#### CARCINOMA DELLA PROSTATA. RISONANZA MAGNETICA: L'ESSENZIALE

A. Boscaino, G. Di Costanzo, A. Giovagnoni, F. Maggioni, A. Ragozzino, R. Regine, R. Sanseverino, A.L. Valentini

# CARCINOMA DELLA PROSTATA. RISONANZA MAGNETICA: L'ESSENZIALE

A cura di: Alfonso Ragozzino

Coordinamento Editoriale: Giuseppe Di Costanzo

## INDICE

Introduzione A. Ragozzino	I
Pre test	II
Inquadramento clinico e problematiche chirurgiche R. Sanseverino	1
Inquadramento anatomo patologico A. Boscaino	4
Tecnica RM G. Di Costanzo, B. Cusati, A. Ragozzino	8
Ottimizzazione dei parametri di acquisizione F. Maggioni, L. Comello	16
Semeiotica RM di base G. Di Costanzo, B. Cusati, A. Ragozzino	22
Semeiotica RM avanzata A.L. Valentini, B Gui, L. Bonomo	29
Semeiotica RM post terapia A.L. Valentini, B. Gui, G. Mantini, L. Bonomo	34
Ecografia transrettale (TRUS) e biopsia prostatica <i>R. Regine, M. De Siero, G. Di Costanzo, I. Bonifacio</i>	38
RM e metaanalisi della letteratura A. Giovagnoni	42
Casistica ragionata G. Di Costanzo, T. Lembo, F. Palmieri, A. Ragozzino	45
Test finale	IV

## **AUTORI**

Ilaria Bonifacio

U.O.C. di Diagnostica per Immagini

P.O. S. Maria delle Grazie, ASL NA2, Pozzuoli (NA)

Lorenzo Bonomo

Istituto di Radiologia, Dipartimento di Bioimmagini

e Scienze Radiologiche

Università Cattolica di Roma

Amedeo Boscaino

U.O.C. Anatomia Patologica

A.O.R.N. Cardarelli, Napoli

Lauro Comello

Application Specialist Contrast Media

Ge Healthcare

Bianca Cusati

U.O.C. di Diagnostica per Immagini

P.O. S. Maria delle Grazie, ASL NA2, Pozzuoli (NA)

Michele De Siero

U.O.C. di Diagnostica per Immagini

P.O. S. Maria delle Grazie, ASL NA2, Pozzuoli (NA)

Giuseppe Di Costanzo

U.O.C. di Diagnostica per Immagini

P.O. S. Maria delle Grazie, ASL NA2, Pozzuoli (NA)

Andrea Giovagnoni

Dipartimento di Radiologia

Università Politecnica delle Marche, Ancona

Benedetta Gui

Istituto di Radiologia, Dipartimento di Bioimmagini

e Scienze Radiologiche

Università Cattolica di Roma

Tiziana Lembo

U.O.C. di Diagnostica per Immagini

P.O. S. Maria delle Grazie, ASL NA2, Pozzuoli (NA)

Fabio Maggioni

Advance MR Education Specialist,

Ge Healthcare

Giovanna Mantini

Istituto di Radiologia, Dipartimento di Bioimmagini

e Scienze Radiologiche

Università Cattolica di Roma

Alfonso Ragozzino

U.O.C. di Diagnostica per Immagini

P.O. S. Maria delle Grazie, ASL NA2, Pozzuoli (NA)

Francesco Palmieri

U.O.C. di Diagnostica per Immagini

P.O. S. Maria delle Grazie, ASL NA2, Pozzuoli (NA)

Renato Regine

U.O.C. Radiologia e Diagnostica per Immagini

P.O. S. Maria delle Grazie, ASL NA2, Pozzuoli (NA)

Roberto Sanseverino

U.O.C. Urologia, Ospedale Umberto I,

Nocera (Salerno), ASL Salerno 1

Anna Lia Valentini

Istituto di Radiologia, Dipartimento di Bioimmagini

e Scienze Radiologiche

Università Cattolica di Roma

## **INTRODUZIONE**

L'Imaging giuoca un importante ruolo nella identificazione, localizzazione, stadiazione e follow up del Paziente con carcinoma prostatico.

Nell'ambito delle metodiche di Imaging un ruolo importante sembra poter svolgere la Risonanza Magnetica nella stadiazione locale del carcinoma prostatico soprattutto nei pazienti con rischio intermedio di diffusione extracapsulare della malattia.

L'introduzione della bobina endorettale, con la possibilità di imaging ad alta risoluzione, e delle acquisizioni funzionali (diffusione, spettroscopia e perfusione) ha notevolmente accresciuto le potenzialità diagnostiche della Risonanza Magnetica sia nella identificazione del tumore sia di una più accurata valutazione della estensione locale, sebbene continui ad essere dibattuto il ruolo della RM nella comunità urologica e non vi sia, nella pratica clinica, ancora un consenso riguardo il ruolo che la tecnica può giuocare nel paziente con sospetto e diagnosticato carcinoma della prostata.

Questa review che segue idealmente i corsi residenziali sull'Imaging RM della prostata, tenutisi nel corso del 2008 presso il PO S.M. delle Grazie di Pozzuoli, raccoglie il contributo della personale esperienza dei Docenti sull'Imaging del carcinoma prostatico e puntualizza quello che è lo stato dell'arte dell'Imaging RM a 1.5 Tesla.

*II Dr Sanseverino* illustra il ruolo della clinica e del laboratorio nel mosaico di informazioni che conducono alla esecuzione della biopsia prostatica e delle problematiche ad essa correlate.

*Il Dr Boscaino* discute gli aspetti caratteristici istopatologici del carcinoma prostatico e ne puntualizza le problematiche di diagnostica differenziale.

Il Dr Di Costanzo dopo la illustrazione del protocollo di studio (scelta della bobina - posizionamento – sequenze e piani di studio) e delle tecniche avanzate (Spettroscopia – diffusione - contrast enhacement dinamico) puntualizza quelli che sono gli aspetti morfologici normali e patologici delle sequenze basali T1 e T2 ponderate.

Il Dr Maggioni riassume i fattori che contribuiscono a migliorare l'imaging RM del carcinoma della prostata (parametri sequenze - parametri legati al mdc) e focalizza gli aspetti tecnici e biochimici della Spettroscopia ad RM.

La Drssa Valentini discute il ruolo dello studio dinamico con mezzo di contrasto come metodo non invasivo nella identificazione e localizzazione della lesione e nella stadiazione locale della malattia e della Spettroscopia RM nella valutazione dell'aggressività biologica del tumore. Successivamente viene discusso il ruolo e la potenzialità della diagnostica della RM nella valutazione degli effetti terapeutici dopo ormono/radioterapia.

Il Dr Regine illustra le indicazioni della ecografia transrettale e la tecnica di esecuzione della biopsia sotto guida ecografica con accenno ai vantaggi apportati dall'utilizzo dei mezzi di contrasto e dalla elastonografia.

*Il Prof. Giovagnoni* illustra, attraverso una analisi della letteratura e delle raccomandazioni cliniche attualmente disponibili, quella che è allo stato l'evidenza dell'imaging RM nel Paziente con carcinoma della prostata.

Il testo presenta, infine, un'appendice con alcuni casi clinici preselezionati per le modalità di refertazione con l'inserimento di un apposito test finale di autovalutazione.

Desidero, infine, ringraziare gli Autori per il loro contributo umano e professionale apportato durante i corsi e per il tempo speso per la stesura di questo testo e un particolare ringraziamento al dr Barberio per l'opportunità e la disponibilità offerta per la realizzazione dei corsi e della stesura di questa review.

A. Ragozzino

## PRE TEST

- 1. Qual è la sede dove più frequentemente origina il carcinoma prostatico?
- a) Porzione centrale
- b) Porzione periferica
- c) Uquale frequenza per entrambe le regioni
- 2. Qual è il valore massimo di score di Gleason che rappresenta il tumore meno differenziato?
- a) 2
- b) 10
- c) 12
- 3. Quali sono le sequenze fondamentali nell'imaging morfologico della prostata?
- a) TSE T2 pesata sui tre piani.
- b) Sequenza spettroscopica CSI multivoxel.
- c) GE T1 pesata Fat Sat a strato sottile.
- 4. Quali sono i principali metaboliti valutati nello studio spettroscopico della prostata?
- a) NAA, Colina e Citrato.
- b) Colina, Cretina e Citrato.
- c) Mioinositolo, Citrato e Lipidi.
- 5. Come appare il segnale della prostata normale nelle sequenze TSE T2W?
- a) Zona periferica iperintensa; zona centrale ipointensa
- b) Zona periferica ipointensa; zona centrale iperintensa
- c) Ambedue le zone sono iperintense

- 6. Qual è il segnale basale tipico del tessuto tumorale rispetto a quello della porzione periferica normale?
- a) Intermedio-basso in T1 e basso in T2
- b) Elevato in T1 e basso in T2
- c) Elevato in T2 e basso in T1
- 7. Nel paziente sottoposto a biopsia prostatica qual è l'intervallo di tempo minimo consigliato per l'esecuzione dell'esame RM?
- a) 1 settimana
- b) 3 settimane
- c) 6 mesi
- 8. In quali sequenze sono meglio valutati i postumi bioptici?
- a) TSE T2W
- b) TSE T2W Fat Sat
- c) GE T1W Fat Sat
- 9. Quali caratteristiche temporali ha l'impregnazione della porzione ghiandolare centrale rispetto alla porzione periferica?
- a) Precoce
- b) Sincrona
- c) Tardiva
- 10. Quale è il pattern di impregnazione tipico del carcinoma prostatico?
- a) Enhancement vivace e rapido, sincrono alla porzione centrale
- b) Enhancement assente
- c) Enhancement tardivo e persistente

- 11. Come appaiono le vescichette seminali quando sono infiltrate dal carcinoma prostatico?
- a) Ipointense nelle sequenze T2
- b) Iperintense nelle sequenze T1
- c) Iperintense nelle sequenze T2
- 12. Quale è il pattern spettroscopico tipico del carcinoma della prostata?
- a) Aumento della colina e riduzione delcitrato
- b) Aumento di colina e citrato
- c) Aumento citrato e riduzione colina
- 13. Quali sono i vantaggi dell'impiego della spettroscopia a RM nel paziente con sospetto Ca della prostata:
- a) Localizzare le aree da biopticare
- b) differenziare con certezza le aree sede di neoplasia da quelle sede di atrofia
- c) entrambe le risposte a e b sono esatte
- 14. Nel paziente trattato con terapia conservativa per cancro della prostata, la Risonanza Magnetica Spettroscopica pone la diagnosi di atrofia metabolica se:
- a) La colina non è rilevabile mentre il citrato ha rapporto segnale/rumore >5:1
- b) se colina, creatina e citrato hanno segnale rumore <5:1
- c) se il citrato non è rilevabile mentre la co lina ha rapporto segnale/rumore >5:1

- 15. Nella identificazione delle metastasi linfonodali la RM è la tecnica da preferire perchè:
- a) può basare la diagnosi sull'aumento dimensionale
- b) può fare diagnosi di invasione linfonodale con le sole sequenze morfologiche T2 di pendenti
- c) con l'impiego dei mdc linfotropi può identificare l'invasione neoplastica anche in linfonodi non aumentati di dimensioni
- 16. Quale anticorpo risulta utile nella diagnosi differenziale tra adenocarcinoma prostatico e lesioni benigne
- a) Proteina S100
- b) PSA
- c) CK34BETA e 12
- 17. Qual e' il sistema di Grading più utilizzato nel Carcinoma della prostata
- a) Gleason
- b) Edmondson
- c) WHO (2004)-ISUP

## INQUADRAMENTO CLINICO E PROBLEMATICHE CHIRURGICHE

#### R. Sanseverino

#### LA DIMENSIONE DEL PROBLEMA

L' incidenza del carcinoma della prostata ha conosciuto negli ultimi anni una vera e propria esplosione, diventando un problema sanitario a carattere planetario (1).

Esistono delle aree geografiche dove l'incidenza è molto elevata rispetto ad altre; questo è legato a fenomeni di carattere ambientale (relativi soprattutto ad abitudini alimentari), di carattere razziale, ma anche a programmi più o meno spinti di ricerca della malattia nella popolazione maschile (2).

L'introduzione del dosaggio sierico del PSA nell'armamentario diagnostico ha provocato una evidente impennata nell'incidenza del carcinoma prostatico, con la diagnosi di un sempre maggior numero di neoplasie localizzate, rispetto a quelle localmente avanzate o in fase metastatica; questo fenomeno epidemiologico non si è accompagnato però ad una significativa riduzione della mortalità cancro specifica, che è rimasta sostanzialmente invariata (3).

Numerosi studi epidemiologici hanno inoltre confermato come la forbice tra incidenza e mortalità sia particolarmente evidente nelle aree geografiche dove vengono condotti programmi di ricerca intensiva della malattia (4).

Negli ultimi anni si è molto discusso nella comunità urologica internazionale, di fronte al grande impatto sociale della malattia, se fosse opportuno per il carcinoma prostatico, così come per altre neoplasie (seno, collo dell'utero, colon-retto), lanciare un programma di screening sistematico nella popolazione maschile, nella fascia a rischio.

Esistono evidenze a carattere regionale che dimostrerebbero una riduzione della mortalità cancro specifica, conseguente alla applicazione di un programma di screening sistematico (5).

La numerosità del campione non viene però considerata sufficiente a trarre delle conclusioni a carattere definitivo; a questo scopo sono stati disegnati e sono tuttora in corso due grandi studi, uno condotto negli Stati Uniti (PLCO) (6) e l'altro in Europa (ERSPC) (7), i cui risultati dovrebbero essere disponibili a partire dal 2009-2010.

Esistono infatti alcuni elementi epidemiologici tipici del carcinoma prostatico che rendono opinabile la ricerca diagnostica troppo aggressiva della malattia:

- incidenza significativamente più elevata di carcinoma della prostata in alcuni studi clinici, con biopsie prostatiche sistematiche (PCPT) (8), rispetto a studi epidemiologici tradizionali;
- mortalità cancro specifica molto inferiore all' incidenza:
- studi clinici retrospettivi che evidenziano una malattia potenzialmente di scarsa rilevanza clinica, in un numero non trascurabile di pazienti sottoposti a chirurgia radicale (9).

Alla luce di queste perplessità alcuni gruppi di ricercatori hanno attivato protocolli di sorveglianza attiva rivolti a pazienti che sembrano avere alla diagnosi una malattia clinicamente poco significativa.

E' facile comprendere come gli elementi chiave di un tale tipo di approccio siano una corretta selezione dei pazienti a monte ed un protocollo di sorveglianza sufficientemente stretto da consentire il recupero dei pazienti che dovessero manifestare una progressione di malattia.

Gli elementi che abitualmente vengono considerati sono:

- il PSA alla diagnosi;
- lo score di Gleason alla biopsia;
- il volume tumorale stimato;
- l'età del paziente.

Un elemento di non secondaria importanza è rappresentato dagli aspetti psicologici relativi alla astensione terapeutica di fronte ad una diagnosi di neoplasia maligna (10).

Il problema è rappresentato dal fatto che è difficile verificare con certezza questi parametri; è infatti abbastanza frequente che pazienti, inizialmente assegnati alla sorveglianza attiva e successivamente sottoposti a chirurgia radicale, dimostrino di avere una malattia clinicamente rilevante (11).

#### LA DIAGNOSI

L' introduzione nella seconda metà degli anni '80 del dosaggio plasmatico del PSA ha radicalmente modificato l' approccio diagnostico al carcinoma prostatico, spostando l' incidenza verso forme cliniche localizzate, rispetto a quelle localmente avan-

zate o metastatiche.

Il problema è rappresentato dal fatto che il PSA è un marcatore organo specifico e non cancro specifico; è necessario pertanto introdurre una serie di fattori correttivi che ne accrescano la accuratezza diagnostica.

Esistono varie isoforme del PSA dosabili nel siero, ma quella a cui viene abitualmente attribuito maggior significato clinico è la forma libera di PSA, non legato alle proteine plasmatiche.

La percentuale di PSA libero nel siero appare essere inversamente proporzionale al rischio di carcinoma della prostata, in particolare in pazienti che abbiano valori di PSA compresi fra 4 e 10 ng/ml (12).

Il valore percentuale della componente di PSA libero rispetto al totale appare essere una informazione utile nel mosaico di informazioni che conducono alla esecuzione di una biopsia prostatica, tanto da essere inserito in numerose *flow chart* diagnostiche. Altri elementi che vanno considerati sono:

il valore del PSA in riferimento al volume prostatico (espresso come PSA density);

la cinetica del PSA nel tempo, in considerazione del fatto che patologie prostatiche diverse hanno tendenzialmente diverse cinetiche del PSA;

il valore del PSA rapportato alla fascia di età; considerazioni di carattere razziale;

le variazioni del PSA rispetto al BMI.

Nella pratica clinica corrente l' associazione di dosaggio del PSA, Esplorazione rettale ed Ecografia Prostatica Transrettale consente la maggiore accuratezza diagnostica (13).

La Ecografia TR da sola è uno strumento diagnostico poco efficace, in considerazione del fatto che circa il 40% delle lesioni neoplastiche prostatiche risulta essere isoecoico rispetto al parenchima normale (13).

L' introduzione della modalità color doppler non ha consentito un sostanziale miglioramento della accuratezza diagnostica (14).

Più promettente appare la sonoelastografia, che si basa sul presupposto che il tessuto neoplastico abbia una impedenza acustica maggiore rispetto al parenchima sano (15); mancano al momento studi clinici su vasta scala.

Il ruolo fondamentale della Ecografia Transrettale

resta oggi quello di supporto alla Biopsia Prostatica, che può essere realizzata secondo vari schemi, ma alla quale si chiede di fornire al clinico le informazioni seguenti:

- diagnosi di certezza di cancro;
- espressione del pattern cito-strutturale;
- topografia esatta delle lesioni;
- stima attendibile del volume tumorale (n° prelievi interessati, % di infiltrazione di ciascun prelievo);
- informazioni accessorie (infiltrazione perineurale). La biopsia transrettale spesso non risolve il sospetto clinico, se si considera che il *detection rate* varia, nella maggior parte delle serie cliniche pubblicate, fra il 35 ed il 45% (16-17); nella nostra personale esperienza su 1722 biopsie prostatiche sono stati diagnosticati 598 adenocarcinomi, con una *detection rate complessiva del 34.7%* (18).

Esistono una serie di condizioni cliniche nelle quali, in seguito ad una prima biopsia non conclusiva, è opportuno procedere ad una o più biopsie prostatiche iterative:

- persistenza di PSA plasmatico elevato (in particolare se con tendenza a crescere);
- presenza di nodulo prostatico alla palpazione o alla ecografia TR;
- evidenza di lesioni a distanza sospette per metastasi da carcinoma prostatico;
- reperti anatomopatologici a rischio.

Riveste particolare interesse, in riferimento al punto n° 4, la diagnosi istologica sulla prima biopsia di PIN di alto grado (HGPIN) o di Proliferazione Acinare Atipica (ASAP); molti studi confermano come questi reperti istologici alla prima biopsia, siano in realtà accompagnati da una elevata percentuale di diagnosi di cancro ad una biopsia successiva (19).

Abbiamo realizzato presso la nostra U.O. uno studio relativo a pazienti con diagnosi alla prima biopsia di HGPIN in 102 casi, di ASAP in 54 casi e di HGPIN + ASAP in 7 casi.

Dopo la realizzazione di una seconda biopsia prostatica, la diagnosi di adenocarcinoma prostatico è stata confermata nel 23.5% dei pazienti con HGPIN, nel 25.9% dei pazienti con ASAP e nel 28.6% dei pazienti con HGPIN + ASAP (18).

Nella esecuzione di biopsie prostatiche iterative si tende ad aumentare il numero di prelievi, per accrescere l'accuratezza diagnostica della procedura; questo si accompagna abitualmente ad una minore tollerabilità della procedura da parte del paziente ed ad un incremento delle complicanze.

#### LA TERAPIA

Dopo la conferma istologica, un passo fondamentale consiste nella stratificazione del rischio, che avviene abitualmente secondo lo schema seguente:

#### **BASSO RISCHIO:**

PSA ≤ 10 ng/ml, GLEASON SCORE ≤ 6, T1c o T2a RISCHIO INTERMEDIO:

PSA 10 – 20 ng/ml, GLEASON SCORE 7, T2b ALTO RISCHIO:

PSA > 20 ng/ml, GLEASON SCORE 8 - 10, T2c L' utilizzo di nomogrammi pretrattamento rappresenta uno strumento oggi molto utilizzato, allo scopo di personalizzare l'approccio terapeutico al singolo paziente (20).

Le terapie oggi più comunemente utilizzate in caso di carcinoma prostatico localizzato sono:

- ASTENSIONE TERAPEUTICA + OSSERVAZIONE
- PROSTATECTOMIA RADICALE CHIRURGICA-LAPAROSCOPICA
- RADIOTERAPIA ESTERNA
- BRACHITERAPIA
- TERAPIE ALTERNATIVE
- CRIOTERAPIA
- TERMOABLAZIONE HIFU
- RITA

In caso di malattia localmente avanzata o, peggio, metastatica la terapia di ablazione ormonale, nelle sue varie forme, resta la più indicata; la chemioterapia sistemica con schemi che includano il Doceta-xel trova indicazione nei pazienti che sviluppino resistenza alla terapia ormonale.

Schemi di terapia per il consolidamento osseo, il trattamento del dolore, il supporto nutrizionale e psicologico sono previsti nei pazienti con malattia molto avanzata ed in fase terminale.

#### **BIBLIOGRAFIA**

- 1 Ferlay J et al. GLOBOCAN 2002 Cancer Incidence, Mortalità and Prevalence Worldwide. IARC Cancerbase n° 5, version 2.0 IARCPress, Lyon, 2004.
- 2 Parkin DM et al. Cancer Incidence in five Continents. IARC Publication n° 155 IARCPress, Lyon, 2004.
- 3 Linee Guida AURO.it sul Carcinoma Prostatico www.auro.it
- 4 Oliver SE et al. International trends in prostate cancer mortality in the PSA era. Int J Cancer 2001; 92(6): 893-8.
- 5 Bartsch G et al Prostate Cancer mortality after introduction of prostate-specific mass screening in the Federal State of Tyrol, Austria Urology 2001; 58(3): 417-24.
- 6 Prorok PC et al. Design of the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial.
  Control Clin Trials. 2000 Dec;21(6 Suppl):273S-309S.
- 7 De Koning HI et al. Prostate cancer mortality reduction by screening: power and time frame with complete enrollment in the European Randomised Screening for Prostate Cancer (ERSPC) trial. Int J Cancer. 2002 Mar 10;98(2):268-73.
- 8 Thompson IM et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. NEJM 2003 jul 17; 349(3): 215-24.
- 9 Epstein JI et al. Urology 66: 356, 2005.
- 10 Dall'era MA et al. Active surveillance for early-stage prostate cancer: review of the current literature. Cancer. 2008 Feb 27 [Epub ahead of print].
- 11 Graefen M et al. Active surveillance for prostate cancer Urologe A. 2008 Mar;47(3):261-269.
- 12 Catalona WC et al. Evaluation of percentage of free serum prostate-specific antigen ti improve specificity of prostate cancer screening JAMA 1995; 274(15): 1214-1220.
- 13 EAU Clinical Guidelines. Prostate Cancer www.uroweb.org
- 14 Pelzer A et al. J Urol 173: 1926 1929, 2005.
- 15 Sperandeo G et al. J Urol 169 : 607 610 ; 2003.
- 16 Stamey TA. Making the most out of six systemic sextant biopsies Urology 1995; 45(1):2-12.
- 17 Aus G et al. Outcome of laterally directed sextant biopsies of the prostate in screened males aged 50-66 years. Inmplication for sampling order Eur Urol 2001; 139(6): 655-660.
- 18 Sanseverino R et al. Outcomes of repeated prostatic biopsy following HGPIN and ASAP on initial biopsy. Urology 2008; 72: S85-S86.
- 19 Djavan B et al. Prospective evaluation of prostate cancer detected on biopsies 1,2,3, and 4; when should we stop? J Urol 2001; 166(5): 1679-1683.
- 20 D'Amico AV et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer JAMA 1998; 280: 969-974.

## INQUADRAMENTO ANATOMO PATOLOGICO

#### A. Boscaino

Negli ultimi 20 anni è radicalmente cambiato il tipo di "campioni" di tessuto prostatico che pervengono al laboratorio di Anatomia Patologica ed è, di conseguenza, anche notevolmente aumentato il "peso" della patologia prostatica nell'ambito generale della Anatomia Patologica.

Intorno agli anni 80-90 la stragrande maggioranza dei campioni che afferivano ai laboratori erano costituiti dalle adenomectomie mentre le agobiopsie prostatiche erano pressochè sconosciute. Oggi, al contrario, il campione che predomina nettamente sugli atri è la agobiopsia prostatica: si tratta sempre meno frequentemente di biopsie singole, "mirate"; vengono infatti in prevalenza effettuate biopsie cosiddette a "sestante" (8-10-12 frustoli prelevati in aree anatomiche ben precise della prostata) e a "saturazione" (24 frustoli), effettuate di solito in pazienti già in precedenza bioptizzati ed in cui permane il sospetto clinico di neoplasia. Allo stesso tempo si osserva un marcato incremento anche dei campioni di prostatectomia radicale (1,3).

E' importante che chiunque effettui la agobiopsia prostatica (urologo, radiologo) "aiuti" il patologo nell' allestire campioni istologici tecnicamente adeguati. E' opportuno quindi che, una volta prelevato, il frustolo venga posto in apposite cassette (biocassette) (Fig. 1) così da permettere un buon orientamento ed una corretta processazione del campione



Fig. 1: Biocassetta su cui vengono posizionati frustoli prostatici prelevati.

da parte del tecnico di anatomia patologica. E' inoltre necessaria una fissazione ottimale del campione sia con un buon rapporto fissativo-campione (20 a 1 circa), sia evitando di mantenere il campione in fissativo oltre le 24 ore. Una fissazione non adeguata altera, difatti, il dettaglio citologico delle cellule rendendo più difficile la diagnosi.

Il carcinoma della prostata origina in prevalenza nella regione periferica della prostata (68%), più frequentemente nella regione posteriore e postero-laterale, meno frequentemente nella zona di transizione (24%) e nella zona centrale (8%).

E' spesso multifocale (85%) ed è caratterizzato da una marcata eterogeneità morfologica (1,2).

Nel 90% dei casì si tratta di un adenocarcinoma variante "acinare-convenzionale" (Fig. 2). Esistono inoltre varianti istologiche cosiddette "speciali" e tipi

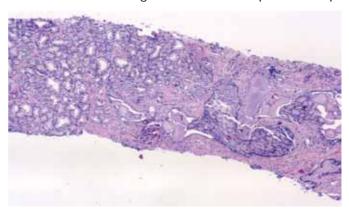


Fig. 2: Adenocarcinoma prostatico di tipo "acinare-convenzionale". Gleason grading 7 (3+4).

di Carcinoma ad origine, in prevalenza, dai grossi dotti periuretrali: adenocarcinoma duttale, carcinoma uroteliale, carcinoma squamoso, carcinoma a cellule basali, adenocarcinoma mucinoso; categoria a parte sono da ritenersi i carcinomi neuroendocrini (1,2).

Come bisogna refertare la biopsia prostatica? Innanzitutto è necessario ovviamente porre diagnosi corretta d'Adenocarcinoma. La maggioranza degli adenocarcinomi prostatici sono di agevole diagnosi; al contrario maggiori difficoltà si incontrano in caso di varianti ben differenziate.

Esistono infatti una serie di condizioni patologiche (atrofia, prostatite granulomatosa, metaplasia) e, talora, anatomiche (vescichette seminali, ghiandole

di Cowper) che possono simulare un Adenocarcinoma ben differenziato.

Oltre a criteri citologici (es: nucleoli bene evidenti) ed architetturali (es: pattern infiltrativo), di importanza fondamentale per la diagnosi, vengono in nostro soccorso anche metodiche speciali di tipo immunoistochimico. Attraverso alcuni anticorpi infatti (CK34BETA E 12, P63) noi possiamo visualizzare le cellule basali che sono normalmente presenti nei dotti prostatici normali, nelle iperplasia mioadenomatosa ed in altre condizioni benigne e che invece vengono perse negli adenocarcinomi.

L'assenza di queste cellule basali, messa bene in evidenza da queste metodiche, incrementa il livello di confidenza diagnostica nelle situazioni di maggiore difficoltà (Fig. 3) (1,2).

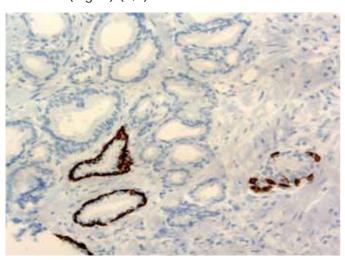


Fig. 3: Assenza di cellule basali in un caso di Adenocarcinoma ben differenziato della prostata visualizzata con colorazione immunocitochimica per CK34BETA E12.

Vanno segnalate due condizioni patologiche descritte negli ultimi anni e che devono essere ben conosciute dal Radiologo.

La prima è rappresentata dalla neoplasia intraepiteliale prostatica (PIN).

Si tratta di una lesione precancerosa che abbraccia i termini che vanno dalla displasia dell'epitelio dei dotti prostatici sino al Carcinoma in situ.

Si parla di PIN di basso grado (di scarso significato biologco; oggi si preferisce non segnalarlo nei referti bioptici) e PIN di alto grado (Fig. 4).

La correlazione del PIN di alto grado con l'adenocarcinoma prostatico è dmostrata dal fatto che

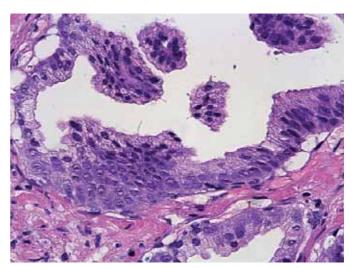


Fig. 4: PIN di Alto grado.

hanno la stessa incidenza, la stessa distribuzione e multifocalità.

La PIN di alto grado inoltre si associa frequentemente con il carcinoma e solo raramente con la iperplasia; ancora e' stata e viene spesso riscontrata istologicamente una transizione tra la PIN di alto grado ed il carcinoma. Infine sia la PIN che il carcinoma presentano le stesse anomalie molecolari.

La PIN deve quindi essere considerata un campanello di allarme per il Clinico. L'incidenza di carcinoma nella seconda biopsia dopo una diagnosi di PIN di alto grado è di circa il 30%. Un elemento importante di maggiore sospetto è la presenza di focolai PIN in più frustoli (2,4,5,6)

La seconda "nuova" condizione patologia da segnalare è l'ASAP (proliferazione a piccoli acini atipici). Si tratta di una proliferazione ghiandolare atipica fortemente sospetta per adenocarcinoma ma che non presenta tutti i caratteri necessari per porre una diagnosi di certezza di adenocarcinoma (assenza di nucleoli, nuclei non slargati, troppo poche ghiandole, mancanza di pattern infiltrativo, non completa scomparsa delle cellule basali e così via).

È quindi anche questo un forte segnale di allarme perché si è osservato che nella seconda biopsia dopo una diagnosi di ASAP c'è una incidenza di adenocarcinoma del 40% circa.

E' importante quindi programmare una ripetizione della biopsia a breve termine (4,7,8,9).

Una volta posta diagnosi di adenocarcinoma è necessario definire il grado della neoplasia.

Tra i tanti tipi di grading proposti in passato, oggi viene utilizzato il "Gleason" che è un tipo di grading che considera solo l'aspetto architetturale e non quello citologico.

Esistono cinque pattern architetturali che vanno dalla forma più differenziata (grado 1), in cui le ghiandole sono ben formate e mancano caratteri di crescita infiltrativa, a quella meno differenziata (grado 5) in cui non è più possibile riconoscere strutture ghiandolari ma si hanno aggregati solidi di cellule neoplastiche e/o singole cellule disperse nello stroma.

In considerazione della già segnalata estrema eterogeneità del carcinoma prostatico vengono considerati i due pattern più frequenti e vengono sommati tra loro (es. pattern 3 + pattern 4 = Gleason 7) (Fig. 2).

Altri elementi prognostici importanti che vanno segnalati nella refertazione della biopsia sono la quantità di neoplasia presente in ogni frustolo (espressa in percentuale) e la presenza di eventuale invasione vascolare e perineurale.

Sul campione di prostatectomia il campionamento è di tipo standard con una serie di prelievi che coprono tutto il tessuto prostatico (apice, base, lobo destro anteriore e posteriore, lobo sinistro anteriore e posteriore, vescichette seminali).

Questo tipo di campionamento è necessario perché a volte risulta estremamente difficile se non impossibile riconoscere macroscopicamente il carcinoma. Nei casi più evidenti il tumore appare con un'area irregolare, sfumata, di consistenza solo lievemente più sostenuta, di colore grigio-giallastro.

La prima cosa da segnalare nel referto del campione di prostatectomia è la conferma della neoplasia: va ricordato infatti che esiste il cosiddetto "vanishing prostatic carcinoma", una condizione in cui nel campione di prostatectomia non si riscontra neoplasia residua (circa nello 0,2% dei casi) (10).

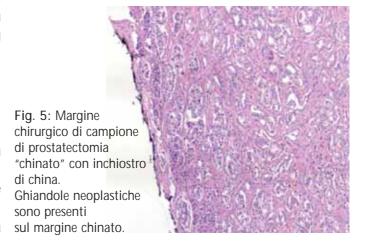
Il secondo messaggio da fornire ai Clinici è la conferma del grading; spesso infatti si osserva una discrepanza rispetto al grading diagnosticato sulla biopsia; questo avviene sia per l'estrema eterogeneità del carcinoma prostatico, ma anche perchè spesso sulla biopsia vi è una sottogradazione del carcinoma (in particolare quando la diagnosi è fatta da un patologo generale e meno dedicato alla patologia prostatica).

Va inoltre segnalata l'importanza del cosiddetto "pattern terziario": la presenza cioè di un ulteriore terzo pattern (oltre ai due più frequenti nel campione) di alto grado (4-5) che interessa meno del 5% del volume della neoplasia.

Questo avviene in casi in cui il Gleason è ovviamente di grado basso e/o intermedio ed è importante segnalarlo perchè influenza la prognosi (11).

Sul campione di prostatectomia è importante ancora verificare lo stato della capsula prostatica o meglio l'eventuale infiltrazione dei tessuti periprostatici (si parla infatti più correttamente di estensione extraprostatica).

L'infiltrazione può essere focale od estensiva. Quando è focale esistono dei precisi parametri morfologici che ci permettono di individuarla (infiltrazione del tessuto adiposo, del muscolo anteriore, degli spazi perineurali associati ai grossi vasi). Di importanza fondamentale è poi valutare la radicalità dell'exeresi chirurgica: una volta ricevuto in laboratorio, il campione chirurgico viene completamente "colorato" con inchiostro di china. Questa colorazione viene "conservata" durante le varie fasi di processazione e facilmente riconosciuta sul preparato istologico. In tal modo è possibile dire con certezza se i margini chirurgici cadono in tessuto "sano" o se le ghiandole "toccano" l'inchiostro e quindi l'escissione non è stata radicale (Fig. 4). In questo caso è importante ancora segnalare l'entità e la sede precisa del margine "preso", così da poter mirare una even-



tuale terapia radiante.

Numerosi studi vengono prodotti continuamente per identificare nuovi fattori prognostici nel carcinoma della prostata. Alcuni di questi, ma ancora da validare, sono: differenziazione neurondocrina, proliferazione microvascolare, indici di proliferazione, markers molecolari (oncogeni, geni tumor-soppressori, fattori apoptotici) (12).

Esistono infine algoritmi matematici (Nomogrammi) che utilizzano criteri clinici e patologici per prevedere il rischio di progressione della malattia e la identificazione di pazienti ad alto rischio. Il Nomogramma post-operatorio più utilizzato è il Nomogramma di Kattan che considera PSA preoperatorio, Gleason e TNM (13).

#### **BIBLIOGRAFIA**

- 1 1- Humphrey: The prostate gland. Silverberg's: Principles and Practice of Surgical Pathology and Cytopathology. Churchill-Livingstone. 2006.Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA: Tumours of the urinary system and male genital organs. WHO 2004.
- 2 Sajadi KP, Kim T, Terris MK, brown JA, Lewis RW: High yield of saturation prostate biopsy for patient with previous negative biopies and small prostates. Urology; 2007 Oct; 70(4): 691-5.
- 3 Lopez JI: Prostate adenocarcinoma detected after highgrade prostatic intraepithelial neoplasia or atypical small acinar prolifeartion. BJU, 2007; 100 (6): 1272-6.
- 4 Herawi M, Kahana H, Cavallo C, Epstein JI: Risk of prostate cancer on first re-biopsy within 1 year following a diagnosisi of high grade prostatic intaepithelial neoplasia is related to the number or cores sampled. J urol, 2006; Jan; 175(1): 121-4.
- 5 Bishara T, Ramnani DM, Epstein JI: High grade intraepithelial neoplasia on needle biopsy: risk of cancer on repeat biopsy related to the number of involved cores and morphologic pattern. Am J surg Pathol, 2004, May; 28(5): 629-33
- 6 Mancuso PA, Chabert C, Chin P, Kovac P, Skyrring T, Wayy WH, Napaki S: Prostate cancer detection in man with an initial diagnosis of atypical acinar small proliferation. BJU Int. 2007; Jan 99(1): 49-52.
- 7 Scattoni V, Rossigno M, Freschi M, Deho' F, Raber M, Briganti A, Fantini G, Nava I, Montorsi F, Rigatti P.: Atypical acinar small proliferation (ASAP) on extended prostatic biopsies:predictive factors of cancer detection on repeat biopsies. Arch.Ita.Urol.androl 2005, Ma; 77(1): 31-6.
- 8 Flury SC, Galgano MT, Mills SE, Smolkin ME, Theodorescu D: Atypical acinar small proliferation: biopsy artefact or distinct pathological entity?. BJU int. 2007 Apr; 99(4): 780-5.
- 9 Bostwick DG, Bostwick KC: Vanishing prostate cancer in radical prostatectomy specimens: incidence and long term follow-up in 38 cases. BJU Int. 2004 Jul; 94(1)- 157-8.
- 10 Hattab EM, Koch Mo, eble JM, Lin H, Cheng L: Tertiary Gleason pattern 5 is a powerful predictor of biochemical relapse in patients with Gleason score 7 prostatic adenocarcinoma. J Urol, 2006, May 175(5): 1695-9.
- 11 Gurel B, Iwata T, Koh CM, Yegnasubramanian S, Nelson WG, De Marzo AM: Molecular alterations in prostate cancer as diagnostic, prognostic and therapeutic targets. Adv Anay pathol 2008 Nov 15(8): 319-31.
- 12 Shariat SF, Karakiewitz PI, suardi N, Kattan MU: Comparision of nomograms with other method for predicting outcomes in prostatic cancer: a critical analysis of the literature. Clin cancer Res 2008; Jul 15; 14(14): 4400-7.

## **TECNICA RM**

#### G. Di Costanzo, B. Cusati, A. Ragozzino

Con la diffusione delle nuove modalità di imaging a risonanza magnetica, quali la spettroscopia (MR Spectroscopy - MRS), la diffusione (Diffusion Weighted Imaging - DWI) e l'imaging dinamico con mezzo di contrasto endovena (Dynamic Contrast-Enhanced MRI – DCE MRI), è nato il concetto di imaging RM "multimodale" o "multiparametrico", in cui la valutazione morfologica si arricchisce di ulteriori livelli di informazione che aumentano la performance diagnostica della metodica. In particolare, i vantaggi dell'imaging RM "multimodale" trovano ampio riscontro proprio nel riconoscimento e nella stadiazione del carcinoma della prostata [1, 2].

#### **PREPARAZIONE**

La esecuzione di un esame di risonanza magnetica della prostata richiede un'adeguata preparazione del Paziente che deve effettuare un clistere di pulizia rettale la sera che precede l'esame ed un clistere la mattina.

Subito prima dell'esame è, inoltre, opportuno somministrare uno spasmolitico endovena per ridurre al minimo la peristalsi dell'ampolla rettale distesa dalla sonda. In alternativa, lo spasmolitico può essere somministrato intramuscolo ma, in questo caso, almeno 15 minuti prima dell'esame.

Il Paziente deve, infine, osservare il digiuno da almeno 6-8 ore.

Reperito un accesso venoso periferico con ago-cannula da 18-20 Gauge, si procede al posizionamento delle antenne, fase estremamente delicata per una buona riuscita dell'esame.

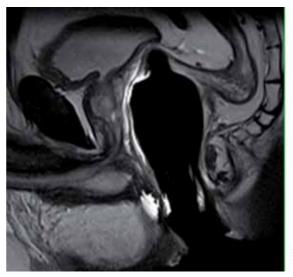
La bobina endocavitaria va introdotta sul lettino dello scanner a Paziente in decubito laterale, rivestita da un condom adeguatamente lubrificato, controllando che la banda colorata visibile lungo lo stelo rimanga in posizione perfettamente mediana dal lato ventrale del Paziente. L'antenna va quindi distesa con 50-60cc di aria.

La geometria di tale antenna ottimizza il segnale della ghiandola prostatica, in particolare delle porzioni posteriori, consentendo di aumentare il SNR e la risoluzione spaziale.

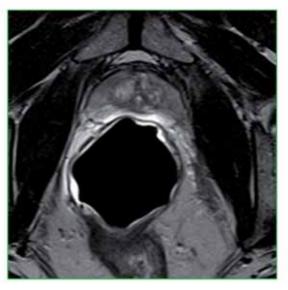
Il rapido decremento del profilo ricettivo della endocavitaria è compensato dall'antenna pelvi-addominale phased-array [3], posizionata come una normale antenna per esame body, che permette, inoltre, di ottenere ampia copertura anatomica per lo studio delle catene linfonodali.

All'inizio dell'esame è consigliabile controllare, mediante il localizer, il corretto posizionamento dell'antenna endocavitaria sia sul piano sagittale (altezza dell'antenna rispetto alla ghiandola) sia sul piano assiale (rotazione dell'antenna rispetto alla ghiandola).

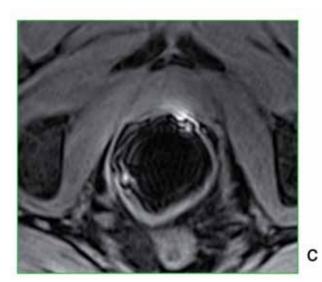
L' errato posizionamento, infatti, genera una disomogeneità locale del campo magnetico responsabile di artefatti che possono degradare l'imaging, in particolare quello spettroscopico e quello dinamico (fig. 1). In tale evenienza è, dunque, opportuno estrarre l'antenna e riposizionarla correttamente.



a



b



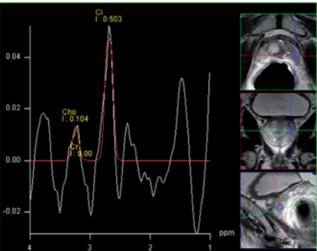


Fig. 1 – Posizionamento antenna endorettale.

(a) L'immagine TSE T2W sagittale mostra l'errato posizionamento dell'antenna endorettale sul piano sagittale, troppo bassa rispetto alla ghiandola prostatica.
(b) Le immagini assiali TSE T2 e (c) SGRE 3D T1 FS mostrano l'errato posizionamento dell'antenna endorettale sul piano assiale, ruotata verso sinistra e con artefatti da segnale in corrispondenza della porzione periferica a ridosso del filamento dell'antenna.

(d) L'immagine spettroscopica mostra uno spettro molto "rumoroso" in corrispondenza del voxel della porzione ghiandolare postero-laterale destra.

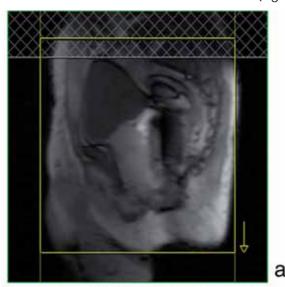
#### **IMAGING MORFOLOGICO**

La prima fase prevede l'acquisizione di sequenze TSE T2 pesate ad alta risoluzione nei tre piani ortogonali (fig. 2). Le caratteristiche fondamentali di tali sequenze sono:

 matrice elevata e FOV piccolo per ottenere elevata risoluzione nel piano (dimensioni del pixel submillimetriche);  spessore sottile per contenere le dimensioni del voxel.

Il primo piano di acquisizione è quello sagittale e va posizionato sulle immagini del localizer cercando di ottenere un orientamento perfettamente parallelo all'asse prostatico maggiore.

Il pacchetto di acquisizione deve includere tutta la ghiandola prostatica, le vescicole seminali – lateralmente - e la vescica - cranialmente (fig. 2a, b).



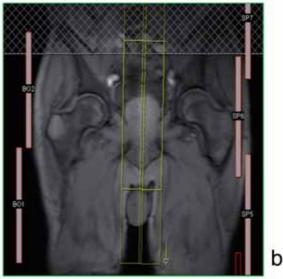


Fig. 2 – Posizionamento sequenze TSE T2W ad alta risoluzione.

(a, b) Posizionamento dell'acquisizione TSE T2 pesata ad alta risoluzione in sagittale su immagini di localizer.

Tale piano consente di apprezzare con estrema accuratezza i rapporti tra prostata e pavimento vescicale e l'angolo tra vescichette, prostata e vescica. Sulle immagini sagittali precedentemente ottenute va, quindi, posizionato il pacchetto assiale che può avere due diverse inclinazioni, a seconda della preferenza del radiologo e della sua confidenza con l'anatomia della prostata:

- orientamento perfettamente trasversale;
- orientamento assiale obliquo secondo un piano perpendicolare al decorso dell'uretra prostatica (fig. 2c).



Fig. 2 Posizionamento sequenze TSE T2W ad alta risoluzione
(c) Posizionamento dell'acquisizione TSE T2 pesata ad alta risoluzione in assiale obliqua su immagine sagittale.

Qualunque sia l'orientamento prescelto, l'acquisizione assiale deve, comunque, assicurare una copertura anatomica tale da comprendere le vescicole seminali in alto e l'apice prostatico - fino a tutto il diaframma urogenitale - in basso.

Non è necessario, invece, che sia coperta integralmente la vescica, che sarà successivamente inclusa nello studio con l'acquisizione della sequenza TSE T2 ad ampio campo.

Sulle immagini sagittali ed assiali si posiziona, infine, il pacchetto coronale, che può essere obliquo, secondo un piano parallelo al decorso dell'uretra prostatica (fig. 2d), e che deve comprendere tutta la ghiandola prostatica e le vescicole seminali.

All'imaging morfologico ad alta risoluzione segue l'acquisizione di una sequenza TSE T2 pesata in assiale con ampia copertura anatomica, per valutare il coinvolgimento linfonodale.

Le caratteristiche di tale sequenza sono spessore di strato fino a 6mm, FOV ampio (≥ 340mm) e coper-

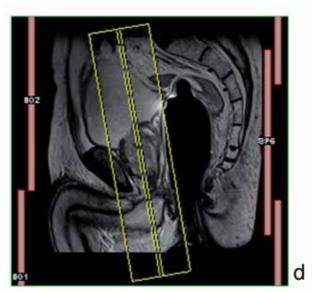


Fig. 2 Posizionamento sequenze TSE T2W ad alta risoluzione.
(d) Posizionamento dell'acquisizione TSE T2 pesata ad alta risoluzione in coronale obliqua su immagine sagittale.

tura fino al carrefour aortico in modo da comprendere tutte le stazioni linfonodali loco-regionali (otturatorie, ipogastriche, iliache comuni e presacrali).

In caso di interessamento anche di una sola stazione linfonodale regionale è necessario estendere il pacchetto fino agli ili renali per la valutazione delle stazioni linfonodali retroperitoneali (para-aortiche). Sebbene nel carcinoma della prostata le metastasi linfonodali si sviluppano progressivamente dalla pelvi al retroperitoneo [4], in una discreta percentuale di casi (fino al 50%) l'interessamento linfonodale retroperitoneale può avvenire senza apparente coinvolgimento pelvico (cosiddetto fenomeno del "salto delle stazioni linfonodali") [5].

Di conseguenza, è opportuno estendere sempre la sequenza fino agli ili renali allo scopo di valutare sempre sia i linfonodi pelvici che retroperitoneali.

#### **IMAGING SPETTROSCOPICO**

La sequenza spettroscopica utilizzata nello studio della prostata è una sequenza 3D-CSI (Chemical Shift Imaging) multivoxel.

Il volume di campionamento (VOI – Volume Of Interest) deve comprendere tutta la prostata potendo, il tumore, localizzarsi in qualsiasi punto della ghiandola e presentarsi, nell'85% dei casi, multifocale.

I vantaggi dell'acquisizione 3D multivoxel sono:

- acquisizione di voxel multipli con dimensioni medie dei singoli voxel di circa 7x7x7mm - nello stesso set di dati grezzi;
- possibilità di ottenere mappe metaboliche dell'intera ghiandola prostatica ed estrarre, da ciascuna di esse, i singoli spettri corrispondenti ai singoli voxel:
- VOI di maggiori dimensioni dimensioni medie 50x50x50mm - con SNR più elevato.

Occorre sottolineare, però, che le maggiori dimensioni del VOI sono, allo stesso tempo, alla base dei limiti della sequenza, come, ad esempio, una maggiore difficoltà nello shimming, una maggiore contaminazione dei voxel, una minore accuratezza nella localizzazione di tumori molto piccoli e, infine, un allungamento dei tempi di acquisizione.

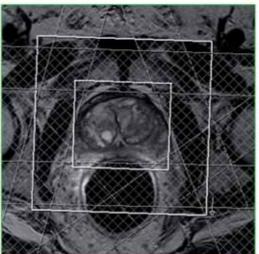
Il posizionamento della sequenza deve avvenire sulle immagini morfologiche ottenute avendo cura di inclinare il box di campionamento in maniera identica al pacchetto TSE T2 ad alta risoluzione assiale in modo da avere esatta corrispondenza tra l'imaging morfologico ed i voxel spettroscopici.

Per ridurre al minimo la contaminazione lipidica negli spettri periferici ed ottenere un'imaging spettroscopico di elevata qualità diagnostica - in particolare nelle porzioni posteriori ed apicali, laddove maggiore è la componente ghiandolare e maggiore è, pertanto, la possibilità di sviluppare il tumore - è necessario escludere dall'intero box di campionamento (VOI) il tessuto lasso periprostatico posizionando, attorno alla prostata, bande di saturazione - da 8 a 16, a seconda delle case produttrici - con orientamento circonferenziale in modo da circoscrivere soprattutto le porzioni periferiche posteriori, nel rispetto dell'anatomia della ghiandola (fig. 3) [6]. Ma che cos'è uno "spettro"?

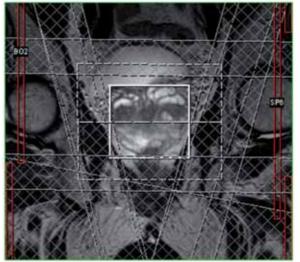
Lo spettro è la rappresentazione grafica di un segnale RM su assi cartesiani che si ottiene ponendo sull'ascissa la frequenza di risonanza e sull'ordinata l'intensità del segnale.

Lo spettro è costituito da picchi le cui caratteristiche sono:

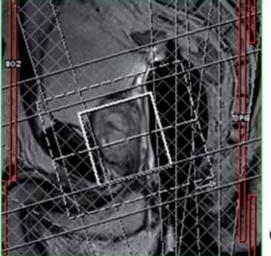
- frequenza, rappresenta la posizione sull'asse delle ascisse e, quindi, il metabolita;
- altezza, rappresenta l'intensità del segnale;







b



C

Fig. 3 Posizionamento della sequenza spettroscopica e delle bande di saturazione del tessuto lasso peri prostatico nei tre piani.

(a) Posizionamento su immagine TSE T2 ad alta risoluzione assiale, (b) coronale e (c) sagittale.

 larghezza a metà altezza, indice indiretto della risoluzione spettrale; in particolare (Cho+Cr)/Ci (fig. 4).
I pitfalls della sequenza spettroscopica si possono

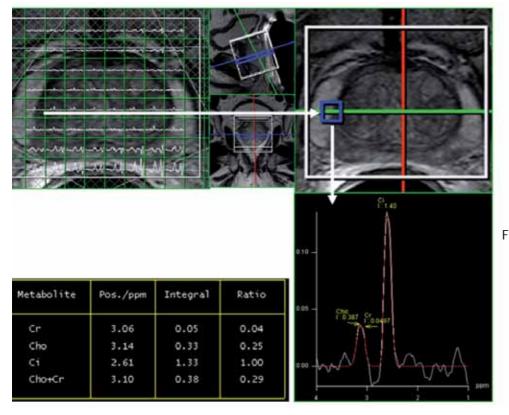


Fig. 4 – Post-processing dell'acquisizione spettroscopica.

Rappresentazione della mappa metabolica spettrale dell'intera prostata con estrazione del singolo spettro dal voxel di interesse e tabella riassuntiva dei risultati dell'elaborazione dell'integrale di ciascun metabolita e del rapporto tra i diversi metaboliti.

• integrale, indice indiretto della concentrazione del metabolita.

I metaboliti rappresentati nella spettroscopia prostatica sono:

- a) Citrato (Ci), a 2,6 ppm, marcatore specifico del tessuto prostatico (elevato nella porzione ghiandolare periferica ricca di cellule epiteliali e dotti secretori, si riduce nel carcinoma per incapacità del tessuto tumorale di secernerlo ed accumularlo);
- b) Colina (Cho), a 3,2 ppm, contenuta nelle membrane cellulari, riflette l'incremento del turn-over cellulare:
- c) Creatina (Cr), a 3,0 e 3,9 ppm, utilizzata nella sintesi di ATP, è un metabolita di riferimento.

Una volta acquisito, il segnale RF della sequenza spettroscopica richiede un accurato post-processing che ci permette di ottenere le mappe metaboliche spettrali e colorimetriche dell'intero VOI e di estrarre da ogni voxel i singoli spettri, così da poter elaborare l'integrale di ciascun metabolita ed il loro rapporto,

dividere in falsi negativi e falsi positivi: i primi sono rappresentati da tumori di dimensioni molto piccole (d.t.max <1cm) o a localizzazione molto periferica (contaminazione del tessuto lasso periprostatico); i secondi, invece, sono rappresentati da alterazione strutturale della porzione ghiandolare periferica molto compressa, dall'adenoma centrale (abbondante componente stromale), da prostatiti e da postumi bioptici (peraltro rilevabili nelle sequenze T1 pesate) [7].

#### IMAGING DI DIFFUSIONE

La sequenza pesata in diffusione sfrutta il principio dei moti diffusivi dell'acqua libera termicamente indotti, detti moti "Browniani", secondo il quale le proprietà diffusive di un tessuto sono direttamente correlate alla quantità di acqua libera interstiziale. In linea di principio, il tessuto tumorale tende ad avere una minore diffusività rispetto al tessuto normale a causa della sua elevata cellularità.

Nel tumore prostatico l'architettura ghiandolare normale è alterata: gli ampi spazi interstiziali ed i lumi ghiandolari sono sostituiti da nidi di cellule tumorali e stroma fibroso con conseguente riduzione dei movimenti dell'acqua libera e, quindi, della diffusività. Il fattore che condiziona la pesatura in diffusione viene chiamato fattore "b", che, per lo studio della prostata, ha valore massimo di 700-800.

La sequenza va acquisita in assiale mantenendo lo stesso orientamento della sequenza TSE T2W ad alta risoluzione e della sequenza spettroscopica, così da creare corrispondenza tra immagini morfologiche, spettroscopiche e di diffusione.

A scapito di una bassa risoluzione spaziale, la sequenza pestata in diffusione presenta elevata risoluzione di contrasto e brevi tempi di acquisizione, e necessita di post-processing, peraltro molto rapido, per il calcolo della mappa di ADC che permette di ottenere valori di Coefficiente di Diffusione Apparente indipendenti dallo scanner utilizzato e, pertanto, ripetibili e confrontabili.

#### IMAGING DINAMICO DI PERFUSIONE

L'esame di risonanza magnetica della prostata si conclude, infine, con l'acquisizione di una sequenza di perfusione ottenuta durante e dopo somministrazione di mdc endovena in dinamica.

Si tratta di una sequenza gradient-echo veloce 3D T1W a soppressione del grasso, ripetuta N volte senza intervallo tra una fase e l'altra.

Sebbene non esista un protocollo di acquisizione unanimemente accettato [8], i requisiti necessari di tale sequenza sono durata di ogni singola fase non superiore a 15 secondi e, soprattutto, tempo di acquisizione totale (TAT) non inferiore a 3 minuti.

Dunque, il numero di fasi complessive da acquisire dipende dalla durata della singola fase (TAT= durata singola fase x n° fasi).

Pur lasciando un discreto margine alla discrezionalità del Radiologo di prediligere, in base alla propria esperienza e preferenza, la risoluzione spaziale o temporale, nella nostra esperienza (confermata da altri studi [9]) abbiamo riscontrato che un tempo di acquisizione di ogni singola fase tra i 12 e i 15 secondi permette di ottenere un'ottima risoluzione spaziale mantenendo elevata la sensibilità della metodica.

La sequenza dinamica viene acquisita in assiale con inclinazione analoga alle altre sequenze così da poter effettuare una valutazione combinata delle immagini morfologiche, spettroscopiche, di diffusione e dinamiche; si ricordi che il pacchetto deve comprendere tutta la prostata, dalla base all'apice, ed anche le vescicole seminali.

Il mezzo di contrasto endovenoso deve avere concentrazione di 0,5 mmol/ml, somministrato alla dose di 0,1 mmol/kg (= 0,2ml/kg) con flusso di 2-3 ml/sec, seguito da un bolo di 20 ml di soluzione fisiologica al medesimo flusso.

L'inizio dell'acquisizione è contemporaneo alla somministrazione del mdc, senza ritardo di scansione, poiché dopo 15 secondi (durata max della prima acquisizione dinamica), in considerazione del tempo di circolo medio del mdc iniettato in una vena periferica, esso non sarà ancora giunto in pelvi per cui la prima fase che acquisiamo sarà sempre in bianco. Tale metodologia consente, inoltre, di elaborare successivamente le immagini di sottrazione, utili per una migliore valutazione dell'enhancement soprattutto in presenza di postumi bioptici (già iperintensi in T1 basale).

Consiglio pratico: per ridurre il rischio che, a causa di malfunzionamenti improvvisi dello scanner, si perda la fase dinamica, è opportuno dare lo start prima alla sequenza e, una volta partita, procedere all'iniezione del mdc.

L'utilizzo della sequenza dinamica nella valutazione del carcinoma prostatico ha, come presupposto, la correlazione tra uptake del mdc e caratteristiche microvascolari del tumore.

La sequenza dinamica, infatti, ci permette di costruire le curve intensità/tempo (SI/T) - i cui parametri sono correlati con l'angiogenesi tumorale - con valutazione quantitativa del wash-in e wash-out.

I parametri delle curve più comunemente utilizzati per la valutazione del wash-in e wash-out sono:

- a) tempo di comparsa dell'enhancement (onset time);
- b) tempo del massimo enhancement (time to peak);
- c) valore di enhancement del picco (peak enhancement);

d) wash-out, calcolabile sia come tempo di dimezzamento del picco di enhancement sia come analisi della regressione lineare della curva nell'area post-picco.

I primi tre parametri definiscono il wash-in rate. Il parametro più accurato è il Relative Peak Enhancement [10]; esso concorre a ridurre la variabilità interpaziente mediante la normalizzazione del valore usando tessuto della porzione periferica (PZ) o della porzione centrale (CG) normali.

In caso di tumore che interessi entrambi i lobi o tutta la CG è consigliabile utilizzare il Peak Enhancement per il tumore localizzato nella porzione periferica ed il Wash-out per il tumore localizzato nella porzione centrale, essendo l'enhancement della porzione centrale normale, nella maggior parte dei casi, molto simile a quello del carcinoma.

La costruzione delle curve SI/T avviene posizionando ROI nei punti di maggior sospetto e confrontandoli con aree ritenute normali (fig. 5).

Altro consiglio pratico: per la sequenza dinamica può essere indicato utilizzare unicamente l'antenna pelvica phased-array potendo, l'antenna endorettale, generare "artefatti da segnale" nelle porzioni periferiche a ridosso dell'antenna endorettale, i quali possono alterare significativamente la valutazione dell'enhancement.

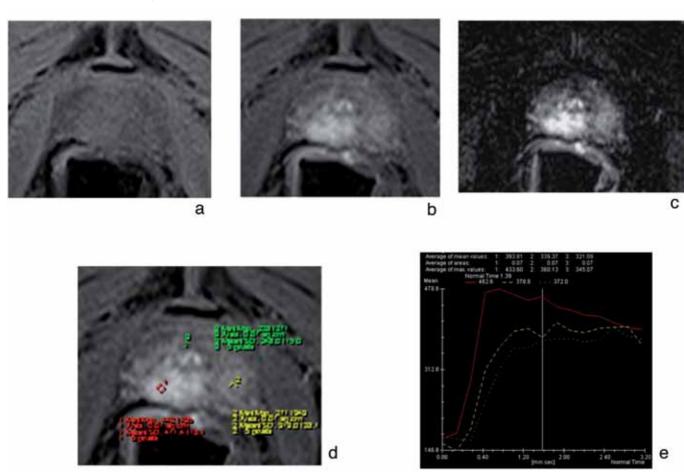


Fig. 5 – Acquisizione dinamica e post-processing. (a) Immagine gradient-echo veloce 3D T1 FS assiale obliqua al tempo zero e (b) al tempo arterioso con (c) relativa immagine di sottrazione.

(d) Posizionamento delle ROI su immagine al tempo arterioso

in corrispondenza dell'area di sospetto (ROI rossa), della porzione periferica controlaterale normale (ROI gialla) e della porzione centrale ipovascolare (ROI verde), con (e) elaborazione delle rispettive curve I/T.

#### **BIBLIOGRAFIA**

- 1 Kozlowsky P et al. Combined diffusion-weighted and dynamic contrast-enhanced MRI for prostate cancer diagnosis: correlation with biopsy and histopathology. J Magn Reson Imaging 2006;24:108-113.
- 2 Reinsberg SA et al. Combined use of diffusion-weighted MRI and 1H MR spectroscopy to increase accuracy in prostate cancer detection. Am J Roentgenol 2007;188:91-98.
- 3 Katz S et al. MR Imaging and MR Spectroscopy in prostate cancer management. Radiol Clin North Am 2006;44:723-734.
- 4 Spencer J et al. CT evaluation of lymph node status at presentation of prostatic carcinoma. Br J Radiol 1992;65(771):199-201.

- 5 Saitoh H et al. Two different lymph node matastatic patterns of a prostatic carcinoma. Cancer 1990;65(8):1843-1846.
- 6 Mueller-Lisse UG et al. Proton MR spectroscopy of the prostate. EJR 2007;63:351-360.
- 7 Casciani E et al. Tumore della prostata: valutazione con RM con bobina endorettale e Spettroscopia RM 3D CSI. Radiol Med 2004;108:530-541.
- 8 Choi YF et al. Functional MR imaging of prostate cancer. Radiographics 2007;27:63-77.
- 9 Ren J et al. Dynamic contrast-enhanced MRI of benign prostatic hyperplasia and prostatic carcinoma: correlation with angiogenesis. Clin Radiol 2008;63:153-159.
- 10 Engelbrecht MR et al. Discrimination of prostate cancer from normal peripheral zone and central gland tissue by using dynamic contrast-enhanced MR imaging. Radiology 2003;229:248-254

## OTTIMIZZAZIONE PARAMETRI NELL'IMAGING A RM

F. Maggioni, L. Comello

L'imaging a risonanza magnetica (MRI) o tomografia a risonanza magnetica (RMT) o semplicemente RM è una tecnica di generazione di immagini usata prevalentemente a scopi diagnostici in campo medico e basato sul principio fisico della risonanza magnetica nucleare.

L'aggettivo "nucleare" è stato inizialmente utilizzato in contrapposizione alla fisica della radiologia convenzionale: il segnale di densità in RM è dato infatti dal nucleo atomico dell'elemento esaminato, mentre la densità radiografica è determinata dalle caratteristiche degli orbitali elettronici degli atomi colpiti dai raggi "X".

Si è tuttavia preferito omettere questa ulteriore specificazione non essendo indispensabile alla definizione, soprattutto per gli equivoci con il "decadimento nucleare", fenomeno col quale la RM non ha nulla a che spartire.

La RM trae origine da un principio utilizzato già da alcuni decenni per l'analisi chimico-fisica di campioni in "vitro".

Le informazioni date dalle immagini di RM sono essenzialmente di natura diversa rispetto a quelle degli altri metodi di Imaging, infatti è possibile la discriminazione tra tessuti sulla base della loro composizione *biochimica* in particolare sulla base del contenuto in acqua o di lipidi del tessuto stesso.

I fattori che determinano il segnale in RM che ci consentono di differenziare strutture adiacenti possono essere divisi in due categorie: a) fattori propri del tessuto (in relazione alle sue caratteristiche biologiche); b) fattori propri delle sequenze utilizzate. Infatti, uno dei grandi vantaggi di tale metodica consiste nella possibilità di utilizzare sequenze diverse per creare il "contrasto" nell'immagine.

Se due tessuti contigui hanno tempi di rilassamento T1 e/o T2 diversi, è teoricamente possibile creare un contrasto sufficiente a poterli discriminare.

D'altra parte, è noto come una buona sensibilità della metodica non sempre si accompagni ad altrettanta specificità: esistono cioè tessuti istologicamente diversi con caratteristiche RM simili e conseguente difficoltà a distinguere fra le varie cause di anormalità.

Inoltre, la ricerca della sequenza di impulsi ottimale necessita a volte di tempi assai lunghi e questo comporta un notevole disagio per il paziente con possibile detrimento della qualità dell'immagine per la creazione di *artefatti da movimento*.

Si è pertanto pensato all'esecuzione di esami di RM con somministrazione di "mezzi di contrasto" (Mdc) per aumentare l'accuratezza della metodica diminuendo al contempo la durata dell'esame.

L'utilizzo dei MdC può inoltre permettere lo studio della *perfusione* di un tessuto e fornire informazioni di tipo funzionale.

In relazione al loro effetto sul campo elettromagnetico, i MdC sono classificati in due gruppi: *Paramagnetici* e *Superparamagnetici*.

I MdC paramagnetici sono sostanze con spin elettronico diverso da 0.

Tali sostanze sono caratterizzate dalla presenza di elettroni spaiati: in generale, tanto maggiore è il numero di elettroni spaiati posseduti dall'atomo nella sua configurazione più esterna, tanto maggiore sarà il grado di "paramagnetismo".

Gli ioni metallici dotati di questa proprietà sono il ferro, il manganese ed il gadolinio.

Quest'ultimo è quello che possiede il più elevato numero di elettroni spaiati e per questo motivo è l'elemento più utilizzato per la preparazione dei MdC utilizzati in RM.

Il Gadolinio (Gd) si trova "legato" a strutture molecolari complesse che prendono il nome *chelanti* che hanno l'obiettivo di ridurre la tossicità intrinseca della ione metallico.

Le molecole impiegate per chelare e quindi ridurre la tossicità del Gd possono essere di tipo *lineare* cioè a catena aperta, oppure *cicliche* nel qual caso il Gd viene racchiuso all'interno della molecola.

I MdC paramagnetici disponibili in commercio sono attualmente otto:

Lineari Ionici

Magnevist Gadopentato dimeglumina (Gd-DTPA) MultiHance Gadobenato dimeglumina (Gd-BOPTA) Lineari Non-Ionici

Omniscan Gadodiamide (Gd-DTPA-BMA)
OptiMARK Gadoversetamide (Gd-DTPA-BMEA)

Ciclici Ionici

Dotarem Gadoterato meglumina (Gd-DOTA) Primovist Ac.Gadotexico di sodio (Gd-EOB-DTPA) Ciclici Non-Ionici

ProHance Gadoteridolo (Gd-HP-DO3A) Gadovist Gadobutrolo (Gd-DO3A-butriol)

Questi, si distinguono, oltre che per le caratteristiche della molecola chelante, anche per aspetti di concentrazione, osmolarità, viscosità, relassività e legame proteico.

Per quanto riguarda la concentrazione questa è abbastanza uniforme pari a 0,5 molare con l'unica eccezione per il Gadobutrolo (Gadovist) la cui concentrazione è pari a 1,0 molare.

La loro relassività varia da molecola a molecola cosi come il loro legame proteico.

Tutti i MdC citati hanno una cinetica di eliminazione renale (filtrazione glomerulare). Il MultiHance ed il Primovist hanno anche una eliminazione epato-biliare dal momento che parte della loro molecola viene "captata" dagli epatociti.

Per questo motivo, questi due MdC vengono anche definiti "organospecifici".

Nello studio della dinamica di "perfusione" del Carcinoma della Prostata sono stati utilizzati, in varie esperienze, diverse molecole di MdC sopra riportati: Omniscan; ProHance; Magnevist; Dotarem; Multi-Hance. Tutti i MdC utilizzati sono stati iniettati a 2-3 mL/s con l'ausilio di un iniettore automatico alla quantità di 0,2 ml/kg pari a 0,1 moml/kg.

I risultati ottenuti, a parità di protocollo utilizzato, ci indicano che *non* ci sono differenze nei risultati ottenuti.

Relativamente alla loro *tollerabilità* i MdC per RM presentano un più elevato grado di sicurezza rispetto ai MdC Organo-Iodati.

I volumi utilizzati ed il relativo carico osmotico sono molto ridotti rispetto ai MdC iodati. Dobbiamo comunque considerare che anche i MdC sono "farmaci" e, di conseguenza, qualche effetto indesiderato lo possono indurre.

Generalmente tali effetti sono di *lieve* entità come del resto riportato anche in letteratura:

- reazioni allergiche: *minima/media entità* (Gd-DTPA) 1,4% (13.439 pz.) Neindorf, 1991

(Gd-DTPA) 2,4% (15.496 pz.) Nelson, 1995 3,7% (in pz. con asma/allergia)

- reazioni allergiche: *gravi* (rare)

0,01-0,0003% Murphy,1996 Neindorf, 1991. Naturalmente, sull'argomento tollerabilità/sicurezza nell'impiego dei MdC in generale, le linee guida della SIRM ci offrono delle indicazioni:

"... la necessità di attenzione anche di questi Farmaci, evitando logicamente, l'uso inappropriato, dosi eccessive [...] e sempre previo il più corretto inquadramento clinico anamnestico...".

#### TECNICHE E PARAMETRI DI ACQUISIZIONE

La risonanza magnetica (RM) è usata fondamentalmente per la localizzazione del carcinoma prostatico (CaP) sebbene il suo utilizzo sia indicato solo quando la presenza di CaP è ritenuta sospetta nonostante esiti negativi di ecografia endorettale (TRUS) e/o biopsia.

La RM inoltre gioca un ruolo fondamentale nella stadiazione (staging) del tumore.

Attualmente il protocollo ottimale per l'individuazione e lo staging prevede sia l'utilizzo di un magnete ad alto campo (1,5 o 3T) associato a gradienti magnetici ad elevate prestazioni (intensità [mT/m], slew-rate [T/m/s] e fedeltà della forma d'onda) che l'utilizzo sinergico di una bobina endo-rettale e di una bobina pelvi/addominale multi-canale (phased array, minimo 4 canali), fig. 1 [1].



Fig. 1 Magnete alto campo e bobine RF

L'utilizzo della bobina endo-rettale è obbligatorio con la spettroscopia protonica (1H MRS) mentre l'accoppiamento con la bobina multi-canale pelvi/addominale è vincolante nella valutazione dell'invasione linfonodale della stadiazione TNM ( $\underline{T}$ umore - Linfo $\underline{N}$ odi -  $\underline{M}$ etastasi) per avere una visione panoramica della pelvi.

Questi requisiti tecnici permettono di avere:

alto segnale RM intrinseco: miglior rapporto segnale-rumore (SNR) specialmente in 1H MRS, che si traduce in migliore qualità di immagine;

minor distorsione geometrica: soprattutto con acquisizioni Echo-Planar Imaging (EPI) e imaging di diffusione (DWI);

elevata risoluzione spaziale: possibilità di individuare lesioni piccole;

elevata risoluzione temporale: per visualizzare il passaggio in bolo di un mezzo di contrasto paramagnetico con imaging dinamico di perfusione;

riduzione del tempo di esame: meno disagio per il paziente e riduzione della possibilità di artefatti da movimento.

Devono essere utilizzati spessori di fetta sottili (≤3mm) associati con campi di vista piccoli (FOV ≤20 cm), in modo che le sequenze Fast Spin-Echo (FSE) T2w impiegate portino ad immagini con risoluzione sub-millimetrica, parametro spaziale indispensabile per lo staging locale.

La localizzazione del CaP dipende dal tipo di sequenza RM utilizzata [2]:

nelle immagini T1w native, la prostata e il tumore presentano un'intensità di segnale media ed omogenea tra loro, che impedisce di distinguere la presenza della lesione:

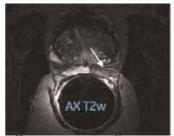
nelle immagini T2w il tumore presenta generalmente una diminuzione di intensità di segnale relativamente al tessuto normale circostante.

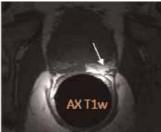
Le acquisizioni T2w hanno, tuttavia, limitazioni nel visualizzare lesioni situate nella zona centrale e/o di transizione, poichè sia il CaP che i tessuti normali presentano ipointensità.

Bassa intensità di segnale può essere vista anche nella zona periferica nelle immagini T2w se ci troviamo in presenza di condizioni anormali ma non cancerose, quali infiammazioni non specifiche, emorragie post biopsia, fibrosi post terapia radiante, etc..

Inoltre, a causa dell'effetto anticoagulante del citrato presente nel tessuto prostatico, residui di esiti da sanguinamento potrebbero essere presenti dopo 4-6 settimane dal prelievo bioptico e visualizzati come aree a bassa intensità nelle immagini T2w simulando la presenza di lesioni [3].

Sebbene la presenza di tali residui dovrebbe, per contro, essere visualizzata come aree di iperintensità in immagini T1w, è spesso difficile diagnosticare se le aree sospette appartengano o meno a tessuto canceroso (fig. 2). Si possono pertanto avere falsi positivi e/o sovrastimare l'estensione delle lesioni.





in sequenza T2-pesata (sn) e T1-pesata (dx).

Il protocollo RM morfologico prevede generalmente le seguenti sequenze:

Localizzatore: si tratta generalmente di una sequenza veloce di tipo gradient-echo (GRE) T2\*w oppure Single-Shot FSE T2w.

Fornisce immagini nei tre piani ortogonali dello spazio (AX, COR e SAG) permettendo la corretta localizzazione e centratura della prostata.

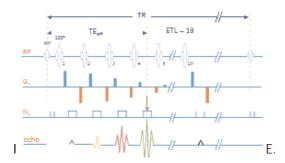
Non necessita di ottimizzazioni particolari: a parte il numero e il posizionamento delle fette, gli altri parametri RM sono fissi.

In questa fase si capisce se la bobina endo-rettale è stata inserita correttamente o se deve essere riposizionata. L'eventuale sovrarigonfiamento del palloncino della bobina va ridotto per diminuire la concavità della parte posteriore della prostata;

Imaging T2w: si tratta di sequenze Fast Spin-Echo (FSE, Turbo SE, fig. 3) con forte pesatura T2 utilizzate anche nella versione Fast Recovery FSE (FRFSE, RESTORE, DRIVE).

Come il nome suggerisce sono sequenze estremamente più veloci delle corrispondenti Spin-Echo convenzionali (Scan Time= TR x Ny /ETL).

Dopo un impulso RF a 90°, la magnetizzazione trasversale Mxy viene rifocalizzata da una serie di impulsi RF a 180° codificati poi spazialmente.



La FSE T2w è caratterizzata dai seguenti parametri RM: TR (tempo di ripetizione)= 4500-6000 ms;

TE<sub>eff</sub> (tempo di eco effettivo)= 80-120 ms;

ETL (Echo Train Lenght o Turbo Factor), corrisponde al numero di echi codificati spazialmente per ogni singola eccitazione = 15-19;

BW (frequenza di campionamento)= ± 32-50 kHz; Matrice di acquisizione (YX)=256-320-384x244-256 (zero filling 512x512);

NEX (numero di eccitazioni)= 2-4;

Slice thickness (spessore fetta)= 3-4 mm.

#### IMAGING DINAMICO DI PERFUSIONE

Le basi teoriche di questa metodica sono quelle fondate sull'angiogenesi dei tumori.

Nelle formazioni cancerose le mutazioni genetiche portano alla produzione ed al rilascio di fattori angiogenici come il fattore di permeabilità vascolare o il più noto fattore di crescita dell'endotelio vascolare (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF) (fig. 4).

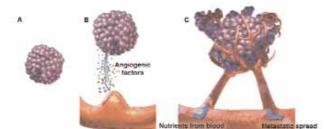


Fig. 4 Processo di neoformazione vascolare e crescita tumorale.

Come risultato si ha che nel tessuto tumorale il numero dei vasi sanguigni aumenta considerevolmente e che tali vasi presentano una permeabilità maggiore rispetto ai vasi del tessuto normale, in seguito alla presenza di fenestrazioni maggiori.

Inoltre poichè nel tessuto tumorale lo spazio interstiziale è maggiore, vi è una grande differenza tra la concentrazione del MdC tra il plasma ed il tessuto interstiziale. Questa particolare situazione determina che il pattern di enhancement del tessuto tumorale è completamente differente da quello del tessuto normale.

In molti studi sperimentali è stato mostrato che il valore di parametri quali il tempo di transito medio (MTT), flusso ematico (BF), volume ematico (BV), area di permeabilità di superficie o costante di passaggio trans-endoteliare (k-trans) e volume interstiziale sono significativamente più grandi nei tessuti cancerosi rispetto ai tessuti normali.

Tale osservazione è applicabile anche al carcinoma prostatico [4,5].

Con l'imaging veloce, come ad esempio le sequenze Fast SPGR, (fast Spoiled GRASS) l'intero volume della prostata può essere acquisito in pochi secondi.

Sebbene non esista ancora un protocollo dinamico universalmente accettato, vi sono alcune regole comuni a tutti coloro che si occupano di RM della prostata:

si deve usare imaging veloce per avere la massima risoluzione temporale possibile;

si devono minimizzare gli artefatti inevitabilmente provocati dall'utilizzo di tali sequenze con bobine endorettali:

si deve utilizzare la massima risoluzione di contrasto possibile.

Una volta ottenuta la curva di passaggio del MdC nella prostata (dose 0,1 mmol/kg velocità di somministrazione:2-3 mL/s), la stessa può essere analizzata matematicamente mediante regioni di interesse (ROI) poste nelle zone di maggior sospetto o mediante mappe parametriche dove l'analisi viene effettuata pixel per pixel (parametric imaging) (fig. 5).

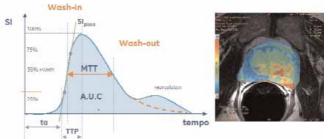


Fig. 5 Curva di enhancement del passaggio di mezzo di contrasto paramagnetico e valori emodinamici derivabili (sn); mappa parametrica perfusionale a colori (dx).

Per quanto riguarda quali parametri emodinamici considerare come significativi per caratterizzare il tessuto tumorale, il dibattito nella comunità scientifica è ancora aperto.

Alcuni autori hanno mostrato l'utilità del parametro del picco dell'enahncement (Peak Max) e della velocità di eliminazione del MdC (wash-out) nella detection del CaP nella zona periferica e centrale della ghiandola.

Altri Autori hanno evidenziato l'importanza della velocità di arrivo del MdC (wash-in) per visualizzare, con maggiore precisione rispetto all'imaging in T2w, tumori presenti nella zona periferica, anche se nella zona di transizione hanno riportato sovrapposizioni significative per wash-in di tumori e tessuti normali. La perfusione viene realizzata tramite immagini assiali 3D LAVA (FSPGR, VIBE, THRIVE) T1w multifase caratterizzate dai seguenti parametri RM:

TR (tempo di ripetizione)= 4-5 ms;

TE (tempo di eco) = 2-3 ms;

RF (alfa)= 10°-15°;

BW (frequenza di campionamento) =  $\pm$  62,5 kHz; Matrice di Acquisizione (YXZ) = 256 x 128 x 12;

Risoluzione Temporale blocco 3D = 5-10 s;

NEX (numero di eccitazioni) = 0,75-1;

FOV (XY) = 20 cm FOV (Z) = 7.2 cm

Slice thickness (spessore fetta) = 3-6 mm;

#### IMAGING DI DIFFUSIONE (DWI)

L'imaging di diffusione (DWI) si è aggiunto ultimamente nei protocolli RM di studio del CaP.

L'idea alla base è che, essendo le proprietà di diffusione di un tessuto correlate direttamente alla quantità di acqua libera interstiziale ed alla permeabilità, i tumori tendono ad avere una diffusione ristretta rispetto al tessuto normale a causa dell'alta densità cellulare e dell'abbondante presenza di membrane intra ed intercellulari.

Nel carcinoma prostatico la normale struttura ghiandolare è completamente distrutta e sostituita da agglomerati di cellule cancerose e stroma fibrotico.

Questi cambi strutturali inibiscono il movimento dell'acqua contribuendo alla riduzione del coefficiente di diffusione apparente (ADC) nel tumore che si evidenzia nelle immagini DWI come aree di iperintensità e come aree ipointense nella mappa ADC (fig. 6b) [6]. La diffusione viene realizzata tramite immagini assiali Echo-Planar Imaging (EPI) nella quali sono stati incorporati due gradienti sensibilizzanti, fig. 6a. I parametri RM salienti sono:

TR (tempo di ripetizione)= 7000-8000ms;

TE (tempo di eco) = 84 ms;

ETL (echo train lenght)= 128;

BW (frequenza di campionamento) =  $\pm$  62,5 kHz;

Matrice di Acquisizione (YX) = 96x128;

Direzione di Diffusione = ALL;

b value =  $400-600 \text{ s/mm}^2$ ;

NEX (numero di eccitazioni)= 8-16;

FOV (XY) = 14 cm;

Slice thickness (spessore fetta)= 3 mm;

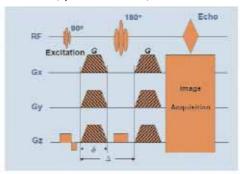


Fig. 6a Diagramma temporale sequenza DWI.

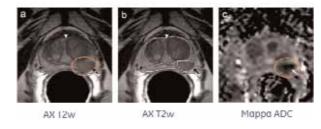


Fig. 6b Visualizzazione del CaP nelle mappa di ADC.

#### SPETTROSCOPIA RM (1H MRS)

Si tratta di un metodo non invasivo per rilevare concentrazione e distribuzione dei composti biologici (metaboliti).

Utilizza tomografi standard a campi medio-alti (1,5 3T), ma codifica le informazioni chimiche (chemical shift in ppm) invece delle informazioni spaziali proprie dell'immagine.

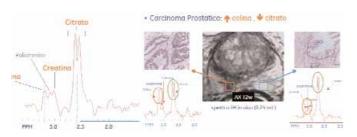
La spettroscopia RM fornisce informazioni metaboliche del tessuto prostatico [7,8].

Il tessuto ghiandolare normale contiene elevati livelli

di citrato, mentre nel tessuto canceroso tale metabolita diminuisce poichè il metabolismo di produzione del citrato viene convertito in metabolismo di ossidazione del citrato.

Parallelamente la concentrazione di colina nel CaP è incrementata causa l'elevato ricambio di fosfolipidi nelle membrane cellulari del tessuto proliferante (fig. 7).

Poichè a 1,5T il picco della colina (Ch - 3,2 ppm) è molto vicino a quello della creatina (Cr - 3,0 ppm), si usa misurare il rapporto di colina-creatina rispetto al picco del citrato (Ci - 2,6 ppm) come indicatore di malignità: anche in questo caso tale parametro è maggiore in presenza di carcinoma.



Tra le varie sequenze di spettroscopia RM, la più utilizzata è la spettroscopia risolta per punti (Point RE-Solved Spectroscopy, PRESS) che, combinata con gradienti di codifica 3D CSI (Chemical Shift Imaging), genera immagini con variazioni chimiche (spettri) da un voxel 3D.

La sequenza impiega impulsi di rifocalizzazione SSRF Spectral Spatial Radio Frequency (Radiofrequenza spazio-spettrale) per la soppressione di acqua e lipidi.

I parametri RM indicativi sono:

TR (tempo di ripetizione) = 1000-1500ms;

TE (tempo di eco) = 120-130ms (ottimizzato per la visualizzazione del picco del citrato)

NEX (numero di eccitazioni) = 1

Matrice (XYZ) =  $16 \times 8 \times 8$ 

WATER & LIPID SUPPRESSION

FWHM (massima ampiezza del picco a metà altezza) = 8-15Hz @ 1,5T

VOI (volume di interesse) =  $5 \times 5 \times 5 \text{cm}^3$  (un aumento del VOI produce un migliore SNR a discapito però del tempo di scansione che aumenta in modo considerevole).

Le metodiche MRS prevedono la soppressione del picco dell'acqua e, nel caso della prostata, anche del

segnale dei lipidi con appropriate bande di saturazione.

La soppressione viene realizzata usando opportuni impulsi preparatori RF prima della sequenza principale (impulsi CHESS, Chemical Shifts Selective Suppression).

La soppressione è fondamentale poichè il segnale dell'acqua (concentrazione in vivo pari a 55M) schiaccia il debole segnale dei metaboliti (1-10mM) impedendone la visualizzazione.

### Bibliografia

- [1] Hricak H et al. "Carcinoma of the prostate gland: MR imaging with pelvic phased-array coils versus integrated endorectal-pelvic phased array coils" Radiology 1994;193:703-709.
- [2] Schnall MD et al"Magnetic resonance of the prostate gland" Urol Radiology 1990;12:109-114.
- [3] Ikonen S et al "Optimal timing of post-biopsy MR imaging of the prostate" Acta Radiol 2001;42:70-73.
- [4] Kim CK et al "Localization of prostate cancer using 3T MRI: comparison of T2-weighted and dynamic contarst-enhanced imaging" J Comput Assist Tomogr 2006;30:7-11.
- [5] Buckley DL et al, "Prostate cancer: evaluation of vascular characteristics with dynamic contrast-enhanced T1-weighted MR imaging-Initial experience" Radiology 2004;233:709-715.
- [6] Sato C et al "Differentiation of noncancerous tissue and cancer lesions by apparent diffusion coefficient values in transition and peripheral zones of the prostate" J Magn Reson Imaging 2005;21:258-262.
- [7] Shukla-Dave A et al "The utility of magnetic resonance imaging and spectroscopy for predicting insignificant prostate cancer: an initial analysis" BJU int 2007;99:786-793.
- [8] Zakian KL et al "Transition zone prostate cancer: metabolic characteristics at 1H MR spectroscopic imaging-Initial results. Radiology 2003, 229:241-247.

## SEMIOTICA RM di BASE

G. Di Costanzo, B. Cusati, A. Ragozzino

dolare.

#### **ANATOMIA RM**

Per la comprensione della semeiotica RM della prostata è fondamentale conoscere l'anatomia zonale così come descritta da McNeal nel 1968.

La ghiandola prostatica è localizzata nello scavo pelvico tra il pavimento vescicale ed il diaframma urogenitale, ed ingloba l'uretra prostatica e i dotti eiaculatori.

Nel giovane, la prostata può essere divisa in cinque componenti zonali: una componente non ghiandolare rappresentata dallo stroma fibromuscolare anteriore e quattro componenti ghiandolari: la zona periferica (circa il 70% della ghiandola), la zona centrale (25%), la zona di transizione (5%) ed il tessuto ghiandolare periuretrale (<1%) [1].

La zona periferica include l'apice e le porzioni posteriori e laterali della prostata.

Con l'età, il tessuto ghiandolare periuretrale e la zona di transizione possono andare incontro ad iperplasia benigna, comprimendo gradualmente la zona centrale e la zona periferica.

La zona centrale è generalmente risparmiata dall'iperplasia.

La zona periferica è quella più frequentemente coinvolta dalle prostatiti, dall'iperplasia atipica e dal carcinoma.

Da un punto di vista radiologico sono considerate solo due zone: la zona ghiandolare centrale (CG), costituita dal tessuto periuretrale iperplasico, dalla zona di transizione e dalla zona centrale compressa non distinguibili tra loro per l'elevato contenuto di tessuto stromale, e la zona periferica (PZ) [2].

Nelle sequenze T1 pesate la prostata mostra segnale intermedio-basso, omogeneo, e non risultano utili per la rappresentazione dell'anatomia zonale della ghiandola; per tale motivo non trovano utilizzo nella valutazione morfologica della prostata ma trovano impiego nello studio dinamico di perfusione con mdc ev. Tuttavia, in T1 risulta ben apprezzabile il profilo capsulare della ghiandola in virtù dell'elevato contrasto con l'iperintensità del tessuto lasso periprostatico che ne consente una adeguata separazione dalle strutture adiacenti come la vescica, i fasci neuro-vascolari ed il retto.

Nelle sequenze T2 pesate la zona ghiandolare cen-

trale e la zona periferica sono ben rappresentate. La CG è generalmente rappresentata da aree nodulari di varia intensità di segnale, dipendente dalla quota relativa di iperplasia stromale e ghiandolare. Le aree di basso segnale riflettono la presenza di elementi muscolari e fibrosi nell'iperplasia stromale, mentre l'elevato segnale corrisponde alle secrezioni degli elementi acinari e duttali nell'iperplasia ghian-

Tra la zona CG e la PZ può essere osservato uno sfumato cercine di segnale molto basso che rappresenta la zona centrale compressa (cosiddetta "pseudocapsula chirurgica") [3].

La PZ presenta ,caratteristicamente, alta intensità di segnale (in considerazione della sua prevalente composizione di elementi duttali e acinari con secrezioni iperintense) che riflette l'elevato contenuto di mucina presente nel tessuto ghiandolare sano.

Le sottili strie curvilinee di basso segnale all'interno della PZ rappresentano i tralci di collagene che confluiscono verso la capsula.

Quest'ultima è rappresentata come sottile banda di tessuto fibromuscolare non-ghiandolare strettamente aderente, che si continua con il tessuto connettivo periprostatico. E' generalmente visibile come un sottile e sfumato cercine scuro che circoscrive le porzioni posterolaterali della prostata.

All'apice, la banda fibromuscolare si fonde con lo sfintere uretrale esterno ed il tessuto fibroso circostante.

Anteriormente, la prostata è coperta dal sottile stroma fibromuscolare anteriore che ha basso segnale

L'uretra prostatica attraversa la prostata dal collo vescicale all'apice. La porzione prossimale, o preprostatica, è contenuta all'interno della CG ed è generalmente impercettibile sulle immagini assiali. A livello del veru montanum, a metà tra base ed apice ed al confine tra CG e PZ, curva antero caudalmente nella porzione distale, o prostatica.

In corrispondenza dell'apice prostatico, l'uretra distale è circondata da un piccolo cono di basso segnale che rappresenta il muscolo striato (sfintere uretrale esterno), attraversando un'area che è tradizionalmente chiamata "diaframma uro-genitale".

Le vescicole seminali sono due sacchette simmetri-

che a forma di grappolo ripiene di liquido di elevata intensità di segnale.

Sono disposte postero-lateralmente ai corrispondenti dotti deferenti, tra la vescica ed il retto; il loro orientamento e volume può essere variabile, per motivi anatomici e per fattori legati all'età ed all'attività sessuale.

L'estremità caudale di ciascuna vescichetta seminale si unisce con il dotto deferente omolaterale a formare il dotto eiaculatorio, il quale è avviluppato da un sottile rivestimento muscolare di basso segnale ed attraversa la zona centrale della prostata per terminare al veru montanum.

La prostata è alloggiata all'interno di un imbuto muscolare composto in basso dalla porzione anteriore dell'elevatore dell'ano e in alto dagli otturatori interni. La parte più spessa (inferomediale) dell'elevatore dell'ano, che forma la gran parte del pavimento pelvico, abbraccia la metà inferiore della prostata e lo sfintere uretrale esterno, e viene detta muscolo elevatore della prostata. I muscoli otturatori interni abbracciano, invece, la metà superiore della prostata.

La capsula prostatica è separata da questo imbuto da scarso tessuto connettivo e adiposo contenente il plesso venoso periprostatico, arterie, nervi e linfatici.

A livello delle porzioni posterolaterali della prostata tali strutture confluiscono a formare il fascio vascolo-nervoso contenente fibre fondamentali per la normale funzione erettile.

Anteriormente, la prostata è separata dalla sinfisi pubica dal plesso venoso di Santorini (che drena la vena dorsale del pene) e da scarso tessuto fibroadiposo nello spazio retropubico (di Retzius) [4].

La valutazione comparata nei tre piani è fondamentale per lo studio dei rapporti anatomici con le strutture periprostatiche, in particolare il pavimento vescicale, le vescichette seminali e il diaframma urogenitale, e per la valutazione dell'integrità della capsula.

Il piano assiale è il piano migliore per il riconoscimento dell'anatomia zonale della prostata e per la visualizzazione dei fasci vascolo-nervosi; i piani sagittale e coronale sono migliori per la valutazione delle regioni basale e apicale (fig. 1).

#### **SEMEIOTICA**

#### Identificazione

Oltre il 70% dei tumori della prostata originano dalla zona periferica e nell'85% dei casi sono multifocali. Il carcinoma della prostata generalmente appare come un'area di basso segnale in T2, e pertanto ben apprezzabile nel contesto dell'iperintensità del tessuto ghiandolare periferico normale. Nelle immagini ponderate in T1, il carcinoma mostra segnale intermedio-basso e pertanto non risulta distinguibile dal tessuto ghiandolare normale.

La capacità di riconoscere il carcinoma nelle sequenze T2 ponderate dipende da diversi fattori, alcuni legati al tumore (dimensioni - 5mm - e sede più difficoltoso il riconoscimento di foci apicali o basali), altri legati ad alterazioni preesistenti o concomitanti della ghiandola prostatica (prostatite, cicatrici, calcificazioni, foci emorragici, iperplasia fibromuscolare) o indotte da terapia ormonale e/o radiante.

Tutte queste alterazioni si presentano generalmente come aree di basso segnale che possono mimare o nascondere la presenza di un tumore.

Anche i postumi bioptici appaiono come aree di basso segnale in T2 e devono pertanto entrare in diagnosi differenziale con il carcinoma prostatico.

Di ausilio, in tale evenienza, le sequenze T1W che permettono di riconoscere i foci di emorragia postbioptiche in virtù del loro elevato segnale (fig. 2).

Ad ogni modo, per ridurre le alterazioni del segnale dovute alla biopsia è opportuno far trascorrere un intervallo di tempo minimo di almeno 3-4 settimane tra biopsia e risonanza magnetica, ancor meglio se di 6 settimane, soprattutto in caso di biopsie multiple. Quando il tumore è localizzato nella CG risulta di più difficile identificazione con le sole sequenze morfologiche, perché questa zona, in età adulta, è interessata in maniera più o meno evidente da iperplasia benigna che, come si è ricordato, ha segnale basso o misto nelle immagini T2 pesate, analogo a quello del tumore.

#### Stadiazione loco regionale

La stadiazione locale del carcinoma della prostata è un problema fondamentale per la pianificazione te-

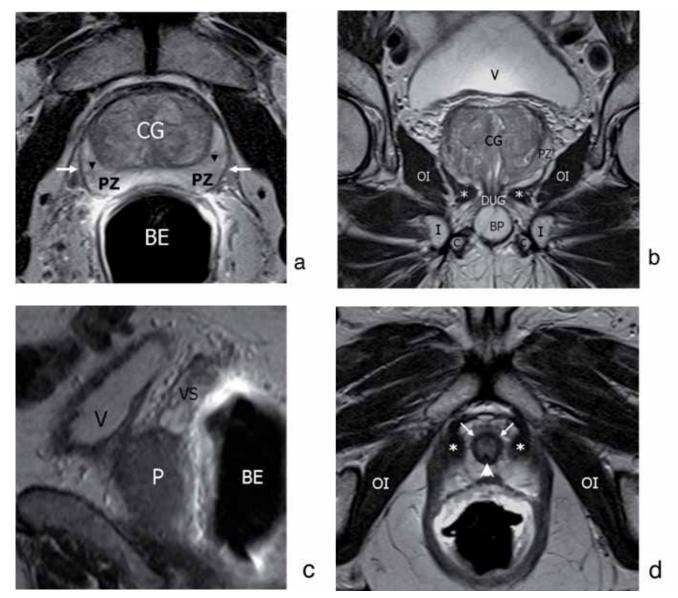


Fig. 1 - Anatomia RM normale della prostata e dei tessuti periprostatici.

- (a) Immagine T2W ad alta risoluzione sul piano assiale che mostra la ghiandola centrale (CG) di segnale misto e la porzione periferica (PZ) di segnale elevato. Quest'ultima contiene numerosi setti fibrosi (teste di freccia nere) che perifericamente confluiscono nella capsula (frecce bianche). BE= bobina endorettale.
- (b) Immagine T2W coronale ad alta risoluzione: la prostata (CG + PZ) è contenuta in un imbuto fibromuscolare costituito dalla porzione anteriore dei muscoli elevatore dell'ano (\*) detto anche elevatore della prostata, e otturatore interno (OI). Inferiormente l'apice prostatico è separato dal bulbo

rapeutica. In particolare, la differenziazione tra stadio di malattia T2 (tumore confinato alla capsula) e T3 (tumore diffuso oltre la capsula) (Tab. 1) è considerato il fattore chiave per la successiva scelta tra radioterapia e terapia chirurgica radicale.

- penieno (BP) dal cosiddetto diaframma uro-genitale (DUG) contenente lo sfintere uretrale esterno. C= corpi cavernosi; I= branche ischio-pubiche; V= vescica.
- (c) Immagine T2W ad alta risoluzione in sagittale paramediana della prostata (P) passante per la vescicola seminale (VS).
- (d) Immagine T2W assiale ad alta risoluzione passante per l'apice prostatico che mostra l'uretra prostatica (testa di freccia) circondata dallo sfintere uretrale esterno (frecce). \*= porzione più caudale del muscolo elevatore dell'ano, o elevatore della prostata; OI= muscolo otturatore interno.

Una recente meta-analisi ha rilevato che la Risonanza Magnetica con bobina endorettale ha una sensibilità e specificità combinata del 71% nel distinguere lo stadio di malattia T2 dal T3 [5], significativamente più elevata dell'ecografia trans-rettale.



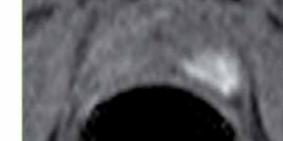


Fig. 2 - Paziente sottoposto a biopsia ecoguidata circa 3 settimane prima.

- (a) Immagine assiale T2 pesata ad alta risoluzione che mostra, in sede meso-ghiandolare postero-laterale sinistra, un'area di disomogeneo basso segnale.
- Tale valore è il risultato di una valutazione RM multiparametrica nella quale, però, l'imaging morfologico con bobina endorettale gioca un ruolo fondamentale [6].

I criteri più affidabili per la valutazione dell'esten-

(b) Immagine gradient-echo veloce 3D T1 Fat Sat basale sul piano assiale che mostra, nella sede del reperto T2 (a), un'area di segnale molto elevato tipico di emorragia intraghiandolare (post-bioptica).

sione extracapsulare del carcinoma prostatico sono:

- asimmetria del fascio vascolo-nervoso,
- obliterazione dell'angolo retto-prostatico,
- bulging o la retrazione del profilo capsulare,
- irregolarità o l'interruzione del profilo capsulare,

## Tab. 1 TNM CaP - American Joint Committee on Cancer staging system, 2002

а

- TX Tumore primitivo non definibile
- TO Tumore primitivo non evidenziabile
- T1 Tumore clinicamente non apprezzabile, non palpabile né visibile alla diagnostica per immagini
  - T1a scoperto casualmente con l'esame istologico nel 5 % o meno del tessuto asportato (TURP)
  - T1b scoperto casualmente con l'esame istologico in più del 5 % del tessuto asportato (TURP)
  - T1c diagnosticato mediante agobiopsia (ad esempio a causa del PSA elevato)
- T2 Tumore confinato alla prostata
  - T2a tumore che interessa la metà di un lobo o meno
  - T2b tumore che interessa più di metà di un lobo ma non entrambi i lobi
  - T2c tumore che interessa entrambi i lobi
- T3 Tumore esteso oltre la capsula prostatica
  - T3a estensione extracapsulare (mono o bilaterale)
  - T3b invasione delle vescicole seminali (mono o bilaterale)
- T4 Tumore fisso o che invade strutture adiacenti oltre le vescicole seminali: collo della vescica, sfintere esterno, retto, muscoli elevatori o parete pelvica
- NX Linfonodi non definibili
- NO Linfonodi non evidenziabili
- N1 Metastasi in linfonodi regionali
- MX Metastasi a distanza non definibili
- MO Metastasi a distanza non evidenziabili
- M1 Metastasi a distanza
  - M1a metastasi in linfonodi non regionali
  - M1b metastasi ossee
  - M1c metastasi in altri siti con o senza interessamento osseo

- ampio contatto del tumore con la superficie capsulare
- diretta visualizzazione di tessuto tumorale nel connettivo extracapsulare [7] (fig. 3).

La sensibilità della RM nella valutazione dell'estensione extracapsulare microscopica (≤3 mm) è piuttosto bassa; dal momento, però, che l'estensione microscopica non influenza la sopravvivenza del Pa-

adiposo periprostatico, l'asimmetria del fascio vascolo-nervoso e l'obliterazione dell'angolo retto-prostatico [10].

Il coinvolgimento delle vescicole seminali può avvenire per diffusione diretta attraverso i dotti eiaculatori o l'estensione extracapsulare dalla base della ghiandola, o più raramente come "skip metastasis", ed appare come un'area di basso segnale nel contesto



Fig. 3 – Esempi di lesioni tumorali con diversa semeiotica di invasione extracapsulare.

- (a) Lesione ipointensa nella sequenza T2W assiale che interessa l'intero lobo destro, senza estensione controlaterale né definiti segni di invasione periprostatica: stadio T2b.
- (b) Grossa lesione ipointensa periferica paramediana destra che determina bulging con iniziale obliterazione dell'angolo retto-prostatico: stadio T3a.
- (c) Lesione ipointensa a sede periferica laterale destra che determina irregolarità e retrazione della capsula con interruzione del profilo: stadio T3a.
- (d) Abbondante tessuto produttivo ipointenso in T2, interessante il lobo destro e che invade estesamente il tessuto adiposo periprostatico: stadio T3a.

ziente [8], i reperti che suggeriscono la fine penetrazione capsulare come il bulging, il contorno irregolare e la retrazione capsulare possono non influenzare il management [9].

Molto più importanti ,ai fini della stadiazione, risultano, pertanto, la diretta visualizzazione di tessuto tumorale extraprostatico, l'ipointensità del tessuto

dell'elevato segnale simil-fluido nelle immagini T2W. Altri segni non specifici di invasione delle vescicole sono l'asimmetria, l'obliterazione dell'angolo tra vescichette e prostata e l'ispessimento focale o diffuso delle pareti tubulari.

L'invasione degli organi limitrofi, in particolare vescica e retto, individua lo stadio T4 di malattia ed è

indicato dalla perdita del piano di clivaggio adiposo tra tumore e strutture adiacenti con l'ispessimento delle pareti a contatto, o dalla diretta visualizzazione del tumore negli organi adiacenti.

#### Valutazione linfonodale

Le metastatizzazione ai linfonodi regionali avviene lungo le catene otturatorie, iliache interne, iliache comuni e presacrali per poi proseguire, generalmente, alle catene retroperitoneali.

La possibilità di metastasi linfonodali deve essere con-

siderata in tutti i Paziente a rischio intermedio-alto. La presenza di malattia linfonodale identifica uno stadio di malattia in cui la terapia chirurgica non è indicata, e pertanto la sua identificazione è di fondamentale importanza ai fini terapeutici.

Il riconoscimento di malattia linfonodale si basa essenzialmente sul criterio radiologico dimensionale (asse corto >1cm), oltre che sulla morfologia (nodulare piuttosto che ovalare) e sulla presenza di necrosi interna.

Sebbene l'ingrossamento di linfonodi in siti anato-

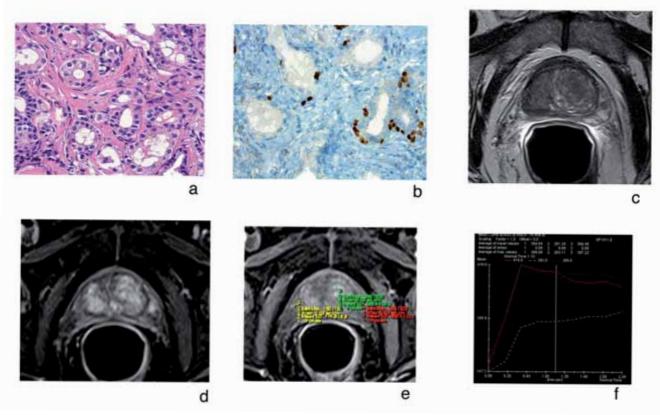


Fig. 4 – Paziente di anni 63; PSA 6.78; pregressa biopsia prostatica random sotto guida ecografica con reperto istologico di ASAP al lobo sinistro.

- (a, b) Campione istologico lobo sinistro:
- (a) microfocolaio di proliferazione a piccoli acini con pattern di crescita irregolare ed occasionali nucleoli;
- (b) la colorazione istochimica evidenzia solo focalmente la persistenza delle cellule basali.
- (c) Immagine TSE T2W ad alta risoluzione assiale che mostra, in sede medio-lobare periferica sinistra, la presenza di una piccola (d.t. 6mm circa) area nodulare di basso segnale confinata alla ghiandola.
- (d) Immagine dinamica di perfusione in fase arteriosa che mostra vivace enhancement della piccola area nodulare mediolobare sinistra, sincrona alla zona ghiandolare centrale ipervascolare.
- (e) Posizionamento delle ROI sull'immagine arteriosa in corrispondenza dell'area nodulare periferica sinistra (ROI rossa), della zona periferica controlaterale normale (ROI gialla) e della porzione ghiandolare centrale ipervascolare (ROI verde).
- (f) L'elaborazione delle rispettive curve I/T permette di documentare il tipico andamento della curva del carcinoma (rapido ed intenso wash-in con wash-out) in corrispondenza dell'area nodulare periferica sinistra (curva rossa), analogo alla zona ghiandolare centrale ipervascolare interessata da IPB (curva verde), ed il pattern di impregnazione della zona periferica normale (curva gialla).

mici chiave sia specifico di diffusione linfonodale del tumore, la sensibilità della RM nell'identificazione della diffusione linfonodale è relativamente bassa.

Tale bassa sensibilità deriva dal fatto che linfonodi apparentemente normali per dimensioni e morfologia possono contenere foci micrometastatici di carcinoma.

Per tale motivo sono stati messi a punto agenti di contrasto endovenoso linfotropi a base di particelle ultrapiccole di ossido di ferro (USPIO), le quali vengono accumulate nei tessuti ricchi di cellule reticolo-endoteliali come i linfonodi.

Tuttavia, tali mezzi di contrasto non hanno trovato ampio utilizzo nella pratica clinica, anche perché il valore clinico dei linfonodi micrometastatici è tuttora incerto.

### Lesioni precancerose e "border-line"

Un cenno a parte meritano, infine, due particolari condizioni anatomo-patologiche: la PIN (Prostatic Intra-epitelial Neoplasia) di alto grado, che rappresenta una displasia precancerosa, e l'ASAP (Atypical Small Acinar Proliferation).

Quest'ultima, definita come focolaio di proliferazione a piccoli acini con pattern di crescita irregolare ed occasionali nucleoli e perdita focale di cellule basali, rappresenta, nella grande maggioranza dei casi, un carcinoma "sfiorato" dall'ago bioptico il cui frustolo contiene molti ma non tutti gli elementi semeiologici necessari a definirlo un tumore.

Nella nostra esperienza, tale condizione è apparsa alla RM come noduli piccoli o localizzati in regioni particolari (apice) che presentano i caratteri RM morfologici e funzionali del carcinoma (fig. 4).

Dal momento che la gestione clinica del Pz con reperto bioptico di PIN alto grado e di ASAP prevede stretto monitoraggio clinico e, generalmente, nuova biopsia a breve distanza (3-4 mesi), la RM si candida come metodica di secondo livello prima del successivo prelievo grazie alla più precisa localizzazione spaziale dell'area sospetta da bioptizzare [11, 12].

### **BIBLIOGRAFIA**

- 1 McNeal J. Normal histology of the prostate. Am J Surg Pathol 1988;12(8):619-33.
- 2 Coakley F et al. Radiologic anatomy of the prostate gland: a clinical approach. Radiol Clin North Am 2000;38(1):15-30.
- 3 Schiebler ML et al. Current role of MR imaging in the staging of adenocarcinoma of the prostate. Radiology 1993;189(2):339-52.
- 4 Myers RP et al. Anatomy of radical prostatectomy as defined by magnetic resonance imaging. J Urol 1998;159(6): 2148-58.
- 5 Engelbrecht MR et al. Local staging of prostate cancer using magnetic resonance imaging: a meta-analysis. Eur Radiol 2002;12(9):2294-302.
- 6 Ross R et al. Prostate cancer imaging What the urologic oncologist needs to know. Radiol Clin North Am 2006;44:711-722.
- 7 Yu KK et al. Detection of extracapsular extension of prostate carcinoma with endorectal and phased-array coil MR imaging: multivariate feature analysis. Radiology 1997;202(3):697-702.
- 8 McKenna DA et al. Prostate cancer: role of pre-treatment MR in predicting outcome after external-beam radiation therapy. Radiology 2008;247(1):141-147.
- 9 Kundra V. Prostate cancer imaging. Seminars in Roentgenology 2006.
- 10 Futterer JJ. MR imaging in local staging of prostate cancer. Eur J Radiol 2007;63:328-334.
- 11 Costouros NG et al. Diagnosis of prostate cancer in patients with an elevated Prostate-Specific Antigen level: role of endorectal MRI and MR Spectroscopic imaging. AJR 2007;188:812-816.
- 12 Katz S et al. MR Imaging and MR Spectroscopy in prostate cancer management. Radiol Clin North Am 2006;44:723-734.

# SEMIOTICA AVANZATA

A. L. Valentini, B. Gui, L. Bonomo

### **INTRODUZIONE**

Le aree di maggior incidenza del cancro prostatico, che è uno dei tumori più frequenti nel sesso maschile, sono rappresentate dal Giappone, dal Nord Europa e dal Nord America ove dall'American Cancer Society sono stati segnalati 218.890 nuovi casi solo nel 2007 (1). La diagnosi è solitamente affidata alla integrazione tra esplorazione rettale (DRE) e PSA test, mentre all'ecografia è oggi riservato il ruolo di esame di secondo livello, essenzialmente quello di tecnica-guida all'esame bioptico, necessario oltre che per la tipizzazione anche per la valutazione del grading tumorale (Gleason score). Tuttavia, è necessario premettere che le indagini precedentemente descritte presentano alcune limitazioni. In particolare, la DRE ha una sensibilità relativamente bassa (55-68%) e, oltre al fatto di essere operatore-dipendente, può presentare obiettiva difficoltà nel valutare adeguatamente l'apice ghiandolare che è diretto anteriormente e risulta quindi più distante dalla parete rettale rispetto alle altre regioni ghiandolari; il dato è di particolare interesse se si considera che l'apice prostatico è essenzialmente costituito da tessuto acinare della regione periferica, nota per essere la sede di maggior riscontro di neoplasia. Il PSA test, la cui sensibilità varia in letteratura tra il 70% e I'80%, se sostanzialmente negativo (<4ng/ml), non esclude con certezza la presenza di neoplasia. Per quanto riguarda l'esame bioptico, infine, sempre più di frequente effettuato mediante prelievi multipli, da 12 a 24 (saturation biopsy) sotto guida ecografia, la letteratura riporta un elevato numero di falsi negativi (30-40%). Il dato non è confortante, specie in considerazione del costo dei prelievi multipli in termini di sanguinamento e relativi danni al tessuto prostatico (esiti ischemici), nonché di fastidio per il paziente.

Una metodica che incrementi la percentuale di diagnosi corrette sarebbe auspicabile.

La Risonanza Magnetica morfologica (RM) ha una buona sensibilità (77-81%) ma specificità relativamente bassa (46-61%). Allo scopo di incrementare la specificità della metodica, è stato di recente proposto l'imaging avanzato di RM che comprende la spettroscopia, lo studio dinamico perfusionale e di diffu-

sione. Analizzeremo di seguito le tre metodiche e il loro apporto nella diagnosi di cancro prostatico.

### **SPETTROSCOPIA**

La Spettroscopia è lo studio in vivo e non invasivo del metabolismo del tessuto ghiandolare prostatico normale e patologico. Essa utilizza un forte campo magnetico e onde radio per ottenere in maniera non invasiva informazioni di tipo metabolico (spettri) basate sulle concentrazioni relative di composti chimici endogeni (metaboliti) che si trovano nel citosol delle cellule e nei dotti ghiandolari. Sono necessari sia apparecchiature ad elevata intensità di campo e software dedicato (3D), che un operatore esperto. I tempi di acquisizione possono anche essere lunghi ( 17 min. circa). Le concentrazioni dei metaboliti prostatici (colina, creatina e citrato) sono rappresentate spazialmente in piccoli volumi di tessuto, detti voxels, mentre lo spettro rappresenta il segnale RM in funzione della frequenza (Fig. 1). Per convenzione, l'asse delle ascisse riporta i valori degli shift di frequenza in ordine decrescente ed espressi in parti per milione (ppm). I composti chimici con un elevato grado di shift quindi sono più a sinistra e viceversa quelli con un minor grado di shift sono posizionati più a destra. Nell'asse delle ordinate, i valori d'intensità.

La diagnosi di cancro della prostata allo studio spettroscopico viene basata sul rapporto colina + cratina/citrato. Se il valore del rapporto è nel tessuto normale pari a 0.51 ± 0.12 (0.12= standard deviation, SD), si può diagnosticare la presenza di cancro quando tale valore è 3SD superiore alla norma, mentre per 2SD al di sopra della norma il quadro è dubbio ma la neoplasia non è certa (2). Di recente, in considerazione dei differenti software packages, è stato proposto un metodo di standardizzazione del rapporto tra i metabolici prostatici (3). In base a tale metodo, il rapporto colina +creatina/citrato è nel tessuto normale pari a 0.22 ± 0.13 con diagnosi di cancro prostatico per valori pari a 5 SD e dubbi per valori di 4 SD rispetto alla norma. Nella realtà, la recente standardizzazione non modifica essenzialmente i termini del problema: come per il metodo proposto da Kurhanewicz, così nel metodo proposto

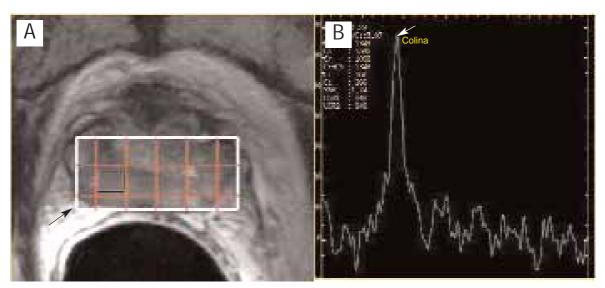


Figure 1. Neoplasia prostatica T3aNOMO, Gleason score 5+4, PSA alla diagnosi = 10ng/ml, Risonanza Magnetica Spettroscopica.

Nella figura 1 a (immagine assiale FSE T2 pesata, con griglia spettrale sovrapposta) si osserva formazione ipointensa che occupa entrambi i lobi in sede periferica medio-ghiandolare, con segni di extra-capsularizzazione a destra (a, freccia nera);

lo spettro corrispondente (b) al voxel evidenziato in viola (a) mostra elevato picco di colina con alterato rapporto colica+creatina/citrato pari a 5.07 (b, freccia bianca).

da Jung la diagnosi di cancro prostatico si effettua per valori di rapporto colina + creatina/citrato superiori 0.87 (3SD superiore al normale, secondo Kurhanewicz, o 5SD superiore al normale secondo Jung). Il rapporto tra i metaboliti aumenta nel cancro perché aumenta il numeratore, essenzialmente la colina a causa della proliferazione cellulare, e per aumento della densità cellulare rispetto al tessuto sano, mentre il denominatore, ovvero il citrato, diminuisce per la ridotta capacità delle cellule nella sintesi e secrezione e per il ridotto volume dei dotti ghiandolari causati dal cancro. Kurhanewicz ha anche documentato che il citrato è più basso nei tumori poco differenziati (2) mentre secondo altri Autori la spettroscopia è indicatore di aggressività cellulare (4), poiché sembra identificare meglio i tumori con più elevato Gleason score e ha correlazione positiva col grado di estensione locale (5).

Esistono ovviamente problemi di cattiva interpretazione degli spettri in quanto anche in caso di flogosi o di esiti ischemici post-biopsia è presente un alterato rapporto tra i metaboliti. In tali casi infatti, così come l'aspetto morfologico della lesione (ipointensità nelle sequenze T2 w) anche il rapporto dei metaboliti prostatici tende ad incrementare poiché la

colina aumenta per aumento del numero delle membrane cellulari. Di recente è stata posta particolare attenzione alle poliamine, il cui picco cade tra colina e creatina, per differenziare le forme benigne dalle maligne. Sembra infatti che se l'incremento della colina+creatina/citrato non si accompagna a modificazione delle poliamine il quadro sia più facilmente di tipo benigno (6). Dai dati della letteratura, dunque, l'impiego della spettroscopia sembra effettivamente incrementare la specificità della RM (84.6-89.3 % vs. 46-61% della RM morfologica) e il suo impiego nella fase di identificazione tumorale è utile essenzialmente per due scopi: a) la guida a biopsie mirate (con riduzione dei rischi legati ai prelievi esageratamente numerosi); b) la valutazione del volume tumorale, basato sul numero dei voxels positivi, specialmente utile quando i pazienti debbano andare incontro al trattamento radiante.

### STUDIO PERFUSIONALE DINAMICO

L'imaging dinamico perfusionale (DCE) ha le proprie fondamenta teoriche basate sull'angiogenesi dei tumori (7). Le mutazioni genetiche nelle formazioni cancerose portano alla produzione e rilascio di fattori angiogenici (Fattore di permeabilità vascolare e Fattore di crescita dell'endotelio vascolare). Il risultato è che nel tessuto neoplastico: a) il numero dei vasi sanguigni aumenta notevolmente, b) tali vasi hanno una permeabilità maggiore rispetto ai vasi del tessuto sano, c) poiché lo spazio interstiziale nel tessuto tumorale è maggiore, vi è grande differenza tra la concentrazione del mdc del plasma e del tessuto interstiziale. Tali caratteristiche fanno sì che nella rielaborazione delle curve intensità/tempo il tessuto neoplastico si comporti in maniera molto differente da quello normale, ovvero è visibile una presa di enhancement più marcata e precoce, con un più rapido wash-out (Fig. 2). Come per la spettroscopia,

anche la DCE sembra incrementare la specificità

in considerazione ora questo ora quel parametro, senza che ci sia un effettivo consenso a riguardo del miglior protocollo di acquisizione. Tuttavia c'è pieno accordo in letteratura sulla necessita di un imaging veloce (FAST GRE), con acquisizione dell'intero volume ghiandolare in pochi secondi, per la massima risoluzione temporale possibile, con minimizzo degli artefatti legati all'utilizzo di tali seguenze in congiunzione con bobine endorettali, e per la massima risoluzione di contrasto possibile. Tra i migliori risultati in letteratura, quelli eccellenti degli studi di Kim e coll. che riportano l'utilità del parametro wash-in rate, con valori si sensibilità e specificità molto elevati, 96% e 97% rispettivamente (8).

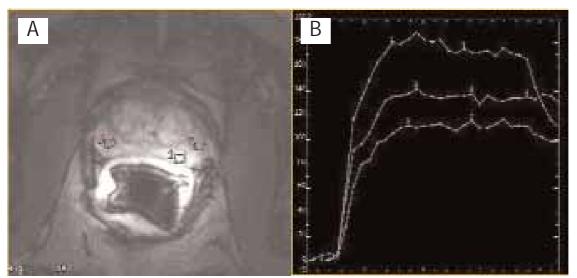


Figure 2. Neoplasia prostatica in sede medio-ghiandolare periferica sinistra T2N0M0 Gleason score 2+3, PSA alla diagnosi= 4.7 ng/ml. RM dinamica perfusionale.

Lo studio perfusionale dinamico (a) documenta piccola area di marcato enhancement in sede medio-ghiandolare periferica sinistra (roi verde). Le curve (b) intensità-tempo documentano un

della RM nella valutazione del cancro della prostata (88% vs 73%, Barentsz J personal communication RSNA 2007). Vari sono i parametri presi in considerazione nei vari studi: il "time to peak" ovvero il tempo tra l'inizio e il picco dell'enhancement, il "wash-in rate" che rappresenta la velocità dell'enhancement, il "maximum peak" definito come la differenza tra il valore massimo assoluto dell'enhancement e l'intensità di segnale di base ed infine il "wash-out rate" che rappresenta la velocità della perdita di enhancement. Alcuni studi hanno preso

più marcato e più rapido enhancement e wash-out della lesione identificata dalla roi verde in a (curva verde in b), rispetto alle altre due aree evidenziate dalle roi viola (curve viola).

### IMAGING DI DIFFUSIONE

L'imaging di diffusione (Diffusion Weighted Imaging, DWI) è basato sulle proprietà di diffusione di un tessuto, correlate direttamente alla quantità di acqua libera interstiziale ed alla permeabilità ed è misurato con coefficiente di diffusione apparente (ADC). Nel cancro prostatico la normale struttura ghiandolare è distrutta e sostituita da agglomerati di cellule cancerose e stroma fibrotico, che inibiscono il movimento dell'acqua contribuendo alla riduzione

dell' ADC. Vengono impiegate sequenze ultraveloci (immagini assiali Echo Planar Imaging DWI, EPI-DWI) in modalità 2-D. A 2 impulsi di radiofrequenza in successione ( a 90° e 180°) fanno seguito 2 gradienti aggiuntivi, uguali per ampiezza e durata ma contrari per verso (gradienti di diffusione). Il contrasto nelle immagini DWI dipende solo o prevalentemente dal coefficiente di diffusione, tipico del tessuto, e rivela *qualitativamente* l'entità dei processi diffusivi all'interno delle regioni esaminate. Normalmente l'ipointensità è espressione di diffu-

sione libera, mentre l'iperintensità rappresenta diffusione "ostacolata". Le mappe ADC appaiono come il negativo delle DWI ma contengono una precisa informazione *quantitativa* relativa ai processi diffusivi (Fig. 3). Il parametro che *quantifica* il grado di pesatura in diffusione di una DWI viene indicato come b value (b = s/mm2). Il b value racchiude le principali caratteristiche dei gradienti di diffusione (ampiezza, durata e intervallo di tempo). Le mappe ADC sono ottenute acquisendo 2 DWI a b value differenti. In letteratura, i valori medi di ADC nel tessuto neoplastico, misurati in  $10^{-3}$  mm2/s, sono pari a  $1.214 \pm 0.254$  mentre  $1,992 \pm 0,208$  sono i valori del tessuto periferico normale (9).

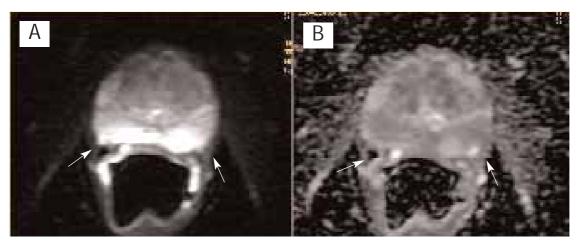


Figure 3. Neoplasia bilobare in sede medio-ghiandolare periferica sinistra T2N0M0, Gleason score 3+3, PSA alla diagnosi= 7.5 ng/ml. RM di diffusione.

Nelle sequenze DWI l'elevato segnale in regione periferica medio-ghiandolare bilateralmente (a, frecce) è segno di ostacolo alla diffusione delle molecole d'acqua confermato dal l'aspetto di ipointensità nella mappa ADC (b, frecce). La biopsia di tali lesioni diagnosticava cancro della prostata.

### CONCLUSIONI

Le varie metodiche di imaging avanzato, Spettroscopia RM perfusionale dinamica e di diffusione, hanno tutte l'indubbio vantaggio di aumentare la confidenza diagnostica del lettore meno esperto, aggiungendo elementi importanti per la diagnosi. A fronte di un allungamento dei tempi di esecuzione e di un ovvio impegno nella rielaborazione dei dati è quindi proponibile l'impiego di tali metodiche, se non routinariamente almeno nei casi più difficili o meno chiari. Un ulteriore vantaggio è quello di poter guidare la biopsia sulla base dell'imaging, una biopsia mirata dunque sulle lesioni sospette, condizione auspicabile per tentare di ridurre il numero dei prelievi inutili.

### **BIBLIOGRAFIA**

- 1 Hricak H, Choyke PL, Eberhardt SC, Leibel SA, Scardino PT. Imaging Prostate Cancer: a multidisciplinary prospective. Radiology 2007; 243: 28-53.
- 2 Kurhanewicz J, Vigneron DB, Hricak H, Narayan P, Carroll P, Nelson SJ. Three-dimensional H-1 MR Spectroscopic imaging of the in situ human prostate with high (0.24-0.7 cm³) spatial resolution. Radiology. 1996;198:795-805.
- Jung JA, Coakley FV, Vigneron DB et al. Prostate depiction at endorectal MR Spectoscocpic imaging: investigation of a standardized evaluation system. Radiology 2004; 233: 701-708.
- 4 Zakian KL, Sircar K, Hricak H et al. Correlation of proton MR spectroscopic imaging with gleason score based on step-section pathologic analysis after radical prostatectomy. Radiology. 2005;234:804-14.
- 5 Taouli B. MR spectroscopic imaging for evaluation of prostate cancer. J Radiol 2006; 87:222-227.
- 6 Prando A. "Focal prostatic atrophy: mimicry of prostatic cancer on TRUS and 3D-MRSI studies" Int Braz J Urol. 2008; 34:238-239.
- 7 Choi YJ, Kim JK, Kim N, Kim KW, Choi EK, Cho KS. Functional MR imaging of Prostate Cancer. Radiographics. 2007; 27:63-75
- 8 Kim JK, Hong SS, Choi YJ et al. Wash-in rate on the basis of dynamic contrast-enhanced MRI: usefulness for prostate cancer detection and localization. J Magn Reson Imaging 2005; 22:639-646.
- 9 Kozlowski P, Chang SD, Goldenberg SL. Diffusion-weighted MRI in prostate cancer comparison between single-shot fast spin echo and echo planar imaging sequences. Magn Reson Imaging 2008; 26:72-76.

## SEMEIOTICA RM POST TERAPIA

A. L. Valentini, B. Gui, G. Mantini, L. Bonomo

### **INTRODUZIONE**

Il trattamento del cancro della prostata prevede molteplici opzioni terapeutiche, diverse in base allo stadio di malattia. Nel tumore confinato la scelta è solitamente la chirurgia radicale (PRAD), o anche la Radioterapia a fasci esterni (RT) e la Brachiterapia, mentre nei tumori localmente avanzati si predilige la RT associata alla ormonoterapia (OT), anche se di recente è stata proposta anche la chirurgia radicale associata alla OT almeno nei casi T3. L'imaging diagnostico ha il ruolo di controllare l'efficacia della terapia, dovrebbe poter monitorarne la risposta al trattamento di tipo conservativo, deve valutare con affidabilità la presenza di eventuali recidive locali e diagnosticare le metastasi linfonodali e ossee in particolare.

Attualmente il controllo della malattia viene effettuata sulla base del PSA test e della esplorazione rettale (DRE). Tuttavia, entrambe le valutazioni presentano qualche problema. La DRE ha scarsa sensibilità e specificità, 73% e 66% rispettivamente, anche dopo la terapia (1). Per ciò che riguarda il PSA test, anche se è stato universalmente assodato che valori del PSA < 0.20 ng/ml sono da considerare nella norma dopo PRAD (2), ci sono segnalazioni in letteratura di progressione di malattia con PSA non dosabile (3). Diversa è la valutazione del PSA test dopo trattamento conservativo. Dopo RT e OT, la ripresa biochimica di malattia viene definita da 3 consecutivi rialzi del PSA test al di sopra del nadir (4) o secondo Alcuni Autori dal superamento del valore di cut-off di 1ng/ml (5). Ma è bene anche precisare che il PSA è ormono-dipendente e che alcuni rialzi in corso di terapia sono possibili non solo per fattori intercorrenti al trattamento, quali ad esempio le proctiti, ma anche per tipo di OT somministrata; gli antiandrogeni, infatti, proprio per il loro meccanismo di azione possono comportare rialzi del PSA più facilmente degli LH-RH analoghi. Premesso tutto ciò, appare chiaro che la DRE e il PSA test non possono da soli controllare il paziente con pregresso cancro della prostata nel follow-up. Vedremo di seguito le possibilità dell'imaging diagnostico in questi pazienti, in particolare nella loro valutazione a distanza dopo PRAD o terapia conservativa (RT e/o OT).

### RISONANZA MAGNETICA MORFOLOGICA

La Risonanza magnetica morfologica (RM) ha scarse possibilità di valutare adeguatamente il paziente trattato con terapia conservativa e in alcuni casi anche il paziente trattato con PRAD.

Nel primo caso il problema maggiore risiede negli effetti biologi determinati dalle radiazioni e dalla terapia ormonale che comportano una marcata riduzione del segnale della ghiandola prostatica a causa della fibrosi e della atrofia da esse indotte. In tali casi, così come peraltro anche avviene per l'ecografia ove l'ecogenicità ghiandolare è marcatamente alterata dopo il trattamento RT/OT, tutta la ghiandola appare diffusamente ipointensa nelle sequenze T2 dipendenti, condizione che impedisce il riconoscimento della neoplasia, solitamente ipointensa in rapporto alla iperintensità del segnale del circostante tessuto normale nei pazienti non trattati. Come riportato in letteratura, la sensibilità e la specificità della RM diminuiscono con l'aumentare della durata della OT (6). Anche nei pazienti operati, la RM può presentare qualche problema poichè se essa è in grado di rilevare le grosse recidive locali non sempre può discriminare il tessuto prostatico residuo da piccole recidive locali. E allora l'imaging avanzato di rimagnetica (Spettroscopia, sonanza Studio perfusionale dinamico e diffusione) può essere di aiuto.

### SPETTROSCOPIA, STUDIO PERFUSIONALE DINAMICO E DIFFUSIONE

Lo studio spettroscopico è indubbiamente un utile supporto alla RM per l' identificazione del tumore residuo, di eventuali recidive locali e per la definizione dell'atrofia metabolica.

E'possibile diagnosticare il cancro residuo o la recidiva locale basando la diagnosi sul rilievo della sola colina (choline peak area-to-noise ratio > 5:1) (Fig 1) o in base al rapporto colina/creatina, se è rilevabile anche la creatina (choline/creatine ratio > 1.5:1). Non si utilizza lo stesso criterio che viene impiegato nei pazienti non trattati, ovvero il rapporto colina +

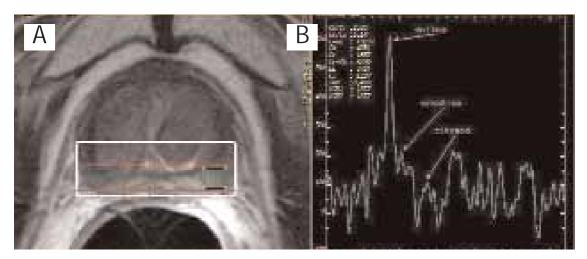


Figura 1. Paziente con cancro della prostata stadio T3bN0M0, Gleason score 4+3, PSA = 11.5 ng/ml. Risonanza magnetica spettroscopica in corso di trattamento RT e OT (4 mesi in OT dal termine della RT)

Nella figura 1a (immagine assiale FSE T2 pesata, con griglia

creatina/ citrato, in quanto gli effetti della RT e OT si verificano principalmente e precocemente sul citrato che decresce prima e più rapidamente degli altri metaboliti; il rapporto tra i metaboliti sarebbe, dunque, comunque elevato a causa della drastica riduzione del denominatore, dovuto agli effetti del trattamento. L'atrofia metabolica viene diagnosticata (7) quando i metaboliti sono al di sotto della soglia (peak area-to-noise ratio < 5:1). La determinazione dell'atrofia metabolica, end-point del trattamento, è un importante informazione per il clinico.

Analogamente nel paziente trattato con PRAD è possibile discriminare in base ai dati spettroscopici se l'eventuale tessuto presente in sede peri-uretrale sia da riferire a malattia o se si tratti di semplice tessuto prostatico residuo. Non bisogna dimenticare che l'apice ghiandolare si situa a livello dello sfintere striato e che talora la necessità di evitare una possibile lesione dello sfintere e la conseguente incontinenza del paziente possono portare anche un chirurgo esperto a lasciare parte del tessuto prostatico dell'apice durante l'intervento di PRAD. Ovviamente la possibilità di effettuare uno studio spettroscopico nei pazienti operati molto dipende dalla quantità di tessuto disponibile per l'analisi e dalla presenza o meno di problemi legati ad artefatti di ordine tecnico come ad esempio la presenza di molteplici clips chirurgiche nella sede d'intervento. spettrale sovrapposta) si osserva diffusa ipointensità di segnale in tutto l'ambito ghiandolare; lo spettro corrispondente (b) al voxel evidenziato in verde (a) mostra elevato picco di colina con scarsi livelli di creatina e citrato, sospetto per persistenza di neoplasia.

In questi casi lo studio perfusionale dinamico (DCE) può essere impiegato per dirimere i casi dubbi (Fig 2). I dati della letteratura riportano un

incremento della sensibilità e specificità della RM quando si impieghi la DCE, anche dopo RT (SS 72% vs. 38% e SP 85% vs. 80% rispetto a T2w imaging) (8). Al contrario la diffusione sembra avere ancora poco spazio nel follow-up dei pazienti trattati, in particolare nella valutazione di eventuali recidive locali. Ancora pochi sono infatti i lavori in letteratura che riportano l'esperienza in questo campo. E' stata invece proposta di recente l'associazione tra imaging di diffusione e " whole-body magnetic resonance" per la diagnosi delle metastasi ossee con un elevato VPP (98%) (9), mentre la diffusione nella valutazione dei linfonodi pelvici è un possibile sviluppo futuro.

### LE METASTASI OSSEE E IL PROBLEMA LINFONODALE

Le metastasi ossee sono rilevate in circa il 65%–75% dei cancri metastatici della prostata e rappresentano la sede predominante o spesso anche la sola sede di metastasi in 85% - 90% dei casi. La risonanza magnetica morfologica è in grado spesso di diagnosticare le lesioni metastatiche sulla base del segnale ipointenso sia nelle sequenze T1 che T2 dipendenti

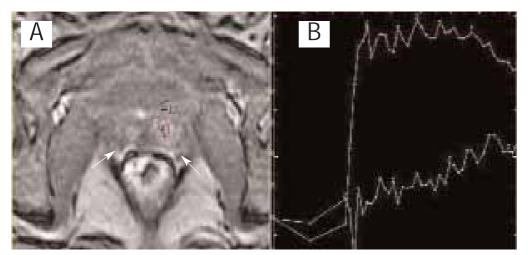


Figura 2. Paziente operato di nodulectomia in corso di adenomectomia prostatica, con rialzo del PSA (0.8ng/ml) Lo studio perfusionale dinamico (a) documenta due aree di incremento del segnale (frecce). Le curve intensità tempo corrispondenti alle roi poste sulla lesione sospetta di sinistra (a, roi

viola) e sul tessuto prostatico senza alterazioni di enhancement (a, roi verde) sono molto diverse, con più marcato e più rapido enhancement e wash-out della lesione sospetta, identificata dalla curva viola.

ed iperintenso, in rapporto all'edema perilesionale, in quelle T2 w dopo la saturazione del segnale del tessuto adiposo. Tuttavia, nonostante si conosca la sua alta percentuale di falsi positivi e la sua correlazione coi livelli del PSA ematico, l'esame scintigrafico è ancora quello più richiesto per la valutazione dello scheletro intero. Un recente lavoro (10) ha analizzato tutte le metodiche di Medicina Nucleare a disposizione per la diagnosi di metastasi da cancro della prostata e ha concluso che tra le tante, quella con maggior sensibilità specificità e valore predittivo positivo è la F18-fluoro-fluoride PET/TC (81%, 100% e 100%, rispettivamente), per il suo alto metabolismo osseo.

Per quanto riguarda il problema linfonodale, la RM presenta alta sensibilità e bassa specificità nella diagnosi di metastasi linfonodali. Il criterio è quello dimensionale con linfonodi considerabili patologici per un diametro traverso massimo >1centimetro o con presenza di colliquazione interna. I mezzi di contrasto linfotropi a base di ferro, catturato dai macrofagi (linfonodi sani ipointensi dopo mdc, in quanto il ferro è regolarmente catturato dai macrofagi sani con conseguente decadimento del segnale), sono stati recentemente impiegati in molti studi specie all'estero. I risultati di tali studi segnalano un notevole incremento sia della sensibilità che della specificità nell'impiego di queste sostanze in

rapporto al normale studio RM (96% e 99% rispettivamente) con diagnosi anche per linfonodi tra mra 5 e cm 1. Tra le più recenti segnalazioni in tema di recidive locali e mestastasi linfonodali da tumore della prostata, l'impiego della <sup>11</sup>C-Choline PET-CT (11).

### CONCLUSIONI

Dopo trattamento conservativo (RT e OT), la RM morfologica ha scarse possibilità diagnostiche, così come l'ecografia, la DRE ha bassa sensibilità e bassa specificità e il PSA test non è completamente attendibile in quanto ormono-dipendente.

Dopo PRAD valori di PSA < 0,20ng/ml non escludono la progressione di malattia (3).

Ne risulta che le metodiche di imaging avanzato possono giocare un ruolo fondamentale.

La RM spettroscopica ha ottime possibilità, specie nel monitorare il paziente trattato con terapia conservativa perché può definire sia la presenza di residuo di malattia che l'atrofia metabolica. Quest'ultimo dato può essere particolarmente interessante per la programmazione della durata del trattamento OT adiuvante dopo RT (casi localmente avanzati).

Lo studio dinamico perfusionale può trovare spazio sia nei pazienti trattai con PRAD che in quelli trattati con terapia conservativa.

Lo studio di diffusione non è attualmente molto impiegato nel follow-up, se si escludono valutazione di metastasi ossee e possibili implicazioni nella valutazione dei linfonodi pelvici.

La TC/PET è particolarmente utile nelle recidive.

### **BIBLIOGRAFIA**

- 1 Crook JM, Robertson S, Collin G, Zaleski V and Esche B. 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 1993;27:31-37.
- 2 Boccon-Gibod L Djavan WB, Hammerer P et al. Int. Management of prostate-specific antigen relapse in prostate cancer: a European consensus. J. Clin. Pract. 2004; 58: 382-390.
- 3 Leibovici D, Spiess PE, Agarwal PK et al. Prostate cancer progression in the presence of undetectable or low serum prestate-specific antigen level. Cancer 2007; 109: 198-204.
- 4 Consensus statement: guidelines for PSA following radiation therapy. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. Int Radiat Onncol Biol Phys 1997; 37: 1035-1041.
- 5 Perez CA, Michalski JM, Lockett MA et al. "Chemical disease-free survival in localized carcinoma of prostate treated with external beam irradiation: comparison of American society of therapeutic radiology and oncology consensus or 1 ng/ml as endpoint". Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 2001; Vol. 49, No. 5, pp. 1287–1296.
- Mueller-Lisse UG, Swanson MG, Vigneron DB et al. Timedependent effects of hormone-deprivation therapy on prostate metabolism as detected by combined magnetic resonance imaging and 3D Magnetic resonance spectroscopic imaging. Magn Reson Med 2001; 46:49-57.
- 7 Coakley FV, Seong Teh H, Qayyum A et al. Endorectal MR imaging and MR spettroscopy Imaging for locally recurrent prostate cancer after external beam radiation tehrapy, prelimary experience. Radiology 2004; 233:441-448.
- 8 Haider MA, Chung P, Sweet J. et al." Dynamic contrastenhanced magnetic resonance imaging for localization of recurrent prostate cancer after external beam radiotherapy". Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008; 70:425-30).
- 9 Nakanishi K, Kobayashi M, Nakaguchi K. et al. Whole-body MRI for detecting metastatic bone tumor: diagnostic value of diffusion-weighted images. Magn Reson Med Sci 2007; 6: 147-155).
- 10 Takahashi N. "The roles of PET and PET-TC in the diagnosis and management of prostate cancer" Oncology 2007; 72: 226-233.
- 11 Reske SN, Blumstein NM. [11C] choline PET/TC imaging in occult local relapse of prostate cancer after radical prostatectomy. Eur J Nucle Med Mol Imaging 2008; 35: 9-17.

# ECOGRAFIA TRANS-RETTALE E BIOPSIA PROSTATICA

R. Regine, M. De Siero, G. Di Costanzo, I. Bonifacio

La ecografia trans-rettale della prostata (TRUS) consente una valutazione morfologica ed eco strutturale molto approfondita della ghiandola; tuttavia, pur sensibile, la metodica risulta scarsamente specifica nel discriminare le alterazioni benigne da quelle maligne e nella caratterizzazione tissutale. Infatti, nonostante la maggior parte dei carcinomi della postata di dimensioni < 2 cm inscritte nella zona periferica si presentino come lesioni ipoecogene a limiti ben definiti, tale aspetto non può definirsi patognomonico permettendo, da solo, di fare diagnosi in una percentuale di casi compresa tra il 2,5 e il 7,2%. (Fig. 1)



Figura 1. Scansione assiale: presenza di lesione nodulare ad ecogenicità mista, prevalentemente ipoecogena, della regione periferica destra che bozza il profilo capsulare.

Il basso valore predittivo positivo della sola ecografia trans-rettale si giustifica se consideriamo che:

- nodularità ipoecogene possono rappresentare foci di flogosi acuta, cronica o infarti;
- un terzo dei casi di neoplasia prostatica si presenta come lesione isoecogena rispetto al parenchima ghiandolare circostante, potendola discriminare morfologicamente solo se associata ad un'asimmetria e/o una bozzatura del profilo parenchimale;
- se pur raramente la lesione neoplastica si può presentare come nodulo iperecogeno ed in questi casi spesso risulterà all'esame istologico come comedocarcinoma;
- foci neoplastici maligni possono annidarsi anche nella zona centrale/transizionale in una percentuale inferiore al 30%.

Tali limiti rendono la metodica, da sola, di scarsa utilità nello screening del carcinoma della prostata sebbene la TRUS consenta una adeguata rappresentazione dell'anatomia zonale ed in particolare della zona periferica, sede più frequente di localizzazione del carcinoma della prostata (circa 70% dei casi). L'utilizzo sistematico della TRUS in sinergia con

L'utilizzo sistematico della TRUS in sinergia con l'esplorazione digitale rettale (EDR) e il dosaggio dei livelli sierici di PSA, consente di elevare il guadagno in termini di accuratezza diagnostica della metodica nella identificazione e caratterizzazione del nodulo neoplastico.

Elementi di sospetto da valutare all'EDR sono il rilievo di un nodulo o di un'asimmetrica variazione della consistenza ghiandolare.

Nei pazienti con PSA nei limiti della norma può essere utile valutare la *velocità* di PSA (PSAV) ossia il tasso di incremento annuale (valore cut-off 1,2 ng/ml/anno in individui con PSA iniziale minore di 2 ng/ml e 0,75 ng/ml/anno per quelli con valore iniziale compreso tra 2 e 4 ng/ml).

Nei pazienti con valori di PSA aumentati, è importante valutare il PSA-*ratio* ovvero il rapporto tra PSA libero (f-PSA) e quello totale (t-PSA): valore normale < 0,15. Dal rapporto fra il valore del t-PSA e il volume prostatico misurato con la TRUS si ottiene il PSA-*density*, il cui valore normale è < 0,15, che ha mostrato una buona significatività nel discriminare tra ipertrofia prostatica benigna e tumore prostatico.

Tuttavia solo nel 2% dei casi si verifica la presenza di un PSA > 10 ng/ml e/o EDR positiva in paziente con oltre 50 anni di età e senza quadro di prostatite che permette di avere fondati sospetti di carcinoma prostatico.

Invece circa il 90% di tutti gli uomini con più di 50 anni hanno PSA e EDR nei limiti della norma e tra questi si nasconde un tumore prostatico in una percentuale di circa il 4%.

Dei rimanenti Pazienti con valori di PSA compresi tra 4 e 10 ng/ml circa il 25% presenta neoplasia maligna della prostata.

Tali dati dimostrano che la TRUS anche supportata con EDR e PSA non riesce a discriminare sempre tra lesione maligna e benigna.

Lo studio TRUS con color-Doppler e power-Dopper non ha dimostrato di migliorare in maniera significativa la capacità di identificazione del tumore prostatico anche se alcuni studi né hanno enfatizzato la possibilità di incrementare la sensibilità e il valore predittivo. (Fig. 2)



Figura 2. Valutazione power-Doppler in scansione sagittale: lesione nodulare periferica che mostra vivace vascolarizzazione sia intra che peri-lesionale.

Un efficace guadagno diagnostico si è avuto con lo studio della vascolarizzazione della ghiandola con mezzi di contrasto US compatibili di ultima generazione (cosiddetti a basso indice meccanico) che ha migliorato la specificità della metodica nella individuazione di noduli neoplastici.

Attualmente l'utilizzo della TRUS, come indicato dalle linee quida del Ca prostatico, è raccomandato per:

- lo studio dell'interessamento capsulare del carcinoma prostatico,
- il calcolo del volume prostatico ai fini della determinazione della PSA-density,
- il follow-up di pazienti sottoposti a prostatectomia radicale per la individuazione della recidiva in loggia prostatica o in sede perianastomotica.

Soprattutto, però, fondamentale è il ruolo che riveste la TRUS nella guida della biopsia della prostata. Sotto guida ecografica è possibile ottenere un mappaggio "random", a sestante, per via trans-perineale o trans-rettale che ha dimostrato una maggiore affidabilità rispetto alla biopsia mirata su nodulo sospetto all'esplorazione rettale: percentuale di positività della biopsia con guida ecografica del 39% vs il 9% ottenuto in corso di biopsia con guida digitale.

Il Paziente viene preparato alla biopsia mediante clisteri evacuativi e con terapia antibiotica nei giorni precedenti e seguenti la procedura; inoltre devono essere valutati i parametri coagulativi e sospesi i trattamenti con farmaci anticoagulanti.

Viene utilizzato un ago del tipo tranciante con calibro di almeno 18 Gauge e di lunghezza di 18-20 cm se si utilizza il dispositivo di guida su sonda trans-rettale. (Fig. 3)



**Figura 3**. Sonda ecografica trans-rettale con guida per ago tranciante da 18G.

Importante valutare immediatamente la congruità del prelievo che deve possedere una morfologia di continuità "lineare".

La tecnica bioptica a sestante prevede l'esecuzione di 3 prelievi per lato tutti localizzati a livello della regione periferica.

In tal modo, in pazienti con valori di PSA compresi tra 4 e 10 ng/ml, la percentuale di positività per lesioni neoplastiche maligne è compresa tra il 20 e il 30% mentre con valori >10 ng/ml tale percentuale sale tra il 50-70%.

Attualmente per incrementare la possibilità di individuazione dei carcinomi prostatici si preferisce utilizzare tecniche a maggior numero di campioni, di solito con un numero di prelievi compreso tra i 10 e i 12. Infatti, ai 6 iniziali si aggiungono ulteriori prelievi a livello dell'apice ghiandolare, medialmente e lateralmente. Inoltre nei casi clinicamente dubbi o fortemente sospetti, specie con negatività della prima biopsia, viene estesa la regione da bioptizzare includendo anche la zona di transizione. (Fig. 4)

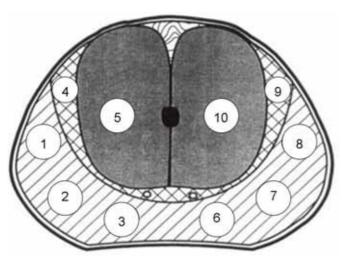


Figura 4. Schema della tecnica bioptica a sestanti allargata.

La tecnica a più prelievi ha permesso di incrementare di circa il 20% la possibilità di reperire lesioni maligne in pazienti con livelli sierici di PSA <10 ng/ml e di circa il 10% per quelli con PSA >10 ng/ml. (Fig. 5)



Figura 5. Biopsia ecoguidata trans-rettale di sfumata lesione nodulare ipoecogena della zona periferica.

La biopsia prostatica sotto guida ecografica transrettale ha dimostrato pertanto di essere una buona metodica per l'individuazione di lesioni maligne specie se suffragata dal PSA e EDR ma anche dalla metodica Doppler e ancor più dalla recente introduzione sia della CETRUS sia della SE.

La TRUS con mdc eco-compatibile (contrast-enhanced grey-scale transrectal ultrasound: CETRUS) ha dimostrato che il nodulo ipoecogeno maligno della zona periferica della ghiandola, rispetto ad una le-

sione con le stesse caratteristiche ecografiche ma di natura benigna, presenta più frequentemente un più rapido ed intenso enhancement post-contrastografico rispetto al parenchima circostante (p<0.05).

E' possibile incrementare pertanto la significatività di individuazione del carcinoma postatico eseguendo prelievi mirati sulle aree caratterizzate da pattern di enhancement sospetto.

La biopsia supportata da CETRUS ha mostrato una più alta specificità rispetto a quella solo sotto guida TRUS (83% vs. 58%, p< 0,05).

Di recente a tali tecniche si è affiancata l'elastosonografia (SE) che, sfruttando il principio della diversa elasticità dei tessuti dopo una compressione assiale, appare, dai risultati preliminari in letteratura, avere una discreta efficacia nel differenziare il tessuto neoplastico dalla restante porzione di parenchima ghiandolare periferico.

Pallwein e coll. hanno effettuato uno studio prospettico su 230 uomini per determinare il valore della biopsia guidata con elastosonografia (SE) nell'individuazione del tumore prostatico, rispetto alla biopsia random a sestanti. Gli autori hanno concluso che la biopsia con guida elastosonografica ha individuato un maggior numero di tumori riducendo il numero di biopsie da eseguire per Paziente.

In corso di biopsia con TRUS generalmente i Pazienti lamentano disconfort di scarso rilievo clinico quali transitoria ematuria, stranguria, disuria che cessano, comunque, nella prima settimana dall'esecuzione della biopsia.

Nel 45% dei casi, i Pazienti possono presentare possibili manifestazioni vagali secondari a dolore che consiglia di effettuare le biopsie sempre in ambiente protetto, con accesso venoso preventivo, monitorando costantemente le funzioni vitali e ricorrendo, nei casi più "refrattari", alla sedo-analgesia.

Complicanze più temibili, sebbene poco frequenti (< 1%) sono rappresentate da lesioni iatrogene, a livello di prostata, vescichette seminali, retto, uretra e pareti vescicali che possono configurare quadri clinici ad impronta emorragica anche gravi.

### **BIBLIOGRAFIA**

- 1 F. Grasso-Leanza, P. Pepe, P. Panella, M. Pennini; Arch Ultrasonography and prostatic adenocarcinoma. Ital Urol Androl. 1995 Sep; 67(4):237-41
- 2 DC Vergho, K. Heine, JM Wolff The role of PSA in diagnosis of prostate cancer and its recurrence.; Pathologe. 2005 Nov; 26(6): 473-8.
- P. Hammerer, H. Huland Value of determining prostatespecific antigen for early detection or prostatic carcinoma.; Urologe A. 1995Jul; 34(4): 283-9.
- 4 J Tang, JC Yang, Y Li, J Li, H. Shi Peripheral zone hypoechoic lesions of the prostate: evaluation with contrast-enhanced gray scale transrectal ultrasonography.; J Ultrasound Med. 2007 Dec; 26(12): 1671-9.
- 5 DW Keetch, WJ Catalona, DS Smith Serial prostatic biopsies in men with persistently elevated serum PSA values.; J Urol 1994; 151(6): 1571-4.

- 6 V Ravery, L Goldblatt, B Royer et al. Extensive biopsy protocol improves the detection rate of prostate cancer.; J Urol 2000; 164(2): 393-6.
- 7 L Pallwein, M Mitterberger, A Pelzer, G Bartsch, H Strasser, GM Pinggera, F Aigner, J Gradl, D Zur Nedden, F. Frauscher Ultrasound of prostate cancer: recent advances.; Eur Radiol. 2008 Apr; 18(4):707-15.
- 8 J Tang, JC Yang, Y Luo, J Li, Y Li, H. Shi Enhancement characteristics of benign and malignant focal peripheral nodules in the peripheral zone of the prostate gland studied using contrast-enhanced transrectal ultrasound.; Clin Radiol. 2008 Oct;63(10):1086-91.
- 9 JC Yang, J Tang, J Li, Y Luo, Y Li, H Shi Contrast-enhanced gray-scale transrectal ultrasound-guided prostate biopsy in men with elevated serum prostate-specific antigen levels.; Acad Radiol 2008 Oct; 15(10): 1291-7.
- 10 L Pallwein, M Mitterberger, P Struve, W Horninger, F Aigner, G Bartsch, J Gradl, M Schurich, F Pedross, F Frauscher Comparasion of sonoelastography guided biopsy: impact on prostate cancer detection.; Eur Radiol. 2007 Sep; 17(9):2278-85.

# RM E METANALISI DELLA LETTERATURA

### A. Giovagnoni

### L'evidenza in diagnostica: RM e metanalisi della letteratura

In poche professioni come in quella medica, la qualità tecnica dipende così strettamente dalla bontà delle informazioni di cui si dispone. Ogni decisione diagnostica, prognostica o terapeutica dovrebbe essere infatti fondata sull'integrazione e sul confronto tra i dati raccolti dall'esame del paziente con le conoscenze in possesso dal medico. A tentare di ridurre il gap fra la realtà professionale e la necessità di un continuo aggiornamento delle proprie conoscenze, si è sviluppata la Medicina Basata sulle Evidenze (EBM), nuova tecnologia che si pone come obiettivo quello di fondare ogni decisione (clinica, diagnostica o gestionale) sulla migliore prova di efficacia disponibile nella letteratura medica, al fine di portare direttamente i risultati più aggiornati della ricerca scientifica nella pratica quotidiana. La EBM determina lo sviluppo di strumenti culturali ed editoriali per favorire la diffusione, l'interpretazione e l'applicazione clinica dei risultati della ricerca medica favorita dall'attuale enorme sviluppo delle reti telematiche che rende disponibili in tempo reale tutte le informazioni mediche a riguardo. Al contrario delle discipline mediche cliniche nelle quali EBM è considerata ormai un metodo di analisi affidabile e quindi sempre più largamente utilizzata, ancora limitate appaiono le sue applicazioni in campo radiologico.

La EBM si propone di integrare le migliori evidenze scientifiche con l'esperienza clinica. Il ruolo dell'esperienza è fondamentale in diversi momenti del processo decisionale, in particolare: nella raccolta dei dati anamnestici e obiettivi; nell'individuazione del problema clinico del paziente; nella formulazione di quesiti clinici specifici; nel trasferimento delle evidenze; nella cura del paziente reale. Le revisioni sistematiche (RS) riuniscono, in una misura di efficacia, i risultati di tutti gli studi clinici condotti su di un determinato argomento.

La metanalisi è una tecnica clinico-statistica quantitativa che permette di combinare i dati di più studi condotti su di uno stesso argomento.

Vediamo ora come il metodo analitico dell'EBM può essere applicato al carcinoma prostatico.

Utilizzando il comune motore di ricerca PubMed

sotto la parola chiave " Prostate cancer " vengono estrapolati più di 66000 lavori pubblicati; il numero di lavori si riduce a circa 1200 quando alla parola " Prostate Cancer" si aggiungono "Diagnosis Imaging AND MRI ". Questo enorme numero di informazioni e studi pubblicati sull'argomento sottolineano immediatamente come il Ca prostatico sia, come era facilmente prevedibile, argomento di rilevanza fondamentale nel mondo dell'editoria scientifica internazionale. Tuttavia se la ricerca PubMed con le medesime parole chiave (prostate cancer e MRI) si limita agli studi di forte evidenza clinica (trial randomizzati) il numero di lavori estrapolabili si riduce a 15 (1.25 %) mentre le metanalisi – review sistematiche - rappresentano un numero irrisorio (5 lavori) costituendo lo 0.4 % dei lavori pubblicati sull'argomento.

Il primo commento possibile alla luce del metodo EBM è che gli studi di forte rilevanza clinica sono relativamente pochi e pertanto appare molto difficile discriminare i contenuti realmente utili alla pratica clinica rispetto a quelli pubblicati. Il secondo, più generale, che PubMed si sta rivelando sempre di più come un motore molto potente ma aspecifico e che quindi dovrà essere sempre di più supportato da altri tipi di motore che si avvalgono della cosiddetta editoria secondaria basata sulla raccolta di abstracts strutturati e revisioni sistematiche. L'analisi della letteratura più recente alla luce dei "dettami" della EBM ha fatto emergere come unico lavoro citabile una metanalisi di autori europei ormai datata più di 6 anni (Local staging of prostate cancer using magnetic resonance imaging: a meta-analysis. Engelbrecht MR, Jager GJ, Laheij RJ, Verbeek AL, van Lier HJ, Barentsz JO. Eur Radiol. 2002 Sep;12(9):2294-302). In questo lavoro si ribadisce l'utilità della RM con sonda intrarettale nella stadiazione del Ca prostatico con valori di sensitività, specificità e valore predittivo positivo e negativo superiore alle altre metodiche tradizionali considerate (TC e US tran rettale). I lavori più recenti non fanno altro che ribadire tali risultati. L'uso delle bobine phased array superficiali recentemente introdotte nella pratica RM routinaria, pur mostrando in maniera anedottica e su studi non controllati un grande valore diagnostico del tutto paragonabile alle

sonde intrarettali, non hanno trovato ancora in letteratura una "forza" delle evidenze capaci di soppiantare nelle linee guida la tecnica intracavitaria. Questo aspetto permette di introdurre un altro argomento strettamente collegato alla EBM : le linee guida e le raccomandazioni di appropriatezza. Le metanalisi e le revisioni sistematiche basate su trial clinci randomizzati e controllati sono alla base infatti della formulazione delle linee quida . Non può essere questa l'occasione per una analisi descrittiva delle generalità delle linee guida e dei problemi ad esse collegati. Anche in questo campo possono essere fatte alcune considerazioni di ordine generale ma che investono in maniera particolare il ca prostatico. Come è noto, le linee-guida sono raccomandazioni sviluppate in modo sistematico per assistere medici e pazienti nelle decisioni sulla assistenza sanitaria appropriata di specifiche condizioni cliniche. Sono strumenti utili per garantire la efficacia e la appropriatezza della pratica clinica; ridurre la variabilità dei comportamenti clinici; aggiornare ed informare correttamente gli operatori sanitari ed i cittadini. In particolare un intervento sanitario è definito appropriato se dal punto di vista professionale mostra efficacia provata (con gradi di evidenza variabili); la prescrizione riguarda indicazioni cliniche per le quali è stata dimostrata l'efficacia e gli effetti sfavorevoli sono "accettabili" rispetto ai benefici. L'Agenzia per i Servizi Sanitari Regionali (ASSR) dell'allora Ministero della Salute ha pubblicato in Italia nel 2004 le linee guida nazionali di diagnostica per immagini nelle quali il Ca prostatico non è stato incluso. Per contro, una ricerca su PubMed e siti specializzati sulle linee quida del Ca prostatico porta ad un numero di statement e linee guida pubblicate superiore alle 115 unità. Viene naturale pertanto ribadire che anche da questo punto di vista molte cose appaiono confuse e quanto mai controverse.

Uno dei lavori certamente più "illuminanti" e sistematici per il radiologo e in generale per il work up diagnostico del ca prostatico è stato pubblicato recentemente (2007) dal America College of Radiology (ACR) che nei cosiddetti Appropriateness Criteria ® ribadisce quanto segue (riportato in versione originale. ndr): a) The role of imaging in low-

risk patients is controversial; b) In intermediate- and high-risk individuals, imaging may play a role in staging and thus in directing therapy; C) MRI using endorectal coil techniques appears to be the most accurate imaging test available for local staging of the prostate, providing both loco-regional and nodal evaluation; d) In truly high-risk patients (clinical T3, very high PSAlevels, and Gleason score ≥8), radionuclide bone scans and CT may be useful for detecting bony metastases and lymph nodes, respectively. Prosta Scint scans may also play a role in detecting nodal metastases in selected; e) MRSI may provide information about tumor aggressiveness; Improvements in diagnostic accuracy and staging have been reported, thus MRSI cannot yet be considered a routine diagnostic tool; f) "it is generally acknowledged that US is of limited value due to limitations of its spatial resolution".

Alcune considerazioni conclusive . L'onda di piena della EBM sta abbattendosi sulla professione medica e non passerà senza aver modificato profondamente non solo il nostro agire quotidiano sul paziente, ma il modo stesso in cui percepiamo la medicina ed il rapporto con i pazienti, i colleghi, l'amministrazione, la società.

La rivoluzione in atto richiede un grande sforzo di adattamento e di rinnovamento, prima di tutto psicologico e poi culturale. Rimanere chiusi ed indifferenti al cambiamento vuol dire rischiare di diventare spettatori passivi, costretti, magari da misure di tipo amministrativo, ad adottare ciecamente comportamenti clinici di cui non si comprendono il senso e le regole.

### **BIBLIOGRAFIA**

- 1 Sackett DL., Rosemberg WM., Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. BMJ 1996; 312: 71-72.
- 2 Pomponio G., Giovagnoni A., Fratini M., Morbidoni L., Natalizi M.: La medicina basata sulle evidenze: nuovi strumenti per il radiologo.
- 3 Dans AL., Dans LF, Guyatt GH, Richardson S. For the Evidence Based Medicine Working Group. Users' guides to the medical literature. XIV. How to decide on the applicability of clinical trial results to your patient. JAMA 1998; 279: 545-549.
- 4 Fryback DG, Thornbury JR. The efficacy of diagnostic imaging. Med Decis Making 1991; 11: 88-94.

- 5 Stolberg O. H.: Evidence-based Radiology: A new approach to the Practice of Radiology. Radiology 2001; 220: 566-575
- 6 Hillman BJ. Critical thinking: deciding wheter to incorporate the recommendations of radiology publications and presentations into practice. AJR Am J Roentgenol 2000; 174: 943-946.
- 7 Richardson WS, Detsky AS. For the Evidence Based Medicine Working Group. Users' guides to the medical literature. VII. How to use a clinical decision analysis. A. Are the results of the study valid? JAMA 1995; 273: 1292-1295.
- 8 Richardson WS, Detsky AS. For the Evidence Based Medicine Working Group. Users' guides to the medical literature. VII. How to use a clinical decision analysis. B. What are the results and will they help me in caring for my patients? JAMA 1995; 273: 1610-1612.

# CASISTICA RAGIONATA

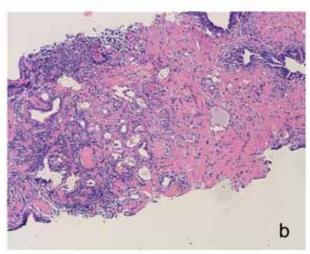
G. Di Costanzo, T. Lembo, F. Palmieri, A. Ragozzino

# CASO 1

Paziente di anni 68 - PSA in aumento, da 4 a 6 in 3 mesi.

Esegue TRUS con mdc e.v. (a) e, contestualmente, esegue biopsia ecoguidata random (b).

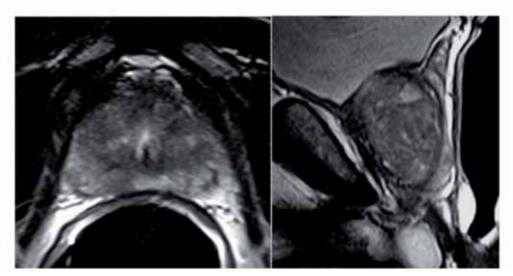




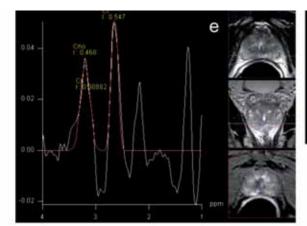
a) Dopo mdc ev rapida impregnazione dell'ipertrofia centrale mentre non sembrano apprezzarsi impregnazioni focali della regione periferica.

b) Un frustolo del lobo destro presenta un microfocolaio di proliferazione a piccoli acini con pattern di crescita irregolare e occasionali nucleoli: reperto istologico di ASAP.

A 1 mese richiesta di esame RM.

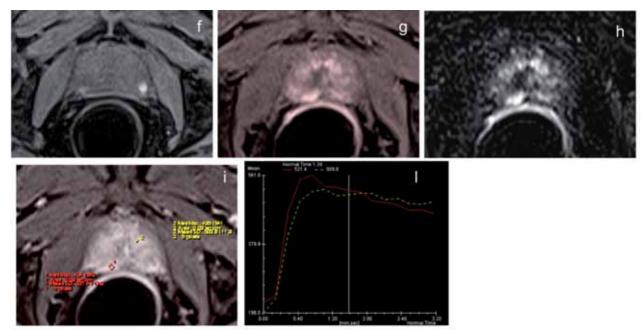


Immagini TSE T2W ad alta risoluzione assiale (c) e sagittale (d).



Metabolite	Pos./ppm	Integral	Ratio
Cr	3.08	0.01	0.02
Cho	3.20	0.47	0.86
Ci	2.65	0.55	1.00
Cho+Cr	3.14	0.48	0.87

e) Analisi spettroscopica con tabella dei valori di integrale e rapporto tra i metaboliti.



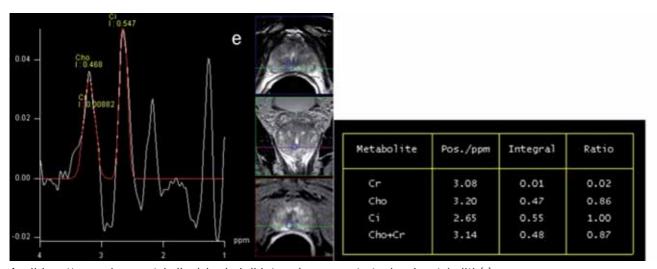
Sequenza Vibe T1 Fat Sat basale (f) e dinamica (g) con elaborazione dell'immagine di sottrazione (h). Posizionamento

delle ROI (i) su immagine dinamica arteriosa e costruzione delle relative curve I/T (I).



Immagini TSE T2W ad alta risoluzione assiale (c) e sagittale (d):

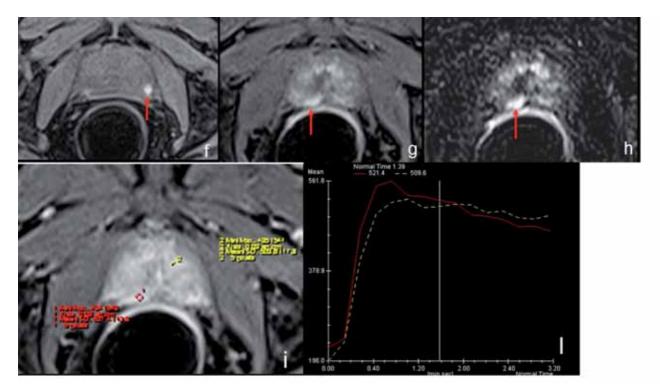
in corrispondenza della porzione apicale del lobo destro a sede paramediana, si apprezza la presenza di un'area pseudonodulare ipointensa (cerchio rosso) che raggiunge il margine capsulare lievemente bozzuto (freccia rossa).



Analisi spettroscopica con tabella dei valori di integrale e rapporto tra i vari metaboliti (e):

a livello della porzione periferica apicale paramediana destra ( voxel ) si apprezza riduzione del citrato con minimo incre-

mento della colina e rapporto (Cho+Cr)/Ci al cut-off di patologia riportato in letteratura.



Sequenza Vibe T1 Fat Sat basale(f) e dinamica (g) con elaborazione dell'immagine di sottrazione (h); posizionamento delle ROI (i) su immagine dinamica arteriosa e costruzione delle relative curve I/T (l):

focale area di iperintensità basale in sede periferica sinistra da postumi di recente biopsia (freccia in f). In fase arteriosa e la corrispondente immagine a sottrazione, mostrano una focale area di vivace impregnazione periferica (frecce in g -h) in corrispondenza del nodulo ipointenso evidenziato nelle sequenze

T2W (cerchio in c). La curva I/T rossa (I) mostra il tipico pattern di impregnazione tumorale. Nel grafico è riportato la curva I/T (curva gialla in I) calcolata a livello, dell'adenoma centrale che presenta analogo andamento.

#### Referto

Ghiandola prostatica aumentata di dimensioni, con notevole ipertrofia della porzione centrale adenomatosa di aspetto multinodulare confluente a prevalente sviluppo craniale che impronta il pavimento vescicale.

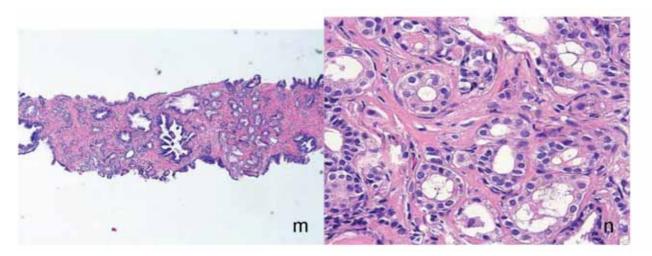
La porzione periferica appare diffusamente e marcatamente assottigliata e disomogenea, con rilievo di qualche piccola area di elevato segnale in T1 Fat Sat da postumi di recente biopsia.

In corrispondenza della porzione periferica apicale del

lobo destro, a sede paramediana, si apprezza piccola (d.t. 1cm circa) area pseudo-nodulare ipointensa in T2 che determina lieve bozzatura del profilo ghiandolare. In fase dinamica il nodulo mostra precoce e vivace enhancement con progressivo wash-out. L'analisi spettrale documenta, a tale livello, una riduzione del Ci ed un minimo incremento della Cho con rapporto (Cho+Cr)/Ci di 0.87. Il reperto RM è suggestivo di lesione eteroplasica.

A 6 mesi il Paziente viene sottoposto a dopo re-biopsia ecoguidata random e con prelievo mirato in corrispon-

denza della regione medio apicale paramediana destra (m-n).



m) Frustolo bioptico della regione medio apicale paramediana destra che mostra la presenza di piccolo focolaio di adenocarcinoma in un contesto di iperplasia ghiandolare; n) forte in-

grandimento dell'area neoplastica: adenocarcinoma ben differenziato (Gleason Score combinato 3+2).

### Commento

La proliferazione a piccoli acini atipici (ASAP) è un'entità anatomo-patologica che rappresenta, nella grande maggioranza dei casi, un carcinoma "sfiorato" dall'ago bioptico e che richiede, generalmente, una re-biopsia a breve distanza di tempo (3-4 mesi).

Nel caso presentato il Paziente, con, in anamnesi, reperto di ASAP al lobo destro, presenta al successivo controllo RM la presenza di un'area pseudo-nodulare con caratteristiche morfo-funzionali fortemente sospette per lesione neoplastica in sede medio apicale paramediana destra. Il successivo controllo bioptico ecoguidato, eseguito a distanza di circa 6 mesi, random e con dettagli del lobo destro, documenta a tale livello la presenza di un piccolo focolaio di adenocarcinoma prostatico ben differenziato. Tale caso conferma il ruolo della RM, nei casi di dubbi reperti istologici, di supporto per le aree da re-bioptizzare.

# CASO 2

Paziente di anni 68 - PSA: 25.

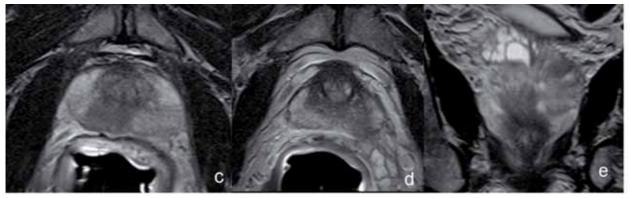
Esplorazione digito-rettale (DRE): nodularità medio-ghiandolare paramediana destra.

TRUS con power-Doppler : a livello della zona periferica

mediana e paramediana destra evidenza di area ipoecogena di circa 20 mm di diametro massimo (a, cerchio rosso), che al controllo color-power Doppler mostra vivace vascolarizzazione sia intra che perilesionale (b).



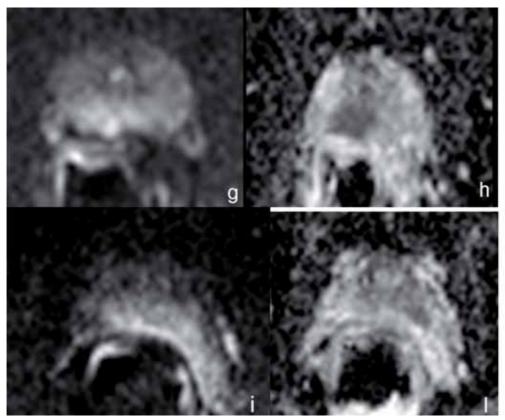
Esegue esame RM



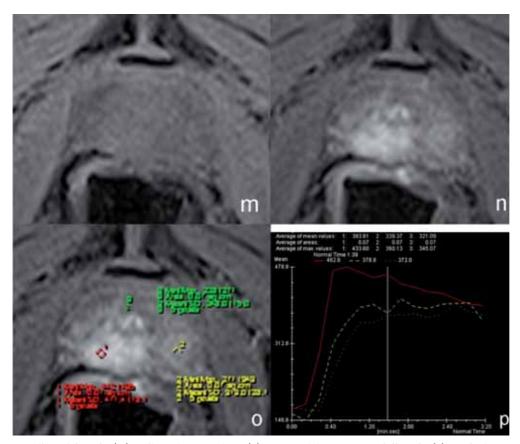
Sequenze TSE T2W ad alta risoluzione in assiale (c-d) e coronale (e).



Analisi spettroscopica con tabella dei valori di integrale e rapporto tra i vari metaboliti (f).



Sequenza assiale pesata in diffusione (g-i) e relativa mappa di ADC (h-l).



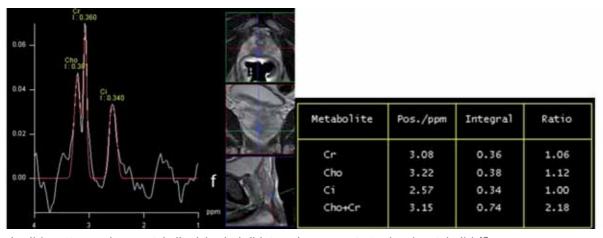
T1 Vibe FS basale (m) e dinamica arteriosa (n) con posizionamento delle ROI (o) e relative curve I/T (p).



Sequenze TSE T2W ad alta risoluzione in assiale (c-d) e coronale (e):

a sede medio-apicale mediana e paramediana destra presenza di area nodulare ipointensa (d.t.max circa 22mm) che determina bozzatura del profilo ghiandolare con irregolarità della capsula ed iniziale obliterazione dell'angolo retto-prostatico (c-d, cerchio rosso).

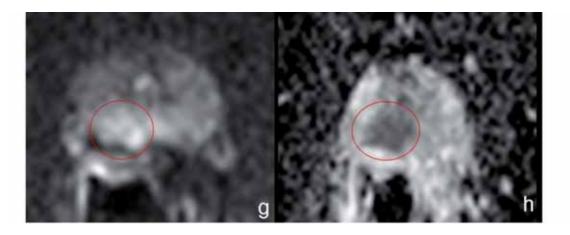
Le sequenze T2W permettono di apprezzare, inoltre, un'altra centimetrica area nodulare di basso segnale a sede basale alta controlaterale, confinata alla capsula (d-e, freccia rossa).

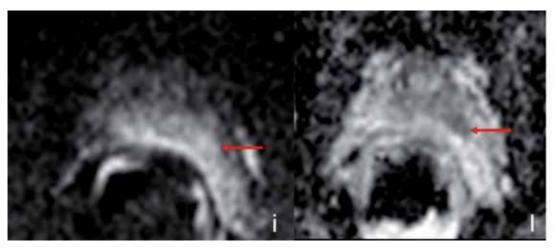


Analisi spettroscopica con tabella dei valori di integrale e rapporto tra i vari metaboliti (f):

si apprezza significativa diminuzione del citrato ed incremento della norma riportati in letteratura.

in corrispondenza della lesione periferica paramediana destra della colina con rapporto (Cho+Cr)/Ci nettamente oltre i limiti

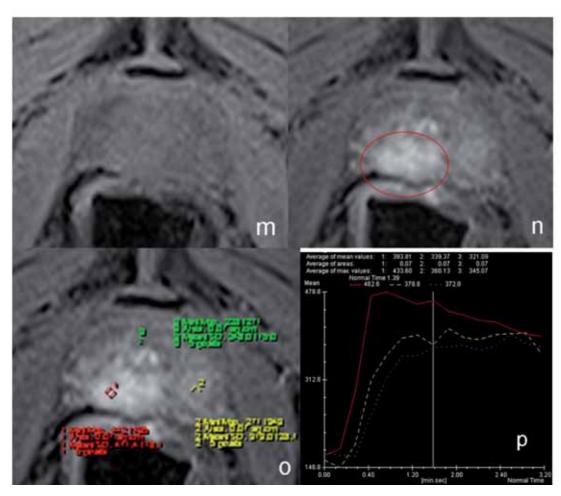




Sequenza assiale pesata in diffusione (g-i) e relativa mappa di ADC (h-l):

Sia a livello della lesione medio-apicale destra (g-h, cerchio rosso) che basale sinistra (i-l, freccia rossa) si apprezza segnale elevato nella sequenza pesata in DWI e basso nella successiva

mappa di ADC con valore medio significativamente più basso di quello del parenchima ghiandolare normale.



T1 Vibe FS basale (m) e dinamica arteriosa (n) con posizionamento delle ROI (o) e relative curve I/T (p):

tipico picco di enhancement tumorale con wash-out (roi e curva rossa), messo a confronto con la normale curva di impregnazione del parenchima ghiandolare periferico controlaterale

sano (roi e curva gialla) e della zona centrale ipovascolare (roi e curva verde).

### Referto

Ghiandola prostatica aumentata di dimensioni, con ipertrofia della porzione centrale adenomatosa di aspetto multinodulare. La porzione periferica appare diffusamente disomogenea con evidenza, in sede medio-apicale mediana-paramediana destra, di un'area nodulare ipointensa in T2, con d.t. di circa 2cm, che raggiunge la capsula irregolarmente bozzuta a tale livello.

Tale area presenta, rispetto al parenchima ghiandolare circostante, segnale elevato nella sequenza DWI con valore medio ADC significativamente più basso del tessuto ghiandolare normale, indicativo di tessuto solido ad elevata densità cellulo-stromale.

L'analisi spettrale documenta una significativa riduzione del Ci e relativo incremento della Cho con rapporto (Cho+Cr)/Ci >> 0.87.

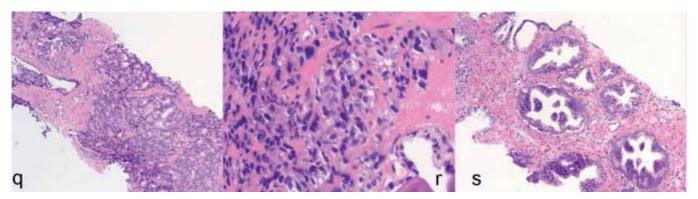
Lo studio dinamico mostra precoce e vivace enhancement con wash-out progressivo

Il reperto RM descritto è indicativo di lesione eteroplasica primitiva con iniziale interessamento extracapsulare.

A sede periferica basale sinistra si apprezza un'altra subcentimetrica area psudo-nodulare ipointensa in T2 e nella mappa di ADC, che mostra sfumata impregnazione post-contrastografica ad andamento non tipico per lesione eteroplasica; lo spettro ottenuto (non mostrato) ha mostrato una relativa diminuzione del Ci ed aumento della Cho.

Tale reperto è sospetto per ulteriore localizzazione di lesione eteroplasica.

Il Paziente esegue, nella stessa giornata, biopsia ecoguidata "random" con dettagli mirati sulle alterazioni evidenziate alla RM (q-r-s).



Lobo destro (q-r): reperto di adenocarcinoma grado 8 Gleason Score combinato (4+4) con segni di extracapsularietà (inva-

sione perineurale); lobo sinistro ( s ): reperto di PIN alto grado.

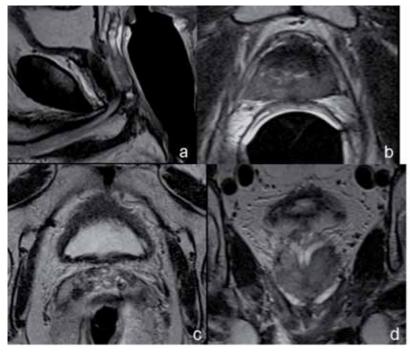
### Commento

Il caso presentato mostra tutti gli aspetti morfologici, spettroscopici, diffusivi e dinamici tipici del tumore prostatico.

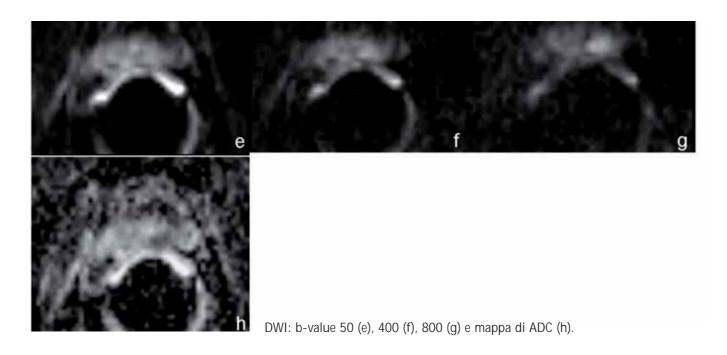
Il valore aggiunto della diffusione e della mappa di ADC, in questo caso, dimostra la potenzialità dell'imaging in DWI nel far sospettare l' alto valore di Gleason Score. Inoltre le caratteristiche morfologiche ed in diffusione identificano nell'ambito della ghiandola una ulteriore area, non riscontrata al preliminare controllo clinico e TRUS, di lesione precancerosa.

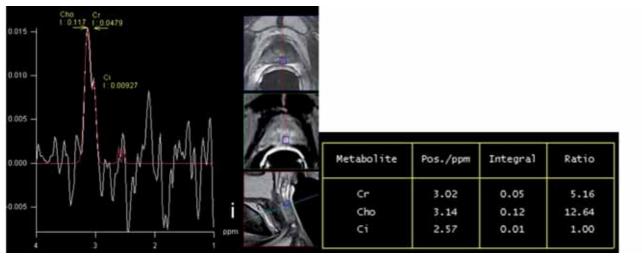
# CASO 3

Paziente di anni 78 - TURP nel 2000 - Nel 2002 diagnosi bioptica di microfocolaio di adenocarcinoma prostatico ben differenziato al lobo sinistro: viene avviato ad un programma di "attesa vigile" - Nel 2006, in seguito al rialzo del PSA, viene sottoposto a 28 cicli di radioterapia (RT) e follow-up strumentale - Attualmente PSA 0,7 - RM di controllo.



Sequenze TSE T2W alta risoluzione in sagittale (a), assiale (b-c) e coronale (d).

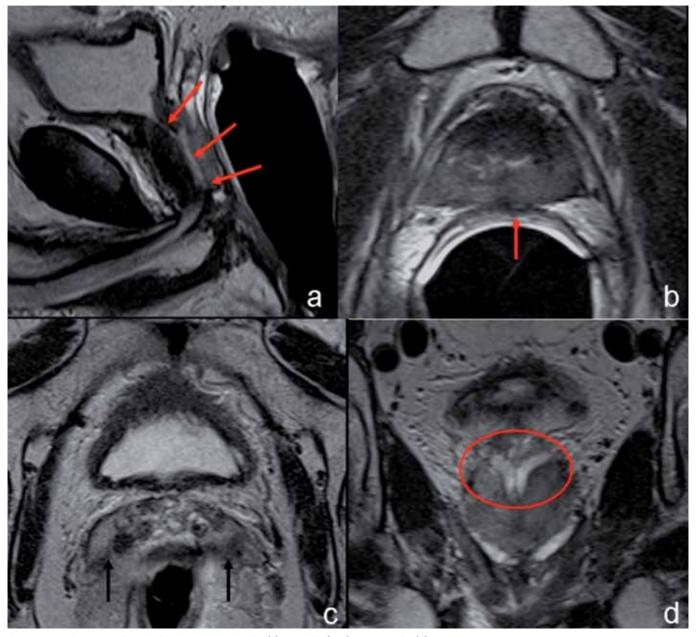




Elaborazione spettroscopica con tabella dei valori di integrale dei metaboliti (i).



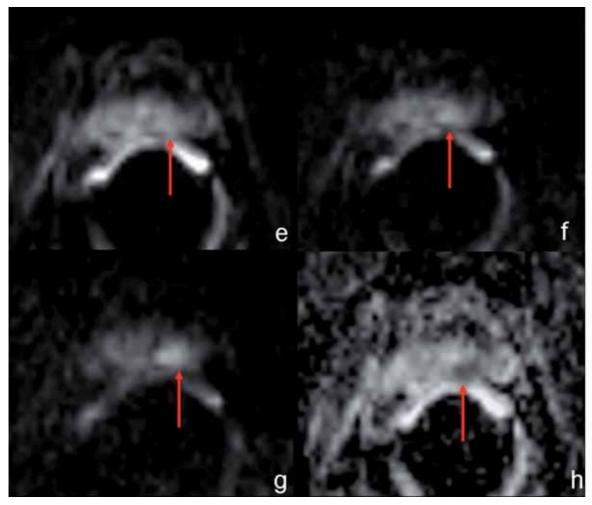
T1 Vibe FS basale (I-m) e dinamica arteriosa (n) con posizionamento delle ROI (o) e relative curve I/T (p).



Sequenze TSE T2W alta risoluzione in sagittale (a), assiale (b-c) e coronale (d):

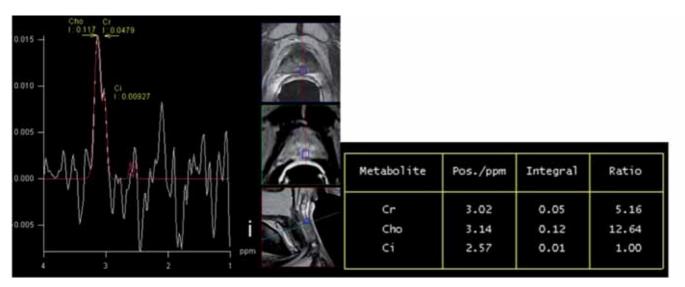
esiti di TURP con loggia residua ampia (frecce in a); struttura ghiandolare inomogenea, diffusamente ipointensa in T2 senza definita distinzione tra CG e PZ. Profilo capsulare irregol. bozzuto in sede medio-basale paramediana posteriore a sinistra

(freccia rossa in b); vescichette diffusamente inomogenee, sclerotiche (frecce nere in c); dotti eiaculatori ectasici da verosimile ostruzione fibrotica/flogistica nella loro convergenza (cerchio in d).



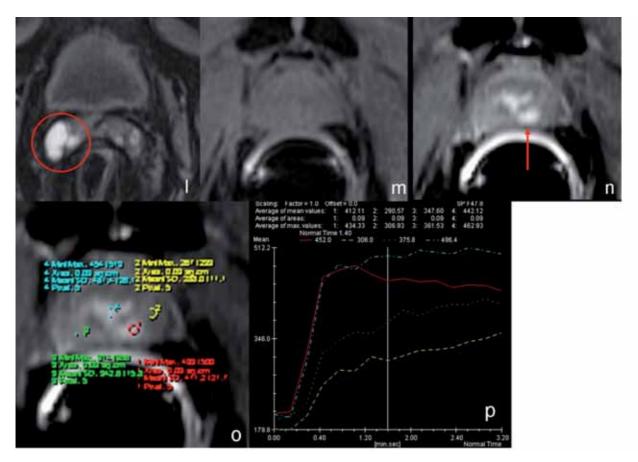
DWI b-value 50 (e), 400 (f), 800 (g) e relativa mappa di ADC (h):

nella sede del reperto T2 si apprezza una centimetrica area nodulare di elevato segnale (freccia in g) che appare nettamente ipointensa nella mappa di ADC (freccia in h) con valore medio di circa 0.75, indicativo di tessuto solido ad elevata densità cellulo-stromale e significativamente più basso del tessuto circostante; il tessuto ghiandolare presenta valori di ADC diffusamente più bassi della norma, verosimilmente in relazione agli esiti del pregresso trattamento RT.



Elaborazione spettroscopica con tabella dei valori di integrale dei metaboliti (i):

l'analisi spettroscopica risulta fortemente degradata da artefatti da movimento ma permette comunque di documentare diffusa riduzione del Ci, da esiti di RT, senza significativo incremento della Cho.



T1 Vibe FS basale (I-m) e dinamica arteriosa (n) con posizionamento delle ROI (o) e relative curve I/T (p):

lo studio dinamico di perfusione ha documentato, in corrispondenza del reperto T2W e DWI, un'area nodulare di vi-

vace enhancement arterioso (freccia in n) con wash-out all'equilibrio, confermato dalle curve I/T (p).

### Referto

Esiti di TURP con loggia residua ampia. Prostata a struttura molto inomogenea, diffusamente ipointensa in T2 senza una definita distinzione tra zona centrale e periferica.

Il profilo capsulare appare continuo e regolare lungo tutta la superficie ghiandolare ad eccezione della regione medio-basale paramediana sinistra a sede posteriore in cui presenta una lieve ed irregolare bozzatura.

In tale sede la sequenza pesata in diffusione ha mostrato una centimetrica area nodulare di elevato segnale che appare nettamente ipointensa nella mappa di ADC con valore medio di circa 0.75, indicativo di tessuto solido ad elevata densità cellulo-stromale e significativamente più basso del tessuto circostante che presenta comunque valori di ADC più bassi della norma, verosimilmente in re lazione agli esiti di pregresso trattamento radioterapico. Lo studio dinamico ha documentato, in corrispondenza del reperto di diffusione, un'area nodulare di vivace enhancement arterioso con wash-out all'equilibrio, confermato dalle curve I/T.

L'analisi spettroscopica risulta fortemente degradata da artefatti da movimento ma permette comunque di documentare diffusa riduzione del Ci, da esiti di RT, senza significativo incremento della Cho.

Il reperto RM, in considerazione del dato morfologico ma soprattutto delle caratteristiche di diffusione e perfusione, è suggestivo di residuo di malattia.

Vescicole seminali sclerotiche con rilievo di area emorragica a livello della destra.

Dotti eiaculatori ectasici da ostruzione fibrotico/flogistica nella loro convergenza.

### Commento

I cambiamenti indotti dalla terapia, sia essa chirurgica, ormonale o radiante, possono risultare in significative alterazioni morfo-funzionali della ghiandola prostatica. Nel caso presentato il Paziente è stato sottoposto, nell'arco di 6 anni, prima ad intervento di adenomectomia, poi a biopsie multilple ed infine a RT.

In seguito alla terapia radiante la ghiandola prostatica

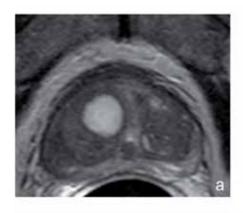
ha subito diffuse alterazioni strutturali e del segnale tali da rendere l'imaging morfologico poco utile per la diagnosi di residuo/recidiva tumorale. L'imaging funzionale, in particolare di diffusione e dinamico di perfusione, ha, invece, giocato un ruolo fondamentale nel riconoscere il tumore residuo mostrando una maggiore sensibilità nei controlli dopo terapia conservativa.

# CASO 4

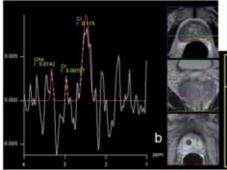
Paziente di anni 64 - PSA: 10.

DRE: prostata di consistenza un po' aumentata, specie a destra, senza definite aree nodulari.

TRUS: lieve ipoecogeneità diffusa della porzione periferica destra.

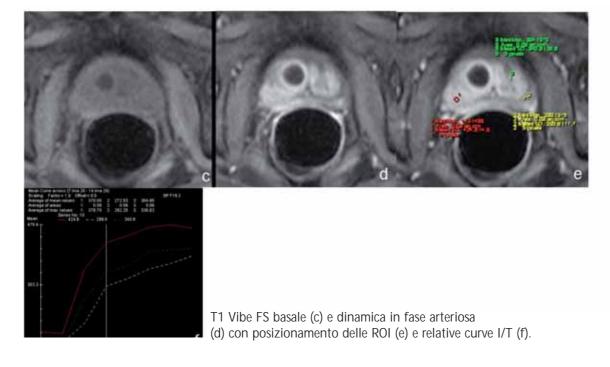


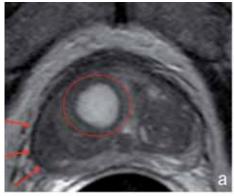
Sequenza assiale TSE T2W (a).



Metabolite	Pos./ppm	Integral	Ratio
Cr	2.96	0.01	0.07
Cho	3.32	0.01	0.12
Ci	2.49	0.12	1.00
Cho+Cr	3.14	0.02	0.19

Elaborazione spettroscopica con tabella dei valori di integrale e rapporto tra i vari metaboliti (b).





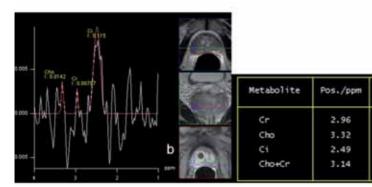
Sequenza assiale TSE T2W (a):

ipertrofia della porzione centrale di aspetto adenomatoso multinodulare con voluminosa cisti da ritenzione in sede paramediana destra (cerchio rosso).

La porzione periferica è diffusamente disomogenea, in parti

colare in regione medio-ghiandolare destra che appare ipointensa ma senza definite modularità.

Regolare il profilo capsulare ed il cellulare lasso periprostatico (frecce rosse).



Elaborazione spettroscopica con tabella dei valori di integrale e rapporto tra i vari metaboliti (b):

in corrispondenza dell'area di alterato segnale in T2 l'analisi dello spettro, sebbene degradato da rumore di fondo, mostra

normale rapporto (Cho+Cr)/Ci.

0.07

0.12

1.00

0.19

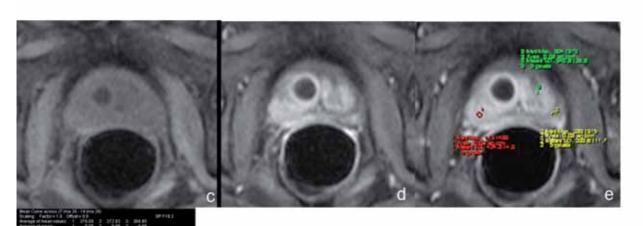
Integral

0.01

0.01

0.12

0.02



men alla seri

T1 Vibe FS basale (c) e dinamica in fase arteriosa (d) con posizionamento delle ROI (e) e relative curve I/T (f):

l'area periferica medio-ghiandolare destra mostra progressivo wash-in con tardivo e lento wash-out (roi e curva rossa), andamento della curva simile ma non tipico di lesione neoplastica. La curva gialla rappresenta la normale dinamica di impregnazione del parenchima ghiandolare periferico sano mentre la curva verde quella di un nodulo di adenoma della zona ghiandolare centrale.

### Referto

Ghiandola prostatica aumentata di dimensioni, con notevole ipertrofia della porzione centrale adenomatosa di aspetto multinodulare, con voluminosa cisti da ritenzione paramediana destra di circa 20x30mm circa.

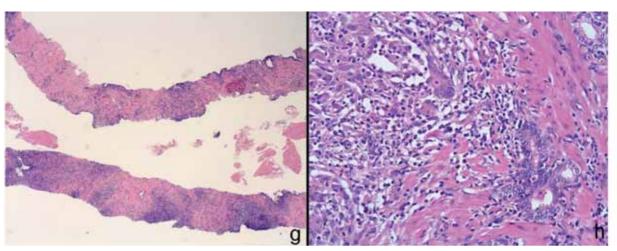
La porzione periferica appare disomogenea, in particolare in regione medio-ghiandolare destra che appare diffusamente ipointensa in T2. Regolare il profilo capsulare. L'analisi spettrale dei metaboliti della ghiandola prostatica ha documentato, a tale livello, un normale rapporto (Cho+Cr)/Ci.

Lo studio dinamico, integrato dalla elaborazione delle curve I/T, ha mostrato un'area non nodulare caratterizzata da progressivo wash-in con tardivo e lento wash-out

Non si apprezzano definite alterazioni del cellulare lasso periprostatico.

Il reperto RM, sebbene sospetto, sulla scorta dei soli dati morfologici, non presenta in realtà caratteristiche spettroscopiche e dinamiche tipiche di lesione eteroplasica, potendo essere compatibile con un quadro di flogosi cronica.

A 1 settimana, il Clinico prescrive esame bioptico (g - h).



Due frustoli bioptici del lobo destro (g) mostrano la presenza di numerose cellule infiammatorie e di poche ghiandole; l'immagine a maggiore ingrandimento (h) mostra due ghiandole

residue in abbondante infiltrato infiammatorio granulomatoso (istiociti e cellule giganti): reperto istologico di prostatite granulomatosa.

### Commento

La diagnosi differenziale tra prostatite e adenocarcinoma è molto spesso difficile.

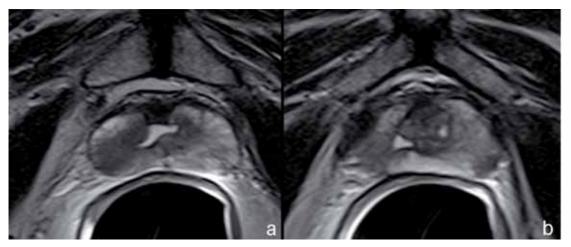
Nel caso presentato, l'assenza di franca nodularità, nell'ambito dell'area di alterato segnale in T2, la regolarità del profilo capsulare, nonostante l'ampio contatto della lesione con la capsula, la normalità del reperto spettroscopico ed il pattern di impregnazione, possono essere in favore di processo infiammatorio cronico ghiandolare.

# CASO 5

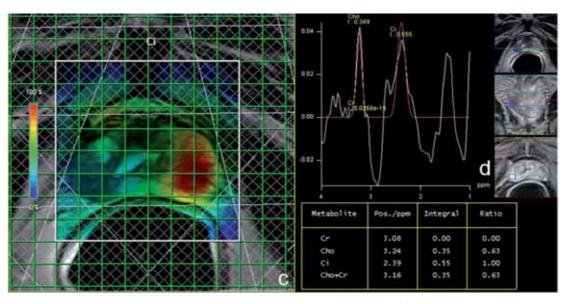
Paziente di anni 66 - PSA: 7,4.

TRUS: area nodulare ipoecogena periferica al lobo destro.

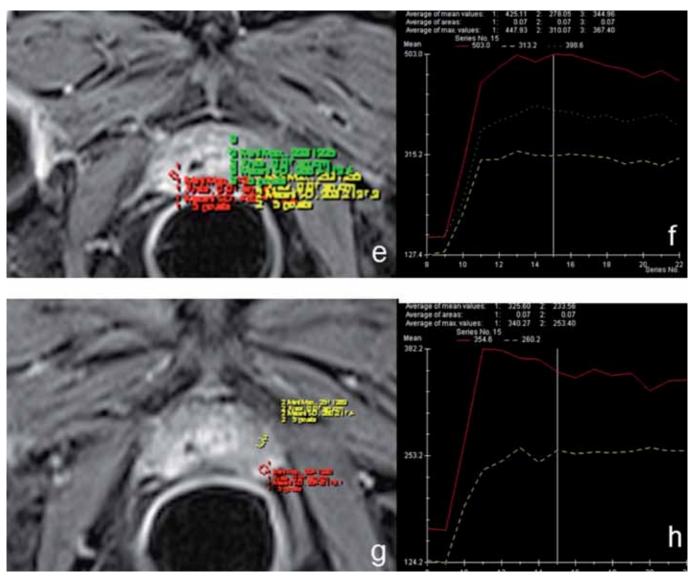
### Richiesto esame RM.



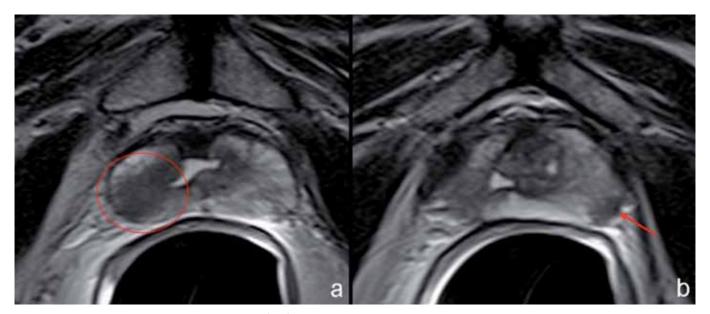
TSE T2W ad alta risoluzione assiale (a-b).



Elaborazione spettroscopica: mappa metabolica colorimetrica del Citrato (c); analisi spettrale e la relativa tabella dell'integrale (d).

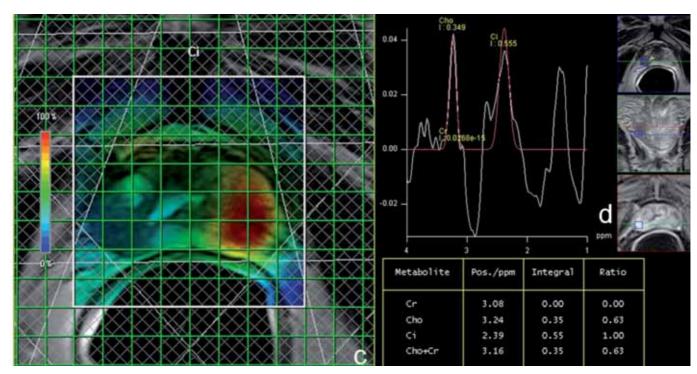


Posizionamento di ROI sulle immagini dinamiche (e-g) per il calcolo delle curve I/T (f-h).



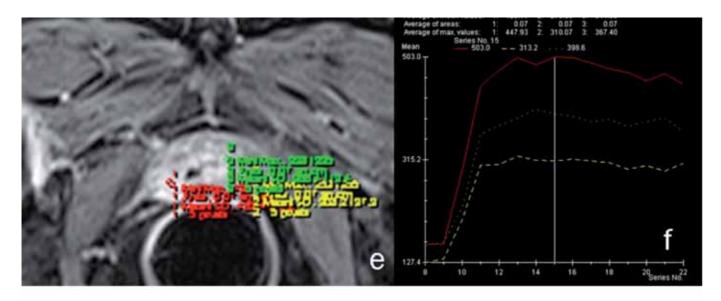
Sequenza TSE T2W ad alta risoluzione assiale (a-b):

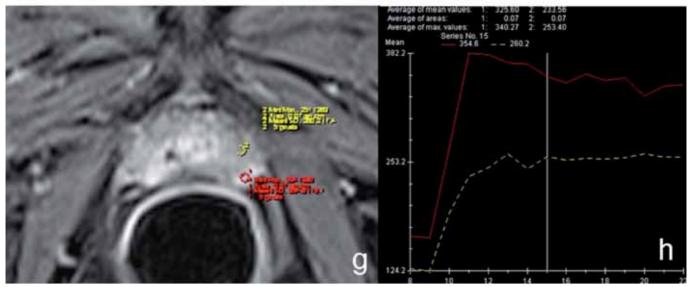
in corrispondenza della porzione periferica medio-ghiandolare destra si apprezza un'area nodulare che si porta a ridosso della capsula (cerchio rosso) con modesto bulging del profilo; in regione medio-apicale controlaterale rilievo di un'altra area periferica nodulare ipointensa che determina irregolarità del profilo capsulare (freccia rossa).).



Elaborazione spettroscopica: mappa metabolica colorimetrica del Citrato (c):

netta riduzione del Citrato in regione medio-ghiandolare destra (area blu); l'analisi spettrale in tale sede (voxel) e la relativa tabella dell'integrale (d) mostrano l'alterazione dello spettro e del rapporto (Cho+Cr)/Ci, sebbene entro i limiti della norma. Tale ultimo dato è riconducibile al picco di Ci piuttosto largo, indicativo di risoluzione spettrale non elevatissima.





Posizionamento di ROI sulle immagini dinamiche (e-g) per il calcolo delle curve I/T (f-h):

in entrambe le aree periferiche medio-ghiandolare destra (e-f) e medio-apicale sinistra (g-h) si apprezza tipica curva di enhancement tumorale (roi e curve rosse), messa a confronto con la

curva di normale impregnazione della porzione periferica sana (roi e curve gialle) e della porzione ghiandolare centrale (roi e curva verde).

#### Referto

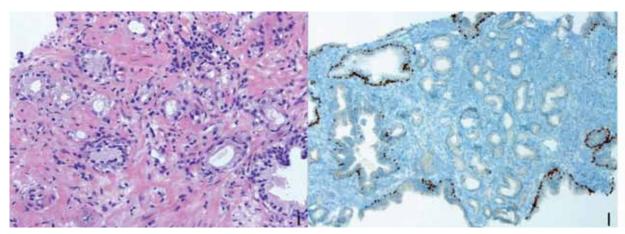
Ghiandola prostatica aumentata di dimensioni, con ipertrofia della porzione centrale adenomatosa di aspetto nodulare che depiazza l'uretra a destra.

La porzione periferica appare ben rappresentata, di disomogeneo elevato segnale in T2 con rilievo, in sede medio-ghiandolare postero-laterale destra, di un'area nodulare ipointensa che interessa più della metà del lobo, confinata alla capsula ma con modesto bulging del profilo.Altra piccola area nodulare (1 cm circa) ipointensa in T2 è visibile in sede sottocapsulare medio-apicale sinistra con lieve irregolarità del profilo.

L'analisi spettrale dei metaboliti della ghiandola prostatica documenta, a livello dell'area nodulare destra, una netta riduzione del Ci con lieve incremento della Cho, mentre a sinistra mostra un lieve incremento della Cho senza significativa riduzione del Ci.

Tali aree sono caratterizzate da precoce e vivace enhancement con progressivo e lento wash-out.

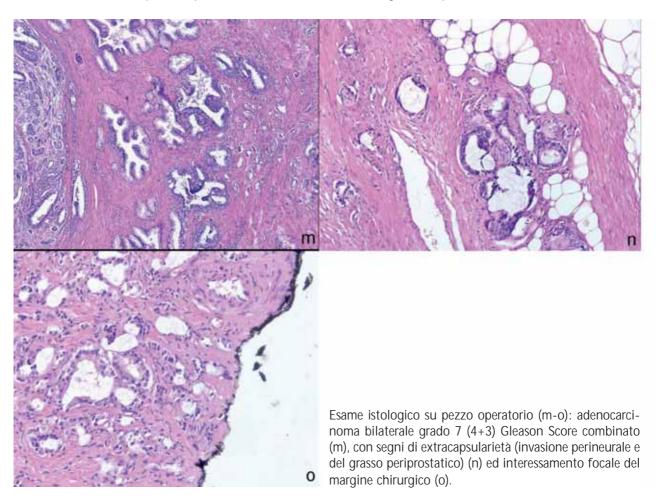
Entrambi i reperti descritti sono suggestivi di lesioni eteroplasiche primitive. Biopsia ecoguidata random e mirata eseguita nella stessa giornata (i-l).



Lobo sinistro (i-l): reperto di adenocarcinoma convenzionale grado 6 Gleason Score combinato (3+3).

A destra (non mostrato) reperto di negatività per lesioni eteroplasiche.

Il Paziente viene sottoposto a prostatectomia radicale circa 40 giorni dopo.



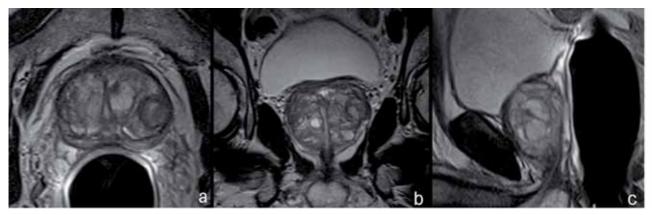
#### Commento

La corretta stadiazione del carcinoma prostatico è fondamentale per la pianificazione terapeutica. Tale caso dimostra l'estrema accuratezza della RM nella valutazione della multifocalità e dell'interessamento extracapsulare del tumore prostatico. Entrambi i reperti (bilateralità ed extracapsularietà) non erano stati rilevati all'esame bioptico ma sono successivamente stati confermati all'esame su pezzo operatorio.

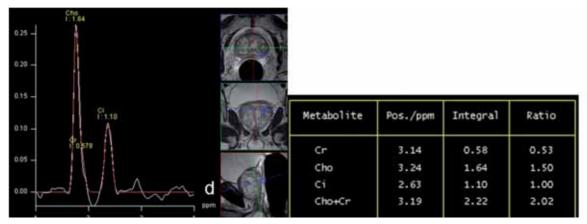
## CASO 6

Paziente di anni 78 - PSA: 5,3

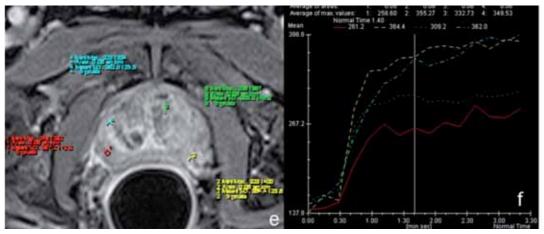
TRUS: grosso fibroadenoma centrale ad ecostruttura disomogenea con calcificazioni periuretrali; modesa disomogeneità nodulare periferica del lobo destro in prossimità del solco interlobare di circa 12mm di diametro. CEUS (contrast-enhanced US): zolla parenchimale di maggiore impregnazione nella porzione periferica destra a livello della sfumata area nodulare evidenziata alla TRUS.



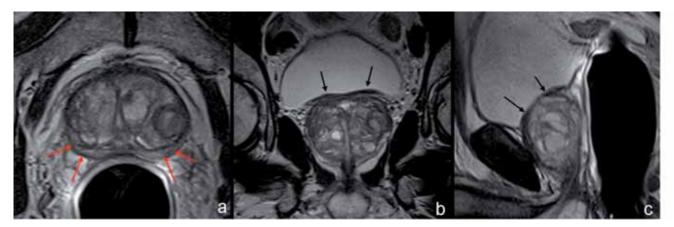
Sequenze TSE T2W alta risoluzione in assiale (a), coronale (b) e sagittale (c).



Elaborazione spettroscopica con tabella dei valori dell'integrale e rapporto tra i vari metaboliti (d).



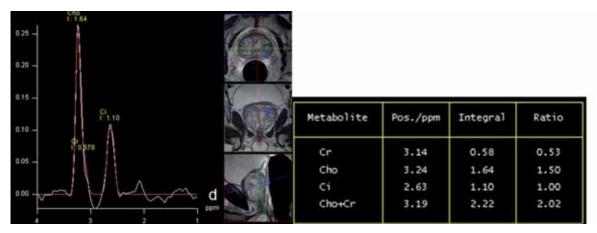
Posizionamento delle ROI su immagine dinamica (e) e relative curve I/T (f).



Sequenze TSE T2W alta risoluzione in assiale (a), coronale (b) e sagittale (c):

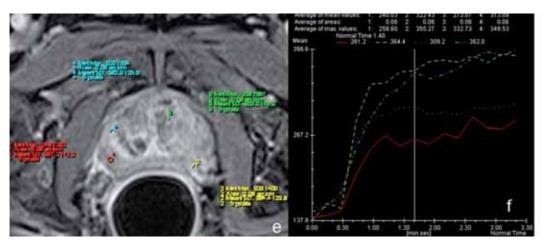
marcata ipertrofia della porzione ghiandolare centrale di aspetto miofibroadenomatoso multinodulare confluente che solleva il pavimento vescicale (frecce nere in b-c). Porzione pe-

riferica notevolmente compressa ed assottigliata, diffusamente disomogenea e di basso segnale, senza definite alterazioni nodulari nè deformazioni del profilo capsulare (frecce rosse in a).



Analisi spettroscopica con tabella dei valori di integrale e rapporto tra i metaboliti (d):

a livello della porzione periferica basale sinistra si apprezza rapporto (Cho+Cr)/Ci >> 0.87. netta diminuzione del citrato con incremento della colina e



Posizionamento delle ROI su immagine dinamica (e) e relative curve I/T (f):

lo studio dinamico non documenta curve di enhancement patologico, né a carico della porzione centrale né della porzione periferica. In particolare, la curva corrispondente all'area con spettro alterato (gialla) in sede periferica basale sinistra presenta un discreto wash-in senza significativo wash-out.

#### Referto

Ghiandola prostatica notevolmente aumentata di dimensioni, con marcata ipertrofia della porzione centrale adenomatosa di aspetto multinodulare confluente a prevalente sviluppo craniale che solleva il pavimento vescicale.

La porzione periferica è compressa e marcatamente assottigliata, diffusamente disomogenea e di basso segnale, senza definite aree nodulari né deformazioni del profilo capsulare.

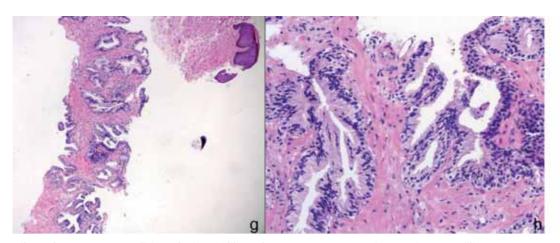
L'analisi spettrale dei metaboliti della ghiandola prosta-

tica documenta, a livello della regione periferica basale laterale del lobo sinistro, una riduzione del Ci e netto incremento della Cho con rapporto (Cho+Cr)/Ci significativamente superiore ai limiti della norma.

Lo studio dinamico non ha mostra presenza di aree di alterata perfusione , in particolare a livello dell'area con spettro alterato.

L'esame, sebbene caratterizzato da un'alterazione isolata dell'analisi spettroscopica, non presenta caratteri morfologici né dinamici sospetti per lesione eteroplasica.

Biopsia ecoquidata random con prelievi mirati alla regione basale sinistra (q-h).



Bilateralmente reperto di iperplasia miofibroadenomatosa e prostatite cronica aspecifica.

#### Commento

Il caso è esplicativo riguardo i possibili falsi positivi alla analisi spettrale .

I falsi positivi possono essere causati da alterazioni strutturali benigne quali :

- 1) porzione ghiandolare periferica molto compressa da un grosso adenoma centrale;
- 2) prostatiti;
- 3) postumi bioptici (peraltro rilevabili nelle sequenze T1 pesate).

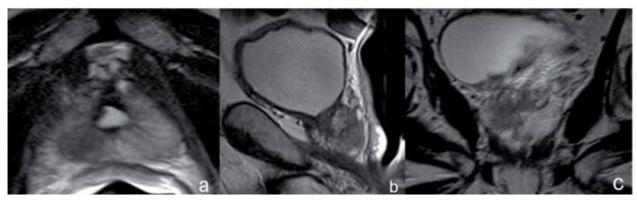
Nel caso presentato la ghiandola prostatica è quasi com-

pletamente costituita da un voluminoso adenoma centrale che comprime significativamente la porzione periferica molto assottigliata; è verosimile, pertanto, che l'alterazione metabolica rifletta l'alterazione strutturale prodotta sulla porzione periferica dal grosso adenoma centrale.

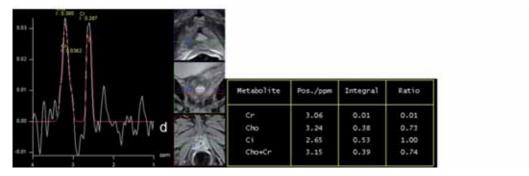
In tale caso, la conoscenza dei pitfalls della sequenza spettroscopica e l'utilizzo dell'imaging multiparametrico sono di fondamentale ausilio per la corretta interpretazione del dato spettroscopico.

# CASO 7

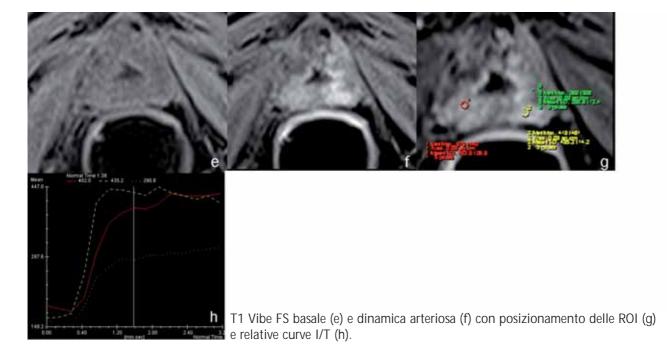
Paziente di anni 78 - PSA: 0,55. Nel 2006 asportazione del lobo medio a cielo aperto in due tempi. DRE: nodulo sospetto in apice destro. TRUS: lieve disomogeneità ecostrutturale in regione apicale destra.

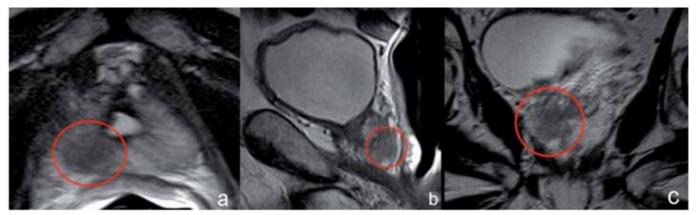


TSE T2W ad alta risoluzione in assiale (a), sagittale (b) e coronale (c).



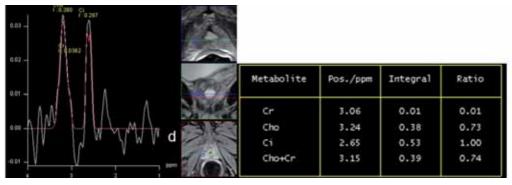
Analisi spettroscopica con i valori di integrale e rapporto tra i vari metaboliti (d).





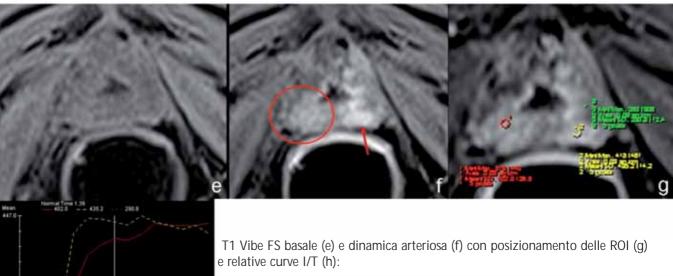
Sequenze TSE T2W ad alta risoluzione in assiale (a), sagittale (b) e coronale (c):

in regione medio-apicale periferica destra si rileva un'area nodulare ipointensa che si porta a ridosso della capsula (cerchio rosso); quest'ultima appare regolare senza deformazioni del profilo.



Analisi spettroscopica con tabella dei valori di integrale e rapporto tra i vari metaboliti (d):

in corrispondenza della lesione periferica destra si apprezza significativa diminuzione del citrato ed incremento della colina con rapporto (Cho+Cr)/Ci ai limiti alti.



la curva rossa, corrispondente all'analisi perfusiva del nodulo periferico destro (cerchio in f), mostra un rapido enhancement senza apprezzabile wash-out. In sede medio apicale controlaterale si apprezza, inoltre, un'area nodulare di vivace enhancement arterioso (freccia in f),il cui pattern

di impregnazione, rappresentato dalla curva gialla, è molto sospetto per lesione neoplastica, a livello della quale, tuttavia, non si evidenzia alcuna alterazione in T2. La curva verde rappresenta la tipica impregnazione del parenchima ghiandolare periferico normale.

#### Referto

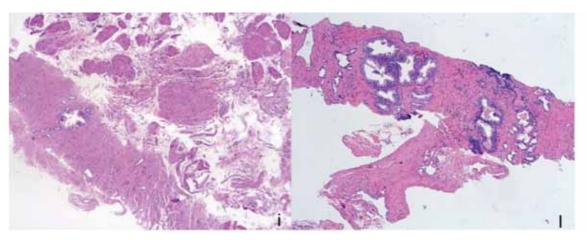
Esiti di resezione del lobo medio con loggia residua ampia.

La porzione periferica appare diffusamente disomogenea con rilievo, in sede periferica apicale destra, di un'area nodulare ipointensa in T2, con d.t. di circa 16mm, che si porta a ridosso della capsula; quest'ultima appare regolare, senza deformazioni del profilo. Lo studio dinamico non dimostra un pattern di impregnazione tipico . L'analisi spettrale dei metaboliti della ghiandola prostatica documenta, a tale livello, significativa riduzione del Ci e lieve incremento della Cho con rapporto (Cho+Cr)/Ci ai limiti alti.

Lo studio dinamico documenta, inoltre, un'area di maggiore enhancement precoce con progressivo wash-out, in sede medio-apicale controlaterale in assenza di nodularità evidenti allo studio basale. L'analisi spettrale, in tale sede, non mostra rilievi patologici.

Il reperto RM è molto dubbio per entrambi i rilievi segnalati e suggerisce la necessità di un approfondimento diretto.

Nella stessa giornata biopsia ecoguidata random e con dettagli in sede apicale destra (i) e sinistra (l).



Regione apicale destra: (i) frustolo costituito quasi esclusivamente da tessuto fibromuscolare in cui si apprezza una sola ghiandola iperplastica; regione apicale sinistra: (l) tessuto pro-

statico con aspetti sia iperplastici che atrofici della componente ghiandolare con lievi note di flogosi.

### Commento

I cambiamenti indotti dalla terapia, sia essa chirurgica, ormonale o radiante, possono risultare in significative alterazioni morfo-funzionali della ghiandola prostatica. Nel caso presentato il Paziente aveva subito due interventi di adenomectomia a cielo aperto. La ghiandola prostatica presentava diffuse alterazioni strutturali e del segnale, in particolare in regione apicale destra dove tali alterazioni si sono manifestate con reperti morfologici e

funzionali estremamente dubbi. Necessario, pertanto, è stato il ricorso alla biopsia che, seppur mirata, non è comunque riuscita a dirimere il dubbio completamente per la inadeguatezza del prelievo, in relazione alla sede (apicale) che presenta maggiori difficoltà di studio con TRUS in considerazione della maggiore distanza dalla parete rettale. In tali situazioni appare prudente lo stretto follow-up clinico e strumentale.

## **TEST FINALE**

- 1. Qual è la sede dove più frequentemente origina il carcinoma prostatico?
- a) Porzione centrale
- b) Porzione periferica
- c) Uguale frequenza per entrambe le regioni
- 2. Qual è il valore massimo di score di Gleason che rappresenta il tumore meno differenziato?
- a) 2
- b) 10
- c) 12
- 3. Quali sono le sequenze fondamentali nell'imaging morfologico della prostata?
- a) TSE T2 pesata sui tre piani.
- b) Sequenza spettroscopica CSI multivoxel.
- c) GE T1 pesata Fat Sat a strato sottile.
- 4. Quali sono i principali metaboliti valutati nello studio spettroscopico della prostata?
- a) NAA, Colina e Citrato.
- b) Colina, Cretina e Citrato.
- c) Mioinositolo, Citrato e Lipidi.
- 5. Come appare il segnale della prostata normale nelle sequenze TSE T2W?
- a) Zona periferica iperintensa; zona centrale ipointensa
- b) Zona periferica ipointensa; zona centrale iperintensa
- c) Ambedue le zone sono iperintense

- 6. Qual è il segnale basale tipico del tessuto tumorale rispetto a quello della porzione periferica normale?
- a) Intermedio-basso in T1 e basso in T2
- b) Elevato in T1 e basso in T2
- c) Elevato in T2 e basso in T1
- 7. Nel paziente sottoposto a biopsia prostatica qual è l'intervallo di tempo minimo consigliato per l'esecuzione dell'esame RM?
- a) 1 settimana
- b) 3 settimane
- c) 6 mesi
- 8. In quali sequenze sono meglio valutati i postumi bioptici?
- a) TSE T2W
- b) TSE T2W Fat Sat
- c) GE T1W Fat Sat
- 9. Quali caratteristiche temporali ha l'impregnazione della porzione ghiandolare centrale rispetto alla porzione periferica?
- a) Precoce
- b) Sincrona
- c) Tardiva
- 10. Quale è il pattern di impregnazione tipico del carcinoma prostatico?
- a) Enhancement vivace e rapido, sincrono alla porzione centrale
- b) Enhancement assente
- c) Enhancement tardivo e persistente

- 11. Come appaiono le vescichette seminali quando sono infiltrate dal carcinoma prostatico?
- a) Ipointense nelle sequenze T2
- b) Iperintense nelle sequenze T1
- c) Iperintense nelle sequenze T2
- 12. Quale è il pattern spettroscopico tipico del carcinoma della prostata?
- a) Aumento della colina e riduzione del citrato
- b) Aumento di colina e citrato
- c) Aumento citrato e riduzione colina
- 13. Quali sono i vantaggi dell'impiego della spettroscopia a RM nel paziente con sospetto Ca della prostata:
- a) Localizzare le aree da biopticare
- b) differenziare con certezza le aree sede di neoplasia da quelle sede di atrofia
- c) entrambe le risposte a e b sono esatte
- 14. Nel paziente trattato con terapia conservativa per cancro della prostata, la Risonanza Magnetica Spettroscopica pone la diagnosi di atrofia metabolica se:
- a) La colina non è rilevabile mentre il citrato ha rapporto segnale/rumore >5:1
- b) <u>se colina, creatina e citrato hanno segnale</u> rumore <5:1
- c) se il citrato non è rilevabile mentre la colina ha rapporto segnale/rumore >5:1

- 15. Nella identificazione delle metastasi linfonodali la RM è la tecnica da preferire perchè:
- a) può basare la diagnosi sull'aumento dimensionale
- b) può fare diagnosi di invasione linfonodale con le sole sequenze morfologiche T2 di pendenti
- c) con l'impiego dei mdc linfotropi può identificare l'invasione neoplastica anche in linfonodi non aumentati di dimensioni
- 16. Quale anticorpo risulta utile nella diagnosi differenziale tra adenocarcinoma prostatico e lesioni benigne
- a) Proteina S100
- b) PSA
- c) CK34BETA e 12
- 17. Qual e' il sistema di Grading più utilizzato nel Carcinoma della prostata
- a) Gleason
- b) Edmondson
- c) WHO (2004)-ISUP