al. Cryosurgery for prostate cancer. Arch Androl, 2003. 49: 397
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12893518

481. Rees, J., et al. Cryosurgery for prostate cancer. BJU Int, 2004. 93: 710
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15049977

482. Han, K.R., et al. Third-generation cryosurgery for primary and recurrent prostate cancer. BJU Int, 2004. 93: 14.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14678360

483. Beerlage, H.P., et al. Current status of minimally invasive treatment options for localized prostate carcinoma. Eur Urol, 2000. 37: 2.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10671777

484. van der Poel , H.G., et al. Focal Therapy in Primary Localised Prostate Cancer: The European Association of Urology Position in 2018. Eur Urol, 2018. S0302-2838: 30005-8. [Epub ahead of print]
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29373215

485. Valerio, M., et al. New and Established Technology in Focal Ablation of the Prostate: A Systematic Review. Eur Urol, 2017. 71: 17.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27595377

486. Ramsay, C.R., et al. Ablative therapy for people with localised prostate cancer: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess, 2015. 19: 1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26140518

487. Madersbacher, S., et al. High-energy shockwaves and extracorporeal high-intensity focused ultrasound. J Endourol, 2003. 17: 667.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14622487

488. Mouraviev, V., et al. Pathologic basis of focal therapy for early-stage prostate cancer. Nat Rev Urol, 2009. 6: 205.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19352395

489. Cooperberg, M.R., et al. Contemporary trends in low risk prostate cancer: risk assessment and treatment. J Urol, 2007. 178: S14.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17644125

490. Polascik, T.J., et al. Pathologic stage T2a and T2b prostate cancer in the recent prostate-specific antigen era: implications for unilateral ablative therapy. Prostate, 2008. 68: 1380.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18543281

491. Ahmed, H.U., et al. Will focal therapy become a standard of care for men with localized prostate cancer? Nat Clin Pract Oncol, 2007. 4: 632.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17965641

492. Eggener, S.E., et al. Focal therapy for localized prostate cancer: a critical appraisal of rationale and modalities. J Urol, 2007. 178: 2260.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17936815

493. Crawford, E.D., et al. Targeted focal therapy: a minimally invasive ablation technique for early prostate cancer. Oncology (Williston Park), 2007. 21: 27.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17313155

494. Azzouzi, A.R., et al. 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, 2016.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28007457

495. MacLennan, S., et al. A core outcome set for localised prostate cancer effectiveness trials. BJU Int, 2017. 120: E64.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28346770

496. Loeb, S., et al. Active surveillance for prostate cancer: a systematic review of clinicopathologic variables and biomarkers for risk stratification. Eur Urol, 2015. 67: 619.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25457014

497. Ha, Y.S., et al. Prostate-specific antigen density toward a better cutoff to identify better candidates for active surveillance. Urology, 2014. 84: 365.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24925834

498. Montironi, R., et al. Consensus statement with recommendations on active surveillance inclusion criteria and definition of progression in men with localized prostate cancer: the critical role of the pathologist. Virchows Arch, 2014. 465: 623.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25316188

499. Moreira, D.M., et al. Baseline Perineural Invasion is Associated with Shorter Time to Progression in Men with Prostate Cancer Undergoing Active Surveillance: Results from the REDEEM Study. J Urol, 2015. 194: 1258.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25988518

500. Morash, C., et al. Active surveillance for the management of localized prostate cancer: Guideline recommendations. Can Urol Assoc J, 2015. 9: 171.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25988518

501. Satasivam, P., et al. Can Confirmatory Biopsy be Omitted in Patients with Prostate Cancer Favorable Diagnostic Features on Active Surveillance? J Urol, 2016. 195: 74
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26192258

502. Petrelli, F., et al. Predictive Factors for Reclassification and Relapse in Prostate Cancer Eligible for Active Surveillance: A Systematic Review and Meta-analysis. Urology, 2016. 91: 136
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26896733

503. Klein, E.A., et al. A 17-gene assay to predict prostate cancer aggressiveness in the context of Gleason grade heterogeneity, tumor multifocality, and biopsy undersampling. Eur Urol, 2014. 66: 550.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24836057

504. Berg, K.D., et al. ERG protein expression in diagnostic specimens is associated with increased risk of progression during active surveillance for prostate cancer. Eur Urol, 2014. 66: 851
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24630684

505. Cantiello, F., et al. PHI and PCA3 improve the prognostic performance of PRIAS and Epstein criteria in predicting insignificant prostate cancer in men eligible for active surveillance. World J Urol, 2016. 34: 485.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26194612

506. Lawrentschuk, N., et al. 'Prostatic evasive anterior tumours': the role of magnetic resonance imaging. BJU Int, 2010. 105: 1231.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19817743

507. Schoots, I.G., et al. Magnetic resonance imaging in active surveillance of prostate cancer: a systematic review. Eur Urol, 2015. 67: 627.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25511988

508. Schoots, I.G., et al. Role of MRI in low-risk prostate cancer: finding the wolf in sheep's clothing or the sheep in wolf's clothing? Curr Opin Urol, 2017. 27: 238.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28306604

509. Recabal, P., et al. The Efficacy of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging and Magnetic Resonance Imaging Targeted Biopsy in Risk Classification for Patients with Prostate Cancer on Active Surveillance. J Urol, 2016. 196: 374.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26920465

510. Pessoa, R.R., et al. Value of 3-Tesla multiparametric magnetic resonance imaging and targeted biopsy for improved risk stratification in patients considered for active surveillance. BJU Int, 2016
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27500389

511. Kamrava, M., et al. Multiparametric magnetic resonance imaging for prostate cancer improves Gleason score assessment in favorable risk prostate cancer. Pract Radiat Oncol, 2015. 5: 411
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26059510

512. Ouzzane, A., et al. Magnetic Resonance Imaging Targeted Biopsy Improves Selection of Patients Considered for Active Surveillance for Clinically Low Risk Prostate Cancer Based on Systematic Biopsies. J Urol, 2015. 194: 350.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25747105

513. Da Rosa, M.R., et al. A prospective comparison of MRI-US fused targeted biopsy versus systematic ultrasound-guided biopsy for detecting clinically significant prostate cancer in patients on active surveillance. J Magn Reson Imaging, 2015. 41: 220.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25044935

514. Ma, T.M., et al. The Role of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging/Ultrasound Fusion Biopsy in Active Surveillance. Eur Urol, 2017. 71: 174.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27236496

515. Abdi, H., et al. Multiparametric magnetic resonance imaging enhances detection of significant tumor in patients on active surveillance for prostate cancer. Urology, 2015. 85: 423
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25623709

516. Walton Diaz, A., et al. Use of serial multiparametric magnetic resonance imaging in the management of patients with prostate cancer on active surveillance. Urol Oncol, 2015. 33: 202 e1
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25754621

517. Felker, E.R., et al. Serial Magnetic Resonance Imaging in Active Surveillance of Prostate Cancer: Incremental Value. J Urol, 2016. 195: 1421.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26674305

518. Moore, C.M., et al. Reporting Magnetic Resonance Imaging in Men on Active Surveillance for Prostate Cancer: The PRECISE Recommendations-A Report of a European School of Oncology Task Force. Eur Urol, 2016.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27349615

519. Nassiri, N., et al. Targeted Biopsy to Detect Gleason Score Upgrading during Active Surveillance for Men with Low versus Intermediate Risk Prostate Cancer. J Urol, 2016.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27639713

520. Ross, A.E., et al. Prostate-specific antigen kinetics during follow-up are an unreliable trigger for intervention in a prostate cancer surveillance program. J Clin Oncol, 2010. 28: 2810
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20439642

521. Thomsen, F.B., et al. Association between PSA kinetics and cancer-specific mortality in patients with localised prostate cancer: analysis of the placebo arm of the SPCG-6 study. Ann Oncol, 2016. 27: 460.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26681677

522. Klotz, L., et al. Clinical results of long-term follow-up of a large, active surveillance cohort with localized prostate cancer. J Clin Oncol, 2010. 28: 126.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19917860

523. Loeb, S., et al. Population based study of use and determinants of active surveillance and watchful waiting for low and intermediate risk prostate cancer. J Urol, 2013. 190: 1742
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23727309

524. Studer, U.E., et al. Using PSA to guide timing of androgen deprivation in patients with T0-4 N0-2 M0 prostate cancer not suitable for local curative treatment (EORTC 30891). Eur Urol, 2008. 53: 941
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18191322

525. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council Trial. The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. Br J Urol, 1997. 79: 235.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9052476

526. Chen, R.C., et al. Active Surveillance for the Management of Localized Prostate Cancer (Cancer Care Ontario Guideline): American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement. J Clin Oncol, 2016. 34: 2182.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26884580

527. Musunuru, H.B., et al. Active Surveillance for Intermediate Risk Prostate Cancer: Survival Outcomes in the Sunnybrook Experience. J Urol, 2016. 196: 1651.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27569437

528. Raldow, A.C., et al. Risk Group and Death From Prostate Cancer: Implications for Active Surveillance in Men With Favorable Intermediate-Risk Prostate Cancer. JAMA Oncol, 2015. 1: 334
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26181182

529. Krauss, D., et al. Lack of benefit for the addition of androgen deprivation therapy to dose-escalated radiotherapy in the treatment of intermediate- and high-risk prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011. 80: 1064.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20584576

530. Kupelian, P.A., et al. Effect of increasing radiation doses on local and distant failures in patients with localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2008. 71: 16.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17996382

531. Walsh, P.C. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council trial. The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. J Urol, 1997. 158: 1623.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9302187

532. Donohue, J.F., et al. Poorly differentiated prostate cancer treated with radical prostatectomy: long-term outcome and incidence of pathological downgrading. J Urol, 2006. 176: 991.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16890678

533. Bianco, F.J., Jr., et al. Radical prostatectomy: long-term cancer control and recovery of sexual and urinary function ("trifecta"). Urology, 2005. 66: 83.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16194712

534. Walz, J., et al. A nomogram predicting 10-year life expectancy in candidates for radical prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer. J Clin Oncol, 2007. 25: 3576.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17704404

535. Eastham, J.A., et al. Variations among individual surgeons in the rate of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. J Urol, 2003. 170: 2292.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14634399

536. Vickers, A.J., et al. The surgical learning curve for laparoscopic radical prostatectomy: a retrospective cohort study. Lancet Oncol, 2009. 10: 475.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19342300

537. Trinh, Q.D., et al. A systematic review of the volume-outcome relationship for radical prostatectomy. Eur Urol, 2013. 64: 786.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23664423

538. Pisansky, T.M., et al. Correlation of pretherapy prostate cancer characteristics with histologic findings from pelvic lymphadenectomy specimens. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1996. 34: 33.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12118563

539. Joniau, S., et al. Pretreatment tables predicting pathologic stage of locally advanced prostate cancer. Eur Urol, 2015. 67: 319.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24684960

540. Loeb, S., et al. Intermediate-term potency, continence, and survival outcomes of radical prostatectomy for clinically high-risk or locally advanced prostate cancer. Urology, 2007. 69: 1170.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17572209

541. Carver, B.S., et al. Long-term outcome following radical prostatectomy in men with clinical stage T3 prostate cancer. J Urol, 2006. 176: 564.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16813890

542. Freedland, S.J., et al. Radical prostatectomy for clinical stage T3a disease. Cancer, 2007. 109: 1273.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17315165

543. Joniau, S., et al. Radical prostatectomy in very high-risk localized prostate cancer: long-term outcomes and outcome predictors. Scand J Urol Nephrol, 2012. 46: 164.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22364377

544. Johnstone, P.A., et al. Radical prostatectomy for clinical T4 prostate cancer. Cancer, 2006. 106: 2603.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16700037

545. Leibel, S.A., et al. The effects of local and regional treatment on the metastatic outcome in prostatic carcinoma with pelvic lymph node involvement. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1994. 28: 7.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8270461

546. Asbell, S.O., et al. Elective pelvic irradiation in stage A2, B carcinoma of the prostate: analysis of RTOG 77-06. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1988. 15: 1307.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3058656

547. Pommier, P., et al. Is there a role for pelvic irradiation in localized prostate adenocarcinoma? Preliminary results of GETUG-01. J Clin Oncol, 2007. 25: 5366.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18048817

548. Lee, L.N., et al. Role of hormonal therapy in the management of intermediate- to high-risk prostate cancer treated with permanent radioactive seed implantation. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002. 52: 444.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11872291

549. Morris, W.J., et al. Androgen Suppression Combined with Elective Nodal and Dose Escalated Radiation Therapy (the ASCENDE-RT Trial): An Analysis of Survival Endpoints for a Randomized Trial Comparing a Low-Dose-Rate Brachytherapy Boost to a Dose-Escalated External Beam Boost for High- and Intermediate-risk Prostate Cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2017. 98: 275.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28262473

550. Yossepowitch, O., et al. Radical prostatectomy for clinically localized, high risk prostate cancer: critical analysis of risk assessment methods. J Urol, 2007. 178: 493.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17561152

551. Bastian, P.J., et al. Clinical and pathologic outcome after radical prostatectomy for prostate cancer patients with a preoperative Gleason sum of 8 to 10. Cancer, 2006. 107: 1265
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16900523

552. Walz, J., et al. Pathological results and rates of treatment failure in high-risk prostate cancer patients after radical prostatectomy. BJU Int, 2011. 107: 765.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20875089

553. Chang, K., et al. Comparison of two adjuvant hormone therapy regimens in patients with high-risk localized prostate cancer after radical prostatectomy: primary results of study CU1005. Asian J Androl, 2016. 18: 452.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26323560

554. D'Amico, A.V., et al. Pretreatment nomogram for prostate-specific antigen recurrence after radical prostatectomy or external-beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer. J Clin Oncol, 1999. 17: 168.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10458230

555. Spahn, M., et al. Outcome predictors of radical prostatectomy in patients with prostate-specific antigen greater than 20 ng/ml: a European multi-institutional study of 712 patients. Eur Urol, 2010. 58: 1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20299147

556. Zwergel, U., et al. Outcome of prostate cancer patients with initial PSA> or =20 ng/ml undergoing radical prostatectomy. Eur Urol, 2007. 52: 1058.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17418938

557. Magheli, A., et al. Importance of tumor location in patients with high preoperative prostate specific antigen levels (greater than 20 ng/ml) treated with radical prostatectomy. J Urol, 2007. 178: 1311.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17698095

558. Gerber, G.S., et al. Results of radical prostatectomy in men with locally advanced prostate cancer: multi-institutional pooled analysis. Eur Urol, 1997. 32: 385.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9412793

559. Ward, J.F., et al. Radical prostatectomy for clinically advanced (cT3) prostate cancer since the advent of prostate-specific antigen testing: 15-year outcome. BJU Int, 2005. 95: 751.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15794776

560. Engel, J., et al. Survival benefit of radical prostatectomy in lymph node-positive patients with prostate cancer. Eur Urol, 2010. 57: 754.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20106588

561. Hsu, C.Y., et al. Outcome of surgery for clinical unilateral T3a prostate cancer: a single-institution experience. Eur Urol, 2007. 51: 121.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16797831

562. Lawton, C.A., et al. Androgen suppression plus radiation versus radiation alone for patients with stage D1/pathologic node-positive adenocarcinoma of the prostate: updated results based on national prospective randomized trial Radiation Therapy Oncology Group 85-31. J Clin Oncol, 2005. 23: 800.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15681524

563. James, N.D., et al. Impact of Node Status and Radiotherapy on Failure-Free Survival in Patients With Newly–Diagnosed Non-Metastatic Prostate Cancer: Data From >690 Patients in the Control Arm of the STAMPEDE Trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2014. 90: S13.
http://www.redjournal.org/article/S0360-3016(14)00746-9/abstract

564. Studer, U.E., et al. Immediate or deferred androgen deprivation for patients with prostate cancer not suitable for local treatment with curative intent: European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Trial 30891. J Clin Oncol, 2006. 24: 1868.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16622261

565. Hanks, G.E. External-beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer: patterns of care studies in the United States. NCI Monogr, 1988: 75.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3050542

566. Briganti, A., et al. Two positive nodes represent a significant cut-off value for cancer specific survival in patients with node positive prostate cancer. A new proposal based on a two-institution experience on 703 consecutive N+ patients treated with radical prostatectomy, extended pelvic lymph node dissection and adjuvant therapy. Eur Urol, 2009. 55: 261
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18838212

567. Schumacher, M.C., et al. Good outcome for patients with few lymph node metastases after radical retropubic prostatectomy. Eur Urol, 2008. 54: 344.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18511183

568. Abdollah, F., et al. More extensive pelvic lymph node dissection improves survival in patients with node-positive prostate cancer. Eur Urol, 2015. 67: 212.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24882672

569. Pound, C.R., et al. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. JAMA, 1999. 281: 1591.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10235151

570. Aus, G., et al. Prognostic factors and survival in node-positive (N1) prostate cancer-a prospective study based on data from a Swedish population-based cohort. Eur Urol, 2003. 43: 627.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12767363

571. Cheng, L., et al. Risk of prostate carcinoma death in patients with lymph node metastasis. Cancer, 2001. 91: 66.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11148561

572. Seiler, R., et al. Removal of limited nodal disease in patients undergoing radical prostatectomy: long-term results confirm a chance for cure. J Urol, 2014. 191: 1280.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24262495

573. Touijer, K.A., et al. Long-term outcomes of patients with lymph node metastasis treated with radical prostatectomy without adjuvant androgen-deprivation therapy. Eur Urol, 2014. 65: 20.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23619390

574. Bolla, M., et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: long-term results of a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). Lancet, 2012. 380: 2018.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23084481

575. Wiegel, T., et al. Adjuvant Radiotherapy Versus Wait-and-See After Radical Prostatectomy: 10-year Follow-up of the ARO 96-02/AUO AP 09/95 Trial. Eur Urol, 2014. 66: 243.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24680359

576. Thompson, I.M., et al. Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term followup of a randomized clinical trial. J Urol, 2009. 181: 956.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19167731

577. Stephenson, A.J., et al. Predicting the outcome of salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. J Clin Oncol, 2007. 25: 2035.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17513807

578. Wiegel, T., et al. Achieving an undetectable PSA after radiotherapy for biochemical progression after radical prostatectomy is an independent predictor of biochemical outcome--results of a retrospective study. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2009. 73: 1009.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18963539

579. Ghavamian, R., et al. Radical retropubic prostatectomy plus orchiectomy versus orchiectomy alone for pTxN+ prostate cancer: a matched comparison. J Urol, 1999. 161: 1223.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10081874

580. Messing, E.M., et al. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. Lancet Oncol, 2006. 7: 472.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16750497

581. Abdollah, F., et al. Impact of adjuvant radiotherapy on survival of patients with node-positive prostate cancer. J Clin Oncol, 2014. 32: 3939.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25245445

582. Schweizer, M.T., et al. Adjuvant leuprolide with or without docetaxel in patients with high-risk prostate cancer after radical prostatectomy (TAX-3501): important lessons for future trials. Cancer, 2013. 119: 3610. *https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23943299*

583. Amling, C.L., et al. Defining prostate specific antigen progression after radical prostatectomy: what is the most appropriate cut point? J Urol, 2001. 165: 1146. *https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11257657*

584. Toussi, A., et al. Standardizing the Definition of Biochemical Recurrence after Radical Prostatectomy-What Prostate Specific Antigen Cut Point Best Predicts a Durable Increase and Subsequent Systemic Progression? J Urol, 2016. 195: 1754. *https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26721226*

585. Stephenson, A.J., et al. Defining biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy: a proposal for a standardized definition. J Clin Oncol, 2006. 24: 3973. *https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16921049*

586. Roach, M., 3rd, et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006. 65: 965. *https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16798415*

587. Boorjian, S.A., et al. Long-term risk of clinical progression after biochemical recurrence following radical prostatectomy: the impact of time from surgery to recurrence. Eur Urol, 2011. 59: 893. *https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21388736*

588. Antonarakis, E.S., et al. The natural history of metastatic progression in men with prostate-specific antigen recurrence after radical prostatectomy: long-term follow-up. BJU Int, 2012. 109: 32 *https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21777360*

589. Brockman, J.A., et al. Nomogram Predicting Prostate Cancer-specific Mortality for Men with Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy. Eur Urol, 2015. 67: 1160. *https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25301759*

590. D'Amico, A.V., et al. Prostate specific antigen doubling time as a surrogate end point for prostate cancer specific mortality following radical prostatectomy or radiation therapy. J Urol, 2004. 172: S42. *https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15535442*

591. Freedland, S.J., et al. Risk of prostate cancer-specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy. Jama, 2005. 294: 433. *https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16046649*

592. Teeter, A.E., et al. Does Early Prostate Specific Antigen Doubling Time after Radical Prostatectomy, Calculated Prior to PSA Recurrence, Correlate with Prostate Cancer Outcomes? A Report from the SEARCH Database Group. J Urol, 2017. S0022: 77427. [Epub ahead of print]. *https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28870860*

593. Briganti, A., et al. Prediction of outcome following early salvage radiotherapy among patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy. Eur Urol, 2014. 66: 479.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24345725

594. Trock, B.J., et al. Prostate cancer-specific survival following salvage radiotherapy vs observation in men with biochemical recurrence after radical prostatectomy. Jama, 2008. 299: 2760
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18560003

595. Denham, J.W., et al. Time to biochemical failure and prostate-specific antigen doubling time as surrogates for prostate cancer-specific mortality: evidence from the TROG 96.01 randomised controlled trial. Lancet Oncol, 2008. 9: 1058.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18929505

596. Zumsteg, Z.S., et al. The natural history and predictors of outcome following biochemical relapse in the dose escalation era for prostate cancer patients undergoing definitive external beam radiotherapy. Eur Urol, 2015. 67: 1009.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25308970

597. Zagars, G.K., et al. Kinetics of serum prostate-specific antigen after external beam radiation for clinically localized prostate cancer. Radiother Oncol, 1997. 44: 213.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9380819

598. Rouviere, O., et al. Imaging of prostate cancer local recurrences: why and how? Eur Radiol, 2010. 20: 1254
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19921202

599. Beresford, M.J., et al. A systematic review of the role of imaging before salvage radiotherapy for post-prostatectomy biochemical recurrence. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2010. 22: 46
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19948393

600. Gomez, P., et al. Radionuclide bone scintigraphy in patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy: when is it indicated? BJU Int, 2004. 94: 299.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15291855

601. Kane, C.J., et al. Limited value of bone scintigraphy and computed tomography in assessing biochemical failure after radical prostatectomy. Urology, 2003. 61: 607.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12639656

602. Evangelista, L., et al. Choline PET or PET/CT and biochemical relapse of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. Clin Nucl Med, 2013. 38: 305.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23486334

603. Fanti, S., et al. PET/CT with (11)C-choline for evaluation of prostate cancer patients with biochemical recurrence: meta-analysis and critical review of available data. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2016. 43: 55.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26450693

604. Fuccio, C., et al. Role of 11C-choline PET/CT in the restaging of prostate cancer patients showing a single lesion on bone scintigraphy. Ann Nucl Med, 2010. 24: 485.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20544323

605. Fuccio, C., et al. Role of 11C-choline PET/CT in the re-staging of prostate cancer patients with biochemical relapse and negative results at bone scintigraphy. Eur J Radiol, 2012. 81: e893
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22621862

606. Treglia, G., et al. Relationship between prostate-specific antigen kinetics and detection rate of radiolabelled choline PET/CT in restaging prostate cancer patients: a meta-analysis. Clin Chem Lab Med, 2014. 52: 725
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24310773

607. Calabria, F., et al. The optimal timing to perform 18F/11C-choline PET/CT in patients with suspicion of relapse of prostate cancer: trigger PSA versus PSA velocity and PSA doubling time. Int J Biol Markers, 2014. 29: e423.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24474456

608. Castellucci, P., et al. Early Biochemical Relapse After Radical Prostatectomy: Which Prostate Cancer Patients May Benefit from a Restaging 11C-Choline PET/CT Scan Before Salvage Radiation Therapy? J Nucl Med, 2014. 55: 1424.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24935990

609. Mitchell, C.R., et al. Operational characteristics of (11)c-choline positron emission tomography/computerized tomography for prostate cancer with biochemical recurrence after initial treatment. J Urol, 2013. 189: 1308.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23123372

610. Soyka, J.D., et al. Clinical impact of 18F-choline PET/CT in patients with recurrent prostate cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2012. 39: 936.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22415598

611. Ceci, F., et al. Impact of 11C-choline PET/CT on clinical decision making in recurrent prostate cancer: results from a retrospective two-centre trial. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2014. 41: 2222.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25182750

612. Chondrogiannis, S., et al. Role of (1)(8)F-choline PET/CT in suspicion of relapse following definitive radiotherapy for prostate cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2013. 40: 1356.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23670521

613. Ceci, F., et al. 11C-choline PET/CT detects the site of relapse in the majority of prostate cancer patients showing biochemical recurrence after EBRT. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2014. 41: 878.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24346416

614. Beer, A.J., et al. Radionuclide and hybrid imaging of recurrent prostate cancer. Lancet Oncol, 2011. 12: 181
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20599424

615. Beheshti, M., et al. Detection of bone metastases in patients with prostate cancer by 18F fluorocholine and 18F fluoride PET-CT: a comparative study. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2008. 35: 1766.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18465129

616. Ceci, F., et al. (68)Ga-PSMA PET/CT for restaging recurrent prostate cancer: which factors are associated with PET/CT detection rate? Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2015. 42: 1284.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25975367

617. Morigi, J.J., et al. Prospective Comparison of 18F-Fluoromethylcholine Versus 68Ga-PSMA PET/ CT in Prostate Cancer Patients Who Have Rising PSA After Curative Treatment and Are Being Considered for Targeted Therapy. J Nucl Med, 2015. 56: 1185.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26112024

618. van Leeuwen, P.J., et al. (68) Ga-PSMA has a high detection rate of prostate cancer recurrence outside the prostatic fossa in patients being considered for salvage radiation treatment. BJU Int, 2016. 117: 732.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26683282

619. Sanli, Y., et al. Relationships between serum PSA levels, Gleason scores and results of 68Ga-PSMAPET/ CT in patients with recurrent prostate cancer. Ann Nucl Med, 2017. 31: 709.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28900854

620. Mena, E., et al. Clinical impact of PSMA-based 18F-DCFBC PET/CT imaging in patients with biochemically recurrent prostate cancer after primary local therapy. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2017.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28894899

621. Afshar-Oromieh, A., et al. Comparison of PET imaging with a (68)Ga-labelled PSMA ligand and (18) F-choline-based PET/CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2014. 41: 11.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24072344

622. Bluemel, C., et al. 68Ga-PSMA-PET/CT in Patients With Biochemical Prostate Cancer Recurrence and Negative 18F-Choline-PET/CT. Clin Nucl Med, 2016. 41: 515
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26975008

623. Verburg, F.A., et al. Extent of disease in recurrent prostate cancer determined by [(68)Ga]PSMA- HBED-CC PET/CT in relation to PSA levels, PSA doubling time and Gleason score. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2016. 43: 397.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26563121

624. Emmett, L., et al. Treatment outcomes from 68GaPSMA PET CT informed salvage radiation treatment in men with rising PSA following radical prostatectomy: Prognostic value of a negative PSMA PET. J Nucl Med, 2017. 58: 1972.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28747524

625. Eiber, M., et al. Whole-body MRI including diffusion-weighted imaging (DWI) for patients with recurring prostate cancer: technical feasibility and assessment of lesion conspicuity in DWI. J Magn Reson Imaging, 2011. 33: 1160.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21509875

626. Liauw, S.L., et al. Evaluation of the prostate bed for local recurrence after radical prostatectomy using endorectal magnetic resonance imaging. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2013. 85: 378.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22717242

627. Linder, B.J., et al. Early localization of recurrent prostate cancer after prostatectomy by endorectal coil magnetic resonance imaging. Can J Urol, 2014. 21: 7283.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24978358

628. Kitajima, K., et al. Detection of recurrent prostate cancer after radical prostatectomy: comparison of 11C-choline PET/CT with pelvic multiparametric MR imaging with endorectal coil. J Nucl Med, 2014. 55: 223
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24434294

629. Donati, O.F., et al. Multiparametric prostate MR imaging with T2-weighted, diffusion-weighted, and dynamic contrast-enhanced sequences: are all pulse sequences necessary to detect locally recurrent prostate cancer after radiation therapy? Radiology, 2013. 268: 440.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23481164

630. Abd-Alazeez, M., et al. Multiparametric MRI for detection of radiorecurrent prostate cancer: added value of apparent diffusion coefficient maps and dynamic contrast-enhanced images. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2015. 18: 128.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25644248

631. Alonzo, F., et al. Detection of locally radio-recurrent prostate cancer at multiparametric MRI: Can dynamic contrast-enhanced imaging be omitted? Diagn Interv Imaging, 2016. 97: 433.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26928245

632. Stish, B.J., et al. Improved Metastasis-Free and Survival Outcomes With Early Salvage Radiotherapy in Men With Detectable Prostate-Specific Antigen After Prostatectomy for Prostate Cancer. J Clin Oncol, 2016. 34: 3864.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27480153

633. Pfister, D., et al. Early salvage radiotherapy following radical prostatectomy. Eur Urol, 2014. 65: 1034.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23972524

634. Siegmann, A., et al. Salvage radiotherapy after prostatectomy - what is the best time to treat? Radiother Oncol, 2012. 103: 239.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22119375

635. Ohri, N., et al. Can early implementation of salvage radiotherapy for prostate cancer improve the therapeutic ratio? A systematic review and regression meta-analysis with radiobiological modelling. Eur J Cancer, 2012. 48: 837.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21945099

636. Bartkowiak, D., et al. Prostate-specific antigen after salvage radiotherapy for postprostatectomy biochemical recurrence predicts long-term outcome including overall survival. Acta Oncol, 2017. 57: 362.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28816074

637. Tendulkar, R.D., et al. Contemporary Update of a Multi-Institutional Predictive Nomogram for Salvage Radiotherapy After Radical Prostatectomy. J Clin Oncol, 2016. JCO679647. [Epub ahead of print].
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27528718

638. Soto, D.E., et al. Concurrent androgen deprivation therapy during salvage prostate radiotherapy improves treatment outcomes in high-risk patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012. 82: 1227
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21549519

639. Jackson, W.C., et al. Combining prostate-specific antigen nadir and time to nadir allows for early identification of patients at highest risk for development of metastasis and death following salvage radiation therapy. Pract Radiat Oncol, 2014. 4: 99.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24890350

640. Sweeney, C., et al. The Development of Intermediate Clinical Endpoints in Cancer of the Prostate (ICECaP). J Natl Cancer Inst, 2015. 107: djv261.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26409187

641. Shipley, W., et al. Radiation with or without Antiandrogen Therapy in Recurrent Prostate Cancer. N Eng J Med, 2017. 376: 417.
http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1607529

642. Carrie, C., et al. Salvage radiotherapy with or without short-term hormone therapy for rising prostate-specific antigen concentration after radical prostatectomy (GETUG-AFU 16): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. Lancet Oncol, 2016. 17: 747.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27160475

643. Spratt, D.E., et al. A Systematic Review and Framework for the Use of Hormone Therapy with Salvage Radiation Therapy for Recurrent Prostate Cancer. Eur Urol, 2017. 73: 156.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28716370

644. Michalski, J.M., et al. Development of RTOG consensus guidelines for the definition of the clinical target volume for postoperative conformal radiation therapy for prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010. 76: 361.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19394158

645. Poortmans, P., et al. Guidelines for target volume definition in post-operative radiotherapy for prostate cancer, on behalf of the EORTC Radiation Oncology Group. Radiother Oncol, 2007. 84: 121.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17706307

646. Wiltshire, K.L., et al. Anatomic boundaries of the clinical target volume (prostate bed) after radical prostatectomy. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007. 69: 1090.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17967303

647. Sassowsky, M., et al. Use of EORTC target definition guidelines for dose-intensified salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer: results of the quality assurance program of the randomized trial SAKK 09/10. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2013. 87: 534.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23972722

648. Gay, H.A., et al. Pelvic normal tissue contouring guidelines for radiation therapy: a Radiation Therapy Oncology Group consensus panel atlas. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012. 83: e353.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3904368/

649. Pisansky, T.M., et al. Salvage Radiation Therapy Dose Response for Biochemical Failure of Prostate Cancer After Prostatectomy-A Multi-Institutional Observational Study. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2016. 96: 1046.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27745980

650. Valicenti, R.K., et al. Adjuvant and salvage radiation therapy after prostatectomy: American Society for Radiation Oncology/American Urological Association guidelines. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2013. 86: 822
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23845839

651. Bernard, J.R., Jr., et al. Salvage radiotherapy for rising prostate-specific antigen levels after radical prostatectomy for prostate cancer: dose-response analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010. 76: 735.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19464818

652. King, C.R. The dose-response of salvage radiotherapy following radical prostatectomy: A systematic review and meta-analysis. Radiother Oncol, 2016. 121: 199.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27863963

653. Fossati, N., et al. Assessing the Optimal Timing for Early Salvage Radiation Therapy in Patients with Prostate-specific Antigen Rise After Radical Prostatectomy. Eur Urol, 2016. 69: 728.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26497924

654. Fossati, N., et al. Long-term Impact of Adjuvant Versus Early Salvage Radiation Therapy in pT3N0 Prostate Cancer Patients Treated with Radical Prostatectomy: Results from a Multi-institutional Series. Eur Urol, 2017. 71: 886.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27484843

655. Abugharib, A., et al. Very Early Salvage Radiotherapy Improves Distant Metastasis-Free Survival. J Urol, 2017. 197: 662.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27614333

656. Fiorino, C., et al. Predicting the 5-Year Risk of Biochemical Relapse After Postprostatectomy Radiation Therapy in >/=PT2, pN0 Patients With a Comprehensive Tumor Control Probability Model. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2016. 96: 333.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27497691

657. Goenka, A., et al. Long-term outcomes after high-dose postprostatectomy salvage radiation treatment. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012. 84: 112.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22300563

658. Ghadjar, P., et al. Acute Toxicity and Quality of Life After Dose-Intensified Salvage Radiation Therapy for Biochemically Recurrent Prostate Cancer After Prostatectomy: First Results of the Randomized Trial SAKK 09/10. J Clin Oncol, 2015. 33: 4158.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26527774

659. Goenka, A., et al. Improved toxicity profile following high-dose postprostatectomy salvage radiation therapy with intensity-modulated radiation therapy. Eur Urol, 2011. 60: 1142.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21855208

660. Ost, P., et al. High-dose salvage intensity-modulated radiotherapy with or without androgen deprivation after radical prostatectomy for rising or persisting prostate-specific antigen: 5-year results. Eur Urol, 2011. 60: 842.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21514039

661. Briganti, A., et al. Early salvage radiation therapy does not compromise cancer control in patients with pT3N0 prostate cancer after radical prostatectomy: results of a match-controlled multi- institutional analysis. Eur Urol, 2012. 62: 472.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22633803

662. Heidenreich, A., et al. [Radical salvage prostatectomy : Treatment of local recurrence of prostate cancer after radiotherapy]. Urologe A, 2008. 47: 1441.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18806991

663. Ahlering, T.E., et al. Salvage surgery plus androgen deprivation for radioresistant prostatic adenocarcinoma. J Urol, 1992. 147: 900.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1538492

664. Zincke, H. Radical prostatectomy and exenterative procedures for local failure after radiotherapy with curative intent: comparison of outcomes. J Urol, 1992. 147: 894.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1538491

665. Lerner, S.E., et al. Critical evaluation of salvage surgery for radio-recurrent/resistant prostate cancer. J Urol, 1995. 154: 1103.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7543608

666. Rogers, E., et al. Salvage radical prostatectomy: outcome measured by serum prostate specific antigen levels. J Urol, 1995. 153: 104.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7526002

667. Garzotto, M., et al. Androgen deprivation with salvage surgery for radiorecurrent prostate cancer: results at 5-year followup. J Urol, 1998. 159: 950.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9474190

668. Vaidya, A., et al. Salvage radical prostatectomy for radiorecurrent prostate cancer: morbidity revisited. J Urol, 2000. 164: 1998.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11061900

669. Stephenson, A.J., et al. Morbidity and functional outcomes of salvage radical prostatectomy for locally recurrent prostate cancer after radiation therapy. J Urol, 2004. 172: 2239.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15538239

670. Heidenreich, A., et al. [Functional and oncological outcome of salvage prostatectomy of locally recurrent prostate cancer following radiation therapy]. Urologe A, 2006. 45: 474.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16465521

671. Heidenreich, A., et al. Prognostic parameters, complications, and oncologic and functional outcome of salvage radical prostatectomy for locally recurrent prostate cancer after 21st-century radiotherapy. Eur Urol, 2010. 57: 437.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19303197

672. Chade, D.C., et al. Cancer control and functional outcomes of salvage radical prostatectomy for radiation-recurrent prostate cancer: a systematic review of the literature. Eur Urol, 2012. 61: 961.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22280856

673. Sanderson, K.M., et al. Salvage radical prostatectomy: quality of life outcomes and long-term oncological control of radiorecurrent prostate cancer. J Urol, 2006. 176: 2025.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17070244

674. Leonardo, C., et al. Salvage radical prostatectomy for recurrent prostate cancer after radiation therapy. Int J Urol, 2009. 16: 584.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19453762

675. Chade, D.C., et al. Salvage radical prostatectomy for radiation-recurrent prostate cancer: a multi-institutional collaboration. Eur Urol, 2011. 60: 205.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21420229

676. Mandel, P., et al. Salvage radical prostatectomy for recurrent prostate cancer: verification of European Association of Urology guideline criteria. BJU Int, 2016. 117: 55.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25711672

677. Gotto, G.T., et al. Impact of prior prostate radiation on complications after radical prostatectomy. J Urol, 2010. 184: 136.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20478594

678. Ward, J.F., et al. Salvage surgery for radiorecurrent prostate cancer: contemporary outcomes. J Urol, 2005. 173: 1156.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15758726

679. Philippou, Y., et al. Comparative Oncologic and Toxicity Outcomes of Salvage Radical Prostatectomy Versus Nonsurgical Therapies for Radiorecurrent Prostate Cancer: A Meta– Regression Analysis. Eur Urol Focus, 2016. 2: 158.
http://www.europeanurology.com/article/S2405-4569(15)00141-8/abstract/

680. Ismail, M., et al. Salvage cryotherapy for recurrent prostate cancer after radiation failure: a prospective case series of the first 100 patients. BJU Int, 2007. 100: 760.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17662081

681. Pisters, L.L., et al. Salvage prostate cryoablation: initial results from the cryo on-line data registry. J Urol, 2008. 180: 559.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18554664

682. Pisters, L.L., et al. Locally recurrent prostate cancer after initial radiation therapy: a comparison of salvage radical prostatectomy versus cryotherapy. J Urol, 2009. 182: 517.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19524984

683. Bahn, D.K., et al. Salvage cryosurgery for recurrent prostate cancer after radiation therapy: a seven-year follow-up. Clin Prostate Cancer, 2003. 2: 111.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15040872

684. Williams, A.K., et al. Disease-free survival following salvage cryotherapy for biopsy-proven radio-recurrent prostate cancer. Eur Urol, 2011. 60: 405.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21185115

685. Spiess, P.E., et al. A pretreatment nomogram predicting biochemical failure after salvage cryotherapy for locally recurrent prostate cancer. BJU Int, 2010. 106: 194.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19922545

686. Cespedes, R.D., et al. Long-term followup of incontinence and obstruction after salvage cryosurgical ablation of the prostate: results in 143 patients. J Urol, 1997. 157: 237.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8976261

687. Mouraviev, V., et al. Salvage cryoablation for locally recurrent prostate cancer following primary radiotherapy. Eur Urol, 2012. 61: 1204.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22421081

688. Pisters, L.L., et al. The efficacy and complications of salvage cryotherapy of the prostate. J Urol, 1997. 157: 921.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9072600

689. Ahmad, I., et al. Prostate gland lengths and iceball dimensions predict micturition functional outcome following salvage prostate cryotherapy in men with radiation recurrent prostate cancer. PLoS One, 2013. 8: e69243.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23950886

690. Chen, C.P., et al. Salvage HDR brachytherapy for recurrent prostate cancer after previous definitive radiation therapy: 5-year outcomes. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2013. 86: 324.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23474112

691. Burri, R.J., et al. Long-term outcome and toxicity of salvage brachytherapy for local failure after initial radiotherapy for prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010. 77: 1338.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20138442

692. Gomez-Veiga, F., et al. Brachytherapy for the treatment of recurrent prostate cancer after radiotherapy or radical prostatectomy. BJU Int, 2012. 109 Suppl 1: 17.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22239225

693. Yamada, Y., et al. A Phase II study of salvage high-dose-rate brachytherapy for the treatment of locally recurrent prostate cancer after definitive external beam radiotherapy. Brachytherapy, 2014. 13: 111.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24373762

694. Lee, B., et al. Feasibility of high-dose-rate brachytherapy salvage for local prostate cancer recurrence after radiotherapy: the University of California-San Francisco experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007. 67: 1106.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17197119

695. Moman, M.R., et al. Treatment outcome and toxicity after salvage 125-I implantation for prostate cancer recurrences after primary 125-I implantation and external beam radiotherapy. Brachytherapy, 2010. 9: 119. *https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19850536*

696. Colombel M, et al. Clinical results of the prostate HIFU project. Eur Urol Suppl, 2006: 491. *http://www.europeanurology.com/article/S1569*-9056(06)00023-6/abstract/clinical-results-of- theprostate-hifu-project

697. Gelet, A., et al. Transrectal high-intensity focused ultrasound: minimally invasive therapy of localized prostate cancer. J Endourol, 2000. 14: 519. *https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10954310*

698. Gelet, A., et al. Local recurrence of prostate cancer after external beam radiotherapy: early experience of salvage therapy using high-intensity focused ultrasonography. Urology, 2004. 63: 625. *https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10037389*

699. Uchida, T., et al. High-intensity focused ultrasound as salvage therapy for patients with recurrent prostate cancer after external beam radiation, brachytherapy or proton therapy. BJU Int, 2011. 107: 378. *https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21265984*

700. Berge, V., et al. Health-related quality of life after salvage high-intensity focused ultrasound (HIFU) treatment for locally radiorecurrent prostate cancer. Int J Urol, 2011. 18: 646 *https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21771102*

701. Crouzet, S., et al. Salvage high-intensity focused ultrasound (HIFU) for locally recurrent prostate cancer after failed radiation therapy: Multi-institutional analysis of 418 patients. BJU Int, 2017. 119: 896. *https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28063191*

702. Karnes, R.J., et al. Salvage lymph node dissection for prostate cancer nodal recurrence detected by 11C-choline positron emission tomography/computerized tomography. J Urol, 2015. 193: 111. *https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25150640*

703. Tilki, D., et al. Salvage lymph node dissection for nodal recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy. J Urol, 2015. 193: 484. *https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25180792*

704. Rigatti, P., et al. Pelvic/retroperitoneal salvage lymph node dissection for patients treated with radical prostatectomy with biochemical recurrence and nodal recurrence detected by [11C]choline positron emission tomography/computed tomography. Eur Urol, 2011. 60: 935. *https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21840116*

705. Ost, P., et al. Metastasis-directed therapy of regional and distant recurrences after curative treatment of prostate cancer: a systematic review of the literature. Eur Urol, 2015. 67: 852. *https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25240974*

706. Rischke, H.C., et al. Adjuvant radiotherapy after salvage lymph node dissection because of nodal relapse of prostate cancer versus salvage lymph node dissection only. Strahlenther Onkol, 2015. 191: 310. *https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25326142*

707. Ploussard, G., et al. Management of Node Only Recurrence after Primary Local Treatment for Prostate Cancer: A Systematic Review of the Literature. J Urol, 2015. 194: 983.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25963190

708. van den Bergh, R.C., et al. Role of Hormonal Treatment in Prostate Cancer Patients with Nonmetastatic Disease Recurrence After Local Curative Treatment: A Systematic Review. Eur Urol, 2016. 69: 802.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26691493

709. Duchesne, G.M., et al. Timing of androgen-deprivation therapy in patients with prostate cancer with a rising PSA (TROG 03.06 and VCOG PR 01-03 [TOAD]): a randomised, multicentre, non-blinded, phase 3 trial. Lancet Oncol, 2016. 17: 727.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27155740

710. Siddiqui, S.A., et al. Timing of androgen deprivation therapy and its impact on survival after radical prostatectomy: a matched cohort study. J Urol, 2008. 179: 1830.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18353378

711. Crook, J.M., et al. Intermittent androgen suppression for rising PSA level after radiotherapy. N Engl J Med, 2012. 367: 895.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22931259

712. Levine, G.N., et al. Androgen-deprivation therapy in prostate cancer and cardiovascular risk: a science advisory from the American Heart Association, American Cancer Society, and American Urological Association: endorsed by the American Society for Radiation Oncology. Circulation, 2010. 121: 833.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20124128

713. O'Farrell, S., et al. Risk and Timing of Cardiovascular Disease After Androgen-Deprivation Therapy in Men With Prostate Cancer. J Clin Oncol, 2015. 33: 1243.
http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2014.59.1792

714. James, N.D., et al. Survival with Newly Diagnosed Metastatic Prostate Cancer in the "Docetaxel Era": Data from 917 Patients in the Control Arm of the STAMPEDE Trial (MRC PR08, CRUK/06/019). Eur Urol, 2015. 67: 1028.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25301760

715. Glass, T.R., et al. Metastatic carcinoma of the prostate: identifying prognostic groups using recursive partitioning. J Urol, 2003. 169: 164.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12478127

716. Gravis, G., et al. Prognostic Factors for Survival in Noncastrate Metastatic Prostate Cancer: Validation of the Glass Model and Development of a Novel Simplified Prognostic Model. Eur Urol, 2015. 68: 196.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25277272

717. Gravis, G., et al. Androgen Deprivation Therapy (ADT) Plus Docetaxel Versus ADT Alone in Metastatic Non castrate Prostate Cancer: Impact of Metastatic Burden and Long-term Survival Analysis of the Randomized Phase 3 GETUG-AFU15 Trial. Eur Urol, 2016. 70: 256.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26610858

718. Sweeney, C.J., et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. N Engl J Med, 2015. 373: 737.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26244877

719. Hussain, M., et al. Absolute prostate-specific antigen value after androgen deprivation is a strong independent predictor of survival in new metastatic prostate cancer: data from Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162). J Clin Oncol, 2006. 24: 3984.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/flutamide

720. Eisenberger, M.A., et al. Bilateral orchiectomy with or without flutamide for metastatic prostate cancer. N Engl J Med, 1998. 339: 1036.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9761805

721. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet, 2000. 355: 1491.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10801170

722. Schmitt, B., et al. Maximal androgen blockade for advanced prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev, 2000: Cd001526.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10796804

723. Akaza, H., et al. Combined androgen blockade with bicalutamide for advanced prostate cancer: long-term follow-up of a phase 3, double-blind, randomized study for survival. Cancer, 2009. 115: 3437.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19536889

724. Kunath, F., et al. Non-steroidal antiandrogen monotherapy compared with luteinising hormone-releasing hormone agonists or surgical castration monotherapy for advanced prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev, 2014. 6: CD009266.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24979481

725. Niraula, S., et al. Treatment of prostate cancer with intermittent versus continuous androgen deprivation: a systematic review of randomized trials. J Clin Oncol, 2013. 31: 2029.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23630216

726. Sciarra, A., et al. A novel therapeutic option for castration-resistant prostate cancer: after or before chemotherapy? Eur Urol, 2014. 65: 905.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23838638

727. Botrel, T.E., et al. Intermittent versus continuous androgen deprivation for locally advanced, recurrent or metastatic prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. BMC Urol, 2014. 14: 9.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24460605

728. Brungs, D., et al. Intermittent androgen deprivation is a rational standard-of-care treatment for all stages of progressive prostate cancer: results from a systematic review and meta-analysis. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2014. 17: 105
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24686773

729. Magnan, S., et al. Intermittent vs Continuous Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Oncol, 2015. 1: 1261.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26378418

730. Hussain, M., et al. Intermittent versus continuous androgen deprivation in prostate cancer. N Engl J Med, 2013. 368: 1314.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23550669

731. Hussain, M., et al. Evaluating Intermittent Androgen-Deprivation Therapy Phase III Clinical Trials: The Devil Is in the Details. J Clin Oncol, 2016. 34: 280.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26552421

732. Verhagen, P.C., et al. Intermittent versus continuous cyproterone acetate in bone metastatic prostate cancer: results of a randomized trial. World J Urol, 2014. 32: 1287.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24258313

733. Calais da Silva, F., et al. Locally advanced and metastatic prostate cancer treated with intermittent androgen monotherapy or maximal androgen blockade: results from a randomised phase 3 study by the South European Uroncological Group. Eur Urol, 2014. 66: 232.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23582949

734. Tsai, H.T., et al. Risks of Serious Toxicities from Intermittent versus Continuous Androgen Deprivation Therapy for Advanced Prostate Cancer: A Population Based Study. J Urol, 2017. 197: 1251.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27993663

735. Hershman, D.L., et al. Adverse Health Events Following Intermittent and Continuous Androgen Deprivation in Patients With Metastatic Prostate Cancer. JAMA Oncol, 2015: 1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26720308

736. Abrahamsson, P.A. Potential benefits of intermittent androgen suppression therapy in the treatment of prostate cancer: a systematic review of the literature. Eur Urol, 2010. 57: 49.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19683858

737. Nair, B., et al. Early versus deferred androgen suppression in the treatment of advanced prostatic cancer. Cochrane Database Syst Rev, 2002: Cd003506.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11869665

738. Fizazi, K., et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. N Engl J Med, 2017. 377: 352.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28578607

739. James, N.D., et al. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. N Engl J Med, 2017. 377: 338.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28578639

740. Rydzewska, L.H.M., et al. Adding abiraterone to androgen deprivation therapy in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. Eur J Cancer, 2017. 84: 88.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28800492

741. Vale, C.L., et al. Addition of docetaxel or bisphosphonates to standard of care in men with localised or metastatic, hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analyses of aggregate data. Lancet Oncol, 2016. 17: 243.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26718929

742. James, N.D., et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. Lancet, 2016. 387: 1163.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26719232

743. Gravis, G., et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol, 2013. 14: 149.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23306100

744. Gravis G., et al. Androgen deprivation therapy (ADT) plus docetaxel (D) versus ADT alone for hormone-naïve metastatic prostate cancer (PCa): Long-term analysis of the GETUG-AFU 15 phase III trial. J Clin Oncol 33, 2015 (suppl 7; abstr 140), 2015.
http://meetinglibrary.asco.org/content/141485-159

745. Smith, T.J., et al. Recommendations for the Use of WBC Growth Factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol, 2015. 33: 3199.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26169616

746. Tosoian, J.J., et al. Oligometastatic prostate cancer: definitions, clinical outcomes, and treatment considerations. Nat Rev Urol, 2017. 14: 15.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27725639

747. Eisenhauer, E.A., et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer, 2009. 45: 228.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19097774

748. Smith, M.R., et al. Natural history of rising serum prostate-specific antigen in men with castrate nonmetastatic prostate cancer. J Clin Oncol, 2005. 23: 2918.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15860850

749. Penson, D.F., et al. Enzalutamide Versus Bicalutamide in Castration-Resistant Prostate Cancer: The STRIVE Trial. J Clin Oncol, 2016. 34: 2098.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26811535

750. Smith, M.R., et al. Disease and host characteristics as predictors of time to first bone metastasis and death in men with progressive castration-resistant nonmetastatic prostate cancer. Cancer, 2011. 117: 2077.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21523719

751. Crawford, E.D., et al. Challenges and recommendations for early identification of metastatic disease in prostate cancer. Urology, 2014. 83: 664.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24411213

752. Hussain, M., et al. Effects of continued androgen-deprivation therapy and other prognostic factors on response and survival in phase II chemotherapy trials for hormone-refractory prostate cancer: a Southwest Oncology Group report. J Clin Oncol, 1994. 12: 1868.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8083710

753. Taylor, C.D., et al. Importance of continued testicular suppression in hormone-refractory prostate cancer. J Clin Oncol, 1993. 11: 2167.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8229130

754. Petrylak, D.P., et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. N Engl J Med, 2004. 351: 1513.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15470214

755. Berthold, D.R., et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. J Clin Oncol, 2008. 26: 242.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18182665

756. Tannock, I.F., et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. N Engl J Med, 2004. 351: 1502.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15470213

757. Ryan, C.J., et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. N Engl J Med, 2013. 368: 138.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23228172

758. Rathkopf, D.E., et al. Updated interim efficacy analysis and long-term safety of abiraterone acetate in metastatic castration-resistant prostate cancer patients without prior chemotherapy (COU- AA-302). Eur Urol, 2014. 66: 815.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24647231

759. Ryan, C.J., et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naive men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. Lancet Oncol, 2015. 16: 152.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23228172

760. Beer, T.M., et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. N Engl J Med, 2014. 371: 424. *https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24881730*

761. Kantoff, P.W., et al. Overall survival analysis of a phase II randomized controlled trial of a Poxviral- based PSA-targeted immunotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer. J Clin Oncol, 2010. 28: 1099
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20100959

762. Kantoff, P.W., et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. N Engl J Med, 2010. 363: 411.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20818862

763. Small, E.J., et al. Placebo-controlled phase III trial of immunologic therapy with sipuleucel-T (APC8015) in patients with metastatic, asymptomatic hormone refractory prostate cancer. J Clin Oncol, 2006. 24: 3089
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16809734

764. Roviello, G., et al. Targeting the androgenic pathway in elderly patients with castration-resistant prostate cancer: A meta-analysis of randomized trials. Medicine (Baltimore), 2016. 95: e4636.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27787354

765. Graff, J.N., et al. Efficacy and safety of enzalutamide in patients 75 years or older with chemotherapy-naive metastatic castration-resistant prostate cancer: results from PREVAIL. Ann Oncol, 2016. 27: 286.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26578735

766. Evans, C.P., et al. The PREVAIL Study: Primary Outcomes by Site and Extent of Baseline Disease for Enzalutamide-treated Men with Chemotherapy-naive Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. Eur Urol, 2016. 70: 675.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27006332

767. Alumkal, J.J., et al. Effect of Visceral Disease Site on Outcomes in Patients With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Treated With Enzalutamide in the PREVAIL Trial. Clin Genitourin Cancer, 2017. 15: 610. *https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/Clin* Genitourin Cancer, 2017. 15: 610.

768. Shore, N.D., et al. Efficacy and safety of enzalutamide versus bicalutamide for patients with metastatic prostate cancer (TERRAIN): a randomised, double-blind, phase 2 study. Lancet Oncol, 2016. 17: 153.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26774508

769. Scher, H.I., et al. Trial Design and Objectives for Castration-Resistant Prostate Cancer: Updated Recommendations From the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3. J Clin Oncol, 2016. 34: 1402.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26903579

770. Armstrong, A.J., et al. Prediction of survival following first-line chemotherapy in men with castration-resistant metastatic prostate cancer. Clin Cancer Res, 2010. 16: 203.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20008841

771. Italiano, A., et al. Docetaxel-based chemotherapy in elderly patients (age 75 and older) with castration-resistant prostate cancer. Eur Urol, 2009. 55: 1368
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18706755

772. Horgan, A.M., et al. Tolerability and efficacy of docetaxel in older men with metastatic castrate-resistant prostate cancer (mCRPC) in the TAX 327 trial. J Geriatr Oncol, 2014. 5: 119.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24495703

773. Kellokumpu-Lehtinen, P.L., et al. 2-Weekly versus 3-weekly docetaxel to treat castration-resistant advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol, 2013. 14: 117.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23294853

774. Fizazi, K., et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. Lancet Oncol, 2012. 13: 983.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22995653

775. de Bono, J.S., et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med, 2011. 364: 1995.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21612468

776. Parker, C., et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med, 2013. 369: 213.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23863050

777. Bahl, A., et al. Impact of cabazitaxel on 2-year survival and palliation of tumour-related pain in men with metastatic castration-resistant prostate cancer treated in the TROPIC trial. Ann Oncol, 2013. 24: 2402.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23723295

778. de Bono, J.S., et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. Lancet, 2010. 376: 1147.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20888992

779. Scher, H.I., et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. N Engl J Med, 2012. 367: 1187.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22894553

780. Scher, H.I., et al. Clinical trials in relapsed prostate cancer: defining the target. J Natl Cancer Inst, 1996. 88: 1623
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8931606

781. Sartor, A., et al. Cabazitaxel vs docetaxel in chemotherapy-naive (CN) patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): A three-arm phase III study (FIRSTANA). J Clin Oncol 2016. 34: Abstract 5006.
http://meetinglibrary.asco.org/content/166318-176

782. de Bono, JS., et al. Phase III non-inferiority study of cabazitaxel (C) 20 mg/m2 (C20) versus 25 mg/ m2 (C25) in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) previously treated with docetaxel (D). J Clin Oncol 2016. 34: abstr 5008.
http://meetinglibrary.asco.org/content/169889-176

783. Resnick, M.J., et al. Prostate cancer survivorship care guideline: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline endorsement. J Clin Oncol, 2015. 33: 1078.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25667275

784. Beer, T.M., et al. Enzalutamide in Men with Chemotherapy-naive Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Extended Analysis of the Phase 3 PREVAIL Study. Eur Urol, 2017. 71: 151.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27477525

785. Hoskin, P., et al. Efficacy and safety of radium-223 dichloride in patients with castration-resistant prostate cancer and symptomatic bone metastases, with or without previous docetaxel use: a prespecified subgroup analysis from the randomised, double-blind, phase 3 ALSYMPCA trial. Lancet Oncol, 2014. 15: 1397.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25439694

786. de Bono, J.S., et al. Subsequent Chemotherapy and Treatment Patterns After Abiraterone Acetate in Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Post Hoc Analysis of COU-AA-302. Eur Urol, 2017. 71: 656.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27402060

787. Badrising, S., et al. Clinical activity and tolerability of enzalutamide (MDV3100) in patients with metastatic, castration-resistant prostate cancer who progress after docetaxel and abiraterone treatment. Cancer, 2014. 120: 968.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24382803

788. Zhang, T., et al. Enzalutamide versus abiraterone acetate for the treatment of men with metastatic castration-resistant prostate cancer. Expert Opin Pharmacother, 2015. 16: 473.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25534660

789. Antonarakis, E.S., et al. AR-V7 and resistance to enzalutamide and abiraterone in prostate cancer. N Engl J Med, 2014. 371: 1028.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25184630

790. Mateo, J., et al. DNA-Repair Defects and Olaparib in Metastatic Prostate Cancer. N Engl J Med, 2015. 373: 1697.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26510020

791. Gillessen, S., et al. Management of patients with advanced prostate cancer: recommendations of the St Gallen Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCCC) 2015. Ann Oncol, 2015. 26: 1589.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27141017

792. Payne, H., et al. Prostate-specific antigen: an evolving role in diagnosis, monitoring, and treatment evaluation in prostate cancer. Urol Oncol, 2011. 29: 593.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20060331

793. Pezaro, C.J., et al. Visceral disease in castration-resistant prostate cancer. Eur Urol, 2014. 65: 270
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24295792

794. Ohlmann C, et al. Second-line chemotherapy with docetaxel for prostate-specific antigen relapse in men with hormone refractory prostate cancer previously treated with docetaxel based chemotherapy. Eur Urol Suppl 2006. 5: abstract #289.
http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2005.23.16_suppl.4682

795. Gillessen, S., et al. Management of Patients with Advanced Prostate Cancer: The Report of the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference APCCC 2017. Eur Urol, 2017.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28655541

796. Esper, P.S., et al. Supportive care in the patient with hormone refractory prostate cancer. Semin Urol Oncol, 1997. 15: 56.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9050140

797. Dy, S.M., et al. Evidence-based standards for cancer pain management. J Clin Oncol, 2008. 26: 3879.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18688056

798. Hartsell, W.F., et al. Randomized trial of short- versus long-course radiotherapy for palliation of painful bone metastases. J Natl Cancer Inst, 2005. 97: 798.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15928300

799. Hoskin, P., et al. A Multicenter Randomized Trial of Ibandronate Compared With Single-Dose Radiotherapy for Localized Metastatic Bone Pain in Prostate Cancer. J Natl Cancer Inst, 2015. 107.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26242893

800. Frankel, B.M., et al. Percutaneous vertebral augmentation: an elevation in adjacent-level fracture risk in kyphoplasty as compared with vertebroplasty. Spine J, 2007. 7: 575.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17905320

801. Dutka, J., et al. Time of survival and quality of life of the patients operatively treated due to pathological fractures due to bone metastases. Ortop Traumatol Rehabil, 2003. 5: 276.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18034018

802. Frankel, B.M., et al. Segmental polymethylmethacrylate-augmented pedicle screw fixation in patients with bone softening caused by osteoporosis and metastatic tumor involvement: a clinical evaluation. Neurosurgery, 2007. 61: 531.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17881965

803. Marco, R.A., et al. Functional and oncological outcome of acetabular reconstruction for the treatment of metastatic disease. J Bone Joint Surg Am, 2000. 82: 642.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10819275

804. Saad, F., et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. J Natl Cancer Inst, 2002. 94: 1458
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12359855

805. Fizazi, K., et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. Lancet, 2011. 377: 813
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21353695

806. Smith, M.R., et al. Denosumab and bone-metastasis-free survival in men with castration-resistant prostate cancer: results of a phase 3, randomised, placebo-controlled trial. Lancet, 2012. 379: 39
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22093187

807. Aapro, M., et al. Guidance on the use of bisphosphonates in solid tumours: recommendations of an international expert panel. Ann Oncol, 2008. 19: 420.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17906299

808. Horwitz, E.M., et al. Definitions of biochemical failure that best predict clinical failure in patients with prostate cancer treated with external beam radiation alone: a multi-institutional pooled analysis. J Urol, 2005. 173: 797.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15711272

809. Boccon-Gibod, L., et al. Management of prostate-specific antigen relapse in prostate cancer: a European Consensus. Int J Clin Pract, 2004. 58: 382.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15161124

810. Shen, S., et al. Ultrasensitive serum prostate specific antigen nadir accurately predicts the risk of early relapse after radical prostatectomy. J Urol, 2005. 173: 777.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15711268

811. Eisenberg, M.L., et al. Prognostic implications of an undetectable ultrasensitive prostate-specific antigen level after radical prostatectomy. Eur Urol, 2010. 57: 622.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19375843

812. Stamey, T.A., et al. Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. II. Radical prostatectomy treated patients. J Urol, 1989. 141: 1076
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2468795

813. Partin, A.W., et al. Evaluation of serum prostate-specific antigen velocity after radical prostatectomy to distinguish local recurrence from distant metastases. Urology, 1994. 43: 649
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7513108

814. Oefelein, M.G., et al. The incidence of prostate cancer progression with undetectable serum prostate specific antigen in a series of 394 radical prostatectomies. J Urol, 1995. 154: 2128
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7500474

815. Ray, M.E., et al. PSA nadir predicts biochemical and distant failures after external beam radiotherapy for prostate cancer: a multi-institutional analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006. 64: 1140.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16198506

816. Hancock, S.L., et al. Prostate specific antigen after radiotherapy for prostate cancer: a reevaluation of long-term biochemical control and the kinetics of recurrence in patients treated at Stanford University. J Urol, 1995. 154: 1412.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7544843

817. Chaplin, B.J., et al. Digital rectal examination is no longer necessary in the routine follow-up of men with undetectable prostate specific antigen after radical prostatectomy: the implications for follow- up. Eur Urol, 2005. 48: 906.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16126322

818. Beer, T.M., et al. The prognostic value of hemoglobin change after initiating androgen-deprivation therapy for newly diagnosed metastatic prostate cancer: A multivariate analysis of Southwest Oncology Group Study 8894. Cancer, 2006. 107: 489.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16804926

819. Daniell, H.W. Osteoporosis due to androgen deprivation therapy in men with prostate cancer. Urology, 2001. 58: 101.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11502461

820. Miller, P.D., et al. Prostate specific antigen and bone scan correlation in the staging and monitoring of patients with prostatic cancer. Br J Urol, 1992. 70: 295.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1384920

821. Conde, F.A., et al. Risk factors for male osteoporosis. Urol Oncol, 2003. 21: 380.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14670549

822. Hamdy, R.C., et al. Algorithm for the management of osteoporosis. South Med J, 2010. 103: 1009.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20818296

823. Higano, C.S. Bone loss and the evolving role of bisphosphonate therapy in prostate cancer. Urol Oncol, 2003. 21: 392.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14670551

824. Padhani, A.R., et al. Rationale for Modernising Imaging in Advanced Prostate Cancer. Eur Urol Focus, 2017. 3: 223
http://www.europeanurology.com/article/S2405-4569(16)30097-9/abstract/rationale-for- modernising-imaging-in-advanced-prostate-cancer

825. Lecouvet, F.E., et al. Monitoring the response of bone metastases to treatment with Magnetic Resonance Imaging and nuclear medicine techniques: a review and position statement by the European Organisation for Research and Treatment of Cancer imaging group. Eur J Cancer, 2014. 50: 2519.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25139492

826. Ulmert, D., et al. A novel automated platform for quantifying the extent of skeletal tumour involvement in prostate cancer patients using the Bone Scan Index. Eur Urol, 2012. 62: 78.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22306323

827. Padhani, A.R., et al. METastasis Reporting and Data System for Prostate Cancer: Practical Guidelines for Acquisition, Interpretation, and Reporting of Whole-body Magnetic Resonance Imaging-based Evaluations of Multiorgan Involvement in Advanced Prostate Cancer. Eur Urol, 2017. 71: 81.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27317091

828. Bourke, L., et al. Survivorship and Improving Quality of Life in Men with Prostate Cancer. Eur Urol, 2015. 68: 374.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25941049

829. Carlsson, S., et al. Surgery-related complications in 1253 robot-assisted and 485 open retropubic radical prostatectomies at the Karolinska University Hospital, Sweden. Urology, 2010. 75: 1092.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20022085

830. Ficarra, V., et al. Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy: a systematic review and cumulative analysis of comparative studies. Eur Urol, 2009. 55: 1037.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19185977

831. Rabbani, F., et al. Comprehensive standardized report of complications of retropubic and laparoscopic radical prostatectomy. Eur Urol, 2010. 57: 371.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19945779

832. Resnick, M.J., et al. Long-term functional outcomes after treatment for localized prostate cancer. N Engl J Med, 2013. 368: 436.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23363497

833. Parekh, A., et al. Reduced penile size and treatment regret in men with recurrent prostate cancer after surgery, radiotherapy plus androgen deprivation, or radiotherapy alone. Urology, 2013. 81: 130.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23273077

834. Msezane, L.P., et al. Bladder neck contracture after robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy: evaluation of incidence and risk factors and impact on urinary function. J Endourol, 2008. 22: 377.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18095861

835. Chiong, E., et al. Port-site hernias occurring after the use of bladeless radially expanding trocars. Urology, 2010. 75: 574.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19854489

836. Tonouchi, H., et al. Trocar site hernia. Arch Surg, 2004. 139: 1248.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15545574

837. Zelefsky, M.J., et al. Incidence of late rectal and urinary toxicities after three-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2008. 70: 1124.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2008. 70: 1124.

838. Fowler, F.J., Jr., et al. Outcomes of external-beam radiation therapy for prostate cancer: a study of Medicare beneficiaries in three surveillance, epidemiology, and end results areas. J Clin Oncol, 1996. 14: 2258.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8708715

839. Robinson, J.W., et al. Meta-analysis of rates of erectile function after treatment of localized prostate carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002. 54: 1063.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12419432

840. Wallis, C.J., et al. Second malignancies after radiotherapy for prostate cancer: systematic review and meta-analysis. BMJ, 2016. 352: i851.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26936410

841. Budaus, L., et al. Functional outcomes and complications following radiation therapy for prostate cancer: a critical analysis of the literature. Eur Urol, 2012. 61: 112.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22001105

842. Nguyen, P.L., et al. Adverse Effects of Androgen Deprivation Therapy and Strategies to Mitigate Them. Eur Urol, 2014: 67(5):825.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25097095

843. Donovan, K.A., et al. Psychological effects of androgen-deprivation therapy on men with prostate cancer and their partners. Cancer, 2015. 121: 4286.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26372364

844. Cherrier, M.M., et al. Cognitive and mood changes in men undergoing intermittent combined androgen blockade for non-metastatic prostate cancer. Psychooncology, 2009. 18: 237.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18636420

845. Herr, H.W., et al. Quality of life of asymptomatic men with nonmetastatic prostate cancer on androgen deprivation therapy. J Urol, 2000. 163: 1743.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10799173

846. Potosky, A.L., et al. Quality-of-life outcomes after primary androgen deprivation therapy: results from the Prostate Cancer Outcomes Study. J Clin Oncol, 2001. 19: 3750.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11533098

847. Iversen, P., et al. Bicalutamide monotherapy compared with castration in patients with nonmetastatic locally advanced prostate cancer: 6.3 years of followup. J Urol, 2000. 164: 1579.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11025708

848. Iversen, P., et al. Nonsteroidal antiandrogens: a therapeutic option for patients with advanced prostate cancer who wish to retain sexual interest and function. BJU Int, 2001. 87: 47.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11121992

849. Boccardo, F., et al. Bicalutamide monotherapy versus flutamide plus goserelin in prostate cancer patients: results of an Italian Prostate Cancer Project study. J Clin Oncol, 1999. 17: 2027.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561254

850. Walker, L.M., et al. Luteinizing hormone--releasing hormone agonists: a quick reference for prevalence rates of potential adverse effects. Clin Genitourin Cancer, 2013. 11: 375.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23891497

851. Elliott, S., et al. Androgen deprivation therapy for prostate cancer: recommendations to improve patient and partner quality of life. J Sex Med, 2010. 7: 2996.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20626600

852. de Voogt, H.J., et al. Cardiovascular side effects of diethylstilbestrol, cyproterone acetate, medroxyprogesterone acetate and estramustine phosphate used for the treatment of advanced prostatic cancer: results from European Organization for Research on Treatment of Cancer trials 30761 and 30762. J Urol, 1986. 135: 303.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2935644

853. Irani, J., et al. Efficacy of venlafaxine, medroxyprogesterone acetate, and cyproterone acetate for the treatment of vasomotor hot flushes in men taking gonadotropin-releasing hormone analogues for prostate cancer: a double-blind, randomised trial. Lancet Oncol, 2010. 11: 147.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19963436

854. Sloan, J.A., et al. Methodologic lessons learned from hot flash studies. J Clin Oncol, 2001. 19: 4280
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11731510

855. Moraska, A.R., et al. Gabapentin for the management of hot flashes in prostate cancer survivors: a longitudinal continuation Study-NCCTG Trial N00CB. J Support Oncol, 2010. 8: 128.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20552926

856. Frisk, J., et al. Two modes of acupuncture as a treatment for hot flushes in men with prostate cancer--a prospective multicenter study with long-term follow-up. Eur Urol, 2009. 55: 156.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18294761

857. Smith, M.R., et al. Risk of clinical fractures after gonadotropin-releasing hormone agonist therapy for prostate cancer. J Urol, 2006. 175: 136.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16406890

858. Cree, M., et al. Mortality and institutionalization following hip fracture. J Am Geriatr Soc, 2000. 48: 283.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10733054

859. Saylor, P.J., et al. Metabolic complications of androgen deprivation therapy for prostate cancer. J Urol, 2009. 181: 1998.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19286225

860. Sieber, P.R., et al. Bicalutamide 150 mg maintains bone mineral density during monotherapy for localized or locally advanced prostate cancer. J Urol, 2004. 171: 2272.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15126801

861. Wadhwa, V.K., et al. Bicalutamide monotherapy preserves bone mineral density, muscle strength and has significant health-related quality of life benefits for osteoporotic men with prostate cancer. BJU Int, 2011. 107: 1923.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20950306

862. Higano, C., et al. Bone mineral density in patients with prostate cancer without bone metastases treated with intermittent androgen suppression. Urology, 2004. 64: 1182.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/

863. Smith, M.R., et al. Randomized controlled trial of zoledronic acid to prevent bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for nonmetastatic prostate cancer. J Urol, 2003. 169: 2008.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12771706

864. Michaelson, M.D., et al. Randomized controlled trial of annual zoledronic acid to prevent gonadotropin-releasing hormone agonist-induced bone loss in men with prostate cancer. J Clin Oncol, 2007. 25: 1038.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17369566

865. Migliorati, C.A., et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis: a long-term complication of bisphosphonate treatment. Lancet Oncol, 2006. 7: 508.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16750501

866. Wadhwa, V.K., et al. Frequency of zoledronic acid to prevent further bone loss in osteoporotic patients undergoing androgen deprivation therapy for prostate cancer. BJU Int, 2010. 105: 1082.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19912210

867. Smith, M.R., et al. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. N Engl J Med, 2009. 361: 745.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19671656

868. Nobes, J.P., et al. A prospective, randomized pilot study evaluating the effects of metformin and lifestyle intervention on patients with prostate cancer receiving androgen deprivation therapy. BJU Int, 2012. 109: 1495.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21933330

869. Grundy, S.M., et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Circulation, 2005. 112: 2735.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16157765

870. Braga-Basaria, M., et al. Metabolic syndrome in men with prostate cancer undergoing long-term androgen-deprivation therapy. J Clin Oncol, 2006. 24: 3979.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16921050

871. Cheung, A.S., et al. Muscle and bone effects of androgen deprivation therapy: current and emerging therapies. Endocr Relat Cancer, 2014. 21: R371.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25056176

872. Smith, M.R., et al. Sarcopenia during androgen-deprivation therapy for prostate cancer. J Clin Oncol, 2012. 30: 3271.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22649143

873. Saigal, C.S., et al. Androgen deprivation therapy increases cardiovascular morbidity in men with prostate cancer. Cancer, 2007. 110: 1493.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17657815

874. Lu-Yao, G., et al. Changing patterns in competing causes of death in men with prostate cancer: a population based study. J Urol, 2004. 171: 2285.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15126804

875. Keating, N.L., et al. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy: observational study of veterans with prostate cancer. J Natl Cancer Inst, 2010. 102: 39.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19996060

876. Efstathiou, J.A., et al. Cardiovascular mortality and duration of androgen deprivation for locally advanced prostate cancer: analysis of RTOG 92-02. Eur Urol, 2008. 54: 816.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18243498

877. Nguyen, P.L., et al. Association of androgen deprivation therapy with cardiovascular death in patients with prostate cancer: a meta-analysis of randomized trials. Jama, 2011. 306: 2359.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22147380

878. Bourke, L., et al. Endocrine therapy in prostate cancer: time for reappraisal of risks, benefits and cost-effectiveness? Br J Cancer, 2013. 108: 9.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/Br J Cancer, 2013. 108: 9.

879. Blankfield, R.P. Androgen deprivation therapy for prostate cancer and cardiovascular death. JAMA, 2012. 307: 1252; author reply 1252.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22453560

880. Bosco, C., et al. Quantifying observational evidence for risk of fatal and nonfatal cardiovascular disease following androgen deprivation therapy for prostate cancer: a meta-analysis. Eur Urol, 2015. 68: 386.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25484142

881. Nguyen, P.L., et al. Influence of androgen deprivation therapy on all-cause mortality in men with high-risk prostate cancer and a history of congestive heart failure or myocardial infarction. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012. 82: 1411.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21708431

882. Tsai, H.K., et al. Androgen deprivation therapy for localized prostate cancer and the risk of cardiovascular mortality. J Natl Cancer Inst, 2007. 99: 1516.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17925537

883. Albertsen, P.C., et al. Cardiovascular morbidity associated with gonadotropin releasing hormone agonists and an antagonist. Eur Urol, 2014. 65: 565.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24210090

884. Gilbert, S.E., et al. Effects of a lifestyle intervention on endothelial function in men on long-term androgen deprivation therapy for prostate cancer. Br J Cancer, 2016. 114: 401
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26766737

885. Bourke, L., et al. Exercise for Men with Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. Eur Urol, 2015: 69(4):693.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26632144

886. Ahmadi, H., et al. Androgen deprivation therapy: evidence-based management of side effects. BJU Int, 2013. 111: 543.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23351025

887. Meng, F., et al. Stroke related to androgen deprivation therapy for prostate cancer: a meta-analysis and systematic review. BMC Cancer, 2016. 16: 180.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26940836

888. Nead, K.T., et al. Androgen Deprivation Therapy and Future Alzheimer's Disease Risk. J Clin Oncol, 2016. 34: 566.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26644522

889. King, A.J., et al. Prostate cancer and supportive care: a systematic review and qualitative synthesis of men's experiences and unmet needs. Eur J Cancer Care (Engl), 2015. 24: 618.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25630851

890. Bourke, L., et al. A qualitative study evaluating experiences of a lifestyle intervention in men with prostate cancer undergoing androgen suppression therapy. Trials, 2012. 13: 208.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23151126

891. Berruti, A., et al. Incidence of skeletal complications in patients with bone metastatic prostate cancer and hormone refractory disease: predictive role of bone resorption and formation markers evaluated at baseline. J Urol, 2000. 164: 1248.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10992374

892. Carlin, B.I., et al. The natural history, skeletal complications, and management of bone metastases in patients with prostate carcinoma. Cancer, 2000. 88: 2989.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10898342

893. Smith, D.P., et al. Quality of life three years after diagnosis of localised prostate cancer: population based cohort study. BMJ, 2009. 339: b4817.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19945997

894. Taylor, K.L., et al. Long-term disease-specific functioning among prostate cancer survivors and noncancer controls in the prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial. J Clin Oncol, 2012. 30: 2768.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22734029

895. Cella, D.F., et al. The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure. J Clin Oncol, 1993. 11: 570.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8445433

896. Esper, P., et al. Measuring quality of life in men with prostate cancer using the functional assessment of cancer therapy-prostate instrument. Urology, 1997. 50: 920.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9426724

897. Groenvold, M., et al. Validation of the EORTC QLQ-C30 quality of life questionnaire through combined qualitative and quantitative assessment of patient-observer agreement. J Clin Epidemiol, 1997. 50: 441.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9179103

898. van Andel, G., et al. An international field study of the EORTC QLQ-PR25: a questionnaire for assessing the health-related quality of life of patients with prostate cancer. Eur J Cancer, 2008. 44: 2418.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18774706

899. Wei, J.T., et al. Development and validation of the expanded prostate cancer index composite (EPIC) for comprehensive assessment of health-related quality of life in men with prostate cancer. Urology, 2000. 56: 899
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11113727

900. Szymanski, K.M., et al. Development and validation of an abbreviated version of the expanded prostate cancer index composite instrument for measuring health-related quality of life among prostate cancer survivors. Urology, 2010. 76: 1245.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20350762

901. Litwin, M.S., et al. The UCLA Prostate Cancer Index: development, reliability, and validity of a health-related quality of life measure. Med Care, 1998. 36: 1002.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9674618

902. Giesler, R.B., et al. Assessing quality of life in men with clinically localized prostate cancer: development of a new instrument for use in multiple settings. Qual Life Res, 2000. 9: 645
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11236855

903. Potosky, A.L., et al. Prostate cancer practice patterns and quality of life: the Prostate Cancer Outcomes Study. J Natl Cancer Inst, 1999. 91: 1719.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10528021

904. Donovan, J.L., et al. Patient-Reported Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Prostate Cancer. N Engl J Med, 2016. 375: 1425.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27626365

905. Barocas, D.A., et al. Association Between Radiation Therapy, Surgery, or Observation for Localized Prostate Cancer and Patient-Reported Outcomes After 3 Years. JAMA, 2017. 317: 1126
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28324093

906. Giberti, C., et al. Radical retropubic prostatectomy versus brachytherapy for low-risk prostatic cancer: a prospective study. World J Urol, 2009. 27: 607.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19455340

907. Lardas, M., et al. Quality of Life Outcomes after Primary Treatment for Clinically Localised Prostate Cancer: A Systematic Review. Eur Urol, 2017. 72: 869.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28757301

908. Giesler, R.B., et al. Improving the quality of life of patients with prostate carcinoma: a randomized trial testing the efficacy of a nurse-driven intervention. Cancer, 2005. 104: 752
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15986401

909. Pavlovich, C.P., et al. Nightly vs on-demand sildenafil for penile rehabilitation after minimally invasive nerve-sparing radical prostatectomy: results of a randomized double-blind trial with placebo. BJU Int, 2013. 112: 844.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23937708

910. Hatzimouratidis K, et al., EAU Guidelines on Male Sexual Dysfunction, in EAU Guidelines, E.G. Office, Editor. 2018.
http://uroweb.org/guideline/male-sexu al-dysfunction/

911. Dieperink, K.B., et al. The effects of multidisciplinary rehabilitation: RePCa-a randomised study among primary prostate cancer patients. Br J Cancer, 2013. 109: 3005.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3859951

912. Galvao, D.A., et al. Combined resistance and aerobic exercise program reverses muscle loss in men undergoing androgen suppression therapy for prostate cancer without bone metastases: a randomized controlled trial. J Clin Oncol, 2010. 28: 340.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19949016

913. Bourke, L., et al. Lifestyle changes for improving disease-specific quality of life in sedentary men on long-term androgen-deprivation therapy for advanced prostate cancer: a randomised controlled trial. Eur Urol, 2014. 65: 865.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24119318

914. Cella, D., et al. Estimating clinically meaningful changes for the Functional Assessment of Cancer Therapy--Prostate: results from a clinical trial of patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. Value Health, 2009. 12: 124.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18647260