



Università di Foggia

Scuola di Dottorato in Scienze Mediche, Cliniche e Sperimentali

Dottorato di ricerca in

***“ Scienze Neuropsichiatriche, Cardiopneumologiche e
dell'Invecchiamento ”***

XXVIII ciclo

IL RUOLO DELLA DWIBS NELL'IDENTIFICAZIONE E CARATTERIZZAZIONE DEI NODULI POLMONARI

Tutor

Prof. Luca Macarini

Dottorando

Dott. Christos Bristogiannis

Esame finale Anno Accademico 2015-2016

INDICE

Capitolo Primo: *Il nodulo polmonare*

1.1	Cenni storici ed epidemiologia	pag. 1
1.2	Problematiche dello screening e della diagnosi precoce	pag. 4
1.3	Aspetti clinici	pag. 10
1.4	Valore diagnostico degli esami di laboratorio	pag. 13
1.5	Ruolo della Diagnostica per Immagini	pag. 16
1.6	Ruolo della medicina nucleare	pag. 19
1.7	Aspetti anatomo-patologici	pag. 23

Capitolo Secondo: *Imaging di RM con applicazione di sequenze DWI/DWIBS*

2.1	Diffusion Weighted Imaging (DWI)	
2.1.1	Considerazioni tecniche	pag. 26
2.1.2	Applicazioni cliniche	pag. 35
2.1.3	DWI dei noduli polmonari	pag. 36

2.2	Diffusion weighted Whole-body Imaging with Background body signal Suppression	
2.2.1	Considerazioni tecniche	pag. 37
2.2.2	Applicazioni cliniche	pag. 39

**Capitolo Terzo: *Identificazione e caratterizzazione dei noduli polmonari
mediante RM con applicazione di tecnica DWIBS o TITOLO***

3.1	Introduzione	pag. 40
3.2	Obiettivo dello studio	pag. 42
3.3	Materiali e metodi	pag. 43
3.4	Risultati	pag. 60
3.5	Considerazioni finali	pag. 70

Bibliografia	pag. 71
---------------------	---------

CAPITOLO PRIMO

IL NODULO POLMONARE SOLITARIO

1.1 CENNI STORICI ED EPIDEMIOLOGIA

Il nodulo polmonare solitario (NPS) é definito come «un'opacità di dimensione inferiori o uguali a 3 cm, circondata da tessuto polmonare normale, senza atelettasia né adenopatie». La definizione apparve nel 1984, fra le raccomandazioni per la nomenclatura in radiologia toracica della Fleischner Society sull'American Journal of Roentgenology. In questo glossario delle definizioni in radiologia toracica il nodulo veniva definito come: «ogni lesione polmonare o pleurica, rappresentata nella radiografia del torace da un'opacità discreta, rotondeggiante, ben definita, con un diametro compreso tra 2 e 30 mm» [1]. Nella storia letteraria del NPS si sono succedute numerose definizioni, in ragione delle quali le stime sull'impatto epidemiologico del NPS sono progressivamente cambiate. Inoltre altri fattori hanno influenzato la stima della frequenza dei NPS: (a) la differente sensibilità diagnostica delle strumentazioni radiologiche; (b) la variabile incidenza di malattie implicate nella eziopatogenesi dei noduli, come la tubercolosi; (c) la crescente sicurezza con cui le nuove tecniche chirurgiche permettono di porre indicazione all'escissione dei noduli (piccoli noduli, a lenta crescita non venivano escissi per i rischi peri-operatori). Tutto ciò ha contribuito a rendere difficile, da un punto di vista epidemiologico, il confronto tra i dati pubblicati nei primi anni 50 con quelli pubblicati nei nostri giorni. I primi lavori apparvero, a partire dalla fine degli anni quaranta, prevalentemente su riviste di chirurgia e di radiologia, dove il NPS era generalmente definito come “coin lesion” o “circumscribed intrathoracic, or solitary circumscribed lesion” fino alla dizione più attuale di “solitary pulmonary nodule” in un lavoro

del 1958 pubblicato sulla rivista *Annals of Surgery*. In questo articolo Taylor e coll. analizzarono 236 casi consecutivi di lesioni solitarie intra-polmonari con un diametro compreso tra 1 e 6 cm raccolti tra il 1944 e il 1956, di cui il 77.6 % risultarono granulomi (33% tubercolosi), il 9.7% tumori maligni (47% carcinoma broncogeno), il 4.2% tumori benigni (80% amartoma), il 8.5 % attribuiti a cause varie[2]. Nei diversi studi pubblicati intorno agli anni cinquanta la percentuale di NPS con eziologia maligna variava dal 2.2 al 53%, ma erano inclusi nella dizione di NPS lesioni con un diametro superiore ai 3 cm, anche se in maggioranza compresi nei 6 cm, inoltre solo alcuni Autori limitavano i casi descritti a “lesioni intra-parenchimali circondate da tessuto areato” altri, infatti, ammettevano un coinvolgimento pleurico, mediastinico o diaframmatico, senza considerare poi l’inserimento di differenti fattori di inclusione o esclusione dallo studio (es. età, presenza di calcificazioni etc.). Con l’ampliarsi dei dati disponibili in letteratura scientifica grazie agli studi sullo screening del cancro del polmone, alla fine degli anni cinquanta si configurava chiaramente una nuova entità: il NPS riscontrato occasionalmente, che rappresentava, ed ancora oggi rappresenta un problema di difficile gestione clinica, ancor più se si considera che l’incidenza di tale riscontro in radiografie di soggetti adulti variava nelle casistiche più importanti dallo 0.09% allo 0.2%. Negli anni 1970-1980 ancora non si era raggiunta un’univocità sul limite in diametro del NPS; in un vasto studio pubblicato da Toonies e coll. su *Cancer* nel 1983, erano considerate “coin lesion” quelle lesioni rotondeggianti intra-parenchimali con un diametro inferiore a 6 cm. Su 955 lesioni, il 74.3% erano state identificate occasionalmente, tutte furono reseccate (35% lobectomy, 25% wedge resection, 24 enucleation) e risultarono per il 51% benigne, e per il 49% maligne di cui la maggior parte era rappresentata dal carcinoma broncogeno. La probabilità di malignità aumentava inoltre con l’aumentare dell’età del paziente (65% in pazienti sopra i 50 anni), senza correlazioni con le dimensioni, la localizzazione, il sesso o i sintomi di esordio [3]. Dati più recenti degli anni 90 dimostrano che il problema è più che attuale e negli USA sono individuati ogni anno più di 150.000 NPS, il 90% dei

quali deriva da un riscontro incidentale alla radiografia o alla tomografia computerizzata (TC) del torace. A partire dagli anni novanta i programmi di screening per il cancro del polmone con la TC del torace hanno permesso di rilevare noduli polmonari solitari con una maggiore sensibilità rispetto alla radiografia (RX), tali noduli erano resecabili nel 90% dei casi, contro il 22% di quelli identificati alla radiografia del torace. Nei soggetti con età superiore a 60 anni che si sottoponevano allo screening il 23% presentavano un NPS, e considerando i soggetti fumatori con età superiore ai 50 anni, l'incidenza di NPS variava dal 23 al 51%. Inoltre nel 50% circa dei casi in cui si evidenziava un solo NPS alla radiografia del torace, la TC del torace ne evidenziava poi di multipli. Tuttavia dei noduli polmonari identificati, solo il 2.7% nei soggetti sopra i 60 anni, e l'1,1% nei pazienti con un'età maggiore di 40, presentavano un tumore maligno [4]. A partire dai primi anni novanta fino ad oggi è stato condotto un importante progetto sullo screening del cancro del polmone che ci ha fornito nel 2006 importanti dati sull'incidenza di cancro in soggetti asintomatici a rischio in cui era eseguita periodicamente la TC del torace a basse dosi. Questo studio conosciuto come "the early lung cancer action project o ELCAP" ha evidenziato che su 31.567 partecipanti allo screening basale 4.186 (13%) avevano almeno 1 nodulo polmonare (diametro >5-8 mm) e che sui 27.456 partecipanti allo screening annuale in 1460 soggetti (5%) era riscontrata l'insorgenza di nuovi noduli; il tasso di prevalenza di cancro del polmone era del 2,7% nella popolazione considerata ad alto rischio, ed il tasso di incidenza dello 0,9% [5]. Ad oggi la storia dell'epidemiologia del NPS è scritta proprio da questo tipo di screening di ampie dimensioni progettato per la diagnosi precoce del cancro del polmone. La sfida che si pone alla comunità scientifica è quella di identificare i protocolli più efficaci per la gestione della diagnosi precoce del nodulo polmonare solitario.

1.2 PROBLEMATICHE DELLO SCREENING E DELLA DIAGNOSI PRECOCE

Il riscontro radiologico del nodulo polmonare è un problema estremamente frequente. Un passo importante nella gestione del paziente con nodulo polmonare è quello di valutarne la probabilità di malignità [6]. Il tumore del polmone, infatti, è ancora una delle cause maggiori di mortalità nel mondo con una deludente sopravvivenza a 5 anni del 14% circa. Il trattamento curativo di questa patologia è possibile unicamente negli stadi precoci, sfortunatamente solo il 20% dei tumori del polmone è diagnosticato in stadio Ia. L'identificazione della popolazione a rischio, soprattutto tenendo conto dell'età e dell'esposizione a fattori di rischio, e l'utilizzo delle metodiche di indagine più idonee potrebbero contribuire al raggiungimento di una diagnosi precoce, anche se, contrariamente a quello che succede per la mammella, la prostata e il colon, non esiste per il polmone un programma di screening standardizzato. Inoltre lo screening del tumore del polmone richiede la cooperazione di più figure specialistiche che prevedono non solo la competenza di chirurgia toracica, ma anche di pneumologia, di oncologia, di radiologia, di medicina nucleare e di anatomia patologia. I trials di screening degli anni settanta che utilizzavano la radiografia del torace e l'esame citologico dell'espettorato non hanno portato ad alcuna riduzione della mortalità. Nell'ultimo decennio, l'avvento di nuove metodiche radiologiche e broncoscopiche hanno stimolato nuovi studi e protocolli. Al momento gli strumenti più idonei sono la TC spirale a basso dosaggio (LDCT), l'analisi dell'espettorato indotto (EI), la PET e la broncoscopia con autofluorescenza (BAF). Ognuno di questi esami ha un ruolo diverso nell'ambito dello screening. La LDCT è fondamentale per il riscontro dei noduli polmonari e per quelli di dimensioni > 7 mm e può essere coadiuvata dalla PET per la loro caratterizzazione [7]. L'EI oltre a poter identificare una sottopopolazione a rischio è utile per il riscontro di neoplasie centrali e la BAF permette di evidenziare e controllare a distanza le lesioni pre-cancerose, le forme in-situ e le lesioni cancerose

minimamente invasive. La citologia dell'espettorato è un esame eseguito fin dal 1930 e permette di riscontrare l'eventuale presenza di cellule tumorali maligne. Alla semplicità e ai bassi costi dell'esame si può aggiungere che presenta un'alta specificità per le lesioni centrali e per i tumori non a piccole cellule. Di contro, specialmente nei trials più datati è riportata una bassa sensibilità, una difficoltà ad ottenere del materiale appropriato ed un'ampia variabilità analizzatore-dipendente. Attualmente alcune innovazioni nella metodica hanno portato ad una rivalutazione di questo esame. Infatti la metilazione del DNA, l'analisi di fluorescenza nucleare (FISH) e la valutazione delle mutazioni dei geni K-ras e P53 hanno aggiunto nuove informazioni utili per una previsione prognostica della malattia. In base a queste migliorie dell'esame si è potuto rivalutare il suo impiego in associazione con altre metodiche per cercare di migliorarne la sensibilità attraverso la definizione della popolazione a rischio [8], la standardizzazione della raccolta del campione e l'impiego della immunoistochimica con analisi del DNA e RNA. La fibrobroncoscopia convenzionale è ormai un esame di routine nella stadiazione del carcinoma polmonare raggiungendo una sensibilità diagnostica pari a circa il 70% nei casi in cui la neoplasia è in rapporto con un bronco. Nei casi in cui si tratti di neoplasie periferiche o di noduli molto piccoli tale esame non rappresenta una metodica diagnostica significativa. Studi effettuati negli anni trenta e quaranta da Sutro, Bunnan e Herly avevano dimostrato una differenza di rifrazione dei tessuti stimolati dalla luce ultravioletta. In base a questi risultati, circa cinquanta anni dopo, è stata messa a punto la tecnica dell'autofluorescenza nell'esame broncoscopico. Il normale tessuto bronchiale emette infatti un'autofluorescenza verde (500-600nm) esaltata dalla luce blu che non si verifica per il tessuto neoplastico. La BAF quindi può essere utilizzata per lo screening del carcinoma polmonare con particolare riguardo alla valutazione della displasia e del carcinoma in-situ. I benefici di questa metodica sono stati provati in termini di una sensibilità di 2,7 volte superiore a quella della broncoscopia a luce bianca che sale fino a 6,3 per quanto riguarda le lesioni intraepiteliali. Svantaggio da considerare nell'impiego di questa procedura è la

bassa specificità della metodica con un tasso di falsa positività (lesioni infiammatorie vs. lesioni cancerose) di 0,34 rispetto allo 0,10 della broncoscopia tradizionale. Inoltre non vi sono abbastanza studi da analizzare per valutare il rapporto costo/beneficio della BAF. La BAF è comunque utilizzata di routine nella nostra esperienza per la stadiazione preoperatoria del tumore del polmone e per il follow-up dei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico. Contrariamente ad altri tumori, l'insorgenza del tumore del polmone è legata a fattori ambientali e comportamentali. Gli studi esistenti identificano come fattori di rischio per l'insorgenza del cancro del polmone un'età >50 anni, il tabagismo attivo o sospeso da meno di 10 anni, il numero di stecche annuali e l'esposizione al fumo passivo e ad alcune sostanze come l'asbesto, il berillio, l'uranio. Restano aperte delle problematiche che in letteratura non hanno ancora trovato un'univocità di orientamento. Le attuali apparecchiature TC sono in grado di rilevare dei noduli di piccole dimensioni che pur non avendo un chiaro aspetto patologico non possono essere ignorati. Analizzando recenti programmi di screening si è verificato che la possibilità di riscontro annuale di un nodulo maligno in un forte fumatore di età >50 anni è dell' 1% circa; la frequenza di riscontro di lesioni benigne è di 50 volte superiore, inoltre il 15% circa dei pazienti sottoposti a screening necessitano di indagini aggiuntive. Queste indagini aggiuntive come la PET ad esempio, possono risultare non dirimenti nel caso di alcuni istotipi di tumore (ca. bronchioloalveolare). Inoltre la positività PET associata a biopsia del nodulo non diagnostica pone comunque il dubbio sulla strategia più idonea da seguire. Anche per tali ragioni non è al momento possibile stabilire un percorso di screening rigido e che non tiene conto di un quadro clinico oltre che strumentale da valutare paziente per paziente [6]. E' ormai dimostrato che lo screening permette l'identificazione in stadio precoce del tumore del polmone anche se al momento la sopravvivenza a distanza non è modificata. Questo fenomeno può essere spiegato dal fatto che l'aggressività della malattia non può essere valutata dalle metodiche attualmente impiegate. Resta quindi da definire quali e quanti esami possano coadiuvare la LDCT, ormai utilizzata in tutti i protocolli di

screening, per impostare precocemente un corretto piano terapeutico per il tumore del polmone.

Lo screening per il tumore del polmone rimane ancora oggetto di dibattito da circa tre decenni nonostante l'alto numero di decessi annui a causa di questa malattia si mantenga tuttora stabile. Infatti, sebbene ci sia stato un miglioramento della sopravvivenza, a questo non è corrisposto un miglioramento della mortalità globale[9]. Quasi tutti i programmi maggiori di screening basano i loro criteri di inclusione su tre principali caratteristiche che sono l'età, la storia di tabagismo e l'idoneità fisica alla chirurgia. Tuttavia in alcuni programmi è possibile trovare popolazioni di età inferiore ai 40 anni o soggetti non fumatori [10]. La caratteristica comune a tutti gli studi è quella di non riportare quante persone sono state escluse dal programma di screening, pertanto siamo solo in possesso del numero dei pazienti arruolati e non è possibile stabilire le motivazioni dell'esclusione soprattutto riguardo all'idoneità chirurgica dei soggetti. Altro limite dei programmi di screening è quello che solo in pochissimi sono inclusi i soggetti con esposizione occupazionale a sostanze potenzialmente cancerogene [11]. La valutazione generale dei programmi di screening ad oggi riportati in letteratura deve tenere conto di tre elementi fondamentali. In primo luogo nessuno degli studi fa riferimento alla rappresentatività del campione. Infatti tutti i partecipanti sono volontari ed è difficile stabilire quanto questi sono rappresentativi di una popolazione reale. Come secondo punto è da considerare che la durata del follow-up è limitata e pochi programmi superano i due anni; nei programmi con un follow-up più lungo tuttavia il riferimento è unicamente legato ai pazienti sopravvissuti e ancora attivi nel protocollo. Infine la mancanza di un gruppo di controllo in molti studi impedisce di stabilire con esattezza i benefici di un programma di screening. Nonostante questi limiti strutturali, tutti i programmi di screening attuali devono il loro punto di forza all'utilizzo della TC del torace [12]. Questa metodica ha avuto un'evoluzione esponenziale nell'ultimo decennio associando un'ottima qualità di immagine ad una relati-

vamente bassa tossicità. La positività TC nello screening va dal 5.1% al 51%. Parte di questa variabilità può essere dovuta alle diverse interpretazioni di positività nei vari studi. Tuttavia anche negli studi che restringono la positività ai noduli > 5mm di diametro la positività della TC va dal 5.9% al 18.4% [9 ,12]. Tra i noduli giudicati positivi alla TC del torace quelli che sono poi risultati essere effettivamente un tumore del polmone sono 1.8-32%. Circa il 95% dei tumori diagnosticati in un programma di screening e risultato essere un tumore non a piccole cellule. Lo stadio maggiormente riscontrato nei protocolli di screening è stato il I stadio con percentuali che oscillano tra il 53% e il 100% con una percentuale comune di resecabilità del 78%. “Soltanto in uno studio è riportato un follow-up di cinque anni con una sopravvivenza del 76.2%, nei pochi studi considerabili per un follow-up di almeno due anni i risultati variano considerevolmente da una sopravvivenza del 100% a quella del 16% in uno studio che si occupa di soggetti a rischio occupazionale. La differenza di riscontro di neoplasia polmonare tra uomini e donne non è specificata in nessuno degli studi mentre in uno studio giapponese sono stati presi in considerazione anche i soggetti non fumatori con un riscontro in questi soggetti soprattutto di adenocarcinoma ben differenziato (90% vs 48%) [10]. Uno degli elementi da prendere in considerazione tra i vari programmi di screening è il riscontro di altri tumori o altre patologie come patologie coronariche o broncopneumopatia cronica ostruttiva. In diversi programmi sono state riscontrate neoplasie della parete toracica, del mediastino e dei surreni con una incidenza variabile dal 14% al 49%. La gestione dei riscontri positivi varia da protocollo a protocollo includendo sia il follow-up radiologico per la verifica delle variazioni dimensionali che la PET o la biopsia chirurgica. Nessuno degli studi analizza in dettaglio il rapporto costo/beneficio del programma di screening anche sulla base delle successive spese oncologiche sebbene in diversi studi sia riportato il costo sanitario considerevole dello screening di per se. A queste considerazioni, infine, bisogna aggiungere che a causa della breve durata dei protocolli non esistono valutazioni sulla eventuale tossicità da raggi per le numerose TC ripetute

[9,12]. Per concludere possiamo dire che al di là della dimostrata utilità di un programma di screening nel rivelare tumori del polmone in stadio precoce è necessario che: 1) ci siano dei trials controllati che dimostrino come la valutazione TC riduca effettivamente la mortalità; 2) bisognerebbe capire meglio la storia naturale dei tumori riscontrati con lo screening, in particolare l'aumentata incidenza di adenocarcinoma ben differenziato che non si identifica con i fattori di rischio che sono attualmente considerati per i criteri di inclusione dei pazienti negli studi; 3) bisognerebbe verificare come il programma di screening possa perfezionarsi su tutte le lesioni dubbie che non possono giovare di una biopsia [9].

1.3 ASPETTI CLINICI

L'obiettivo principale del clinico nella valutazione del nodulo polmonare solitario (NPS) è identificare i pazienti con carcinoma polmonare, che, se trattati in fase precoce, hanno buone probabilità di sopravvivenza. Accanto a fattori di rischio universalmente riconosciuti (età avanzata, abitudine tabagica, neoplasia maligna pregressa o attuale, diametro > 2 cm e margini spiculati), numerosi dati anamnestici ed obiettivi permettono di stimare la probabilità di malignità e decidere il successivo iter diagnostico. A partire dall'anamnesi familiare e fisiologica possono già emergere elementi importanti. Bisogna tenere a mente, che una storia familiare di neoplasie (soprattutto polmonari) rappresenta un fattore di rischio indipendente di malignità del NPS [13]; che gli ex-fumatori possono sviluppare una neoplasia polmonare anche decenni dopo la cessazione dell'abitudine tabagica[14] e che l'importanza dell'esposizione professionale o ambientale (asbesto) rappresenta un importante fattore di rischio. Al contrario, la familiarità per tubercolosi, i periodi di soggiorno in aree endemiche per micosi polmonari (USA e America centro-meridionale) e la presenza del NPS in radiografie precedenti che risalgano a più di 2 anni prima, suggeriscono un'eziologia benigna. L'anamnesi patologica deve innanzitutto accertare la presenza di neoplasie maligne pregresse o in corso di trattamento. Nei pazienti con forme extrapolmonari, le probabilità che il NPS sia un carcinoma primitivo o una metastasi variano a seconda del tipo di neoplasia e, poichè sia terapia che prognosi sono molto diverse, è importante giungere ad una diagnosi specifica [15]. I NPS da carcinoma primitivo sono perlopiù asintomatici. Talvolta si osservano sintomi locali come tosse persistente ed emoftoe, più raramente sintomi costituzionali. I microcitomi, che tendono a metastatizzare precocemente, possono esordire con sintomi legati alle metastasi: dolori di intensità crescente in caso di localizzazioni ossee; cefalea, confusione, episodi comiziali o deficit neurologici focali in presenza di lesioni cerebrali. Le sindromi paraneoplastiche, che si manifestano anche per tumori molto piccoli, possono causare sinto-

mi vaghi e sfumati, come nelle forme endocrine (ipercalcemia, sindrome di Cushing, SIADH) o quadri eclatanti come nelle forme neurologiche (sindrome di Lambert-Eaton, neuropatie sensitive o autonome) [16]. Nei NPS di origine metastatica sono più frequenti i sintomi costituzionali, come febbre, calo ponderale inspiegato, astenia ed anoressia, oltre a quelli legati alla recidiva locale della neoplasia primitiva o alle metastasi in altre sedi. L'esame obiettivo, molto spesso silente, deve essere sempre accurato, ricercando la presenza di un'eventuale neoplasia extratoracica se l'anamnesi è negativa, o valutando le altre abituali sedi di metastasi (fegato, sistema nervoso, linfonodi) se l'anamnesi è positiva. Le adenomegalie vanno ricercate nelle stazioni di drenaggio del tumore primitivo o in stazioni più distanti qualora pregresse linfecomie abbiano alterato le normali modalità di drenaggio linfatico. Il rilievo anamnestico di patologie infiammatorie come sarcoidosi ed artrite reumatoide, deve far pensare sia ad un'infrequente lesione singola sia, più spesso, ad un interessamento polmonare diffuso che si rivelerà tale solo alla TC ad alta risoluzione. In genere sintomi e segni sono modesti o assenti, se si eccettuano quelli della malattia di base. In caso di sarcoidosi, il riscontro di alveolite linfocitaria e di $CD4/CD8 > 3.5$ all'esame citologico del BAL, potranno orientare la diagnosi. I NPS di origine infettiva hanno modalità di presentazione clinica molto diverse: la polmonite rotonda da pneumococco e l'embolo settico sono caratterizzati da febbre elevata e tosse produttiva, anche se mancano all'esame obiettivo, i tipici segni di consolidazione. Febbre, sudorazione notturna, calo ponderale, tosse ed emoftoe depongono, in soggetti a rischio, per forme specifiche in fase iniziale ed impongono la ricerca del bacillo di Koch mediante esame microscopico e colturale dell'escreato. Al contrario, il tubercoloma, come i granulomi fungini, è completamente asintomatico e obiettivamente muto. Il sospetto di infezione "latente" può essere avvalorato dalla positività dell'intradermoreazione ad antigeni micobatterici o fungini (tubercolina, istoplasmina, sferulina). Infine bisogna ricordare che i NPS causati da neoplasie benigne o a basso grado di malignità, come l'amartoma e il carcinoide tipico, sono invariabilmente asinto-

matici (rarissima la sindrome da carcinoide). Tutte le informazioni raccolte durante la visita orientano la scelta dei successivi test diagnostici. Schematicamente, la scelta è semplice in presenza di sospetto clinico di malignità molto elevato (es. evidenza radiologica di crescita del NPS), che impone un rapido ricorso all'intervento chirurgico, o molto basso (es. stabilità del NPS per più di 2 anni, presenza di calcificazioni di aspetto "benigno") che non richiede ulteriori valutazioni diagnostiche. Tuttavia, l'individuazione del miglior test da utilizzare nei NPS "indeterminati" (sospetto clinico di malignità 5-80%) è estremamente complessa. A grandi linee, la TC, preferibilmente con ricostruzione a strato sottile nella sede del nodulo, dovrebbe essere eseguita in tutti i casi per ricercare caratteristiche di benignità o di malignità non visibili alla radiografia, e dovrebbe eventualmente essere integrata con la valutazione del "contrast enhancement". Per quanto riguarda gli esami di secondo livello, le dimensioni del NPS condizionano la possibilità di utilizzare la PET (che ha una bassa sensibilità per lesioni <8-10 mm), mentre la sede, centrale o periferica, detta l'uso della fibrobroncoscopia o, rispettivamente, dell'agoaspirato TC-guidato per la caratterizzazione istologica della lesione.

1.4 VALORE DIAGNOSTICO DEGLI ESAMI DI LABORATORIO

La definizione di natura di un nodulo polmonare solitario e la sua caratterizzazione come benigno o indeterminato è il primo passo nella gestione di tale lesione, propedeutico alla decisione a favore o meno dell'approccio chirurgico e si basa su criteri clinici e radiologici. Attualmente è generale il consenso sulla scarsa utilità degli esami di laboratorio in fase diagnostica mentre essi assumono valore nelle fasi successive alla diagnosi di natura, in particolare nell'inquadramento generale del paziente, necessario nell'ottica di un approccio invasivo, nel monitoraggio della risposta alle terapie, nella valutazione prognostica.

Gli esami di laboratorio utili nella gestione del nodulo polmonare solitario si distinguono in esami ematochimici di base e marcatori sierici neoplastici.

Di seguito si elencano gli esami più frequentemente utilizzati ed il loro significato clinico [17].

ESAMI EMATOCHIMICI DI BASE:

Esame emocromocitometrico: l'invasione del midollo osseo può provocare anemia, trombocitopenia, pattern di tipo leucoeritroblastico, pancitopenia. Si può riscontrare un'anemia "da malattia cronica". L'esame è necessario in vista della terapia chirurgica e della chemioterapia.

Elettroliti sierici: è presente iponatriemia nella sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico, più comune nel carcinoma polmonare a piccole cellule - SCLC). L'ipercalcemia può essere secondaria alla presenza di metastasi ossee (ipercalcemia metastatica) o alla secrezione da parte del tumore di una proteina strutturalmente simile all'ormone paratiroideo (PTHrP) (ipercalcemia non-metastatica), più frequente nel carcinoma spinocellulare seguito dal carcinoma anaplastico a grandi cellule.

Lattico deidrogenasi: i livelli aumentano in presenza di metastasi e quando la malattia recidiva dopo resezione.

Fosfatasi alcalina: elevata in presenza di metastasi scheletriche ed epatiche.

Transaminasi e bilirubinemia: si elevano tardivamente soprattutto in caso di metastasi epatiche diffuse ed estensive.

Creatininemia ed Azotemia: aumentano nella sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico, più comune nel SCLC. Necessario il dosaggio per l'assetto della funzionalità renale in vista della chemioterapia.

Protidogramma ed albuminemia: Necessari in vista della chemioterapia per l'assetto della funzionalità epatica. L'ipoalbuminemia è un fattore prognostico negativo suggerendo l'esistenza di malattia avanzata.

MARCATORI SIERICI NEOPLASTICI:

I marker possono essere dosati in diversi campioni biologici siero, tessuti, espettorato, liquido pleurico, liquido di lavaggio broncoalveolare. Non vi è accordo generale sulla utilità del dosaggio dei marcatori neoplastici nello screening, nella stadiazione, nella valutazione della progressione di malattia a causa di limiti di sensibilità e specificità. L'uso dei marker tumorali da soli o in combinazione mostra in genere basse sensibilità ed accuratezza per la differenziazione di lesioni polmonari solitarie benigne o maligne. Il dosaggio di CYFRA 21-1 (cytokeratin fragment 21-1) e di NSE (neuron-specific enolase) ha una specificità del 100% e può rappresentare un complemento utile ai metodi diagnostici radiologici [18]. Tuttavia tali marcatori non sono predittivi di risposta alla chemioterapia.

CEA (antigene carcinoembrionario): aumenta soprattutto negli adenocarcinomi, raramente nei SCLC. Modicamente correlato con l'estensione della malattia e la prognosi.

Antigeni citocheratinici: (TPA, tissue polipeptide associated antigen, TPS, tissue polipeptide specific antigen, CY RA 21-1, cytokeratin fragment 21-1): molto simili fra loro, non sono specifici per alcun tipo istologico anche se sono più spesso elevati nei carcinomi squamosi. Sono correlati con lo stadio di malattia [19], la prognosi e la risposta al trattamento. Il CYFRA 21-1, più frequen-

temente associato ai carcinomi a cellule squamose rappresenta un fattore prognostico [20].

SLX (sialyl Lewis X-i): più frequentemente associato al NSCLC

CA119-9 (carbohydrate antigen19-9): più frequentemente associato al NSCLC.

NSE (neuron-specific enolase): insieme ad altri marker neuroendocrini di più recente identificazione (es. GRP-bombesina) è utile, come marker prognostico nel SCLC [16], soprattutto nel monitoraggio della risposta alla chemioterapia; tali marker tuttavia non risultano predittivi della risposta alla terapia [21].

CgA (Cromogranina A): è un altro marcatore non peptidico come la NSE, anch'esso utile nei tumori neuroendocrini ed in particolare nel carcinoide. Utile l'associazione con la NSE per evitare falsi positivi (pazienti che assumono farmaci quali gli inibitori della pompa protonica per il trattamento della gastrite).

Pro-GRP (pro-gastrin-releasing peptide): è un marker più sensibile dell'NSE per lo SCLC, non sembra avere un valore prognostico indipendente ma potrebbe avere una sua utilità se usato in combinazione con NSE nel monitoraggio della terapia del SCLC.

SCC (squamous cell carcinoma antigen): associato ai carcinomi a cellule squamose.

1.5 RUOLO DELLA DIAGNOSTICA PER IMMAGINI

Il nodulo polmonare solitario (NPS) è un'area focale di aumentata densità parenchimale, rotonda od ovalare, con diametro ≤ 3 cm, circondata da polmone aerato e non associata a adenopatia o atelettasia [1]. La diagnosi radiologica dei noduli polmonari solitari si avvale di radiogramma del torace, TC ed in casi selezionati di RM. L'identificazione del NPS è il principale problema nella valutazione di un radiogramma del torace, estremamente difficile per noduli < 9 mm. Con l'avvento e l'evoluzione tecnologica della TC si è oggi in grado di identificare noduli millimetrici, con conseguente aumento dei soggetti che giungono all'attenzione dello specialista (pneumologo-chirurgo toracico). Diviene centrale il problema della caratterizzazione del nodulo. L'utilizzo di criteri clinico-radiologici consente di suddividere i NPS in due categorie:

- chiaramente benigni
- indeterminati

La valutazione radiologica non dovrebbe prescindere dall'analisi di fattori di rischio che aumentano la probabilità di malignità di un NPS, quali il sesso e l'età del paziente (maschio > 35 anni), esposizione a cancerogeni (asbesto, uranio), la presenza di storia di fumo, pregresse neoplasie polmonari o extrapolmonari ed anamnesi familiare positiva per cancro del polmone in parenti di primo grado. La maggior parte dei NPS nella popolazione generale sono di natura benigna (60%).

SEDE: La probabilità di insorgenza di una neoplasia polmonare è 1,5 volte maggiore nel polmone destro che nel sinistro e nel lobo superiore rispetto a quello inferiore.

DIMENSIONI: Più grande è il NPS, maggiore la probabilità che sia maligno. Nella popolazione generale più del 90% dei noduli < 2 cm sono benigni. In pazienti sottoposti a screening (popolazione a rischio) è riportato un tasso di mali-

gnità < 1% in noduli < 5mm; in particolare 0,2% in noduli < 3mm, 0,9% tra 4 e 7 mm, 18% tra 8-20 mm, 50% se > 20 mm.

ATTENUAZIONE: I noduli possono essere solidi, non solidi (vetro smerigliato) o parzialmente solidi. Circa il 34% dei noduli non solidi e il 40-50% di quelli parzialmente solidi sono maligni. I noduli solidi sono i più frequenti, ma sono anche quelli con la minore probabilità di malignità: solo il 15% se nodulo <1 cm.

PROFILI: La maggior parte dei noduli maligni presenta profili irregolari, sfumati, lobulati e spiculati, dovuti all'invasione, da parte delle cellule maligne, dei setti interlobulari, dei vasi linfatici e sanguigni e delle vie aeree. In particolare la presenza di spicature ha un valore predittivo di malignità pari al 90%. Circa il 30% dei noduli maligni però (soprattutto metastasi) presenta margini lisci.

NODULI SATELLITI: La presenza è indicativa di benignità.

TESSUTO ADIPOSO e/o CALCIFICAZIONI: Calcificazioni diffuse, centrali, laminate o a "pop-corn" sono indicative di lesioni benigne; calcificazioni eccentriche sono più frequenti nei noduli maligni. Il riscontro di tessuto adiposo intranodulare è pressoché patognomonico per amartoma.

ENHANCEMENT: Studi anatomopatologici e angiografici hanno dimostrato l'esistenza di un diverso apporto vascolare ai noduli benigni e maligni, che si traduce in un'assenza di enhancement TC (<15 UH) e RM del nodulo benigno dopo somministrazione di mdc, criterio che presenta un VPN per malignità prossimo al 100%.

BRONCOGRAMMA (BRONCHIOLOGRAMMA) AEREO: più spesso associati a noduli maligni, soprattutto (55-60%) carcinomi bronchioloalveolari - BAC.

DOUBLING TIME: Dipende dall'indice mitotico della lesione. Un tempo di raddoppio < 20 o > 490 giorni è indicativo di lesione flogistica o benigna. Può essere difficile rilevare la crescita effettiva nei piccoli noduli (< 1 cm): un nodulo di 5 mm che raddoppia il proprio volume aumenterà il proprio diametro solo di 1.25 mm, portandolo a 6.25 mm, una differenza difficilmente apprezzabile.

Per una più corretta valutazione sono stati sviluppati alcuni software di ausilio al medico radiologo nella detezione e nella valutazione dei piccoli noduli, riducendo il numero di falsi-negativi. L'assenza di crescita in un periodo di tempo di 2 anni è un indice attendibile di benignità, anche se alcuni tumori, soprattutto carcinomi con componente bronchiolo-alveolare, hanno dimostrato ritmi di crescita più indolenti. È raccomandato pertanto controllare con TC un nodulo per un periodo non < 5 anni prima di considerarlo benigno. Per noduli > 8 mm, è indicato avvalersi di altre metodiche quali PET, biopsia TC-guidata e VATS, a seconda dei centri.

1.6 RUOLO DELLA MEDICINA NUCLEARE

Nei pazienti con nodulo polmonare solitario (NPS) la diagnosi precoce di malignità è un presupposto fondamentale per una prognosi più favorevole e per evitare la morbidità e la mortalità associati a toracotomia nei soggetti con patologia benigna. Sebbene in alcuni casi vi siano segni indicativi di malignità già riconoscibili con le tecniche di imaging anatomico (radiologia del torace, tomografia computerizzata, risonanza magnetica nucleare), in un elevato numero di casi l'imaging convenzionale non fornisce informazioni conclusive sulla natura della lesione.

La Tomografia per Emissione di Positroni (PET) è una tecnica di diagnostica per immagini di impiego ormai routinario nello studio di molte neoplasie umane (linfomi, carcinoma della mammella, del colon, dell'ovaio, etc.) e si basa sul presupposto che il radio-farmaco più frequentemente utilizzato, il fluoro-desossiglucosio (^{18}F -FDG), ovvero un analogo del glucosio marcato con fluoro (^{18}F), è attivamente captato dalle cellule tumorali, in virtù del loro aumentato metabolismo glucidico. La PET fornisce informazioni di natura metabolica riguardo alla lesione e, dal momento che le alterazioni funzionali possono caratterizzare il nodulo senza necessità di attendere la comparsa delle variazioni di dimensioni, questa metodica consente una più accurata identificazione della natura del nodulo. Inoltre, essendo un'indagine total-body, può identificare la presenza di malattia anche in sedi extratoraciche, consentendo a tutti gli effetti una stadiazione neoplastica in caso di lesione maligna, e presenta in tal senso una maggiore accuratezza rispetto alla TC nella valutazione del coinvolgimento linfonodale. Diversi autori hanno riportato come la PET con FDG da sola sia in grado di identificare la natura della lesione con maggiore accuratezza della combinazione dei dati clinici e radiologici.

L'esame consiste nella somministrazione endovenosa di circa 370MBq di ^{18}F -FDG nel paziente a digiuno da 6 ore e nella successiva acquisizione dell'immagine mediante un tomografo PET terminata il tempo di uptake del radiofarmaco (60-90 minuti). Sebbene nello studio dei noduli polmonari la PET

presenti un'eccellente accuratezza, uno dei limiti della metodica è costituito dalla relativa carenza di informazioni anatomiche, e per questo sono stati di recente introdotti i tomografi PET/TC, che rappresentano un grande passo avanti nella diagnostica per immagini, in quanto permettono la contemporanea acquisizione di informazioni anatomiche e funzionali in una singola seduta.

Tale metodica consente di abbinare alle informazioni metaboliche della PET i dati morfovolumetrici della TC attraverso la coregistrazione delle rispettive immagini ottenute con apparecchiatura dedicata. I dati preliminari in letteratura evidenziano un valore predittivo negativo ed una specificità vicina al 100% [22]. In particolare il ricorso a parametri semi-quantitativi (SUV) permette, rispetto alla sola valutazione qualitativa delle immagini, di ridurre drasticamente l'incidenza di falsi positivi di natura infiammatoria. Le metastasi polmonari, ad esempio, come è ben documentato in letteratura [23], presentano elevata attività metabolica con SUV tra 3.1 e 12.8. Pertanto l'uso della PET-TC sembra in grado di ottimizzare la selezione dei pazienti con neoplasia polmonare suscettibili di trattamento chirurgico.

L'utilizzo della PET per la valutazione dei pazienti con nodulo polmonare solitario è ben validata. La metanalisi di Gould et al (2001) di un'ampia casistica di 1474 pazienti con lesioni polmonari di qualsiasi dimensione, riporta una sensibilità e specificità della ^{18}F -FDG PET di 96.7% e 77.8% rispettivamente [24]. In letteratura, la PET nello studio di lesioni focali polmonari presenta sensibilità variabile tra il 79% e il 93% e specificità tra il 65% e il 77% [25,26]; inoltre quando i dati PET sono uniti alla valutazione dei fattori di rischio pre-test, l'accuratezza diagnostica è ulteriormente incrementata. Se la PET risulta negativa, è raccomandato in ogni caso un follow up con la TC, mentre i soggetti con PET positiva sono evidentemente candidati all'intervento chirurgico. Falsi risultati alla PET con FDG si possono riscontrare nel caso di lesioni di dimensioni inferiori al potere di risoluzione della metodica (circa 5 mm), basso uptake di FDG da parte della neoplasia (carcinoidi, carcinoma bronchiolo-alveolare, per i quali

la sensibilità della ^{18}F FDG-PET si riduce a circa il 50%) o uptake aspecifico (processi infettivi o infiammatori).

La possibilità di quantificare l'entità dell'uptake del radiofarmaco da parte di una lesione identificata alla PET è possibile mediante lo standardized uptake value (SUV) che consente una valutazione oggettiva dell'entità di ipermetabolismo glucidico.

Tra le altre indagini di medicina nucleare proposte per la valutazione di pazienti con NPS, va annoverata la tomografia computerizzata a emissione di singolo fotone SPECT con Depreotide, un analogo della somatostatina[27]. Nonostante alcuni autori riportino un'accuratezza della ^{18}F FDG PET e della SPECT con Depreotide comparabile, il numero di casi in cui entrambe le metodiche sono state effettuate è limitato, non permettendo di trarre conclusioni definitive, soprattutto riguardo ai noduli di più piccole dimensioni. La maggiore risoluzione spaziale della PET è infatti alla base di una maggiore sensibilità nella identificazione di lesioni $< 1.5\text{cm}$. A tutt'oggi non c'è accordo se l'uptake del Depreotide sia mediato da recettori per la somatostatina sulle cellule tumorali (la cui espressione è controversa sulle cellule di NSCLC, mentre non vi sono dati riguardo all'adenocarcinoma, che alcuni autori riportano essere falsamente negativi alla SPECT) oppure se sia in relazione ai linfociti infiltranti il tumore. Un potenziale vantaggio della SPECT potrebbe essere la maggiore accuratezza nella identificazione dei carcinoidi, mal valutabili con la F-FDG PET. Tuttavia sono stati identificati nuovi traccianti PET specifici per le neoplasie di derivazione neuroendocrina (quali ^{18}F -DOPA, ^{68}Ga -DOTA-NOC) che potrebbero superare questo limite.

Per quel che riguarda altri radiofarmaci PET, la PET con fluorotimidina (^{18}F -FLT) è stata impiegata in alcuni studi comparativi. L'identificazione di neoplasia primitiva e metastatica di NSLC mediante ^{18}F -FLT PET è limitata dal relativamente basso uptake di FLT da parte delle cellule tumorali. E pertanto improbabile che possa offrire un significativo incremento dell'accuratezza diagnostica od un miglioramento della caratterizzazione della lesione rispetto al ^{18}F -

FDG. Anche nel caso della ^{18}F -Colina, non sono stati riportati vantaggi rispetto al ^{18}F -FDG. Nonostante il fatto che il NPS rimanga ancora una sfida per il clinico, la PET con ^{18}F -FDG è una metodica non invasiva che presenta un'elevata accuratezza diagnostica per l'identificazione precoce e per la diagnosi di natura del NPS. In particolare, questa metodica risulta utile ed affidabile per la valutazione di lesioni anche $< 1\text{cm}$ (purchè $>5\text{mm}$) che non possono altrimenti essere visualizzate mediante altre tecniche di medicina nucleare, compresa la SPECT con Depreotide.

Le informazioni total-body fornite dalla PET sono estremamente utili per la stadiazione ed hanno un diretto impatto sul management clinico del paziente. Pertanto, se la ^{18}F -FDG PET risulta negativa, è consigliato un follow-up mediante TC ad alta risoluzione, mentre in presenza di NPS positivi alla PET è posta indicazione all'asportazione chirurgica.

1.7 ASPETTI ANATOMO-PATOLOGICI

Come in ogni altro campo dell'anatomia patologica anche nel caso del nodulo polmonare l'esame istologico rappresenta la base da cui partire per effettuare non solo la diagnosi ma anche esami con finalità prognostico predittive. Le principali modalità con cui è prelevato il tessuto su cui effettuare l'esame istologico sono costituite dall'*Agobiopsia trans-bronchiale* in corso di broncoscopia (nel caso di lesioni centrali) e dall'*Agobiopsia trans-toracica TC guidata* (nel caso di lesioni periferiche) attraverso l'utilizzo di aghi trancianti. L'esame istologico risulta più efficace rispetto all'esame citologico nel diagnosticare quei casi in cui nodulo non è di natura neoplastica: ad esempio aspergilloso, sarcoidosi, silicosi, berilliosi, amartomi condroiti, etc. Quando il nodulo è di natura neoplastica, nella grande maggioranza dei casi si tratta di neoplasie maligne, che possono essere primitive o secondarie. Nel caso di lesioni primitive esse sono classificate in accordo allo schema proposto dalla WHO [28]:

CLASSIFICAZIONE WHO:

a) CARCINOMI A PICCOLE CELLULE (MICROCITOMI o NEUROENDOCRINI)

b) CARCINOMI NON A PICCOLE CELLULE

- Carcinoma squamoso
- Adenocarcinoma (Carcinoma bronchiolo-alveolare)
- Carcinoma a grandi cellule
- Carcinoma sarcoide

Solitamente le agobiopsie in corso di broncoscopia o TAC-guidate sono molto efficaci nel giungere ad una diagnosi, tuttavia se non si riesce con tali procedure, si può ricorrere all'exeresi chirurgica della lesione o per via toracoscopia o a cielo aperto. In questi casi è spesso eseguito un esame istologico così detto "estemporaneo", con lo scopo di decidere nella stessa seduta operatoria della ne-

cessità di estendere la resezione chirurgica. L'esame estemporaneo, in corso di intervento operatorio risulta affidabile nel 96,3% dei casi. In generale rispetto alla citologia, l'esame istologico offre due vantaggi: consente di valutare parametri architetturali non valutabili sui preparati citologici e consente l'applicazione delle tecniche di immunoistochimica. Un esempio è dato dalle neoplasie endocrine (carcinoide tipico, carcinoide atipico, carcinoma neuroendocrino) in cui la diagnosi differenziale, che si traduce in significative differenze di trattamento e prognosi, si basa sulla valutazione del numero di mitosi, di necrosi e valutazione della quota proliferativa con anticorpo antiKi67 [29]. L'immunoistochimica, è una tecnica ormai utilizzata di routine che si basa sull'applicazione di anticorpi diretti contro antigeni che conferiscono caratteristiche specifiche alle cellule che li possiedono. Essa fornisce sia informazioni diagnostiche (ad esempio nella diagnosi differenziale tra carcinoma a piccole cellule e linfoma) sia informazioni predittive di risposta alla terapia (ad esempio positività per EGFR). Le tecniche di immunoistochimica possono essere applicate anche a preparati citologici, soprattutto quando è possibile ottenere un cito-incluso (CELL BLOCK), ma come già detto l'uso sistematico in routine, con risultati affidabili e riproducibili, si ottiene su preparati istologici. Grazie all'immunoistochimica si può determinare se un adenocarcinoma è primitivo o metastatico. Infatti se le cellule neoplastiche si colorano con anticorpi come TTF1 o SURFACTANT si può sostenere che si tratta di un'adenocarcinoma polmonare primitivo. Al contrario se le cellule neoplastiche risultano positive con la CITOCHERATTINA 20, potremo suggerire che si tratta di una metastasi colica, mentre una positività con il PSA starà ad indicare una primitività prostatica. Nelle neoplasie endocrine è utile la CROMOGRANINA: nei microcitomi le cellule neoplastiche mostrano una positività focale, mentre nei tumori endocrini non a piccole cellule la positività è diffusa e più intensa. Infine nei noduli periferici si pone spesso la diagnosi differenziale tra un carcinoma ed un mesotelioma: l'immunoistochimica è utile in quanto le neoplasie mesoteliali sono positive con la CALRETININA che è invece negativa nei carcinomi.

Purtroppo le indagini immunoistochimiche sono poco utili nel caso di carcinoma squamoso in quanto non aiuta a discriminare tra neoplasie primitive e secondarie. A tale proposito gli elementi fondamentali sono il riscontro di carcinoma in situ e l'anamnesi. In un prossimo futuro è auspicabile che le tecniche di biologia molecolare possano offrire risposte anche in questi casi.

CAPITOLO SECONDO

IMAGING DI RM CON APPLICAZIONE DI SEQUENZE DWI/DWIBS

2.1 DIFFUSION WEIGHTED IMAGING (DWI)

2.1.1 CONSIDERAZIONI TECNICHE

Con il termine diffusione si indica il moto caotico e disordinato delle molecole di un sistema dovuto all'agitazione termica. Fisicamente la diffusione è il risultato del movimento casuale (Browniano) di traslazione termica delle molecole, per distanze microscopiche (una molecola di acqua non legata ha un cammino libero medio di 30 μm in 50 msec).

I tessuti biologici possono svolgere le loro funzioni vitali all'interno di un range di temperature che va da 273°K a 315°K; in tali condizioni la maggior parte degli elementi biologici si presenta allo stato liquido o in soluzione acquosa (l'acqua rappresenta circa il 70% in volume dei tessuti biologici). Misure riguardanti la mobilità delle molecole d'acqua possono fornire rilevanti informazioni sulla struttura dei tessuti e sulla presenza di eventuali alterazioni patologiche. La misura della diffusione protonica può consentire di valutare le interazioni tra l'ambiente intra- ed extra-cellulare e le relative modificazioni in condizioni patologiche, essendo le molecole d'acqua più "libere" di muoversi nell'ambiente extracellulare che all'interno della cellula, ove la presenza di membrane biologiche delle pareti cellulari e degli organuli intracellulari ne limita il flusso diffusivo. La diffusione riveste inoltre un ruolo primario nei processi di trasporto che avvengono in ambito metabolico; l'acqua è il principale mezzo di trasporto in tali processi.

Il fenomeno fisico della diffusione è regolato dalle leggi di Fick. Secondo la prima legge di Fick il flusso di un soluto in una particolare direzione è direttamente proporzionale al gradiente di concentrazione del soluto stesso nel solvente, secondo una costante di proporzionalità D , detta coefficiente di diffusione. Il coefficiente D di diffusione dipende a sua volta dalla temperatura e dalla viscosità del mezzo e dal peso molecolare della molecola diffondente.

Dalla prima legge di Fick consegue che quando il soluto è uniformemente distribuito (gradiente di concentrazione pari a zero) il flusso netto è nullo. Ciò accade anche in caso di solvente puro: le molecole del solvente sono distribuite uniformemente ed appaiono macro e microscopicamente in stasi. Questo non significa che le singole molecole siano immobili, ma semplicemente che, in media, la somma vettoriale dei loro spostamenti è pari a zero; in altre parole la diffusione è un fenomeno che avviene anche in assenza di gradienti di concentrazione.

Il coefficiente di diffusione dell'acqua libera a 37°C è pari a $3.2 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$ ed il suo valore è "isotropico", cioè indipendente dalla direzione in cui si effettua la misura. Considerando molecole d'acqua in tessuti biologici occorre valutare altri fattori che possono modificarne la diffusione. Uno di questi è la presenza di macromolecole che tendono a legare debolmente una certa percentuale dell'acqua tissutale, riducendone la mobilità; un altro fattore rilevante è la presenza di barriere biologiche (membrane cellulari, mitocondriali, guaine mieliniche ecc.) che costituiscono un ostacolo alla libera diffusività.

Un ulteriore effetto dovuto alla presenza di membrane è che il valore di D per particolari strutture, quali le fibre nervose e muscolari risulta "anisotropico", cioè dipendente dalla direzione in cui esso viene misurato [30].

Riassumendo la diffusione dell'acqua nei tessuti biologici è influenzata da:

- temperatura (all'aumentare della temperatura aumenta il moto di agitazione termica);
- compartimentalizzazione delle molecole d'acqua (ambiente extracellulare/ intra-cellulare);
- permeabilità delle membrane;
- dimensioni cellulari;
- microperfusione tissutale;
- caratteristiche ultrastrutturali (ricchezza di organuli intracellulari dotati di membrane);
- grado di anisotropia (in strutture quali fibre nervose, muscolari e tessuto connettivale ricco di macromolecole orientate);
- composizione fisico-chimica del tessuto (quantità e dimensione delle macromolecole) [31].

È evidente che tutti questi fattori hanno una notevole rilevanza biologica e possono fornire preziose informazioni sulla fisiopatologia del tessuto: la RM è l'unica tecnica oggi disponibile per ottenerle in vivo ed in maniera non invasiva. La possibilità che l'acqua nei tessuti abbia una diffusione "ristretta" e quindi un coefficiente di diffusione "apparentemente" inferiore a quello che ci si potrebbe aspettare in un mezzo privo di membrane, ha reso di uso comune il termine ADC (Apparent Diffusion Coefficient).

Nel 1954 Carr e Purcell notarono per la prima volta che il segnale di RM poteva essere influenzato dalla diffusione delle molecole. Carr e Purcell riuscirono, nonostante i limiti strumentali delle apparecchiature dell'epoca, a rilevare un fenomeno di difficile misurazione: la riduzione del segnale RM nei campioni esaminati con sequenze Spin-Echo [32,33]. Più che di una misura effettiva, si trattava più che altro della registrazione di un artefatto, di un evento spurio che poteva interferire sulla validità degli esperimenti piuttosto che rappresentare esso stesso un interesse primario di ricerca.

La RM rappresenta attualmente l'unica metodica totalmente non invasiva che ci permetta di eseguire studi di diffusione molecolare a livello cellulare.

Il principio su cui si basa tale procedura è quello dell'effetto IVIM (Intra Voxel Incoherent Motion): in condizioni di equilibrio il flusso macroscopico molecolare in un mezzo diffusivo è nullo, anche se a livello microscopico le singole molecole sono soggette ad un moto incoerente e casuale. Solo con l'introduzione da parte di Stejskal e Tanner di due gradienti di campo supplementari che interferivano sul campo magnetico principale in maniera pulsata ed alternata tale fenomeno poteva essere osservato senza difficoltà [34]. L'idea è stata quella di implementare specifiche sequenze sensibili al moto incoerente delle molecole, ottenendo una perdita di segnale nelle zone a maggior diffusione. La sequenza Stejskal-Tanner è una sequenza Spin-Echo cui sono applicati due gradienti di campo magnetico, intervallati dall'impulso a 180° .

Il tempo di applicazione di ogni gradiente è pari a δ , mentre il tempo che intercorre tra le applicazioni dei due gradienti è Δ . I due gradienti, detti "gradienti di diffusione", per distinguerli da gradienti utilizzati per la codifica spaziale del segnale, hanno lo scopo di "marcare" magneticamente gli spin.

La possibilità di misurare la diffusione di una molecola in un tessuto attraverso l'uso di gradienti di campo magnetico dipende dalla modificazione di fase degli spin in presenza di gradienti. Per la legge di Larmor la frequenza di precessione degli spin è direttamente proporzionale all'intensità del campo magnetico per cui, se il campo è uniforme, tutti gli spin avranno la stessa frequenza di precessione. Applicando un gradiente di campo (intendendo per gradiente una variazione linearmente crescente dell'intensità del campo magnetico) in una certa direzione d si ottiene una variazione nello spazio dell'intensità del campo che produce una diversa frequenza di precessione degli spin in diverse posizioni x ($x_1, x_2, x_3, \dots$) lungo la direzione d di applicazione del gradiente.

La fase Φ accumulata dagli spin in seguito all'applicazione in un tempo t di un gradiente di campo G crescente lungo la direzione di applicazione è una funzione della posizione x ed è data dalla relazione:

Formula 1: $\Phi(x) = \gamma G t x$ (dove γ è la costante giromagnetica del protone).

L'applicazione di un gradiente di campo lungo un asse, per esempio l'asse d , crea dunque un defasamento del momento magnetico dello spin, che è funzione dello spostamento lungo l'asse di applicazione del gradiente.

Applicando dopo il primo gradiente un secondo gradiente di uguale intensità e durata ma di segno opposto, separati da un intervallo di tempo (gradienti bipolari), se lo spin è stazionario, il defasamento risultante dall'applicazione dei due gradienti sarà nullo. Il secondo gradiente determinerà infatti il rifasamento degli spin che nel tempo di applicazione dei due gradienti non hanno modificato la loro posizione lungo l'asse di applicazione dei gradienti stessi.

Se lo spin è invece soggetto ad un flusso diffusivo, ed è pertanto in movimento lungo la direzione del gradiente, subisce un defasamento netto, funzione dello spostamento e del gradiente; applicando i due gradienti, la fase accumulata dagli spin originariamente in posizione x_1 al momento dell'applicazione del primo gradiente che si sono spostati in posizione x_2 al momento dell'applicazione del secondo gradiente sarà:

Formula 2: $\Phi = \gamma G t x (x_1 - x_2)$

L'applicazione dei due gradienti a spin statici non ha alcun effetto, infatti se $x_1 = x_2$ dall'equazione (2) risulta che $0 = 0$. Se gli spin si sono spostati "ordinatamente" della medesima distanza, vi è una identica variazione di fase per tutti gli spin con mantenimento della coerenza di fase e nessuna perdita di segnale. Se invece lo spostamento avviene in maniera casuale e disordinata, come nel caso della diffusione dell'acqua nei tessuti biologici, le variazioni di fase sono differenti per i vari spin, e vi è perdita di coerenza di fase e conseguente dimi-

nuzione del segnale. È importante sottolineare che, sempre per l'equazione (2), la perdita di segnale è tanto maggiore quanto maggiore è lo spostamento nell'intervallo di tempo IS. Lo spostamento di una molecola causato dai moti browniani (diffusione) in un intervallo di tempo dipende, per l'equazione di Einstein [35] dal coefficiente di diffusione D, quindi la perdita di segnale dovuta al moto disordinato delle molecole è influenzata dal valore di D (che a sua volta varia in rapporto alla temperatura, alla viscosità del mezzo ed al peso molecolare della molecola diffondente). In particolare è stato dimostrato che la perdita di segnale è una funzione esponenziale di D:

Formula 3: $S(b) = S(b=0) e^{-bD}$ Equazione di Stejskal-Tanner [36] dove S(b) è il segnale in presenza dei gradienti sensibilizzati alla diffusione, S(b = 0) è il segnale in assenza dei gradienti sensibilizzati alla diffusione e b è un fattore che dipende dallo schema di applicazione dei gradienti usato in una particolare sequenza: **Formula 4:** $b = \gamma^2 G^2 t^2 (\Delta t / 3)$

Dalla relazione (4) si evince la dipendenza del fattore b dal quadrato dell'intensità del gradiente (G); ciò spiega perché la disponibilità di un tomografo RM performante, in grado di generare gradienti di campo intensi (almeno 20 mTm⁻¹) e con caratteristiche temporali estremamente veloci (circa 400 µsec) sia un requisito fondamentale per poter misurare processi diffusivi. Dalla relazione (3) è possibile quindi calcolare il coefficiente di diffusione D misurando l'andamento del logaritmo dell'intensità del segnale in funzione di b: $(D = -\ln S(b) / S(b=0) e 1/b)$

Immagini pesate in diffusione permettono di riconoscere tessuti con diverse caratteristiche di diffusività dell'acqua, e sono in grado di identificare qualità strutturali, come l'anisotropia, non rilevabili con sequenze convenzionali.

Le immagini pesate in diffusione forniscono solo informazioni qualitative riguardo a D, perché il segnale rimane comunque influenzato anche dalla pesatura della sequenza originaria. Le sequenze RM utilizzate per lo studio in diffu-

sione sono sequenze Spin Echo, acquisite con tecnica echo-planare, pesate in diffusione attraverso potenti gradienti (di diffusione) bipolari, applicati in maniera simmetrica all'impulso di radiofrequenza a 180° . In virtù dell'applicazione di tali gradienti vi è un defasamento e successivo rifasamento dei protoni, variabile in rapporto alle variazioni di diffusività dell'acqua, che si tramuta in variazioni dell'intensità di segnale. In particolare le molecole d'acqua che diffondono liberamente durante o dopo l'applicazione del primo gradiente (di defasamento) non vengono completamente riportate in fase dal secondo gradiente applicato (di rifasamento), al contrario di quello che accade per i tessuti stazionari. Inoltre protoni che diffondono più lentamente si troveranno, dopo l'impulso a 180° , in coerenza di fase maggiore rispetto a quelli che diffondono più velocemente, ed avranno quindi una minore attenuazione del segnale rispetto a questi ultimi. Pertanto in diffusione, aree con alta diffusività (ad esempio il liquor o il contenuto liquido di una cisti semplice) mostrano una relativa attenuazione del segnale, al contrario di quei tessuti con bassa diffusività (ad esempio tessuti ipercellulati o a contenuto iperproteico), caratterizzati da un segnale relativamente incrementato.

Ciò è spiegabile anche ricordando che il segnale nelle sequenze pesate in diffusione, secondo la relazione (3) è esponenzialmente inversamente proporzionale al coefficiente D di diffusione.

L'intensità di segnale nelle immagini pesate in diffusione permette solo una valutazione qualitativa della diffusività del tessuto in esame, perché il segnale ottenuto risente della pesatura in T_2 della sequenza spin-echo su cui sono stati applicati i gradienti di diffusione.

Acquisendo un'insieme di immagini (almeno 2) con diverso grado di sensibilizzazione alla diffusione è possibile, sfruttando l'equazione (3), elaborare un'immagine in cui in ogni voxel è rappresentato il valore medio di D nella direzione di applicazione del gradiente, senza più alcuna influenza da parte dei

tempi di rilassamento T1 e T2; le immagini ottenute sono dette mappe del coefficiente di diffusione. Qualitativamente le mappe ADC risultano il negativo delle immagini DWI; a differenza di queste ultime, però, non risultano influenzate dalla pesatura in T2 e forniscono, mediante un parametro fisico, un'informazione quantitativa sui processi di diffusione molecolare.

Il contrasto delle mappe del coefficiente di diffusione fornisce un'informazione diretta del valore di D e permette quindi un'analisi quantitativa della diffusività dell'acqua nel tessuto in esame. Il parametro usato per quantizzare i risultati in vivo dell'imaging in diffusione è il coefficiente apparente di diffusione (ADC).

Nelle mappe ADC aree con alta diffusività sono relativamente iperintense, mentre aree con diffusività ristretta risultano ipointense.

Il coefficiente di diffusione apparente (ADC) corrisponde al reale coefficiente di diffusione (D) in un voxel qualora la diffusione fosse l'unico tipo di movimento in quel voxel; ciò può verificarsi in vitro (misurazioni effettuate su phantom) o ex vivo (misurazioni effettuate su cadaveri o su pezzi anatomici). In vivo bisogna tener conto dell'effetto della microperfusione tissutale sul coefficiente di diffusione [37]; tale fattore varia in relazione allo stato funzionale fisiologico o patologico del tessuto in esame.

Per comprendere appieno i segnali delle immagini in diffusione e delle immagini complementari in ADC è molto utile tenere a mente le alterazioni di segnale che si realizzano nel sistema nervoso nell'ischemia cerebrale, primo campo di applicazione dell'RM in diffusione. Nelle primissime ore dell'ischemia le cellule nervose si rigonfiano d'acqua (edema citotossico) per la disattivazione delle pompe dovuta all'assenza di ossigeno. Pertanto l'acqua intercellulare si riduce entrando nel compartimento cellulare, di conseguenza si riducono i movimenti liberi dell'acqua, la diffusione si riduce e nelle immagini in diffusione si ottiene un caratteristico ipersegnale. Essendo l'ADC un fattore con unità di misura inverso rispetto al fattore b le stesse immagini mostreranno un iposegna-

le nelle immagini ponderati in ADC. Dopo la sesta ora all'edema cellulare si aggiunge l'edema vasogenico che progressivamente rimpiazzerà l'edema citotossico. A partire dal terzo giorno predomina l'edema che aumenta la diffusione molecolare trattandosi di acqua libera e si registrerà un ipersegnale sia nelle immagini in diffusione che nelle immagini in ADC per il forte fenomeno del trascinamento T2.

Nelle fasi più tardive e croniche dell'ischemia, laddove la riparazione avvenga per gliosi (riparazione cellulare astrocitaria), la cellularità si esprimerà con un iposegnale in diffusione e un ipersegnale in ADC.

In sintesi sia per l'edema citotossico che per l'edema vasogenico si osserva una perdita del fenomeno di diffusione anisotropa. Per l'edema citotossico si tratterà di una diminuzione della diffusione isotropa, mentre per l'edema vasogenico di un aumento della diffusione isotropa.

Sempre a titolo esemplificativo, per comprendere le immagini in diffusione degli altri organi, si ricorda che una cisti aracnoidea contenente liquor, e quindi a diffusione elevata, mostrerà un iposegnale; una cisti epidermoide contenente detriti cellulari, e quindi a diffusione lenta, mostrerà un ipersegnale; un ascesso contenente pus a viscosità elevata, a diffusione lenta, mostrerà un ipersegnale mentre un tumore necrosato contenente acqua libera mostrerà ancora una volta un ipersegnale.

2.1.2 APPLICAZIONI CLINICHE

I recenti avanzamenti tecnologici nel settore delle apparecchiature di RM hanno portato allo sviluppo di apparecchi con prestazioni sempre più elevate, sia per quanto riguarda l'intensità e l'omogeneità del campo magnetico, che le caratteristiche dei gradienti, rendendo possibili studi con tecniche avanzate, come la valutazione del parametro diffusione (D). I primi studi sulla diffusione molecolare hanno avuto come primo campo di applicazione l'ambito neurologico ove le sequenze pesate in diffusione (DWI) rappresentano un momento importante nella diagnostica dell'ischemia cerebrale in fase iperacuta (0/6 ore). Parallelamente, sono state sviluppate altre applicazioni riguardanti sia la caratterizzazione delle lesioni neoplastiche encefaliche (con la possibilità di differenziare le forme cistiche/edematose dalle solide) sia, più di recente, la valutazione delle malattie demielinizzanti.

Da tali applicazioni circoscritte all'ambito neuroradiologico si è progressivamente passati allo studio di altri distretti corporei, come l'addome e l'apparato muscolo-scheletrico, sia nell'adulto che nel paziente pediatrico. Tale interesse risulta giustificato dalle potenzialità dell'imaging DWI nella valutazione qualitativa del movimento molecolare in funzione dell'organizzazione microstrutturale del distretto esaminato [38].

2.1.3 DWI DEI NODULI POLMONARI

Fino a poco tempo fa era inimmaginabile l'applicazione della tecnica di RM al distretto toraco-mediastinico per via della scarsa qualità delle immagini soggette ad artefatti da movimento (atti respiratori, movimento cardiaco) ed in particolare modo a quelle ottenute delle sequenze di diffusione che hanno una minore definizione, per via di un rapporto segnale/rumore più basso, rispetto alle sequenze pesate in T1 e T2.

L'evoluzione tecnologica delle apparecchiature di risonanza magnetica negli ultimi anni ci ha permesso di sopperire a queste problematiche e di applicare tale tecnica allo studio della patologia polmonare [39,40,41].

2.2 DIFFUSION WEIGHTED WHOLE-BODY IMAGING WITH BACKGROUND BODY SIGNAL SUPPRESSION

2.2.1 CONSIDERAZIONI TECNICHE

L'acronimo DWIBS (Diffusion weighted Whole-body Imaging with Background body signal Suppresion), introdotto per prima volta nel 2004 da Takahara et al [42], identifica una sequenza *echo-planare* abbinata alla soppressione del segnale del grasso con tecnica STIR ottimizzata per la valutazione dei distretti extracranici e particolarmente adatta ad un impiego Whole-body, grazie anche agli ottimi risultati iconografici (immagini coronali con un aspetto simil-PET) ottenuti con opportuni algoritmi di post-processing [43].

La DWIBS è stata concepita come una sequenza utile ad identificare la presenza di neoplasie sfruttando la minore mobilità delle molecole d'acqua nei tessuti tumorali. Queste immagini vengono valutate qualitativamente utilizzando valori di diffusione di $b = 0$ e $b = 1000$.

La soppressione del grasso e gli elevati valori di b servono ad ottimizzare l'abbattimento del segnale dei tessuti di fondo.

Le multiple acquisizioni in diffusione vanno effettuate a respiro libero, aumentando così la compliance dei pazienti, e ripetute su diversi segmenti corporei contigui con il vantaggio di aumentare la superficie di studio.

Le immagini sono processate con MIP (Maximum Intensity Projection), unite in maniera seriale e visualizzate su una scala invertita di grigi per rendere più immediata l'identificazioni delle aree patologiche.

E' possibile inoltre visualizzarle in 3D usando ricostruzioni MPR (Multiplanar Reconstruction) e VR (Volume Rendering).

Il segnale dei tessuti normali, come i vasi sanguigni, il grasso, i muscoli e i visceri, viene abbattuto mentre quello di altre strutture normali come la milza, la

prostata, i testicoli, le ovaie, l'endometrio e il midollo spinale rimane visibile. La DWIBS non identifica solo le lesioni tumorali (diminuzione della diffusione) ma anche i fluidi iperviscosi (senza diminuzione della diffusione, come gli ascessi). Questa tecnica sembra promettente per l'identificazione di neoplasie di piccolo volume nei linfonodi, nel peritoneo e in altri siti occulti. Può inoltre essere utilizzata per visualizzare i nervi periferici come neurografia-RM pesata in diffusione.

La DWIBS può essere ottenuta utilizzando un particolare sistema di bobine total-body oppure una singola bobina, con successiva fusione dei vari segmenti corporei ottenuto tramite l'applicazione di appositi software. Rispetto alle sequenze di Diffusione acquisite in apnea, la DWIBS permette di ottenere strati più sottili con un buon rapporto segnale/rumore e con la possibilità di elaborare ricostruzioni MIP e MPR col solo svantaggio di allungare i tempi di acquisizione per studiare tutti i distretti corporei.

2.2.2 APPLICAZIONI CLINICHE

La DWIBS per la sua panoramicità sta trovando applicazione nello studio della stadiazione della patologia oncologica, in virtù della possibilità che offre nell'identificazione dei tumori primitivi e delle lesioni secondarie [44].

Può rappresentare una valida alternativa futura di Imaging per lo screening ed il follow-up dei pazienti affetti da patologia neoplastica ematologica, linfatica, dell'apparato urogenitale, gastrointestinale e della mammella [45,46,47,48, 49,50].

I primi studi scientifici presenti in letteratura stanno dimostrando come la DWIBS può discriminare i tessuti sulla base della cellularità, piuttosto che della malignità. Il suo impiego nella valutazione dei linfomi sembra promettente. Negli ultimi anni si sta verificando un interesse crescente nella valutazione dell'accuratezza diagnostica delle tecniche di detenzione tumorale con l'imaging DWIBS rispetto alla PET [51,52]. Tuttavia la DWIBS, attualmente, deve essere interpretata con il supporto di altre sequenze, poiché lesioni benigne possono essere lette come falsi positivi, mentre alcune lesioni maligne, come le metastasi osteosclerotiche, possono essere scambiate per falsi negativi.

CAPITOLO TERZO

IL RUOLO DELLA DWIBS NELL' IDENTIFICAZIONE E CARATTERIZZAZIONE DEI NODULI POLMONARI

3.1 INTRODUZIONE

Attualmente, nello studio delle lesioni polmonari la Tomografia Computerizzata (TC) rappresenta la metodica d'elezione per la valutazione morfologica, dimensionale, topografica e strutturale dei noduli polmonari; la TC è, inoltre, la metodica non invasiva maggiormente utilizzata per lo staging delle neoplasie polmonari.

La RM finora è scarsamente utilizzata per lo studio del distretto toraco-mediastinico, per limiti tecnici intrinseci, legati per lo più alla bassa qualità delle immagini, che risultano essere fortemente compromesse da artefatti da movimento (atti respiratori e movimento cardiaco).

L'imaging Whole-Body di Risonanza Magnetica (Whole Body Magnetic Resonance Imaging, WB-MRI) è l'applicazione total-body alla tecnica di RM convenzionale. Tale tecnica innovativa è caratterizzata da un'eccellente risoluzione di contrasto e da un'alta risoluzione spaziale, consentendo una valutazione morfologica dettagliata. Queste caratteristiche rendono la metodica idonea allo studio delle patologie in ambito oncologico per l'individuazione e localizzazione delle metastasi scheletriche, oltre che per definire l'estensione della patologia alla maggior parte degli organi parenchimatosi.

L'imaging di RM pesato in diffusione (Diffusion Weighted Imaging, DWI), una tecnica nata in ambito neuroradiologico ed ormai validata per la valutazione dello stroke cerebrale, è stata recentemente estesa ad applicazioni extracraniche

non senza difficoltà tecniche, dovute alla limitazione delle apparecchiature e delle bobine ed alla motilità degli organi sottoposti allo studio della diffusione dell'acqua libera, essendo un'indagine nata per essere applicata su un organo relativamente immobile come l'encefalo. Con lo sviluppo di sequenze più veloci, insieme al potenziamento dei gradienti variabili e all'introduzione della tecnica del tavolo mobile, l'imaging RM pesato in diffusione, esteso allo studio di tutto il corpo, è diventato tecnicamente realizzabile.

Più recentemente Takahara et al. hanno messo a punto una sequenza per l'imaging RM pesato in diffusione, denominata Diffusion weighted Whole body Imaging with Background body signal Suppression (DWIBS), una sequenza echo-planare pesata in diffusione ed abbinata alla soppressione del segnale del grasso con tecnica Short Tau Inversion Recovery (STIR), ottimizzata per la valutazione dei distretti extracranici e particolarmente adatta ad un impiego Whole-Body [42]. Tali sequenze sono applicabili all'Imaging del distretto toraco-mediastinico, mediante l'utilizzo di bobine Phased-Array. Le sequenze STIR-EPI sopprimono il segnale del tessuto adiposo (mediante un pre-impulso d'inversione) e dei tessuti di fondo (Background-Suppression) rappresentati da vasi, muscoli, connettivo (tessuti caratterizzati da diffusività isotropica), mediante la pesatura in diffusione. L'applicazione di opportuni algoritmi di post-processing alle immagini native ci permette di ottenere ottimi risultati iconografici.

3.2 OBIETTIVO DELLO STUDIO

L'obiettivo di questo studio è stato quello di valutare l'accuratezza della DWIBS nell'identificazione delle lesioni nodulari polmonari indeterminate e di cercare di caratterizzarle mediante la misurazione del loro coefficiente apparente di diffusione (Apparent Diffusion Coefficient values).

3.3 MATERIALI E METODI

POPOLAZIONE E DISEGNO DELLO STUDIO

Da Novembre 2012 fino a Settembre 2015 abbiamo esaminato 42 pazienti portatori di nodulo polmonare indeterminato (34 uomini e 8 donne con un range di età compreso tra i 44–76 anni, ed età media di 56 anni), che sono stati sottoposti ad esame di Risonanza Magnetica (Diffusion weighted Whole body Imaging with Body signal Suppression) senza somministrazione di mezzo di contrasto (MdC).

Prima dell'esame RM è stato firmato da tutti i pazienti un modulo di consenso informato. I pazienti sono stati arruolati, dopo essere stati sottoposti ad esame TC del torace, con e senza MdC, secondo i seguenti criteri d'inclusione:

1. riscontro all'esame TC di un nodulo polmonare indeterminato da caratterizzare mediante biopsia TC-guidata o mediastinoscopia;
2. dimensioni assiali del tessuto patologico non inferiori ad 1 cm;
3. assenza di caratteristiche tomodensitometriche altamente probanti per benignità o malignità (in particolare: assenza di calcificazioni e di foci necrotici intralesionali, assenza di aree ipodense, con valori densitometrici di tipo adiposo, all'interno delle lesioni);
4. volontari in grado di capire e sottoscrivere un consenso informato, riportante che: l'esame a cui si sottoponevano non era indispensabile, ma utile nell'interpretazione della malattia;
5. assenza di controindicazioni alla RM.

Dopo l'esame di RM tutti i pazienti sono stati sottoposti ad esame biptico presso il reparto di Chirurgia Toracica Universitaria degli Ospedali Riuniti di Foggia. Il reperto istopatologico ha rappresentato il gold-standard di riferimento per la valutazione dei risultati ottenuti con la Risonanza Magnetica.

TOMOGRAFIA COMPUTERIZZATA

Tutti gli esami TC sono stati eseguiti nel Dipartimento di Diagnostica per immagini dell'Azienda Ospedaliero - Universitaria "Ospedali Riuniti" di Foggia con un apparecchio a 64 detettori (Aquilion 64, Toshiba Medical Systems, Tokyo, Japan). L'esame è stato eseguito in un'unica apnea, prima e dopo somministrazione di mezzo di contrasto organo-iodato non ionico (80–100 ml, flusso di 3–4 ml/s, ritardo di 25–30 s dall'inizio della somministrazione) previo consenso informato del paziente, con i seguenti parametri tecnici di acquisizione (Tabella 1; Figure 1,2).

Spessore di strato	1 mm
Collimazione	32 × 1 mm
Intervallo di ricostruzione	1 mm
Pitch	1
Tempo di rotazione del tubo	0,5 sec
Tensione del tubo	120 kV

Tabella 1: Parametri tecnici di acquisizione dell'esame TC

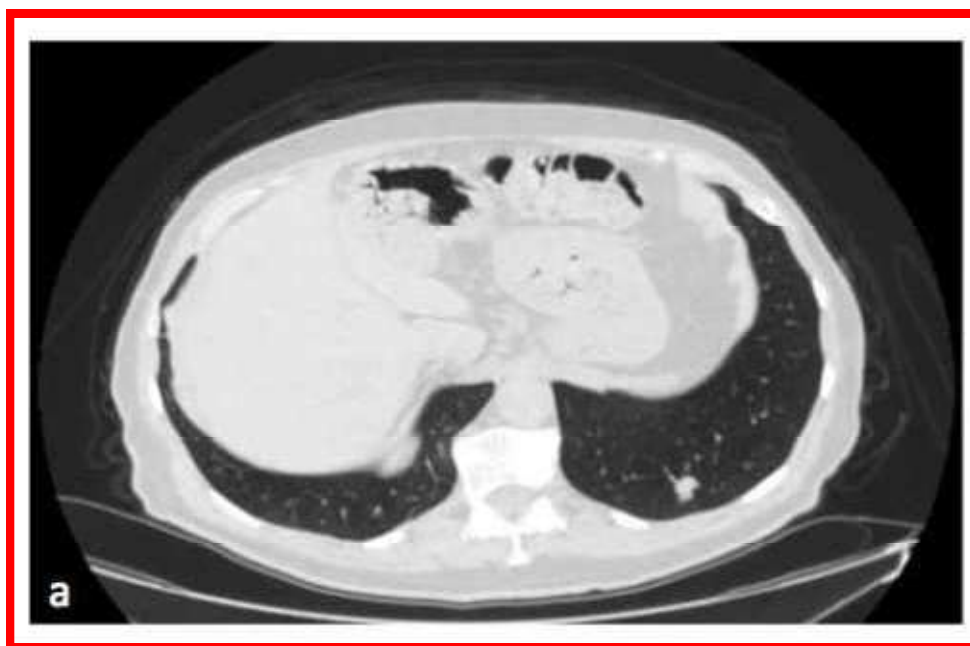


Figura 1: Immagine TC assiale



Figura 2: Immagine TC coronale

RISONANZA MAGNETICA

Acquisizione delle immagini

Tutti i pazienti sono stati studiati con un'apparecchiatura RM superconduttiva da 1,5 T (Achieva, Philips, Best, Olanda, release 2.1). Abbiamo utilizzato la bobina q-body, posizionando il paziente su un tavolo porta-paziente a copertura anatomica estesa, basata sulla tecnologia del tavolo mobile (MobiTrak, Philips), con orientamento di inserimento nel gantry caudo-craniale ("feet-first"). Dopo una sequenza di scout, abbiamo acquisito con la tecnica del respiro libero (free-breath) una sequenza DWIBS (STIR Echo Planar, single shot) sul piano assiale, composta da multipli pacchetti contigui (stacks) in modo tale da coprire tutti i diversi distretti anatomici (Figura 3). La sequenza è stata pesata con un doppio valore di b ($b=0$ e $b=1000 \text{ s/mm}^2$), utilizzando il secondo per la successiva creazione delle mappe ADC utili nella valutazione radiologica quali-quantitativa. Successivamente sono state acquisite le sequenze RM convenzionali (T1-TSE e STIR), previste dal nostro protocollo, sul piano coronale (Figure 4,5). Il tempo di acquisizione di questo protocollo è stato di circa 30 minuti (Tabella 2).

T1-TSE	STIR	DWIBS
--------	------	-------

Plane	coronal	coronal	axial
Slices thickness (mm)	5	5	5
FOV (mm)	450x450	450x450	450x450
Gap	0	0	0
TR (ms)	700	2400	4300
TE (ms)	20	65	70
TI (ms)	-	165	180
Flip angle	90	90	80
Averages	3	3	3
b values	-	-	0-1000
Acquisition Matrix	416 x 287	336 x 243	108 x 106

Tabella 2: Protocollo RM

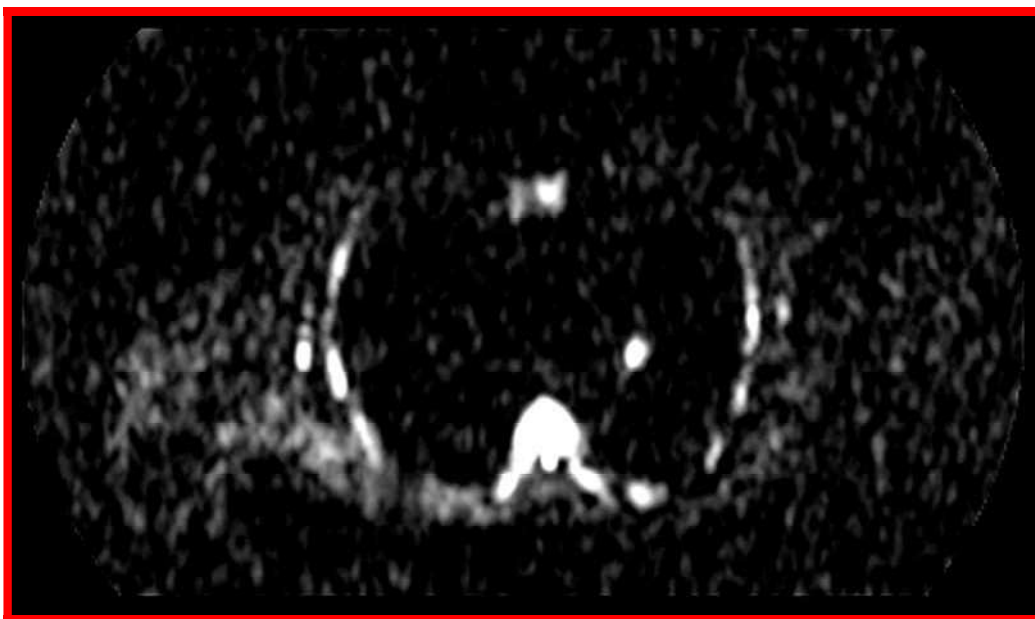


Figura 3: Immagine RM DWIBS nativa acquisita sul piano assiale



Figura 4: Immagine RM T1-TSE acquisita sul piano coronale

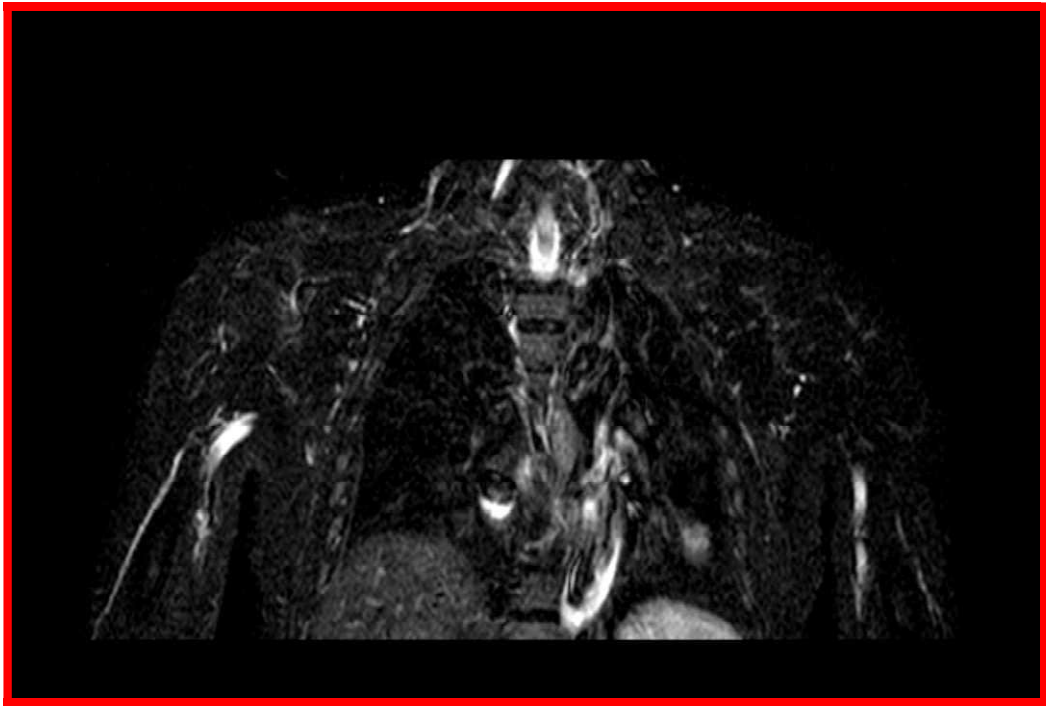


Figura 5: Immagine RM STIR acquisita sul piano coronale

Post-processing delle immagini

Il post processing delle immagini e la loro analisi sono stati effettuati con l'ausilio di una Workstation dedicata in dotazione al nostro scanner di Risonanza magnetica (ViewForum PHILIPS R5.1V1L1).

Dopo l'acquisizione e la scelta del valore di pesatura "b" più elevato, le immagini DWIBS assiali native sono state sottoposte a post-processing, per ogni singolo pacchetto (stack), in:

a) unica immagine MIP ricostruita sul piano coronale (Figura 6);

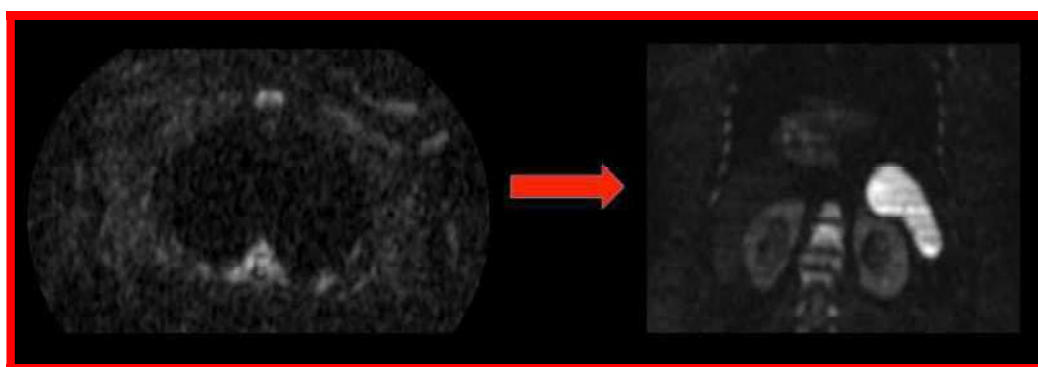


Figura 6: Ricostruzione MIP sul piano coronale delle immagini DWIBS native assiali

b) con l'ausilio del software Mobi-View (Philips) abbiamo effettuato la fusione dei vari pacchetti d'immagini di tutte le sequenze acquisite (T1, STIR e DWIBS) sul piano coronale. Con una sovrapposizione di circa 30mm dei diversi pacchetti contigui ed applicando l'algoritmo "smooth" abbiamo ottenuto le immagini Whole-Body MRI MPR con 3 mm di spessore (Figura 7,8,9,10);

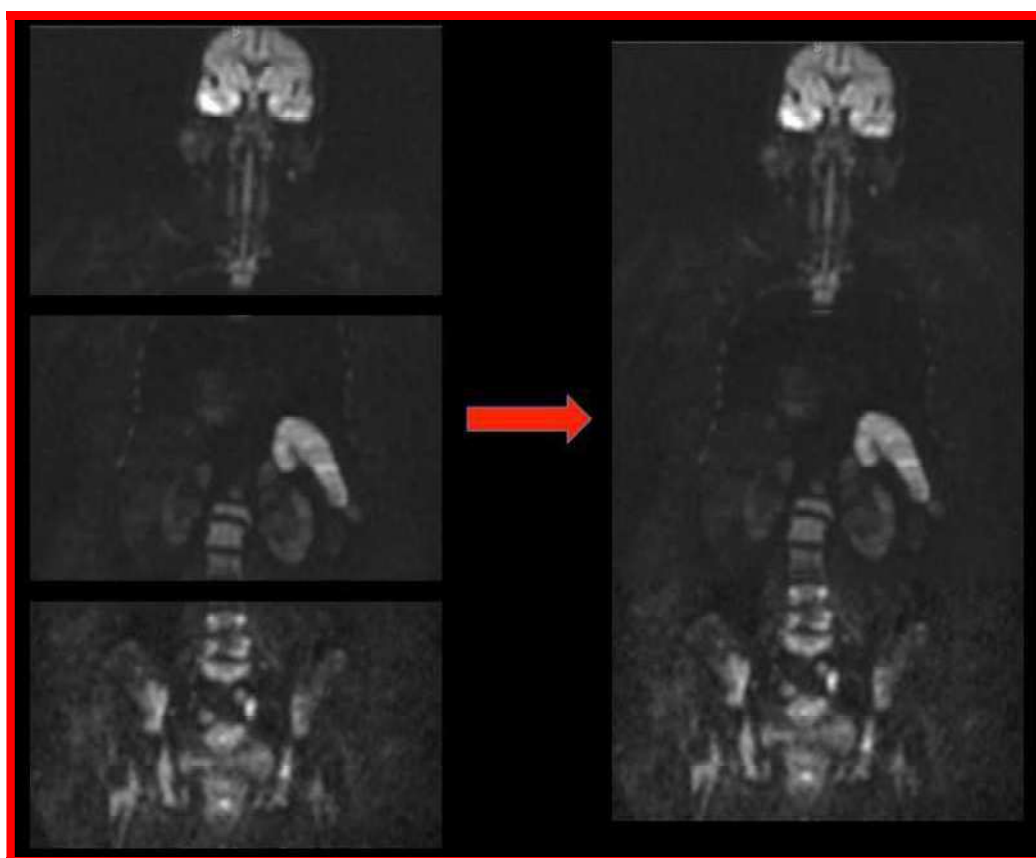


Figura 7: Fusione dei vari stacks di una sequenza DWIBS in un'unica immagine Whole-Body sul piano coronale con una sovrapposizione di 30 mm fra i diversi pacchetti



Figura 8: Immagine T1-TSE Whole-body



Figura 9: Immagine STIR Whole-body



Figura 10: Immagine DWIBS Whole-body

c) successivamente si è provveduto ad invertire la scala dei grigi delle immagini DWIBS , in modo che su sfondo bianco (le aree prive di segnale) si potessero riconoscere le aree patologiche come immagini con diverse intensità di grigio (aree di segnale accentuato) creando così delle immagini con un aspetto simil-PET (Figura 11);



Figura 11: Immagine DWIBS Whole-body b/w inverted

d) dopodichè abbiamo proceduto con la generazione delle mappe ADC (Coefficiente di Diffusione Apparente), utili per la successiva valutazione quantitativa. Le mappe sono state create automaticamente dal software dello scanner sulla base delle immagini DWIBS native assiali con pesatura del parametro b di 1000 s/mm^2 e 0 s/mm^2 . I gradienti di diffusione sono stati applicati nelle tre direzioni ortogonali (Figura 12);

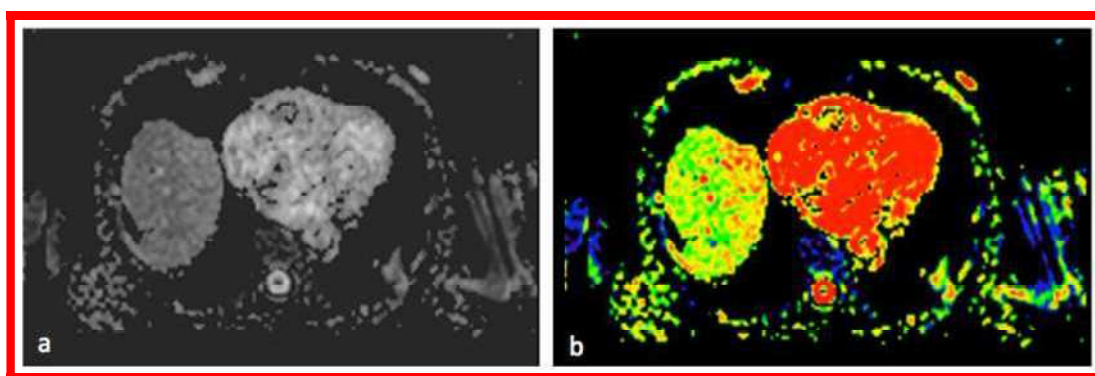


Figura 12: a)Mappa ADC su toni di grigio b)Mappa ADC colorimetrica

e) alla fine tutte le immagini (T1, STIR, DWIBS ricostruzioni MIP ed MPR e mappe ADC elaborate) sono state archiviate nel database dello scanner.

Analisi qualitativa delle immagini

Le immagini DWIBS sono state valutate qualitativamente sia sulle scansioni native assiali che su quelle ricostruite Whole-Body coronali, con l'intento di identificare le lesioni polmonari.

Due radiologi (lettore 1: C. B. con 8 anni di esperienza in RM; lettore 2: L.M. con 27 anni di esperienza in RM) hanno valutato indipendentemente, in cieco, l'intensità del segnale delle immagini, invertendo la scala dei grigi in maniera tale da ottenere la visualizzazione del tessuto patologico come area ipointensa su uno sfondo privo di segnale rappresentato dal background (DWIBS b/w inverted) (Figura 13).



Figura 13: Immagine DWIBS che mette in evidenza un nodulo polmonare del LSD

Analisi quantitativa delle immagini

La valutazione quantitativa, utile per la caratterizzazione delle lesioni precedentemente identificate, è stata fatta sulle immagini delle mappe ADC. Su tali mappe è stato calcolato il valore del coefficiente apparente di diffusione (Apparent Diffusion Coefficient) mediante il posizionamento di Region of Interest (ROI) circolari, delle dimensioni medie di circa 60 mm². Le ROI sono state posizionate sulla porzione più omogenea del tessuto patologico. Il calcolo dell'ADC è stato effettuato in cieco, dai due radiologi precedentemente citati, ed il valore ADC per ogni singola lesione è stato dato dalla media delle misurazioni dei due operatori (Figura 14).

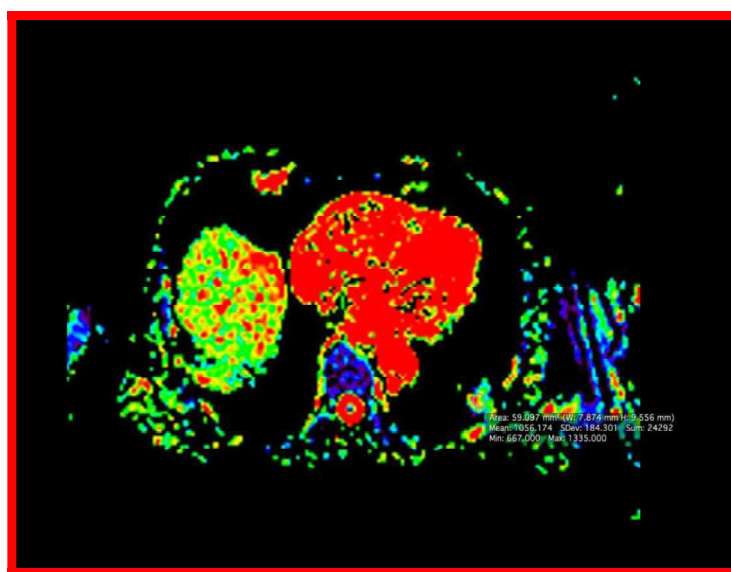


Figura 14: Misurazione del ADC di un nodulo polmonare con posizionamento di ROI circolare sulla mappa colorimetrica

Analisi statistica

Su ognuna delle lesioni esaminate è stato calcolato il valore medio di ADC attraverso il posizionamento di ROI circolari sulle aree patologiche. I dati numerici sono stati indicati come: $\text{mm}^2/\text{s} \times 10^{-3}$

Successivamente le lesioni sono state retrospettivamente suddivise in differenti gruppi in base al loro istotipo, per calcolare i valori medi di ADC per ogni istotipo.

Poi abbiamo diviso i noduli in due gruppi (Maligni Vs Benigni) e, con l'utilizzo del test *t di Student*, abbiamo cercato di rilevare se le differenze dei valori medi di ADC tra i due gruppi risultavano essere statisticamente significative. Per evidenziare differenze tra i gruppi confrontati è stato considerato statisticamente significativo un valore di $p \leq 0,05$.

Alla fine con l'ausilio di una Curva ROC abbiamo cercato di determinare un valore soglia di ADC per discriminare con la massima accuratezza diagnostica le lesioni benigne dalle maligne. Abbiamo, inoltre, calcolato Sensibilità, Specificità, Valore Predittivo Positivo e Valore Predittivo Negativo della metodica.

L'analisi statistica dei dati è stata effettuata utilizzando la versione 21.0 del software SPSS (IBM, Chicago, Illinois).

3.4 RISULTATI

Identificazione dei noduli polmonari (Analisi qualitativa del segnale)

Dopo aver esaminato attentamente le immagini acquisite con la DWIBS siamo riusciti ad identificare le lesioni polmonari su 38 dei 42 pazienti, con una percentuale di Falsi Negativi pari a 9,5%.

Le lesioni identificate sono state le stesse per entrambi gli operatori, con un agreement interobserver pari al 100%.

Caratterizzazione dei noduli polmonari (Analisi quantitativa del segnale)

Attraverso l'esame istopatologico delle 38 lesioni polmonari identificate con la DWIBS, sono state diagnosticate 26 lesioni maligne e 12 lesioni benigne.

Nell'ambito delle lesioni maligne sono stati identificati:

- a. 15 adenocarcinomi
- b. 4 carcinomi non a piccole
- c. 2 carcinomi a piccole cellule
- d. 3 lesioni secondarie da metastasi di carcinoma del colon
- e. 1 lesione secondaria da metastasi di carcinoma prostatico
- f. 1 linfonodo metastatico

Nell'ambito delle lesioni benigne sono stati riconosciuti:

- a. 2 carcinoidi neuroendocrini ben differenziati
- b. 3 amartomi condromatosi

- c. 5 alterazioni flogistiche croniche (focolai di necrosi simil-caseosa)
- d. 2 linfonodi intraparenchimali

Valori di ADC

Di seguito viene mostrata la tabella ove vengono riportate le diagnosi istopatologiche, la sede ed i valori medi di ADC delle lesioni esaminate (Tabella 3).

Paziente (numero)	Localizzazione	Diagnosi istopatologica	Valore ADC ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)
1	LSD	Adenocarcinoma	1,24
2	LIS	Adenocarcinoma	0,93
3	LSD	Adenocarcinoma	1,18
4	LMD	Adenocarcinoma	1,15
5	LID	Adenocarcinoma	1,32
6	LID	Adenocarcinoma	1,08
7	LID	Adenocarcinoma	1,11
8	LIS	Adenocarcinoma	1,36
9	LMD	Adenocarcinoma	1,02
10	LSD	Adenocarcinoma	1,34
11	LID	Adenocarcinoma	1,26
12	LSD	Adenocarcinoma	1,29

13	LSS	Adenocarcinoma	1,13
14	LID	Adenocarcinoma	1,38
15	LSD	Adenocarcinoma	1,21
16	LMD	Ca non a piccole cellule	1,23
17	LID	Ca non a piccole cellule	1,32
18	LSD	Ca non a piccole cellule	1,17
19	LSS	Ca non a piccole cellule	1.14
20	LSS	Ca a piccole cellule	1,21
21	LID	Ca a piccole cellule	1.12
22	LSS	Metastasi da k colon	0,97
23	LSD	Metastasi da k colon	0,93
24	LSD	Metastasi da k colon	1,12
25	LIS	Metastasi da k prostata	0,87
26	LMD	Linfonodo metastatico	1,34
27	LSD	Carcinoide neuroendocrino ben differenziato	2,15
28	LSS	Carcinoide neuroendocrino ben differenziato	1,57
29	LMD	Amartoma condromatoso	1,72
30	LID	Amartoma condromatoso	1,66
31	LIS	Amartoma condromatoso	1,94
32	LIS	Flogosi cronica	1,83

33	LSS	Flogosi cronica	1,67
34	LID	Flogosi cronica	1,85
35	LSD	Flogosi cronica	1,72
36	LSS	Flogosi cronica	1,88
37	LID	Linfonodo intraparenchiale	1,91
38	LSS	Linfonodo intraparenchiale	1,67
39	LSS	Adenocarcinoma	Non identificato
40	LIS	Adenocarcinoma	Non identificato
41	LSD	Ca a piccole cellule	Non identificato
42	LSS	Linfonodo intraparenchiale	Non identificato

Tabella 3: I dati del nostro studio

I valori medi di ADC per ogni istotipo, calcolati posizionando le ROI a livello delle singole lesioni esaminate, sono rappresentati nella seguente tabella (Tabella 4) e nel successivo grafico box plot (Figura 15).

Istotipo	ADC ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)
Adenocarcinomi	1,20$\pm$0,13
Carcinomi a grandi/piccole cellule	1,19$\pm$0,07
Metastasi di adenocarcinoma del colon	0,97$\pm$0,1
Metastasi da carcinoma prostatico	0,87
Linfonodo metastatico	1,34
Carcinoidi	1,86$\pm$0,41
Amartomi	1,77$\pm$0,14
Flogosi croniche	1,79$\pm$0,09
Linfonodi intraparenchimali	1,80$\pm$0,16

Tabella 4. Valori medi del coefficiente di diffusione apparente (ADC) nei differenti gruppi in base all'istotipo

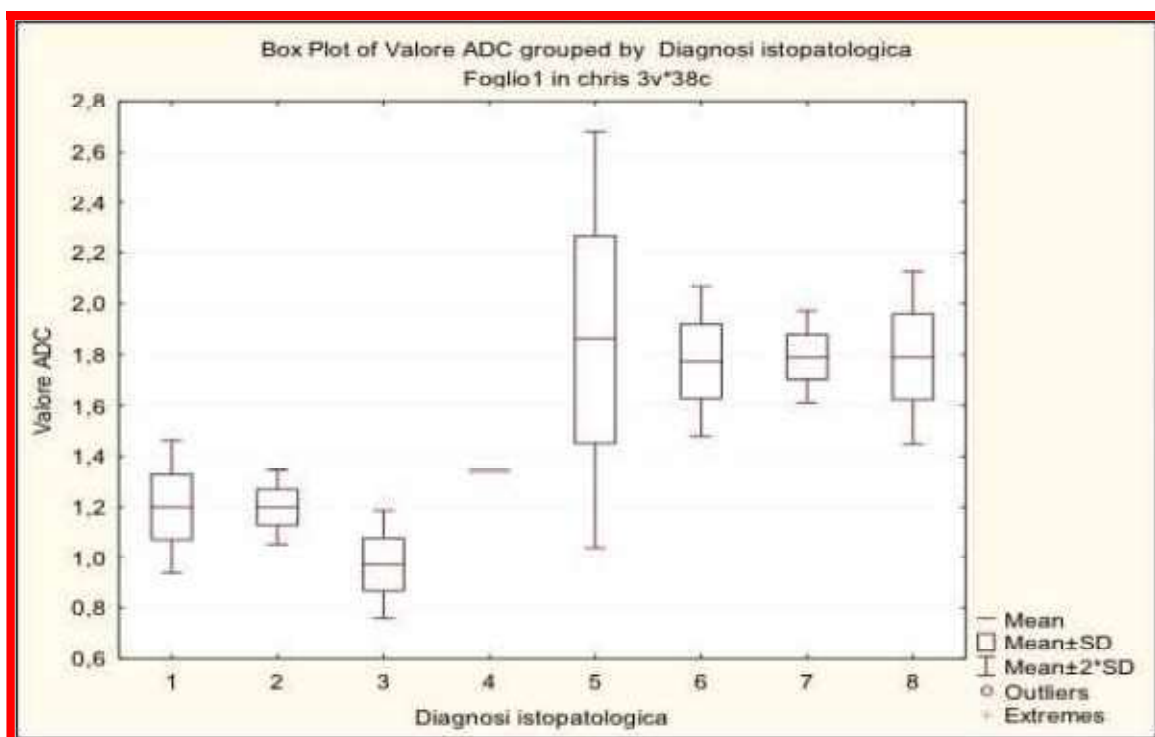


Figura 15: Grafico box plot con i valori ADC dei vari gruppi del nostro studio

Nel passaggio successivo abbiamo creato due gruppi di studio (gruppo noduli maligni e gruppo noduli benigni), inserendo fra il gruppo delle lesioni maligne i carcinoidi per i quali è prevista l'exeresi chirurgica anche se vengono considerati come noduli a bassa malignità (Figura 16).

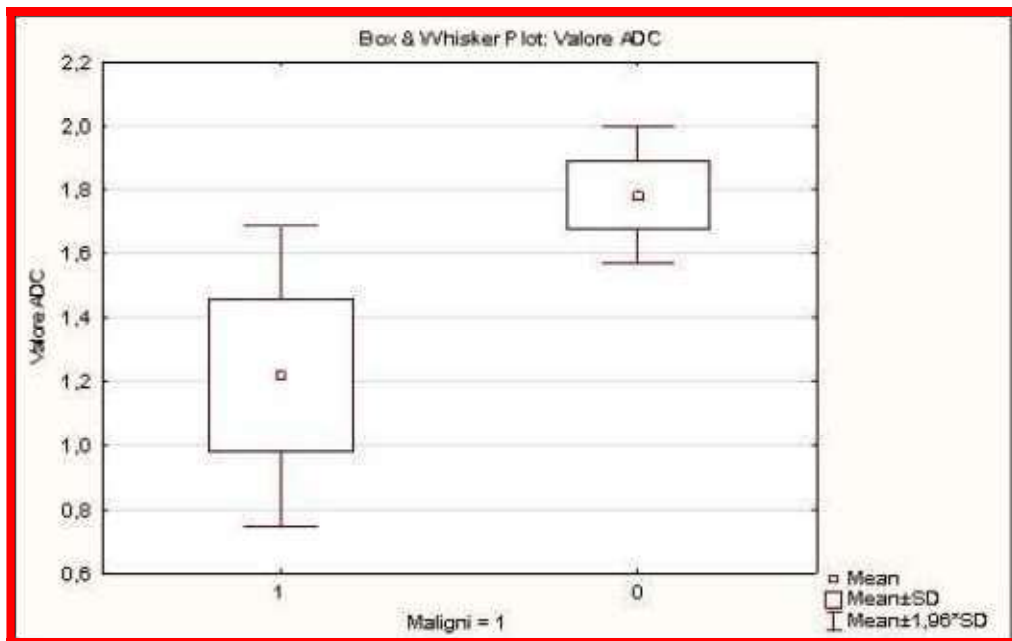


Figura 16: Grafico box plot con i valori ADC dei gruppi dei noduli maligni e benigni

Come si può evincere dai dati rilevati, tra le lesioni maligne, l'unico istotipo che si discosta numericamente, in maniera evidente, dagli altri è stato quello dei carcinoidi neuroendocrini ben differenziati.

La ROC analisi eseguita su i nostri dati ha dimostrato che la tecnica ha un'ottima capacità di discriminare i noduli benigni dai maligni (valore di area sotto la curva pari a 0.96) (Figura 17).

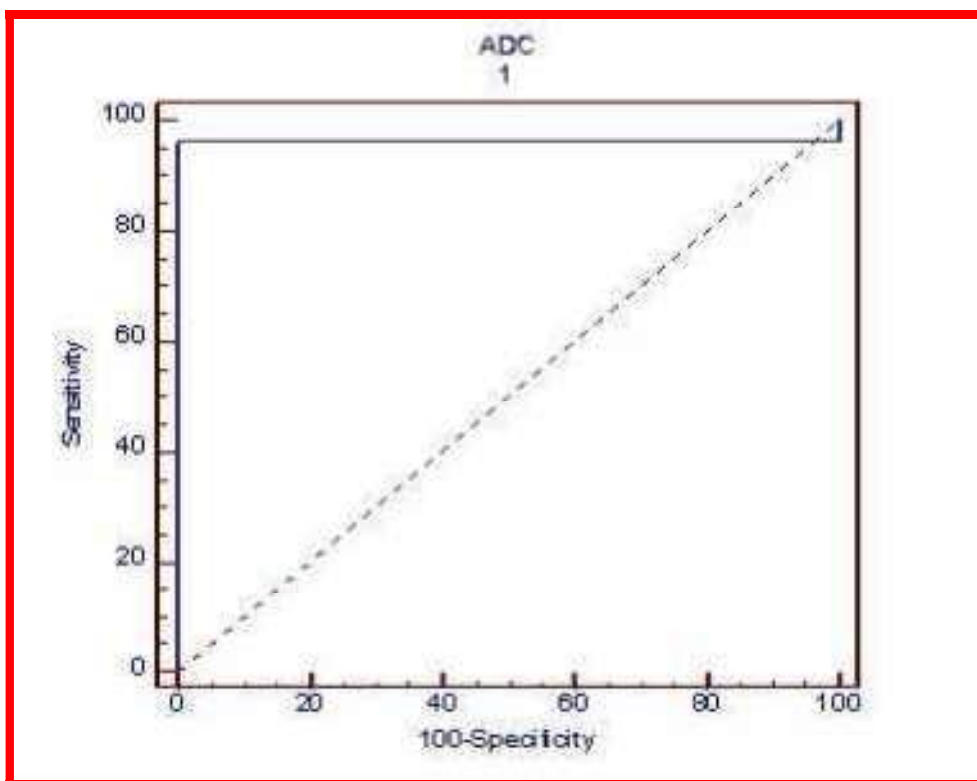


Figura 17: Curva ROC delle lesioni identificate (area sotto la curva 0.96)

Confronto tra lesioni nodulari benigne e maligne

Il valore medio di ADC calcolato nel gruppo delle lesioni maligne ($1,21 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) è risultato significativamente inferiore rispetto al valore medio di ADC calcolato nel gruppo delle lesioni benigne ($1,78 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) ($p < 0,05$).

Utilizzando un valore soglia di ADC di $1,57 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ è stato possibile differenziare le lesioni nodulari benigne dalle maligne con alta accuratezza.

Sono state calcolate: Sensibilità: 96%, Specificità: 100%, VPP: 100% e VPN: 89%.

Caso clinico 1: Nodulo di 18mm a livello del lobo inferiore sinistro che mostra restrizione di segnale nelle sequenze DWIBS (ADC: $0.93 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$). Analisi istopatologica: Adenocarcinoma

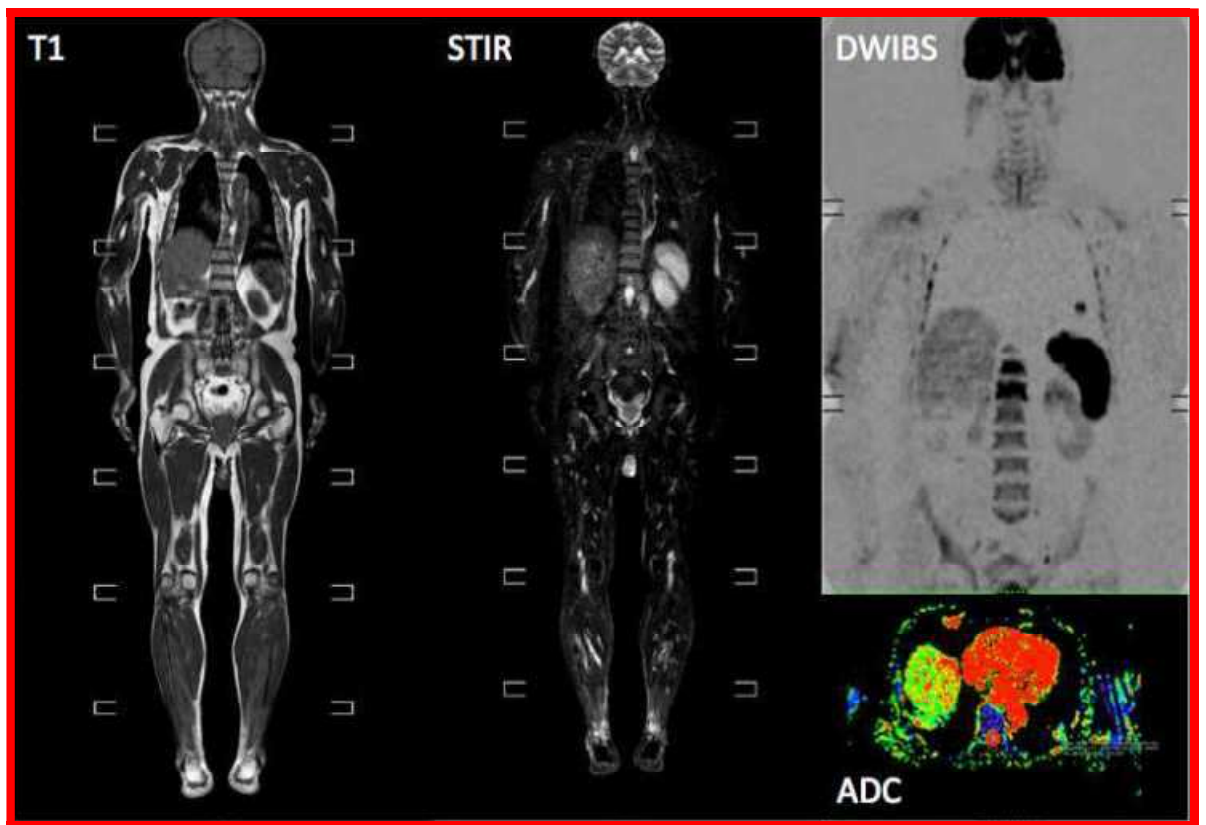


Figura 19: Adenocarcinoma del LIS

Caso clinico 2: Nodulo di 12mm a livello del lobo superiore sinistro che mostra restrizione di segnale nelle sequenze DWIBS (ADC: $1,67 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$). Analisi istopatologica: Linfonodo intraparenchimale

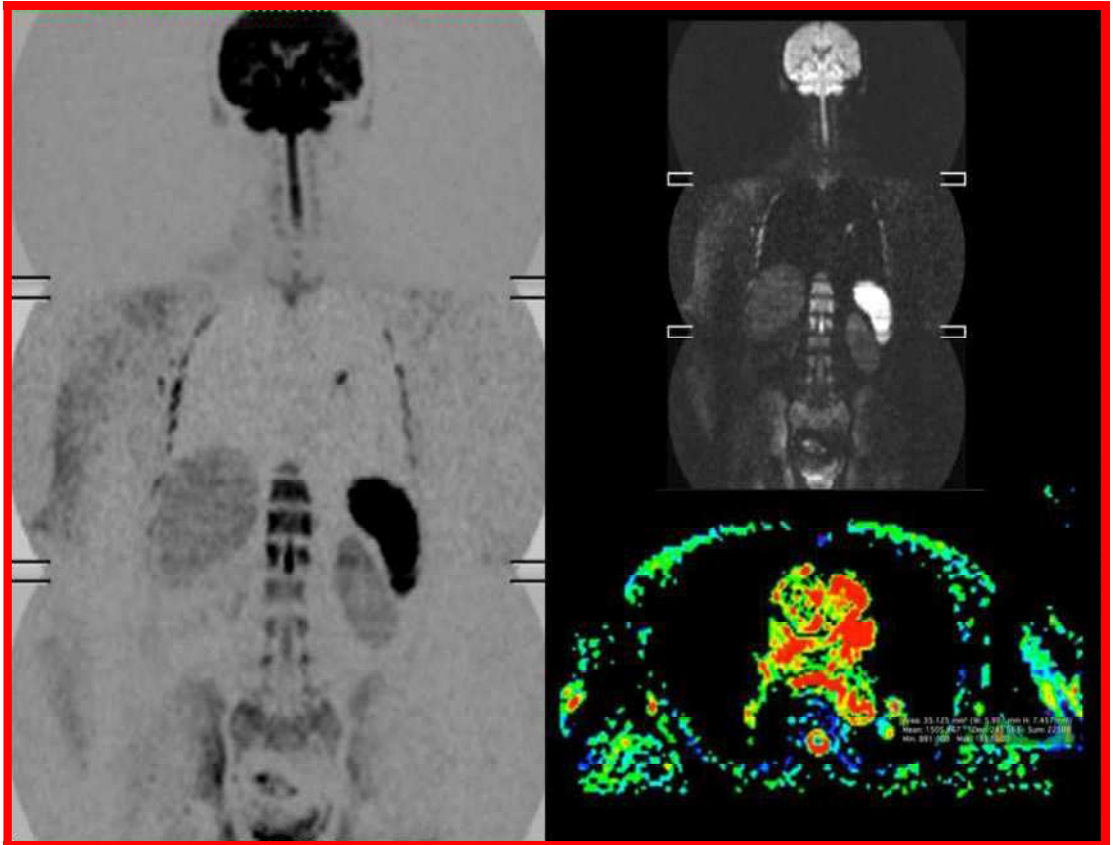


Figura 18: Linfonodo Intraparenchimale del LSS

3.5 CONSIDERAZIONI FINALI

I risultati del nostro studio dimostrano il grande potenziale della metodica della Risonanza Magnetica, ed in particolare della DWIBS, nell'identificazione e caratterizzazione delle lesioni polmonari indeterminate.

Tuttavia, bisogna avere una più omogenea ed ampia numerosità campionaria per poter esprimere giudizi attendibili sulla validità della tecnica oltre che cercare di implementarla con i nuovi mezzi tecnici a disposizione (Scanner ad alto campo magnetico con gradienti più potenti, bobine più performanti, impiego di sequenze ottimizzate).

Bisogna sopperire, inoltre, alla, relativamente alta, percentuale di falsi negativi presenti nel nostro studio, da attribuire, probabilmente, alla malregistrazione del segnale provocata da atti respiratori irregolari e da movimenti volontari ed involontari del paziente.

Concludendo, si evince che la tecnica di Risonanza Magnetica DWIBS può rappresentare, nel futuro, una valida alternativa per l'identificazione e per la caratterizzazione dei noduli polmonari rispetto alle tecniche di Imaging attualmente utilizzate, con il grande vantaggio di non esporre il paziente a radiazioni ionizzanti e/o sostanze radioattive. Inoltre, può essere utilizzata per l'imaging di pazienti ai quali non può essere somministrato il mezzo di contrasto. Bisogna, infine, non sottovalutare la miglior accessibilità alla metodica di Risonanza Magnetica, per la maggior disponibilità di scanner nel territorio rispetto a scanner di SPECT/CT o PET/CT, con un netto vantaggio in termini economici rappresentato anche dal minor costo dell'esame.

Bibliografia

1. Tuddenham W. Glossary of terms for thoracic radiology: recommendations of the Nomenclature Committee of the Fleischner Society. *American Journal of Roentgenology* 1984;143:509-17.
2. Taylor RR, Rivkin LN, Salyer JM. The solitary pulmonary nodule; a review of 236 consecutive cases. 1944 to 1956. *Annals of Surgery* 1958; 147:197-202.
3. Toomes H, Delphendahl A, Manke HG, et al.. The coin lesion of the lung. A review of 955 resected coin lesions. *Cancer* 1983; 51:534-7.
4. Tang AW, Moss HA, Robertson RJ. The solitary pulmonary nodule. *European Journal Radiology* 2003; 45:69)-77.
5. Henschke Cl. Yankelevitz DF, Libby DM, et al.. Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening. *International Early Lung Cancer Action Program Investigators. New England Journal of Medicine* 2006; 355:1763—71.
6. Ananth L, Barnett PG, Gould MK. A clinical model to estimate the pre-test probability of lung cancer in patients with solitary pulmonary nodules. *Chest* 2007;131:383-388
7. Barnett PG, Gould MK, Sandres GD, et al. Cost-effectiveness of alternative management strategies for patients with solitary pulmonary nodules. *Ann Intern Med*;138:724-735
8. Bradford D, Carter C, Nietzerl PJ, et al. Attitudes towards screening for lung cancer among smokers and their non smoking counterparts. *Thorax* 2007;62:126-130

9. Black C, de Verteuil R, Walker S, Ayres J, Bolantl A, Bagust A, Waugh N. Population screening for lung cancer using computed tomography, is there evidence of clinical effectiveness? A systematic review of the literature. *Thorax* 2007; May 14:131-138
10. Sone S, Li F, Yang ZG. Results of three-year mass screening programme for lung cancer using mobile low-dose spiral computed tomography scanner. *Br J Cancer* 2001; 84:25-32
11. Huuskonen MS, Lehtola H, Kivisaari L. early diagnosis of asbestos-related diseases by CT scanning. *Int Congr Ser* 1997; 1153:913-915
12. Swensen SJ, Jett JR, Sloan JA. Screening For lung cancer with low-dose spiral computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:508-513
13. Cassidy A, Myles JP, Duffy SW, Liloqlou T, Field JK. Family history and risk of lung cancer: age at diagnosis in cases and first-degree relatives. *Br J Cancer* 2006; 95(9): 1288-90
14. Tong L, Spitz MR, Fueger JJ, Amos CA. Lung carcinoma in former smokers. *Cancer* 1996; 78: 1004-10
15. Quint LE, Park CH, Iannettoni MD. Solitary pulmonary nodules in patients with extrapulmonary neoplasms. *Radiology* 2000; 217: 257-61
16. Patel AM, Davila DG, Peters SG. Paraneoplastic syndromes associated with lung cancer. *Mayo Clin Proc* 1993; 68: 278-87
17. American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement. Pretreatment Evaluation of Non-Small-cell Lung Cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 320-332

18. Seemann MD, Beinert T, Fürst H, Fink U. An evaluation of the tumour markers, carcinoembryonic antigen (CEA), cytokeratin marker (CYFRA 21-1) and neuron-specific enolase (NSE) in the differentiation of malignant from benign solitary pulmonary lesions. *Lung Cancer* 1999; 26: 149—155
19. Buceheri G, Ferrigno D: Serum biomarkers facilitate the recognition of early-stage cancer and may guide the selection of surgical candidates: a study of carcinoembryonic antigen and tissue polypeptide antigen in patients with operable non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 122: 849-50
20. Kulpa J, Wojcik E, Reinfuss M, Kolodziejski L.: Carcinoembryonic antigen, squamous cell carcinoma antigen, CYFRA 21-1, and neuron-specific enolase in squamous cell lung cancer patients. *Clin Chem* 2002; 48: 1931-7
21. Gajra A, Tatum AH, Newman N, Gamble GP, Lichtenstein S, Rooney MT, Graziano SL: The predictive value of neuroendocrine markers and p53 for response to chemotherapy and survival in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2002; 36: 159—65
22. Bury T, Dowlati A, Corhay JL, et al. Whole body 18 FDG in the staging of non small cell lung cancer. *Eur.Resp.J.* 10: 2529-2534,1997.
23. Townsend DW (2008) Multimodality imaging of structure and function. *Phys Med Biol* 53:R1—39
24. Gould MK, Maclean CC, Kuschner WG, Rydzak CE, Owens DK. Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions: a meta-analysis. *JAMA* 2001;285(7):914—24.

25. Herder GJ, Golding RP, Hoekstra OS, Comans EF, Teule GJ, Postmus PE, Smit EF. The performance of (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in small solitary pulmonary nodules. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31(9):1231-6.
26. Nomori H, Watanabe K, Ohtsuka T, Naruke T, Suemasu K, Uno K. Evaluation of F-18 fluorodeoxyglucose (FDG) PET scanning for pulmonary nodules less than 3 cm in diameter, with special reference to the CT images. *Lung Cancer* 2004;45(1):19-27.
27. Halley A, Hugentobler A, Icard P, Porret E, Sobrio F, Lerochais JP, Bouvard G, Zaleman G, Agostini D. Efficiency of 18F-FDG and 99mTc-DTPA SPECT in the diagnosis of malignancy of solitary pulmonary nodules. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005;32(9):1026-32.
28. Travis WD, Brambilla E et al (eds) Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. Lyon: IARC Press, 2004
29. Travis WD, Linnoila RI et al. Neuroendocrine tumors of the lung with proposed criteria for large-cell neuroendocrine carcinoma. An ultrastructural, immunohistochemical and flow cytometric study of 35 cases. *Am J Surg Pathol* 1991; 15: 529-553
30. Guo Y. - Gai Y.Q. - Gai ZL. - Gao YG. - Ali NY - Ma L. - Mahankali S. Gao JJH. Differentiation of clinically benign and malignant breast lesions using diffusion-weighted imaging. *JMRI* 2002; 16:172-178
31. Kinoshita T, Yashiro N, Ihara N, Funatu H, Fukuma E, Narita M. Diffusion weighted half-Fourier single-shot turbo spin echo imaging in breast tumors: differentiation of invasive ductal carcinoma from fibroadenoma. *J Comput Assist Tomogr* 2002; 26: 1042-1046

32. Ichikawa T, Araki T. Fast magnetic resonance imaging of liver. *Eur J Radiol* 1999; 29: 186-210
33. Tomoaki Ichikawa, Sukru Mehmet Erturk, Utarou Motosugi, Hironobu Sou, Hiroshi Iino, Tsutomu Araki, Hideki Fujii. High-b Values Diffusion-Weighted MRI for Detecting Pancreatic Adenocarcinoma: Preliminary Results. *Am J Roentgenol* 2007; 188:40-414.
34. Tomoaki Ichikawa, Sukru Mehmet Erturk, Utarou Motosugi, Hironobu Sou, Hiroshi Iino, Tsutomu Araki, Hideki Fujii. High-A-Value Diffusion-Weighted MRI in Colorectal Cancer. *Am J Roentgenol* 2006; 187:181-184
35. Yoshino N, Yamada I, Ohbayashi N, et al. Salivary glands and lesions: Evaluation of apparent diffusion coefficients with split-echo diffusion-weighted MR imaging: Initial results. *Radiology* 2002; 221:837-842
36. Sumi M, Takagi Y, Uetani M, et al. Diffusion-weighted echoplanar MR imaging, of the salivary glands. *AJR Am J Roentgenol* 2002; 178:959-965
37. Sumi M, Sakihama N, Sumi T, et al. Discrimination of metastatic cervical lymph nodes with diffusion-weighted MR imaging in patients with head and neck cancer. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003; 24:1627-1634
38. Colagrande, Carbone, Carusi, Cova, Villari. Il parametro diffusione in risonanza magnetica: le applicazioni in ambito extra-neurologico. *Radiol med*(2006) 111: 392-419
39. Sommer G, Stieltjes B. Magnetic resonance imaging for staging of non-small-cell lung cancer-technical advances and unmet needs. *J Thorac Dis.* 2015; 7:1098-102

40. Yuan M, Zhang YD, Zhu C, Yu TF, Shi HB, Shi ZF, Li H, Wu JF. Comparison of intravoxel incoherent motion diffusion-weighted MR imaging with dynamic contrast-enhanced MRI for differentiating lung cancer from benign solitary pulmonary lesions. *J Magn Reson Imaging* 2016; 43:669-79
41. Hisanobu Koyama, Yoshiharu Ohno, Shinichiro Seki, Mizuho Nishio, Takeshi Yoshikawa, Sumiaki Matsumoto, Yoshimasa Maniwa, Tomoo Itoh, Yoshihiro Nishimura, Kazuro Sugimura. Value of diffusion-weighted MR imaging using various parameters for assessment and characterization of solitary pulmonary nodules. *European Journal of Radiology* 2015; 84:509–515
42. Takahara T, Imai Y, Yamashita T, Yasuda S, Nasu S, Van Cauteren M. Diffusion weighted whole body imaging with background body signal suppression (DWIBS): technical improvement using free breathing, STIR and high resolution 3D display. *Radiat Med* 2004; 22(4):275-82
43. Stecco, Romano, Negru, Volpe, Saponaro. RM con diffusione total body nella stadiazione di pazienti oncologici. Confronto con TC -PET in uno studio pilota. *Rad Med* 2009; 114:1-17
44. Kwee TC, Takahara T, Ochiai R, Nievelstein RA, Luijten PR. Diffusion-weighted whole-body imaging with background body signal suppression (DWIBS): features and potential applications in oncology. *Eur Radiol* 2008; 18(9):1937-52
45. Stecco A, Romano G, Negru M, Volpe D, Saponaro A, Costantino S, Sacchetti G, Inglese E, Alabiso O, Carriero A. Whole-body diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the staging of oncological patients: comparison with positron emission tomography computed tomography (PET-CT) in a pilot study. *Radiol Med* 2009;114:1-17

46. Cafagna D, Rubini G, Iuele F, Maggialetti N, Notaristefano A, Pinto D, Niccoli-Asabella A, Palmiotti G, Lasciarrea M, Maggialetti A. Whole-body MR-DWIBS vs. [18F]-FDG-PET/CT in the study of malignant tumors: a retrospective study. *Radiol Med* 2012; 117(2):293-311
47. Popkov VM, Chekhonatskaya ML, Zuev VV, Ponukalin AN, Nikolsky YE. Magnetic resonance diffusion-weighted whole-body imaging (DWIBS) in the urinary bladder cancer diagnostics. *Russian Open Medical Journal* 2012; 1:0210
48. Moschetta M, Telegrafo M, Rella L, Capolongo A, Stabile Ianora AA, Angelelli G. MR evaluation of breast lesions obtained by diffusion-weighted imaging with background body signal suppression (DWIBS) and correlations with histological findings. *Magn Reson Imaging* 2014; 6:605-9
49. Moschetta M, Telegrafo M, Rella L, Stabile Ianora AA, Angelelli G. Effect of gadolinium injection on diffusion-weighted imaging with background body signal suppression (DWIBS) imaging of breast lesions. *Magn Reson Imaging* 2014; 10:1242-6
50. Telegrafo M, Rella L, Stabile Ianora AA, Angelelli G, Moschetta M. Unenhanced breast MRI (STIR, T2-weighted TSE, DWIBS): An accurate and alternative strategy for detecting and differentiating breast lesions. *Magn Reson Imaging* 2015; 8:951-5
51. Stéphane V, Samuel B, Vincent D, Joelle G, Remy P, Francois GG, Jean-Pierre T. Comparison of PET-CT and magnetic resonance diffusion weighted imaging with body suppression (DWIBS) for initial staging of malignant lymphomas. *Eur J Radiol* 2013; 11:2011-7
52. Maggialetti N, Ferrari C, Minoia C, Asabella AN, Ficco M, Loseto G, De Tullio G, de Fazio V, Calabrese A, Guarini A, Rubini G, Brunese L.

Role of WB-MR/DWIBS compared to (18)F-FDG PET/CT in the therapy response assessment of lymphoma. Radiol Med. 2016; 2:132-43

This document was created with Win2PDF available at <http://www.win2pdf.com>.
The unregistered version of Win2PDF is for evaluation or non-commercial use only.
This page will not be added after purchasing Win2PDF.