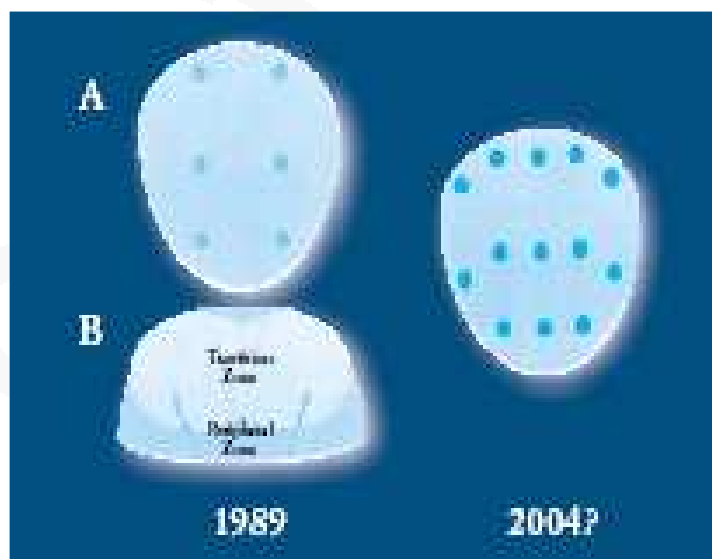


Gruppo Italiano Biopsia Prostatica

# Linee Guida sulla Biopsia Prostatica



*Elaborati e sintesi*



## **Promotori del Gruppo Italiano per la Formazione di Linee guida per la Biopsia Prostatica**

**Massimo Gion**  
Centro Indicatori Biochimici di Tumore  
Ospedale Civile di Venezia

**Stefano Guazzieri**  
U.O. Urologia  
Stabilimento Ospedaliero USL 1 – Belluno

**Giuseppe Martorana**  
Clinica Urologica  
Policlinico S. Orsola-Malpighi - Bologna

**Carlo Trombetta**  
Clinica Urologica  
Ospedale di Cattinara – Trieste

## **Gruppo di lavoro**

**Alessandro Bertaccini**  
Clinica Urologica  
Policlinico S. Orsola-Malpighi - Bologna

**Rolando Bertè**  
U.O. Urologia  
Ospedale Civile di Gorizia

**Enrico Bollito**  
Ist. Anatomia Patologica  
A.S.O. S. Luigi Gonzaga - Orbassano

**Roberto Bortolus**  
Oncologia radioterapia  
Centro Riferimento Oncologico – Aviano

**Paolo Consonni**  
U.O. Urologia  
Casa di Cura “S. Maria” – Castellanza

**Giuseppe Damiano**  
U.O. Urologia  
Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi – Varese

**Giulio D’Inca**  
U.O. Urologia  
Ospedale Civile San Martino - Belluno

**Stefano De Luca**  
Div. di Urologia  
Ospedale Gradenigo - Torino

**Anna De Matteis**  
Dip. Med. Sper. e Patologia  
Università La Sapienza, Roma

**Giovanni Luca Drago Ferrante**  
U.O. di Urologia  
Ospedale Regionale di Treviso

**Andrea Fandella**  
U.O. di Urologia  
Ospedale Regionale - Treviso

**Vincenzo Ficarra**  
U.O. Clinicizzata di Urologia  
Policlinico Borgo Roma- Verona

**Roberta Franceschini**  
Centro Indicatori Biochimici di Tumore  
Ospedale Civile di Venezia

**Andrea B. Galosi**  
Clinica Urologica  
Ospedale Torrette, Università di Ancona

**Marina Gardiman**  
Istituto Anatomia Patologica  
Università di Padova

**Roberta Gunelli**  
U.O. Urologia  
Ospedale “Pierantoni” - Forlì

**Carlo Introini**  
U.O. di Urologia  
Ist. Naz. ricerca sul Cancro - Genova

**Giovanni Liguori**  
Clinica Urologica  
Ospedale di Cattinara - Trieste

**Fabio Manferrari**  
Clinica Urologica  
Università di Bologna

**Pasquale Martino**  
Cattedra di Urologia  
Università di Bari

**Daniele Maruzzi**  
U.O. di Urologia  
Ospedale S. Maria degli Angeli - Pordenone

**Claudio Milani**  
U.O. Urologia  
Ospedale S. Antonio - Padova

**Rodolfo Montironi**  
Ist. Anatomia Patologica  
Osp. Reg. Umberto I, Università di Ancona

**Giovanni Muzzonigro**  
Clinica Urologica  
Ospedale Torrette, Università di Ancona

Luciano Nava  
U.O. Urologia  
Ville Turro, Osp. "San Raffaele" - Milano

Tommaso Prayer-Galetti  
Clinica Urologica  
Università di Padova

Donato Randone  
U.O. Urologia  
Ospedale Gradenigo – Torino

Vincenzo Scattoni  
Clinica Urologica  
Ospedale "San Raffaele" - Milano

Riccardo Schiavina  
Clinica Urologica  
Policlinico S. Orsola-Malpighi - Bologna

Guido Virgili  
Clinica Urologica  
Università "Tor Vergata" - Roma

Steno Sentinelli  
Anatomia Patologica  
Istituto Regina Elena, Roma

Tiziano Zambolin  
U.O. Urologia  
Ospedali Civili di Brescia

### **Coordinatori delle attività**

Maurizio Belfiglio  
Dip. Farmacologia Clinica e Epidemiologia  
Cons. Mario Negri Sud – S. Maria Imbaro

Andrea Fandella  
U.O. di Urologia  
Ospedale Regionale - Treviso

Roberta Franceschini  
Centro Indicatori Biochimici di Tumore  
Ospedale Civile di Venezia

Miriam Valentini  
Dip. di Farmacologia Clinica e Epidemiologia  
Cons. Mario Negri Sud – S. Maria Imbaro

### **Componenti della Giuria**

Giampaolo Bianchi  
Società Italiana di Urologia

Sergio Bracarda  
Associazione Italiana di Oncologia Medica

Paolo Bruzi  
Epidemiologia Clinica  
Ist. Naz. Ricerca sul cancro – Genova

Pantaleo Bufo  
Gruppo Italiano di Urologia

Renzo Celesti  
Medicina Legale  
Università degli Studi di Genova

Marcello De Maria  
Società Italiana di Radiologia Medica

Michele Gallucci  
Associazione Urologi Ospedalieri Italiana

Adriana Gelmini  
Tribunale del Diritto del Malato

Giancesare Guidi  
Società Italiana di Biochimica Clinica e Biologia  
Molecolare Clinica

Paolo Manente  
Società Italiana Tumori

Bruno Rusticali  
Responsabile Sistema Linee Guida  
Agenzia Sanitaria Servizi Regionali Lazio

Massimo Tombesi  
Medico di Medicina Generale

Corrado Viafora  
Dip. di Filosofia  
Etica Generale e Bioetica, Padova

Pierluigi Zorat  
Associazione Italiana Radioterapia Oncologica

<b>IL PROGETTO LINEE GUIDA BIOPSIA PROSTATICA.....</b>	<b>3</b>
<b>QUANDO ESEGUIRE LA BIOPSIA PROSTATICA .....</b>	<b>7</b>
COMPOSIZIONE DEL GRUPPO DI LAVORO.....	7
METODI .....	7
DESCRIZIONE DELLE EVIDENZE .....	9
REFERENZE BIBLIOGRAFICHE.....	11
<b>PREPARAZIONE DEL PAZIENTE E ANESTESIA.....</b>	<b>30</b>
COMPOSIZIONE DEL GRUPPO DI LAVORO.....	30
METODI .....	30
DESCRIZIONE DELLE EVIDENZE .....	32
REFERENZE BIBLIOGRAFICHE.....	36
<b>VIE D'ACCESSO .....</b>	<b>42</b>
COMPOSIZIONE DEL GRUPPO DI LAVORO.....	42
METODI .....	42
DESCRIZIONE DELLE EVIDENZE .....	44
REFERENZE BIBLIOGRAFICHE.....	46
REFERENZE AGGIUNTE DAI COMPONENTI DEL GRUPPO PER IL SOTTOQUESITO "COMPLICANZE" .....	49
<b>CARATTERISTICHE DEL PREPARATO ISTOLOGICO.....</b>	<b>50</b>
COMPOSIZIONE DEL GRUPPO .....	50
METODI .....	50
DESCRIZIONE DELLE EVIDENZE .....	52
REFERENZE BIBLIOGRAFICHE.....	54
<b>NUMERO E SEDE DEI PRELIEVI.....</b>	<b>59</b>
COMPOSIZIONE DEL GRUPPO.....	59
METODI .....	60
DESCRIZIONE DELLE EVIDENZE .....	61
REFERENZE BIBLIOGRAFICHE.....	64
<b>REBIOPSIA DOPO PRIMA BIOPSIA NEGATIVA.....</b>	<b>71</b>
COMPOSIZIONE DEL GRUPPO.....	71
METODI .....	71
DESCRIZIONE DELLE EVIDENZE .....	73
REFERENZE BIBLIOGRAFICHE.....	85
<b>REBIOPSIA DOPO RADIOTERAPIA.....</b>	<b>91</b>
COMPOSIZIONE DEL GRUPPO.....	91
METODI .....	91
DESCRIZIONE DELLE EVIDENZE .....	93
REFERENZE BIBLIOGRAFICHE.....	94
<b>REBIOPSIA DOPO PROSTATECTOMIA.....</b>	<b>97</b>
COMPOSIZIONE DEL GRUPPO.....	97
METODI .....	97
DESCRIZIONE DELLE EVIDENZE .....	99
REFERENZE BIBLIOGRAFICHE.....	101
<b>VALORE STADIANTE.....</b>	<b>103</b>
COMPOSIZIONE DEL GRUPPO.....	103
METODOLOGIA .....	103
DESCRIZIONE DELLE EVIDENZE .....	105
REFERENZE BIBLIOGRAFICHE.....	105
<b>DOCUMENTO SINTETICO RIASSUNTIVO... ..</b>	<b>114</b>
<b>SCHEDA PER LA CLASSIFICAZIONE DEGLI ARTICOLI SELEZIONATI.....</b>	<b>117</b>



## **Il progetto Linee Guida Biopsia Prostatica**

### **Il Gruppo Italiano Biopsia Prostatica**

Il carcinoma prostatico è la neoplasia più frequente in Europa dopo i tumori polmonari, con circa 110.000 nuovi casi e 55.000 decessi ogni anno<sup>1</sup>. Esistono inoltre numerose controversie circa i rischi e i benefici di una diagnosi precoce e le terapie da effettuare in molti stadi di malattia.

La biopsia prostatica è il metodo migliore per fare diagnosi di cancro prostatico<sup>2,3</sup>. Ciononostante, esistono ancora dei punti controversi, legati in parte al fatto che in genere questo tipo di neoplasia è multifocale e con tale metodica viene campionata soltanto una piccola parte di tessuto. Inoltre, nei casi in cui non siano presenti lesioni palpabili o evidenziabili tramite le tecniche di imaging, la biopsia viene condotta “alla cieca”. Negli ultimi anni sono state sviluppate diverse metodiche biottiche, ma in molti casi continuano a persistere dei dubbi riguardo alle corrette indicazioni e alle metodiche da applicare per l’esecuzione della biopsia. Per esempio, la biopsia a sestanti con 6 prelievi è la tecnica tradizionale, ma negli ultimi tempi è considerata inadeguata e a tutt’oggi non è chiaro quale sia il numero adeguato di prelievi da effettuare nel corso della biopsia<sup>4,5</sup>.

Da queste premesse è nato il Gruppo italiano per la formazione di linee guida per la biopsia prostatica, promosso da diverse società scientifiche (SIURO, SIEUN, GUONE, GIUP, SIBIOC). Si tratta di un gruppo multidisciplinare composto da tutte le figure professionali che sono coinvolte nei diversi aspetti della procedura in esame e cioè urologi, oncologi, radioterapisti, anatomopatologi, medici di laboratorio.

Una delle prime iniziative del gruppo è stata la conduzione di una survey indirizzata alle figure professionali coinvolte a vario titolo nell’esecuzione della biopsia prostatica. I risultati di questa analisi sono stati presentati a Torino nel corso del convegno SIEUN dello scorso giugno. Dall’analisi dei risultati è emersa una notevole variabilità di comportamento tra gli operatori sanitari interessati alla procedura in esame, che coinvolge diversi aspetti relativi alla biopsia prostatica. Sono state infatti evidenziate controversie per quanto riguarda le modalità di preparazione del paziente, le indicazioni alla biopsia, il numero e la sede dei prelievi biottici e le caratteristiche del preparato istologico.

### **La scelta della Consensus Conference**

Tra i diversi approcci esistenti per la produzione di raccomandazioni (linee guida, conferenze di consenso, criteri di appropriatezza, rapporti di valutazione tecnologica), nell’ambito del progetto biopsia prostatica si è deciso di adottare, per la controversia dell’argomento, l’eterogeneità e il basso livello di evidenza di gran parte delle prove disponibili, il metodo delle Conferenze di Consenso. Le Conferenze di Consenso sono momenti di verifica e discussione in cui le informazioni disponibili su diversi aspetti di una tecnologia sanitaria vengono esaminate

criticamente da un gruppo di esperti (la Giuria della Conferenza) per definire lo stato dell'arte e produrre raccomandazioni per l'uso nella pratica clinica<sup>6</sup>. Questo approccio si differenzia rispetto a quelli elencati in precedenza per la maggiore enfasi che viene data all'opinione di esperti. A questo limite il gruppo di lavoro sulla biopsia prostatica ha tentato di porre rimedio strutturando in modo più rigoroso la fase preparatoria alla conferenza, con particolare riferimento alla valutazione della letteratura scientifica, adottando i criteri di sistematicità, trasparenza e multidisciplinarietà propri della medicina basata sulle evidenze.

### **La Metodologia**

Il processo metodologico che sta alla base del progetto può essere schematicamente suddiviso in tre fasi operative:

- 1) formulazione dei quesiti e composizione del panel di lavoro
- 2) ricerca e analisi sistematica delle fonti
- 3) preparazione dei documenti per la Conferenza di Consenso

#### **1) Formulazione dei quesiti**

In base ai risultati della survey, sono stati identificati gli argomenti per i quali c'era maggiore discordanza di opinioni tra gli intervistati. In questo modo, i principali aspetti problematici relativi all'indicazione e all'esecuzione della biopsia prostatica sono stati riassunti in 7 quesiti, che spaziano dall'indicazione alla biopsia alla preparazione del paziente, alla modalità di esecuzione della biopsia, alle caratteristiche del referto istologico:

- 1) *Quando eseguire la biopsia prostatica* - Il gruppo valuterà l'appropriatezza dell'esecuzione della biopsia prostatica in relazione ai reperti obiettivi e ai risultati degli esami strumentali e di laboratorio (esplorazione rettale, eco transrettale, dosaggio del PSA e derivati ecc.);
- 2) *Preparazione del paziente e anestesia* - Il gruppo valuterà le evidenze disponibili relative al tipo e alla durata della profilassi antibiotica e alle modalità di anestesia;
- 3) *Vie di accesso* - Il gruppo valuterà le evidenze disponibili relative alle vie di accesso (transrettale e transperineale) della biopsia prostatica e le relative complicanze;
- 4) *Caratteristiche del preparato istologico* - Il gruppo valuterà le evidenze disponibili relative alle modalità di identificazione ed invio dei prelievi biotici all'anatomo-patologo;
- 5) *Numero e sede prelievi* - Il gruppo valuterà le evidenze disponibili relative al numero di prelievi da eseguire, alle sedi in cui effettuarli e alla relazione con il volume prostatico e con la presenza di lesioni sospette;



- 6) *Rebiopsia* - Il gruppo valuterà le evidenze disponibili relative alla ripetizione della biopsia prostatica [a) dopo una prima biopsia negativa, b) dopo radioterapia, c) dopo prostatectomia] in relazione ai reperti obiettivi e ai risultati degli esami strumentali e di laboratorio; valuterà inoltre la necessità di aumentare il numero di prelievi rispetto alla prima serie biopsica;
- 7) *Valore stadiante* - Il gruppo valuterà le evidenze disponibili relative ai parametri biopsici utili per la stadiazione clinica della malattia.

## **2) Ricerca e analisi sistematica delle fonti**

Dopo aver identificato i quesiti, si è passati alla fase di recupero delle evidenze scientifiche disponibili, attraverso una revisione della letteratura scientifica, effettuata da esperti in metodologia della ricerca clinica ed epidemiologia del Consorzio Mario Negri Sud.

Per assicurare una valutazione completa ed esaustiva delle evidenze scientifiche (seppur limitata agli studi di lingua inglese), si è effettuata una ricerca bibliografica mediante appropriate strategie di ricerca su diverse banche dati elettroniche, quali Medline (1966-2003), EMBASE (1982-2003), Cochrane Library (I issue, 2004), e manualmente attraverso le bibliografie delle review recuperate.

Per garantire una valutazione oggettiva, trasparente e riproducibile della letteratura, gli studi recuperati dalla ricerca sono stati selezionati (titolo/abstract) da tre revisori sulla base di criteri di eleggibilità precedentemente esplicitati (allegato); nei casi di discordanza tra i revisori si è proceduto alla lettura dell'articolo per intero e ad una successiva rivalutazione.

Per alcune delle referenze selezionate non è stato possibile recuperare l'articolo per intero. Queste referenze sono state elencate nella bibliografia, ma non sono state valutate dai gruppi di lavoro.

## **3) Preparazione dei documenti per la Conferenza di Consenso**

Gli articoli così ottenuti sono stati suddivisi e distribuiti dai metodologi ai diversi componenti dei gruppi di lavoro. Costoro, dopo una attenta lettura, si sono incontrati, confrontati sulla base delle evidenze raccolte e hanno preparato un documento finale da consegnare alla giuria. Ogni documento contiene:

- una breve nota metodologica in cui viene riportata nel dettaglio la strategia di ricerca utilizzata e il numero di articoli eleggibili per ciascun quesito
- la descrizione delle evidenze derivanti dalla letteratura esaminata; per ognuna delle affermazioni scritte viene indicato il riferimento al livello di prova di efficacia e di forza della raccomandazione secondo lo schema di classificazione delle raccomandazioni messo a punto dal Centro per la Valutazione dell'Efficacia Assistenza Sanitaria (CeVEAS)<sup>7</sup> (vedi appendice 1).

## Referenze

1. Bray F, Sankila R, Ferlay F, Parkin DM. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 1995. *Eur J Cancer* 2002; 338: 99–166.
2. Epstein JI, Potts SR. The pathological interpretation and significance of prostate needle biopsy findings: implications and current controversies. *J Urol.* 2001;166: 402-410.
3. Epstein JI, Yang XJ. *Prostate Biopsy Interpretation*. 3rd ed. Philadelphia, Penn: Lippincott Williams & Wilkins; 2002: xiii, 304 p, 320 p.
4. Djavan B, Remzi M, Marberger M. When to biopsy and when to stop biopsying. *Urol Clin North Am.* 2003;30:253-262.
5. Macchia RJ. Biopsy of the prostate -- an ongoing evolution. *J Urol.* 2004;171:1487-1488
6. Grilli R, Penna A, Liberati A. *Migliorare la pratica clinica. Come promuovere ed implementare la pratica clinica.* Il Pensiero Scientifico Editore, 1995.
7. CeVEAS (a cura di). *Linee guida per il trattamento del tumore della mammella in provincia di Modena.* Gruppo GLICO Azienda Ospedaliera e Azienda USL. Modena, 2000.

## Quando eseguire la biopsia prostatica

### Composizione del gruppo di lavoro

<b>TOMMASO PRAYER-GALETTI</b>	Clinica Urologica, Università di Padova.
<b>VINCENZO FICARRA</b>	U.O. Clinicizzata di Urologia, Policlinico Borgo Roma.- Verona.
<b>ROBERTA FRANCESCHINI</b>	Centro Indicatori Biochimici di Tumore, Ospedale Civile di Venezia.
<b>GIOVANNI LIGUORI</b>	Clinica Urologica, Ospedale di Cattinara - Trieste.
<b>PASQUALE MARTINO</b>	Cattedra di Urologia, Università di Bari.
<b>RICCARDO SCHIAVINA</b>	Clinica Urologica, Policlinico S. Orsola-Malpighi - Bologna.

### Metodi

Il processo metodologico seguito può essere così schematizzato:

#### 1) individuazione delle domande a cui la revisione della letteratura doveva rispondere.

- un reperto rettale sospetto/positivo è sufficiente per eseguire una biopsia prostatica?
- per quale valore di PSA totale è necessario eseguire una biopsia prostatica?
- quale parametro risulta essere più affidabile nel porre indicazione alla biopsia prostatica in casi dubbi? (reperto rettale negativo e/o PSA nella zona grigia tra x e10 ng/ml)
- se utilizzi il rapporto libero/totale, per quale valore di cut-off effettui la biopsia ?

#### 2) stesura delle strategie di ricerca bibliografica per l'identificazione degli studi.

*MEDLINE (1966-2003)*

# 2 Search **PSA OR "prostate specific antigen" OR "prostate-specific antigen" OR "prostate specific-antigen" OR "prostate-specific-antigen" OR "Prostate-Specific Antigen" [MESH] OR "prostatic specific antigen" OR "prostatic-specific antigen" OR "prostatic specific- antigen" OR "prostatic-specific-antigen" OR PSAD OR PSAd OR PSAV OR PSA<sub>v</sub> OR fPSA OR f/tPSA OR F/TPSA OR cPSA OR c/tPSA OR C/TPSA**

#3 Search **DRE OR digital rectal examination OR digital rectal exam**

#4 Search **prostate biopsy OR prostate biopsies OR prostatic biopsy OR prostatic biopsies**

#5 Search (**#2 OR #3**) AND #4 Field: **All Fields**, Limits: **English, Human**

*CL (1 issue, 2003)*

Prostate biopsy OR prostatic biopsy OR prostate cancer OR prostatic cancer

#### 3) definizione dei criteri di inclusione/esclusione degli studi in termini tipo di popolazione, tipo di intervento, tipo di misura di esito.

Sono stati **inclusi** studi che soddisfano le seguenti caratteristiche:

## Quesito n° 1 – Quando eseguire la biopsia prostatica

**Tipo di pazienti:** uomini che vanno incontro alla biopsia prostatica per la prima volta. I pazienti possono provenire da campagne di screening (asintomatici) o da strutture ambulatoriali/ospedaliere.

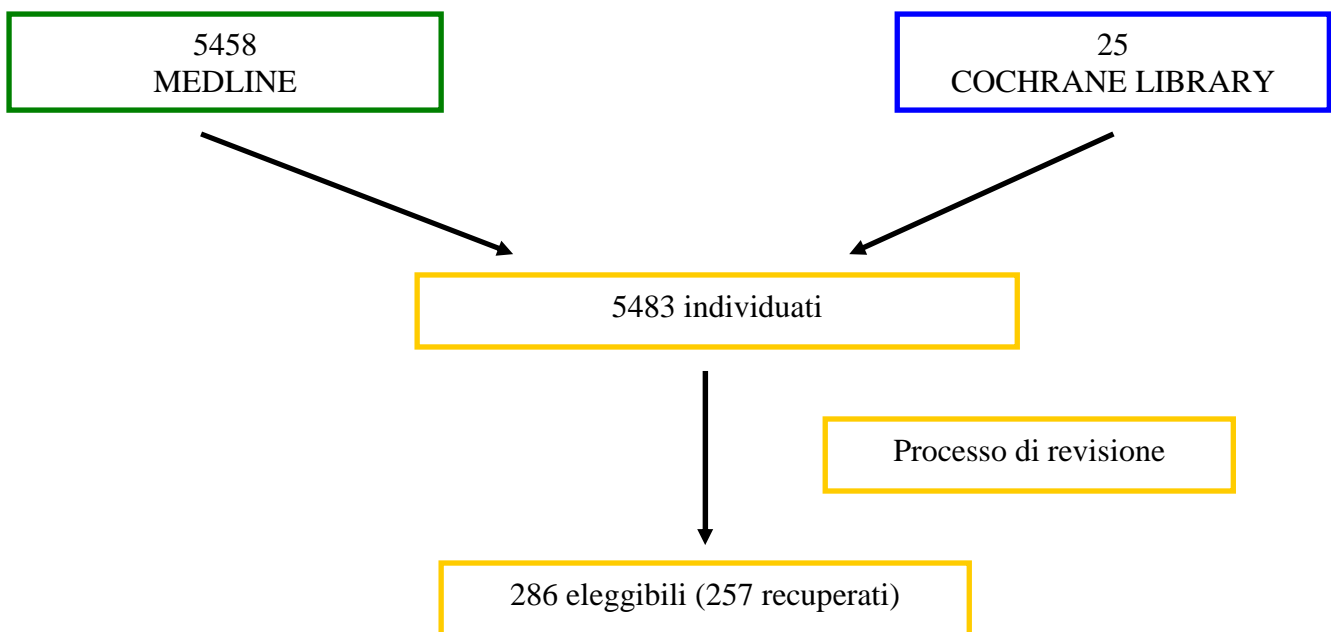
**Tipo di interventi:** saranno inclusi studi in cui la DRE, il PSA totale e suoi derivati (misurati per valori di PSA totale compresi tra 2 e 4, tra 4 e 10) sono confrontati con lo standard di riferimento (biopsia prostatica).

**Tipi di misure di esito:** sensibilità (numero di cancro persi); specificità (numero di biopsie non necessarie), rapporto di verosimiglianza, caratteristiche clinico-patologiche dei tumori diagnosticati.

Sono stati **esclusi** studi che valutavano il PSA su popolazioni asiatiche ed africane (De Antoni EP Crawford ED et al Urology 1996;48:234-239).

### 4) selezione degli studi

Il processo di selezione degli studi è riassunto nel seguente diagramma:



## Descrizione delle Evidenze

In ambito urologico non esistono linee guida sulle indicazioni all'esecuzione di una biopsia prostatica basate su una revisione sistematica della letteratura o che riportano i livelli di evidenza che sono alla base delle raccomandazioni riportate. Al contrario sono disponibili alcune "Guidelines" redatte sulla base dell'esperienza e sul parere di esperti.

Dalle linee guida pubblicate non è possibile identificare valori di cut-off per il PSA totale o i suoi derivati definiti univocamente come "normali" o "patologici".

È confermato invece da tutti questi documenti e dagli atti del Prostate Cancer Consensus Conference 2002 che la diagnosi di carcinoma prostatico viene posta solo quando vi è la conferma istologica del tumore.

Analizzando i 257 lavori selezionati si evidenzia come le indicazioni alla biopsia prostatica si siano progressivamente modificate nel tempo. Negli anni '70 la presenza di un nodulo prostatico palpabile al reperto rettale era la principale indicazione alla biopsia. Dalla metà degli anni '80 la progressiva diffusione dell'utilizzo del PSA e dei suoi derivati (PSA corretto per età, PSA density, PSA libero, rapporto PSA libero/totale, PSA velocity, PSA complessato) ha fatto sì che la più frequente indicazione all'esecuzione di una biopsia sia un PSA "anormale". Nel corso dei 20 anni presi in esame si sono modificate le modalità di raccolta ed analisi dei campioni sierologici, la tecnologia delle apparecchiature ecografiche, le modalità di esecuzione delle biopsie ecoguidate e le modalità di raccolta e preparazione dei frustoli biotici. In particolare l'utilizzo di schemi biotici che, nel corso degli anni, hanno incluso un numero sempre maggiore di prelievi per ogni singola seduta biotica, ha portato, indipendentemente dagli altri parametri, ad una progressiva riduzione dei falsi negativi alla prima biopsia e di conseguenza ad un incremento delle diagnosi di carcinoma prostatico. Dall'analisi dei lavori valutati si evidenzia inoltre come si sia modificata nel tempo la qualità metodologica degli studi.

### **Un reperto rettale sospetto/positivo è sufficiente per eseguire una biopsia prostatica?**

Viene definito "reperto rettale anormale" un aumento di consistenza della ghiandola prostatica associato o meno ad irregolarità della sua superficie o dei suoi margini. La presenza di un reperto rettale anormale è un'indicazione all'esecuzione di una biopsia prostatica in base al riscontro che circa il 18% dei pazienti con un carcinoma prostatico hanno avuto la diagnosi esclusivamente per la presenza di un reperto rettale anormale (livello di evidenza III A). D'altro canto il reperto rettale, da solo, non dispone di un'adeguata accuratezza diagnostica e va associato al dosaggio del PSA (livello di evidenza III A). Vari studi hanno inoltre evidenziato come il riscontro rettale va eseguito in soggetti con PSA totale pari o superiore a 1 ng/ml dal momento che dal 14 al 30 % dei soggetti con un reperto rettale dubbio e un PSA tra 1 e 4 avrà il riscontro di un carcinoma alla biopsia (livello di evidenza III A).

### **Per quale valore di PSA totale è necessario eseguire la biopsia prostatica?**

A partire dal 1991, la biopsia prostatica viene eseguita per valori di PSA totale superiori a 4.0 ng/ml. Nei primi anni '90 vi è stata una discussione circa l'opportunità di sottoporre i pazienti a biopsia se i valori di PSA totali erano compresi tra 4 e 10 ng/ml in presenza di un reperto rettale negativo ed un'ecografia transrettale della prostata nella norma. Nel corso della seconda metà degli anni '90 è stato però evidenziato che per valori tra 4 e 10 ng/ml la probabilità di riscontrare un carcinoma prostatico varia dal 20 al 30% (livello di evidenza III A). La probabilità di una biopsia positiva per carcinoma prostatico può essere correlata ai valori di PSA totale sierico (tPSA). Per tPSA 0.0-4.0 ng/ml la probabilità di riscontrare un carcinoma è del 10% e nel 90% dei casi si tratta di una forma organo confinata; per tPSA 4.0-10.0 ng/ml la probabilità di riscontrare un carcinoma è del 25% e nel 70% dei casi si tratta di una forma organo confinata; per tPSA >10.0 ng/ml la probabilità di riscontrare un carcinoma è del 50% e nel 50% dei casi si tratta di una forma organo confinata (livello di evidenza III A).

### *Quesito n° 1 – Quando eseguire la biopsia prostatica*

Alla luce dei suddetti dati, valori sierici di PSA totale (tPSA) superiore a 4 ng/ml sono attualmente considerati una raccomandazione per l'esecuzione di una biopsia prostatica (livello di evidenza III A).

In considerazione del fatto che una percentuale tra il 10 ed il 15% dei pazienti con PSA totale tra 2.5 e 4 ng/ml possono avere un carcinoma prostatico, è stato recentemente proposto di abbassare il livello di normalità del PSA totale da 4 a 2.5 ng/ml (livello di evidenza III B). Non tutti i lavori presenti in letteratura confermano però questa osservazione (livello di evidenza III B) e pertanto l'attuale proposta è quella di utilizzare un cutoff di 2.5 ng/ml nei soggetti con storia familiare di carcinoma prostatico (livello di evidenza III C), PSA totale elevato per l'età di riferimento (livello di evidenza IV C) o reperto rettale anomalo (livello di evidenza III B).

### **Quale parametro risulta essere più affidabile nel porre indicazione alla biopsia prostatica in casi dubbi? (reperto rettale negativo e/o PSA nella zona grigia tra X e 10).**

#### *PSA corretto per l'età*

La correzione dei valori del PSA in base all'età del paziente è stata introdotta per migliorare la sensibilità di questo parametro negli individui giovani e la specificità negli individui più anziani. La correzione dei valori del PSA per l'età non garantisce un accettabile incremento di sensibilità e specificità (livello di evidenza IV C).

#### *PSA ratio*

Il PSA sierico esiste in varie forme, anche se la maggior parte è complessato ad inibitori delle proteasi come l'alfa1-antichimotripsina e solo una minima percentuale è presente in forma libera. Il rapporto tra PSA libero e PSA totale è definito "PSA ratio". La percentuale di PSA libero è più bassa nei soggetti con carcinoma prostatico. Per questo motivo, la percentuale di PSA libero può essere utile nel determinare quale paziente deve essere sottoposto ad una biopsia prostatica ed in particolare quale paziente deve essere sottoposto ad una re-biopsia. È stato dimostrato che la percentuale di PSA libero può migliorare la specificità del PSA totale nei soggetti con valori di PSA totale compresi tra 2.5 e 10 ng/ml (livello di evidenza III B). È stato inoltre dimostrato che la sensibilità e la specificità del rapporto tra PSA libero e PSA totale sono indipendenti dall'età dei soggetti sottoposti all'indagine. Recentemente è stato proposto, per valori di PSA totale tra 4 e 10 ng/ml, un cutoff del 25% per la PSA ratio allo scopo di sfruttare al massimo la capacità di identificare i pazienti con carcinoma nell'ambito dei soggetti più giovani pur evitando biopsie inutili nei soggetti più anziani (livello di evidenza III B). Va inoltre sottolineato come con una percentuale di PSA libero uguale o inferiore al 10%, in pazienti con valori di PSA totale tra 4 e 10 ng/ml, la percentuale di identificazione di carcinomi prostatici alla biopsia è del 50% (livello di evidenza III B). Non esiste comunque un valore di cut off per la PSA ratio generalmente accettato (livello di evidenza III B) e vi è una tendenza a correlarlo all'età dei soggetti in esame (livello di evidenza VI C).

#### *PSA velocity*

Uno dei possibili metodi per rendere più efficiente il PSA totale è quello di usare misurazioni seriate per distinguere le forme benigne da quelle maligne. La "PSA velocity" misura i cambiamenti del PSA nel tempo consentendo una valutazione longitudinale dei livelli sierici del PSA. Nella prima metà degli anni '90 è stato introdotto il concetto che un incremento del PSA totale superiore a 0.75 ng/ml per anno era suggestivo di un carcinoma. Il rationale di questo approccio è che uomini con carcinoma prostatico avranno un incremento più rapido del PSA rispetto a quelli senza carcinoma prostatico. I limiti dell'utilizzo del "PSA velocity" sono legati alle variazioni inter e intra laboratorio nella determinazione dei valori del PSA ed alla variazione biologica del valore di PSA totale nei singoli individui (livello di evidenza III C).

## Quesito n° 1 – Quando eseguire la biopsia prostatica

### PSA density

Il termine “PSA density” si riferisce al valore di PSA totale sierico diviso per il volume prostatico espresso in centimetri cubici. La “PSA density” è stata sviluppata in un tentativo di valutare l'importanza del volume prostatico alla luce del fatto che un aumento del volume prostatico legato ad un'ipertrofia prostatica benigna può portare ad un incremento del PSA totale pur in assenza di un carcinoma prostatico. Normalmente si indica come normale una “PSA density”, per soggetti con il PSA tra 4 e 10, di 0.15. Ci sono però vari svantaggi dell'utilizzo della “PSA density” nella pratica clinica. Il valore ottenuto è infatti dipendente dalle variazioni del dosaggio del PSA e da un'accurata valutazione ecografia transrettale del volume prostatico. Vi è inoltre una considerevole sovrapposizione di pazienti che hanno una PSA density inferiore a 0.15 e presentano un'ipertrofia prostatica benigna, una prostatite o un carcinoma (livello di evidenza III C).

### CPSA

Attualmente è possibile dosare il PSA complessato con l'alfa-1-antichimotripsina (cPSA). Uno dei vantaggi teorici è quello di effettuare un solo dosaggio riducendo la variabilità dei due dosaggi necessari per determinare la PSA ratio (PSA totale e PSA libero). Nonostante questo vantaggio teorico, tanto gli iniziali studi retrospettivi quanto i successivi studi prospettici non hanno dimostrato una superiorità del cPSA rispetto alla PSA ratio (livello di evidenza III C).

### Nomogrammi e Reti Neurali

Vari gruppi di studio hanno recentemente riportato l'utilità di nomogrammi e reti neurali nel predire la possibilità di una biopsia prostatica positiva per carcinoma. Questi strumenti si basano sull'elaborazione dei dati clinici, mediante sistemi matematici, in base al loro valore predittivo positivo. Il limite di queste metodiche è che sono state tutte sviluppate in Centri di Eccellenza e risultano difficilmente applicabili, allo stato attuale, alla pratica clinica.

Complessivamente la forza della raccomandazione è di tipo C.

In conclusione, dall'analisi della letteratura valutata si evidenzia che l'indicazione all'esecuzione di una biopsia prostatica va attentamente considerata quando è presente una delle seguenti condizioni cliniche:

1. Il soggetto candidato alla biopsia abbia un'adeguata attesa di vita (livello di evidenza III A);
2. PSA totale superiore a 4.0 mg/ml (livello di evidenza III A);
3. Incremento significativo dei valori del PSA nel tempo (livello di evidenza III A);
4. Reperto rettale anormale (livello di evidenza III A).

Va sottolineato come l'indicazione ad una biopsia prostatica sia “molto forte” per valori di tPSA >10 ng/ml (livello di evidenza III A), mentre nei pazienti che appartengono alla “zona grigia” con tPSA tra 4 e 10 ng/ml l'applicazione del rapporto PSA libero/totale può migliorare la selezione dei pazienti candidati a biopsia (livello di evidenza III B).

Il valore di PSA totale a cui proporre una biopsia può essere ridotto a 2.5 ng/ml in caso di soggetti con familiarità per carcinoma prostatico, reperto rettale patologico, PSA ratio particolarmente bassa (< 10%) (livello di evidenza III B).

I dati sull'utilità della PSA density e del PSA complessato (cPSA) sono ancora contrastanti (livello di evidenza III C). Il loro utilizzo può modificare la sensibilità del PSA totale nella diagnosi delle neoplasie prostatiche precoci.

### Referenze bibliografiche

1. J. A. Antenor, M. Han, K. A. Roehl, R. B. Nadler, and W. J. Catalona. Relationship between initial prostate specific antigen level and subsequent prostate cancer detection in a longitudinal screening study. *J.Urol* 172 (1):90-93, 2004.

*Quesito n° 1 – Quando eseguire la biopsia prostatica*

2. W. J. Catalona, G. Bartsch, H. G. Rittenhouse, C. L. Evans, H. J. Linton, W. Horninger, H. Klocker, and S. D. Mikolajczyk. Serum pro-prostate specific antigen preferentially detects aggressive prostate cancers in men with 2 to 4 ng/ml prostate specific antigen. *J.Urol* 171 (6 Pt 1):2239-2244, 2004.
3. S. Ciatto, T. Rubeca, M. Confortini, G. Pontenani, C. Lombardi, P. Zendron, S. Di Lollo, and E. Crocetti. Free to total PSA ratio is not a reliable predictor of prostate biopsy outcome. *Tumori* 90 (3):324-327, 2004.
4. X. Filella, D. Truan, J. Alcover, L. Quinto, R. Molina, P. Luque, F. Coca, and A. M. Ballesta. Comparison of several combinations of free, complexed, and total PSA in the diagnosis of prostate cancer in patients with urologic symptoms. *Urology* 63 (6):1100-1103, 2004.
5. P. Finne, R. Finne, C. Bangma, J. Hugosson, M. Hakama, A. Auvinen, and U. H. Stenman. Algorithms based on prostate-specific antigen (PSA), free PSA, digital rectal examination and prostate volume reduce false-positive PSA results in prostate cancer screening. *Int.J.Cancer* 111 (2):310-315, 2004.
6. S. J. Freedland, L. A. Mangold, J. I. Epstein, and A. W. Partin. Biopsy indication--a predictor of pathologic stage among men with preoperative serum PSA levels of 4.0 ng/mL or less and T1c disease. *Urology* 63 (5):887-891, 2004.
7. C. Matchariyakul, W. Kochakarn, S. Chaimuangraj, C. Leenanupunth, and P. Lertsithichai. A risk index for prostate cancer. *Int.J.Urol* 11 (5):310-315, 2004.
8. Y. Naya, H. A. Fritsche, V. A. Bhadkamkar, S. D. Mikolajczyk, H. G. Rittenhouse, and R. J. Babaian. Volume-based evaluation of serum assays for new prostate-specific antigen isoforms in the detection of prostate cancer. *Urology* 63 (3):492-498, 2004.
9. R. Onur, P. J. Littrup, J. E. Pontes, and F. J. Bianco, Jr. Contemporary impact of transrectal ultrasound lesions for prostate cancer detection. *J.Urol* 172 (2):512-514, 2004.
10. O. L. Ozdal, A. G. Aprikian, L. R. Begin, H. Behloui, and S. Tanguay. Comparative evaluation of various prostate specific antigen ratios for the early detection of prostate cancer. *BJU.Int.* 93 (7):970-974, 2004.
11. J. K. Parsons, M. K. Brawer, C. D. Cheli, A. W. Partin, and R. Djavan. Complexed prostate specific antigen (PSA) reduces unnecessary prostate biopsies in the 2.6-4.0 ng/mL range of total PSA. *BJU.Int.* 94 (1):47-50, 2004.
12. C. R. Porter and J. Kim. Low AUA symptom score independently predicts positive prostate needle biopsy: results from a racially diverse series of 411 patients. *Urology* 63 (1):90-94, 2004.
13. R. Raaijmakers, B. G. Blijenberg, J. A. Finlay, H. G. Rittenhouse, M. F. Wildhagen, M. J. Roobol, and F. H. Schroder. Prostate cancer detection in the prostate specific antigen range of 2.0 to 3.9 ng/ml: value of percent free prostate specific antigen on tumor detection and tumor aggressiveness. *J.Urol* 171 (6 Pt 1):2245-2249, 2004.
14. M. J. Roobol, R. Kranse, H. J. de Koning, and F. H. Schroder. Prostate-specific antigen velocity at low prostate-specific antigen levels as screening tool for prostate cancer: results of second screening round of ERSPC (ROTTERDAM). *Urology* 63 (2):309-313, 2004.
15. R. P. Smith, S. B. Malkowicz, R. Whittington, K. VanArsdalen, Z. Tochner, and A. J. Wein. Identification of clinically significant prostate cancer by prostate-specific antigen screening. *Arch.Intern.Med.* 164 (11):1227-1230, 2004.
16. T. A. Stamey, M. Caldwell, J. E. McNeal, R. Nolley, M. Hemenez, and J. Downs. The prostate specific antigen era in the United States is over for prostate cancer: what happened in the last 20 years? *J.Urol* 172 (4 Pt 1):1297-1301, 2004.
17. D. J. Sung, S. B. Cho, Y. H. Kim, Y. W. Oh, N. J. Lee, J. H. Kim, K. B. Chung, and G. Moon. Comparison of prostate-specific antigen adjusted for transition zone volume versus prostate-specific antigen density in predicting prostate cancer by transrectal ultrasonography. *J.Ultrasound Med.* 23 (5):615-622, 2004.



*Quesito n° 1 – Quando eseguire la biopsia prostatica*

18. I. M. Thompson, D. K. Pauler, P. J. Goodman, C. M. Tangen, M. S. Lucia, H. L. Parnes, L. M. Minasian, L. G. Ford, S. M. Lippman, E. D. Crawford, J. J. Crowley, and C. A. Coltman, Jr. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level  $\leq$  4.0 ng per milliliter. *N.Engl.J.Med.* 350 (22):2239-2246, 2004.
19. J. F. Ward, G. Bartsch, T. J. Sebo, G. M. Pinggera, M. L. Blute, and H. Zincke. Pathologic characterization of prostate cancers with a very low serum prostate specific antigen (0-2 ng/mL) incidental to cystoprostatectomy: is PSA a useful indicator of clinical significance? *Urol Oncol* 22 (1):40-47, 2004.
20. S. Baltaci, H. Aksoy, K. Turkolmez, A. H. Elhan, E. Ozden, and O. Gogus. Use of percent free prostate-specific antigen density to improve the specificity for detecting prostate cancer in patients with normal rectal examinations and intermediate prostate-specific antigen levels. *Urol.Int.* 70 (1):36-41, 2003
21. J. A. Eastham, E. Riedel, P. T. Scardino, M. Shike, M. Fleisher, A. Schatzkin, E. Lanza, L. Latkany, and C. B. Begg. Variation of serum prostate-specific antigen levels: an evaluation of year-to-year fluctuations. *JAMA* 289 (20):2695-2700, 2003
22. M. Garzotto, R. G. Hudson, L. Peters, Y. C. Hsieh, E. Barrera, M. Mori, T. M. Beer, and T. Klein. Predictive modeling for the presence of prostate carcinoma using clinical, laboratory, and ultrasound parameters in patients with prostate specific antigen levels  $\leq$  10 ng/mL. *Cancer* 98 (7):1417-1422, 2003
23. Hugosson J, Aus G, Bergdahl S, Fernlund P, Frosing R, Lodding P, Pihl CG, Lilja H. Population-based screening for prostate cancer by measuring free and total serum prostate-specific antigen in Sweden. *BJU Int.*; 92 Suppl 2; 39-43, 2003
24. V. V. Kataja. ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of prostate cancer. *Ann.Oncol.* 14 (7):1010-1011, 2003
25. M. Lein, M. Kwiatkowski, A. Semjonow, H. J. Luboldt, P. Hammerer, C. Stephan, V. Klevecka, K. Taymoorian, D. Schnorr, F. Recker, S. A. Loening, and K. Jung. A multicenter clinical trial on the use of complexed prostate specific antigen in low prostate specific antigen concentrations. *J.Urol.* 170 (4 Pt 1):1175-1179, 2003
26. R. Singh, D. Cahill, R. Popert, and T. S. O'Brien. Repeating the measurement of prostate-specific antigen in symptomatic men can avoid unnecessary prostatic biopsy. *BJU.Int.* 92 (9):932-935, 2003
27. B. R. Matlaga, L. A. Eskew, and D. L. McCullough. Prostate biopsy: indications and technique. *J.Urol.* 169 (1):12-19, 2003
28. G. M. Oremek, N. Sapoutzis, F. Eden, and D. Jonas. Complexed PSA in routine diagnosis. *Anticancer Res.* 23 (2A):975-977, 2003
29. A. W. Partin, M. K. Brawer, G. Bartsch, W. Horninger, S. S. Taneja, H. Lepor, R. Babaian, S. J. Childs, T. Stamey, H. A. Fritsche, L. Sokoll, D. W. Chan, R. P. Thiel, and C. D. Cheli. Complexed prostate specific antigen improves specificity for prostate cancer detection: results of a prospective multicenter clinical trial. *J.Urol.* 170 (5):1787-1791, 2003
30. E. I. Canto and K. M. Slawin. Early management of prostate cancer: how to respond to an elevated PSA? *Annu.Rev.Med.* 53:355-68.:355-368, 2002
31. S. Ciatto, R. Bonardi, C. Lombardi, M. Zappa, G. Gervasi, and G. Cappelli. Analysis of PSA velocity in 1666 healthy subjects undergoing total PSA determination at two consecutive screening rounds. *Int.J.Biol.Markers* 17 (2):79-83, 2002
32. B. Djavan, M. Remzi, A. Zlotta, C. Seitz, P. Snow, and M. Marberger. Novel artificial neural network for early detection of prostate cancer. *J.Clin.Oncol.* 20 (4):921-929, 2002
33. B. Djavan, M. Remzi, A. R. Zlotta, V. Ravery, P. Hammerer, A. Reissigl, P. Dobronski, A. Kaisary, and M. Marberger. Complexed prostate-specific antigen, complexed prostate-specific antigen density of total

*Quesito n° 1 – Quando eseguire la biopsia prostatica*

and transition zone, complexed/total prostate-specific antigen ratio, free-to-total prostate-specific antigen ratio, density of total and transition zone prostate-specific antigen: results of the prospective multicenter European trial. *Urology* 60 (4 Suppl 1):4-9, 2002

34. L. Ellison, C. D. Cheli, S. Bright, R. W. Veltri, and A. W. Partin. Cost-benefit analysis of total, free/total, and complexed prostate-specific antigen for prostate cancer screening. *Urology* 60 (4 Suppl 1):42-46, 2002
35. P. Finne, A. Auvinen, J. Aro, H. Juusela, L. Maattanen, S. Rannikko, M. Hakama, T. L. Tammela, and U. H. Stenman. Estimation of prostate cancer risk on the basis of total and free prostate-specific antigen, prostate volume and digital rectal examination. *Eur.Urol.* 41 (6):619-626, 2002
36. P. H. Gann, J. Ma, W. J. Catalona, and M. J. Stampfer. Strategies combining total and percent free prostate specific antigen for detecting prostate cancer: a prospective evaluation. *J.Urol.* 167 (6):2427-2434, 2002
37. A. Haese, R. T. Dworschack, and A. W. Partin. Percent free prostate specific antigen in the total prostate specific antigen 2 to 4 ng./ml. range does not substantially increase the number of biopsies needed to detect clinically significant prostate cancer compared to the 4 to 10 ng./ml. range. *J.Urol.* 168 (2):504-508, 2002
38. R. M. Hoffman, D. L. Clanon, M. Chavez, and J. C. Peirce. Using multiple cutpoints for the free-to-total prostate specific antigen ratio improves the accuracy of prostate cancer detection. *Prostate.* 52 (2):150-8, 2002
39. R. M. Hoffman, F. D. Gilliland, M. Adams-Cameron, W. C. Hunt, and C. R. Key. Prostate-specific antigen testing accuracy in community practice. *BMC.Fam.Pract.* 3 (1):19, 2002
40. W. Horninger, C. D. Cheli, R. J. Babaian, H. A. Fritsche, H. Lepor, S. S. Taneja, S. Childs, T. A. Stamey, L. J. Sokoll, D. W. Chan, M. K. Brawer, A. W. Partin, and G. Bartsch. Complexed prostate-specific antigen for early detection of prostate cancer in men with serum prostate-specific antigen levels of 2 to 4 nanograms per milliliter. *Urology* 60 (4 Suppl 1):31-35, 2002
41. S. Jain, A. G. Bhojwani, and J. K. Mellon. Improving the utility of prostate specific antigen (PSA) in the diagnosis of prostate cancer: the use of PSA derivatives and novel markers. *Postgrad.Med.J.* 78 (925):646-650, 2002
42. Y. Naya, T. A. Stamey, C. D. Cheli, A. W. Partin, L. J. Sokoll, D. W. Chan, M. K. Brawer, S. S. Taneja, H. Lepor, G. Bartsch, S. Childs, H. A. Fritsche, and R. J. Babaian. Can volume measurement of the prostate enhance the performance of complexed prostate-specific antigen? *Urology* 60 (4 Suppl 1):36-41, 2002
43. M. Ohori and P. Swindle. Nomograms and instruments for the initial prostate evaluation: the ability to estimate the likelihood of identifying prostate cancer. *Semin.Urol.Oncol.* 20 (2):116-122, 2002
44. K. Okihara, C. D. Cheli, A. W. Partin, H. A. Fritche, D. W. Chan, L. J. Sokoll, M. K. Brawer, M. K. Schwartz, R. L. Vessella, K. R. Loughlin, D. A. Johnston, and R. J. Babaian. Comparative analysis of complexed prostate specific antigen, free prostate specific antigen and their ratio in detecting prostate cancer. *J.Urol.* 167 (5):2017-2023, 2002
45. K. A. Roehl, J. A. Antenor, and W. J. Catalona. Robustness of free prostate specific antigen measurements to reduce unnecessary biopsies in the 2.6 to 4.0 ng/ml range. *J. Urol.* 168(3): 922-925, 2002
46. C. Stephan, H. Cammann, A. Semjonow, E. P. Diamandis, L. F. Wymenga, M. Lein, P. Sinha, S. A. Loening, and K. Jung. Multicenter evaluation of an artificial neural network to increase the prostate cancer detection rate and reduce unnecessary biopsies. *Clin. Chem.* 48(8): 1279-1287, 2002
47. C. Stephan, K. Jung, H. Cammann, B. Vogel, B. Brux, G. Kristiansen, B. Rudolph, S. Hauptmann, M. Lein, D. Schnorr, P. Sinha, and S. A. Loening. An artificial neural network considerably improves the diagnostic power of percent free prostate-specific antigen in prostate cancer diagnosis: results of a 5-year investigation. *Int. J. Cancer* 99(3): 466-473, 2002

*Quesito n° 1 – Quando eseguire la biopsia prostatica*

48. D. S. Scherr, J. Eastham, M. Otori, and P. T. Scardino. Prostate biopsy techniques and indications: when, where, and how? *Semin.Urol.Oncol.* 20 (1):18-31, 2002
49. S. Tanguay, L. R. Begin, M. M. Elhilali, H. Behloul, P. I. Karakiewicz, and A. G. Aprikian. Comparative evaluation of total PSA, free/total PSA, and complexed PSA in prostate cancer detection. *Urology* 59 (2):261-265, 2002
50. R. J. Babaian, D. A. Johnston, W. Naccarato, A. Ayala, V. A. Bhadkamkar, and HA HA Fritsche, Jr. The incidence of prostate cancer in a screening population with a serum prostate specific antigen between 2.5 and 4.0 ng/ml: relation to biopsy strategy. *J.Urol.* 165 (3):757-760, 2001
51. M. J. Barry. Clinical practice. Prostate-specific-antigen testing for early diagnosis of prostate cancer. *N.Engl.J.Med.* 344 (18):1373-1377, 2001
52. P. R. Carroll. Serum prostate-specific antigen for prostate cancer early detection: total, free, age-stratified, or complexed? *Urology* 57 (4):591-593, 2001
53. P. Carroll, C. Coley, D. McLeod, P. Schellhammer, G. Sweat, J. Wasson, A. Zietman, and I. Thompson. Prostate-specific antigen best practice policy--part I: early detection and diagnosis of prostate cancer. *Urology* 57 (2):217-224, 2001
54. S. Ciatto, R. Bonardi, C. Lombardi, G. Cappelli, A. Castagnoli, A. D'Agata, M. Zappa, and G. Gervasi. Predicting prostate biopsy outcome by findings at digital rectal examination, transrectal ultrasonography, PSA, PSA density and free-to-total PSA ratio in a population-based screening setting. *Int.J.Biol.Markers* 16 (3):179-182, 2001
55. J. A. Eastham and P. T. Scardino. Early diagnosis and treatment of prostate cancer. *Dis.Mon.* 47 (9):421-459, 2001
56. W. Horninger, G. Bartsch, P. B. Snow, J. M. Brandt, and A. W. Partin. The problem of cutoff levels in a screened population: appropriateness of informing screenees about their risk of having prostate carcinoma. *Cancer* 91 (8 Suppl):1667-1672, 2001
57. K. Jung, C. Stephan, U. Elgeti, M. Lein, B. Brux, G. Kristiansen, B. Rudolph, S. Hauptmann, D. Schnorr, S. A. Loening, and P. Sinha. Molecular forms of prostate-specific antigen in serum with concentrations of total prostate-specific antigen <4 microg/L: are they useful tools for early detection and screening of prostate cancer? *Int.J.Cancer* 93 (5):759-765, 2001
58. C. T. Lee and P. T. Scardino. Percent free prostate-specific antigen for first-time prostate biopsy. *Urology* 57 (4):594-598, 2001
59. Lein M, Jung K, Elgeti U, Petras T, Stephan C, Brux B, Sinha P, Winkelmann B, Schnorr D, Loening S. Comparison of the clinical validity of free prostate-specific antigen, alpha-1 antichymotrypsin-bound prostate-specific antigen and complexed prostate-specific antigen in prostate cancer diagnosis. *Eur Urol.*;39(1):57-64, 2001
60. H. J. Luboldt, A. Bex, A. Swoboda, J. Husing, and H. Rubben. Early detection of prostate cancer in Germany: a study using digital rectal examination and 4.0 ng/ml prostate-specific antigen as cutoff. *Eur.Urol.* 39 (2):131-137, 2001
61. H. J. Luboldt, A. Swoboda, C. Borgermann, P. Fornara, and H. Rubben. Clinical usefulness of free PSA in early detection of prostate cancer. *Onkologie.* 24 (1):33-37, 2001
62. T. Makinen, T. L. Tammela, M. Hakama, U. H. Stenman, S. Rannikko, J. Aro, H. Juusela, L. Maattanen, and A. Auvinen. Prostate cancer screening within a prostate specific antigen range of 3 to 3.9 ng./ml.: a comparison of digital rectal examination and free prostate specific antigen as supplemental screening tests. *J.Urol.* 166 (4):1339-1342, 2001
63. S. Men, B. Cakar, I. Conkbayir, and B. Hekimoglu. Detection of prostatic carcinoma: the role of TRUS, TRUS guided biopsy, digital rectal examination, PSA and PSA density. *J.Exp.Clin.Cancer Res.* 20 (4):473-480, 2001

*Quesito n° 1 – Quando eseguire la biopsia prostatica*

64. M. C. Miller, G. J. O'Dowd, A. W. Partin, and R. W. Veltri. Contemporary use of complexed PSA and calculated percent free PSA for early detection of prostate cancer: impact of changing disease demographics. *Urology* 57 (6):1105-1111, 2001
65. D. Minardi, A. B. Galosi, A. Recchioni, L. Giammarco, M. Polito, and G. Muzzonigro. Diagnostic accuracy of percent free prostate-specific antigen in prostatic pathology and its usefulness in monitoring prostatic cancer patients. *Urol.Int.* 67 (4):272-282, 2001
66. K. Okihara, H. A. Fritsche, A. Ayala, D. A. Johnston, W. J. Allard, and R. J. Babaian. Can complexed prostate specific antigen and prostatic volume enhance prostate cancer detection in men with total prostate specific antigen between 2.5 and 4.0 ng./ml. *J.Urol.* 165 (6 Pt 1):1930-1936, 2001
67. H. Ozen, C. Aygun, A. Ergen, S. Sozen, F. T. Aki, and M. C. Uygur. Combined use of prostate-specific antigen derivatives decreases the number of unnecessary biopsies to detect prostate cancer. *Am.J.Clin.Oncol.* 24 (6):610-613, 2001
68. S. R. Potter, W. Horniger, M. Tinzl, G. Bartsch, and A. W. Partin. Age, prostate-specific antigen, and digital rectal examination as determinants of the probability of having prostate cancer. *Urology* 57 (6):1100-1104, 2001
69. F. Recker, M. K. Kwiatkowski, A. Huber, B. Stamm, K. Lehmann, and R. Tscholl. Prospective detection of clinically relevant prostate cancer in the prostate specific antigen range 1 to 3 ng./ml. combined with free-to-total ratio 20% or less: the Aarau experience. *J.Urol.* 166 (3):851-855, 2001
70. F. H. Schroder, M. Roobol-Bouts, A. N. Vis, Kwast T. van der, and R. Kranse. Prostate-specific antigen-based early detection of prostate cancer--validation of screening without rectal examination. *Urology* 57 (1):83-90, 2001
71. S. S. Taneja, K. Tran, and H. Lepor. Volume-specific cutoffs are necessary for reproducible application of prostate-specific antigen density of the transition zone in prostate cancer detection. *Urology* 58 (2):222-227, 2001
72. F. L. Tello, C. H. Prats, and M. D. Gonzalez. Free and complexed prostate-specific antigen (PSA) in the early detection of prostate cancer. *Clin.Chem.Lab Med.* 39 (2):116-120, 2001
73. C. O. Yenyol, G. Bozkaya, A. Cavusoglu, M. Arslan, B. Karaca, and A. R. Ayder. The relation of prostate biopsy results and ratio of free to total PS in patients with a total PSA between 4-20 ng/ml. *Int. Urol. Nephrol.* 33(3): 503-506, 2001
74. van der Crujisen-Koeter IW, M. F. Wildhagen, H. J. de Koning, and F. H. Schroder. The value of current diagnostic tests in prostate cancer screening. *BJU.Int.* 88 (5):458-466, 2001
75. R. J. Babaian, H. Fritsche, A. Ayala, V. Bhadkamkar, D. A. Johnston, W. Naccarato, and Z. Zhang. Performance of a neural network in detecting prostate cancer in the prostate-specific antigen reflex range of 2.5 to 4.0 ng/mL. *Urology* 56 (6):1000-1006, 2000
76. K. Brawer. Prostate-specific antigen. *Semin.Surg.Oncol.* 18 (1):3-9, 2000
77. M. K. Brawer, C. D. Cheli, I. E. Neaman, J. Goldblatt, C. Smith, M. K. Schwartz, D. J. Bruzek, D. L. Morris, L. J. Sokoll, D. W. Chan, K. K. Yeung, A. W. Partin, and W. J. Allard. Complexed prostate specific antigen provides significant enhancement of specificity compared with total prostate specific antigen for detecting prostate cancer. *J.Urol.* 163 (5):1476-1480, 2000
78. H. B. Carter. A PSA threshold of 4.0 ng/mL for early detection of prostate cancer: the only rational approach for men 50 years old and older. *Urology* 55 (6):796-799, 2000
79. W. J. Catalona, P. C. Southwick, K. M. Slawin, A. W. Partin, M. K. Brawer, R. C. Flanigan, A. Patel, J. P. Richie, P. C. Walsh, P. T. Scardino, P. H. Lange, G. H. Gasior, K. G. Loveland, and K. R. Bray. Comparison of percent free PSA, PSA density, and age-specific PSA cutoffs for prostate cancer detection and staging. *Urology* 56 (2):255-260, 2000

*Quesito n° 1 – Quando eseguire la biopsia prostatica*

80. P. Finne, R. Finne, A. Auvinen, H. Juusela, J. Aro, L. Maattanen, M. Hakama, S. Rannikko, T. L. Tammela, and U. Stenman. Predicting the outcome of prostate biopsy in screen-positive men by a multilayer perceptron network. *Urology* 56 (3):418-422, 2000
81. M. Gion, R. Mione, P. Barioli, M. Barichello, F. Zattoni, T. Prayer-Galetti, M. Plebani, G. Aimò, C. Terrone, F. Manferrari, G. Madeddu, L. Caberlotto, A. Fandella, C. Pianon, L. Vianello, and B. Amoroso. Clinical evaluation of percent free prostate-specific antigen using the AxSYM system in the best analytical scenario. *Eur.Urol.* 37 (4):460-469, 2000
82. C. Hofer, P. Sauerstein, C. Wolter, M. Scholz, R. Hartung, and J. Breul. Value of free prostate-specific antigen (Hybritech Tandem-R) in symptomatic patients consulting the urologist. *Urol.Int.* 64 (1):18-23, 2000
83. R. M. Hoffman, D. L. Clanon, B. Littenberg, J. J. Frank, and J. C. Peirce. Using the free-to-total prostate-specific antigen ratio to detect prostate cancer in men with nonspecific elevations of prostate-specific antigen levels. *J.Gen.Intern.Med.* 15 (10):739-748, 2000
84. W. Horninger, A. Reissigl, H. Rogatsch, H. Volgger, M. Studen, H. Klocker, and G. Bartsch. Prostate cancer screening in the Tyrol, Austria: experience and results. *Eur.J.Cancer* 36 (10):1322-1335, 2000
85. K. Jung, U. Elgeti, M. Lein, B. Brux, P. Sinha, B. Rudolph, S. Hauptmann, D. Schnorr, and S. A. Loening. Ratio of free or complexed prostate-specific antigen (PSA) to total PSA: which ratio improves differentiation between benign prostatic hyperplasia and prostate cancer? *Clin.Chem.* 46 (1):55-62, 2000
86. N. N. Lynn, G. N. Collins, and P. H. O'Reilly. The short-term prostate-specific antigen velocity before biopsy can be used to predict prostatic histology. *BJU.Int.* 85 (7):847-850, 2000
87. M. Martinez, F. Espana, M. Royo, C. D. Vera, A. Estelles, J. F. Jimenez-Cruz, P. Medina, and J. Aznar. Prostate-specific antigen complexed to alpha(1)-antichymotrypsin in the early detection of prostate cancer. *Eur.Urol.* 38 (1):85-90, 2000
88. Martinez-Pineiro, A. Tabernero, T. Contreras, R. Madero, D. Lozano, J. Lopez-Tello, J. M. Alonso-Dorrego, M. L. Picazo, Gancedo P. Gonzalez, J. A. Martinez-Pineiro, and J. J. de La Pena. Determination of the percentage of free prostate-specific antigen helps to avoid unnecessary biopsies in men with normal rectal examinations and total prostate-specific antigen of 4-10 ng/ml. *Eur.Urol.* 37 (3):289-296, 2000
89. S. Ross, H. B. Carter, J. D. Pearson, and H. A. Guess. Comparative efficiency of prostate-specific antigen screening strategies for prostate cancer detection. *JAMA* 20;284 (11):1399-1405, 2000
90. F. H. Schroder, der Crujjsen-Koeter van, I, H. J. de Koning, A. N. Vis, R. F. Hoedemaeker, and R. Kranse. Prostate cancer detection at low prostate specific antigen. *J.Urol.* 163 (3):806-812, 2000
91. T. A. Stamey and C. E. Yemoto. Examination of the 3 molecular forms of serum prostate specific antigen for distinguishing negative from positive biopsy: relationship to transition zone volume. *J.Urol.* 163 (1):119-126, 2000
92. C. Stephan, K. Jung, M. Lein, P. Sinha, D. Schnorr, and S. A. Loening. Molecular forms of prostate-specific antigen and human kallikrein 2 as promising tools for early diagnosis of prostate cancer. *Cancer Epidemiol.Biomarkers Prev.* 9 (11):1133-1147, 2000
93. R. L. Vessella, P. H. Lange, A. W. Partin, D. W. Chan, L. J. Sokoll, E. A. Sasse, and E. D. Crawford. Probability of prostate cancer detection based on results of a multicenter study using the AxSYM free PSA and total PSA assays. *Urology* 55 (6):909-914, 2000
94. J. M. Wolff, B. Brehmer, H. Borchers, D. Rohde, and G. Jakse. Are age-specific reference ranges for prostate specific antigen population specific? *Anticancer Res.* 20 (6D):4981-4983, 2000
95. P. M. Beemsterboer, R. Kranse, H. J. de Koning, J. D. Habbema, and F. H. Schroder. Changing role of 3 screening modalities in the European randomized study of screening for prostate cancer (Rotterdam). *Int.J.Cancer* 84 (4):437-441, 1999

*Quesito n° 1 – Quando eseguire la biopsia prostatica*

96. M. K. Brawer, M. C. Benson, D. G. Bostwick, B. Djavan, H. Lilja, A. Semjonow, S. Su, and Z. Zhou. Prostate-specific antigen and other serum markers: current concepts from the World Health Organization Second International Consultation on Prostate Cancer. *Semin.Urol.Oncol.* 17 (4):206-1999
97. G. F. Carvalhal, D. S. Smith, D. E. Mager, C. Ramos, and W. J. Catalona. Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng./ml. or less. *J.Urol.* 161 (3):835-839, 1999
98. W. J. Catalona, A. W. Partin, J. A. Finlay, D. W. Chan, H. G. Rittenhouse, R. L. Wolfert, and D. L. Woodrum. Use of percentage of free prostate-specific antigen to identify men at high risk of prostate cancer when PSA levels are 2.51 to 4 ng/mL and digital rectal examination is not suspicious for prostate cancer: an alternative model. *Urology* 54 (2):220-224, 1999
99. G. N. Collins, K. Alexandrou, A. Wynn-Davies, S. Mobley, and P. H. O'Reilly. Free prostate-specific antigen 'in the field': a useful adjunct to standard clinical practice. *BJU.Int.* 83 (9):1000-1002, 1999
100. E. D. Crawford, S. Leewansangtong, S. Goktas, K. Holthaus, and M. Baier. Efficiency of prostate-specific antigen and digital rectal examination in screening, using 4.0 ng/ml and age-specific reference range as a cutoff for abnormal values. *Prostate* 38 (4):296-302, 1999
101. Dalva, H. Akan, O. Yildiz, C. Telli, and N. Bingol. The clinical value of the ratio of free prostate specific antigen to total prostate specific antigen. *Int.Urol.Nephrol.* 31 (5):675-680, 1999
102. C. Dincel, T. Caskurlu, A. I. Tasci, M. Cek, G. Sevin, and A. Fazlioglu. Prospective evaluation of prostate specific antigen (PSA), PSA density, free-to-total PSA ratio and a new formula (prostate malignancy index) for detecting prostate cancer and preventing negative biopsies in patients with normal rectal examinations and intermediate PSA levels. *Int.Urol.Nephrol.* 31 (4):497-509, 1999
103. B. Djavan, A. Zlotta, C. Kratzik, M. Remzi, C. Seitz, C. C. Schulman, and M. Marberger. PSA, PSA density, PSA density of transition zone, free/total PSA ratio, and PSA velocity for early detection of prostate cancer in men with serum PSA 2.5 to 4.0 ng/mL. *Urology* 54 (3):517-522, 1999
104. J. A. Eastham, R. May, J. L. Robertson, O. Sartor, and M. W. Kattan. Development of a nomogram that predicts the probability of a positive prostate biopsy in men with an abnormal digital rectal examination and a prostate-specific antigen between 0 and 4 ng/mL. *Urology* 54 (4):709-713, 1999
105. X. Filella, J. Alcover, L. Quinto, R. Molina, X. Bosch-Capblanch, P. Carretero, and A. M. Ballesta. Evaluation of a multivariate prostate-specific antigen and percentage of free prostate-specific antigen logistic regression model in the diagnosis of prostate cancer. *Tumour.Biol.* 20 (6):312-318, 1999
106. A. Hoogendam, F. Buntinx, and H. C. de Vet. The diagnostic value of digital rectal examination in primary care screening for prostate cancer: a meta-analysis. *Fam.Pract.* 16 (6):621-626, 1999
107. K. Kamoi and R. J. Babaian. Advances in the application of prostate-specific antigen in the detection of early-stage prostate cancer. *Semin.Oncol.* 26 (2):140-149, 1999
108. R. Kranse, P. Beemsterboer, J. Rietbergen, D. Habbema, J. Hugosson, and F. H. Schroder. Predictors for biopsy outcome in the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (Rotterdam region). *Prostate* 39 (4):316-322, 1999
109. S. Lieberman. Can percent free prostate-specific antigen reduce the need for prostate biopsy? *Eff.Clin.Pract.* 2 (6):266-271, 1999
110. L. Maattanen, A. Auvinen, U. H. Stenman, S. Rannikko, T. Tammela, J. Aro, H. Juusela, and M. Hakama. European randomized study of prostate cancer screening: first-year results of the Finnish trial. *Br.J.Cancer* 79 (7-8):1210-1214, 1999
111. Martin, M. Lujan, E. Sanchez, A. Herrero, A. Paez, and A. Berenguer. Final results of a screening campaign for prostate cancer. *Eur.Urol.* 35 (1):26-31, 1999

*Quesito n° 1 – Quando eseguire la biopsia prostatica*

112. C. Mettlin, A. E. Chesley, G. P. Murphy, G. Bartsch, A. Toi, R. Bahnson, and P. Church. Association of free PSA percent, total PSA, age, and gland volume in the detection of prostate cancer. *Prostate* 39 (3):153-158, 1999
113. J. Morote, C. X. Raventos, J. A. Lorente, G. Enbabo, M. Lopez, and Torres de, I. Intraindividual variations of total and percent free serum prostatic-specific antigen levels in patients with normal digital rectal examination. *Eur.Urol.* 36 (2):111-115, 1999
114. Morote J, Encabo G, Lopez M, De Torres IM. Individual varaitaions of total and percent fre serum prostatic specific antigen : could the change the indication of prostatic biopsy? *Oncol Rep.* 6(4): 887-90, 1999
115. U. H. Stenman, J. Leinonen, W. M. Zhang, and P. Finne. Prostate-specific antigen. *Semin.Cancer Biol.* 9 (2):83-93,1999
116. Tornblom, U. Norming, J. Adolfsson, C. Becker, P. A. Abrahamsson, H. Lilja, and O. Gustafsson. Diagnostic value of percent free prostate-specific antigen: retrospective analysis of a population-based screening study with emphasis on men with PSA levels less than 3.0 ng/mL. *Urology* 53 (5):945-950,1999
117. R. W. Veltri and M. C. Miller. Free/total PSA ratio improves differentiation of benign and malignant disease of the prostate: critical analysis of two different test populations. *Urology* 53 (4):736-745,1999
118. A. Virtanen, M. Gomari, R. Kranse, and U. H. Stenman. Estimation of prostate cancer probability by logistic regression: free and total prostate-specific antigen, digital rectal examination, and heredity are significant variables. *Clin.Chem.* 45 (7):987-994, 1999
119. D. Weckermann, C. Maassen, F. Wawroschek, and R. Harzmann. Improved discrimination of prostate cancer and benign prostatic hyperplasia by means of the quotient of free and total PSA. *Int.Urol.Nephrol.* 31 (3):351-359, 1999
120. H. P. Beerlage, T. M. de Reijke, and J. J. de la Rosette. Considerations regarding prostate biopsies. *Eur.Urol.* 34 (4):303-312,1998
121. J. G. Borer, J. Sherman, M. C. Solomon, M. W. Plawker, and R. J. Macchia. Age specific prostate specific antigen reference ranges: population specific. *J.Urol.* 159 (2):444-448,1998
122. M. K. Brawer, G. E. Meyer, J. L. Letran, D. D. Bankson, D. L. Morris, K. K. Yeung, and W. J. Allard. Measurement of complexed PSA improves specificity for early detection of prostate cancer. *Urology* 52 (3):372-378,1998
123. D. Carlson, C. B. Calvanese, and A. W. Partin. An algorithm combining age, total prostate-specific antigen (PSA), and percent free PSA to predict prostate cancer: results on 4298 cases. *Urology* 52 (3):455-461, 1998
124. G. D. Carlson, C. B. Calvanese, and S. J. Childs. The appropriate lower limit for the percent free prostate-specific antigen reflex range. *Urology* 52 (3):450-454, 1998
125. W. J. Catalona, A. W. Partin, K. M. Slawin, M. K. Brawer, R. C. Flanigan, A. Patel, J. P. Richie, J. B. deKernion, P. C. Walsh, P. T. Scardino, P. H. Lange, E. N. Subong, R. E. Parson, G. H. Gasior, K. G. Loveland, and P. C. Southwick. 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* 20;279 (19):1542-1547, 1998
126. B. Djavan, A. R. Zlotta, G. Byttebier, S. Shariat, M. Omar, C. C. Schulman, and M. Marberger. Prostate specific antigen density of the transition zone for early detection of prostate cancer. *J.Urol.* 160 (2):411-418, 1998
127. F. Espana, M. Royo, M. Martinez, M. J. Enguidanos, C. D. Vera, A. Estelles, J. Aznar, J. F. Jimenez-Cruz, and M. J. Heeb. Free and complexed prostate specific antigen in the differentiation of benign

*Quesito n° 1 – Quando eseguire la biopsia prostatica*

- prostatic hyperplasia and prostate cancer: studies in serum and plasma samples. *J.Urol.* 160 (6 Pt 1):2081-2088, 1998
128. M. Gion, R. Mione, P. Barioli, M. Barichello, F. Zattoni, T. Prayer-Galetti, M. Plebani, G. Aimò, C. Terrone, F. Manfredi, G. Madeddu, C. Pianon, and L. Vianello. Percent free prostate-specific antigen in assessing the probability of prostate cancer under optimal analytical conditions. *Clin.Chem.* 44 (12):2462-2470, 1998
129. W. Horninger, A. Reissigl, H. Klocker, H. Rogatsch, K. Fink, H. Strasser, and G. Bartsch. Improvement of specificity in PSA-based screening by using PSA-transition zone density and percent free PSA in addition to total PSA levels. *Prostate* 37 (3):133-137, 1998
130. H. C. Klingler, H. Woo, D. Rosario, P. E. Cutinha, J. Anderson, A. M. Ward, and C. R. Chapple. The value of prostate specific antigen (PSA) density and free: total PSA ratio in selecting patients with a normal digital rectal examination and intermediate total PSA levels for further investigation. *Br.J.Urol.* 82 (3):393-397, 1998
131. M. Lein, C. Stephan, K. Jung, D. Schnorr, and S. Loening. Relation of free PSA/total PSA in serum for differentiating between patients with prostatic cancer and benign hyperplasia of the prostate: which cutoff should be used? *Cancer Invest* 16 (1):45-49, 1998
132. D. W. Lin, M. H. Gold, S. Ransom, W. J. Ellis, and M. K. Brawer. Transition zone prostate specific antigen density: lack of use in prediction of prostatic carcinoma. *J.Urol.* 160 (1):77-81, 1998
133. P. Lodding, G. Aus, S. Bergdahl, R. Frosing, H. Lilja, C. G. Pihl, and J. Hugosson. Characteristics of screening detected prostate cancer in men 50 to 66 years old with 3 to 4 ng./ml. Prostate specific antigen. *J.Urol.* 159 (3):899-903, 1998
134. Manseck, C. Pilarsky, S. Froschermaier, M. Menschikowski, and M. P. Wirth. Diagnostic significance of prostate-specific antigen velocity at intermediate PSA serum levels in relation to the standard deviation of different test systems. *Urol.Int.* 60 (1):25-27, 1998
135. J. G. Masters, P. E. Keegan, A. J. Hildreth, and D. R. Greene. Free/total serum prostate-specific antigen ratio: how helpful is it in detecting prostate cancer? *Br.J.Urol.* 81 (3):419-423, 1998
136. P. Michielsen, V. R. De Boe, J. G. Braeckman, and F. I. Keuppens. Specificity and accuracy of TRUS-measured PSA-density and transition zone-PSA in the diagnosis of prostate cancer. *Eur.J.Ultrasound* 8 (2):125-128, 1998
137. Recker, M. K. Kwiatkowski, T. Piironen, K. Pettersson, M. Goepel, and R. Tscholl. Free-to-total prostate-specific antigen (PSA) ratio improves the specificity for detecting prostate cancer in patients with prostatism and intermediate PSA levels. *Br.J.Urol.* 81 (4):532-538, 1998
138. J. B. Rietbergen, R. Kranse, R. F. Hoedemaeker, A. E. Kruger, C. H. Bangma, W. J. Kirkels, and F. H. Schroder. Comparison of prostate-specific antigen corrected for total prostate volume and transition zone volume in a population-based screening study. *Urology* 52 (2):237-246, 1998
139. Schroder FH, van der Maas P, Beemsterboer P, Kruger AB, Hoedemaeker R, Rietbergen J, Kranse R. Evaluation of the digital rectal examination as a screening test for prostate cancer. Rotterdam section of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst.*;90(23):1817-23, 1998
140. K. J. Slovacek, M. W. Riggs, A. M. Spiekerman, and V. O. Speights, Jr. Use of age-specific normal ranges for serum prostate-specific antigen. *Arch.Pathol.Lab Med.* 122 (4):330-332, 1998
141. F. B. Trinkler, D. M. Schmid, D. Hauri, P. Pei, F. E. Maly, and T. Sulser. Free/total prostate-specific antigen ratio can prevent unnecessary prostate biopsies. *Urology* 52 (3):479-486, 1998
142. D. L. Woodrum, M. K. Brawer, A. W. Partin, W. J. Catalona, and P. C. Southwick. Interpretation of free prostate specific antigen clinical research studies for the detection of prostate cancer. *J.Urol.* 159 (1):5-12, 1998



*Quesito n° 1 – Quando eseguire la biopsia prostatica*

143. Akdas, I. Cevik, T. Tarcan, L. Turkeri, G. Dalaman, and K. Emerk. The role of free prostate-specific antigen in the diagnosis of prostate cancer. *Br.J.Urol.* 79 (6):920-923, 1997
144. Anonymous. A multicenter study on the detection of prostate cancer by digital rectal examination and prostate-specific antigen in men with or without urinary symptoms. Cooperative Group for Diagnosis of Prostate Cancer. *Eur.Urol.* 32 (2):133-139,1997
145. G. Arcangeli, D. K. Ornstein, D. W. Keetch, and G. L. Andriole. Prostate-specific antigen as a screening test for prostate cancer. The United States experience. *Urol.Clin.North Am.* 24 (2):299-306, 1997
146. C. H. Bangma, R. Kranse, B. G. Blijenberg, and F. H. Schroder. Free and total prostate-specific antigen in a screened population. *Br.J.Urol.* 79 (5):756-762, 1997
147. C. H. Bangma, J. B. Rietbergen, R. Kranse, B. G. Blijenberg, K. Petterson, and F. H. Schroder. The free-to-total prostate specific antigen ratio improves the specificity of prostate specific antigen in screening for prostate cancer in the general population. *J.Urol.* 157 (6):2191-2196, 1997
148. H. Bangma, J. B. Rietbergen, and F. H. Schroder. Prostate-specific antigen as a screening test. The Netherlands experience. *Urol.Clin.North Am.* 24 (2):307-314, 1997
149. M. Barak, M. Cohen, Y. Mecz, A. Stein, R. Rashkovitzki, B. Laver, and A. Lurie. The additional value of free prostate specific antigen to the battery of age-dependent prostate-specific antigen, prostate-specific antigen density and velocity. *Eur.J.Clin.Chem.Clin.Biochem.* 35 (6):475-481,1997
150. M. C. Beduschi and J. E. Oesterling. Prostate-specific antigen density. *Urol.Clin.North Am.* 24 (2):323-332, 1997
151. W. J. Catalona, D. S. Smith, and D. K. Ornstein. Prostate cancer detection in men with serum PSA concentrations of 2.6 to 4.0 ng/mL and benign prostate examination. Enhancement of specificity with free PSA measurements. *JAMA* 277 (18):1452-1455, 1997
152. H.B. Carter and J. D. Pearson. Prostate –specific antigen velocity and repeated measures of prostate-specific antigen. *Urol Clin North Am* 24(2): 333-8, 1997
153. M. Coley, M. J. Barry, C. Fleming, and A. G. Mulley. Early detection of prostate cancer. Part I: Prior probability and effectiveness of tests. The American College of Physicians. *Ann.Intern.Med.* 126 (5):394-406, 1997
154. Espana F, Martinez M, Royo M, Vera CD, Estelles A, Aznar J, Jimenez-Cruz JF. Reference ranges for the concentrations of total and complexed plasma prostate-specific antigen and their ratio in patients with benign prostate hyperplasia. *Eur. Urol.* 32(3): 268-72, 1997
155. X. Filella, J. Alcover, R. Molina, A. Rodriguez, P. Carretero, and A. M. Ballesta. Free and total PSA in the diagnosis of prostate cancer. *Tumour.Biol.* 18 (6):332-340, 1997
156. Haese, M. Graefen, J. Noldus, P. Hammerer, E. Huland, and H. Huland. Prostatic volume and ratio of free-to-total prostate specific antigen in patients with prostatic cancer or benign prostatic hyperplasia. *J.Urol.* 158 (6):2188-2192, 1997
157. Y. Leung, L. C. Lai, J. Day, J. Thomson, D. E. Neal, and F. C. Hamdy. Serum free prostate-specific antigen in the diagnosis of prostate cancer. *Br.J.Urol.* 80 (2):256-259,1997
158. J. Morote, C. X. Raventos, J. A. Lorente, M. A. Lopez-Pacios, G. Encabo, Torres de, I, and J. Andreu. Comparison of percent free prostate specific antigen and prostate specific antigen density as methods to enhance prostate specific antigen specificity in early prostate cancer detection in men with normal rectal examination and prostate specific antigen between 4.1 and 10 ng./ml. *J.Urol.* 158 (2):502-504, 1997

*Quesito n° 1 – Quando eseguire la biopsia prostatica*

159. J. Morote, C. X. Raventos, J. A. Lorente, M. A. Lopez-Pacios, G. Encabo, Torres de, I, and J. Andreu. Measurement of free PSA in the diagnosis and staging of prostate cancer. *Int.J.Cancer* 71 (5):756-759, 1997
160. S. A. Optenberg, J. Y. Clark, M. K. Brawer, I. M. Thompson, C. R. Stein, and P. Friedrichs. Development of a decision-making tool to predict risk of prostate cancer: the Cancer of the Prostate Risk Index (CAPRI) test. *Urology* 50 (5):665-672, 1997
161. H. T. Poteat, G. T. Ho, M. L. Lee, W. R. Welch, K. R. Loughlin, and D. B. Sacks. The utility of patient age in evaluating prostate cancer. *Am.J.Clin.Pathol.* 107 (3):337-344, 1997
162. F. Prestigiaco and T. A. Stamey. Can free and total prostate specific antigen and prostatic volume distinguish between men with negative and positive systematic ultrasound guided prostate biopsies? *J.Urol.* 157 (1):189-194, 1997
163. Reissigl, H. Klocker, J. Pointner, O. Ennemoser, M. Falk, and G. Bartsch. Improvement of prostate cancer screening by determination of the ratio free/total PSA in addition to PSA levels. *Prostate* 30 (4):243-247, 1997
164. Riccardo, D. Alberino, T. Fabrizio, C. Gino, A. Simone, B. Guido, and S. Cesare. Free to total prostatic specific antigen ratio as a new diagnostic tool in prostatic carcinoma. *Anticancer Res.* 17 (2B):1297-1301, 1997
165. T.D. Richardson and J.E. Oesterling. Age-specific reference ranges for serum prostate –specific antigen *Urol Clin North Am.* 24(2): 339-351, 1997
166. S. Selley, J. Donovan, A. Faulkner, J. Coast, and D. Gillatt. Diagnosis, management and screening of early localised prostate cancer. *Health Technol.Assess.* 1 (2):i, 1-i,96, 1997
167. B. Standaert, A. Alwan, V. Nelen, and L. Denis. Prostate volume and cancer in screening programs. *Prostate* 33 (3):188-194, 1997
168. M. Tarle and I. Kraljic. Free and total serum PSA values in patients with prostatic intraepithelial neoplasia (PIN), prostate cancer and BPH. Is F/T PSA a potential probe for dormant and manifest cancer? *Anticancer Res.* 17 (3A):1531-1534,1997
169. R. Vashi and J. E. Oesterling. Percent free prostate-specific antigen: entering a new era in the detection of prostate cancer. *Mayo Clin.Proc.* 72 (4):337-344,1997
170. R. Vashi, K. J. Wojno, W. Henricks, B. A. England, R. L. Vessella, P. H. Lange, G. L. Wright, Jr., P. F. Schellhammer, R. A. Weigand, R. M. Olson, B. L. Dowell, K. K. Borden, and J. E. Oesterling. Determination of the "reflex range" and appropriate cutpoints for percent free prostate-specific antigen in 413 men referred for prostatic evaluation using the AxSYM system. *Urology* 49 (1):19-27, 1997
171. M. Vogl, M. M. Muller, and W. Holth. Clinical usefulness of percentage of free serum prostate specific antigen. *Clin.Chim.Acta* 258 (1):79-90, 1997
172. P. H. Wechsel, E. Petri, K. H. Bichler, and M. Schreiber. Free PSA in the detection of prostatic carcinoma. *Anticancer Res.* 17 (4B):3015-3018, 1997
173. R. Zlotta, B. Djavan, M. Marberger, and C. C. Schulman. Prostate specific antigen density of the transition zone: a new effective parameter for prostate cancer prediction. *J.Urol.* 157 (4):1315-1321, 1997
174. Akdas, T. Tarcan, L. Turkeri, I. Cevik, T. Biren, and Y. Ilker. The impact of prostate-specific antigen density in predicting prostate cancer when serum prostate-specific antigen levels are less than 10 ng/ml. *Eur.Urol.* 29 (2):189-192, 1996
175. G. Alivizatos, C. Deliveliotis, D. Mitropoulos, G. Raptides, G. Louras, A. Karayiannis, T. Becopoulos, and A. M. Dimopoulos. Does free to total ratio of prostate-specific antigen alter decision-making on prostatic biopsy? *Urology* 48 (6A Suppl):71-75,1996

*Quesito n° 1 – Quando eseguire la biopsia prostatica*

176. T. Bjork, T. Piironen, K. Pettersson, T. Lovgren, U. H. Stenman, J. E. Oesterling, P. A. Abrahamsson, and H. Lilja. Comparison of analysis of the different prostate-specific antigen forms in serum for detection of clinically localized prostate cancer. *Urology* 48 (6):882-888, 1996
177. W. J. Catalona. Clinical utility of measurements of free and total prostate-specific antigen (PSA): a review. *Prostate Suppl* 7:64-9.:64-69, 1996
178. Y. T. Chen, A. A. Luderer, R. P. Thiel, G. Carlson, C. L. Cuny, and T. F. Soriano. Using proportions of free to total prostate-specific antigen, age, and total prostate-specific antigen to predict the probability of prostate cancer. *Urology* 47 (4):518-524, 1996
179. M. Correale, A. Pagliarulo, G. Donatuti, F. Sturda, A. M. Capobianco, V. Stigliani, M. Rizzello, S. Circhietta, F. Pignatelli, L. Leone, V. Frusciante, S. Modoni, and F. Schittulli. Preliminary clinical evaluation of free/total PSA ratio by the IMMULITE system. *Int.J.Biol.Markers* 11 (1):24-28, 1996
180. E. D. Crawford, E. P. DeAntoni, R. Etzioni, V. C. Schaefer, R. M. Olson, and C. A. Ross. Serum prostate-specific antigen and digital rectal examination for early detection of prostate cancer in a national community-based program. The Prostate Cancer Education Council. *Urology* 47 (6):863-869, 1996
181. DeAntoni EP, Crawford ED, Oesterling JE, Ross CA, Berger ER, McLeod DG, Staggers F, Stone NN. Age- and race-specific reference ranges for prostate-specific antigen from a large community-based study. *Urology*; 48(2):234-9, 1996
182. F. Diaz, M. Morell, and G. Rojo. Usefulness of PSA density and PSA excess in the differential diagnosis between prostate cancer and benign prostatic hypertrophy. *Int.J.Biol.Markers* 11 (1):12-17, 1996
183. R. Etzioni, Y. Shen, J. C. Petteway, and M. K. Brawer. Age-specific prostate-specific antigen: a reassessment. *Prostate Suppl* 7:70-7.:70-77, 1996
184. X. Filella, R. Molina, A. M. Ballesta, M. J. Gil, C. Allepuz, and L. A. Rioja. Value of PSA (prostate-specific antigen) in the detection of prostate cancer in patients with urological symptoms. Results of a multicentre study. *Eur.J.Cancer* 32A (7):1125-1128, 1996
185. R. H. Gottlieb, C. Mooney, A. I. Mushlin, D. J. Rubens, and P. J. Fultz. The prostate: decreasing cost-effectiveness of biopsy with advancing age. *Invest Radiol.* 31 (2):84-90, 1996
186. S. J. Jacobsen, E. J. Bergstralh, H. A. Guess, S. K. Katusic, G. G. Klee, J. E. Oesterling, M. M. Lieber. Predictive properties of serum-prostate-specific antigen testing in a community-based setting. *Arch Intern Med.*;156(21):2462-8, 1996
187. G. M. Marley, M. C. Miller, M. W. Kattan, G. Zhao, K. P. Patton, R. L. Vessella, G. L. Wright, Jr., P. F. Schellhammer, and R. W. Veltri. Free and complexed prostate-specific antigen serum ratios to predict probability of primary prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. *Urology* 48 (6A Suppl):16-22, 1996
188. R. Mione, G. Aimo, E. Bombardieri, A. Cianetti, M. Correale, P. Barioli, M. Barichello, C. Terrone, S. Massaron, E. Seregini, D. Marzano, I. Abbate, A. Pagliarulo, and M. Gion. Preliminary results of clinical evaluation of the free/total prostate-specific antigen ratio in a multicentric study. *Tumori* 82 (6):543-549, 1996
189. W. Partin, W. J. Catalona, P. C. Southwick, E. N. Subong, G. H. Gasior, and D. W. Chan. Analysis of percent free prostate-specific antigen (PSA) for prostate cancer detection: influence of total PSA, prostate volume, and age. *Urology* 48 (6A Suppl):55-61, 1996
190. A.W. Partin, S.R. Criley et al. Standard versus age-specific prostate specific antigen reference ranges among men with clinically localized prostate cancer: a pathological analysis. *J. Urol.* 155: 1336-9, 1996

*Quesito n° 1 – Quando eseguire la biopsia prostatica*

191. J. C. Presti, Jr., R. Hovey, P. R. Carroll, and K. Shinohara. Prospective evaluation of prostate specific antigen and prostate specific antigen density in the detection of nonpalpable and stage T1C carcinoma of the prostate. *J.Urol.* 156 (5):1685-1690,1996
192. F. Prestigiaco, H. Lilja, K. Pettersson, R. L. Wolfert, and T. A. Stamey. A comparison of the free fraction of serum prostate specific antigen in men with benign and cancerous prostates: the best case scenario. *J.Urol.* 156 (2 Pt 1):350-354, 1996
193. Reissigl, H. Klocker, J. Pointner, K. Fink, W. Horninger, O. Ennemoser, H. Strasser, K. Colleselli, L. Holtl, and G. Bartsch. Usefulness of the ratio free/total prostate-specific antigen in addition to total PSA levels in prostate cancer screening. *Urology* 48 (6A Suppl):62-66,1996
194. G. Roehrborn, G. J. Pickens, and T. Carmody, III. Variability of repeated serum prostate-specific antigen (PSA) measurements within less than 90 days in a well-defined patient population. *Urology* 47 (1):59-66,1996
195. H. P. Schmid, V. Ravery, T. Billebaud, M. Toublanc, L. A. Boccon-Gibod, J. F. Hermieu, V. Delmas, and L. Boccon-Gibod. Early detection of prostate cancer in men with prostatism and intermediate prostate-specific antigen levels. *Urology* 47 (5):699-703,1996
196. R.P. Thiel, J.E. Oesterling, et al. Multicenter comparison of the diagnostic performance of free prostate-specific antigen. *Urology* 48(2): 45-50, 1996
197. M. E. Toubert, J. Guillet, M. Chiron, P. Meria, C. Role, M. H. Schlageter, H. Francois, C. Borschneck, F. Nivelon, F. Desgrandchamps, D. Rastel, O. Cussenot, P. Teillac, A. Le Duc, and Y. Najean. Percentage of free serum prostate-specific antigen: a new tool in the early diagnosis of prostatic cancer. *Eur.J.Cancer* 32A (12):2088-2093,1996
198. M. P. van Iersel, W. P. Witjes, C. M. Thomas, M. F. Segers, G. O. Oosterhof, and F. M. Debruyne. Review on the simultaneous determination of total prostate-specific antigen and free prostate-specific antigen. *Prostate Suppl* 7:48-57.:48-57, 1996
199. R. Vleeming, A. J. de Craen, T. M. de Reijke, G. van Andel, and K. H. Kurth. Does prostate-specific antigen density alter decision making on biopsy? *Eur.Urol.* 29 (1):10-14,1996
200. T. J. Wang, T. M. Hill, R. L. Sokoloff, F. Frankenne, H. G. Rittenhouse, and R. L. Wolfert. Dual monoclonal antibody immunoassay for free prostate-specific antigen. *Prostate* 28 (1):10-16,1996
201. Akdas, T. Tarcan, L. Turkeri, I. Cevik, T. Biren, and N. Gurmen. The diagnostic accuracy of digital rectal examination, transrectal ultrasonography, prostate-specific antigen (PSA) and PSA density in prostate carcinoma. *Br.J.Urol.* 76 (1):54-56,1995
202. H. Bangma, R. Kranse, B. G. Blijenberg, and F. H. Schroder. The value of screening tests in the detection of prostate cancer. Part II: Retrospective analysis of free/total prostate-specific analysis ratio, age-specific reference ranges, and PSA density. *Urology* 46 (6):779-784,1995
203. Bangma CH, Kranse R, Blijenberg BG, Schroder FH. The value of screening tests in the detection of prostate cancer. Part I: Results of a retrospective evaluation of 1726 men. *Urology*;46(6):773-8, 1995
204. W. J. Catalona, D. S. Smith, R. L. Wolfert, T. J. Wang, H. G. Rittenhouse, T. L. Ratliff, and R. B. Nadler. Evaluation of percentage of free serum prostate-specific antigen to improve specificity of prostate cancer screening. *JAMA* 274 (15):1214-1220,1995
205. S. Ciatto, R. Bonardi, A. Mazzotta, and R. Santoni. Reliability of volume or age-adjusted prostate specific antigen to improve diagnostic accuracy. *Int.J.Biol.Markers* 10 (4):226-228, 1995
206. M. S. Cookson, M. K. Floyd, T. P. Ball, Jr., E. K. Miller, and M. F. Sarosdy. The lack of predictive value of prostate specific antigen density in the detection of prostate cancer in patients with normal rectal examinations and intermediate prostate specific antigen levels. *J.Urol.* 154 (3):1070-1073,1995

*Quesito n° 1 – Quando eseguire la biopsia prostatica*

207. L. Dalkin, F. R. Ahmann, J. B. Kopp, W. J. Catalona, T. L. Ratliff, M. A. Hudson, J. P. Richie, P. T. Scardino, R. C. Flanigan, J. B. deKernion, and . Derivation and application of upper limits for prostate specific antigen in men aged 50-74 years with no clinical evidence of prostatic carcinoma. *Br.J.Urol.* 76 (3):346-350,1995
208. L. J. Denis. Diagnosing benign prostatic hyperplasia versus prostate cancer. *Br.J.Urol.* 76 Suppl 1:17-23.:17-23,1995
209. R. E. El Galley, J. A. Petros, W. H. Sanders, T. E. Keane, N. T. Galloway, W. H. Cooner, and S. D. Graham, Jr. Normal range prostate-specific antigen versus age-specific prostate-specific antigen in screening prostate adenocarcinoma. *Urology* 46 (2):200-204,1995
210. P.H. Gann, C.H. Hennekens A prospective evaluation of plasma prostate-specific antigen for detection of prostatic cancer. *JAMA.* 273(4): 289-94, 1995
211. S. P. Lankford, K. L. Peters, and R. C. Elser. Potential effects of age-specific reference ranges for serum prostate-specific antigen. *Eur.Urol.* 27 (3):182-186,1995
212. A. Luderer, Y. T. Chen, T. F. Soriano, W. J. Kramp, G. Carlson, C. Cuny, T. Sharp, W. Smith, J. Petteway, M. K. Brawer. Measurement of the proportion of free to total prostate-specific antigen improves diagnostic performance of prostate-specific antigen in the diagnostic gray zone of total prostate-specific antigen. *Urology* 46 (2):187-194,1995
213. W. Meshref, M. Bazinet, C. Trudel, S. Aronson, F. Peloquin, M. Nachabe, J. Dessureault, A. G. Aprikian, L. R. Begin, and M. M. Elhilali. Role of prostate-specific antigen density after applying age-specific prostate-specific antigen reference ranges. *Urology* 45 (6):972-979,1995
214. J. E. Oesterling, S. J. Jacobsen, G. G. Klee, K. Pettersson, T. Piironen, P. A. Abrahamsson, U. H. Stenman, B. Dowell, T. Lovgren, and H. Lilja. Free, complexed and total serum prostate specific antigen: the establishment of appropriate reference ranges for their concentrations and ratios. *J.Urol.* 154 (3):1090-1095,1995
215. J. E. Oesterling, S. J. Jacobsen, and W. H. Cooner. The use of age-specific reference ranges for serum prostate specific antigen in men 60 years old or older. *J.Urol.* 153 (4):1160-1163,1995
216. R. Paul, J. Breul, and R. Hartung. Prostate-specific antigen density and age-specific prostate-specific antigen values: the solution of prostate cancer screening? *Eur.Urol.* 27 (4):286-291,1995
217. F. Prestigiacomo and T. A. Stamey. Clinical usefulness of free and complexed PSA. *Scand.J.Clin.Lab Invest Suppl* 221:32-4.:32-34, 1995
218. Reissigl, J. Pointner, W. Horninger, O. Ennemoser, H. Strasser, H. Klocker, and G. Bartsch. Comparison of different prostate-specific antigen cutpoints for early detection of prostate cancer: results of a large screening study. *Urology* 46 (5):662-665,1995
219. M. P. van Iersel, W. P. Witjes, J. J. de la Rosette, and G. O. Oosterhof. Prostate-specific antigen density: correlation with histological diagnosis of prostate cancer, benign prostatic hyperplasia and prostatitis. *Br.J.Urol.* 76 (1):47-53,1995
220. J. M. Wolff, W. Boeckmann, P. J. Effert, S. Handt, and G. Jakse. Evaluation of patients with diseases of the prostate using prostate-specific antigen density. *Br.J.Urol.* 76 (1):41-46,1995
221. Bare, L. Hart, and D. L. McCullough. Correlation of prostate-specific antigen and prostate-specific antigen density with outcome of prostate biopsy. *Urology* 43 (2):191-196,1994
222. M. Bazinet, A. W. Meshref, C. Trudel, S. Aronson, F. Peloquin, M. Nachabe, L. R. Begin, and M. M. Elhilali. Prospective evaluation of prostate-specific antigen density and systematic biopsies for early detection of prostatic carcinoma. *Urology* 43 (1):44-51,1994

*Quesito n° 1 – Quando eseguire la biopsia prostatica*

223. R. Bretton, W. P. Evans, J. D. Borden, and R. D. Castellanos. The use of prostate specific antigen density to improve the sensitivity of prostate specific antigen in detecting prostate carcinoma. *Cancer* 74 (11):2991-2995,1994
224. R. Bretton. Prostate-specific antigen and digital rectal examination in screening for prostate cancer: a community-based study. *South.Med.J.* 87 (7):720-723,1994
225. W. J. Catalona, M. A. Hudson, P. T. Scardino, J. P. Richie, F. R. Ahmann, R. C. Flanigan, J. B. deKernion, T. L. Ratliff, L. R. Kavoussi, B. L. Dalkin, and . Selection of optimal prostate specific antigen cutoffs for early detection of prostate cancer: receiver operating characteristic curves. *J.Urol.* 152 (6 Pt 1):2037-2042, 1994.
226. W. J. Catalona, J. P. Richie, J. B. deKernion, F. R. Ahmann, T. L. Ratliff, B. L. Dalkin, L. R. Kavoussi, M. T. MacFarlane, and P. C. Southwick. Comparison of prostate specific antigen concentration versus prostate specific antigen density in the early detection of prostate cancer: receiver operating characteristic curves. *J.Urol.* 152 (6 Pt 1):2031-2036, 1994
227. W. J. Catalona and D. S. Smith. Comparison of different serum prostate specific antigen measures for early prostate cancer detection. *Cancer* 74 (5):1516-1518,1994
228. W. J. Catalona, J. P. Richie, F. R. Ahmann, M. A. Hudson, P. T. Scardino, R. C. Flanigan, J. B. deKernion, T. L. Ratliff, L. R. Kavoussi, B. L. Dalkin, and . 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.* 151 (5):1283-1290,1994
229. W. J. Ellis, M. P. Chetner, S. D. Preston, and M. K. Brawer. Diagnosis of prostatic carcinoma: the yield of serum prostate specific antigen, digital rectal examination and transrectal ultrasonography. *J.Urol.* 152 (5 Pt 1):1520-1525, 1994
230. R. C. Flanigan, W. J. Catalona, J. P. Richie, F. R. Ahmann, M. A. Hudson, P. T. Scardino, J. B. deKernion, T. L. Ratliff, L. R. Kavoussi, B. L. Dalkin, and . Accuracy of digital rectal examination and transrectal ultrasonography in localizing prostate cancer. *J.Urol.* 152 (5 Pt 1):1506-1509,1994
231. M. Haid, D. Rabin, K. M. King, C. M. Feinstein, K. L. Janson, S. R. Levine, D. L. Mutchnik, E. A. Lambiase, and R. Bradley. Digital rectal examination, serum prostate specific antigen, and prostatic ultrasound: how effective is this diagnostic triad? *J.Surg.Oncol.* 56 (1):32-38,1994
232. Lepor, R. S. Owens, V. Rogenes, and E. Kuhn. Detection of prostate cancer in males with prostatism. *Prostate* 25 (3):132-140,1994
233. J. Littrup, R. A. Kane, C. J. Mettlin, G. P. Murphy, F. Lee, A. Toi, R. Badalament, and R. Babaian. Cost-effective prostate cancer detection. Reduction of low-yield biopsies. Investigators of the American Cancer Society National Prostate Cancer Detection Project. *Cancer* 74 (12):3146-3158,1994
234. Mettlin, P. J. Littrup, R. A. Kane, G. P. Murphy, F. Lee, A. Chesley, R. Badalament, and F. K. Mostofi. Relative sensitivity and specificity of serum prostate specific antigen (PSA) level compared with age-referenced PSA, PSA density, and PSA change. Data from the American Cancer Society National Prostate Cancer Detection Project. *Cancer* 74 (5):1615-1620,1994
235. M. Nishiya, G. J. Miller, D. H. Lookner, and E. D. Crawford. Prostate specific antigen density in patients with histologically proven prostate carcinoma. *Cancer* 74 (11):3002-3009,1994
236. Pizzoccaro M, Valtorta A, Cappellano F, Sironi D, Catanzaro F. Current role of echography, of PSA and of PSAD in the diagnosis of prostatic carcinoma. *Arch Ital Urol Androl.* ;66(4 Suppl):77-80,1994
237. Ramon, L. Boccon-Gibod, T. Billebaud, L. Astier, M. Kobelinsky, A. Meulemans, M. C. Dauge, L. Boccon-Gibod, and A. Villers. Prostate-specific antigen density: a means to enhance detection of prostate cancer. *Eur.Urol.* 25 (4):288-294,1994

*Quesito n° 1 – Quando eseguire la biopsia prostatica*

238. M. Rommel, V. E. Agusta, J. A. Breslin, H. W. Huffnagle, C. E. Pohl, P. R. Sieber, and C. A. Stahl. The use of prostate specific antigen and prostate specific antigen density in the diagnosis of prostate cancer in a community based urology practice. *J.Urol.* 151 (1):88-93,1994
239. Semjonow, M. Hamm, P. Rathert, and L. Hertle. Prostate-specific antigen corrected for prostate volume improves differentiation of benign prostatic hyperplasia and organ-confined prostatic cancer. *Br.J.Urol.* 73 (5):538-543,1994
240. K. Shinohara, J. S. Wolf, Jr., P. Narayan, and P. R. Carroll. Comparison of prostate specific antigen with prostate specific antigen density for 3 clinical applications. *J.Urol.* 152 (1):120-123,1994
241. S. Smith and W. J. Catalona. Rate of change in serum prostate specific antigen levels as a method for prostate cancer detection. *J.Urol.* 152 (4):1163-1167,1994
242. Tiranti D, Annoscia S, Montefiore F, Boccafoschi C. Usefulness of PSA density (PSAD) in the differential diagnosis between prostatic adenocarcinoma and benign + prostatic hypertrophy. *Arch Ital Urol Androl.*;66(4 Suppl):59-63, 1994
243. Aziz and R. B. Barathur. Prostate-specific antigen and prostate volume: a meta-analysis of prostate cancer screening criteria. *J.Clin.Lab Anal.* 7 (5):283-292,1993
244. M. C. Benson, D. J. McMahon, W. H. Cooner, and C. A. Olsson. An algorithm for prostate cancer detection in a patient population using prostate-specific antigen and prostate-specific antigen density. *World J.Urol.* 11 (4):206-213,1993
245. J. E. Oesterling, W. H. Cooner, S. J. Jacobsen, H. A. Guess, M. M. Lieber. Influence of patient age on the serum PSA concentration. An important clinical observation. *Urol Clin North Am.* 20(4):671-80, 1993
246. Richie JP, Catalona WJ, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, deKernion JB, Ratliff TL, Kavoussi LR, Dalkin BL. Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. *Urology.*;42(4):365-74, 1993
247. E. Seaman, M. Whang, C. A. Olsson, A. Katz, W. H. Cooner, and M. C. Benson. PSA density (PSAD). Role in patient evaluation and management. *Urol.Clin.North Am.* 20 (4):653-663,1993
248. M. C. Benson, I. S. Whang, C. A. Olsson, D. J. McMahon, and W. H. Cooner. The use of prostate specific antigen density to enhance the predictive value of intermediate levels of serum prostate specific antigen. *J.Urol.* 147 (3 Pt 2):817-821, 1992
249. M. K. Brawer, M. P. Chetner, J. Beatie, D. M. Buchner, R. L. Vessella, and P. H. Lange. Screening for prostatic carcinoma with prostate specific antigen. *J.Urol.* 147 (3 Pt 2):841-845,1992
250. Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, Brant LJ, Chan DW, Andres R, Fozard JL, Walsh PC Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA* ;267(16): 2215-20, 1992
251. J. R. Drago and J. P. York. Prostate-specific antigen, digital rectal examination, and transrectal ultrasound in predicting the probability of cancer. *J.Surg.Oncol.* 49 (3):172-175, 1992
252. O. Gustafsson, U. Norming, L. E. Almgard, A. Fredriksson, G. Gustavsson, B. Harvig, and C. R. Nyman. Diagnostic methods in the detection of prostate cancer: a study of a randomly selected population of 2,400 men. *J.Urol.* 148 (6):1827-1831. 1992
253. Labrie F, Dupont A, Suburu R, Cusan L, Tremblay M, Gomez JL, Emond J. Serum prostate specific antigen as pre-screening test for prostate cancer. *J Urol.*;147(3 Pt 2):846-51, 1992
254. P. J. Littrup, F. Lee, and C. Mettlin. Prostate cancer screening: current trends and future implications. *CA Cancer J.Clin.* 42 (4):198-211, 1992

### *Quesito n° 1 – Quando eseguire la biopsia prostatica*

255. P. Puppo, M. Perachino, G. Ricciotti, A. Vitali, S. Arduino, and L. di Ciolo. Comparison between digital rectal examination, prostate-specific antigen and transrectal ultrasound in symptomatic patients. Results on 141 cases. *Eur.Urol.* 21 Suppl 1:87-91.:87-91, 1992.
256. J. Babaian and J. L. Camps. The role of prostate-specific antigen as part of the diagnostic triad and as a guide when to perform a biopsy. *Cancer* 68 (9):2060-2063,1991
257. Naito S, Kimiya K, Hasegawa Y, Kumazawa J. Digital examination and transrectal ultrasonography in the diagnosis of prostatic cancer. *Eur Urol.*;14(5):356-9, 198

### Referenze non recuperabili

1. Anonymous. The prostate biopsy. *Harv.Mens.Health Watch.* 7 (12):4-7, 2003.
2. J. Galic, I. Karner, L. Cenan, A. Tucak, I. Hegedus, J. Pasini, M. Bilandzija-Peranovic, and S. Mihaljevic. Comparison of digital rectal examination and prostate specific antigen in early detection of prostate cancer. *Coll.Antropol.* 27 Suppl 1:61-6.:61-66, 2003.
3. Parravicini M, Del Boca C. Is it convenient in a screening programme for prostate tumour to do biopsy in people with PSA between 3 and 3.9 ng/ml? *Arch Ital Urol Androl.*;75(2):99-101, 2003
4. R. H. Riffenburgh and C. L. Amling. Use of early PSA velocity to predict eventual abnormal PSA values in men at risk for prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic.Dis.* 6 (1):39-44, 2003.
5. M. A. Serdar, O. Oguz, A. Olgun, B. Seckin, S. Ilgan, A. Hasimi, M. Salih, F. Peker, and T. Kutluay. Diagnostic approach to prostate cancer using total prostate specific antigen-based parameters together. *Ann.Clin.Lab Sci.* 32 (1):22-30, 2002
6. Anonymous. The PSA: one test with three uses. *Harv.Mens.Health Watch.* 5 (12):1-4, 2001
7. Lujan M, Paez A, Llanes L, Miravalles E, Berenguer A. Prostate specific antigen density. Is there a role for this parameter when screening for prostate cancer? *Prostate Cancer Prostatic Dis.*;4(3):146-149. 2001
8. S. H. Marks. Prostate-specific antigen testing. An essential guide to its use and meaning. *Adv.Nurse Pract.* 9 (4):38-4, 2001.
9. Akduman, T. Alkibay, A. Tuncel, and I. Bozkirli. The value of percent free prostate specific antigen, prostate specific antigen density of the whole prostate and of the transition zone in Turkish men. *Can.J.Urol.* 7 (5):1104-1109, 2000.
10. M. A. Bulbul, R. B. Khauli, R. Nasr, K. Hemady, and W. Wazzan. The value of free and total prostate specific antigen in identifying patients for prostatic biopsy and its relationship to Gleason score and number of positive cores. *J.Med.Liban.* 48 (2):59-62, 2000
11. M. Han, S. R. Potter, and A. W. Partin. The role of free prostate-specific antigen in prostate cancer detection. *Curr.Urol.Rep.* 1 (1):78-82, 2000.
12. R. Mazzucchelli, P. Colanzi, R. Pomante, G. Muzzonigro, and R. Montironi. Prostate tissue and serum markers. *Adv.Clin.Path.* 4 (3):111-120, 2000.
13. A.I F. Nash and I. Melezinek. The role of prostate specific antigen measurement in the detection and management of prostate cancer. *Endocr.Relat Cancer* 7 (1):37-51, 2000.
14. O. Nativ, E. Sabo, M. Wald, S. Halachmi, and B. Moskovitz. Relationship between prostate size and percent free prostate-specific antigen in patients with operable prostate cancer. *Isr.Med.Assoc.J.* 2 (12):889-891, 2000.



*Quesito n° 1 – Quando eseguire la biopsia prostatica*

15. S. R. Potter and H. B. Carter. The role of prostate-specific antigen velocity in prostate cancer early detection. *Curr.Urol.Rep.* 1 (1):15-19, 2000.
16. A. Zisman, D. Leibovici, J. Kleinmann, Y. I. Siegel, and A. Lindner. Predicting CAP in patients with intermediate PSA using modified PSA indices. *Can.J.Urol.* 7 (6):1144-1148, 2000.
17. A. Djavan, M. Remzi, A. R. Zlotta, C. Seitz, R. Wolfram, S. Hruby, B. Bursa, C. C. Schulman, and M. Marberger. Combination and multivariate analysis of PSA-based parameters for prostate cancer prediction. *Tech.Urol.* 5 (2):71-76, 1999.
18. P. A. Abrahamsson and M. Kuriyama. Molecular forms of serum prostate-specific antigen: the clinical usefulness of percent free PSA to discriminate prostate cancer from BPH. *Hinyokika Kyo* 44 (4):223-232, 1998
19. Ch Deliveliotis, G. Louras, P. Kyriazis, A. Gyftopoulos, L. Louka, and E. Alargof. The value of prostatic specific antigen density in the early diagnosis of prostate cancer. *Int.Urol.Nephrol.* 30 (3):305-310, 1998
20. Gustafsson O, Mansour E, Norming U, Carlsson A, Tornblom M, Nyman CR. Prostate-specific antigen (PSA), PSA density and age-adjusted PSA reference values in screening for prostate cancer--a study of a randomly selected population of 2,400 men. *Scand J Urol Nephrol.*;32(6):373-7, 1998
21. N. R. Netto Junior, M. L. De Lima, Nda S. Lavoura Junior, F. Apuzzo, and R. G. De Lucena. A long follow-up on prostate specific antigen density and prostate biopsy. *Arch.Esp.Urol.* 51 (10):1050-1053, 1998.
22. J. Szabo, A. Vegh, D. Gasman, A. Hoznek, D. K. Chopin, and C. C. Abbou. Biopsy-based diagnosis of prostate cancer in 1290 patients referred for prostate examination: results according to the PSA level, digital rectal examination and ultrasonography. *Acta Chir Hung.* 37 (1-2):95-100, 1998.
23. D. W. Chan and L. J. Sokoll. Prostate-specific antigen: update 1997. *J.Int.Fed.Clin.Chem.* 9 (3):120-125, 1997
24. T. W. Clark, L. Goldenberg, P. L. Cooperberg, A. D. Wong, and J. Singer. Stratification of prostate-specific antigen level and results of transrectal ultrasonography and digital rectal examination as predictors of positive prostate biopsy. *Can.Assoc.Radiol.J.* 48 (4):252-258, 1997.
25. T. Tarcan, H. Ozveri, T. Biren, L. Turkeri, and A. Akdas. Evaluation of prostate specific antigen density and transrectal ultrasonography-guided biopsies in 100 consecutive patients with a negative digital rectal examination and intermediate serum prostate specific antigen levels. *Int.J.Urol.* 4 (4):362-367, 1997
26. Meigs JB, Barry MJ, Oesterling JE, Jacobsen SJ. Interpreting results of prostate-specific antigen testing for early detection of prostate cancer. *J Gen Intern Med.*;11(9):505-12, 1996
27. P. Puppo, M. Perachino, G. Ricciotti, and W. Bozzo. Prostate cancer detection in BPH patients. *Arch.Esp.Urol.* 47 (9):867-872, 1994.
28. S. D. Shetty and J. C. Cerny. The current role of prostatic acid phosphatase and prostate-specific antigen in the management of prostate cancer. *Henry.Ford.Hosp.Med.J.* 40 (1-2):93-98, 1992.
29. F. Muschenheim, B. Omarbasha, P. M. Kardjian, and E. N. Mondou. Screening for carcinoma of the prostate with prostate specific antigen. *Ann.Clin.Lab Sci.* 21 (6):371-380, 1991.

## Preparazione del paziente e anestesia

### Composizione del gruppo di lavoro

**GIOVANNI LUCA DRAGO FERRANTE** U.O. di Urologia, Ospedale Regionale di Treviso.  
**FABIO MANFERRARI** Clinica Urologica, Università di Bologna.  
**DANIELE MARUZZI** U.O. di Urologia, Ospedale S. Maria degli Angeli - Pordenone

### Metodi

Il processo metodologico seguito può essere così schematizzato:

#### 1) individuazione delle domande a cui la revisione della letteratura doveva rispondere.

- qual è l'antibiotico più efficace?
- quando iniziare la profilassi anti-microbica?
- quanto tempo protrarla?
- è necessario effettuare l'anestesia nella biopsia prostatica per via transrettale?

#### 2) stesura delle strategie di ricerca bibliografica per l'identificazione degli studi.

*MEDLINE (1966-2003)*

**#2 Search lidocaine OR lignocaine OR "antibiotic treatment" OR "antibiotic therapy" OR "antibacterial treatment" OR "antibacterial therapy" OR "antimicrobial prophylaxis" OR "prophylactic therapy" OR "prophylactic treatment" OR "antibiotic prophylaxis" OR "antibacterial prophylaxis" OR "Antibiotic Prophylaxis" [MESH] OR enema OR enemas OR anesthesia OR anaesthesia OR anesthetic OR anaesthetic OR anesthetics OR anaesthetics OR "Anesthetics" [MESH] OR "Anesthesia and Analgesia" [MESH] OR "Anti-Infective Agents" [MESH] OR "Anti-Bacterial Agents" [MESH]**

**#3 Search prostate biopsy OR prostate biopsies OR prostatic biopsies OR prostatic biopsy**

**#4 Search #2 AND #3 Field: All Fields, Limits: English, Human**

*EMBASE (1982-2003)*

(Anesthetics [MESH] OR Anti-Bacteria Agents [MESH] OR Anti-Infective Agents [MESH]) AND prostate biopsy [MESH])

*CL (1 issue, 2004)*

prostate biopsy OR prostatic biopsy OR prostate cancer OR prostatic cancer

**3) definizione dei criteri di inclusione/esclusione degli studi in termini tipo di popolazione, tipo di intervento, tipo di misura di esito.**

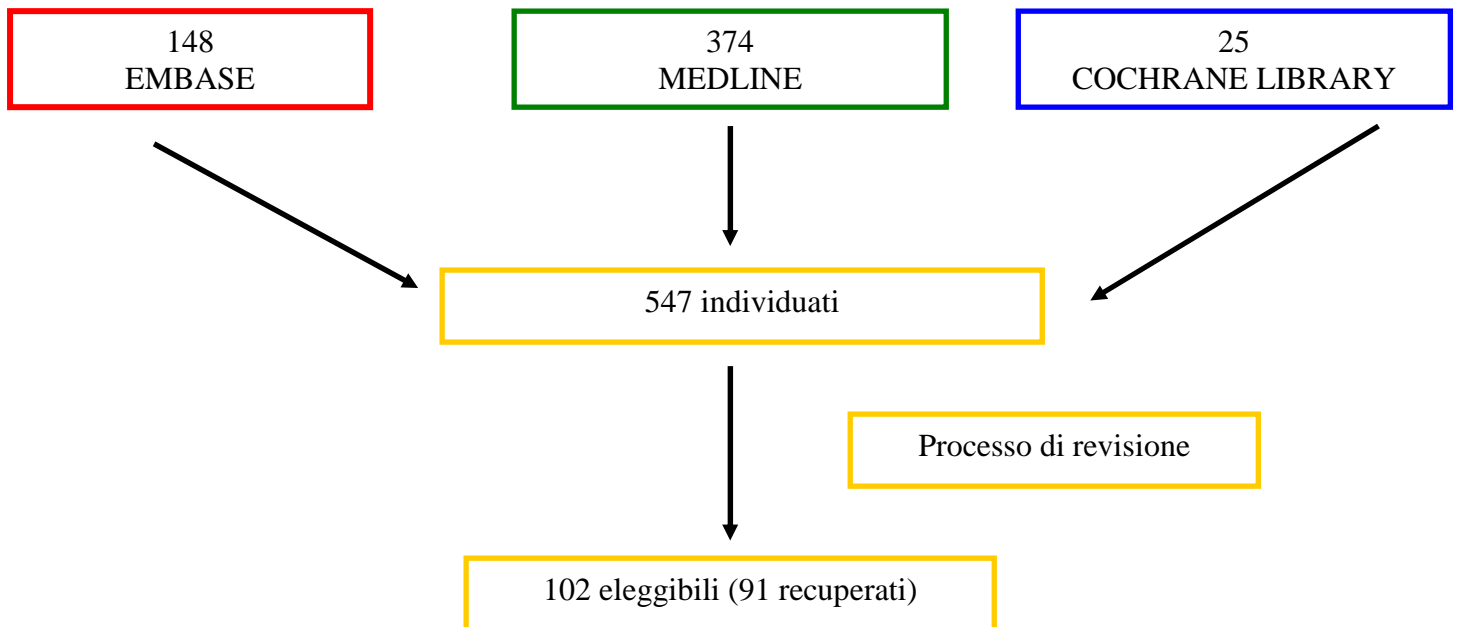
Sono stati inclusi studi che soddisfano le seguenti caratteristiche:

**Tipo di interventi:** vengono inclusi studi in cui un tipo di antibiotico viene paragonato a nessun antibiotico o a un diverso tipo di antibiotico. Vengono presi in considerazione tutti i tipi di somministrazione, diverse posologie, diversi timing e durata di somministrazione. Vengono inoltre inclusi studi in cui vengono paragonati due diversi tipi di anestesia locale (gel o iniettiva) o un tipo di anestesia locale vs nessuna anestesia o un tipo di anestesia generale

**Tipo di misure di esito:** frequenza di complicanze, controllo del dolore

**4) selezione degli studi**

Il processo di selezione degli studi è riassunto nel seguente diagramma:



### Descrizione delle Evidenze

Le complicanze infettive della biopsia prostatica (BP), sia transrettale che transperineale, comprendono le infezioni genito-urinarie in genere, gli ascessi locali, le osteomieliti, le urosepsi. Sono stati descritti perfino alcuni casi di exitus per shock settico dopo biopsia transrettale.

L'uso del clisma rettale evacuativo e dei farmaci antibiotici come mezzo di prevenzione delle sequele infettive dopo BP è oggi molto diffuso. Tuttavia non esiste accordo unanime sull'opportunità dell'utilizzo di tali presidi e sulle modalità della loro eventuale somministrazione.

### Qual è l'antibiotico più efficace?

Il razionale dell'uso della profilassi antibiotica trae origine dalla semplice constatazione che dopo pochi minuti dalla BP un'elevata percentuale di pazienti presenta batteriemia transitoria culturalmente dimostrata.

In un lavoro è stata dimostrata dopo 5 minuti dalla fine della procedura la presenza di batteriemia nel 100% dei pazienti sottoposti a biopsia transrettale senza profilassi antimicrobica, a fronte del 53% nei pretrattati con farmaci antibiotici e del 40% in quelli sottoposti a biopsia con accesso transperineale (livello di evidenza III C).

In realtà, la maggioranza delle batteriemie sono transitorie ed autolimitantesi, quasi sempre restano asintomatiche e quindi senza alcuna rilevanza clinica (livello di evidenza III A). Infatti, in uno studio viene riportata un'incidenza del 27% di infezioni sintomatiche nel gruppo dei pazienti sottoposti a biopsia transrettale senza copertura antibiotica e del 7% in quelli pre-trattati con antibatterici; nessuno dei pazienti sottoposti a biopsia per via transperineale aveva sviluppato infezioni sintomatiche (livello di evidenza III C).

La minore frequenza di batteriemia post-biopsia e di infezioni urinarie sintomatiche nell'accesso transperineale potrebbe trovare una spiegazione nella bassa densità, soprattutto a confronto della mucosa rettale, di batteri gram-positivi e gram-negativi sulla cute del perineo. La disinfezione cutanea standard rende, quindi, la manovra pressoché sterile (livello di evidenza IV B).

Circa la scelta del più appropriato regime antibiotico da utilizzare nella profilassi delle complicanze infettive dopo BP non esiste accordo unanime in letteratura.

Nelle varie casistiche viene di volta in volta descritto l'utilizzo, anche in associazione, dei più disparati farmaci antibatterici, dagli antibiotici "eroici" per via endovenosa alla comune ampicillina, con diversi dosaggi e posologie. In uno studio di oltre un decennio fa evidenziò l'esistenza di diciannove differenti regimi di profilassi antibiotica in uso presso soli venticinque reparti urologici e radiologici di ospedali britannici; un'indagine successiva condotta presso 67 ospedali del Regno Unito rivelò l'uso di tredici differenti antibiotici con quarantotto diverse modalità; un lavoro più recente ha individuato, mediante un questionario inviato a 900 urologi statunitensi, 11 antibiotici utilizzati in 20 differenti dosaggi con 23 diverse modalità da 568 specialisti come profilassi per la BP.

È tutt'oggi dibattuto quali sono i germi più frequentemente responsabili delle complicanze infettive dopo BP: uno studio ha evidenziato che i germi in causa, nelle batteriemie post-biopsia transrettale, erano prevalentemente microrganismi anaerobi, per lo più della specie *Bacteroides*, la cui principale fonte è verosimile essere la mucosa rettale. I batteri isolati dal sangue prelevato dopo biopsia transperineale erano per lo più aerobi, con predominanza di *Staphylococcus Epidermidis*.

Partendo da tali osservazioni molti autori nella profilassi per le BP trans-rettali associano ai comuni farmaci contro i germi aerobi antibiotici diretti contro gli anaerobi, in genere il metronidazolo (livello di evidenza III A).

In realtà, la maggioranza dei germi responsabili delle infezioni sintomatiche sono dei batteri aerobi, soprattutto *Escherichia Coli* e *Streptococcus Faecalis*, normalmente sensibili a molti farmaci di uso comune. In effetti, numerosi studi parrebbero indicare gli enterobatteri gram-negativi (coliformi) e, con una frequenza molto più bassa, i cocci gram-positivi come gli agenti più frequentemente responsabili delle complicanze infettive sintomatiche dopo BP.

## *Quesito n° 2 - Preparazione del paziente e anestesia*

L'antibiotico ideale per la profilassi nella BP dovrebbe essere di facile assunzione, quindi per os, attivo contro gli enterobatteri gram-negativi ed i cocci gram-positivi, di basso costo e dotato di ottima tollerabilità.

Nelle maggiori casistiche i farmaci più ampiamente utilizzati sono il cotrimossazolo ed i chinolonici con risultati non facilmente paragonabili. Nella stragrande maggioranza delle casistiche più recenti i chinolonici appaiono essere gli antibiotici di scelta con risultati compresi tra meno dell'1% e poco oltre il 5% in termini di febbre e/o infezione urinaria sintomatica (livello di evidenza III A), purtuttavia è impossibile desumere con assoluta certezza dai dati della letteratura quale sia l'antibiotico ideale per la prevenzione delle sequele infettive dopo BP.

Va ricordato, comunque, che in pazienti portatori di valvole cardiache artificiali e di protesi in genere va praticata l'abituale profilassi a base di ampicillina (o vancomicina nei soggetti allergici alle penicilline) ed aminoglicosidi (livello di evidenza V A).

### **Quando iniziare la profilassi anti-microbica?**

Circa la cadenza e frequenza di somministrazione dei farmaci in rapporto al tempo di esecuzione della BP, bisogna considerare che la presenza di batteri nel sangue dopo la BP è accertata appena 5 minuti dal termine della procedura e, nella maggioranza dei casi, non è più riscontrabile a 60 minuti dalla fine della manovra biotica, mentre le urinocolture possono permanere positive anche per giorni (livello di evidenza V A). In sostanza, la chiave per prevenire le infezioni è l'ottenimento di costanti livelli terapeutici del farmaco nel sangue, nelle urine e nei tessuti, soprattutto la prostata, già al momento della procedura biotica. Per raggiungere tale scopo è necessario che il farmaco antibatterico prescelto venga assunto, in base alla sua caratteristica farmacocinetica, adeguatamente prima della BP e successivamente con opportuna frequenza (livello di evidenza V B).

### **Quanto tempo prostrarla?**

Non esiste in letteratura alcuno studio di livello I che possa suggerire la durata ottimale della profilassi antibiotica oltre il tempo della BP. Anche se tale atteggiamento richiederebbe più esatte conferme, è da notare che negli studi in cui il trattamento farmacologico viene praticato per almeno tre giorni l'incidenza di sequele infettive è intorno all'1% (livello di evidenza IV A).

Molti autori che adottano schemi di profilassi che prevedono l'uso di una sola dose (immediatamente prima della BP) o di due sole dosi di antibiotico (una poco prima ed una poco dopo la BP) riportano incidenze d'infezione comprese tra valori inferiori all'1% ed il 4% (livello di evidenza II A).

Un recente studio prospettico non ha evidenziato alcun beneficio dal prolungamento della profilassi antibiotica per due giorni dopo la BP rispetto all'uso di una singola dose dello stesso antibiotico (livello di evidenza II A).

Comunque, un'ulteriore diminuzione in una già bassa incidenza di complicanze infettive non giustifica un prolungamento della profilassi oltre i termini su esposti, che andrebbe riservato solo a pazienti ad elevato rischio d'infezione (livello di evidenza V A).

### ***CLISMA RETTALE COME MEZZO DI PROFILASSI***

**Valore del clisma nell'accesso transperineale** - Per la BP transperineale è intuitivo che nessuna efficacia può essere attribuita all'uso del clisma come presidio di prevenzione delle sequele infettive, assumendo tale ruolo l'accurata disinfezione della cute del perineo mediante l'uso delle comuni soluzioni disinfettanti a base di povidone iodinato o di clorexidina (livello di evidenza IV B).

**Valore del clisma nell'accesso transrettale** - Per quanto concerne l'accesso transrettale, dalla Letteratura è arduo desumere la reale efficacia del clisma come mezzo di profilassi anti-microbica e tanto meno il vantaggio conferito dall'uso di clismi a base di soluzione antisettica piuttosto che salina (livello di evidenza IV B).

## *Quesito n° 2 - Preparazione del paziente e anestesia*

Il più recente studio prospettico esistente ha evidenziato una minore frequenza di batteriemia dopo BP transrettale nei pazienti sottoposti a clisma evacuativo rispetto a quelli che non avevano ricevuto nessun tipo di preparazione intestinale (livello di evidenza III C).

Il limite di tali dati è la difficile interpretazione del loro significato clinico, inteso come infezioni urinarie sintomatiche.

Due successivi studi retrospettivi, peraltro condotti su pazienti preventivamente trattati con antibiotico, hanno fornito risultati contrastanti sull'efficacia del clisma rettale nel diminuire la frequenza delle complicanze infettive dopo BP transrettale (livello di evidenza IV A).

Per quanto riguarda il confronto tra il semplice clisma a base di soluzioni saline ed il clisma medicato con soluzioni antisettiche, nell'unico studio randomizzato di una certa rilevanza, condotto su un sufficiente numero di pazienti non pre-trattati con antibiotici, l'uso di un clisma a base di povidone iodinato non mostrò nessun vantaggio nel prevenire la comparsa di febbre elevata (livello di evidenza III A).

### **Conclusioni**

Pur se non confermato con assoluta certezza da studi adeguati, il rischio d'infezione sembra essere più basso nell'accesso transperineale anche senza profilassi antimicrobica (livello di evidenza III A).

Per quanto concerne la BP per via transrettale, quando si pratica la profilassi antimicrobica l'incidenza di complicanze infettive è più bassa (livello di evidenza III A).

La scelta dell'antibiotico ideale è problematica in assenza di adeguati studi, anche se nelle maggiori casistiche i farmaci più utilizzati sono il cotrimossazolo ed i chinolonici con risultati paragonabili (livello di evidenza III A).

Determinare con certezza quale sia la durata ottimale della profilassi antibiotica è impossibile in assenza di studi adeguati. Tuttavia, i regimi antibiotici utilizzati in recenti studi prevedono l'assunzione dei farmaci antibatterici per un periodo non superiore a tre giorni dopo l'esecuzione della BP (livello di evidenza IV A).

La reale efficacia del clisma rettale come mezzo di prevenzione delle infezioni dopo BP transrettale è di difficile valutazione, anche se potrebbe costituire una buona norma igienica.

### **È necessario effettuare l'anestesia nella biopsia prostatica per via transrettale?**

Negli ultimi quindici anni, l'ecografia transrettale ha notevolmente semplificato l'esecuzione della biopsia prostatica (BP), sia transperineale che transrettale, che è attualmente una procedura routinaria, di tipo ambulatoriale, di facile apprendimento, di rapida e semplice esecuzione.

Tra gli effetti collaterali, il dolore ed il disagio sono i più frequenti, potendo interessare sino al 65-90 % dei pazienti. Inoltre, il 19 % dei pazienti non sembra essere disposto a ripetere la BP in assenza di una qualche forma di analgesia (livello di evidenza IV A).

Il dolore associato alla BP origina soprattutto nella pseudo-capsula o stroma della zona periferica che è riccamente innervata da fibre autonome provenienti dal midollo spinale a livello S2-S5 e dalla catena ortosimpatica, che giungono alla prostata attraverso i peduncoli neuro-vascolari postero-laterali. La zona anteriore fibromuscolare, invece, non è significativamente innervata.

Mentre l'esecuzione della BP per via transperineale comporta sempre la necessità di eseguire una anestesia locale, solo negli ultimi anni è stato proposto l'impiego dell'anestesia locale anche per la via transrettale, visto anche il diffondersi di schemi di mappaggio biottico che prevedono un numero di prelievi superiore rispetto a quello previsto dal "sestante" di Hodge.

D'altronde, il concetto di blocco anestetico della prostata era già stato proposto in passato per procedure mini-invasive quali la resezione trans-uretrale e la prostatectomia laser: la validità di tali procedure è stata di recente confermata (livello di evidenza V A).

Attualmente, le tecniche più frequentemente proposte per l'anestesia locale in corso di BP transrettale risultano essere l'applicazione locale di gel anestetico e l'iniezione periprostatica di Lidocaina.

### *GEL ANESTETICO ENDORETTALE*

Il razionale dell'impiego dell'applicazione endorettale di gel anestetico (Lidocaina) deriva dalla nota elevata capacità di assorbimento dei farmaci da parte della mucosa rettale e dalla presenza di una ricca innervazione prostatica situata nel piano retto-prostatico.

L'efficacia analgesica del gel endorettale di Lidocaina è stata valutata in quattro studi prospettici randomizzati verso placebo<sup>54,48,37,18</sup> (livello di evidenza II E): in uno solo di questi<sup>48</sup>, peraltro quello con il minor numero di pazienti, tale tecnica risultò superiore ai controlli (livello di evidenza II A).

Riguardo alla comparazione con l'infiltrazione periprostatica di anestetico locale, quattro studi prospettici randomizzati<sup>35,24,12,14</sup> hanno dimostrato una significativa inferiorità del gel anestetico nel ridurre il dolore associato alla BP transrettale (livello di evidenza III A); in altri due recenti studi molto ben condotti<sup>29,2</sup> si evidenziò un'efficacia pari o superiore dell'infiltrazione periprostatica rispetto all'applicazione di gel endorettale solo nella fase dei prelievi biotici, ma non per la durata dell'intera procedura (livello di evidenza I A).

### *INIEZIONE PERIPROSTATICA DI ANESTETICI LOCALI*

L'infiltrazione anestetica periprostatica transrettale ecoguidata a scopo antalgico, prima della esecuzione della BP, è stata inizialmente proposta nel 1996<sup>67</sup>. L'infiltrazione dei farmaci anestetici (la stragrande maggioranza degli autori utilizza Lidocaina all'1%) può essere effettuata a livello degli angoli prostato-vescicolari, come inizialmente proposto, oppure a livello dell'apice prostatico<sup>14,41,33,28,13,3</sup>. Su quindici studi prospettici randomizzati<sup>24,29,67,44,41,39,33,32,28,23,22,8,13,4,3</sup>

rilevanti pubblicati in questi ultimi anni nell'intento di determinare la reale efficacia analgesica dell'iniezione periprostatica in confronto al placebo (soluzione fisiologica), soltanto uno<sup>44</sup>, tra l'altro con un numero di pazienti non elevato, non evidenziò una significativa diminuzione del dolore con l'uso di tale tecnica (livello di evidenza I A).

Anche se la comparazione tra questi studi non è sempre agevole vista la disomogeneità dei materiali e metodi (numero e sede delle iniezioni periprostatiche, numero e sede dei prelievi biotici, metodi di rilevazione del dolore, numero dei bracci di randomizzazione), pare lecito concludere che tali dati indicano chiaramente che l'infiltrazione periprostatica di anestetico locale riduce il dolore associato alla BP transrettale<sup>15</sup> (livello di evidenza I A).

Riguardo al numero ed alla sede delle iniezioni di anestetico, determinare con certezza quale sia lo schema ottimale è notevolmente difficoltoso, dal momento che esistono pochissimi studi adeguati in grado di risolvere tali quesiti: un recente lavoro di tipo prospettico randomizzato ha evidenziato una superiore efficacia delle infiltrazioni a livello dell'apice<sup>28</sup> (livello di evidenza II A).

Anche stabilire quale sia la dose ideale di Lidocaina da utilizzare nell'infiltrazione periprostatica è problematico, visto l'esiguo numero di lavori adeguati esistenti in Letteratura. Va, comunque, rilevato che nella maggioranza dei lavori viene utilizzato un quantitativo globale di anestetico di 5 o 10 ml per ogni procedura biotica; i risultati di un recente studio randomizzato hanno indicato che la dose ottimale di Lidocaina parrebbe essere di 10 ml<sup>13</sup> (livello di evidenza III A).

### *CONCLUSIONI*

Da quanto sopraesposto possiamo concludere che l'applicazione endorettale di gel anestetico si è dimostrata inefficace nella prevenzione del dolore evocato dalla BP transrettale (livello di evidenza II E), tanto meno a confronto con l'iniezione periprostatica di anestetici locali.

Riguardo quest'ultima modalità, pur con le già dette difficoltà di comparazione tra i diversi studi, possiamo affermare la sua superiorità rispetto al placebo nel ridurre il dolore associato alla BP transrettale (livello di evidenza I A). Determinare quale sia lo schema ottimale di iniezioni periprostatiche di farmaco anestetico per ogni procedura biotica è impossibile. Altrettanto problematico appare stabilire quale sia la dose ideale di anestetico per una singola procedura biotica, anche se la stragrande maggioranza degli autori utilizza 5 o 10 ml di Lidocaina (livello di evidenza III A).

## Referenze bibliografiche

1. A. Haq, H. R. Patel, M. R. Habib, P. J. Donaldson, and J. R. Parry. Diclofenac suppository analgesia for transrectal ultrasound guided biopsies of the prostate: a double-blind, randomized controlled trial. *J.Urol* 171 (4):1489-1491, 2004.
2. G. Inal, S. Yazici, O. Adsan, B. Ozturk, M. Kosan, and M. Cetinkaya. Effect of periprostatic nerve blockade before transrectal ultrasound-guided prostate biopsy on patient comfort: a randomized placebo controlled study. *Int.J.Urol* 11 (3):148-151, 2004.
3. C. E. Lee-Elliott, D. Dundas, and U. Patel. Randomized trial of lidocaine vs lidocaine/bupivacaine periprostatic injection on longitudinal pain scores after prostate biopsy. *J.Urol* 171 (1):247-250, 2004.
4. S. Mallick, M. Humbert, F. Braud, M. Fofana, and P. Blanchet. Local anesthesia before transrectal ultrasound guided prostate biopsy: comparison of 2 methods in a prospective, randomized clinical trial. *J.Urol* 171 (2 Pt 1):730-733, 2004.
5. C. Obek, B. Ozkan, B. Tunc, G. Can, V. Yalcin, and V. Solok. Comparison of 3 different methods of anesthesia before transrectal prostate biopsy: a prospective randomized trial. *J.Urol* 172 (2):502-505, 2004.
6. J. C. Rabets, J. S. Jones, A. R. Patel, and C. D. Zippe. Bupivacaine provides rapid, effective periprostatic anaesthesia for transrectal prostate biopsy. *BJU.Int.* 93 (9):1216-1217, 2004.
7. R. L. Sur, P. G. Borboroglu, J. L. Roberts, and C. L. Amling. A prospective randomized comparison of extensive prostate biopsy to standard biopsy with assessment of diagnostic yield, biopsy pain and morbidity. *Prostate Cancer Prostatic.Dis.* 7 (2):126-131, 2004.
8. C. E. Lee-Elliott, D. Dundas, and U. Patel. Randomized trial of lidocaine vs lidocaine/bupivacaine periprostatic injection on longitudinal pain scores after prostate biopsy. *J.Urol.* 171 (1):247-250, 2004.
9. S. Mallick, M. Humbert, F. Braud, M. Fofana, and P. Blanchet. Local anesthesia before transrectal ultrasound guided prostate biopsy: comparison of 2 methods in a prospective, randomized clinical trial. *J.Urol.* 171 (2 Pt 1):730-733, 2004.
10. S. K. Addla, A. A. Adeyoju, G. D. Wemyss-Holden, and D. Neilson. Local anaesthetic for transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: a prospective, randomized, double blind, placebo-controlled study. *Eur.Urol.* 43 (5):441-443, 2003.
11. A. P. Berger, F. Frauscher, E. J. Halpern, R. Spranger, H. Steiner, G. Bartsch, and W. Horninger. Periprostatic administration of local anesthesia during transrectal ultrasound-guided biopsy of the prostate: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Urology* 61 (3):585-588, 2003.
12. T. J. Christmas. Does pericapsular lignocaine reduce pain during transrectal ultrasonography-guided biopsy of the prostate? *BJU.Int.* 92 (1):154-155, 2003.
13. S. S. Jeon, S. H. Woo, J. H. Hyun, H. Y. Choi, and S. E. Chai. Bisacodyl rectal preparation can decrease infectious complications of transrectal ultrasound-guided prostate biopsy. *Urology* 62 (3):461-466, 2003.
14. J. S. Jones. Re: Nitrous oxide (Entonox) inhalation and tolerance of transrectal ultrasound guided prostate biopsy: a double-blind randomized controlled study. *J.Urol.* 169 (5):1799-1800, 2003.
15. J. S. Jones, J. C. Ulchaker, D. Nelson, E. D. Kursh, R. Kitay, S. Angie, M. Horvat, E. A. Klein, and C. D. Zippe. Periprostatic local anesthesia eliminates pain of office-based transrectal prostate biopsy. *Prostate Cancer Prostatic.Dis.* 6 (1):53-55, 2003.
16. R. Manikandan, S. J. Srirangam, S. C. Brown, P. H. O'Reilly, and G. N. Collins. Nitrous oxide vs periprostatic nerve block with 1% lidocaine during transrectal ultrasound guided biopsy of the prostate: a prospective, randomized, controlled trial. *J.Urol.* 170 (5):1881-1883, 2003.



## Quesito n° 2 - Preparazione del paziente e anestesia

17. R. Manikandan and G. N. Collins. Re: Nitrous oxide (Entonox) inhalation and tolerance of transrectal ultrasound guided prostate biopsy: a double-blind randomized controlled study. *J.Urol.* 169 (5):1800, 2003.
18. R. Manikandan and S. K. Addla. Does pericapsular lignocaine reduce pain during transrectal ultrasonography-guided biopsy of the prostate? *BJU.Int.* 91 (6):584, 2003.
19. B. R. Matlaga, J. F. Lovato, and M. C. Hall. Randomized prospective trial of a novel local anesthetic technique for extensive prostate biopsy. *Urology* 61 (5):972-976, 2003.
20. E. Ozden, O. Yaman, C. Gogus, E. Ozgencil, and T. Soygur. The optimum doses of and injection locations for periprostatic nerve blockade for transrectal ultrasound guided biopsy of the prostate: a prospective, randomized, placebo controlled study. *J.Urol.* 170 (6 Pt 1):2319-2322, 2003.
21. A. Rodriguez, G. Kyriakou, E. Leray, B. Lobel, and F. Guille. Prospective study comparing two methods of anaesthesia for prostate biopsies: apex periprostatic nerve block versus intrarectal lidocaine gel: review of the literature. *Eur.Urol.* 44 (2):195-200, 2003.
22. M. S. Soloway. Do unto others--why I would want anesthesia for my prostate biopsy. *Urology* 62 (6):973-975, 2003.
23. M. S. Soloway. Does pericapsular lignocaine reduce pain during transrectal ultrasonography-guided biopsy of the prostate? *BJU.Int.* 91 (6):583-584, 2003.
24. M. A. Bulbul, M. C. Haddad, R. B. Khauli, K. Hemady, A. Shaar, R. Khouzami, and W. Wazzan. Periprostatic infiltration with local anesthesia during transrectal ultrasound-guided prostate biopsy is safe, simple, and effective: a pilot study. *Clin.Imaging* 26 (2):129-132, 2002.
25. I. Cevik, H. Ozveri, O. Dillioglugil, and A. Akdas. Lack of effect of intrarectal lidocaine for pain control during transrectal prostate biopsy: a randomized prospective study. *Eur.Urol.* 42 (3):217-220, 2002.
26. L. Cormio, B. Berardi, A. Callea, N. Fiorentino, D. Sblendorio, V. Zizzi, and A. Traficante. Antimicrobial prophylaxis for transrectal prostatic biopsy: a prospective study of ciprofloxacin vs piperacillin/tazobactam. *BJU.Int.* 90 (7):700-702, 2002.
27. M. Davis, M. Sofer, S. S. Kim, and M. S. Soloway. The procedure of transrectal ultrasound guided biopsy of the prostate: a survey of patient preparation and biopsy technique. *J.Urol.* 167 (2 Pt 1):566-570, 2002.
28. B. C. Griffith, A. F. Morey, M. M. Ali-Khan, E. Canby-Hagino, J. P. Foley, and T. A. Rozanski. Single dose levofloxacin prophylaxis for prostate biopsy in patients at low risk. *J.Urol.* 168 (3):1021-1023, 2002.
29. I. Kaver, N. J. Mabjeesh, and H. Matzkin. Randomized prospective study of periprostatic local anesthesia during transrectal ultrasound-guided prostate biopsy. *Urology* 59 (3):405-408, 2002.
30. D. Leibovici, A. Zisman, Y. I. Siegel, A. Sella, J. Kleinmann, and A. Lindner. Local anesthesia for prostate biopsy by periprostatic lidocaine injection: a double-blind placebo controlled study. *J.Urol.* 167 (2 Pt 1):563-565, 2002.
31. N. N. Lynn, G. N. Collins, S. C. Brown, and P. H. O'Reilly. Periprostatic nerve block gives better analgesia for prostatic biopsy. *BJU.Int.* 90 (4):424-426, 2002.
32. J. Masood, N. Shah, T. Lane, H. Andrews, P. Simpson, and J. M. Barua. Nitrous oxide (Entonox) inhalation and tolerance of transrectal ultrasound guided prostate biopsy: a double-blind randomized controlled study. *J.Urol.* 168 (1):116-120, 2002.
33. C. Obek, B. Onal, B. Ozkan, A. U. Onder, V. Yalcin, and V. Solok. Is periprostatic local anesthesia for transrectal ultrasound guided prostate biopsy associated with increased infectious or hemorrhagic complications? A prospective randomized trial. *J.Urol.* 168 (2):558-561, 2002.
34. A. O. Rodrigues, M. T. Machado, and E. R. Wroclawski. Prostate innervation and local anesthesia in prostate procedures. *Rev.Hosp.Clin.Fac.Med.Sao Paulo* 57 (6):287-292, 2002.

*Quesito n° 2 - Preparazione del paziente e anestesia*

35. M. Schostak, F. Christoph, M. Muller, R. Heicappell, G. Goessl, M. Staehler, and K. Miller. Optimizing local anesthesia during 10-core biopsy of the prostate. *Urology* 60 (2):253-257, 2002.
36. B. N. Stirling, K. F. Shockley, G. G. Carothers, and T. J. Maatman. Comparison of local anesthesia techniques during transrectal ultrasound-guided biopsies. *Urology* 60 (1):89-92, 2002.
37. G. Taverna, M. Maffezzini, A. Benetti, M. Seveso, G. Giusti, and P. Graziotti. A single injection of lidocaine as local anesthesia for ultrasound guided needle biopsy of the prostate. *J.Urol.* 167 (1):222-223, 2002.
38. M. K. Terris. Re: Transrectal ultrasound guided biopsy of the prostate. Do enemas decrease clinically significant complications? *J.Urol.* 167 (5):2145-2146, 2002.
39. R. von Knobloch, J. Weber, Z. Varga, H. Feiber, A. Heidenreich, and R. Hofmann. Bilateral fine-needle administered local anaesthetic nerve block for pain control during TRUS-guided multi-core prostate biopsy: a prospective randomised trial. *Eur.Urol.* 41 (5):508-514, 2002.
40. A. E. Walker, C. Schelvan, A. G. Rockall, D. Rickards, and M. J. Kellett. Does pericapsular lignocaine reduce pain during transrectal ultrasonography-guided biopsy of the prostate? *BJU.Int.* 90 (9):883-886, 2002.
41. N. R. Webb and H. H. Woo. Antibiotic prophylaxis for prostate biopsy. *BJU.Int.* 89 (8):824-828, 2002.
42. A. S. Alavi, M. S. Soloway, A. Vaidya, C. M. Lynne, and E. L. Gheiler. Local anesthesia for ultrasound guided prostate biopsy: a prospective randomized trial comparing 2 methods. *J.Urol.* 166 (4):1343-1345, 2001.
43. J. M. Carey and H. J. Korman. Transrectal ultrasound guided biopsy of the prostate. Do enemas decrease clinically significant complications? *J.Urol.* 166 (1):82-85, 2001.
44. S. S. Chang, G. Alberts, N. Wells, J. A. Smith, Jr., and M. S. Cookson. Intrarectal lidocaine during transrectal prostate biopsy: results of a prospective double-blind randomized trial. *J.Urol.* 166 (6):2178-2180, 2001.
45. J. S. Jones. Technique determines efficacy of local anesthetic for outpatient prostate biopsy. *Urology* 58 (4):635-636, 2001.
46. G. Pareek, N. A. Armenakas, and J. A. Fracchia. Periprostatic nerve blockade for transrectal ultrasound guided biopsy of the prostate: a randomized, double-blind, placebo controlled study. *J.Urol.* 166 (3):894-897, 2001.
47. J. L. Peters, A. C. Thompson, T. A. McNicholas, J. E. Hines, D. C. Hanbury, and G. B. Boustead. Increased patient satisfaction from transrectal ultrasonography and biopsy under sedation. *BJU.Int.* 87 (9):827-830, 2001.
48. H. Seymour, M. J. Perry, C. Lee-Elliot, D. Dundas, and U. Patel. Pain after transrectal ultrasonography-guided prostate biopsy: the advantages of periprostatic local anaesthesia. *BJU.Int.* 88 (6):540-544, 2001.
49. E. Stewart, U. Otite, and V. Nargund. Re: A randomized prospective trial of intrarectal lidocaine for pain control during transrectal prostate biopsy: the Emory University experience. *J.Urol.* 166 (3):1009, 2001.
50. A. Vaidya and M. S. Soloway. Periprostatic local anesthesia before ultrasound-guided prostate biopsy: an update of the miami experience. *Eur.Urol.* 40 (2):135-138, 2001.
51. C. L. Wu, H. B. Carter, M. Naqibuddin, and L. A. Fleisher. Effect of local anesthetics on patient recovery after transrectal biopsy. *Urology* 57 (5):925-929, 2001.
52. K. Ananth and B. Adejolu. The rectal administration of lidocaine gel and tolerance of transrectal ultrasonography-guided biopsy of the prostate: a prospective randomized placebo-controlled study. *BJU.Int.* 86 (3):405-406, 2000.

## Quesito n° 2 - Preparazione del paziente e anestesia

53. M. Aron, T. P. Rajeev, and N. P. Gupta. Antibiotic prophylaxis for transrectal needle biopsy of the prostate: a randomized controlled study. *BJU.Int.* 85 (6):682-685, 2000.
54. K. A. Goldberg. Re: Periprostatic local anesthesia before ultrasound guided prostate biopsy. *J.Urol.* 164 (5):1670, 2000.
55. M. M. Issa, S. Bux, T. Chun, J. A. Petros, A. J. Labadia, K. Anastasia, L. E. Miller, and F. F. Marshall. A randomized prospective trial of intrarectal lidocaine for pain control during transrectal prostate biopsy: the Emory University experience. *J.Urol.* 164 (2):397-399, 2000.
56. K. A. Lindert, J. N. Kabalin, and M. K. Terris. Bacteremia and bacteriuria after transrectal ultrasound guided prostate biopsy. *J.Urol.* 164 (1):76-80, 2000.
57. E. S. Olson and B. D. Cookson. Do antimicrobials have a role in preventing septicaemia following instrumentation of the urinary tract? *J.Hosp.Infect.* 45 (2):85-97, 2000.
58. M. S. Soloway and C. Obek. Periprostatic local anesthesia before ultrasound guided prostate biopsy. *J.Urol.* 163 (1):172-173, 2000.
59. F. Wagenlehner, J. Stower-Hoffmann, W. Schneider-Brachert, K. G. Naber, and N. Lehn. Influence of a prophylactic single dose of ciprofloxacin on the level of resistance of Escherichia coli to fluoroquinolones in urology. *Int.J.Antimicrob.Agents* 15 (3):207-211, 2000.
60. M. C. Crundwell, P. W. Cooke, and D. M. Wallace. Patients' tolerance of transrectal ultrasound-guided prostatic biopsy: an audit of 104 cases. *BJU.Int.* 83 (7):792-795, 1999.
61. F. Desgrandchamps, P. Meria, J. Irani, A. Desgrippes, P. Teillac, and A. Le Duc. The rectal administration of lidocaine gel and tolerance of transrectal ultrasonography-guided biopsy of the prostate: a prospective randomized placebo-controlled study. *BJU.Int.* 83 (9):1007-1009, 1999.
62. N. S. Krishna, P. M. Kumar, and L. Morrison. Patients' tolerance of transrectal ultrasound-guided prostatic biopsy: an audit of 104 cases. *BJU.Int.* 84 (7):890, 1999.
63. A. M. Westenberg, E. H. Cossar, L. B. Lorimer, and J. P. Costello. The acceptability of transrectal ultrasound guided prostatic biopsy without anaesthesia. *N.Z.Med.J.* 112 (1090):231-232, 1999.
64. G. Basaran. Endocarditis prophylaxis for transrectal prostatic biopsy. *JAMA* 280 (22):1908, 1998.
65. T. S. Bates, T. Porter, and J. C. Gingell. Prophylaxis for transrectal prostatic biopsies: a randomized controlled study of intravenous co-amoxiclav given as a single dose compared with an intravenous dose followed by oral co-amoxiclav for 24 h. *Br.J.Urol.* 81 (4):529-531, 1998.
66. H. P. Beerlage, T. M. de Reijke, and J. J. de la Rosette. Considerations regarding prostate biopsies. *Eur.Urol.* 34 (4):303-312, 1998.
67. D. A. Kapoor, I. W. Klimberg, G. H. Malek, J. D. Wegenke, C. E. Cox, A. L. Patterson, E. Graham, R. M. Echols, E. Whalen, and S. F. Kowalsky. Single-dose oral ciprofloxacin versus placebo for prophylaxis during transrectal prostate biopsy. *Urology* 52 (4):552-558, 1998.
68. K. C. Shandera, G. P. Thibault, and G. E. Deshon, Jr. Variability in patient preparation for prostate biopsy among American urologists. *Urology* 52 (4):644-646, 1998.
69. K. C. Shandera, G. P. Thibault, and G. E. Deshon, Jr. Efficacy of one dose fluoroquinolone before prostate biopsy. *Urology* 52 (4):641-643, 1998.
70. P. R. Sieber, F. M. Rommel, V. E. Agusta, J. A. Breslin, H. W. Huffnagle, and L. E. Harpster. Antibiotic prophylaxis in ultrasound guided transrectal prostate biopsy. *J.Urol.* 157 (6):2199-2200, 1997.
71. H. M. Taylor and J. B. Bingham. The use of prophylactic antibiotics in ultrasound-guided transrectal prostate biopsy. *Clin.Radiol.* 52 (10):787-790, 1997.

*Quesito n° 2 - Preparazione del paziente e anestesia*

72. H. M. Taylor and J. B. Bingham. Antibiotic prophylaxis for transrectal prostate biopsy. *J.Antimicrob.Chemother.* 39 (2):115-117, 1997.
73. G. Aus, G. Ahlgren, S. Bergdahl, and J. Hugosson. Infection after transrectal core biopsies of the prostate--risk factors and antibiotic prophylaxis. *Br.J.Urol.* 77 (6):851-855, 1996.
74. P. A. Nash, J. E. Bruce, R. Indudhara, and K. Shinohara. Transrectal ultrasound guided prostatic nerve blockade eases systematic needle biopsy of the prostate. *J.Urol.* 155 (2):607-609, 1996.
75. M. Norberg, L. Holmberg, M. Haggman, and A. Magnusson. Determinants of complications after multiple transrectal core biopsies of the prostate. *Eur.Radiol.* 6 (4):457-461, 1996.
76. S. F. Brewster, A. P. MacGowan, and J. C. Gingell. Antimicrobial prophylaxis for transrectal prostatic biopsy: a prospective randomized trial of cefuroxime versus piperacillin/tazobactam. *Br.J.Urol.* 76 (3):351-354, 1995.
77. G. Aus, C. G. Hermansson, J. Hugosson, and K. V. Pedersen. Transrectal ultrasound examination of the prostate: complications and acceptance by patients. *Br.J.Urol.* 71 (4):457-459, 1993.
78. S. Richter, M. C. Maayan, and I. Nissenkorn. Safety of transrectal prostatic biopsy through double-glove technique without antibiotic prophylaxis. *Urology* 39 (6):512-514, 1992.
79. I. W. Fong, N. Struthers, R. J. Honey, M. Simbul, and D. A. Boisseau. A randomized comparative study of the prophylactic use of trimethoprim-sulfamethoxazole versus netilmycin-metronidazole in transrectal prostatic biopsy. *J.Urol.* 146 (3):794-797, 1991.
80. M. B. Roach, T. E. Figueroa, D. McBride, W. J. George, and D. E. Neal, Jr. Ciprofloxacin versus gentamicin in prophylaxis against bacteremia in transrectal prostate needle biopsy. *Urology* 38 (1):84-87, 1991.
81. B. R. Birch, K. M. Anson, and R. A. Miller. Sedoanalgesia in urology: a safe, cost-effective alternative to general anaesthesia. A review of 1020 cases. *Br.J.Urol.* 66 (4):342-350, 1990.
82. N. I. Wilson and H. J. Lewi. Survey of antibiotic prophylaxis in British urological practice. *Br.J.Urol.* 57 (4):478-482, 1985.
83. M. G. Packer, P. Russo, and W. R. Fair. Prophylactic antibiotics and Foley catheter use in transperineal needle biopsy of the prostate. *J.Urol.* 131 (4):687-689, 1984.
84. R. J. Babaian, W. L. Lowry, and B. F. Finan. Intraluminal antibiotic regimen for patients undergoing transrectal needle biopsy of prostate. *Urology* 20 (3):253-255, 1982.
85. E. D. Crawford, A. L. Haynes, Jr., M. W. Story, and T. A. Borden. Prevention of urinary tract infection and sepsis following transrectal prostatic biopsy. *J.Urol.* 127 (3):449-451, 1982.
86. J. R. Sharpe, R. W. Sadlowski, R. P. Finney, W. T. Branch, and J. E. Hanna. Urinary tract infection after transrectal needle biopsy of the prostate. *J.Urol.* 127 (2):255-256, 1982.
87. R. W. Brown, J. J. Warner, B. I. Turner, L. F. Harris, and R. H. Alford. Bacteremia and bacteriuria after transrectal prostatic biopsy. *Urology* 18 (2):145-148, 1981.
88. A. C. Eaton. The safety of transrectal biopsy of the prostate as an out-patient investigation. *Br.J.Urol.* 53 (2):144-146, 1981.
89. M. Rees, E. C. Ashby, R. D. Pocock, and C. H. Dowding. Povidone-iodine antisepsis for transrectal prostatic biopsy. *Br.Med.J.* 281 (6241):650, 1980.
90. T. K. Ruebush, J. H. McConville, and F. M. Calia. A double-blind study of trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis in patients having transrectal needle biopsy of the prostate. *J.Urol.* 122 (4):492-494, 1979.

## Quesito n° 2 - Preparazione del paziente e anestesia

91. E. C. Ashby, M. Rees, and C. H. Dowding. Prophylaxis against systemic infection after transrectal biopsy for suspected prostatic carcinoma. *Br.Med.J.* 2 (6147):1263-1264, 1978.

### Referenze non recuperabili

1. M. Bozlu, S. Atici, E. Ulusoy, B. Canpolat, S. Cayan, E. Akbay, P. F. Schellhammer, and U. Oral. Periprostatic lidocaine infiltration and/or synthetic opioid (meperidine or tramadol) administration have no analgesic benefit during prostate biopsy. A prospective randomized double-blind placebo-controlled study comparing different methods. *Urol Int.* 72 (4):308-311, 2004.
2. I. Celebi, B. Irer, A. Kefi, E. Kurtulan, Y. Goktay, and T. Ergin. Relationship between complications due to prostate biopsy and the scores of pain and discomfort. *Urol Int.* 72 (4):303-307, 2004.
3. R. Sabbagh, M. McCormack, F. Peloquin, R. Faucher, J. P. Perreault, P. Perrotte, P. I. Karakiewicz, and F. Saad. A prospective randomized trial of 1-day versus 3-day antibiotic prophylaxis for transrectal ultrasound guided prostate biopsy. *Can.J.Urol* 11 (2):2216-2219, 2004
4. G. Inal, S. Yazici, O. Adsan, B. Ozturk, and M. Cetinkaya. Periprostatic nerve blockade before transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: the Ankara Numune experience. *Urol.Int.* 71 (2):165-167, 2003.
5. F. Saad, R. Sabbagh, M. McCormack, and F. Peloquin. A prospective randomized trial comparing lidocaine and lubricating gel on pain level in patients undergoing transrectal ultrasound prostate biopsy. *Can.J.Urol.* 9 (4):1592-1594, 2002.
6. S. R. Shivde, R. P. Cooke, W. A. O'Neill, A. G. Cowie, W. T. Lawrence, and G. M. Watson. Trimethoprim versus gentamicin for the prevention of bacteriuria following transrectal biopsy of the prostate--do patients need additional anaerobic cover? *Urol.Int.* 69 (2):106-110, 2002.
7. B. N. Stirling, K. F. Shockley, G. G. Carothers, and T. J. Maatman. Pain perception during transrectal ultrasound guided prostate needle biopsy: an objective analysis of local anesthesia use. *Prostate Cancer Prostatic.Dis.* 5 (3):209-211, 2002.
8. K. Isen, B. Kupeli, Z. Sinik, S. Sozen, and I. Bozkirli. Antibiotic prophylaxis for transrectal biopsy of the prostate: a prospective randomized study of the prophylactic use of single dose oral fluoroquinolone versus trimethoprim-sulfamethoxazole. *Int.Urol.Nephrol.* 31 (4):491-495, 1999.
9. W. W. Bierwirth. Local anesthesia for prostate biopsies. *Urol.Nurs.* 17 (1):33-34, 1997.
10. P. B. White. Re: Local anesthesia for prostate biopsies. *Urol.Nurs.* 17 (3):103, 1997.
11. M. D. Melekos. Efficacy of prophylactic antimicrobial regimens in preventing infectious complications after transrectal biopsy of the prostate. *Int.Urol.Nephrol.* 22 (3):257-262, 1990.

## Vie d'accesso

### Composizione del gruppo di lavoro.

VIE D'ACCESSO: **Alessandro Bertaccini** Clinica Urologica, Policlinico S. Orsola-Malpighi - Bologna  
Paolo Consonni U.O. Urologia, Casa di Cura "S. Maria" – Castellanza  
Riccardo Schiavina Clinica Urologica, Policlinico S. Orsola-Malpighi – Bologna  
Guido Virgili Clinica Urologica, Università "Tor Vergata" - Roma

COMPLICANZE: **Donato Randone** U.O. Urologia, Ospedale Gradenigo - Torino  
Alessandro Bertaccini Clinica Urologica, Policlinico S. Orsola-Malpighi – Bologna  
Giulio D'Incà U.O. Urologia, Ospedale Civile San Martino, Belluno.  
Giovanni Muzzonigro Clinica Urologica, Ospedale Torrette, Università di Ancona

### Metodi

Il processo metodologico seguito può essere così schematizzato:

#### 1) individuazione delle domande a cui la revisione della letteratura doveva rispondere.

- o quale delle due vie d'accesso transrettale e perineale è più vantaggiosa in termini di numero di falsi negativi, effetti collaterali, complicanze? a) perineale; b) transrettale; c) entrambe;

#### 2) stesura delle strategie di ricerca bibliografica per l'identificazione degli studi

*MEDLINE (1966-2003)*

#1 Search **haematuria OR hematuria OR "Hematuria" [MESH] OR hematospermia OR haematospermia OR pain OR "Pain, Postoperative" [MESH] OR fever OR Fever [MESH: NoExp] OR bleeding OR hemorrhage OR haemorrhage OR "Hemorrhage" [MESH: NoExp] OR "Postoperative Hemorrhage" [MESH] OR sepsis [MESH] OR sepsis OR Hematoma [MESH] OR haematoma OR hematoma OR death OR deaths OR dysuria OR "Postoperative Complications" [MESH: NoExp] OR "Postoperative Nausea and Vomiting" [MESH] OR nausea OR vomiting OR "Urinary Retention" [MESH] OR urin\* retention OR "Urinary Tract Infections" [MESH] OR urin\* tract infection\* OR urin\* infection\* OR "bacterial infection" OR "bacterial infections" OR "Bacterial Infections" [MESH:NoExp] OR "Gram-Positive Bacterial Infections" [MESH] OR "Gram-Negative Bacterial Infections" [MESH]**

#2 Search **transrectal prostate biopsy OR transrectal prostate biopsies OR transrectal prostatic biopsy OR transrectal prostatic biopsies OR transverse prostate biopsy OR transverse prostate biopsies OR transverse prostatic biopsy OR transverse prostatic biopsies**

#3 Search **longitudinal prostate biopsy OR longitudinal prostate biopsies OR longitudinal prostatic biopsy OR longitudinal prostatic biopsies OR transperineal prostate biopsy OR transperineal prostate biopsies OR transperineal prostatic biopsy OR transperineal prostatic biopsies**

#4 Search **prostate biopsy OR prostate biopsies OR prostatic biopsy OR prostatic biopsies**

Quesito n° 3 - Vie di accesso

# 5 Search (#1 AND #4) OR (#2 AND #3) Limits: **English, Human**

CL (1 issue, 2004)

prostate biopsy OR prostatic biopsy OR prostate cancer OR prostatic cancer

**3) definizione dei criteri di inclusione/esclusione degli studi in termini tipo di popolazione, tipo di intervento, tipo di misura di esito.**

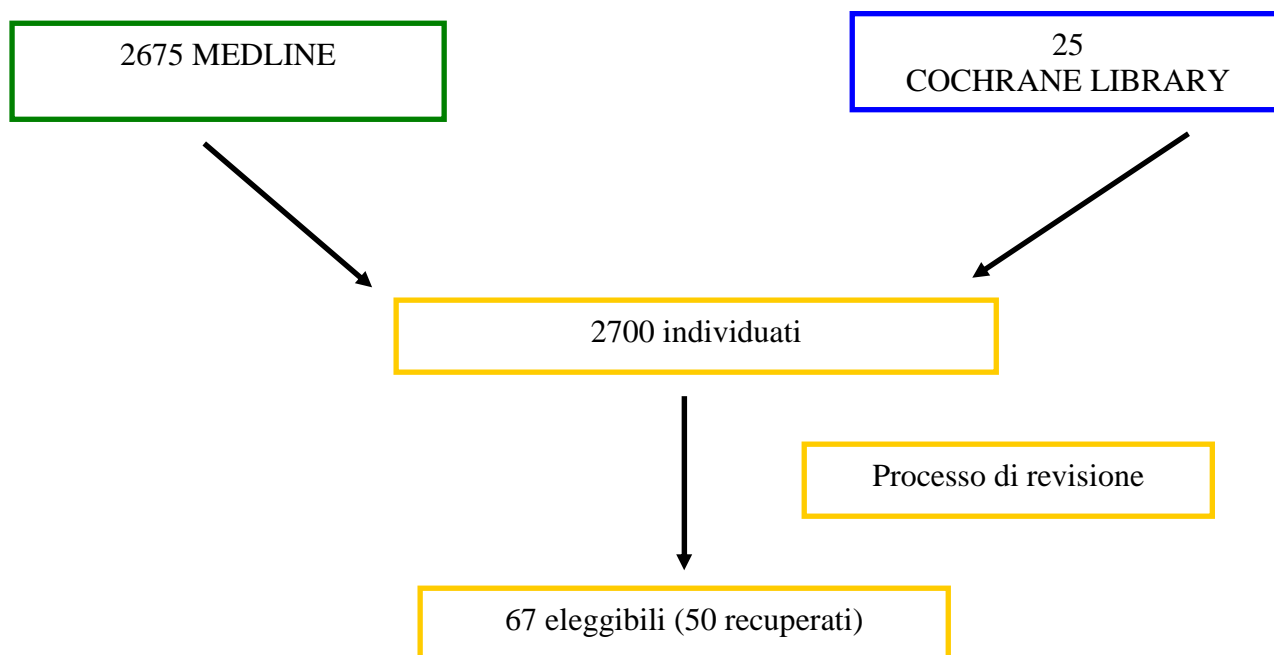
Sono stati inclusi studi che soddisfano le seguenti caratteristiche:

**Tipo di interventi:** vengono inclusi studi in cui vengono paragonate le due modalità d'accesso (transrettale e transperineale).

**Tipo di misure di esito:** frequenza e tipo di complicanze, tempi di esecuzione, necessità di anestesia.

**4) selezione degli studi**

Il processo di selezione degli studi è riassunto nel seguente diagramma:



## **Descrizione delle Evidenze.**

### **VIE D'ACCESSO**

Allo stato attuale la via di accesso più diffusamente utilizzata nell'esecuzione di una biopsia prostatica è quella transrettale ecoguidata, essendo quella per via perineale meno diffusa mentre quella digito-guidata ormai in disuso. La via di accesso transrettale risulta di più rapida esecuzione e caratterizzata da una più rapida curva di apprendimento, tuttavia non esistono dati scientifici sufficienti che dimostrino la superiorità di una via di accesso sull'altra, specie in termini di detection rate e tasso complicanze. Per quanto concerne la tollerabilità per il paziente, non esistono dati dirimenti che mettano a confronto le due tecniche, anche se per la via perineale è d'obbligo l'utilizzo dell'anestesia locoregionale mentre per la via transrettale è opzionale. Inoltre a parità di anestesia locoregionale non esistono studi che dimostrino la miglior tollerabilità di una via di accesso rispetto all'altra.

*(per tale quesito sono stati esaminati 9 articoli, di cui 1 con prova di efficacia di livello II, 2 di livello III, 6 di livello V. Complessivamente la forza di tale raccomandazione è di tipo B).*

### **COMPLICANZE**

La biopsia prostatica con campionamento multiplo rappresenta una metodica diagnostica di media invasività, caratterizzata da un alto tasso complicanze di lieve e media entità, a fronte di un basso tasso di complicanze gravi tali da richiedere l'ospedalizzazione (<1%). Pertanto la biopsia prostatica rappresenta una metodica sicura e ben tollerata dalla maggior parte dei pazienti, specie se forniti di adeguate informazioni circa la procedura e le possibili complicanze e pertanto rappresenta una procedura eseguibile in regime ambulatoriale.

La complicanza di maggior riscontro è il sanguinamento transitorio, considerato "effetto collaterale atteso" della procedura.

L'ematuria macroscopica e iniziale compare nel 30-50% dei pazienti e si risolve spontaneamente con una durata di 2-7 gg senza alcun trattamento. L'emospermia, anch'essa a risoluzione spontanea, compare in circa la metà dei pazienti ed ha una durata variabile, potendo persistere anche oltre i 30 gg mentre l'ematochezia rappresenta un reperto frequente ma spesso di immediata risoluzione.

Sono descritti in letteratura episodi sporadici di sanguinamenti emorroidali massivi, trattati con tamponamento meccanico endorettale.

Inoltre sono rari gli episodi di sindrome vaso-vagale, la maggior parte a rapida risoluzione.

Non esistono studi prospettici randomizzati che dimostrino l'aumento di sanguinamenti nei pazienti in terapia con antiaggreganti piastrinici e anticoagulanti, anche se n'è consigliabile la sospensione circa 1 settimana prima, previa valutazione dei rischi legati alla sospensione.

Le complicanze infettive di lieve e media entità hanno una incidenza piuttosto bassa (6-8%), mentre le forme più gravi si verificano in meno dell'1 % dei casi.

### **Conclusioni**

Se presenti patologie del retto (primitive o iatrogene es rettocolite ulcerosa o proctite attinica) riportate complicanze occasionali ma severe con accesso transrettale

Prova di efficacia V - Forza raccomandazione B

Più sterile l'accesso tranperineale e quindi più indicato in pz particolarmente a rischio di sviluppare sepsi (immunodepressi – defedati)

Prova di Efficacia V - Forza della raccomandazione B/C

L'ospedalizzazione in seguito a complicanze è sovrapponibile per le due tecniche ed è 0,9-2,4%  
prova efficacia tipo V - Forza della raccomandazione B

### Complicanze riportate dalla letteratura con tecnica **transperineale**:



### Quesito n° 3 - Vie di accesso

Ematuria	26- 42%
Ematuria severa	0,7%
Emospermia	13-46%
Ematoma pelvico	0,1%
Dolore (con anestesia)	31%
Disuria	2,7%
Ritenzione	2%
Setticemia	0,1- 0,7%
Infezione urinaria	0,0 – 0,5%
Rettorragia	0,0%
Febbre	0,5%

#### Complicanze riportate dalla letteratura con tecnica **transrettale**:

Ematuria	47-74%
Ematuria severa	0,1-0,7%
Emospermia	19-45%
Ematoma pelvico	0,0%
Dolore	36%
Disuria	6,8-7,2%
Ritenzione	1%
Setticemia	0,1- 0,2%
Infezione urinaria	27 – 32%
Infezione urinaria (previa profilassi)	0,2 – 5,6%
Rettorragia lieve	4,9-22,1%
Rettorragia severa	1,2%
Febbre	1%

#### Complicanze “case report” con accesso **transperineale**

- Lesione plesso del Santorini con ematoma retro-vescicale
- Impianto neoplasia perineale

#### Complicanze “case report” con accesso **transrettale**

- Ematoma parete anteriore del retto
- Coagulo colico
- Decesso

*(per tale quesito sono stati esaminati 35 articoli, di cui 2 con prova di efficacia di livello II, 6 di livello III, 1 di livello IV, 23 di livello V e 3 di livello VI. Complessivamente la forza di tale raccomandazione è di tipo B).*

## **Referenze bibliografiche.**

### *VIE D'ACCESSO*

1. Rajesh Shinghal, Limitations of Transperineal Ultrasound-Guided Prostate Biopsies, *Urology* (1999), 54, 706-708 (VC)
2. P. Emiliozzi, First Approach for Prostate Cancer Detection: a Prospective Study on Transperineal Versus Transrectal Six-Core Prostate Biopsy, *Urology* (2003) 61, 961-966 (VC)
3. P. M.. Thompson, The Problem of Infection After Prostatic Biopsy: The Case for the Transperineal Approach, *British Journal of Urology* (1982) 54, 736-740 (IIIC)
4. Marc H. Nesi, A Comparison of Morbidity Following Transrectal and Transperineal Prostatic Needle Biopsy, *Surgery, Gynecology & Obstetrics* (1983) 156, 464-466 (IIIB)
5. G. Novella, Pain Assessment After Original Transperineal Prostate Biopsy Using a Coaxial Needle, *Urology* (2003), 62, 689-692 (IIB)
6. P. G. Ryan, Perineal Prostatic Tumour Seedling after 'Tru-Cut' Needle Biopsy: Case Report and Review of the Literature, *Eur Urol* (1990) 17, 189-192 (VB)
7. J. A. W. Webb, Complications of Ultrasound-Guided Transperineal Prostate Biopsy, *BJU* (1993), 72, 775-777 (VB)
8. A. N. Vis, Detectin of Prostate Cancer: a Comparative Study of the Diagnostic Efficacy of Sextant Transrectal Versus Sextant Transperineal Biopsy, *Urology* (2000), 56, 617-621 (VB)
9. T. C. Igel, Systematic Transperineal Ultrasound Guided Template Biopsy of the Prostate in Patients at High Risk, *The Journal of Urology* (2001), 165, 1575-79 (VB)

### *COMPLICANZE*

10. J. Irani, Patient tolerance of transrectal ultrasound-guided biopsy of the prostate, *British Journal of Urology* (1997), 79, 608-610 (VC)
11. R. Clements, Side Effect and Patient Acceptability of Transrectal Biopsy of the Prostate, *Clinical Radiology* (1993) 47, 125-126 (VC)
12. J. Stephen Jones, Rectal Sensation Test Helps Avoid Pain of Apical Prostate Biopsy, *The Journal of Urology* (2003) 170, 2316-2318 (IIB)
13. M. C. Crundwell, Patients' Tolerance of Transrectal Ultrasound-Guided Prostatic Biopsy: an Audit of 140 Cases *BJU International* (1999), 83, 792-795 (VC)
14. Michael Peyromaure, Pain and Morbidity of an Extensive Prostate 10-Biopsy Protocol: a Prospective Study in 289 Patients, *The Journal of Urology*, (2002) 167, 218-221 (VC)
15. Tuukka Makinen, Acceptability and Complications of Prostate Biopsy in Population-Based Psa Screening Versus Routine Clinical Practice: a Prospective, Controlloled Study, *Urology* (2002) 60, 846-850 (IIIB)
16. S. Ali Khan, Hemorrhoidal Bleeding Following Transrectal Prostatic Biopsy, *American Society of Colon and Rectal Surgeons* (1982), 25, 817-819 (VB)
17. Ronald H. Wachsberg, Transient Arteriovenous Fistulae After Transrectal Prostate Biopsy, *J. Ultrasound Med* (1996) 15, 57-61 (VB)
18. E. Brullet, Massive Rectal Bleeding Following Transrectal Ultrasound-Guided Prostate Biopsy, *Endoscopy* (2000), 32, 792-795 (VA)

*Quesito n° 3 - Vie di accesso*

19. Z. Maan, Morbidity of Transrectal Ultrasonography-Guided Prostate Biopsies in Patients After the Continued Use of Low-Dose Aspirin, *BJU International* (2003), 91, 798-800 (VD)
20. L. V. Rodriguez, Risk and Complications of Transrectal Ultrasound, *Curr Opin Urol* (2000), 10, 111-116 (V B)
21. R. Raaijmakers, Complication Rates and Risk Factor of 5802 Transrectal Ultrasound-Guided Sextant Biopsies of the Prostate Within a Population-Based Screening Program, *Urology* (2002), 60, 826-830 (VA)
22. A. Zisman, The Impact of Prostate Biopsy on Patient Well-Being: A Prospective Study of Pain, Anxiety and Erectile Dysfunction, *The Journal of Urology* (2001), 165, 445-454 (VB)
23. B. Djavan, Safety and Moridity of First and Repeat Transrectal Ultrasound Guided Prostate Needle Biopsies: Results of a Prospective European Prostate Cancer Detection Study, *The Journal of Urology* (2001), 166, 856-860 (IIIA)
24. A. Zisman, The Impact of Prostate Biopsy on Patients Well-Being: A Prospective Study of Voivoding Impairment, *The Journal of Urology* (2001), 166, 2242-2246 (VA)
25. H. P. Beerlage, Consideration Regarding Prostate Biopsies, *Eur Urol* (1998), 34, 303-312 (VIA)
26. L. V. Rodriguez, Risk and Complications of Transrectal Ultrasound Guided Prostate Needle Biopsy: A Prospective Study and Review of the Literature, *The Journal of Urology* (1998), 160, 2116-2120 (VC)
27. J. B. W. Rietbergen, Complications of Transrectal Ultrasound-Guided Systematic Sextant Biopsies of the Prostate: Evaluation of Complication Rates and Risk Factor Within a Population-Based Screening Program, *Urology* (1997), 49, 875-880 (IIIB)
28. M. Norberg, Transrectal Ultrasound and Core Biopsies for the Diagnosis of Prostate Cancer, Doctorial thesis at Uppsala University, Department of Diagnostic Radiology, 1994 (IIIB)
29. P. M. Desmond, Morbidity with Contemporary Prostate Biopsy, *The Journal of Urology* (1993), 150, 1425-1426 (VC)
30. S. Torp-Pedersen, Transrectal Biopsy of the Prostate Guided with Transrectal Us: Longitudinal and Multiplanar Scanning, *Radiology* (1989), 170, 23-27 (VB)
31. K. K. Hodge, Ultrasound Guided Transrectal Core Biopsies of the Palpably Abnorme Prostate, *The Journal of Urology* (1989), 142, 66-70 (VB)
32. A. C. Eaton, The Safety of Transrectal Biopsy of the Prostate as an Out-patient Investigation, *BJU* (1981), 53, 144-146 (VB)
33. M. Raber, Complications of Transrectal Ultrasound Guided Biopsy of Prostate, *Arch Ital Urol Androl* (2000), 4, 249-253 (VB)
34. R. Wammack, Morbidity of Transrectal Ultrasound-Guided Prostate Needle Biopsy in patients Receiving Immunosuppression, *Urology* (2001), 58, 1004-1007 (VB)
35. K. A. Lindert, Bacteremia and Bacteriuria After transrectal Ultrasound Guided Prostate Biopsy, *The Journal of Urology* (2000), 164, 76-80 (IIA)
36. A. L. Enlund, Morbidity of Ultrasound-Guided Transrectal Core Biopsy of the Prostate Without Prophylactic Antibiotic Therapy. A prospective Study in 415 Cases, *BJU* (1997), 79, 777-780 (VB)
37. J. W. Hillyard, Bacteraemia Following Perineal Prostatic Biopsy, *BJU* (1987), 60, 252-254 (VC)
38. N. I. L. Wilson, Survey of Antibiotic Prophylaxis in British Urological Practice, *BJU* (1985), 57, 478-482 (VIA)

*Quesito n° 3 - Vie di accesso*

39. R. S. Edson, Gram-Negative Bacteremia after Transrectal Needle Biopsy of the Prostate, *Mayo Clin Proc* (1980), 55, 489-491 (VC)
40. M. R. G. Robinson, Bacteriaemia and Bacteriogenic Shock in District Hospital Urological Practice, *BJU* (1980), 52, 10-14 (VB)
41. L. F. Harris, Anaerobic Septicemia After Transrectal Prostatic Biopsy, *Arch Inter Med* (1978), 138, 393-395 (VB)
42. P. Davison, Urinary Contamination as a Result of Transrectal Biopsy of the Prostate, *The Journal of Urology* (1971), 105, 545-546 (IIIB)
43. P. M. Thompson, Transrectal Biopsy of the Prostate and Bacteraemia, *Br. J. Surg.* (1980) (IIIA)
44. Witherow RO'N, Patients' Tolerance of Transrectal Ultrasound-Guided Prostatic Biopsy: an Audit of 104 Cases , *BJU International* (1999), 84, 890-892 (VIB)
45. Galan M. Lujan, Borda A. Paez, Gonzalez Fernandez, I, Cajigal Romero, I, de Gomez, V, and Sanchez A. Berenguer. [Adverse effects of transrectal prostatic biopsy. Analysis of 303 procedures]. *Actas Urol.Esp.* 25 (1):46-49, 2001 (VB)
46. J. A. Webb, K. Shanmuganathan, and A. McLean. Complications of ultrasound-guided transperineal prostate biopsy. A prospective study. *Br.J.Urol.* 72 (5 Pt 2):775-777, 1993. (VB)
47. E. J. Herget, J. C. Saliken, B. J. Donnelly, R. R. Gray, D. Wiseman, and G. Brunet. Transrectal ultrasound-guided biopsy of the prostate: relation between ASA use and bleeding complications. *Can.Assoc.Radiol.J.* 50 (3):173-176, 1999. (VB)
48. V. Sacak, M. G. Toktas, I. Bozkurt, R. Tokuc, and E. Unluer. Two cases of retrovesical haematoma following prostatic biopsy. *Int.Urol.Nephrol.* 29 (2):207-211, 1997. (VB)
49. A. N. Vis, M. O. Boerma, S. Ciatto, R. F. Hoedemaeker, F. H. Schroder, and T. H. van der Kwast. Detection of prostate cancer: a comparative study of the diagnostic efficacy of sextant transrectal versus sextant transperineal biopsy. *Urology* 56 (4):617-621, 2000. (VC)
50. G. Novella, V. Ficarra, A. Galfano, R. Ballario, G. Novara, S. Cavalleri, and W. Artibani. Pain assessment after original transperineal prostate biopsy using a coaxial needle. *Urology* 62 (4):689-692, 2003. (VB/C)

Quesito n° 3 - Vie di accesso

Referenze aggiunte dai componenti del gruppo per il sottoquesito “Complicanze”

Autore	Testo	Estensione	N° casi	Livello prova/ raccomandazione	Tecnica	Risultati	Tipo studio
Roberts R.O.	Urology 2001 Jan; 59(1)78-84	M	2258	VB	TR	17% complicanze; Ematuria macroscopica 7,5-12,8%; Infezioni 4,6-1,4%; Hosp. 1,2-0,2	UP
Carey JM	J Urol 2001 Jul 166 ( 1) 82-5	M	448	IVC	TR	Ritenzione d'urina	R
Mansek A	Urol Int.2001 66(4) 197-200	M	162	VB	TR	Sang. Rettale4,9%; Ematuria severa 1,8%; Emospermia 19,8%; Ematuria ricorrente 68,5%	UP
Naughton CK	J Urol 2000 Jan 163(1) 179-80	M	160	IIB Prosp. Rndom	TR	Non aumento delle complicanze con 12 prelievi rispetto a 6	P
Costineiras J	Actas Urol. Esp. 1995 Jul- Aug 19(7)544-8	M	520	VB	TP	Ematuria macroscopica 3,26%; Febbre 0,5%; Impianto neoplasia 0.19%	UP
Da Silva E	Arch Esp Urol 1999 Mar; 52 (2) 167-8	M	1	VB	TR	Peritonite e decesso	UP
Brewster SF	Br J Urol 1993 Dec; 72(6):977-8	M	1	VB	TR	Decesso per setticemia da anaerobi	
Borer A	J Infect 1999 Mar; 38(2): 128-9	M	1	VB	TR	Decesso per setticemia da anaerobi	UP
Brullet E	Endoscopy 2000 Oct 32(10) 792-5	M	550	VB	TR	Sanguinamento rettale 1%	UP
Shinghal R, Terris MK.	Urology. 1999 Oct;54(4):706-8.	M	20	VB	TR/TP		

M = monocentrico

TR = transrettale TP = transperitoneale

UP = urology practice

P = prospettico

R = retrospettivo

## Caratteristiche del preparato istologico

### Composizione del gruppo\*\*

ANNA DE MATTEIS	Dip. Med. Sper. e Patologia, Università La Sapienza - Roma*
ENRICO BOLLITO	Ist. Anatomia Patologica, A.S.O. S. Luigi Gonzaga - Orbassano*
ANDREA B. GALOSI	Clinica Urologica, Ospedale Torrette, Università di Ancona
MARINA GARDIMAN	Istituto Anatomia Patologica, Università di Padova*
RODOLFO MONTIRONI	Istituto Anatomia Patologica, Ospedale Reg. Umberto I, Università di Ancona*
STENO SENTINELLI	Anatomia Patologica, Istituto Regina Elena - Roma*

\*\* Gruppo di lavoro istituito con la collaborazione del Gruppo Italiano di Uropatologia. \*Membri del Gruppo Italiano di Uropatologia.

### Metodi

Il processo metodologico seguito può essere così schematizzato:

- 1) **individuazione delle domande a cui la revisione della letteratura doveva rispondere.**
  - o qual è il metodo più appropriato di invio dei frammenti bioptici al patologo?
  - o qual è il metodo più appropriato di identificazione dei prelievi bioptici?
- 2) **stesura delle strategie di ricerca bibliografica per l'identificazione degli studi.**

*MEDLINE (1966-2003)*

#1 Search **prostate biopsy OR prostate biopsies OR prostatic biopsy OR prostatic biopsies**

#2 Search "**Histocytological Preparation Techniques**"[MESH]

#3 Search "**Tissue Fixation**" [MeSH]

#4 Search **formalin filled containers OR formalin filled container OR formalin- filled container OR formalin- filled containers OR formalin container OR formalin containers**

# 5 Search **cassette OR cassettes OR microcassette OR microcassettes**

#6 Search "**Tissue Embedding**" [MeSH]

#7 Search "**Specimen Handling**"[MeSH:NoExp]

#8 Search (**#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7**) AND #1 Field: **All Fields**, Limits: **English, Human**

*CL (I issue, 2004)*

prostate biopsy OR prostatic biopsy OR prostate cancer OR prostatic cancer

**3) definizione dei criteri di inclusione/esclusione degli studi in termini tipo di popolazione, tipo di intervento, tipo di misura di esito.**

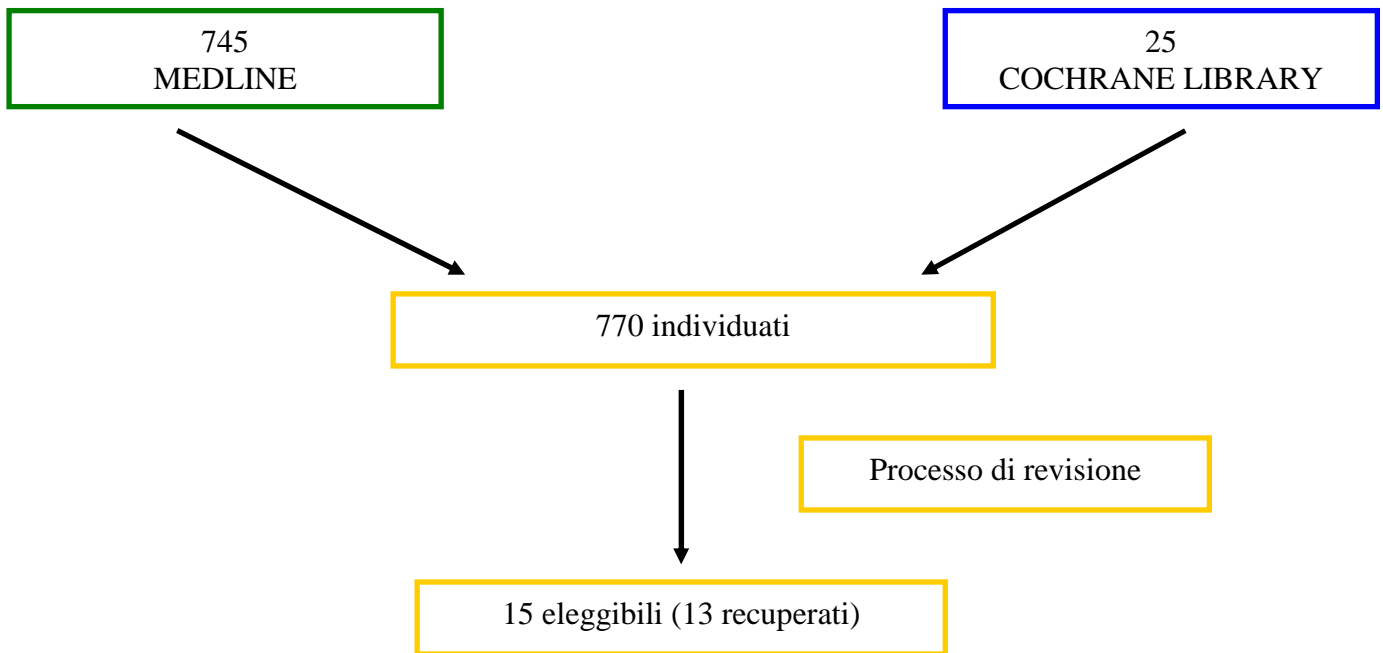
Sono stati inclusi studi che soddisfano le seguenti caratteristiche:

**Tipo di intervento:** vengono inclusi studi in cui vengono paragonate diverse modalità di invio dei frammenti (es. liberi in formalina o in vaschette) o diverse varianti dello stesso metodo (es. differenze nel numero di frammenti per blocchetto) o due diversi metodi di identificazione dei frammenti (singoli, raggruppati per lato o per area)

**Tipo di misure di esito:** accuratezza diagnostica, numero delle sezioni, incurvamento del campione, dispersione dei piccoli frustoli frammentati, orientamento del frammento

**1) selezione degli studi.**

Il processo di selezione degli studi è riassunto nel seguente diagramma:



### **Descrizione delle Evidenze.**

I frammenti biotici di prostata vengono sottoposti nei laboratori di Anatomia Patologica a procedimenti tecnici per l'allestimento di preparati istologici. Si considera ottimale quel procedimento tecnico mediante il quale la massima parte del materiale prelevato è evidenziato e che produce preparati istologici di ottima qualità. Le caratteristiche del preparato istologico sono di grande importanza perché esse condizionano non solo la semplice diagnosi di carcinoma prostatico, ma anche la definizione di una serie di parametri (*score* di Gleason, percentuale dei frammenti interessati, estensione del tessuto neoplastico etc.) che, valutati insieme con i parametri clinici, influenzano le scelte terapeutiche. Le caratteristiche dei preparati istologici dipendono in larga misura dalle caratteristiche dei frammenti biotici e dalle modalità di invio di tali frammenti al Laboratorio di Anatomia Patologica. Pertanto, il gruppo di lavoro sulle *caratteristiche del preparato istologico* identifica una serie di requisiti minimi di adeguatezza circa le *modalità di invio dei frammenti al patologo* e di *identificazione dei frammenti*. Le raccomandazioni tengono conto anche dei carichi di lavoro e dei costi che la metodica proposta impone alle istituzioni e li valutano in rapporto all'effettiva utilità clinica dei risultati che si possono raggiungere.

Per l'invio al patologo dei frammenti biotici è raccomandata la tecnica cosiddetta *in cassette* o a *sandwich* (livello di evidenza III A). Per il metodo di identificazione dei frammenti biotici è raccomandato che questi siano identificati per lato e per sede del prelievo (livello di evidenza V A). In *appendice* ai due quesiti principali, si è ritenuto opportuno prendere in considerazione anche alcuni altri aspetti del problema, sottolineando l'importanza di modalità tecniche che determinano l'adeguatezza del preparato istologico alle finalità diagnostiche, come le caratteristiche dell'ago usato per i prelievi, ed indicando i criteri minimi in base ai quali il preparato istologico viene giudicato adeguato.

#### *Invio dei frammenti biotici al Laboratorio di Anatomia Patologica*

Le modalità di invio dei frammenti biotici al Laboratorio di Anatomia Patologica hanno importanza in relazione alla ottimizzazione del preparato istologico e delle informazioni che se ne debbono poter trarre. A questo riguardo, una esigenza prioritaria è quella che nei preparati istologici sia evidenziata la massima parte di ciascun frammento biotico. Per ottenere dalle inclusioni in paraffina le sezioni, che saranno colorate ed esaminate, la lama del microtomo seziona il frammento secondo un piano orizzontale. Pertanto, affinché la sezione comprenda l'intera lunghezza e l'intera larghezza del frammento, è necessario che i frammenti siano inclusi perfettamente e totalmente in piano orizzontale, coincidente con il piano di taglio della lama del microtomo (livello di evidenza III A). Uno studio sperimentale basato su simulazioni computerizzate ha calcolato che già una divergenza di soli 5° tra asse del frammento biotico e piano di sezione determina una perdita significativa di tessuto da esaminare. Se in una stessa inclusione sono assemblati più di un frammento, è anche necessario che questi siano tutti sullo stesso piano. In questo modo le sezioni istologiche conterranno la massima parte del materiale che si deve esaminare. Se, invece, nell'inclusione i frammenti si incurvano così da disporsi su diversi livelli, ogni sezione comprenderà alcune parti del/i frammento/i e nel preparato istologico il materiale in esame apparirà in parti molto minute, con il rischio che una dei esse, magari l'unica contenente un piccolo focolaio neoplastico, vada perduta, precludendosi in tal modo l'opportunità di una corretta diagnosi. Facendo, come si usa fare, sezioni multiple a diversi livelli, questo rischio si riduce ma non si elimina del tutto. Inoltre, l'esame di frammenti suddivisi in parti molto piccole, quelle cioè che emergono ai diversi livelli di sezione, non permette di stabilire con certezza quanti frammenti biotici siano interessati dalla neoplasia e rende molto approssimativa la valutazione della lunghezza dei singoli frammenti e della percentuale di tessuto neoplastico rispetto al tessuto esaminato. L'importanza di una inclusione adeguata giustifica il ricorso a metodiche particolari, che l'urologo deve usare nell'invio dei frammenti biotici al patologo. Una delle tecniche di invio dei frammenti al patologo, sperimentata e controllata nei risultati, è quella cosiddetta *in cassette* o a *sandwich*. Ci si riferisce alle cassetine forate per tessuti, all'interno delle quali il frammento



#### Quesito n° 4 - Caratteristiche del preparato istologico

bioptico viene accuratamente disteso su di una spugnetta imbevuta di soluzione fisiologica ed è mantenuto fermo da una seconda spugnetta eguale alla prima (da cui a *sandwich*) su cui si chiude il coperchio della cassetta. Quindi, questa viene immersa nel liquido fissativo (nella massima parte dei casi formalina al 10%) e così inviata al Laboratorio di Anatomia Patologica. Uno studio randomizzato e controllato dimostra che questa tecnica aumenta in maniera statisticamente significativa la quantità complessiva di tessuto esaminato e del 7,2% la diagnosi di carcinoma, rispetto alla tecnica di immersione dei frammenti, liberi in un recipiente contenente liquido fissativo. Di altre tecniche sporadicamente segnalate in letteratura, come quella che utilizza supporti cartacei o spugne ripiegate ed inserite in provetta, non sono del tutto noti i risultati, che tuttavia sembrano essere meno soddisfacenti.

La tecnica delle *cassette* è indispensabile quando si usi per il prelievo bioptico l'ago da 18 gauge, utile soprattutto quando ci sia necessità di fare molti prelievi, come nella diagnosi di carcinomi T1c. Con questo tipo di ago si ottengono frammenti sottili ma del tutto idonei alla diagnosi, purché nel preparato istologico questi non risultino sottoposti ad ulteriore frammentazione artefattuale. Questi frammenti, se lasciati liberi nel fissativo, molto facilmente si curvano, si attorcigliano, si spezzettano, richiedendo un tempo maggiore di osservazione, nonostante il quale, il risultato spesso è insoddisfacente anche per la possibilità di perdita di materiale. L'uso delle *cassette* ha un basso costo e per l'operatore che esegue il prelievo bioptico rappresenta un sovraccarico di lavoro estremamente modesto. In compenso, come già detto, permette di rendere alla prima biopsia la diagnosi di carcinoma in un numero maggiore di casi, evitando una re-biopsia, la quale ha un costo economico maggiore dell'uso delle *cassette*, determina un sovraccarico di lavoro, clinico ed anatomo-patologico, ed è un evento a dir poco sgradevole per il paziente. Pertanto, per l'invio al patologo dei frammenti bioptici, è raccomandata la tecnica cosiddetta *in cassette* o a *sandwich* (livello di prova di efficacia III, forza della raccomandazione A).

#### Metodo di identificazione dei frammenti

I frammenti sono identificabili per lato del prelievo (destra, sinistra) e per la sede del prelievo (apice, medio, base, eventualmente zona di transizione), con la indicazione di alterazioni diffuse o focali rilevate clinicamente in una sede specificata. Il metodo più semplice e più sicuro per identificare la sede del prelievo è quello di mettere ciascun frammento in un contenitore diverso, con l'indicazione, numerica o alfabetica, del lato e dell'area della prostata da cui il frammento proviene. Questa etichettatura, scritta su ciascun contenitore (es. *1- base, destra*), è riportata anche sulla richiesta scritta di esame istopatologico. Con questa modalità di invio, ciascun frammento è incluso separatamente. In una biopsia con sei frammenti bioptici (tre di destra e tre di sinistra, dalla base, dalla mediana e dall'apice) si hanno 6 inclusioni. I frammenti per ciascuna sede possono essere in numero maggiore di uno. Naturalmente ci si pone problemi di costo. I vari metodi proposti in letteratura contemperano l'esigenza di ridurre i costi a quella di ottenere notizie sufficientemente precise, variando tali metodi a seconda dell'importanza clinica attribuita dai diversi autori alle informazioni topografiche rese dal patologo. Il metodo meno dispendioso consiste nell'assemblare in uno stesso contenitore tutti i frammenti di un lato (due contenitori, uno per i frammenti di destra ed uno per quelli di sinistra). Altra proposta, che tiene maggiormente conto dei possibili benefici di prelievi mirati in differenti sedi, è quella di tingere, al momento del prelievo, con inchiostro di china di due diversi colori la superficie dei frammenti dei due diversi lati. Si pongono i frammenti in tre contenitori, in uno i frammenti della base, di destra e di sinistra, distinguibili per lato dal colore, in un altro quelli della mediana, nel terzo quelli dell'apice. In tal modo con la metà delle inclusioni si avranno le medesime informazioni. Altro metodo è quello di usare cassette con compartimenti multipli numerati, in ciascuno dei quali, si pongono i frammenti di un sestante. Su questi problemi pesano le controverse questioni di quale sia la effettiva utilità clinica delle informazioni topografiche individuali, se questa giustifichi o meno il sovraccarico di lavoro e di costo e se le informazioni specifiche di sede siano utilizzabili in pratica per qualsiasi carcinoma o soltanto per carcinomi clinicamente non estesi o addirittura non apprezzabili. Varie indagini cliniche hanno cercato di stabilire, soprattutto, se vi sia un reale valore predittivo della refertazione topografica in

#### Quesito n° 4 - Caratteristiche del preparato istologico

rapporto alla possibilità di individuare le sedi della estensione extraprostatica del carcinoma. I risultati indicano prevalentemente una sostanziale limitatezza dei vantaggi in riferimento a questo specifico problema. Tuttavia, ricerche controllate indicano come informazioni topografiche permettano di cogliere alcune altre caratteristiche della neoplasia non prive di interesse, come, ad esempio, una probabile distribuzione multifocale o, per contro, una più massiva presenza della neoplasia in aree contigue. Altre indagini, metodologicamente valide, hanno segnalato risultati apprezzabili anche circa il contributo che la diagnosi topografica può dare nel predire lo stadio patologico, soprattutto nel carcinoma prostatico T1c. Anche se con livello di prova molto minore, anche pareri di esperti concordano nell'utilità di sapere, in caso di terapia chirurgica, se la neoplasia sia anche localizzata all'apice ed in quale misura. Inoltre, una mappa della neoplasia, contro la generica conoscenza di una localizzazione a destra o/e a sinistra, ha varie implicazioni, non soltanto per modulare momenti tecnici della terapia chirurgica *nerve-sparing*, ma anche per altre terapie, come alcune forme di radioterapia, criochirurgia, brachiterapia, HIFU. Bisogna infine considerare che, quando per ciascuna sede si siano eseguiti molti prelievi, il numero complessivo dei frammenti, anche soltanto di un lato, può essere elevato. In questo caso, per ottenere buoni preparati istologici, il Laboratorio di Anatomia Patologica esegue più di una inclusione anche per i frammenti pervenuti in un unico contenitore. Quindi, la mancanza di identificazione dei frammenti può avere, senza ottenere una diagnosi circostanziata, un costo pari a quello del procedimento di invio separato ed identificato del materiale prelevato. Pertanto, si raccomanda che i frammenti siano identificati per lato e per sede, eventualmente assemblando quelli dello stesso lato e della stessa sede, se i prelievi siano stati più di uno per ciascuna sede (livello di prova di efficacia V, forza della raccomandazione A).

#### Appendice ai quesiti principali

In rapporto alle finalità dell'esame bioptico ed alla pluralità delle informazioni che se ne debbono poter trarre, fatte salve le sue esposte modalità di invio dei frammenti, sono qui esposte brevemente alcune raccomandazioni circa altre caratteristiche dei frammenti che sono in grado di influenzare la sensibilità dell'esame bioptico.

Si ritiene che i prelievi debbano essere eseguiti con ago 18 *gauge* di tipo automatico (livello di evidenza III, forza di raccomandazione A). Infatti, gli aghi di tipo manuale riducono la quantità di tessuto e la precisione del taglio, come risulta dalla letteratura con livello di evidenza VI C. Inoltre, per ottenere frammenti bioptici di lunghezza adeguata, si raccomanda che la cripta dell'ago abbia una lunghezza di almeno 15 mm (livello di evidenza III A). Si considera, infatti, sufficiente un frammento della lunghezza, misurata sul preparato istologico, di almeno 10 mm (livello di evidenza V-VI). E' opportuno che al momento del prelievo si controlli la lunghezza del frammento e che si ripeta il prelievo nella stessa sede se questa è inferiore a 10 mm (livello di evidenza V-VI A).

Sotto il profilo qualitativo, un frammento bioptico è considerato rappresentativo ed adeguato quando contenga almeno una ghiandola prostatica (livello di evidenza III A), anche se è necessario considerare che detta rappresentatività si riferisce al frammento da esaminare e che la benignità delle ghiandole nei frammenti esaminati non esclude la presenza di carcinoma in altri settori della prostata.

La marcatura con inchiostro di china di una estremità del frammento bioptico, allo scopo di identificarne una estremità (per convenzione l'estremo rettale o prossimale), è una procedura opzionale la quale viene raccomandata nella pianificazione di trattamenti conservativi o mininvasivi come crioablazione, brachiterapia, radioterapia esterna a modulazione di intensità (livello di evidenza VI C).

#### Referenze bibliografiche

1. O. Biedrzycki, M. Varma, and D. M. Berney. Variations in the processing of prostatic needle cores in the UK; what is safe? *J.Clin.Pathol.* 56 (5):341-343, 2003.

#### Quesito n° 4 - Caratteristiche del preparato istologico

2. M. E. Laniado, I. McMullen, M. M. Walker, and A. Patel. Use and rationale of a multicompartiment microcassette for site-specific biopsies of the prostate in a consecutive cohort of men. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 6 (1):50-52, 2003.
3. T. H. van der Kwast, C. Lopes, C. Santonja, C. G. Pihl, I. Neetens, P. Martikainen, S. Di Lollo, L. Bubendorf, and R. F. Hoedemaeker. Guidelines for processing and reporting of prostatic needle biopsies. *J.Clin.Pathol.* 56 (5):336-340, 2003.
4. J. Kao, M. Upton, P. Zhang, and S. Rosen. Individual prostate biopsy core embedding facilitates maximal tissue representation. *J.Urol.* 168 (2):496-499, 2002.
5. B. Tombal, N. Tajeddine, J. P. Cosyns, A. Feyaerts, R. Opsomer, F. X. Wese, and P. J. Van Cangh. Does site-specific labelling and individual processing of sextant biopsies improve the accuracy of prostate biopsy in predicting pathological stage in patients with T1c prostate cancer? *BJU.Int.* 89 (6):543-548, 2002.
6. M. K. Terris and J. E. McNeal. Application of tissue-marking ink to prostate biopsy specimens. *Prostate* 50 (4):247-251, 2002.
7. B. K. Hollenbeck and M. A. Rubin. Prostate sampling to predict radical prostatectomy outcome. *Urology* 57 (2):394-395, 2001.
8. H. Rogatsch, P. Moser, H. Volgger, W. Horninger, G. Bartsch, G. Mikuz, and T. Mairinger. Diagnostic effect of an improved preembedding method of prostate needle biopsy specimens. *Hum.Pathol.* 31 (9):1102-1107, 2000.
9. K. A. Iczkowski and D. G. Bostwick. Sampling, submission, and report format for multiple prostate biopsies: a 1999 survey. *Urology* 55 (4):568-571, 2000.
10. H. Rogatsch, T. Mairinger, W. Horninger, A. Gschwendtner, G. Bartsch, and G. Mikuz. Optimized preembedding method improves the histologic yield of prostatic core needle biopsies. *Prostate* 42 (2):124-129, 2000.
11. S. S. Taneja, D. F. Penson, A. Epelbaum, T. Handler, and H. Lepor. Does site specific labeling of sextant biopsy cores predict the site of extracapsular extension in radical prostatectomy surgical specimen. *J.Urol.* 162 (4):1352-1357, 1999.
12. G. P. Murphy, C. Busch, P. A. Abrahamsson, J. I. Epstein, J. E. McNeal, G. J. Miller, F. K. Mostofi, R. B. Nagle, S. Nordling, C. Parkinson, and . Histopathology of localized prostate cancer. Consensus Conference on Diagnosis and Prognostic Parameters in Localized Prostate Cancer. Stockholm, Sweden, May 12-13, 1993. *Scand.J.Urol.Nephrol.Suppl* 162:7-42, 1994.
13. G. K. Roumani. Modified technique for retrieving specimens obtained by automatic Biopsy gun. *Urology* 39 (5):481, 1992.

#### Referenze non recuperabili

1. E. Mortensen and J. M. Brown. Effects of fixation on tissues. *Methods Mol.Med.* 81:163-179, 2003.
2. W. Delprado. Background, methods, and protocols for the histopathological diagnosis of prostate carcinoma. *Methods Mol.Med.* 81:181-197, 2003.

#### Referenze aggiunte dal gruppo di lavoro

1. T. A. Bismar, J. S. Lewis, Jr., R. T. Vollmer, and P. A. Humphrey. Multiple measures of carcinoma extent versus perineural invasion in prostate needle biopsy tissue in prediction of pathologic stage in a screening population. *Am.J.Surg.Pathol.* 27 (4):432-440, 2003.

#### Quesito n° 4 - Caratteristiche del preparato istologico

2. C. Magi-Galluzzi, J. Luo, W. B. Isaacs, J. L. Hicks, A. M. de Marzo, and J. I. Epstein. Alpha-methylacyl-CoA racemase: a variably sensitive immunohistochemical marker for the diagnosis of small prostate cancer foci on needle biopsy. *Am.J.Surg.Pathol.* 27 (8):1128-1133, 2003.
3. A. B. Galosi and G. Muzzonigro. Methods to obtain more clinical and pathologic information from needle core biopsy of the prostate gland. *Ann.N.Y.Acad.Sci.* 963:218-220, 2002.
4. R. Mazzucchelli, A. Lopez-Beltran, M. Scarpelli, and R. Montironi. Predictive factors in prostate needle biopsy. *Pathologica* 94 (6):331-337, 2002.
5. D. Minardi, A. B. Galosi, R. Montironi, L. Dell'Atti, M. Yehia, G. Muzzonigro. A method to improve histopathological analysis of prostate biopsies: the "Sandwich" technique. *Eur.Urol.* 1, suppl 1:118, abs 463, 2002.
6. G. Aus, C. C. Abbou, D. Pacik, H. P. Schmid, H. van Poppel, J. M. Wolff, and F. Zattoni. EAU guidelines on prostate cancer. *Eur.Urol* 40 (2):97-101, 2001.
7. E. Bollito, A. Berruti, M. Bellina, A. Mosca, E. Leonardo, R. Tarabuzzi, S. Cappia, M. Mari, M. Tampellini, D. Fontana, L. Gubetta, A. Angeli, L. Dogliotti. Relationship between neuroendocrine features and prognostic parameters in human prostate adenocarcinoma. *Ann Oncol.* 12 Suppl 2:S159-64, 2001.
8. J. R. Srigley, B. Jones, L. Kapusta. The effect of specimen submission protocols on the detection rate of histologic abnormalities in sextant prostate biopsies. *Mod. Pathol.* 14:abs 123, 2001.
9. Galosi AB, Dellabella M, Polito M jr, Yehia M, Dell'Atti L, Montironi R, Muzzonigro G. A new method to embed fragments of prostate biopsy: the "sandwich" technique. Preliminary experience. *Urologia* , 68:170-174, 2001.
10. M. A. Rubin, N. Bassily, M. Sanda, J. Montie, M. S. Strawderman, and K. Wojno. Relationship and significance of greatest percentage of tumor and perineural invasion on needle biopsy in prostatic adenocarcinoma. *Am.J.Surg.Pathol.* 24 (2):183-189, 2000.
11. S. Signoretti, D. Waltregny, J. Dilks, B. Isaac, D. Lin, L. Garraway, A. Yang, R. Montironi, F. McKeon, and M. Loda. p63 is a prostate basal cell marker and is required for prostate development. *Am.J.Pathol.* 157 (6):1769-1775, 2000.
12. H. Rogatsch, P. Moser, H. Volgger, W. Horninger, G. Bartsch, et al. Cancer detection rate increased by optimised preembedding procedure for prostate needle biopsies. *Eur.Urol.* 37, suppl 2:73, abs 291, 2000.
13. D. G. Bostwick, D. Grignon, E. H. Hammond, M. B. Amin, M. Cohen, D. Crawford, M. Gospadarowicz, R. S. Kaplan, D. S. Miller, R. Montironi, T. F. Pajak, A. Pollack, J. R. Srigley, J. W. Yarbro. Predictive factors in prostate cancer. College American Pathologist Consensus Statements 1999. *Arch. Path. Lab. Med.* 124:995-1000, 2000.
14. D. J. Brat, M. L. Wills, K. L. Lecksell, and J. I. Epstein. How often are diagnostic features missed with less extensive histologic sampling of prostate needle biopsy specimens? *Am.J.Surg.Pathol.* 23 (3):257-262, 1999.
15. WHO 2<sup>nd</sup> International Consultation on Prostate Cancer, Paris 1999.
16. R. B. Lane, Jr., C. G. Lane, K. A. Mangold, M. H. Johnson, and W. C. Allsbrook, Jr. Needle biopsies of the prostate: what constitutes adequate histologic sampling? *Arch.Pathol.Lab Med.* 122 (9):833-835, 1998.
17. F. Lee, D. K. Bahn, D. B. Siders, and C. Greene. The role of TRUS-guided biopsies for determination of internal and external spread of prostate cancer. *Semin.Urol Oncol* 16 (3):129-136, 1998.

*Quesito n° 4 - Caratteristiche del preparato istologico*

18. P. Narayan and A. Tewari. Systematic biopsy-based staging of prostate cancer: scientific background, individual variables, combination of parameters, and current integrative models. *Semin.Urol Oncol* 16 (3):172-181, 1998.
19. A. O. Reyes and P. A. Humphrey. Diagnostic effect of complete histologic sampling of prostate needle biopsy specimens. *Am.J.Clin.Pathol.* 109 (4):416-422, 1998.
20. A. A. Renshaw. Adequate tissue sampling of prostate core needle biopsies. *Am.J.Clin.Pathol.* 107 (1):26-29, 1997.
21. D. G. Bostwick, J. Qian, E. Bergstralh, P. Dundore, J. Dugan, R. P. Myers, and J. E. Oesterling. Prediction of capsular perforation and seminal vesicle invasion in prostate cancer. *J.Urol* 155 (4):1361-1367, 1996.
22. E. B. Shaw, B. W. Daniel, E. D. Wofford, and J. B. Carter. Prostate biopsies: optimized cancer detection and staging. *J.S.C.Med.Assoc.* 92 (6):261-266, 1996.
23. Bostwick DG, Vonk J, Picado A. Pathologic changes in the prostate following contemporary 18-gauge needle biopsy: no apparent risk of local cancer seeding. *J Urol Pathol* 2:203-212, 1994.



## Numero e sede dei prelievi

### Composizione del gruppo

ANDREA B. GALOSI	Clinica Urologica, Ospedale Torrette, Università di Ancona
DANIELE MARUZZI	U.O. Urologia, Ospedale "S. Maria degli Angeli" - Pordenone
CLAUDIO MILANI	U.O. Urologia, Ospedale S. Antonio - Padova
LUCIANO NAVA	U.O. Urologia, Ville Turro, Ospedale "San Raffaele" - Milano
VINCENZO SCATTONI	Clinica Urologica, Università Salute e Vita, Ospedale "San Raffaele" - Milano
TIZIANO ZAMBOLIN	U.O. Urologia, Spedali Civili di Brescia

### Metodi

Il processo metodologico seguito può essere così schematizzato:

#### 1) individuazione delle domande a cui la revisione della letteratura doveva rispondere.

- esiste un numero di prelievi minimo che è necessario eseguire alla prima serie bioptica in pazienti candidati ad un trattamento curativo?
- il volume prostatico condiziona il numero di biopsie da eseguire alla prima serie bioptica?
- è necessario biopsiare la zona di transizione alla 1<sup>a</sup> serie bioptica ?

#### 2) stesura delle strategie di ricerca bibliografica per l'identificazione degli studi

*MEDLINE (1966-2003)*

#1 Search ("Biopsy/methods"[MeSH] OR "Biopsy/statistics and numerical data"[MeSH])

#2 Search Computer Simulation[MeSH]

#3 Search prostate cancer OR prostate cancers OR prostatic cancer OR prostatic cancers OR prostate tumor OR prostate tumors OR prostatic tumor OR prostatic tumors OR prostate neoplasm OR prostate neoplasms OR prostatic neoplasm OR prostatic neoplasms OR prostate tumour OR prostate tumours OR prostatic tumour OR prostatic tumours OR "Prostatic Neoplasms" [MESH]

#4 Search prostate volume OR prostatic volume OR prostate size OR prostatic size OR gland volume OR gland size

# 5 Search prostate biopsy OR prostate biopsies OR prostatic biopsy OR prostatic biopsies

#6 Search (#1 OR #2) AND #3

#7 Search #4 AND #5

#8 Search #6 OR #7 Field: All Fields, Limits: English, Human

*CL (1 issue, 2003)*

prostate biopsy OR prostatic biopsy OR prostate cancer OR prostatic cancer

**3) definizione dei criteri di inclusione/esclusione degli studi in termini tipo di popolazione, tipo di intervento, tipo di misura di esito.**

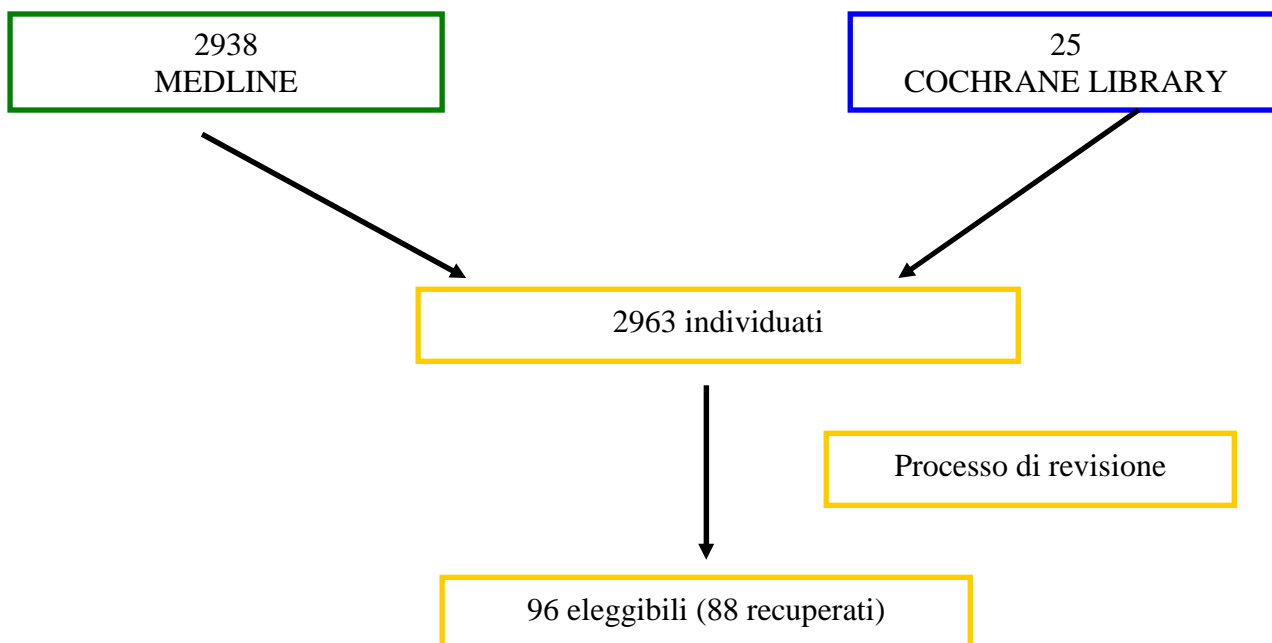
Sono stati inclusi studi che soddisfano le seguenti caratteristiche:

**Tipo di interventi:** vengono inclusi studi in cui vengono analizzati e/o paragonati due diversi schemi di mappaggio prostatico in termini di numero di prelievi (6 prelievi vs 8) e sede dei prelievi (zona di transizione vs zona periferica).

**Tipo di misure di esito:** accuratezza diagnostica (numero di cancri persi), frequenza e tipo di complicanze, tempi di esecuzione, necessità di anestesia.

**4) selezione degli studi**

Il processo di selezione degli studi è riassunto nel seguente diagramma:





## Descrizione delle Evidenze

Complessivamente sono stati valutati dal gruppo di lavoro 99 articoli. Di questi sono state recuperati i testi integrali di 91 articoli (88 selezionati dai metodologi del Consorzio Mario Negri Sud; 3 aggiunti dal gruppo di lavoro). Gli 8 articoli mancanti non erano recuperabili nelle biblioteche e comunque non sembrano apportare informazioni di rilievo da quanto emerge dalla lettura del titolo e dell'abstract (in quanto revisioni). Gli articoli sono stati distribuiti dal responsabile del gruppo ai vari componenti del gruppo in base alle specifiche competenze di questi. Ogni articolo è stato valutato da almeno 2 componenti del gruppo. Gli articoli di maggior rilievo sono stati valutati collegialmente. In caso di giudizi discordanti o di aspetti controversi, i punti di discordanza sono stati esaminati, valutati e descritti. Alcuni punti controversi sono stati risolti con accordo unanime dopo discussione ed il commento è stato riportato nel testo. I punti controversi per i quali non si è giunti verso un accordo unanime sono riportati nel testo con i rispettivi commenti.

### **Quesito: Esiste un numero di prelievi minimo che è necessario eseguire alla prima serie biptica in pazienti candidati ad un trattamento curativo?**

Il numero di prelievi da eseguire è superiore a 6 (Livello III, Forza raccomandazione A).

Il numero ottimale di prelievi da eseguire è ancora da definire con sufficiente rilievo scientifico e può variare da 8 a 12 (Livello III, Forza raccomandazione A).

Il semplice raddoppio dei prelievi utilizzando la via di accesso transrettale, non è sufficiente ad aumentare la capacità diagnostica. Tale schema prevede la duplicazione dei prelievi (da 6 a 12) lateralizzando lievemente l'angolo di ingresso dell'ago e mantenendo costante sia la sede sia l'orientamento dell'ago. Questo schema biptico (12 prelievi a doppio sestante, Naughton e coll. [36]) non fornisce vantaggi diagnostici aggiuntivi in maniera statisticamente significativa (Livello II Forza della raccomandazione A).

Vi sono prove scientifiche di Livello III a favore dei prelievi nelle porzioni più laterali della zona periferica della ghiandola.

Variare la distribuzione topografica e spaziale dei prelievi addizionali aumenta la capacità diagnostica (forza raccomandazione A; Livello di evidenza III). Questo è confermato sia da studi clinici (Livello III, IV, V) sia sperimentali (Livello V).

Gli studi clinici con maggiore Livello (III) di evidenza e grado di raccomandazione (A) sono tre: due con accesso transrettale [38, 47] e l'altro con accesso transperineale [77]. Entrambi ottengono un aumento clinicamente significativo della capacità diagnostica.

In merito a ciò, diversi studi sono stati effettuati su simulazioni biptiche di campioni chirurgici di prostatectomia radicale (serie di casi selezionate) oppure basate su ricostruzioni virtuali computerizzate su modelli tridimensionali di ghiandole tumorali. Altri studi, invece, si basano sull'osservazione patologica della distribuzione spaziale del carcinoma nella ghiandola (Livello V, forza della raccomandazione B). Dall'analisi complessiva di questi lavori scientifici emerge l'evidenza di estendere il campionamento biptico nelle zone più laterali e quelle anteriori della zona periferica (Livello III, forza della raccomandazione B).

Gli esperti del gruppo di lavoro fanno rilevare alcune critiche a questi studi. Il primo rilievo concerne la selezione della casistica: i pazienti sono stati sottoposti a precedenti biopsie, ma non vengono dichiarati i metodi per la diagnosi (numero prelievi, tipo di schema biptico, valori di PSA iniziale, etc), i pazienti sono stati successivamente sottoposti a prostatectomia radicale; inoltre non vengono dichiarati i criteri di selezione per la chirurgia. Il secondo rilievo concerne la metodologia dello studio: la riproduzione simulata su banco oppure computerizzata non coincide con la realtà clinica in quanto vari fattori modificano la traiettoria spaziale dell'ago, inoltre è diversa la volumetria e la geometria spaziale del tumore nei casi in cui il tumore è stato ricreato virtualmente. Da questi studi si può desumere che la simulazione computerizzata serve ad ottimizzare il numero e la distribuzione delle biopsie su una popolazione precedentemente selezionata. Forniscono un

## *Quesito n° 5 - Numero e sede prelievi*

notevole progresso delle conoscenze scientifiche e ci informano su come ottimizzare i prelievi bioptici, ma devono essere confermati da studi clinici randomizzati.

Relativamente alle sedi, alcune prove scientifiche a favore di Biopsie Aggiuntive Mirate (BAM) su aree ipoecogene della zona periferica della ghiandola poste al di fuori dello schema bioptico (Livello III V).

Le biopsie mirate in associazione a 6 biopsie a sestante (sec. Stamey o Hodge) sono consigliate con un grado di raccomandazione di tipo A e un livello di evidenza III. Uno studio, ben condotto e strutturato, di Eskicorapci (Eur.Urol 45 (4):444-448, 2004) rileva che le biopsie mirate eseguite in aggiunta al sestante aumentano la capacità diagnostica del + 5,0/ + 5,7%. Altri studi, ma con livello di evidenza inferiore (V), avevano rilevato lo stesso impatto nel migliorare la capacità diagnostica (Rietburgen J Urol 1997, Presti J Urol 2000). Lo stesso studio di Eskicorapci (Eur.Urol 45 (4):444-448, 2004) rileva che le biopsie mirate eseguite in aggiunta al mapping prostatico con un numero di prelievi  $\geq$  a 10 non aumentano la capacità diagnostica. Pertanto le biopsie mirate aggiuntive non sono consigliate nel caso vengano eseguiti 10 o più prelievi di mapping (Livello evidenza III, forza raccomandazione A).

Vi sono poche prove scientifiche, sebbene incoraggianti, a favore di biopsie aggiuntive mirate su aree sospette al color-power-doppler. (Livello V-VI), pertanto l'esecuzione sistematica di biopsie su aree sospette al power-doppler non è raccomandata (grado di raccomandazione D).

Vi sono prove scientifiche che dimostrano un vantaggio diagnostico estremamente limitato per biopsie eseguite (via transrettale) sulla linea mediana posteriore in sede sotto-uretrale (Livello III) a fronte di morbilità significativa (ematuria). Gli schemi bioptici che prevedono prelievi in sede mediana posteriori (sottouretrale) non ottengono un aumento significativo della capacità diagnostica alla prima biopsia (Livello III, grado A).

### **Quesito: Il volume prostatico condiziona il numero di biopsie da eseguire alla prima serie bioptica?**

Vi sono evidenze scientifiche di Livello III a favore di schemi bioptici che prevedono di eseguire un numero di biopsie (superiore a 6) in prostate voluminose ( $>45$ ml) (Livello III, grado A).

Vi sono evidenze scientifiche di Livello IV a favore di schemi bioptici che prevedono un ulteriore aumento dei prelievi ( $\geq 12$ ) in funzione del volume prostatico (Livello IV, Grado B).

Tra i criteri di scelta del numero di prelievi da eseguire un ruolo rilevante sembra avere il volume prostatico. Già nel 1995 Uzzo (31), su una casistica di 1021 pazienti sottoposti a SSB, faceva rilevare che l'incidenza di neoplasia variava in maniera inversamente proporzionale al volume della prostata. Per volumi prostatici inferiori a 50 ml l'incidenza di neoplasia era del 38%, mentre per volumi superiori a 50 ml l'incidenza era del 23%. Se poi si analizzano volumi più estremi si osserva che per prostate di volume inferiore a 25 ml, l'incidenza di neoplasia era del 49%, per volumi superiori a 100 ml del 14%. Sicuramente è più difficile individuare una neoplasia di pari volume in una prostata di grosse piuttosto che piccole dimensioni. Anche l'elaborazione di modelli matematici sembra concordare con la necessità di aumentare il numero di biopsie con l'aumentare del volume prostatico, soprattutto nei soggetti più giovani, come proposto dal Nomogramma di Vienna.

Probabilmente, la minore incidenza di neoplasia nelle prostate più voluminose è dovuta da un lato alla presenza di piccole neoplasie (più difficili da individuare, ma al tempo stesso verosimilmente poco rilevanti sul piano clinico) dall'altro al fatto che un eccessivo numero di pazienti con prostata voluminosa siano sottoposti a biopsia per una elevazione del PSA sostenuta semplicemente dalla componente iperplastica della ghiandola.

### **Quesito: È necessario eseguire biopsie nella zona di transizione alla 1ª serie bioptica ?**

Vi sono prove scientifiche che dimostrano che l'esecuzione di biopsie sulla zona di transizione alla prima biopsia non aumenta in maniera statisticamente significativa la capacità diagnostica (Livello III, Grado A).

## *Quesito n° 5 - Numero e sede prelievi*

L'incremento della detection rate varia dallo 0 % al 4,2%. Questa è la percentuale di tumori diagnosticati solo con biopsie nella zona di transizione, mentre un solo studio riporta una percentuale del 9,8% [Koima 2000].

Concludendo, in base agli studi di coorte (Livello IV di evidenza), l'esecuzione di biopsie aggiuntive nella zona di transizione aumenta in maniera trascurabile l'accuratezza diagnostica; pertanto c'è una scarsa evidenza clinica per raccomandare di eseguire di routine un mapping della zona di transizione durante il primo mapping bioptico.

In casi selezionati, con PSA elevato (>10) senza noduli sospetti alla esplorazione o all'ecografia, la biopsia della zona di transizione può essere eseguita anche in prima istanza purché siano state eseguite sufficienti biopsie della zona periferica (Livello IV, grado raccomandazione B).

Il numero di prelievi da eseguire nella zona di transizione può essere variabile da un minimo di 2 a 6 in relazione al volume della TZ.

Alcuni Autori riportano un'incidenza di tumori più alta in alcuni gruppi di pazienti che hanno un PSA molto elevato (>10ng/ml) e senza noduli palpabili, con una percentuale variabile dal 9,5 al 53 % [Lui 1995, Lui 2001, Keetch, Reissigl].

La capacità di diagnosticare un cancro con la biopsia della zona di transizione aumenta in coorti selezionate di pazienti che vengono sottoposti a re-biopsie, con PSA elevato (>10ng/ml) ed esplorazione rettale negativa.

### **Sintesi del documento**

Il numero di prelievi da eseguire dovrebbe essere superiore a 6 (Livello di evidenza III A).

Il numero ottimale di prelievi da eseguire è ancora da definire con sufficiente rilievo scientifico e può variare da 8 a 12 (Livello di evidenza III A).

Il semplice raddoppio dei prelievi, utilizzando la via di accesso transrettale, non è sufficiente ad aumentare la capacità diagnostica (Livello di evidenza II A).

Vi sono prove scientifiche di Livello III a favore dei prelievi nelle porzioni più laterali della zona periferica della ghiandola.

Vi sono alcune prove scientifiche che suggeriscono di eseguire biopsie aggiuntive mirate su aree ipoecogene della zona periferica della ghiandola in aggiunta ad un mapping a sestante (Livello di evidenza III, A). Le biopsie aggiuntive mirate su aree ipoecogene in aggiunta a mapping estensivi con 10 o più prelievi non aumentano la capacità diagnostica (livello di evidenza III A).

Vi sono scarse prove scientifiche a favore di biopsie aggiuntive mirate su zone sospette al color-power-doppler (Livello di evidenza V D).

Vi sono evidenze scientifiche a favore di schemi bioptici che prevedono di eseguire un numero di biopsie in funzione del volume prostatico (Livello di evidenza III A). Il volume della ghiandola potrebbe essere tenuto presente nella pianificazione del numero di biopsie, in quanto il rischio di un errore di campionamento è significativamente correlato al volume, ma il vantaggio di incrementare ulteriormente (>12) il numero dei prelievi in caso di prostate voluminose non è stato ancora definito da studi adeguati.

Le biopsie della zona di transizione non dovrebbero essere eseguite in prima istanza, ma riservate particolarmente ad i pazienti con precedenti biopsie negative ed elevati livelli di PSA (Livello di evidenza III, IV e V A).

Vi sono prove scientifiche che dimostrano che l'esecuzione di biopsie sulla zona di transizione alla prima biopsia non aumenta in maniera statisticamente significativa la capacità diagnostica (Livello di evidenza III A). La biopsia della zona di transizione non è indicata nella prima biopsia (Livello di evidenza III A).

Gli schemi bioptici che prevedono prelievi in sede mediana posteriori (sottouretrale) non ottengono un aumento significativo della capacità diagnostica alla prima biopsia (Livello di evidenza IV A).

### Referenze bibliografiche.

1. A. P. Berger, C. Gozzi, H. Steiner, F. Frauscher, J. Varkarakis, H. Rogatsch, G. Bartsch, and W. Horninger. Complication rate of transrectal ultrasound guided prostate biopsy: a comparison among 3 protocols with 6, 10 and 15 cores. *J.Urol* 171 (4):1478-1480, 2004.
2. S. Y. Eskicorapci, D. E. Baydar, C. Akbal, M. Sofikerim, M. Gunay, S. Ekici, and H. Ozen. An extended 10-core transrectal ultrasonography guided prostate biopsy protocol improves the detection of prostate cancer. *Eur.Urol* 45 (4):444-448, 2004.
3. C. R. King, J. E. McNeal, H. Gill, and J. C. Presti, Jr. Extended prostate biopsy scheme improves reliability of Gleason grading: implications for radiotherapy patients. *Int.J.Radiat.Oncol Biol.Phys.* 59 (2):386-391, 2004.
4. T. Kobayashi, K. Nishizawa, J. Watanabe, K. Ogura, K. Mitsumori, and Y. Ide. Effects of sextant transrectal prostate biopsy plus additional far lateral cores in improving cancer detection rates in men with large prostate glands. *Int.J.Urol* 11 (6):392-396, 2004.
5. P. Mariappan, W. L. Chong, M. Sundram, and S. R. Mohamed. Increasing prostate biopsy cores based on volume vs the sextant biopsy: a prospective randomized controlled clinical study on cancer detection rates and morbidity. *BJU.Int.* 94 (3):307-310, 2004.
6. H. Miyake, I. Sakai, K. Harada, I. Hara, and H. Eto. Increased detection of clinically significant prostate cancer by additional sampling from the anterior lateral horns of the peripheral zone in combination with the standard sextant biopsy. *Int.J.Urol* 11 (6):402-406, 2004.
7. Y. Naya, A. Ochiai, P. Troncoso, and R. J. Babaian. A comparison of extended biopsy and sextant biopsy schemes for predicting the pathological stage of prostate cancer. *J.Urol* 171 (6 Pt 1):2203-2208, 2004.
8. Y. Naya, A. G. Ayala, P. Tamboli, and R. J. Babaian. Can the number of cores with high-grade prostate intraepithelial neoplasia predict cancer in men who undergo repeat biopsy? *Urology* 63 (3):503-508, 2004.
9. M. J. O'Connell, C. S. Smith, P. E. Fitzpatrick, C. O. Keane, J. M. Fitzpatrick, M. Behan, H. F. Fenlon, and J. G. Murray. Transrectal ultrasound-guided biopsy of the prostate gland: value of 12 versus 6 cores. *Abdom.Imaging* 29 (1):132-136, 2004.
10. R. Paul, S. Scholer, H. van Randenborgh, H. Kubler, M. Alschibaja, R. Busch, and R. Hartung. Morbidity of prostatic biopsy for different biopsy strategies: is there a relation to core number and sampling region? *Eur.Urol* 45 (4):450-455, 2004.
11. J. Philip, N. Ragavan, J. Desouza, C. S. Foster, and P. Javle. Effect of peripheral biopsies in maximising early prostate cancer detection in 8-, 10- or 12-core biopsy regimens. *BJU.Int.* 93 (9):1218-1220, 2004.
12. H. Singh, E. I. Canto, S. F. Shariat, D. Kadmon, B. J. Miles, T. M. Wheeler, and K. M. Slawin. Predictors of prostate cancer after initial negative systematic 12 core biopsy. *J.Urol* 171 (5):1850-1854, 2004.
13. R. L. Sur, P. G. Borboroglu, J. L. Roberts, and C. L. Amling. A prospective randomized comparison of extensive prostate biopsy to standard biopsy with assessment of diagnostic yield, biopsy pain and morbidity. *Prostate Cancer Prostatic.Dis.* 7 (2):126-131, 2004.
14. S. Yamamoto, T. Ito, T. Aizawa, K. Noda, K. Umezu, N. Ohtsuru, and K. Hata. Does transrectal ultrasound guided eight-core prostate biopsy improve cancer detection rates in patients with prostate-specific antigen levels of 4.1-10 ng/mL? *Int.J.Urol* 11 (6):386-391, 2004.
15. T. Furuno, T. Demura, T. Kaneta, H. Gotoda, S. Muraoka, T. Sato, S. Nagamori, N. Shinohara, and T. Koyanagi. Difference of cancer core distribution between first and repeat biopsy: In patients diagnosed by extensive transperineal ultrasound guided template prostate biopsy. *Prostate* 58 (1):76-81, 2004.

*Quesito n° 5 - Numero e sede prelievi*

16. H. Singh, E. I. Canto, S. F. Shariat, D. Kadmon, B. J. Miles, T. M. Wheeler, and K. M. Slawin. Six additional systematic lateral cores enhance sextant biopsy prediction of pathological features at radical prostatectomy. *J.Urol.* 171 (1):204-209, 2004.
17. J. B. Basillote, N. A. Armenakas, D. A. Hochberg, and J. A. Fracchia. Influence of prostate volume in the detection of prostate cancer. *Urology* 61 (1):167-171, 2003.
18. C. Brossner, A. Winterholer, M. Roehlich, E. Dlouhy-Schutz, V. Serra, M. Sonnleithner, K. H. Grubmuller, K. Pummer, and E. Schuster. Distribution of prostate carcinoma foci within the peripheral zone: analysis of 8,062 prostate biopsy cores. *World J.Urol.* 21 (3):163-166, 2003.
19. Taille A. De la, P. Antiphon, L. Salomon, M. Cherfan, R. Porcher, A. Hoznek, F. Saint, D. Vordos, A. Cicco, R. Yiou, E. S. Zafrani, D. Chopin, and C. C. Abbou. Prospective evaluation of a 21-sample needle biopsy procedure designed to improve the prostate cancer detection rate. *Urology* 61 (6):1181-1186, 2003.
20. B. Djavan, M. Remzi, and M. Marberger. When to biopsy and when to stop biopsying. *Urol.Clin.North Am.* 30 (2):253-62, viii, 2003.
21. K. G. Fink, G. Hutarew, A. Pytel, B. Esterbauer, A. Jungwirth, O. Dietze, and N. T. Schmeller. One 10-core prostate biopsy is superior to two sets of sextant prostate biopsies. *BJU.Int.* 92 (4):385-388, 2003.
22. K. G. Fink, G. Hutarew, B. Esterbauer, A. Pytel, A. Jungwirth, O. Dietze, and N. T. Schmeller. Evaluation of transition zone and lateral sextant biopsies for prostate cancer detection after initial sextant biopsy. *Urology* 61 (4):748-753, 2003.
23. N. Kawata, G. J. Miller, E. D. Crawford, K. C. Torkko, J. S. Stewart, M. S. Lucia, H. L. Miller, D. Hirano, and P. N. Werahera. Laterally directed biopsies detect more clinically threatening prostate cancer: computer simulated results. *Prostate* 57 (2):118-128, 2003.
24. B. R. Matlaga, L. A. Eskew, and D. L. McCullough. Prostate biopsy: indications and technique. *J.Urol.* 169 (1):12-19, 2003.
25. J. C. Presti, Jr. Prostate biopsy: how many cores are enough? *Urol.Oncol.* 21 (2):135-140, 2003.
26. I. F. San Francisco, W. C. DeWolf, S. Rosen, M. Upton, and A. F. Olumi. Extended prostate needle biopsy improves concordance of Gleason grading between prostate needle biopsy and radical prostatectomy. *J.Urol.* 169 (1):136-140, 2003.
27. J. O. Ung, I. F. San Francisco, M. M. Regan, W. C. DeWolf, and A. F. Olumi. The relationship of prostate gland volume to extended needle biopsy on prostate cancer detection. *J.Urol.* 169 (1):130-135, 2003.
28. P. H. Arger, S. B. Malkowicz, K. N. Van Arsdalen, C. M. Sehgal, A. Holzer, and R. Barrett. Impact of added biopsy areas on prostate cancer detection: preliminary analysis. *J.Ultrasound Med.* 21 (2):135-139, 2002.
29. S. R. Bott, M. P. Young, M. J. Kellett, and M. C. Parkinson. Anterior prostate cancer: is it more difficult to diagnose? *BJU.Int.* 89 (9):886-889, 2002.
30. G. C. Durkan, N. Sheikh, P. Johnson, A. J. Hildreth, and D. R. Greene. Improving prostate cancer detection with an extended-core transrectal ultrasonography-guided prostate biopsy protocol. *BJU.Int.* 89 (1):33-39, 2002.
31. F. Frauscher, A. Klauser, H. Volgger, E. J. Halpern, L. Pallwein, H. Steiner, A. Schuster, W. Horninger, H. Rogatsch, and G. Bartsch. Comparison of contrast enhanced color Doppler targeted biopsy with conventional systematic biopsy: impact on prostate cancer detection. *J.Urol.* 167 (4):1648-1652, 2002.
32. E. J. Halpern, F. Frauscher, M. Rosenberg, and L. G. Gomella. Directed biopsy during contrast-enhanced sonography of the prostate. *AJR Am.J.Roentgenol.* 178 (4):915-919, 2002.

*Quesito n° 5 - Numero e sede prelievi*

33. D. S. Scherr, J. Eastham, M. Otori, and P. T. Scardino. Prostate biopsy techniques and indications: when, where, and how? *Semin.Urol.Oncol.* 20 (1):18-31, 2002.
34. J. A. Taylor, III, K. J. Gancarczyk, G. V. Fant, and D. G. McLeod. Increasing the number of core samples taken at prostate needle biopsy enhances the detection of clinically significant prostate cancer. *Urology* 60 (5):841-845, 2002.
35. M. K. Terris. Prostate biopsy strategies: past, present, and future. *Urol.Clin.North Am.* 29 (1):205-12, xi, 2002.
36. A. L. Altman and M. I. Resnick. Ultrasonographically guided biopsy of the prostate gland. *J.Ultrasound Med.* 20 (2):159-167, 2001.
37. J. C. Applewhite, B. R. Matlaga, D. L. McCullough, and M. C. Hall. Transrectal ultrasound and biopsy in the early diagnosis of prostate cancer. *Cancer Control* 8 (2):141-150, 2001.
38. T. Y. Chan, D. Y. Chan, K. L. Stutzman, and J. I. Epstein. Does increased needle biopsy sampling of the prostate detect a higher number of potentially insignificant tumors? *J.Urol.* 166 (6):2181-2184, 2001.
39. L. Egevad, B. J. Norlen, and M. Norberg. The value of multiple core biopsies for predicting the Gleason score of prostate cancer. *BJU.Int.* 88 (7):716-721, 2001.
40. J. I. Epstein, P. C. Walsh, and H. B. Carter. Importance of posterolateral needle biopsies in the detection of prostate cancer. *Urology* 57 (6):1112-1116, 2001.
41. K. G. Fink, G. Hutarew, W. Lumper, A. Jungwirth, O. Dietze, and N. T. Schmeller. Prostate cancer detection with two sets of ten-core compared with two sets of sextant biopsies. *Urology* 58 (5):735-739, 2001.
42. J. L. Gore, S. F. Shariat, B. J. Miles, D. Kadmon, N. Jiang, T. M. Wheeler, and K. M. Slawin. Optimal combinations of systematic sextant and laterally directed biopsies for the detection of prostate cancer. *J.Urol.* 165 (5):1554-1559, 2001.
43. D. J. Grossklaus, C. S. Coffey, S. B. Shappell, G. S. Jack, and M. S. Cookson. Prediction of tumour volume and pathological stage in radical prostatectomy specimens is not improved by taking more prostate needle-biopsy cores. *BJU.Int.* 88 (7):722-726, 2001.
44. I. J. Liu, M. Macy, Y. H. Lai, and M. K. Terris. Critical evaluation of the current indications for transition zone biopsies. *Urology* 57 (6):1117-1120, 2001.
45. C. K. Naughton, D. C. Miller, and Y. Yan. Impact of transrectal ultrasound guided prostate biopsy on quality of life: a prospective randomized trial comparing 6 versus 12 cores. *J.Urol.* 165 (1):100-103, 2001.
46. R. R. Bahnson. Improving prostate cancer detection. *J.Urol.* 164 (2):405, 2000.
47. C. Brossner, G. Bayer, S. Madersbacher, W. Kuber, C. Klingler, and A. Pycha. Twelve prostate biopsies detect significant cancer volumes (> 0.5 mL). *BJU.Int.* 85 (6):705-707, 2000.
48. E. A. Klein and C. D. Zippe. Transrectal ultrasound guided prostate biopsy--defining a new standard. *J.Urol.* 163 (1):179-180, 2000.
49. Y. Kojima, N. Nonomura, T. Nose, T. Inoue, K. Tsuda, Y. Narumi, H. Nakamura, M. Shin, Y. Yasunaga, K. Aozasa, T. Miki, and A. Okuyama. Transition zone biopsy in the detection of prostate cancer. *Eur.Urol.* 37 (6):675-679, 2000.
50. C. K. Naughton, D. C. Miller, D. E. Mager, D. K. Ornstein, and W. J. Catalona. A prospective randomized trial comparing 6 versus 12 prostate biopsy cores: impact on cancer detection. *J.Urol.* 164 (2):388-392, 2000.

*Quesito n° 5 - Numero e sede prelievi*

51. C. K. Naughton, D. K. Ornstein, D. S. Smith, and W. J. Catalona. Pain and morbidity of transrectal ultrasound guided prostate biopsy: a prospective randomized trial of 6 versus 12 cores. *J.Urol.* 163 (1):168-171, 2000.
52. J. C. Presti, Jr., J. J. Chang, V. Bhargava, and K. Shinohara. The optimal systematic prostate biopsy scheme should include 8 rather than 6 biopsies: results of a prospective clinical trial. *J.Urol.* 163 (1):163-166, 2000.
53. M. K. Terris. Extended field prostate biopsies: too much of a good thing? *Urology* 55 (4):457-460, 2000.
54. J. J. Bauer, J. Zeng, J. Weir, W. Zhang, I. A. Sesterhenn, R. R. Connelly, S. K. Mun, and J. W. Moul. Three-dimensional computer-simulated prostate models: lateral prostate biopsies increase the detection rate of prostate cancer. *Urology* 53 (5):961-967, 1999.
55. M. E. Chen, P. Troncoso, K. Tang, R. J. Babaian, and D. Johnston. Comparison of prostate biopsy schemes by computer simulation. *Urology* 53 (5):951-960, 1999.
56. P. Dearnaley, R. S. Kirby, D. Kirk, P. Malone, R. J. Simpson, and G. Williams. Diagnosis and management of early prostate cancer. Report of a British association of urological surgeons working party. *BJU.Int.* 83 (1):18-33, 1999.
57. L. Egevad, H. Frimmel, M. Norberg, S. Mattson, I. Carlbom, E. Bengtsson, and C. Busch. Three-dimensional computer reconstruction of prostate cancer from radical prostatectomy specimens: evaluation of the model by core biopsy simulation. *Urology* 53 (1):192-198, 1999.
58. K. A. Iczkowski and D. G. Bostwick. Prostate biopsy 1999: strategies and significance of pathological findings. *Semin.Urol.Oncol.* 17 (4):177-186, 1999.
59. C. J. Rosser, J. Broberg, D. Case, L. A. Eskew, and D. McCullough. Detection of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia with the five-region biopsy technique. *Urology* 54 (5):853-856, 1999.
60. H. P. Beerlage, T. M. de Reijke, and J. J. de la Rosette. Considerations regarding prostate biopsies. *Eur.Urol.* 34 (4):303-312, 1998.
61. C. Brossner, S. Madersbacher, H. C. Klingler, A. Pycha, W. Kuber, and M. Marberger. A comparative study of a double-line versus a fan-shaped technique for obtaining transrectal ultrasound-guided biopsies of the prostate. *Eur.Urol.* 33 (6):556-561, 1998.
62. J. J. Chang, K. Shinohara, V. Bhargava, and J. C. Presti, Jr. Prospective evaluation of lateral biopsies of the peripheral zone for prostate cancer detection. *J.Urol.* 160 (6 Pt 1):2111-2114, 1998.
63. J. J. Chang, K. Shinohara, R. M. Hovey, C. Montgomery, and J. C. Presti, Jr. Prospective evaluation of systematic sextant transition zone biopsies in large prostates for cancer detection. *Urology* 52 (1):89-93, 1998.
64. L. Egevad, M. Norberg, S. Mattson, B. J. Norlen, and C. Busch. Estimation of prostate cancer volume by multiple core biopsies before radical prostatectomy. *Urology* 52 (4):653-658, 1998.
65. L. A. Eskew, R. D. Woodruff, R. L. Bare, and D. L. McCullough. Prostate cancer diagnosed by the 5 region biopsy method is significant disease. *J.Urol.* 160 (3 Pt 1):794-796, 1998.
66. P. I. Karakiewicz, J. A. Hanley, and M. Bazinet. Three-dimensional computer-assisted analysis of sector biopsy of the prostate. *Urology* 52 (2):208-212, 1998.
67. F. Lee, D. K. Bahn, D. B. Siders, and C. Greene. The role of TRUS-guided biopsies for determination of internal and external spread of prostate cancer. *Semin.Urol.Oncol.* 16 (3):129-136, 1998.
68. C. K. Naughton, D. S. Smith, P. A. Humphrey, W. J. Catalona, and D. W. Keetch. Clinical and pathologic tumor characteristics of prostate cancer as a function of the number of biopsy cores: a retrospective study. *Urology* 52 (5):808-813, 1998.

*Quesito n° 5 - Numero e sede prelievi*

69. L. Salomon, M. Colombel, J. J. Patard, J. Bellot, D. K. Chopin, and C. C. Abbou. Use of three additional mid biopsies to improve local assessment of prostate cancer in patients with one positive sextant biopsy. *Eur.Urol.* 34 (4):313-317, 1998.
70. L. A. Eskew, R. L. Bare, and D. L. McCullough. Systematic 5 region prostate biopsy is superior to sextant method for diagnosing carcinoma of the prostate. *J.Urol.* 157 (1):199-202, 1997.
71. M. Norberg, L. Egevad, L. Holmberg, P. Sparen, B. J. Norlen, and C. Busch. The sextant protocol for ultrasound-guided core biopsies of the prostate underestimates the presence of cancer. *Urology* 50 (4):562-566, 1997.
72. M. K. Terris, E. M. Wallen, and T. A. Stamey. Comparison of mid-lobe versus lateral systematic sextant biopsies in the detection of prostate cancer. *Urol.Int.* 59 (4):239-242, 1997.
73. M. K. Terris, T. Q. Pham, M. M. Issa, and J. N. Kabalin. Routine transition zone and seminal vesicle biopsies in all patients undergoing transrectal ultrasound guided prostate biopsies are not indicated. *J.Urol.* 157 (1):204-206, 1997.
74. P. I. Karakiewicz, A. G. Aprikian, A. W. Meshref, and M. Bazinet. Computer-assisted comparative analysis of four-sector and six-sector biopsies of the prostate. *Urology* 48 (5):747-750, 1996.
75. D. Thickman, W. C. Speers, P. J. Philpott, and H. Shapiro. Effect of the number of core biopsies of the prostate on predicting Gleason score of prostate cancer. *J.Urol.* 156 (1):110-113, 1996.
76. T. Loch, J. E. McNeal, and T. A. Stamey. Interpretation of bilateral positive biopsies in prostate cancer. *J.Urol.* 154 (3):1078-1083, 1995.
77. P. D. Lui, M. K. Terris, J. E. McNeal, and T. A. Stamey. Indications for ultrasound guided transition zone biopsies in the detection of prostate cancer. *J.Urol.* 153 (3 Pt 2):1000-1003, 1995.
78. T. A. Stamey. Making the most out of six systematic sextant biopsies. *Urology* 45 (1):2-12, 1995.
79. T. Billebaud, A. Villers, L. Astier, L. Boccon-Gibod, M. C. Dauge, A. Sibert, J. C. Baron, V. Delmas, and L. Boccon-Gibod. Advantage of systematic random ultrasound-guided biopsies, measurement of serum prostate-specific antigen level and determination of prostate volume in the early diagnosis of prostate cancer. *Eur.Urol.* 21 (1):6-14, 1992.
80. K. K. Hodge, J. E. McNeal, M. K. Terris, and T. A. Stamey. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J.Urol.* 142 (1):71-74, 1989.
81. Anonymous. The prostate biopsy. *Harv.Mens.Health Watch.* 7 (12):4-7, 2003.
82. A. U. Onder, O. Yaycioglu, S. Ataus, U. Gul, O. Demirkesen, V. Yalcin, and V. Solok. Transition zone biopsy and prediction of extraprostatic extension at radical prostatectomy. *Int.J.Urol.* 10 (6):302-306, 2003.
83. O. Ishizuka, K. Iijima, M. Ishikawa, S. Hirakata, T. Nagai, T. Ueki, and O. Nishizawa. Importance of transition zone biopsies in patients undergoing ultrasound-guided prostate systemic biopsies for the first time. *Urol.Int.* 69 (2):102-105, 2002.
84. K. Ito, M. Ohi, T. Yamamoto, S. Miyamoto, K. Kurokawa, Y. Fukabori, K. Suzuki, and H. Yamanaka. The diagnostic accuracy of the age-adjusted and prostate volume-adjusted biopsy method in males with prostate specific antigen levels of 4.1-10.0 ng/mL. *Cancer* 95 (10):2112-2119, 2002.
85. M. Kojima, T. Hayakawa, T. Saito, H. Mitsuya, and Y. Hayase. Transperineal 12-core systematic biopsy in the detection of prostate cancer. *Int.J.Urol.* 8 (6):301-307, 2001.
86. J. Zeng, J. Bauer, W. Zhang, I. Sesterhenn, R. Connelly, J. Lynch, J. Moul, and S. K. Mun. Prostate biopsy protocols: 3D visualization-based evaluation and clinical correlation. *Comput.Aided Surg.* 6 (1):14-21, 2001.



### *Quesito n° 5 - Numero e sede prelievi*

87. M. S. Cookson. Update on transrectal ultrasound-guided needle biopsy of the prostate. *Mol.Urol.* 4 (3):93-97, 2000.
88. M. Loughlin, I. Carlbom, C. Busch, T. Douglas, L. Egevad, H. Frimmel, M. Norberg, I. Sesterhenn, and J. M. Frogge. Three-dimensional modeling of biopsy protocols for localized prostate cancer. *Comput.Med.Imaging Graph.* 22 (3):229-238, 1998.

#### Referenze da aggiunte dal gruppo di lavoro

1. M. Bazinet, P.I. Karakiewicz, A.G. Aprikian et al. Value of systematic transition zone biopsy in early detection of prostate cancer. *J. Urol.* 1996; 155:605-606.
2. Emiliozzi P, Longhi S, Scarpone P, Pansadoro A, DePaula F, Pansadoro V. The value of a single biopsy with 12 transperineal cores for detecting prostate cancer in patients with elevated prostate specific antigen. *J Urol.* 2001 Sep;166(3):845-50.
3. Emiliozzi P, Scarpone P, DePaula F, Pizzo M, Federico G, Pansadoro A, Martini M, Pansadoro V. The incidence of prostate cancer in men with prostate specific antigen greater than 4.0 ng/ml: randomized study of 6 versus 12 core transperineal prostate biopsy. *J Urol.* 2004 ;171:197-199.

#### Referenze non recuperabili

1. T. Donahue and J. Moul. Diagnostic accuracy of prostate needle biopsy. *Curr.Urol.Rep.* 3 (3):215-221, 2002.
2. J. J. Bauer, J. Zeng, W. Zhang, D. G. McLeod, I. A. Sesterhenn, R. R. Connelly, S. K. Mun, and J. W. Moul. 3-D computer visualization and interactive prostate biopsy simulation leads to an improved systematic technique for the detection of prostate cancer: clinical correlation. *Stud.Health Technol.Inform.* 70:20-25, 2000.
3. A. W. Partin. Does sextant prostate biopsy provide adequate sampling for early detection of prostate cancer? *Curr.Urol.Rep.* 1 (4):245, 2000.
4. J. Zeng, J. Bauer, W. Zhang, I. Sesterhenn, J. Moul, and S. K. Mun. Prostate biopsy schemes: 3-D visualization-based evaluation. *Stud.Health Technol.Inform.* 62:390-391, 1999.
5. B. Delahunt and J. N. Nacey. Broadsheet number 45: thin core biopsy of prostate. The Royal College of Pathologists of Australia. *Pathology* 30 (3):247-256, 1998.
6. S. Egawa, K. Matsumoto, T. Shitara, T. Uchida, S. Kuwao, and K. Koshiba. Zonal biopsy in the detection of prostate cancer in Japanese men. *Jpn.J.Clin.Oncol.* 28 (1):20-26, 1998.
7. H. Maeda, S. Ishitoya, Y. Aoki, K. Okubo, T. Okada, S. Maekawa, and Y. Arai. Value of systematic transition zone biopsy in the detection of prostate cancer. *Int.J.Urol.* 4 (6):567-571, 1997.
8. A. A. Selzman and M. I. Resnick. Use of transrectal ultrasound and biopsy in the detection of prostate cancer. *Tech.Urol.* 1 (4):209-216, 1995.



## Rebiopsia dopo prima biopsia negativa

### Composizione del gruppo.

ANDREA FANDELLA	U.O. di Urologia, Ospedale Regionale - Treviso
ALESSANDRO BERTACCINI	Clinica Urologica, Policlinico S. Orsola-Malpighi - Bologna
PAOLO CONSONNI	U.O. Urologia, Casa di Cura "S. Maria" – Castellanza
CARLO INTROINI	U.O. Urologia, Ist. Naz. per la Ricerca su Cancro - Genova
ROBERTA GUNELLI	U.O. Urologia, Ospedale "Pierantoni" - Forlì

### Metodi

Il processo metodologico seguito può essere così schematizzato:

#### 1) individuazione delle domande a cui la revisione della letteratura doveva rispondere.

- esiste un valore di PSA totale per il quale, dopo una prima serie biptica negativa, è necessario programmare nei tre mesi successivi una rebiopsia?
- è necessario aumentare il numero di prelievi rispetto alla prima serie biptica?
- dopo la 1<sup>a</sup> biopsia negativa, un reperto rettale sospetto/positivo è sufficiente per eseguire una rebiopsia?
- dopo la 1<sup>a</sup> biopsia negativa, un reperto ecografico sospetto/positivo è sufficiente per eseguire nell'immediato una rebiopsia?
- dopo la 1<sup>a</sup> biopsia negativa, un reperto istologico di HGPIN è sufficiente per eseguire nell'immediato una rebiopsia?
- dopo un reperto istologico di ASAP è sufficiente per eseguire nell'immediato una rebiopsia?
- dopo la 1<sup>a</sup> biopsia negativa e un valore di PSA totale compreso nella zona grigia, un valore di PSA libero/totale patologico è condizione sufficiente per una immediata rebiopsia?
- dopo diagnosi di ASAP o HGPIN e di serie biptiche negative, dopo quante serie negative si può concludere che non c'è tumore?
- dopo la prima rebiopsia negativa, si può verificare un incremento del PSA con PSAV patologica, quindi è necessario porre una indicazione ad eseguire una rebiopsia. Quale deve essere l'intervallo di tempo tra un dosaggio del PSA ed il successivo?

#### 2) stesura delle strategie di ricerca bibliografica per l'identificazione degli studi

*MEDLINE (1966-2003)*

**Search prostate rebiopsy OR prostate rebiopsies OR prostate re-biopsy OR prostate rebiopsies OR prostatic rebiopsy OR prostatic rebiopsies OR prostatic re-biopsy OR prostatic rebiopsies OR repeat prostate biopsy OR repeat prostate biopsies OR repeat prostatic biopsy OR repeat prostatic biopsies** Field: All Fields, Limits: English, Human

*CL (I issue, 2004)*

prostate biopsy OR prostatic biopsy OR prostate cancer OR prostatic cancer

#### 3) definizione dei criteri di inclusione/esclusione degli studi in termini tipo di popolazione, tipo di intervento, tipo di misura di esito.

*Quesito n° 6a – Rebiopsia dopo prima biopsia negativa*

Sono stati inclusi studi che soddisfano le seguenti caratteristiche:

**Tipo di pazienti:** uomini che sono sottoposti a rebiopsia dopo una prima (o successive) biopsia/e negativa/e

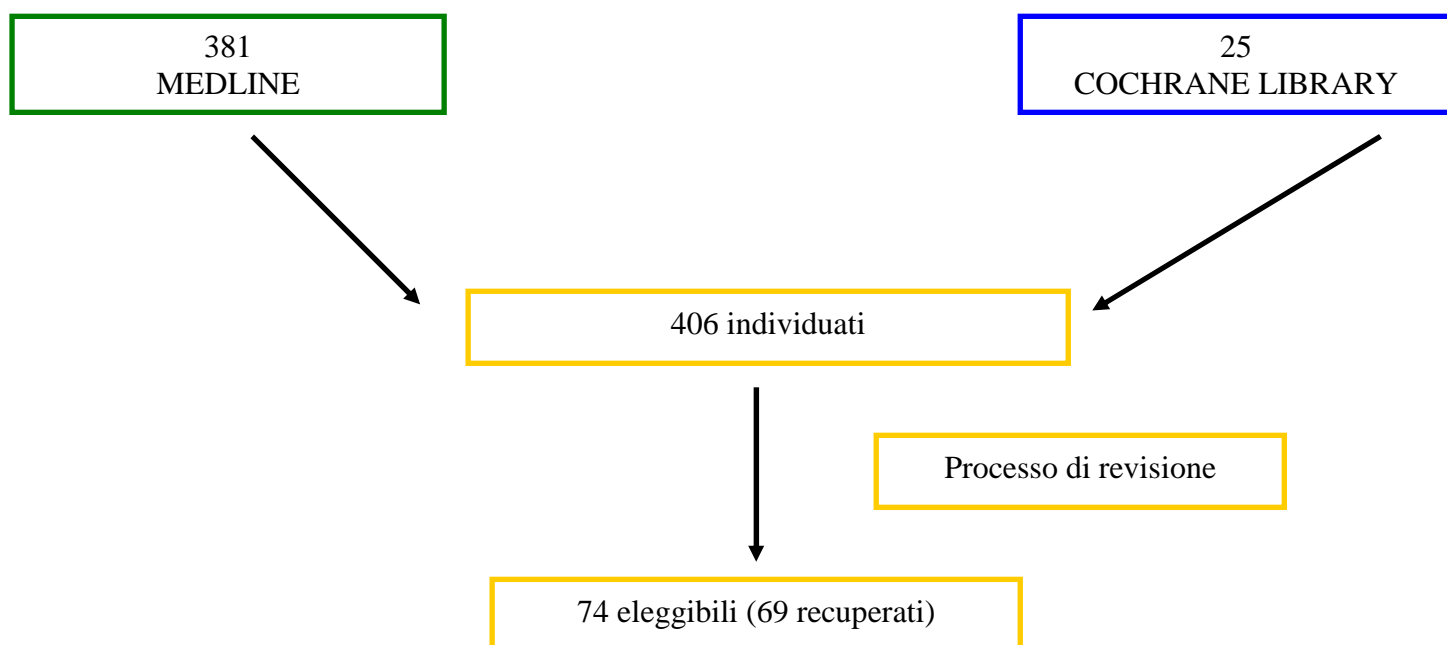
**Tipo di interventi:** PSA totale e derivati, DRE.

**Tipo di misure di esito:** vedi gruppo indicazioni alla biopsia.

Sono stati **esclusi** studi che valutavano il PSA su popolazioni asiatiche ed africane (De Antoni EP Crawford ED et al Urology 1996;48:234-239).

**2) selezione degli studi.**

Il processo di selezione degli studi è riassunto nel seguente diagramma:



### Descrizione delle Evidenze

Sono state prese in considerazione le voci bibliografiche dell'elenco di bibliografia fornito. Per queste voci bibliografiche è stata compilata una tabella (fornita in allegato) che, per ogni voce bibliografica, indica il “**Tipo di Studio**” (Randomizzato, prospettico, retrospettivo, ecc), il “**Livello di Prova e di Efficacia**” e “**La Forza delle Raccomandazioni**” (secondo CeVEAS). Tra le voci bibliografiche esaminate ne sono state reperite 2 (Stroumbakis e coll. e Rietbergen e coll.) con livello di prova II e forza delle raccomandazioni di tipo A; 1 con livello di prova II è stata valutata C, 6 voci con livello di evidenza III; 12 voci con livello di evidenza IV; 45 voci con livello di evidenza V; 3 con livello di evidenza VI; per quanto riguarda la forza delle raccomandazioni la situazione è più fluida, nonostante la mancanza di evidenze I e solo 2 di livello II, 14 lavori per la numerosità dei casi osservati, per il numero di citazioni o per la metodologia intrinseca sono stati considerati di forza A, 6 intermedi tra A/B, 36 B, e 13 C.

✓ Indicazione del quesito principale:

### Quando ripetere la biopsia

**Ellis e Brawer** (1) (livello V, forza A) affermano che, pur non essendoci una chiara evidenza su quando e come rebiopsiare e che non sia disponibile alcun fattore predittivo l'assenza di tumore in una prostata dopo una prima biopsia negativa, sia consigliabile farlo per PSA elevato e reperti anatomico patologici sospetti.

**Fleshner e coll.** (2) (livello IV, forza B) affermano invece che risulta impossibile definire con certezza un sottogruppo di persone in cui la rebiopsia non sia necessaria.

**Morgan e coll.** (3) (livello III, forza A/B) valutano in modo prospettico se il PSA libero e la ratio libero/totale (L/T) migliorano la specificità del PSA e può essere utile per evitare biopsie prostatiche ripetute in pazienti con persistente elevazione del PSA, esplorazione rettale normale e precedenti biopsie prostatiche negative. Secondo gli Autori un cut-off del PSA L/T pari al 10% ha una sensibilità del 91% ed una specificità dell'86% ed è fortemente predittivo di carcinoma anche dopo 2 biopsie negative.

**Keetch e coll.** (4) (livello V, forza A) riportano su 1136 pazienti sottoposti ad una o più biopsie prostatiche per alterato valore del PSA, sospetta esplorazione rettale o TRUS alterata, 427 presentavano iniziale biopsia prostatica negativa. Dei 427 con iniziale biopsia negativa il 19% avevano cancro alla seconda biopsia. Il tumore determinato alla seconda o successive biopsie è più spesso organo-confinato (73% versus 62%).

Dei 203 uomini con persistenti anomalie 16 (8%) aveva cancro alla terza biopsia e 6 di 91 (7%) aveva cancro alla quarta biopsia.

Gli AA concludono che gli uomini con PSA persistentemente elevato dovrebbero essere sottoposti ad almeno una seconda rebiopsia per escludere la presenza di carcinoma prostatico. Una terza biopsia andrebbe considerata in pazienti con alterata esplorazione rettale o PSA persistentemente elevato >10ng/ml.

**Roehborn e coll.** (5) (livello V, forza B) esaminano 123 pazienti che avevano eseguito almeno 2 biopsie. I valori di PSA superiore ai 10 ng/ml presentavano un rischio maggiore di positività alla 2° serie biptica, 23 % (28 pazienti).

**Keetch e coll.** (6) (livello V, forza C) il tumore insorge nella zona di transizione nel 25% dei casi e più spesso è di basso grado, organo-confinato con bassa incidenza di invasione capsulare, delle vescicole seminali e margini positivi o PIN associato. Non esistono dati a favore della biopsia della zona di transizione eseguita routinariamente in uomini con PSA persistentemente elevato ed esplorazione rettale normale.

**Stroumbakis e coll.** (7) (livello II, forza A) in uno studio prospettico randomizzato condotto al Memorial Sloan Ketterin Cancer Center (MSCCK) evidenziano come in una popolazione con biopsia prostatica positiva e sottoposti ad una seconda serie biptica a sestante prima dell'intervento chirurgico, la sensibilità della rebiopsia prostatica a sestante in pazienti con malattia clinicamente localizzata sia dell'80%, cioè la rebiopsia risulta falsa negativa nel 20% dei pazienti. Anche **Rabbani e coll.** (8) della stessa istituzione (livello prova V, forza B) su una sperimentazione clinica simile hanno il 25% di falsi negativi. Le implicazioni sono quelle di una rebiopsia a sestante negativa in presenza di carcinoma clinicamente significativo. Non è stata rilevata correlazione fra rebiopsia negativa o positiva e PSA o PSAD. Trend nelle rebiopsie negative verso un volume prostatico maggiore e uno stadio clinico più basso.

Infatti il volume prostatico viene preso in esame come motivo per rebiopsiare, alcuni lavori **Rietbergen e coll.** (9) (livello II, forza A), **Basillotte e coll.** (10) (livello V, forza C), **Remzi e coll.** (11) (livello V, forza B) sostengono che conviene rebiopsiare le prostate con volume maggiore e che a queste va riservato un numero maggiore di prelievi; diversi lavori, **Durkan e coll.** (12) (livello V, forza C) e **Perachino e coll.** (13) (livello V, forza A/B) sostengono che PSA totale e PSAV (>1ng/ml anno) sono i predittori migliori di una rebiopsia positiva; il lavoro di **Letran e coll.** (14) (livello IV, forza C) sostiene la superiorità del L/T-PSA sul PSA totale nel predire una rebiopsia positiva; 2 lavori **Hayek e coll.** (15) (livello IV, forza C) ed **Ukimura e coll.** (16) (livello V, forza B) sostengono che gli indici di PSA non sono superiori al solo PSA totale nel predire una rebiopsia positiva; **Ukimura e coll.** (16) (livello V, forza B/C) sostengono inoltre che il PSA-Volume-referenced sia il più precoce predittore di una rebiopsia positiva. **Djavan e coll.** (17,18) (livello V, forza B) danno importanza al PSA libero/totale con cut off del 30% e alla PSA density della zona transizionale (PSADtz). **Keetch e coll.** (19) (livello V, forza B) indica come fattori prognostici fondamentali per una re-biopsia positiva la PSAD e la PSA velocity (cioè l'incremento nel tempo del PSA totale).

Così altri lavori (20, 21) di forza raccomandazione B hanno cercato di creare degli alberi decisionali su quando ripetere la biopsia, questo appare convincente riguardo il consiglio di ripeterla alla presenza di anomalie istologiche alla prima biopsia (ASAP e HGPIIN), e se il PSA risulta superiore a 10 ng/ml, gli altri fattori presi in considerazione come i derivati del PSA sono meno ben definiti per quanto riguarda la riproducibilità dei dati, specie per la decisione di adottare un livello di PSA L/T del 30% sotto il quale ripetere la biopsia nel caso di PSA tra 4 e 10 ng/ml e riguardo la PSADtz (20).

**Applewhite e coll.** (22) cercano di dimostrare (livello prova 5, forza raccomandazione B) che la metodica di prelievo sulle 5 regioni prostatiche sia superiore al sestante, dai loro dati parrebbe di sì, ma anche i pazienti che hanno subito come prima serie biptica il prelievo delle 5 regioni hanno una percentuale di positività alla rebiopsia paragonabile a quelli sottoposti al sestante.

**Mian e coll.** (23) (livello prova 5, forza raccomandazione A) utilizzano uno schema a 10 –11 prelievi con prelievi periferici e sui corni anteriori, con questo schema affermano di avere una percentuale di positivi alla rebiopsia superiore allo schema a sestante, e che se la prima biopsia era stata effettuata con il loro schema la percentuale di positivi alla 2° biopsia sia bassa, con unica eccezione per le anomalie anatomo-patologiche.

**Remzi e coll.** (24) (livello V, forza B), suggerisce che l'utilizzo di una rete neuronale aggiornata (advanced neural network) sia utile per decidere la ripetizione della biopsia, gli autori avrebbero così ridotto le rebiopsie inutili del 68%, mantenendo una specificità del 68% ed una sensibilità del 95%, questo modello appare complesso e in attesa di validazione (forza di raccomandazione B).

**Lopez-Corona, e coll.** (25) (livello V, forza B) che lavora con Kattan al MSKCC, hanno sviluppato un nomogramma che avrebbe un indice di concordanza di 0,7, il nomogramma in attesa di validazione, è basato sull'età, la storia familiare, il PSA, la PSAV, DRE, i mesi dalla biopsia iniziale, il numero di biopsie precedenti negative, la presenza di HGPIIN e ASAP, anche questo è in attesa di validazione..

### *Quesito n° 6a – Rebiopsia dopo prima biopsia negativa*

Per quanto riguarda l'utilizzo come rebiopsia della saturation biopsy, **Borboroglu e coll.** (26, 27) (livello III, forza B) e **Stewart e coll.** (28) (retrospettivo con livello di prova V e forza B) effettuano una media di 23 prelievi dopo una prima biopsia negativa con una detection rate del 32% per PSA elevato, del 31% per HGPIN e del 43% per ASAP. Altri affermano che queste percentuali non sono migliori di quelle ottenute da altri schemi tipo quello di Presti con 10 prelievi, come riportano **Chon e coll.** (29) con 38% di detection rate dopo 1° biopsia negativa con lo schema di Presti (livello V, forza B).

Riguardo al quesito dopo quanto tempo attendere prima di ripetere una biopsia, **Djavan e coll.** (30) (livello V, forza A/B) hanno evidenziato che la rebiopsia può essere effettuata quando ci sia una motivazione clinica importante a 6 settimane dalla prima serie senza che sia presente un aumento delle complicanze.

Gli articoli presi in esame suggeriscono di ripetere la biopsia per valori di PSA persistentemente elevati ed alla presenza di PIN di alto grado che spesso si associa a carcinoma invasivo (come l'antisignano **Brawer e coll.** (31) (livello V, forza A)).

**Weinstein e Epstein** (32) (livello V, forza A) esaminano 33 pazienti di cui 14 con PIN associato ad adenocarcinoma e 19 sono stati sottoposti a rebiopsia per il rilievo di PIN alla biopsia iniziale. Essi rilevano 10 carcinomi su 19 (53%) alla rebiopsia ed ancora si evidenzia che la sede del carcinoma è spesso ipsilaterale alla sede del PIN ma nei pazienti con adenocarcinoma simultaneo è spesso controlaterale, da mappare quindi tutta la ghiandola. Il significato clinico del PIN di alto grado viene sottolineato rilevando la frequente associazione fra PIN e carcinoma e quindi la necessità di un attento follow up di tali pazienti comprendendo anche la rebiopsia, gli Autori trovano un significativo numero di pazienti (27%) possono avere PIN di alto grado sulla biopsia iniziale senza evidenza di carcinoma alla seconda biopsia e pertanto la prostatectomia radicale o la radioterapia non sono raccomandabili in tali situazioni.

Ecografia prostatica transrettale ed esplorazione rettale non sono di aiuto per la diagnosi differenziale fra PIN e carcinoma.

**Langer e coll.** (33) (livello V, forza B) la rebiopsia, per ottimizzare la detection rate di carcinoma, deve comprendere non solo la sede della precedente PIN alla prima biopsia o aree alterate all'ecografia prostatica transrettale ma la biopsia random dell'intera ghiandola prostatica in quanto il PIN e il carcinoma prostatico sono multifocali.

**Zlotta e coll.** (34) (livello III, forza A) attraverso una metanalisi della letteratura e dalla rivalutazione di 93 pazienti con diagnosi di PIN isolata senza concomitante carcinoma definisce i parametri predittivi di diagnosi di carcinoma in rebiopsie successive. Il PIN di alto grado ha un alto valore predittivo per il rilievo di carcinoma alla rebiopsia (50-100%) indipendentemente dal valore del PSA, anche quando <4ng/ml. Il PIN di basso grado sembra avere lo stesso comportamento dell'ipertrofia prostatica benigna infatti l'incidenza di ca è estremamente bassa se il PSA<4ng/ml ed è alta quando il PSA >10ng/ml. I pazienti con PIN di alto grado dovrebbero essere sistematicamente rebiopsiati dopo 3-6 mesi per escludere un ca in quanto potrebbero avere un ca non diagnosticato. Ulteriori studi sono necessari per ottimizzare il management dei pazienti con PIN di basso grado e valori di PSA intermedi (10% di carcinomi successivi alla rebiopsia).

**Raviv e coll.** (35,36) (livello V, forza B) valutano retrospettivamente su 93 pazienti con PIN al momento della biopsia iniziale il valore predittivo del PSA e della PSAD nel discriminare pazienti con successiva diagnosi di carcinoma alla rebiopsia. La detection rate sulle rebiopsie è del 13.3% in pazienti con PIN di basso grado e 47.7% per pazienti con PIN di alto grado. La rebiopsia è fortemente raccomandata alla presenza di PIN di alto grado indipendentemente dal valore del PSA ed alla presenza di PIN di basso grado ma con valori di PSA >10ng/ml (42.8%) perché in tali situazioni l'incidenza di carcinoma è alta. PSAD non fornisce informazioni aggiuntive.

**Shepherd e coll.** (37) (livello V, forza A) in 66 pazienti con HGPIN alla prima biopsia trova una incidenza di carcinoma nel 47%, il 64% di questi tumori è ipsilaterale al PIN. La tecnica di

### Quesito n° 6a – Rebiopsia dopo prima biopsia negativa

rebiopsia ottimale dovrebbe comprendere la biopsia sistematica della prostata: i prelievi diretti sulla sola sede del PIN possono misconoscere approssimativamente il 35% dei carcinomi .

**Perachino e coll.** (13) (livello V, forza A/B) riporta 60 carcinomi (40.5%) prostatici su 148 pazienti sottoposti a 2 o più biopsie per sospetto carcinoma prostatico comprendendo 19 su 41 (46.4%) con PIN e 45 su 107 (42.1%) con tessuto prostatico normale o atrofia prostatica epiteliale alla biopsia iniziale. Il 20% dei pazienti con PIN di basso grado e il 71.1% dei pazienti con PIN di alto grado presentavano cancro alla rebiopsia.

Il PIN di alto grado ( II-III) si associa ad alta incidenza di carcinoma (71.4%). In presenza di PIN III alla prima biopsia il tumore determinato con biopsie successive e a prostatectomie radicale è ipsilaterale nel 62.5% e controlaterale nel 37.5% dei casi.

Sul PIN di basso grado, problematica che pareva superata, un recente articolo di **Goeman e coll.** (38) (livello V, forza B) evidenzia come, nella loro casistica, anche il PIN di basso grado abbia una percentuale di positività alla rebiopsia del 30%. Da notare che i valori del PSA in questo gruppo erano però elevati con una media di 7,84 ng /ml (da 2,92 a 34,13).

Gli articoli presi in esame per quando ripetere la biopsia suggeriscono di ripeterla in tutti i casi di “Atipia” e/o “Sospetto ma non diagnostico per carcinoma.” Come per esempio la presenza nel primo set biptico di HGPI, ASAP, AAHP ecc.(39-52), la maggior parte di questi articoli (livelli prova 6 IV, 7 V, 1 VI; forza 2 A/B, 6 B, 1 B/C, 5 C) suggerisce di biopsiare la zona sospetta ma di non trascurare un mappaggio di tutta la prostata. Pochi lavori contraddicono la necessità di un’immediata rebiopsia per il HGPI, **Lefkowitz e coll.** (53) livello V, forza B, **Meng e coll.** (54) (livello VI, forza B) e **San Francisco e coll.** (55) (livello IV, forza B) la ritengono superflua ma solo se sono stati effettuati alla prima serie 12 o più prelievi (in questo caso Lefkowitz e coll. (53) hanno una positività per cancro solo del 2,3% alla rebiopsia immediata) e se il PSA resta poi invariato, così come la DRE; **Fowler e coll.** (56) (livello V, forza B) che attribuiscono più importanza al rapporto PSA L/T come fattore prognostico per la positività che alla presenza di HGPI. **Lefkowitz e coll.** (57) nel 2002 evolvono i loro concetti suggerendo che tutti i HGPI scoperti in pazienti sottoposti ad almeno 12 prelievi, andrebbero monitorizzati e sottoposti a rebiopsia dopo 3 anni anche senza siano avvenute modificazioni del PSA o cliniche per la alta percentuale di rilievo di tumore in questa popolazione. L’associazione tra le 2 condizioni (HGPI ed ASAP) porta la positività alla rebiopsia dal 51% al 75% (**Alsikafi e coll.** (58) (livello V, forza A) e **Park e coll.** (59) (livello V, forza B) ). Gli ultimi lavori del 2004 sostanzialmente non dicono nulla di nuovo; solo confermano quello già valutato (60-62). L’una osservazione interessante che è importante sottolineare è del lavoro di **Postma e coll.** (63) (livello II, forza C) i quali affermano che il HGPI nelle ribiopsie, quindi in uno scenario differente dal HGPI trovato alla prima biopsia, non è una lesione predittiva per CaP (il trattaanalizza però una popolazione screenata).

Un fatto nuovo viene riportato nel lavoro di **Abdel-Khalek e coll.** (livello V, forza B) ove si osserva che dopo biopsie estese il HGPI non è motivo di ripetizione della biopsia nell’immediato, si tratta dei nuovi concetti di mapping esteso alla prima serie bioetica che condiziona il futuro del paziente, in ogni caso i pazienti sono da seguire nel follow-up (64).

#### **Sintesi del Documento rispetto al quesito “Quando ripetere la Biopsia”:**

La biopsia **dovrebbe** essere ripetuta se la prima biopsia è da considerarsi sotto un livello di qualità standard (sotto i 6 prelievi, con frammenti piccoli o non leggibili) (livello V forza A)

La rebiopsia prostatica è **obbligatoria** alla presenza ASAP, di PIN di alto grado alla prima biopsia. I pazienti con alterazioni anatomo-patologiche sospette **dovrebbero** essere sistematicamente rebiopsiati entro 6 - 12 mesi perché potrebbero avere un carcinoma non diagnosticato (livello V, forza B).



### *Quesito n° 6a – Rebiopsia dopo prima biopsia negativa*

Questi pazienti se ulteriormente negativi e senza altri fattori di rischio dovrebbero essere attentamente seguiti e sottoposti forse a rebiopsie cadenzate. (livello V, forza B).

Il PIN di basso grado (non dovrebbe essere riportato nella diagnosi istologica) sembra avere lo stesso comportamento dell'ipertrofia prostatica benigna infatti l'incidenza di carcinoma è estremamente bassa se il PSA < 4 ng/ml ed è alta quando il PSA > 10 ng/ml. In caso di PIN di basso grado la biopsia andrebbe ripetuta solo alla presenza di PSA > 10 ng/ml e quando la PSA velocità è superiore ad 0,75 – 1 ng/ml. (livello III, forza A).

La biopsia **dovrebbe** essere ripetuta per valori di PSA maggiori di 10 ng/ml, dovrebbe essere presa in considerazione la ripetizione anche per reperti biotipici negativi e reperto rettale sospetto.

Per valori di PSA tra 4 e 10 ng/ml ci sono deboli evidenze sia per la ripetizione immediata sia per il follow-up (livello V, forza B).

La decisione per la ripetizione in questo contesto (PSA 4-10) può essere rafforzata per valori sospetti del rapporto PSA L/T, sotto il valore soglia del laboratorio del centro dove si lavora (fattore di rischio un rapporto inferiore al "10-30%" secondo i vari Autori) (livello III, forza A).

. Anche prostate di volume aumentato sono più sospette, il valore "soglia" del volume da considerarsi sospetto non è chiaro, comunque se prostate voluminose (> 40-50 cc) sono state sottoposte a 6 prelievi può essere consigliabile una rebiopsia (livello II, forza A).

L'utilizzo della PSA D e della PSADtz per la decisione di rebiopsiare è consigliabile solo nei centri dove sia maturata una esperienza sull'utilizzo di tali parametri (livello V, forza B).

Il numero dei prelievi nel caso di rebiopsia dovrebbe essere aumentato rispetto alla prima serie e verosimilmente comprendere anche la zona di transizione, non ci sono evidenze sul numero dei prelievi da eseguire o sullo schema biotipico più adeguato, anche se 6 prelievi paiono insufficienti (livello V, forza A).

In caso di sorveglianza clinica i parametri più importanti per decidere una rebiopsia (quindi a distanza) sono la PSA<sub>v</sub> (>0,75 anno) e modificazioni del reperto obiettivo (livello III, forza A).

### **Quante volte ripetere la biopsia**

**Keetch e coll.** (4) (livello V, forza A) prendono in esame la necessità di ripetere la biopsia in pazienti con una prima biopsia negativa . 427 pazienti su 1136 negativi alla 1° biopsia ( 391 pazienti positivi per carcinoma 34%) venivano sottoposti a rebiopsia per PSA > 4 ng/ml, anomalie all'esplorazione rettale o al quadro ecografico: 82(19%) avevano un cancro alla seconda biopsia. Dei 203 pazienti con persistenti alterazioni 16 (8%) erano positivi alla terza biopsia e 6 di 91 (7%) alla quarta o più biopsia . Pertanto il 96% dei tumori era determinato con la biopsia 1 e 2. Gli uomini con PSA persistentemente elevato dopo una prima biopsia hanno almeno il 17% di probabilità di avere un carcinoma alla seconda biopsia pertanto i pazienti con PSA persistentemente elevato dovrebbero essere sottoposti ad almeno 2 set di biopsie prostatiche per escludere un carcinoma. La terza biopsia andrebbe considerata in pazienti con esplorazione rettale sospetta o PSA > 10 ng/ml

**Roehrborn e coll.** (5) (livello V, forza B) prendono in considerazione una terza biopsia in uomini con sospetto di carcinoma per valori di PSA elevati o alterazione all'esplorazione rettale; la positività alla seconda biopsia è stata di circa il 23% mentre la positività alla terza biopsia è risultata essere di circa il 9%; La positività alla seconda biopsia era 19 % se il PSA era < o uguale a 4 ng/ml, 15% con PSA fra 4 e 10 ng/ml e 37% se il PSA era > 10 ng/ml. la numerosità del campione è peraltro piuttosto scarsa.

**Morgan e coll.** (3) (livello V, forza A/B) in questo studio prospettico vengono presi in considerazione 77 pazienti con 2 precedenti sets di biopsie negative e persistente sospetto; gli Autori dimostrano come, in questi pazienti, F/T PSA con un cut-off < / = 10% abbia una sensibilità

### Quesito n° 6a – Rebiopsia dopo prima biopsia negativa

del 91% ed una specificità del 86% nell'identificare i pazienti con cancro. Terza biopsia quindi sulla base del PSA libero.

**Perachino e coll.** (13) (livello V, forza A/B) riporta 60 carcinomi (40.5%) prostatici su 148 pazienti sottoposti a 2 o più biopsie ad intervallo variabile da 1 a 38 mesi dalla procedura iniziale, per sospetto carcinoma prostatico 115 pazienti furono sottoposti a 2 biopsie (77.7%), 24 pazienti a 3 biopsie (16.2%), 5 pazienti a 4 biopsie (3.4%) e 4 pazienti a 5 biopsie (2.7%) senza alcuna complicazione. La casistica comprende 19 su 41 (46.4%) con PIN e 45 su 107 (42.1%) con tessuto prostatico normale o atrofia prostatica epiteliale alla biopsia iniziale. Il 20% dei pazienti con PIN di basso grado e il 71.1% dei pazienti con PIN di alto grado presentavano cancro alla rebiopsia.

Il PIN di alto grado (II-III) si associa ad alta incidenza di carcinoma (71.4%). In presenza di PIN III alla prima biopsia il tumore determinato con biopsie successive e a prostatectomie radicale è ipsilaterale nel 62.5% e controlaterale nel 37.5% dei casi.

**Durkan e coll.** (12) (livello V, forza C) prendono in considerazione una terza biopsia; la positività alla seconda biopsia è stata di circa il 21% mentre la positività alla terza biopsia è risultata essere di circa il 10%; la numerosità del campione è peraltro piuttosto scarsa. In questo studio, per la verità numericamente poco consistente, 15 pazienti (31%) avevano un cancro dopo una prima biopsia negativa; di questi 15 pazienti 11 (73%) sono risultati positivi alla seconda biopsia, mentre 4 (27%) dopo la terza biopsia.

**Djavan e coll.** (65-66) (livello III, forza A) la positività per cancro è stata del 22%, 10%, 5% e 4% alla biopsia 1, 2, 3 e 4 rispettivamente. Non vi è differenza statisticamente significativa nei cancri diagnosticati con la biopsia 1 e 2, rispetto allo stadio, Gleason score, percentuale di Gleason 4 e 5, PSA ed età. Al contrario i cancri diagnosticati con le biopsie 3 e 4 mostrano una somma di Gleason più bassa, una minore percentuale di Gleason 4 e 5, un volume ed uno stadio più basso. Le complicanze sono state simili per la biopsia 1 e 2, un poco maggiori per le biopsie 3 e 4; gli Autori concludono che le biopsie 3 e 4 dovrebbero essere riservate a casi selezionati.

Secondo loro la 4° serie può dare risultati a neoplasie insignificanti dal punto di vista clinico.

**Boccon-Gibod** (67) nella sua review (livello VI forza B) sullo scenario di un PSA in incremento afferma che dopo la 2° biopsia negativa la percentuale ulteriore di positività scende al 2%.

Sulle serie di rebiopsie **Steiner e coll.** (68) (livello V, forza B) in uno studio retrospettivo su 653 pazienti sottoposti a prostatectomia radicale, questi hanno suddiviso i pazienti a seconda che la diagnosi fosse stata effettuata al primo set biottico o sui successivi. Gli autori rilevano come i tumori diagnosticati alla prima serie biottica fossero più significativi (Gleason score, stadio e volume tumorale) di quelli diagnosticati successivamente, ma che questa differenza scompaia comparando la seconda serie con le successive fino alla quinta (la numerosità però diminuisce).

Sul ruolo della TURP come mezzo diagnostico di eteroplasia prostatica dopo biopsia negativa

**Rovner e coll.** (69) (livello V, forza B) affermano che la Turp non abbia un ruolo diagnostico nel carcinoma prostatico dopo una o più serie di biopsie ecoguidate negative.

### Sintesi del Documento rispetto al quesito “Quante volte ripetere la Biopsia”:

L'argomento è controverso ed in evoluzione, i lavori non sono comparabili perché utilizzano schemi biottici diversi, tempi e concetti di ripetizione diversi e popolazioni di pazienti differenti (valori di PSA non comparabili, popolazione sottoposte a screening o già sospette).

Con questo presupposto la ripetizione dopo la seconda biopsia, se questa è stata effettuata con un numero di prelievi adeguato, può essere riservata nell'immediato a una stretta cerchia di pazienti (ASAP, PSA persistentemente elevato > 10 ng/ml) (livello V, forza A).

Nel periodo successivo (follow-up) la presenza di HGPIN può essere motivo di ripetizione ulteriore di biopsia, così l'incremento del PSA (PSAv) e modificazioni del reperto obiettivo prostatico (livello V, forza A).

La TURP pare non avere un ruolo in questo contesto (livello V, forza B).

**TABELLA LIVELLO DI PROVA E DI EFFICACIA E FORZA DELLE RACCOMANDAZIONI**

<b>Anno</b>	<b>I Autore</b>	<b>Fonte</b>	<b>Titolo</b>	<b>Tipo Studio</b>	<b>Livello Prova</b>	<b>Forza Raccomandazione</b>
1991	Brawer MK	Urology 38 (2):103-107	Significance of prostatic intraepithelial neoplasia on	Retrospektivo	V	A
1993	Weinstein MH	Hum.Pathol. 24 (6):624-629	Significance of high-grade prostatic intraepithelial	Retrospektivo	V	A
1994	Keetch DW	J.Urol. 151 (6):1571-1574	Prostatic intraepithelial neoplasia is a risk	Retrospektivo	V	A
1995	Davidson D	J Urol, 154: 1295	Prostatic intraepithelial neoplasia is a risk	Retrospektivo	IV	B
1995	Keetch DW	J.Urol. 154 (5):1795-1797	Prostatic transition zone biopsies in men with previous negative	Retrospektivo	V	C
1995	Aboseif S	Br.J.Urol. 76 (3):355-359	The significance of prostatic intra-epithelial neoplasia	Retrospektivo	V	B
1995	Keetch DW	J.Urol. 154 (2 Pt 1):347-351	Morphometric analysis and clinical followup of isolated	Retrospektivo	IV	A/B
1995	Ellis WJ	J.Urol. 154 (4):1295-1299	Repeat prostate needle biopsy: who needs it?	Retrospektivo	V	A
1996	Morgan TO	Urology 48 (6A Suppl):76-80,.	Prospective use of free prostate-specific antigen to avoid repeat	Prospektivo	III	A/B
1996	Raviv G	J.Urol. 156 (3):1050-1054	Prostatic intraepithelial neoplasia	Retrospektivo	IV	A

Quesito n° 6a – Rebiopsia dopo prima biopsia negativa

1996	Shepherd D	J.Urol. 156 (2 Pt 1):460-462	Repeat biopsy strategy in men with	Retrospettivo	V	A
1996	Keetch DW	J.Urol. 156 (2 Pt 1):428-431	Prostate specific antigen density	Retrospettivo	V	B
1996	Raviv G	Cancer 77 (10):2103-2108	Do prostate specific antigen and prostate specific	Retrospettivo	V	B
1996	Roehrborn CG	Urology 47 (3):347-352	Diagnostic yield of repeated transrectal ultrasound-guided	Retrospettivo	V	B
1996	Zlotta R	Eur.Urol. 30 (2):249-255	Clinical prognostic criteria for later diagnosis of prostate	Review	III	A
1996	Langer JE	J.Urol. 155 (1):228-231,.	Strategy for repeat biopsy of patients	Prospettico	V	B
1997	Perachino M	Eur Urol 32(2): 155-9	Results of rebiopsy for suspected prostate cancer...	Retrospettivo r Prospettico c	V	A/B
1997	Stroumbakis N	Urology Mar; (3A Suppl.) 113-8	Clinical significance of repeat sextant...	Randomizzato	II	A
1997	Rovner ES	J Urol Jul; 158(1): 138-42	Transurethral biopsy of the...	Prospettico	V	B
1997	Ukimura O	Urology Jul;50(1):66-72	Role of PSA and its indices in...	Retrospettivo	V	B
1997	Fleshner NE	J Urol Aug;158(2):505-9	Prevalence and predictors of a...	Prospettico	IV	B
1998	Iczkowski KA	Urology May;51(5):749-58	Diagnosis of "suspicious for..."	Retrospettivo	IV	C
1998	Renshaw AA	J Urol Jun;159(6):2018-22	Clinicopathological characteristics...	Retrospettivo	IV	C
1998	Letran JL	J Urol Aug;160(2):426-9	Repeat ultrasound guided prostate...	Retrospettivo	IV	C
1998	Allen EA	Urology Nov;52(5):803-7	Repeat biopsy strategies for men...	Retrospettivo	IV	C

Quesito n° 6a – Rebiopsia dopo prima biopsia negativa

1998	Rabbani F	J Urol 159; 1247-50	Incidence and clinical significance	Retrospettivo	V	B
1998	Rietbergen JB	J Urol Dec;160(6Pt1):2121-5	Repeat screening for prostate cancer after...	Randomizzato	II	A
1999	Iczkowski KA	Semin Urol Oncol Nov;17(4):177-86	Prostate biopsy 1999: strategies and...	Review	V	C
1999	Chan TY	Urology Feb;53(2):351-5	Follow-up of atypical needle biopsies...	Retrospettivo	IV	B
1999	Durkan GC	BJU Int. Jan;83(1):34-8	Elevated serum prostate specific...	Retrospettivo	V	C
1999	Hayek OR	Curr Opin Urol Sep;9(5):371-5	The necessity of a second prostate...	Prospettico	IV	C
2000	O'Dowd GJ	Urology Apr;55(4):553-9	Analysis of repeated biopsy results...	Retrospettivo	IV	C
2000	Borboroglu PG	J Urol Jan;163(1):158-62	Extensive repeat ultrasound guided...	Prospettico	III	B
2000	Haggman MJ	Scand.J.Urol.Nephrol.Suppl (205):44-49	Clinical management of premalignant lesions	Review	VI	B
2000	Djavan B	Eur.Urol. 38 (2):218-224	Is one set of sextant biopsies enough	Prospettico	V	A/B
2000	Djavan B	J.Urol. 163 (4):1144-1148	Optimal predictors of prostate cancer on repeat	Prospettico	V	B

2000	Kamoi K	J.Urol. 163 (3):819-823	Strategy for repeat biopsy in patients with high grade	Retrospettivo	V	B
2000	Fowler JEjr	J.Urol. 163 (3):813-818	Predictors of first repeat biopsy cancer	Retrospettivo	V	B
2001	Lefkowitz GK	Urology 58 (6):999-1003,.	Is repeat prostate biopsy for high-grade prostatic	Retrospettivo	V	B
2001	Boccon-Gibod L	Eur.Urol. 40 Suppl 2:3-8	Rising PSA with a	Review	VI	B

Quesito n° 6a – Rebiopsia dopo prima biopsia negativa

			negative biopsy			
2001	Borboroglu PG	J.Urol. 166 (3):866-870	Repeat biopsy strategy in patients with atypical small acinar	Retrospektivo	V	A/B
2001	Djavan B	J.Urol. 166 (3):856-860,.	Safety and morbidity of first and repeat	Prospettivo	V	A/B
2001	Kronz JD	Am.J.Surg.Pathol. 25 (8):1079-1085	Predicting cancer following a diagnosis of high-grade	Retrospektivo	V	B
2001	Igel TC	J.Urol. 165 (5):1575-1579	Systematic transperineal ultrasound guided template biopsy	Retrospektivo	V	B
2001	Park S	J.Urol. 165 (5):1409-1414	Prostate cancer detection in men with prior high grade	Retrospektivo	V	B
2001	Djavan B	Prostate 47 (2):111-117	Pathological features of prostate cancer detected on initial and repeat	Prospettivo	III	A
2001	Ouyang RC	BJU.Int. 87 (1):70-74	The presence of atypical small acinar proliferation	Retrospektivo	V	B
2001	Alsikafi NF	Urology 57 (2):296-300	High-grade prostatic intraepithelial neoplasia with	Retrospektivo	V	A
2001	Stewart CS	J.Urol. 166 (1):86-91	Prostate cancer diagnosis using a saturation	Retrospektivo	V	B
2002	Mian BM	Urology 60 (5):836-840	Predictors of cancer in repeat extended multisite	Retrospektivo	V	A
2002	Lefkowitz GK	J.Urol. 168 (4 Pt 1):1415-1418	Followup interval prostate biopsy 3 years	Retrospektivo	V	C

Quesito n° 6a – Rebiopsia dopo prima biopsia negativa

2002	Djavan B	Eur.Urol. 42 (2):93-103	Repeat prostate biopsy: who, how and when?	Review	III	A
2002	Applewhite JC	J.Urol. 168 (2):500-503	Results of the 5 region prostate biopsy method:	Prospettico	V	B
2002	Terris MK	Urol.Clin.North Am. 29 (1):205-12, xi,	Prostate biopsy strategies	Review	III	B
2002	Chon CH	J.Urol. 167 (6):2457-2460	Use of extended systematic sampling	Retrospektivo	V	B
2003	Remzi M	Urology 62 (3):456-460,	An artificial neural network to predict	Prospettico	V	B
2003	Djavan B	Urol.Clin.North Am. 30 (2):253-62, viii,	When to biopsy and when to stop	Review	III	A
2003	San Francisco F	BJU.Int. 91 (4):350-354	Clinical management of prostatic intraepithelial	Retrospektivo	IV	C
2003	J. B. Basillote	Urology 61 (1):167-171	Influence of prostate volume in the detection o	Retrospektivo	V	C

2003	Remzi RB	Urology 61 (1):161-166	Can total and transition zone volume	Prospettico	V	B
2003	Meng MV	Urol.Oncol. 21 (2):145-151	Significance of high-grade prostatic intraepithelial	Review	VI	B
2003	Goeman LS	Prostate Cancer Prostatic.Dis. 6 (4):305-310	Is low-grade prostatic intraepithelial neoplasia	Retrospektivo	V	B
2004	Steiner H	Prostate 58 (3):277-282	Clinical and pathologic features	Retrospektivo	V	B
2004	Lopez-Corona E	J.Urol. 170 (4 Pt 1):1184-1188	A nomogram for predicting a positive	Retrospektivo	V	B

*Quesito n° 6a – Rebiopsia dopo prima biopsia negativa*

			repeat			
2004	Naya Y	Urology 63:503-508	Can the number of cores with high-grade prostate...	Retrospettivo	V	B
2004	Roscigno M	Urology 63:1105-1110	Monofocal and plurifocal high-grade prostatic....	Retrospettivo	V	B
2004	Sing H	J Urol 171(5):1850-4	Predictors of prostate cancer after initial...	Prospettico	V	B
2004	Postma R	Prostate 61:260-266	Lesions predictive for prostate cancer in a screened....	Prospettico	II	C
2004	Abdel-Khalek M	BJU International 94:528-533	Predictors of prostate cancer on extended biopsy in patients with high-grade prostatic..	Retrospettivo	V	B



## Referenze bibliografiche

1. M. Abdel-Khalek, M. El Baz, and el Ibrahiem. Predictors of prostate cancer on extended biopsy in patients with high-grade prostatic intraepithelial neoplasia: a multivariate analysis model. *BJU.Int.* 94 (4):528-533, 2004.
2. Y. Naya, A. G. Ayala, P. Tamboli, and R. J. Babaian. Can the number of cores with high-grade prostate intraepithelial neoplasia predict cancer in men who undergo repeat biopsy? *Urology* 63 (3):503-508, 2004.
3. R. Postma, M. Roobol, F. H. Schroder, and T. H. van der Kwast. Lesions predictive for prostate cancer in a screened population: first and second screening round findings. *Prostate* 61 (3):260-266, 2004.
4. M. Roscigno, V. Scattoni, M. Freschi, M. Raber, R. Colombo, R. Bertini, F. Montorsi, and P. Rigatti. Monofocal and plurifocal high-grade prostatic intraepithelial neoplasia on extended prostate biopsies: factors predicting cancer detection on extended repeat biopsy. *Urology* 63 (6):1105-1110, 2004.
5. H. Singh, E. I. Canto, S. F. Shariat, D. Kadmon, B. J. Miles, T. M. Wheeler, and K. M. Slawin. Predictors of prostate cancer after initial negative systematic 12 core biopsy. *J.Urol* 171 (5):1850-1854, 2004.
6. H. Steiner, P. Moser, M. Hager, A. P. Berger, H. Klocker, R. Spranger, H. Rogatsch, G. Bartsch, and W. Horninger. Clinical and pathologic features of prostate cancer detected after repeat false-negative biopsy in a screening population. *Prostate* 58 (3):277-282, 2004.
7. E. Lopez-Corona, M. Ohori, P. T. Scardino, V. E. Reuter, M. Gonen, and M. W. Kattan. A nomogram for predicting a positive repeat prostate biopsy in patients with a previous negative biopsy session. *J.Urol.* 170 (4 Pt 1):1184-1188, 2003.
8. M. Remzi, T. Anagnostou, V. Ravery, A. Zlotta, C. Stephan, M. Marberger, and B. Djavan. An artificial neural network to predict the outcome of repeat prostate biopsies. *Urology* 62 (3):456-460, 2003.
9. B. Djavan, M. Remzi, and M. Marberger. When to biopsy and when to stop biopsying. *Urol.Clin.North Am.* 30 (2):253-62, viii, 2003.
10. F. San Francisco, A. F. Olumi, J. Kao, S. Rosen, and W. C. DeWolf. Clinical management of prostatic intraepithelial neoplasia as diagnosed by extended needle biopsies. *BJU.Int.* 91 (4):350-354, 2003.
11. J. B. Basillote, N. A. Armenakas, D. A. Hochberg, and J. A. Fracchia. Influence of prostate volume in the detection of prostate cancer. *Urology* 61 (1):167-171, 2003.
12. M. Remzi, B. Djavan, R. Wammack, M. Momeni, C. Seitz, B. Erne, M. Dobrovits, S. Alavi, and M. Marberger. Can total and transition zone volume of the prostate determine whether to perform a repeat biopsy? *Urology* 61 (1):161-166, 2003.
13. M. V. Meng, K. Shinohara, and G. D. Grossfeld. Significance of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia on prostate biopsy. *Urol.Oncol.* 21 (2):145-151, 2003.
14. L. Goeman, S. Joniau, D. Ponette, Aa F. Van der, T. Roskams, R. Oyen, and H. Van Poppel. Is low-grade prostatic intraepithelial neoplasia a risk factor for cancer? *Prostate Cancer Prostatic.Dis.* 6 (4):305-310, 2003.
15. B. M. Mian, Y. Naya, K. Okihara, F. Vakar-Lopez, P. Troncoso, and R. J. Babaian. Predictors of cancer in repeat extended multisite prostate biopsy in men with previous negative extended multisite biopsy. *Urology* 60 (5):836-840, 2002.
16. G. K. Lefkowitz, S. S. Taneja, J. Brown, J. Melamed, and H. Lepor. Followup interval prostate biopsy 3 years after diagnosis of high grade prostatic intraepithelial neoplasia is associated with high likelihood of prostate cancer, independent of change in prostate specific antigen levels. *J.Urol.* 168 (4 Pt 1):1415-1418, 2002.
17. B. Djavan, M. Remzi, C. C. Schulman, M. Marberger, and A. R. Zlotta. Repeat prostate biopsy: who, how and when?. a review. *Eur.Urol.* 42 (2):93-103, 2002.

*Quesito n° 6a – Rebiopsia dopo prima biopsia negativa*

18. J. C. Applewhite, B. R. Matlaga, and D. L. McCullough. Results of the 5 region prostate biopsy method: the repeat biopsy population. *J.Urol.* 168 (2):500-503, 2002.
19. M. K. Terris. Prostate biopsy strategies: past, present, and future. *Urol.Clin.North Am.* 29 (1):205-12, xi, 2002.
20. C. H. Chon, F. C. Lai, J. E. McNeal, and J. C. Presti, Jr. Use of extended systematic sampling in patients with a prior negative prostate needle biopsy. *J.Urol.* 167 (6):2457-2460, 2002.
21. G. K. Lefkowitz, G. S. Sidhu, P. Torre, H. Lepor, and S. S. Taneja. Is repeat prostate biopsy for high-grade prostatic intraepithelial neoplasia necessary after routine 12-core sampling? *Urology* 58 (6):999-1003, 2001.
22. L. Boccon-Gibod. Rising PSA with a negative biopsy. *Eur.Urol.* 40 Suppl 2:3-8, 2001.
23. P. G. Borboroglu, R. L. Sur, J. L. Roberts, and C. L. Amling. Repeat biopsy strategy in patients with atypical small acinar proliferation or high grade prostatic intraepithelial neoplasia on initial prostate needle biopsy. *J.Urol.* 166 (3):866-870, 2001.
24. B. Djavan, M. Waldert, A. Zlotta, P. Dobronski, C. Seitz, M. Remzi, A. Borkowski, C. Schulman, and M. Marberger. Safety and morbidity of first and repeat transrectal ultrasound guided prostate needle biopsies: results of a prospective European prostate cancer detection study. *J.Urol.* 166 (3):856-860, 2001.
25. J. D. Kronz, C. H. Allan, A. A. Shaikh, and J. I. Epstein. Predicting cancer following a diagnosis of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia on needle biopsy: data on men with more than one follow-up biopsy. *Am.J.Surg.Pathol.* 25 (8):1079-1085, 2001.
26. T. C. Igel, M. K. Knight, P. R. Young, M. J. Wehle, S. P. Petrou, G. A. Broderick, R. Marino, and R. O. Parra. Systematic transperineal ultrasound guided template biopsy of the prostate in patients at high risk. *J.Urol.* 165 (5):1575-1579, 2001.
27. S. Park, K. Shinohara, G. D. Grossfeld, and P. R. Carroll. Prostate cancer detection in men with prior high grade prostatic intraepithelial neoplasia or atypical prostate biopsy. *J.Urol.* 165 (5):1409-1414, 2001.
28. B. Djavan, P. Mazal, A. Zlotta, R. Wammack, V. Ravery, M. Remzi, M. Susani, A. Borkowski, S. Hruby, L. Boccon-Gibod, C. C. Schulman, and M. Marberger. Pathological features of prostate cancer detected on initial and repeat prostate biopsy: results of the prospective European Prostate Cancer Detection study. *Prostate* 47 (2):111-117, 2001.
29. R. C. Ouyang, D. N. Kenwright, J. N. Nacey, and B. Delahunt. The presence of atypical small acinar proliferation in prostate needle biopsy is predictive of carcinoma on subsequent biopsy. *BJU.Int.* 87 (1):70-74, 2001.
30. N. F. Alsikafi, C. B. Brendler, G. S. Gerber, and X. J. Yang. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia with adjacent atypia is associated with a higher incidence of cancer on subsequent needle biopsy than high-grade prostatic intraepithelial neoplasia alone. *Urology* 57 (2):296-300, 2001.
31. C. S. Stewart, B. C. Leibovich, A. L. Weaver, and M. M. Lieber. Prostate cancer diagnosis using a saturation needle biopsy technique after previous negative sextant biopsies. *J.Urol.* 166 (1):86-91, 2001.
32. M. J. Haggman, J. Adolfsson, S. Khoury, J. E. Montie, and J. Norlen. Clinical management of premalignant lesions of the prostate. WHO Collaborative Project and Consensus Conference on Public Health and Clinical Significance of Premalignant Alterations in the Genitourinary Tract. *Scand.J.Urol.Nephrol.Suppl* (205):44-49, 2000.
33. B. Djavan, A. R. Zlotta, S. Ekane, M. Remzi, G. Kramer, T. Roumeguere, M. Etemad, R. Wolfram, C. C. Schulman, and M. Marberger. Is one set of sextant biopsies enough to rule out prostate Cancer? Influence of transition and total prostate volumes on prostate cancer yield. *Eur.Urol.* 38 (2):218-224, 2000.

*Quesito n° 6a – Rebiopsia dopo prima biopsia negativa*

34. B. Djavan, A. Zlotta, M. Remzi, K. Ghawidel, A. Basharkhah, C. C. Schulman, and M. Marberger. Optimal predictors of prostate cancer on repeat prostate biopsy: a prospective study of 1,051 men. *J.Urol.* 163 (4):1144-1148, 2000.
35. K. Kamoi, P. Troncoso, and R. J. Babaian. Strategy for repeat biopsy in patients with high grade prostatic intraepithelial neoplasia. *J.Urol.* 163 (3):819-823, 2000.
36. J. E. Fowler, Jr., S. A. Bigler, D. Miles, and D. A. Yalkut. Predictors of first repeat biopsy cancer detection with suspected local stage prostate cancer. *J.Urol.* 163 (3):813-818, 2000.
37. P. G. Borboroglu, S. W. Comer, R. H. Riffenburgh, and C. L. Amling. Extensive repeat transrectal ultrasound guided prostate biopsy in patients with previous benign sextant biopsies. *J.Urol.* 163 (1):158-162, 2000.
38. G. J. O'Dowd, M. C. Miller, R. Orozco, and R. W. Veltri. Analysis of repeated biopsy results within 1 year after a noncancer diagnosis. *Urology* 55 (4):553-559, 2000.
39. O. R. Hayek, C. B. Noble, T. A. de la, E. Bagiella, and M. C. Benson. The necessity of a second prostate biopsy cannot be predicted by PSA or PSA derivatives (density or free:total ratio) in men with prior negative prostatic biopsies. *Curr.Opin.Urol.* 9 (5):371-375, 1999.
40. G. C. Durkan and D. R. Greene. Elevated serum prostate specific antigen levels in conjunction with an initial prostatic biopsy negative for carcinoma: who should undergo a repeat biopsy? *BJU.Int.* 83 (1):34-38, 1999.
41. T. Y. Chan and J. I. Epstein. Follow-up of atypical prostate needle biopsies suspicious for cancer. *Urology* 53 (2):351-355, 1999.
42. K. A. Iczkowski and D. G. Bostwick. Prostate biopsy 1999: strategies and significance of pathological findings. *Semin.Urol.Oncol.* 17 (4):177-186, 1999.
43. J. B. Rietbergen, A. E. Kruger, R. F. Hoedemaeker, C. H. Bangma, W. J. Kirkels, and F. H. Schroder. Repeat screening for prostate cancer after 1-year followup in 984 biopsied men: clinical and pathological features of detected cancer. *J.Urol.* 160 (6 Pt 1):2121-2125, 1998.
44. E. A. Allen, H. Kahane, and J. I. Epstein. Repeat biopsy strategies for men with atypical diagnoses on initial prostate needle biopsy. *Urology* 52 (5):803-807, 1998.
45. J. L. Letran, A. B. Blase, F. R. Loberiza, G. E. Meyer, S. D. Ransom, and M. K. Brawer. Repeat ultrasound guided prostate needle biopsy: use of free-to-total prostate specific antigen ratio in predicting prostatic carcinoma. *J.Urol.* 160 (2):426-429, 1998.
46. K. A. Iczkowski, T. J. Bassler, V. S. Schwob, I. C. Bassler, B. S. Kunnel, R. E. Orozco, and D. G. Bostwick. Diagnosis of "suspicious for malignancy" in prostate biopsies: predictive value for cancer. *Urology* 51 (5):749-757, 1998.
47. A. Renshaw, W. F. Santis, and J. P. Richie. Clinicopathological characteristics of prostatic adenocarcinoma in men with atypical prostate needle biopsies. *J.Urol.* 159 (6):2018-2021, 1998.
48. F. Rabbani, N. Stroumbakis, B. R. Kava, M. S. Cookson, and W. R. Fair. Incidence and clinical significance of false-negative sextant prostate biopsies. *J.Urol.* 159 (4):1247-1250, 1998.
49. N. E. Fleshner, M. O'Sullivan, and W. R. Fair. Prevalence and predictors of a positive repeat transrectal ultrasound guided needle biopsy of the prostate. *J.Urol.* 158 (2):505-508, 1997.
50. O. Ukimura, O. Durrani, and R. J. Babaian. Role of PSA and its indices in determining the need for repeat prostate biopsies. *Urology* 50 (1):66-72, 1997.
51. E. S. Rovner, F. J. Schanne, S. B. Malkowicz, and A. J. Wein. Transurethral biopsy of the prostate for persistently elevated or increasing prostate specific antigen following multiple negative transrectal biopsies. *J.Urol.* 158 (1):138-141, 1997.

*Quesito n° 6a – Rebiopsia dopo prima biopsia negativa*

52. N. Stroumbakis, M. S. Cookson, V. E. Reuter, and W. R. Fair. Clinical significance of repeat sextant biopsies in prostate cancer patients. *Urology* 49 (3A Suppl):113-118, 1997.
53. M. Perachino, L. di Ciolo, V. Barbetti, S. Ardoino, A. Vitali, C. Introini, G. Vigliercio, and P. Puppò. Results of rebiopsy for suspected prostate cancer in symptomatic men with elevated PSA levels. *Eur.Urol.* 32 (2):155-159, 1997.
54. T. O. Morgan, D. G. McLeod, E. S. Leifer, G. P. Murphy, and J. W. Moul. Prospective use of free prostate-specific antigen to avoid repeat prostate biopsies in men with elevated total prostate-specific antigen. *Urology* 48 (6A Suppl):76-80, 1996.
55. G. Raviv, T. Janssen, A. R. Zlotta, F. Descamps, A. Verhest, and C. C. Schulman. Prostatic intraepithelial neoplasia: influence of clinical and pathological data on the detection of prostate cancer. *J.Urol.* 156 (3):1050-1054, 1996.
56. D. Shepherd, D. W. Keetch, P. A. Humphrey, D. S. Smith, and D. Stahl. Repeat biopsy strategy in men with isolated prostatic intraepithelial neoplasia on prostate needle biopsy. *J.Urol.* 156 (2 Pt 1):460-462, 1996.
57. D. W. Keetch, J. M. McMurtry, D. S. Smith, G. L. Andriole, and W. J. Catalona. Prostate specific antigen density versus prostate specific antigen slope as predictors of prostate cancer in men with initially negative prostatic biopsies. *J.Urol.* 156 (2 Pt 1):428-431, 1996.
58. G. Raviv, A. R. Zlotta, T. Janssen, F. Descamps, J. P. Vanegas, A. Verhest, and C. C. Schulman. Do prostate specific antigen and prostate specific antigen density enhance the detection of prostate carcinoma after initial diagnosis of prostatic intraepithelial neoplasia without concurrent carcinoma? *Cancer* 77 (10):2103-2108, 1996.
59. C. G. Roehrborn, G. J. Pickens, and J. S. Sanders. Diagnostic yield of repeated transrectal ultrasound-guided biopsies stratified by specific histopathologic diagnoses and prostate specific antigen levels. *Urology* 47 (3):347-352, 1996.
60. R. Zlotta, G. Raviv, and C. C. Schulman. Clinical prognostic criteria for later diagnosis of prostate carcinoma in patients with initial isolated prostatic intraepithelial neoplasia. *Eur.Urol.* 30 (2):249-255, 1996.
61. J. E. Langer, E. S. Rovner, B. G. Coleman, D. Yin, P. H. Arger, S. B. Malkowicz, H. L. Nisenbaum, S. E. Rowling, J. E. Tomaszewski, A. J. Wein, and J. E. Jacobs. Strategy for repeat biopsy of patients with prostatic intraepithelial neoplasia detected by prostate needle biopsy. *J.Urol.* 155 (1):228-231, 1996.
62. D. W. Keetch and W. J. Catalona. Prostatic transition zone biopsies in men with previous negative biopsies and persistently elevated serum prostate specific antigen values. *J.Urol.* 154 (5):1795-1797, 1995.
63. S. Aboseif, K. Shinohara, N. Weidner, P. Narayan, and P. R. Carroll. The significance of prostatic intraepithelial neoplasia. *Br.J.Urol.* 76 (3):355-359, 1995.
64. D. W. Keetch, P. Humphrey, D. Stahl, D. S. Smith, and W. J. Catalona. Morphometric analysis and clinical followup of isolated prostatic intraepithelial neoplasia in needle biopsy of the prostate. *J.Urol.* 154 (2 Pt 1):347-351, 1995.
65. W. J. Ellis and M. K. Brawer. Repeat prostate needle biopsy: who needs it? *J.Urol.* 153 (5):1496-1498, 1995.
66. D. Davidson, D. G. Bostwick, J. Qian, P. C. Wollan, J. E. Oesterling, R. A. Rudders, M. Siroky, and M. Stilmant. Prostatic intraepithelial neoplasia is a risk factor for adenocarcinoma: predictive accuracy in needle biopsies. *J.Urol.* 154 (4):1295-1299, 1995.
67. D. W. Keetch, W. J. Catalona, and D. S. Smith. Serial prostatic biopsies in men with persistently elevated serum prostate specific antigen values. *J.Urol.* 151 (6):1571-1574, 1994.

### *Quesito n° 6a – Rebiopsia dopo prima biopsia negativa*

68. M. H. Weinstein and J. I. Epstein. Significance of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia on needle biopsy. *Hum.Pathol.* 24 (6):624-629, 1993.
69. M. K. Brawer, S. A. Bigler, O. E. Sohlberg, R. B. Nagle, and P. H. Lange. Significance of prostatic intraepithelial neoplasia on prostate needle biopsy. *Urology* 38 (2):103-107, 1991.

### Referenze non recuperabili

1. T. Okegawa, M. Kinjo, M. Ohta, I. Miura, S. Horie, K. Nutahara, and E. Higashihara. Predictors of prostate cancer on repeat prostatic biopsy in men with serum total prostate-specific antigen between 4.1 and 10 ng/mL. *Int.J.Urol.* 10 (4):201-206, 2003.
2. S. J. Park, H. Miyake, I. Hara, and H. Eto. Predictors of prostate cancer on repeat transrectal ultrasound-guided systematic prostate biopsy. *Int.J.Urol.* 10 (2):68-71, 2003.
3. T. Donahue and J. Moul. Diagnostic accuracy of prostate needle biopsy. *Curr.Urol.Rep.* 3 (3):215-221, 2002.
4. M. Noguchi, J. Yahara, H. Koga, O. Nakashima, and S. Noda. Necessity of repeat biopsies in men for suspected prostate cancer. *Int.J.Urol.* 6 (1):7-12, 1999.
5. A. Selzman and M. I. Resnick. Use of transrectal ultrasound and biopsy in the detection of prostate cancer. *Tech.Urol.* 1 (4):209-216, 1995.



## Rebiopsia dopo radioterapia

### Composizione del gruppo

ROBERTO BORTOLUS. Oncologia radioterapia, Centro Riferimento Oncologico - Aviano

### Metodi

Il processo metodologico seguito può essere così schematizzato:

#### 1) individuazione delle domande a cui la revisione della letteratura doveva rispondere.

- per una radioterapia curativa, è opportuno fare una rebiopsia?

#### 2) stesura delle strategie di ricerca bibliografica per l'identificazione degli studi

*MEDLINE (1966-2003)*

#1 Search "**Prostatic Neoplasms/radiotherapy**"[MeSH]

#2 Search **prostate biopsy OR prostate biopsies OR prostatic biopsy OR prostatic biopsies**

#3 Search #1 AND #2 Field: **All Fields**, Limits: **English, Human**

*CL (1 issue, 2004)*

prostate biopsy OR prostatic biopsy OR prostate cancer OR prostatic cancer

#### 3) definizione dei criteri di inclusione/esclusione degli studi in termini tipo di popolazione, tipo di intervento, tipo di misura di esito.

Sono stati inclusi studi che soddisfano le seguenti caratteristiche:

**Tipo di pazienti:** uomini che hanno subito radioterapia radicale e che sono sottoposti a biopsia prostatica per sospetta recidiva (es. innalzamento del PSA)

**Tipo di interventi:** vengono inclusi gli studi in cui PSA e derivati, TRUS e DRE sono confrontati con la biopsia prostatica.

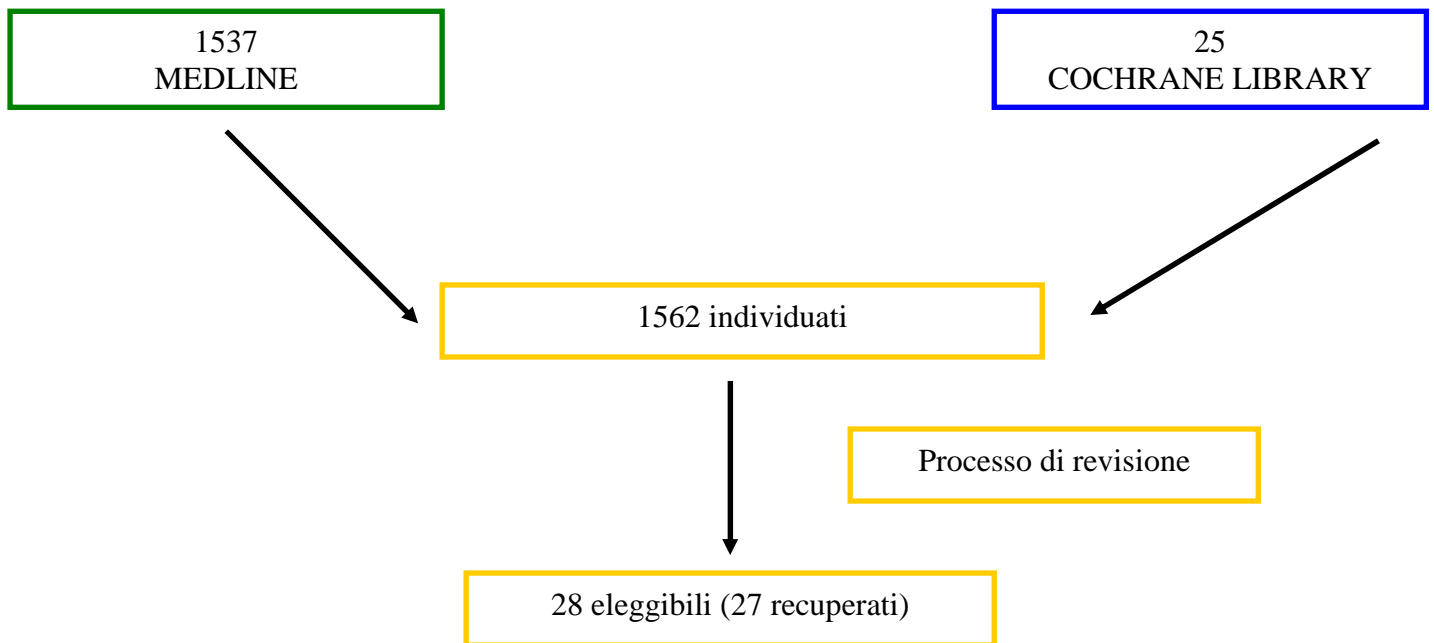
**Tipo di misure di esito:** frequenza di recidive.

Sono stati **esclusi** studi che valutavano il PSA su popolazioni asiatiche ed africane (De Antoni EP Crawford ED et al Urology 1996;48:234-239).

#### 4) selezione degli studi

*Quesito n° 6b – Rebiopsia dopo radioterapia*

Il processo di selezione degli studi è riassunto nel seguente diagramma:





### **Descrizione delle Evidenze.**

Sono stati valutati 30 lavori sull'argomento, pubblicati dal 1988 al 2004. Di questi, l'11% aveva una prova di efficacia di livello III, il 4% aveva un livello IV, il 77% una prova di efficacia di livello V e l'8% di livello VI.

Il ruolo della biopsia nel follow-up dei pazienti trattati con radioterapia radicale, rimane controverso e oggetto di discussione. In relazione al tempo di raddoppiamento lungo del tumore prostatico e al fatto che la radioterapia causa delle morti cellulari immediate e altre a distanza di tempo<sup>30</sup>, la valutazione istologica dovrebbe seguire di 2-3 anni il termine del trattamento radioterapico<sup>4</sup>.

Dopo un trattamento radioterapico, il tasso di biopsie positive varia dal 29 al 93%<sup>11, 17, 23, 18, 27</sup>.

Un lavoro del gruppo canadese del Princess Margaret Hospital<sup>4</sup> su 498 pazienti biopsiati dopo la radioterapia, ha cercato di aiutare a definire i limiti e l'utilità della biopsia post radioterapia (RT). Tra i pazienti che mostravano un residuo tumorale dopo la prima biopsia, eseguita a 12-18 mesi post RT, il 30% ha manifestato una regressione tumorale in un tempo medio di 30 mesi post-RT. Considerando che il nadir del PSA di questo gruppo era raggiunto mediamente a 26,4 mesi, i dati ottenuti sembrano indicare come il PSA possa rappresentare un marcatore più attendibile rispetto alla re-biopsia. Se poi valutiamo l'interpretazione delle biopsie postRT, si aggiungono ulteriori problematiche, relative al residuo tumorale o alle alterazioni cellulari che non possono essere definite negative, ma che potrebbero non manifestarsi mai clinicamente<sup>4</sup>. D'altra parte possono manifestarsi recidive tardive dopo biopsie negative. Tali riprese, che possono avere una espressività clinica tardiva, possono essere spiegate da un lato con la crescita di alcuni foci radioresistenti legati sia alla disomogeneità nella tensione ossigeno che alla multifocalità e multiclonalità della manifestazione tumorale, dall'altro con la comparsa di nuove forme tumorali primitive prostatiche sia su una preesistente lesione intraepiteliale (PIN) sia ex novo<sup>4,29</sup>.

Il gruppo del Memorial Sloan Kettering di New York, al consensus panel dell'ASTRO<sup>5</sup>, indica come limite per una re-biopsia i 2,5 anni postRT: su 141 pazienti sottoposti a re-biopsia, 108 sono stati trattati con la sola radioterapia, mentre 33 avevano ricevuto una ormonoterapia neoadiuvante per 3 mesi prima della RT e per i 2 mesi di durata della radioterapia. I pazienti con un nadir di PSA ≤ 1 ng/ml e che non presentavano un innalzamento del PSA al tempo della re-biopsia, avevano la biopsia positiva solo nel 6% dei casi. Per contro, i pazienti che avevano avuto un nadir del PSA ≤ 1 ng/ml, ma che presentavano un innalzamento del PSA al momento della re-biopsia, presentavano quest'ultima positiva nel 52% dei casi. Sempre dai dati del Memorial<sup>5</sup>, si è visto che il numero delle rebiopsie positive diminuiva di molto nei pazienti trattati con la terapia ormonale in neoadiuvante, addirittura nel gruppo trattato con incremento di dose, 75,6-81 Gy, le rebiopsie erano positive nel 13% dei casi trattati con la sola RT, mentre nessun caso trattato in modo integrato presentava una positività biptica. Al panel dell'ASTRO non poteva mancare il contributo di Forman della Wayne University di Detroit<sup>5</sup>, in cui solo il 22% dei pazienti con re-biopsia negativa presentava una progressione durante il follow-up contro il 50% di quelli che avevano una re-biopsia positiva. Secondo il gruppo di Detroit, la re-biopsia non è un indice di eradicazione completa della malattia e non rappresenta una strategia da usare di routine nel follow-up, ma da usare all'interno di studi controllati o in caso di fallimento in prospettiva di un trattamento radicale. Il gruppo di Seattle<sup>5</sup>, su una serie di 639 pazienti trattati tra il 1987 e il 1993 con la sola radioterapia (412 con impianto di iodio 125 o palladio 103 e 227 con impianto di iodio o palladio più radioterapia per via esterna), non ha trovato differenze nelle rebiopsie positive tra il gruppo trattato con il palladio e lo iodio, mentre il gruppo trattato con radioterapia per via esterna più palladio, presentava un tasso di biopsie positive maggiori rispetto al gruppo RT + iodio. Questa differenza sembra però legata, come concludono gli stessi Autori, ad uno stadio ed a un grading iniziale maggiore nel gruppo trattato con la radioterapia per via esterna + il palladio.

### **Conclusioni**

## Quesito n° 6b – Rebiopsia dopo radioterapia

Sulla base dei dati pubblicati e delle conclusioni del consensus panel dell'ASTRO<sup>5</sup>, si possono delineare le seguenti linee guida sul ruolo della re-biopsia dopo radioterapia con intento radicale:

- considerando la re-biopsia ad almeno 2,5 anni dalla fine della radioterapia, il tasso di rebiopsie negative varia dal 62% all'80% per i pazienti con stadio T1 e T2. La percentuale più bassa (62%) si è avuta nel gruppo in cui tutti (100%) dei pazienti è stato re-biopsiato, mentre la più alta (80%) si è avuta nel gruppo trattato con la brachiterapia (in cui però solo il 58% dei pazienti era stato re-biopsiato).
- in caso di assenza di incremento del PSA dopo radioterapia, le informazioni della re-biopsia non sono giudicate essere predittive dell'andamento del tumore.
- non ci sono correlazioni valutabili tra i risultati della re-biopsia e l'andamento clinico o l'assenza di ricrescita locale del tumore.
- la re-biopsia sistematica non è necessaria nel trattamento standard del cancro prostatico.
- la re-biopsia non sembra aggiungere informazioni ai dati ottenuti con il dosaggio del PSA. Un'eccezione è però rappresentata da quei pazienti con un innalzamento del PSA e nei quali le opzioni terapeutiche includono la prostatectomia di salvataggio o la crioterapia. In queste situazioni, il panel ritiene importante identificare la persistenza del tumore con una re-biopsia prostatica<sup>28</sup>.
- la re-biopsia prostatica può rappresentare un ampio campo di ricerca, ed anche in questo caso, non andrebbe mai eseguita prima dei 2 anni postRT. Studi controllati potrebbero fornire quelle risposte ancora insolite sull'effetto della terapia ormonale sulla ghiandola prostatica radiotrattata e non, sul timing della terapia ormonale (neoadiuvante, concomitante, adiuvante) rispetto alla RT, sullo sviluppo delle metastasi a distanza e sulla resistenza al trattamento locale.

Al quesito specifico sulla necessità di una rebiopsia sistematica nel follow-up dei pazienti trattati con radioterapia radicale, esiste una forte raccomandazione (Tipo A) nell'eseguirla solo a progressione dimostrata e con finalità di trattamento di salvataggio radicale nel 4% dei lavori esaminati, mentre una raccomandazione di Tipo B, con unanime considerazione sulla procedura da seguire pur in assenza di studi randomizzati, nel 50% dei lavori esaminati. Su un'incertezza di fondo (raccomandazione di Tipo C) con procedure di utilizzo della biopsia prostatica dopo radioterapia non necessariamente abolite né routinariamente eseguite si è espresso il 38% dei lavori, con tutti, però, alla base una necessità di verificare l'utilità della re-biopsia dopo studi randomizzati. Rimane l'8% dei lavori in cui il follow-up dei pazienti trattati con radioterapia radicale, deve prevedere l'uso del re-biopsia

**SINTESI DOCUMENTO:** la re biopsia dopo radioterapia ad intento radicale, erogata per via esterna o interstiziale, non è necessaria nel follow-up dei pazienti trattati; non aggiunge informazioni ai dati forniti con il monitoraggio del PSA, trova indicazioni in trial clinici e/o in pazienti candidati da una chirurgia o crioterapia di salvataggio in caso di recidiva locale dopo radioterapia radicale.

## Referenze bibliografiche

1. D. Reed, K. Wallner, G. Merrick, S. Buskirk, and L. True. Clinical correlates to PSA spikes and positive repeat biopsies after prostate brachytherapy. *Urology* 62 (4):683-688, 2003.

*Quesito n° 6b – Rebiopsia dopo radioterapia*

2. P. Carroll, C. Coley, D. McLeod, P. Schellhammer, G. Sweat, J. Wasson, A. Zietman, and I. Thompson. Prostate-specific antigen best practice policy--part II: prostate cancer staging and post-treatment follow-up. *Urology* 57 (2):225-229, 2001.
3. S. Smathers, K. Wallner, J. Sprouse, and L. True. Temporary PSA rises and repeat prostate biopsies after brachytherapy. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 50 (5):1207-1211, 2001.
4. J. Crook, S. Malone, G. Perry, Y. Bahadur, S. Robertson, and M. Abdoell. Postradiotherapy prostate biopsies: what do they really mean? Results for 498 patients. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 48 (2):355-367, 2000.
5. J. D. Cox, M. J. Gallagher, E. H. Hammond, R. S. Kaplan, and P. F. Schellhammer. Consensus statements on radiation therapy of prostate cancer: guidelines for prostate re-biopsy after radiation and for radiation therapy with rising prostate-specific antigen levels after radical prostatectomy. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. *J.Clin.Oncol.* 17 (4):1155, 1999.
6. L. Cheng, J. C. Cheville, and D. G. Bostwick. Diagnosis of prostate cancer in needle biopsies after radiation therapy. *Am.J.Surg.Pathol.* 23 (10):1173-1183, 1999.
7. S. A. Leibel. ACR appropriateness criteria. Expert Panel on Radiation Oncology. American College of Radiology. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 43 (1):125-168, 1999.
8. J. M. Crook and P. S. Bunting. Percent free prostate-specific antigen after radiotherapy for prostate cancer. *Urology* 52 (1):100-105, 1998.
9. R. G. Stock and N. N. Stone. The effect of prognostic factors on therapeutic outcome following transperineal prostate brachytherapy. *Semin.Surg.Oncol.* 13 (6):454-460, 1997.
10. G. Borghede, F. Aldenborg, E. Wurzinger, K. A. Johansson, and H. Hedelin. Analysis of the local control in lymph-node staged localized prostate cancer treated by external beam radiotherapy, assessed by digital rectal examination, serum prostate-specific antigen and biopsy. *Br.J.Urol.* 80 (2):247-255, 1997.
11. R. J. Babaian, M. Kojima, M. Saitoh, and A. G. Ayala. Detection of residual prostate cancer after external radiotherapy. Role of prostate specific antigen and transrectal ultrasonography. *Cancer* 75 (8):2153-2158, 1995.
12. J. M. Crook, G. A. Perry, S. Robertson, and B. A. Esche. Routine prostate biopsies following radiotherapy for prostate cancer: results for 226 patients. *Urology* 45 (4):624-631, 1995.
13. G. Ljung, M. Norberg, H. Hansson, Torre M. de la, L. Egevad, L. Holmberg, C. Busch, and S. Nilsson. Transrectal ultrasonically-guided core biopsies in the assessment of local cure of prostatic cancer after radical external beam radiotherapy. *Acta Oncol.* 34 (7):945-952, 1995.
14. J. Crook, S. Robertson, and B. Esche. Proliferative cell nuclear antigen in postradiotherapy prostate biopsies. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 30 (2):303-308, 1994.
15. B. R. Prestidge, I. Kaplan, R. S. Cox, and M. A. Bagshaw. Predictors of survival after a positive post-irradiation prostate biopsy. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 28 (1):17-22, 1994.
16. J. R. Goad, S. J. Chang, M. Otori, and P. T. Scardino. PSA after definitive radiotherapy for clinically localized prostate cancer. *Urol.Clin.North Am.* 20 (4):727-736, 1993.
17. J. Crook, S. Robertson, G. Collin, V. Zaleski, and B. Esche. Clinical relevance of trans-rectal ultrasound, biopsy, and serum prostate-specific antigen following external beam radiotherapy for carcinoma of the prostate. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 27 (1):31-37, 1993.
18. E. B. Miller, L. E. Ladaga, A. M. el Mahdi, and P. F. Schellhammer. Reevaluation of prostate biopsy after definitive radiation therapy. *Urology* 41 (4):311-316, 1993.

### Quesito n° 6b – Rebiopsia dopo radioterapia

19. J. D. Forman, T. Oppenheim, H. Liu, J. Montie, P. W. McLaughlin, and A. T. Porter. Frequency of residual neoplasm in the prostate following three-dimensional conformal radiotherapy. *Prostate* 23 (3):235-243, 1993.
20. S. Egawa, T. M. Wheeler, D. R. Greene, and P. T. Scardino. Detection of residual prostate cancer after radiotherapy by sonographically guided needle biopsy. *Urology* 39 (4):358-363, 1992.
21. D. Marinelli, A. M. Shanberg, L. A. Tansey, D. E. Sawyer, N. Syed, and A. Puthawala. Followup prostate biopsy in patients with carcinoma of the prostate treated by 192iridium template irradiation plus supplemental external beam radiation. *J.Urol.* 147 (3 Pt 2):922-925, 1992.
22. G. E. Hanks. Post treatment biopsies of the prostate: a stalking horse for improving local control. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 24 (3):571-572, 1992.
23. D. A. Kuban, A. M. el Mahdi, and P. Schellhammer. The significance of post-irradiation prostate biopsy with long-term follow-up. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 24 (3):409-414, 1992.
24. B. R. Prestidge, I. Kaplan, R. S. Cox, and M. A. Bagshaw. The clinical significance of a positive post-irradiation prostatic biopsy without metastases. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 24 (3):403-408, 1992.
25. T. C. Dugan, W. U. Shipley, R. H. Young, L. J. Verhey, A. F. Althausen, N. M. Heney, P. L. McManus, and E. H. Abraham. Biopsy after external beam radiation therapy for adenocarcinoma of the prostate: correlation with original histological grade and current prostate specific antigen levels. *J.Urol.* 146 (5):1313-1316, 1991.
26. J. N. Kabalin, K. K. Hodge, J. E. McNeal, F. S. Freiha, and T. A. Stamey. Identification of residual cancer in the prostate following radiation therapy: role of transrectal ultrasound guided biopsy and prostate specific antigen. *J.Urol.* 142 (2 Pt 1):326-331, 1989.
27. P. T. Scardino and T. M. Wheeler. Local control of prostate cancer with radiotherapy: frequency and prognostic significance of positive results of postirradiation prostate biopsy. *NCI.Monogr* (7):95-103, 1988.

### Referenze aggiunte dal gruppo di lavoro

28. Zelefsky M., D'Amico A.V.: External Beam Radiation Therapy in the Management of Localized and Locally Advanced Prostate Cancer. ASTRO Refresher Course 3-7 October 2004
29. Movsas B, Chapman JD et al. Hypoxic regions exist in human prostate carcinoma. *Urology* 1999;53:11-18
30. Mostofi FK, Sesterhenn IA, Davis CJ. A pathologist's view of prostatic carcinoma. *Cancer* 1993;71:906-932.

### Referenze non recuperabili

1. D. A. Kuban, A. M. el Mahdi, and P. F. Schellhammer. Prognostic significance of post-irradiation prostate biopsies. *Oncology (Huntingt)* 7 (2):29-38, 1993.

## Rebiopsia dopo prostatectomia

### Composizione del gruppo

ROLANDO BERTÈ. U.O. Urologia, Ospedale Civile di Gorizia

### Metodi

Il processo metodologico seguito può essere così schematizzato:

#### 1) individuazione delle domande a cui la revisione della letteratura doveva rispondere.

- un PSA dosabile dopo l'intervento, PSAV > 0.75 ng/ml, PSA Doubling Time (PSADT) < 6 o 10 mesi, sono elementi sufficienti per eseguire o meno una biopsia della anastomosi vescico-uretrale dopo prostatectomia radicale

#### 2) stesura delle strategie di ricerca bibliografica per l'identificazione degli studi.

*MEDLINE (1966-2003)*

#1 Search **Prostatectomy OR "Prostatectomy"** [MESH]

#2 Search **prostate biopsy OR prostate biopsies OR prostatic biopsy OR prostatic biopsies**

#3 Search **vesicourethral anastomosis biopsy OR vesicourethral anastomosis biopsies OR anastomosis biopsy OR anastomosis biopsies OR anastomotic biopsy OR anastomotic biopsies OR prostate fossa biopsy OR prostatic fossa biopsy OR prostate fossa biopsies OR prostatic fossa biopsies**

#4 Search (**#2 OR #3**) AND #1 Field: **All Fields**, Limits: **English, Human**

*CL (1 issue, 2004)*

prostate biopsy OR prostatic biopsy OR prostate cancer OR prostatic cancer

#### 3) definizione dei criteri di inclusione/esclusione degli studi in termini tipo di popolazione, tipo di intervento, tipo di misura di esito.

Sono stati inclusi studi che soddisfano le seguenti caratteristiche:

**Tipo di pazienti:** uomini che hanno subito una prostatectomia radicale e che sono sottoposti a biopsia prostatica per sospetta recidiva (es. innalzamento del PSA).

**Tipo di interventi:** vengono inclusi gli studi in cui PSA e derivati, TRUS e DRE sono confrontati con la biopsia prostatica.

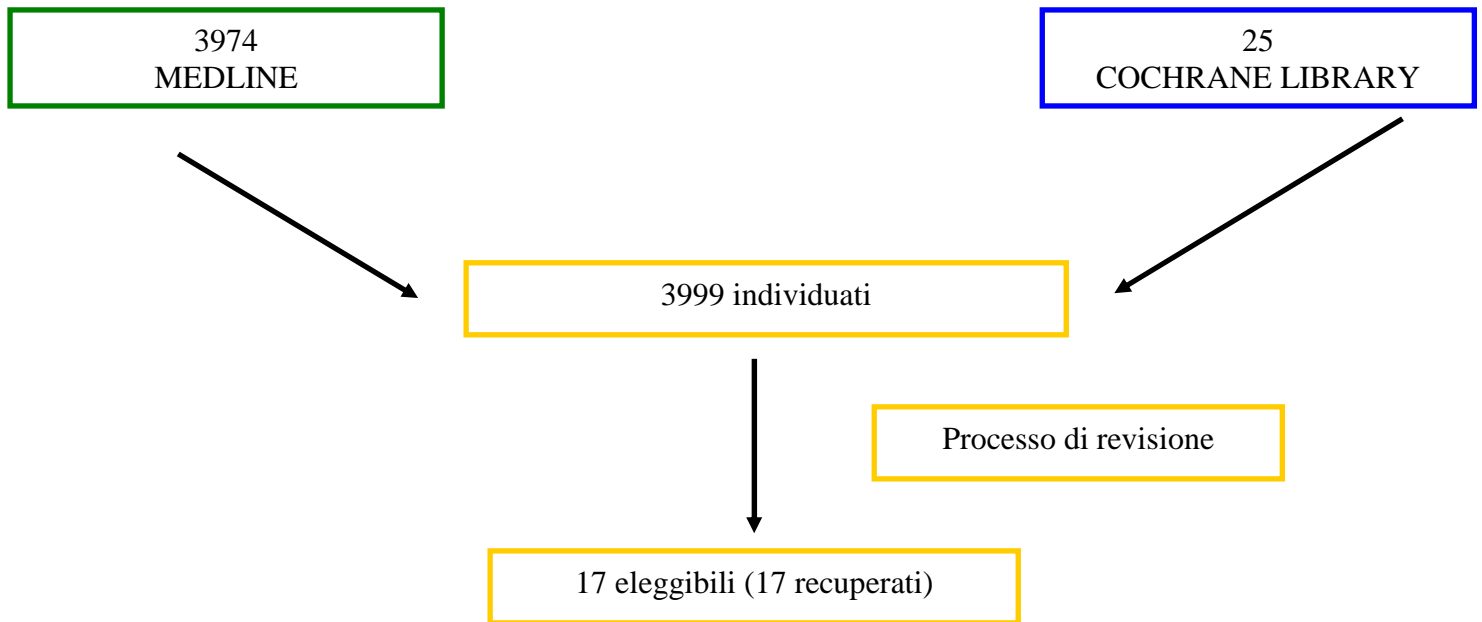
**Tipo di misure di esito:** frequenza di recidive.

*Quesito n° 6c – Rebiopsia dopo prostatectomia*

Sono stati **esclusi** studi che valutavano il PSA su popolazioni asiatiche ed africane (De Antoni EP Crawford ED et al Urology 1996;48:234-239).

**4) selezione degli studi.**

Il processo di selezione degli studi è riassunto nel seguente diagramma:



### Descrizione delle Evidenze.

Nel follow-up post operatorio il dosaggio del PSA permette di distinguere i pazienti con **malattia residua** ( PSA dosabile dopo intervento ) da quelli con **ripresa di malattia** ( PSA che diventa dosabile nel tempo, successivamente all'intervento ). Considerando il tempo di dimezzamento del PSA sierico, il livello del PSA dopo PR dovrebbe scendere a valori indosabili entro 21-30 giorni dall'intervento.

In Letteratura recentemente viene comunemente usato come soglia di dosabilità un valore di PSA di 0.2 ng/ml, ma i valori considerati come soglia sono comunque molto diversi negli studi pubblicati ed oscillano da 0.2 sino a 1 ng/ml. Tale discrepanza sicuramente è fonte di errore nelle comparazioni dei risultati ottenuti dai vari Autori e la necessità di standardizzare la definizione di assenza di malattia è sempre più evidente se l'obiettivo finale è quello di valutare l'efficacia delle varie terapie proposte. Al contrario un lavoro pubblicato sul Journal of Urology di Aprile 2001 dimostra come più attendibile un valore soglia di 0.4 ng/ml (3)[**LIVELLO V FORZA A**]. Recentemente si è diffuso parzialmente l'utilizzo di tecniche di dosaggio del PSA "**supersensibile**" che ha complicato ancor di più il problema. Con queste metodiche "supersensibili" si può dimostrare la presenza di PSA dosabile anche fino a 22 mesi prima di quello che si ottiene con le metodiche standard; inoltre, un numero considerevole di pazienti così studiati non ha sviluppato negli anni successivi una recidiva documentata clinicamente, mantenendo valori di PSA inferiori a 0.1ng/ml.

Nell'intento di individuare se si tratta di **malattia residua** o di una **recidiva locale** o a **distanza** dopo prostatectomia radicale si devono valutare alcuni **fattori pre-operatori** quali il PSA iniziale, il Gleason score bioptico, il numero di frustoli bioptici positivi e la percentuale di coinvolgimento per singolo campione bioptico. Inoltre, devono essere studiati i **fattori prognostici post-operatori** quali lo stadio patologico, lo stato dei margini chirurgici, il Gleason score patologico, il **PSA se dosabile o meno**, il tempo di **comparsa del PSA dopo l'intervento** ( **PSA Recurrence Time** ) che secondo alcuni Autori se è inferiore od uguale a due anni dall'intervento è probabile indichi lo sviluppo di metastasi a distanza, il suo **tempo di raddoppiamento** ( **PSA Doubling Time – PSADT** ) che se inferiore a 6 mesi è probabile sia indice di una recidiva a distanza o per altri Autori se inferiore a 10 mesi e la sua **velocità di crescita** (se superiore a 0.75 ng/ml/anno è probabile una lesione a distanza). In ultimo bisogna considerare l'importante rilievo scaturito dal lavoro di Pound et Al. sul JAMA del 1999 che stabilisce come dalla comparsa del PSA post-operatorio alla manifestazione clinica di lesioni metastatiche passino in media 8 anni e che il tempo medio di morte dopo la comparsa di una metastasi sia di 5 anni; da ciò ne consegue che il tempo medio di morte malattia-specifico sia di 13 anni dopo la recidiva biochimica. Recentemente sono comparsi in Letteratura numerosi Lavori che utilizzano algoritmi e nomogrammi che, combinando assieme i fattori prognostici pre e post-operatori, sono in grado di dare una previsione statistica delle probabilità e del tipo di recidiva in soggetti precedentemente trattati con prostatectomia radicale. Questi dati possono sicuramente pesare sulla decisione tra medico e paziente di adottare o meno una terapia adiuvante o di salvataggio.

### Quali indicazioni.

Non esiste in Letteratura una standardizzazione delle indicazioni. Due sono in realtà le linee di pensiero: da una parte coloro che si affidano solo alla valutazione della cinetica del PSA ed alla considerazione dei Fattori Prognostici Sfavorevoli per decidere se e come trattare un paziente non considerato potenzialmente guarito con la sola prostatectomia radicale supportati da Lavori di rilievo (**LIVELLO IV-V FORZA A**), e dall'altra quelli che ritengono necessaria comunque la biopsia della fossa prostatica.

Relativamente alla prima linea di pensiero bisogna evidenziare che:

1. il dosaggio del PSA può comportare errori legati a:
  - a) la valutazione della sua cinetica e la relativa possibilità di prolungare troppo i controlli e ritardare l'inizio del trattamento perdendone parzialmente l'efficacia,

### Quesito n° 6c – Rebiopsia dopo prostatectomia

- b) l'affidabilità del dosaggio seriato nel tempo con le oscillazioni dovute a variabili di tipo tecnico- laboratoristico,
  - c) i valori del PSA e le sue variazioni possono essere in qualche modo legate alla presenza di tessuto prostatico benigno residuo caratterizzato, si ritiene, da un PSA dosabile e in genere stabile, o al massimo lentamente crescente, od al grado di malignità del tumore residuo o recidivo,
  - d) la non omogeneità degli studi legata al differente “valore soglia” del PSA.
2. I risultati tra i vari lavori differiscono anche in base al fatto che alcuni Autori hanno pubblicato la casistica relativa ad un unico Centro, mentre altri fanno riferimento a più Centri che considerano i risultati ottenuti da un unico chirurgo, chiaramente di esperienza indiscutibile, con quelli ottenuti da più operatori, con gradi di esperienza differenti. Tale considerazione implica la possibilità che la tecnica chirurgica adottata e l'abilità ed esperienza operatorie influenzino notevolmente il risultato chirurgico con percentuali di tessuto prostatico residuo o margini chirurgici positivi notevolmente differenti.
  3. Il problema dei margini chirurgici positivi recentemente ha assunto una differente rilevanza nel valutare il paziente dopo l'intervento chirurgico: bisogna considerare che margini chirurgici positivi sono presenti nel 14%-46% delle prostatectomie radicali e che il 42% - 70% dei pazienti sottoposti a prostatectomia radicale con margini chirurgici positivi non ha PSA dosabile a distanza di 2-5 anni; è stato dimostrato che c'è una differenza statisticamente significativa tra un margine positivo o più margini positivi e tra la positività a livello apicale, meno importante, e quella a livello della base prostatica. Come è anche accettato che la positività focale ha certamente un impatto minore rispetto alla positività estesa del margine. Da rilevare che comunque anche in questo campo in Letteratura si possono osservare risultati contrastanti. Tali conoscenze implicano una difficoltà decisionale nell'utilizzare subito o meno una terapia adiuvante.
  4. Altra possibile fonte di errore è la valutazione anatomopatologica dei campioni postoperatori sicuramente dipendente dalla metodica di esame e dalla esperienza ed omogeneità dello/degli specialisti anatomopatologi.
  5. L'utilizzo della biopsia dell'anastomosi è completamente disomogeneo sia per la ricerca o meno di immagini significative di tessuto neoplastico, sia per il numero e la sede dei prelievi effettuati, sia per i valori di PSA utilizzati come soglia, sia per i valori medi di PSA che generalmente sono elevati e che stanno ad indicare un uso della biopsia non precoce.

Per coloro che ritengono importante il ruolo della biopsia ecoguidata della regione anastomotica, considerando insufficiente attenersi alle indicazioni ottenute dai rilievi clinico-laboratoristici in Letteratura si possono trovare Lavori rilevanti (LIVELLO V FORZA A).

#### **Che cosa si ricava dalla biopsia dopo prostatectomia radicale.**

Mediamente nei lavori pubblicati si sostiene che la positività per ca. nelle biopsie dopo prostatectomia radicale è del 30-53%, in particolare tessuto neoplastico è presente nel 16%-23% dei pazienti con malattia organo-confinata e nel 30%-43% dei pazienti con estensione extraprostatica. La sensibilità può variare dal 70 all'86% e la specificità oscilla tra il 35% ed il 100% (a seconda che si utilizzi o meno il Color Doppler ). Bisogna inoltre considerare che la biopsia dell'anastomosi può anche dimostrare la presenza di tessuto prostatico benigno e che tale reperto può essere spesso associato a tessuto neoplastico, soprattutto se ricercato con successive biopsie. Tenendo presente che la regione indagata è notevolmente alterata da artefatti iatrogeni e riparativi, non si può affermare che esistano delle caratteristiche specifiche identificanti la lesione neoplastica recidiva. Pertanto le lesioni disomogenee, caratterizzate da aree ipo ed iperecogene sono le più frequenti, quelle ipocogene seguono come frequenza, mentre le lesioni iso od iperecogene sono nettamente meno rappresentate. Ultimamente si è dimostrato, utilizzando il Color Doppler, che le lesioni neoplastiche sono in genere più vascolarizzate dei tessuti circostanti, pertanto i prelievi vanno indirizzati in tali sedi. Devono essere indagati la regione dell'anastomosi vescico-uretrale, il collo



vescicale ed il sottotrigono. È utile rilevare che in percentuale la regione più frequentemente sede di recidiva neoplastica è quella perianastomotica, seguita dalla regione del collo vescicale e, per ultima, dall'area del sottotrigono. In una buona percentuale è anche possibile che siano coinvolte più aree. In alcune delle casistiche pubblicate non sono state riscontrate correlazioni tra la positività della biopsia né con lo stadio patologico né con il grading istologico, mentre in altre è stata rilevata la correlazione con lo stadio patologico. Fattori predisponenti alla presenza di tessuto neoplastico bioptico sembrano essere la positività, soprattutto se estesa, dei margini chirurgici ed il valore del PSA pre-biopsia. È importante rilevare come sia stata dimostrata la indipendenza tra la positività della biopsia e la cinetica del PSA, ovvero è documentata la presenza in sede di fossa prostatica di tessuto maligno anche nei casi in cui lo studio dei vari parametri legati alla cinetica del PSA ( PSA Doubling Time-PSADT, PSA Recurrence Time-PSART, PSA Velocity-PSAV ) indurrebbe a sostenere come più probabile una malattia a distanza (**LIVELLO 5 FORZA A**).

D'altra parte è opinione comune la possibile coesistenza di ripresa di malattia locale e a distanza. Tali considerazioni comportano un atteggiamento terapeutico diverso e meno rigido tra la scelta del solo trattamento locale o di quello sistemico di tipo ormonale: in casi selezionati e documentati potrebbe essere più opportuno associare una terapia radiante a quella ormonale. Un'ulteriore conseguenza ipotizzabile è quella di utilizzare una dose radiante maggiore proprio nei pazienti in cui viene dimostrata la presenza di tessuto neoplastico in sede di pregressa prostatectomia, considerati anche i progressi ed i migliori risultati ottenuti con l'introduzione della radioterapia conformazionale tridimensionale. Un errore da evitare deve essere quello di prolungare troppo nel tempo la effettuazione della biopsia della regione anastomotica con il pericolo, secondo la recente Letteratura, di procrastinare e rendere meno efficace una eventuale terapia di supporto successiva alla prostatectomia radicale nei pazienti a rischio di ripresa di malattia.

### Referenze bibliografiche.

1. V. Scattoni, M. Roscigno, M. Raber, F. Montorsi, L. Da Pozzo, G. Guazzoni, M. Freschi, and P. Rigatti. Multiple vesico-urethral biopsies following radical prostatectomy: the predictive roles of TRUS, DRE, PSA and the pathological stage. *Eur.Urol.* 44 (4):407-414, 2003.
2. T. M. Koppie, G. D. Grossfeld, D. M. Nudell, V. K. Weinberg, and P. R. Carroll. Is anastomotic biopsy necessary before radiotherapy after radical prostatectomy? *J.Urol.* 166 (1):111-115, 2001.
3. A. K. Leventis, S. F. Shariat, and K. M. Slawin. Local recurrence after radical prostatectomy: correlation of US features with prostatic fossa biopsy findings. *Radiology* 219 (2):432-439, 2001.
4. S. N. Pentylala, J. Lee, K. Hsieh, W. C. Waltzer, A. Trocchia, L. Musacchia, M. J. Rebecchi, and S. A. Khan. Prostate cancer: a comprehensive review. *Med.Oncol.* 17 (2):85-105, 2000.
5. M. G. Ripple, S. R. Potter, A. W. Partin, and J. I. Epstein. Needle biopsy of recurrent adenocarcinoma of the prostate after radical prostatectomy. *Mod.Pathol.* 13 (5):521-527, 2000.
6. M. Laufer, C. R. Pound, M. A. Carducci, and M. A. Eisenberger. Management of patients with rising prostate-specific antigen after radical prostatectomy. *Urology* 55 (3):309-315, 2000.
7. B. Shekarriz, J. Upadhyay, D. P. Wood, Jr., J. Hinman, J. Raasch, G. D. Cummings, D. Grignon, and P. J. Littrup. Vesicourethral anastomosis biopsy after radical prostatectomy: predictive value of prostate-specific antigen and pathologic stage. *Urology* 54 (6):1044-1048, 1999.
8. F. M. Jhaveri and E. A. Klein. How to explore the patient with a rising PSA after radical prostatectomy: defining local versus systemic failure. *Semin.Urol.Oncol.* 17 (3):130-134, 1999.
9. M. D. Saleem, H. Sanders, El Naser Abu, and R. El Galley. Factors predicting cancer detection in biopsy of the prostatic fossa after radical prostatectomy. *Urology* 51 (2):283-286, 1998.

*Quesito n° 6c – Rebiopsia dopo prostatectomia*

10. G. Dalpiaz, G. Stasi, Galloni S. Sartoni, A. Galli, L. Barozzi, and P. Pavlica. [Potential of ultrasonography and ultrasonography-guided biopsy in the diagnosis of local recurrence following radical prostatectomy]. *Radiol.Med.(Torino)* 96 (5):498-502, 1998.
11. J. A. Connolly, K. Shinohara, J. C. Presti, Jr., and P. R. Carroll. Local recurrence after radical prostatectomy: characteristics in size, location, and relationship to prostate-specific antigen and surgical margins. *Urology* 47 (2):225-231, 1996.
12. J. E. Fowler, Jr., J. Brooks, P. Pandey, and L. E. Seaver. Variable histology of anastomotic biopsies with detectable prostate specific antigen after radical prostatectomy. *J.Urol.* 153 (3 Pt 2):1011-1014, 1995.
13. A. W. Partin, J. D. Pearson, P. K. Landis, H. B. Carter, C. R. Pound, J. Q. Clemens, J. I. Epstein, and P. C. Walsh. Evaluation of serum prostate-specific antigen velocity after radical prostatectomy to distinguish local recurrence from distant metastases. *Urology* 43 (5):649-659, 1994.
14. L. S. Foster, P. Jajodia, G. Fournier, Jr., K. Shinohara, P. Carroll, and P. Narayan. The value of prostate specific antigen and transrectal ultrasound guided biopsy in detecting prostatic fossa recurrences following radical prostatectomy. *J.Urol.* 149 (5):1024-1028, 1993.
15. N. F. Wasserman, D. A. Kapoor, W. C. Hildebrandt, G. Zhang, K. M. Born, S. M. Eppel, and P. K. Reddy. Transrectal US in evaluation of patients after radical prostatectomy. Part II. Transrectal US and biopsy findings in the presence of residual and early recurrent prostatic cancer. *Radiology* 185 (2):367-372, 1992.
16. A. S. Abi-Aad, M. T. Macfarlane, A. Stein, and J. B. deKernion. Detection of local recurrence after radical prostatectomy by prostate specific antigen and transrectal ultrasound. *J.Urol.* 147 (3 Pt 2):952-955, 1992.
17. D. J. Lightner, P. H. Lange, P. K. Reddy, and L. Moore. Prostate specific antigen and local recurrence after radical prostatectomy. *J.Urol.* 144 (4):921-926, 1990.

## Valore stadiante

### Composizione del gruppo.

**STEFANO DE LUCA** Div. di Urologia, Ospedale Gradenigo - Torino  
**ALESSANDRO BERTACCINI** Clinica Urologica, Policlinico S. Orsola-Malpighi - Bologna  
**TOMMASO PRAYER GALETTI** Clinica Urologica, Università di Padova

### Metodologia

Il processo metodologico seguito può essere così schematizzato:

#### 1) individuazione delle domande a cui la revisione della letteratura doveva rispondere.

- quali parametri bioptici sono importanti per la stadiazione del tumore?
- esegui la biopsia delle vescichette seminali?

#### 2) stesura delle strategie di ricerca bibliografica per l'identificazione degli studi.

*MEDLINE (1966-2003)*

**#1 Search prostate biopsy OR prostate biopsies OR prostatic biopsy OR prostatic biopsies**

**#2 Search "Neoplasm Staging"[MESH] OR staging OR stage OR stadiation**

**#3 Search #1 AND #2 Field: All Fields, Limits: English, Human**

*CL (1 issue, 2004)*

prostate biopsy OR prostatic biopsy OR prostate cancer OR prostatic cancer

#### 3) definizione dei criteri di inclusione/esclusione degli studi in termini tipo di popolazione, tipo di intervento, tipo di misura di esito.

Sono stati inclusi studi che soddisfano le seguenti caratteristiche:

**Tipo di pazienti:** uomini in cui viene confrontata la biopsia prostatica e la prostatectomia radicale.

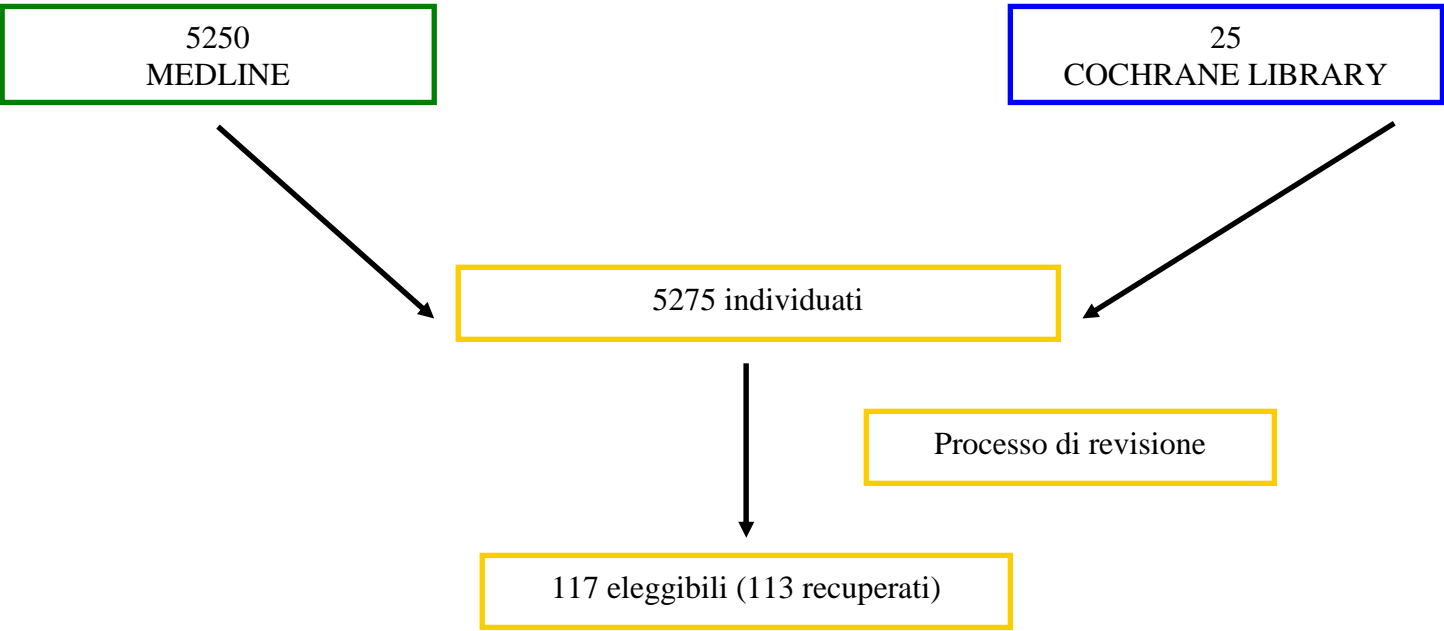
**Tipo di interventi:** parametri bioptici quali Gleason score, percentuale e lunghezza della neoplasia in ciascun prelievo, sede dei prelievi positivi, numero di prelievi positivi;

**Tipo di misure di esito:** dati di accuratezza e concordanza tra le metodiche.

#### 4) selezione degli studi

Il processo di selezione degli studi è riassunto nel seguente diagramma:

Quesito n° 7 – Valore stadiante



### Descrizione delle Evidenze.

L'evoluzione della tecnica biottica prostatica eco-guidata e l'incremento del numero di prelievi non ha soltanto migliorato la sensibilità diagnostica dell'esame ma ha anche aumentato il suo valore nella stadiazione del carcinoma prostatico. Al momento attuale, infatti, uno dei principali problemi una volta posta la diagnosi di neoplasia prostatica, è la sotto-stadiazione clinica che, secondo i dati della Letteratura, si verifica nel 40-50% dei casi.

Al fine di ridurre tale percentuale sono stati eseguiti numerosi studi che hanno analizzato (analisi uni- e multi-variate) diversi parametri derivanti dall'esame del materiale biottico.

I fattori maggiormente studiati sono stati: il numero di prelievi positivi, la sede della positività, la monolateralità e la bilateralità, la percentuale e la lunghezza della neoplasia (espressa in mm) nel singolo frustolo, il grading ed il Gleason score, l'invasione perineurale e delle vescichette seminali, la densità microvascolare.

In numerosi studi tali parametri, unitamente a quelli sierologici e clinici, sono stati utilizzati per predire un eventuale sconfinamento extra-capsulare della neoplasia.

I fattori prognostici più significativi sono stati: il PSA, lo stadio clinico e patologico, il Gleason score ed i margini chirurgici (livello di evidenza IV A) Il numero di prelievi positivi, la percentuale e la lunghezza della neoplasia (espressa in mm) nel singolo frustolo, il volume tumorale alla prostatectomia radicale, la ploidia del DNA e la densità microvascolare sono risultati statisticamente significativi all'analisi uni- e multi-variata ma necessitano di ulteriori ampi studi randomizzati (livello di evidenza IV A).

Rimane ancora dibattuto il valore stadiante dei seguenti parametri: l'invasione perineurale, le micrometastasi linfonodali, la differenziazione neuroendocrina (livello di evidenza IV B).

L'esecuzione sistematica di prelievi biottici a livello delle vescichette seminali al fine di ridurre il rischio di sottostadiazione clinica dovrebbe essere eseguita soltanto in quei pazienti in cui vi sia un sospetto clinico od ecografico (livello di evidenza IV B).

L'utilizzo di particolari algoritmi (nomogrammi), basati sui dati biottici pre-trattamento e sulla stadiazione patologica consente una accuratezza diagnostica superiore al 90% per quanto riguarda l'estensione extra-prostatica della malattia (livello di evidenza IV A).

Una recente innovazione è rappresentata dalla stadiazione "biologica" della neoplasia tramite valutazione di marcatori di proliferazione (antigeni di proliferazione nucleare cellulare, Mib-1, Ki 67) e della attività telomerasica, sui frustoli biottici, prima della loro fissazione (livello di evidenza IV A). Un'aumentata espressione ed attività risulterebbe associata a neoplasie localmente avanzate e con un più alto rischio di progressione. Ulteriori studi di tali fattori prognostici sono comunque necessari per raggiungere una validità statisticamente significativa.

### Referenze bibliografiche.

1. W. J. Catalona, G. Bartsch, H. G. Rittenhouse, C. L. Evans, H. J. Linton, W. Horninger, H. Klocker, and S. D. Mikolajczyk. Serum pro-prostate specific antigen preferentially detects aggressive prostate cancers in men with 2 to 4 ng/ml prostate specific antigen. *J.Urol* 171 (6 Pt 1):2239-2244, 2004.
2. C. R. King, J. E. McNeal, H. Gill, and J. C. Presti, Jr. Extended prostate biopsy scheme improves reliability of Gleason grading: implications for radiotherapy patients. *Int.J.Radiat.Oncol Biol.Phys.* 59 (2):386-391, 2004.
3. Y. Lotan, S. F. Shariat, S. M. Khoddami, H. Saboorian, K. S. Koeneman, J. A. Cadeddu, A. I. Sagalowsky, J. D. McConnell, and C. G. Roehrborn. The percent of biopsy cores positive for cancer is a predictor of advanced pathological stage and poor clinical outcomes in patients treated with radical prostatectomy. *J.Urol* 171 (6 Pt 1):2209-2214, 2004.
4. Y. Naya, A. Ochiai, P. Troncoso, and R. J. Babaian. A comparison of extended biopsy and sextant biopsy schemes for predicting the pathological stage of prostate cancer. *J.Urol* 171 (6 Pt 1):2203-2208, 2004.

*Quesito n° 7 – Valore stadiante*

5. M. Ohori, M. W. Kattan, H. Koh, N. Maru, K. M. Slawin, S. Shariat, M. Muramoto, V. E. Reuter, T. M. Wheeler, and P. T. Scardino. Predicting the presence and side of extracapsular extension: a nomogram for staging prostate cancer. *J.Urol* 171 (5):1844-1849, 2004.
6. M. Roscigno, V. Scattoni, M. Freschi, M. Raber, R. Colombo, R. Bertini, F. Montorsi, and P. Rigatti. Monofocal and plurifocal high-grade prostatic intraepithelial neoplasia on extended prostate biopsies: factors predicting cancer detection on extended repeat biopsy. *Urology* 63 (6):1105-1110, 2004.
7. P. D. Sved, P. Gomez, M. Manoharan, S. S. Kim, and M. S. Soloway. Limitations of biopsy Gleason grade: implications for counseling patients with biopsy Gleason score 6 prostate cancer. *J.Urol* 172 (1):98-102, 2004.
8. D. Viola, A. Bertaccini, F. Comerci, L. Ronci, S. Viaggi, and G. Martorana. Uro-gramma: the importance of updating the predictive model. *Arch.Ital.Urol Androl* 76 (1):19-24, 2004.
9. H. Augustin, M. Graefen, J. Palisaar, J. Blonski, A. Erbersdobler, F. Daghofer, H. Huland, and P. G. Hammerer. Prognostic significance of visible lesions on transrectal ultrasound in impalpable prostate cancers: implications for staging. *J.Clin.Oncol.* 21 (15):2860-2868, 2003.
10. T. A. Bismar, J. S. Lewis, Jr., R. T. Vollmer, and P. A. Humphrey. Multiple measures of carcinoma extent versus perineural invasion in prostate needle biopsy tissue in prediction of pathologic stage in a screening population. *Am.J.Surg.Pathol.* 27 (4):432-440, 2003.
11. M. K. Buyyounouski, E. M. Horwitz, A. L. Hanlon, R. G. Uzzo, G. E. Hanks, and A. Pollack. Positive prostate biopsy laterality and implications for staging. *Urology* 62 (2):298-303, 2003
12. E. I. Canto, S. F. Shariat, and K. M. Slawin. Biochemical staging of prostate cancer. *Urol.Clin.North Am.* 30 (2):263-277, 2003
13. M. Che, W. Sakr, and D. Grignon. Pathologic features the urologist should expect on a prostate biopsy. *Urol.Oncol.* 21 (2):153-161, 2003
14. S. J. Freedland, J. C. Presti, Jr., M. K. Terris, C. J. Kane, W. J. Aronson, F. Dorey, and C. L. Amling. Improved clinical staging system combining biopsy laterality and TNM stage for men with T1c and T2 prostate cancer: results from the SEARCH database. *J.Urol.* 169 (6):2129-2135, 2003.
15. S. J. Freedland, W. J. Aronson, G. S. Csathy, C. J. Kane, C. L. Amling, J. C. Presti, Jr., F. Dorey, and M. K. Terris. Comparison of percentage of total prostate needle biopsy tissue with cancer to percentage of cores with cancer for predicting PSA recurrence after radical prostatectomy: results from the SEARCH database. *Urology* 61 (4):742-747, 2003.
16. K. J. Gancarczyk, H. Wu, D. G. McLeod, C. Kane, L. Kusuda, R. Lance, J. Herring, J. Foley, D. Baldwin, J. T. Bishoff, D. Soderdahl, and J. W. Moul. Using the percentage of biopsy cores positive for cancer, pretreatment PSA, and highest biopsy Gleason sum to predict pathologic stage after radical prostatectomy: the Center for Prostate Disease Research nomograms. *Urology* 61 (3):589-595, 2003
17. A. Haese, M. Chaudhari, M. C. Miller, J. I. Epstein, H. Huland, J. Palisaar, M. Graefen, P. Hammerer, E. C. Poole, G. J. O'Dowd, A. W. Partin, and R. W. Veltri. Quantitative biopsy pathology for the prediction of pathologically organ-confined prostate carcinoma: a multiinstitutional validation study. *Cancer* 97 (4):969-978, 2003.
18. A. Horiguchi, J. Nakashima, Y. Horiguchi, K. Nakagawa, M. Oya, T. Ohigashi, K. Marumo, and M. Murai. Prediction of extraprostatic cancer by prostate specific antigen density, endorectal MRI, and biopsy Gleason score in clinically localized prostate cancer. *Prostate* 56 (1):23-29, 2003.
19. V. V. Kataja. ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of prostate cancer. *Ann.Oncol.* 14 (7):1010-1011, 2003.

*Quesito n° 7 – Valore stadiante*

20. H. Koh, M. W. Kattan, P. T. Scardino, K. Suyama, N. Maru, K. Slawin, T. M. Wheeler, and M. Ohori. A nomogram to predict seminal vesicle invasion by the extent and location of cancer in systematic biopsy results. *J.Urol.* 170 (4 Pt 1):1203-1208, 2003.
21. S. Kravchick, S. Cytron, R. Peled, D. Ben Dor, and Y. Kravchenko. Colour Doppler ultrasonography for detecting perineural invasion (PNI) and the value of PNI in predicting final pathological stage: a prospective study of men with clinically localized prostate cancer. *BJU.Int.* 92 (1):28-31, 2003.
22. G. M. Kunz, Jr. and J. I. Epstein. Should each core with prostate cancer be assigned a separate gleason score? *Hum.Pathol.* 34 (9):911-914, 2003.
23. J. Javidan and D. P. Wood. Clinical interpretation of the prostate biopsy. *Urol.Oncol.* 21 (2):141-144, 2003.
24. M. V. Meng, K. Shinohara, and G. D. Grossfeld. Significance of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia on prostate biopsy. *Urol.Oncol.* 21 (2):145-151, 2003.
25. H. Miyake, Y. Ono, S. J. Park, I. Hara, and H. Eto. Pathological findings of radical prostatectomy specimens in Japanese men diagnosed on single core positive prostate biopsy in eight with a Gleason score less than 4. *Int.J.Urol.* 10 (7):383-386, 2003.
26. J. M. O'Sullivan, A. R. Norman, G. J. Cook, C. Fisher, and D. P. Dearnaley. Broadening the criteria for avoiding staging bone scans in prostate cancer: a retrospective study of patients at the Royal Marsden Hospital. *BJU.Int.* 92 (7):685-689, 2003.
27. D. I. Quinn, S. M. Henshall, P. C. Brenner, R. Kooner, D. Golovsky, G. F. O'Neill, J. J. Turner, W. Delprado, J. J. Grygiel, R. L. Sutherland, and P. D. Stricker. 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* 97 (8):1884-1893, 2003.
28. Y. Naya and R. J. Babaian. The predictors of pelvic lymph node metastasis at radical retropubic prostatectomy. *J.Urol.* 170 (6 Pt 1):2306-2310, 2003.
29. E. L. Paquette, R. R. Connelly, L. Sun, L. R. Paquette, and J. W. Moul. Predictors of extracapsular extension and positive margins in African American and white men. *Urol.Oncol.* 21 (1):33-38, 2003
30. L. Salomon, R. Porcher, A. G. Anastasiadis, O. Levrel, F. Saint, Taille A. de la, D. Vordos, A. Cicco, A. Hoznek, D. Chopin, C. C. Abbou, and J. L. Lagrange. Introducing a prognostic score for pretherapeutic assessment of seminal vesicle invasion in patients with clinically localized prostate cancer. *Radiother.Oncol.* 67 (3):313-319, 2003.
31. K. Shinohara, M. Gulati, T. M. Koppie, and M. K. Terris. Transperineal prostate biopsy after abdominoperineal resection. *J.Urol.* 169 (1):141-144, 2003.
32. S. P. Elliott, K. Shinohara, S. L. Logan, and P. R. Carroll. Sextant prostate biopsies predict side and sextant site of extracapsular extension of prostate cancer. *J.Urol.* 168 (1):105-109, 2002.
33. S. Conrad, M. Graefen, U. Pichlmeier, R. P. Henke, A. Erbersdobler, P. G. Hammerer, and H. Huland. Prospective validation of an algorithm with systematic sextant biopsy to predict pelvic lymph node metastasis in patients with clinically localized prostatic carcinoma. *J.Urol.* 167 (2 Pt 1):521-525, 2002
34. S. J. Freedland, G. S. Csathy, F. Dorey, and W. J. Aronson. 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.* 167 (2 Pt 1):516-520, 2002.
35. D. J. Grossklaus, C. S. Coffey, S. B. Shappell, G. S. Jack, S. S. Chang, and M. S. Cookson. Percent of cancer in the biopsy set predicts pathological findings after prostatectomy. *J.Urol.* 167 (5):2032-2035, 2002.

*Quesito n° 7 – Valore stadiante*

36. A. Haese, J. I. Epstein, H. Huland, and A. W. Partin. Validation of a biopsy-based pathologic algorithm for predicting lymph node metastases in patients with clinically localized prostate carcinoma. *Cancer* 95 (5):1016-1021, 2002.
37. D. V. Makarov, H. Sanderson, A. W. Partin, and J. I. Epstein. Gleason score 7 prostate cancer on needle biopsy: is the prognostic difference in Gleason scores 4 + 3 and 3 + 4 independent of the number of involved cores? *J.Urol.* 167 (6):2440-2442, 2002
38. Y. Matsui, S. Egawa, C. Tsukayama, A. Terai, S. Kuwao, S. Baba, and Y. Arai. Artificial neural network analysis for predicting pathological stage of clinically localized prostate cancer in the Japanese population. *Jpn.J.Clin.Oncol.* 32 (12):530-535, 2002.
39. H. Miyake, S. Hara, N. Yamanaka, Y. Ono, H. Eto, Y. Yamada, Y. Takechi, S. Arakawa, S. Kamidono, and I. Hara. Predicting the extent of prostate cancer using a combination of serum prostate-specific antigen-alpha(1)-antichymotrypsin complex and systematic biopsy. *Urol.Int.* 68 (4):232-236, 2002.
40. C. P. Nelson, M. A. Rubin, M. Strawderman, J. E. Montie, and M. G. Sanda. Preoperative parameters for predicting early prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *Urology* 59 (5):740-745, 2002.
41. M. Ohori and P. T. Scardino. Localized prostate cancer. *Curr.Probl.Surg.* 39 (9):833-957, 2002.
42. K. Okihara, K. Kamoi, R. B. Lane, R. B. Evans, P. Troncoso, and R. J. Babaian. Role of systematic ultrasound-guided staging biopsies in predicting extraprostatic extension and seminal vesicle invasion in men with prostate cancer. *J.Clin.Ultrasound* 30 (3):123-131, 2002.
43. Y. C. Ou, J. T. Chen, C. R. Yang, C. L. Cheng, H. C. Ho, Y. L. Kao, J. L. Ko, and Y. S. Hsieh. Preoperative prediction of extracapsular tumor extension at radical retropubic prostatectomy in Taiwanese patients with T1c prostate cancer. *Jpn.J.Clin.Oncol.* 32 (5):172-176, 2002.
44. G. Sandblom, L. Holmberg, J. E. Damber, J. Hugosson, J. E. Johansson, R. Lundgren, E. Mattsson, J. Nilsson, and E. Varenhorst. Prostate-specific antigen for prostate cancer staging in a population-based register. *Scand.J.Urol.Nephrol.* 36 (2):99-105, 2002.
45. D. S. Scherr, J. Eastham, M. Ohori, and P. T. Scardino. Prostate biopsy techniques and indications: when, where, and how? *Semin.Urol.Oncol.* 20 (1):18-31, 2002.
46. B. Tombal, N. Tajeddine, J. P. Cosyns, A. Feyaerts, R. Opsomer, F. X. Wese, and P. J. Van Cangh. Does site-specific labelling and individual processing of sextant biopsies improve the accuracy of prostate biopsy in predicting pathological stage in patients with T1c prostate cancer? *BJU.Int.* 89 (6):543-548, 2002.
47. R. W. Veltri, M. Chaudhari, M. C. Miller, E. C. Poole, G. J. O'Dowd, and A. W. Partin. Comparison of logistic regression and neural net modeling for prediction of prostate cancer pathologic stage. *Clin.Chem.* 48 (10):1828-1834, 2002.
48. R. W. Veltri, M. C. Miller, L. A. Mangold, G. J. O'Dowd, J. I. Epstein, and A. W. Partin. Prediction of pathological stage in patients with clinical stage T1c prostate cancer: the new challenge. *J.Urol.* 168 (1):100-104, 2002.
49. J. T. Batuello, E. J. Gamito, E. D. Crawford, M. Han, A. W. Partin, D. G. McLeod, and C. O'Donnell. Artificial neural network model for the assessment of lymph node spread in patients with clinically localized prostate cancer. *Urology* 57 (3):481-485, 2001.
50. A. Borque, G. Sanz, C. Allepuz, L. Plaza, P. Gil, and L. A. Rioja. The use of neural networks and logistic regression analysis for predicting pathological stage in men undergoing radical prostatectomy: a population based study. *J.Urol.* 166 (5):1672-1678, 2001.
51. P. Carroll, C. Coley, D. McLeod, P. Schellhammer, G. Sweat, J. Wasson, A. Zietman, and I. Thompson. Prostate-specific antigen best practice policy--part II: prostate cancer staging and post-treatment follow-up. *Urology* 57 (2):225-229, 2001.



*Quesito n° 7 – Valore stadiante*

52. S. Egawa, K. Suyama, Y. Arai, K. Matsumoto, C. Tsukayama, S. Kuwao, and S. Baba. A study of pretreatment nomograms to predict pathological stage and biochemical recurrence after radical prostatectomy for clinically resectable prostate cancer in Japanese men. *Jpn.J.Clin.Oncol.* 31 (2):74-81, 2001.
53. M. R. Feneley and A. W. Partin. Indicators of pathologic stage of prostate cancer and their use in clinical practice. *Urol.Clin.North Am.* 28 (3):443-458, 2001.
54. T. Fukagai, T. Namiki, H. Namiki, R. G. Carlile, M. Shimada, and H. Yoshida. Discrepancies between Gleason scores of needle biopsy and radical prostatectomy specimens. *Pathol.Int.* 51 (5):364-370, 2001
55. M. Graefen, A. Haese, U. Pichlmeier, P. G. Hammerer, J. Noldus, K. Butz, A. Erbersdobler, R. P. Henke, U. Michl, S. Fernandez, and H. Huland. A validated strategy for side specific prediction of organ confined prostate cancer: a tool to select for nerve sparing radical prostatectomy. *J.Urol.* 165 (3):857-863, 2001.
56. D. J. Grossklaus, C. S. Coffey, S. B. Shappell, G. S. Jack, and M. S. Cookson. Prediction of tumour volume and pathological stage in radical prostatectomy specimens is not improved by taking more prostate needle-biopsy cores. *BJU.Int.* 88 (7):722-726, 2001
57. M. Han, P. B. Snow, J. M. Brandt, and A. W. Partin. Evaluation of artificial neural networks for the prediction of pathologic stage in prostate carcinoma. *Cancer* 91 (8 Suppl):1661-1666, 2001.
58. T. Mattfeldt, H. A. Kestler, R. Hautmann, and H. W. Gottfried. Prediction of postoperative prostatic cancer stage on the basis of systematic biopsies using two types of artificial neural networks. *Eur.Urol.* 39 (5):530-536, 2001.
59. M. Medica, M. Giglio, F. Germinale, L. Timossi, A. Romagnoli, F. Bertolotto, and G. Carmignani. Roach's mathematical equations in predicting pathological stage in men with clinically localized prostate cancer. *Tumori* 87 (3):130-133, 2001.
60. M. Noguchi, T. A. Stamey, J. E. McNeal, and C. M. Yemoto. Relationship between systematic biopsies and histological features of 222 radical prostatectomy specimens: lack of prediction of tumor significance for men with nonpalpable prostate cancer. *J.Urol.* 166 (1):104-109, 2001.
61. T. J. Sebo, J. C. Chevillie, D. L. Riehle, C. M. Lohse, V. S. Pankratz, R. P. Myers, M. L. Blute, and H. Zincke. 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* 91 (11):2196-2204, 2001.
62. R. W. Veltri, M. C. Miller, A. W. Partin, E. C. Poole, and G. J. O'Dowd. Prediction of prostate carcinoma stage by quantitative biopsy pathology. *Cancer* 91 (12):2322-2328, 2001.
63. A. M. Ziada, T. C. Lisle, P. B. Snow, R. F. Levine, G. Miller, and E. D. Crawford. Impact of different variables on the outcome of patients with clinically confined prostate carcinoma: prediction of pathologic stage and biochemical failure using an artificial neural network. *Cancer* 91 (8 Suppl):1653-1660, 2001
64. M. L. Blute, E. J. Bergstralh, A. W. Partin, P. C. Walsh, M. W. Kattan, P. T. Scardino, J. E. Montie, J. D. Pearson, J. M. Slezak, and H. Zincke. Validation of Partin tables for predicting pathological stage of clinically localized prostate cancer. *J.Urol.* 164 (5):1591-1595, 2000.
65. M. R. Feneley and A. W. Partin. Diagnosis of localized prostate cancer: 10 years of progress. *Curr.Opin.Urol.* 10 (4):319-327, 2000.
66. X. Gao, N. Mohideen, R. C. Flanigan, W. B. Waters, E. M. Wojcik, and C. R. Leman. The extent of biopsy involvement as an independent predictor of extraprostatic extension and surgical margin status in low risk prostate cancer: implications for treatment selection. *J.Urol.* 164 (6):1982-1986, 2000.

*Quesito n° 7 – Valore stadiante*

67. V. Ravery, C. Chastang, M. Toublanc, L. Boccon-Gibod, V. Delmas, and L. Boccon-Gibod. Percentage of cancer on biopsy cores accurately predicts extracapsular extension and biochemical relapse after radical prostatectomy for T1-T2 prostate cancer. *Eur.Urol.* 37 (4):449-455, 2000
68. T. Reckwitz, S. R. Potter, and A. W. Partin. Prediction of locoregional extension and metastatic disease in prostate cancer: a review. *World J.Urol.* 18 (3):165-172, 2000.
69. M. A. Rubin, N. Bassily, M. Sanda, J. Montie, M. S. Strawderman, and K. Wojno. Relationship and significance of greatest percentage of tumor and perineural invasion on needle biopsy in prostatic adenocarcinoma. *Am.J.Surg.Pathol.* 24 (2):183-189, 2000.
70. T. J. Sebo, B. J. Bock, J. C. Cheville, C. Lohse, P. Wollan, and H. Zincke. The percent of cores positive for cancer in prostate needle biopsy specimens is strongly predictive of tumor stage and volume at radical prostatectomy. *J.Urol.* 163 (1):174-178, 2000.
71. I. Epstein, K. Lecksell, and H. B. Carter. Prostate cancer sampled on sextant needle biopsy: significance of cancer on multiple cores from different areas of the prostate. *Urology* 54 (2):291-294, 1999.
72. F. D. Gilliland, R. M. Hoffman, A. Hamilton, P. Albertsen, J. W. Eley, L. Harlan, J. L. Stanford, W. C. Hunt, A. Potosky, and R. A. Stephenson. Predicting extracapsular extension of prostate cancer in men treated with radical prostatectomy: results from the population based prostate cancer outcomes study. *J.Urol.* 162 (4):1341-1345, 1999
73. K. Gohji, M. Okamoto, A. Takenaka, M. Nomi, and A. Fujii. Predicting the extent of prostate cancer using the combination of systematic biopsy and serum prostate-specific antigen in Japanese men. *BJU.Int.* 83 (1):39-42, 1999
74. H. Schmid, F. Oberpenning, and K. Pummer. Diagnosis and staging of prostatic carcinoma: what is really necessary? *Urol.Int.* 63 (1):57-61, 1999.
75. Taille A. de la, A. Katz, E. Bagiella, C. A. Olsson, K. M. O'Toole, and M. A. Rubin. Perineural invasion on prostate needle biopsy: an independent predictor of final pathologic stage. *Urology* 54 (6):1039-1043, 1999.
76. R. J. Cohen, W. C. Chan, S. G. Edgar, E. Robinson, N. Dodd, S. Hoscek, and I. P. Mundy. Prediction of pathological stage and clinical outcome in prostate cancer: an improved pre-operative model incorporating biopsy-determined intraductal carcinoma. *Br.J.Urol.* 81 (3):413-418, 1998
77. S. Conrad, M. Graefen, U. Pichlmeier, R. P. Henke, P. G. Hammerer, and H. Huland. Systematic sextant biopsies improve preoperative prediction of pelvic lymph node metastases in patients with clinically localized prostatic carcinoma. *J.Urol.* 159 (6):2023-2029, 1998.
78. S. Egawa, K. Suyama, K. Matsumoto, T. Satoh, T. Uchida, S. Kuwao, and K. Koshiba. Improved predictability of extracapsular extension and seminal vesicle involvement based on clinical and biopsy findings in prostate cancer in Japanese men. *Urology* 52 (3):433-440, 1998.
79. P. Narayan and A. Tewari. Systematic biopsy-based staging of prostate cancer: scientific background, individual variables, combination of parameters, and current integrative models. *Semin.Urol.Oncol.* 16 (3):172-181, 1998
80. Rabbani F, Goldenberg SL, Klotz LH. Predictors of pathological stage before neoadjuvant androgen withdrawal therapy and radical prostatectomy. The Canadian Urologic Oncology Group. *J Urol.* ;159(3):925-8, 1998
81. R. T. Vollmer, D. W. Keetch, and P. A. Humphrey. Predicting the pathology results of radical prostatectomy from preoperative information: a validation study. *Cancer* 83 (8):1567-1580, 1998.
82. M. L. Wills, J. Sauvageot, A. W. Partin, R. Gurganus, and J. I. Epstein. Ability of sextant biopsies to predict radical prostatectomy stage. *Urology* 51 (5):759-764, 1998

*Quesito n° 7 – Valore stadiante*

83. S. Borirakchanyavat, V. Bhargava, K. Shinohara, A. Toke, P. R. Carroll, and J. C. Presti, Jr. Systematic sextant biopsies in the prediction of extracapsular extension at radical prostatectomy. *Urology* 50 (3):373-378, 1997.
84. A. V. D'Amico, R. Whittington, S. B. Malkowicz, D. Schultz, M. Schnall, J. E. Tomaszewski, and A. Wein. Combined modality staging of prostate carcinoma and its utility in predicting pathologic stage and postoperative prostate specific antigen failure. *Urology* 49 (3A Suppl):23-30, 1997.
85. A. V. D'Amico, H. Chang, E. Holupka, A. Renshaw, A. Desjarden, M. Chen, K. R. Loughlin, and J. P. Richie. Calculated prostate cancer volume: the optimal predictor of actual cancer volume and pathologic stage. *Urology* 49 (3):385-391, 1997.
86. A. J. Egan and D. G. Bostwick. Prediction of extraprostatic extension of prostate cancer based on needle biopsy findings: perineural invasion lacks significance on multivariate analysis. *Am.J.Surg.Pathol.* 21 (12):1496-1500, 1997.
87. E. T. Fernandes, C. P. Sundaram, R. Long, M. Soltani, and C. J. Ercole. Biopsy Gleason score: how does it correlate with the final pathological diagnosis in prostate cancer? *Br.J.Urol.* 79 (4):615-617, 1997
88. M. W. Kattan, A. M. Stapleton, T. M. Wheeler, and P. T. Scardino. Evaluation of a nomogram used to predict the pathologic stage of clinically localized prostate carcinoma. *Cancer* 79 (3):528-537, 1997.
89. G. J. O'Dowd, R. W. Veltri, R. Orozco, M. C. Miller, and J. E. Oesterling. Update on the appropriate staging evaluation for newly diagnosed prostate cancer. *J.Urol.* 158 (3 Pt 1):687-698, 1997.
90. A. W. Partin, M. W. Kattan, E. N. Subong, P. C. Walsh, K. J. Wojno, J. E. Oesterling, P. T. Scardino, and J. D. Pearson. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update. *JAMA* 277 (18):1445-1451, 1997.
91. P. Puppo and M. Perachino. Clinical stage, prostate-specific antigen and Gleason grade to predict extracapsular disease or nodal metastasis in men with newly diagnosed, previously untreated prostate cancer. A multicenter study. A. Ur. O. Cooperative Group. *Eur.Urol.* 32 (3):273-279, 1997.
92. V. Ravery and L. Boccon-Gibod. T3 prostate cancer: how reliable is clinical staging? *Semin.Urol.Oncol.* 15 (4):202-206, 1997
93. P. C. Walsh. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer: a multi-institutional update. *J.Urol.* 158 (4):1618-1619, 1997.
94. V. Ravery, H. P. Schmid, M. Toublanc, and L. Boccon-Gibod. Is the percentage of cancer in biopsy cores predictive of extracapsular disease in T1-T2 prostate carcinoma? *Cancer* 78 (5):1079-1084, 1996.
95. Badalament RA, Miller MC, Peller PA, Young DC, Bahn DK, Kochie P, O'Dowd GJ, Veltri RW An algorithm for predicting nonorgan confined prostate cancer using the results obtained from sextant core biopsies with prostate specific antigen level. *J Urol.* ;156(4):1375-80, 1996
96. D. G. Bostwick, J. Qian, E. Bergstralh, P. Dundore, J. Dugan, R. P. Myers, and J. E. Oesterling. Prediction of capsular perforation and seminal vesicle invasion in prostate cancer. *J.Urol.* 155 (4):1361-1367, 1996.
97. D. G. Bostwick, T. M. Wheeler, M. Blute, D. M. Barrett, G. T. MacLennan, T. J. Sebo, P. T. Scardino, P. A. Humphrey, M. A. Hudson, Y. Fradet, G. J. Miller, E. D. Crawford, B. A. Blumenstein, H. E. Mahran, and B. J. Miles. Optimized microvessel density analysis improves prediction of cancer stage from prostate needle biopsies. *Urology* 48 (1):47-57, 1996

*Quesito n° 7 – Valore stadiante*

98. Bruce RG, Rankin WR, Cibull ML, Rayens MK, Banks ER, Wood DP Jr. Single focus of adenocarcinoma in the prostate biopsy specimen is not predictive of the pathologic stage of disease. *Urology*. 48(1):75-9, 1996
99. Y. Goto, M. Ohori, A. Arakawa, M. W. Kattan, T. M. Wheeler, and P. T. Scardino. Distinguishing clinically important from unimportant prostate cancers before treatment: value of systematic biopsies. *J.Urol*. 156 (3):1059-1063, 1996.
100. H. Huland, P. Hammerer, R. P. Henke, and E. Huland. Preoperative prediction of tumor heterogeneity and recurrence after radical prostatectomy for localized prostatic carcinoma with digital rectal, examination prostate specific antigen and the results of 6 systematic biopsies. *J.Urol*. 155 (4):1344-1347, 1996.
101. D. Thickman, W. C. Speers, P. J. Philpott, and H. Shapiro. Effect of the number of core biopsies of the prostate on predicting Gleason score of prostate cancer. *J.Urol*. 156 (1):110-113, 1996.
102. Allepuz Losa CA, Sanz Velez JI, Gil Sanz MJ, Mas LP, Rioja Sanz LA. Seminal vesicle biopsy in prostate cancer staging. *J Urol*.;154(4):1407-11, 1995
103. Austenfeld MS Preoperative estimate of extent of disease in T1C: how well we can predict? *Semin Urol Oncol* 13(3): 176-80, 1995
104. K. Gohji, K. Morisue, T. Kizaki, and A. Fujii. Correlation of transrectal ultrasound imaging and the results of systematic biopsy with pathological examination of radical prostatectomy specimens. *Br.J.Urol*. 75 (6):758-765, 1995.
105. P. Narayan, V. Gajendran, S. P. Taylor, A. Tewari, J. C. Presti, Jr., R. Leidich, R. Lo, K. Palmer, K. Shinohara, and J. T. Spaulding. The role of transrectal ultrasound-guided biopsy-based staging, preoperative serum prostate-specific antigen, and biopsy Gleason score in prediction of final pathologic diagnosis in prostate cancer. *Urology* 46 (2):205-212, 1995.
106. P. Pandey, J. E. Fowler, Jr., L. E. Seaver, T. P. Feliz, and J. P. Brooks. Ultrasound guided seminal vesicle biopsies in men with suspected prostate cancer. *J.Urol*. 154 (5):1798-1801, 1995.
107. P. A. Peller, D. C. Young, D. P. Marmaduke, W. L. Marsh, and R. A. Badalament. Sextant prostate biopsies. A histopathologic correlation with radical prostatectomy specimens. *Cancer* 75 (2):530-538, 1995.
108. P. Narayan, G. Fournier, V. Gajendran, R. Leidich, R. Lo, J. S. Wolf, Jr., G. Jacob, G. Nicolaisen, K. Palmer, and F. Freiha. Utility of preoperative serum prostate-specific antigen concentration and biopsy Gleason score in predicting risk of pelvic lymph node metastases in prostate cancer. *Urology* 44 (4):519-524, 1994.
109. V. Ravery, L. A. Boccon-Gibod, M. C. Dauge-Geffroy, T. Billebaud, V. Delmas, A. Meulemans, M. Toublanc, and L. Boccon-Gibod. Systematic biopsies accurately predict extracapsular extension of prostate cancer and persistent/recurrent detectable PSA after radical prostatectomy. *Urology* 44 (3):371-376, 1994.
110. S. I. Bastacky, P. C. Walsh, and J. I. Epstein. Relationship between perineural tumor invasion on needle biopsy and radical prostatectomy capsular penetration in clinical stage B adenocarcinoma of the prostate. *Am.J.Surg.Pathol*. 17 (4):336-341, 1993.
111. E. Kleer, J. J. Larson-Keller, H. Zincke, and J. E. Oesterling. Ability of preoperative serum prostate-specific antigen value to predict pathologic stage and DNA ploidy. Influence of clinical stage and tumor grade. *Urology* 41 (3):207-216, 1993.
112. A. W. Partin, J. Yoo, H. B. Carter, J. D. Pearson, D. W. Chan, J. I. Epstein, and P. C. Walsh. The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. *J.Urol*. 150 (1):110-114, 1993.

*Quesito n° 7 – Valore stadiante*

113. G. Vallancien, D. Prapotnich, B. Veillon, J. M. Brisset, and J. Andre-Bougaran. Seminal vesicle biopsies in the preoperative staging of prostatic cancer. *Eur.Urol.* 19 (3):196-200, 1991.

**Referenze non recuperabili**

1. B. A. Wilkinson and F. C. Hamdy. Staging in prostate cancer. *Expert.Rev.Anticancer Ther.* 2 (1):48-58, 2002.
2. M. Cecchi, R. Minervini, C. A. Sepich, C. Ippolito, G. L. Pagni, D. Summonti, A. Di Benedetto, and L. Fiorentini. Correlation between Gleason score of needle biopsy and radical prostatectomy tissue. *Int.Urol.Nephrol.* 30 (5):575-580, 1998.
3. Y. Goto, M. Otori, and P. T. Scardino. Use of systematic biopsy results to predict pathologic stage in patients with clinically localized prostate cancer: a preliminary report. *Int.J.Urol.* 5 (4):337-342, 1998.
4. O. Ogawa, S. Egawa, Y. Arai, K. Tobisu, O. Yoshida, and T. Kato. Preoperative predictors for organ-confined disease in Japanese patients with stage T1c prostate cancer. *Int.J.Urol.* 5 (5):454-458, 1998.

# Linee Guida Biopsia Prostatica

## Conferenza di Consenso

*Bologna, 12 febbraio 2005*

### Documento sintetico

#### Premessa

La biopsia prostatica è il metodo migliore per ottenere la conferma istologica di carcinoma prostatico.

Attualmente non esistono raccomandazioni di comportamento basate su una revisione sistematica della letteratura relativamente agli aspetti controversi di questa procedura.

Questo documento, frutto di una Conferenza di Consenso, costituisce il primo tentativo in tal senso, utilizzando i criteri di sistematicità e trasparenza della revisione della letteratura (aggiornata al dicembre 2004) propri della Medicina Basata sulle Evidenze.

Le raccomandazioni che seguono hanno le seguenti caratteristiche:

- si collocano nel percorso diagnostico del sospetto tumore prostatico dopo che sia stato deciso di effettuare una biopsia e non vanno intese come implicito supporto a strategie di screening, né opportunistico né di massa;
- necessitano di aggiornamento, poiché si basano su delle evidenze scientifiche in divenire.

La biopsia prostatica è una procedura diagnostica invasiva associata al rischio, seppur basso, di complicanze. Come tutti gli interventi diagnostico-terapeutici capaci di comportare rischio o menomazione al paziente, il medico ha (art. 32 del codice deontologico 3 ottobre 1998) il dovere di informare l'assistito o colui che esercita la potestà tutoria e di ottenere il consenso del suo operato, potendo altrimenti incorrere nelle sanzioni previste per colui che commette i reati di lesione personale, di violenza privata, ovvero di soppressione della coscienza e della volontà. Data l'obbligatorietà della richiesta del consenso e l'esistenza di una normativa che definisce le condizioni e modalità di stesura del documento, si è ritenuto non necessario affrontare tale aspetto in sede di consenso.

#### Quando eseguire la biopsia prostatica

L'indicazione all'esecuzione di una biopsia prostatica va attentamente considerata quando la diagnosi porti ad un trattamento che migliori la quantità o qualità di vita (livello di evidenza III A) e quando sia presente una delle seguenti condizioni cliniche:

1. PSA totale superiore a 4.0 mg/ml (livello di evidenza III A);
  - il valore di PSA totale a cui proporre una biopsia può essere ridotto a 2.5 ng/ml in caso di soggetti con familiarità per carcinoma prostatico (almeno 1 familiare di primo grado con ca prostatico, età inferiore ai 60 anni), reperto rettale patologico, PSA ratio particolarmente bassa (< 10%) (livello di evidenza III B);
  - per valori di tPSA tra 4 e 10 ng/ml ("zona grigia") l'applicazione del rapporto PSA libero/totale può migliorare la selezione dei pazienti candidati a biopsia (livello di evidenza III B);
2. reperto rettale anormale (livello di evidenza III A).

## Appendice I

L'indicazione ad una biopsia prostatica è "molto forte" per valori di tPSA > 10 ng/ml (livello di evidenza III A).

L'incremento significativo dei valori del PSA nel tempo (PSA velocity) può far considerare l'indicazione alla biopsia (livello di evidenza III C).

I dati sull'utilità della PSA density e del PSA complessato (cPSA) sono ancora contrastanti (livello di evidenza III C).

**Nota:** In pazienti in trattamento con gli inibitori della 5 $\alpha$  reduttasi da almeno 6 mesi va considerato il valore di PSA pre trattamento o in alternativa applicato un parametro correttivo (x 2).

### Preparazione del paziente e anestesia

La profilassi antimicrobica può essere omessa nell'accesso trans-perineale (livello di evidenza III A) dato il basso rischio di complicanze infettive (inferiore all'1%).

La profilassi antimicrobica va praticata nell'accesso trans-rettale in quanto in grado di ridurre l'incidenza delle complicanze infettive (livello di evidenza III A).

La profilassi antibiotica non va iniziata prima di 12 ore dalla procedura e va proseguita eventualmente per un massimo di 2\3 giorni (livello di evidenza IV A).

Nelle maggiori casistiche i farmaci più utilizzati sono i chinolonici ed il cotrimossazolo con risultati simili (livello di evidenza III A).

Non si consiglia il **clisma rettale** come mezzo di prevenzione delle infezioni dopo BP trans-rettale (livello di evidenza IV B). Rimane una buona norma igienica utile ai fini dell'esecuzione della procedura.

**Nota:** *in pazienti con valvulopatia cardiaca o portatori di protesi va praticata l'abituale profilassi antibiotica.*

L'anestesia è obbligatoria nell'effettuazione della biopsia per via transperineale e fortemente raccomandata in quella per via transrettale (livello di evidenza I A).

L'applicazione endorettale di gel anestetico si è dimostrata inefficace nella prevenzione del dolore evocato dalla BP trans-rettale (livello di evidenza II E)

### Vie d'accesso

Non esistono sostanziali differenze in termini di potenzialità diagnostica, complicanze e tollerabilità per il paziente tra le vie di accesso transperineale e transrettale ecoguidate. La biopsia digitoguidata non è invece più giustificata.

L'accesso transperineale è consigliato in pazienti affetti da patologie del retto (primitive o iatrogene es rettocolite ulcerosa o proctite attinica) o a rischio di sviluppare sepsi (in entrambi i casi livello di evidenza V B).

## Caratteristiche del preparato istologico

La biopsia va accompagnata da una richiesta contenente dati clinici completi.

Per l'invio al patologo dei frammenti bioptici si raccomanda la tecnica cosiddetta *in cassette* o a *sandwich* (livello di evidenza III A).

Il prelievo bioptico deve essere eseguito con ago del calibro da 18 gauge, (Livello di evidenza III A) automatico.

È inoltre consigliato un ago con una cripta per la biopsia di almeno 15 mm o superiore (Livello di evidenza III A).

È consigliato controllare la qualità del frammento rilasciato dall'ago, in caso di prelievo insufficiente (frammento inferiore a 10 mm) ripetere il prelievo nella stessa sede (livello di evidenza V-VI A).

La biopsia per essere considerata adeguata deve contenere almeno una ghiandola prostatica (livello di evidenza III A).

I frammenti devono essere identificati per lato e per sede di prelievo, eventualmente assemblando quelli dello stesso lato o della stessa sede (evitando di assemblare più di 3 prelievi) (livello di evidenza V A).

**La marcatura con inchiostro di china** di una estremità del frammento bioptico, allo scopo di rendere orientabile un'estremità (per convenzione l'estremo rettale o prossimale), è una procedura opzionale e raccomandata nella pianificazione di trattamenti conservativi o mini-invasivi (crioablazione, HIFU, brachiterapia, radioterapia esterne a modulazione di intensità) (Livello di evidenza VI C).

## Numero e sede dei prelievi

Il numero di prelievi deve essere superiore a 6 (livello di evidenza III A).

Il semplice raddoppio dei prelievi, utilizzando la via di accesso transrettale, non è sufficiente ad aumentare la capacità diagnostica (Livello di evidenza II A).

Il numero consigliato di prelievi è da 8 a 12 (livello di evidenza III A), privilegiando i prelievi nelle porzioni più laterali della zona periferica della ghiandola (livello di evidenza III).

Non è raccomandata l'effettuazione di biopsie mirate su aree ipoecogene (Livello di evidenza V C) o su zone sospette al color-power-doppler (Livello di evidenza V D) nel caso in cui siano effettuati almeno 10 prelievi.

Vi sono evidenze scientifiche a favore di schemi bioptici che prevedono di eseguire un numero di biopsie in funzione del volume prostatico (Livello di evidenza III A).

In prima istanza non dovrebbero essere eseguite biopsie nella zona di transizione (Livello di evidenza III A) e nella zona mediana (Livello di evidenza IV A), che vanno riservate ai soggetti con precedenti biopsie negative ed elevati livelli di PSA.



## Rebiopsia dopo prima biopsia negativa

La biopsia **deve** essere ripetuta

- se la prima biopsia è inadeguata (sotto i 6 prelievi, assenza di ghiandole prostatiche, frammenti piccoli o non leggibili) (raccomandazione di tipo A);
- in presenza ASAP, di PIN di alto grado alla prima biopsia (livello III, forza A);
- per valori di PSA costantemente superiori a 10 ng/ml;
- quando la PSA velocity sia superiore a 0.75\ 1 ng/ml/anno (livello III, forza A).

La biopsia dovrebbe essere ripetuta entro 6-12 mesi (livello V, forza B).

Il numero dei prelievi nel caso di rebiopsia va aumentato rispetto alla prima serie e deve comprendere anche la zona di transizione.

La ripetizione dopo la seconda biopsia è riservata a una stretta cerchia di pazienti (livello V, forza A).

La TURP pare non avere un ruolo in questo contesto (livello V, forza B).

## Rebiopsia dopo radioterapia

La rebiopsia sistematica nel follow up dei pazienti trattati con radioterapia radicale non ha alcun ruolo all'infuori di studi clinici.

## Rebiopsia dopo prostatectomia

Non esistono raccomandazioni, supportate da prove scientifiche, circa la standardizzazione delle indicazioni ad eseguire la rebiopsia (livello II, forza A). È possibile affidarsi alla cinetica del PSA (PSA velocity >0.75 ng/ml/anno) e alla considerazione di fattori prognostici sfavorevoli (livello IV, forza A), ad un valore soglia di PSA di 0.4 ng/ml (livello V, forza A).

## Valore stadiante

I fattori prognostici più significativi in termini di valore stadiante della biopsia prostatica sono: il PSA, lo stadio clinico, il Gleason score (livello V, forza A).

Il numero di prelievi positivi, la percentuale e la lunghezza della neoplasia (espressa in mm) nel singolo frustolo, il volume tumorale alla prostatectomia radicale, la ploidia del DNA e la densità microvascolare sono risultati statisticamente significativi all'analisi uni- e multi-variata (livello IV, forza A), ma necessitano di ulteriori ampi studi randomizzati.

L'utilizzo di particolari algoritmi (nomogrammi) consente una accuratezza diagnostica superiore al 90% per quanto riguarda l'estensione extra-prostatica della malattia (livello di evidenza IV A).

## CONSENSUS CONFERENCE SULLA BIOPSIA ECOGUIDATA DELLA PROSTATA.

### Schema di valutazione degli articoli selezionati

#### Livelli di Prova di Efficacia\*

I	Prove ottenute da più studi clinici controllati randomizzati e/o da revisioni sistematiche di studi randomizzati.
II	Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato.
III	Prove ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi.
IV	Prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso-controllo o loro metanalisi
V	Prove ottenute da studi di casistica ("serie di casi") senza gruppo di controllo.
VI	Prove basate sull'opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti come indicato in linee guida o consensus conferences, o basata su opinioni dei membri del gruppo di lavoro responsabile di queste linee guida.

#### Forza delle Raccomandazioni\*

A	Forte raccomandazione a favore dell'esecuzione di una particolare procedura o test diagnostico. Indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II
B	Si nutrono dei dubbi sul fatto che quella particolare procedura o intervento debba sempre essere raccomandata, ma si ritiene che l'intervento debba essere attentamente considerata.
C	Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento.
D	La procedura o l'intervento non è raccomandato.
E	Si sconsiglia fortemente la procedura o l'intervento.

\* a cura del CeVEAS

Solo per gli studi clinici randomizzati:

	Metodo di randomizzazione <sup>1</sup>	Cecità <sup>2</sup>	Pz persi al follow-up <sup>3</sup>	Pz esclusi dall'analisi <sup>4</sup>
Adeguito	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Parziale	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Inadeguato	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

<sup>1</sup>**Adeguito** randomizzazione centralizzata  
**Parziale** buste chiuse  
**Inadeguato** metodi che permettono di prevedere l'assegnazione dell'intervento o non riportato

<sup>2</sup>**Adeguito** doppio cieco (medico e valutatore)  
**Parziale** cieco singolo  
**Inadeguato** l'informazione non è riportata

<sup>3</sup>**Adeguito** l'articolo riporta il numero esatto di pazienti persi al follow-up (adeguato se <15%)

## *Appendice I*

<b>Parziale</b>	> 15% dei pazienti persi al follow-up o non è possibile sapere il numero esatto
<sup>4</sup> <b>Adeguito</b>	viene riportato n° pazienti e motivo
<b>Parziale</b>	viene riportato uno solo dei dettagli di cui sopra
<b>Inadeguato</b>	nessuna informazione al riguardo