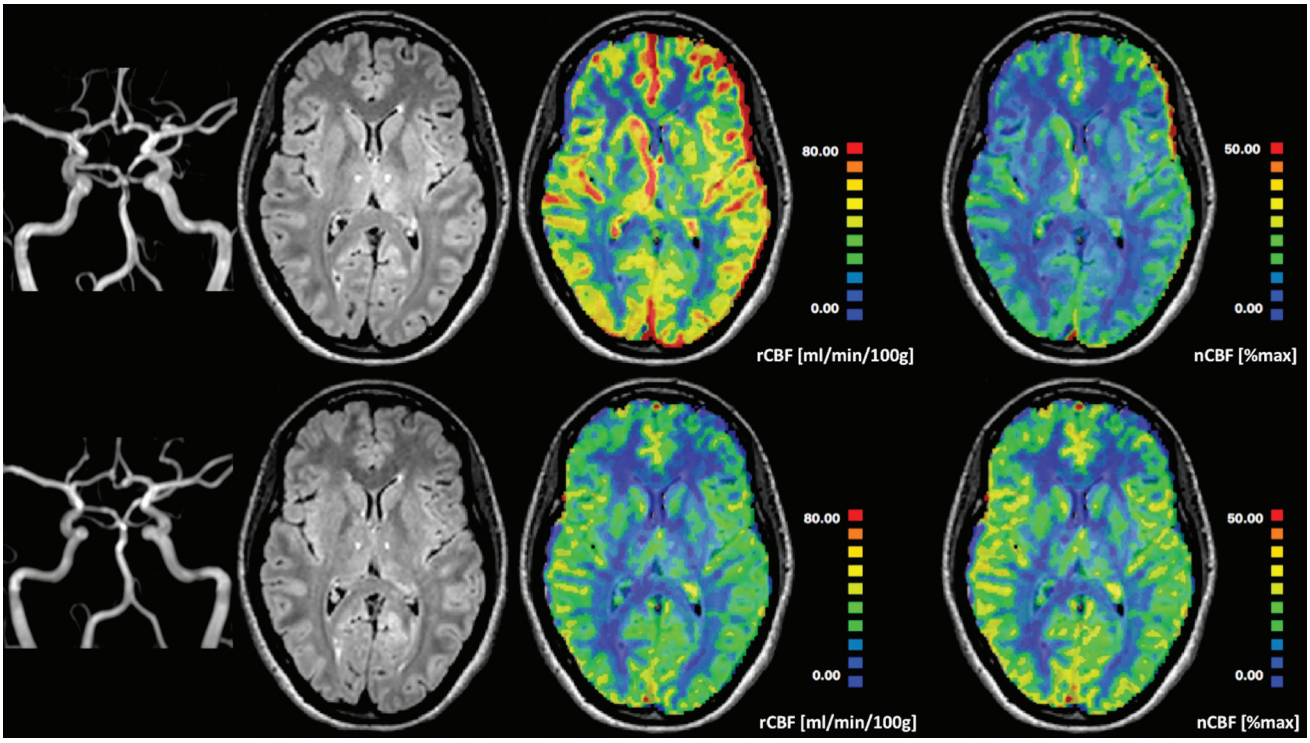
MAGNETOM Flash

Contributi dei nostri utilizzatori italiani
1a Edizione Italiana – SIRM 2018

Not for distribution in the US



siemens.com/magnetom-world

SIEMENS Healthineers

1a Edizione Italiana – SIRM 2018

Caro Lettore,

Questo numero speciale della rivista MAGNETOM Flash è il primo numero pubblicato interamente in Italiano, e include esclusivamente articoli scritti dai nostri utilizzatori italiani tra il 2015 e il 2018 sulla nostra rivista internazionale MAGNETOM Flash. L'edizione si completa inoltre con un articolo, redatto da Siemens Healthineers, sulla definizione di canali riceventi RF e densità di canali, aspetti fondamentali per le attuali tecniche di accelerazione di acquisizione e incremento della risoluzione spaziale, come le tecniche *Compressed Sensing* e *Simultaneous Multi-Slice* o *Multi-band Acquisition* (acquisizione simultanea di più strati). Questi temi sono ad oggi di rilevante importanza per gli utilizzatori di risonanza magnetica.

Abbiamo deciso di creare questa edizione Italiana perché Siemens Healthineers è orgogliosa di mostrare che la partnership di collaborazione scientifica e clinica è una realtà di successo anche in Italia, così come lo è globalmente. Di fatto, tra gli articoli del MAGNETOM Flash più letti a livello internazionale, compaiono diversi articoli dei nostri utilizzatori italiani. Questo dimostra concretamente l'importanza e la rilevanza delle collaborazioni italiane, non solo per Siemens Healthineers ma per tutta la comunità clinica e scientifica.

Siamo fiduciosi che lo sforzo reciproco intrapreso insieme ai nostri collaboratori permetterà di continuare a conseguire nuovi e numerosi traguardi clinici, scientifici e tecnologici.

In Siemens Healthineers siamo convinti che la chiave del successo non consista solo nella tecnologia più avanzata, ma soprattutto nella condivisione della conoscenza, dei metodi e dell'informazione. Noi promuoviamo attivamente questa condivisione con una tecnologia sviluppata appositamente a questo scopo, utilizzando, ad esempio:

- DotGO, protocolli clinicamente validati e standardizzati che si basano sulla tecnologia Dot Engine (piattaforma di automatizzazione e ottimizzazione degli esami di RM per la massima efficacia, ripetibilità e riproducibilità)
- protocolli di post-elaborazione con la possibilità di refertazione standard sulla piattaforma *syngo*.via,
- bollettini di discussione Dot, *syngo*.via, IDEA, Biograph mMR
- condivisione di sequenze tra gli utilizzatori
- sequenze e software di post-elaborazione prototipo

Inoltre, favoriamo la diffusione di informazioni cliniche rilevanti per l'ottimizzazione del lavoro quotidiano mediante summit meeting ed il sito web associato MAGNETOM World – dove è possibile trovare le sezioni "clinical talks" e "tips and tricks" – e soprattutto tramite gli articoli della rivista MAGNETOM Flash, che presentano studi di casi clinici, suggerimenti applicativi, informazioni tecniche e informazioni sui prodotti.

In questo numero troverete non solo diversi tipi di applicazioni, casi clinici particolarmente interessanti e consigli pratici per il vostro lavoro di routine, ma anche approfondimenti sugli sviluppi in corso delle applicazioni cliniche. Inoltre, abbiamo aggiunto un elenco degli articoli originali peer-reviewed pubblicati e dei poster presentati a congressi nazionali e internazionali da nostri utilizzatori, frutto della collaborazione scientifica con gli scienziati e sviluppatori di Siemens Healthineers.

Siamo convinti che il lavoro congiunto di industria ed esperti clinici rappresenta la vera forza innovativa che permetterà di migliorare costantemente l'impiego della tecnologia RM nella pratica clinica quotidiana e dunque la sua efficacia nella cura dei pazienti.

Speriamo che questa sia la prima di numerose edizioni dedicate alla comunità italiana. Ringraziamo quindi profondamente tutti i nostri utilizzatori italiani che hanno riposto la loro fiducia in Siemens Healthineers e hanno fornito questi importanti contributi alla comunità clinica e scientifica.

Nashiely S. Pineda Alonso, PhD
MR Collaboration Manager - Siemens Healthineers Italia

Sommario

Tecnologia

1 **Definizione di canali ricevitori RF e Coil Density**
Mathias Blasche, Siemens Healthineers, Erlangen, Germania

Neurologia

7 **Studio della perfusione cerebrale in un caso di ictus talamico: un'applicazione clinica della sequenza 3D pseudo-continuos ASL (PCASL)**
Fabrizio Esposito, et al., Università degli Studi di Salerno, Salerno, Italia

Testa e collo

12 **FREEZEit StarVIBE: Acquisizione di immagini istantanee di testa e collo in movimento su scala submillimetrica**
Marco Ravanelli, et al., Università degli Studi di Brescia, Brescia, Italia

Oncologia

16 **Imaging RM di diffusione whole body in oncologia: origini, pratica e prospettive**
Giuseppe Petralia, et al., Istituto Europeo di Oncologia, Milano, Italia

25 **Imaging a risonanza magnetica dinamica con mezzo di contrasto, diffusion kurtosis imaging e imaging pesato in diffusione a movimento incoerente intravoxel: parametri MRI funzionali nella valutazione del cancro del pancreas**
Roberta Fusco, et al., Istituto Nazionale Tumori IRCCS "Fondazione G. Pascale", Napoli, Italia

34 **Parametri MR di diffusione e perfusione per valutare la risposta alla radioterapia shortcourse pre-operatoria nel tumore del retto in stadio localmente avanzato: studio esplorativo comparativo tra parametri derivati da imaging SIS DCE-MRI, Intravoxel Incoherent Motion e Diffusion Kurtosis**
Roberta Fusco, et al., Istituto Nazionale Tumori IRCCS "Fondazione G. Pascale", Napoli, Italia

Imaging addominale

46 **Imaging del pancreas: tecnica e applicazioni cliniche**
Giovanni Morana, et al., Ospedale Ca' Foncello, Treviso, Italia

Women's Health

80 **I parametri frazione di perfusione e diffusione ottenuti da un modello biesponenziale possono essere marcatori di sviluppo sano della placenta**
Lucia Manganaro, et al., Università La Sapienza, Roma, Italia

Pediatria

87 **Imaging della perfusione nei tumori cerebrali pediatrici: pseudo-continuous Arterial Spin Labeling**
Stefania Colafati, *et al.*, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù Roma, Italia

89 **Patologie pediatriche aventi la leucocoria come segno di presentazione: il podio**
Paolo Galluzzi, *et al.*, Azienda Ospedaliera e Universitaria Senese Siena, Italia

103 **Case Report: Cardiomiopatia ipertrofica in un paziente pediatrico; Utilità dell'imaging in Synthetic Inversion Recovery basato su T1 Mapping**
Aurelio Secinaro, et al., Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, Italia

Imaging del torace

105 **MRI del torace: oltre l'imaging morfologico**
Giovanni Morana, et al., Ospedale Ca' Foncello, Treviso, Italia

Business

115 **MRI cardiaca: ottimizzazione della qualità dell'immagine e riduzione dei tempi di esame dopo l'aggiornamento a MAGNETOM Avantofit**
Enrico Armando, et al., Ospedale Cardinal Massaia, Asti, Italia

117 **Riepilogo delle pubblicazioni nell'ambito di collaborazioni scientifiche in Risonanza Magnetica Italia 2015-2018**

Definizione di canali ricevitori RF e Coil Density

Mathias Blasche, MSc.

Siemens Healthineers, Erlangen, Germany

Introduzione

Il numero di canali ricevitori RF è uno dei principali criteri tenuti in considerazione ai fini dell'acquisto d'un sistema di risonanza magnetica. I sistemi RF multicanale offrono evidenti vantaggi clinici in termini di copertura, qualità dell'immagine e velocità. La tecnologia RF multicanale ha mosso i primi passi all'inizio degli Anni Novanta, offrendo normalmente 4 canali RF. Oggi, i sistemi a 16-32 canali indipendenti sono considerati "di fascia media standard", mentre per gli scanner di fascia alta impiegati nella ricerca i canali RF disponibili arrivano anche a 128.

In passato, vi era un'intesa comune sulla definizione di "canale ricevitore". Oggi purtroppo non è così. Ci sono molte definizioni diverse date dai diversi fornitori, molte delle quali non raffrontabili. Ad esempio, il numero di ADC (convertitori analogico-digitale) non è una definizione pertinente per "canali" se molti dei segnali digitalizzati vengono scartati e non vengono utilizzati per la ricostruzione dell'immagine finale. Un altro esempio da citare riguarda le funzionalità a banda larga dei cavi in fibra ottica che non sono pertinenti in presenza di limitazioni del numero di canali che è possibile elaborare in quella data architettura e soprattutto se ci sono limitazioni nel numero di connettori bobina disponibili.

Desideriamo pertanto proporre due diverse definizioni per i canali riceventi RF da ritenere pertinenti in questo contesto, in quanto chiaramente correlate ai rispettivi vantaggi clinici. Per la loro spiegazione si rimanda ai capitoli 1) e 2).

Da una prospettiva clinica, il sistema RF è valido solo in relazione alle bobine che utilizzano i canali ricevitori disponibili. Anche per le bobine, esistono diverse definizioni di "numero di canali", date a seconda del fornitore. Nel terzo capitolo, prenderemo pertanto in considerazione le definizioni significative di "coil density" collegate ai rispettivi vantaggi clinici.

1. Canali che è possibile collegare

simultaneamente

Definizione 1:

Numero di canali[1] che è possibile collegare simultaneamente. Questa definizione dipende essenzialmente dai connettori bobina disponibili:

- Quanti connettori bobina sono disponibili?
- Quanti canali bobina è possibile collegare in ciascun connettore bobina?

Il numero di canali che è possibile collegare simultaneamente tramite i connettori bobina disponibili è importante per ottenere i vantaggi clinici di copertura e flessibilità.

[1] Una bobina si compone di elementi bobina. Se il segnale proveniente da ogni elemento bobina viene elaborato attraverso un canale separato, se esiste cioè una relazione di 1 a 1 fra gli elementi e i canali, si possono chiamare anche "canali". Si noti che in linea di principio è possibile combinare vari elementi bobina a un numero inferiore di canali, ma in tal caso si perderebbe la maggior parte dei vantaggi clinici.

[2] Questa definizione di canali ricevitori indipendenti è stata ispirata da una definizione di Allen D. Elster: "I canali sono catene elettroniche complete indipendenti che servono per elaborare le informazioni ricevute da un segmento bobina. I canali includono amplificatori, filtri, circuito di conversione da analogico a digitale, dispositivi di demodulazione/mixer e funzionalità di processing delle immagini. L'uscita di ogni canale è in generale una vista parziale dell'intera anatomia esaminata, successivamente combinata all'uscita prodotta dagli altri canali per creare l'immagine MR definitiva." (http://mriquestions.com/array-coils.html)

[3] SNR = signal-to-noise ratio, rapporto segnale-rumore. Un numero più alto di canali ricevitori (ovvero di immagini parziali) aumenterà l'SNR medio dell'immagine, a causa di un più elevato SNR periferico in prossimità degli avvolgimenti della bobina. Quando si utilizza l'imaging parallelo, il guadagno dell'SNR sarà ancora più marcato, in quanto i fattori g (anche al centro della bobina) saranno migliori. Anche la geometria della bobine ricopre un ruolo primario per l'SNR ma non dipende dal numero di canali e quindi non fa parte di questa discussione.

[4] Include la possibilità di ottenere fattori di accelerazione più elevati nella scansione SMS (Simultaneous Multi-Slice, multisezione simultanea).

[5] Nota: Non c'è necessità di avere un ricostruttore separato per ogni segnale ma occorre scalare il ricostruttore designato con il numero di canali disponibili per poter gestire il carico della ricostruzione dell'immagine dei canali di ricezione multipli, in un tempo accettabile.

Vantaggi clinici:

- **Copertura:** Si possono collegare bobine multiple per ottenere una copertura anatomica più ampia, per l'imaging multistazione con un campo di vista esteso (ad es. torace-addome-bacino), sino all'imaging whole-body
- **Flessibilità** nella scelta delle bobine. Si possono collegare bobine multiple anche quando si utilizzano bobine ad alta densità.

2. Canali che è possibile utilizzare simultaneamente

Definizione 2:
Numero di canali ricevitori indipendenti che è possibile utilizzare simultaneamente in una singola scansione e in un singolo FOV, che genera ciascuno un'immagine parziale indipendente[2].

L'aspetto importante di questa definizione è che viene tenuto conto dell'intera catena del ricevitore, dall'elemento bobina sino all'"immagine parziale". Solo questa definizione è legata ai rispettivi vantaggi clinici.

Vantaggi clinici:

- **Qualità dell'immagine superiore**, ovvero un più alto SNR[3] grazie all'utilizzo simultaneo (!) di canali indipendenti multipli in un singolo FOV e in una singola scansione
- **Velocità più elevata** grazie ai più alti fattori PAT possibile (più alti fattori di accelerazione[4]), i fattori g migliorano quando si utilizzano simultaneamente canali indipendenti multipli

La Figura 1 mostra una bobina con un elemento (e il preamplificatore integrato) collegato all'intera catena del ricevitore di un solo canale di ricezione. Il canale ricevitore completo è costituito da:

- l'ADC (convertitore analogico-digitale) per la digitalizzazione del segnale proveniente dalla bobina;
- un ricevitore digitale per un'ulteriore elaborazione del segnale nel dominio digitale;
- il ricostruttore[5], ovvero il computer che calcola l'immagine finale;
- l'immagine parziale risultante per ciascun canale indipendente.

1

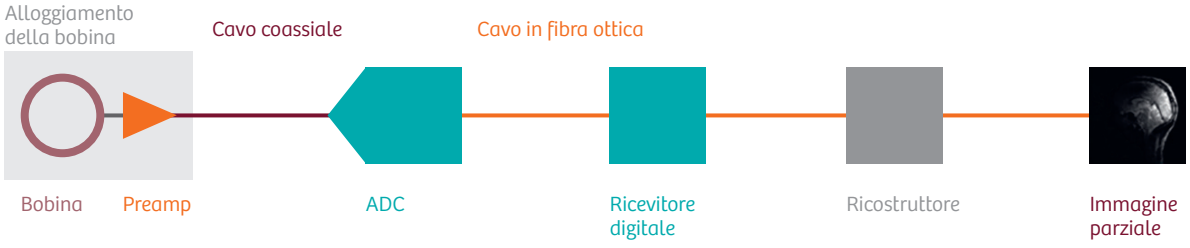


Figura 1: Catena del ricevitore completa dall'elemento bobina alla generazione di un'immagine parziale indipendente per elemento bobina.

Tutte le immagini parziali provenienti da una bobina multi-canale vengono combinate per produrre l'immagine finale, come illustrato nella Figura 2 per l'esempio di una bobina Head/Neck 64 con 64 canali indipendenti.

Va notato che l'ADC è solo una parte dell'intera catena del ricevitore. Se al termine della digitalizzazione vengono scartati molti segnali digitalizzati (da bobine esterne al FOV) senza che vengano ottenute immagini parziali, non viene fornito alcun vantaggio clinico.

Più è alto il numero dei canali ricevitori indipendenti (in base alla definizione 2), ossia più è alto il numero di immagini parziali, maggiori saranno i vantaggi clinici offerti (qualità dell'immagine e velocità).

Entrambe le definizioni di canale sono comunque contemplate nella "Nomenclatura Tim" che noi abbiamo in uso dal 2003 per descrivere le configurazioni dei nostri sistemi RF. Tim [204x48], ad esempio, significa che possiamo collegare simultaneamente fino a 204 elementi bobina/canali[6] (in base alla definizione 1), e utilizzare simultaneamente sino a 48 canali ricevitori indipendenti (in base alla definizione 2).

[6] Con la maggior parte dei sistemi Tim 4G, esiste una chiara relazione 1 a 1 fra gli elementi bobina e i canali ricevitori indipendenti; ogni elemento bobina viene elaborato mediante un canale indipendente separato. Per questi sistemi, i termini "elementi bobina" e "canali bobina" sono interscambiabili. Per i sistemi Tim con Mode Matrix, la modalità massima comporta anche un identico numero di elementi bobina e di canali ricevitori indipendenti.

2

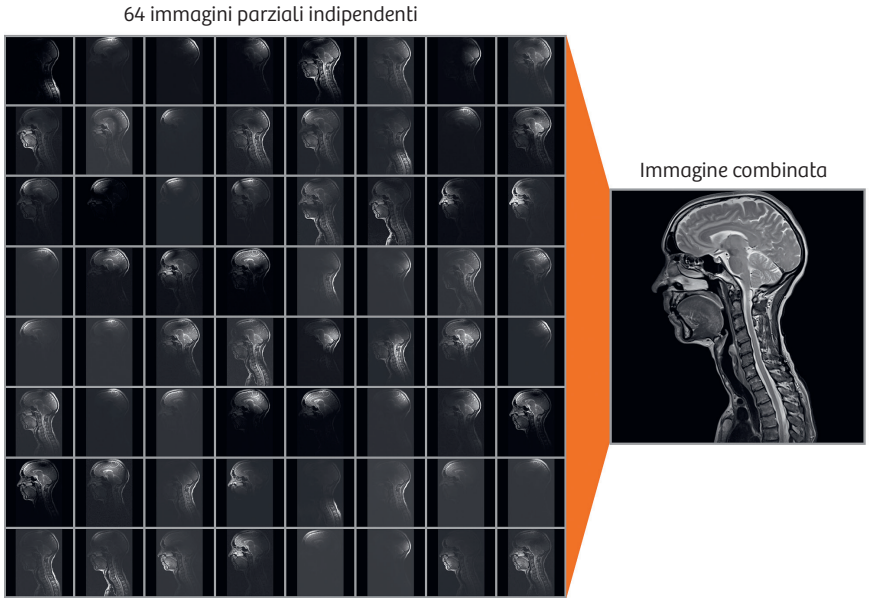


Figura 2: Rappresentazione delle 64 immagini parziali ottenute con la bobina Head/Neck 64. Misurato con un sistema Tim [204x64] con 64 canali ricevitori indipendenti utilizzabili simultaneamente in una singola scansione e in un singolo FOV, generanti ognuno un'immagine parziale indipendente.

La Figura 3 mostra in sintesi le due definizioni di canale e i rispettivi vantaggi clinici.

Un ulteriore vantaggio spesso attribuito a un numero elevato di canali ricevitori indipendenti (lato destro nella Figura 3) è la **sicurezza futura**, non essendoci limiti imposti dal numero di canali indipendenti per l'acquisto di (future) bobine ad alta densità, un validissimo punto da tenere presente. Nel contesto della sicurezza futura, sono tuttavia rilevanti alcuni altri aspetti:

- In passato, i canali RF utilizzati erano estremamente costosi, laddove, al confronto, le bobine a bassa densità risultavano relativamente economiche. La situazione ora è cambiata: una bobina a densità ultra elevata (come una bobina a 64 canali) può essere effettivamente più costosa di un upgrade dei canali. Le stesse bobine (e le rispettive densità, vedere il capitolo 3), pertanto, non devono essere trascurate in rapporto al numero di canali del sistema.
- I connettori bobina (vedere il capitolo 1) presentano un limite naturale per la densità massima della bobina. Per una singola bobina possono essere utilizzati solo i connettori su un lato del tavolo paziente, diversamente la bobina richiederebbe l'utilizzo di lunghi cavi a entrambe le estremità del tavolo, soluzione inattuabile per l'uso clinico ai fini della sicurezza dei pazienti e tenuto conto dei requisiti del flusso di lavoro. Se non si dispone di un numero

3

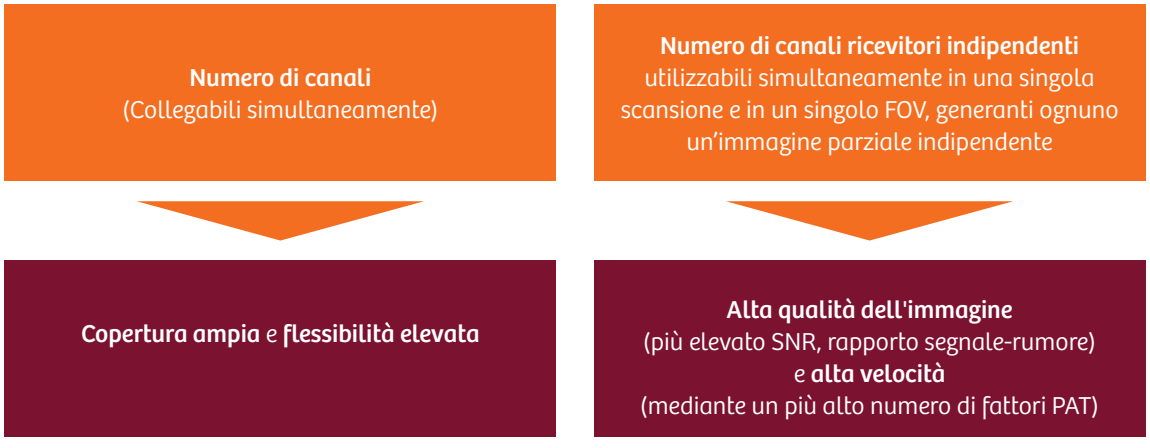


Figura 3: Riepilogo dei vantaggi clinici delle due definizioni di canale.

sufficiente di connettori bobina, una bobina ad alta densità bloccherà troppi connettori e impedirà l'uso di ulteriori bobine per ottenere una copertura estesa.

Va notato che la sostituzione dei connettori bobina richiederà con ogni probabilità la sostituzione dell'intero tavolo paziente, oltre a modifiche dell'architettura RF a livello globale. Questa soluzione sarebbe molto probabilmente più costosa rispetto a un upgrade dei canali. Anche il numero di canali collegabili, come definito nel capitolo 1, pertanto, gioca un ruolo significativo ai fini della sicurezza futura.

3. Coil density

Il numero di canali ricevitori indipendenti, come definito nel capitolo 2, è il limite superiore di canali che è possibile utilizzare simultaneamente. Tuttavia, l'effettivo utilizzo dei canali ricevitori dipende dalle bobine/combinazioni di bobine disponibili per le diverse applicazioni cliniche.

Il numero di canali delle bobine (e delle combinazioni di bobine) disponibili rappresenta anch'esso un'importante specifica per il sistema di risonanza magnetica.

Come precedentemente menzionato per la definizione di "canali", anche il numero di canali delle bobine viene definito in modo diverso a seconda dei fornitori, il che rende virtualmente impossibile fare un confronto equo. Alcuni esempi delle varie definizioni utilizzate

A. il numero di canali della sola bobina, come entità hardware ("box")

B. il numero di canali della bobina in combinazione con altre bobine

C. il numero di canali della bobina in combinazione con altre bobine, con l'aggiunta di esami multistazione

Queste diverse definizioni mancano spesso di trasparenza e possono variare per alcuni fattori, per bobine che sono effettivamente raffrontabili nell'uso clinico. La specifica clinicamente più rilevante è la **coil density**, strettamente correlata alla definizione di canali RF indipendenti fornita nel capitolo 2:

> **Definizione di coil density:**
> numero di canali indipendenti di una bobina (o una combinazione di bobine) che è possibile utilizzare simultaneamente in una singola scansione per acquisire immagini di una particolare anatomia di interesse, generante ognuna un'immagine parziale indipendente.

Devono essere contati solo i canali bobina rilevanti che apportano un segnale significativo per l'anatomia di interesse. Esempi di anatomie di interesse potrebbero essere i seguenti:

- solo encefalo (senza contare i canali di una bobina per la spina dorsale);
- imaging del distretto testa-collo con FOV specificato (fino al FOV max.);
- imaging addominale con FOV specificato (fino al FOV max.);
- imaging del ginocchio (con una bobina per il ginocchio);
- ecc.

A titolo esemplificativo[7] per visionare le diverse definizioni fornite riguardo al numero di canali, esamineremo la bobina Body 18 illustrata nella Figura 4.

A. La sola bobina, come entità hardware ("box"), ha 18 elementi = 18 canali.

[7] Esempio per MAGNETOM Vida con Tim [204x64]. Altri sistemi con un FOV max. diverso e/o un portafoglio bobine differente possono dare numeri diversi.

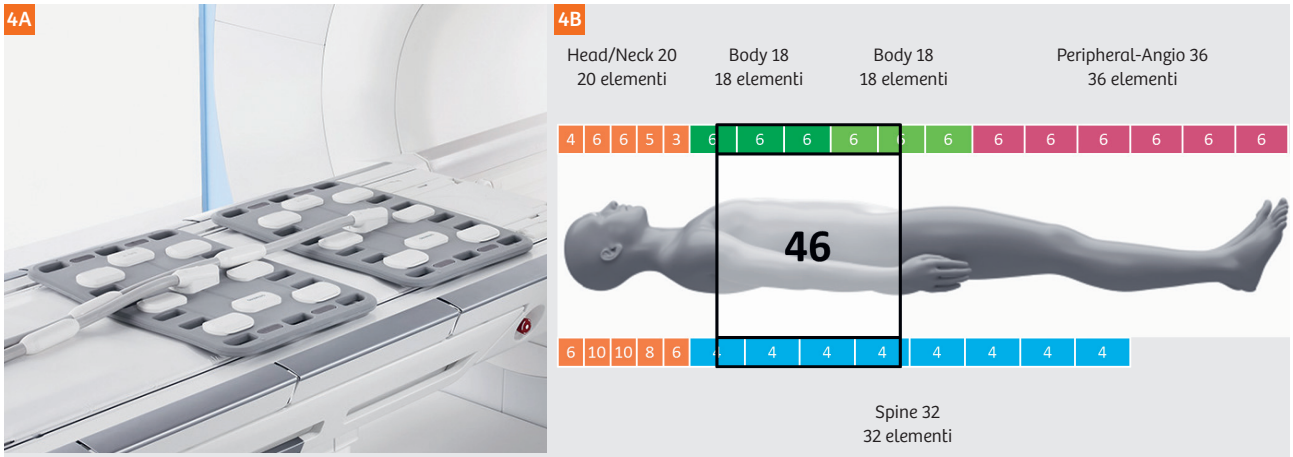


Figura 4:
(4A) Immagine di due bobine Body 18 sopra la bobina Spine 32 integrata. **(4B)** Rappresentazione dei 46 canali indipendenti utilizzati nell'imaging del corpo con FOV max., come descritto in B.

B. La bobina Body 18 viene di solito utilizzata insieme alla bobina Spine 32: Una bobina Body 18 insieme ai 12 canali della bobina Spine 32 consente di avere 30 canali per un FOV di circa 35 cm. Per il FOV massimo dello scanner possono essere utilizzati simultaneamente in una singola scansione 1 bobina Body 18, 12 canali di una seconda bobina Body 18 e 16 canali della bobina Spine 32, per un totale di 46 canali.

C. Per gli esami multistazione, la bobina Body 18 può essere abbinata a varie altre bobine, ad es. la bobina Spine 32, la bobina Head/Neck 20 o la bobina Head/Neck 64 e la bobina per la Peripheral-Angio 36. Un esame multi-step whole-body utilizzerà fino a un totale di 168 canali (senza contare le sovrapposizioni).

Come secondo esempio[8] per le diverse definizioni fornite per il numero dei canali, mostriamo la bobina Head/Neck 20 nella Figura 5.

A. La sola bobina, come entità hardware ("box"), ha 20 elementi = 20 canali, 16 nella regione della testa e 4 nella regione della colonna cervicale/collo.

B. La bobina Head/Neck 20 può essere utilizzata insieme alla bobina Body 18 e alla bobina Spine 32: per il FOV max. dello scanner, possono essere utilizzati simultaneamente in una singola scansione la bobina Head/Neck 20, 6 canali della bobina Body 18 e 4 canali della bobina Spine 32, per un totale di 30 canali.

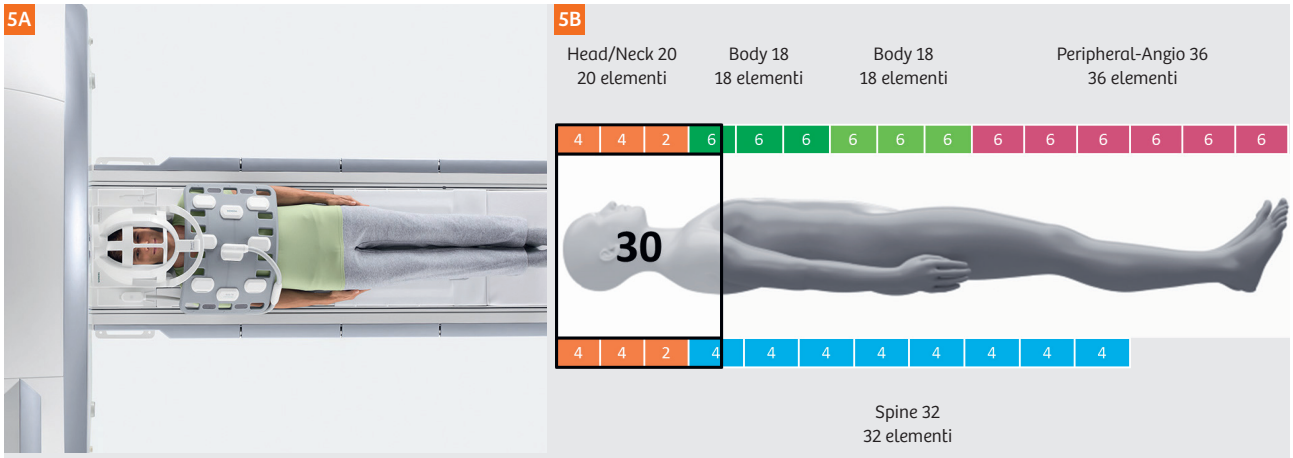
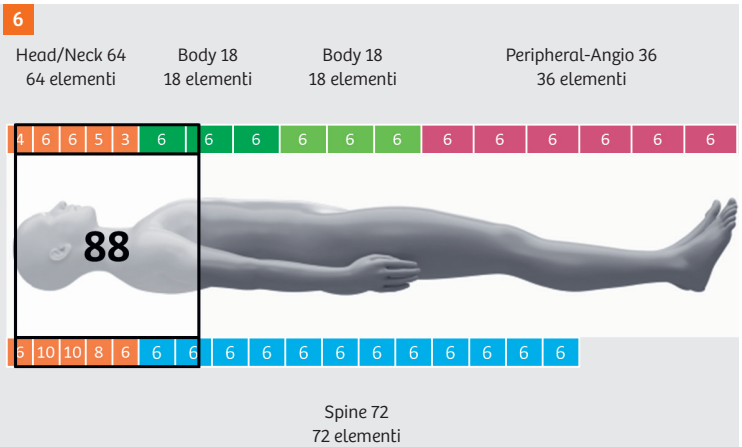


Figura 5:
(5A) Immagine della bobina Head/Neck 20 e della bobina Body 18 sopra la bobina Spine 32 integrata nel lettino. **(5B)** Rappresentazione dei 30 canali indipendenti utilizzati nell'imaging testa-collo con FOV max., come descritto in B.

Figura 6:
Rappresentazione degli 88 canali indipendenti utilizzati nell'imaging del distretto testa-collo con FOV max., come descritto in B.



C. Per gli esami multistazione, la bobina Head/Neck 20 può essere abbinata a varie altre bobine, ad es. la bobina Spine 32, 2-3 bobine Body 18 e la bobina per la Peripheral-Angio 36. Un esame multi-step whole-body utilizzerà fino a un totale di 124 canali (senza contare le sovrapposizioni). Aggiungendo una terza bobina Body 18 (ad es. per i pazienti obesi, posizionando fianco a fianco due bobine Body 18), per un esame multi-step whole-body è possibile utilizzare anche 142 canali.

Come terzo esempio[9] per le diverse definizioni fornite per il numero dei canali, guardiamo la bobina Head/Neck 64 illustrata nella Figura 6.

A. La sola bobina, come entità hardware ("box"), ha 64 elementi = 64 canali, 55 nella regione della testa e nove nella regione della colonna cervicale/collo.

B. La bobina Head/Neck 64 può essere utilizzata insieme alla bobina Body 18 e alla bobina Spine 72: per il FOV max. dello scanner, possono essere utilizzati simultaneamente in una singola scansione la bobina Head/Neck 64, 2 x 6 canali della bobina Body 18 e 2 x 6 canali della bobina Spine 72, per un totale di 88 canali.

C. Per gli esami multistazione, la bobina Head/Neck 64 può essere abbinata a varie altre bobine, ad es. la bobina Spine 72, 2-3 bobine Body 18 e la bobina per la Peripheral-Angio 36. Un esame multi-step whole-body utilizzerà fino a un totale di 208 canali (senza contare le sovrapposizioni).

Tutte queste definizioni (A.–C.) per il numero dei canali nell'esempio sopra illustrato sono significative ma differiscono di un fattore prossimo a dieci. In un confronto di bobine la trasparenza è essenziale; in caso contrario si tratterebbe solo di mischiare le mele con le pere.

Una metrica ancora migliore sarebbe **"coil density specifica"**, ossia il numero di canali per lunghezza della bobina (in direzione z). Esempi (entrambi solo per la bobina anteriore):

- per la bobina Body 18, lunga 38,5 cm, ci sono **4,7 canali / 10 cm;**
- per la bobina Body 30, lunga 46 cm, ci sono **6,5 canali / 10 cm;**
- per la bobina Head/Neck 20, con una lunghezza "elettrica" di 35 cm, ci sono **5,7 canali / 10 cm:**
- per la bobina Head/Neck 64, con una lunghezza "elettrica" di 35 cm, ci sono **18,3 canali / 10 cm:**
- per la bobina Spine 24, lunga 120 cm, ci sono **2,0 canali / 10 cm;**
- per la bobina Spine 32, lunga 120 cm, ci sono **2,7 canali / 10 cm;**
- per la bobina Spine 72, lunga 120 cm, ci sono **6,0 canali / 10 cm;**

Questa "coil density specifica" è la misura più pertinente da specificare per una bobina, essendo la meno ambigua e chiaramente correlata ai vantaggi clinici di qualità dell'immagine e velocità.

Riepilogo

Abbiamo fornito definizioni significative e rilevanti per i termini "canali RF" e "coil density", che si correlano chiaramente a vantaggi clinici. Questo standard contribuirebbe a ottenere una migliore comparabilità tra i sistemi RF e bobine fra i vari venditori.

[8] Esempio per MAGNETOM Aera e MAGNETOM Skyra con Tim [204x48]. Altri sistemi con un FOV max. diverso e/o un portafoglio bobine differente possono dare numeri diversi.

[9] Esempio per MAGNETOM Vida con Tim [228x128]. Altri sistemi con un FOV max. diverso e/o un portafoglio bobine differente possono dare numeri diversi.

Contatto

Mathias Blasche
Siemens Healthcare GmbH
Karl-Schall-Str. 6
91052 Erlangen
Germany
mathias.blasche@siemens-healthineers.com

Studio della perfusione cerebrale in un caso di ictus talamico: un'applicazione clinica della sequenza 3D pseudo-continuos ASL (PCASL)

Renzo Manara[1,2]; Josef Pfeuffer[3]; Fabrizio Esposito[1,2]

[1] Dipartimento di Medicina, Chirurgia e Odontoiatria "Scuola Medica Salernitana", Università degli studi di Salerno, Baronissi (Salerno), Italia
[2] Dipartimento Diagnostica per Immagini, Azienda Ospedaliera Universitaria San Giovanni di Dio e Ruggi D'Aragona, Scuola Medica Salernitana, Salerno, Italia
[3] Siemens Healthcare GmbH, MR Application Devolpment, Erlangen, Germania

Riassunto:

La perfusione cerebrale analizzata mediante imaging RM può aiutare ad interpretare e monitorare i correlati metabolici e funzionali di una lesione da ictus, sia nella fase acuta che cronica, anche oltre il danno tissutale locale.
La tecnica RM nota come arterial spin labeling (ASL) consente misurazioni ripetute della perfusione cerebrale, e, contestualmente, una quantificazione del flusso ematico cerebrale (CBF) sull'intero cervello, senza la necessità di un mezzo di contrasto. Nel monitoraggio di pazienti colpiti da ictus, la ASL può quindi fornire informazioni utili sia nel breve termine (studio dinamico) che nel lungo termine, ad esempio, per una valutazione in acuto o in cronico, degli effetti di un trattamento farmacologico o un intervento chirurgico.

In questo studio, descriviamo un caso di ictus talamico e si comparano i pattern di perfusione cerebrale e l'outcome

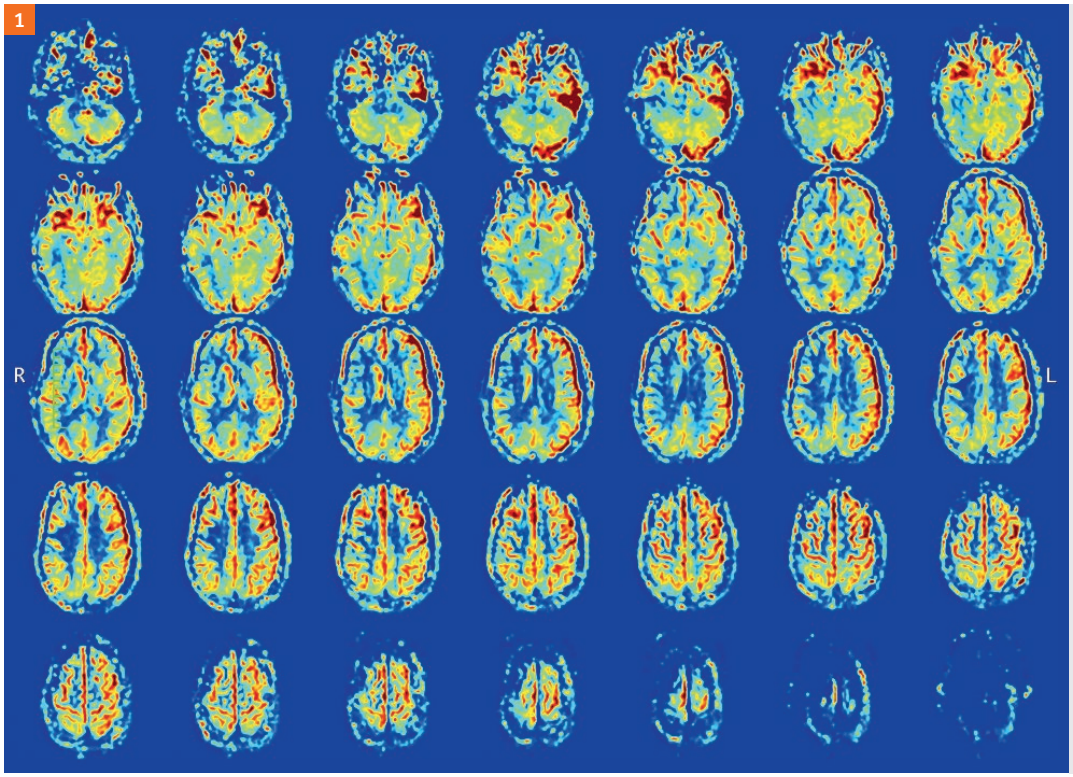


Figura 1: Mappa rCBF (mL/100g/min) di una donna di 31 anni con stenosi dell'arteria basilare distale, acquisita nella fase subacuta utilizzando la tecnica 3D PCASL. Come codifica per i valori dell'immagine è stata utilizzata la colormap "jet" (blu/verde: bassa perfusione, giallo/rosso: alta perfusione).

tissutale nella fase subacuta e cronica, prima e dopo cinque mesi di trattamento farmacologico.
I dati presentati sono stati ottenuti mediante la co-registrazione delle mappe CBF acquisite e calibrate mediante il pacchetto 3D pseudo-continuos ASL (PCASL) con immagini 3D FLAIR. Tali risultati sono anche messi a confronto con immagini RM angiografiche convenzionali.

Le visualizzazioni ottenute forniscono informazioni significative che non potrebbero essere facilmente riprodotte con le sole tecniche convenzionali RM senza mezzo di contrasto, e suggeriscono anche un'interpretazione funzionale e vascolare delle modificazioni intervenute a seguito di una lesione cerebrale ischemica. In generale, se introdotto in un contesto clinico di routine, il pacchetto 3D PCASL potrebbe certamente consentire la raccolta rapida e non invasiva di parametri di flusso quantitativi che potrebbero rivelarsi utili predittori del risultato di un trattamento. L'uso clinico di tale tecnica potrebbe, inoltre, anche fornire una comprensione più approfondita dei fenomeni metabolici causati da un'occlusione vascolare, contribuendo a migliorare globalmente l'esame RM cerebrale in relazione all'ictus ischemico.

Introduzione:

Monitorare la perfusione cerebrale aiuta a comprendere meglio i correlati metabolici e funzionali delle lesioni cerebrovascolari, sia nella fase acuta che cronica, specialmente se si parte dal presupposto che gli effetti del danno tissutale locale non rimangono costanti nel tempo né circoscritti entro i confini osservabili dell'alterazione morfo-strutturale. Rispetto allo studio basato sul contrasto dinamico di suscettività (DSC), la tecnica RM basata sulla "marcatura" (labeling) degli spin arteriosi, nota come arterial spin labeling (ASL), consente una misura ripetuta della perfusione cerebrale anche entro poche ore, nonché, data la possibilità aggiuntiva di calibrare il segnale RM, una quantificazione del flusso che rende confrontabili esami eseguiti a settimane o mesi di distanza. La quantificazione assoluta del flusso ematico cerebrale (CBF) può essere completata sull'intero cervello senza la necessità di un mezzo di contrasto [1]. Nella gestione dei pazienti con ictus acuto, la ASL può, quindi, fornire informazioni utili sul decorso delle alterazioni, sia nel breve termine (studio dinamico) che nel lungo termine, come ad es. in un confronto cronico vs. subacuto, eventualmente in risposta a trattamenti farmacologici o interventi chirurgici [2]. Tra le diverse implementazioni della tecnica ASL su scanner RM clinici, la soluzione con labeling "pseudo-continuo" è quella raccomandata dalla International Society for Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM) come metodo di scelta per la clinica [3].

In questo articolo, riportiamo il caso di un paziente con ictus causato da vasospasmo spontaneo dell'arteria basilare. Per

[1] WIP, il prodotto è attualmente in fase di sviluppo e non è in vendita negli USA e in altri paesi. Non è possibile garantirne la disponibilità futura.

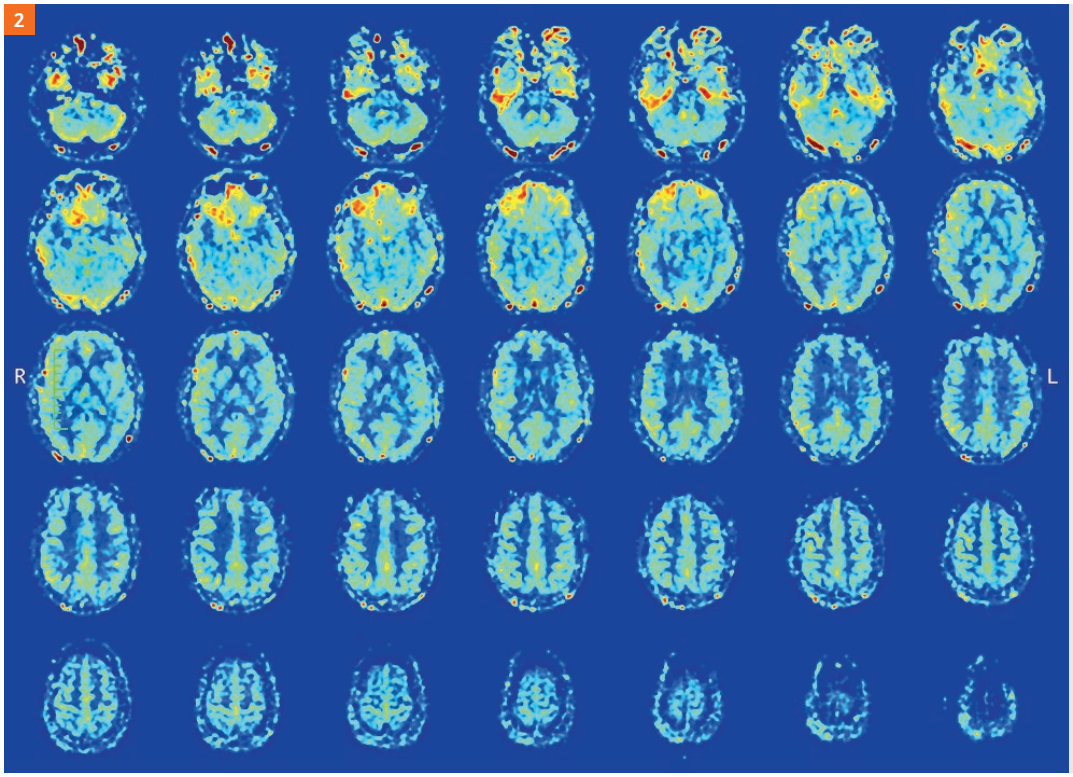


Figura 2: Mappa rCBF (mL/100g/min) di una donna di 31 anni, acquisita nella fase cronica utilizzando 3D PCASL a cinque mesi dall'insorgenza dell'ictus quando l'arteria basilare appariva normalizzata. Come codifica per i valori dell'immagine è stata utilizzata la colormap "jet" (blu/verde: bassa perfusione, giallo/rosso: alta perfusione).

illustrare la relazione tra la perfusione misurata sull'intero cervello e il restringimento dell'arteria intracranica, si evidenziano il danno tissutale e le conseguenze metaboliche dell'ischemia in alcune regioni strategiche dal punto di visto funzionale come l'ippocampo e il talamo, utilizzando acquisizioni effettuate prima nella fase subacuta e poi ripetute dopo cinque mesi di trattamento farmacologico. In particolare, abbiamo rielaborato le immagini ASL ottenute mediante un prototipo di sequenza 3D pseudo-continuos ASL (3D PCASL).

Le mappe CBF sono state co-registrate tra i due esami RM e con le immagini FLAIR. Nei due esami è stata anche eseguita l'angiografia a risonanza magnetica (MRA) con la tecnica 3D TOF da cui sono state ricostruite alcune immagini MIP.

Case report

A settembre 2017, una donna di 31 anni si è presentata con un improvviso e forte mal di testa ed in uno stato confusionale e di amnesia sviluppatosi in concomitanza di uno sforzo fisico. L'angiografia convenzionale (MRA) ha evidenziato un ictus acuto a livello del circolo posteriore coinvolgente la formazione ippocampale ed il talamo anteriore sul lato destro. Evidente anche una stenosi dell'arteria basilare distale coerente con il vasospasmo. Il paziente è stato trattato con nimodipina, farmaco rivelatosi efficace nel fermare il mal di testa e migliorare rapidamente la prestazione cognitiva. Il lume dell'arteria basilare si è lentamente normalizzato durante il mese successivo.

Sia durante la fase subacuta che dopo cinque mesi, oltre alla MRA convenzionale (eseguita con la tecnica 3D TOF), sono state anche valutate le lesioni tissutali e la perfusione cerebrale, rispettivamente, con le tecniche 3D FLAIR e 3D PCASL, su uno scanner RM 3 Tesla (MAGNETOM Skyra, Siemens Healthcare, Erlangen, Germania) equipaggiato con una bobina testa-collo a 20 canali. Le immagini MRA sono state ottenute con la tecnica 3D TOF, in particolare ricavandone una proiezione a massima intensità (MIP) tramite il software "Syngo" della macchina. La sequenza 3D FLAIR era stata impostata con i seguenti parametri: tempo di ripetizione/eco (TR/TE): 5000/387 ms; tempo di inversione (TI): 1800 ms; spessore della fetta: 1 mm; matrice: 384 x 384; campo di vista (FOV): 229 x 229 mm^2. Per la perfusione, è stata impiegata la sequenza 3D PCASL implementata con un modulo di lettura (readout) 3D GRASE ed uno schema di marcatura pseudocontinuo con soppressione del background opzionale come descritto in [4-6]. Sono stati impostati i seguenti parametri: TR/TE: 4600 / 15.6 ms; FOV: 192 x 192 mm^2; spessore della fetta: 3 mm; durata della marcatura (labeling duration): 1500 ms; post-labeling delay: 1500 ms; prescan M0 per la calibrazione. Il tempo totale di scansione (compreso il prescan M0) risultava 5:27 m:s (1 immagine M0, 6 coppie di immagini di controllo / label). La mappa CBF è stata calcolata "in-line" dall'immagine M0 prescan e dalla differenza tra le medie delle immagini di controllo e label utilizzando la formula in [3] tramite lo stesso pacchetto software. Ulteriori immagini anatomiche 3D sono state acquisite con tecnica MPRAGE (pesate in T1). Tali immagini sono state utilizzate come riferimento anatomico per migliorare la co-registrazione tra serie (PCASL vs FLAIR) ed esami diversi (per i due punti temporali). La sequenza 3D T1 MPRAGE (acquisita in sagittale) era stata impostata con i seguenti parametri: TR / TE: 5000/387 ms; TI: 1800 ms; spessore della fetta: 1 mm; matrice: 256 x 256; FOV: 256 x 256 mm^2.

Per facilitare il confronto visivo dei risultati tra i due punti temporali le immagini FLAIR e PCASL sono state prima registrate alle corrispondenti immagini MPRAGE (acquisite nello stesso esame) e poi congiuntamente ruotate sul piano comune individuato dalle commissure anteriori e posteriori (ACPC), come determinato sulle immagini MPRAGE, effettuando le opportune trasformazioni affini. In tal modo, le immagini FLAIR e le mappe CBF per i due punti temporali state visualizzate esattamente secondo la stessa sezione trasversale, che è stata opportunamente identificata sulle immagini FLAIR in modo tale da passare per una lesione talamica bilaterale apparsa evidente come due punti iperintensi sulle stesse immagini. Le mappe di flusso regionale (rCBF) sono state ottenute dalle mappe pesate in perfusione usando il prescan M0 ed i parametri suggeriti in [7]. Inoltre, per facilitare la visualizzazione, le stesse mappe sono state anche normalizzate al valore massimo CBF calcolato (picco della mappa rCBF).

Le figure 1 e 2 mostrano le mappe rCBF fornite dal software di acquisizione di scansione "in linea" a partire dalla serie 3D PCASL, rispettivamente nella fase subacuta e dopo cinque mesi. La scala colorimetrica è stata impostata usando esattamente la stessa finestra per i due esami.

La figura 3 mostra i risultati delle indagini MRA e 3D FLAIR / PCASL dopo la post-elaborazione (co-registrazione al piano comune ACPC, calcolo dei valori CBF e normalizzazione al massimo). Per lo studio MRA, un'immagine MIP coronale ottenuta dai dati 3D TOF mostra la stenosi della arteria basilare distale nella fase subacuta (3A) e la sua normalizzazione dopo cinque mesi (3E). Le immagini 3D FLAIR e le mappe CBF sono anche esse mostrate nella fase subacuta (3B, C) e dopo cinque mesi (3F, G). Le immagini FLAIR mostrano la lesione talamica bilaterale come uno spot iperintenso bilaterale e simmetrico, che rimane sostanzialmente invariato tra le fasi subacuta (3B) e cronica (3F). La mappa rCBF nella fase subacuta (3C) mostra un pattern "serpeggiante" di valori più elevati di CBF che circonda la lesione nel talamo a destra (ma non a sinistra). La mappa CBF è stata anche normalizzata al massimo (3D) per enfatizzare questo effetto ed evidenziare ulteriormente una perfusione disomogenea in tutta la materia grigia, con valori relativamente più bassi a livello dei territori irrorati dal circolo posteriore dell'emisfero destro. Dopo cinque mesi, la mappa rCBF (3G) mostra livelli globalmente ridotti di perfusione. Tuttavia, la mappa CBF normalizzata (3H) mostra un pattern di perfusione più omogeneo in tutta la materia

grigia. Questo caso illustra in maniera efficace come, con la tecnica 3D PCASL, le misurazioni CBF possono aggiungere informazioni ai risultati MRA con tecnica convenzionale. In effetti, anche se la MRA consente (in questo caso) di localizzare la stenosi, la mappa CBF fornisce un pattern più ricco e diffuso degli effetti della stenosi, anche al di fuori del territorio interessato dall'arteria occlusa. In particolare, la mappa CBF nella fase subacuta sembra indicare la possibile presenza (e suggerire le relative conseguenze sul metabolismo cerebrale) di una circolazione collaterale indotta dall'adattamento emodinamico conseguente all'ictus. Infatti, quando il tempo di arrivo degli spin marcati (cioè il tempo richiesto per gli spin per viaggiare dal piano di marcatura alla fetta acquisita) supera il "post-label delay" impostato nella sequenza, gli spin marcati diventano visibili fuori dal parenchima. Questo effetto è noto come "artefatto da transito arterioso" (ATA) [8] ed evidenzia proprio che il segnale proviene dal vaso, un effetto indesiderato in condizioni di perfusione fisiologica. Tali segnali intravascolari possono essere attribuiti dunque al flusso di sangue rallentato o stagnante a monte del punto di occlusione, ed è stato più volte mostrato in letteratura [9] utilizzando una sequenza PCASL ad integrazione dell'esame MRA nella localizzazione delle occlusioni da ictus acuto. Questa interpretazione è sostanzialmente supportata anche dal nostro caso, in cui l'ATA è poi scomparso durante la fase cronica, una volta che il lume dell'arteria si è normalizzato. In studi precedenti, la presenza di ATA è stata anche associata ad un outcome clinico migliore (ad es. mancanza di progressione verso infarto [10]).

Il caso riportato potrebbe, quindi, indicare la presenza di fenomeni compensatori a livello del flusso, che potrebbero rappresentare un utile segno prognostico. In alternativa, gli aumenti regionali dei valori CBF potrebbero suggerire la presenza di un fenomeno, noto come "perfusione di lusso", dove una vasodilatazione arteriolare si determinerebbe come conseguenza di una perdita di meccanismi autoregolatori nel tessuto danneggiato dalla recente ischemia [11]. Tuttavia, anche alla "perfusione di lusso" è stato associato un outcome migliore per quanto concerne la penombra ischemica.

Di particolare interesse è anche l'analisi delle modificazioni del CBF in regioni ben lontane dal territorio supplito dall'arteria interessata. In questo caso, probabilmente, il pattern CBF osservato indica la presenza di effetti funzionali dovuti al coinvolgimento di regioni strategiche del cervello (come il

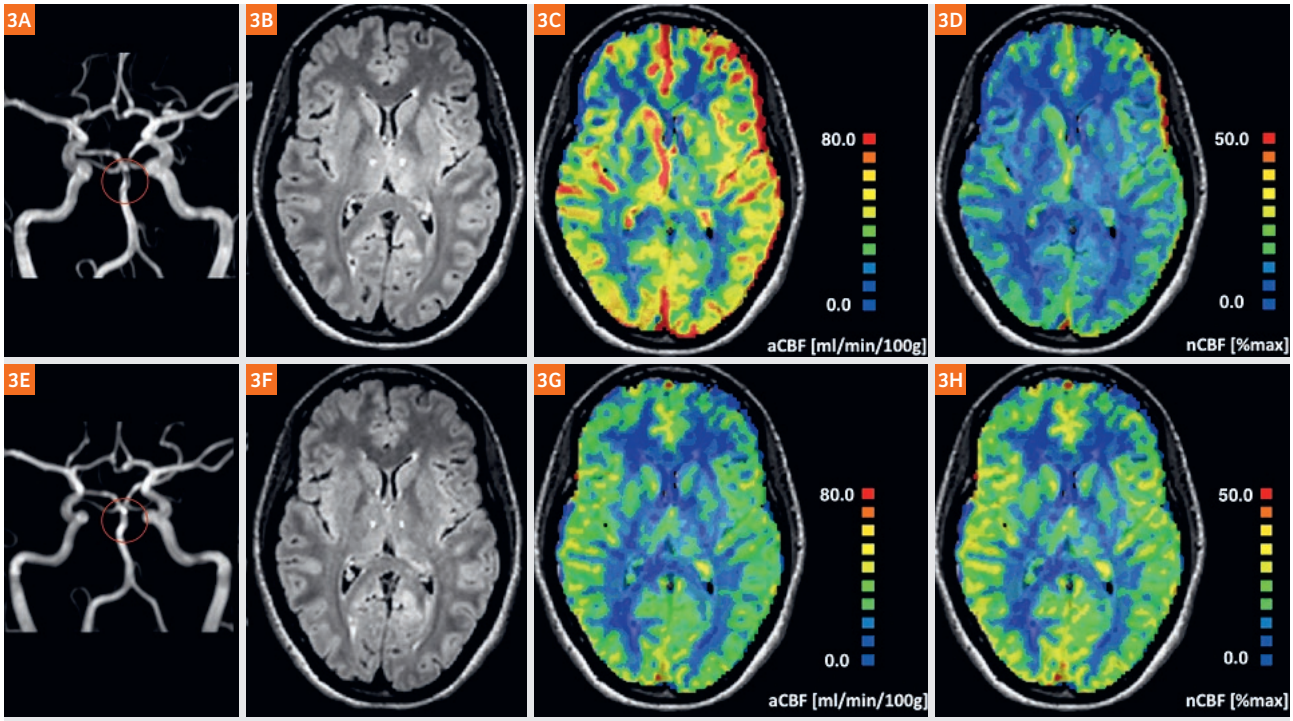


Figura 3:
Rielaborazione dello studio MRA-FLAIR-ASL (co-registrazione al piano comune ACPC, normalizzazione del CBF): (3A) Stenosi dell'arteria basilare distale su MRA (MIP coronale da immagini 3D TOF); (3B) Immagine FLAIR nella fase subacuta che mostra lesioni talamiche bilaterali; (3C) Immagine 3D PCASL che mostra un pattern CBF "serpeggiante" vicino alla lesione nel talamo destro, ma non in la sinistra; (3D) Mappa CBF normalizzata che mostra una perfusione disomogenea in tutta la materia grigia e una perfusione relativamente bassa nei territori irrorati dal circolo posteriore nell'emisfero destro; Dopo cinque mesi: (3E) L'arteria basilare si è normalizzata su MRA (MIP coronale da Immagini 3D TOF); (3F) Le lesioni talamiche non sono cambiate sostanzialmente sull'immagine FLAIR; La mappa rCBF (3G) dalle immagini 3D PCASL mostra una perfusione globalmente ridotta; (3H) La mappa CBF normalizzata mostra una perfusione più omogenea in tutta la materia grigia.

talamo e le formazioni ippocampali) che potrebbero causare fenomeni di diaschisi cerebrale con soppressione del metabolismo lontano dal tessuto ischemico.

Complessivamente, la tecnica 3D PCASL può fornire informazioni significative che non sono facilmente ricavabili con altre tecniche RM non invasive, e potrebbe anche suggerire nuove interpretazioni delle modifiche funzionali, vascolari e neuronali che spesso coesistono in un incidente cerebrale di tipo ischemico.

Queste tecniche, se utilizzate in un contesto clinico di routine, renderebbero possibile la raccolta non invasiva e rapida di parametri quantitativi che potrebbero a loro volta rivelarsi utili predittori degli effetti di un trattamento e/o fornire una comprensione più approfondita di eventuali effetti metabolici e vascolari generati da un'occlusione di un vaso cerebro-afferente. In definitiva, questo esame potrebbe anche suggerire approcci personalizzati per il trattamento dell'ictus ischemico.

Bibliografia

1. Haller S, Zaharchuk G, Thomas DL, Lovblad K-O, Barkhof F, Golay X. Arterial Spin Labeling Perfusion of the Brain: Emerging Clinical Applications. Radiology. 2016;281(2):337–56.
2. Harston GWJ, Okell TW, Sheerin F, Schulz U, Mathieson P, Reckless I, et al. Quantification of serial cerebral blood flow in acute stroke using arterial spin labeling. Stroke. 2017;48(1):123–30.
3. Alsop DC, Detre JA, Golay X, Günther M, Hendrikse J, Hernandez-Garcia L, et al. Recommended implementation of arterial spin-labeled Perfusion mri for clinical applications: A consensus of the ISMRM Perfusion Study group and the European consortium for ASL in dementia. Magn Reson Med. 2015;73(1):102–16.
4. Dai W, Garcia D, De Bazelaire C, Alsop DC. Continuous flow-driven inversion for arterial spin labeling using pulsed radio frequency and gradient fields. Magn Reson Med. 2008;60(6):1488–97.
5. Dai W, Robson PM, Shankaranarayanan A, Alsop DC. Reduced resolution transit delay prescan for quantitative continuous arterial spin labeling perfusion imaging. Magn Reson Med. 2012;67(5):1252–65.
6. Wu W-C, Fernández-Seara M, Detre JA, Wehrli FW, Wang J. A theoretical and experimental investigation of the tagging efficiency of pseudocontinuous arterial spin labeling. Magn Reson Med. 2007 Nov;58(5):1020–7.
7. Wang J, Zhang Y, Wolf RL, Roc AC, Alsop DC, Detre JA. Amplitude-modulated Continuous Arterial Spin-labeling 3.0-T Perfusion MR Imaging with a Single Coil: Feasibility Study. Radiology. 2005 Apr;235(1):218–28.
8. Detre JA, Samuels OB, Alsop DC, Gonzalez-At JB, Kasner SE, Raps EC. Noninvasive magnetic resonance imaging evaluation of cerebral blood flow with acetazolamide challenge in patients with cerebrovascular stenosis. J Magn Reson Imaging. 1999 Nov;10(5):870–5.
9. Sogabe S, Satomi J, Tada Y, Kanematsu Y, Kuwayama K, Yagi K, et al. Intra-arterial high signals on arterial spin labeling perfusion images predict the occluded internal carotid artery segment. Neuroradiology. 2017 Jun 10;59(6):587–95.
10. Chng SM, Petersen ET, Zimine I, Sitoh Y-Y, Lim CCT, Golay X. Territorial Arterial Spin Labeling in the Assessment of Collateral Circulation: Comparison With Digital Subtraction Angiography. Stroke. 2008;39(12):3248–54.
11. Viallon M, Altrichter S, Pereira VM, Nguyen D, Sekoranja L, Federspiel A, et al. Combined Use of Pulsed Arterial Spin-Labeling and Susceptibility-Weighted Imaging in Stroke at 3T. Eur Neurol. 2010;64(5):286–96.

Contact

Fabrizio Esposito, Ph.D.
Department of Medicine, Surgery & Dentistry
Scuola Medica Salernitana
University of Salerno
Via S. Allende
84081 Baronissi
Italy
Tel.: +39 089 96 50 82
Fax: +39 089 96 88 43
faesposito@unisa.it

FREEZEit StarVIBE: Acquisizione di immagini istantanee di testa e collo in movimento su scala submillimetrica

Marco Ravanelli; Davide Farina; Roberto Maroldi

Università degli Studi di Brescia, Radiologia 2, Spedali Civili Brescia, Italia

Introduzione

L'imaging 3D su scala submillimetrica è cruciale per valutare la complessa anatomia e le fini strutture di testa e collo. Ecco perché, già da 15 anni, in tutti i protocolli di imaging a risonanza magnetica (MRI) del nostro dipartimento per le lesioni di testa e collo è inclusa la sequenza VIBE con saturazione del grasso 3D post-contrasto con risoluzione spaziale isotropica di 0,5-0,8 mm. Tuttavia, il movimento dovuto alla deglutizione e al respiro influisce su un elevato numero di studi RM di testa e collo e le sequenze VIBE sono particolarmente soggette agli artefatti da movimento a causa del loro lungo tempo di acquisizione e del sottostante schema di riempimento del *k*-spazio cartesiano.

Tecnologia FREEZEit

Recentemente è stata introdotta da Siemens la tecnologia FREEZEit con la sequenza StarVIBE allo scopo di ridurre gli artefatti da movimento senza sacrificare la risoluzione isotropica submillimetrica. La sequenza impiega una tecnica in plane stack-of-stars di campionamento radiale per ridurre gli effetti del movimento durante la codifica spaziale. Ciò comporta, quale ulteriore vantaggio, che il centro del *k*-spazio viene campionato con ogni linea, fornendo un'eccellente sensibilità al mezzo di contrasto. La nostra esperienza preliminare con FREEZEit nell'imaging di testa e collo mostra i punti di forza e l'impatto clinico di questa tecnica in pazienti selezionati.

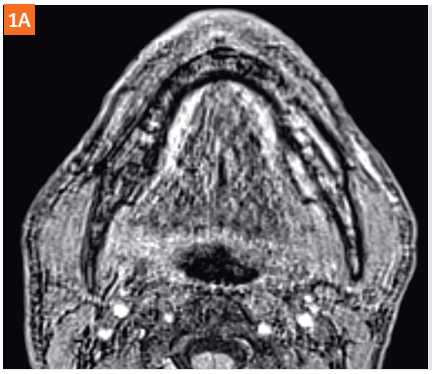
Impatto clinico

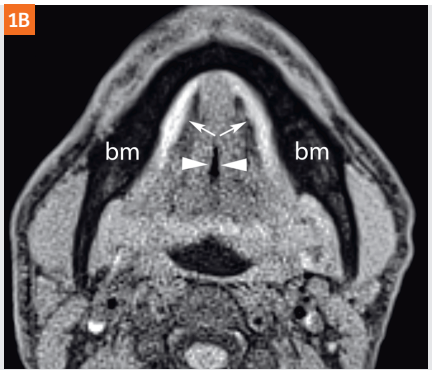
Nella figura 1, il cavo orale di un volontario a cui è stato chiesto di deglutire ogni 20 secondi è stato sottoposto a imaging con entrambe le sequenze VIBE convenzionale e StarVIBE. La sequenza StarVIBE riduce drasticamente gli artefatti da movimento, mentre le strutture anatomiche principali, come mandibola, setto linguale, spazi sottolinguali, sono raffigurate e circoscritte nettamente meglio. Inoltre, riducendo gli artefatti da movimento viene migliorata la saturazione del grasso. Rispetto alla sequenza VIBE convenzionale, il rapporto segnale/rumore (SNR) viene leggermente ridotto, aspetto che è stato controbilanciato utilizzando una matrice inferiore, fette leggermente più spesse e minore risoluzione delle fette, un parametro che incide sulla qualità delle ricostruzioni multiplanari (tabella 1). Una strategia alternativa potrebbe consistere nell'aumentare il numero di picchi, con conseguente tempo di acquisizione più lungo ma senza compromettere il rapporto segnale/rumore.

Ecco perché nel nostro istituto viene ancora utilizzata l'acquisizione VIBE cartesiana convenzionale come approccio standard per i pazienti collaboranti. Nella nostra esperienza clinica di gestione dei pazienti non collaboranti, l'acquisizione

	Cavità orale		Laringe (bobine di superficie)	
	StarVIBE	**VIBE convenzionale**	**StarVIBE**	**VIBE convenzionale**
FOV (mm)	205 x 205	270 x 186	190 x 190	190 x 154
spessore (mm)	0,8	0,7	0,7	0,6
risoluzione planare	0,8 x 0,8	0,7 x 0,7	0,74 x 0,74	0,6 x 0,6
matrice	256 x 256	384 x 384	256 x 256	320 x 320
risoluzione di fetta	50%	72%	65%	50%
sezioni	176	192	88	112
Phase partial Fourier	esclusa	6/8	esclusa	6/8
Slice partial Fourier	5/8	7/8	5/8	7/8

Tabella 1: Parametri delle sequenze

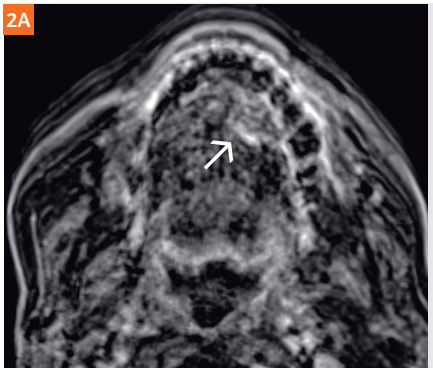


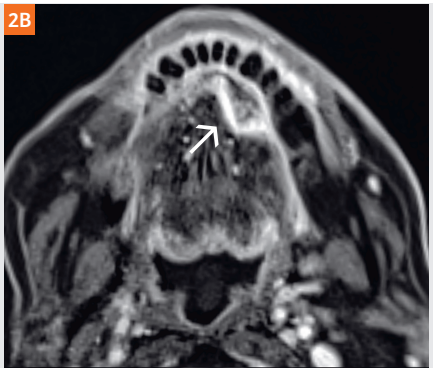


Acquisizione VIBE cartesiana convenzionale (1A) e StarVIBE (1B) a confronto in un volontario che si muove. Nell'immagine StarVIBE, nonostante il movimento, sono ben raffigurate le strutture principali della cavità orale: il setto linguale (frecce contrapposte), i muscoli estrinseci, gli spazi sottolinguali (frecce piccole), la mandibola con soppressione ottimale del midollo osseo adiposo (bm). Nell'immagine VIBE convenzionale, le stesse strutture sono sfocate e non valutabili con una qualità diagnostica sufficiente.

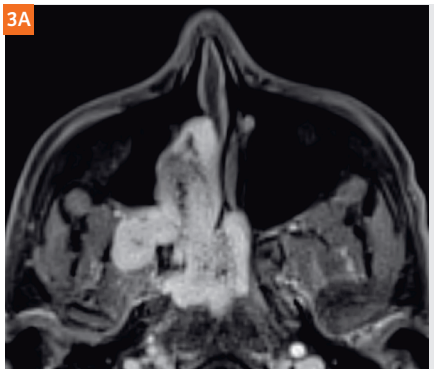
StarVIBE è stata efficace nel ridurre gli artefatti da movimento nella cavità orale. Un ottimo esempio è riportato nella figura 2: un tumore della cavità orale anteriore sinistra è stato individuato casualmente con l'acquisizione StarVIBE durante uno studio di follow-up per un cancro primario di testa e collo. Come mostrato nell'esempio, è evidente come la visibilità della lesione sia migliorata con l'acquisizione StarVIBE rispetto a quella VIBE convenzionale grazie alla notevole riduzione degli artefatti da movimento. Nel tratto sinonasale e nella base cranica, vi sono solitamente artefatti da movimento che nelle aree anatomiche più prossime a faringe e laringe, e pertanto l'acquisizione VIBE convenzionale è solitamente efficace Tuttavia, nei pazienti estremamente non collaboranti, l'acquisizione StarVIBE rappresenta l'unica sequenza volumetrica atta a produrre immagini con qualità diagnostica sufficiente, come in un paziente giovane[1] affetto da angiofibroma giovanile ed encefalopatia ischemica postneonatale (Fig. 3). Scendendo dalla base cranica alla regione infraioidea del collo, la laringe è una delle regioni che beneficia al massimo dell'impiego dell'acquisizione StarVIBE. È un'area anatomica sottile sottoposta ai movimenti dovuti alla respirazione e alla deglutizione, ma l'ideale sarebbe sottoporla a imaging con risoluzione spaziale altissima. Pertanto, per l'imaging di laringe e ipofarige noi applichiamo piccole bobine di superficie. In questa regione e con queste bobine,

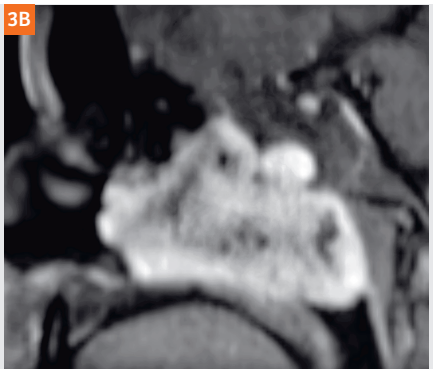
[1] Non è stata accertata la sicurezza della RM per l'imaging dei feti e dei bambini di età inferiore ai due anni. Il medico responsabile deve valutare i benefici di un esame RM rispetto agli esami eseguiti con altre procedure di imaging.



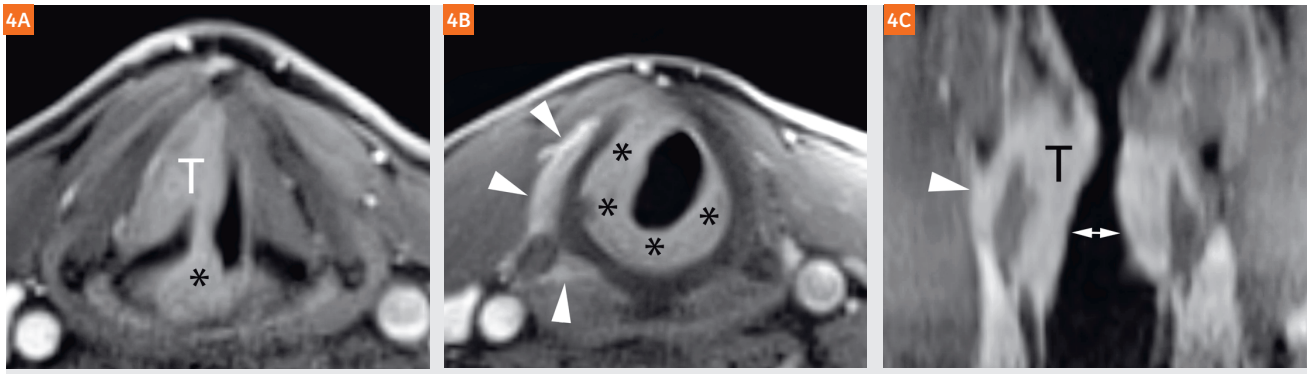


Sequenza VIBE cartesiana convenzionale (2A) e StarVIBE (2B) in un paziente seguito per un carcinoma della guancia destra precedentemente trattato. La scansione StarVIBE ha raffigurato chiaramente una lesione metacrona nella parte anteriore sinistra del pavimento orale, che sarebbe potuta sfuggire con la scansione VIBE convenzionale a causa dell'artefatto da movimento.



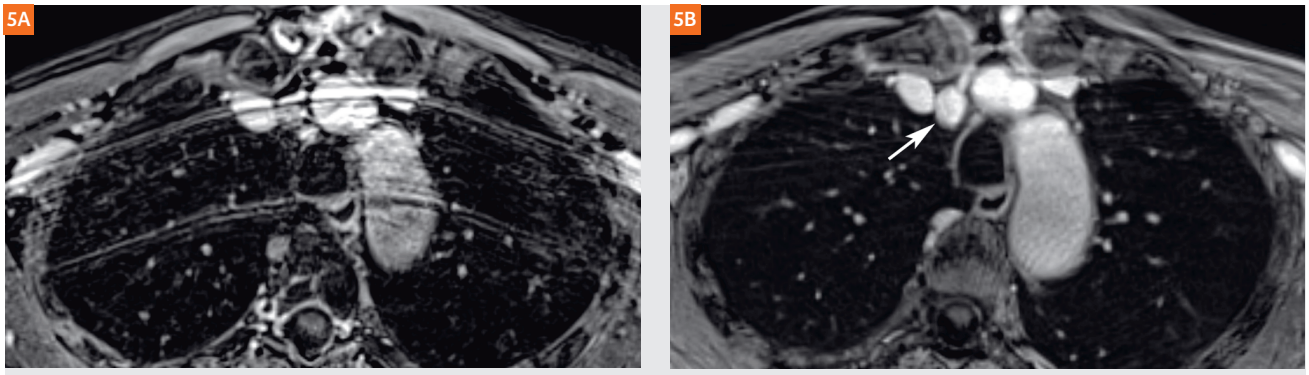


Scansione StarVIBE in un paziente giovane non collaborante[1] con angiofibroma giovanile. La sequenza è stata acquisita sul piano assiale e ricostruita sul piano sagittale. È visibile una carenza di qualità nella ricostruzione sagittale, in confronto alle immagini assiali, dovuta alla bassa risoluzione spaziale lungo la direzione di selezione delle fette (risoluzione di fette). Tuttavia, entrambe le immagini native e ricostruite sono prive di artefatti da movimento. StarVIBE è stata l'unica opzione per la sequenza volumetrica da acquisire in tale paziente.



Scansione StarVIBE con bobine di superficie in un paziente non collaborante con cancro glottico-subglottico T4a. La sequenza è stata acquisita sul piano assiale. Il tumore (T) si estende alla commessura posteriore (asterisco in 4A) che circonda la cartilagine aritenoidea destra. Il tumore si infiltra lungo la circonferenza nella regione subglottica (asterischi in 4B, frecce piccole contrapposte nella ricostruzione coronale) e si estende all'esterno della laringe attraverso lo spazio paraglottico inferiore destro (freccia in 4C) infiltrandosi nei muscoli cricoaritenoidei laterale e posteriore (frecce in 4B).

l'acquisizione StarVIBE ha un rapporto segnale/rumore (SNR) sufficiente per aumentare la risoluzione spaziale rispetto per esempio alla cavità orale, dove dobbiamo ridurre il campo di vista (FOV) e lo spessore delle fette e aumentiamo la risoluzione. Con l'introduzione della sequenza StarVIBE ora siamo in grado di sottoporre a imaging questa particolare regione con sufficiente soppressione degli artefatti da movimento, guadagnando al tempo stesso un ottimo rapporto segnale/rumore per applicare un'altissima risoluzione spaziale. Per tale motivo, in base alla nostra esperienza, l'acquisizione StarVIBE non solo è indicata per i pazienti non collaboranti ma offre alcuni vantaggi anche nei pazienti collaboranti. Pertanto, per l'imaging di laringe e ipofaringe, l'acquisizione StarVIBE sta sostituendo l'acquisizione VIBE cartesiana convenzionale nel nostro protocollo di imaging standard (Fig. 4). Inoltre, dato lo spessore delle fette relativamente elevato che incide negativamente sulle possibilità di ricostruzione 3D, tipicamente acquisiamo una seconda serie di dati StarVIBE con orientamento coronale o sagittale, quando sono clinicamente indicate le fette postcontrasto lungo questi piani. Scendendo ulteriormente fino al limite inferiore del collo, l'acquisizione StarVIBE è stata molto efficace nell'imaging di linfoadenopatie mediastiniche superiori da cancro Tx ricorrente (Fig. 5), riducendo gli artefatti dovuti alla respirazione in corrispondenza degli apici polmonari.



Acquisizione convenzionale cartesiana VIBE (5A) e StarVIBE (5B) in un paziente con cancro tiroideo ricorrente. Nell'immagine VIBE convenzionale, gli artefatti da respirazione rendono non facilmente visibile un linfonodo patologico nel mediastino superiore (freccia). Gli artefatti sono quasi completamente soppressi con la sequenza StarVIBE e la stessa lesione è visibile chiaramente.

Conclusione

StarVIBE è uno strumento utile per l'imaging di testa e collo di pazienti non collaboranti, specialmente quando si studia la cavità orale e la regione infraioiea del collo. Nei pazienti collaboranti, in genere è preferibile la sequenza VIBE convenzionale grazie all'adozione di un rapporto "SNR per tempo di acquisizione" più efficiente. Quando si studia la laringe con bobine di superficie, l'eccedenza di SNR può essere sfruttata per aumentare i rispettivi parametri di risoluzione, ottenendo una risoluzione spaziale simile a quella della sequenza VIBE convenzionale, con significativamente meno artefatti da movimento. Come abbiamo dimostrato in questa serie di casi, la sequenza StarVIBE può agevolare la rilevazione di patologie che potrebbero essere non visibili nelle scansioni convenzionali a causa di intensi artefatti e pertanto si ritiene che apporti un valore aggiuntivo alla nostra pratica clinica quotidiana.

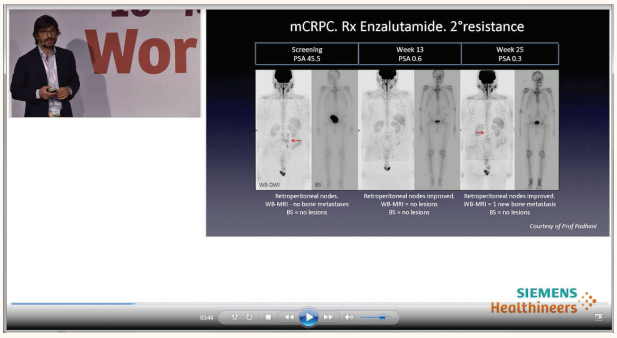
Contatto

Marco Ravanelli
Università degli Studi di Brescia
Radiologia 2
Spedali Civili Brescia
Italia
Telefono: +39 3270877836
marcoravanelli@hotmail.it

Per saperne di più!

Non perdere i discorsi su tutti gli aspetti della MR tenuti da rinomati esperti internazionali:

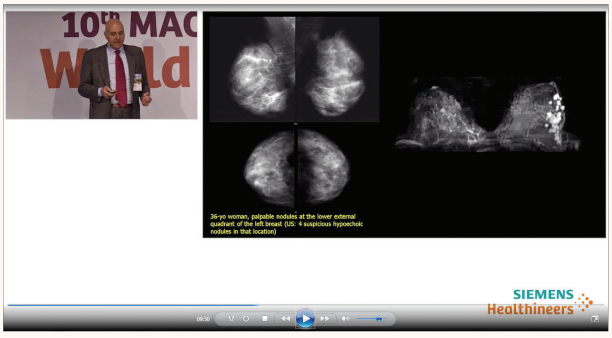
siemens.com/magnetom-world



Driving precision oncology with whole-body DWI for response assessment

Giuseppe Petralia

Istituto Europeo di Oncologia
(Milano, Italia)



Preoperative breast MRI: new evidences

Francesco Sardanelli

Policlinico San Donato
(San Donato Milanese, Italia)

Imaging RM di diffusione Whole Body in oncologia: origini, pratica e prospettive

Giuseppe Petralia, M.D.[1,2,3]; Fabio Zugni, M.D.[4]; Marco Martinetti B.Sc.[3]; Paola Pricolo, M.D.[1]; Massimo Bellomi, M.D.[1,2,3]

[1] Dipartimento di Radiologia, Istituto Europeo di Oncologia (IEO), Milano, Italia
[2] Dipartimento di Oncologia ed Ematologia, Università di Milano, Milano, Italia
[3] Comitato Scientifico, Advanced Screening Centers – ASC Italia, Castelli Calepio (Bergamo), Italia
[4] Scuola di Specializzazione in Radiodiagnostica, Università di Milano, Milano, Italia

Background

Il 1905 si ricorda come uno degli anni di maggiore produttività per Albert Einstein, il suo acclamato *annus mirabilis* (termine che deriva dal Latino e significa "anno straordinario"), nel corso del quale ha fornito il proprio sostanziale contributo allo sviluppo della fisica moderna. Accanto ad altre scoperte e innovazioni, Einstein ha sviluppato la teoria di Brown sul movimento casuale delle particelle [1]. Il botanico scozzese Robert Brown fu il primo a notare il movimento delle particelle nell'acqua, senza tuttavia essere in grado di stabilire i meccanismi alla base di tale movimento. Non può dirsi lo stesso per il vincitore del premio Nobel di origine tedesca. La prima parte della teoria di Einstein consisteva nel determinare a che distanza viaggia una particella in un dato intervallo di tempo, e la seconda correlava la costante di diffusione a quantità fisicamente misurabili, come lo spostamento quadratico medio di una particella in un dato intervallo temporale. Einstein osservò, capì e, in definitiva, quantificò la diffusione dell'acqua.

Nel 1974, R.V. Damadian brevettò il primo scanner di risonanza magnetica (MR) come "metodo per l'individuazione del cancro nei tessuti [2]." In questo contesto, l'imaging pesato in diffusione non giocava un ruolo significativo. La notizia di questa innovazione tecnica ebbe ampia diffusione sui media internazionali e un impatto significativo sull'opinione pubblica. In effetti, grazie a questo nuovo dispositivo elettronico, Damadian sosteneva di essere in grado di localizzare il cancro in tutto il corpo, sollevando aspettative riguardo ai potenziali vantaggi che questa innovazione avrebbe portato in campo oncologico.

A più di un decennio di distanza, un medico francese di nome Denis Le Bihan ebbe l'intuizione vincente di combinare queste due scoperte. Le Bihan dimostrò che la diffusione dell'acqua poteva essere mostrata nell'uomo a livello cerebrale attraverso l'imaging a risonanza magnetica e, nel 1985, produsse la prima immagine pesata in diffusione ottenuta con la MRI [3]. Dal 1990, l'imaging pesato in diffusione (DWI) è diventato uno strumento di neuroradiologia standard per la diagnosi dell'ischemia. Nel 2004, Takahara et al. apportarono un pionieristico contributo allo sviluppo del DWI con l'introduzione di una tecnologia chiamata DWIBS (diffusion-weighted whole-body imaging with background suppression), che prevedeva l'acquisizione delle immagini radiologiche a respiro libero, sopprimendo i segnali di fondo e consentendo acquisizioni volumetriche ed eccitazioni a sezioni multiple di tutto il corpo [4]. È stato grazie a questi sviluppi riguardanti il ruolo della diffusione nell'imaging di risonanza magnetica che la comunità scientifica ha potuto avere alla fine un metodo per la quantificazione del movimento microscopico delle molecole di acqua nei tessuti biologici di tutto il corpo. Nel decennio scorso, i fornitori di tecnologie medicali hanno lanciato sviluppi tecnologici di incredibile portata che hanno consentito di realizzare scansioni con tecnica MRI su tutto il corpo (WB-MRI), incluse immagini morfologiche e pesate in diffusione eseguite in soli 30–45 minuti. Inoltre, i clinici hanno sfruttato questa tecnica priva di radiazioni ionizzanti per molti interessanti utilizzi nella gestione dei tumori maligni e dello screening del cancro.

Linee guida e utilizzi principali della WB-MRI in base all'istotipo tumorale

Alla luce della crescente evidenza della sua efficacia nel trattamento dei pazienti oncologici, l'utilizzo della tecnica WB-MRI ha registrato un aumento esponenziale nel corso dell'ultimo decennio [5]. Risultati incoraggianti nel trattamento di una varietà di differenti istotipi tumorali, supportati in alcuni

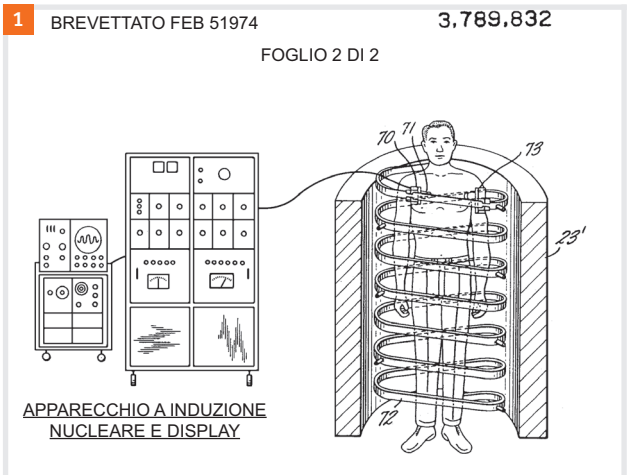


Figura 1:
Dispositivo MRI whole body di Damadian, estratto dal brevetto USA originale N. 3789832, Feb. 5, 1974.

casi dal livello massimo di evidenza scientifica [6], hanno consolidato il ruolo della WB-MRI nel trattamento di vari tumori maligni. Negli ultimi anni, alcune linee guida cliniche hanno consigliato l'uso della WB-MRI e importanti utilizzi di questa tecnica sono stati introdotti nella moderna oncologia.

Mieloma multiplo

Il mieloma multiplo (MM) è un tumore ematologico caratterizzato dall'accumulo di plasmacellule neoplastiche all'interno del midollo osseo. La malattia ossea, distinta in base alla presenza di fratture ossee, lesioni osteolitiche o osteoporosi, è una causa significativa di morbilità e mortalità nel mieloma multiplo [7]. Secondo le linee guida emanate dall'International Myeloma Working Group (IMWG), la presenza di malattia ossea anche asintomatica alla radiografia di tipo convenzionale deve essere considerata un criterio di MM sintomatico necessitante di trattamento [8]. In una serie di 611 pazienti MM, la MRI ha rilevato più lesioni focali rispetto a lesioni litiche all'esame RX whole-body della colonna vertebrale (78% vs 16%; P 0,001), del bacino (64% vs 28%; P 0,001) e dello sterno (24% vs 3%; P 0,001) [9], ovvero le aree più comuni di diffusione sistemica del MM. In più, in uno studio di 41 pazienti con nuova diagnosi di mieloma multiplo, la WB-MRI si è dimostrata superiore rispetto allo screening CT whole-body convenzionale nel rilevare lesioni a carico dello scheletro. La WB-MRI dovrebbe pertanto essere utilizzata per individuare regioni con infiltrazione nel midollo osseo sia per la diagnosi sia per il monitoraggio della risposta al trattamento. In base alle linee guida sul ruolo dell'imaging in pazienti affetti da MM, prodotte dalla British Society for Haematology [10], l'impiego della WB-MRI è consigliato per la stadiazione di tutte le forme di mieloma multiplo (grado di raccomandazione A, GR A, che rispecchia il livello massimo della medicina basata sull'evidenza). Questa tecnica è consigliata anche per il monitoraggio dei mielomi oligosecretori e non secretori (Livello di evidenza, LoE 1B [11]) nonché per la malattia extramidollare (LoE 1B [12]). La raccomandazione GR A indica anche che la WB-MRI deve trovare impiego per la stadiazione del plasmocitoma solitario dell'osso (SBP), uno dei primi stadi del tumore con decorso clinico che si colloca tra l'MGUS e il mieloma multiplo.

Carcinoma prostatico

Il carcinoma prostatico è l'istotipo più comune negli uomini. Se alcuni tipi di carcinoma prostatico si caratterizzano per lo sviluppo lento, richiedendo solo un trattamento minimo o addirittura nullo, altre forme possono manifestarsi con una maggiore aggressività e necessitare di una stadiazione sistemica e di un follow-up accurati.

Nei pazienti ad alto rischio, le linee guida sviluppate dall'European Association of Urology consigliano di ricorrere almeno all'imaging addominopelvico elaborato in sezione trasversale e a una scintigrafia ossea (GR A, LoE 2A [14]). Le linee guida suggeriscono tuttavia che nel rilevamento delle metastasi ossee, la MRI è una metodica più sensibile (97%) rispetto alla PET/CT con colina (91%) e alle scintigrafie ossee (78%), affermazione recentemente confermata in una meta-analisi condotta da Shen et al. su 18 studi di confronto dell'accuratezza diagnostica di queste tre tecniche di imaging [15]. Inoltre, la valutazione radiografica delle metastasi ha anche un valore prognostico e cambia i protocolli di gestione del trattamento [16].

Nel carcinoma prostatico avanzato (APC) il trattamento delle metastasi è di cruciale importanza: metastasi allo scheletro sono presenti in oltre il 90% dei pazienti che muoiono di questa malattia. Nei pazienti con carcinoma prostatico metastatico resistente alla castrazione (mCRPC) trattati con enzalutamide e abiraterone e radio-223, sino a una progressione di malattia su tre viene rilevata all'esame radiologico in assenza di sintomi o progressione del PSA (antigene prostatico specifico) [17, 18]. La PSMA PET/CT può inoltre non riuscire a fornire informazioni sulla vitalità del tumore durante l'inibizione del recettore per gli androgeni. Due recenti revisioni hanno identificato il potenziale della WB-MRI nel rispondere all'esigenza non soddisfatta di un imaging robusto che ci permetta di monitorare la risposta delle metastasi ossee al trattamento [19, 20]. L'Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCCC) di St Gallen ha presentato chiare raccomandazioni per i pazienti resistenti alla castrazione, le quali confermano che il PSA da solo non è sufficientemente affidabile per il monitoraggio dell'attività di malattia nel mCRPC (dato che le metastasi possono svilupparsi senza un aumento del PSA) e che l'esame di imaging deve essere eseguito prima di iniziare una nuova linea di trattamento [21]. In più, le raccomandazioni dell'APCCC affermano che "il monitoraggio della malattia nell'osso è difficile, soprattutto con lesioni ossee ben descritte, fenomeni presenti sia nelle scansioni CT sia nelle scintigrafie, […] ed è riconosciuto che la scintigrafia ossea planare presenta delle lacune ed è meno sensibile rispetto ad altre tecnologie di imaging più innovative come la MRI whole body. Infine, pur riconoscendo la "limitata disponibilità di queste più innovative tecnologie di imaging," la conferenza di consenso dell'APC ha confermato che "le tecniche avanzate di MRI spinale/whole-body sono anche in grado di identificare e misurare meglio l'estensione della malattia ossea rispetto alla scintigrafia ossea planare."

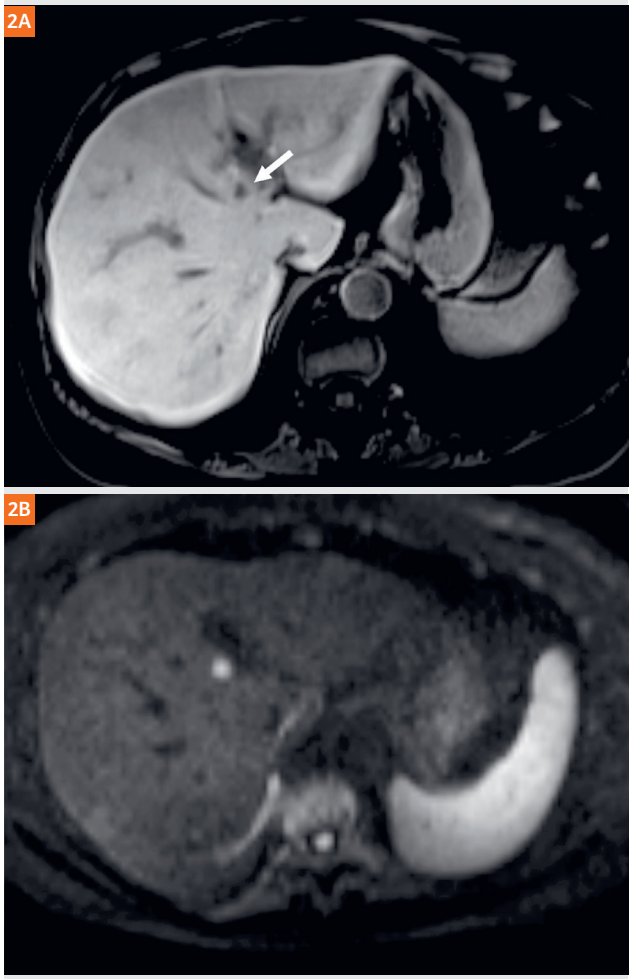
Melanoma

Pur avendo assistito negli ultimi anni a significativi sviluppi nel campo del trattamento clinico del melanoma avanzato, la maggior parte dei pazienti che presentano un melanoma in stadio IV muore a causa di questa malattia. Per questa ragione, sin dal 2001 vengono pubblicate linee guida per il trattamento del melanoma maligno che offrono raccomandazioni da attuare nella pratica medica e chirurgica. Diverse meta-analisi e revisioni sistematiche hanno riconosciuto nella WB-MRI una valida alternativa alla PET/CT in ambito oncologico [22, 23]. Da ulteriori studi è giunta la conferma della più elevata sensibilità della WB-MRI nell'individuare metastasi extracraniche nei pazienti con melanoma [24]. Sebbene la MRI con agenti di contrasto epatobiliari sia considerata la migliore strategia di imaging per l'identificazione di lesioni epatiche secondarie, piccole metastasi epatiche possono essere affidabilmente rilevate con l'imaging pesato in diffusione come unica metodica, come brevemente riportato nel caso clinico (Fig. 2).

In più, ci sono studi che stanno valutando i recenti sviluppi conseguiti nelle sequenze MRI con TE ultra corto non standard (UTE)[1] [25] come possibile alternativa libera da radiazioni per le scansioni CT di riferimento nel rilevamento di piccole lesioni metastatiche polmonari causate dal melanoma (Fig. 3). In uno studio condotto per conto della German Dermatological Society e del Dermatologic Cooperative Oncology Group [26], Pflugfelder et al. raccomandano caldamente l'uso della WB-MRI per l'imaging in sezione trasversale del melanoma avanzato (stadio III o peggiore), sostenendo che la sua efficacia equivale a quella della CT whole-body e della PET/CT. In più, la WB-MRI è raccomandata anche per il follow-up dei pazienti con melanoma in stadio da IIC a IV [27].

[1] WIP, il prodotto è attualmente in fase di sviluppo e non è in vendita negli USA e in altri paesi. Non è possibile garantirne la disponibilità futura.

Figura 2: Metastasi epatiche: serve davvero il contrasto?



Un paziente affetto da melanoma in stadio III si sottopone a indagine WB-MRI con agente di contrasto epatobiliare-specifico (gadolinio-acido etossibenzil-dietilene triammino penta-acetico, Gd-EOB-DTPA). La fase epatobiliare tardiva, 20 minuti dopo l'iniezione **(2A)**, rivela la presenza di una metastasi di 9 mm al quarto segmento (freccia bianca). La medesima lesione è chiaramente rilevabile nell'immagine pesata in diffusione con un alto valore di b (900 s/mm^2) acquisita nella stessa sessione **(2B)**.

Seno

Il tumore al seno rappresenta la seconda causa principale di morte nelle donne. Uno studio epidemiologico su 25.336 donne con diagnosi di tumore mammario invasivo primario ha confermato che l'osso è la sede più comune di metastasi [28]. I criteri ampiamente accettati RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, criteri di valutazione della risposta nei tumori solidi) non devono essere utilizzati nel monitoraggio delle lesioni ossee, essendo queste considerate non misurabili. Inoltre i criteri RECIST 1.1 rivisti non affrontano completamente questo punto. In base ai nuovi criteri, le metastasi ossee sono misurabili solo dopo la loro diffusione nei tessuti molli circostanti con una massa più grande di almeno 10 mm di diametro [29], evento che nella maggior parte dei casi non si verifica.

Dalla sua introduzione nella pratica clinica, la MRI convenzionale si è dimostrata in grado di fornire immagini di estrema precisione del midollo osseo, immagini che, in alcuni casi, non si potrebbero ottenere applicando altre tecniche di imaging [30]. In una meta-analisi condotta da Yang et al. su 145 studi comprendenti 15.221 pazienti che presentavano metastasi ossee, la WB-MRI ha dato prova di migliore sensibilità per il rilevamento delle lesioni (97%) rispetto alla FGD-PET (91%) e alla scintigrafia ossea (79%) [31]. In alcuni casi la MRI convenzionale potrebbe tuttavia mostrare delle lacune, ad esempio il verificarsi di un fenomeno noto come pseudo-progressione T1, un quadro

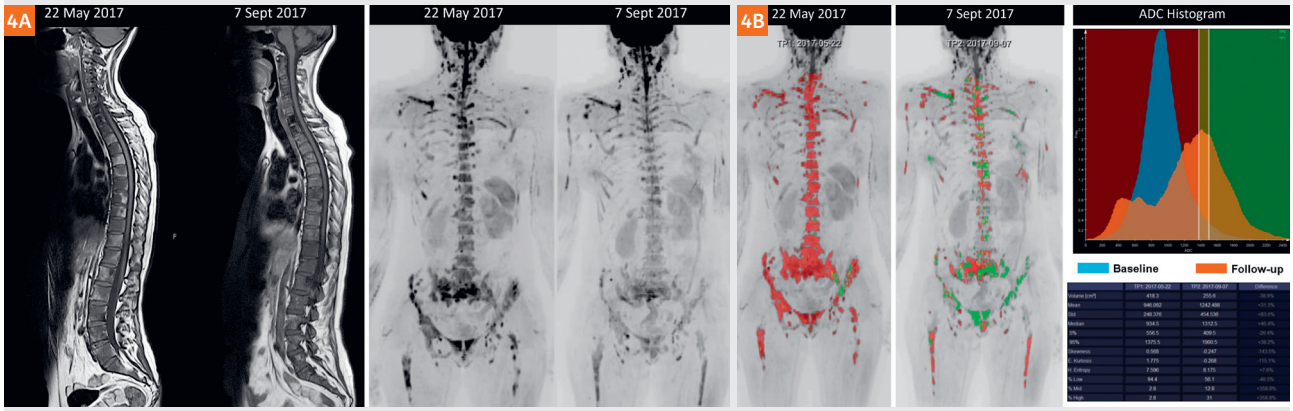
Figura 3: Metastasi polmonare nell'indagine CT e MRI

Un paziente con melanoma in stadio IV si sottopone all'esame di follow-up con CT a bassa dose del polmone e WB-MRI. Una metastasi subcentimetrica nel lobo inferiore sinistro è identificata nell'immagine CT assiale (freccia in **3A**) oltre che nell'immagine assiale pesata in T1 (freccia in **3B**).

presente quando una forte risposta alla terapia provoca la formazione di edema nel midollo osseo, visibile come area ipointensa in T1 e che potrebbe essere erroneamente classificata come progressione. In questi casi, l'integrazione della DWI con le immagini pesate in T1 consente di identificare sia la presenza di edema del midollo osseo sia l'assenza di limitazioni per le molecole d'acqua, evitando in tal modo di porre diagnosi errate [32]. La risposta sclerotica si ha quando, successivamente al trattamento, le metastasi ossee appaiono immutate in immagini morfologiche T1, pur con una risposta chiaramente visibile sulla mappa ADC. La risposta è identificata in base a un aumento del valore di ADC a oltre 1.500 $\mu m^2/s$, soglia ben documentata per la risposta alla terapia (Fig. 4).

Sono in corso studi che mirano a valutare l'impatto della performance diagnostica superiore della WB-MRI rispetto a tecniche di imaging di tipo convenzionale sulla gestione dei pazienti affetti da tumore e, in ultima istanza, sulla loro sopravvivenza. In un recente studio, Kosmin et al. [33] hanno confrontato i reperti ottenuti da 210 scansioni WB-MRI accoppiate e tomografia computerizzata di torace, addome e bacino (CT-CAP) eseguite nello stesso periodo (entro 14 giorni) per il follow-up di pazienti con tumore mammario metastatico. Dalle loro osservazioni è emerso che le modificazioni apportate alla terapia erano necessarie a causa della malattia progressiva (PD) rilevata all'esame di imaging in 46 coppie di scansioni; in 16 di queste coppie (34,7%), la PD era visibile solo nelle scansioni WB-MRI e non era stata diagnosticata con la CT. Questa osservazione conferisce ulteriore enfasi al valore aggiuntivo delle scansioni WB-MRI rispetto alle CT-CAP nella pratica clinica attuale. Ci sono diversi istotipi di carcinoma mammario riconosciuti con diversi profili di espressione genica e che di conseguenza richiedono una diversa gestione. In taluni casi, questi tipi di tumore mammario traggono vantaggio dall'adozione di terapie mirate [34]. La pratica clinica di trattamento del carcinoma mammario lobulare invasivo (ILC) ha di recente rivelato un importante utilizzo delle scansioni WB-MRI nei pazienti con tumore mammario. Nell'ILC, il secondo sottotipo istologico più comune, la diffusione di metastasi differisce rispetto al tumore mammario duttale invasivo (IDC), il sottotipo istologico più comune. È statisticamente più probabile che l'ILC piuttosto che l'IDC si diffonda agli organi gastrointestinali (GI), peritoneo e retroperitoneo, apparato genitale e pleura, ovvero sedi anatomiche notoriamente difficili da sottoporre a esplorazione con le tecniche PET e CT [35]. Inoltre, le metastasi provenienti da ILC sono meno avide di FDG rispetto ad altri istotipi di carcinomi mammari [36] e di conseguenza risultano

Figura 4: Pseudo-progressione di metastasi ossee



Donna di 45 anni con tumore mammario metastatico. Esami WB-MRI prima e dopo un trattamento sistemico di terza linea con capecitabina e vinorelbina.

(4A) Su immagini sagittali pesate in T1, una riduzione diffusa dell'intensità del segnale è identificata sull'intera colonna vertebrale dopo la chemioterapia. È tuttavia impossibile rilevarne la coerenza con malattia progressiva, malattia stabile o risposta alla terapia; tale risultato si osserva talvolta quando le metastasi ossee rispondono alla chemioterapia citotossica. Ciò si deve all'aumento dell'acqua extracellulare nel midollo osseo che riduce l'intensità del segnale su immagini pesate in T1, simulando quindi la progressione della malattia. Una proiezione dell'intensità massima (MIP) in immagini pesate in diffusione con alto valore di b (900 s/mm^2) rivela un calo dell'intensità del segnale post-terapia, correlato a un'evidenza di diminuita cellularità che in effetti è coerente con la risposta alla terapia.

(4B) Segmentazione del carico del tumore WB eseguita con il software *syngo*.via Frontier[2] MR Total Tumor Load (Siemens Healthcare; prototipo di ricerca). Le immagini MIP con alto valore di b (900 s/mm^2) sono sovrapposte con classi di colore del valore ADC utilizzando le soglie indicate. I voxel verdi sono valori ≥1500 $\mu m^2/s$ (che rappresentano voxel con risposta 'altamente probabile'). I voxel gialli sono impostati per risiedere tra il valore ADC del 95° centile sull'istogramma pre-trattamento (1390 $\mu m^2/s$) e 1500 $\mu m^2/s$, rappresentando in tal modo voxel con risposta 'probabile'. I voxel rossi rappresentano malattia prevalentemente non trattata e ancora attiva. Si misura una riduzione del volume della malattia attiva (418 mL prima della terapia e 255 mL dopo la terapia), con incremento complessivo dei valori ADC (946 $\mu m^2/s$ e 1742 $\mu m^2/s$) negli istogrammi della frequenza relativa corrispondenti. Nota: l'estensione e il volume ridotti dei voxel rossi sono coerenti con la risposta della malattia (94% prima della terapia e 56% dopo la terapia). Le regioni rosse residue nella scansione eseguita post-terapia è probabile che siano rappresentative di malattia attiva residua con un basso valore ADC, nella colonna vertebrale, bacino e arti.

[2] *syngo*.via Frontier è solo a scopo di ricerca, non è un dispositivo medicale.

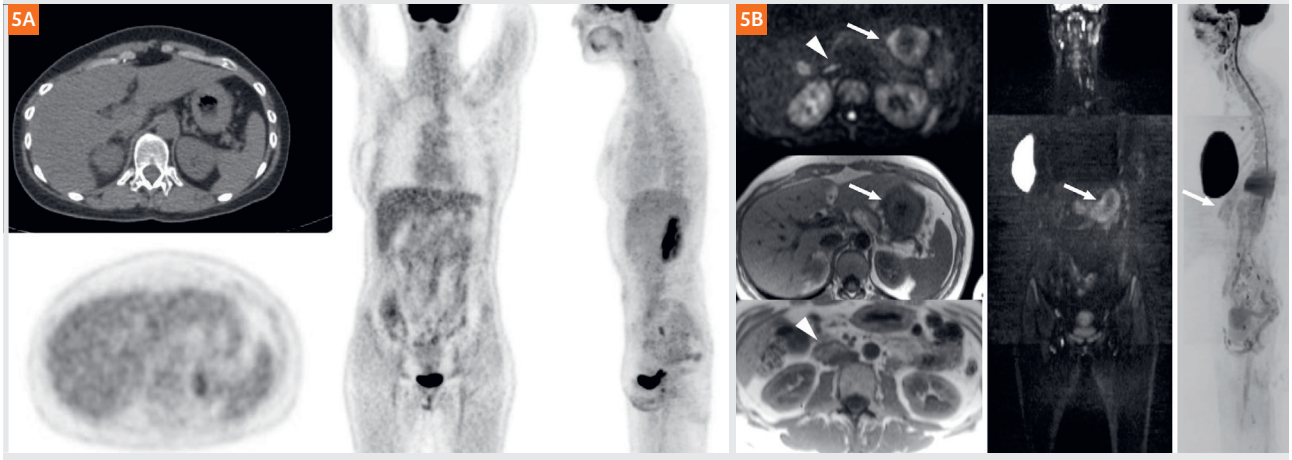
meno visibili con le scansioni FDG-PET. Ciò si associa alla ridotta (fino ad assente) espressione della membrana E-caderina, che fornisce adesione cellula-cellula e facilita la permeazione attraverso i piani tissutali. Nelle cellule tumorali ILC questa funzione è responsabile della diffusione caratteristica della malattia, nota come crescita neoplastica in "fila indiana", che implica l'infiltrazione di cellule neoplastiche nel parenchima attorno a dotti non neoplastici di organi GI o la loro diffusione nel peritoneo o nel retroperitoneo [37]. Nella nostra esperienza, grazie alla risoluzione del contrasto superiore nelle scansioni WB-MRI rispetto agli esami CT e alla natura 'aspecifica' dell'imaging pesato in diffusione (le lesioni ipercellulari sono sempre visibili indipendentemente dal metabolismo del glucosio), tali scansioni sono spesso in grado di rappresentare la presenza di una diffusione neoplastica della malattia negli organi GI o nel peritoneo/retroperitoneo più precocemente ed efficacemente delle scansioni CT e FDG/PET-CT (vedere Fig. 5). Infine, la metodica WB-MRI ha dato prova di conseguire risultati straordinari nel rilevamento e nella stadiazione del tumore mammario in gravidanza. Nel 40% di questi casi, il carcinoma mammario si presenta ad uno stadio avanzato, con un tasso di 2,5 volte quello della popolazione con carcinoma mammario generale. Ciò significa che un'accurata stadiazione dei carcinomi ossei, epatici e toracici è di cruciale importanza. Tuttavia, l'uso di tecniche di imaging che implicano una radiazione ionizzante e la somministrazione endovenosa di agenti di contrasto deve essere limitato in gravidanza, rendendo la WB-MRI la tecnica di imaging di scelta per la stadiazione sistemica nelle donne con carcinoma mammario in gravidanza [38].

Linfoma

La FDG-PET/CT è la tecnica di imaging consigliata per i linfomi più comuni, inclusi il DLBCL, il linfoma follicolare e il linfoma Hodgkin [39]. Tuttavia la sua performance diagnostica dipende dal metabolismo del glucosio e i pazienti con grave alterazione del metabolismo del glucosio possono non essere i candidati ideali per questa tecnica di imaging. L'obiettivo della WB-MRI, d'altro canto, è quello di studiare l'ipercellularità in tutto il corpo. È quindi altamente probabile che questa tecnica sia istologicamente dipendente in misura minore della FDG-PET e quindi maggiormente idonea per i pazienti con scarsa o nessuna avidità per l'FDG. In uno studio prospettico di 140 pazienti, la WB-MRI ha dato prova di migliore performance diagnostica rispetto a FDG-PET/CT e CE-CT in pazienti con sottotipi di linfomi con avidità per FDG variabile (per la maggior parte linfomi MALT) [40].

Un altro importante utilizzo, in aumento, della WB-MRI si ha nei pazienti giovani (< 35 anni) affetti da linfoma. Nel corso dell'ultimo decennio, abbiamo assistito a promettenti aumenti dei tassi di sopravvivenza per i linfomi, soprattutto nei pazienti giovani. Ciononostante, le linee guida NCCN continuano a raccomandare di ripetere ogni anno le indagini CT o PET/CT, anche nella gestione clinica dei linfomi a basso grado [41]. La WB-MRI ha dimostrato performance diagnostiche sovrapponibili a quelle della PET/CT, sia per quanto riguarda la stadiazione sia per quanto riguarda il follow-up. Di conseguenza, dopo l'introduzione di un criterio di risparmio di dose per i pazienti più giovani, la metodica WB-MRI potrebbe essere considerata un'alternativa alla PET/CT e alla CT nel sottogruppo di pazienti giovani con linfoma.

Figura 5: Metastasi gastriche e peritoneali derivanti da carcinoma mammario lobulare



Una donna di 44 anni con carcinoma mammario lobulare post-chirurgico si sottopone a diverse scansioni FDG PET/CT per sospetta ricorrenza di malattia sulla base di un persistente e continuo aumento di CA 15.3. Non sono visibili reperti sospetti all'esame FDG PET/CT **(5A)**. Un esame WB-MRI eseguito a distanza di 15 giorni **(5B)** rivela un ispessimento della parete gastrica, con corrispondente intensità del segnale abnormemente elevata nelle immagini con alto valore di b, b-900 DWI (frecce bianche), e presenza di tessuto solido sospetto sulla fascia renale anteriore destra (punta della freccia bianca). Un secondo esame WB-MRI eseguito a distanza di due mesi ha dimostrato gli stessi risultati. È stata condotta una gastroscopia con biopsie multiple della parete gastrica con bisturi cilindrico (punch), confermando la presenza di infiltrazione maligna di cellule del carcinoma mammario lobulare.

Screening tumorale e WB-MRI

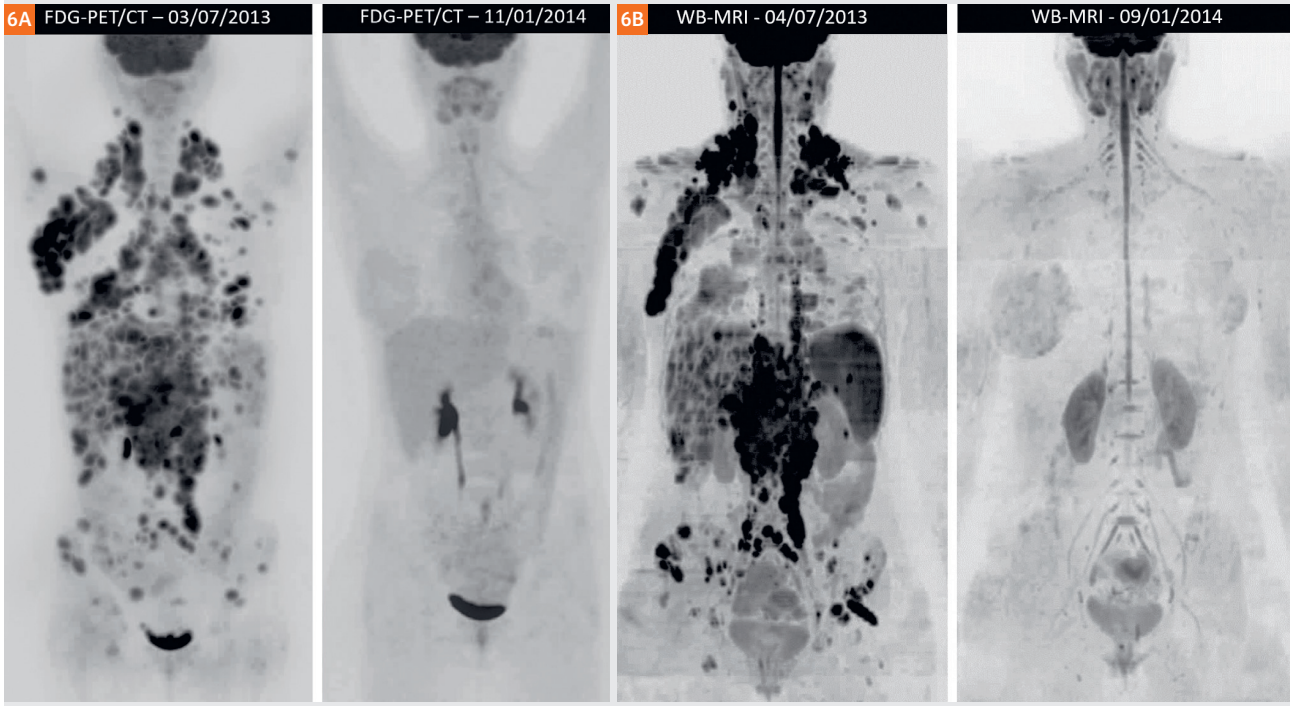
L'obiettivo dello screening tumorale è quello di individuare il cancro prima della comparsa dei sintomi. Vari esami di screening hanno dimostrato di essere in grado di contribuire a individuare il cancro precocemente e ridurre il rischio di morte ad esso correlato [42]. Avendo salvato la vita a migliaia di persone, Pap test e mammografie per le donne, e FOBT per le donne e per gli uomini, sono diventati esami standard in molti paesi [43]. Gli esami di screening standard non sono tuttavia considerati adeguati per i soggetti geneticamente predisposti a sviluppare un tumore, come i soggetti affetti dalla sindrome di Li-Fraumeni (LFS) e da neurofibromatosi (NF). Per chi soffre di queste condizioni, è raccomandata una procedura di screening avanzata che utilizzi esami WB-MRI. Vi sono inoltre elevate aspettative riguardo ai benefici di uno screening avanzato per la popolazione generale di soggetti asintomatici.

Sindrome di Li-Fraumeni

Descritta per la prima volta nel 1969, la sindrome di Li-Fraumeni (LFS) è una sindrome di predisposizione al cancro altamente penetrante, [44] causata da mutazioni della linea germinale nel gene soppressore del tumore TP53. Essenzialmente, questa rara malattia ereditaria autosomica dominante predispone i portatori allo sviluppo di un'ampia varietà di tipi di tumore. Per questa ragione, è nota anche come sindrome sarcoma, mammella, leucemia, surrene (SBLA). Una recente meta-analisi ha validato la prima stima statisticamente robusta dell'utilità clinica della WB-MRI nello screening dei soggetti portatori della mutazione TP53 [45]. I risultati ottenuti dallo studio britannico SIGNIFY sul tasso di rilevamento del tumore in questo gruppo di soggetti sostiene la necessità di adottare almeno una scansione MRI whole body basale [46]. L'MD Anderson Cancer Center, congiuntamente con l'LFSA, la più grande associazione di pazienti con LFS del mondo, hanno inoltre prodotto le prime linee guida di screening per il rilevamento precoce della sindrome. Le linee guida sviluppate dal LEAD (Li-Fraumeni Syndrome Education and Early Detection) raccomandano la WB-MRI nei pazienti pediatrici[1] di età compresa fra 1 e 10 anni con sarcoma da LFS, e nei pazienti di età pari o superiore a 10 anni che sono affetti da sarcoma, tumore cerebrale o tumore adrenocorticale [47].

[1] L'esclusione di responsabilità (Disclaimer) di Siemens Healthineers non rappresenta l'opinione degli autori: non è stata accertata la sicurezza della MR per l'imaging dei feti e dei bambini di età inferiore ai due anni. Il medico responsabile deve valutare i benefici di un esame MR rispetto agli esami eseguiti con altre procedure di imaging.

Figura 6: Valutazione della risposta post-trattamento



Dopo linee multiple di trattamenti sistemici, una donna di 22 anni con recidiva di linfoma non-Hodgkin (Ann Arbor stadio IVb) si sottopone a un nuovo trattamento chemioterapico associato a schema ESHAP e a trapianto di cellule staminali emopoietiche periferiche. La paziente si sottopone a scansioni FDG PET/CT e WB-MRI prima del trattamento e a distanza di sei mesi da esso. La valutazione della risposta con PET/CT **(6A)** rivela la completa risoluzione dell'anomalo uptake di FDG in tutte le regioni corporee, in modo coerente con una risposta completa (CR). La valutazione della risposta eseguita utilizzando l'approccio WB-MRI negli stessi momenti temporali **(6B)** ha la medesima efficacia nel mostrare la CR.

Infine, secondo una recente raccomandazione della NCCN (National Comprehensive Cancer Network), lo screening annuale dei pazienti con LFS comprensivo di esame WB-MRI dovrebbe essere uno standard di riferimento [48].

Neurofibromatosi

La neurofibromatosi è un disturbo generico che causa l'insorgenza di tumori del tessuto nervoso. Questi tumori possono svilupparsi in qualsiasi area del sistema nervoso, inclusi il cervello, il midollo spinale e i nervi. La diagnosi di neurofibromatosi si ha di norma nell'infanzia o nella prima fase dell'età adulta. Identificare la presenza di tumori pre-maligni e maligni è essenziale per la gestione clinica dei pazienti colpiti da NF, eppure questo obiettivo rimane difficile da raggiungere a causa della eterogeneità dei neurofibromi. L'imaging pesato in diffusione si rivela una tecnica particolarmente appetibile nei bambini[1] in quanto la maggior parte dei carcinomi maligni pediatrici sono tumori a piccole cellule rotonde con diffusione dell'acqua ostacolata. In più, la WB-MRI ha dato dimostrazione della propria efficacia nel rilevamento e nella stadiazione delle tre principali manifestazioni cliniche di NF: neurofibromatosi di tipo 1 (NF1), neurofibromatosi di tipo 2 (NF2) e schwannomatosi (SWN).

Il National Cancer Institute ha già raccomandato lo sviluppo di pratiche linee guida per introdurre la WB-MRI per il rilevamento di tumori maligni della guaina nervosa periferica (MPNST) [49]. Circa la metà di tutti i MPNST viene diagnosticata a persone affette da neurofibromatosi e il rischio a vita dei pazienti con NF1 di sviluppare questo raro carcinoma maligno va dall'8 al 13%. Uno studio condotto da Cashen et al. [50] ha inoltre dimostrato un tasso di sopravvivenza complessivo dell'84% fra i pazienti trattati, sottolineando il ruolo chiave dell'imaging avanzato nella diagnosi precoce e nella gestione del trattamento. La Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis International Collaboration (REiNS) sta sviluppando raccomandazioni ufficiali per l'uso della WB-MRI nella NF [51]. Neuro Foundation, la più grande fondazione di pazienti con NF del Regno Unito, consiglia già l'utilizzo della MRI per studiare i segni preliminari della neurofibromatosi in tutto il corpo [52].

Soggetti asintomatici e screening

Sebbene gli attuali paradigmi e trattamenti per i tumori abbiano portato a un sostanziale progresso, le malattie oncologiche spesso eludono il monitoraggio a lungo termine e la cura. Il rilevamento e la diagnosi precoci nei pazienti asintomatici prima della diffusione sistemica della neoplasia primaria sono di importanza critica. Il rilevamento precoce della malattia subclinica può consentire un avvio più efficace ed efficiente di misure preventive e interventi terapeutici nelle fasi precoci piuttosto che tardive della malattia. I riscontri di imaging possono quindi determinare l'identificazione di una malattia precoce e potenzialmente curabile. In più, il ruolo del radiologo riveste un' importanza cruciale all'atto di decidere se una caratteristica dell'immagine sia normale o necessiti di ulteriori esami.

L'implementazione di tecniche di imaging avanzate in ampi studi di coorte è un approccio sempre più attuato nell'ambito della ricerca epidemiologica. Gli studi Framingham Heart [53], Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis [54] e Rotterdam [55] hanno già dimostrato il prezioso contributo scientifico di queste tecniche. L'imaging avanzato ha anche migliorato la nostra conoscenza di processi patologici complessi, nonché la nostra capacità di identificare innovativi biomarcatori di imaging come precursori di successivi stati di malattia. Il più ampio studio con WB-MRI in soggetti asintomatici è il German National Cohort, uno studio multicentrico basato su una popolazione di 30.000 soggetti asintomatici, attualmente in corso. Lo studio mira a identificare i fattori di rischio e protezione per malattie rilevanti a livello di popolazione e a fornire nuove informazioni traducibili in misure primarie di prevenzione [56].

In questi ultimi anni sono stati condotti anche vari altri studi riguardanti l'uso della WB-MRI per lo screening oncologico. Il primo, pubblicato nel 2008 da Gladys Lo et al. [57], descriveva i risultati incidentali in una popolazione di 132 medici presso l'Hong Kong Sanatorium and Hospital, che si erano sottoposti volontariamente a un esame WB-MRI per lo screening tumorale. Nel corso dell'ultimo decennio sono stati pubblicati anche vari altri studi, il più vasto dei quali includeva 666 soggetti asintomatici nei quali è stata determinata una percentuale dell'1,05 percento di tumori maligni [58].

A osservazioni preliminari simili è pervenuto anche l'Advanced Screening Centers (ASC Italia), un'impresa sociale di recente fondazione, nata dalla collaborazione di un gruppo di imprenditori e sostenitori di lunga data della ricerca sul cancro, l'Istituto Europeo di Oncologia di Milano, e un panel internazionale di esperti nella WB-MRI oncologica, dedicati esclusivamente all'esecuzione di esami WB-MRI per lo screening dei tumori in soggetti asintomatici. Da gennaio 2017, data in cui ha aperto i battenti, a ottobre 2017, l'ASC ha condotto esami WB-MRI per lo screening dei tumori su 394 soggetti asintomatici.

Le scansioni hanno evidenziato l'assenza di anomalie solo in 12 di questi soggetti, un risultato effettivamente coerente con i tassi di anomalie riportati nella letteratura scientifica. Almeno una anomalia è stata riportata per 382 soggetti (97% del totale).

Tuttavia, per quasi l'80 percento di questi soggetti non sono state richieste ulteriori indagini, mentre 75 soggetti sono stati rinviati a follow-up. Ulteriori accertamenti sono stati richiesti solo per 9 soggetti, in 4 dei quali (1%) la presenza di carcinoma maligno è stata confermata istologicamente e il soggetto è stato informato.

L'introduzione della WB-MRI per lo screening della popolazione generale di soggetti asintomatici è tuttavia ancora lontana dall'essere realizzata. In primo luogo, occorre dimostrare la rilevanza scientifica di uno screening dei tumori avanzato che utilizza la WB-MRI, rispetto allo screening che mira ai carcinomi maligni più comuni (come da prassi standard corrente). Secondariamente, la performance diagnostica della WB-MRI in molti istotipi di tumori è ben nota ma deve ancora essere validata per l'uso in popolazioni differenti (come i soggetti asintomatici).

In terzo luogo, vi sono questioni pratiche associate al costo relativamente elevato dell'apparecchiatura nonché dell'esame stesso, che rappresentano un ostacolo alla diffusione dell'uso della WB-MRI. Per concludere, ma aspetto altrettanto importante, come con ogni pratica medica, l'interpretazione delle scansioni WB-MRI dipende fortemente dall'esperienza dell'operatore che ne esegue la lettura. Si rileva ancora una inadeguata standardizzazione dell'interpretazione e refertazione delle immagini, così come la mancanza di una conoscenza appropriata della curva di apprendimento richiesta per essere in grado di leggere efficacemente un'immagine. Ricerche volte ad esaminare queste problematiche sono in corso.

Bibliografia

1 Einstein A. On the motion of small particles suspended in liquids at rest required by the molecular-kinetic theory of heat. Annalen der Physik. 1905;17:549-60.
2 Damadian RV. Apparatus and method for detecting cancer in tissue. US patent 3789832, filed 1972 March 17, issued 1974, February 5.
3 Le Bihan D, Breton E. Imagerie de diffusion in-vivo par résonance magnétique nucléaire. Comptes-Rendus de l'Académie des Sciences. 1985;93(5):27-34.
4 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. Matrix. 2004;160(160):160.
5 Koh DM, Blackledge M, Padhani AR, Takahara T, Kwee TC, Leach, et al. Whole-body diffusion-weighted MRI: tips, tricks, and pitfalls. American Journal of Roentgenology. 2012;199(2):252-62.
6 Wu LM, Gu HY, Zheng J, Xu X, Lin LH, Deng X, et al. Diagnostic value of whole-body magnetic resonance imaging for bone metastasis: a systematic review and meta-analysis. Journal of Magnetic Resonance Imaging. 2011;34(1):128-35.
7 Kristinsson SY, Minter AR, Korde N, Tan E, Landgren O. Bone disease in multiple myeloma and precursor disease: novel diagnostic approaches and implications on clinical management. Expert review of molecular diagnostics. 2011;11(6):593-603.
8 Kumar S, Paiva B, Anderson KC, Durie B, Landgren O, Moreau P, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. The Lancet Oncology. 2016;17(8): e328-e346.
9 Walker R, Barlogie B, Haessler J, Tricot G, Anaissie E, Shaughnessy Jr JD, et al. Magnetic resonance imaging in multiple myeloma: diagnostic and clinical implications. Journal of Clinical Oncology. 2007;25(9):1121-28.
10 Dimopoulos MA, Hillengass J, Usmani S, Zamagni E, Lentzsch S, Davies FE, et al. Role of magnetic resonance imaging in the management of patients with multiple myeloma: a consensus statement. Journal of Clinical Oncology. 2015;33(6):657-664.
11 Oxford Centre for Evidence-based Medicine - Levels of Evidence (March 2009). 2016 February 19. [Internet]. [Cited 2018 March 03]. Available from: https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/
12 Chantry A, Kazmi M, Barrington S, Goh V, Mulholland N, Streetly M, et al. Guidelines for the use of imaging in the management of patients with myeloma. British Journal of Haematology. 2017.
13 Myeloma: diagnosis and management. [Internet]. [Cited 2018 March 03]. Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/ng35
14 Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU-ESTRO-SIOG guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent. European Urology. 2017;71(4):618-29.
15 Shen G, Deng H, Hu S, Jia Z. Comparison of choline-PET/CT, MRI, SPECT, and bone scintigraphy in the diagnosis of bone metastases in patients with prostate cancer: a meta-analysis. Skeletal Radiology. 2014;43(11):1503-13.
16 Wang X, Pirasteh A, Brugarolas J, Rofsky NM, Lenkinski RE, Pedrosa I, et al. Whole-body MRI for metastatic cancer detection using T2-weighted imaging with fat and fluid suppression. Magnetic Resonance in Medicine. 2018.
17 Morris MJ, Molina, A., Small, E. J., De Bono, J. S., Logothetis, C. J., Fizazi, K., et al. Radiographic progression-free survival as a response biomarker in metastatic castration-resistant prostate cancer: COU-AA-302 results. Journal of Clinical Oncology. 2015;33(12):1356-63.
18 Bryce AH, Alumkal JJ, Armstrong A, Higano CS, Iversen P, Sternberg CN, et al. Radiographic progression with nonrising PSA in metastatic castration-resistant prostate cancer: post hoc analysis of PREVAIL. Prostate Cancer and Prostatic Diseases. 2017;20(2):221.
19 Padhani AR, Lecouvet FE, Tunariu N, Koh DM, De Keyzer F, Collins DJ, et al. Rationale for modernising imaging in advanced prostate cancer. European Urology Focus. 2017;3(2-3):223-239.
20 Lecouvet FE, Talbot JN, Messiou C, Bourguet P, Liu Y, de Souza NM. Monitoring the response of bone metastases to treatment with Magnetic Resonance Imaging and nuclear medicine techniques: a review and position statement by the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Imaging Group. European Journal of Cancer. 2014;50(15):2519-31.
21 Gillessen S, Attard G, Beer TM, Beltran H, Bossi A, Bristow R, et al. Management of patients with advanced prostate cancer: the report of the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference APCCC 2017. European Urology. 2018;73(2):178-211.
22 Li B, Li Q, Nie W, Liu S. Diagnostic value of whole-body diffusion-weighted magnetic resonance imaging for detection of primary and metastatic malignancies: a meta-analysis. European Journal of Radiology. 2014;83(2):338-44.
23 Ciliberto M, Maggi F, Treglia G, Padovano F, Calandriello L, Giordano A, et al. Comparison between whole-body MRI and Fluorine-18-Fluorodeoxyglucose PET or PET/CT in oncology: a systematic review. Radiology and Oncology. 2013;47(3):206-18.
24 Petralia G, Padhani A, Summers P, Alessi S, Raimondi S, Testori A, et al. Whole-body diffusion-weighted imaging: is it all we need for detecting metastases in melanoma patients? European Radiology. 2013;23(12):3466-76.
25 Grodzki DM, Jakob PM, Heismann B. Ultrashort echo time imaging using pointwise encoding time reduction with radial acquisition (PETRA). Magnetic Resonance in Medicine. 2012;67(2):510-18.
26 Pflugfelder A, Kochs C, Blum A, Capellaro M, Czeschik C, Dettenborn T, et al. Malignant Melanoma S3-Guideline "Diagnosis, Therapy and Follow-up of Melanoma". JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. 2013;11(s6):1-116.
27 Dummer R, Siano M, Hunger R, Lindenblatt N, Braun R, Michielin O, et al. The updated Swiss guidelines 2016 for the treatment and follow-up of cutaneous melanoma. Swiss Medical Weekly. 2016;146:w14279.
28 Kwast AB, Groothuis-Oudshoorn KC, Grandjean I, Ho VK, Voogd AC, Menke-Pluymers MB, et al. Histological type is not an independent prognostic factor for the risk pattern of breast cancer recurrences. Breast Cancer Research and Treatment. 2012;135(1):271-80.
29 Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). European Journal of Cancer. 2009;45(2):228-47.
30 Mehnati P, Tirtash MJ. Comparative efficacy of four imaging instruments for breast cancer screening. Asian Pac J Cancer Prev. 2015;16(15):6177-86.
31 Yang HL, Liu T, Wang XM, Xu Y, Deng SM. Diagnosis of bone metastases: a meta-analysis comparing 18FDG PET, CT, MRI and bone scintigraphy. European Radiology. 2011;21(12):2604-17.
32 Padhani AR, Makris A, Gall P, Collins DJ, Tunariu N, Bono JS. Therapy monitoring of skeletal metastases with whole-body diffusion MRI. Journal of Magnetic Resonance Imaging. 2014;39(5):1049-78.
33 Kosmin M, Makris A, Joshi PV, Ah-See ML, Woolf D, Padhani AR. The addition of whole-body magnetic resonance imaging to body computerised tomography alters treatment decisions in patients with metastatic breast cancer. European Journal of Cancer. 2017;77:109-16.

34 Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer Jr CE, Davidson NE, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. New England Journal of Medicine. 2005;353(16):1673-84.
35 Kwast AB, Groothuis-Oudshoorn KC, Grandjean I, Ho VK, Voogd AC, Menke-Pluymers MB, Siesling S. Histological type is not an independent prognostic factor for the risk pattern of breast cancer recurrences. Breast Cancer Research and Treatment. 2012;135(1):271-80.
36 Hogan MP, Goldman DA, Dashevsky B, Riedl CC, Gönen M, Osborne JR, et al. Comparison of 18F-FDG PET/CT for systemic staging of newly diagnosed invasive lobular carcinoma versus invasive ductal carcinoma. Journal of Nuclear Medicine. 2015;56(11):1674-80.
37 Goldstein NS. Does the level of E-cadherin expression correlate with the primary breast carcinoma infiltration pattern and type of systemic metastases? American Journal of Clinical Pathology. 2002;118(3):425-34.
38 Peccatori FA, Codacci-Pisanelli G, Del Grande M, Scarfone G, Zugni F, Petralia G. Whole body MRI for systemic staging of breast cancer in pregnant women. The Breast. 2017;35:177-81.
39 National Comprehensive Cancer Network Lymphoma. [Internet]. [Cited 2018 March 03]. Available from: https://www.tri-kobe.org/nccn/guideline/hematologic/english/hodgkins.pdf
40 Mayerhoefer ME, Karanikas G, Kletter K, Prosch H, Kiesewetter B, Skrabs C, Hoffmann M. Evaluation of diffusion-weighted MRI for pretherapeutic assessment and staging of lymphoma: results of a prospective study in 140 patients. Clinical Cancer Research. 2014;20(11):2984-93.
41 Hoppe RT, Advani RH, Ai WZ, Ambinder RF, Aoun P, Bello CM, et al. Hodgkin lymphoma, version 2.2012 featured updates to the NCCN guidelines. Journal of the National Comprehensive Cancer Network. 2012;10(5):589-97.
42 Cancer Screening. (n.d.) [Internet]. [Cited 2018 March 03, 2018]. Available from: https://www.cancer.gov/about-cancer/screening
43 Kamangar F, Dores GM, Anderson WF. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. Journal of Clinical Oncology. 2006;24(14):2137-50.
44 Li FP, Fraumeni JF. Soft-tissue sarcomas, breast cancer, and other neoplasms: a familial syndrome? Annals of internal medicine. 1969;71(4):747-52.
45 Ballinger ML, Best A, Mai PL, Khincha PP, Loud JT, Peters JA, et al. Baseline surveillance in Li-Fraumeni syndrome using whole-body magnetic resonance imaging: a meta-analysis. JAMA Oncology. 2017;3(12):1634-9.
46 Saya S, Killick E, Thomas S, Taylor N, Bancroft EK, Rothwell J, et al. Baseline results from the UK SIGNIFY study: a whole-body MRI screening study in TP53 mutation carriers and matched controls. Familial Cancer. 2017;16(3):433-40.
47 MD Anderson Cancer Centre and LFSA [Internet]. [Cited 2018 March 03]. Available from: http://www.livinglfs.org/wp-content/uploads/2016/03/LEAD-Pediatric-screening-program-2016.pdf
48 National Comprehensive Cancer Network (n.d.) [Internet]. [Cited 2018 March 03]. Available from: https://www.nccn.org/about/news/ebulletin/ebulletindetail.aspx?ebulletinid=535
49 Reilly KM, Kim A, Blakely J, Ferner RE, Gutmann DH, Legius E, et al. Neurofibromatosis Type 1–Associated MPNST State of the Science: Outlining a Research Agenda for the Future. JNCI: Journal of the National Cancer Institute. 2017;109(8).
50 Cashen DV., Parisien RC, Raskin K, Hornicek FJ, Gebhardt MC, Mankin HJ. Survival data for patients with malignant schwannoma. Clinical Orthopaedics and Related Research®. 2004;426:69-73.
51 Widemann BC, Blakeley JO, Dombi E, Fisher MJ, Hanemann CO, Walsh KS, et al. Conclusions and future directions for the REiNS International Collaboration. Neurology. 2013;81(21 supplement 1):S41-4.
52 NF1 Facts. [Internet]. [Cited 2018 March 03]. Available from: https://www.nfauk.org/what-is-neurofibromatosis/nf-type-1/nf1-facts/
53 Splansky GL, Corey D, Yang Q, Atwood LD, Cupples LA, Benjamin EJ, et al. The third generation cohort of the National Heart, Lung, and Blood Institute's Framingham Heart Study: design, recruitment, and initial examination. American Journal of Epidemiology. 2007;165(11):1328-35.
54 Bild DE, Bluemke DA, Burke GL, Detrano R, Diez Roux AV, Folsom AR, et al. Multi-ethnic study of atherosclerosis: objectives and design. American journal of epidemiology. 2002;156(9):871-81.
55 Hofman A, Brusselle GG, Murad SD, van Duijn CM, Franco OH, Goedegebure A, et al. The Rotterdam Study: 2016 objectives and design update. European Journal of Epidemiology. 2015;30(8):661-708.
56 Bamberg F, Kauczor HU, Weckbach S, Schlett CL, Forsting M, Ladd SC, et al. Whole-body MR imaging in the German National Cohort: rationale, design, and technical background. Radiology.2015;277(1):206-20.
57 Lo GG, Ai V, Au-Yeung KM, Chan JK, Li KW, Chien D. Magnetic resonance whole body imaging at 3 Tesla: feasibility and findings in a cohort of asymptomatic medical doctors. Hong Kong Medical Journal. 2008;14(2):90.
58 Cieszanowski A, Maj E, Kulisiewicz P, Grudzinski IP, Jakoniuk-Glodala K, Chlipala-Nitek I, et al. Non-contrast-enhanced whole-body magnetic resonance imaging in the general population: the incidence of abnormal findings in patients 50 years old and younger compared to older subjects. PLOS One. 2014;9(9):e107840.

Contatto

Dr. Giuseppe Petralia, M.D.
Vicedirettore Dipartimento di Radiologia
IEO Istituto Europeo di Oncologia
Via Ripamonti, 435
20141 Milano
Italia
Telefono +39 (0)257489915
giuseppe.petralia@ieo.it

Imaging a risonanza magnetica dinamica con mezzo di contrasto, diffusion kurtosis imaging e imaging pesato in diffusione a movimento incoerente intravoxel: parametri MRI funzionali nella valutazione del cancro del pancreas

Vincenza Granata[1]; Roberta Fusco[1]; Mario Sansone[2]; Roberto Grassi[3]; Francesca Maio[1]; Raffaele Palaia[4]; Fabiana Tatangelo[5]; Gerardo Botti[5]; Robert Grimm[7]; Steven Curley[6]; Francesco Izzo[4]; Antonella Petrillo[1]

[1] Unità di Radiologia, Istituto Nazionale Tumori IRCCS "Fondazione G. Pascale", Napoli, Italia
[2] Dipartimento di Ingegneria Elettrica e delle Tecnologie dell'Informazione (DIETI), Napoli, Italia
[3] Unità di Radiologia, Seconda Università di Napoli, Italia
[4] Unità di Chirurgia Oncologica Epatobiliare, Istituto Nazionale Tumori IRCCS "Fondazione G. Pascale", Napoli, Italia
[5] Unità di Patologia Diagnostica, Istituto Nazionale Tumori IRCCS "Fondazione G. Pascale", Napoli, Italia
[6] Department of Surgery, Baylor College of Medicine, Houston, TX, USA
[7] Siemens Healthineers, Erlangen, Germania

Riassunto

Finalità
Valutare il potenziale diagnostico dei parametri di perfusione ottenuti da imaging di risonanza magnetica contrast-enhanced dinamico (DCE-MRI), del diffusion kurtosis imaging (DKI) e dei parametri acquisiti dall'imaging pesato in diffusione basato su modello di movimento incoerente intravoxel (IVIM) nella differenziazione tra tumori del pancreas e parenchima pancreatico normale.

Modalità
Abbiamo analizzato 24 pazienti con diagnosi di tumore del pancreas istopatologico (età mediana: 71 anni) e 24 pazienti senza lesioni pancreatiche (età mediana: 56 anni). Per ogni voxel, sono stati estratti parametri DCE-MRI, IVIM e DKI. L'accuratezza è stata valutata mediante un test non parametrico e una curva Receiver operating characteristics (ROC).

Risultati
In base al test di Kruskal-Wallis, differenze statisticamente significative sono state osservate nei valori mediani fra i gruppi per la diffusività media (MD) DKI, la frazione di perfusione (fp) IVIM e il coefficiente di diffusione (Dt) IVIM. Nella distinzione fra parenchima pancreatico normale e tumori del pancreas, la MD ha mostrato una accuratezza del 78%.

Conclusioni
I parametri IVIM e DKI-derivati, così come alcuni parametri semiquantitativi DCE-MRI potrebbero rivelarsi utili nella differenziazione tra parenchima pancreatico normale e tumori del pancreas.

Introduzione

Gli adenocarcinomi del pancreas (PDAC) rappresentano il 90% dei tumori pancreatici e costituiscono la quarta più comune causa di morte per cancro negli Stati Uniti. In contrasto con il costante miglioramento della sopravvivenza riscontrato nella maggior parte dei tumori, per quanto riguarda i progressi in relazione al tumore del pancreas c'è stato un rallentamento. La percentuale di sopravvivenza a cinque anni è attualmente dell'8%. Questa bassa percentuale è in parte dovuta al fatto che più della metà di tutti i casi viene diagnosticata in una fase tardiva, portando la percentuale di sopravvivenza a cinque anni al 3% [1].

Nonostante gli importanti progressi tecnici conseguiti nel campo dell'imaging, la tomografia computerizzata a detettori multipli (MDCT) e l'imaging a risonanza magnetica (MRI) per citarne un paio, la diagnosi corretta di lesioni pancreatiche solide rimane difficile da porre, per via della sovrapposizione tra aspetto delle immagini e lesioni benigne [2]. Eppure il rilevamento e la caratterizzazione corretti delle lesioni pancreatiche sono fattori essenziali, vista la sostanziale differenza degli approcci terapeutici e delle prognosi associate in rapporto al tipo e al grado di tumore [3]. Un'acquisizione affidabile e precisa delle immagini è determinante per una stadiazione corretta del tumore: in effetti l'adenocarcinoma del pancreas si infiltra precocemente nei vasi linfatici e una malattia infiltrativa locale può manifestarsi come sottile infiltrazione nel tessuto peripancreatico. Questa invasione locale può risultare in una sottostima dell'estensione e dello stadio effettivi del tumore e determinare l'interruzione della resezione chirurgica ove non venga identificato in fase preoperatoria [4]. Il migliore auspicio per i pazienti è quello di identificare precocemente l'adenocarcinoma pancreatico. Una modalità di imaging non invasiva che consenta una migliore evidenza del tumore sarebbe pertanto di preziosa utilità per migliorare gli esiti clinici [5, 6]. Resta tuttavia da risolvere come analizzare la vascolarizzazione specifica per l'organo al fine di distinguere fra lesioni pancreatiche maligne e benigne. Un'analisi quantitativa dei modelli di enhancement e dei parametri di perfusione utilizzando l'imaging MR contrast-enhanced dinamico (DCE-MRI) ha dimostrato di essere obiettiva e utile nella valutazione delle lesioni del pancreas [7, 8]. Negli ultimi anni, abbiamo assistito a un utilizzo senza precedenti dell'imaging MR addominale per la valutazione delle lesioni del pancreas, con la tecnica pesata in diffusione (DWI) che attira maggiore attenzione di uno strumento per il rilevamento dei carcinomi maligni [9–12]. La DWI è in grado di fornire ulteriori informazioni sulle lesioni focali del pancreas dimostrando una diffusione più ristretta nei carcinomi maligni solidi rispetto alle lesioni infiammatorie o cistiche benigne. Ciò può essere indicato da un diminuito coefficiente di diffusione apparente (ADC) [13–16]. Il segnale pesato in diffusione e i valori ADC possono tuttavia essere influenzati non solo da una diffusione molecolare ma anche da una microcircolazione o perfusione ematica, e i valori ADC possono pertanto essere contaminati da effetti di perfusione. Questo costituisce un limite per l'affidabilità dell'ADC nella caratterizzazione delle lesioni del pancreas [17, 18]. Gli effetti della microcircolazione o della perfusione possono essere distinti da una effettiva diffusione tissutale utilizzando un campionamento del valore di b sufficiente e un'analisi di adattamento della curva bi-esponenziale con il modello di movimento incoerente intravoxel (IVIM) [17–21].

Precedenti studi sull'IVIM nel pancreas hanno dimostrato che il ridotto ADC nei PDAC può essere attribuito a una differenza nella frazione di perfusione (fp), che nei PDAC risulta ridotta [20] e che la fp è un parametro derivato dall'imaging DW migliore dei valori ADC per differenziare una una pancreatite che dà luogo alla formazione di una massa nel pancreas dai PDAC [21]. Ad oggi tuttavia solo un numero esiguo di studi ha esplorato il valore dell'IVIM nel differenziare fra carcinomi del pancreas maligni e lesioni benigne. Anche il modello DWI convenzionale si basa sul presupposto che la diffusione dell'acqua all'interno di un voxel ha un componente singolo ed evidenzia un comportamento Gaussiano mentre le molecole di acqua si diffondono liberamente [18, 19]. Tuttavia, a causa della presenza di microstrutture (ossia due tipi di tessuti o componenti in un solo voxel, organelli e membrane cellulari), un movimento o una diffusione casuale delle molecole di acqua termicamente agitate nel tessuto biologico evidenzia un comportamento non gaussiano [22]. Nel 2005, Jensen e colleghi hanno proposto un modello di diffusione non gaussiano chiamato diffusion kurtosis imaging (DKI) [22]. Questo modello include il coefficiente di curtosi (K), che misura la deviazione della diffusione tissutale da un modello gaussiano e il coefficiente di diffusione (D) con la correzione del bias non gaussiana. La DKI ha fornito prestazioni migliori rispetto alla ADC convenzionale nel rilevamento e nella stadiazione del tumore [23–29].

Lo scopo di questo studio consiste nel valutare il potenziale diagnostico dei parametri di perfusione ottenuti dai parametri derivati da DCE-MRI, DKI e IVIM nella DWI per la differenziazione dei tumori del pancreas dal parenchima pancreatico normale.

Materiali e metodi

Popolazione di studio

Il Comitato Etico presso l'Istituto Nazionale Tumori ha approvato questo studio retrospettivo e il necessario consenso informato è stato ottenuto per ogni paziente. Abbiamo condotto una ricerca nel database chirurgico dell'Istituto da gennaio 2011 a ottobre 2017 e selezionato 42 pazienti con tumore del pancreas sottoposto a resezione chirurgica. I criteri di inclusione per la popolazione dello studio sono stati i seguenti:

A. pazienti affetti da tumore del pancreas con conferma patologica;

B. pazienti sottoposti a DCE-MRI e DWI;

C. pazienti con intervallo inferiore a un mese fra l'esame di imaging e la diagnosi patologica;

D. disponibilità di immagini di qualità diagnostica delle sezioni dei campioni resecati nei pazienti sottoposti a resezione chirurgica per l'abbinamento dei risultati dell'imaging ai reperti patologici. I criteri di esclusione sono stati i seguenti:

1. conflitto fra diagnosi basata sulle immagini e diagnosi con conferma patologica;

2. limitazioni della correlazione dell'imaging patologico a causa della qualità scadente delle immagini;

3. nessuna DCE-MRI e DWI disponibile.

Sulla base di questi criteri il gruppo di studio è stato costituito da 24 pazienti (14 uomini e 10 donne con età mediana di 71 anni; intervallo di età: 53–85 anni). Abbiamo condotto anche una ricerca nel database radiologico dell'Istituto durante il periodo di studio e selezionato un gruppo di controllo formato da pazienti senza lesioni pancreatiche che erano stati sottoposti a studi DCE-MRI e DWI dell'addome superiore per ridurre il bias dello spettro. Un totale di 24 pazienti (13 uomini, 11 donne con età mediana di 56 anni; intervallo di età: 33–78 anni) rispondenti a questi criteri sono stati arruolati per lo studio.

Protocollo MR
Il protocollo MR è consistito nell'acquisizione di immagini morfologiche e funzionali incluso sequenze DCE-MRI e DWI. L'acquisizione è stata eseguita su uno scanner 1.5T (MAGNETOM Symphony, Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) dotato di bobina body phased-array. I pazienti sono stati posti in posizione supina, a testa in avanti.

È stata eseguita una sequenza half-Fourier acquisition single-shot turbo spin-echo (HASTE) 2D morfologica pre-contrasto assiale pesata in T2 (T2w), con e senza soppressione del segnale del tessuto adiposo, i cui parametri erano i seguenti: TR/TE = 1500/90 ms, spessore della fetta = 5 mm, gap fra le fette = 0 mm, flip angle = 180°, matrice = 320 x 320, campo di vista (FOV) = 380 x 380 mm^2. Immagini in and out of phase fast low angle shot (FLASH) 2D morfologiche pre-contrasto assiali pesate in T1 (T1w) sono state ottenute con i seguenti parametri di acquisizione: TR/TE = 160/4,87 ms, spessore della fetta = 5 mm, gap fra le fette = 0 mm, flip angle = 70°, matrice = 192 x 256, FOV = 285 x 380 mm^2. L'acquisizione di immagini out of phase FLASH 2D morfologiche pre-contrasto assiali T1w con soppressione del segnale del grasso è stata completata con i seguenti parametri di acquisizione: TR/TE = 178/2,3 ms, spessore della fetta = 3 mm, gap fra le fette = 0 mm, flip angle = 80°, matrice = 416 x 512, FOV = 325 x 400 mm^2. Immagini Volumetric Interpolated Breath-hold Examination (VIBE) morfologiche post-contrasto assiali e coronali con soppressione del segnale del grasso T1w sono state registrare con i seguenti parametri di acquisizione: TR/TE = 4,89/2,38 ms, spessore della fetta = 3 mm, gap fra le fette = 0 mm, flip angle = 10°, matrice = 320 x 260, FOV = 325 x 400 mm^2.

Una sequenza single-shot echoplanar DWI a respiro libero è stata eseguita con i seguenti parametri: TR/TE = 7500/91 ms; spessore della fetta = 3 mm; flip angle = 90°, matrice = 192 x 192, FOV = 340 x 340 mm^2; gradienti di diffusione tridirezionali con valori di b di 0, 50, 100, 150, 400 e 800 s/mm^2.

Per quanto concerne l'imaging DCE-MR, abbiamo ottenuto una sequenza prima e 120 sequenze (senza ritardo) dopo iniezione endovenosa di 2 mL/kg di un mezzo di contrasto paramagnetico a base di gadolinio positivo (Gadobutrol Gd-DTPA, Bayer Pharma AG, Berlin, Germany). Il mezzo di contrasto è stato iniettato utilizzando una pompa Spectris Solaris® EP MR (MEDRAD Inc., Indianola, PA), con una portata di 2 mL/s, seguita da un lavaggio a soluzione salina di 10 mL alla stessa portata. Per aumentare la risoluzione temporale sono state acquisite le immagini 3D assiali DCE-MRI T1w mediante una sequenza time-resolved angiography with stochastic trajectories (TWIST). I parametri di acquisizione sono stati i seguenti: TR/TE = 3,01/1,09 ms, flip angle = 25°, matrice = 256 x 256, spessore della fetta = 2 mm, gap = 0, FOV = 300 x 300 mm^2, risoluzione temporale = 3 secondi, pA: 0,20, pB: 0,20.

Analisi delle immagini MR
Le regioni di interesse (ROI) sono state tracciate manualmente da due radiologi esperti in accordo, evitando al contempo di includere artefatti da distorsione. Un radiologo con oltre 20 anni di esperienza clinica e un altro con 8 anni di esperienza clinica nell'interpretazione degli studi di imaging MR hanno tracciato ROI su immagini DCE con soppressione del segnale del tessuto adiposo virtuale ottenuta sottraendo l'immagine pre-contrasto da quella post-contrasto e sull'immagine DWI con il valore di b più alto. Per i pazienti affetti da tumore del pancreas, il tumore è stato contornato fetta per fetta per ottenere il volume di interesse neoplastico. Per i pazienti non affetti da tumore del pancreas, abbiamo selezionato 4 regioni di interesse nel parenchima del pancreas (testa, collo, corpo e coda) al fine di ottenere il valore mediano del tessuto parenchimale pancreatico.

Le caratteristiche ottenute dai dati DCE-MRI e DWI sono state calcolate pixel per pixel per ottenere il valore mediano delle ROI.

Caratteristiche DCE-MRI
Per ogni voxel, sono stati calcolati 8 descrittori di forma TIC

[1] Le informazioni qui illustrate fanno riferimento a prodotti di produttori di 3ª parte e rientrano pertanto sotto la loro responsabilità regolamentare. Contattare il produttore di 3ª parte per ulteriori informazioni.

seguendo un approccio riportato in precedenza in [30]: differenza di segnale massima (MSD), tempo al picco (TTP), pendenza WI (WIS), pendenza WO (WOS), intercetta WI (WII), intercetta WO (WOI), rapporto WOS/WIS e rapporto WOI/WII.

I parametri DCE-MRI cono stati ottenuti utilizzando un software per il prototipo sviluppato all'interno di MATLAB R2007a (The MathWorks Inc., Natick, MA, USA)[1].

Caratteristiche DWI
Per ogni voxel, dai dati DWI sono state estratte 6 caratteristiche utilizzando il modello monoesponenziale, il modello di diffusion kurtosis imaging e il modello di movimento incoerente intra voxel [17, 18; 31–39].

Il decadimento del segnale DWI viene più comunemente analizzato utilizzando il volume monoesponenziale [17, 18]:

Equazione 1

$$ADC = \frac{\ln\left(\frac{S_0}{S_b}\right)}{b}$$

dove S_b è l'intensità del segnale MRI con b pesato in diffusione, S_0 è l'intensità di segnale non pesato in diffusione e ADC il coefficiente di diffusione apparente.

Per un voxel a elevata frazione vascolare, il decadimento dei dati MRI può deviare da una forma monoesponenziale, in particolare mostrando un rapido decadimento nell'intervallo di valori di b bassi generati dall'effetto IVIM [17, 18, 33]. In aggiunta al modello monoesponenziale, pertanto, è stato utilizzato un modello biesponenziale per stimare i parametri IVIM-correlati di pseudo-diffusività (Dp indicata anche con D*), frazione di perfusione (fp) e diffusività del tessuto (Dt):

Equazione 2

$$\frac{S_0}{S_b} = f_p \cdot \exp(-b \cdot D_p) + (1 - f_p) \cdot \exp(-b \cdot D_t)$$

Nell'analisi è stato inoltre incluso il diffusion kurtosis imaging al fine di ottenere le immagini fittate finali (media del coefficiente di diffusione (MD) e media di curtosi di diffusione (MK)).

Immagini DW multi-b sono state ottenute mediante un fit voxel-per-voxel sfruttando l'equazione di decadimento del segnale di curtosi di diffusione (3) applicando un algoritmo lineare a due variabili dei minimi quadrati, come utilizzato in uno studio precedente [22]:

Equazione 3

$$S(b) = S_0 \exp\left(-b \cdot D + \frac{1}{6} b^2 \cdot D^2 \cdot K\right)$$

In questa equazione, D è un coefficiente di diffusione corretto e K il coefficiente di eccesso di curtosi nel modello di diffusione. K descrive il grado di deviazione del movimento molecolare dalla distribuzione gaussiana perfetta. Quando K è uguale a 0, l'equazione (3) evolve in equazione monoesponenziale convenzionale (1):

La differenza fra D e ADC è che D è una forma corretta di ADC da utilizzare in circostanze non gaussiane.

I parametri di DWI (ADC), IVIM (fp, Dt, Dp) e DKI (MK e MD) convenzionali sono stati ottenuti dai dati DWI multi-b con tutti i valori di b misurati con il software di post-processing prototipo Body Diffusion Toolbox[2] (Siemens Healthcare, Erlangen, Germany).

Analisi statistica

Le variabili continue sono state riportate come mediana ± deviazione standard (DS). Tutti i parametri suddivisi nei tre gruppi sono stati confrontati con il test non parametrico di Kruskal-Wallis. Anche le curve ROC sono state calcolate per stabilire il valore di ogni parametro allo scopo di valutare la capacità di distinguere fra tumori del pancreas e tessuto del parenchima del pancreas Sono stati calcolati i valori di cut-off ottimali (ottenuti in base all'indice di Youden massimale = sensibilità + specificità-1), la corrispondente sensibilità, specificità, valore predittivo positivo (PPV), valore predittivo negativo (NPV) e accuratezza.

Un valore $P < 0,05$ è stato considerato statisticamente significativo. Lo Statistics Toolbox prodotto da MATLAB R2007a (The MathWorks Inc., Natick, MA, USA)[1] è stato utilizzato per eseguire l'analisi statistica.

Risultati

La Tabella 1 mostra il valore mediano e la deviazione standard (DS) per il tumore del pancreas e il tessuto del parenchima del pancreas.

Sulla base di un test di Kruskal-Wallis, differenze statisticamente significative sono state osservate nei valori mediani fra i gruppi per quanto riguarda MD, fp e Dt, mentre fra questi gruppi non ci sono state differenze in termini di parametri dinamici. La Tabella 2 mostra l'accuratezza diagnostica dei parametri estratti dalla MR nel distinguere fra parenchima del pancreas normale e tumori del pancreas. WII, MD, fp e Dp hanno mostrato una accuratezza ≥ 68%. MD è dato i migliori risultati con una accuratezza del 78%.

[1] Le informazioni qui illustrate fanno riferimento a prodotti di produttori di 3ª parte e rientrano pertanto sotto la loro responsabilità regolamentare. Contattare il produttore di 3ª parte per ulteriori informazioni.

[2] WIP, il prodotto è correntemente in sviluppo e non è in vendita negli USA e in altri paesi. Non è possibile garantirne la disponibilità futura.

Discussione

Lo scopo di questo studio è quello di valutare il potenziale diagnostico di parametri di perfusione ottenuti dai parametri DCE-MRI, DKI e IVIM-derivati dala DWI per la differenziazione fra tumori del pancreas e parenchima del pancreas normale.

L'accuratezza della DCE-MRI nella valutazione del tumore del pancreas rimane da chiarire. Uno dei motivi è dato dalla scarsa rappresentazione della componente microvascolare nell'adenocarcinoma del dotto pancreatico. La spiegazione potrebbe consistere nella compromissione funzionale dei vasi, spesso osservata nei tumori, essendo essi caratteristicamente soggetti a perdite, fragili e non completamente formati, oltre che dalla presenza di una prominente matrice stromale che circonda i vasi. Inoltre le cellule stellate del pancreas attivate producono un aumento dello stroma fibroso nelle aree centrali del tumore, che provoca una compressione dei vasi sanguigni con conseguenti modificazioni della vascolarizzazione e della perfusione [7, 8]. Diversi studi hanno valutato la fattibilità della DCE-MRI per la caratterizzazione delle malattie pancreatiche solide [7, 8, 11].

Kim et al. [7] hanno valutato 24 pazienti con tumore del pancreas, otto affetti da tumore del pancreas neuroendocrino (PNET), tre con pancreatite cronica e 10 con pancreas normale. Per i diversi gruppi, hanno valutato K_{trans}, kep (flusso di agente di contrasto al plasma dall'EES) e l'area iniziale sotto la curva della concentrazione (iAUC), dimostrando che i valori di K_{trans}, kep e iAUC nei pazienti con tumore del pancreas (0,042 min^{-1} ± 0,023, 0,761 min^{-1} ± 0,529 e 2,841 mmol/sec ± 1,811, rispettivamente) erano significativamente più bassi rispetto a quelli registrati nei pazienti con pancreas normale (0,387 min^{-1} ± 0,176, 6,376 min^{-1} ± 2,529 e 7,156 mmol/sec ± 3,414 rispettivamente) (P < 0,05 per tutti). Anche i valori kep di PNET e pancreas normale risultavano differenti (P < 0,0001), e i valori K_{trans}, kep e iAUC dei tumori del pancreas e PNET differivano significativamente (P < 0,0001, P = 0,038 e P < 0,0001, rispettivamente).

Bali et al. [8] hanno valutato 28 pazienti con lesioni pancreatiche focali resecabili chirurgicamente. I parametri DCE-MRI quantitativi ottenuti da modelli farmacocinetici a un compartimento (K_{trans} e frazione di distribuzione [*f*]) e a due compartimenti (K_{trans} e frazione del volume tissutale occupata da spazio vascolare [vp]) sono stati correlati a conteggi di contenuto fibrotico e densità microvascolare (MVD) nelle lesioni focali e nel tessuto non tumorale. I parametri farmacocinetici sono stati confrontati con tessuto tumorale e non tumorale. Lo studio ha valutato anche la performance diagnostica del rilevamento della fibrosi DCE-MRI,

	Tessuto del parenchima del pancreas normale		Tumore del pancreas		Valore P ottenuto dal test di Kruskal-Wallis
	Mediana	DS	Mediana	DS	
MSD [A.U.]	39,20	31,99	42,70	27,60	0,71
TTP [A.U.]	36,25	19,93	25,00	18,58	0,97
WOS [A.U.]	-0,42	17,81	-1,10	52,06	0,99
WOI [A.U.]	60,27	48,96	38,43	84,78	0,10
WIS [A.U.]	3,75	17,84	20,91	25,49	0,57
WII [A.U.]	35,95	58,94	15,47	97,71	0,15
WOS_WIS [A.U.]	-0,03	13,85	-0,01	3,31	0,82
WOI_WII [A.U.]	1,04	4,06	-0,94	10,40	0,21
ADC [$mm^2/s \times 10^{-6}$]	1397,50	309,75	1196,50	281,18	0,17
MK [$\times 10^{-3}$]	1193,85	1393,73	1399,30	384,69	0,33
MD [$mm^2/s \times 10^{-6}$]	2843,20	728,35	1849,50	603,95	**0,00**
fp [% x 10^{-1}]	225,00	90,42	144,20	81,53	**0,00**
Dt [$mm^2/s \times 10^{-6}$]	1263,00	357,21	1018,60	328,62	0,75
Dp [$mm^2/s \times 10^{-5}$]	135,60	57,30	112,80	56,62	**0,02**

Tabella 1:
Mediana e deviazione standard (DS) per ciascun parametro estratto dalla MR in due gruppi: parenchima del pancreas normale e tumore del pancreas.

dimostrando che i valori K_{trans} erano significativamente più bassi nei tumori maligni primari rispetto alle lesioni benigne (P = 0,023) e al tessuto pancreatico non tumorale downstream (P < 0,001) e upstream (P = 0,006); anche f e vp erano significativamente più alti nei carcinomi maligni primari rispetto al tessuto pancreatico non tumorale downstream (rispettivamente P = 0,012 e 0,018). La fibrosi è stata correlata negativamente a K_{trans} e positivamente a f e vp. MVD è stata correlata positivamente a f e vp. La sensibilità e la specificità nel rilevamento della fibrosi sono state del 65% (24 su 37) e dell'83% (10 su 12) per il valore K_{trans} monocompartimentale (valore di cut-off: 0,35 min^{-1}) e 76% (28 su 37) e 83% (10 su 12) per K_{trans} bicompartimentale (valore di cut-off: 0,29 min^{-1}), rispettivamente.

Abbiamo valutato dei descrittori semi-quantitativi dell'andamento temporale dell'agente di contrasto quali MSD, TTP, WIS, WOS, WII, WOI, rapporto WOS/WIS e rapporto WOI/WII. I nostri risultati hanno dimostrato l'assenza di differenze nei parametri dinamici fra i gruppi, ad eccezione di una differenza statisticamente non significativa fra WIS e K_{trans} [30].

I parametri di diffusione possono essere valutati con la DWI [39]. Il modello IVIM offre un quadro teorico che consente l'estrazione separata di una frazione del volume di sangue corrente (perfusione) e informazioni microstrutturali derivanti dal DWI. Pertanto la IVIM sta guadagnando interesse nelle applicazioni oncologiche della DWI in quanto consente la quantificazione combinata di una frazione del volume di sangue corrente, un coefficiente di diffusione libero da perfusione (parametro microstrutturale) e un coefficiente di pseudodiffusione. Questo si associa al movimento del sangue nella rete capillare senza un agente di contrasto [36, 37].

Vari studi hanno riportato che la IVIM rappresenta uno strumento promettente nell'identificazione del tumore del pancreas, poiché i parametri IVIM-derivati sono utili nella caratterizzazione delle lesioni focali solide [22, 40, 41].

Kang et al. [40] hanno valutato le prestazioni diagnostiche dei parametri ADC e IVIM-derivati per la distinzione fra tumori del pancreas comuni, pancreatiti croniche e pancreas normali nonché per la caratterizzazione del potenziale di malignità delle neoplasie intraduttali papillari mucinose. Nei loro studi sono stati inclusi novantatre pazienti con tumori del pancreas resecati chirurgicamente (39 PDAC, 17 NET e 37 IPMN), sette pazienti con pancreatite cronica e 26 pazienti con pancreas normale. Sono stati calcolati ADC, componente di diffusione lenta (Dslow), microcircolazione incoerente (Dfast) e frazione di perfusione (fp), che hanno dimostrato valori Dfast e fp di PDAC

	AUC	SEN	SPEC	PPV	NPV	ACC	CUT-OFF
MSD	0,47	0,14	0,96	0,75	0,54	0,56	92,21
TTP	0,54	0,59	0,61	0,59	0,61	0,60	31,02
WOS	0,51	0,64	0,48	0,54	0,58	0,56	-1,54
WOI	0,68	0,86	0,48	0,61	0,79	0,67	30,87
WIS	0,36	1,00	0,04	0,50	1,00	0,51	-44,80
WII	**0,67**	0,55	0,91	0,86	0,68	**0,73**	33,49
WOS_WIS	0,47	0,36	0,78	0,62	0,56	0,58	0,17
WOI_WII	0,59	0,77	0,52	0,61	0,71	0,64	-0,92
ADC	0,61	0,55	0,78	0,71	0,64	0,67	1330,99
MK	0,42	0,82	0,30	0,53	0,64	0,56	997,00
MD	**0,82**	0,86	0,70	0,73	0,84	**0,78**	2168,48
fp	**0,79**	0,82	0,70	0,72	0,80	**0,76**	167,81
Dt	0,59	0,55	0,74	0,67	0,63	0,64	1197,58
Dp	**0,67**	1,00	0,39	0,61	1,00	**0,69**	68,91

Tabella 2:
Accuratezza diagnostica di parametri estratti dalla MR nel distinguere tra parenchima del pancreas normale e tumori del pancreas. I parametri con accuratezza elevata e l'area sotto la curva sono sottolineati in grassetto.
Nota: AUC = area under curve, area sotto la curva; SEN = sensitivity, sensibilità; SPEC = specificity, specificità; NPV = negative predictive value, valore predittivo negativo; ACC = accuracy, accuratezza

significativamente più bassi rispetto a quelli del pancreas normale, della pancreatite cronica e dei NET (tutti P < 0,05). Per distinguere fra PDAC e NET, fp e Dfast hanno mostrato una differenza significativa (P < 0,0001 per entrambi) dimostrandosi parametri più utili rispetto a ADC e Dslow nell'analisi ROC (tutti P < 0,05). Gli IPMN maligni hanno indicato valori ADC e Dslow significativamente più bassi e valori Dfast e f più alti in confronto agli IPMN benigni (tutti P < 0,05). Nell'analisi ROC, fp ha mostrato l'area sotto la curva ROC più ampia per la distinzione tra IPMN maligni e benigni [40]. La loro conclusione è stata che la perfusione potrebbe costituire un fattore più importante della diffusione per quanto riguarda la differenziazione fra PDAC, pancreas normale, prostatite cronica e NET. L'fp ha inoltre dimostrato l'area sotto la curva ROC massima per distinguere fra IPMN maligni e benigni fra ADC e parametri IVIM. Riteniamo di conseguenza che la IVIM DWI sia un utile strumento per la caratterizzazione dei più comuni tumori maligni solidi o cistici del pancreas, per la sua capacità di fornire informazioni non solo sulla cellularità (Dslow) bensì anche sulla perfusione (Dfast e fp) [40].

Klauss et al. [41] hanno studiato la correlazione esistente fra parametri derivati dal modello IVIM e microvascolarizzazione istologicamente determinata negli adenocarcinomi duttali pancreatici (PDAC) e nei tumori neuroendocrini del pancreas (PNET). Nel loro studio, parametri del movimento incoerente intravoxel sono stati estratti da due tipi di volume di interesse (VOI), un VOI che abbraccia il volume totale del tumore (TTV) e un altro VOI corrispondente alla posizione del tumore regionale istologico (RTV). Essi hanno dimostrato che l'fp della

1

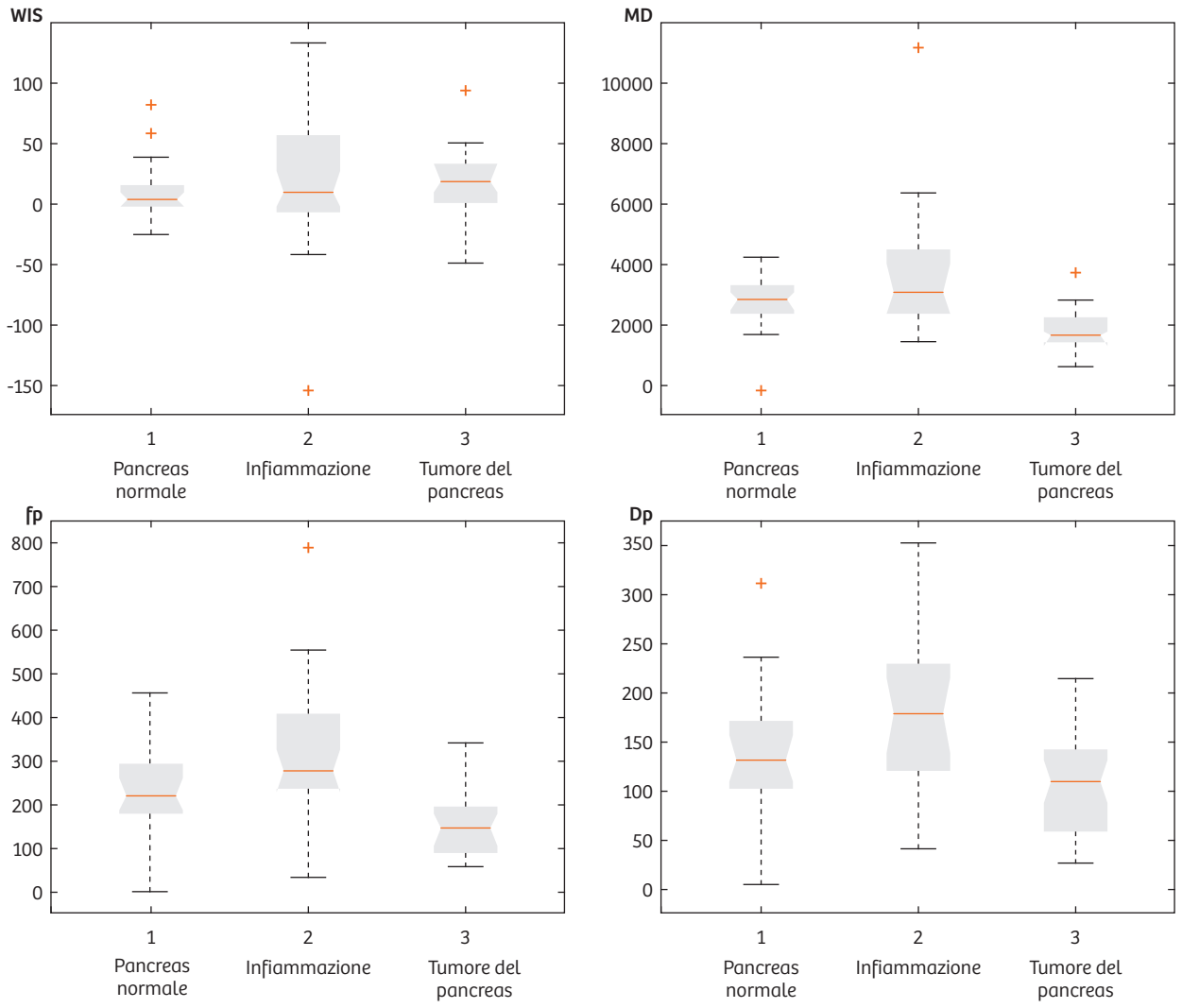


Figura 1:
Boxplot dei parametri WIS, MD, fp, e Dp.

frazione del volume del sangue era significativamente più bassa nei PDAC rispetto ai PNET(9,9% ± 5,4% vs. 15,5% ± 5,2%; P < 0,0001) e il Dt del coefficiente di diffusione era significativamente più alto (1,2 ± 0,18 x 10^{-3} vs 1,03 ± 0,15 x 10^{-3} mm^2/s; P = 0,001) nei PDAC. Non ci sono differenze significative riguardo al coefficiente di pseudodiffusione Dp (44,9 ± 52,9 x 10^{-3} vs. 53,8 ± 51,2 x 10^{-3} mm^2/s). La densità dei microvasi era significativamente più bassa nei PDAC (36,8 ± 25,9/ mm^2 vs. 80,0 ± 26,1/ mm^2; P = 0,0005) rispetto ai PNET. Quando derivata dall'RTV, la frazione del volume del sangue corrente fp e l'MVD di PDAC e PNET ha dimostrato un'eccellente correlazione (r = 0,85). La correlazione ottenuta utilizzando il TTV è risultata moderata (0,64). L'fp (RTV e TTV) e l'area dei microvasi hanno evidenziato una correlazione moderata (r = 0,54/0,47).

Nel nostro studio abbiamo valutato l'ADC e i parametri IVIM-correlati (Dp, fp e Dt), il coefficiente di curtosi che indica la deviazione della diffusione tessutale da un modello gaussiano e il coefficiente di diffusione con la correzione di un bias non gaussiano mediante DKI. Recentemente, la DKI è stata utilizzata per valutare la risposta terapeutica in diversi tipi di tumore [42–44].

Per quanto di nostra conoscenza, non ci sono studi recenti che analizzano le caratteristiche di perfusione e diffusione (ADC, IVIM e parametri DKI-derivati) per distinguere fra tessuto tumorale pancreatico e tessuto normale.

Alla luce dei risultati che abbiamo ottenuto, in base al test di Kruskal-Wallis, ci sono state fra i gruppi delle differenze statisticamente significative nei valori mediani per quanto concerne MD, fp e Dt. Nel distinguere fra parenchima del pancreas normale e tumori del pancreas, l'MD ha fornito i risultati migliori con una accuratezza del 78%.

Nel nostro studio, i fattori perfusione-correlati dei PDAC (fp e Dp) e l'MD del diffusion kurtosis imaging differivano da quelli riscontrarti nei pazienti con parenchima del pancreas normale e la loro performance diagnostica è stata superiore rispetto all'ADC. Benché la diagnosi differenziale di PDAC e di parenchima del pancreas normale venga in genere facilmente assegnata, potrebbe verificarsi una sovrapposizione delle caratteristiche di imaging sufficiente a causare problemi occasionali di differenziazione. I fattori di PDAC associati alla perfusione e il parenchima del pancreas normale potrebbero coadiuvare i clinici nel porre la diagnosi più accurata. Questi parametri, inoltre, dovrebbero anche aiutare a valutare la risposta alle terapie sistemiche e dirette al pancreas, individuando pazienti responder e non responder il più rapidamente possibile.

Conclusione

Una diagnosi accurata nel tumore del pancreas è essenziale per semplificare l'accurata stadiazione, la quale, a sua volta, consente una appropriata gestione terapeutica. I parametri acquisiti dalla IVIM e dalla curtosi di diffusione, oltre ai parametri semi-quantitativi ottenuti dalla DCE-MRI potrebbero agevolare la distinzione fra parenchima pancreatico normale e tumori del pancreas. I parametri che permettono la migliore classificazione del tessuto del parenchima del pancreas normale e dei tumori del pancreas sono MSD, WOI_WII, MD del diffusion kurtosis imaging e fp.

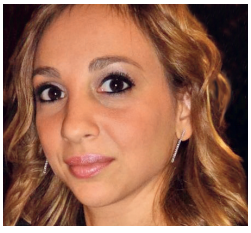
Bibliografia

1 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistic, 2017. CA Cancer J Clin. 2017 Jan;67(1):7-30.
2 Granata V, Fusco R, Catalano O, Setola SV, de Lutio di Castelguidone E, Piccirillo M, et al. Multidetector computer tomography in the pancreatic adenocarcinoma assessment: an update. Infect Agent Cancer. 2016 Nov 15;11:57. Li D, Xie K, Wolff R, Abbruzzese JL. Pancreatic cancer. Lancet. 2004;363(9414): 1049–57.
3 Brennan DD, Zamboni GA, Raptopoulos VD, Kruskal JB. Comprehensive preoperative assessment of pancreatic adenocarcinoma with 64-section volumetric CT. Radiographics. 2007 Nov–Dec;27(6):1653-66.
4 Fukukura Y, Shindo T, Hakamada H, Takumi K, Umanodan T, Nakajo M, et al. Diffusion-weighted MR imaging of the pancreas: optimizing b-value for visualization of pancreatic adenocarcinoma. Eur Radiol. 2016 Oct;26(10):3419-27.
5 Baek JH, Lee JM, Kim SH, et al. Small (< 3 cm) solid pseudopapillary tumors of the pancreas at multiphasic multidetector CT. Radiology. 2010;257(1):97-106.
6 Casneuf VF, Delrue L, Van Damme N, et al. Noninvasive monitoring of therapy-induced microvascular changes in a pancreatic cancer model using dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging with P846, a new low-diffusible gadolinium-based contrast agent. Radiat Res. 2011;175(1):10-20.
7 Kim JH, Lee JM, Park JH, Kim SC, Joo I, Han JK, et al. Solid pancreatic lesions: characterization by using timing bolus dynamic contrast-enhanced MR imaging assessment a preliminary study. Radiology. 2013 Jan;266(1):185-96.
8 Bali MA, Metens T, Denolin V, Delhaye M, Demetter P, Closset J, et al. Tumoral and nontumoral pancreas: correlation between quantitative dynamic contrast-enhanced MR imaging and histopathologic parameters. Radiology. 2011 Nov;261(2):456-66.
9 Kartalis N, Lindholm TL, Aspelin P, Permert J, Albiin N. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging of pancreas tumors. Eur Radiol. 2009;19(8):1981-90.
10 Inan N, Arslan A, Akansel G, Anik Y, Demirci A. Diffusion-weighted imaging in the differential diagnosis of cystic lesions of the pancreas. AJR Am J Roentgenol. 2008;191(4):1115-21.
11 Choi SY, Kim SH, Kang TW, Song KD, Park HJ, Choi YH. Differentiating Mass-Forming Autoimmune Pancreatitis From Pancreatic Ductal Adenocarcinoma on the Basis of Contrast-Enhanced MRI and DWI Findings. AJR Am J Roentgenol. 2016 Feb;206(2):291-300.
12 Wang Y, Miller FH, Chen ZE, et al. Diffusion-weighted MR imaging of solid and cystic lesions of the pancreas. RadioGraphics. 2011;31(3):E47–E64.
13 Lee SS, Byun JH, Park BJ, et al. Quantitative analysis of diffusion-weighted magnetic resonance imaging of the pancreas: usefulness in

characterizing solid pancreatic masses. J Magn Reson Imaging. 2008;28(4):928-36
14 Ma C, Guo X, Liu L, Zhan Q, Li J, Zhu C, et al. Effect of region of interest size on ADC measurements in pancreatic adenocarcinoma. Cancer Imaging. 2017 May 2;17(1):13.
15 Muraoka N, Uematsu H, Kimura H, et al. Apparent diffusion coefficient in pancreatic cancer: characterization and histopathological correlations. J Magn Reson Imaging. 2008;27(6):1302-8.
16 Ma C, Liu L, Li J, Wang L, Chen LG, Zhang Y, et al. Apparent diffusion coefficient (ADC) measurements in pancreatic adenocarcinoma: A preliminary study of the effect of region of interest on ADC values and interobserver variability. J Magn Reson Imaging. 2016 Feb;43(2):407-13.
17 Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Aubin ML, Vignaud J, Laval-Jeantet M. Separation of diffusion and perfusion in intravoxel incoherent motion MR imaging. Radiology. 1988;168(2):497-505.
18 Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Grenier P, Cabanis E, Laval-Jeantet M. MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. Radiology. 1986;161(2):401-7.
19 Koh DM, Collins DJ, Orton MR. Intravoxel incoherent motion in body diffusion-weighted MRI: reality and challenges. AJR Am J Roentgenol. 2011;196(6):1351-61.
20 Lemke A, Laun FB, Klauss M, et al. Differentiation of pancreas carcinoma from healthy pancreatic tissue using multiple b-values: comparison of apparent diffusion coefficient and intravoxel incoherent motion derived parameters. Invest Radiol. 2009;44(12):769-75.
21 Klauss M, Lemke A, Grünberg K, et al. Intravoxel incoherent motion MRI for the differentiation between mass forming chronic pancreatitis and pancreatic carcinoma. Invest Radiol. 2011;46(1):57-63.
22 Jensen JH, Helpern JA. MRI quantification of non-Gaussian water diffusion by kurtosis analysis. NMR Biomed. 2010;23:698–710.
23 Sun K, Chen X, Chai W, Fei X, Fu C, Yan X, et al. Breast Cancer: Diffusion Kurtosis MR Imaging-Diagnostic Accuracy and Correlation with Clinical-Pathologic Factors. Radiology. 2015;277:46-55.
24 Suo S, Chen X, Wu L, Zhang X, Yao Q, Fan Y, et al. Non-Gaussian water diffusion kurtosis imaging of prostate cancer. Magn Reson Imaging. 2014;32:421-7.
25 Nogueira L, Brandão S, Matos E, Nunes RG, Loureiro J, Ramos I, et al. Application of the diffusion kurtosis model for the study of breast lesions. Eur Radiol. 2014;24:1197-203.
26 Rosenkrantz AB, Sigmund EE, Winnick A, Niver BE, Spieler B, Morgan GR, et al. Assessment of hepatocellular carcinoma using apparent diffusion coefficient and diffusion kurtosis indices: preliminary experience in fresh liver explants. Magn Reson Imaging. 2012;30:1534-40.
27 Van Cauter S, Veraart J, Sijbers J, Peeters RR, Himmelreich U, De Keyzer F, et al. Gliomas: diffusion kurtosis MR imaging in grading. Radiology. 2012;263:492-501.
28 Raab P, Hattingen E, Franz K, Zanella FE, Lanfermann H. Cerebral gliomas: diffusional kurtosis imaging analysis of microstructural differences. Radiology. 2010;254:876-81.
29 Rosenkrantz AB, Sigmund EE, Johnson G, Babb JS, Mussi TC, Melamed J, et al. Prostate cancer: feasibility and preliminary experience of a diffusional kurtosis model for detection and assessment of aggressiveness of peripheral zone cancer. Radiology. 2012;264:126-35.
30 Fusco R, Petrillo A, Petrillo M, Sansone M. Use of Tracer Kinetic Models for Selection of Semi-Quantitative Features for DCE-MRI Data Classification. Applied Magnetic esonance. 2013;44(11):1311-24.
31 Deux J-F, Brugieres P, Rahmouni A. Liver cirrhosis: intravoxel incoherent motion MR imaging – pilot study. Radiology. 2008;249(3):891-9.
32 Wirestam R, Borg M, Brockstedt S, Lindgren A, Holtas S, Stahlberg F. Perfusion-related parameters in intravoxel incoherent motion MR imaging compared with CBV and CBF measured by dynamic susceptibility contrast MR technique. Acta Radiol. 2001;42(2):123-8.
33 Moteki T, Horikoshi H. Evaluation of hepatic lesions and hepatic parenchyma using diffusion-weighted echo-planar MR with three values of gradient b-factor. J. Magn. Reson. Imaging 2006;24(3):637–45.
34 Callot V, Bennett E, Decking UKM, Balaban RS, Wen H. In vivo study of microcirculation in canine myocardium using the IVIM method. Magn. Reson. Med. 2003;50(3):531-40.
35 Yao L, Sinha U. Imaging the microcirculatory proton fraction of muscle with diffusion-weighted echo-planar imaging. Acad. Radiol. 2000;7(1):27-32.
36 Granata V, Fusco R, Catalano O, Guarino B, Granata F, Tatangelo F, et al.Intravoxel incoherent motion (IVIM) in diffusion-weighted imaging (DWI) for Hepatocellular carcinoma: correlation with histologic grade. Oncotarget. 2016 Nov 29;7(48):79357–64.
37 Fusco R, Sansone M, Petrillo A. A comparison of fitting algorithms for diffusion-weighted MRI data analysis using an intravoxel incoherent motion model. MAGMA. 2017 Apr;30(2):113–20.
38 Granata V, Fusco R, Catalano O, Filice S, Amato DM, Nasti G, et al. Early Assessment of Colorectal Cancer Patients with Liver Metastases Treated with Antiangiogenic Drugs: The Role of Intravoxel Incoherent Motion in Diffusion-Weighted Imaging. PLoS One. 2015 Nov 13;10(11):e0142876.
39 Fusco R, Sansone M, Petrillo A. The Use of the Levenberg–Marquardt and Variable Projection Curve-Fitting Algorithm in Intravoxel Incoherent Motion Method for DW-MRI Data Analysis. Applied Magnetic Resonance. 2015;46(5):551-8.
40 Kang KM, Lee JM, Yoon JH, et al. Intravoxel incoherent motion diffusion weighted MR imaging for characterization of focal pancreatic lesions. Radiology. 2014;270:444-53.
41 Klauss M, Mayer P, Bergmann F, Maier-Hein K, Hase J, Hackert T, et al. Correlation of Histological Vessel Characteristics and Diffusion-Weighted Imaging Intravoxel Incoherent Motion-Derived Parameters in Pancreatic Ductal Adenocarcinomas and Pancreatic Neuroendocrine Tumors. Invest Radiol. 2015 Nov;50(11):792-7.
42 Chen Y, Ren W, Zheng D. Diffusion kurtosis imaging predicts neoadjuvant chemotherapy responses within 4 days in advanced nasopharyngeal carcinoma patients. 2015;42:1354-61.
43 Yu J, Xu Q, Song JC, Li Y, Dai X, Huang DY, et al. The value of diffusion kurtosis magnetic resonance imaging for assessing treatment response of neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer. Eur Radiol. 2017;27:1848-57.
44 Goshima S, Kanematsu M, Noda Y, Kondo H, Watanabe H, Bae KT. Diffusion kurtosis imaging to assess response to treatment in hypervascular hepatocellular carcinoma. AJR Am J Roentgenol. 2015;204:W543–9.

Contatto

Roberta Fusco
Dipartimento di Radiologia
"Istituto Nazionale Tumori - IRCCS Fondazione G. Pascale"
Via Mariano Semmola
80131 Napoli
Italia Tel.: +3908 1590 3738
r.fusco@institutotumori.na.it



Parametri MR di diffusione e perfusione per valutare la risposta alla radioterapia short-course pre-operatoria nel tumore del retto in stadio localmente avanzato: studio esplorativo comparativo tra parametri derivati da imaging SIS DCE-MRI, Intravoxel Incoherent Motion e Diffusion Kurtosis

Antonella Petrillo[1]; Roberta Fusco[1]; Mario Sansone[2]; Vincenza Granata[1]; Robert Grimm[3]; Daniela Rega[4]; Paolo Delrio[4]; Francesco Bianco[4]; Massimiliano Di Marzo[4]; Fabiana Tatangelo[5]; Antonio Avallone[6]; Biagio Pecori[7]

[1] Dipartimento di Radiologia, Istituto Nazionale Tumori (IRCCS), Fondazione G. Pascale, Napoli, Italia
[2] Dipartimento di Ingegneria Elettrica e delle Tecnologie dell'Informazione (DIETI), Napoli, Italia
[3] Siemens Healthineers, Erlangen, Germania
[4] Dipartimento di Chirurgia Oncologica Addominale, Istituto Nazionale Tumori (IRCCS), Fondazione G. Pascale, Napoli, Italia
[5] Dipartimento di Patologia Diagnostica, Istituto Nazionale Tumori (IRCCS), Fondazione G. Pascale, Napoli, Italia
[6] Dipartimento di Oncologia Medica Addominale, Istituto Nazionale Tumori (IRCCS) Fondazione G. Pascale, Napoli, Italia
[7] Dipartimento di Radioterapia, Istituto Nazionale Tumori (IRCCS) Fondazione G. Pascale, Napoli, Italia

Riassunto

Finalità
Valutare la risposta del tumore alla radioterapia short-course (SCR, Short Course Radiotherapy) pre-operatoria nel tumore del retto in stadio localmente avanzato (LARC, Locally Advanced Rectal Cancer) per mezzo dello Standardized Index of Shape (SIS), derivato da MRI dinamica con mezzo di contrasto (DCE, Dynamic Contrast-Enhanced), dell'Apparent Diffusion Coefficient (ADC), dell'Intravoxel Incoherent Motion (IVIM) e del Diffusion Kurtosis derivati da MRI pesata in diffusione (DW, Diffusion Weighted).

Materiali e metodi
Per lo studio sono stati arruolati 34 pazienti con LARC. I partecipanti sono stati sottoposti a MRI prima e dopo SCR, seguita da chirurgia ritardata, retrospettivamente. Per ogni paziente sono stati calcolati i parametri SIS, ADC, diffusione nel tessuto (Dt), pseudo-diffusione (Dp), frazione di perfusione (fp), diffusività media (MD) e media di Diffusion Kurtosis (MK). Dopo la chirurgia, sono stati stimati la TNM patologica e il grado di regressione del tumore (TRG). Per ogni parametro, sono state valutate le variazioni percentuali tra i valori prima e dopo SCR. Sono stati effettuati test non parametrici sui campioni ed è stata eseguita l'analisi della curva ROC (Receiver Operating Characteristic).

Risultati
15 pazienti sono stati classificati come "responder" (TRG ≤ 2) e 19 come "non-responder" (TRG > 3). Sette pazienti sono stati classificati TRG 1 (risposta patologica completa, pCR). Un test di Mann-Whitney ha mostrato differenze statisticamente significative solo per la variazione percentuale nei valori mediani di SIS tra pazienti responder e non-responder e tra risposta patologica completa e incompleta (valore p << 0,001). Il miglior risultato per differenziare responder e non-responder e per valutare la risposta patologica completa è stato ottenuto dal SIS con un'accuratezza dell'89% e un'area sotto la curva ROC rispettivamente di 0,95 e 0,88. È stata raggiunta un'accuratezza elevata (74%) anche dal parametro frazione di perfusione per rilevare la risposta patologica completa dopo SCR con un'area sotto la curva ROC di 0,70.

Conclusione
Il SIS è un promettente biomarcatore per la determinazione degli effetti anti-angiogenici mediante DCE-MRI per la valutazione della risposta al trattamento pre-operatorio dopo SCR con chirurgia ritardata e consente di discriminare la pCR permettendo di indirizzare la chirurgia verso il trattamento personalizzato e conservativo. In ogni caso, i parametri derivati da IVIM e DKI riflettono le variazioni della risposta tissutale e potrebbero essere utilizzati per valutare la risposta patologica nel LARC dopo SCR.

Introduzione

L'escissione mesorettale totale combinata con radioterapia e chemioterapia pre-operatoria (pCRT) è la procedura standard corrente per il tumore del retto in stadio localmente avanzato (LARC) [1–3]. La CRT long-course è stata largamente applicata e i risultati di questo approccio sono stati incoraggianti in termini di controllo locale con un'elevata percentuale di regressione del tumore fino a una percentuale significativa di risposta completa [1–3]. È tuttavia risaputo che la radioterapia short-course (SCR) è un'opzione terapeutica apprezzabile in pazienti con LARC. Una recente meta-analisi [4] ha riportato che la SCR con chirurgia immediata è efficace quanto la CRT long-course con chirurgia differita in termini di percentuali di sopravvivenza complessiva e libera da malattia, controllo locale e distante, e tossicità. Inoltre, la radioterapia short-course con chirurgia differita (SCRDS, Short Course Radiotherapy with Delayed Surgery) (dopo 4~8 settimane), una terapia opzionale prescritta a pazienti con tumori in stadio localmente avanzato che non sono idonei per la CRT, porta a risultati simili in termini di percentuale di pazienti con resezione del margine negativo e risultati soddisfacenti in termini di downstaging e di percentuale di risposta patologica a confronto con la CRT pre-operatoria tradizionale [5–13].

L'utilizzo di nuove modalità di imaging per valutare singolarmente la risposta alla terapia potrebbe essere di grande valore clinico e consentire la personalizzazione delle successive strategie per ogni paziente. Queste strategie vanno dall'approccio chirurgico personalizzato alla somministrazione di un regime adiuvante o persino ad un approccio del tipo "wait and see" senza chirurgia per pazienti ad alto rischio chirurgico [14, 15].

Una risposta positiva del tumore non corrisponde necessariamente ad una sua riduzione significativa quando si utilizza la MRI morfologica [16]; è difficile distinguere tra necrosi, tessuto fibrotico e tessuto tumorale residuo vitale all'interno delle aree trattate [16, 17]. Numerosi studi hanno esaminato in particolare il potenziale vantaggio aggiuntivo dei parametri quantitativi funzionali derivati dalle immagini MR [17–20]. La MRI dinamica con mezzo di contrasto (DCE-MRI) è risultata promettente per il rilevamento di tumore residuo dopo CRT pre-chirurgica [17–21]. Studi precedenti hanno preso in esame i parametri funzionali derivati da dati DCE-MRI nel tumore del retto [18–21], come lo Standardized Index of Shape proposto da Petrillo et al. [18], come semplice parametro semi-quantitativo per differenziare i responder dai non-responder dopo CRT nel LARC e la risposta al trattamento pre-operatorio dopo SCRDS [22]. Inoltre, in vari campi oncologici, i ricercatori hanno raccomandato l'uso dell'imaging pesato in diffusione (DWI) per valutare la risposta al trattamento [23–30]. Il DWI fornisce informazioni funzionali sulla microstruttura del tessuto mediante la valutazione delle differenze di mobilità dei protoni dell'acqua [23, 24]. Le caratteristiche di diffusione dell'acqua dipendono da densità cellulare, vascolarità, viscosità del fluido extracellulare e integrità della membrana cellulare. Quantificando queste proprietà per mezzo del coefficiente di diffusione apparente (ADC) individuale, utilizzando un modello mono-esponenziale per analizzare i dati DWI, questo può essere impiegato come biomarcatore di imaging per rilevare variazioni biologiche del tumore e per monitorare e prevedere la risposta al trattamento [25, 26]. Inoltre, utilizzando un modello bi-esponenziale per analizzare i dati DWI, possiamo ottenere informazioni sulle proprietà di diffusione e perfusione del tessuto derivate dal modello di movimento incoerente intravoxel (IVIM, Intravoxel Incoherent Motion): il coefficiente del tessuto puro (D) che descrive il movimento macroscopico dell'acqua nello spazio interstiziale cellulare, il coefficiente di pseudo-diffusione (Dp) che descrive il movimento microscopico del sangue nei vasi, e la frazione di perfusione (fp) che descrive la proporzione dei due diversi spostamenti [27–30].

Inoltre, il modello DWI convenzionale si basa sul presupposto che la diffusione dell'acqua all'interno di un voxel ha una sola componente e mostra un comportamento gaussiano dove le molecole dell'acqua si diffondono senza restrizioni [31]. Tuttavia, a causa della presenza di microstrutture (ad esempio, due tipi di tessuti o componenti in un solo voxel, organelli e membrane cellulari), il moto o la diffusione casuale di molecole d'acqua termicamente agitate all'interno di tessuto biologico mostra un comportamento non gaussiano [32]. Nel 2005, Jensen e colleghi hanno proposto un modello di diffusione non gaussiano denominato Diffusion Kurtosis Imaging (DKI) [32]. Questo modello include il coefficiente di curtosi (K), che misura lo scarto della diffusione nel tessuto da un modello gaussiano, e il coefficiente di diffusione (D) con correzione del bias non gaussiano.

Lo scopo di questo studio è determinare le prestazioni diagnostiche dell'imaging MR per la valutazione della risposta del tumore dopo SCRDS in pazienti con LARC utilizzando il SIS (Standardized Index of Shape) ottenuto da DCE-MRI e utilizzando parametri derivati da ADC, IVIM e DKI ottenuti da DW-MRI.

Materiali e metodi

Selezione dei pazienti

In questo studio retrospettivo, condotto da maggio 2011 a dicembre 2016, sono stati valutati 34 pazienti con un'età mediana di 67 anni (intervallo 48–83 anni) che avevano rifiutato o erano stati considerati non idonei alla chemioradioterapia e che erano stati programmati per la radioterapia short-course neoadiuvante.

Le caratteristiche dei pazienti sono descritte nella Tabella 1.

Tutti i pazienti presentavano una diagnosi di adenocarcinoma rettale, comprovata mediante biopsia. Per gli esami di stadiazione sono stati effettuati i seguenti esami: ecografia endorettale, MRI della pelvi e tomografia computerizzata (CT)

Caratteristiche	Tutti i pazienti n = 34 (%)	TRG 1–2 n = 15	TRG 3-4 n = 19	p*
Genere				> 0,05
Maschio/Femmina	26 (76,5) 8 (23,5)	10/5	16/3	
Età mediana (intervallo)	67 (48–83)	69 (48-78)	68 (48-76)	
Rischio di Gunderson				> 0,05
Intermedio: T3N0, T2N1	8 (23,5)	3	5	
Moderatamente alto: T2N2, T3N1, T4N0	17 (50,0)	7	10	
Alto: T3N2	9 (26,5)	5	4	
Distanza dalla rima anale				> 0,05
≤ 5 cm	14 (41,2)	6	8	
> 5 cm	20 (58,8)	9	11	
Margine circonferenziale di resezione				> 0,05
> 2 mm	15 (44,1)	6	9	
≤ 2 mm	13 (38,2)	6	7	
≤ 1 mm	5 (14,7)	2	3	
Non misurabile	1 (2,9)	0	1	

Tabella 1:
Caratteristiche dei pazienti ed risultati istopatologici.

di torace, addome e pelvi. I pazienti presentavano tumore del retto di stadio T2-T3 con e senza interessamento dei linfonodi locali. I pazienti in stadio T2 senza interessamento dei linfonodi sono stati inclusi solo se il tumore era posizionato a meno di 5 cm dalla rima anale. I criteri di esclusione erano: incapacità di fornire il consenso informato, precedente chirurgia rettale e controindicazioni alla MRI o alla somministrazione del mezzo di contrasto per MR. I pazienti sono stati inclusi nello studio in conformità alle linee guida approvate del Comitato Etico dell'Istituto Nazionale Tumori di Napoli e hanno fornito il loro consenso informato scritto.

Radioterapia
Tutti i pazienti sono stati sottoposti a CT per la pianificazione della dose in posizione prona. Dopo una simulazione di CT virtuale online, i set di dati CT sono stati trasferiti ad un sistema dedicato di pianificazione del trattamento attraverso una rete DICOM ed è stato calcolato un volume target clinico (CTV) individualizzato, includendo il volume complessivo del tumore con margini (2–3 cm a seconda della posizione del tumore, identificati mediante imaging MRI), il mesoretto e i linfonodi della regione in base alla posizione del tumore. Abbiamo contornato l'intestino tenue, le teste femorali e la vescica come organi critici in tutte le fette CT di tutti i pazienti, e abbiamo valutato il relativo istogramma dose-volume sulla console di pianificazione del trattamento. I piani tridimensionali per la radioterapia 3D o IMR (Intensity-Modulated Radiation Therapy) sono stati generati per un acceleratore lineare di raggi X Dual Energy da 6–20 MV (Clinac 2100, Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, USA) o da 6–15 MV (Elekta Agility, Elekta Instrument AB Stoccolma, Svezia), entrambi equipaggiati con collimatori multilamellari (MLC). I pazienti sono stati programmati utilizzando un piano di trattamento a 3 campi o IMRT per includere il volume target pianificato all'interno dell'isodose del 95%. Una dose di 25 Gy in 5 frazioni nell'arco di 1 settimana è stata prescritta nel punto di intersezione secondo ICRU 62.

Acquisizioni di dati MRI
Ogni paziente è stato sottoposto a studi MR prima e dopo SCR: baseline, in media 23,8 giorni prima di iniziare la radioterapia, e ritardati, in media 61,0 giorni dopo la fine di SCR. L'imaging MR è stato eseguito con uno scanner 1.5T (MAGNETOM Symphony, Siemens Healthcare, Erlangen, Germania) con bobina Body phased-array. I pazienti sono stati posti in posizione supina, a testa in avanti. La lieve distensione del lume rettale è stata ottenuta con 60–90 mL di sospensione di Ferumoxsil (Lumirem, Guerbet, Roissy, Francia) non diluito introdotta per il retto. Sono state ottenute immagini della pelvi T1w 2D turbo spin-echo (TSE) coronali pre-contrasto e immagini T2w 2D turbo spin-echo sagittali e assiali. Sono state quindi acquisite immagini DWI assiali (SE-DW-EPI, spin-echo diffusion-weighted echo-planar imaging) in corrispondenza dei sette valori di b di 0, 50, 100, 150, 300, 600, 800 s/mm^2. Successivamente sono state acquisite immagini T1w, FLASH 3D gradient-echo assiali, dinamiche, con mezzo di contrasto. Abbiamo ottenuto una sequenza prima e dieci sequenze, senza ritardo, dopo l'iniezione IV di 0,1 mmol/kg di un mezzo di contrasto positivo, paramagnetico a base di gadolinio (Gd-DOTA, Dotarem, Guerbet, Roissy, Francia). Il mezzo di contrasto è stato iniettato utilizzando una pompa Spectris Solaris® EP MR (MEDRAD Inc., Indianola, PA, USA), con una portata di 2 mL/s, e seguito da un lavaggio con 10 mL di soluzione salina alla stessa velocità. La risoluzione temporale è stata di 0,58 minuti, corrispondente a 35 secondi (come riportato nella Tabella 2). Sono state quindi acquisite immagini T1w 2D turbo spin-echo sagittali, assiali e coronali post-contrasto, con e senza saturazione del grasso (Tabella 2). Sequenze pre e post-contrasto T1w assiali sono state acquisite nella stessa posizione della sequenza T2w. Il tempo di acquisizione totale della MRI è stato di circa 40 minuti. I pazienti non sono stati sottoposti a preparazione dell'intestino, somministrazione di farmaci antispasmodici o distensione rettale prima di qualsiasi esame MR.

Analisi dei dati delle immagini MR
La valutazione delle immagini è stata eseguita in un singola sessione di lettura per ciascun paziente, sulla base dell'opinione convergente di due radiologi gastrointestinali con 25 anni e 10 anni di esperienza nella lettura di immagini MR pelviche.

Sequenza	Orientamento	TR/TE/FA (ms/ms/gradi)	FOV (mm x mm)	Spaziatura pixel	ST/Gap (mm/mm)
T1w 2D TSE	Coronale	499/13/150	450 x 450	0,87 x 0,87	3/0
T2w 2D TSE	Sagittale	4820/98/150	250 x 250	0,78 x 0,78	3/0
T2w 2D TSE	Assiale	3970/98/150	250 x 250	0,78 x 0,78	3/0
SE-DW-EPI	Assiale	2700/83	270 x 230	1,70 x 1,70	4/0
T1w FLASH 3D, pre-contrasto	Assiale	9,8/4,76/25	330 x 247	0,59 x 0,59	3/0
T1w FLASH 3D, post-contrasto	Assiale	9,8/4,76/25	330 x 247	0,59 x 0,59	3/0
T1w 2D TSE	Sagittale	538/13/150	250 x 250	0,48 x 0,48	3/0
T1w 2D TSE	Coronale	538/13/150	250 x 250	0,48 x 0,48	3/0
T1w 2D TSE	Assiale	450/12/150	270 x 236	0,52 x 0,52	3/0

Tabella 2:
Parametri delle sequenze usate negli studi MRI.
Abbreviazioni: TR = Tempo di ripetizione, TE = Tempo di echo, FOV = Campo di vista, FA = Flip Angle, ST = Spessore di fetta, TF = Fattore turbo, AT = Tempo di acquisizione

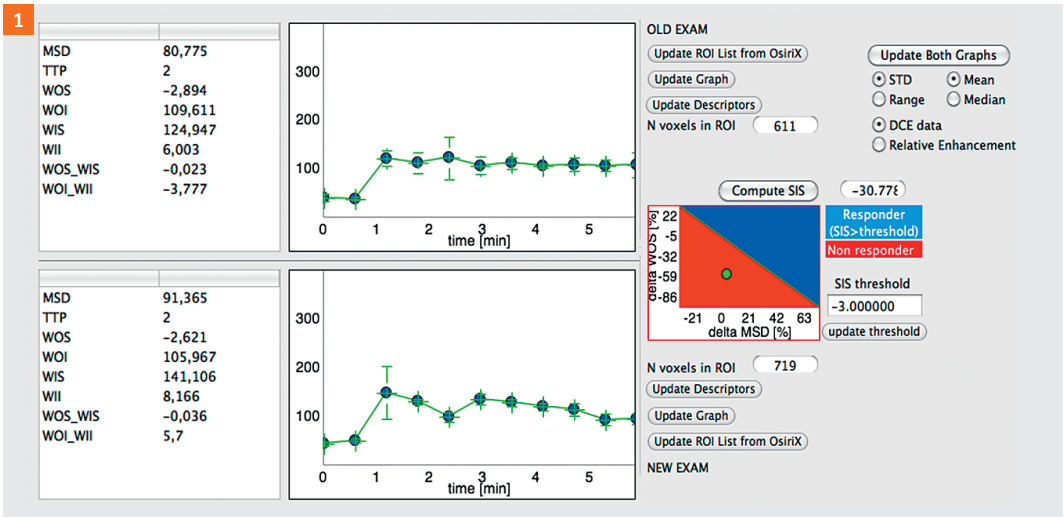


Figura 1:
Plugin OsiriX per SIS sviluppato presso il nostro istituto.

Per tenere conto dell'eterogeneità del tumore, sulla base di immagini pre-contrasto pesate in T1 utilizzando immagini pesate in T2 come guida [33], i radiologi hanno tracciato manualmente le regioni di interesse (ROI) lungo i contorni del tumore per ottenere il volume di interesse (VOI) DCE-MR per ciascuno studio, coprendo l'intera lesione con l'esclusione di grasso periferico, artefatti e vasi sanguigni. Inoltre, per la DW-MRI, basandosi sul DWI con il valore di b più alto, i radiologi hanno tracciato manualmente le regioni di interesse (ROI) lungo i contorni del tumore per ottenere il volume di interesse (VOI) DW-MR per ciascuno studio.

Per ogni descrittore della MR, la variazione percentuale del valore medio nel VOI tra il pre e il post-trattamento è stata calcolata come $\Delta X = (Xpre - Xpost) / Xpre$ (dove X è il descrittore di forma generica).

Non è stata applicata alcuna registrazione delle immagini ai dati acquisiti. Abbiamo escluso dall'analisi le fette in cui erano visibili artefatti da movimento. Inoltre, è stata eseguita un'analisi volumetrica per ciascun parametro riducendo così al minimo gli errori dovuti all'errato allineamento dei voxel.

Caratteristiche DCE-MRI

Per eseguire l'analisi SIS, gli autori hanno sviluppato un plugin OsiriX (Fig. 1) [34]. Considerando il VOI segmentato, sono state calcolate la differenza massima di segnale (MSD) e la pendenza della curva di wash out (WOS) come riportato in [35]. Per l'analisi SIS, abbiamo quindi valutato la variazione percentuale di MSD [$\Delta MSD = (MSD_1 - MSD_2) / MSD_1 \times 100$], di WOS [$\Delta WOS = (WOS_1 - WOS_2) / WOS_1 \times 100$] e dei due combinati come descritto in un precedente articolo [18].

Caratteristiche DWI
Per ciascun voxel, sono state estratte 9 caratteristiche dai dati DWI utilizzando il modello mono-esponenziale, il modello Diffusion Kurtosis Imaging e l'imaging Intra Voxel Incoherent Motion con un metodo di adattamento biesponenziale convenzionale (CBFM).

Il decadimento del segnale DWI è più comunemente analizzato con il modello monoesponenziale [23, 24]:

Equazione 1

$$ADC = \frac{\ln\left(\frac{S_0}{S_b}\right)}{b}$$

dove S_b è l'intensità del segnale MRI con pesatura in diffusione b, S_0 è l'intensità del segnale non pesato in diffusione e ADC è il coefficiente di diffusione apparente.

Per un voxel con un'elevata frazione vascolare, il decadimento dei dati MRI può deviare da una forma monoesponenziale, in particolare mostrando un decadimento rapido nell'intervallo dei bassi valori di b generati dall'effetto IVIM [23, 24]. Pertanto, oltre al modello monoesponenziale, è stato utilizzato un modello biesponenziale convenzionale per stimare i parametri di pseudo-diffusività (Dp indicato anche con D*), frazione di perfusione (fp) e diffusività del tessuto (Dt) correlati a IVIM:

Equazione 2

$$\frac{S_0}{S_b} = f_p \cdot \exp(-b \cdot D_p) + (1 - f_p) \cdot \exp(-b \cdot D_t)$$

Inoltre, nell'analisi è stato incluso il Diffusion Kurtosis Imaging per ottenere le immagini finali fittate (media del coefficiente di diffusione, MD, e media di Diffusion Kurtosis, MK).

Le immagini DW multi-b sono state ottenute attraverso il fit voxel-per-voxel utilizzando l'equazione del decadimento del segnale del modello Diffusion Kurtosis (3) con applicazione di un algoritmo per la retta di regressione lineare con il metodo dei minimi quadrati a due variabili come quello utilizzato in un precedente studio [32]:

Equazione 3

$$S(b) = S_0 \exp\left(-b \cdot D + \frac{1}{6} b^2 \cdot D^2 \cdot K\right)$$

In questa equazione, D è un coefficiente di diffusione corretto e K è il coefficiente in eccesso di curtosi nel modello di diffusione. K descrive il grado di deviazione del movimento molecolare dalla distribuzione gaussiana perfetta. Quando K è uguale a 0, l'equazione (3) evolve in un'equazione monoesponenziale convenzionale (1):

La differenza tra D e ADC è che D è una forma corretta di ADC da utilizzare in circostanze non gaussiane.

[1] WIP, il prodotto è attualmente in fase di sviluppo e non è destinato alla vendita negli Stati Uniti, in Cina e altri Paesi. Non è possibile garantirne la disponibilità futura.

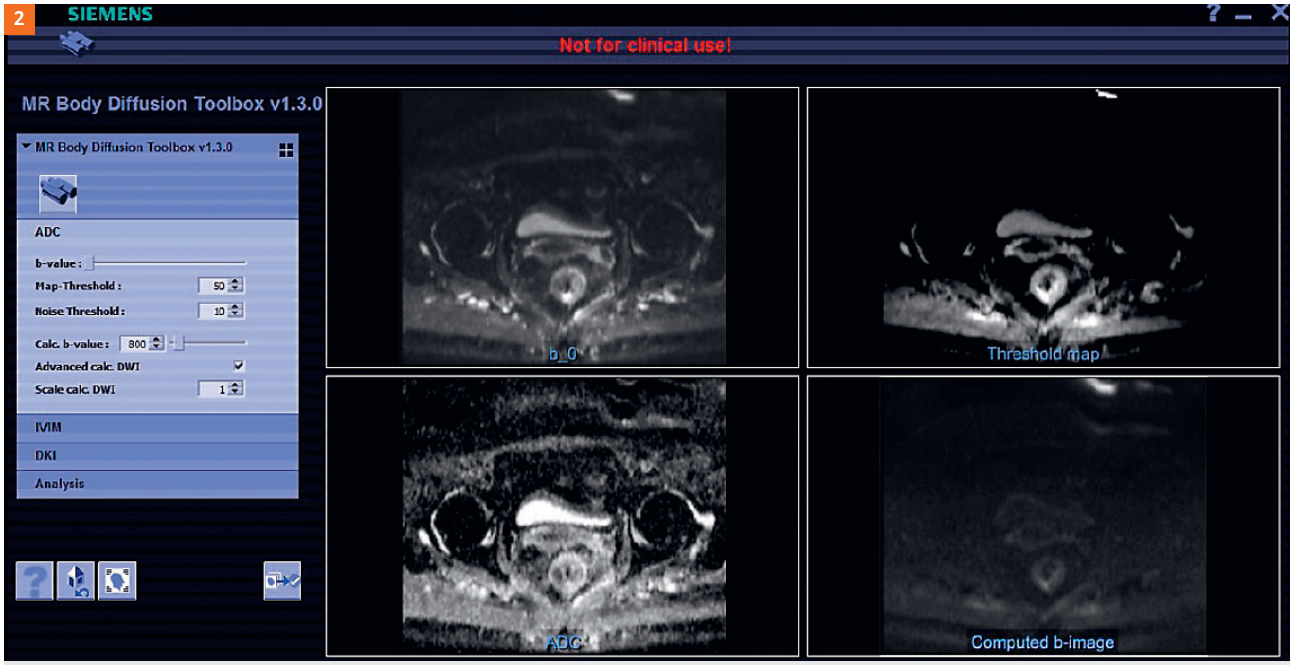


Figura 2:
Interfaccia del MR Body Diffusion Toolbox[1] di Siemens Healthineers.

I parametri di DWI convenzionale (ADC), IVIM (fp, Dt, Dp) e DKI (MK e MD) sono stati ottenuti dai dati DWI multi-b con tutti i valori di b misurati utilizzando il software di post-elaborazione prototipo Body Diffusion Toolbox[1] (algoritmo 0 per il fitting IVIM) prodotto da Siemens Healthcare, Erlangen, Germania.

Interventi chirurgici
L'intervento chirurgico è stato eseguito, in media, 70,0 giorni dopo la fine della radioterapia. In base ai risultati della restadiazione e della riduzione della massa tumorale, l'opzione chirurgica con preservazione degli sfinteri è stata considerata per tutti i pazienti che non presentavano un chiaro coinvolgimento dello sfintere prima del trattamento e l'escissione locale è stata considerata per i pazienti con una risposta clinica significativa. L'operazione pianificata è stata discussa con i pazienti che hanno fornito uno specifico consenso informato. La resezione rettale con escissione mesorettale totale e nerve sparing bilaterale, ove possibile, ha rappresentato l'approccio standard. Nei tumori distali è stata eseguita una resezione anteriore ultra bassa con anastomosi colo-anale manuale oppure, in caso di interessamento dello sfintere, una resezione addomino perineale. Tutti i pazienti che hanno ricevuto un'anastomosi sono stati sottoposti alla ricostruzione di una ileostomia di protezione.

Valutazione della risposta patologica
Sono stati forniti i dettagli di come è stata condotta la valutazione della risposta patologica [36, 37]. In breve, campioni chirurgici contenenti il tumore sono stati valutati e classificati in base al grado di regressione del tumore (TRG, Tumor Regression Grade), come proposto da Mandard et al. [37], da un patologo esperto che non era a conoscenza degli esiti della MRI. Il punteggio TRG 1 indica una risposta completa con assenza di tumore residuo e fibrosi in estensione attraverso la parete. TRG 2 è definito come presenza di cellule tumorali residue diffuse all'interno della fibrosi. TRG 3 corrisponde a un aumentato numero di cellule tumorali residue con fibrosi predominante. TRG 4 indica cellule tumorali residue predominanti rispetto alla fibrosi. TRG 5 è assenza di carichi regressivi. I pazienti con punteggio TRG 1 o 2 sono stati considerati responder, mentre i rimanenti pazienti (TRG 3, 4 o 5) sono stati classificati non-responder. Si è considerato che i pazienti con punteggio TRG 1 avessero ottenuto una risposta patologica completa mentre i pazienti con TRG 2–5 avessero ottenuto una risposta patologica incompleta [18].

Analisi statistica
È stato eseguito un test di Mann-Whitney non parametrico per valutare le differenze statisticamente significative tra pazienti responder e non-responder e tra responder con risposta completa e risposta incompleta. Sono state utilizzate inoltre le curve ROC (Receiver Operating Characteristic) per valutare le prestazioni diagnostiche per ciascun parametro. È stata calcolata l'area sotto la curva ROC (AUC, Area Under ROC Curve) e sono state ottenute soglie ottimali massimizzando l'indice di Youden. Sensibilità, specificità, valore predittivo positivo (PPV), valore predittivo negativo (NPV) e accuratezza sono stati calcolati considerando valori di cut-off ottimali.

Un valore P < 0,05 è stato considerato significativo per tutti i test. Tutte le analisi sono state eseguite utilizzando lo Statistics Toolbox prodotto da Matlab R2007a (The Math-Works, Natick, MA, USA).

Risultati

Tutti i pazienti nella nostra serie avevano avuto un adenocarcinoma rettale. Tre pazienti sono stati classificati patologicamente come T0, 6 come T1, 20 come T2, 5 come T3. Ci sono stati 7 pazienti con punteggio TRG 1, 8 con TRG 2, 11 con TRG 3, 8 con TRG 4 e nessuno con TRG 5. Pertanto, 15 pazienti sono stati classificati come responder e 19 come non-responder in base al punteggio TRG. Sette pazienti hanno avuto una risposta patologica completa. I risultati dei parametri sono stati riportati in termini di variazioni percentuali tra pre e post-terapia (simbolo Δ).

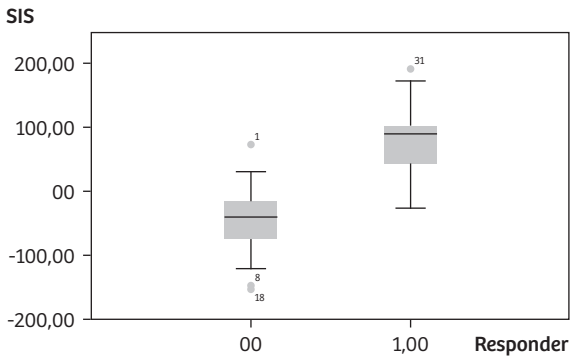
Un test di Mann-Whitney ha mostrato differenze statisticamente significative esclusivamente per la variazione percentuale del SIS tra pazienti responder e non-responder e tra risposta patologica completa e incompleta (valore p << 0,001, Fig. 3). La Figura 3 mostra dei boxplot per SIS in termini di discriminazione tra responder e non-responder (3A) e discriminazione tra risposta completa e incompleta (3B). La Figura 4 mostra i boxplot per ciascun parametro di diffusione tra responder e non-responder e la Figura 5 tra responder con risposta completa e incompleta. La Tabella 3 mostra la variazione nei parametri SIS e di diffusione per differenziare il gruppo dei responder e il gruppo dei non-responder, e nella Tabella 4 per differenziare la risposta patologica completa dalla risposta patologica incompleta. I risultati sono stati statisticamente significativi per tutti i parametri (test di Fisher p < 0,01). Il miglior parametro per differenziare i responder dai non-responder è stato il SIS (sensibilità 94%, specificità 84%, AUC = 0,95, valore di cut-off = -7,8%). Per i parametri derivati da IVIM, i migliori risultati per differenziare i responder dai non-responder sono stati ottenuti con Dt (sensibilità 75%, specificità 74%, AUC = 0,63, valore di cut-off = 25,59%). Il SIS ha ottenuto le prestazioni diagnostiche migliori anche per differenziare la pCR (sensibilità 86%, specificità 89%, AUC = 0,88, valore di cut-off = 68,2%). È stato inoltre ottenuto un valore AUC elevato (0,70) da fp per rilevare la risposta patologica completa dopo SCR con un valore di cut-off = 15,32%.

La Figura 6A mostra l'analisi della curva ROC per ΔSIS e la variazione nei parametri derivati da DW-MRI per differenziare i responder dai non-responder, mentre la Figura 6B mostra l'analisi della curvaROC per ΔSIS e la variazione nei parametri di diffusione per rilevare la risposta patologica completa a confronto con la risposta patologica incompleta.

Discussione e conclusioni

Negli ultimi anni, vi è stato un crescente interesse per le modalità di imaging funzionale con l'intenzione di aumentare l'accuratezza diagnostica per la valutazione della risposta alla terapia. Queste modalità di imaging riflettono le proprietà

3A



3B

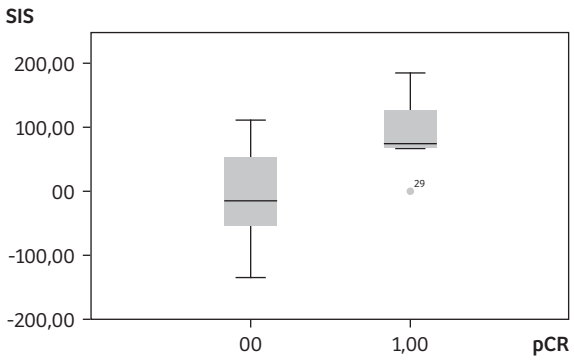


Figura 3:
Boxplot di SIS per differenziare tra responder e non-responder e per rilevare la risposta patologica completa (pCR).

4

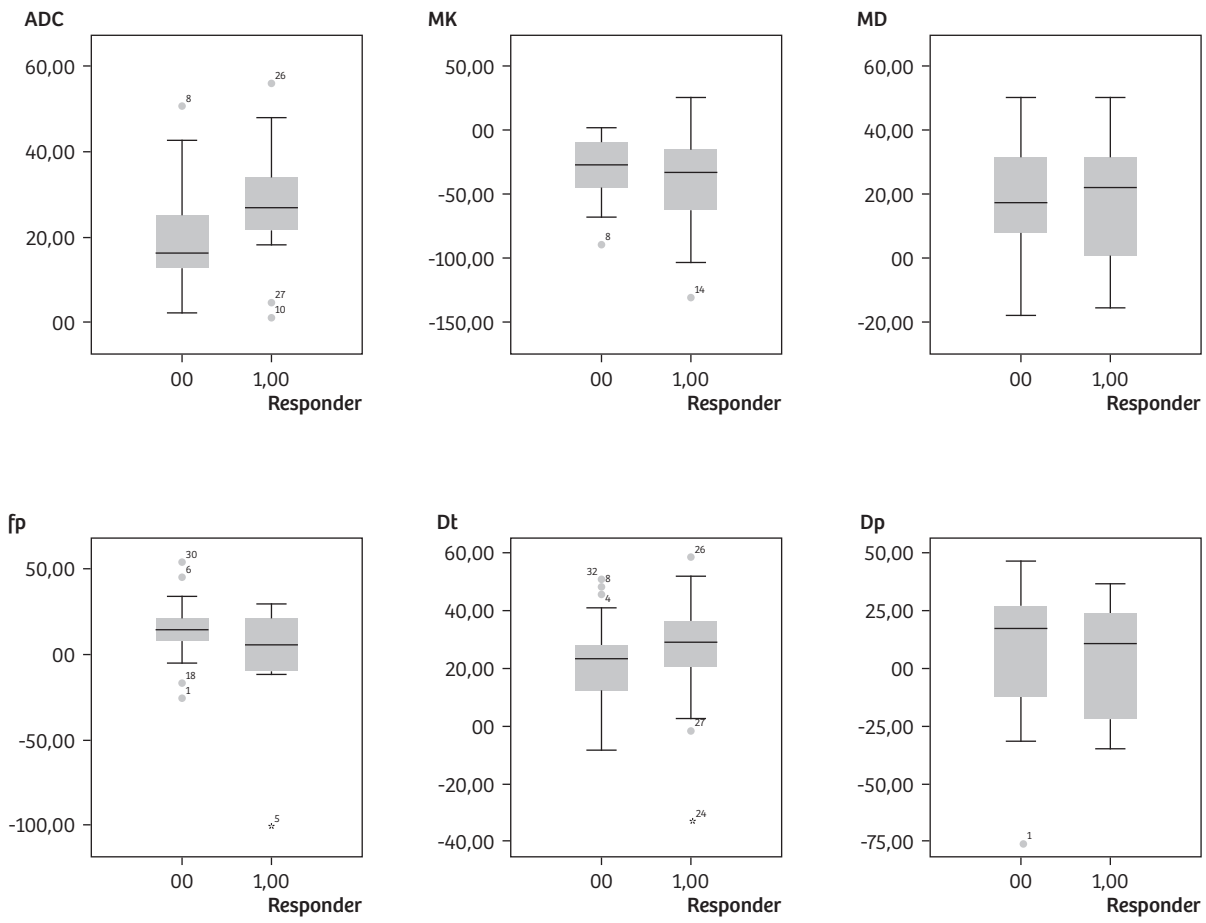


Figura 4:
Boxplot dei parametri di diffusione per differenziare tra responder e non-responder.

microstrutturali e metaboliche di un tumore, consentendo la valutazione delle variazioni indotte dal trattamento prima che diventino visibili cambiamenti morfologici. DCE-MRI e DWI sono emerse come potenti strumenti di previsione e valutazione della risposta alla terapia neoadiuvante per il tumore del retto. Di fatto, l'imaging DCE-MR e DW-MR dopo CRT pre-operatoria si sono dimostrati più preziosi dell'imaging MR morfologico nel riconoscere la risposta significativa e patologica completa e nell'identificare il tumore residuo.

L'obiettivo di questo studio è determinare le prestazioni diagnostiche dell'imaging DCE e DW per la valutazione della risposta del tumore dopo SCRDS in pazienti con LARC, confrontando il SIS (Standardized Index of Shape) ottenuto mediante DCE-MRI e utilizzando ADC, parametri derivati da IVIM e il DKI ottenuti mediante DW-MRI. Per quanto di nostra conoscenza, non esistono studi in letteratura che confrontino i parametri derivati da DCE-MRI, IVIM, e DKI per valutare la risposta alla terapia nel tumore del retto in stadio localmente avanzato dopo SCRDS.

Esistono molti studi che valutano la singola modalità, DCE e DWI, nella valutazione della CRT long-course pre-operatoria [18–21, 38–40]. Nei nostri precedenti studi [18] abbiamo dimostrato la capacità della DCE-MRI in combinazione con SIS di distinguere tra pazienti responder e non-responder e la risposta patologica completa al tumore dopo CRT nel LARC con un elevato grado di accuratezza, anche quando confrontata con esami FDG-PET [41]. Numerosi studi hanno già dimostrato il ruolo dell'imaging pesato in diffusione nel LARC per la valutazione precoce e tardiva della risposta alla terapia [38–40] e numerosi studi hanno valutato anche l'uso dell'IVIM nell'elaborazione dei dati DW in diversi tipi di tumori [27–30, 42]. Inoltre, esistono alcuni studi che hanno come obiettivo la valutazione della risposta del tumore dopo SCR basandosi su valutazioni della variazione metabolica rivelata mediante FDG-PET e che forniscono risultati contrastanti [43–46]. Due studi [45, 46] hanno analizzato le risposte alla SCR nel LARC, documentando l'assenza di risposte metaboliche significative alla SCR. Tuttavia, Pecori et al. [44] hanno dimostrato che, nel corso della SCR, è possibile stimare la probabilità di risposta patologica del tumore sulla base di un'analisi della regressione logistica dei parametri PET/CT derivati da tre studi sequenziali. In un altro nostro studio [19], abbiamo valutato i parametri derivati da SIS e IVIM nel LARC dopo SCRDS, dimostrando che

5

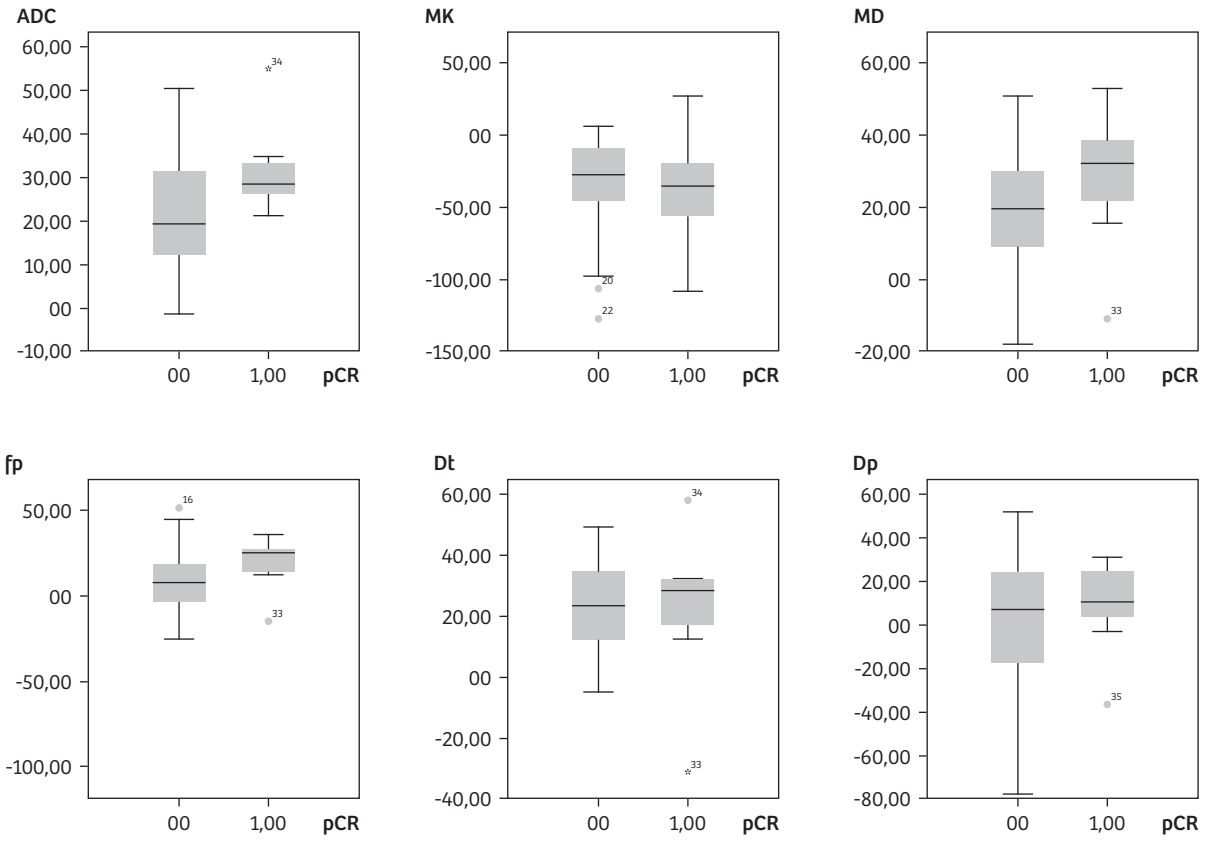


Figura 5:
Boxplot dei parametri di diffusione per rilevare una risposta patologica completa (pCR).

SIS è risultato il parametro migliore per la distinzione tra responder e non-responder (sensibilità 94%, specificità 84%, accuratezza 89%, valore di cut-off -7,8%) e ha fornito la miglior prestazione diagnostica anche per la distinzione della pCR (sensibilità 86%, specificità 89%, accuratezza 89%, valore di cut-off = 68,2%). Abbiamo inoltre dimostrato che combinando linearmente ogni possibile coppia di parametri o tutti i parametri funzionali derivati da IVIM, non si aumentava l'accuratezza rispetto al solo SIS. In questo studio, abbiamo anche estrapolato dei parametri derivati da DKI utilizzando l'MR Body Diffusion Toolbox di Siemens Healthineers.

I nostri risultati hanno dimostrato che, sulla base di due soli studi MRI (basale e preoperatorio), esistevano differenze statisticamente significative nei valori ΔSIS tra pazienti responder e non-responder e tra risposta patologica completa e incompleta (p << 0,01 al test di Mann-Whitney) mentre non esistevano differenze statisticamente significative nella variazione percentuale dei parametri derivati da IVIM e DKI. Il miglior parametro per differenziare i responder dai non-responder e la risposta completa dalla risposta incompleta mediante l'analisi della ROC è stato il SIS (sensibilità 94%, specificità 84%, accuratezza 89%, AUC = 0,95, valore di cut-off = -7,8%). Tuttavia, anche ΔADC ha dimostrato una buona accuratezza diagnostica del 71% nel differenziare i responder dai non-responder e un'accuratezza del 60% nel differenziare la risposta patologica completa dalla risposta incompleta dopo SCR. Per i parametri derivati da IVIM DWI, i migliori risultati per differenziare i responder dai non-responder sono stati ottenuti con Dt (sensibilità 75%, specificità 74%, AUC =

Responder vs non-responder

	AUC	Sensibilità	Specificità	PPV	NPV	Accuratezza	Cut-off
ADC	0,67	0,88	0,58	0,64	0,85	0,71	18,63
MK	0,37	0,06	1,00	1,00	0,56	0,57	2,19
MD	0,51	0,63	0,63	0,59	0,67	0,63	18,60
fp	0,42	0,38	0,68	0,50	0,57	0,54	15,32
Dt	0,63	0,75	0,74	0,71	0,78	0,74	25,59
Dp	0,40	1,00	0,05	0,47	1,00	0,49	-79,01
SIS	0,95	0,94	0,84	0,83	0,94	0,89	-7,76

Tabella 3:
Prestazioni diagnostiche di ciascun parametro derivato da MR per differenziare responder e non-responder.
Abbreviazioni: AUC = Area sotto la curva ROC; PPV = Valore predittivo positivo; NPV = Valore predittivo negativo

Responder con risposta completa vs risposta incompleta

	AUC	Sensibilità	Specificità	PPV	NPV	Accuratezza	Cut-off
ADC	0,73	1,00	0,50	0,33	1,00	0,60	19,11
MK	0,40	0,14	1,00	1,00	0,82	0,83	2,19
MD	0,68	0,71	0,75	0,42	0,91	0,74	25,17
fp	0,70	0,71	0,75	0,42	0,91	0,74	15,32
Dt	0,57	0,71	0,57	0,29	0,89	0,60	25,59
Dp	0,58	0,86	0,43	0,27	0,92	0,51	-11,85
SIS	0,88	0,86	0,89	0,67	0,96	0,89	-70,00

Tabella 4:
Prestazioni diagnostiche di ciascun parametro derivato da MR per rilevare la risposta patologica completa (pCR).
Abbreviazioni: AUC = Area sotto la curva ROC; PPV = Valore predittivo positivo; NPV = Valore predittivo negativo

0,63, accuratezza 74%, valore di cut-off = 25,59%). Il SIS ha fornito le prestazioni diagnostiche migliori anche per differenziare la pCR (sensibilità 86%, specificità 89%, accuratezza 89%, AUC = 0,88%, valore di cut-off = 68,2%). È stato inoltre ottenuto un valore di accuratezza AUC elevato (74%) mediante fp per rilevare la risposta patologica completa dopo SCR con area sotto la curva ROC di 0,70, sensibilità 71%, specificità 75% e valore di cut-off = 15,32%.

Sono necessari ulteriori studi per valutare se la combinazione di tecniche di imaging funzionale diverse potrebbe aumentare la risposta di specificità alla terapia dopo SCR, come già dimostrato da Lambrecht et al. [47] con la combinazione di ^{18}F-FDG PET/CT e DWI di pretrattamento per aumentare la valutazione della specificità della risposta.

Alcune potenziali limitazioni meritano qui una considerazione speciale: le immagini MR sono state valutate sulla base dell'opinione convergente di due radiologi in una singola sessione per ciascun paziente, pertanto non è stata valutata la variabilità intra-osservatore. Un pannello di pazienti più ampio avrebbe con ogni probabilità rafforzato la potenza di questo studio sulla valutazione della terapia SCR. Non è stata eseguita un'analisi di riproducibilità dei parametri derivati da MR, tuttavia l'uso di valori medi per ciascun parametro DCE e DW estratto dal volume di interesse consentirà di ottenere misure più solide.

In conclusione, il SIS (Standardized Index of Shape) è un promettente biomarcatore per la determinazione degli effetti anti-angiogenici mediante DCE-MRI per la valutazione della risposta al trattamento pre-operatorio dopo SCR con chirurgia ritardata e ci consente di identificare la risposta patologica permettendoci di indirizzare la chirurgia verso un trattamento personalizzato e conservativo. Tuttavia, i parametri derivati da IVIM e DKI riflettono le variazioni della risposta dei tessuti e potrebbero essere utilizzati per valutare la risposta patologica.

Ringraziamenti

Il supporto per la scrittura e la redazione nella preparazione di questo manoscritto è stato fornito da Manuela Di Giovanni, University of Technology, Sydney, Australia.

Le dichiarazioni dei clienti Siemens qui presentate si basano su risultati conseguiti nel contesto particolare del cliente. Poiché non esiste un ospedale "tipico" ed esistono molte variabili (per es. dimensioni dell'ospedale, tipologia della casistica, livello di informatizzazione) non vi può essere alcuna garanzia che altri clienti conseguano i medesimi risultati.

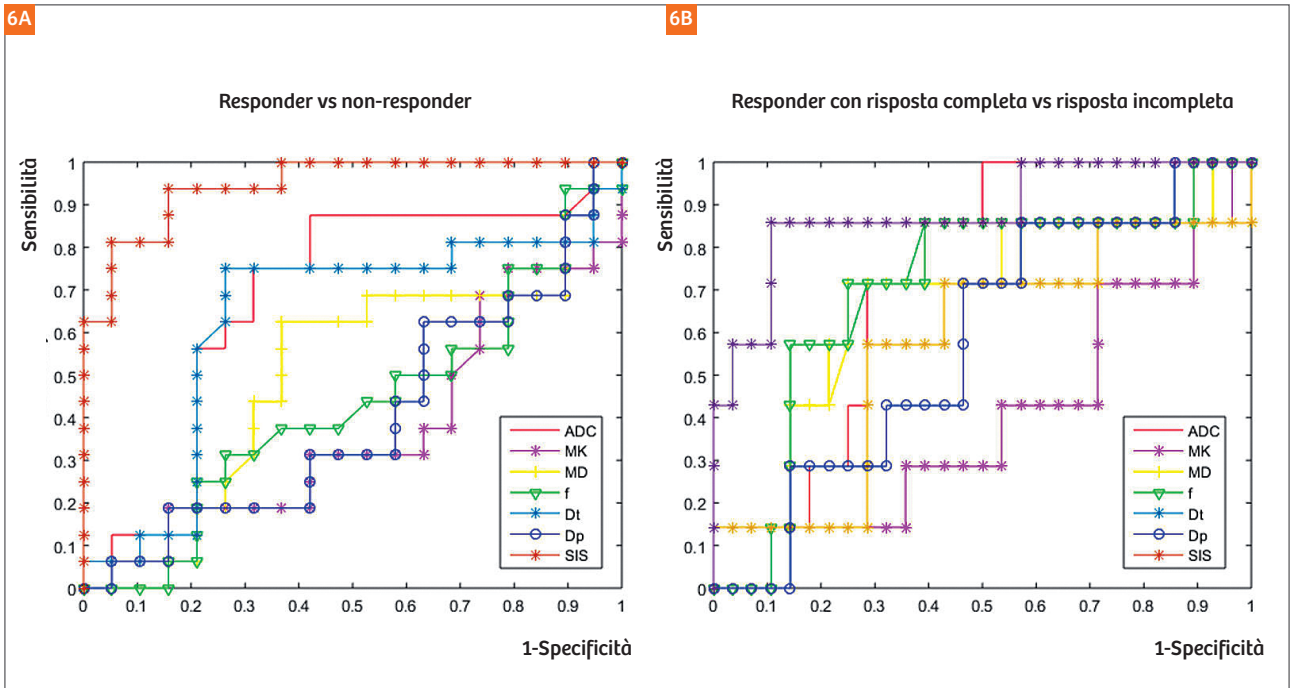


Figura 6:
Analisi della ROC per i migliori parametri derivati da MR per predire la risposta patologica completa e i pazienti responder di SCRDS.

Bibliografia

1 Avallone A, Aloj L, Delrio P, Pecori B, Leone A, Tatangelo F, Perri F, Petrillo A, Scott N, Budillon A. Multidisciplinary approach to rectal cancer: are we ready for selective treatment strategies? Anticancer Agents Med Chem. 2013 Jul 1;13(6):852-60.

2 Avallone A, Delrio P, Guida C, Tatangelo F, Petrillo A, Marone P, Cascini LG, Morrica B, Lastoria S, Parisi V, Budillon A, Comella P. Biweekly oxaliplatin,raltitrexed, 5-fluorouracil and folinic acid combination chemotherapy during preoperative radiation therapy for locally advanced rectal cancer: a phase I-II study. Br J Cancer. 2006 Jun 19;94(12):1809-15. Epub 2006 May 30.

3 Delrio P, Avallone A, Guida C, Lastoria S, Tatangelo F, Cascini GM, Marone P, Petrillo A, Budillon A, Di Marzo M, Palaia R, Albino V, De Rosa V, Parisi V. Multidisciplinary approach to locally advanced rectal cancer: results of a single institution trial. Suppl Tumori. 2005 May-Jun;4(3):8.

4 Zhou ZR, Liu SX, Zhang TS, Chen LX, Xia J, Hu ZD, Li B. Short-course preoperative radiotherapy with immediate surgery versus long-course chemoradiation with delayed surgery in the treatment of rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. Surg Oncol. 2014 Dec;23(4):211-21.

5 Latkauskas T, Pauzas H, Gineikiene I, Janciauskiene R, Juozaityte E, Saladzinskas Z, et al. Initial results of a randomized controlled trial comparing clinical and pathological downstaging of rectal cancer after preoperative short-course radiotherapy or long-term chemoradiotherapy, both with delayed surgery. Colorectal Disease: The Official Journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland. 2012;14(3):294-8.

6 Bujko K, Kolodziejczyk M. The 5 x 5 Gy with delayed surgery in non-resectable rectal cancer: a new treatment option. Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 2008;87(3):311-3.

7 Beppu N, Matsubara N, Noda M, Yamano T, Kakuno A, Doi H, Kamikonya N, Kimura F, Yamanaka N, Yanagi H, Tomita N. Short-course radiotherapy with delayed surgery versus conventional chemoradiotherapy: A comparison of the short- and long-term outcomes in patients with T3 rectal cancer. Surgery. 2015; 158(1):225-35.

8 Pettersson D, Holm T, Iversen H, Blomqvist L, Glimelius B, Martling A. Preoperative short-course radiotherapy with delayed surgery in primary rectal cancer. The British Journal of Surgery. 2012; 99(4):577-83.

9 Pettersson D, Lörinc E, Holm T, Iversen H, Cedermark B, Glimelius B, Martling A. Tumour regression in the randomized Stockholm III Trial of radiotherapy regimens for rectal cancer. The British Journal of Surgery. 2015; 102(8):972-8; discussion 8.

10 Radu C, Berglund A, Pahlman L, Glimelius B. Short-course preoperative radiotherapy with delayed surgery in rectal cancer – a retrospective study. Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 2008;87(3):343-9.

11 Hatfield P, Hingorani M, Radhakrishna G, Cooper R, Melcher A, Crellin A, Kwok-Williams M, Sebag-Montefiore D. Short-course radiotherapy, with elective delay prior to surgery, in patients with unresectable rectal cancer who have poor performance status or significant co-morbidity. Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 2009; 92(2):210-4.

12 Valentini V, Glimelius B, Haustermans K, Marijnen CA, Rodel C, Gambacorta MA, et al. EURECCA consensus conference highlights about rectal cancer clinical management: the radiation oncologist's expert review. Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 2014;110(1):195-8.

13 Avallone A, Piccirillo MC, Delrio P, Pecori B, Di Gennaro E, Aloj L, Tatangelo F, D'Angelo V, Granata C, Cavalcanti E, Maurea N, Maiolino P, Bianco F, Montano M, Silvestro L, Terranova Barberio M, Roca MS, Di Maio M, Marone P, Botti G, Petrillo A, Daniele G, Lastoria S, Iaffaioli VR, Romano G, Caracò C, Muto P, Gallo C, Perrone F, Budillon A. Phase 1/2 study of valproic acid and short-course radiotherapy plus capecitabine as preoperative treatment in low-moderate risk rectal cancer-V-shoRT-R3 (Valproic acid – short Radiotherapy – rectum 3rd trial). BMC Cancer. 2014 Nov 24;14:875.

14 Heo SH, Kim JW, Shin SS, Jeong YY, Kang H-K. Multimodal imaging evaluation in staging of rectal cancer. World Journal of Gastroenterology: WJG. 2014;20(15):4244-55.

15 Fusco R, Sansone M, Petrillo M, Avallone A, Delrio P, Tatangelo F, Petrillo A. Role of Magnetic Resonance Imaging in Locally Advanced Rectal Cancer, Colorectal Cancer – Surgery, Diagnostics and Treatment, Dr. Jim Khan (ed.), InTech Available from: doi 10.5772/56831.

16 Beets-Tan RG, Beets GL. Rectal cancer: review with emphasis on MR imaging. Radiology 2004;232(2):335-346.

17 Leach MO, Brindle KM, Evelhoch JL, Griffiths JR, Horsman MR, Jackson A, Jayson GC, Judson IR, Knopp MV, Maxwell RJ, McIntyre D, Padhani AR, Price P, Rathbone R, Rustin GJ, Tofts PS, Tozer GM, Vennart W, Waterton JC, Williams SR, Workman P; Pharmacodynamic/Pharmacokinetic Technologies Advisory Committee, Drug Development Office, Cancer Research UK. The assessment of antiangiogenic and antivascular therapies in early-stage clinical trials using magnetic resonance imaging: issues and recommendations. Br J Cancer 2005;92(9):1599–610.

18 Petrillo A, Fusco R, Petrillo M, Granata V, Sansone M, Avallone A, Delrio P, Pecori B, Tatangelo F, Ciliberto G. Standardized Index of Shape (SIS): a quantitative DCE-MRI parameter to discriminate responders by non-responders after neoadjuvant therapy in LARC. Eur Radiol. 2015 Jan 11.

19 Petrillo M, Fusco R, Catalano O, Sansone M, Avallone A, Delrio P, Pecori B, Tatangelo F, Petrillo A. MRI for Assessing Response to Neoadjuvant Therapy in Locally Advanced Rectal Cancer Using DCE-MR and DW-MR Data Sets: A Preliminary Report. Biomed Res Int. 2015:514740.

20 Beets-Tan RG, Beets GL. MRI for assessing and predicting response to neoadjuvant treatment in rectal cancer. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2014 Aug;11(8):480-8.

21 Phongkitkarun S, Tohmad U, Larbcharoensub N, Sumbunnanondha K, Swangsilpa T, Sirachainan E. DCE-MRI-Derived Parameters as Predictors of Response to Neo-Adjuvant Chemoradiation Treatment of Rectal Carcinoma. J Med Assoc Thai. 2016 Mar;99(3):338-47.

22 Petrillo A, Fusco R, Granata V, Setola SV, Sansone M, Rega D, Delrio P, Bianco F, Romano GM, Tatangelo F, Avallone A, Pecori B. MR imaging perfusion and diffusion analysis to assess preoperative Short Course Radiotherapy response in locally advanced rectal cancer: Standardized Index of Shape by DCE-MRI and intravoxel incoherent motion-derived parameters by DW-MRI. Med Oncol. 2017 Nov 18;34(12):198.

23 Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Aubin ML, Vignaud J, Laval-Jeantet M. Separation of diffusion and perfusion in intravoxel incoherent motion MR imaging. Radiology. 1988 Aug;168(2):497-505.

24 Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Grenier P, Cabanis E, Laval-Jeantet M. MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. Radiology 1986; 161(2):401-7.

25 Oto A, Yang C, Kayhan A, Tretiakova M, Antic T, Schmid-Tannwald C, Eggener S, Karczmar GS, Stadler WM. Diffusion-weighted and dynamic contrast-enhanced MRI of prostate cancer: correlation of quantitative MR parameters with Gleason score and tumor angiogenesis. AJR Am J Roentgenol. 2011 Dec;197(6):1382-90.

26 Curvo-Semedo L, Lambregts DM, Maas M, Thywissen T, Mehsen RT, Lammering G, Beets GL, Caseiro-Alves F, Beets-Tan RG. Rectal cancer: assessment of complete response to preoperative combined radiation therapy with chemotherapy – conventional MR volumetry versus diffusion-weighted MR imaging. Radiology. 2011 Sep;260(3):734-43.

27 A, Deux J-F, Brugieres P, Rahmouni A. Liver cirrhosis: intravoxel

incoherent motion MR imaging-pilot study. Radiology 2008; 249(3): 891-9.
28 Wirestam R, Borg M, Brockstedt S, Lindgren A, Holtas S, Stahlberg F. Perfusion-related parameters in intravoxel incoherent motion MR imaging compared with CBV and CBF measured by dynamic susceptibility contrast MR technique. Acta Radiol. 2001; 42(2): 123-8.
29 Granata V, Fusco R, Catalano O, Guarino B, Granata F, Tatangelo F, Avallone A, Piccirillo M, Palaia R, Izzo F, Petrillo A. Intravoxel incoherent motion (IVIM) in diffusion-weighted imaging (DWI) for Hepatocellular carcinoma: correlation with histologic grade. Oncotarget. 2016 Nov 29;7(48):79357-64.
30 Granata V, Fusco R, Catalano O, Filice S, Amato DM, Nasti G, Avallone A, Izzo F, Petrillo A. Early Assessment of Colorectal Cancer Patients with Liver Metastases Treated with Antiangiogenic Drugs: The Role of Intravoxel Incoherent Motion in Diffusion-Weighted Imaging. PLoS One. 2015 Nov 13;10(11):e0142876.
31 Koh DM, Collins DJ, Orton MR. Intravoxel incoherent motion in body diffusion-weighted MRI: reality and challenges. AJR Am J Roentgenol 2011; 196(6): 1351-1361.
32 Jensen JH, Helpern JA. MRI quantification of non-Gaussian water diffusion by kurtosis analysis. NMR Biomed. 2010; 23:698–710.
33 Dresen RC, Beets GL, Rutten HJ, Engelen SM, Lahaye MJ, Vliegen RF, de Bruïne AP, Kessels AG, Lammering G, Beets-Tan RG. Locally advanced rectal cancer: MR imaging for restaging after neoadjuvant radiation therapy with concomitant chemotherapy. Part I. Are we able to predict tumor confined to the rectal wall? Radiology 2009;252(1):81-91.
34 SIS Tool by Antonella Petrillo available on request at an.petrillo@istitutotumori.na.it
35 Fusco R, Petrillo A, Petrillo M, Sansone M. Use of Tracer Kinetic Models for Selection of Semi-Quantitative Features for DCE-MRI Data Classification. Applied Magnetic Resonance. 2013;44(11):1311-24.
36 Andreola S, Leo E, Belli F, Bonfanti G, Sirizzotti G, Greco P, Valvo F, Tomasic G, Gallino GF. Adenocarcinoma of the lower third of the rectum surgically treated with a < 10-mm distal clearance: preliminary results in 35 N0 patients. Ann Surg Oncol 2001;8(7):611–615.
37 Mandard AM, Dalibard F, Mandard JC, Marnay J, Henry-Amar M, Petiot JF, Roussel A, Jacob JH, Segol P, Samama G, et al. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations. Cancer. 1994 Jun 1;73(11):2680-6.
38 Choi MH, Oh SN, Rha SE, Choi JI, Lee SH, Jang HS, Kim JG, Grimm R, Son Y. Diffusion-weighted imaging: Apparent diffusion coefficient histogram analysis for detecting pathologic complete response to chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer. J Magn Reson Imaging. 2015 Dec 15. Available from: doi: 10.1002/jmri.25117.
39 Doi H, Beppu N, Kato T, Noda M, Yanagi H, Tomita N, Kamikonya N, Hirota S. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for prediction of tumor response to neoadjuvant chemoradiotherapy using irinotecan plus S-1 for rectal cancer. Mol Clin Oncol. 2015 Sep;3(5):1129-34.
40 Nougaret S, Vargas HA, Lakhman Y, Sudre R, Do RK, Bibeau F, Azria D, Assenat E, Molinari N, Pierredon MA, Rouanet P, Guiu B. Intravoxel Incoherent Motion-derived Histogram Metrics for Assessment of Response after Combined Chemotherapy and Radiation Therapy in Rectal Cancer: Initial Experience and Comparison between Single-Section and Volumetric Analyses. Radiology. 2016 Aug;280(2):446-54.
41 Petrillo A, Fusco R, Petrillo M, Granata V, Delrio P, Bianco F, Pecori B, Botti G, Tatangelo F, Caracò C, Aloj L, Avallone A, Lastoria S. Standardized Index of Shape (DCE-MRI) and Standardized Uptake Value (PET/CT): Two quantitative approaches to discriminate chemo-radiotherapy locally advanced rectal cancer responders under a functional profile. Oncotarget. 2017 Jan 31;8(5):8143-53.
42 Iima M, Le Bihan D. Clinical Intravoxel Incoherent Motion and Diffusion MR Imaging: Past, Present, and Future. Radiology. 2016 Jan;278(1):13-32.
43 Rega D, Pecori B, Scala D, Avallone A, Pace U, Petrillo A, Aloj L, Tatangelo F, Delrio P. Evaluation of Tumor Response after Short-Course Radiotherapy and Delayed Surgery for Rectal Cancer. PLoS One. 2016 Aug 22;11(8):e0160732.
44 Pecori B, Lastoria S, Caracò C, Celentani M, Tatangelo F, Avallone A, Rega D, De Palma G, Mormile M, Budillon A, Muto P, Bianco F, Aloj L, Petrillo A, Delrio P. Sequential PET/CT with [18F]-FDG Predicts Pathological Tumor Response to Preoperative Short Course Radiotherapy with Delayed Surgery in Patients with Locally Advanced Rectal Cancer Using Logistic Regression Analysis. PLoS One. 2017 Jan 6;12(1):e0169462.
45 Siegel R, Dresel S, Koswig S, Gebauer B, Hunerbein M, Schneider W, Schlag PM. Response to preoperative short-course radiotherapy in locally advanced rectal cancer: value of f-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. Onkologie. 2008; 31(4):166-72.
46 Janssen MH, Ollers MC, van Stiphout RG, Buijsen J, van den Bogaard J, de Ruysscher D, Lambin P, Lammering G. Evaluation of early metabolic responses in rectal cancer during combined radiochemotherapy or radiotherapy alone: sequential FDG-PET-CT findings. Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 2010; 94(2):151-5.
47 Lambrecht M, Deroose C, Roels S, Vandecaveye V, Penninckx F, Sagaert X, van Cutsem E, de Keyzer F, Haustermans K. The use of FDG-PET/CT and diffusion weighted magnetic resonance imaging for response prediction before, during and after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. Acta Oncol 2010;49:956–63.

Contatto Roberta Fusco
Divisione di Radiologia, Dipartimento di Diagnostica per Immagini, Terapia Radiante e Metabolica,
Istituto Nazionale Tumori (IRCCS) Fondazione G. Pascale

Via Mariano Semmola 80131
Napoli
Italia
Telefono: 00390815903738
Fax: 00390815903825
r.fusco@istitutotumori.na.it

Imaging del pancreas: tecnica e applicazioni cliniche

Giovanni Morana[1]; Alex Faccinetto[1]; Alberto Dorigo[1]; Pierluigi Ciet[2]; Silvia Venturini[1]; Michele Fusaro[1]

[1] Reparto di radiologia, Ospedale Ca' Foncello, Treviso
[2] Department of Radiology, Erasmus Medical Center, Rotterdam, Paesi Bassi

1. Introduzione

La risonanza magnetica (RM) ha assunto un ruolo dominante nell'imaging del pancreas grazie alle recenti innovazioni tecniche, con immagini pesate in T1 e T2 in apnea o con immagini pesate in T2 con trigger respiratorio. Parte del suo successo in questo campo è dovuta anche all'imaging dinamico con mezzo di contrasto e secretina, poiché si tratta di tecniche che offrono maggiori possibilità di esplorazione non invasiva dei dotti pancreatici e del parenchima pancreatico, e la visualizzazione dei vasi pancreatici.

2. Tecnica della RM

Per l'imaging a RM del pancreas sono necessari magneti ad alto campo, gradienti potenti e veloci, bobine di superficie "phased array", una tecnologia di imaging parallelo e sequenze adattate. Gli esami del pancreas vengono eseguiti sia in sequenze pesate in T2 e T1 sia in piani assiali e coronali. Con la RM è possibile ottenere diversi tipi di informazioni sulle patologie pancreatiche, per esempio sulla morfologia, la vascolarizzazione e la diffusione dell'acqua, nonché l'imaging duttale con informazioni di carattere funzionale in seguito a iniezione di secretina. Con un'apparecchiatura per RM allo stato dell'arte, uno studio completo del pancreas richiede circa 30-40 minuti.

2.a Sequenze pesate in T2

2.a.1 Sequenza fast spin-echo (HASTE, RARE)

Si tratta di sequenze turbo spin-echo assiali e coronali a singolo scatto con acquisizione di metà spazio k, tempo di eco breve (40–80 ms) e tempo di eco lungo. Ogni slice viene acquisita in circa un secondo. La caratteristica principale di questa sequenza è la ridotta sensibilità agli artefatti da movimento, che la rende appropriata per i pazienti meno collaborativi. Inoltre è anche altamente sensibile ai liquidi, che appaiono iperintensi nel pancreas (dotto pancreatico, lesioni cistiche) e nella regione peripancreatica (contenuto gastrico e duodenale, raccolte fluide peripancreatiche). I suoi svantaggi principali sono il rapporto segnale-rumore inferiore rispetto alle sequenze fast spin-echo a scatti multipli e la leggera sfocatura che ne riduce la sensibilità nell'individuazione di lesioni solide poco estese a basso contrasto. Il segnale del pancreas normale è uguale o maggiore rispetto a quello del fegato, mentre i dotti (biliari e pancreatici) appaiono marcatamente iperintensi.

2.a.2 Sequenza pesata in T2 fast spin-echo convenzionale

Le ultime sequenze vengono acquisite mediante soppressione del grasso e compensazione respiratoria. Esse mostrano chiaramente l'infiltrazione di liquidi nella pancreatite acuta, ma non risultano particolarmente utili ai fini dello studio delle lesioni pancreatiche focali solide o cistiche.

2.b Sequenze pesate in T1

2.b.1 Sequenza 2D GRE pesata in T1 con saturazione del grasso

Nel caso dell'imaging senza contrasto, questa è la sequenza più efficace ai fini della differenziazione tra un pancreas normale e uno malato. Un pancreas normale appare omogeneamente iperintenso. Questa caratteristica è attribuita alla presenza di elevati quantitativi di proteina acquosa negli acini pancreatici, all'abbondanza di reticolo endoplasmatico nelle cellule acinari e al contenuto paramagnetico ricco di ioni, specificamente di manganese [1, 2]. La presenza di steatosi e di fibrosi riduce l'elevata intensità del segnale del pancreas. Le patologie pancreatiche focali o diffuse appaiono come aree ipointense. Di conseguenza, questa sequenza può essere considerata molto sensibile alle patologie pancreatiche ma con una ridotta capacità di differenziazione tra le lesioni.

2.b.2 Sequenza 3D GRE pesata in T1 con ridotto flip angle, interpolazione e saturazione del grasso

Questa sequenza può essere utilizzata per l'imaging dinamico dopo l'iniezione di chelati di gadolinio. L'eccellente contrasto dopo l'iniezione del bolo e il sottile spessore delle slice permettono di ricostruire i vasi con tecniche di proiezione di

massima intensità (MIP) o rendering volumetrico (VR). Questa tecnica può essere utilizzata per combinare imaging parenchimale e vascolare.

L'imaging dinamico del pancreas è necessario per lo studio delle lesioni pancreatiche solide o cistiche. Dopo la somministrazione di un bolo di prova per determinare il tempo di acquisizione corretto, l'operatore acquisisce consecutivamente le sequenze arteriosa, pancreatica (arteriosa tardiva), venosa e ritardata. La fase arteriosa (15-20 secondi dopo l'iniezione del mezzo di contrasto) è utile in fase di post-elaborazione per valutare l'albero arterioso nella regione pancreatica e le lesioni solide ipervascolarizzate. In questa fase, il contrasto pancreatico è più intenso di quello epatico. La fase pancreatica si ottiene solitamente circa 15 secondi dopo il picco di bolo nell'aorta addominale [3] ed è utile per l'individuazione delle lesioni pancreatiche solide. La fase venosa viene acquisita 45 secondo dopo l'iniezione del mezzo di contrasto. Durante la ricerca del contrasto ritardato (come nella pancreatite paraduodenale o in quella autoimmune), è possibile aggiungere una sequenza tardiva (180 secondi) dopo l'iniezione [4].

2.b.3 RM dinamica multifase con contrasto

FREEZEit TWIST-VIBE o CAIPIRINHA Dixon TWIST-VIBE è un'innovativa sequenza 3D GRE pesata in T1 con saturazione del grasso e con iniezione del mezzo di contrasto che permette di acquisire sottofasi arteriose multiple con una singola apnea. TWIST-VIBE facilita i tempi della fase arteriosa e produce informazioni dinamiche aggiuntive sullo stato vascolare delle lesioni focali [5]. Sebbene la ricerca si sia concentrata principalmente sulle lesioni epatiche focali ipervascolarizzate [6], TWIST-VIBE può essere molto utile nella patologia pancreatica ai fini dell'individuazione di lesioni ipervascolarizzate di piccole dimensioni, come per esempio i tumori neuroendocrini (Fig. 1).

2.c Imaging pesato in diffusione (DWI)

Il DWI misura le variazioni della diffusione microscopica dell'acqua dovute al movimento browniano. Le immagini DW vengono acquisite mediante tecnica ecoplanare a singolo scatto (SE-EPI-SSh). Durante l'uso di questa sequenza, è possibile anche selezionare una versione bipolare che permette un TE più breve, vale a dire una sequenza spin-echo a cui vengono aggiunti due ulteriori gradienti uguali con direzioni opposte immediatamente prima e dopo l'impulso a 180° con gradienti sensibilizzanti. La larghezza e la durata dei gradienti di diffusione influiscono sulla pesatura in diffusione della sequenza, definita dal valore b ed espressa in secondi per millimetro quadrato (s/mm^2) [7]. La sequenza viene generalmente ripetuta per vari valori b, determinando l'acquisizione di pesi in diffusione diversi per ciascuna sezione dell'immagine. Infine, le diverse immagini DW vengono utilizzate per ottenere le rispettive mappe dei coefficienti di diffusione apparenti (mappe ADC) che permettono un'analisi quantitativa del segnale mediante il posizionamento di una regione di interesse (ROI) sulla struttura da studiare.

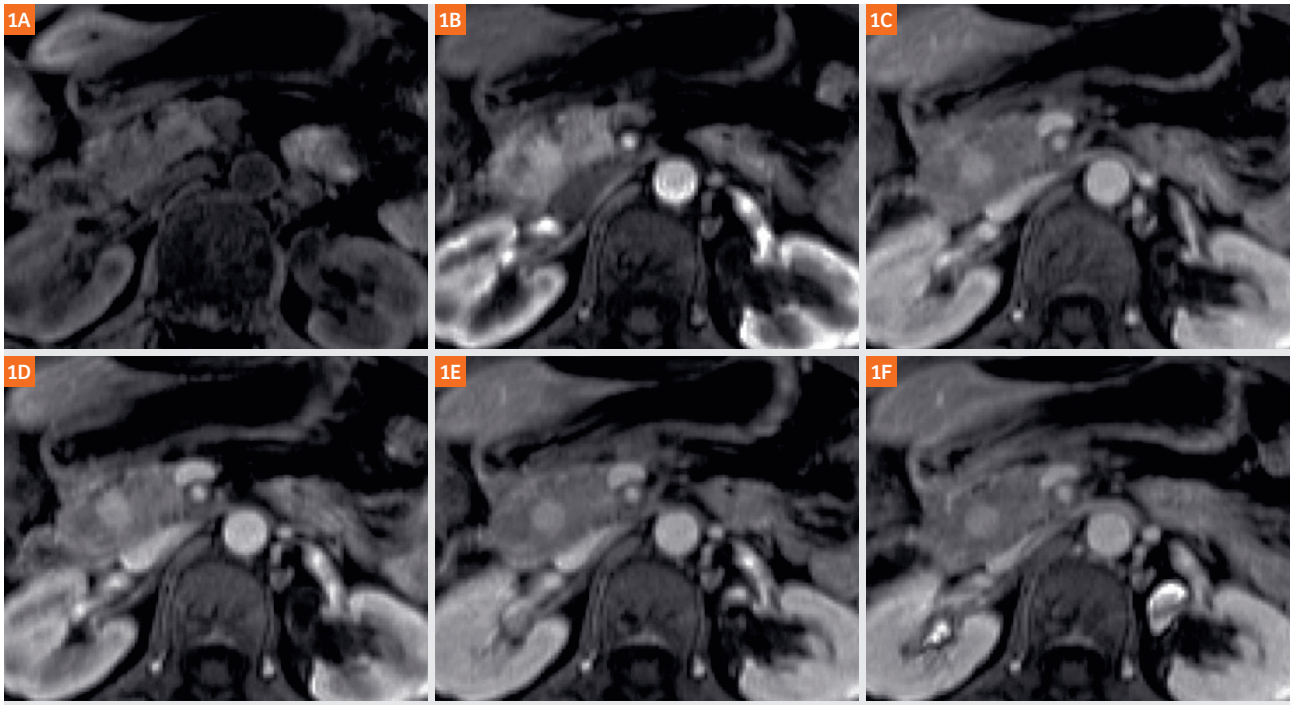


Figura 1A-F: TNEP. Twist-VIBE è in grado di acquisire fino a sei fasi arteriose e, quindi, di visualizzare con chiarezza un TNEP ipervascolarizzato.

Il DWI è stato proposto come strumento diagnostico nelle patologie neoplastiche perché le lesioni maligne presentano una cellularità più densa, un maggior volume e uno spazio extracellulare minore che limita il libero movimento delle molecole d'acqua. Questo aspetto determina un minor valore ADC e un'iperintensità sulle immagini pesate in diffusione (DW) con elevati valori b. Per contrasto, le lesioni benigne (per esempio i tumori benigni o le lesioni di natura infiammatoria) presentano un maggiore spazio extracellulare che preserva la diffusione delle molecole d'acqua e dà luogo a elevati valori ADC con ipointensità sulle immagini DW con elevati valori b.

Fino a non molto tempo fa, il DWI del pancreas e dell'addome superiore era di uso limitato a causa degli importanti movimenti fisiologici. Il tempo di acquisizione prolungato faceva sì che i movimenti respiratori, le peristalsi intestinali e il flusso sanguigno ostacolassero l'applicazione della sequenza. La recente introduzione dell'imaging parallelo e del triggering respiratorio ha permesso di adottare il DWI dell'addome superiore come routine con le apparecchiature di RM più avanzate [8].

Restano tuttavia alcuni svantaggi: con valori b ridotti (0–50), il prolungato TR dell'acquisizione conferisce alla sequenza l'aspetto di una pesata in T2. Questo aspetto tende a ridursi con valori b più elevati (> 400) ma può restare significativo e produrre pertanto un elevato segnale dell'acqua anche in condizioni di diffusione non limitate (effetto "T2 shine-through").

Inoltre, con valori b ridotti il segnale è sensibile anche alla perfusione capillare, mentre l'importanza della diffusione dell'acqua aumenta con l'aumentare dei valori b [7]. Pertanto, l'ADC rappresenta la microcircolazione sanguigna (perfusione) e la diffusione molecolare dell'acqua. Alcuni autori suggeriscono di calcolare l'ADC con valori più bassi di b ≥ 150 s/mm² e con il valore più alto di b ≥700 s/mm² per evitare la contaminazione dalla perfusione dei capillari [9]. Con il DWI, un pancreas nella norma produce un segnale di intensità simile a quella del fegato per i diversi valori b. Secondo quanto riferito, il valore ADC di un pancreas nella norma risulta più elevato che nel caso tumore del pancreas e pancreatite mass-forming [10]. Un valore b di 1.500 s/mm² è in grado di migliorare l'evidenziazione degli adenocarcinomi pancreatici a 3T [11].

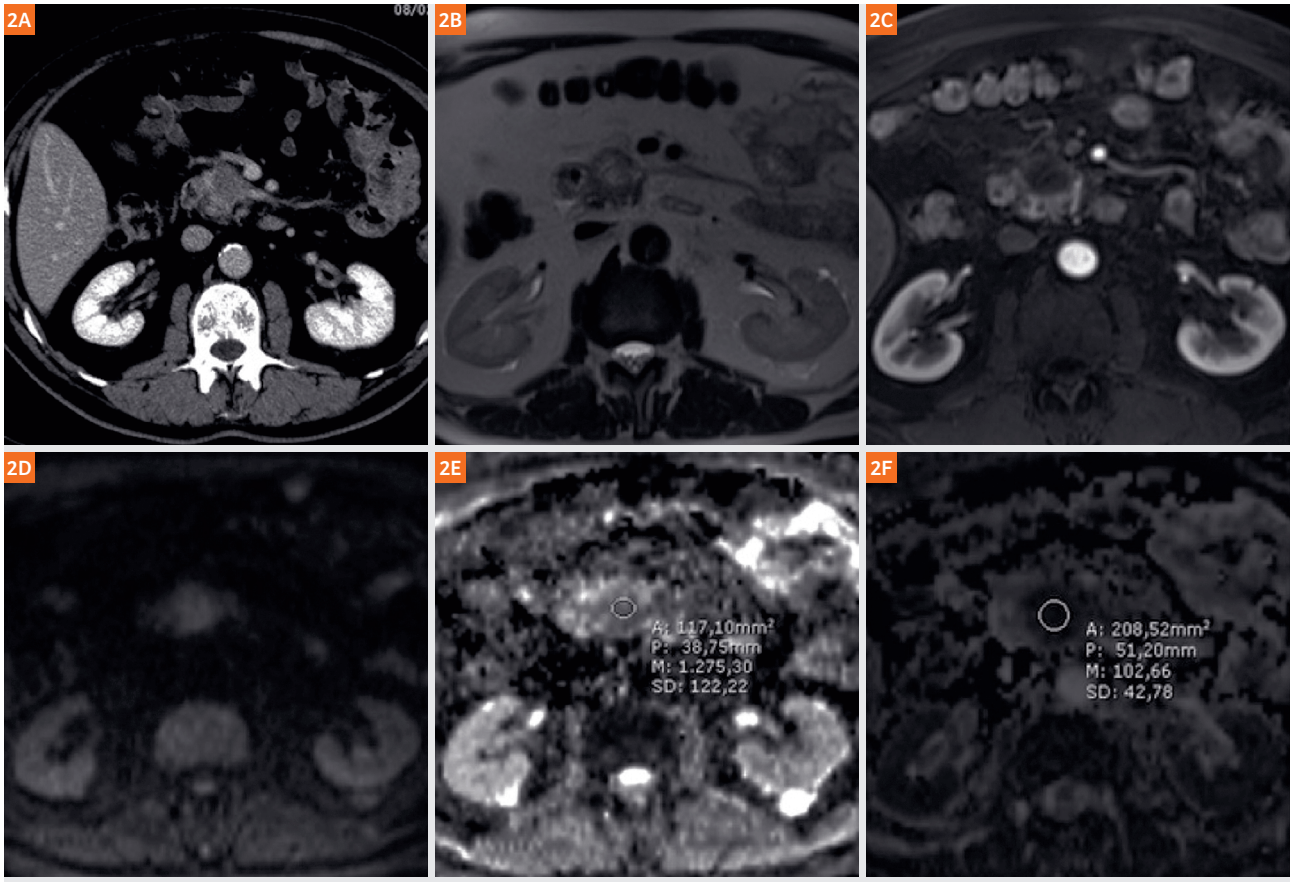


Figura 2: Adenocarcinoma colloide del pancreas. Una piccola lesione ipodensa nel processo uncinato è visibile in un'immagine TC **(2A)**, appare leggermente iperdensa nell'immagine pesata in T2 **(2B)** e resta ipovascolarizzata nella RM con contrasto **(2C)**. Con il DWI (b = 800), la lesione è iperintensa **(2D)**, ma la mappa ADC **(2E)** non mostra la diffusione limitata (1.2) a causa del contenuto colloide. Con l'IVIM, la lesione ha una ridotta frazione di perfusione (10%), compatibile con il carcinoma del pancreas **(2F)**.

L'IVIM (Intravoxel incoherent motion) è una tecnica basata sul DWI con valori b multipli. Essa permette di analizzare separatamente la diffusione molecolare pura e la microcircolazione pura (o perfusione) con i parametri ottenuti mediante IVIM del coefficiente di diffusione molecolare (Dslow), della frazione di perfusione (f) e del coefficiente di diffusione correlato alla perfusione (Dfast) [12]. In base a recenti studi, i parametri f e Dfast correlati alla perfusione risultano di maggiore utilità rispetto ad ADC o Dslow ai fini della caratterizzazione delle patologie pancreatiche [13, 14] (Fig. 2).

I modelli di IVIM si basano sul presupposto che la funzione di spostamento della probabilità delle molecole d'acqua segua una distribuzione gaussiana. Tuttavia, gli studi dimostrano che questo presupposto non è valido quando l'acquisizione viene eseguita con valore b > 1000 s/mm^2. Ciò è dovuto all'interazione delle molecole d'acqua con membrane e altre componenti microstrutturali, che a sua volta riduce la distanza effettiva di diffusione rispetto all'acqua libera.

Il Diffusion kurtosis imaging (DKI)[1] è un modello avanzato di DWI che quantifica il comportamento non gaussiano della diffusione e fornisce sia un ADC corretto sia la curtosi in eccesso del tessuto (la misura in cui la diffusione del tessuto devia da un modello gaussiano). Si tratta tuttavia di una tecnica complessa in quanto richiede l'acquisizione di valori b > 1000 s/mm^2 [15]. In seguito ad alcuni studi su diversi organi, a tutt'oggi sono stati pubblicati solo due paper sull'applicazione clinica del DKI. Uno di essi aveva per oggetto il tumore del pancreas [16] e dimostrava che il DKI presentava il valore più elevato di area sotto curva (AUC) ai fini della differenziazione del parenchima pancreatico tumorale da quello non tumorale. L'altro studiava i livelli di HbA1c nei pazienti con sospetta malattia pancreatica. Esso mostrava che la misurazione della curtosi media nel DKI del pancreas potrebbe costituire un potenziale biomarcatore per la determinazione dei livelli di HbA1c [17].

2.d Mappatura T1

La mappatura T1 è stata utilizzata con successo in diverse patologie cardiache, incluse la fibrosi miocardica e la malattia da deposizione del miocardio. Le tecniche di mappatura T1 volumetrica veloce disponibili in commercio ne hanno facilitato l'applicazione ad altri organi, per esempio il fegato, ai fini del rilevamento e della quantificazione della fibrosi epatica [18]. Molto recentemente, la mappatura T1 è stata utilizzata anche per individuare alterazioni fibrotiche precoci nella pancreatite cronica (PC) lieve. Essa è in grado di differenziare i pazienti con pancreas nella norma da quelli con PC lieve e si prospetta quindi come soluzione valida per la diagnosi precoce della PC [19].

[1] La post-elaborazione DKI dei dati DWI standard è WIP, il prodotto è attualmente in fase di sviluppo e non è in vendita negli Stati Uniti e in altri paesi. Non è possibile garantirne la disponibilità futura.

2.e Colangiopancreatografia a RM (CPRM)

Le sequenze accentuatamente pesate in T2 rendono le strutture a liquidi statici o a flusso lento marcatamente iperintense e con un segnale molto ridotto proveniente dalle strutture solide. Si adottano approcci diversi e complementari: sequenze 2D pesate in T2 fast spin echo a singolo scatto, sequenze multislice spesse e/o sottili, e sequenze 3D pesata in T2 (per esempio SPACE di Siemens Healthineers, e CUBE di GE).

Una sequenza 2D pesata in T2 thick-slab presenta solitamente uno spessore dello slice di 40–70 mm che copre interamente il dotto pancreatico. Può essere ottenuta in tutti i piani, sebbene sia generalmente acquisita nel piano coronale, e richiede tempi di apnea inferiori a 3 secondi. La sequenza offre un'eccellente mappatura biliare e pancreatica priva di artefatti respiratori, con pochi artefatti da suscettibilità e con una buona risoluzione planare.

Le tecniche 3D pesate in T2 sono state applicate con triggering respiratorio e con respirazione libera. In tal modo si ottengono una risoluzione spaziale e voxel isotropici molto elevati, consentendo la ricostruzione dei set di dati acquisiti su piani differenti mediante tecniche di post-elaborazione con proiezione di massima intensità. Le immagini sono di qualità superiore e determinano una migliore delineazione dell'anatomia pancreatico-biliare rispetto alle immagini 2D convenzionali [20]. Tuttavia, in presenza di pazienti non collaborativi, l'approccio 2D risulta più pratico e produce risultati migliori.

Per ottenere un'elevata qualità dell'immagine, si somministra per via orale un mezzo di contrasto che riduca significativamente il segnale dei liquidi contenuti nello stomaco e nel duodeno, per esempio determinati tipi di succo di frutta (ananas, mirtillo nero o rosso, ecc.), oppure mezzi di contrasto orali superparamagnetici in commercio a base di ossido di ferro, come per esempio il Feruximol.

La somministrazione di mezzo di contrasto paramagnetico per via endovenosa prima della CPRM produce immagini di qualità superiore. Ciò è dovuto all'effetto T2* del gadolinio che sopprime i segnali sovrapposti dei vasi e il segnale dei liquidi del compartimento interstiziale della ghiandola pancreatica e non influisce sul segnale dei dotti [21].

2.F CPRM con secretina (S-CPRM)

La somministrazione di secretina stimola la produzione di fluido e bicarbonato da parte del pancreas esocrino e aumenta il flusso del succo pancreatico quasi immediatamente e per alcuni minuti dopo la somministrazione. Al tempo stesso si osserva un aumento della tensione dello sfintere di Oddi (SO). In soggetti normali, si osserva un aumento della pressione del dotto principale dopo un minuto, con ritorno quasi completo ai valori basali dopo cinque minuti e inversione della contrazione dell'SO [22]. L'incremento di volume del fluido nel dotto

pancreatico principale (DPP) determina una visualizzazione più chiara del dotto nella CPRM.

L'acquisizione seriale del dotto pancreatico per mezzo di una sequenza 2D thick-slab e con un intervallo di 30–60 secondi per 10–15 minuti dopo la somministrazione e.v. di 1 mL di secretina per kg di peso corporeo produce una visualizzazione dinamica della risposta pancreatica alla secretina [23–26].

I vantaggi della CPRM effettuata dopo lo stimolo secretinico sono pertanto sia morfologici sia funzionali:

- Vantaggi morfologici: migliore visualizzazione del DPP; maggiore facilità di visualizzazione delle varianti anatomiche come il pancreas divisum; chiara rappresentazione di ostruzioni, stenosi, dilatazione e contorni irregolari del dotto. In generale, la CPRM effettuata con stimolo secretinico incrementa il valore predittivo negativo della risonanza magnetica del pancreas [27].
- Vantaggi funzionali: la visualizzazione dei rami laterali di corpo/coda dopo la somministrazione della secretina è un segno di pancreatite cronica precoce; una dilatazione insolitamente prolungata del DPP (> 3 mm 10 min dopo l'iniezione di secretina) indica un deficit nella secrezione di succo pancreatico; il parenchimogramma (enhancement parenchimale) è un segno di pancreatite acuta ricorrente; uno scarso riempimento duodenale suggerisce una riduzione della riserva del pancreas esocrino [26].

Le immagini ottenute mediante CPRM effettuata con stimolo secretinico sono per molti aspetti migliori di quelle ottenute mediante CPRM standard. Potrebbero essere utili nella diagnosi e nella formulazione di decisioni cliniche per i pazienti affetti da pancreatite acuta, acuta ricorrente o cronica, e potrebbero migliorare l'individuazione dei pazienti che necessitano di colangiopancreatografia retrograda endoscopica (CPRE) [28].

3. Applicazioni cliniche

3.a Pancreatite acuta

Grazie alla sua solidità e disponibilità, la TC è la tecnica più importante nei casi di pancreatite acuta (PA). La TC viene utilizzata per diagnosticare e stabilire la fase di avanzamento della PA e ha migliorato e modificato considerevolmente la gestione clinica di questa patologia. Tuttavia, poiché comporta l'uso di radiazione ionizzante e di mezzi di contrasto potenzialmente nefrotossici, il suo utilizzo è soggetto a limitazioni nei pazienti giovani e in quelli con funzionalità renale compromessa [29].

Considerate le condizioni critiche di questi pazienti, i protocolli di RM devono essere adattati per poter diventare più rapidi e richiedere una minore collaborazione da parte del paziente.

Le sequenze HASTE pesate in T2 assiali e coronali sono solitamente in grado di fornire una sufficiente quantità di informazioni sulla condizione della ghiandola pancreatica e sulla presenza e l'entità di raccolte fluide peripancreatiche (Fig. 3) nella fase acuta, e di pseudocisti pancreatiche nella fase avanzata. Le sequenze HASTE pesate in T2 sono utili anche nella rilevazione di calcoli intrabiliari di piccole dimensioni che sono nella maggior parte dei casi all'origine della PA (Fig. 4).

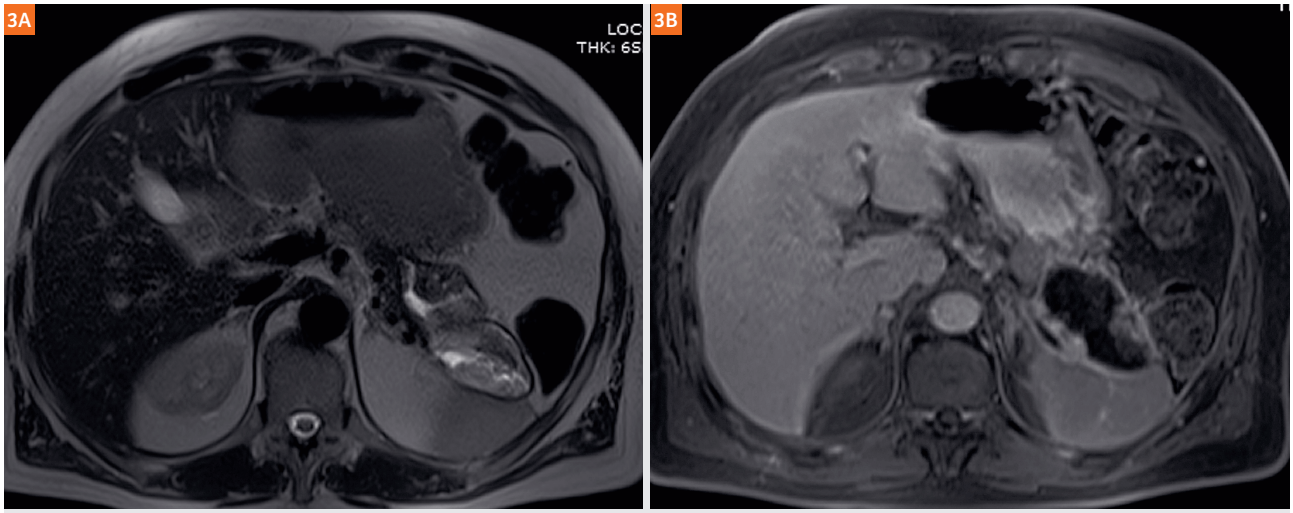
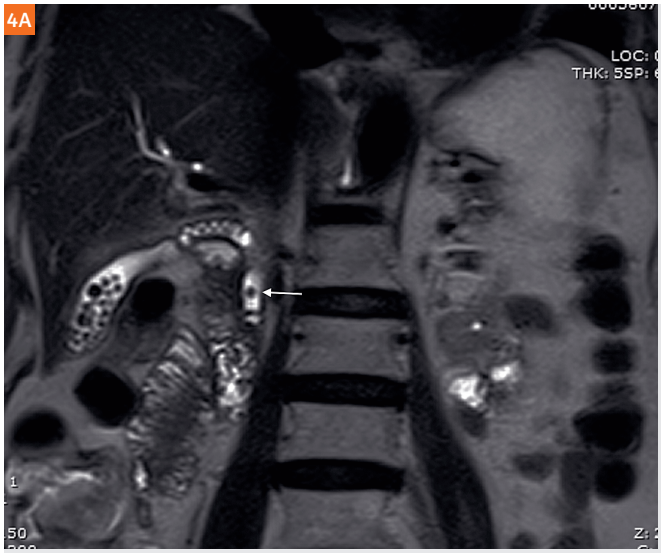


Figura 3: Raccolta fluida peripancreatica, pancreatite severa recente. Con l'immagine pesata in T2 HASTE **(3A)**, una vasta raccolta è visibile nella coda del pancreas. Dopo l'iniezione di Gd **(3B)**, è apprezzabile un contrasto periferico, mentre i detriti interni non mostrano alcun contrasto significativo.



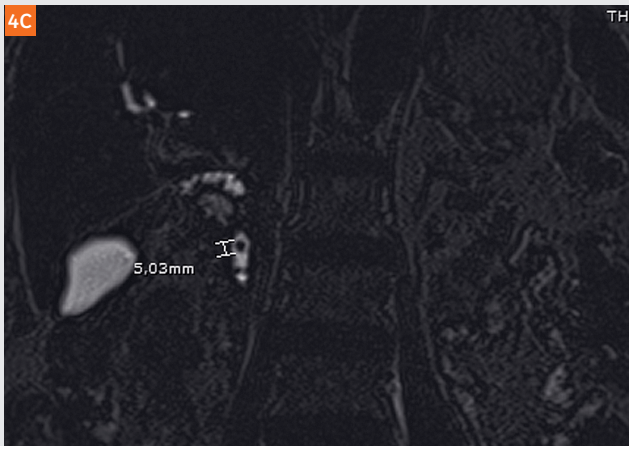
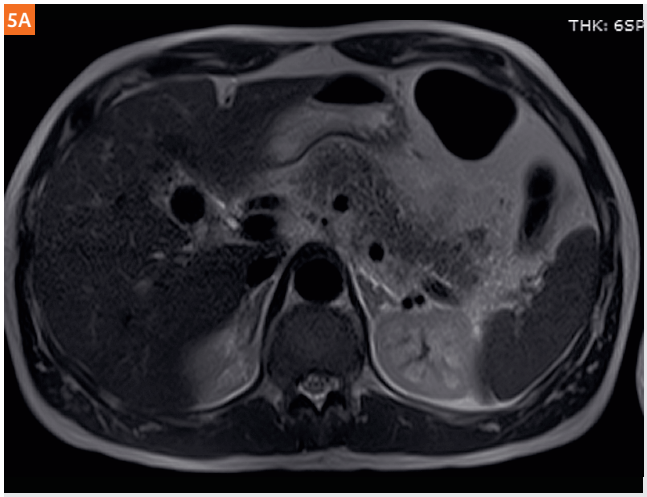


Figura 4: Calcoli biliari. Con l'immagine pesata in T2 HASTE coronale **(4A)**, sono apprezzabili molteplici calcoli nella cistifellea. Nel coledoco intrapancreatico è visibile anche un calcolo di piccole dimensioni (freccia). Il calcolo non è visibile nelle immagini MIP della CPRM 3D riformattate **(4B)**, perché oscurato dal segnale biliare. È visibile solo in un'immagine sub-MIP riformattata **(4C)**.



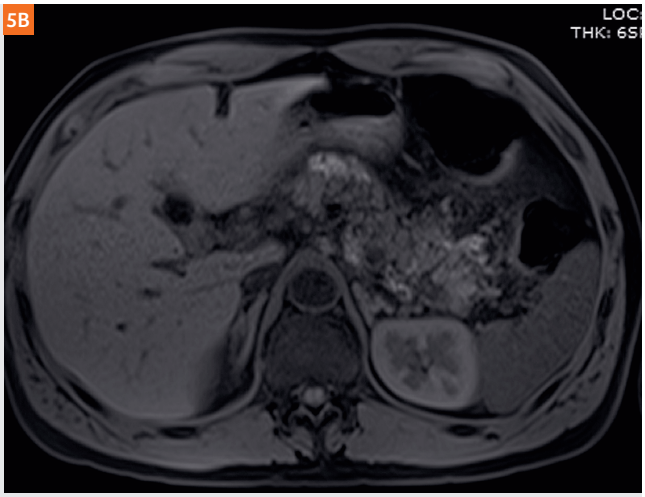


Figura 5: Pancreatite acuta ricorrente. Nell'immagine pesata in T2 **(5A)**, si osserva una ghiandola pancreatica dilatata nel corpo-coda, con presenza di edema nel parenchima. Nella GRE pesata in T1 con saturazione del grasso **(5B)**, la ghiandola pancreatica appare ipointensa a causa dell'edema. Sono inoltre visibili foci iperintensi di piccole dimensioni dovuti a piccole alterazioni emorragiche.

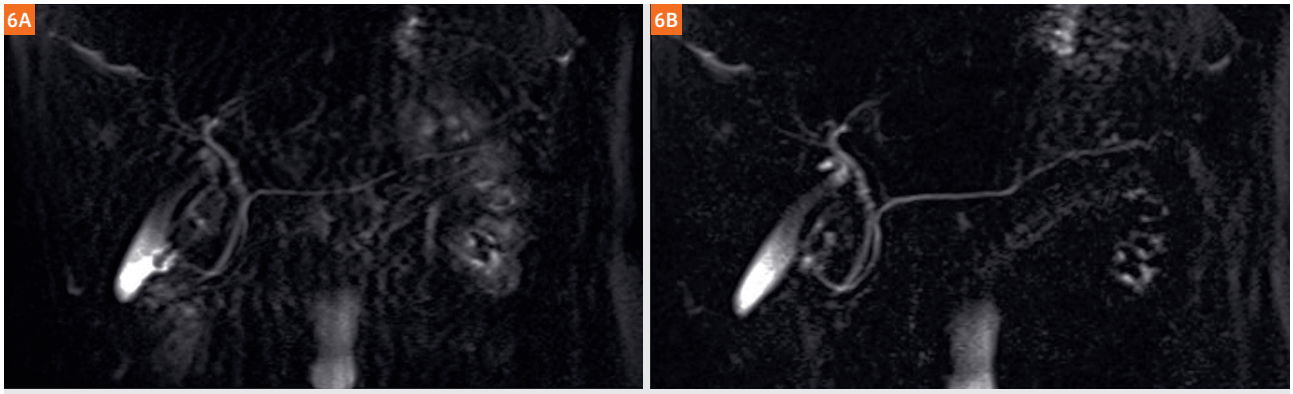


Figura 6: CPRM. Nella CPRM con precontrasto eseguita su un paziente con recente pancreatite edematosa **(6A)**, il dotto di Wirsung è oscurato dall'edema nella ghiandola. Tre minuti dopo l'iniezione di un mezzo di contrasto a base di Gd **(6B)**, l'edema è scomparso a causa dell'effetto di T2* sul gadolinio nell'interstizio, che produce una migliore visualizzazione del dotto.

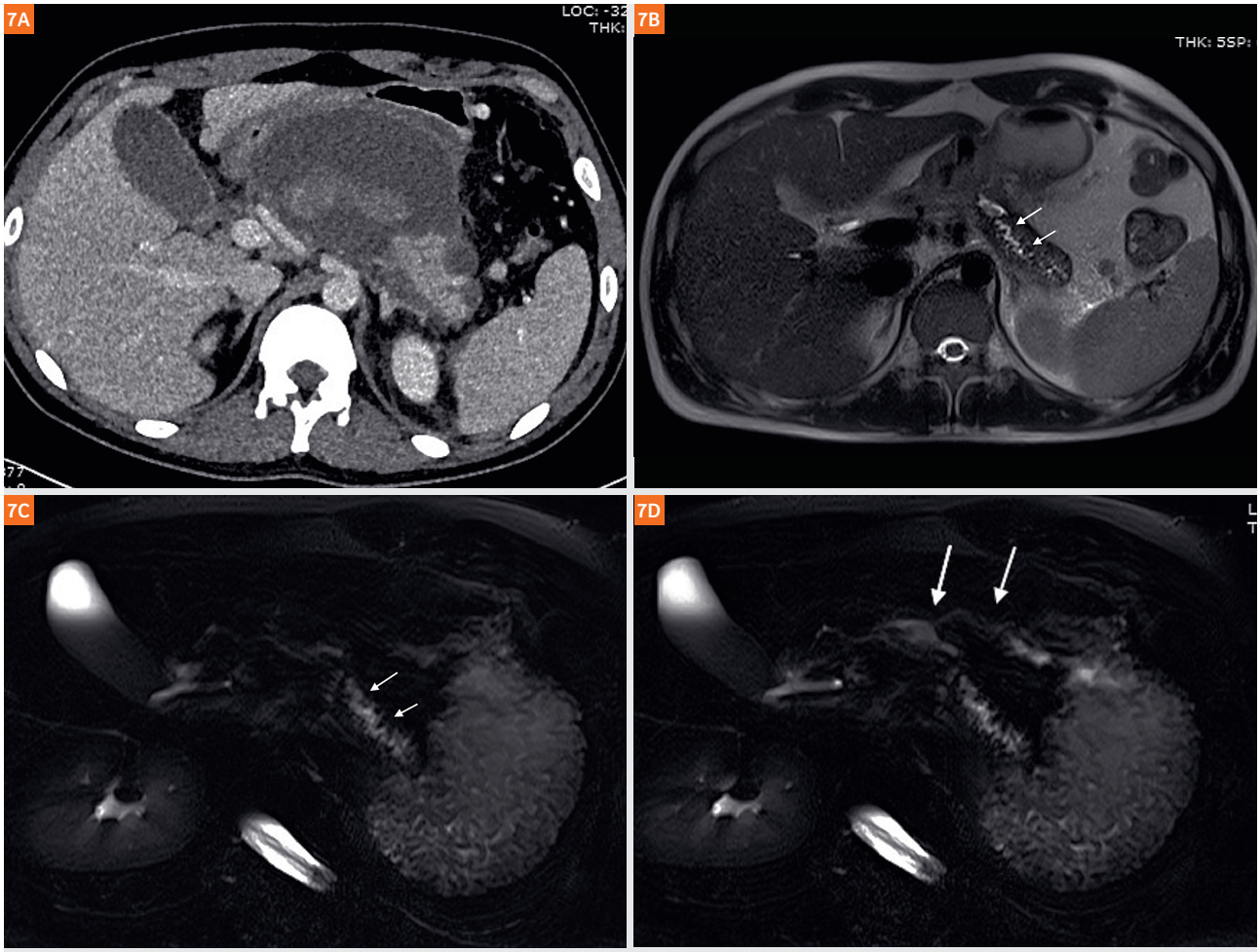


Figura 7: Fistola pancreatica. La TC **(7A)** mostra un'estesa raccolta fluida in un paziente affetto da pancreatite acuta severa. Dopo 3 mesi, il fluido è quasi completamente scomparso nell'immagine pesata in T2 HASTE **(7B)** ed è visibile una lieve dilatazione del dotto di Wirsung nella coda del pancreas a causa della rottura del dotto (frecce). La CPRM assiale (**7C)** conferma la pancreatite cronica ostruttiva nella coda (frecce). In seguito all'iniezione di secretina **(7D)**, il succo pancreatico è apprezzabile al livello della rottura del dotto (frecce).

Le sequenze GRE pesate in T1 con saturazione del grasso sono in grado di individuare facilmente foci emorragici di piccole dimensioni (Fig. 5), mentre la RM con mezzo di contrasto è essenziale nei casi di sospetta pancreatite severa, dove le aree non-enhancing sono definite necrotiche (Fig. 3).

La CPRM risulta spesso di bassa qualità a causa del significativo edema interstiziale del parenchima pancreatico. Un modo per migliorare la qualità dell'immagine in questo caso consiste nell'eseguire la CPRM cinque minuti dopo l'iniezione di mezzi di contrasto per RM a base di gadolinio paramagnetico. L'effetto T2* del gadolinio distribuito nello spazio interstiziale riduce il segnale dei liquidi interstiziali (cioè l'edema), mentre il segnale dei dotti resta inalterato (Fig. 6).

In questi casi, raramente si ricorre alla CPRM con stimolo secretinico. Quando si utilizza tale tecnica, occorre prevedere un periodo di almeno due settimane tra l'insorgenza acuta dei sintomi e l'iniezione della secretina [26]. Si tratta di una tecnica particolarmente utile nella valutazione delle fistole pancreatiche (Fig. 7).

La RM è particolarmente utile nei casi di necrosi murata, un'evoluzione della raccolta necrotica acuta. In presenza di necrosi pancreatica, una raccolta che si sviluppi entro quattro settimane dall'insorgenza e sia priva di una parete discreta è definita come raccolta necrotica acuta. Se la raccolta persiste dopo quattro settimane e sviluppa una parete discreta, la si definisce "necrosi murata" (walled-off necrosis, WON). In presenza di questo tipo di necrosi, spesso si rende necessaria l'asportazione del materiale necrotico per via percutanea o endoscopica, seguita frequentemente da debridement chirurgico. La RM può evidenziare la presenza di abbondante materiale necrotico che può essere difficoltoso da drenare per via percutanea (Fig. 8).

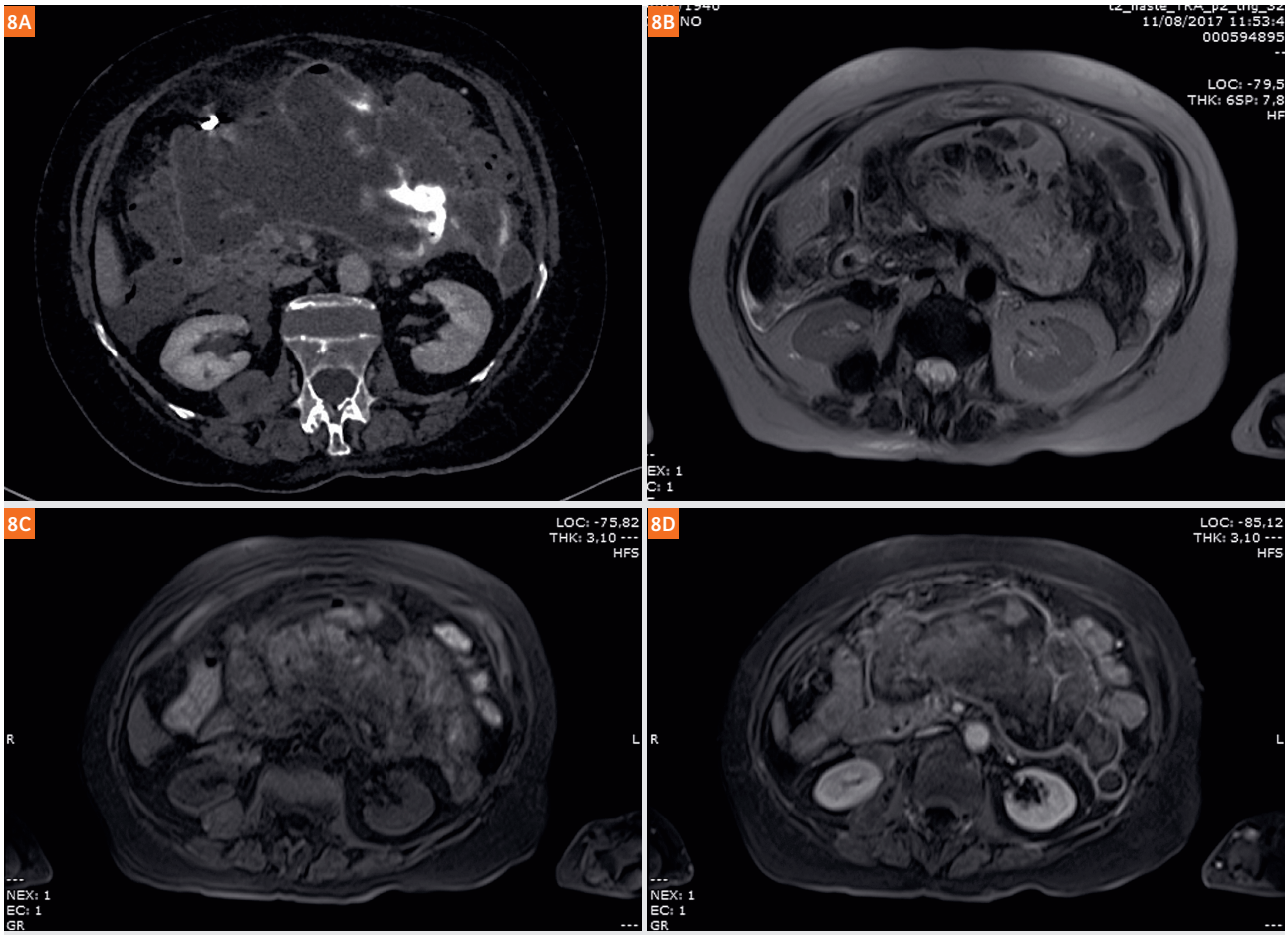


Figura 8: Necrosi murata (WON). La TC **(8A)** mostra un'estesa raccolta con mezzo di contrasto iodato a causa di un tentativo fallito di drenaggio endoscopico. Con l'immagine pesata in T2 HASTE **(8B)**, la raccolta appare ben delimitata da materiale necrotico e alterazioni emorragiche. L'immagine GRE pesata in T1 con saturazione del grasso **(8C)** mostra foci iperintensi provocati da alterazioni emorragiche. Dopo l'iniezione di Gd **(8D)**, è visibile un contrasto periferico, mentre i detriti interni non mostrano alcun contrasto significativo.

3.b Pancreatite acuta ricorrente (PAR)

La pancreatite acuta ricorrente (PAR) è definita come il verificarsi di due o più episodi di pancreatite acuta senza concomitante evidenza clinica o da immagini di pancreatite acuta. A prescindere dall'eziologia, la PAR è associata in maniera indipendente allo sviluppo di pancreatite cronica [32]. La PAR può avere diverse eziologie, inclusi i comuni calcoli o fango del dotto biliare, disfunzione dello sfintere di Oddi, pancreas divisum, anomalia della giunzione bilio-pancreatica, mutazioni genetiche e problemi relativi al consumo di alcool. In circa il 30% dei pazienti, l'eziologia della PAR è poco chiara ed è definita "idiopatica".

Per individuare le cause anatomiche della PAR si ricorre a un approccio RM standard. Tuttavia, anche la CPRM effettuata con stimolo secretinico svolge spesso un ruolo chiave nella diagnosi e nella gestione dei pazienti affetti da PAR.

La CPRM con stimolo secretinico è superiore alla CPRM convenzionale quando si tratta di rilevare anomalie duttali nei pazienti affetti da PAR, in particolare per quanto riguarda i riscontri relativi alla pancreatite cronica precoce. Inoltre, la CPRM con stimolo secretinico mostra una riduzione della funzione esocrina in circa un terzo dei pazienti affetti da PAR [33].

Questi pazienti presentano una maggiore frequenza di "acinarizzazione" (blush parenchimale), definita come un aumento progressivo dell'intensità del segnale nelle immagini pesate in T2 del parenchima su qualsiasi lato del dotto pancreatico in risposta alla CPRM con stimolo secretinico (Fig. 9) [33]. L'acinarizzazione si verifica probabilmente nei pazienti predisposti all'aumento della pressione pancreatica duttale (cioè, pazienti con divisum, elevata pressione basale a livello dello sfintere pancreatico, o tumore ampollare) e con funzione esocrina adeguata (assenza di pancreatite cronica severa).

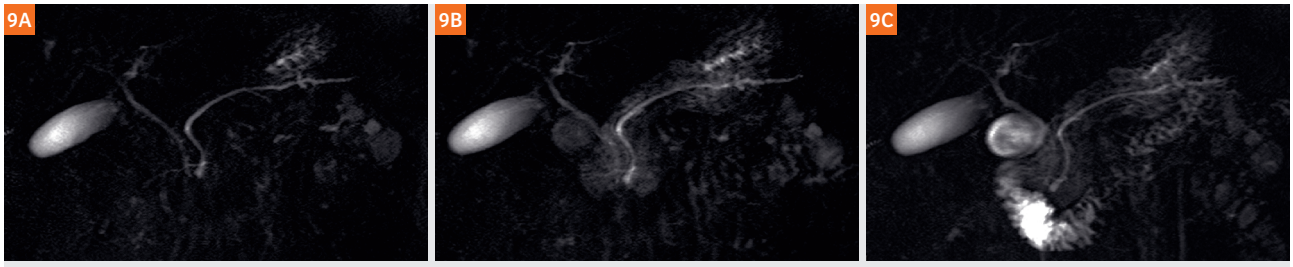


Figura 9: Pancreatite acuta ricorrente, blush parenchimale. Paziente con episodi ricorrenti di dolore e aumento degli enzimi pancreatici. La CPRM con presecretina **(9A)** no mostra alterazioni significative. Solo 2 minuti dopo l'iniezione della secretina **(9B)**, è possibile osservare un aumento dell'intensità del segnale del parenchima, che persiste per l'intera durata dei 17 minuti dell'esame **(9C)**. Questa fase mostra un buon passaggio del succo pancreatico nel duodeno dovuto a una funzione esocrina adeguata.

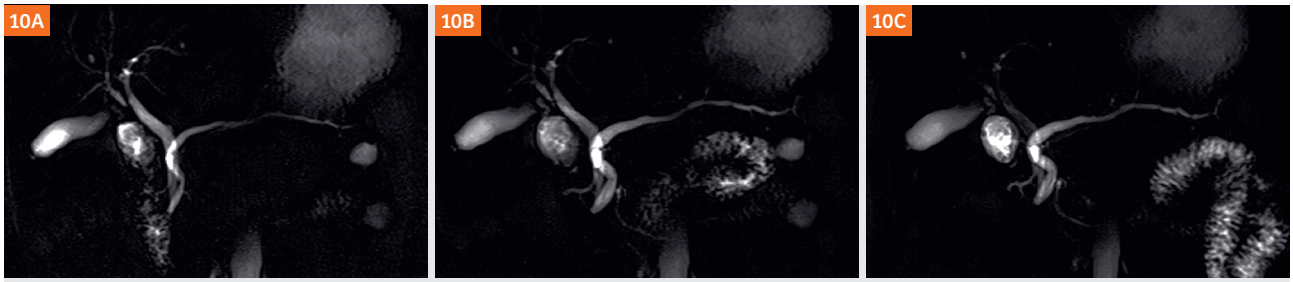


Figura 10: Pancreatite acuta ricorrente, disfunzione dello sfintere di Oddi (SOD). Paziente con episodi ricorrenti di dolore e aumento degli enzimi pancreatici. La CPRM con presecretina **(10A)** mostra una leggera dilatazione del dotto pancreatico. Un ulteriore aumento del diametro del dotto pancreatico è visibile nei primi minuti successivi all'iniezione della secretina (2 minuti: **10B**) e persiste nell'ultima fase dello studio (8 minuti: **10C**).

La disfunzione dello sfintere di Oddi come causa di PAR idiopatica resta controversa. Nella PAR idiopatica con dotti non dilatati, l'approccio con CPRM stimolata mediante secretina (S-CPRM) ha prodotto un'accuratezza diagnostica comparabile a quella della CPRE per quanto riguarda le lesioni morfologiche. La tecnica può essere utilizzata come alternativa alla CPRE evitando così in fase diagnostica le complicanze correlate alla CPRE stessa. L'approccio con S-CPRM fornisce dettagli sulla morfologia del sistema duttale bilio-pancreatico e permette di effettuare una valutazione indiretta della motilità dello sfintere di Oddi (Fig. 10). Esso rappresenta così un'alternativa a test più invasivi come la manometria. Tuttavia, il test della secretina è meno sensibile della manometria in caso di disturbi di motilità intermittente dello sfintere, per esempio la disfunzione dello sfintere di Oddi di tipo II e III [34]. Pertanto, una S-CPRM negativa deve essere seguita da manometria in presenza di sospetti clinici.

3.c Pancreatite cronica

La pancreatite cronica (PC) è una malattia infiammatoria progressiva a carico del pancreas. Provoca alterazioni morfologiche irreversibili e la sostituzione fibrotica della ghiandola, e conduce alla perdita graduale delle funzioni esocrina ed endocrina [35].

Dal punto di vista morfologico, la PC è caratterizzata da sclerosi irregolare associata alla distruzione e alla perdita permanente del parenchima esocrino, che può essere di tipo focale, segmentale o diffusa. La PC può comportare varie anomalie anatomiche del pancreas, inclusi l'atrofia o l'ipertrofia dell'organo, la dilatazione duttale e calcificazioni. La patologia può essere provocata da abuso di alcool, tabagismo, mutazioni genetiche, sindromi autoimmuni, disturbi metabolici, condizioni ambientali e anomalie anatomiche. La maggior parte dei pazienti vive in paesi industrializzati e circa l'80% soffre di alcolismo.

In passato, la PC era considerata uniforme mentre oggi si tende ad attribuirle una certa variabilità in base all'eziologia della malattia. Il termine piuttosto vago di "pancreatite cronica sclerosante" andrebbe sostituito con termini di derivazione eziologica come "pancreatite cronica da alcolismo", "pancreatite cronica ereditaria", "pancreatite cronica ostruttiva", "pancreatite autoimmune" e "pancreatite paraduodenale" (groove pancreatitis, distrofia cistica del pancreas eterotopico) [36].

Le tecniche di imaging sono utili sia per la diagnosi della PC (soprattutto nelle fasi precoci) sia per la classificazione della malattia. Possono essere utilizzate per valutarne lo stadio di progressione, spiegarne l'eziologia (anche nel caso di forme rare) e differenziare la massa focale dall'adenocarcinoma duttale. La TC, la RM e la CPRE svolgono ciascuna un ruolo specifico nella valutazione della PC, in quanto ciascuna delle tre tecniche esamina la ghiandola pancreatica con modalità diverse.

Una recente meta-analisi ha dimostrato che l'ecografia endoscopica (EUS), la CPRE, la RM e la TC garantiscono tutte un elevato livello di accuratezza diagnostica comparabile nella diagnosi iniziale della PC, sebbene l'EUS e la CPRE abbiano prodotto risultati migliori rispetto alle altre [37]. Tuttavia, la validità e la natura non invasiva della RM le permettono di competere con la CPRE che, naturalmente, svolge un ruolo maggiormente interventistico nei casi di PC ostruttiva.

La RM con S-CPRM è in grado di rilevare segni precoci di PC. Ciò è possibile perché la S-CPRM può replicare i riscontri della CPRE come delineato nella classificazione Cambridge [38], con alterazioni duttali minime che suggeriscono la presenza di PC in fase iniziale (Fig. 11).

Molto recentemente, anche la mappatura T1 è stata utilizzata per individuare alterazioni fibrotiche precoci nella PC lieve. In 98 pazienti affetti da PC normale (n = 53) o lieve (n = 45) – in base alla loro storia, ai sintomi e ai rispettivi riscontri di S-CPRM e CPRE – sono state acquisite mappe T1 on line utilizzando una tecnica 3D gradient echo con doppio Flip Angle e il software Siemens MapIt per la valutazione dei dati di tutti i pazienti. I tempi medi di rilassamento T1 del pancreas sono risultati significativamente diversi tra il gruppo di controllo (media = 797 ms) e il gruppo PC lieve (media = 1.099 ms). Utilizzando l'analisi dell'area sotto la curva ROC, un valore soglia del tempo di rilassamento T1 pari a 900 ms rivelava una sensibilità dell'80% e una specificità del 69% per la diagnosi di PC lieve (area sotto la curva = 0,81). È stato rilevato un sostanziale accordo inter-osservatori (kappa = 0,74; 95% CI: 0,65–0,82) tra i due radiologi per quanto riguarda la misurazione dei tempi di rilassamento T1 [19].

Man mano che la PC progredisce, la fibrosi parenchimale riduce la funzione pancreatica. La componente esocrina può essere visualizzata dopo l'iniezione di secretina (Fig. 12). Una riduzione della funzione esocrina del pancreas può essere visualizzata come riduzione del riempimento duodenale [39] e quantificata misurando le variazioni del volume d'acqua nell'intestino tenue [40]. Anche la fibrosi parenchimale riduce il segnale delle immagini T1 con saturazione del grasso. Esiste una forte correlazione tra i riscontri della RM/S-CPRM e l'istopatologia della PC non calcifica [41].

Nelle fasi avanzate è possibile osservare una dilatazione diffusa del dotto di Wirsung, mentre le calcificazioni duttali possono essere apprezzate come difetto interno al dotto (Fig. 13).

La PC aumenta il rischio di tumore del pancreas [42]. Questo è vero soprattutto per i pazienti con pancreatite ereditaria, il cui rapporto di incidenza standard è di 67–87 [43]. Pertanto questa categoria di pazienti deve essere sottoposta a un follow-up a lungo termine al fine di individuare il tumore già in fase iniziale [43].

Inoltre, alcune manifestazioni della PC nelle immagini possono simulare il carcinoma pancreatico. È pertanto importante ricorrere alla diagnosi differenziale al fine di evitare resezioni non necessarie.

Figura 11: Pancreatite cronica precoce. La CPRM con presecretina **(11A)** mostra un pancreas divisum senza segni di pancreatite cronica. Dopo l'iniezione di secretina **(11B)**, è apprezzabile un santorinicele (freccia) con lieve dilatazione dei dotti collaterali nel corpo-coda. La funzione escretoria del pancreas è normale, con presenza di succo pancreatico nella terza porzione del duodeno **(11C)**.

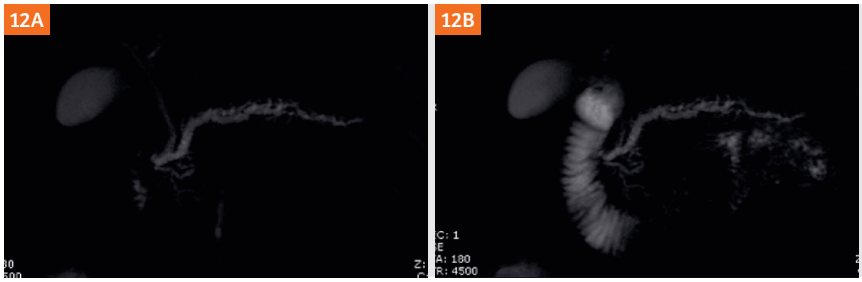


Figura 12A-B: Pancreatite cronica avanzata. La CPRM **(12A)** mostra una dilatazione diffusa del dotto pancreatico con ectasia dei dotti collaterali. Dopo l'iniezione di secretina **(12B)**, la funzione escretoria del pancreas è normale, con presenza di succo pancreatico nella terza porzione del duodeno.

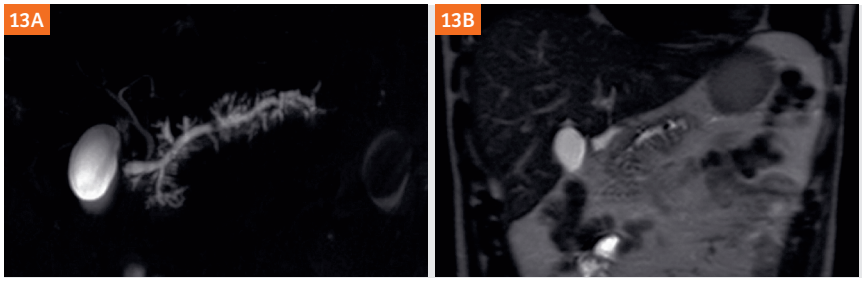


Figura 13A-B: Pancreatite cronica avanzata. La CPRM **(13A)** mostra una dilatazione diffusa del dotto pancreatico con ectasia dei dotti collaterali e un piccolo calcolo nella coda del pancreas. Ciò è ben apprezzabile anche con HASTE coronale **(13B)**.

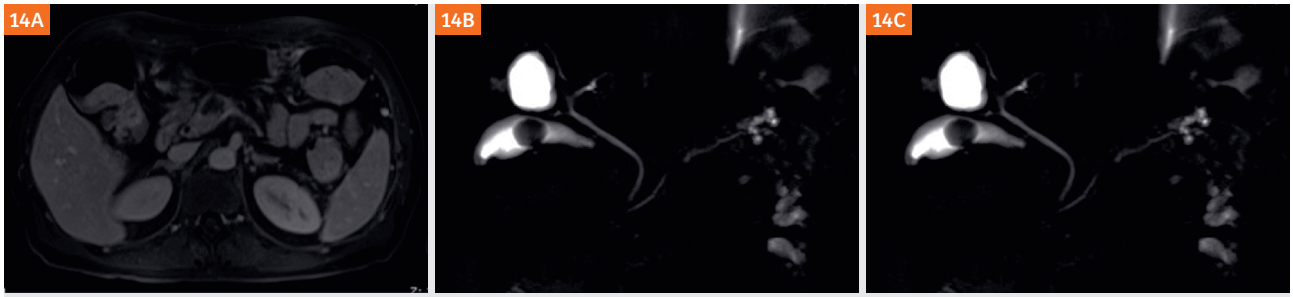


Figura 14: Tumore del pancreas. Nell'immagine pesata in T1 assiale VIBE **(14A)**, è apprezzabile una piccola lesione ipovascolarizzata nella testa del pancreas. La CPRM **(14B)** mostra una marcata stenosi del dotto pancreatico principale, senza visualizzazione del dotto a livello della lesione e dilatazione del dotto pancreatico a monte. Dopo l'iniezione di secretina **(14C)**, il dotto resta non visibile a livello della massa.

3.c.1 Pancreatite cronica focale

Circa il 20% dei pazienti affetti da pancreatite cronica sviluppa una massa infiammatoria focale [44] che può mostrare una spiccata somiglianza con il tumore del pancreas. Le due patologie sono virtualmente indistinguibili sulla base delle caratteristiche morfologiche o del comportamento contrastografico nella RM. Entrambe mostrano infatti aree ipointense nelle immagini pesate in T1 senza contrasto con soppressione del grasso, ipovascolarità nella fase arteriosa pancreatica, e contrasto ritardato con isointensità nelle fasi venosa e di equilibrio. Ciò è dovuto alla presenza di un abbondante stroma fibroso tanto nell'adenocarcinoma quanto nella pancreatite focale [45].

La CPRM costituisce un importante strumento di differenziazione per la maggior parte di queste lesioni pancreatiche. Le alterazioni morfologiche del dotto pancreatico principale possono costituire uno dei metodi più utili per distinguere la pancreatite cronica focale dall'adenocarcinoma. I riscontri più caratteristici del tumore sono l'ostruzione completa del dotto pancreatico principale e la dilatazione a monte del dotto (Fig. 14). Un dotto pancreatico principale non ostruito penetra la massa con maggior frequenza nella pancreatite cronica focale ("segno del dotto penetrante", Fig. 15) [46]. Con un'iniezione di secretina, il modo più efficace per differenziare la pancreatite mass-forming dal carcinoma pancreatico è attraverso la risoluzione della stenosi, osservata nell'88,6% dei casi di pancreatite mass-forming e nello 0% dei casi di carcinoma pancreatico [47] (Fig. 15). Questo riscontro non è presente nella stenosi duttale maligna (Fig. 14).

Le sequenze di DWI non sembrano fornire ulteriori elementi utili ai fini della diagnosi differenziale del carcinoma del pancreas e della pancreatite cronica mass-forming, senza differenze significative nell'intensità del segnale delle immagini DW o dell'ADC [48, 49]. Tuttavia, i parametri f e Dfast correlati alla perfusione sono utili ai fini della caratterizzazione delle patologie pancreatiche [13, 14].

3.c.2 Pancreatite paraduodenale (PP)

La pancreatite paraduodenale (PP) è una forma di pancreatite cronica che coinvolge la parete duodenale nella regione della papilla minor. Essa è considerata un'entità distinta con riscontri patologici specifici.

Dal punto di vista istologico, è caratterizzata da ispessimento e cicatrizzazione della parete duodenale (in particolare dell'area corrispondente alla papilla minor) che si estendono al tessuto pancreatico adiacente, e/o alterazioni cistiche sulla parete duodenale. Le cisti contengono liquido trasparente, sebbene possano essere presenti anche materiale bianco granuloso e persino calcoli. Occasionalmente, alcune cisti possono raggiungere diversi centimetri di diametro. Il tessuto fibrotico che si sviluppa nella parete duodenale e coinvolge anche il solco tra il duodeno e la testa del pancreas potrebbe comprimere e ridurre il lume del dotto biliare comune [50].

La PP colpisce tipicamente uomini di mezza età che fanno un elevato consumo di alcool e fumo. Essi soffrono di pancreatite accompagnata da una sintomatologia dolorosa e associata a vomito e calo ponderale provocati da stenosi duodenale e motilità compromessa [51].

Sebbene l'abuso di alcool sembri essere un importante fattore di rischio, la posizione del processo infiammatorio (la sottomucosa duodenale, la parete duodenale e il tessuto pancreatico adiacente) suggerisce che qualche variazione anatomica della regione della papilla minor renda quest'area particolarmente soggetta alle lesioni da alcool. È ipotizzabile che il flusso in uscita del fluido sia ostacolato al livello della papilla minor, come avviene in alcuni casi di pancreas divisum. La frequente presenza di tessuto pancreatico eterotopico nella parete duodenale può riflettere l'involuzione incompleta del pancreas dorsale in questa regione, e potrebbe contribuire all'ostruzione del flusso in uscita in quest'area [36].

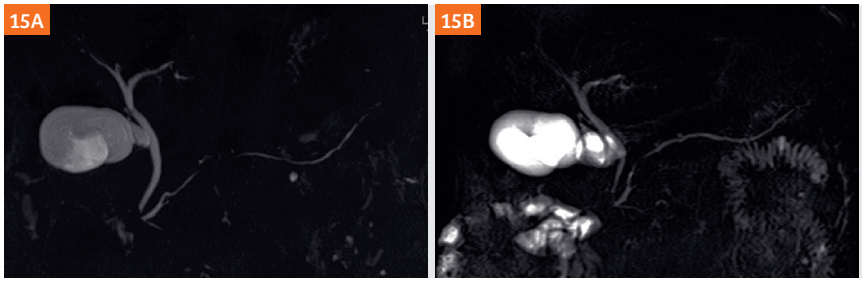


Figura 15: Stenosi benigna del dotto. La CPRM **(15A)** mostra stenosi del dotto di Wirsung. Dopo l'iniezione di secretina **(15B)**, la stenosi non è più riconoscibile.

Il riscontro più caratteristico nelle immagini di RM è la presenza di una massa piatta e sottile tra la testa del pancreas e l'ansa a forma di C del duodeno (il 'solco') (Fig. 16). La massa è ipointensa al parenchima pancreatico nelle immagini pesate in T1 e può essere ipointensa, isointensa o leggermente iperintensa nelle immagini pesate in T2. Questa variazione di segnale T2 può essere attribuita al tempo di insorgenza della malattia: la malattia subacuta mostra immagini pesate in T2 più luminose a causa dell'edema, mentre la malattia cronica presenta un segnale inferiore a causa della fibrosi [52]. Le

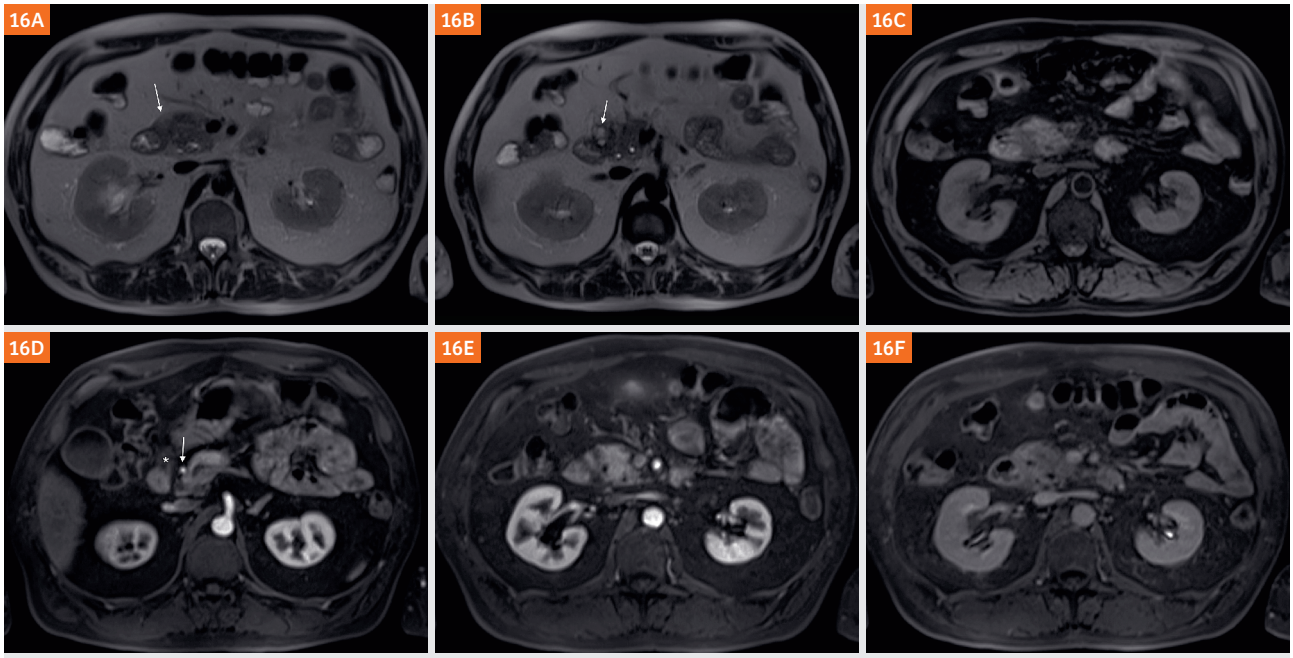


Figura 16: Pancreatite paraduodenale. Nell'immagine pesata in T2 HASTE **(16A)**, è visibile un foglio isointenso tra il duodeno e la testa del pancreas (freccia). Una slice più craniale **(16B)** mostra alcune lesioni cistiche (freccia). Nell'immagine GRE pesata in T1 con saturazione del grasso **(16C)**, la lesione è ipointensa. L'immagine VIBE arteriosa **(16D)** mostra l'arteria gastroduodenale (freccia) tra il pancreas e la lesione (*). La massa è ipointensa nella fase arteriosa **(16E)**, ma diventa isointensa nella fase venosa **(16F)**.

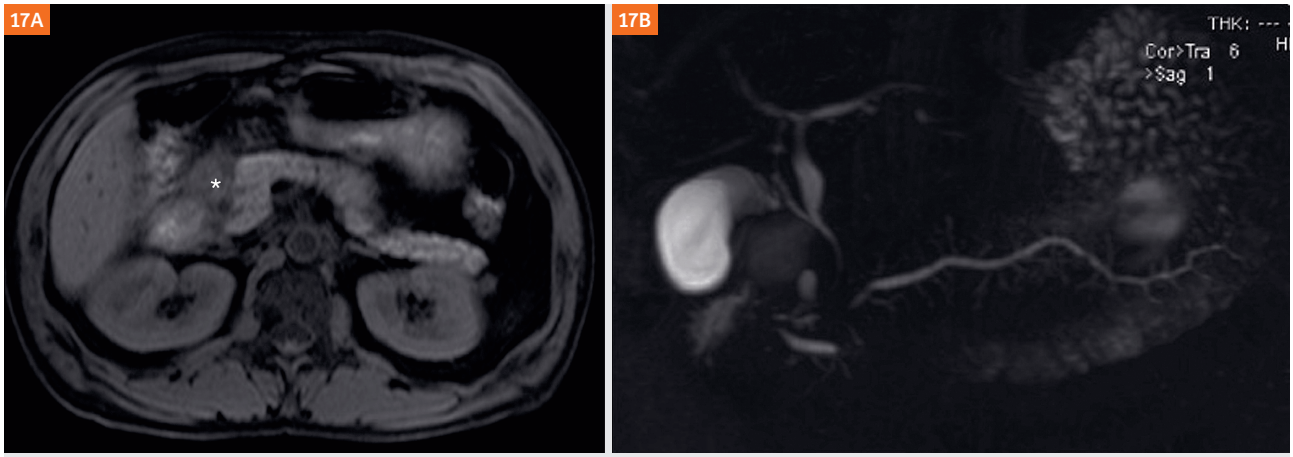


Figura 17: Pancreatite paraduodenale. Nell'immagine GRE pesata in T1 con saturazione del grasso **(17A)**, la massa (*) appare ipointensa con netta delimitazione dalla testa del pancreas. La CWMR **(17B)** mostra stenosi del coledoco, ma la rastremazione è regolare contrariamente all'aspetto improvviso della stenosi nel tumore del pancreas.

immagini pesate in T1 con soppressione del grasso rivelano una delineazione ottimale della testa del pancreas (iperintensità normale se la testa del pancreas è risparmiata come nella forma pura) dalla massa ipointensa nel solco pancreatico-duodenale [53]. Le immagini dinamiche con mezzo di contrasto mostrano un contrasto ritardato e progressivo nella fase tardiva che riflette la natura fibrosa del tessuto (Fig. 16F). Nelle fasi precoci, il dotto pancreatico principale è normale. Un importante elemento di differenziazione è l'assenza di encasement vascolare nella groove pancreatitis, con spostamento vascolare sinistrorso (arteria gastroduodenale) senza ostruzione (Fig. 16D). Il carcinoma pancreatico esteso fino al solco o alla parete duodenale si propaga lungo i vasi peripancreatici [53].

Le lesioni cistiche sono ben rappresentate nel solco o nella parete duodenale, soprattutto nelle immagini pesate in T2 (Fig. 16B). La CPRM aiuta a visualizzare la relazione tra il sistema duttale e le alterazioni cistiche.

Nei casi avanzati, la testa del pancreas o l'intera ghiandola sono coinvolte e mostrano ipointensità nelle immagini pesate in T1. In alcuni pazienti si osserva una dilatazione duttale con ectasia del dotto secondario.

La parete duodenale appare sovente ispessita e quindi le immagini devono essere sottoposte a un'accurata valutazione poiché tale effetto non è comunemente associato ai tumori della testa del pancreas.

Talvolta il dotto biliare comune appare stenotico ma la rastremazione è regolare, a differenza della repentinità della stenosi nel tumore del pancreas (Fig. 17) [52].

3.c.3 Pancreatite autoimmune (PAI)

La pancreatite autoimmune (PAI) è una malattia di definizione relativamente recente, diagnosticata con crescente frequenza. Costituisce l'1–6% dei casi di pancreatite cronica [54]. La maggior parte dei pazienti colpiti ha un'età compresa tra 40 e 60 anni, con forte prevalenza maschile. La PAI è associata ad altre malattie autoimmuni come il morbo di Crohn, la sindrome di Sjögren, l'artrite reumatoide, la colangite sclerosante primitiva, la cirrosi biliare primitiva, la colite ulcerante, il lupus sistemico eritematoso e la fibrosi retroperitoneale [55].

Per consenso internazionale, la PAI è stata suddivisa in due forme: tipo 1 (> 60 anni di età con prevalenza maschile: 77%) e tipo 2 (40 anni di età, uniformemente ripartita tra i sessi) [56]. Tuttavia, studi più recenti suggeriscono che la storia naturale, i criteri diagnostici e l'approccio terapeutico delle due tipologie sono nettamente diversi. Per questo motivo è stato proposto di limitare la definizione 'pancreatite autoimmune' al fenotipo clinico rappresentato dalla pancreatite sclerosante linfoplasmacitica (PSLP), attualmente chiamata PAI di tipo 1, e di definire la PAI di tipo 2 come pancreatite cronica idiopatica centro-duttale (PCID) [57].

La PSLP è caratterizzata da un disturbo sistemico associato a un livello elevato di cellule IgG4 positive nel siero, nel pancreas e in altri organi (ghiandole salivari, reni e dotti biliari). È la forma più diffusa nel mondo, che rappresenta la quasi totalità dei casi in Giappone e in Corea e oltre l'80% dei casi in Europa e negli Stati Uniti. La PCID è localizzata principalmente nel pancreas ed è caratterizzata da penuria di cellule IgG4 positive.

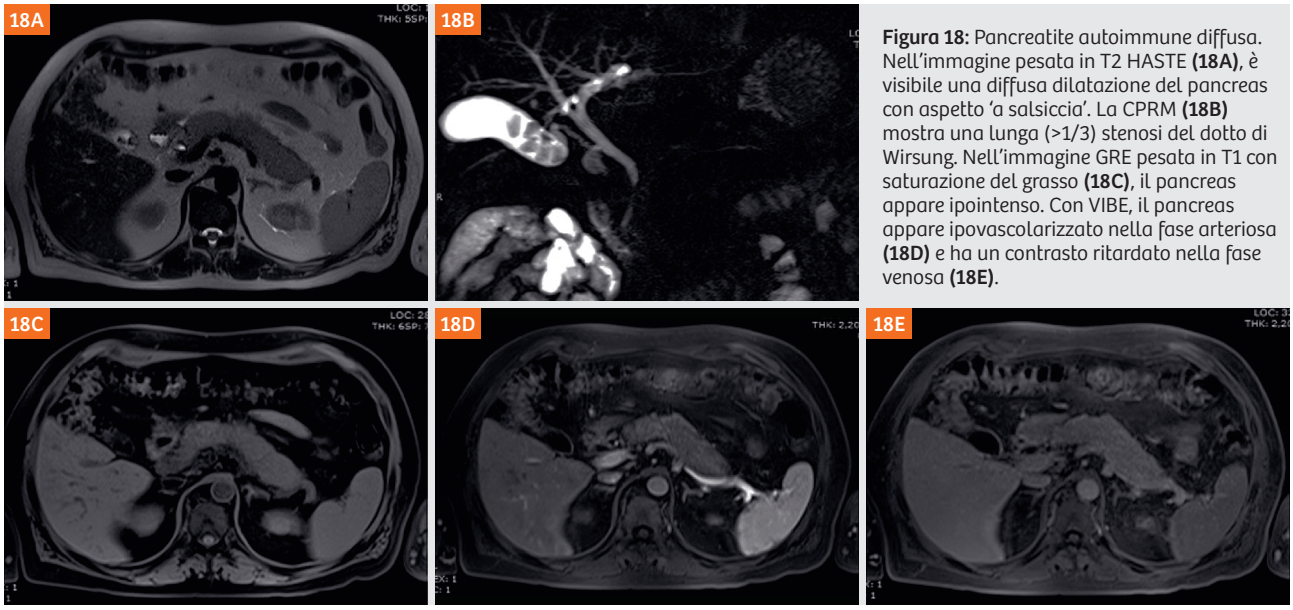


Figura 18: Pancreatite autoimmune diffusa. Nell'immagine pesata in T2 HASTE **(18A)**, è visibile una diffusa dilatazione del pancreas con aspetto 'a salsiccia'. La CPRM **(18B)** mostra una lunga (>1/3) stenosi del dotto di Wirsung. Nell'immagine GRE pesata in T1 con saturazione del grasso **(18C)**, il pancreas appare ipointenso. Con VIBE, il pancreas appare ipovascolarizzato nella fase arteriosa **(18D)** e ha un contrasto ritardato nella fase venosa **(18E)**.

L'aspetto patologico generale della PAI riflette quello dell'adenocarcinoma pancreatico duttale a causa del processo infiammatorio comunemente concentrato nella testa del pancreas, e dà luogo a un indurimento di colore grigio o bianco-giallastro del tessuto colpito con perdita della normale struttura lobulare. La porzione interessata può apparire ipertrofica. Queste alterazioni provocano l'ostruzione del dotto pancreatico e, solitamente, del dotto biliare distale inclusa la papilla. In rari casi, la malattia coinvolge il corpo o la coda del pancreas. Si può osservare anche un coinvolgimento diffuso dell'organo.

La caratteristica specifica delle alterazioni istologiche è un intenso infiltrato cellulare infiammatorio dei linfociti, delle cellule plasmatiche, di alcuni macrofagi e dei granulociti eosinofili. È spesso presente vasculite dei piccoli vasi [36]. Gli steroidi rappresentano la pietra miliare del trattamento.

La RM mostra una dilatazione solitamente diffusa del pancreas (forma a 'salsiccia') (Fig. 18) con un bordo capsulare ipointenso liscio e ben definito a causa dell'infiammazione peripancreatica e della fibrosi, ma che può essere focale (Fig. 19). In alcuni casi si osserva una presenza minima di strie di grasso peripancreatico [58]. Nelle immagini pesate in T2, il pancreas mostra un'aumentata intensità del segnale (Figg. 18A, 19A) rispetto all'intensità del segnale epatico, con un bordo capsulare ipointenso solitamente visualizzato con la massima nitidezza. Il dotto pancreatico principale mostra una stenosi diffusa (Fig. 18B) o focale (Fig. 19B) in cui il restringimento si presenta solitamente di forma più allungata

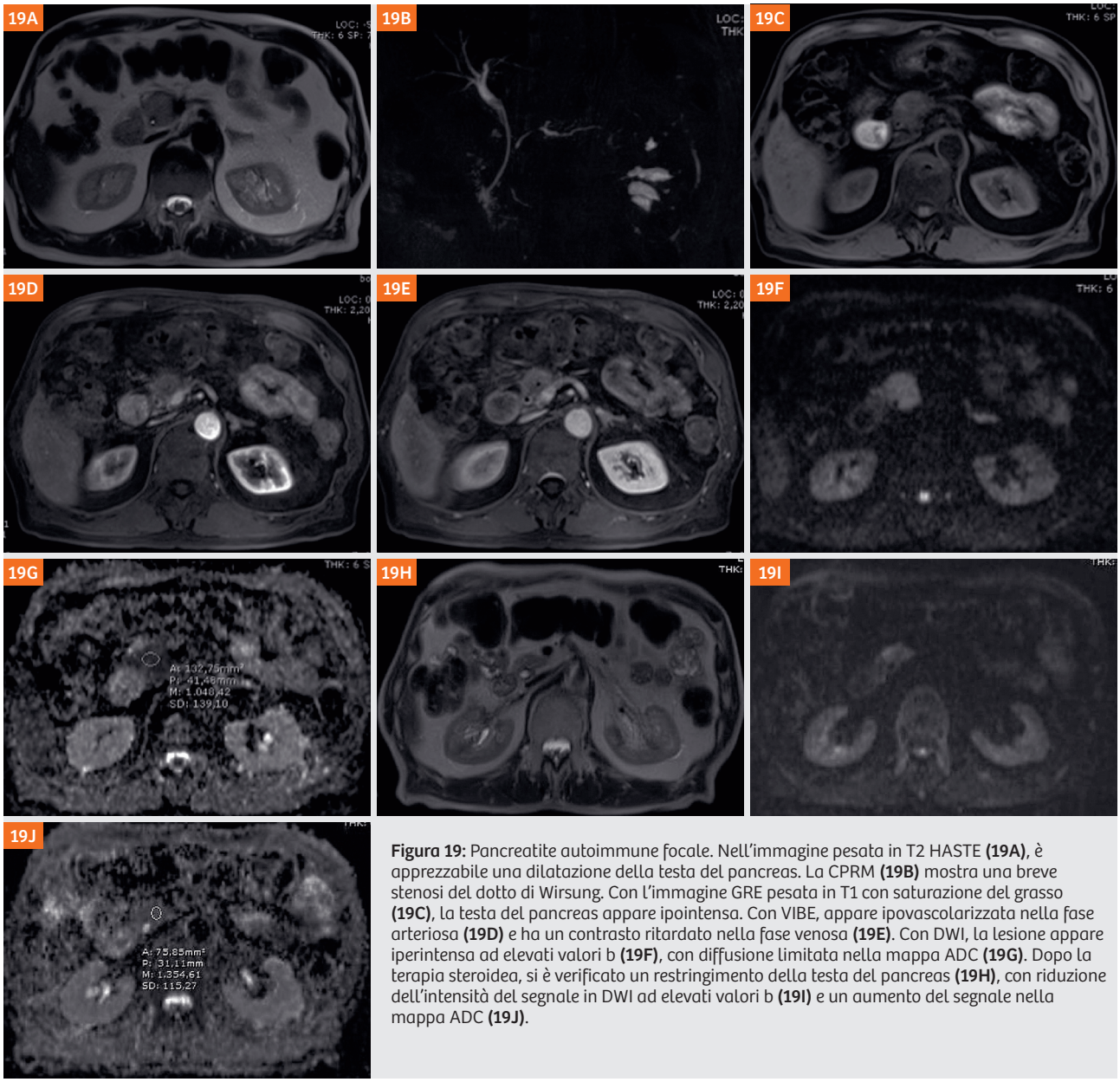


Figura 19: Pancreatite autoimmune focale. Nell'immagine pesata in T2 HASTE **(19A)**, è apprezzabile una dilatazione della testa del pancreas. La CPRM **(19B)** mostra una breve stenosi del dotto di Wirsung. Con l'immagine GRE pesata in T1 con saturazione del grasso **(19C)**, la testa del pancreas appare ipointensa. Con VIBE, appare ipovascolarizzata nella fase arteriosa **(19D)** e ha un contrasto ritardato nella fase venosa **(19E)**. Con DWI, la lesione appare iperintensa ad elevati valori b **(19F)**, con diffusione limitata nella mappa ADC **(19G)**. Dopo la terapia steroidea, si è verificato un restringimento della testa del pancreas **(19H)**, con riduzione dell'intensità del segnale in DWI ad elevati valori b **(19I)** e un aumento del segnale nella mappa ADC **(19J)**.

rispetto alla stenosi nel tumore del pancreas. A monte dell'area colpita può verificarsi una modesta dilatazione del dotto (Fig. 19B).

Nelle immagini pesate in T1, il pancreas colpito mostra un'intensità ridotta del segnale rispetto a quella del fegato a causa della fibrosi pancreatica, con una caratteristica riduzione di segnale nelle sequenze con saturazione del grasso (Figg. 18C, 19C). Il contrasto del parenchima pancreatico colpito è solitamente ridotto, con contrasto ritardato (Figg. 18D-E, 19D-E) o bordo capsulare [59]. Sono assenti invasione vascolare, encasement vascolare, effetto di massa e raccolte fluide [58].

In seguito a terapia steroidea, l'intensità anomala del segnale del pancreas migliora sino a mostrare isointensità con il fegato sia nelle immagini pesate in T2 sia in quelle pesate in T1. Il pancreas recupera le dimensioni normali o diventa atrofico (Fig. 19H), il bordo capsulare scompare e la stenosi del dotto biliare comune inferiore migliora con successiva decompressione dell'albero biliare e del dotto pancreatico [59].

Alcuni studi suggeriscono che il DWI sia utile ai fini della diagnosi differenziale e del controllo in seguito al trattamento steroideo. La PAI mostra un'intensità del segnale del DWI e valori dell'ADC chiaramente correlati ai sintomi attivi dei pazienti di PAI, suggerendo che il DWI potrebbe costituire un biomarcatore oggettivo per determinare l'indicazione alla terapia steroidea (Figg. 19F, G) [60]. L'intensità del segnale diminuisce dopo la terapia, riflettendo l'attività della malattia (Figg. 19I, J) [61].

I valori dell'ADC sono significativamente inferiori nella PAI rispetto a quelli del tumore del pancreas, e un valore di cut-off dell'ADC potrebbe essere utile al fine di distinguere la PAI dal tumore del pancreas [62, 63]. Tuttavia il segnale del DWI e le mappe dell'ADC sono simili al carcinoma del pancreas, rendendo difficile la diagnosi differenziale. Sebbene la differenziazione della PAI mass-forming dal tumore del pancreas sia complicata, la combinazione dei riscontri della RM (incluse le immagini dinamiche con contrasto, la CPRM e il DWI) può risultare utile [64].

Infine, il parametro f dell'IVIM è utile nella differenziazione tra PAI e tumore del pancreas e potrebbe servire come biomarcatore di imaging durante la terapia steroidea [65].

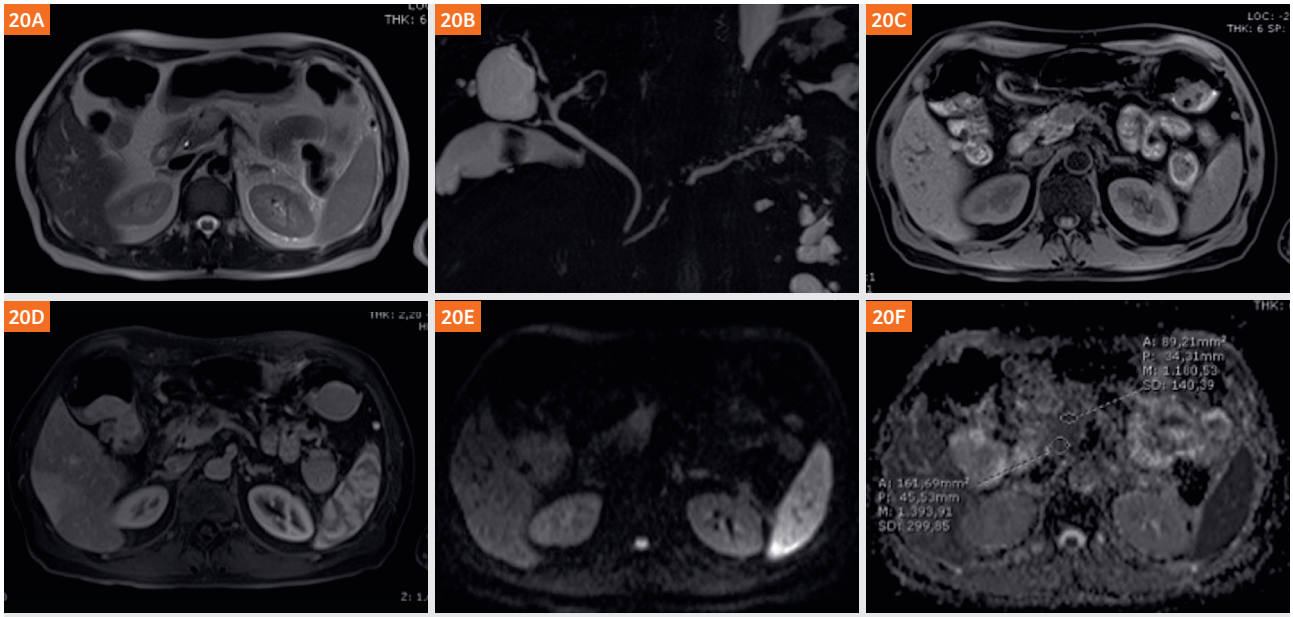


Figura 20: Carcinoma del pancreas. Nell'immagine pesata in T2 HASTE **(20A)**, è visibile una piccola lesione iperintensa nella testa del pancreas. La CPRM **(20B)** mostra una stenosi stretta severa del dotto pancreatico con dilatazione a monte. La lesione è ipointensa nell'immagine GRE pesata in T1 con saturazione del grasso **(20C)** e ipovascolarizzata con la RM VIBE con mezzo di contrasto **(20D)**. Con DWI, la lesione mostra un'alta intensità del segnale ad elevati valori b **(20E)**, con diffusione limitata nella mappa ADC **(20F)**.

3.d Carcinoma del pancreas

Il carcinoma del pancreas è la quarta causa di morte per cancro negli USA. La percentuale di sopravvivenza a cinque anni è inferiore al 5% [66]. Circa il 60% dei tumori colpisce la testa del pancreas, il 15% il corpo, il 5% la coda e il 20% coinvolge diffusamente l'organo [67]. Al momento della diagnosi, i tumori a carico della testa del pancreas sono solitamente di dimensioni più contenute (da 2,5 a 3 cm) rispetto a quelli del corpo/coda (da 5 a 7 cm) poiché la manifestazione clinica è più precoce in virtù della contiguità con il coledoco.

Dal punto di vista patologico generale, il carcinoma del pancreas si presenta come una massa dai bordi irregolari non ben definiti con una componente fibrosa significativa e, con minor frequenza, con alterazioni necrotiche. L'assenza di una capsula è responsabile della rapida diffusione della lesione alle strutture attigue e, in particolare, dell'invasione vascolare e neurale.

Nelle immagini di RM senza contrasto (Fig. 20), il carcinoma del pancreas mostra un segnale leggermente diverso nelle immagini pesate in T2 rispetto al pancreas circostante, che va dal minimamente ipointenso all'isointenso al leggermente iperintenso (Fig. 20A). Ciò ostacola l'identificazione delle masse di dimensioni molto ridotte. La degenerazione necrotica o cistica della lesione è facilmente identificabile grazie all'iperintensità delle immagini pesate in T2 [68]. Le immagini pesate in T2 con saturazione del grasso sono considerate utili ai fini della determinazione del livello di stadiazione della lesione, e nella valutazione delle metastasi del linfonodo e di quelle peritoneali o epatiche [69], in cui la RM è considerata più sensibile rispetto alla tomografia computerizzata multidetettore [44]. L'ostruzione del DPP è responsabile della dilatazione a monte del dotto (Fig. 20B).

Nelle immagini pesate in T1, il carcinoma del pancreas si presenta come una massa di segnale inferiore rispetto al pancreas normale (Fig. 20C). Tuttavia, i tumori di dimensioni ridotte possono mostrare un contrasto ritardato. Inoltre, l'ostruzione del dotto pancreatico principale è responsabile della dilatazione del dotto con pancreatite cronica ostruttiva a monte della ghiandola pancreatica. Poiché questa presenta lo stesso basso segnale nelle immagini pesate in T1, nasconde la reale entità del tumore e lo rende indistinguibile dal tumore del pancreas nelle immagini T2 e soprattutto pesate in T1 [2]. Successivamente, l'ostruzione del dotto pancreatico principale determina l'atrofia a monte della ghiandola pancreatica (Fig. 21).

Nell'imaging dinamico in seguito all'iniezione del mezzo di contrasto paramagnetico, la presenza di abbondante stroma fibroso all'interno del tumore lo rende ipovascolarizzato e lo fa apparire ipointenso rispetto al parenchima circostante (Fig. 20D). In ogni caso può essere responsabile di un contrasto ritardato con isointensità secondaria della lesione (Fig. 21D) [45]. L'isointensità del tumore rispetto al parenchima circostante e la presenza di una pancreatite cronica coesistente o secondaria a monte può ostacolare l'identificazione del tumore e la sua differenziazione rispetto alla pancreatite cronica [70].

In termini di DWI, la maggior parte degli studi osserva che il carcinoma del pancreas mostra una diffusione circoscritta di acqua libera con elevati valori b (> 500), che lo fa apparire iperintenso nelle immagini pesate in diffusione a valori b elevati (Fig. 20E). Le mappe ADC mostrano per il tumore valori inferiori rispetto a quelli del parenchima pancreatico normale (Fig. 20F) [71]. Tuttavia, riscontri simili sono stati descritti anche in relazione a lesioni infiammatorie benigne. Il ridotto valore ADC del tumore del pancreas e della pancreatite mass-forming può derivare dall'elevata cellularità e dell'abbondante fibrosi che sono caratteristiche istopatologiche comuni tanto al primo quanto alla seconda. Nella pancreatite cronica, la fibrosi e l'infiammazione cronica conducono al deterioramento e alla perdita permanente di tessuto pancreatico esocrino, e alla sostituzione del normale parenchima pancreatico con tessuto fibroso che può ridurre la diffusione dell'acqua dei tessuti e determinare ridotti valori ADC [72]. Nella pancreatite autoimmune, l'infiltrazione linfocitaria della ghiandola pancreatica limita il movimento dell'acqua libera, con un segnale DWI e una mappa ADC simili a quelli del carcinoma del pancreas [61].

Sebbene il segnale del DWI e la mappa ADC siano simili a quelli del carcinoma del pancreas e ostacolino quindi la diagnosi differenziale, la combinazione dei riscontri RM (incluse le immagini dinamiche con contrasto, la CPRM e il DWI) può risultare utile [64]. I valori dell'ADC sono significativamente inferiori nella pancreatite autoimmune (PAI) rispetto a quelli del tumore del pancreas, e un valore di cut-off dell'ADC potrebbe essere utile al fine di distinguere la PAI dal tumore del pancreas [62, 63]. Anche i parametri f e Dfast dell'IVIM sono utili ai fini della caratterizzazione delle patologie pancreatiche [13, 14].

Con la CPRM, la stenosi del dotto pancreatico principale può essere facilmente identificata grazie alla dilatazione a monte (Figg. 20B, 21B) [73]. In caso di tumore della testa del pancreas, si può osservare la stenosi del dotto biliare intrapancreatico con la dilatazione a monte e la stenosi di entrambi i dotti biliare e pancreatico (segno del doppio dotto) (Fig. 22), sebbene non si tratti di un segno specifico di carcinoma del pancreas [74]. Il dotto biliare e il dotto pancreatico principale si presentano stenotici anche in caso di pancreatite cronica o di lesioni duodenali infiammatorie [23]. Una stenosi repentina con margini netti è maligna, mentre una forma irregolare di aspetto nodulare è maggiormente indicativa di uno stato infiammatorio cronico del pancreas.

Alcuni pazienti presentano un elevato rischio di sviluppare una neoplasia del pancreas [75]. In base a studi preliminari, un protocollo basato su RM per l'esame di soggetti a rischio di

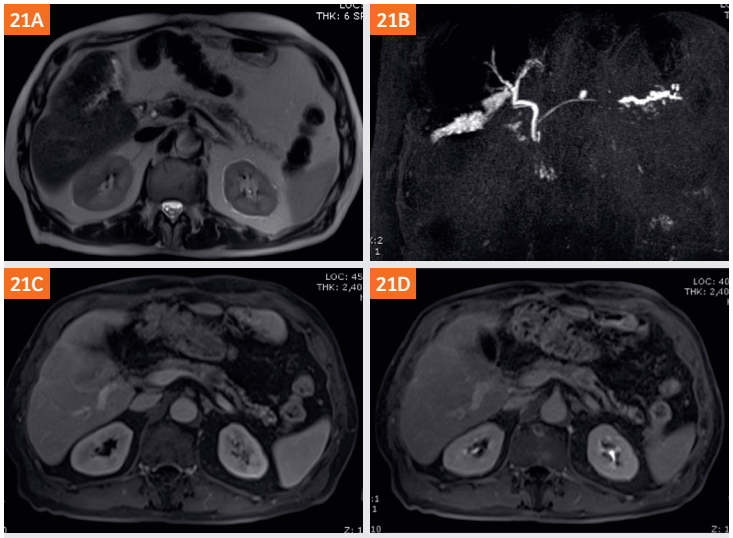


Figura 21: Carcinoma del pancreas. Con l'immagine pesata in T2 HASTE **(21A)**, è visibile una piccola lesione iperintensa nella coda del pancreas, con dilatazione a monte del dotto di Wirsung e atrofia del parenchima. La CPRM **(21B)** mostra una stenosi stretta severa del dotto pancreatico con dilatazione a monte. La lesione è ipovascolarizzata nell'immagine RM VIBE con contrasto durante la fase arteriosa **(21C)** e mostra captazione del mezzo di contrasto nella fase tardiva **(21D)**.

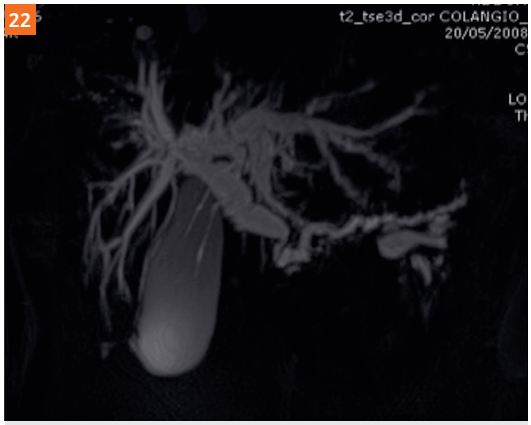
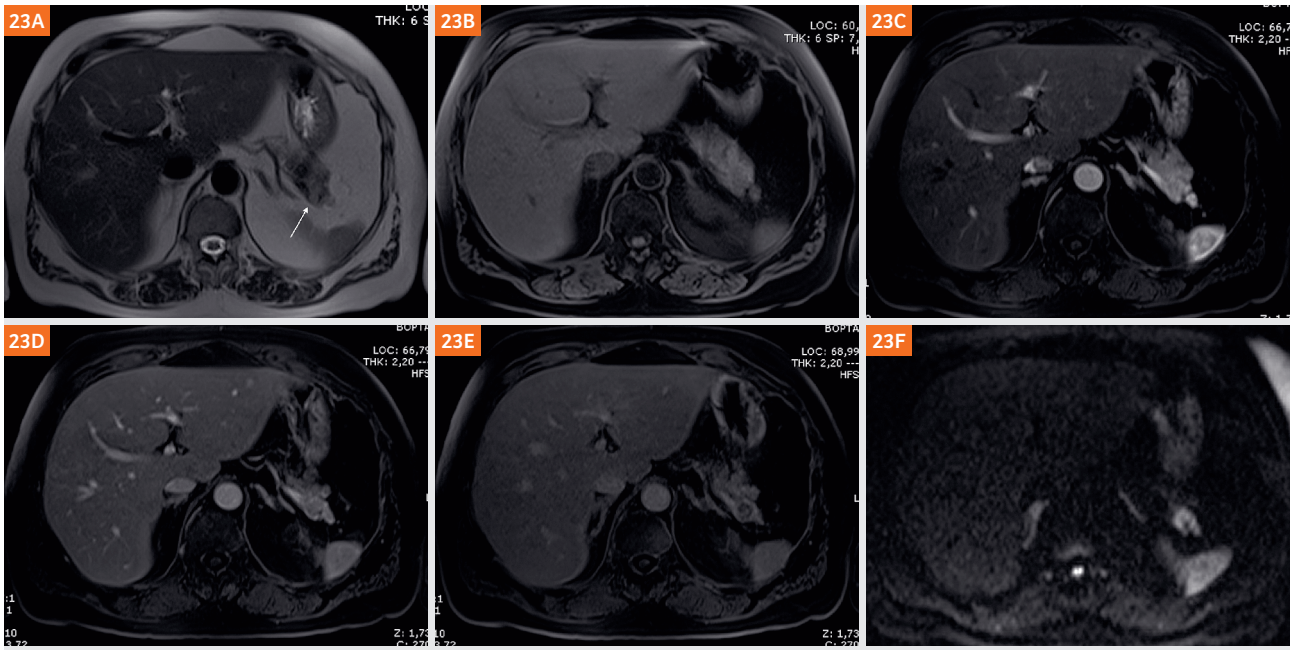


Figura 22: Carcinoma del pancreas. La CPRM mostra dilatazione del coledoco e del dotto di Wirsung (segno del doppio dotto), provocata dal carcinoma della testa del pancreas.



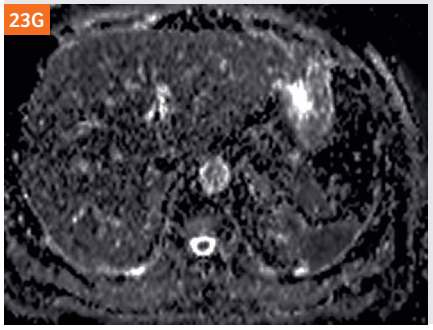


Figura 23: Tumore neuroendocrino G1. Nell'immagine pesata in T2 HASTE **(23A)**, è visibile una piccola lesione leggermente iperintensa nella coda del pancreas (freccia). La lesione è ipointensa in GRE T1 con saturazione del grasso **(23B)** e appare ipervascolarizzata nella fase arteriosa **(23C)**, con washout nella fase venosa **(23D)** e nella fase ritardata **(23E)**. Con DWI, la lesione mostra un'alta intensità del segnale ad elevati valori b **(23F)** e appare ipointensa nella mappa ADC **(23G)**.

tumore del pancreas sembra in grado di individuare lesioni cancerose o premaligne con buona accuratezza. Rispetto a protocolli basati su metodi più invasivi, il ricorso alla sola RM può ridurre i costi, migliorare la disponibilità e garantire la sicurezza dei soggetti esaminati [76].

3.e Tumori neuroendocrini

I tumori neuroendocrini del pancreas (TNEP) sono neoplasie relativamente poco comuni. Essi costituiscono non più del 2% delle neoplasie del pancreas, con un'incidenza stimata di meno di 1 caso annuo su 100.000 in tutto il mondo [77, 78]. I TNEP possono colpire soggetti di tutte le fasce d'età, con un picco di incidenza tra 30 e 60 anni. La maggior parte dei TNEP è sporadica, ma quasi il 25% dei casi può verificarsi nel contesto di sindromi genetiche come la neoplasia endocrina multipla di tipo 1 (MEN-1), la malattia di Von Hippel-Lindau (VHL), la neurofibromatosi di tipo 1 (NF-1) e la sclerosi tuberosa [79, 80]. Questi tumori presentano una vasta gamma di caratteristiche cliniche, biologiche, morfologiche e molecolari.

Rispetto alle altre neoplasie solide del pancreas, i TNEP presentano un decorso clinico più indolente. Non di meno, il comportamento biologico è estremamente variabile, da benigno ad altamente maligno [81]. La classificazione rivista dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) basata sull'indice mitotico e sulla proliferazione Ki-67 suddivide i TNEP in tre classi: Tumore endocrino ben differenziato o carcinoidi (grado I, benigno o a comportamento incerto); carcinoma endocrino ben differenziato (grado II, a basso grado di malignità); carcinoma endocrino scarsamente differenziato (grado III, ad alto grado di malignità) [77]. Indici Ki-67 inferiori al 2%, tra il 3% e il 20%, e superiori al 20%, sono caratteristici rispettivamente di TNEP di grado basso, intermedio e alto. Il grado OMS di aggressività del tumore è un fattore prognostico indipendente di sopravvivenza dei pazienti con TNEP [77, 82, 83].

La quasi totalità dei TNEP ben differenziati secerne ormoni ma la maggior parte dei pazienti non mostra un'endocrinopatia clinicamente manifesta poiché gli ormoni sono prodotti in minime quantità o sono funzionalmente inattivi. Dal punto di vista clinico, i TNEP possono essere divisi in iperfunzionanti (TNEP-IF) e non iperfunzionanti (TNEP-NF) in base alla presenza o all'assenza di un'endocrinopatia paraneoplastica provocata da una secrezione ormonale incontrollata.

Il TNEP-IF viene quasi sempre diagnosticato con metodi biochimici e si ricorre a tecniche di imaging per stabilire la posizione e l'estensione del tumore primario, valutarne la potenziale diffusione metastatica e pianificare il trattamento chirurgico. In questo caso risultano utili le tecniche non invasive come la TC e la RM combinate alla medicina nucleare. I TNEP funzionali più comuni sono gli insulinomi e i gastrinomi. Gli insulinomi sono solitamente benigni (in circa il 90% dei casi) e di piccole dimensioni, mentre i gastrinomi sono più estesi e maligni nel 60% dei casi. Attualmente, circa l'85% dei TNEP è di tipo non iperfunzionante e si ritiene che negli ultimi anni la loro incidenza sia aumentata a causa della maggiore frequenza di riscontri incidentali [84–86]. I tumori non funzionali tendono ad essere sintomatici a causa dell'estensione della massa o della diffusione metastatica e nella maggior parte dei casi sono maligni [87].

Dal punto di vista morfologico, la maggior parte dei TNEP si sviluppa secondo un modello di crescita prevalentemente intraparenchimale, si presenta come lesione singola se sporadico, e al momento della diagnosi ha un diametro compreso tra 0,5 e 5 cm [83]. La TC e la RM sono tipicamente le tecniche di imaging di prima scelta per la valutazione della maggior parte dei pazienti con sospetto TNEP. L'aspetto dei TNEP può variare considerevolmente e differisce a seconda della natura funzionante o non funzionante. Come il normale tessuto endocrino, i tumori endocrini presentano spesso una fitta rete capillare e la proliferazione tumorale dipende in gran parte dallo sviluppo di una vascolarizzazione. Questa elevata densità vascolare dà luogo alla caratteristica di contrasto tipica dei classici TNEP-IF: una lesione uniformemente ipervascolare e ben definita particolarmente visibile nelle fasi arteriose del mezzo di contrasto (Fig. 23).

Tuttavia, anche se tradizionalmente descritti come masse solide ipervascolarizzate, i TNEP-NF variano considerevolmente per quanto riguarda il comportamento contrastografico e l'aspetto imaging. La sottrazione digitale della fase arteriosa tardiva con la fase priva di contrasto migliora il rilevamento e la caratterizzazione dei TNEP [88]. Dati recenti mostrano come la maggior parte dei TNEP-NF sia ben definita o incapsulata e prevalentemente solida e ipovascolarizzata in oltre il 50% dei casi rispetto al pancreas normale nelle fasi portali arteriose e venose nella TC e nella RM [89]. Tuttavia non è stata riscontrata alcuna correlazione tra il grado OMS e il comportamento contrastografico [81, 90]. Una forte correlazione è stata invece stabilita tra la dimensione della lesione e il grado tumorale [91].

Generalmente, le caratteristiche dell'imaging sono correlate alla dimensione della lesione [92]. Le lesioni di dimensioni minori tendono ad essere più omogenee, mentre le lesioni più estese mostrano più frequentemente un contrasto eterogeneo (Fig. 24), aree di degenerazione cistica (Fig. 25), necrosi, fibrosi e calcificazione (le calcificazioni sono presenti in circa il 20% dei TNEP-NF). Si possono osservare anche TNEP-NF di aspetto uniloculare completamente cistico. In questi casi è presente una pseudocapsula con contrasto anulare, e una lesione di aspetto simile nel pancreas configura la possibilità di diagnosi di un TNEP-NF [93]. Nella RM, i TNEP appaiono in genere relativamente ipointensi nelle immagini pesate in T1 e nella maggior parte dei casi presentano un'intensità del segnale molto più elevata di quella di un pancreas normale nelle immagini pesate in T2. Un'abbondanza di fibrosi intratumorale spiega le immagini pesate in T2 iso/ipointense ottenute in alcuni casi di TNEP-NF. La dilatazione del dotto pancreatico

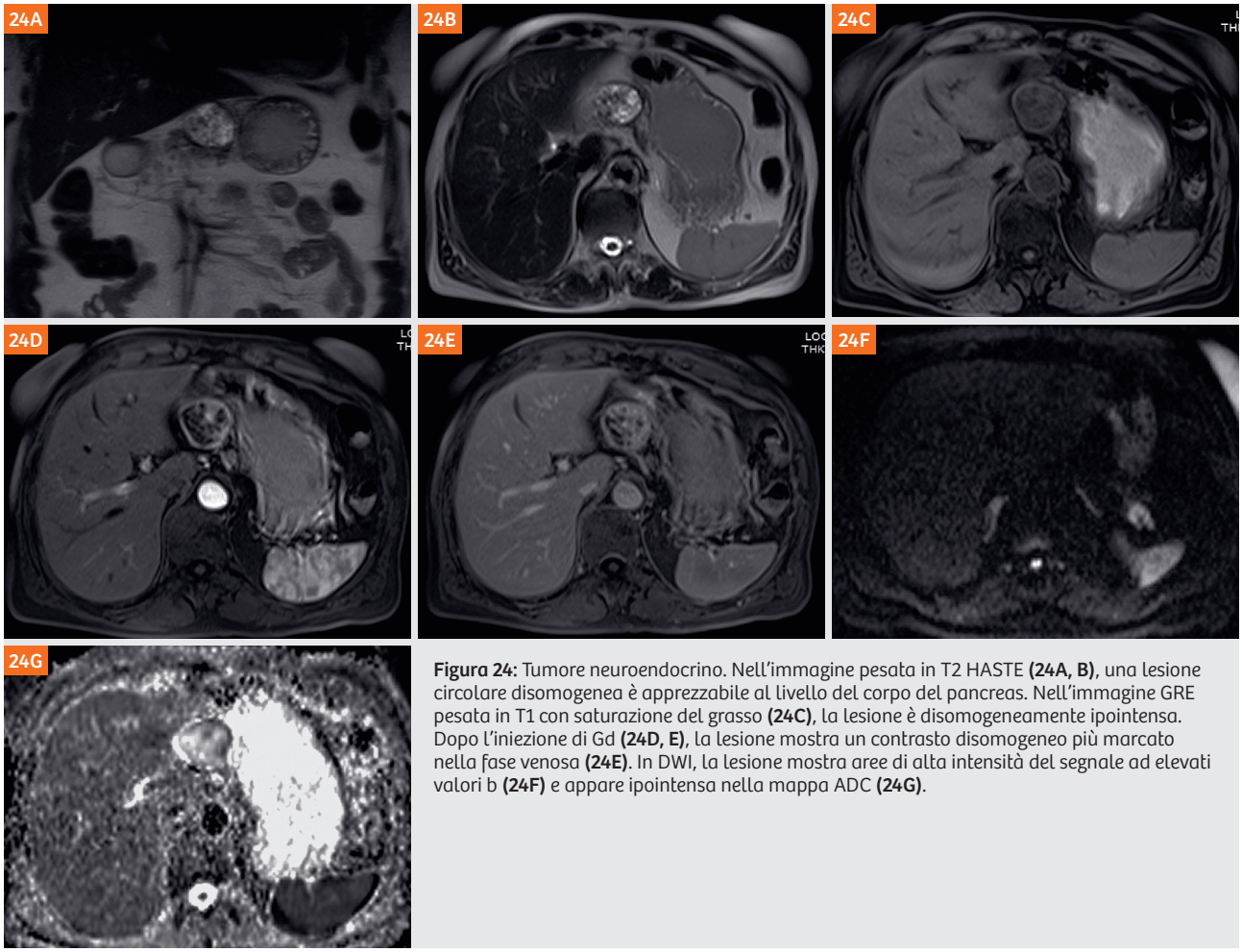


Figura 24: Tumore neuroendocrino. Nell'immagine pesata in T2 HASTE **(24A, B)**, una lesione circolare disomogenea è apprezzabile al livello del corpo del pancreas. Nell'immagine GRE pesata in T1 con saturazione del grasso **(24C)**, la lesione è disomogeneamente ipointensa. Dopo l'iniezione di Gd **(24D, E)**, la lesione mostra un contrasto disomogeneo più marcato nella fase venosa **(24E)**. In DWI, la lesione mostra aree di alta intensità del segnale ad elevati valori b **(24F)** e appare ipointensa nella mappa ADC **(24G)**.

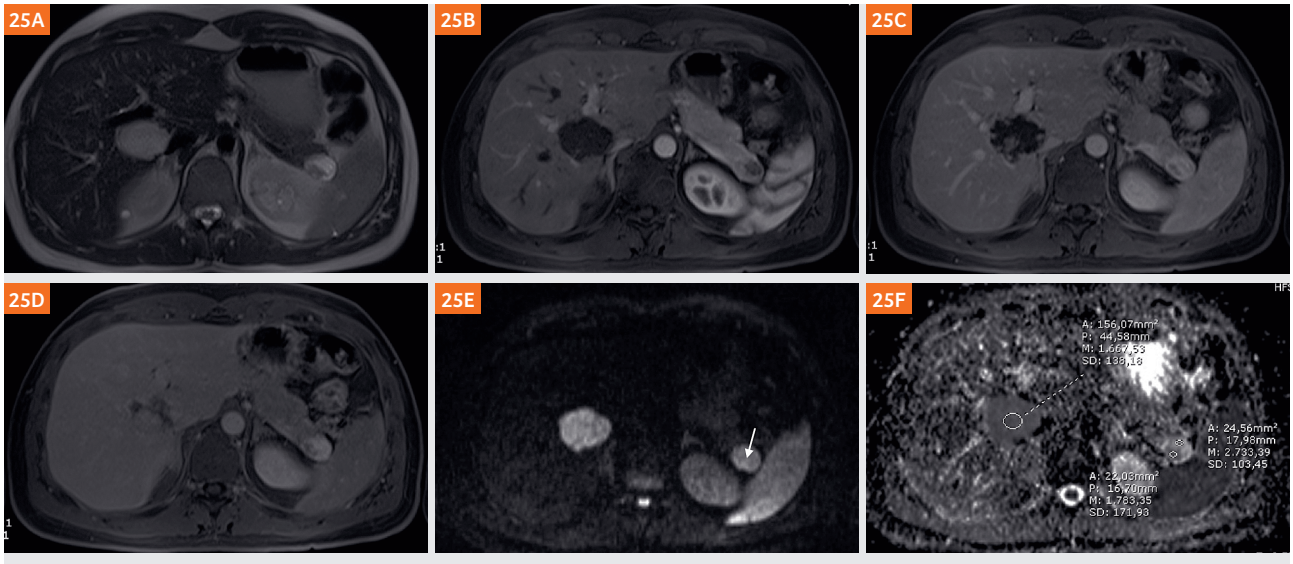


Figura 25: Tumore neuroendocrino. L'immagine pesata in T2 HASTE **(25A, B)** mostra una lesione cistica con un nodulo nella coda del pancreas. Dopo l'iniezione del mezzo di contrasto **(25B-D)**, la lesione mostra contrasto disomogeneo, a partire dal nodulo e con contrasto progressivo della componente cistica. Con DWI, la lesione mostra aree di alta intensità del segnale ad elevati valori b **(25E)** e appare ipointensa nella mappa ADC **(25F)**.

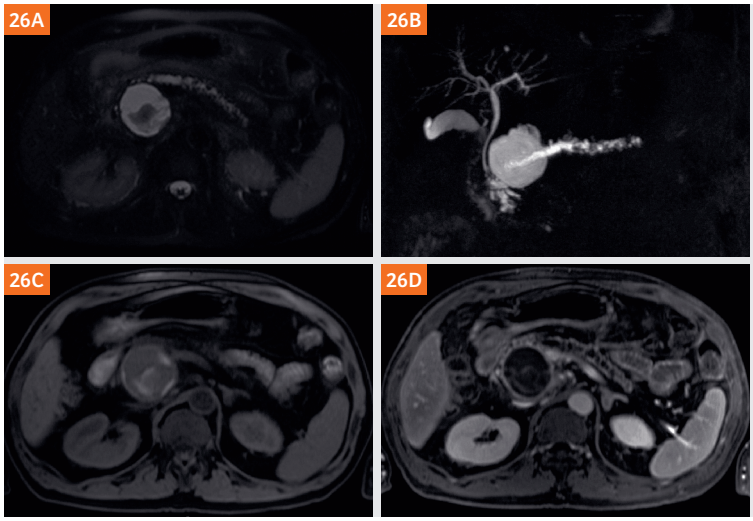


Figura 26: Pseudocisti pancreatica. Nell'immagine pesata in T2 HASTE **(26A)**, è visibile una grande cisti disomogenea nella testa del pancreas. Il dotto di Wirsung è dilatato con segni di pancreatite cronica. La CPRM **(26B)** mostra con chiarezza le alterazioni morfologiche determinate dalla pancreatite cronica. Nell'immagine GRE pesata in T1 con saturazione del grasso **(26C)**, il contenuto della cisti è disomogeneo a causa della presenza di detriti interni che appaio iperintensi e non si intensificano dopo la somministrazione del mezzo di contrasto **(26D)**.

principale è un non riscontro comune ma possibile. Essa, insieme a un comportamento contrastografico eterogeneo o non classico, rende più complessa la diagnosi del TNEP. Inoltre, la dilatazione del dotto pancreatico principale mostra un'elevata specificità e un valore predittivo positivo in relazione ai TNEP a comportamento incerto o maligno [94].

Con il DWI, i TNEP mostrano solitamente un'alta intensità del segnale a valori b elevati e mappe ADC basse (Fig. 23F) [95]. Alcuni studi evidenziano una correlazione inversa tra il grado tumorale e la mappa ADC [91, 96, 97].

È stato suggerito che la fusione del DWI a elevato valore b e le immagini pesate in T2 in RM possa aggiungere valore al rilevamento dei tumori neuroendocrini del pancreas [98].

La diagnosi istologica è obbligatoria in tutti i casi e si ottiene generalmente mediante biopsie chirurgiche o endoscopiche o attraverso biopsie epatiche ecoguidate. L'ago aspirato endoscopico ecoguidato (EUS-FNA) è efficace per la determinazione pre-operatoria dell'espressione Ki-67 che costituisce un importante fattore prognostico del TNEP. L'EUS-FNA offre un elevato grado di accuratezza per i tumori neuroendocrini, con una sensibilità superiore al 90% che lo rende utile a fini diagnostici [99].

3.f Lesioni cistiche (LCP)

Grazie ai progressi compiuti nel campo dell'imaging diagnostico, i riscontri di lesioni cistiche del pancreas (LCP) sono sempre più frequenti. Presso alcuni centri di riferimento, fino al 30% delle resezioni pancreatiche viene eseguito per tumori cistici [100]. È importante identificare con accuratezza i tumori cistici perché richiedono trattamenti diversi in base al tipo istologico e alla differenziazione. Tuttavia, la frequente assenza di segni clinici e di laboratorio specifici e la sovrapposizione dei riscontri di imaging tra tumori cistici diversi e tra lesioni cistiche neoplastiche e non neoplastiche del pancreas rendono complessa la gestione di questa categoria di pazienti.

Le LCP possono essere classificate semplicemente in due gruppi: cisti non neoplastiche e cisti neoplastiche, note come neoplasie cistiche del pancreas (NCP) (Tab. 1). A loro volta, le cisti neoplastiche possono essere divise in non mucinose e mucinose, queste ultime considerate lesioni premaligne. In realtà, anche le cisti neoplastiche non mucinose presentano lesioni da resecare (Tab. 1). In generale, le cisti non neoplastiche costituiscono circa l'80% di tutte le LCP [101].

Sebbene tutti i tumori del pancreas, incluso l'adenocarcinoma duttale, possano apparire come lesioni cistiche, le alterazioni degenerative [102] significano che le classiche neoplasie cistiche del pancreas sono rivestite di un diverso epitelio la cui morfologia rappresenta il principale criterio diagnostico e fornisce il valore prognostico. Il loro aspetto macroscopico (forma, volume, ecc.), tuttavia, non riveste importanza [103].

Quando si affronta una LCP, è importante confermare o escludere la comunicazione tra la lesione cistica e il dotto pancreatico principale. Dal punto di vista radiologico, le LCP possono essere suddivise in comunicanti e non comunicanti (Tab. 2). Questa sezione tratterà solo le lesioni più frequenti.

Nella diagnosi differenziale delle neoplasie cistiche benigne e maligne del pancreas, la RM con CPRM offre una sensibilità e una specificità rispettivamente del 94% e del 75% [104], un'accuratezza del 73–81% [105, 106], e valori AUROC pari a 0,73–0,91 [104–108]. La RM è in grado di escludere la malignità delle neoplasie cistiche del pancreas con un valore predittivo negativo (VPN) del 74–96% [105, 106].

3.f.1 Pseudocisti pancreatiche (PSCP)

Le pseudocisti pancreatiche (PSCP) sono cavità cistiche legate al pancreas mediante tessuto infiammatorio e contenenti succo pancreatico o liquidi ricchi di amilasi. Tipicamente, la parete della pseudocisti pancreatica è fibrosa e priva di rivestimento epiteliale, caratteristica che la distingue da un'autentica cisti pancreatica. Le PSCP sono solitamente correlate a un processo infiammatorio acuto o cronico del pancreas. La maggior parte delle PSCP ha origine da fistole di

piccole o grandi dimensioni del sistema duttale ed è alimentata costantemente dalle secrezioni pancreatiche [109], sebbene la comunicazione non sia sempre visibile all'imaging.

La crescente esperienza sta dimostrando che la prevalenza delle PSCP tra le lesioni cistiche del pancreas è inferiore a quanto solitamente presunto [110, 111]. Una diagnosi presuntiva della PSCP basata sul solo aspetto imaging può essere causa di errore diagnostico anche nel 50% dei casi [110, 112, 113]. Le neoplasie cistiche del pancreas sono particolarmente esposte a questo tipo di diagnosi errata [114] che può dar luogo a trattamenti inappropriati.

In un confronto tra lesioni cistiche incidentali del pancreas [110], l'incidenza delle pseudocisti è risultata significativamente più elevata nel gruppo dei pazienti sintomatici con anamnesi pregressa di pancreatite (26/29: 89,6%) che nel gruppo dei pazienti asintomatici (3/29: 10,4%). Pertanto, per formulare una diagnosi affidabile di pseudocisti, è necessario avere una correlazione con l'anamnesi clinica del paziente. Un'anamnesi clinica pregressa di pancreatite acuta cronica o severa è un utile predittore di pseudocisti. Tuttavia, lo stesso studio evidenziava che 25/42 (52%) pazienti con anamnesi di pancreatite presentava un tumore cistico del pancreas, dimostrando che una pancreatite pregressa non può escludere la presenza di un tumore cistico.

L'ago aspirato endoscopico ecoguidato (EUS-FNA) con analisi del liquido cistico permette la differenziazione tra pseudocisti e cisti neoplastiche in oltre il 90% dei pazienti [115].

La TC è la tecnica di imaging più efficace per la rilevazione e la diagnosi della PSCP, con una sensibilità compresa tra il 90% e il 100% [101]. Tuttavia, ai fini di una corretta diagnosi della PSCP è essenziale un'anamnesi di pancreatite acuta che però non è sempre presente [110]. Le PSCP appaiono solitamente come lesioni cistiche con una parete spessa adiacente al pancreas, che può indicare la presenza di una pancreatite acuta o cronica. La presenza di detriti o di una precedente emorragia può provocare un aspetto anomalo della PSCP che può essere difficile distinguere nel caso di lesioni cistiche mucinose.

Con la RM, le PSCP appaiono come lesioni cistiche marcatamente iperintense nelle immagini pesate in T2 e ipointense nelle immagini pesate in T1. Come conseguenza del processo infiammatorio sottostante, si osserva comunemente un contenuto intracistico eterogeneo. La presenza di emorragia interna e sedimenti di emoglobina mostra un'elevata intensità del segnale nelle immagini pesate in T1 della RM [116], simulando in tal modo un contenuto mucinoso. Un indizio a favore della diagnosi di PSCP è la presenza di detriti stratificati non enhancing, soprattutto nelle sequenze pesate in T2 [117]. La presenza di detriti interni è un riscontro di imaging altamente specifico ai fini della diagnosi di PSCP ed è correlata a porzioni necrotiche di tessuto peripancreatico e pancreatico che permangono nella cavità cistica dopo la formazione della cisti. I detriti interni non mostrano enhancement in seguito

Cisti non neoplastiche
Pseudocisti
Cisti semplice o congenita
Cisti da ritenzione
Cisti neoplastiche (neoplasie cistiche del pancreas: NCP)
Lesioni cistiche mucinose
Neoplasia papillare mucinosa intraduttali (NPMI)
Neoplasia cistica mucinosa (NCM)
Lesioni cistiche non mucinose
Neoplasia cistica sierosa (NCS)
Neoplasia pseudopapillare solida (NPS)
Neoplasia neuroendocrina cistica
Neoplasia cistica acinare
Altre lesioni neoplastiche
Adenocarcinoma duttale con degenerazione cistica

Tabella 1: Classificazione istologica delle lesioni cistiche del pancreas (LCP)

Cisti pancreatica non comunicante
Cisti non neoplastiche
Pseudocisti
Cisti semplice o congenita
Cisti da ritenzione
Cisti neoplastiche (NCP)
Lesioni cistiche mucinose
• *Neoplasia cistica mucinosa (NCM)*
Lesioni cistiche non mucinose
• *Neoplasia cistica sierosa (NCS)*
• *Neoplasia pseudopapillare solida (NPS)*
• *Neoplasia cistica delle cellule acinari (cistoadenoma acinare)*
Altre lesioni neoplastiche
• *Adenocarcinoma duttale con degenerazione cistica*
• *Neoplasia neuroendocrina cistica*
Cisti pancreatica comunicante
Cisti non neoplastiche
Pseudocisti
Cisti neoplastiche (NCP)
Lesioni cistiche mucinose
• *Neoplasia papillare mucinosa intraduttale (NPMI)*

Tabella 2: Classificazione radiologica delle lesioni cistiche del pancreas (LCP)

all'iniezione di gadolinio e, se presenti, costituiscono un riscontro di RM altamente specifico per la diagnosi di PSCP [117] (Fig. 26).

La CPRM con iniezione di secretina può risultare utile prima di pianificare l'approccio terapeutico, in quanto è in grado di escludere la comunicazione tra la PSCP e il dotto pancreatico che è associata a un aumentato rischio di fallimento del trattamento [118] (Fig. 27).

3.f.2 Cistoadenoma sieroso (CAS)

Il cistoadenoma sieroso (CAS) rappresenta circa l'1–2% delle neoplasie del pancreas e il 10–15% delle lesioni cistiche del pancreas [119].

I CAS colpiscono prevalentemente pazienti di sesso femminile tra i 50 e i 60 anni di età. Interessano principalmente la testa del pancreas, anche se possono formarsi in ogni parte della ghiandola [120]. Dal punto di vista istologico, i CAS sono composti da cisti multiple formate da cellule epiteliali PAS-positive ricche di glicogeno. Si tratta di lesioni benigne, e sono stati pubblicati pochi casi di cistoadenoma sieroso [121].

È importante ottenere una diagnosi definita del CAS con una tecnica non invasiva perché, se la lesione è asintomatica, è possibile evitare la resezione e limitarsi al solo follow-up [120]. In uno studio multinazionale condotto su 2.622 pazienti con CAS, il tasso di mortalità riscontrato è stato quasi pari a zero, cioè inferiore al tasso di mortalità operatoria, suggerendo quindi l'opportunità di un trattamento conservativo [122]. Una lesione estesa può condurre a pancreatite cronica ostruttiva e richiede pertanto la resezione chirurgica [123]. Nel 15–30% dei casi, il CAS è associato a malattia di Von Hippel-Lindau (VHL) [124].

I riscontri di imaging dei CAS dipendono in gran parte dall'aspetto macroscopico. Tipicamente, i CAS rispondono a tre modelli morfologici: microcistici (o policistici), a nido d'ape e macrocistici (o oligocistici) [125].

Un modello microcistico si compone di cisti multiple di max. 2 cm, separate da setti fibrosi che possono convergere in una cicatrice stellata centrale soggetta a calcificazione [126] (Fig. 28). In rari casi, è possibile osservare cisti di maggiori dimensioni (> 2 cm) nelle posizioni periferiche (tipo misto).

Il modello a nido d'ape è caratterizzato da numerose cisti di dimensioni inferiori al centimetro, non distinguibili singolarmente e che pertanto appaiono come lesioni dai margini ben definiti con tessuto molle o attenuazione mista, soprattutto alla TC. Con la RM, il contenuto cistico della lesione è facilmente distinguibile con sequenze pesate in T2 (Fig. 29).

Il modello macrocistico è caratterizzato da un numero contenuto di cisti di dimensioni > 2 cm, prive di cicatrice centrale e spesso indistinguibili da altre masse cistiche del pancreas, soprattutto dai tumori cistici mucinosi (Fig. 30) [125–127].

Nello studio multinazionale condotto su 2.622 pazienti con CAS, il modello microcistico era stato osservato nel 45% dei casi, il tipo misto nel 18%, il nido d'ape nel 5% e il macrocistico nel 32% [122].

La variante solida del cistoadenoma sieroso è stata descritta raramente. Queste lesioni non contengono spazi cistici in istopatologia e le cellule sono organizzate in nidi, fogli e trabecole separati da spessi nastri fibrosi. Lo stroma dimostra un contrasto accentuato che evidenzia un solido aspetto ipervascolarizzato alla TC, e può pertanto condurre a una diagnosi scorretta di tumore neuroendocrino, specialmente con la TC [128]. Solo la RM è in grado di caratterizzare correttamente queste lesioni grazie all'elevata sensibilità ai liquidi statici (Fig. 31) [128, 129].

Se associate alla malattia di Von Hippel-Lindau, le lesioni cistiche sono multifocali e possono coinvolgere diffusamente la ghiandola pancreatica (Fig. 32).

3.f.3 Neoplasie cistiche mucinose (NCM)

Le neoplasie cistiche mucinose (NCM) costituiscono il 10% di tutte le lesioni cistiche del pancreas. Si tratta di neoplasie epiteliali con formazione di cisti, costituite da cellule epiteliali che producono mucina e sostenute da uno stroma di tipo ovarico [130]. A seconda del grado di displasia epiteliale, le NCM possono essere classificate come segue: (I) NCM a basso o medio grado di displasia; (II) NCM ad alto grado di displasia; e (III) NCM associate a carcinoma invasivo [101].

La maggior parte dei casi di NCM colpisce dopo il quarantesimo anno di vita, ma può interessare soggetti di ogni età. La malignità delle lesioni è direttamente proporzionale all'età. Questo dato suggerisce un'evoluzione delle lesioni da benigne a maligne [130], come confermato dalla presenza di vari gradi di differenziazione, da benigno ad apertamente maligno, nella stessa lesione [131].

In uno studio condotto su 344 casi di NCM con stroma ovarico, le NCM colpivano quasi esclusivamente donne (99,7%), si trovavano quasi sempre nel corpo o nella coda del pancreas (94,6%) e raramente comunicavano con il dotto pancreatico (6,8%). Il 73,4% delle lesioni era benigno e il 26,6% era costituito da lesioni maligne [132].

Come nel caso dei CAS, i sintomi delle NCM sono non specifici, con un certo grado di dolore addominale o malessere raramente attribuito alla regione pancreatica [133]. Nel caso di lesioni maligne in stadio avanzato, possono essere presenti segni clinici più evidenti quali dispepsia, dolore, calo ponderale e ittero [120].

Come per i CAS, le caratteristiche di imaging delle NCM dipendono dall'aspetto macroscopico. Le NCM hanno l'aspetto di masse sferiche con margini netti e possono presentarsi in due varianti principali: macrocisti uniloculari o multiloculari [134]. La variante macrocistica multiloculare è la più tipica e comune delle due (Fig. 33) [135], mentre la variante uniloculare (Fig. 34) ha un aspetto comune a molte altre lesioni cistiche.

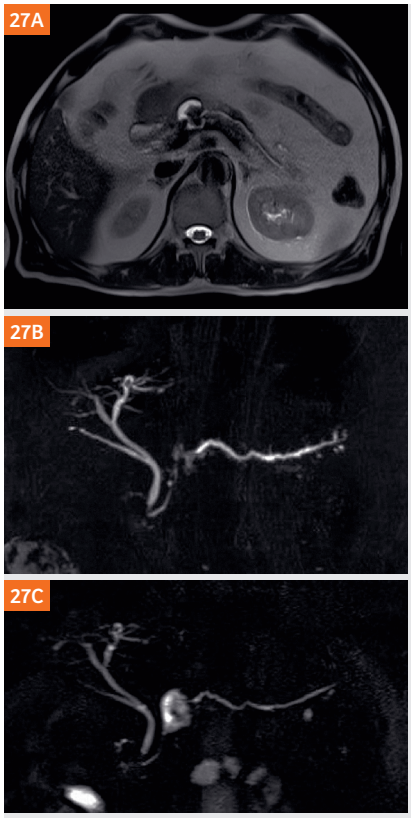


Figura 27: Pseudocisti pancreatica. L'immagine pesata in T2 HASTE **(27A)** mostra una raccolta fluida nel collo del pancreas in un paziente con pancreatite severa pregressa. La CPRM **(27B)** mostra il dotto di Wirsung dilatato a monte della raccolta di fluido. Poco dopo l'iniezione di secretina **(27C)**, la raccolta fluida aumenta a causa del passaggio di succo pancreatico nella pseudocisti.

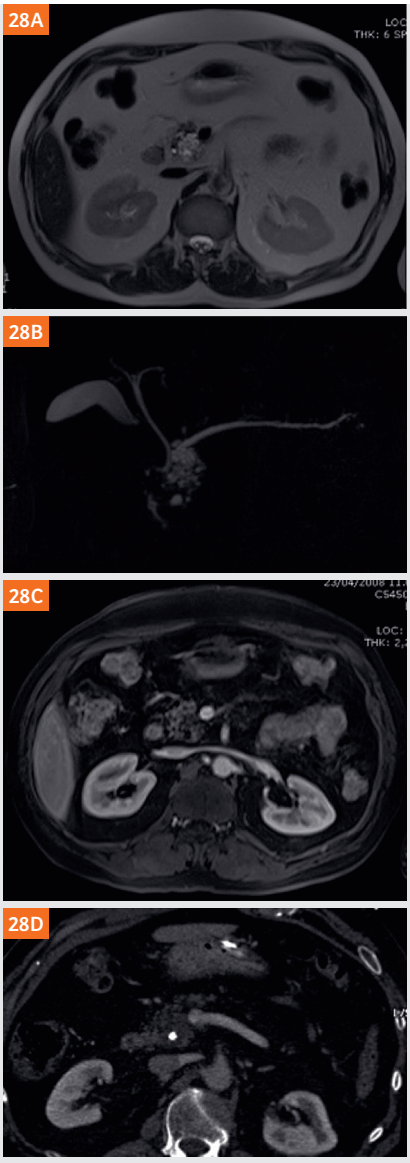


Figura 28: Cistoadenoma sieroso, modello microcistico. Nell'immagine pesata in T2 HASTE **(28A)**, sono visibili numerose piccole lesioni (<1 cm) nel processo uncinato. Nella CPRM **(28B)**, il dotto di Wirsung appare leggermente dilatato a monte con segni iniziali di pancreatite cronica ostruttiva. Dopo l'iniezione di Gd, VIBE **(28C)** mostra un leggero contrasto del setto fibroso. La TC senza contrasto **(28D)** mostra calcificazione della cicatrice centrale.

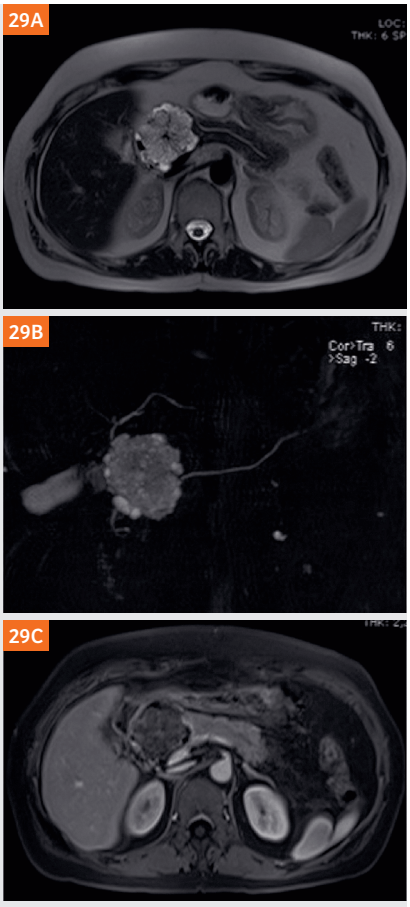


Figura 29: Cistoadenoma sieroso, modello a nido d'ape. Nell'immagine pesata in T2 HASTE **(29A)**, è visibile nella testa del pancreas una estesa cisti con piccole cisti non distinguibili e alcune cisti di maggiori dimensioni in posizione periferica. Nella CPRM (29B), il dotto di Wirsung a monte appare normale. Dopo l'iniezione di Gd, VIBE **(29C)** mostra un leggero contrasto del setto fibroso.

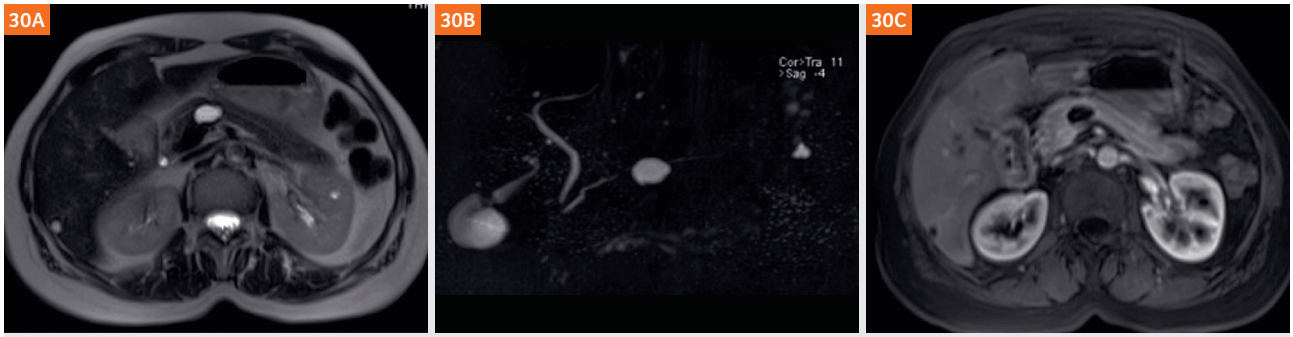


Figura 30: Cistoadenoma sieroso, modello macrocistico. Nell'immagine pesata in T2 HASTE **(30A)**, è visibile una cisti di 2,5 cm a margini lobulati nel collo del pancreas. Essa appare più evidente nella CPRM **(30B)**. Il dotto di Wirsung a monte appare normale. Dopo l'iniezione di Gd, VIBE **(30C)** non mostra contrasto significativo.

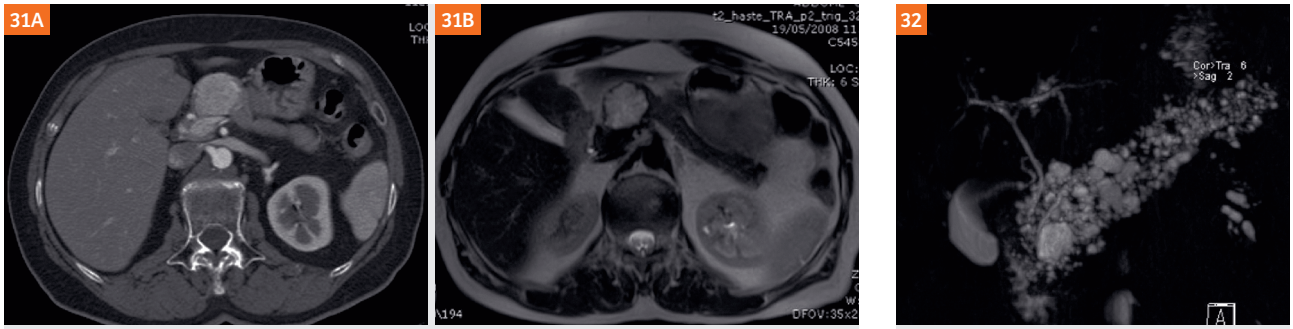
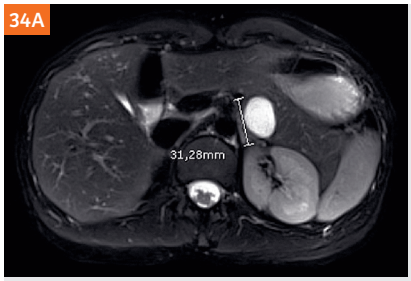


Figura 31: Cistoadenoma sieroso, variante solida. La TC nella fase arteriosa **(31A)** mostra una estesa lesione ipovascolarizzata nella testa del pancreas, simulando un tumore neuroendocrino. Nell'immagine pesata in T2 HASTE **(31B)**, le lesioni mostrano con chiarezza un contenuto microcistico.

Figura 32: Malattia di Von Hippel-Lindau. La CPRM mostra che il parenchima pancreatico è stato completamente sostituito da diverse cisti di diametro variabile da pochi millimetri a 2 cm.

Figura 33: Neoplasia cistica mucinosa, modello macrocistico multiloculare. Nell'immagine pesata in T2 HASTE **(33A)**, è visibile una grande dai margini regolari e di aspetto multiloculare nella coda del pancreas. La CPRM **(33B)** mostra con chiarezza il modello multiloculare. Con VIBE senza contrasto **(33C)**, il contenuto della cisti è omogeneo. Dopo la somministrazione di Gd **(33D)**, il contrasto dei setti è chiaramente visibile.



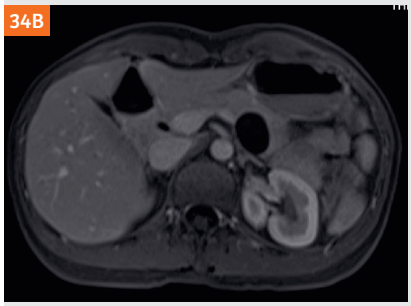
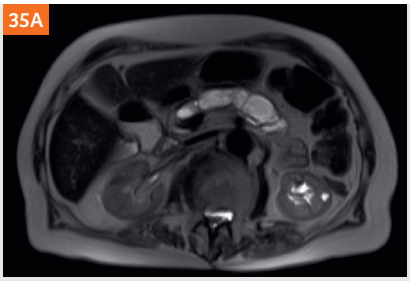


Figura 34: Neoplasia cistica mucinosa, modello uniloculare. Nell'immagine pesata in T2 **(34A)**, una grande cisti uniloculare è apprezzabile nella coda del pancreas. Essa non mostra alcun contrasto significativo dopo l'iniezione di Gd **(34B)**.



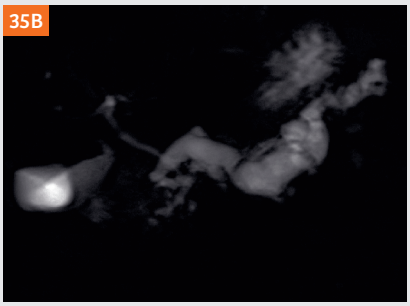
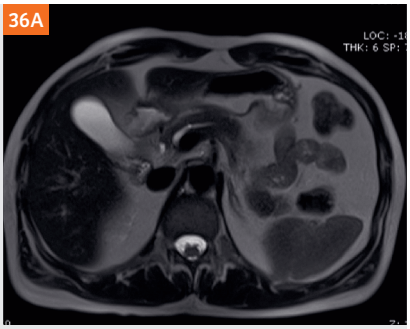


Figura 35: NMPI-DP diffusa. L'immagine pesata in T2 HASTE **(35A)** mostra una diffusa dilatazione del dotto pancreatico principale con severa atrofia del parenchima pancreatico. La CPRM **(35B)** mostra l'intera lunghezza del dotto dilatato.



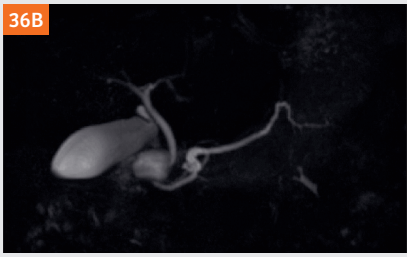


Figura 36: NMPI-DP segmentale. Nell'immagine pesata in T2 HASTE **(36A)**, è visibile una dilatazione segmentale del dotto pancreatico; il parenchima pancreatico è normale. La CPRM **(36B)** offre un'immagine più chiara del dotto dilatato segmentale.

Le NCM multicistiche appaiono come una massa cistica dai margini netti. La parete ha uno spessore variabile, con vegetazione murale o calcificazioni parietali [136]. La presenza di setti spessi e/o di proliferazioni papillari suggerisce la degenerazione maligna della NCM [136]. La RM con sequenze T2 marcatamente pesate permette di identificare i setti sottili con maggiore efficacia della TC (Fig. 33). Tuttavia è meno sensibile per l'identificazione delle calcificazioni. La CPRM è in grado di dimostrare facilmente l'assenza di comunicazione tra la NCM e il dotto pancreatico principale, escludendo in tal modo l'origine intraduttale della neoplasia [137]. L'intensità del segnale della NCM nelle immagini pesate in T1 può essere elevata a causa di emorragia o di contenuto mucinoso [136].

In uno studio retrospettivo condotto su 65 pazienti con adenoma cistico mucinoso (n = 43) e adenocarcinoma cistico mucinoso (n = 22), è stata osservata una differenza statisticamente significativa in alcune caratteristiche: dimensione > 7 cm; spessore di setti e pareti > 3 mm; numero di loculazioni > 4; noduli; iperintensità del contenuto cistico nelle immagini pesate in T1; compressione e/o infiltrazione dei vasi o organi adiacenti; metastasi. Il valore di cut-off più efficace ai fini della differenziazione degli ACM dal cistoadenocarcinoma mucinoso era la presenza di tre caratteristiche, con un'accuratezza del 91% [138].

3.f.4 Neoplasia papillare mucinosa intraduttale

Le neoplasie papillari mucinose intraduttali (NPMI) sono un gruppo di tumori esocrini con produzione di mucina, diagnosticati a un'età media di 60 anni, con prevalenza tra la popolazione maschile [139].

I progressi compiuti nel campo dell'imaging hanno migliorato il riscontro incidentale delle NMPI. In numerosi studi, la prevalenza delle lesioni cistiche incidentali del pancreas può essere osservata anche nel 19,6% degli studi di imaging, con la RM che è risultata la tecnica più sensibile [111]. Il coinvolgimento o la comunicazione della lesione cistica del pancreas con il dotto pancreatico principale è fondamentale per una corretta diagnosi delle NMPI [140].

Sono stati descritti tre tipi di NMPI [141]: del dotto principale (NMPI-DP), del dotto collaterale (NMPI-DC), e misto, che soddisfa i criteri di entrambe le tipologie.

Le NMPI si formano nell'epitelio del sistema duttale pancreatico e possono mostrare l'intero spettro della displasia istologica, inclusi iperplasia, adenoma, tumore borderline e carcinoma in situ o invasivo [142]. Esistono differenze significative nelle frequenze della malignità delle NMPI a seconda del tipo morfologico. Esse sono più elevate per le NMPI-DP (media 61,6%) e minori per le NMPI-DC (25,5%) [141].

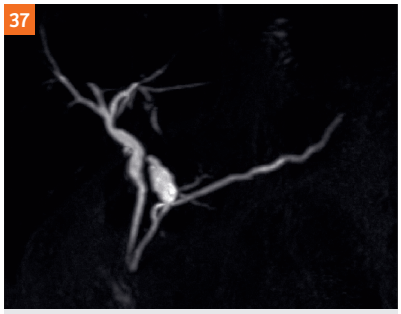


Figura 37: NMPI-DC. La CPRM mostra chiaramente un'ectasia del dotto collaterale uniloculare a dito.

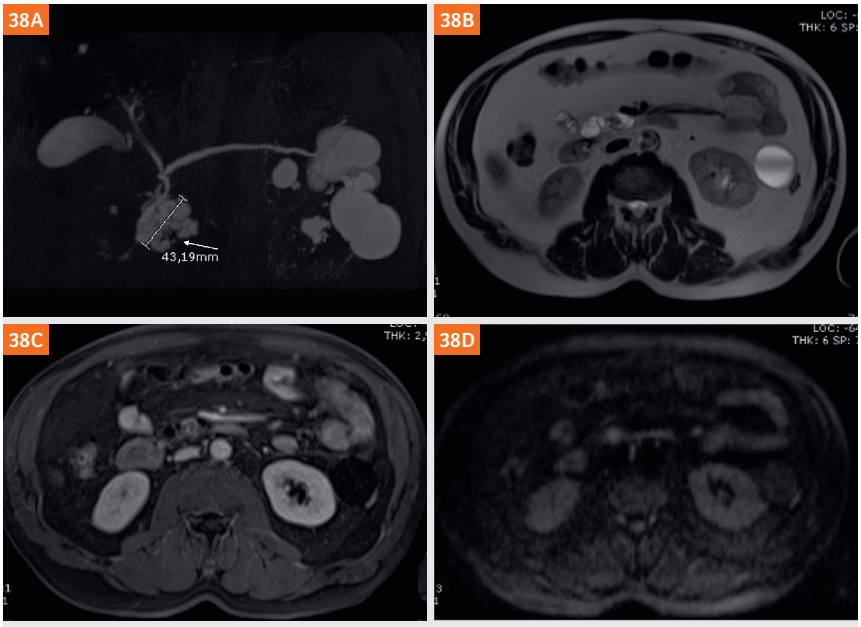


Figura 38: NMPI-DC con nodulo. La CPRM (**38A)** mostra una NMPI-DC multiloculare nel processo uncinato con un piccolo difetto (freccia). Esso corrisponde a un nodulo solido visibile con pesata in T2 HASTE **(38B)**, che si intensifica dopo la somministrazione di Gd **(38C)** e mostra un'elevata intensità del segnale al DWI a elevati valori b **(38D)**, a causa della diffusione limitata.

A causa dell'impiego diffuso di tecniche di imaging non invasive dell'addome (ecografia, TC, RM), oggi la maggior parte delle NMPI viene riscontrata incidentalmente durante l'esecuzione dell'imaging per indicazioni non correlate [143]. Pertanto, numerosi pazienti con NMPI sono asintomatici e identificati in via incidentale. In altri casi, la compromissione della secrezione di succo pancreatico indotta dall'ipersecrezione di mucina [144] può provocare dolore e produce anomalie ai test di laboratorio sulla pancreatite, per esempio iperamilasemia [145]. Così, le NMPI possono essere scoperte dopo un episodio di pancreatite. Sintomi più gravi come ittero, dolore addominale intenso, calo ponderale, anoressia e diabete sono più spesso associati a comportamenti maligni.

La posizione e il tipo di NMPI ne determinano l'aspetto di imaging. Le NMPI si presentano come una dilatazione cistica del segmento interessato, che può essere il dotto principale o un dotto collaterale. La produzione di mucina è la causa principale della dilatazione dei dotti.

La NMPI-DP del dotto pancreatico principale può essere segmentale o diffusa. Se diffuso all'intero dotto, questo tumore può essere confuso con la pancreatite cronica [146]. Le NMPI segmentali sono molto difficili da diagnosticare poiché si presentano come dilatazioni segmentali aspecifiche del dotto pancreatico principale senza alcuna causa evidente di ostruzione o di pancreatite pregressa che possano condurre a una stenosi post-infiammatoria. Il segmento interessato tende a espandersi con la dilatazione dei dotti collaterali. Quando la lesione è localizzata nella testa del pancreas, si osserva una dilatazione del dotto pancreatico principale a monte, secondaria all'ostruzione del flusso secretorio di succo pancreatico che simula una NMPI diffusa [147]. Nelle NMPI-DP, la dilatazione duttale è comune e può interessare l'intera lunghezza del dotto (Fig. 33) o solo un segmento (Fig. 36), ed essere con o senza masse ipointense intraduttali [139]. Nelle NMPI-DP in stadio avanzato, si osserva frequentemente l'atrofia del parenchima adiacente (Fig. 35) [144]. La mucina presenta solitamente lo stesso modello del succo pancreatico con le differenti tecniche di imaging, perciò non è possibile differenziarla dal succo pancreatico.

Le NMPI-DC possono essere lesioni cistiche comunicanti uniloculari (Fig. 37) o multiloculari (Fig. 38) con concentrazioni a grappolo caratterizzate da diametro variabile compreso tra pochi millimetri e pochi centimetri, e sono unifocali (Fig. 37) o multifocali (Fig. 39). Le cisti sono separate da setti sottili che normalmente appaiono intensificati in seguito alla somministrazione del mezzo di contrasto. Per una corretta diagnosi delle NMPI-DC, è necessario dimostrare la comunicazione con il dotto pancreatico principale (Fig. 37) [148].

Nelle NMPI miste si osserva la dilatazione del dotto pancreatico principale e dei dotti collaterali lungo il suo corso (Fig. 42) [146]. Tuttavia, nei casi di NMPI-DC in cui la dilatazione del dotto pancreatico principale sia dovuta alla sovraproduzione di mucina da parte del tumore e non al coinvolgimento del dotto pancreatico principale, la diagnosi differenziale delle NMPI miste può essere difficoltosa (Fig. 4) [146].

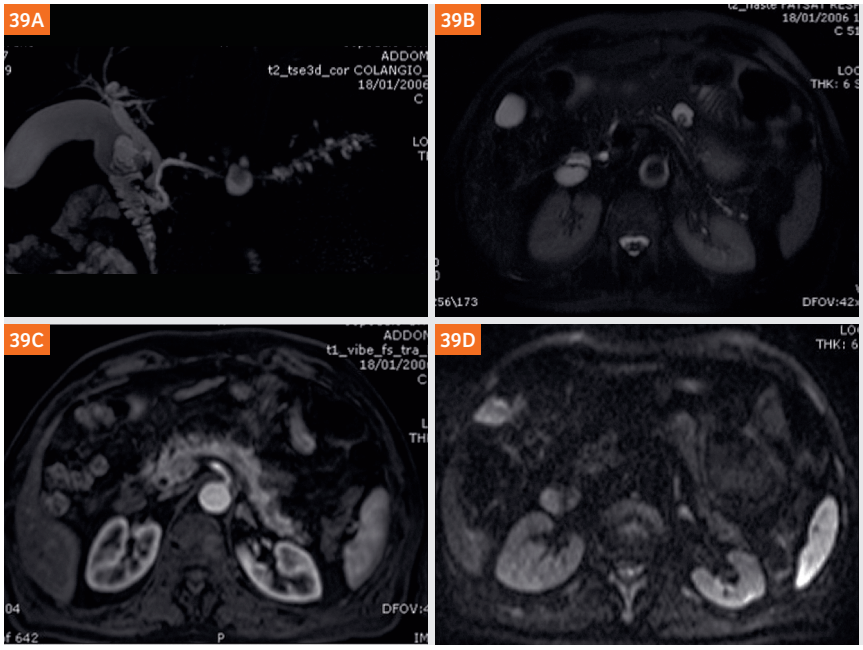


Figura 39: NMPI-DC con pseudonodulo. La CPRM **(39A)** mostra una NMPI-DC multifocale nel corpo-coda del pancreas. La cisti più estesa presenta un piccolo difetto, che corrisponde a un nodulo solido visibile nell'immagine pesata in T2 HASTE **(39B)**. Essa non si intensifica dopo la somministrazione di Gd **(39C)** e non mostra un'elevata intensità del segnale al DWI a elevati valori b **(39D)**, a causa di una diffusione non circoscritta.

Può essere difficile operare una chiara differenziazione tra lesioni di NMPI con diverse espressioni patologiche, tranne nei casi in cui sia ben evidente la natura maligna delle lesioni [149]. Tuttavia, alcuni riscontri di imaging possono suggerire un comportamento aggressivo della NMPI.

Secondo le linee guida di consenso internazionale, le definizioni di 'high-risk stigmata' (caratteristiche di alto rischio) e 'worrisome features' (caratteristiche preoccupanti) costituiscono riscontri di imaging utili ai fini della classificazione delle lesioni [141].

Le caratteristiche di alto rischio indicano una possibilità elevata che la lesione sia maligna e che quindi sia necessario ricorrere alla resezione chirurgica se il paziente è nelle condizioni di tollerarla. I criteri di definizione delle caratteristiche di alto rischio sono i seguenti: diametro del dotto principale > 10 mm per NMPI-DP (Fig. 35); presenza di noduli solidi intensificati al contrasto all'interno della cisti nella NMPI-DC; ittero ostruttivo in presenza di una lesione cistica della testa pancreatica. I noduli proliferanti sono caratterizzati dalla maggiore visibilità in seguito alla somministrazione del mezzo di contrasto (Fig. 38C). Con le sequenze DWI, la diffusione limitata delle molecole d'acqua fa sì che i noduli intensificati al contrasto appaiano come nuclei di intensità a segnale elevato all'interno delle lesioni cistiche ad elevati valori b (Fig. 38D). I noduli non intensificati al contrasto possono essere provocati da densi tappi di mucina e non mostrano intensità di segnale con il DWI (Fig. 39).

Le caratteristiche preoccupanti suggeriscono la possibilità che la lesione possa diventare maligna e richiedere ulteriori indagini mediante ecoendoscopia per una migliore stratificazione del rischio della lesione, oltre a uno scrupoloso follow-up. I criteri per la definizione delle caratteristiche preoccupanti sono i seguenti: cisti > 3 cm; ispessimento e intensificazione al contrasto delle pareti delle cisti; dotto pancreatico principale di 5–9 mm (Fig. 36); noduli murali non intensificati (Fig. 39); alterazione repentina del calibro del dotto pancreatico principale con atrofia pancreatica distale; linfadenopatia.

La gestione delle NMPI si basa principalmente sulla posizione (NMPI-DP e miste rispetto a NMPI-DC), sulle dimensioni della cisti più grande nella NMPI-DC, e sulla presenza di caratteristiche di alto rischio o preoccupanti. Occorre inoltre considerare la stratificazione del rischio per età e idoneità all'intervento chirurgico [141].

Anche i pazienti con NMPI-DC, cisti > 3 cm e nessuna caratteristica preoccupante possono essere sottoposti a EUS al fine di verificare l'assenza di ispessimenti parietali o noduli murali, in particolare se di età avanzata. Per i pazienti giovani e idonei all'intervento chirurgico è consigliabile prendere in considerazione questa opzione.

I pazienti con NMPI-DC, cisti < 3 cm e nessuna caratteristica preoccupante possono essere sottoposti a osservazione in base alla stratificazione del rischio.

Anche le NMPI-DP con dilatazione del dotto pancreatico principale di 5–9 mm possono essere considerate caratteristiche preoccupanti. In questo caso la raccomandazione è di valutare ma senza ricorrere a resezione immediata.

La RM con CPRM ha una sensibilità, specificità e accuratezza rispettivamente del 70%, del 92% e dell'80% nella diagnosi di NMPO benigne vs. maligne sulla base di determinate caratteristiche preoccupanti (noduli, dotto pancreatico principale > 10 mm, setti spessi, calcificazioni) [150].

Nei pazienti con NMPI, il carcinoma del dotto pancreatico può svilupparsi indipendentemente nel dotto pancreatico [151].

In rari casi sono stati riferiti aspetti atipici di NMPI complicate con emorragia intraduttale, perforazione e formazione di fistole [152]. L'emorragia intraduttale si palesa come elevata intensità del segnale nelle immagini T1 con saturazione del grasso.

In alcuni pazienti con NMPI-DC, il follow-up può rivelare una riduzione delle dimensioni della lesione. Ciò è dovuto all'apertura del canale di comunicazione tra la lesione e il dotto pancreatico principale, precedentemente bloccata dalla densità della mucina. In tali casi, il passaggio della mucina dalla lesione al dotto pancreatico principale riduce la pressione all'interno della lesione, determinandone un restringimento.

Le NMPI-DP devono essere differenziate in base alla dilatazione del dotto pancreatico principale osservata nella pancreatite cronica [146]. Le NMPI colpiscono soggetti di età compresa tra 60 e 70 anni con uguale distribuzione tra uomini e donne, mentre la pancreatite cronica è più frequente nel quinto decennio di vita [153]. In uno studio comparativo sulle NMPI e la pancreatite cronica, i riscontri specifici delle NMPI erano dilatazione del dotto senza stenosi, rigonfiamento dell'ampolla, nodulo in un dotto, dilatazione a grappolo di un dotto secondario, nodulo in una cisti. I riscontri specifici della pancreatite cronica erano: dilatazione del dotto con stenosi, presenza di un calcolo, ectasia collaterale di aspetto non cistico.

3.f.5 Tumori solidi pseudopapillari

I tumori solidi pseudopapillari (TSP) sono i meno frequenti tra i tumori cistici che colpiscono il pancreas, e la loro origine è tuttora incerta. Sono caratterizzati da un ridotto potenziale maligno con prognosi favorevole. Possono colpire soggetti di ogni età ma sono più frequenti nelle donne tra i 30 e i 40 anni [154]. Dal punto di vista clinico, sono aspecifici. Il sintomo principale è il dolore addominale, talvolta associato alla presenza di una massa palpabile. Il ridotto potenziale maligno della lesione può spiegare le grandi dimensioni al momento della diagnosi [155]. Il tumore si presenta come una massa sferica ben incapsulata. Il contenuto della lesione è solido con presenza variabile di necrosi o di emorragia, responsabile dell'aspetto frequentemente cistico. In un gruppo di 56 pazienti con TSP, sono state riscontrate calcificazioni nel 29% dei casi [156]. Dopo la somministrazione del mezzo di contrasto, la componente solida del tumore appare ben vascolarizzata con tutte le tecniche di imaging. In presenza di emorragia, essa è chiaramente visibile nelle immagini RM, con un'elevata intensità del segnale nelle sequenze pesate in T1 e un alto livello di detriti fluidi [156]. In presenza di estese alterazioni cistiche, i TSP appaiono come lesioni macrocistiche uniloculari o multiloculari, simili a neoplasie cistiche; in questa situazione, la giovane età del paziente agevola la diagnosi differenziale.

6. Conclusione

L'imaging of the pancreas rappresenta una sfida diagnostica tanto per i radiologi quanto per i medici a causa della sovrapposizione delle caratteristiche cliniche, radiologiche e patologiche.

L'ampio spettro patologico delle lesioni solide e cistiche richiede un'approfondita conoscenza della patologia e l'applicazione delle tecniche di imaging ottimali al fine di giungere alla corretta diagnosi. La multiparametricità della RM permette di ottenere immagini morfologiche e funzionali, utili per affrontare la maggior parte delle condizioni patologiche del pancreas.

Contatto

Giovanni Morana, M.D.
Reparto di radiologia
Ospedale Ca' Foncello

31100 Treviso
Italia
Telefono: +39-0422-322253
Fax: +39-0422-322202
giovanni.morana@aulss2.veneto.it

Bibliografia

1 Pamuklar E, Semelka RC. MR imaging of the pancreas. Magn Reson Imaging Clin N Am. 2005 May;13(2):313-30. doi:10.1016/j.mric.2005.03.012.
2 Hakimé A, Giraud M, Vullierme MP, Vilgrain V. [MR imaging of the pancreas]. J. Radiol. 2007 Jan;88(1 Pt 1):11-25. doi:10.1016/S0221-0363(07)89785-X.
3 Kanematsu M, Shiratori Y, Hoshi H, Kondo H, Matsuo M, Moriwaki H. Pancreas and peripancreatic vessels: effect of imaging delay on gadolinium enhancement at dynamic gradient-recalled-echo MR imaging. Radiology. 2000 Apr;215(1):95-102. doi:10.1148/radiology.215.1.r00ap1395.
4 Kalb B, Martin DR, Sarmiento JM, Erickson SH, Gober D, Tapper EB, et al. Paraduodenal pancreatitis: clinical performance of MR imaging in distinguishing from carcinoma. Radiology. 2013 Nov;269(2):475-81. doi:10.1148/radiol.13112056. Epub 2013 Jul 11.
5 Michaely HJ, Morelli JN, Budjan J, Riffel P, Nickel D, Kroeker R, et al. CAIPIRINHA-Dixon-TWIST (CDT)-volume-interpolated breath-hold examination (VIBE): a new technique for fast time-resolved dynamic 3-dimensional imaging of the abdomen with high spatial resolution. Invest Radiol. 2013 Aug;48(8):590-7. doi:10.1097/RLI.0b013e318289a70b.
6 Qu J, Han S, Zhang H, Liu H, Wang Z, Kamel IR, et al. Improved Detection of Recurrent Hepatocellular Carcinomas in Arterial Phase With CAIPIRINHA-Dixon-TWIST-Volumetric Interpolated Breath-Hold Examination. Invest Radiol. 2016 Oct;51(10):602-8. doi:10.1097/RLI.0000000000000281.
7 Colagrande S, Belli G, Politi LS, Mannelli L, Pasquinelli F, Villari N. The influence of diffusion- and relaxation-related factors on signal intensity: an introductive guide to magnetic resonance diffusion-weighted imaging studies. J Comput Assist Tomogr. 2008 May-Jun;32(3):463-74. doi:10.1097/RCT.0b013e31811ec6d4.
8 Kartalis N, Lindholm TL, Aspelin P, Permert J, Albiin N. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging of pancreas tumours. Eur Radiol. 2009 Aug;19(8):1981-90. doi:10.1007/s00330-009-1384-8. Epub 2009 Mar 24.
9 Kallehauge JF, Tanderup K, Haack S, Nielsen T, Muren LP, Fokdal L, et al. Apparent Diffusion Coefficient (ADC) as a quantitative parameter in diffusion weighted MR imaging in gynecologic cancer: Dependence on b-values used. Acta Oncol. 2010 Oct;49(7):1017-22. doi:10.3109/0284186X.2010.500305.
10 Matsuki M, Inada Y, Nakai G, Tatsugami F, Tanikake M, Narabayashi I, et al. Diffusion-weighed MR imaging of pancreatic carcinoma. Abdom Imaging. 2007 Jul-Aug;32(4):481-3. doi:10.1007/s00261-007-9192-6.
11 Fukukura Y, Shindo T, Hakamada H, Takumi K, Umanodan T, Nakajo M, et al. Diffusion-weighted MR imaging of the pancreas: optimizing b-value for visualization of pancreatic adenocarcinoma. Eur Radiol. 2016 Oct;26(10):3419-27. doi:10.1007/s00330-015-4174-5. Epub 2016 Jan 6.
12 Koh D.M., Collins D.J. Diffusion-weighted MRI in the body: applications and challenges in oncology. AJR Am. J. Roentgenol. 2007 Jun;188(6):1622–35. doi:10.2214/AJR.06.1403.
13 Kang KM, Lee JM, Yoon JH, Kiefer B, Han JK, Choi BI. Intravoxel incoherent motion diffusion-weighted MR imaging for characterization of focal pancreatic lesions. Radiology. 2014 Feb;270(2):444-53. doi:10.1148/radiol.13122712. Epub 2013 Oct 28.
14 Kim B, Lee SS, Sung YS, Cheong H, Byun JH, Kim HJ, et al. Intravoxel incoherent motion diffusion-weighted imaging of the pancreas: Characterization of benign and malignant pancreatic pathologies. J Magn Reson Imaging. 2017 Jan;45(1):260-269. doi:10.1002/jmri.25334. Epub 2016 Jun 7.
15 Jensen JH, Helpern JA, Ramani A, Lu H, Kaczynski K. Diffusional kurtosis imaging: the quantification of non-gaussian water diffusion by means of magnetic resonance imaging. Magn Reson Med. 2005 Jun;53(6):1432-40. doi:10.1002/mrm.20508.
16 Kartalis N, Manikis GC, Loizou L, Albiin N, Zöllner FG, Del Chiaro M, et al. Diffusion-weighted MR imaging of pancreatic cancer: A comparison of mono-exponential, bi-exponential and non-Gaussian kurtosis models. Eur J Radiol Open. 2016 Apr 27;3:79-85. eCollection 2016. doi:10.1016/j.ejro.2016.04.002.
17 Noda Y, Kanematsu M, Goshima S, Horikawa Y, Takeda J, Kondo H, et al. Diffusion kurtosis imaging of the pancreas for the assessment of HbA1c levels. J Magn Reson Imaging. 2016 Jan;43(1):159-65. doi:10.1002/jmri.24982. Epub 2015 Jun 12.
18 Kim KA, Park MS, Kim IS, Kiefer B, Chung WS, Kim MJ, et al. Quantitative evaluation of liver cirrhosis using T1 relaxation time with 3 tesla MRI before and after oxygen inhalation. J Magn Reson Imaging 2012 Aug;36(2):405–10. doi:10.1002/jmri.23620. Epub 2012 Mar 5.
19 Tirkes T, Lin C, Fogel EL, Sherman SS, Wang Q, Sandrasegaran K. T1 mapping for diagnosis of mild chronic pancreatitis. J Magn Reson Imaging. 2017 Apr;45(4):1171-1176. doi:10.1002/jmri.25428. Epub 2016 Aug 13.
20 Zhang J, Israel GM, Hecht EM, Krinsky GA, Babb JS, Lee VS. Isotropic 3D T2-weighted MR cholangiopancreatography with parallel imaging: feasibility study. AJR Am J Roentgenol. 2006 Dec;187(6):1564-70. doi:10.2214/AJR.05.1032.
21 Takahashi S, Kim T, Murakami T, Okada A, Hori M, Narumi Y, et al. Influence of paramagnetic contrast on single-shot MRCP image quality. Abdom Imaging. 2000 Sep-Oct;25(5):511-3.
22 Matos C, Cappeliez O, Winant C, Coppens E, Devière J, Metens T. MR imaging of the pancreas: a pictorial tour. Radiographics. 2002 Jan-Feb;22(1):e2. doi:10.1148/radiographics.22.1.g02jae2e2.
23 Manfredi R, Costamagna G, Brizi MG, Maresca G, Vecchioli A, Colagrande C, et al. Severe chronic pancreatitis versus suspected pancreatic disease: dynamic MR cholangiopancreatography after secretin stimulation. Radiology. 2000 Mar;214(3): 849-55. doi:10.1148/radiology.214.3.r00mr24849.
24 Akisik MF, Sandrasegaran K, Aisen AA, Maglinte DD, Sherman S, Lehman GA. Dynamic secretin-enhanced MR cholangio-pancreatography. Radiographics. 2006 May-Jun;26(3):665-77. doi:10.1148/rg.263055077.
25 Manfredi R, Pozzi Mucelli R. Secretin-enhanced MR Imaging of the Pancreas. Radiology. 2016 Apr;279(1):29-43. doi:10.1148/radiol.2015140622.
26 Madzak A, Olesen SS, Wathle GK, Haldorsen IS, Drewes AM, Frøkjær JB. Secretin-Stimulated Magnetic Resonance Imaging Assessment of the Benign Pancreatic Disorders: Systematic Review and Proposal for a Standardized Protocol. Pancreas. 2016 Sep;45(8):1092-103. doi:10.1097/MPA.0000000000000606.
27 Hellerhoff KJ, Helmberger H 3rd, Rösch T, Settles MR, Link TM, Rummeny EJ. Dynamic MR pancreatography after secretin administration: image quality and diagnostic accuracy. AJR Am J Roentgenol. 2002 Jul;179(1):121-9. doi:10.2214/ajr.179.1.1790121.
28 Sherman S, Freeman ML, Tarnasky PR, Wilcox CM, Kulkarni A, Aisen AM, et al. Administration of secretin (RG1068) increases the sensitivity of detection of duct abnormalities by magnetic resonance cholangiopancreatography in patients with pancreatitis. Gastroenterology. 2014 Sep;147(3):646-654.e2. doi:10.1053/j.gastro.2014.05.035. Epub 2014 Jun 4.
29 Manikkavasakar S, AlObaidy M, Busireddy KK, Ramalho M, Nilmini V, Alagiyawanna M, et al. Magnetic resonance imaging of pancreatitis: an update. World J Gastroenterol. 2014 Oct 28;20(40):14760-77. doi:10.3748/wjg.v20.i40.14760.
30 Thoeni RF. Imaging of Acute Pancreatitis. Radiol Clin North Am. 2015 Nov;53(6):1189-208. doi:10.1016/j.rcl.2015.06.006. Epub 2015 Aug 5.
31 Shyu JY, Sainani NI, Sahni VA, Chick JF, Chauhan NR, Conwell DL, et al. Necrotizing pancreatitis: diagnosis, imaging, and intervention. Radiographics. 2014 Sep-Oct;34(5):1218-39. doi:10.1148/rg.345130012.
32 Md PS, Md UN. Role of ERCP in Patients With Idiopathic Recurrent Acute Pancreatitis. Curr Treat Options Gastroenterol. 2016 Sep;14(3):327-39. doi:10.1007/s11938-016-0096-9.
33 Sandrasegaran K, Tahir B, Barad U, Fogel E, Akisik F, Tirkes T, et al. The Value of Secretin-Enhanced MRCP in Patients With Recurrent Acute Pancreatitis. AJR Am J Roentgenol. 2017 Feb;208(2):315-321. doi:10.2214/AJR.16.16566. Epub 2016 Nov 8.
34 Testoni PA. Acute recurrent pancreatitis: Etiopathogenesis, diagnosis and treatment. World J Gastroenterol. 2014 Dec 7;20(45):16891-901. doi:10.3748/wjg.v20.i45.16891.

35 Brock C, Nielsen LM, Lelic D, Drewes AM. Pathophysiology of chronic pancreatitis. World J Gastroenterol. 2013 Nov 14;19(42):7231-40. doi:10.3748/wjg.v19.i42.7231.
36 Klöppel G. Chronic pancreatitis, pseudotumors and other tumor-like lesions. Mod Pathol. 2007 Feb;20 Suppl 1:S113-31. doi:10.1038/modpathol.3800690.
37 Issa Y, Kempeneers MA, van Santvoort HC, Bollen TL, Bipat S, Boermeester MA. Diagnostic performance of imaging modalities in chronic pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. Eur Radiol. 2017 Sep;27(9):3820-3844. doi:10.1007/s00330-016-4720-9. Epub 2017 Jan 27.
38 Anaizi A, Hart PA, Conwell DL. Diagnosing Chronic Pancreatitis. Dig Dis Sci. 2017 Jul;62(7):1713-1720. doi:10.1007/s10620-017-4493-2. Epub 2017 Mar 17.
39 Cappeliez O, Delhaye M, Devière J, Le Moine O, Metens T, Nicaise N, et al. Chronic pancreatitis: evaluation of pancreatic exocrine function with MR pancreatography after secretin stimulation. Radiology. 2000 May;215(2):358-64. doi:10.1148/radiology.215.2.r00ma10358.
40 Gillams AR, Lees WR. Quantitative secretin MRCP (MRCPQ): results in 215 patients with known or suspected pancreatic pathology. Eur Radiol. 2007 Nov;17(11):2984-90. doi:10.1007/s00330-007-0708-9. Epub 2007 Jul 10.
41 Trikudanathan G, Walker SP, Munigala S, Spilseth B, Malli A, Han Y, et al. Diagnostic Performance of Contrast-Enhanced MRI With Secretin-Stimulated MRCP for Non-Calcific Chronic Pancreatitis: A Comparison With Histopathology. Am J Gastroenterol. 2015 Nov;110(11):1598-606. doi:10.1038/ajg.2015.297. Epub 2015 Sep 15.
42 Kirkegård J, Mortensen FV, Cronin-Fenton D. Chronic Pancreatitis and Pancreatic Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-analysis. Am J Gastroenterol. 2017 Aug 1. doi:10.1038/ajg.2017.218. Epub ahead of print.
43 Raphael KL, Willingham FF. Hereditary pancreatitis: current perspectives. Clin Exp Gastroenterol. 2016 Jul 26;9:197-207. doi:10.2147/CEG.S84358. eCollection 2016.
44 Schima W, Ba-Ssalamah A, Kölblinger C, Kulinna-Cosentini C, Puespoek A, Götzinger P. Pancreatic adenocarcinoma. Eur Radiol. 2007 Mar;17(3):638-49. doi:10.1007/s00330-006-0435-7. Epub 2006 Oct 5.
45 Miller FH, Rini NJ, Keppke AL. MRI of adenocarcinoma of the pancreas. AJR Am J Roentgenol. 2006 Oct;187(4):W365-74. doi:10.2214/AJR.05.0875.
46 Ichikawa T, Sou H, Araki T, Arbab AS, Yoshikawa T, Ishigame K, et al. Duct-penetrating sign at MRCP: usefulness for differentiating inflammatory pancreatic mass from pancreatic carcinomas. Radiology. 2001 Oct;221(1):107-16. doi:10.1148/radiol.2211001157.
47 Boninsegna E, Manfredi R, Negrelli R, Avesani G, Mehrabi S, Pozzi Mucelli R. Pancreatic duct stenosis: Differential diagnosis between malignant and benign conditions at secretin-enhanced MRCP. Clin Imaging. 2017 Jan-Feb;41:137-143. doi:10.1016/j.clinimag.2016.10.020. Epub 2016 Oct 29.
48 Sandrasegaran K, Nutakki K, Tahir B, Dhanabal A, Tann M, Cote GA. Use of diffusion-weighted MRI to differentiate chronic pancreatitis from pancreatic cancer. AJR Am J Roentgenol. 2013 Nov;201(5):1002-8. doi:10.2214/AJR.12.10170.
49 Wiggermann P, Grützmann R, Weissenböck A, Kamusella P, Dittert DD, Stroszczynski C. Apparent diffusion coefficient measurements of the pancreas, pancreas carcinoma, and mass-forming focal pancreatitis. Acta Radiol. 2012 Mar 1;53(2):135-9. doi:10.1258/ar.2011.100252. Epub 2012 Jan 19.
50 Adsay NV, Zamboni G. Paraduodenal pancreatitis: a clinico-pathologically distinct entity unifying "cystic dystrophy of heterotopic pancreas", "para-duodenal wall cyst", and "groove pancreatitis". Semin Diagn Pathol. 2004 Nov;21(4):247-254.
51 de Pretis N, Capuano F, Amodio A, Pellicciari M, Casetti L, Manfredi R et al. Clinical and Morphological Features of Paraduodenal Pancreatitis: An Italian Experience With 120 Patients. Pancreas. 2017 Apr;46(4):489-495. doi:10.1097/MPA.0000000000000781.
52 Blasbalg R, Baroni RH, Costa DN, Machado MC. MRI features of groove pancreatitis. AJR Am J Roentgenol. 2007 Jul;189(1):73-80. doi:10.2214/AJR.06.1244.
53 Castell-Monsalve FJ, Sousa-Martin JM, Carranza-Carranza A. Groove pancreatitis: MRI and pathologic findings. Abdom Imaging. 2008 May-Jun;33(3):342-8. doi:10.1007/s00261-007-9245-x.
54 Pearson RK, Longnecker DS, Chari ST, Smyrk TC, Okazaki K, Frulloni L, et al. Controversies in clinical pancreatology: autoimmune pancreatitis: does it exist? Pancreas. 2003 Jul;27(1):1-13.
55 Okazaki K, Chiba T. (2002) Autoimmune related pancreatitis. Gut. 2002 Jul;51(1):1-4.
56 Zhang L, Chari S, Smyrk TC, Deshpande V, Klöppel G, Kojima M, et al. Autoimmune pancreatitis (AIP) type 1 and type 2: an international consensus study on histopathologic diagnostic criteria. Pancreas. 2011 Nov;40(8):1172-9. doi: 10.1097/MPA.0b013e318233bec5.
57 Majumder S, Takahashi N, Chari ST. Autoimmune Pancreatitis. Dig Dis Sci. 2017 Jul;62(7):1762-1769. doi:10.1007/s10620-017-4541-y. Epub 2017 Apr 1.
58 Sahani DV, Kalva SP, Farrell J, Maher MM, Saini S, Mueller PR, et al. Autoimmune pancreatitis: imaging features. Radiology. 2004 Nov;233(2):345-52. doi:10.1148/radiol.2332031436.
59 Manfredi R, Frulloni L, Mantovani W, Bonatti M, Graziani R, Pozzi Mucelli R. Autoimmune pancreatitis: pancreatic and extrapancreatic MR imaging-MR cholangiopancreatography findings at diagnosis, after steroid therapy, and at recurrence. Radiology. 2011 Aug;260(2):428-36. doi:10.1148/radiol.11101729. Epub 2011 May 25.
60 Oki H, Hayashida Y, Oki H, Kakeda S, Aoki T, Taguchi M, et al. DWI findings of autoimmune pancreatitis: comparison between symptomatic and asymptomatic patients. J Magn Reson Imaging. 2015 Jan;41(1):125-31. doi:10.1002/jmri.24508. Epub 2013 Nov 22.
61 Taniguchi T, Kobayashi H, Nishikawa K, Iida E, Michigami Y, Morimoto E, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in autoimmune pancreatitis. Jpn J Radiol. 2009 Apr;27(3):138-42. doi:10.1007/s11604-008-0311-2. Epub 2009 May 3.
62 Kamisawa T, Takuma K, Anjiki H, Egawa N, Hata T, Kurata M, et al. Differentiation of autoimmune pancreatitis from pancreatic cancer by diffusion-weighted MRI. Am J Gastroenterol. 2010 Aug;105(8):1870-5. doi:10.1038/ajg.2010.87. Epub 2010 Mar 9.
63 Choi SY, Kim SH, Kang TW, Song KD, Park HJ, Choi YH. Differentiating Mass-Forming Autoimmune Pancreatitis From Pancreatic Ductal Adenocarcinoma on the Basis of Contrast-Enhanced MRI and DWI Findings. AJR Am J Roentgenol. 2016 Feb;206(2):291-300. doi:10.2214/AJR.15.14974.
64 Hur BY, Lee JM, Lee JE, Park JY, Kim SJ, Joo I et al. Magnetic resonance imaging findings of the mass-forming type of autoimmune pancreatitis: comparison with pancreatic adenocarcinoma. J Magn Reson Imaging. 2012 Jul;36(1):188-97. doi:10.1002/jmri.23609. Epub 2012 Feb 27.
65 Klauß M, Maier-Hein K, Tjaden C, Hackert T, Grenacher L, Stieltjes B. IVIM DW-MRI of autoimmune pancreatitis: therapy monitoring and differentiation from pancreatic cancer. Eur Radiol. 2016 Jul;26(7):2099-106. doi:10.1007/s00330-015-4041-4. Epub 2015 Oct 8.
66 Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C et al. Cancer statistics 2006. CA Cancer J Clin. 2006 Mar-Apr;56(2):106–130.
67 Zamboni G, Capelli P, Pesci A, Beghelli S, Lüttges J, Klöppel G. Pancreatic head mass: what can be done? Classification: the pathological point of view. JOP. 2000 Sep;1(3 Suppl):77-84.
68 Balci NC, Semelka RC. Radiologic diagnosis and staging of pancreatic ductal adenocarcinoma. Eur J Radiol. 2001 May;38(2):105-12.
69 Zhong L. Magnetic resonance imaging in the detection of pancreatic neoplasms. J Dig Dis. 2007 Aug;8(3):128-32. doi:10.1111/j.1443-9573.2007.00297.x.
70 Zins M, Petit E, Boulay-Coletta I, Balaton A, Marty O, Berrod JL. [Imaging of pancreatic adenocarcinoma] [Article in French]. J. Radiol. 2005 Jun;86(6 Pt 2):759-79; quiz 779-80.
71 Fattahi R, Balci NC, Perman WH, Hsueh EC, Alkaade S, Havlioglu

N, et al. Pancreatic diffusion-weighted imaging (DWI): comparison between mass-forming focal pancreatitis (FP), pancreatic cancer (PC), and normal pancreas. J Magn Reson Imaging. 2009 Feb;29(2):350-6. doi:10.1002/jmri.21651.
72 Akisik MF, Aisen AM, Sandrasegaran K, Jennings SG, Lin C, Sherman S, et al. Assessment of chronic pancreatitis: utility of diffusion-weighted MR imaging with secretin enhancement. Radiology. 2009 Jan;250(1):103-9. doi: 10.1148/radiol.2493080160. Epub 2008 Nov 10.
73 Sahani DV, Shah ZK, Catalano OA, Boland GW, Brugge WR. Radiology of pancreatic adenocarcinoma: current status of imaging. J Gastroenterol Hepatol. 2008 Jan;23(1):23-33. doi: 10.1111/j.1440-1746.2007.05117.x.
74 Oterdoom LH, van Weyenberg SJ, de Boer NK. Double-duct sign: do not forget the gallstones. J Gastrointestin Liver Dis. 2013 Dec;22(4):447-50.
75 Del Chiaro M, Zerbi A, Falconi M, Bertacca L, Polese M, Sartori N, et al. Cancer risk among the relatives of patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. Pancreatology. 2007;7(5-6):459-69. doi:10.1159/000108963. Epub 2007 Oct 1.
76 Del Chiaro M, Verbeke CS, Kartalis N, Pozzi Mucelli R, Gustafsson P, Hansson J, et al. Short-term Results of a Magnetic Resonance Imaging-Based Swedish Screening Program for Individuals at Risk for Pancreatic Cancer. JAMA Surg. 2015 Jun;150(6):512-8. doi:10.1001/jamasurg.2014.3852.
77 Niederle MB, Hackl M, Kaserer K, Niederle B. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: the current incidence and staging based on the WHO and European Neuroendocrine Tumour Society classification: an analysis based on prospectively collected parameters. Endocr Relat Cancer. 2010 Oct 5;17(4):909–918. doi:10.1677/ERC-10-0152. Print 2010 Dec.
78 Klimstra DS, Arnold R, Capella C, et al. Neuroendocrine neoplasms of the pancreas. In: Bosman F, Carneiro F, Hruban RH, Theise N, editors. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. Lyon: IARC Press; 2010. p. 322-6.
79 Oberg K. Pancreatic endocrine tumors. Semin Oncol. 2010 Dec;37(6):594-618. doi:10.1053/j.seminoncol.2010.10.014.
80 Horton KM, Hruban RH, Yeo C, Fishman EK. Multi-detector row CT of pancreatic islet cell tumors. Radiographics 2006 Mar-April;26(2):453-464. doi:10.1148/rg.262055056
81 Manfredi R, Bonatti M, Mantovani W, Graziani R, Segala D, Capelli P, et al. Non-hyperfunctioning neuroendocrine tumours of the pancreas: MR imaging appearance and correlation with their biological behavior. Eur Radiol. 2013 Nov;23(11):3029-39. doi:10.1007/s00330-013-2929-4. Epub 2013 Jun 21.
82 Pape UF, Jann H, Müller-Nordhorn J, Bockelbrink A, Berndt U, Willich SN, et al. Prognostic relevance of a novel TNM classification system for upper gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. Cancer 2008 Jul 15;113(2):256-65. doi:10.1002/cncr.23549.
83 Jann H, Roll S, Couvelard A, Hentic O, Pavel M, Müller-Nordhorn J, et al. Neuroendocrine tumors of midgut and hindgut origin: tumor-node-metastasis classification determines clinical outcome. Cancer. 2011 Aug 1;117(15):3332–41. doi:10.1002/cncr.25855. Epub 2011 Jan 18.
84 Rha SE, Jung SE, Lee KH, Ku YM, Byun JY, Lee JM. CT and MR imaging findings of endocrine tumor of the pancreas according to WHO classification. Eur J Radiol. 2007 Jun;62(3):371-7. doi:10.1016/j.ejrad.2007.02.036. Epub 2007 Apr 11.
85 Falconi M, Bartsch DK, Eriksson B, Klöppel G, Lopes JM, O'Connor JM, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms of the digestive system: well-differentiated pancreatic non-functioning tumors. Neuroendocrinology. 2012;95(2):120-34. doi:10.1159/000335587. Epub 2012 Feb 15.
86 Hruban RH, Pitman MB, Klimstra DS. Endocrine Neoplasms. In: Hruban RH, Pitman MB, Klimstra DS, editors. Tumors of the Pancreas: Afip Atlas of Tumor Pathology, Fourth Series. Washington DC: American Registry of Pathology; 2007. p. 251-304.
87 Tamm EP, Bhosale P, Lee JH, Rohren E. State-of-the-art Imaging of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. Surg Oncol Clin N Am. 2016 Apr;25(2):375-400. doi:10.1016/j.soc.2015.11.007.
88 De Robertis R, Tinazzi Martini P, Cingarlini S, Ortolani S, Butturini G, Regi P, et al. Digital Subtraction of Magnetic Resonance Images Improves Detection and Characterization of Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms. J Comput Assist Tomogr. 2017 Jul/Aug;41(4):614-618. doi: 10.1097/RCT.0000000000000552.
89 Humphrey PE, Alessandrino F, Bellizzi AM, Mortele KJ. Non-hyperfunctioning pancreatic endocrine tumors: multimodality imaging features with histopathological correlation. Abdom Imaging. 2015 Oct;40(7):2398-410. doi:10.1007/s00261-015-0458-0.
90 Manfredi R, Bonatti M, Mantovani W, Graziani R, Segala, D, Capelli P, et al. Non-hyperfunctioning neuroendocrine tumours of the pancreas: MR imaging appearance and correlation with their biological behaviour. Eur Radiol. 2013 Nov;23(11):3029-39. doi:10.1007/s00330-013-2929-4.
91 Lotfalizadeh E, Ronot M, Wagner M, Cros J, Couvelard A, Vullierme MP, et al. Prediction of pancreatic neuroendocrine tumour grade with MR imaging features: added value of diffusion-weighted imaging. Eur Radiol. 2017 Apr;27(4):1748-1759. doi: 10.1007/s00330-016-4539-4. Epub 2016 Aug 19.
92 Lewis RB, Lattin GE Jr, Paal E. Pancreatic endocrine tumors: radiologic-clinicopathologic correlation. Radiographics. 2010 Oct;30(6):1445-64. doi:10.1148/rg.306105523.
93 Bordeianou L, Vagefi PA, Sahani D, Deshpande V, Rakhlin E, Warshaw AL, et al. Cystic pancreatic endocrine neoplasms: a distinct tumor type? J Am Coll Surg. 2008 Jun;206(6):1154-8. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2007.12.040. Epub 2008 Apr 14.
94 Gallotti A, Johnston RP, Bonaffini PA, Ingkakul T, Deshpande V, Fernández-del Castillo C, et al. Incidental neuroendocrine tumors of the pancreas: MDCT findings and features of malignancy. AJR Am J Roentgenol. 2013 Feb;200(2):355-62. doi:10.2214/AJR.11.8037.
95 Barral M, Taouli B, Guiu B, Koh DM, Luciani A, Manfredi R, et al. Diffusion-weighted MR imaging of the pancreas: current status and recommendations. Radiology. 2015 Jan;274(1):45-63. doi:10.1148/radiol.14130778.
96 Pereira JA, Rosado E, Bali M, Metens T, Chao SL. Pancreatic neuroendocrine tumors: correlation between histogram analysis of apparent diffusion coefficient maps and tumor grade. Abdom Imaging. 2015 Oct;40(8):3122-8. doi:10.1007/s00261-015-0524-7.
97 Woo S, Cho JY, Kim SY, Kim SH. Histogram analysis of apparent diffusion coefficient map of diffusion-weighted MRI in endometrial cancer: a preliminary correlation study with histological grade. Acta Radiol. 2014 Dec;55(10):1270-7.doi: 10,1177/0284185113514967. Epub 2013 Dec 6.
98 Brenner R, Metens T, Bali M, Demetter P, Matos C. Pancreatic neuroendocrine tumor: added value of fusion of T2-weighted imaging and high b-value diffusion-weighted imaging for tumor detection. Eur J Radiol. 2012 May;81(5):e746-9. doi: 10.1016/j.ejrad.2012.01.032. Epub 2012 Mar 3.
99 Nelsen EM, Buehler D, Soni AV, Gopal DV. Endoscopic ultrasound in the evaluation of pancreatic neoplasms-solid and cystic: A review. World J Gastrointest Endosc. 2015 Apr 16;7(4):318-27. doi:10.4253/wjge.v7.i4.318.
100 Salvia R, Festa L, Butturini G, Tonsi A, Sartori N, Biasutti T, et al. Pancreatic cystic tumors. Minerva Chir. 2004 Apr;59(2):185-207.
101 Brugge WR. Diagnosis and management of cystic lesions of the pancreas. J Gastrointest Oncol. 2015 Aug;6(4):375-88. doi: 10.3978/j.issn.2078-6891.2015.057.
102 Adsay NV, Klimstra DS. Cystic forms of typically solid pancreatic tumors. Semin Diagn Pathol. 2000; 17(1):81-8.
103 Klöppel G, Longnecker D, Capella C, Sobin L. Histological typing of tumours of the exocrine pancreas. Berlino: Springer-Verlag; 1996.
104 Kim JH, Eun HW, Park HJ, Hong SS, Kim YJ. Diagnostic performance of MRI and EUS in the differentiation of benign from malignant pancreatic cyst and cyst communication with the main duct. Eur J Radiol. 2012 Nov;81(11):2927-35. doi:10.1016/j.ejrad.2011.12.019. Epub 2012 Jan 5.

105 Sainani NI, Saokar A, Deshpande V, Fernández-del Castillo C, Hahn P, Sahani DV. Comparative performance of MDCT and MRI with MR cholangiopancreatography in characterizing small pancreatic cysts. AJR Am J Roentgenol. 2009 Sep;193(3):722-31. doi:10.2214/AJR.08.1253.
106 Lee HJ, Kim MJ, Choi JY, Hong HS, Kim KA. Relative accuracy of CT and MRI in the differentiation of benign from malignant pancreatic cystic lesions. Clin Radiol. 2011 Apr;66(4):315-21. doi:10.1016/j.crad.2010.06.019. Epub 2011 Jan 8.
107 Visser BC, Yeh BM, Qayyum A, Way LW, McCulloch CE, Coakley FV. Characterization of cystic pancreatic masses: relative accuracy of CT and MRI. AJR Am J Roentgenol. 2007 Sep;189(3):648-56. doi:10.2214/AJR.07.2365.
108 Kim YC, Choi JY, Chung YE, Bang S, Kim MJ, Park MS, et al. Comparison of MRI and endoscopic ultrasound in the characterization of pancreatic cystic lesions. AJR Am J Roentgenol. 2010 Oct;195(4):947-52. doi:10.2214/AJR.09.3985.
109 Brun A, Agarwal N, Pitchumoni CS. Fluid collections in and around the pancreas in acute pancreatitis. J Clin Gastroenterol. 2011 Aug;45(7):614-25. doi:10.1097/MCG.0b013e318213ef3e.
110 Fernandez-del Castillo C, Targarona J, Thayer SP, Rattner DW, Brugge WR, Warshaw AL. Incidental pancreatic cysts: clinicopathologic characteristics and comparison with symptomatic patients. Arch Surg. 2003 Apr;138(4):427-3; discussion 433-424. doi:10.1001/archsurg.138.4.427.
111 Zhang XM, Mitchell DG, Dohke M, Holland GA, Parker L. Pancreatic cysts: depiction on single-shot fast spin-echo MR images. Radiology. 2002 May;223(2):547-53. doi:10.1148/radiol.2232010815
112 Lumsden A, Bradley EL, 3rd. Pseudocyst or cystic neoplasm? Differential diagnosis and initial management of cystic pancreatic lesions. Hepatogastroenterology. 1989 Dec;36(6):462-6.
113 Warshaw AL, Compton CC, Lewandrowski K, Cardenosa G, Mueller PR. Cystic tumors of the pancreas. New clinical, radiologic, and pathologic observations in 67 patients. Ann Surg. 1990 Oct; 212(4):432-43; discussion 444-5.
114 Le Borgne J, de Calan L, Partensky C. Cystadenomas and cystadenocarcinomas of the pancreas: a multiinstitutional retrospective study of 398 cases. French Surgical Association. Ann Surg. 1999 Aug; 230(2):152-61.
115 Brugge WR. Approaches to the drainage of pancreatic pseudocysts. Curr Opin Gastroenterol. 2004 Sep;20(5):488-92.
116 Barral M, Soyer P, Dohan A, Laurent V, Hoeffel C, Fishman EK, et al. Magnetic resonance imaging of cystic pancreatic lesions in adults: an update in current diagnostic features and management. Abdom Imaging. 2014 Feb;39(1):48-65. doi:10.1007/s00261-013-0048-y.
117 Macari M, Finn ME, Bennett GL, Cho KC, Newman E, Hajdu CH, et al. Differentiating pancreatic cystic neoplasms from pancreatic pseudocysts at MR imaging: value of perceived internal debris. Radiology. 2009 Apr;251(1):77-84. doi:10.1148/radiol.2511081286.
118 Arvanitakis M, Delhaye M, De Maertelaere V, Bali M, Winant C, Coppens E, et al. Computed tomography and magnetic resonance imaging in the assessment of acute pancreatitis. Gastroenterology. 2004 Mar;126(3):715-23.
119 Horvath KD, Chabot JA. An aggressive resectional approach to cystic neoplasms of the pancreas. Am J Surg. 1999 Oct;178(4):269-74.
120 Bassi C, Salvia R, Molinari E, Biasutti C, Falconi M, Pederzoli P. Management of 100 consecutive cases of pancreatic serous cystadenoma: wait for symptoms and see at imaging or vice versa? World J Surg 2003 Mar;27(3):319-23. Epub 2003 Feb 27.
121 Eriguchi N, Aoyagi S, Nakayama T, Hara M, Miyazaki T, Kutami R, et al. Serous cystadenocarcinoma of the pancreas with liver metastases. J Hepatobiliary Pancreat Surg 1998;5:467-70.
122 Jais B, Rebours V, Malleo G, Salvia R, Fontana M, Maggino L, et al. Serous cystic neoplasm of the pancreas: a multinational study of 2622 patients under the auspices of the International Association of Pancreatology and European Pancreatic Club (European Study Group on Cystic Tumors of the Pancreas). Gut. 2016 Feb;65(2)305-12. doi:10.1136/gutjnl-2015-309638. Epub 2015 Jun 4.
123 Tseng JF, Warshaw AL, Sahani DV, Lauwers GY, Rattner DW, Fernandez-del Castillo C. Serous cystadenoma of the pancreas: tumor growth rates and recommendations for treatment. Ann Surg. 2005 Sep;242(3):413-9; discussion 419-21.
124 Neumann HP, Dinkel E, Brambs H, Wimmer B, Friedburg H, Volk B, et al. Pancreatic lesions in the von Hippel-Lindau syndrome. Gastroenterology 1991 Aug;101(2):465-71.
125 Choi JY, Kim MJ, Lee JY, Lim JS, Chung JJ, Kim KW, et al. Typical and atypical manifestations of serous cystadenoma of the pancreas: imaging findings with pathologic correlation. AJR Am J Roentgenol. 2009 Jul;193(1):136-42. doi:10.2214/AJR.08.1309.
126 Procacci C, Graziani R, Bicego E, et al. Serous cystadenoma of the pancreas: report of 30 cases with emphasis on the imaging findings. J Comput Assist Tomogr. 1997; 21:373-382.
127 Procacci C, Biasiutti C, Carbognin G, Accordini S, Bicego E, Guarise A, et al. Characterization of cystic tumors of the pancreas: CT accuracy. J Comput Assist Tomogr. 1999 Nov-Dec;23(6):906-12.
128 Park HS, Kim SY, Hong SM, Park SH, Lee SS, Byun JH, et al. Hypervascular solid-appearing serous cystic neoplasms of the pancreas: Differential diagnosis with neuroendocrine tumours. Eur Radiol. 2016 May;26(5):1348-58. doi:10.1007/s00330-015-3961-3. Epub 2015 Sep 2.
129 Chu LC, Singhi AD, Haroun RR, Hruban RH, Fishman EK. The many faces of pancreatic serous cystadenoma: Radiologic and pathologic correlation. Diagn Interv Imaging. 2017 Mar;98(3):191-202. doi:10.1016/j.diii.2016.08.005. Epub 2016 Sep 7.
130 Zamboni G, Scarpa A, Bogina G, Iacono C, Bassi C, Talamini G, et al. Mucinous cystic tumors of the pancreas: clinicopathological features, prognosis, and relationship to other mucinous cystic tumors. Am J Surg Pathol. 1999 Apr;23(4):410-22.
131 Furukawa T, Takahashi T, Kobari M, Matsuno S. The mucus-hypersecreting tumor of the pancreas. Development and extension visualized by three-dimensional computerized mapping. Cancer. 1992 Sep 15;70(6):1505-13.
132 Goh BK, Tan YM, Chung YF, Chow PK, Cheow PC, Wong WK, et al. A review of mucinous cystic neoplasms of the pancreas defined by ovarian-type stroma: clinicopathological features of 344 patients. World J Surg. 2006 Dec;30(12):2236-45.

133 Bassi C, Molinari E, Falconi M, Pederzoli P. Clinical Manifestations and Therapeutic Management. In: Procacci C, Megibow AJ, editors. Imaging of the Pancreas. Cystic and Rare Tumors. Berlino: Springer; 2003. pp. 3-8.
134 Sperti C, Cappellazzo F, Pasquali C, Militello C, Catalini S, Bonadimani B, et al. Cystic neoplasms of the pancreas: problems in differential diagnosis. Am Surg. 1993 Nov;59(11):740-5.
135 Biasiutti C, Fornasa F, Venturini S, Pagnotta N, Schenal G, Procacci C. Mucinous Cystic Tumors. In: Procacci C, Megibow A, editors. Imaging of the Pancreas. Cystic and Rare Tumors. Berlino: Springer; 2003. pp. 57-74.
136 Buetow PC, Rao P, Thompson LD. From the Archives of the AFIP. Mucinous cystic neoplasms of the pancreas: radiologic-pathologic correlation. Radiographics. 1998 Mar-April;18(2):433-49. doi:10.1148/radiographics.18.2.9536488.
137 Koito K, Namieno T, Ichimura T, Yama N, Hareyama M, Morita K, et al. Mucin-producing pancreatic tumors: comparison of MR cholangiopancreatography with endoscopic retrograde cholangiopancreatography. Radiology. 1998 Jul;208(1):231-7. doi:10.1148/radiology.208.1.9646818.
138 Di Paola V, Manfredi R, Mehrabi S, Cardobi N, Demozzi E, Belluardo S, et al. Pancreatic mucinous cystoadenomas and cystoadenocarcinomas: differential diagnosis by means of MRI. Br J Radiol. 2016;89(1057):20150536. doi: 10.1259/bjr.20150536. Epub 2015 Nov 3.
139 Kim YH, Saini S, Sahani D, Hahn PF, Mueller PR, Auh YH. Imaging diagnosis of cystic pancreatic lesions: pseudocyst versus nonpseudocyst. Radiographics. 2005 May-Jun;25(3):671-85. doi:10.1148/rg.253045104.
140 Lewin M, Hoeffel C, Azizi L, Lacombe C, Monnier-Cholley L, Raynal M, et al. [Imaging of incidental cystic lesions of the pancreas]. [Article in French]. J. Radiol. 2008 Feb;89(2):197-207.
141 Tanaka M, Fernandez-del Castillo C, Adsay V, Chari S, Falconi M, Jang JY, et al. International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas. Pancreatology 2012 May-Jun;12(3):183-97. doi:10.1016/j.pan.2012.04.004. Epub 2012 Apr 16.
142 Ishida M, Egawa S, Aoki T, Sakata N, Mikami Y, Motoi F, et al. Characteristic clinicopathological features of the types of intraductal papillary-mucinous neoplasms of the pancreas. Pancreas. 2007 Nov;35(4):348-52. doi:10.1097/mpa.0b013e31806da090.
143 Berland LL, Silverman SG, Gore RM, Mayo-Smith WW, Megibow AJ, Yee J, et al. Managing incidental findings on abdominal CT: white paper of the ACR incidental findings committee. J Am Coll Radiol. 2010 Oct;7(10):754-73. doi:10.1016/j.jacr.2010.06.013.
144 Lim JH, Lee G, Oh YL. Radiologic spectrum of intraductal papillary mucinous tumor of the pancreas. Radiographics. 2001 Mar-Apr;21(2):323-37; discussion 337-40. doi:10.1148/radiographics.21.2.g01mr01323.
145 Procacci C, Graziani R, Bicego E, Bergamo-Andreis IA, Mainardi P, Zamboni G, et al. Intraductal mucin-producing tumors of the pancreas: imaging findings. Radiology. 1996 Jan;198(1):249-57. doi:10.1148/radiology.198.1.8539388
146 Procacci C, Megibow AJ, Carbognin G, Guarise A, Spoto E, Biasiutti C, et al. Intraductal papillary mucinous tumor of the pancreas: a pictorial essay. Radiographics. 1999 Nov-Dec;19(6):1447-63. doi:10.1148/radiographics.19.6.g99no011447.
147 Procacci C, Carbognin G, Biasiutti C, Guarise A, Ghirardi C, Schenal G. Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas: spectrum of CT and MR findings with pathologic correlation. Eur Radiol. 2001;11:1939-51. doi:10.1007/s003300100823.
148 Pilleul F, Rochette A, Partensky C, Scoazec JY, Bernard P, Valette PJ. Preoperative evaluation of intraductal papillary mucinous tumors performed by pancreatic magnetic resonance imaging and correlated with surgical and histopathologic findings. J Magn Reson Imaging. 2005 Mar;21(3):237-244. doi:10.1002/jmri.20254.
149 Campbell F, Azadeh B. Cystic neoplasms of the exocrine pancreas. Histopathology. 2008 Apr;52(5):539-51. doi:10.1111/j.1365-2559.2007.02856.x. Epub 2007 Sep 28.
150 Sahani DV, Kadavigere R, Blake M, Fernandez-Del Castillo C, Lauwers GY, Hahn PF. Intraductal papillary mucinous neoplasm of pancreas: multi-detector row CT with 2D curved reformations--correlation with MRCP. Radiology. 2006 Feb;238(2):560-9. doi:10.1148/radiol.2382041463.
151 Yamaguchi K, Kanemitsu S, Hatori T, Maguchi H, Shimizu Y, Tada M, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma derived from IPMN and pancreatic ductal adenocarcinoma concomitant with IPMN. Pancreas. 2011 May;40(4):571-80. doi: 10.1097/MPA.0b013e318215010c.
152 Yamada Y, Mori H, Hijiya N, Matsumoto S, Takaji R, Ohta M, et al. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas complicated with intraductal hemorrhage, perforation, and fistula formation: CT and MR imaging findings with pathologic correlation. Abdom Imaging. 2012 Feb;37(1):100-9. doi: 10.1007/s00261-011-9723-z.
153 Cavallini G, Frulloni L, Pederzoli P, Talamini G, Bovo P, Bassi C, et al. Long-term follow-up of patients with chronic pancreatitis in Italy. Scand J Gastroenterol. 1998 Aug;33(8):880-9.
154 Klöppel G, Morohoshi T, John HD, Oehmichen W, Opitz K, Angelkort A, et al. Solid and cystic acinar cell tumour of the pancreas. A tumour in young women with favourable prognosis. Virchows Arch A Pathol Anat Histol. 1981;392(2):171-183.
155 Megibow AJ, Francis IR. Unusual Pancreatic Neoplasms: Imaging. In: Procacci C, Megibow AJ, editors. Imaging of the Pancreas. Cystic and Rare Tumors. Berlino: Springer; 2003. pp. 249-65.
156 Buetow PC, Buck JL, Pantongrag-Brown L, Beck KG, Ros PR, Adair CF. Solid and papillary epithelial neoplasm of the pancreas: imaging-pathologic correlation on 56 cases. Radiology. 1996; Jun;199(3):707-11. doi:10.1148/radiology.199.3.8637992.

I parametri frazione di perfusione e diffusione ottenuti da un modello biesponenziale possono essere marcatori di sviluppo sano della placenta

Lucia Manganaro[1]; Silvia Capuani[2]; Amanda Antonelli[1]; Michele Guerreri[3]; Silvia Bernardo[1]; Roberta Petrillo[1]; Carlo Catalano[1]

[1] Dipartimento di Scienze radiologiche, oncologiche e anatomopatologiche, Università La Sapienza, Roma, Italia
[2] ISC CNR Roma Sapienza, Dipartimento di fisica, Roma, Italia
[3] ISC CNR Roma Sapienza, Dipartimento di fisica e Dipartimento SAIMLAL, Morfogenesi e Ingegneria Tissutale, Università La Sapienza, Roma, Italia

Introduzione

La placenta è un organo temporaneo che si forma nell'utero durante la gravidanza. La sua funzione primaria è quella di permettere gli scambi metabolici e gassosi fra il sangue fetale e il sangue materno [1] per nutrire, proteggere e sostenere la crescita del feto.

1

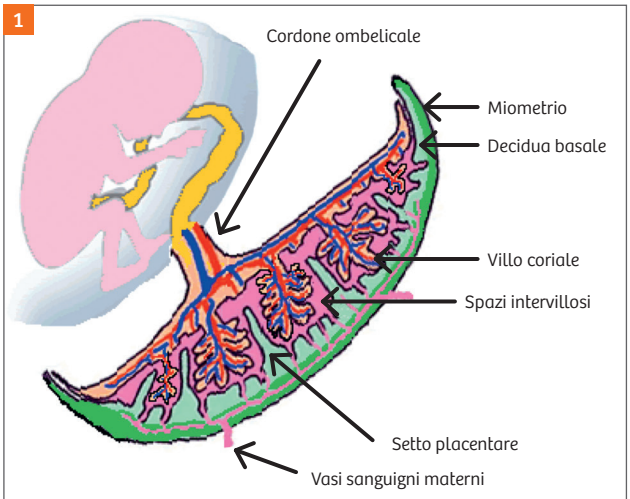


Figura 1:
Rappresentazione schematica del complesso tessuto placentare. La struttura principale ripetuta nella placenta è il placentone (il placentone è formato da un albero villoso più la parte correlata dello spazio intervilloso). Il tessuto della placenta contiene differenti compartimenti di diffusione e perfusione. I processi di perfusione interessano essenzialmente il cordone ombelicale e i villi, mentre i processi di diffusione coinvolgono principalmente la decidua basale e il setto placentare. Negli spazi intervillosi, diffusione e perfusione sono entrambe ugualmente presenti.

Per assolvere a questa funzione, la placenta si compone di complesse microstrutture di tessuti, con un'ampia varietà di villi dotati di diversa struttura e funzioni di perfusione (Fig. 1). Il bacino di sangue materno, apportato dalle arterie spirali e successivamente drenato dalle vene materne [2], contiene alberi villosi all'interno dei quali il sangue fetale dalle arterie ombelicali passa alla vena ombelicale attraverso i capillari del feto. Il sangue materno filtra verso l'esterno attraverso le stesse strutture ad albero [3].

Le anomalie placentari sono la causa dello sviluppo di complicanze della gravidanza quali preeclampsia, difetti di crescita severi e morte fetale intrauterina tardiva [4, 5]. Le caratteristiche morfologiche e fisiologiche della placenta sono inoltre correlate alla salute del neonato e del futuro adulto [6].

Considerati i limiti degli esami ecografici in quanto a capacità di rilevare una precoce evidenza di disfunzione placentare a livello macroscopico [7, 8], è altamente auspicabile individuare strumenti alternativi idonei a stabilire una diagnosi precisa e precoce.

L'imaging pesato in diffusione (DWI) rappresenta una tecnica di risonanza magnetica (MR)[1] efficace, in grado di fornire informazioni di ordine microstrutturale e fisiologico sui tessuti umani senza richiedere l'uso di agenti di contrasto esogeni [9]. Con la DWI è possibile misurare lo spostamento dei protoni dell'acqua all'interno dei tessuti esaminando il movimento delle molecole su scala micrometrica. I compartimenti di diffusione e perfusione (Fig. 1) del tessuto placentare possono quindi essere esaminati utilizzando parametri di diffusione e perfusione particolarmente sensibili alle microscopiche modificazioni dei tessuti.

[1] Non è stata accertata la sicurezza della RM per l'imaging dei feti e dei bambini di età inferiore ai due anni. Il medico responsabile deve valutare i benefici di un esame RM rispetto agli esami eseguiti con altre procedure di imaging.

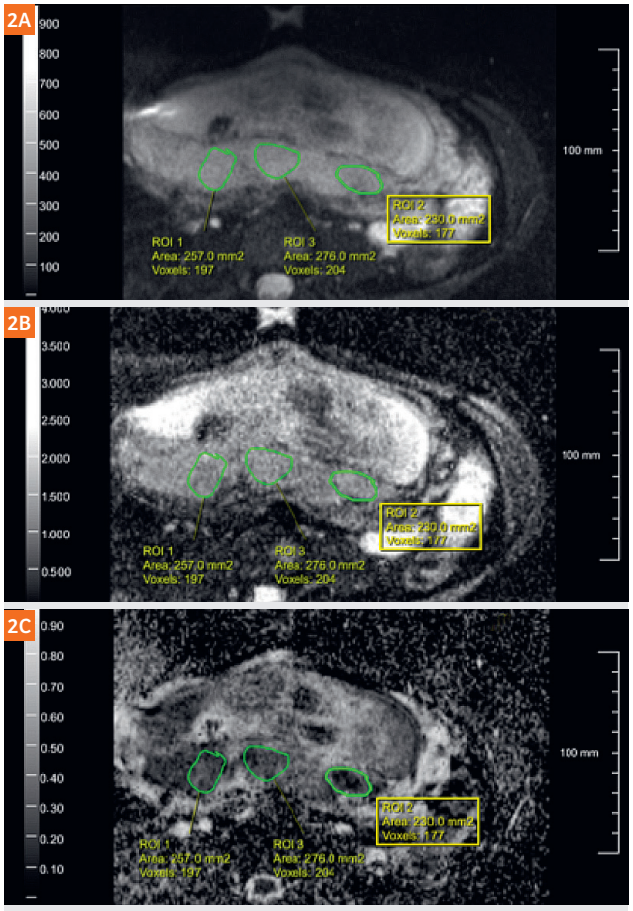


Figura 2:
Mappe S0 **(2A)**, ADC **(2B)** ed f assiali **(2C)** della placenta di una paziente. Le zone verdi indicano le regioni di interesse (ROI) valutate in questo studio. La ROI 1 è la regione di interesse ombelicale; la ROI 2 è la regione di interesse della placenta periferica; la ROI 3 è la regione di interesse della placenta centrale.

Il coefficiente di diffusione apparente (ADC) delle molecole dell'acqua nei tessuti può essere misurato in base al decadimento del segnale della DWI in funzione dei diversi gradi di pesi di diffusione (valori di b) [9], attraverso un semplice adattamento dei dati acquisiti a una funzione monoesponenziale. Utilizzando una funzione di decadimento biesponenziale e una più ampia gamma di valori di b, è possibile ottenere anche parametri di perfusione quali la frazione di perfusione (f) e il coefficiente di pseudo-diffusione (D*).

Attualmente, gli studi che analizzano la DWI quale tecnica coadiuvante della MRI placentare sono limitati [10–15]. Il potenziale delle misurazioni ADC, f e D* nella placenta finalizzate al rilevamento di modificazioni microstrutturali e vascolari resta inoltre insufficientemente definito. In particolare, il promettente ruolo dell'ADC nel rilevare modificazioni microstrutturali nella placenta risulta controverso [10, 13, 14].

Essendo di essenziale importanza, ai fini del rilevamento di eventuali anomalie e della comprensione della rispettiva patogenesi, conoscere i valori ADC, f e D* indicativi di un normale sviluppo placentare, in questo studio intendiamo quantificare l'ADC dell'acqua e la perfusione ematica nella placenta di gravidanze normali in funzione dell'età gestazionale del feto (GA) con acquisizioni DWI. Abbiamo esaminato la placenta di donne in gravidanza con uno scanner 1.5T e applicato un modello biesponenziale di diffusione per quantificare i parametri f e D* di perfusione ematica e ADC dell'acqua in diverse sedi della placenta e ne abbiamo valutato l'associazione con la rispettiva GA.

Modalità

Trentotto gravidanze con feto singolo normali (intervallo di GA fra 19 e 37 settimane) che avevano risposto ai criteri iniziali di inclusione nello studio sono state sottoposte a esame MRI senza ricorso alla sedazione materno-fetale. Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico locale e prima del suo avvio è stato ottenuto il consenso informato scritto da tutte le pazienti coinvolte.

Le partecipanti allo studio sono state reclutate presso l'Ospedale Generale dell'Università La Sapienza di Roma, Italia, nel periodo che andava da luglio 2016 a marzo 2017. Tutte le pazienti che componevano la nostra coorte disponevano di almeno due valutazioni ecografiche (incluso il Doppler arterioso ombelicale e uterino) eseguite in GA differenti per valutarne la gravidanza normale.

Sono state escluse le pazienti per le quali vi era il sospetto di insufficienza utero-placentare o di anomalie della placenta. Nello studio non sono state incluse donne che soffrivano di ipertensione cronica, diabete mellito o malattia renale sottostante e le pazienti che presentavano controindicazioni alla MRI. È stata definita normale una gravidanza con feto singolo in una donna che aveva partorito a termine (> 37 settimane di gestazione) un neonato appropriato per la GA (peso alla nascita entro ±2 di deviazione standard del riferimento standard per i neonati) [16] (criteri post-parto). La GA è stata valutata in base all'ecografia eseguita all'inizio del secondo trimestre e in base alla data dell'ultima mestruazione (LMP).

La posizione materna era quella supina. Il protocollo MRI eseguito con uno scanner da 1.5T (MAGNETOM Avanto, Siemens Healthcare, Erlangen, Germania) includeva un'acquisizione di tipo eco planare spin-echo pesata in diffusione con tempo di ripetizione / tempo di eco di TR 4000 ms e TE 79 ms, bandwidth di 1628 Hz/px e matrice di 192 x 192. Il numero delle fette variava tra 18 e 30. La risoluzione nel piano era di 2,0 x 2,0 mm^2 e lo spessore della fetta di 4 mm. I gradienti di codifica in diffusione erano applicati lungo 3 direzioni non coplanari con sette valori di b differenti (0, 50, 100, 150, 400, 700, 1000 s/mm^2). Il numero di medie del segnale (NSA) per ogni valore di b era 4 e il tempo di acquisizione totale per il protocollo DW di 6 minuti.

Visualizzazioni anatomiche dell'utero e del tessuto placentare sono state ottenute in tutti i casi utilizzando la MRI pesata in T2 nella vista coronale e trasversale, rispettivamente con TE/TR di 118/1100 ms e 149/1000 ms.

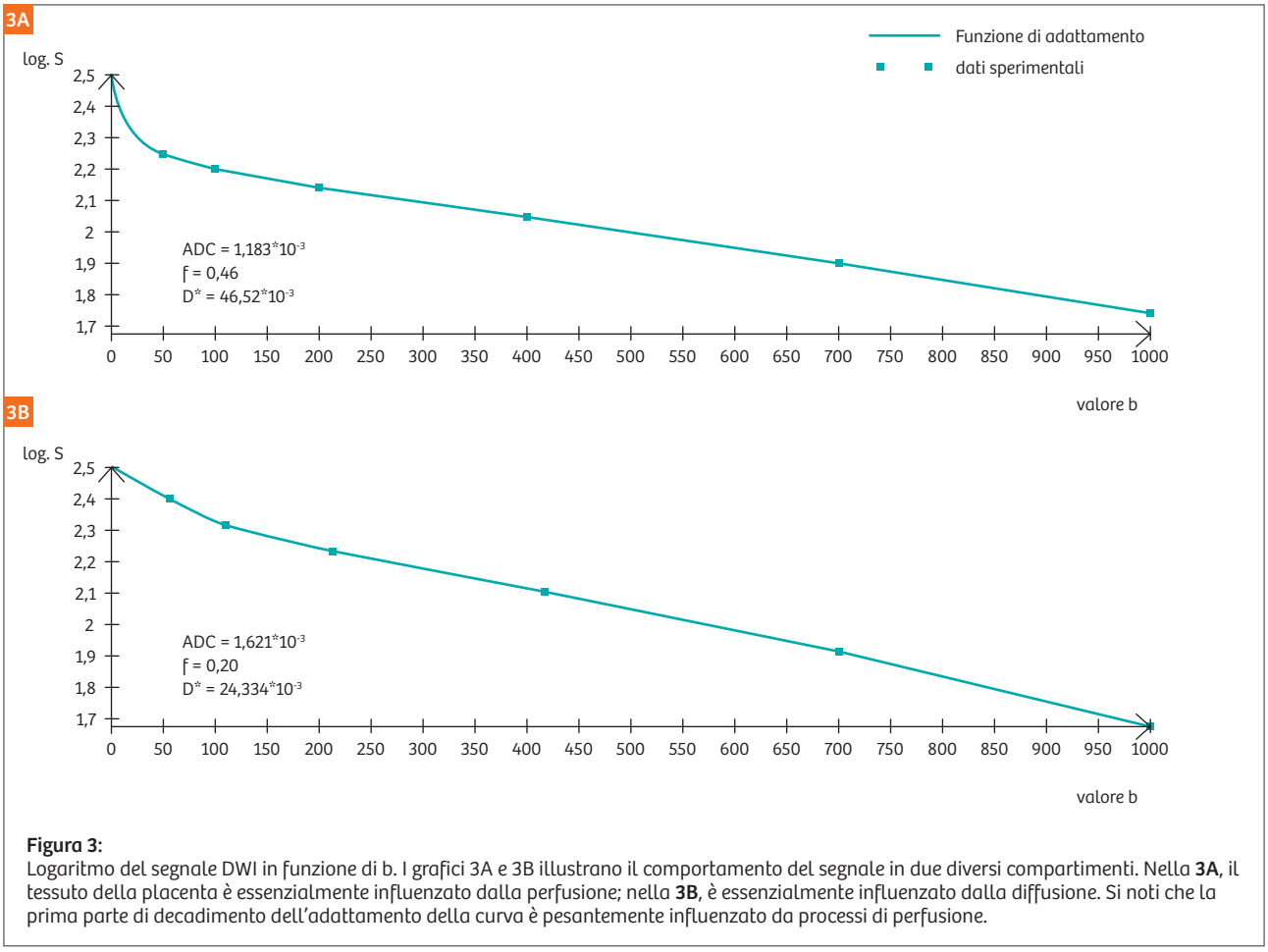


Figura 3:
Logaritmo del segnale DWI in funzione di b. I grafici 3A e 3B illustrano il comportamento del segnale in due diversi compartimenti. Nella **3A**, il tessuto della placenta è essenzialmente influenzato dalla perfusione; nella **3B**, è essenzialmente influenzato dalla diffusione. Si noti che la prima parte di decadimento dell'adattamento della curva è pesantemente influenzato da processi di perfusione.

Le immagini DICOM di acquisizioni DWI sono state generate offline con un software applicabile e sono stati utilizzati script MATLAB homemade (MathWorks 8.1, R2013a, 1994-2017, MathWorks, Natick, MA, USA). Poiché il movimento della madre e del feto[1] costituisce un limite negli studi della placenta, ogni immagine in diffusione è stata riesaminata da due radiologi per un'eventuale evidenza di movimento in qualsiasi direzione.

I dati sono stati pre-elaborati con FMRIB Software Library, v5.0 (FSL, Oxford, UK). Le immagini DW sono state riallineate rispetto all'immagine b = 0 con lo strumento FLIRT con sei gradi di libertà. Pur essendo l'FSL ottimizzato per il cervello, sono stati ottenuti risultati di buona qualità. Dato che il basso rapporto segnale-rumore (SNR) rappresenta un ovvio svantaggio per le tecniche di diffusione, abbiamo valutato l'SNR di immagini DW acquisite a ciascun valore di b. Per stimare l'SNR, abbiamo selezionato un'area della placenta per calcolare il segnale e un'area esterna al corpo della paziente per calcolare il rumore di fondo. In seguito abbiamo preso il rapporto fra la media del segnale e la deviazione standard (SD) del rumore, moltiplicandolo per 0,655. Il fattore 0,655 è dovuto alla distribuzione Rician del rumore di fondo di un'immagine di risonanza magnetica classica (magnitude image). Quindi abbiamo calcolato il valore medio dell'SNR a livello di coorte.

Per studiare il potenziale del modello biesponenziale al fine di quantificare l'ADC dell'acqua e la perfusione ematica nella placenta, abbiamo valutato aree placentari con diversi contributi relativi di perfusione e diffusione (Fig. 1). I placentoni periferici sono più chiaramente separati l'uno dall'altro. Nelle regioni centrali più spesse della placenta, la maggior parte degli alberi villosi si sovrappone determinando differenze meno distinte fra le aree di afflusso ed efflusso materne nel placentone [17]. Per questa ragione abbiamo scelto tre regioni di interesse (ROI) in base alla distanza laterale dalla parete uterina. In modo specifico, tre ROI aventi pressoché la medesima superficie sono state individuate in ciascuna placenta da un radiologo esperto: la ROI centrale (C-ROI), la ROI periferica ROI (P-ROI) e la ROI ombelicale (U-ROI) sono state tracciate come mostrato nella Figura 2A.

[1] Non è stata accertata la sicurezza della RM per l'imaging dei feti e dei bambini di età inferiore ai due anni. Il medico responsabile deve valutare i benefici di un esame RM rispetto agli esami eseguiti con altre procedure di imaging.

4

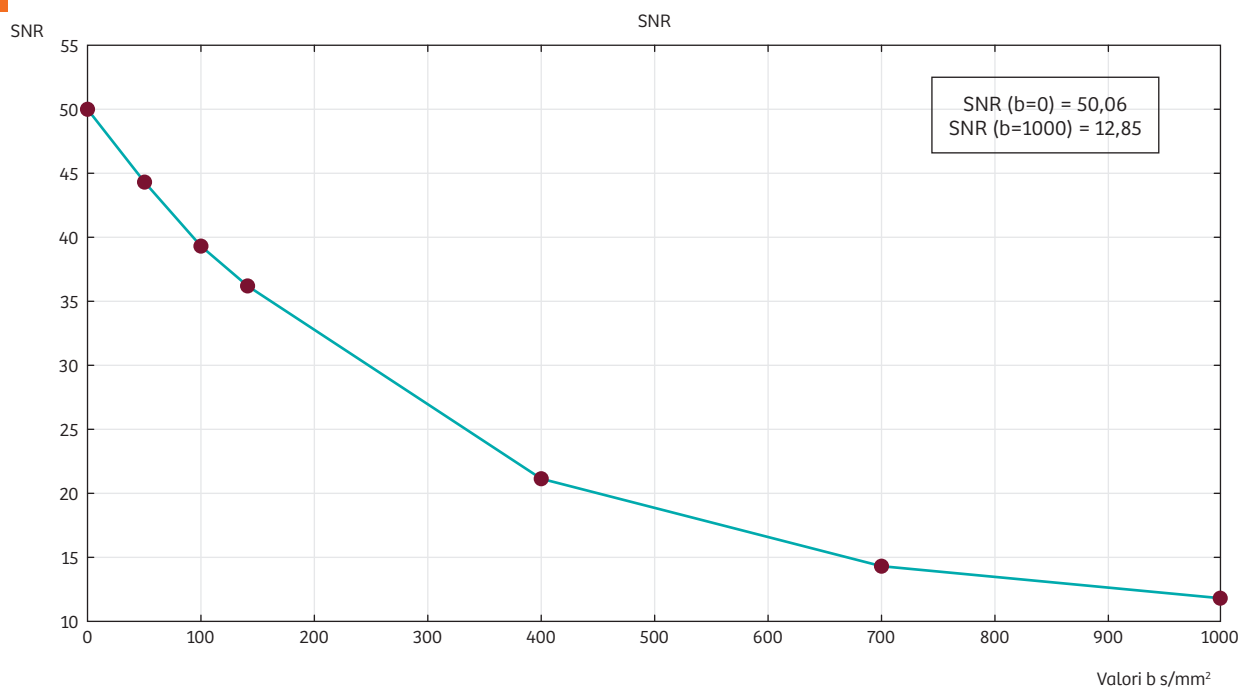


Figura 4:
SNR di immagini DW mediato sulla coorte e le direzioni del gradiente, ottenuti a ogni valore di b. I valori SNR si pongono ben al di sopra del valore minimo accettabile (SNR = 5) per considerare i dati di diffusione affidabili.

Ai dati è stato applicato uno smoothing spaziale utilizzando un filtro Gaussiano con larghezza a metà altezza di 3,2 mm. È stata calcolata la media dell'intensità del segnale in ciascuna ROI e i dati sono stati adattati alla funzione biesponenziale [17–19]:

$$S(b)/S(0)=f \cdot \exp(-b \cdot D^*)+(1-f) \cdot \exp(-b \cdot ADC) \quad (1)$$

dove S(b) è il segnale attenuato, b il valore di b, S(0) l'ampiezza del segnale in assenza di gradienti di diffusione e ADC, D* ed f, rispettivamente, il coefficiente di diffusione apparente, il coefficiente di pseudodiffusione e la frazione di perfusione.

La Figura 3 mostra un esempio di decadimento del segnale e della procedura di adattamento utilizzata per estrarre ADC, D* ed f in ciascuna ROI. I due grafici A e B nella Figura 3 indicano il logaritmo del segnale in funzione di b per evidenziare meglio la deviazione dal decadimento lineare (tipica di un segnale influenzato solo da diffusione) di un segnale prevalentemente influenzato dalla perfusione. La prima parte di decadimento dell'adattamento della curva corrisponde a un compartimento di 'diffusione molto rapida' con una velocità nota come coefficiente di pseudodiffusione (D*), fortemente influenzata dai processi di perfusione. In riferimento alla Figura 1, il comportamento di questo segnale può essere più facilmente trovato nei placentoni e nel cordone ombelicale, ossia nei tessuti che presentano una ricca vascolarizzazione. La seconda parte della curva, lineare in un tracciato Ln (S(b)) vs b, corrisponde a un compartimento che si diffonde con l'ADC standard. Il comportamento di questo segnale può essere ritrovato principalmente a livello della decidua basale e del setto placentare (Fig. 1).

Il volume ematico frazionario (f), o frazione di perfusione, è la frazione delle molecole di acqua che si diffondono alla velocità D*. I valori adattati di f e ADC sono di norma riproducibili e interpretabili in base alla struttura del tessuto, mentre per D* sono meno affidabili [10].

Per ciascun soggetto sono stati ottenuti i valori medi e la DS di ADC, D* ed f. Il test di Pearson con correzione di Bonferroni è stato eseguito per studiare la correlazione esistente fra ADC, D*, f e GA. In una prima fase abbiamo studiato le correlazioni considerando l'intero intervallo di GA (19–37 settimane). Successivamente abbiamo studiato le correlazioni nel terzo trimestre di gestazione (GA > 30 settimane).

Le differenze di ADC, D* ed f nelle tre ROI sperimentate e nel secondo e terzo trimestre sono state valutate con il test dell'analisi della varianza (ANOVA). Tutte le analisi sono state effettuate utilizzando SPSS Statistics 17 (IBM SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Risultati

Due pazienti non rispondevano ai criteri post-parto e tre sono state escluse in quanto le scansioni MRI eseguite erano qualitativamente insufficienti e presentavano artefatti di immagine. Abbiamo pertanto studiato 33 placente ottenute da gravidanze a singolo feto normali.

L'affidabilità delle misurazioni di ADC, D* ed f dipende dall'SNR delle immagini DW, come mostrato nella Figura 4. Abbiamo riscontrato un SNR delle immagini DW variabile tra circa 50 (per l'immagine b = 0) e 12 (per la DWI acquisita a b = 1000 s/mm^2). Questi valori SNR si pongono ben al di sopra del valore minimo accettabile (SNR 5) per considerare i dati DW affidabili [20, 21].

Le mappe ADC ed f della placenta di un soggetto sono rispettivamente visualizzate nelle Figure 2B e C.

La mappa ADC discrimina fra dinamiche di diffusione rapida del liquido amniotico (circa 3*10^{-3} mm^2/s) e diffusione lenta dell'acqua biologica contrastate e/o limitate nel tessuto placentare (da circa 1*10^{-3} mm^2/s a 2*10^{-3} mm^2/s). Nella mappa f è chiaramente visibile l'inserzione del cordone ombelicale nella placenta (fra la U-ROI e la C-ROI). In effetti, come atteso, si caratterizza per valori f più alti rispetto a quelli rilevati nella placenta.

Non è stata riscontrata alcuna differenza significativa fra i valori medi di ADC, D* ed f nelle tre ROI placentari selezionate e fra i valori medi di ADC, D* ed f nel secondo e terzo trimestre di gestazione.

Una correlazione lineare positiva è stata trovata fra f e GA nella C-ROI ($r = 0,61$, $p < 0,03$) e fra f e GA nella P-ROI ($r = 0,59$, $p < 0,05$) per GA ≥ 30 settimane. Una correlazione negativa significativa è stata trovata tra ADC e GA ($r = -0,76$, $p < 0,02$) per GA ≥ 30 settimane nella P-ROI, mentre una non dipendenza di ADC dalla GA è stata riscontrata nell'intervallo GA compreso tra 19 e 29 settimane (Fig. 5). La Figura 5 mostra i valori ADC ed f in funzione della GA nelle ROI centrale e periferica.

Discussione

La placenta umana è un organo in rapido sviluppo che nel corso della gravidanza va incontro a una serie di modificazioni strutturali e funzionali. Il nostro obiettivo era quello di valutare il potenziale dei parametri ADC, D* ed f, ottenuti con un modello di diffusione biesponenziale, per rilevare le modificazioni microstrutturali derivanti dallo sviluppo della placenta. Il modello biesponenziale assicura la quantificazione dell'ADC senza contaminazione della perfusione. Attraverso il parametro f, esso consente anche la quantificazione della percentuale di protoni di perfusione rispetto al volume totale di acqua. Infine, D* è fortemente interessato dalla perfusione e quantificato come parametro di pseudodiffusione.

I valori ADC, D* ed f medi sono in generale accordo con quelli riportati in letteratura [10, 11, 13, 22, 23] e non differiscono fra le ROI analizzate. In termini di multicompartimentalizzazione del tessuto placentare, come illustrato nella Figura 1, i valori ADC medi nel nostro campione riflettono un regime di diffusione dell'acqua scarsamente ostacolato, riscontro questo coerente con l'istologia placentare che mostra lo spazio intervilloso (dove l'acqua si diffonde in maniera casuale) che misura circa 100 micrometri [2–4].

Tuttavia, in contrasto con studi precedenti eseguiti su placente sane [13, 14] e in linea con il nostro recente articolo [23], abbiamo trovato una significativa riduzione dell'ADC dalla 30ª settimana di gestazione (Fig. 5). La diminuzione di ADC con l'aumento di GA non è un bias causato da un SNR insufficiente, visto che abbiamo ottenuto un SNR > 12 a b = 1000 s/mm^2. Invece, può riflettere ed evidenziare modificazioni fisiologiche del parenchima che si verificano in tarda età gestazionale e sono caratterizzate da un ambiente maggiormente fibrotico [2]. In particolare, si osserva lo sviluppo di depositi di calcio che possono portare alla morte di piccole parti di placenta e alla conseguente sostituzione di alcune parti con tessuto fibrotico. Una crescita anomala di tessuto parenchimale fibroso aumenta le barriere alla diffusione, riducendo i valori ADC [24]. Pertanto, dopo la 30ª settimana di gestazione, l'aumento di tessuto fibrotico determina nella placenta dinamiche più lente e comporta valori ADC più bassi.

Le differenze riscontrate fra i nostri [23] e precedenti risultati ADC [13, 14] sono da ascrivere al modello di diffusione utilizzato per stimare l'ADC placentare. A differenza dei lavori precedenti [13, 14], abbiamo utilizzato un modello biesponenziale per eliminare la contaminazione della perfusione dalla quantificazione dell'ADC.

In più, contrariamente ai precedenti studi sulla placenta normale eseguiti con un modello biesponenziale [10, 11, 15], e in accordo con il nostro recente articolo [23], abbiamo rilevato una correlazione lineare positiva fra f e GA nella regione centrale della placenta e nella regione placentare periferica dalla 30ª settimana in avanti. Il comportamento f vs GA può riflettere l'aumento di volume, superficie e lunghezza dei villi con la crescita di volume della placenta [2, 24]. In particolare, i villi coriali maturano dopo la 30ª settimana di gestazione, aumentando di dimensione per massimizzare il contatto/scambio fra sostanze placentari materne e fetali e incrementare la perfusione [24]. Abbiamo stimato che il D* è approssimativamente di un ordine di grandezza superiore all'ADC. La sua DS è tuttavia quasi il 50% del valore medio. La DS dei valori medi dell'ADC e l'f sono all'incirca inferiore al 12% e al 20%, rispettivamente.

I valori di b di un'acquisizione DWI devono essere scelti sulla base dei valori di diffusione attesi e delle caratteristiche dei tessuti. In linea di principio, il valore di b ottimale è pressoché uguale al reciproco del valore ADC che si sta tentando di stimare [27]. In questo lavoro, abbiamo stimato un intervallo di valori ADC compreso tra 0,7 e 1,7*10^{-3} mm^2/s, il che ha richiesto valori di b entro l'intervallo 600–1400 s/mm^2. Conformemente, abbiamo utilizzato valori di b entro l'intervallo 400–1000 s/mm^2, scelta che rappresenta il miglior compromesso tra un SNR sufficiente e una pesatura in diffusione sufficiente. Se da un lato possiamo affermare di aver stimato correttamente il valore ADC dell'acqua placentare, dall'altro non possiamo dire lo stesso per i parametri

5

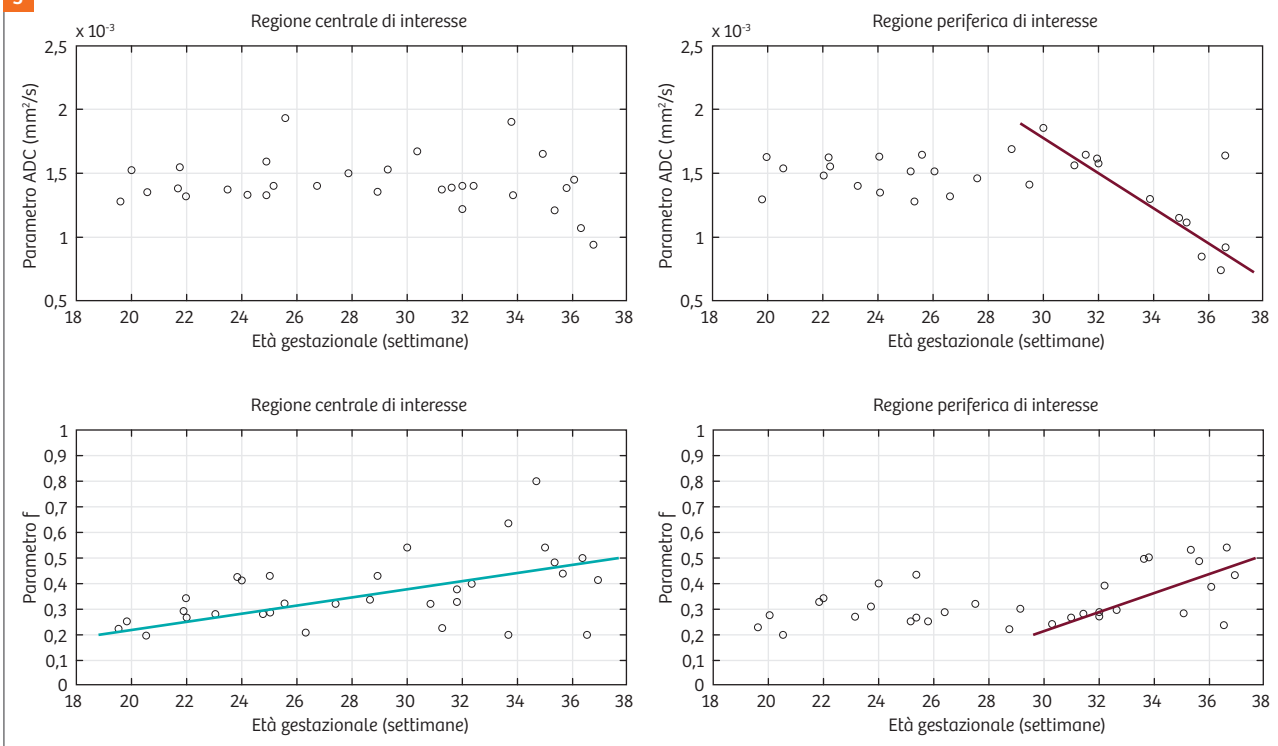


Figura 5:
Grafici di dispersione dei valori ADC ed f in funzione dell'età gestazionale (GA) nelle regioni centrale e periferica della placenta. La linea blu indica la correlazione lineare statisticamente significativa trovata fra f e GA (r = 0,61, p < 0,03) per tutte le GA nella ROI centrale. La linea rossa indica la correlazione lineare statisticamente significativa trovata fra f e GA per GA > 30 settimane nella ROI periferica (r = 0,59, p < 0,05) e fra ADC e GA per GA > 30 settimane nella ROI periferica (r = -0,76, p < 0,02). Questi dati corrispondono ai nostri recenti risultati [23].

di perfusione, che evidenziano una elevata variabilità (soprattutto con il parametro D*). Per stimare i parametri di perfusione, abbiamo utilizzato valori di b di 0, 50, 100 e 150 s/mm². Tuttavia, per ottenere i parametri D* ed f con una certa affidabilità, è necessario acquisire alcuni dati a valori di b molto bassi, soprattutto nell'intervallo b = 0 e b = 50 s/mm² [22, 28]. Infine, è importante enfatizzare che il modello biesponenziale non riflette con accuratezza le caratteristiche del complesso tessuto placentare. In accordo con i risultati recentemente raggiunti in modelli animali, un modello di diffusione basato su tre diversi compartimenti di diffusione sarebbe più appropriato per la modellazione del tessuto placentare [25, 26].

In conclusione, in linea con il nostro precedente lavoro [23], questo studio dimostra che le misurazioni ADC eseguite nella placenta periferica di 33 gravidanze normali utilizzando un modello di diffusione biesponenziale hanno riscontrato il verificarsi di modificazioni tissutali nel corso del terzo trimestre di gestazione. In particolare, l'ADC diminuisce con l'avanzare dell'età gestazionale. Di contro, la frazione f, che rappresenta le molecole di acqua interessate dalla perfusione, aumenta con l'età gestazionale nella regione centrale della placenta durante la gravidanza e nella regione periferica durante il terzo trimestre. Sebbene le correlazioni esistenti tra ADC, f e GA siano significative, nei grafici di ADC ed f vs GA è comunque osservabile un notevole spread di dati. In più, f e D* mostrano entrambi una deviazione standard e una variabilità troppo elevate per poter essere considerate dei potenziali marker di modificazioni microstrutturali causate dallo sviluppo della placenta.

Alla luce di questi risultati, abbiamo programmato di condurre ulteriori studi che permettano di stimare meglio i parametri di f e D* acquisendo un maggior numero di dati DW nell'intervallo di valori di b da b = 0 a b = 150 s/mm². Inoltre va detto che, a causa della complessità ed eterogeneità del tessuto placentare, sceglieremo ROI più strettamente legate a compartimenti più diffusivi o perfusivi.

Bibliografia

1 Regnault TR, Galan HL, Parker TA, Anthony RV. Placental development in normal and compromised pregnancies—a review. Placenta. 2002; 23 Suppl A:S119-29.
2 Benirschke K, Burton GJ, Baergen RN. Pathology of the Human Placenta. 6th ed. Springer; 2012.
3 Serov AS, Salafia CM, Filoche M, Grebenkov DS. Analytical theory of oxygen transport in the human placenta. J Theor Biol. 2015; 368:133-44.
4 Broses I, Pijnenborg R, Vercruysse L, Romero R. The "Great Obstetrical Syndromes" are associated with disorders of deep placentation. Am J Obstet Gynecol. 2011; 204(3):193-201.

5 Baschat AA, Hecher K. Fetal growth restriction due to placental disease. Semin Perinatol. 2004; 28(1):67-80.
6 Serov AS, Salafia C, Grebenkov DS, Filoche M. The role of morphology in mathematical models of placental gas exchange. J Appl Physiol. 2016; 120:17-28.
7 Siauve N, Chalouhi GE, Deloison B, Alison M, Clement O, Ville Y, Salomon LJ. Functional imaging of the human placenta with magnetic resonance. Am J Obstet Gynecol. 2015; 213 Suppl 4:S103-14
8 Blaicher W, Brugger PC, Mittermayer C, Schwindt J, Deutinger J, Bernaschek G, Prayer D. Magnetic resonance imaging of the normal placenta. Eur J Radiol. 2006; 57(2):256-60.
9 Basser JP. Inferring microstructural features and the physiological state of tissues from diffusion-weighted images. NMR Biomed. 1995; 8(7-8):333-44.
10 Moore R, Issa B, Tokarczuk P, Duncan KR, Boulby P, Baker PN, Bowtell RW, Worthington BS, Johnson IR, Gowland PA. In vivo intravoxel incoherent motion measurements in the human placenta using echo-planar imaging at 0.5T. Magn Reson Med. 2000; 43(2):295-302.
11 Moore RJ, Strachan BK, Tyler DJ, Duncan KR, Boulby P, Baker PN, Worthington BS, Johnson IR, Gowland PA. In utero Perfusing Fraction Maps in Normal and Growth Restricted Pregnancy Measured Using IVIM Echo-Planar MRI. Placenta. 2000; 21:726-32.
12 Linduska N, Dekan S, Messerschmidt A, Kasprian G, Brugger PC, Chalubinski K, Weber M, Prayer D. Placental pathologies in fetal MRI with pathohistological correlation. Placenta. 2009; 30(6):555-9.
13 Manganaro L, Fierro F, Tomei A, La Barbera L, Savelli S, Sollazzo P, Sergi ME, Vinci V, Ballesio L, Marini M. MRI and DWI: feasibility of DWI and ADC maps in the evaluation of placental changes during gestation. Prenat Diagn. 2010; 30(12-13):1178-84.
14 Sivrioğlu AK, Özcan ÜA, Türk A, Ulus S, Yıldız ME, Sönmez G, Mutlu. Evaluation of the placenta with relative apparent diffusion coefficient and T2 signal intensity analysis. Diagn Interv Radiol. 2013; 19:495-500.
15 Sohlberg S, Mulic-Lutvica A, Lindgren P, Ortiz-Nieto F, Wikström AK, Wikström J. Placental perfusion in normal pregnancy and early and late preeclampsia: a magnetic resonance imaging study. Placenta. 2014; 35(3):202-6.
16 Villar J, Ismail LC, Victora CG, Ohuma EO, Bertino E, Altman DG, Lambert A, Papageorghiou AT, Carvalho M, Jaffer YA, Gravett MG, Purwar M, Frederick IO, Noble AJ, Pang R, Barros FC, Chumlea C, Bhutta ZA, Kennedy SH; International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century (INTERGROWTH-21st). International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st Project. Lancet. 2014; 384(9946):857-68.
17 Niendorf T, Dijkhuizen RM, Norris DG, Van Lookeren Campagne M, Nicolay K. Biexponential diffusion attenuation in various states of brain tissue: implications for diffusion-weighted imaging. Magn Reson Med.1996; 36(6):847-57.
18 Mulkern RV, Gudbjartsson H, Westin CF, Zengingonul HP, Gartner W, Guttmann CR, Holtzman D, Kyriakos W, Jolesz FA, Maier SE. Multi-component apparent diffusion coefficients in human brain. NMR Biomed. 1999; 12:51-62.
19 De Santis S, Gabrielli A, Palombo M, Maraviglia B, Capuani S. Non-Gaussian diffusion imaging: a brief practical review. Magn Reson Imaging. 2011; 29(10):1410-6.
20 Nair G, Hu XP. Manifestation and Post-hoc Correction of Gradient Cross-term Artifacts in DTI. Magn Reson Imaging. 2012; 30(6):764-73.
21 Rossi C, Boss A, Martirosian P, Steidle G, Capuani S, Claussen CD, Maraviglia B, Schick F. Influence of steady background gradients on the accuracy of molecular diffusion anisotropy measurements. Magn Reson Imaging 2008; 26:1250-8.
22 De Santis S, Rebuzzi M, Di Pietro G, Fasano F, Maraviglia B, Capuani S. In vitro and in vivo MR evaluation of internal gradient to assess trabecular bone density. Phys Med Biol. 2010; 55(19):5767.
23 Capuani S, Guerreri M, Antonelli A, Bernardo S, Porpora MG, Giancotti A, Catalano C, Manganaro L. Diffusion and perfusion quantified by Magnetic Resonance Imaging are markers of human placenta development in normal pregnancy. Placenta. 2017; 58:33-9.
24 Baergen RN. Manual of Pathology of the Human Placenta. 2nd ed. Springer; 2011.
25 Avni R, Neeman M, Garbow JR. Functional MRI of the placenta – From rodents to humans. Placenta. 2015; 36(6):615-22.
26 Solomon E, Avni R, Hadas R, Raz T, Garbow JR, Bendel P, Frydman L. Major mouse placental compartments revealed by diffusion-weighted MRI, contrast-enhanced MRI, and fluorescence imaging. Proc Natl Acad Sci U S A. 2014; 111(28):10353-8.
27 Capuani S, Manenti G, Iundusi R, Tarantino U. Focus on Diffusion MR Investigations of Musculoskeletal Tissue to Improve Osteoporosis Diagnosis: A Brief Practical Review. BioMed Res Int. 2015; 2015:948610.
28 Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Aubin ML, Vignaud J, Laval-Jeantet M, Separation of diffusion and perfusion in intravoxel incoherent motion MR imaging. Radiology. 1988; 168(2):497-505.

Contatto

Lucia Manganaro, M.D.
Dipartimento di Scienze radiologiche, oncologiche e anatomopatologiche
Università La Sapienza, Roma

Vle Regina Elena 324
00161 Roma
Italia
Telefono +39 06 49972639
lucia.manganaro@uniroma1.it

Imaging della perfusione nei tumori cerebrali pediatrici: pseudo-continuous Arterial Spin Labeling

Giovanna Stefania Colafati[1]; Chiara Carducci[1]; Ioan Paul Voicu[1,2]; Antonio Napolitano[3]

[1] UOC di Neuroradiologia, Dipartimento Immagini. Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, Italia
[2] Dipartimento di Oncoematologia e Terapia Cellulare e Genica. Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, Italia
[3] Servizio di Fisica Sanitaria. Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, Italia

Storia clinica

Un bambino di 2 anni giunto al Pronto Soccorso del nostro Ospedale per disturbi della marcia e dell'equilibrio, associati a nausea e vomito, è stato sottoposto ad esame TC, con riscontro di lesione espansiva localizzata in fossa cranica posteriore.

Il bambino è stato quindi sottoposto a Risonanza Magnetica (RM) dell'encefalo e del midollo con scanner MAGNETOM Skyra 3T (Siemens Healthcare, Erlangen, Germania) per caratterizzare la lesione. Il protocollo in uso nel nostro Centro, nel sospetto di patologia neoplastica del Sistema Nervoso Centrale, include sequenze 2D e 3D, convenzionali ed avanzate, acquisite prima e dopo iniezione endovenosa di mezzo di contrasto, inclusa la sequenza di perfusione Pseudo Continuous Arterial Spin Labeling (PCASL) (Figura 1).

Sequenza PCASL

Questa sequenza, prototipo implementato dagli sviluppatori Siemens, è caratterizzata da un tempo di pseudocontinuous labeling di 1500 ms, seguito da un ritardo postlabel di 1500 ms. Le immagini dell'intero encefalo sono ottenute con una sequenza 3D background Suppressed Gradient e Spin-Echo (GRASE), con un TR di 4632 ms fattore Turbo = 14 e un fattore EPI = 21.

Il tempo di acquisizione è 6 minuti, includendo l'immagine M0 per la quantificazione del flusso ematico cerebrale (CBF). Altri

[1] Non è stata accertata la sicurezza della RM per l'imaging dei feti e dei bambini di età inferiore ai due anni. Il medico responsabile deve valutare i benefici di un esame RM rispetto agli esami eseguiti con altre procedure di imaging

[2] WIP, il prodotto è attualmente in fase di sviluppo e non è in vendita negli US e altre nazioni. La sua disponibilità in futuro non può essere garantita.

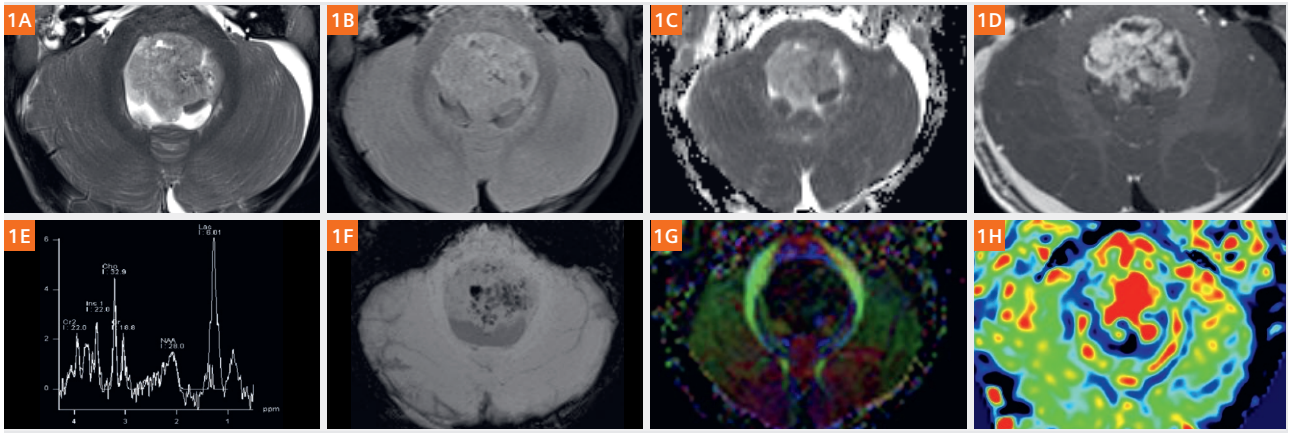


Figura 1:
RM multiparametrica della lesione, piani assiali (A, pesata in T2; B, FLAIR; C, mappa ADC; D, ricostruzione volumetrica pesata in T1 MPRAGE, E, spettroscopia F, imaging di suscettibilità -SWI; G, studio del tensore con mappa a colori, anisotropia frazionata (FA), DTI; H, Pseudo Continuing Arterial Spin Labelling –(PCASL). Neoplasia che occupa il IV ventricolo (A-D, F-H), eterogenea per la presenza di componenti con enhancement post-contrastografico (A, B, D), necrosi (D), aree con diffusività ristretta come per alta cellularità - alto rapporto nucleo/citoplasmatico (C) e calcificazioni (F). Allo studio spettroscopico: aumento della colina, riduzione del N-acetil-aspartato e abnorme picco di lattati e lipidi (E). I valori di FA sono bassi (G). Lo studio di perfusione PCASL mostra alti valori del flusso ematico cerebrale, CBF (H).

parametri dell'ASL sono: TE, 15.62 ms; FOV, 192 mm x 192 mm; matrice, 64 × 64; NEX=6 e segmenti=6.

Per la quantificazione del CBF sono stati utilizzati i parametri T1 del sangue e del tessuto cerebrale di 1650 ms e 1330 ms, rispettivamente. Regioni di interesse 2D (ROI) circolari con un'area media di 50 mm^2 sono state posizionate manualmente nell'area più perfusa della lesione. Oltre al CBF, sono stati calcolati i valori di rCBF normalizzandoli con il valore medio di un'altra ROI posizionata nella sostanza grigia apparentemente normale dell'emisfero cerebellare.

L'analisi quantitativa ha rivelato valori di CBF e rCBF di 58 ml / min / 100 e di 1,9, rispettivamente. Il bambino è stato sottoposto a resezione chirurgica della lesione. L'esame istologico ha posto una diagnosi di Ependimoma, Grado II, secondo la classificazione WHO 2016.

Conclusione

La Risonanza Magnetica ha un ruolo chiave nello studio dei tumori cerebrali, inclusi quelli pediatrici. Lo studio con sequenze convenzionali e avanzate consente di ottenere informazioni complementari, utili per la formulazione della diagnosi, la pianificazione neurochirurgica, il monitoraggio durante i trattamenti, e nel follow-up. Attualmente, nello studio dei tumori pediatrici, tra le tecniche di PWI sta emergendo un crescente interesse per la metodica ASL [1-3], tecnica di perfusione completamente non invasiva e ripetibile, che genera un'immagine "etichettando" (labeling) magneticamente le molecole d'acqua nel sangue arterioso, che fungono così da tracciante endogeno. L'ASL può essere generata con tre principali tecniche di labeling dei protoni: labeling continuo (CASL), labeling a impulsi (PASL) e PCASL [4]. Nel documento di consenso del gruppo di studio sulla perfusione di ISMRM e del Consorzio Europeo per ASL nella demenza è raccomandata la tecnica di pseudo-continuous labeling, con background suppression e con read-out segmentato 3D senza gradienti "vascular crushing". Si raccomanda inoltre di calcolare e presentare sia i valori normalizzati che i valori del CBF utilizzando un modello semplificato [5]

La valutazione della perfusione cerebrale con ASL ha aspetti peculiari nella popolazione pediatrica rispetto agli adulti. Nei bambini, il vantaggio di un più alto segnale basale del flusso ematico cerebrale (CBF), porta ad un migliore rapporto segnale-rumore. La possibilità di limitare la somministrazione endovenosa di gadolinio assume interesse anche alla luce delle problematiche recentemente insorte, riguardanti il deposito di gadolinio nei tessuti [3]. L'ASL ha il potenziale vantaggio di poter essere ripetuta durante lo stesso esame in caso di fallimento dell'acquisizione, difficoltà alla sedazione o in caso di marcati movimenti dei piccoli pazienti [1] . L'ASL è inoltre uno strumento utile nel caso vi siano difficoltà a reperire un accesso vascolare.

In letteratura i valori quantitativi di CBF e rCBF, derivati dalla metodica ASL, si sono dimostrati utili nella valutazione e nel grading dei tumori cerebrali pediatrici [1, 2]. L'aumento della perfusione ASL nei tumori di più alto grado correla con una maggiore microdensità vascolare di queste lesioni [1]. I valori quantitativi di CBF ottenuti con tecnica ASL hanno mostrato un'accuratezza diagnostica paragonabile a valori di metriche, quali il volume ematico cerebrale, ottenute con la tecnica di studio della perfusione che prevede la somministrazione endovenosa di mezzo di contrasto, e che attualmente è la metodica più comunemente utilizzata [1, 2].

Nel caso clinico qui descritto, i valori quantitativi di CBF ottenuti, sono in accordo con i valori riportati in letteratura con la stessa metrica, in bambini con lesioni analoghe.

Le attuali raccomandazioni per l'applicazione dell'ASL [3], consigliano l'uso di campi magnetici elevati (3T). E' stata tuttavia dimostrata una riproducibilità dei valori di CBF tra apparecchi RM con campi magnetici di 1,5T versus 3T nei bambini con tumore cerebrale [2].

L'ASL è una tecnica di misurazione quantitativa del flusso ematico cerebrale, completamente non invasiva. Rappresenta quindi uno strumento con notevole potenziale di applicazione, specialmente nello studio dei tumori cerebrali in età pediatrica, potendo svolgere un ruolo importante in tutto il percorso diagnostico-terapeutico, dalla diagnosi al follow up.

Bibliografia

1 Yeom KW, Mitchell LA, Lober RM et al. Arterial spin-labeled perfusion of pediatric brain tumors. AJNR Am J Neuroradiol 2014;35(2):395-401. doi: 10.3174/ajnr.A3670.
2. Dangouloff-Ros V,Deroulers C,Foissac F et al. Arterial Spin Labeling to predict brain tumor grading in children: correlations between histopathologic vascular density and perfusion MR imaging. Radiology.2016 Nov;281(2):553-566. Epub 2016 Jun 3
3. Morana G, Tortora D, Staglianò S et al. Pediatric astrocytic tumor grading: comparison between arterial spin labeling and dynamic susceptibility contrast MRI perfusion. Neuroradiology. 2018 Apr;60(4):437-446. doi: 10.1007/s00234-018-1992-6. Epub 2018 Feb 16.J.-
4. C. Ferré, E. Bannier, H. Raoult et al. Arterial spin labeling (ASL) perfusion: techniques and clinical use. Diagn Interv Imaging. 2013 Dec;94(12):1211-23. doi: 10.1016/j.diii.2013.06.010. Epub 2013 Jul 11.
5. Alsop DC, Detre JA, Golay X et al. Recommended implementation of arterial spin-labeled perfusion MRI for clinical applications: A consensus of the ISMRM perfusion study group and the European consortium for ASL in dementia. Magn Reson Med. 2015 Jan;73(1):102-16. doi: 10.1002/mrm.25197. Epub 2014 Apr 8.

Contatto

Dr. Giovanna Stefania Colafati
UOC di Neuroradiologia
Dipartimento Immagini
Ospedale Pediatrico Bambino Gesù

Largo S.Onofrio nr. 4
Roma, Italia

gstefania.colafati@opbg.net

Patologie pediatriche aventi la leucocoria come segno di presentazione: il podio

Paolo Galluzzi; Sara Leonini; Alfonso Cerase; Alessandro Rossi
Neuroimmagini e e Neurointerventistica (NINT), Azienda Ospedaliera e Universitaria Senese, Siena, Italia

Sommario

La leucocoria è una condizione in cui il normale riflesso rosso della retina è sostituito da un colore bianco grigiastro o giallastro. La causa più comune della leucocoria in età pediatrica è il retinoblastoma, seguito dalla vascolarizzazione fetale persistente e dalla malattia di Coats. Sono valutati i segni clinici e all'imaging e le caratteristiche diagnostiche differenziali di tali patologie.

Introduzione

La leucocoria o occhio di gatto è un riflesso bianco, bianco rosaceo o bianco giallastro dovuto a qualsiasi anomalia retrolenticolare intraoculare bianca o leggermente colorata (massa, membrana, distacco retinico o malattia da accumulo a carico della retina) che riflette la luce incidente attraverso la pupilla verso l'osservatore (Fig. 1). La leucocoria è il segno di presentazione più comune del retinoblastoma (RB), il cancro primario della retina altamente maligno che rappresenta il tumore intraoculare più comune dell'età infantile. Le lesioni intraoculari che si presentano con la leucocoria sono solitamente diagnosticate all'oftalmoscopia; tuttavia, la scoperta e la differenziazione clinica tra retinoblastoma e altre lesioni simulanti benigne (il cosiddetto "pseudoretinoblastoma") possono essere difficoltose [1-6]. L'imaging può pertanto svolgere un ruolo importantissimo nella diagnosi differenziale.

Oltre al retinoblastoma, che è la causa più frequente di leucocoria nei bambini, la seconda e la terza causa più comuni sono rispettivamente la vascolarizzazione fetale persistente e la malattia di Coats.

Metodi

Il protocollo di imaging di routine dei bambini[1] con leucocoria nel nostro istituto richiede circa un'ora. I nostri pazienti con leucocoria vengono studiati con un sistema di risonanza magnetica (RM) 1.5T (MAGNETOM Avanto, Siemens Healthcare, Erlangen, Germania) con una bobina testa e una bobina di superficie per ciascun occhio (diametro 4 cm); il nostro protocollo comprende immagini pre-contrasto pesate in T1 e T2 (transassiali) acquisite con fette sottili (< 2mm).

[1] Non è stata accertata la sicurezza della RM per l'imaging dei feti e dei bambini di età inferiore ai due anni. Il medico responsabile deve valutare i benefici di un esame RM rispetto agli esami eseguiti con altre procedure di imaging.

1 Lucocoria dell'occhio sinistro.

Gruppo 1 (molto favorevole per il salvataggio [o la preservazione] dell'occhio)
1A: un tumore, più piccolo di 4 diametri del disco (DD), all'equatore o dietro l'equatore
1B: tumori multipli più piccoli di 4 DD, tutti all'equatore o dietro l'equatore
Gruppo 2 (favorevole per il salvataggio [o la preservazione] dell'occhio)
2A: un tumore, da 4 a 10 DD, all'equatore o dietro l'equatore
2B: tumori multipli, con almeno uno da 4 a 10 DD, e tutti all'equatore o dietro l'equatore
Gruppo 3 (dubbioso per il salvataggio [o la preservazione] dell'occhio)
3A: qualsiasi tumore di fronte all'equatore
3B: un tumore, più grande di 10 DD, dietro l'equatore
Gruppo 4 (sfavorevole per il salvataggio [o la preservazione] dell'occhio)
4A: tumori multipli, alcuni più grandi di 10 DD
4B: qualsiasi tumore che si estende anteriormente (verso la parte frontale dell'occhio) fino all'ora serrata (bordo anteriore della retina)
Gruppo 5 (molto sfavorevole per il salvataggio [o la preservazione] dell'occhio)
5A: tumori che coinvolgono più della metà della retina
5B: seeding vitreale (diffusione di tumori nel materiale gelatinoso che riempie l'occhio)
Tabella 1: Classificazione di Reese-Ellsworth

Il voxel misurato delle sequenze pesate in T1 acquisite con le bobine orbita è di 0,43 x 0,3 x 2 mm (TR 312 ms, TE 15 ms, FOV 75 mm, risoluzione base/fase 256/80). Le immagini turbo spin echo (TSE) 3D pesate in T2 (TR 750 ms, TE 112 ms, FOV 170 mm, risoluzione base/fase 256/100, spessore fetta 0,7 mm) hanno voxel isotropici di 0,7 x 0,7 x 0,7 mm. Le sequenze gradient echo (GRE) steady-state free precession 3D pesate in T2 (TR 47 ms, TE 20 ms, FOV 180 mm, risoluzione base/fase 384/93, spessore fetta 1 mm) hanno voxel di 0,6 x 0,5 x 1 mm. Recentemente, l'imaging GRE 3D pesato in T2 è stato sostituito dall'imaging pesato in suscettività magnetica con lo stesso spessore delle fette e con voxel di 0,7 x 0,5 x 1 mm (TR 46 ms, TE 38 ms, FOV 100 mm, risoluzione base/fase 192/75). Lo studio delle orbite comprende anche sequenze pesate in diffusione (DWI) (TR 3200 ms, TE 100 ms, FOV 100 mm, risoluzione base/fase 192/100, dimensioni voxel 1,2 x 1,2 x 2,6 mm) e pesate in T1 post-contrasto (sui piani sagittale, obliquo e transassiale, acido gadoterico (Dotarem, Guerbet, Francia) senza saturazione del grasso. Vengono utilizzate anche immagini Volumetric Interpolated Breathhold Examination (VIBE) pesate in T1 post-contrasto con soppressione del grasso da 1 mm di spessore (TR 9,14 ms, TE 4,39 ms, FOV 75 mm, 2 medie, risoluzione base/fase 256/75, dimensioni voxel 0,4 x 0,3 x 1 mm) per ottenere l'imaging volumetrico e per valutare meglio la diffusione orbitaria del tumore. Vengono eseguite anche immagini DCE (Dynamic Contrast Enhanced) per valutare il grado di intensificazione del contrasto nelle prime fasi, nelle fasi intermedie e nelle ultime fasi. L'imaging della testa comprende sequenze pre-contrasto sagittali pesate in T1 e T2, transassiali PD e pesate in T2 (spessore di fetta ≤ 4 mm) e post-contrasto 3D MPRAGE (magnetization prepared rapid gradient echo) (TR 2070 ms, TE 3,52 ms, ST 1 mm, FOV 109 mm, risoluzione base/fase 384/75) dell'intero encefalo, eseguite mediante la bobina testa standard. Tutti i bambini vengono sedati profondamente per gli esami in modo da ridurre gli artefatti da movimento.

Retinoblastoma

Il retinoblastoma è un tumore della retina primario altamente maligno che deriva dalle cellule neuroectodermiche (strato nucleare della retina). Sebbene raro, è la causa più comune di tumore intraoculare in età pediatrica. L'incidenza del retinoblastoma varia da 1 : 17.000 a 1 : 24.000 nascite vitali [7]. Nella maggior parte dei pazienti si presenta prima dei quattro anni di età (età media 24 mesi per i casi unilaterali e 12 mesi per i casi bilaterali) [8], ma dal 30% al 40% dei pazienti avrà una mutazione nella linea germinale del gene RB1 e si presenterà a un'età inferiore con la malattia nella forma multifocale e bilaterale [9]. I pazienti con la forma genetica di retinoblastoma sono esposti a un maggiore rischio di sviluppo di tumori neuroectodermici intracranici primari nella regione pineale o soprasellare, solitamente con una prognosi infausta, una condizione denominata "retinoblastoma trilaterale" [10-13].

Il retinoblastoma è stato classificato in cinque gruppi da Reese e Ellsworth [14] per fornire una prognosi per la cura locale e la visione degli occhi trattati con la radioterapia a fasci esterni (EBT). Più recentemente è stata creata una classificazione internazionale per il retinoblastoma intraoculare (ABC) ai fini degli studi clinici che utilizzano la chemioterapia [15] (tabelle 1, 2).

La modalità di crescita del retinoblastoma può essere endofitica, dalla retina all'interno del vitreo, esofitica verso

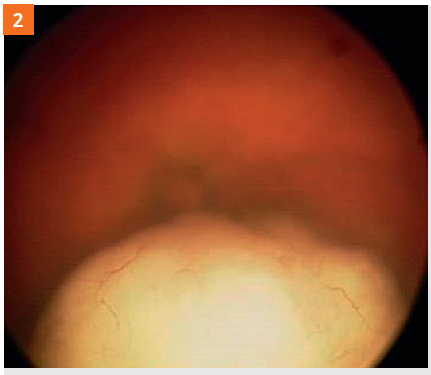
Gruppo	Sottogruppo	Riferimento rapido	Caratteristiche specifiche
A	A	Tumore piccolo	Retinoblastoma di dimensione < 3 mm
B	B	Tumore più grande	Retinoblastoma di dimensione > 3 mm
		Macula	Sede del retinoblastoma maculare (< 3 mm dalla foveola)
		Iuxtapapillare	Sede del retinoblastoma iuxtapapillare (< 1,5 mm dal disco)
		Liquido sottoretinico	Liquido sottoretinico trasparente > 3 mm dal margine
C		Seed focali	Retinoblastoma con
	C1		Seed sottoreticinici < 3 mm dal retinoblastoma
	C2		Seed vitreali < 3 mm dal retinoblastoma
	C3		Seed sia sottoretinici sia vitreali > 3 mm dal retinoblastoma
D		Seed diffusi	Retinoblastoma con
	D1		Seed sottoretinici > 3 mm dal retinoblastoma
	D2		Seed vitreali > 3 mm dal retinoblastoma
	D3		Seed sia sottoretinici sia vitreali > 3 mm dal retinoblastoma
E	E	Retinoblastoma esteso	Retinoblastoma esteso che occupa > 50% del globo o glaucoma neovascolare
			Mezzo opaco da emorragia nella camera anteriore, nel vitreo o nello spazio sottoretinico
			Invasione del nervo ottico postlaminare, della coroide (2 mm), della sclera, dell'orbita, della camera anteriore

Tabella 2: Classificazione internazionale del retinoblastoma

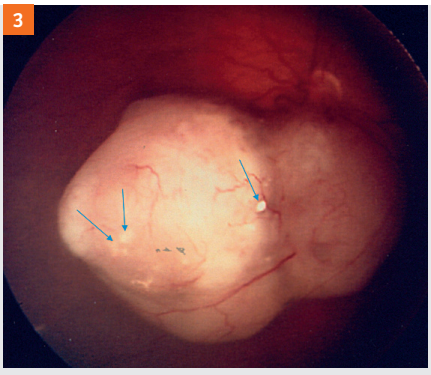
l'interno dello spazio sottoretineo e mista, mentre la modalità diffusa con infiltrazione piatta lungo la retina (il cosiddetto retinoblastoma infiltrante diffuso o DIRB) è insolita [16].

Non è insolito osservare un retinoblastoma che cresce in un occhio che è più piccolo del normale, ma la sua evenienza in occhi microftalmici è estremamente rara, ad eccezione dei casi con tisi bulbare. La diagnosi del retinoblastoma si effettua solitamente mediante oftalmoscopia (in anestesia generale). L'aspetto oftalmoscopico più consueto del retinoblastoma è di uno o più tumori di colore rosa biancastro sporgenti nel vitreo (Fig. 2); nelle masse di dimensioni medio-grandi si riscontrano con maggiore frequenza calcificazioni e vasi afferenti ipertrofici (Fig. 3, 4). La calcificazione intratumorale e/o il seeding del tumore danno ulteriore sostegno a una diagnosi oftalmoscopica di retinoblastoma. Lo sviluppo della massa tumorale può dare luogo a distacco retinico (Fig. 5), infiltrazione coroideale e/o del nervo ottico, invasione del corpo ciliare ed estensione al segmento anteriore.

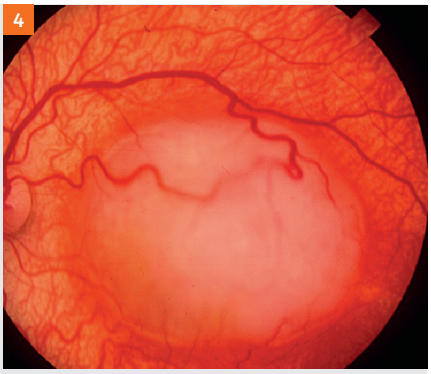
Sono facilmente visibili mediante ultrasonografia (US) masse solitarie o multiple, spesso con calcificazione, associate o



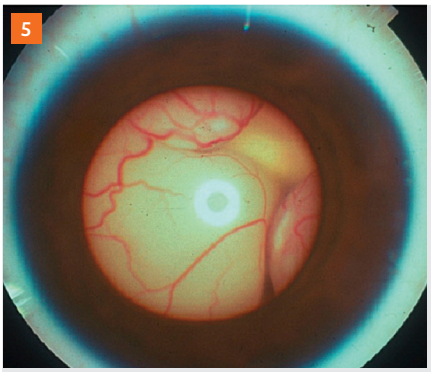
Massa intraoculare biancastra all'oftalmoscopia.



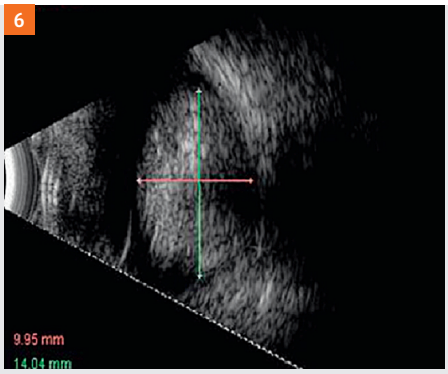
Calcificazioni superficiali (frecce).



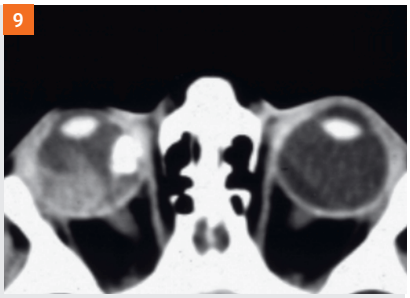
Vasi afferenti in un ampio retinoblastoma.



Distacco retinico totale bolloso.

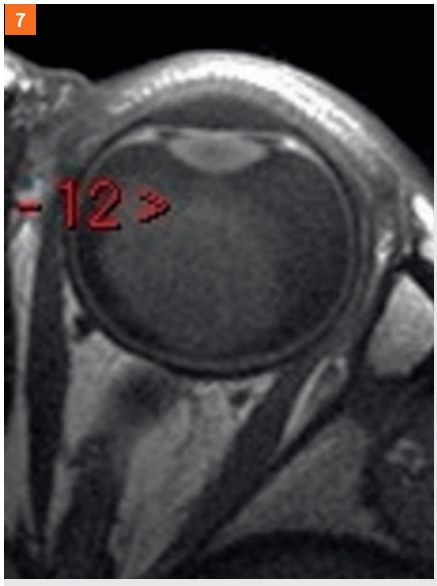


Grande massa iperecogena con ombreggiatura.

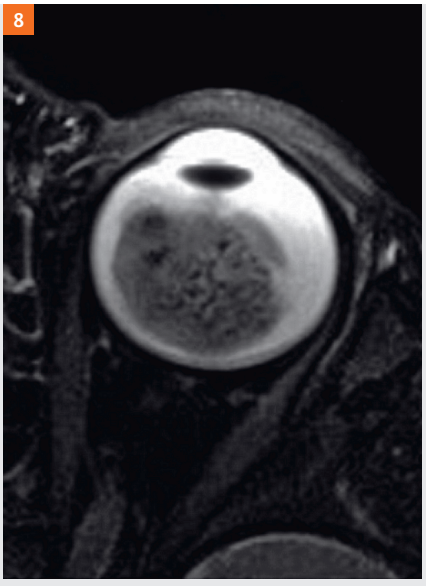


Tomografia computerizzata con mezzo di contrasto che mostra l'intensificazione di una massa nell'occhio destro parzialmente calcificata.

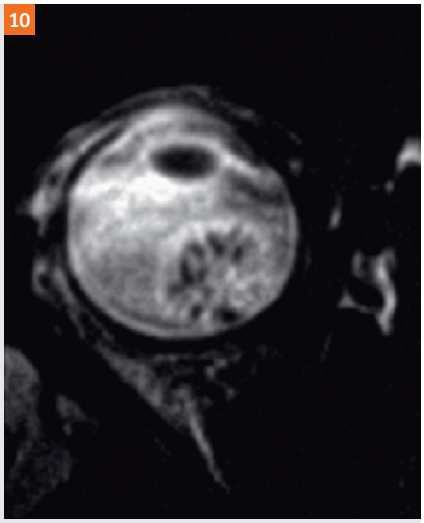
meno a distacco retinico e seeding nel vitreo. In particolare, all'ultrasonografia A-scan, il tumore mostra un'elevata riflettività interna e una rapida attenuazione del normale pattern orbitario, mentre all'ultrasonografia B-scan mostra una massa rotonda o irregolare con elevati echi di riflessione e un grado variabile di calcificazione (cioè di ombreggiatura) (Fig. 6). La biomicroscopia a ultrasuoni (UBM) permette l'analisi in vivo del segmento anteriore dell'occhio a risoluzione microscopica, fornendo una visualizzazione sensibile e riproducibile della retina anteriore, della regione ciliare e del segmento anteriore, consentendo una migliore stadiazione del processo patologico avanzato, anteriormente all'ora serrata [17]. Sia l'oftalmoscopia che l'ultrasonografia (US) possono essere limitate dalla presenza di interfacce intraoculari complesse in presenza di opacità del vitreo, fluido sottoretinico e distacco retinico, hanno una capacità molto limitata di valutazione dell'estensione del tumore nel nervo ottico e possono non rilevare la parete oculare e lo spazio extraoculare in confronto all'imaging con RM [18-22]. Con l'ultrasonografia (US) 3D è possibile esaminare l'estensione extrasclerale e l'invasione del nervo ottico con le esclusive sezioni oblique e coronali in precedenza non disponibili, ma l'ombreggiatura può ridurre costantemente l'affidabilità di questa tecnica [23]. La tomografia a coerenza ottica (OCT) è un prezioso strumento per la valutazione dell'anatomia retinica in sezione trasversale, con una risoluzione assiale di circa 10 mm. Vengono sottoposti a imaging i tessuti più profondi come la coroide e la sclera. Le scansioni OCT sono state utilizzate in modo vantaggioso anche durante la gestione del retinoblastoma [24-26]. Nell'OCT, il retinoblastoma ha un aspetto otticamente denso. Una calcificazione intralesionale può dare luogo a una maggiore riflettività interna (retrodiffusione) e un'ombreggiatura più



La massa è leggermente iperintensa nell'immagine pesata in T1.

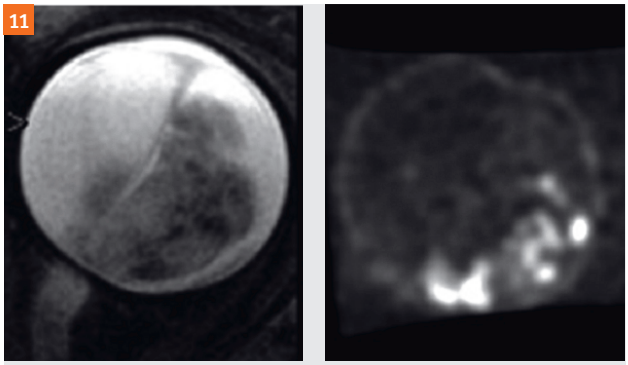


La massa è ipointensa nell'immagine pesata in T2.



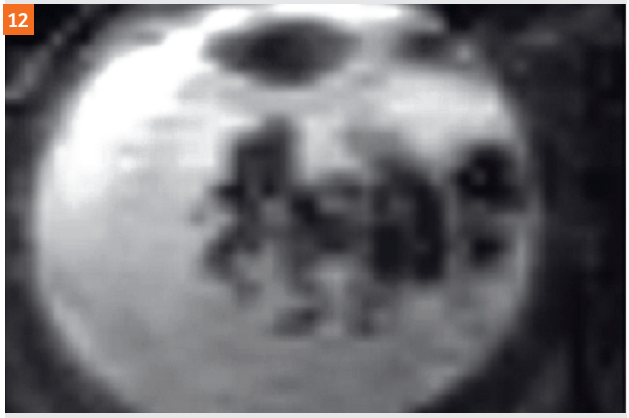
Vuoti di segnale intratumorali in immagine gradient-echo 3D pesata in T2*, compatibili con presenza di calcificazioni.

11



Corrispondenza tra vuoti di segnale alla risonanza magnetica (lato sinistro) e iperdensità alla CT ex vivo.

12



L'immagine pesata in suscettività (SWI) migliora la documentazione dei vuoti di segnale compatibili con delle calcificazioni.

13

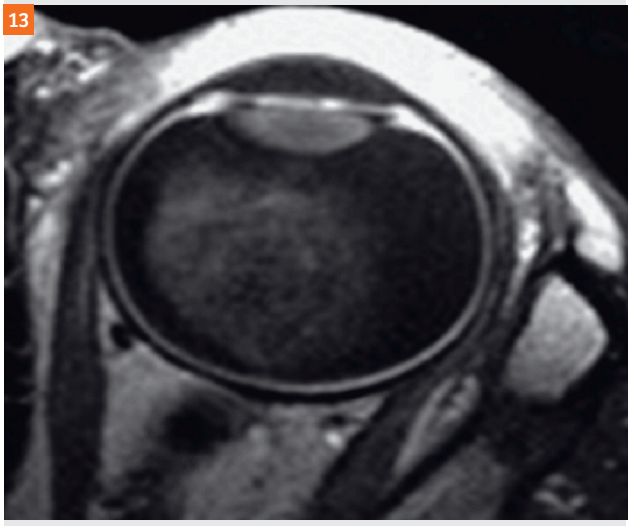


Immagine pesata in T1 dopo somministrazione del mezzo di contrasto che mostra una moderata intensificazione della massa.

densa. Vi è una transizione brusca della normale struttura retinica alla massa retinica. L'OCT è anche un test utile nel monitoraggio dei motivi di perdita di visus in seguito a trattamento del retinoblastoma [24]. Tuttavia, con le attuali piattaforme OCT cliniche, è molto difficile sottoporre correttamente a scansione i bambini piccoli affetti da retinoblastoma senza sedazione. Recentemente sono state pubblicate le linee guida proposte dalla European Retinoblastoma Imaging Collaboration (ERIC) per unificare l'imaging con RM dell'occhio [27].

L'imaging con RM mostra lesioni che sono leggermente iperintense rispetto al vitreo nelle sequenze pesate in T1 e ipointense rispetto al vitreo nelle sequenze pesate in T2 (Fig. 7-8), una caratteristica che può essere utilizzata per differenziare il retinoblastoma dalla vascolarizzazione fetale persistente e dalla malattia di Coats che solitamente producono anomalie iperintense in entrambe le immagini pesate in T1 e T2. La calcificazione è la caratteristica differenziante più importante del retinoblastoma. La grande maggioranza dei retinoblastomi appaiono nodulari con calcificazioni. Solo alcune condizioni patologiche diverse dal retinoblastoma mostrano depositi di calcio nei bambini estremamente giovani. Esse comprendono microftalmo con e senza cisti colobomatose, coristoma ed endoftalmite da citomegalovirus (CMV) [28-29]. Nei bambini di età superiore a tre anni, varie ulteriori lesioni, come l'astrocitoma della retina, la retinopatia del prematuro (ROP), la toxocariasi, il medulloepitelioma e le drusen del nervo ottico possono avere calcificazioni, imitando in tal modo l'aspetto del retinoblastoma. L'aspetto usuale alla tomografia computerizzata (CT) del retinoblastoma è quello di una lesione iperdensa da lieve a moderata, molto spesso con calcificazioni e intensificazione da moderata a marcata dopo somministrazione del mezzo di contrasto (Fig. 9). Il nostro protocollo non comprende la CT per la valutazione dei tumori intraoculari per evitare l'esposizione dei pazienti a radiazione ionizzante. Una sequenza pesata in T2 gradient-echo ad alta risoluzione ha mostrato risultati promettenti per quanto riguarda la rilevazione delle calcificazioni [30] (Fig. 10). Galluzzi et al. [30] hanno dimostrato che quando si mettono insieme i dati dell'oftalmoscopia, dell'ultrasonografia (US) e dell'imaging con RM, non si perde nessuna calcificazione rilevata nella CT. Più recentemente, i vuoti di intensità di segnale indicanti la calcificazione nelle sequenze gradient-echo pesate in T2 sono stati confrontati con la tomografia computerizzata ad alta risoluzione ex vivo: tutte le calcificazioni visibili sulla CT ad alta risoluzione potevano essere abbinate ai vuoti di intensità di segnale presenti nell'imaging con RM [31] (Fig. 11). La sensibilità dell'imaging pesato in suscettività per la rilevazione delle calcificazioni intratumorali è in corso di valutazione (Fig. 12).

Il tumore si intensifica in modo variabile con il mezzo di contrasto a base di gadolinio per via endovenosa (Fig. 13).

Il retinoblastoma infiltrante diffuso (DIRB) è una forma rara di

14

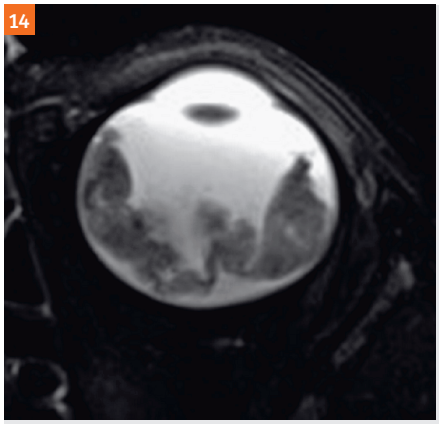
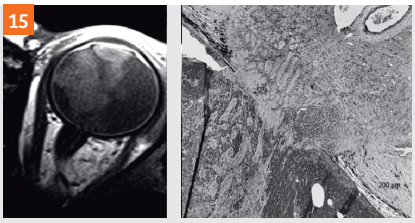


Immagine pesata in T2 di un retinoblastoma infiltrante diffuso (DIRB).

15



Infiltrazione del nervo ottico prelaminare confermata istologicamente con interruzione della linea di intensificazione coroidoretinica a livello del disco ottico.

16

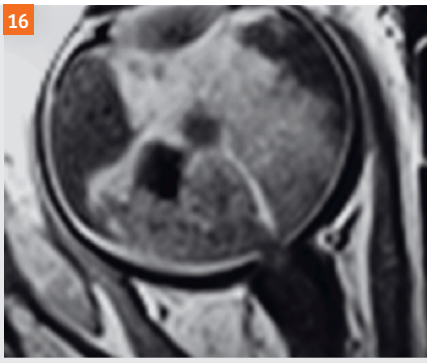


Immagine con mezzo di contrasto pesata in T1 che mostra l'infiltrazione del nervo ottico laminare.

retinoblastoma, che generalmente si presenta a un'età più avanzata rispetto alla tipica forma unilaterale, e si verifica più frequentemente nei ragazzi. Viene segnalato costantemente come unilaterale e sporadico [32-34]. La pseudoinfiammazione è un segno di presentazione comune (24% rispetto a solo il 6% nella forma classica), mentre la leucocoria è relativamente rara (24% rispetto al 63% nella forma classica), così come le calcificazioni (14,3% dei casi all'esame istologico) [33].
All'esame clinico, lo pseudoipopion è un segno suggestivo, osservato nel 59% dei casi [32]. Nelle immagini di RM ha l'aspetto di una massa esofitica con intensità di segnale relativamente alta nelle sequenze pesate in T1, intensità di segnale bassa nelle sequenze pesate in T2 e intensificazione del contrasto moderata. I foglietti retinici distaccati sembravano essere diffusamente ispessiti, irregolari e localmente nodulari, con possibile intensificazione del contrasto [32-34] (Fig. 14).

Il retinoblastoma si comporta in modo aggressivo, impiegando varie modalità di disseminazione, ma i pazienti hanno un'aspettativa di vita molto alta se il tumore viene diagnosticato precocemente; le opzioni terapeutiche di conservazione dell'occhio sono migliorate in modo significativo negli ultimi anni [35-38]. Di conseguenza, un numero maggiore di bambini viene trattato senza conferma istopatologica e, aspetto più importante, senza valutazione dei fattori di rischio per la disseminazione della malattia e della prognosi.
L'invasione del nervo ottico nel retinoblastoma è alquanto comune. Da lì, le cellule neoplastiche possono poi aprirsi la strada per raggiungere lo spazio subaracnoideo o diffondersi nelle vie ottiche intracraniche. L'interruzione della normale intensificazione lineare in corrispondenza della papilla del nervo ottico (complesso coroidoretinico) conferma un suggerimento di invasione prelaminare del nervo ottico [39-41] (Fig. 15). L'invasione postlaminare del nervo ottico è la

17

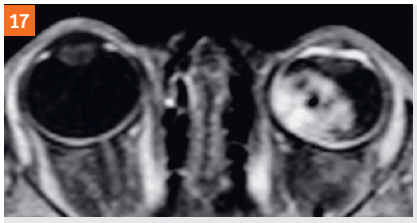


Immagine con mezzo di contrasto pesata in T1 che mostra un'intensificazione anomala del segmento anteriore dell'occhio sinistro.

18

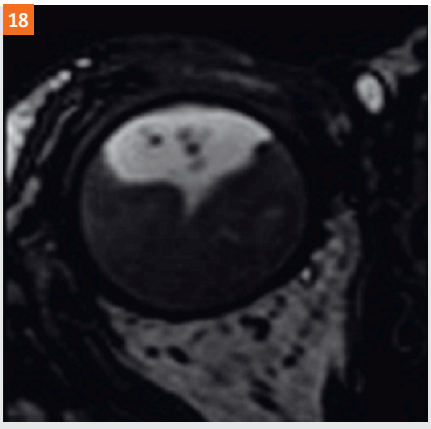
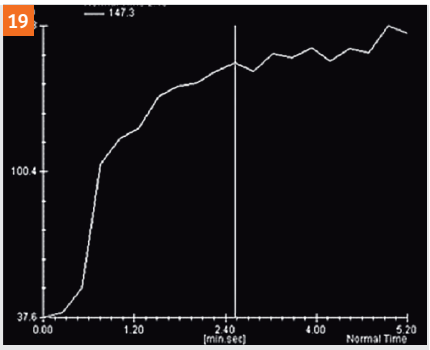
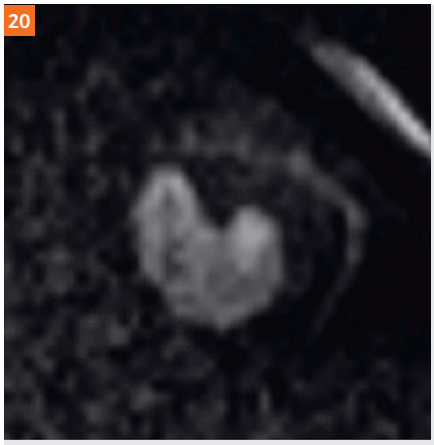


Immagine 3D pesata in T2 che mostra piccoli flocculi ipointensi di seeding vitreale.

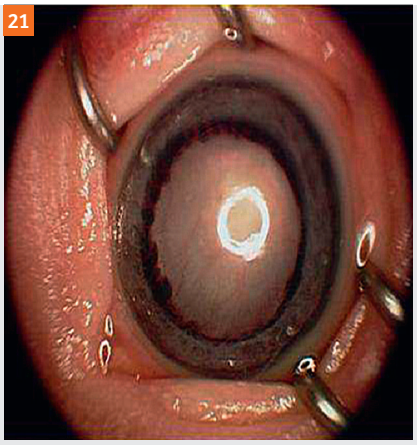
19



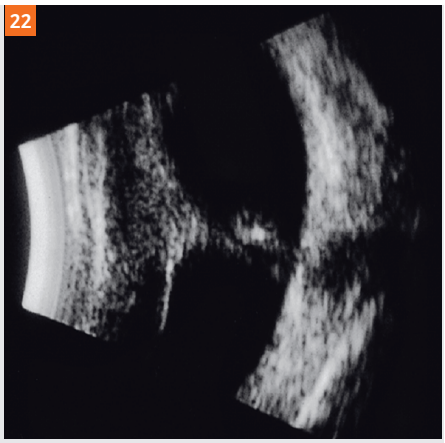
Curva dinamica che mostra l'intensificazione iniziale con crescita progressiva.



Diffusione limitata all'interno del tumore.



Processi ciliari allungati in vascolarizzazione fetale persistente.



Peduncolo retrolenticolare lungo il canale di Cloquet.

presenza di un'intensificazione del contrasto anomala (intensificazione ≥ 2 mm di diametro) nel nervo distale [42] (Fig. 16); quando si valuta l'intensificazione nel nervo ottico, si deve fare attenzione alla presenza di una elevata pressione intraoculare (IOP) che potrebbe condurre a una falsa sporgenza del tumore nella testa del nervo ottico. L'accuratezza dell'imaging con RM nella rilevazione dell'invasione del nervo ottico è stata valutata in vari studi [8, 27, 40, 42, 43, 44]. In una recente analisi, De Jong et al. [45] hanno riportato che la sensibilità e la specificità dell'imaging con RM convenzionale nella rilevazione dell'invasione postlaminare del nervo è rispettivamente del 59% (95% CI, 37-78%) e 94% (95% CI, 84-98%). Pubblicazioni recenti hanno suggerito una correlazione limitata dell'imaging con RM con l'istopatologia e vi è poca concordanza tra le interpretazioni dei radiologi [46-49]. Tuttavia, questi autori hanno utilizzato l'imaging con RM a risoluzione standard con bobine testa; attualmente si raccomanda l'impiego di bobine di superficie [43, 44]. L'imaging con RM ad alta risoluzione con bobine di superficie esclude l'invasione avanzata del nervo ottico con elevato valore predittivo negativo ed è raccomandato per la selezione appropriata dei pazienti affetti da retinoblastoma idonei all'enucleazione primaria. Tuttavia, non può sostituire l'esame patologico nella differenziazione dei primi gradi di invasione del nervo [50].

L'invasione postlaminare del nervo ottico o della guaina meningea del nervo ottico dovrebbe indurre il sospetto di metastasi leptomeningee. Può verificarsi l'invasione della coroide e della sclera con successiva estensione nell'orbita, nella congiuntiva o nella palpebra. Il rischio di metastasi distanti aumenta notevolmente con l'estensione extraoculare. La discontinuità della normale intensificazione coroideale è il

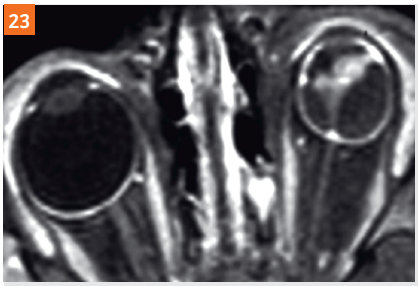
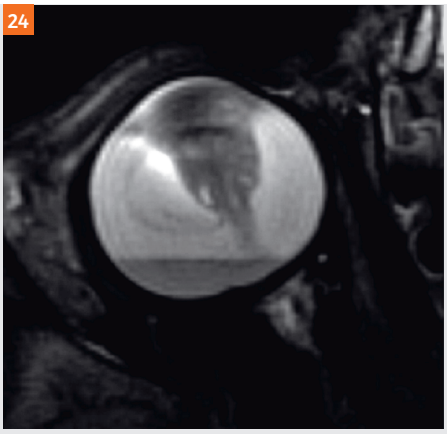


Immagine con mezzo di contrasto pesata in T1 che mostra la massa retrolenticolare in un occhio sinistro microftalmico.



Livello fluido-fluido dovuto a emorragia intraviterale.

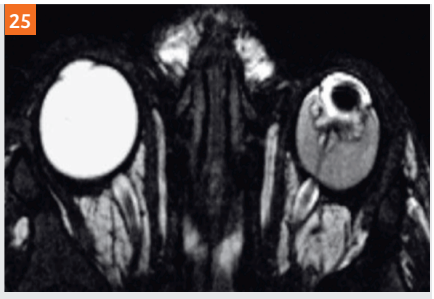
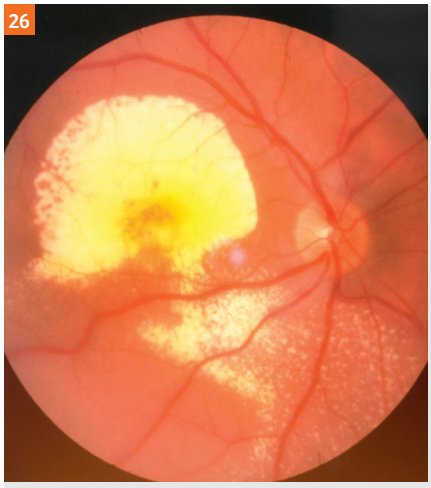
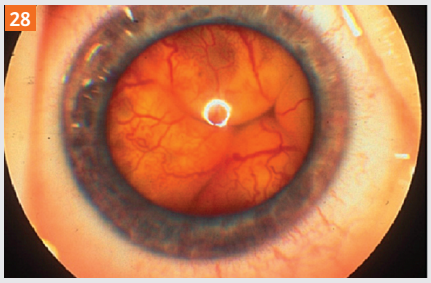


Immagine pesata in T2 di vascolarizzazione fetale persistente con coinvolgimento di entrambi i segmenti anteriore e posteriore.

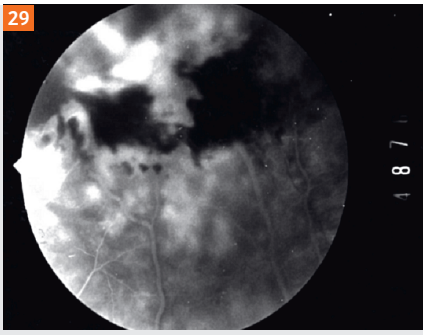


Essudato giallastro all'oftalmoscopia.

Cristalli di colesterolo all'esame istologico.



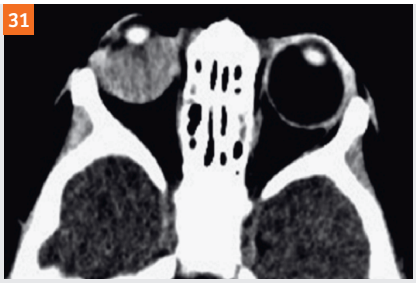
Distacco retinico bolloso nella malattia di Coats.



Perdita di liquido alla fluorangiografia.

principale criterio per la sua infiltrazione. Un'invasione coroideale massiva solitamente si presenta come un ispessimento coroideale focale. La sporgenza del tessuto intensificato attraverso la coroide ispessita nella sclera (bassa intensità di segnale) oppure oltre è rispettivamente un segno di invasione sclerale o di estensione extraoculare [40]. Nel retinoblastoma si verifica spesso un'intensificazione del segmento anteriore dell'occhio, che è solitamente un segno di angiogenesi dell'iride, causata dall'ipersecrezione di fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF) nell'ischemia indotta dalla crescita del tumore [51, 52] (Fig. 17). L'invasione del tumore nel segmento anteriore dell'occhio è una constatazione rara [40]. Il seeding nel vitreo può essere mostrato dall'imaging con RM solo se i flocculi tumorali sono abbastanza grandi da essere rilevati e vengono eseguite sequenze dedicate (Fig. 18). L'imaging pesato in diffusione (DWI) è stato ampiamente utilizzato nella valutazione dei tumori orbitari negli adulti e nei bambini. Nel nostro protocollo, sono state acquisite immagini DWI dell'occhio (o degli occhi) e del nervo (o dei nervi) ottici nelle tre direzioni ortogonali con fattore b di 0, 500 e 1000 mm2/s e sono state generate automaticamente mappe di coefficiente di diffusione apparente (ADC). I risultati preliminari nel retinoblastoma dimostrano costantemente un basso ADC all'interno del tumore e una correlazione tra il suo valore e i parametri prognostici [53] (Fig. 19): di fatto, riscontri come tumore scarsamente differenziato o tumore indifferenziato, bilateralità, tumori di grandi dimensioni e invasione del nervo ottico sono solitamente associati a una tendenza verso un ADC inferiore [54, 55]. Vi è stata di recente una discussione sulla possibilità di utilizzare l'imaging con RM DCE (dynamic contrast-enhanced) per valutare in modo non invasivo l'angiogenesi e la necrosi del tumore nel retinoblastoma,

Distacco retinico totale a forma di imbuto all'ultrasonografia.



CT che mostra iperdensità diffusa nell'occhio destro in malattia di Coats di grado elevato. Non sono visibili calcificazioni.

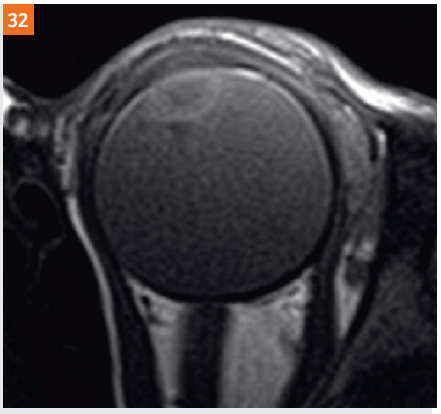


Immagine senza mezzo di contrasto pesata in T1 che mostra un essudato iperintenso diffuso nell'occhio interessato.

33

Immagine pesata in T2 che mostra un essudato iperintenso e la retina distaccata totalmente con qualche ispessimento periferico.

34

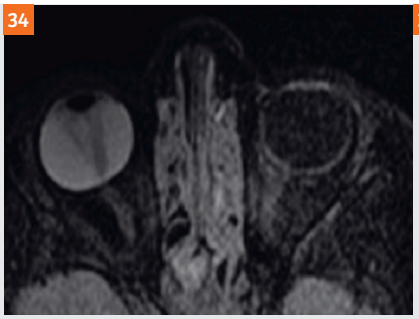


Immagine FLAIR che mostra chiaramente un occhio destro iperintenso.

35

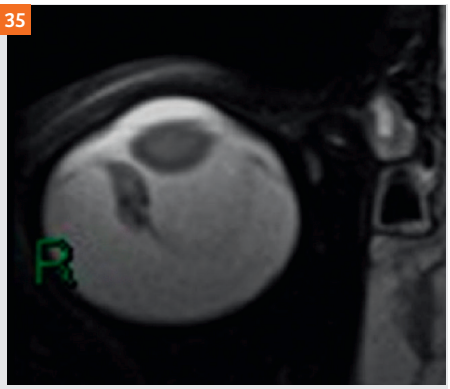


Immagine pesata in T2 che mostra una lesione simile a massa ipointensa nella malattia di Coats.

36

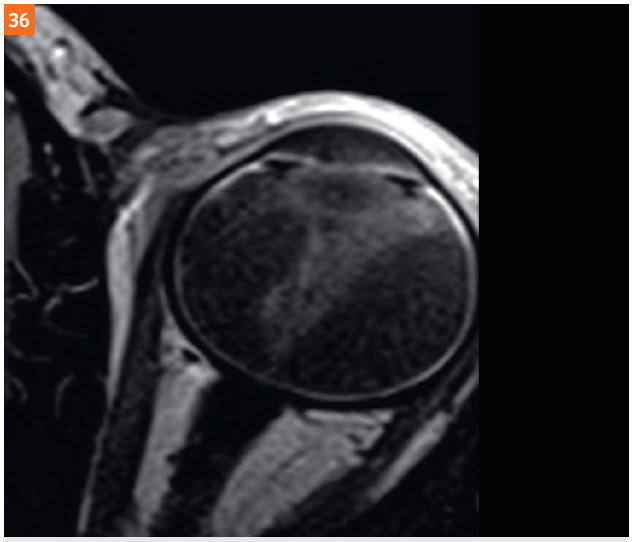


Immagine con mezzo di contrasto pesata in T1 che mostra l'intensificazione della retina distaccata ispessita.

37

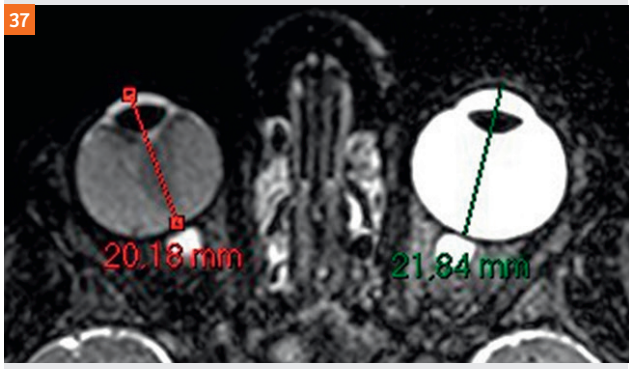


Immagine pesata in T2 che mostra il diametro più piccolo dell'occhio interessato nella malattia di Coats.

concludendo che la prima fase della curva in funzione del tempo DCE correla positivamente con la densità microvascolare, mentre la presenza di intensificazione tardiva correla con la necrosi [56] (Fig. 20). L'imaging con RM del cervello può rilevare il retinoblastoma trilaterale (cioè tumore neuroectodermico primitivo (PNET) situato principalmente nella ghiandola pineale o raramente nella regione soprasellare), la disseminazione leptomeningea e le malformazioni del cervello congenite (soprattutto in pazienti con sindrome da delezione 13q) [57, 58].

Vascolarizzazione fetale persistente (persistenza del vitreo primitivo iperplastico)

La vascolarizzazione fetale persistente (in precedenza denominata persistenza del vitreo primitivo iperplastico) è la seconda causa più comune di leucocoria. È una mancata regressione del vitreo primario embrionale congenita, non ereditaria, che comporta la proliferazione continua e la formazione di una massa retrolenticolare con cataratta nel segmento anteriore. Il vitreo primario si forma durante il primo mese di sviluppo, si estende dalla parte posteriore del cristallino alla retina e contiene ramificazioni dell'arteria ialoidea. Il sistema circolatorio ialoideo è costituito principalmente dall'arteria ialoidea, una diramazione dell'arteria oftalmica, e dai vasa hyaloidea propria. L'arteria ialoidea inizia a regredire durante la formazione del vitreo secondario avascolare alla nona settimana. Al terzo mese, il vitreo secondario, che alla fine forma il vitreo adulto, riempie la maggior parte della cavità del vitreo. Il vitreo primario si condensa in una striscia stretta (canale di Cloquet) che corre dal disco ottico al lato posteriore del cristallino. Solitamente, il sistema ialoideo primitivo regredisce completamente: la porzione posteriore del sistema arterioso regredisce tipicamente al settimo mese di vita, mentre quello anteriore regredisce all'ottavo mese di vita. Quando il tessuto mesenchimale primitivo persiste e continua a proliferare, si forma una massa

retrolenticolare. Comunemente i pazienti sono affetti da una combinazione dei tipi anteriore e posteriore di vascolarizzazione fetale persistente. Nel tipo anteriore, le risultanze comprendono una camera anteriore cava, processi ciliari allungati, vasi ingranditi, cataratte, glaucoma a esordio precoce ed emorragie intralenticolari (Fig. 21). Vi è anche comunemente la degenerazione delle fibre del cristallino; questa si può manifestare all'imaging come una morfologia lenticolare anomala e alla fine può condurre allo sviluppo di una cataratta [59]. Nel tipo posteriore, le risultanze comprendono la classica massa fibrovascolare retrolenticolare, la membrana vitrea, un residuo del canale di Cloquet che porta l'arteria ialoidea, displasia del disco ottico e un cristallino trasparente [60]. La massa retrolenticolare può ostacolare il corretto sviluppo della retina e condurre a gradi variabili di microftalmia. Nei pazienti di età maggiore, si può osservare la calcificazione o perfino l'ossificazione del cristallino [61]. La vascolarizzazione fetale persistente è monolaterale nel 90%-98% dei casi [61-63]. Nel passato sono stati riferiti rari casi di risultanze simili in associazione con la malattia di Norrie, la sindrome di Warburg e altre anomalie neurologiche e sistemiche [61]. Tuttavia, la vascolarizzazione fetale persistente può rappresentare un'entità clinica distinta, con un unico meccanismo sottostante, e recentemente sono state descritte varie vascolarizzazioni fetali persistenti bilaterali [64-67]. Nel 30%-56% dei casi si vede il distacco retinico [61, 63]. In circa un terzo dei casi si vedono filamenti di tessuto gliale che si estendono dalla retina all'interno del vitreo [61]. L'emorragia del vitreo dal tessuto fibrovascolare è comune, specialmente nei primi mesi di vita; emorragia e glaucoma neovascolare sono le complicazioni più comuni che necessitano di enucleazione.La risultanza più tipica della vascolarizzazione fetale persistente è la massa fibrovascolare retrolenticolare [64, 68] causata dalla persistenza del vitreo primario che di norma dovrebbe regredire [69]. I pazienti con vascolarizzazione fetale persistente di tipo anteriore possono avere un buon risultato visivo, mentre quelli con il tipo posteriore tendono ad averne uno scarso [64]. Le risultanze all'imaging dipendono dalle dimensioni, dallo spessore e dalla vascolarizzazione della massa fibrovascolare retrolenticolare. All'ultrasonografia (US), la risultanza principale è una massa retrolenticolare ecogena che si contrae, con una o più bande iperecogene che si estendono dalla massa alla testa del nervo ottico. Questa banda corrisponde al canale di Cloquet (Fig. 22). Talvolta, con l'ultrasonografia Doppler (Doppler US) all'interno di questa banda si può vedere l'arteria ialoidea. Mafee et al. inzialmente hanno descritto la relazione tra la leucocoria e le risultanze della (CT) di una massa a forma di imbuto di tessuto fibrovascolare che occupa lo spazio retrolenticolare e la sede del canale di Cloquet [70], estendendosi dalla zona del disco ottico verso il lato posteriore del cristallino [71]. L'uso della (CT) delinea bene il microftalmo e spesso un focolaio retrolenticolare di accresciuta attenuazione. Una banda o un setto lineare che si estende dal lato posteriore della massa retrolenticolare permette una diagnosi sicura di vascolarizzazione fetale persistente, come ad esempio una emorragia attenuante a strati nel globo. La CT solitamente mostra densità intravitreali tubolari, cilindriche, triangolari o discrete che suggeriscono la presenza di residui di sistema ialoideo persistente o mancato attacco congenito della retina. Un aumento generalizzato di densità intravitreale e un'intensificazione del tessuto intravitreale anomalo sono entrambi possibili [70, 71]. La CT può anche rilevare la presenza di calcificazioni, molto rare nella vascolarizzazione persistente; le immagini a RM 3D gradient echo pesate in T2 e le immagini SWI MR sostituiranno, si spera, la CT nell'imaging delle calcificazioni anche in questa patologia. L'imaging con RM solitamente rappresenta una massa di intensificazione del contrasto incostante dietro il cristallino, associata a distacco retinico e/o della ialoide posteriore con emorragia e il cristallino anomalo in un occhio microftalmico (Fig. 23). La visualizzazione di un setto verticale (canale di Cloquet) tra il disco ottico e il lato posteriore del cristallino è una caratteristica diagnostica distintiva. Il posizionamento in decubito può avere anche un effetto gravitazionale sul livello di un fluido all'interno del globo, rispecchiando un fluido siero-ematico (Fig. 24). Vi può anche essere un'intensificazione della camera anteriore, che si ritiene sia correlato con l'allungamento dei processi ciliari, probabilmente attraverso il meccanismo dei vasi sanguigni permeabili [64]. La vascolarizzazione fetale persistente anteriore è più rara di quella posteriore e il tipo misto è di gran lunga il più frequente (Fig. 25). Nei casi sporadici documentati con l'imaging con RM nella letteratura pertinente, la vascolarizzazione fetale persistente mostrava una camera anteriore poco profonda, un cristallino piatto e un'intensificazione del cristallino e del corpo ciliare dopo la somministrazione di gadolinio per via endovenosa [60, 72].

Malattia di Coats

Fin dalla sua descrizione originaria nel 1908, la malattia di Coats (CD) è stata riconosciuta come una causa idiopatica di grave perdita di visus con una notevole varietà di presentazione clinica e morfologia. La malattia di Coats (CD) è una rara malattia dello sviluppo vascolare idiopatica, non di famiglia, probabilmente congenita, della retina, principalmente causata da un difetto a livello delle cellule endoteliali della barriera emato-retinica, che dà luogo a quantità crescenti di essudato intraretinico e sottoretinico giallastro composto da emocomponenti ricchi di cristalli di colesterolo, macrofagi carichi di colesterolo e pigmento, pochi eritrociti e una quantità minima di emosiderina, infiltrazione finale di liquido nella parete dei vasi e a livello perivascolare (Fig. 26, 27). L'essudazione sottoretinica e intraretinica massiva spesso conduce all'ispessimento della retina (più accentuata nei settori esterni) e al distacco retinico essudativo [73, 74]. In alcuni casi, gli occhi sviluppano una neovascolarizzazione retinica o coroideale, che potrebbe dare luogo a emorragia. In massimo il 20% di tutti i casi vi è un nodulo sottomaculare fibroso che saltuariamente è calcificato o ossificato. Lo spettro

clinico della malattia di Coats è ampio, andando dalla teleangectasia perifoveale asintomatica al distacco retinico essudativo totale con scarsa prognosi visiva, e può progredire fino al glaucoma neovascolare con tisi bulbare finale. Le variazioni secondarie comprendono anche rubeosis iridis, glaucoma neovascolare, cataratta e uveite. Shields et al. [75] hanno proposto il sistema di classificazione più recente in cinque stadi:

Stadio 1: solo teleangectasia retinica

Stadio 2: teleangectasia ed essudazione

Stadio 3a: distacco retinico essudativo subtotale

Stadio 3b: distacco retinico essudativo totale

Stadio 4: distacco retinico totale e glaucoma

Stadio 5: malattia allo stadio finale avanzato

L'anomalia vascolare della malattia di Coats, sebbene presente alla nascita, di solito non provoca sintomi finché la retina non si stacca e si perde la visione centrale [76, 77]. Le calcificazioni sono molto rare, sebbene nei casi avanzati sia stata riferita la formazione di osso intraoculare [78]. La malattia di Coats è monolaterale nell'80%-90% dei pazienti, interessando il 69%-85% dei maschi. Se bilaterale, un occhio è solitamente interessato minimamente [59, 79-81]. La malattia di solito compare in pazienti di età leggermente superiore (4-8 anni) a quella dei pazienti affetti da retinoblastoma. Sono state riferite diverse eccezioni rispetto all'età consueta alla presentazione [77, 82, 83]. La malattia di Coats è isolata nella maggioranza dei casi, sebbene siano state descritte associazioni con una serie di retinopatie essudative e con varie condizioni [59, 84-87]. Leucocoria e strabismo sono i segni più comuni di presentazione della malattia di Coats [73, 74, 77, 79, 88-91]. La progressione fino a distacco retinico totale, il glaucoma neovascolare doloroso, la tisi bulbare e la cecità si verificano in poco più della metà dei pazienti non trattati [83, 92]. Sporadicamente è stata riportata la remissione spontanea [93]. La diagnosi errata della Malattia di Coats come retinoblastoma può dare luogo alla enucleazione di un occhio potenzialmente salvabile; al contrario, lo scambio per errore di un caso di retinoblastoma con la malattia di Coats ritarda l'intervento terapeutico appropriato e aumenta la possibilità di diffusione extraoculare del tumore, soprattutto se si pratica la chirurgia intraoculare. L'oftalmoscopia può mostrare una varietà di risultanze, a seconda dello stadio della malattia. Nei primi stadi, l'esame oftalmoscopico rivela alterazioni aneurismiche dilatate e sacciformi in vasi retinici tortuosi con essudati e focolai localizzati di teleangectasia retinica [73]. Con il progredire della malattia, alle anomalie vascolari si associano quantità crescenti di essudazione intraretinica e sottoretinica di colore giallo. La distinzione oftalmoscopica della malattia di Coats avanzata da altre malattie con distacco retinico bolloso (come il retinoblastoma) può essere estremamente difficile, se non impossibile (Fig. 28); per esempio, i vasi retinici dilatati e l'essudato sottoretinico con macrofago schiumoso possono rappresentare una cosiddetta "reazione di Coats" al retinoblastoma [74]. Inoltre, i pazienti con malattia di Coats avanzata manifestano spesso un vitreo oscurato, che limita le risultanze oftalmoscopiche. La fluorangiografia svolge un ruolo importantissimo sia nella diagnosi sia nella valutazione del progresso della malattia, permettendo una chiara visualizzazione delle alterazioni vascolari eventualmente in corso [75]. Può mostrare vasi retinici leggermente irregolari, bordatura vascolare a salsiccia, evaginazioni sacciformi o dilatazioni a forma di lampadina; può essere mostrata la fuoriuscita dai vasi retinici di calibro irregolare (Fig. 29). Le risultanze ecografiche dipendono dallo stadio della malattia. Nei primi stadi, l'ultrasonografia (US) mostra aree di distacco retinico ed esclude la presenza di massa solida e calcificazione (entrambe suggestive di retinoblastoma); nei primi stadi è possibile la documentazione di teleangectasia ed essudati retinici. Con l'avanzare della malattia, alcuni ulteriori segni ecografici caratteristici possono agevolare la corretta diagnosi: distacco retinico a forma di V stretta o ravvicinata con ripiegamento complesso di una retina periferica ispessita, scarsa mobilità retinica, dense opacità sottoretiniche che si muovono lentamente, nonché l'assenza sopra descritta di massa solida e nessuna evidenza di calcificazione (Fig. 30). Tuttavia, è importante ricordare che tale avvolgimento della retina periferica può essere visto anche nella retinopatia del prematuro (ROP) avanzata, e che la calcificazione è stata descritta nella malattia di Coats di vecchia data [95]. Sfortunatamente, sebbene l'ultrasonografia sia una componente essenziale della valutazione dei pazienti affetti da malattia di Coats, essa è di utilità limitata in presenza di infiltrazione vitreale diffusa, masse non calcificate e interfacce complesse. L'OCT è utile nell'identificazione di edema maculare sottile o alterazioni cistiche, liquido sottoretinico, essudato ed emorragia, come pure nella valutazione dell'integrità di specifici strati retinici [96]. Quando la diagnosi è incerta, è necessario il ricorso alla CT e/o all'imaging con RM. Negli stadi iniziali, gli studi di imaging possono essere essenzialmente normali o mostrare un lievissimo ispessimento retinico focale ed essudato. Negli stadi avanzati, la CT e l'imaging con RM mostrano un distacco retinico a forma di imbuto con sottostante essudato lipoproteinaceo sottoretinico. L'essudato può occupare quasi l'intero globo e, nei casi avanzati, può obliterare lo spazio vitreale. La calcificazione è assente. L'essudato appare iperdenso nella CT (Fig. 31) e quasi sempre come segnale iperintenso in entrambe le immagini pesate in T1 (Fig. 32), pesate in T2 (Fig. 33) e FLAIR (Fig. 34). Questo è in contrasto con il retinoblastoma, che è relativamente ipointenso nelle immagini pesate in T2. La presenza di emorragia a differenti stadi catabolici o di fibrosi può conferire un aspetto eterogeneo potenzialmente in grado di confondere, specialmente nelle immagini pesate in T2 (Fig. 35). Lo studio post-contrasto solitamente mostra un'assenza di intensificazione nella regione sottoretinica e può documentare la caratteristica intensificazione a forma di imbuto dei foglietti distaccati della

retina (Fig. 36), dovuta a retina ispessita con teleangectasia e microaneurismi, soprattutto nelle fette periferiche. L'intensificazione dei foglietti staccati della retina, se presente, può essere molto importante nella diagnosi differenziale in presenza di retinoblastoma, che intensifica in modo simile a una massa. Tuttavia, nei casi estremi di malattia di Coats avanzata, può esservi una massa gliotica retrolenticolare che simula un retinoblastoma nodulare. Un caso con intensificazione del nervo ottico prossimale in immagini con mezzo di contrasto pesate in T1 è stato descritto in un bambino con pressione intraoculare elevata (58 mm Hg); la risultanza è sparita dopo la normalizzazione della pressione intraoculare [97]. La spettroscopia protonica di RM dell'essudato ha mostrato un picco a 1-1,6 ppm dovuto al materiale lipoproteinaceo [98]. Il problema principale nella diagnosi differenziale rimane la differenziazione della malattia di Coats avanzata dal retinoblastoma e solitamente necessita della sommatoria di vari ausili diagnostici, in quanto entrambe le malattie possono presentarsi con distacco retinico non regmatogeno, teleangectasie e raccolte sottoretiniche. Eccezioni alle caratteristiche di imaging tipiche si vedono sia nella malattia di Coats sia nel retinoblastoma [73, 77, 99, 100]. In particolare, una massa gliotica retrolenticolare di intensificazione del contrasto che simula un retinoblastoma nodulare può essere presente in casi estremi di malattia di Coats avanzata [101]. Il raro retinoblastoma infiltrante diffuso (DIRB) può non mostrare nodularità in alcun studio di imaging [102]. Il retinoblastoma infiltrante diffuso può anche simulare la malattia di Coats a causa del pattern diffuso, della rara presenza di calcificazione e della mancanza di massa sottostante [2]. Inoltre, nella malattia di Coats sono stati ben documentati casi sporadici di calcificazioni [73, 76, 99, 100]. Negli stadi cronici della malattia di Coats, l'intensità del segnale MR del liquido sottoretinico può diventare eterogenea a causa della combinazione di cristalli di colesterolo, emorragia a stadi diversi di catabolismo dell'emoglobina, materiale PAS positivo e cicatrici [59, 77, 101], con conseguenti intensità del segnale che differiscono dal pattern tipico. Un volume significativamente minore del globo interessato, notato sempre nella malattia di Coats, è un ulteriore indizio nella diagnosi differenziale con retinoblastoma [82]; le anomalie di sviluppo vascolare retinico della malattia di Coats possono disturbare il rilascio dei fattori di crescita che regolano l'ulteriore sviluppo del vitreo secondario, con conseguente disturbo della crescita del globo interessato (Fig. 37).

Bibliografia

1 De Potter P, Flanders AE, Shields JA et Al: The role of fat-suppression technique and gadopentetate dimeglumine in magnetic resonance imaging evaluation of intraocular tumors and simulating lesions. Arch Ophthal- mol 112: 340-348, 1994.

2 Smirniotopoulos JG, Bargallo N, Mafee MF: Differential diagnosis of leukocoria: radiologic-pathologic correlation. Radiographics 14: 1059-1079, 1994.

3 De Potter P, Shields JA, Shields CL: Tumors and pseudotumors of the retina. In: De Potter P, Shields JA, Shields CL (eds.). MRI of the eye and oRBit. Philadelphia: JB Lippincott Company 1995: 93-116.

4 Shields CL, Schoenberg E, Kocher K, Shukla SY, Kaliki S, Shields JA. Lesions simulating retinoblastoma (pseudoretinoblastoma) in 604 cases: results based on age at presentation. Ophthalmology. 2013;120(2):311-6.

5 Balmer A, Munier F. Differential diagnosis of leukocoria and strabismus, first presenting signs of retinoblastoma. Clin Ophthalmol. 2007;1(4):431-9.

6 Apushkin MA1, Apushkin MA, Shapiro MJ, Mafee MF. Retinoblastoma and simulating lesions: role of imaging. Neuroimaging Clin N Am. 2005 Feb;15(1):49-67.

7 Rao AA, Naheedy JH, Chen JY, Robbins SL, Ramkumar HL. A clinical update and radiologic review of pediatric oRBital and ocular tumors. J Oncol. 2013;2013:975908. doi: 10.1155/2013/975908. Epub 2013 Mar 12.

8 Schueler AO, Hosten N, Bechrakis NE, Lemke AJ, Foerster P, Felix R, Foerster MH, Bornfeld N.. High resolution magnetic resonance imaging of retinoblastoma. Br J Ophthalmol 2003 Mar;87(3):330-5.

9 Shields CL, Shields JA. Diagnosis and management of retinoblastoma. Cancer Control. 2004;11:317–327.

10 Kivela T. Trilateral retinoblastoma: a meta-analysis of hereditary retinoblastoma associated with primary ectopic intracranial retinoblastoma. J Clin Oncol. 1999;17:1829-1837.

11 Singh AD, Shields CL, Shields JA: Prognostic factors in retinoblastoma. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 37: 134-141, 2000.

12 Finelli DA, Shurin SB, Bardenstein DS: Trilateral Retinoblastoma: Two Variations. Am J Neuroradiol 16: 166-170, 1995.

13 Provenzale JM, Weber AL, Klintworth GK et Al: Bilateral retinoblastoma with coexistent pinealoblastoma (trilateral retinoblastoma). Radiologic-pathologic correlation. Am J Neuroradiol 16: 157-165, 1995.

14 Reese A, Ellsworth R. Evaluation and current concept of retinoblastoma theraphy. Trans Am Acad Ophthalmolo Otorlaryngol 1963; 67: 164-172.

15 Murphree AL Intraocular retinoblastoma: the case for a new group classification. Ophthalmol Clin N Am 2005; 18: 41-53.

16 Shields CL, Ghassemi F, Tuncer S, Thangappan A, Shields JA. Clinical spectrum of diffuse infiltrating retinoblastoma in 34 consecutive eyes. Ophthalmology. 2008;115(12):2253-8.

17 Vasquez LM1, Giuliari GP, Halliday W, Pavlin CJ, Gallie BL, Héon E. Ultrasound biomicroscopy in the management of retinoblastoma. Eye 2011; 25: 141-147.

18 Mahajan A, Crum A, Johnson MH, Materin MA. Ocular neoplastic disease. Semin Ultrasound CT MR. 2011;32(1):28-37.

19 Rauschecker AM, Patel CV, Yeom KW, Eisenhut CA, Gawande RS, O'Brien JM, Ebrahimi KB, Daldrup-Link HE. High-resolution MR imaging of the oRBit in patients with retinoblastoma. Radiographics. 2012;32(5):1307-26.

20 Roth DB, Scott IU, Murray TG et Al: Echography of retinoblastoma: histopathologic correlation and serial evaluation after globe-conserving radiotherapy or chemotherapy. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 38: 136-143, 2001.

21 Razek AA, Elkhamary S. MRI of retinoblastoma. Br J Radiol. 2011;84(1005):775-84.

22 Kaufman LM, Mafee MF, Song CD: Retinoblastoma and simulating lesions. Radiol Clin North Am 36: 1101- 1117, 1998.

23 Finger PT, Harbour W, Karcioglu Z. Risk factors for metastasis of retinoblastoma. Surv Ophthalmol 2002;47:1–36.

24 Shields CL1, Materin MA, Shields JA. Review of optical coherence tomography for intraocular tumors. Curr Opin Ophthalmol. 2005 Jun;16(3):141-54.

25 Villegas VM1, Hess DJ, Wildner A, Gold AS, Murray TG. Retinoblastoma. Curr Opin Ophthalmol. 2013;24(6):581-8.

26 Yousef YA, Schroff M, Halliday W, Gallie BL, Héon E. Detection of optic nerve disease in retinoblastoma by use of spectral domain optical coherence tomography. J AAPOS 2012; 16: 481-483.

27 de Graaf P, Göricke S, Rodjan F, Galluzzi P, Maeder P, Castelijns JA, Brisse HJ; European Retinoblastoma Imaging Collaboration (ERIC). Guidelines for imaging retinoblastoma: imaging principles and MRI standardization. Pediatr Radiol. 2012 Jan;42(1):2-14.

28 Brennan RC, Wilson MW, Kaste S, Helton KJ, McCarville MB. US and MRI of pediatric ocular masses with histopathological correlation. Pediatr Radiol. 2012;42(6):738-49.

29 Tuncer S, Oray M, Yildirim Y, Camcioglu Y, Tugal-Tutkun I. Bilateral intraocular calcification in necrotizing cytomegalovirus retinitis. Int Ophthalmol (2014) 34:1119–1122.

30 Galluzzi P, Hadjistilianou T, Cerase A, et al. Is CT still useful in the study protocol of retinoblastoma? AJNR Am J Neuroradiol. 2009;30:1760-1765.

31 Rodjan F, de Graaf P, van der Valk P, Hadjistilianou T, Cerase A, Toti P, de Jong MC, Moll AC, Castelijns JA, Galluzzi P; on behalf of the European Retinoblastoma Imaging Collaboration. Detection of Calcifications in Retinoblastoma Using Gradient-Echo MR Imaging Sequences: Comparative Study between In Vivo MR Imaging and Ex Vivo High-Resolution CT. AJNR Am J Neuroradiol. 2015 Feb;36(2):355-60.

32 Brisse HJ, Lumbroso L, Fréneaux PC, Validire P, Doz FP, Quintana EJ, Berges O,Desjardins LC, Neuenschwander SG. Sonographic, CT, and MR imaging findings in diffuse infiltrative retinoblastoma: report of two cases with histologic comparison. AJNR Am J Neuroradiol. 2001 Mar;22(3):499-504.

33 Bhatnagar R, Vine AK: Diffuse Infiltrating Retinoblastoma. Ophthalmology 98: 1657-1661, 1991.

34 Mansour AM, Greenwald MJ, O'Grady R: Diffuse Infiltrating Retinoblastoma. J Ped Ophthalmol Strabismus 36: 152-54, 1989.

35 Shields CL, Fulco EM, Arias JD, Alarcon C, Pellegrini M, Rishi P, Kaliki S, Bianciotto CG, Shields JA. Retinoblastoma frontiers with intravenous, intra-arterial, periocular, and intravitreal chemotherapy. Eye (Lond). 2013;27(2):253-64.

36 Abramson DH, Gobin YP, Marr BP, Dunkel IJ, Brodie SE. Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma. Ophthalmology. 2012;119(8):1720-1; author reply 1721.

37 Venturi C, Bracco S, Cerase A, Cioni S, Galluzzi P, Gennari P, Vallone IM, Tinturini R, Vittori C, De Francesco S, Caini M, D'Ambrosio A, Toti P, Renieri A,Hadjistilianou T. Superselective ophthalmic artery infusion of melphalan for intraocular retinoblastoma: preliminary results from 140 treatments. Acta Ophthalmol. 2013;91(4):335-42.

38 Bracco S, Leonini S, De Francesco S, Cioni S, Gennari P, Vallone IM, Piu P, Galimberti D, Romano DG, Caini M, De Luca M, Toti P, Galluzzi P, Hadjistilianou T, Cerase A. Intra-arterial chemotherapy with melphalan for intraocular retinoblastoma. Br J Ophthalmol. 2013;97(9):1219-21.

39 de Graaf P, Knol DL, Moll AC, Imhof SM, Schouten-van Meeteren AY, Castelijns JA. Eye size in retinoblastoma: MR imaging measurements in normal and affected eyes. Radiology. 2007;244(1):273-80.

40 de Graaf P, Barkhof F, Moll AC, et al. Retinoblastoma: MR imaging parameters in detection of tumor extent. Radiology. 2005;235:197-207.

41 de Graaf P, Moll AC, Imhof SM, van der Valk P, Castelijns JA. Retinoblastoma and optic nerve enhancement on MRI: not always extraocular tumour extension. Br JOphthalmol. 2006;90(6):800-1.

42 Brisse HJ, Guesmi M, Aerts I, et al. Relevance of CT and MRI in retinoblastoma for the diagnosis of postlaminar invasion with normal-size optic nerve: a retrospective study of 150 patients with histological comparison. Pediatr Radiol. 2007;37:649-656.

43 Lemke AJ, Kazi I, Mergner U et al (2007) Retinoblastoma-MR appearance using a surface coil in comparison with histopathological results. Eur Radiol 17:49–60.

44 Ainbinder DJ, Haik BG, Frei DF, Gupta KL, Mafee MF (1996) Gadolinium enhancement: improved MRI detection of retinoblastoma extension into the optic nerve. Neuroradiology 38:778–781.

45 de Jong MC, de Graaf P, Noij DP, Göricke S, Maeder P, Galluzzi P, Brisse HJ, Moll AC, Castelijns JA; European Retinoblastoma Imaging Collaboration (ERIC). Diagnostic performance of magnetic resonance imaging and computed tomography for advanced retinoblastoma: a systematic review and meta-analysis. Ophthalmology 2014 ;121(5):1109-18.

46 Wilson MW, Rodriguez-Galindo C, Billups C, Haik BG, Laningham, F, Patay Z (2009) Lack of correlation between the histologic and magnetic resonance imaging results of optic nerve involvement in eyes primarily enucleated for retinoblastoma. Ophthalmology 116: 1558-1563.

47 Song KD, Eo H, Kim JH, Yoo SY, Jeon TY (2012) Can preoperative MR imaging predict optic nerve invasion of retinoblastoma? Eur J Radiol 81:4041–4045.

48 Lee BJ, Kim JH, Kim DH, Park SH, Yu YS (2012) The validity of routine brain MRI in detecting post-laminar optic nerve involvement in retinoblastoma. Br J Ophthalmol 96:1237–1241.

49 Chawla B, Sharma S, Sen S et al (2012) Correlation between clinical features, magnetic resonance imaging, and histopathologic findings in retinoblastoma: a prospective study. Ophthalmology 119:850–856.

50 Brisse HJ, de Graaf P, Galluzzi P, Cosker K, Maeder P, Göricke S, Rodjan F, de Jong MC, Savignoni A, Aerts I, Desjardins L, Moll AC, Hadjistilianou T, Toti P, van der Valk P, Castelijns JA, Sastre-Garau X; on behalf of the European Retinoblastoma Imaging Collaboration (ERIC). Assessment of early-stage optic nerve invasion in retinoblastoma using high-resolution 1.5 Tesla MRI with surface coils: a multicentre, prospective accuracy study with histopathological correlation. Eur Radiol. 2014 Nov 30.

51 Galluzzi P, Cerase A, Hadjistilianou T, De Francesco S, Toti P, Vallone IM, Filosomi G, Monti L, Bracco S, Gennari P, Ginanneschi C, Venturi C. Retinoblastoma: Abnormal gadolinium enhancement of anterior segment of eyes at MR imaging with clinical and histopathologic correlation. Radiology. 2003;228(3):683-90.

52 de Graaf P, van der Valk P, Moll AC, Imhof SM, Schouten-van Meeteren AY, Knol DL, Castelijns JA. Contrast-enhancement of the anterior eye segment in patients with retinoblastoma: correlation between clinical, MR imaging, and histopathologic findings. AJNR Am J Neuroradiol. 2010;31(2):237-45.

53 de Graaf P, Pouwels PJ, Rodjan F, Moll AC, Imhof SM, Knol DL, Sanchez E, van der Valk P, Castelijns JA. Single-shot turbo spin-echo diffusion-weighted imaging for retinoblastoma: initial experience. AJNR Am J Neuroradiol. 2012;33(1):110-8.

54 Sepahdari AR, Kapur R, Aakalu VK, Villablanca JP, Mafee MF. Diffusion-weighted imaging of malignant ocular masses: initial results and directions for further study. AJNR Am J Neuroradiol. 2012;33(2):314-9.

55 Abdel Razek AA, Elkhamary S, Al-Mesfer S, Alkatan HM. Correlation of apparent diffusion coefficient at 3T with prognostic parameters of retinoblastoma. AJNR Am J Neuroradiol. 2012;33(5):944-8.

56 Rodjan F, de Graaf P, van der Valk P, Moll AC, Kuijer JP, Knol DL, Castelijns JA, Pouwels PJ. Retinoblastoma: value of dynamic contrast-enhanced MR imaging and correlation with tumor angiogenesis. AJNR Am J Neuroradiol. 2012;33(11):2129-35.

57 Rodjan F, Graaf P, Moll AC, et al. Brain abnormalities on MR imaging in patients with retinoblastoma. AJNR Am J Neuroradiol. 2010;31:1385-1389.

58 Rodjan F, de Graaf P, Brisse HJ, Göricke S, Maeder P, Galluzzi P, Aerts I, Alapetite C, Desjardins L, Wieland R, Popovic MB, Diezi M, Munier FL, Hadjistilianou T, Knol DL, Moll AC, Castelijns JA. Trilateral retinoblastoma: neuroimaging characteristics and value of routine brain screening on admission. J Neurooncol. 2012;109(3):535-44.

59 Edward DP, Mafee MF, Garcia-Valenzuela E, Weiss RA. Coats' disease and persistent hyperplastic primary vitreous—role of MR imaging and CT. Radiol Clin North Am 1998; 36 (6) 1119-1131.

60 Castillo M, Wallace DK, Mukherji SK. Persistent hyperplastic primary vitreous involving the anterior eye. AJNR Am J Neuroradiol 1997;18(8):1526–15281998; 36(6):1119–1131.

61 Haddad R, Font RL, Reeser F. Persistent hyperplastic primary vitreous: a clinicopathologic study of 62 cases and review of the literature. Surv Ophthalmol 1978;23(2):123–134.

62 Reese AB. Persistent hyperplastic primary vitreous. Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol 1955;59(3):271–295.

63 Pollard ZF. Persistent hyperplastic primary vitreous: diagnosis, treatment and results. Trans Am Ophthalmol Soc 1997;95:487–549.

64 Kumar A, Jethani J, Shetty S, Vijayalakshmi P. Bilateral persistent fetal vasculature: a study of 11 cases. J AAPOS 2010;14(4): 345-348.

65 Jain TO. Bilateral persistent hyperplastic primary vitreous. Indian J Ophthalmol 2009; 57:53-54.

66 Galal AH, Kotoury AIS, Azzab AA. Bilateral persistent hyperplastic primary vitreous: An Egyptian family supporting a rare autosomal dominant heritance. Genet Couns 2006; 17: 441-447.

67 Sanghvi DA, Sanghvi CA, Purandare NC. Bilateral persistent hyperplastic primary vitreous. Australas Radiol 2005; 49: 72-74.

68 Pediatric Orbit Tumors and Tumorlike Lesions: Neuroepithelial Lesions of the Ocular Globe and Optic Nerve. Chung EM, Specht CS, Schroeder JW. Radiographics 2007; 27 (4):1159-1187.

69 Shastry BS. Persistent hyperplastic primary vitreous: congenital malformation of the eye. Clin Experiment Ophthalmol 2009;37(9): 884-890.

70 Goldberg MF, Mafee MF. Computed tomography for diagnosis of persistent hyperplastic primary vitreous (PHPV). Ophthalmology 1983. 90 (5) :442-451.

71 Mafee MF, Goldberg MF. Persistent hyperplastic primary vitreous (PHPV): role ot computed tomography and magnetic resonance. Radiol Clin North Am.1987 25 (4): 683-692.

72 Sun MH, Kao LY, Kuo YH. Persistent hyperplastic primary vitreous: magnetic resonance imaging and clinical findings. Chang Gung Med J. 2003;26(4):269-76.

73 Chang M, Mc Lean IW, Merritt JC: Coat's disease: a study of 62 histologically confirmed cases. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 21: 163-168, 1984.

74 Kremer I, Nissehorn I, Ben-Sira I: Cytologic and biochemical examination of the subretinal fluid in the diagnosis of Coat's disease. Acta Ophthalmol (Copenh) 1989; 67: 342- 346.

75 Shields JA, Shields CL, Honavar SG, Demirci H, Cater J: Classification and management of Coats disease: the 2000 Proctor Lecture. Am J Ophthalmol 2001;131:572–583.

76 Mafee MF: Imaging of the globe. In: Valvassori GE, Mafee MF, Carter BL. Imaging of head and neck. Thieme: 216-246, 1995.

77 Haik BG: Advanced Coat's disease. Tr Am Ophth Soc 89: 371-475, 1991.

78 Steidl SM, Hirose T, Sang D t Al: Difficulties in excluding the diagnosis of retinoblastoma in cases of advanced Coat's disease; a clinicopathologic report. Ophthalmo- logica 210: 336-340, 1996.

79 Woods AC, Duke JR. Coats's disease. I. Review of the literature, diagnostic criteria, clinical findings, and plasma lipid studies. Br J Ophthalmol 1963;47:385–412.

80 Shields JA, Shields CL. Review: Coats disease—the 2001 LuEsther T. Mertz lecture. Retina 2002;22(1):80–91.

81 Egerer I, Tasman W, Tomer TT. Coats disease. Arch Ophthalmol 1974;92(2):109–112.

82 Galluzzi P, Venturi C, Cerase A et al: Coat's disease: smaller volume of the affected globe. Radiology 221: 64- 69, 2001.

83 Kirath H, Eldem B. Management of moderate to ad- vanced Coat's disease. Ophthalmologica 212: 19-22, 1998.

84 Solomon A, Banin E, Anteby I et al: Retinitis pigmentosa, Coat's disease and uveitis. European Journal of Ophthalmology 9: 202-205, 1999.

85 Park DH, Kim IT. Patient with Parry-Romberg syndrome complicated by Coats' syndrome Jpn J Ophthalmol. 2008 ; 52(6):520-2.

86 Crow YJ, McMenamin J, Haenggeli CA, Hadley DM, Tirupathi S, Treacy EP, Zuberi SM, Browne BH, Tolmie JL, Stephenson JB. Coats' plus: a progressive familial syndrome of bilateral Coats' disease, characteristic cerebral calcification, leukoencephalopathy, slow pre- and post-natal linear growth and defects of bone-marrow and integument Neuropediatrics 2004, 35(1); 10-19.

87 Romaniello R1, Arrigoni F, Citterio A, Tonelli A, Sforzini C, Rizzari C, Pessina M, Triulzi F, Bassi MT, Borgatti R. Cerebroretinal microangiopathy with calcifications and cysts associated with CTC1 and NDP mutations. J Child Neurol. 2013,28(12):1702-8.

88 Coats G: Forms of retinal disease with massive exudation. R Lond Ophthalmol Hosp Res 17: 440-525, 1908.

89 Gomez Morales A: Coat's disease: natural history and results of treatment. Am J Ophthalmol 60: 855-865, 1965.

90 Tripathi R, Ashton N: Electron microscopical study of Coat's disease. Br J Ophthalmol 55: 289-301, 1971.

91 Spitznas M, Joussen F, Wessing A et Al: Coat's disease. An epidemiologic and fluorescein angiographic study. Albrecht Graefes Arch Klin Ophthalmol 195: 241-250, 1975.

92 Char DH: Coat's syndrome: long term follow up. Br J Ophthalmol 84: 37-39, 2000.

93 Deutsch TA, Rabb MF, Jampol LM: Spontaneous regression of retinal lesions in Coat's disease. Can J Ophthalmol 17: 169-172, 1982.

94 Jaffe MS, Shields JA, Canny CL et Al: Retinoblastoma simulating Coat's disease: a clinicopathologic report. Ann Ophthalmol 9: 863-868, 1977.

95 Atta HR, Watson N: Echographic Diagnosis of Advanced Coat's Disease. Eye 6: 80-85, 1992.

96 Sigler EJ, Randolph JC, Calzada JI, Wilson MW, Haik BG. Current management of Coats disease. Surv Ophthalmol. 2014;59(1):30-46.

97 Dhoot DS, Weissman LJ, Landon RE, Evans M, Stout T. Optic nerve enhancement in Coats disease with secondary glaucoma. Journal of AAPOS. 2009; 13 (3): 301-302.

98 Eisenberg L, Castillo M, Kwock L, Mukherji SK, Wallace DK. Proton MR spectroscopy in Coats disease. AJNR Am J Neuroradiol 1997;18(4):727–729.

99 Senft SH, Hidayat AA, Cavender JC: Atypical presentation of Coat's disease. Retina 14: 36-38, 1994.

100 Pe'er J: Calcifications in Coat's disease. Am J Ophthalmol 106: 742-743, 1988.

101 Shields JA, Shields CL: Intraocular tumors: a text and atlas. Philadelphia, Saunders vol 341, pp. 356-359, 1992.

102 Villablanca JP, Mafee MF, Kaufman LM et Al: Facies to remember. Retinoblastoma, Coat's disease, and toxocariasis. Int J Neuroradiol 4: 41-50, 1998.

Contatto

Paolo Galluzzi
Neuroimmagini e Neurointerventistica (NINT)
Azienda Ospedaliera e Universitaria Senese

Siena
Italia

galluzzip@libero.it

Case Report: Cardiomiopatia ipertrofica in un paziente pediatrico; Utilità dell'imaging in Synthetic Inversion Recovery basato su T1 Mapping

Giuseppe Muscogiuri, M.D.; Aurelio Secinaro, M.D.

Dipartimento Diagnostica per Immagini, Bambino Gesù - Ospedale pediatrico, IRCCS, Roma, Italia

Anamnesi del paziente

Un paziente di 13 anni con una storia familiare di cardiomiopatia ipertrofica (HCM) è stato sottoposto a risonanza magnetica cardiaca (CMR) con il nostro MAGNETOM Aera 1.5T (Siemens Healthcare, Erlangen, Germania). L'esame CMR era incentrato sulla valutazione del tratto di efflusso del ventricolo sinistro, dell'architettura biventricolare, dello spessore miocardico, della funzione biventricolare sistolica, delle dimensioni atriali e della caratterizzazione tissutale.

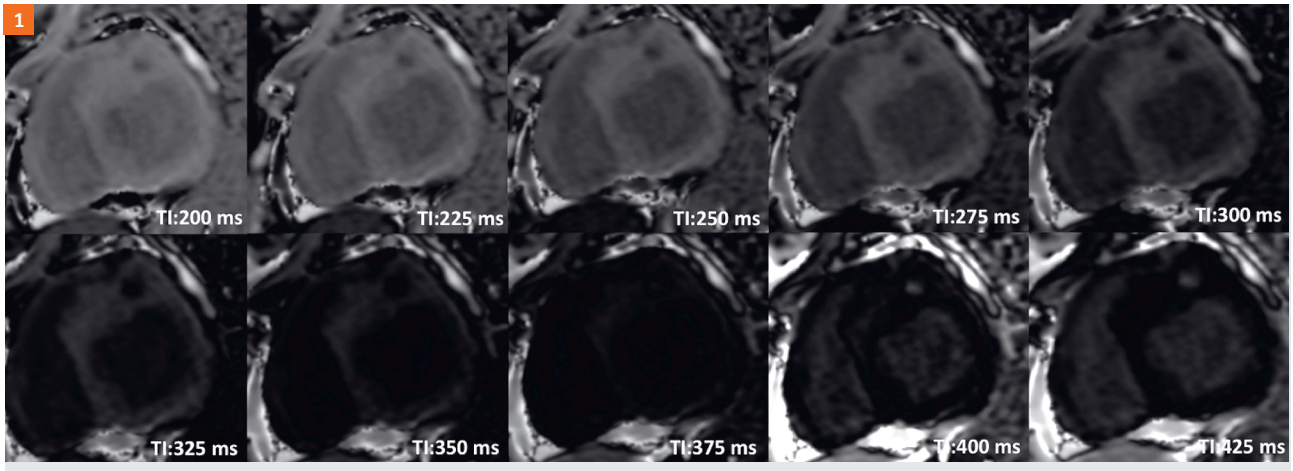
Dettagli delle sequenze

Le immagini cine steady-state free precession sono state acquisite in asse lungo (4, 2 e 3 camere) e in asse corto, al fine di misurare le dimensioni atriali, il massimo spessore miocardico in fase diastolica finale e per valutare la presenza del movimento anteriore sistolico della valvola mitrale e l'architettura ventricolare. La funzione biventricolare sistolica è stata calcolata mediante immagini cine in asse corto analizzate su una workstation a parte. Il native T1 mapping (MOLLI 5(3)3) è stato acquisito secondo i piani in asse lungo e in asse corto. 10-15 minuti dopo la somministrazione del mezzo di contrasto a base di gadolinio (0,2 mmol/kg) è stata valutata la presenza di aree di late enhancement da gadolinio (LGE) acquisendo, in asse lungo e in asse corto, immagini convenzionali 2D segmented magnitude inversion recovery e phase sensitive inversion recovery; seguite dall'acquisizione dopo T1 mapping (MOLLI 4(1)3(1)2) negli stessi piani cardiaci delle LGE convenzionali.

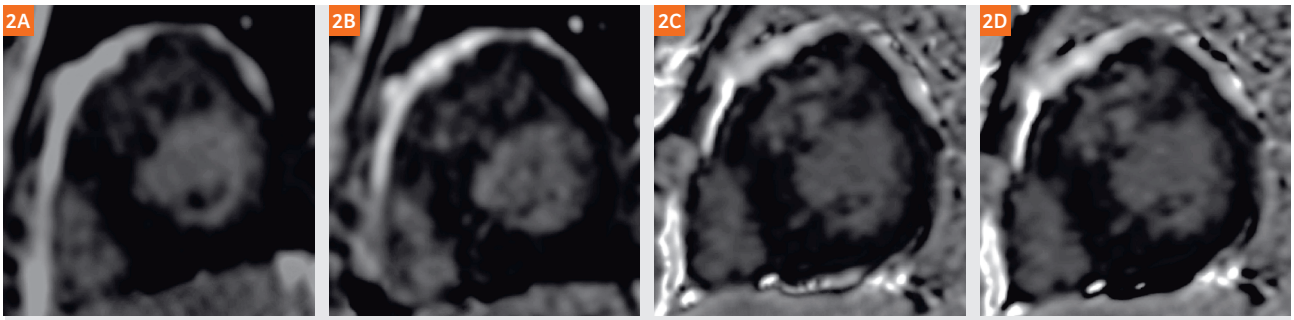
L'estensione delle LGE è stata valutata su entrambe le sequenze convenzionale e T1 mapping-derived (synthetic LGE)[1] (Fig. 1).

[1] La ricostruzione Synthetic PSIR dai dati di T1 Mapping è WIP. Il prodotto è attualmente in fase di sviluppo e non è destinato alla vendita negli Stati Uniti e altri Paesi. Non è possibile garantirne la disponibilità futura.

1



Magnitudine Synthetic LGE ricostruita, derivata dall'acquisizione dopo T1 mapping. Le immagini sono ricostruite con un tempo di inversione compreso tra 200 e 425 ms con un incremento di 25 ms.



2 Le immagini (2A+B) mostrano la LGE convenzionale acquisita in asse corto, ricostruita con magnitude inversion recovery (2A) e phase sensitive inversion recovery (2B). Le immagini LGE (2C+D) sono derivate dal T1 mapping. La synthetic magnitude LGE è mostrata nella figura (2C) mentre la synthetic phase sensitive LGE è nella figura (2D). L'estensione della LGE è simile per entrambe le immagini LGE convenzionale e synthetic LGE.

Il paziente mostrava una cardiomiopatia asimmetrica che coinvolgeva il setto anteriore basale (23 mm di spessore massimo della parete, valore Z = 5 deviazioni standard), con associata lieve dilatazione dell'atrio sinistro e assenza di movimento anteriore sistolico della valvola mitrale. La funzione sistolica biventricolare era conservata. Si è osservata un'ampia area di intensificazione tardiva (18% calcolata utilizzando 5 deviazioni standard come limite massimo rispetto a un miocardio normale) nei segmenti ipertrofici di entrambe le sequenze convenzionale e synthetic LGE (Fig. 2).

Commenti

Oggigiorno la CMR è cruciale nella diagnosi e nella stratificazione del rischio dei pazienti con cardiomiopatia ipertrofica [1]. In verità, la CMR nella cardiomiopatia ipertrofica consente la valutazione della fibrosi diffusa e focale; quest'ultima associata a una prognosi poco promettente [2]. La raffigurazione della fibrosi focale nella CMR è comunemente disponibile acquisendo sequenze LGE convenzionali 10-15 minuti dopo l'iniezione del mezzo di contrasto. Tuttavia, talvolta l'acquisizione di sequenze LGE nei bambini[2] può essere difficoltosa, soprattutto a causa dell'elevato ritmo cardiaco e della piccola dimensione del ventricolo [3]. Nel nostro istituto, il protocollo di risonanza magnetica cardiaca per le cardiomiopatie comprende l'acquisizione del T1 mapping, prima e dopo la somministrazione del mezzo di contrasto, al fine di calcolare il volume extracellulare e per valutare le sequenze synthetic LGE derivate dall'imaging T1 mapping inversion recovery. In verità, Varga-Szemes et al. hanno mostrato che la quantità di LGE calcolata con le sequenze synthetic LGE è simile a quella acquisita con sequenze convenzionali in pazienti con infarto del miocardio [4].

Pertanto, la possibilità di acquisire immagini synthetic LGE, malgrado la minore risoluzione spaziale rispetto alle sequenze LGE segmentate convenzionali, può essere utile nei casi pediatrici in cui l'approccio LGE standard potrebbe mostrare la presenza di artefatti, e l'evidenza di LGE è importantissima nella gestione clinica.

[2] Non è stata accertata la sicurezza della RM per l'imaging dei feti e dei bambini di età inferiore ai due anni. Il medico responsabile deve valutare i benefici di un esame RM rispetto agli esami eseguiti con altre procedure di imaging.

Bibliografia

1 Bogaert J, Olivotto I. MR Imaging in Hypertrophic Cardiomyopathy: From Magnet to Bedside. Radiology. 2014;273(2):329-48. doi:10.1148/radiol.14131626.

2 Chan RH, Maron BJ, Olivotto I, Pencina MJ, Assenza GE, Haas T et al. Prognostic value of quantitative contrast-enhanced cardiovascular magnetic resonance for the evaluation of sudden death risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Circulation. 2014;130(6):484-95. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.007094.

3 Fratz S, Chung T, Greil GF, Samyn MM, Taylor AM, Valsangiacomo Buechel ER et al. Guidelines and protocols for cardiovascular magnetic resonance in children and adults with congenital heart disease: SCMR expert consensus group on congenital heart disease. J Cardiovasc Magn Reson. 2013;15:51. doi:10.1186/1532-429X-15-51.

4 Varga-Szemes A, van der Geest RJ, Spottiswoode BS, Suranyi P, Ruzsics B, De Cecco CN et al. Myocardial Late Gadolinium Enhancement: Accuracy of T1 Mapping-based Synthetic Inversion-Recovery Imaging. Radiology. 2016;278(2):374-82. doi:10.1148/radiol.2015150162.

Contatto

Aurelio Secinaro, M.D.
Bambino Gesù – Ospedale pediatrico, IRCCS
Dipartimento Diagnostica per Immagini

Piazza Sant'Onofrio 4
00146 Roma
Italia
Telefono: +39 06 68592790
Fax: +39 06 68594561
aurelio.secinaro@opbg.net

Giuseppe Muscogiuri

Aurelio Secinaro

MRI del torace: oltre l'imaging morfologico

Pierluigi Ciet[1,2,3]; Harm A W M Tiddens[1,2]; Giovanni Morana[3]

[1] Department of Radiology and Nuclear Medicine, Erasmus Medical Center, Rotterdam, Paesi Bassi

[2] Department of Pediatrics, Respiratory Medicine and Allergology, Sophia Children's Hospital, Erasmus Medical Center, Rotterdam, Paesi Bassi

[3] U.O. di Radiologia, Ospedale Regionale Ca' Foncello, Treviso, Italia

MRI del torace per l'imaging morfologico nella fibrosi cistica

La MRI del torace è intrinsecamente limitata da vari fattori di ordine tecnico che influiscono sulla qualità delle immagini [1]. Tali limitazioni influiscono sul confronto con la tomografia computerizzata (CT) in termini di imaging morfologico. Oltre ad offrire tempi di acquisizione più brevi, la CT indubbiamente acquisisce le immagini con una maggiore risoluzione spaziale rispetto alla MRI, vantaggio che la fa accettare come metodica di prima scelta per l'imaging toracico [2]. A ciò si aggiunge inoltre la sua lunga e comprovata validità che l'ha portata a rappresentare lo standard attuale di riferimento nella pratica clinica come strumento diagnostico e di monitoraggio [3–5]. Di contro va detto che la MRI del torace è in sviluppo solo da un paio di decenni, da dopo l'avvento di nuove tecniche che hanno reso possibile ottenere una qualità di immagine ragionevole in un tempo di scansione accettabile [6]. Il principale impulso allo sviluppo della MRI del torace è la sua applicazione nella valutazione delle malattie polmonari che richiedono acquisizioni ripetute e nelle quali la dose di radiazione cumulativa correlata all'uso della CT del torace è considerata una limitazione importante [7, 8], come nel caso della fibrosi cistica (FC), la malattia ereditaria più comune nella popolazione di etnia caucasica [9]. I pazienti affetti da FC soffrono di infezione polmonare cronica e infiammazione con esordio in età infantile [10]. Sono necessari esami di imaging ripetuti per poter monitorare in modo efficace e guidare la terapia nella malattia polmonare che si sviluppa in relazione alla FC [11]. Vari studi hanno dimostrato che rispetto ai test di funzionalità polmonare, la CT ha una maggiore sensibilità nel rilevare la progressione della malattia nella FC [12]. Al contempo, è evidente che, sebbene contenuto, il rischio che un'acquisizione d immagini ripetuta comporta non è da trascurare [8]. Alcuni studi condotti in ampie coorti di popolazioni hanno dimostrato un'aumentata incidenza di tumori legati all'esposizione alle radiazioni dell'imaging tomografico computerizzato [13]. Nonostante l'intervallo di dosi di radiazioni registrato in questi studi di coorte sia chiaramente più elevato rispetto a quello impiegato nell'imaging CT per la FC, non è possibile eliminare completamente il rischio riducendo la dose, in considerazione della natura stocastica del danno causato da una radiazione ionizzante [8]. Il rischio, inoltre, è ancora più elevato nei bambini più piccoli[1], che sono maggiormente sensibili alle radiazioni rispetto agli adulti [14]. Per queste ragioni, sono ormai trascorsi dieci anni dai primi studi di confronto della qualità delle immagini tra la MRI del torace e la CT. In uno studio trasversale condotto da Puderbach et al., un protocollo MRI che prevedeva l'uso di sequenze HASTE (Half-Fourier single-shot turbo spin-echo, Siemens Healthcare, Erlangen, Germania) ha dato prova di buona comparabilità con la CT nel rilevare la malattia polmonare FC-specifica in relazione a

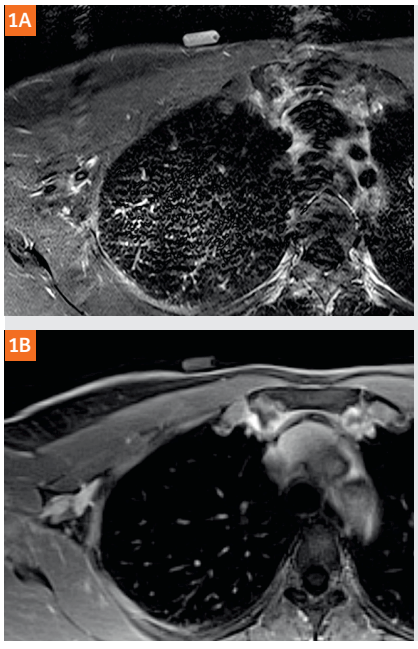


Figura 1: Polmone normale: confronto tra contrast-enhanced TSE convenzionale (1A) e StarVIBE (1B). L'acquisizione radiale del k-spazio è in grado di ridurre ampiamente gli artefatti respiratori anche in un'acquisizione a respiro libero. (Immagini cortesemente concesse da H. Chandarana, NYU)

[1] La scansione di RM non è ancora stata definita sicura per l'acquisizione di immagini di feti e neonati con meno di due anni. Il medico responsabile deve valutare i benefici di un esame MRI rispetto agli esami eseguiti con altre procedure di imaging.

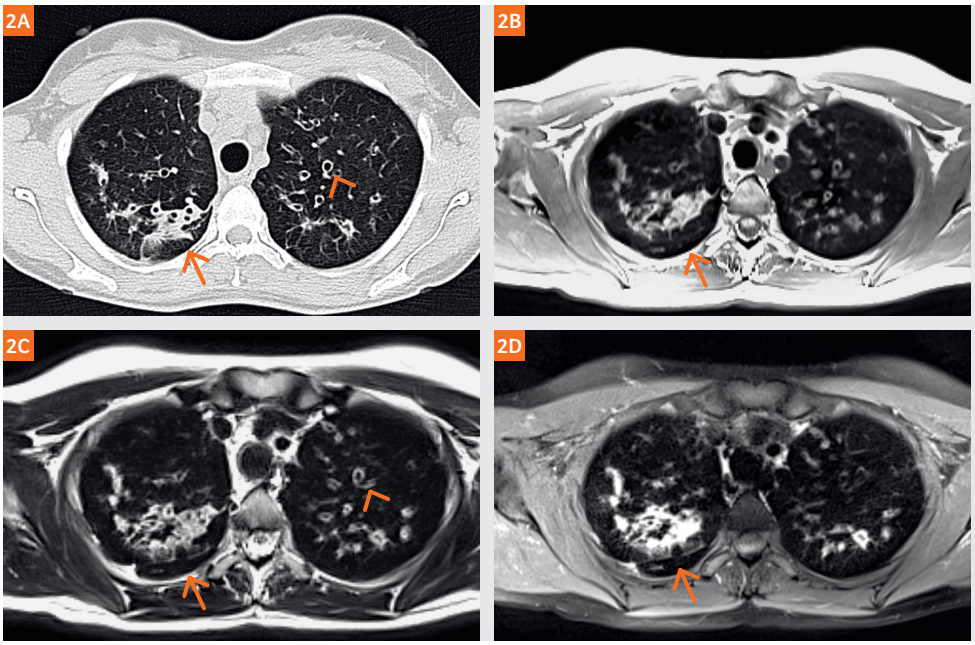


Figura 2:
Paziente con FC. (2A) Esame CT assiale a fine inspirazione, (2B) navigator-triggered BLADE assiale a fine espirazione pesata in T1, (2C) navigator-triggered BLADE assiale a fine espirazione pesata in T2 e (2D) navigator-triggered BLADE assiale a fine espirazione pesata in densità protonica DP.
Si noti il chiaro rilevamento della bronchiectasia con tappo di muco e consolidazione peribronchiale in RUL (freccia in 2A) in tutte e tre le scansioni MRI (freccia in 2B-D). È interessante notare che, l'ispessimento della parete bronchiale (punta di freccia in 2A) è reppresentata meglio nella scansione pesata in T2 (punta di freccia in 2C).

reperti morfologici quali bronchiectasia, tappo di muco, bolle/cisti e collasso/consolidazione [15]. La sequenza HASTE ha tuttavia dimostrato una minore capacità di classificare correttamente la gravità della bronchiectasia, dell'ispessimento della parete bronchiale e dell'intrappolamento dell'aria nei polmoni [15]. Risultati simili sono emersi anche da un secondo studio, condotto da Failo et al. che utilizzava un protocollo MRI con sequenze steady state free precession (SSFP, General Electric, Boston, MA, USA) [16]. In particolare è risultata chiara una sottostima sistematica della gravità del danno polmonare con la MRI rispetto alla CT, dovuta alla scadente visualizzazione di una bronchiectasia periferica [16]. Analogamente, la minor sensibilità della MRI rispetto alla CT è stata dimostrata anche in relazione al rilevamento dell'aria intrappolata nei polmoni [16]. Rajaram et al. hanno dimostrato l'inferiorità delle sequenze SSFP nella MRI rispetto alla CT per le immagini della malattia polmonare parenchimale [17]. Uno dei limiti di questi studi consisteva nell'impiego di uno schema di acquisizione del k-spazio cartesiano convenzionale [18]. La geometria cartesiana è intrinsecamente soggetta a distorsioni di fase indotte dal movimento, risultando pertanto più sensibile agli artefatti cardiaci e da movimento respiratorio in confronto a un'acquisizione non cartesiana (ossia elicoidale, radiale, ecc.) [19]. Sequenze del k-spazio di tipo non cartesiano convenzionale, quali le acquisizioni radiali (StarVIBE, Siemens Healthcare) ed elicoidali (BLADE, Siemens Healthcare) sono caratterizzate da una sensibilità al movimento ampiamente ridotta rispetto alle precedenti sequenze fast spin-echo e gradient-echo [20]. Per testare questo nuovo tipo di sequenze in termini di superiorità rispetto alle sequenze MRI convenzionali, abbiamo condotto uno studio di confronto tra la sequenza PROPELLER (Periodically Rotated Overlapping ParallEL Lines with Enhanced Reconstruction, General Electric; BLADE, Siemens Healthcare) e la CT [21]. La PROPELLER è una sequenza Turbo Spin-Echo a respiro libero che utilizza uno schema non cartesiano di acquisizione del k-spazio (radiale) [22]. Il principale risultato conseguito con il nostro studio è stato che, nonostante questa minore sensibilità al movimento, la sequenza PROPELLER MRI si manteneva ancora inferiore alla CT [23]. In particolare, abbiamo trovato che, in confronto alla CT, la PROPELLER MRI tendeva a sottostimare i reperti della FC in caso di malattia di lieve entità e a sovrastimarli per la malattia di grado severo [23]. Un secondo importante risultato positivo acquisito con il nostro studio riguardava l'alta specificità della MRI per i reperti della FC, tale da giustificarne l'impiego nel monitoraggio a breve o lungo termine dell'alterazione della malattia polmonare FC-specifica [23] (Fig. 2). Recentemente, uno studio che ha utilizzato un protocollo MRI multi-sequenza – comprendente HASTE, BLADE, VIBE (volumetric interpolated breath-hold examination) e angiografia a risoluzione temporale con traiettorie stocastiche (TWIST) – ha dimostrato un buon accordo con la CT, sebbene i punteggi siano stati ottenuti in concertazione, e pertanto non sia stata valutata la variabilità intra- e inter-lettore [24]. A tutt'oggi, tutte le sequenze sinora testate per l'imaging polmonare della FC sono state limitate dal basso rapporto segnale-rumore (SNR) dovuto a tempi di eco (TE) lunghi [1]. Per superare questo limite, sequenze a TE ultra-corto o zero (UTE/ZTE) (dell'ordine di microsecondi "µs" anziché di millisecondi "ms") sono state recentemente sviluppate e testate nella FC, ottenendo migliori risultati rispetto alle sequenze convenzionali [25, 26]. Purtroppo, essendo eseguite in condizioni di respiro libero, queste sequenze UTE/ZTE richiedono lunghi tempi e sulla loro riproducibilità pertanto influiscono le prestazioni dei pazienti. È importante notare che tutti gli studi sopra menzionati erano basati sull'esperienza di un singolo centro. Il principale e più ovvio

limite degli studi a singolo centro consiste nella loro potenzialmente limitata validità esterna. Soprattutto il valore clinico degli studi condotti in un singolo centro della MRI è limitato per via della difficile standardizzazione da ottenere fra fornitori e centri di MRI [27]. Tale mancanza di standardizzazione resta ancora il limite primario all'implementazione dell'MRI del torace come strumento di assistenza clinica di routine [28]. Attualmente non ci sono studi multi-vendor pubblicati, essenzialmente a causa dell'ampia variabilità della performance della MRI fra fornitori o persino fra scanner simili dello stesso fornitore. In un recente studio presentato all'International Society of Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM), è stata registrata una variazione sino al 40% nell'SNR per la stessa sequenza (stessi parametri di scansione) eseguita con scanner diversi [29].

Oltre l'imaging morfologico

Uno dei principali vantaggi dell'MRI rispetto alla CT è dato dalla funzionalità multiparametrica di imaging e dalla caratterizzazione dei tessuti di livello superiore. Ad esempio, le sequenze pesate in T2 sono importanti per identificare strutture contenenti fluidi, quali cisti o effusioni pleuriche, mentre le sequenze pesate in densità protonica DP sono appropriate per l'imaging delle vie aeree e la valutazione dell'intrappolamento dell'aria nei polmoni [1]. In più, pur essendo piuttosto evidente che l'MRI non sarà in grado di raggiungere le medesime performance della CT nell'imaging morfologico, questa metodica ha un elevato potenziale nell'imaging funzionale del polmone. Diverse tecniche MRI sono applicabili per l'acquisizione di informazioni funzionali riguardo a Ventilazione, Infiammazione, Perfusione e Struttura (VIPS) [21].

Valutazione dell'infiammazione nella FC

In uno studio trasversale in pazienti con FC, abbiamo utilizzato l'MRI pesato in diffusione per valutare l'infiammazione [30]. L'infiammazione è un importante componente della malattia polmonare specifica della FC che porta a un progressivo danno della struttura polmonare [31]. Il circolo vizioso costituito da infezione, infiammazione e danno determina modifiche strutturali (come la bronchiectasia) che facilitano il carattere di cronicità dell'infezione [32]. I pazienti con FC vivono in uno stato di infiammazione cronica che aumenta durante i periodi di esacerbazione del tratto respiratorio (RTE). Sinora sono stati esaminati diversi metodi per la valutazione dell'infiammazione polmonare. Sono stati inoltre proposti vari marker ematici, i quali tuttavia hanno dimostrato scarsa sensibilità e pertanto scarsa utilità clinica. Fra le prove di funzionalità polmonare, il Lung Clearance Index (LCI) e il Fractional exhaled Nitric Oxide (FeNO) sono test utilizzati per la valutazione delle infiammazioni [33, 34], ma entrambi hanno dimostrato un'elevata variabilità e una limitata capacità di fornire informazioni regionali sull'infiammazione [35, 36]. Per quanto attiene all'imaging, anche la PET-CT viene utilizzata per mostrare foci di infiammazione persistenti nei pazienti con FC, ma il suo impiego è limitato per via dell'elevata esposizione alle radiazioni [37]. Pertanto, non ci sono state sinora tecniche senza radiazioni da utilizzare per quantificare e localizzare l'infiammazione polmonare. Per la prima volta, abbiamo proposto la risonanza magnetica pesata in diffusione (DW-MRI) come tecnica implementabile per localizzare e quantificare l'infiammazione nei pazienti affetti da FC [30]. Il principale risultato di questo studio trasversale eseguito in un gruppo di pazienti con FC in condizioni stabili ha determinato la capacità della DW-MRI di evidenziare foci di alta intensità di segnale ('hotspot') solo in parte sovrapposti a modifiche polmonari strutturali nella CT o nella MRI morfologica [30]. Abbiamo inoltre riscontrato una forte correlazione tra la DW-MRI e i parametri radiologici e clinici indicanti la gravità della malattia polmonare nella FC [30]. Si sono inoltre evidenziate significative differenze nei parametri del test di funzionalità polmonare (PFT) fra i pazienti con e senza hotspot DW-MRI [30]. Sulla base di questi risultati, abbiamo deciso di convalidare la DW-MRI in una coorte di pazienti con FC che presentavano o meno esacerbazioni del tratto respiratorio (RTE) (dati non pubblicati). L'osservazione di maggiore interesse emersa da questo studio è stata la possibilità della DW-MRI di tracciare modificazioni di natura infiammatoria nel corso del trattamento delle RTE. Nei pazienti con RTE, il segnale DWI a valori di b elevati ha dimostrato una significativa riduzione complessiva in seguito a trattamento antibiotico (Fig. 3), mentre nel gruppo di controllo non si sono osservate differenze

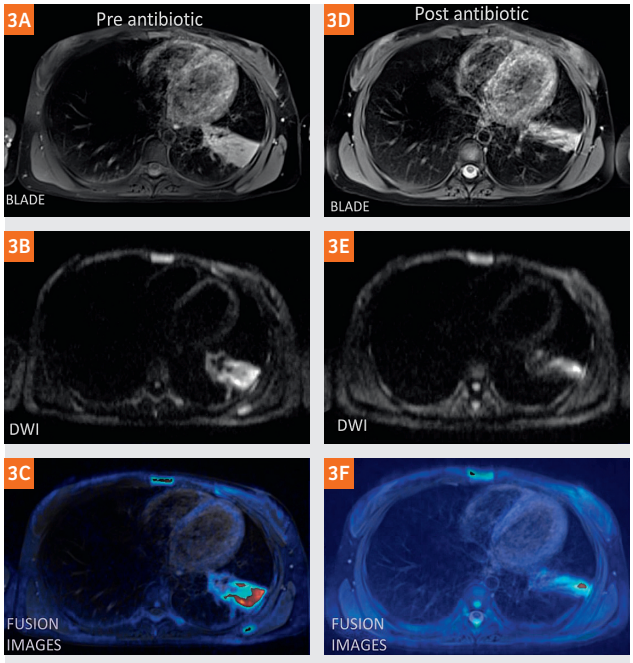


Figura 3: Paziente affetto da FC con esacerbazione polmonare, MRI pre- (colonna sinistra) e post- (colonna destra) trattamento antibiotico per via endovenosa. (3A, D) navigator-triggered BLADE assiale a fine espirazione pesata in densità protonica DP; (3B, E) DWI assiale b=800 e (3C, F) immagine FUSION (DWI sovrapposta a BLADE). Fra la prima e la seconda scansione MRI non si osserva solo una riduzione della consolidazione del lobo inferiore sinistro ma anche una riduzione consensuale del segnale DWI (frecce in 3C, F).

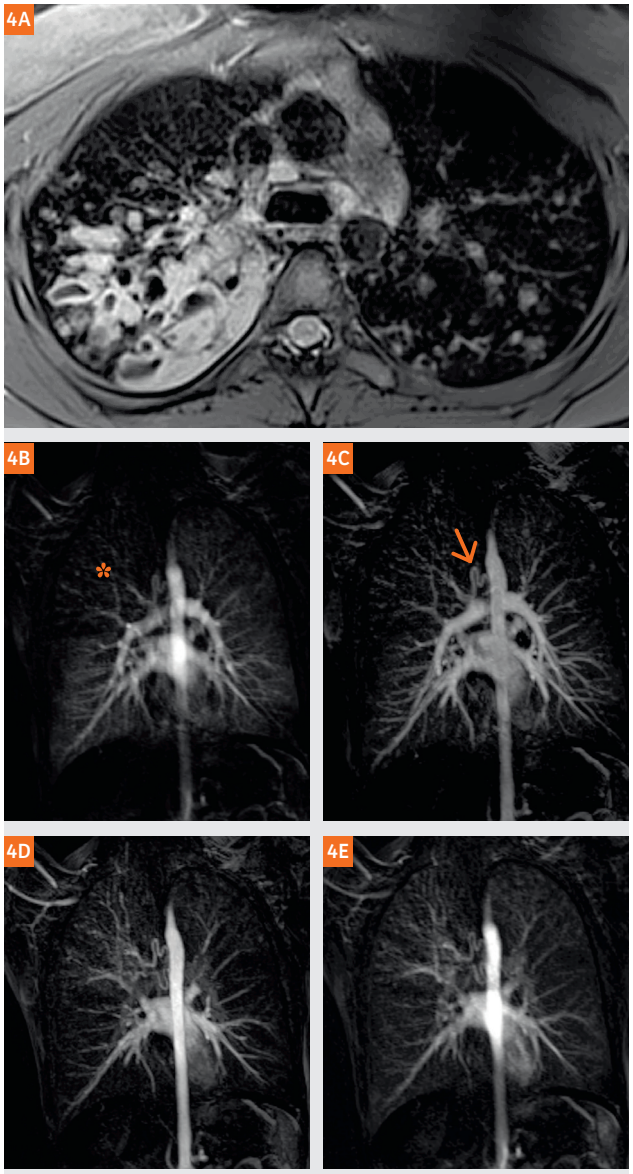


Figura 4: Paziente CF di sesso femminile, di 17 anni. (4A) BLADE: si apprezza un grave coinvolgimento del lobo superiore destro, con ampia bronchiectasia. Con l'angiografia a risonanza magnetica ad alta risoluzione temporale (MRA) è possibile apprezzare una vasta area di ipoperfusione (*) nel lobo superiore destro nella fase polmonare (4B), dove è apprezzabile un'arteria bronchiale ipertrofica, meglio nella proiezione a massima intensità (MIP) nella fase arteriosa precoce (4C) e tardiva (4D) (freccia in 4C). Con la ricostruzione volume rendering parziale nella fase arteriosa tardiva (4E), il lobo superiore destro mostra una persistenza di mezzo di contrasto dall'arteria bronchiale.

significative per quanto riguarda il segnale DWI fra il basale e il follow-up. Di interesse è stato il fatto che il punteggio morfologico (CF-MRI) differiva in misura significativa fra i gruppi RTE e di controllo, sia al basale sia al follow-up. Di conseguenza il punteggio CF-MRI non è stato in grado di rilevare pazienti con RTE. L'altro importante risultato emerso è la precisione della DW-MR, da discreta a buona, nel differenziare i pazienti con FC trattati per una RTE. L'importante risultato finale di questo studio è stata la bassa variabilità della DW-MRI intra- e inter-osservatore, elemento che suffraga la robustezza di questo metodo impiegato nelle sperimentazioni cliniche focalizzate sul trattamento della RTE.

Valutazione della perfusione nella FC

È notorio che modificazioni di tipo strutturale attinenti alla ventilazione polmonare determinano una diminuzione della perfusione polmonare in base al riflesso della vasocostrizione ipossica. Questo principio è stato dimostrato dieci anni fa da Eichinger et al., i quali hanno determinato la corrispondenza tra aree di ipoperfusione (HP) e modificazioni strutturali utilizzando l'imaging di risonanza magnetica con contrasto (CE-MRI). Nonostante i risultati conseguiti da questo studio, la metodica CE-MRI non è stata diffusamente introdotta nella pratica clinica; questo perché, probabilmente, all'epoca non era una tecnica robusta. L'ampia variabilità fra gli osservatori costituiva un problema di comune osservazione e solo i radiologi più qualificati erano in grado di fornire risultati riproducibili. Inoltre, non si disponeva di strumenti software automatici per la quantificazione della perfusione o la segmentazione polmonare. Un recente studio ha rinnovato l'interesse nei confronti della CE-MRI. Wielpütz et al. hanno dimostrato che la HP è un'entità comune nei casi di CF più lievi, e che viene meno successivamente al trattamento dell'esacerbazione RTE [38]. I risultati di questo studio hanno supportato l'uso della CE-MRI come biomarcatore di imaging nei pazienti con FC. Recentemente, abbiamo condotto uno studio utilizzando la CE-MRI, nel quale miravamo a valutare il rapporto fra HP e aria intrappolata nei polmoni (TA). Abbiamo altresì valutato il rapporto fra TA misurata mediante CE-MRI e CT e PFT. Il principale risultato fornito dal nostro studio era la HP più frequente e severa rispetto alla TA in pazienti con malattia CF precoce. Abbiamo anche confermato che la CT espiratoria rileva maggiormente la TA rispetto alla MRI espiratoria. Dal nostro studio è risultato evidente che il termine TA è improprio e che regioni ipodense alla CT e regioni ipointense alla MRI verrebbero più efficacemente descritte, rispettivamente, con i termini regione a bassa densità (LDR) e regione a bassa intensità (LIR) [39]. La più alta prevalenza di HP rispetto alla TA nei pazienti con CF suggerisce che, oltre al riflesso della vasocostrizione ipossica, entrano in gioco anche altri fattori. Uno di questi fattori potrebbe essere l'infiammazione, come suggeriscono i risultati conseguiti da Wielpütz et al., riguardanti il miglioramento della perfusione polmonare dopo il trattamento della RTE [38]. Sarebbe interessante anche studiare se la reversibilità di TA/HP sia limitata solo ai pazienti affetti da una forma lieve di FC o si verifichi anche nella malattia in fase più avanzata. In numerose malattie polmonari croniche, inoltre, la circolazione polmonare risulta ridotta o occlusa a livello delle arteriole polmonari a causa di vasocostrizione ipossica, trombosi intravascolare e vasculite [40]. Di conseguenza, le arterie

[2] WIP, il prodotto è attualmente in fase di sviluppo e non destinato alla vendita negli Stati Uniti e in altri paesi. Non è possibile garantirne la disponibilità futura.

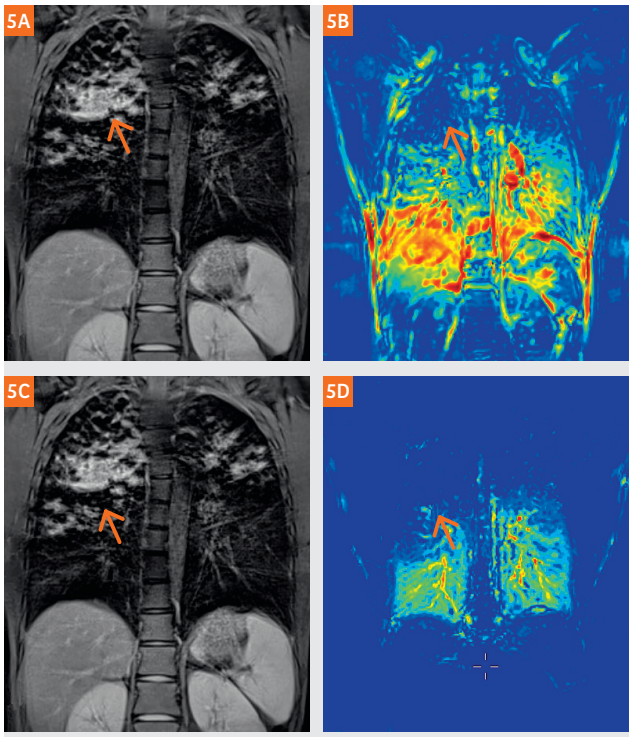


Figura 5: (5A, C) navigator-triggered BLADE coronale a fine espirazione pesata in DP, (5B) mappa di ventilazione con decomposizione di Fourier[2] e (5D) mappa di perfusione con decomposizione di Fourier. Si noti la vasta area di bronchiectasia, ostruzione da muco e consolidazione nel lobo superiore destro (frecce in 5A, C). La regione appare inoltre non essere correttamente ventilata (freccia in 5B) e perfusa (freccia in 5D) nelle corrispondenti mappe di ventilazione e perfusione con decomposizione di Fourier.

bronchiali proliferano e si dilatano per sostituire la circolazione polmonare. I vasi bronchiali dilatati, presenti in una zona di infiammazione attiva o cronica, si possono rompere a causa dell'erosione prodotta da un agente batterico o dall'elevata pressione sanguigna locale. Il sangue arterioso sotto l'effetto della pressione arteriosa sistemica si infiltra successivamente nell'albero respiratorio portando alla comparsa di emottisi massiva. La capacità della CE-MRI di apprezzare l'ipertrofia della circolazione bronchiale nel polmone colpito può migliorare significativamente la gestione di questi pazienti (Fig. 4). Infine, altre tecniche che non utilizzano agente di contrasto come la decomposizione di Fourier (FD)[2] o la tecnica ASL (Arterial Spin Labeling) potrebbero essere ulteriormente sviluppate al fine di ottenere informazioni sulla perfusione senza somministrare il contrasto [41, 42].

Valutazione della ventilazione

Varie sono le tecniche disponibili per l'imaging della ventilazione con RM. La tecnica più studiata è quella che utilizza l'MRI con gas iperpolarizzati [43]. L'MRI con gas iperpolarizzati impiega mezzi di contrasto gassosi a base di elio (3He) e xenon (129Xe) per fornire immagini ad alta risoluzione di ventilazione polmonare, microstruttura e scambio gassoso [43]. Nonostante il grande potenziale, l'elevata complessità di questa tecnica e il costo dei gas nobili, oltre alla necessità di utilizzare dotazioni hardware dedicate, ne limita l'applicazione nella pratica clinica [44]. Più flessibile e promettente è la tecnica della MRI oxygen-enhanced che sfrutta l'effetto paramagnetico dell'ossigeno per ridurre i tempi di rilassamento T1 ottenendo mappe della distribuzione dell'ossigeno nei polmoni [45, 46]. La MRI oxygen-enhanced è già stata applicata e testata in pazienti asmatici e con malattia polmonare ostruttiva cronica [46, 47]. Benché meno costosa e maggiormente disponibile rispetto alla MRI con gas iperpolarizzati, tale tecnica non è ancora stata trasferita nella pratica clinica a causa dei lunghi tempi di acquisizione richiesti (5-30 min) [43]. La tecnica più promettente per la MRI della ventilazione è una sequenza basata su SSFP senza contrasto che fornisce mappe della ventilazione e della perfusione [48], Denominata FD, è una tecnica a respiro libero che non utilizza agenti di contrasto gassosi o endovenosi. La FD è già stata validata in volontari sani e in pazienti affetti da FC [41, 49] (Fig. 5).

MRI per valutare la meccanica delle vie aeree centrali

Abbiamo sviluppato un protocollo MRI per valutare le dinamiche delle vie aeree centrali [52]. Di routine, le vie aeree centrali vengono sottoposte a valutazione broncoscopica, una tecnica che tuttavia presenta alcuni svantaggi [53]. La broncoscopia nei bambini di norma richiede l'anestesia, non consentendo quindi di compiere rilevanti manovre respiratorie (ossia espirazione forzata e tosse) e rendendo difficoltoso eseguire misurazioni precise delle dimensioni delle vie aeree [53]. Una valutazione dinamica può essere eseguita con un esame CT, ma la MRI offre il vantaggio di evitare l'esposizione a radiazioni ionizzanti, fattore di particolare importanza per i pazienti pediatrici1 o per i pazienti che devono sottoporsi a studi di imaging ripetuti [54]. Il nostro studio ci ha dato modo di dimostrare che la cine-MRI è una tecnica attuabile nei pazienti pediatrici [52]. Utilizzando uno spirometro compatibile con la MRI, siamo stati in grado di eseguire manovre respiratorie specifiche, quali il picco di flusso o la tosse, che ci hanno aiutato nella diagnosi di tracheomalacia [52], offrendo quindi alla cine-MRI controllata con spirometro l'enorme possibilità di sostituire la broncoscopia o la cine-CT.

MRI per valutare la meccanica del diaframma

La valutazione della funzionalità del diaframma è di grande rilevanza in molte malattie [55, 56]. Neuropatie quali la distrofia muscolare o la malattia degenerativa metabolica possono compromettere la funzionalità diaframmatica [56, 57] e conseguentemente portare a un'insufficienza respiratoria [57]. Attualmente, il gold standard per la valutazione del movimento del diaframma è rappresentato dalle prove di

[1] La scansione di RM non è ancora stata definita sicura per l'acquisizione di immagini di feti e neonati con meno di due anni. Il medico responsabile deve valutare i benefici di un esame MRI rispetto agli esami eseguiti con altre procedure di imaging.

funzionalità polmonare, le quali, come già affermato, sono limitate da una bassa sensibilità e un'elevata variabilità [58]. Per quanto riguarda l'imaging, l'ecografia (US) è le tecnica più diffusamente utilizzata nella valutazione del movimento del diaframma [59]. In effetti, rispetto alla MRI, la US costa meno ed è più veloce, pur non avvalendosi di funzionalità trasversali ed essendo caratterizzata da un'ampia variabilità per la sua dipendenza dall'operatore [56, 59]. La MRI ha un grande potenziale per fornire sensibili biomarcatori di imaging della motilità diaframmatica [60, 61]. Nel nostro studio, abbiamo applicato un protocollo cine-MRI controllato mediante spirometria per valutare la motilità del diaframma in pazienti con malattia di Pompe e in gruppo di volontari sani [55]. La malattia di Pompe è un difetto metabolico generico ereditario, caratterizzato dall'accumulo di glicogeno all'interno di muscoli e nervi [62], che esita in progressiva astenia muscolare, ipotonia, ricorrenti infezioni toraciche sino all'insufficienza respiratoria [62]. La terapia enzimatica sostitutiva disponibile per il trattamento di questa malattia ha un costo di circa 23.000 € al mese [63]. La PFT può essere indicativa di debolezza diaframmatica, mostrando una differenza fra capacità vitale forzata (FVC) in posizione seduta e supina o una diminuita pressione inspiratoria media (MIP), ma fornisce solo informazioni indirette sulla meccanica del diaframma. Dal nostro studio apprendiamo che la MRI può essere uno strumento sensibile per la valutazione della meccanica del diaframma [55]. Dimostriamo che nei pazienti affetti dalla malattia di Pompe lo spostamento del diaframma può essere gravemente compromesso [55].
Questi pazienti, inoltre, possono essere stratificati in rapporto allo spostamento del diaframma, che risulta estremamente compromesso in alcuni pazienti, mentre in altri si rileva una funzionalità residua del diaframma in posizione supina [55]. Il vantaggio primario della MRI in confronto all'esame ecografico risiede nel maggiore dettaglio delle informazioni anatomiche 3D ottenibile in condizioni dinamiche e statiche e nella ripetibilità della tecnica. Il nostro protocollo MRI fornisce altresì il vantaggio dell'util izzo combinato con lo spirometro, consentendo di correlare la funzionalità polmonare ai parametri della MRI riguardanti il diaframma.
L'abbinamento di questi parametri può fornire nuovi elementi utili riguardo al processo patologico e alla sua risposta alla terapia. Questo metodo è stato recentemente migliorato grazie all'introduzione di strumenti software automatici che consentono di analizzare il movimento del diaframma e di altri muscoli preposti alla respirazione [64]. Ove validata, questa tecnica è probabile che si imponga come un importante strumento diagnostico di altre malattie, quali l'ernia diaframmatica congenita, la paralisi del diaframma e altre cause di debolezza dei cingoli degli arti.

Ulteriori indicazioni per ricerche future

Si aprono molteplici opportunità per migliorare ulteriormente il ruolo della MRI del torace come strumento di diagnosi e monitoraggio.

Standardizzazione del protocollo di MRI

Come precedentemente evidenziato, la ragione principale dell'impiego limitato della MRI del torace nella pratica clinica va imputata alla mancanza di standardizzazione fra fornitori di MRI e strutture ospedaliere. Sono pochi i centri ad aver acquisito sufficiente esperienza da poter introdurre la metodica MRI del torace nella pratica clinica di routine [28]. La maggior parte degli pneumologi non ne conosce le funzionalità, preferendo quindi affidarsi alla CT. Anche tra i radiologi la MRI del torace è considerata una tecnica difficile e di lunga esecuzione, essenzialmente perché non ne hanno acquisito familiarità. Tuttavia, grazie alle nuove scoperte in campo tecnologico di quest'ultimo decennio, si può dire che la MRI del torace sia ora pronta per essere introdotta nella pratica clinica [7, 65]. Attraverso una collaborazione di respiro internazionale, miriamo allo sviluppo di un protocollo per la MRI del torace VIPS teso a fornire informazioni su Ventilazione, Infiammazione, Perfusione e Struttura in un'unica sessione della durata massima di mezz'ora [21]. Questo protocollo verrà armonizzato tra i principali fornitori di tecnologia MRI (General Electric, Philips e Siemens Healthcare). La piattaforma VIPS sarà in prima istanza testata per il monitoraggio della malattia polmonare legata alla FC in fase di esacerbazione polmonare e in seguito per altre pneumopatie croniche.

Altre applicazioni della MRI polmonare nei pazienti pediatrici

La MRI del torace si presta per la valutazione di diverse malattie polmonari croniche. La displasia broncopolmonare (BPD) è una grave condizione polmonare cronica associata a una sequela respiratoria a lungo termine [66]. La CT del torace trova impiego per la valutazione e il monitoraggio delle variazioni polmonari strutturali nella BPD [67]. Nonostante i protocolli di CT a dosaggio basso o ultra-basso sviluppati per la BPD, la giovane età di questi pazienti e la necessità di doversi sottoporre ripetutamente a esami di imaging costituiscono motivo di preoccupazione per il rischio di sviluppo di tumore da radiazione. Come tecnica che non richiede l'uso di radiazioni, la MRI consentirebbe di ripetere gli esami di imaging in pazienti con BPD [68] e di ottenere informazioni sulle variazioni strutturali dei polmoni ma anche sulla ventilazione e sulla perfusione. Queste informazioni funzionali potrebbero essere rilevanti per capire il meccanismo patofisiologico di base della BPD e il motivo della progressione in malattia polmonare cronica ostruttiva di grado severo in alcuni pazienti. Anche la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) e l'asma sono tra le malattie sottoponibili a indagine MRI. Per la visualizzazione del parenchima, sequenze con tempo di eco ultracorto (UTE) e zero (ZTE) hanno dimostrato migliore risoluzione spaziale, rapporto segnale-rumore (SNR) e rapporto contrasto-rumore (CNR) rispetto alle sequenze convenzionali [69, 70]. Grazie a queste sequenze, è possibile differenziare i pazienti con BPCO dai soggetti sani e classificarli in base al grado di severità della malattia [70]. In effetti, con un grado di BPCO aumentato, la distribuzione

dell'intensità del segnale del parenchima si sposta verso intensità di segnale più basse, consentendo di utilizzare il segnale UTE per quantificare la distruzione del tessuto parenchimale e l'infiammazione [70]. Queste misure sono altamente riproducibili e si prestano all'uso in studi longitudinali.

Vari studi hanno dimostrato l'utilità dell'imaging MRI della ventilazione per patologie quali BPCO e asma [47, 71-73]. Ad esempio, la oxygen-enhanced MRI ha messo in evidenza una più alta correlazione fra la PFT e i parametri clinici della BPCO rispetto alla CT, con un più alto potenziale per una classificazione dello stadio clinico più accurata [72]. Risultati analoghi sono stati dimostrati nei pazienti asmatici [74]. Dato interessante da notare, nei pazienti affetti da BPCO non è stata sinora ancora testata la decomposizione di Fourier, una tecnica che offrirebbe il vantaggio di ottenere informazioni sulla ventilazione e la perfusione in una singola scansione a respiro libero, senza somministrazione del contrasto. I biomarcatori di perfusione potrebbero diventare rilevanti per le sperimentazioni cliniche e l'utilizzo della decomposizione di Fourier eviterebbe di somministrare gadolinio, oggetto di recente dibattito in seguito all'evidenza della sua deposizione a livello cerebrale [75]. La perfusione polmonare nella BPCO e nell'asma è stata ampiamente studiata con la MRI [76–82]. Per classificare la gravità della BPCO sono stati descritti molteplici parametri quantitativi e semiquantitativi derivati dalla perfusione [76–78]. In modo interessante, la MRI risulta più sensibile rispetto alla CT nell'identificare precoci anomalie di perfusione fra i soggetti di controllo e i soggetti affetti da BCPO di grado lieve [78]. Un'analisi quantitativa completa della perfusione microvascolare polmonare pare rivelarsi laboriosa in termini di tempo e non necessaria [76]. Esiste in realtà una stretta correlazione fra parametri di perfusione quantitativi e semiquantitativi, che rende i valori semiquantitativi utili come marcatori surrogati di flusso ematico polmonare regionale (PBF) nella pratica clinica e per gli esami di follow-up [76].

Sviluppo di strumenti software per la MRI del torace

Un altro importante fattore che limita l'uso della MRI nella pratica clinica è la mancanza di strumenti software dedicati per l'analisi automatica della MRI toracica. Ad oggi non sono disponibili in commercio software per la segmentazione automatica dei polmoni e delle vie aeree nelle immagini di risonanza magnetica. Strumenti di questo tipo sono indispensabili per completare il passaggio dall'imaging qualitativo all'imaging quantitativo. I medici hanno bisogno di estrarre dalle immagini numeri significativi che consentano di determinare oggettivamente la progressione, la stabilità o il miglioramento della malattia. Il nostro gruppo punta a sviluppare sistemi di scoring per varie patologie polmonari che possano in definitiva essere automatizzati. I biomarcatori ottenuti mediante questi strumenti software saranno integrati nel referto che accompagna l'esame di radiologia.

Sommario

In questo saggio abbiamo dimostrato le molteplici capacità della MRI per l'imaging polmonare. La MRI del torace è una tecnica pronta ad essere convertita in un eccezionale strumento di imaging, in grado di fornire in un'unica sessione informazioni strutturali e funzionali. Varie malattie polmonari ostruttive croniche potrebbero trarre vantaggio dallo sviluppo della piattaforma VIPS MRI, la quale apre nuovi scenari di diagnostica clinica e possibilità di sperimentazioni cliniche interventistiche.

Bibliografia

1 Ciet P, Tiddens HAWM, Wielopolski PA, Wild JM, Lee EY, Morana G, Lequin MH. Magnetic resonance imaging in children: common problems and possible solutions for lung and airways imaging. Pediatr. Radiol. [Internet] 2015. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26342643.

2 Muller NL. Computed tomography and magnetic resonance imaging: past, present and future. Eur Respir J Suppl [Internet] 2002; 35: 3s–12s. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12064679.

3 Goo HW. Advanced functional thoracic imaging in children: From basic concepts to clinical applications. Pediatr. Radiol. 2013; 43: 262–268.

4 Lobo L, Antunes D. Chest CT in infants and children. Eur. J. Radiol. [Internet] Elsevier Ireland Ltd; 2013; 82: 1108–1117. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2011.12.006.

5 De Wever W, Verschakelen J, Coolen J. Role of imaging in diagnosis, staging and follow-up of lung cancer. Curr Opin Pulm Med [Internet] 2014; 20: 385–392. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24837705.

6 Wild JM, Marshall H, Bock M, Schad LR, Jakob PM, Puderbach M, Molinari F, Van Beek EJR, Biederer J. MRI of the lung (1/3): methods.
Insights Imaging [Internet] 2012 [cited 2014 Feb 1]; 3: 345–353. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3481083&tool=pmcentrez&rendertype=abstract.

7 Biederer J, Beer M, Hirsch W, Wild J, Fabel M, Puderbach M, Van Beek EJR. MRI of the lung (2/3). Why ... when ... how?
Insights Imaging [Internet] 2012 [cited 2014 Jan 22]; 3: 355–371. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3481084&tool=pmcentrez&rendertype=abstract.

8 Kuo W, Ciet P, Tiddens H a WM, Zhang W, Guillerman RP, van Straten M. Monitoring cystic fibrosis lung disease by computed tomography. Radiation risk in perspective. Am. J. Respir. Crit. Care Med. [Internet] 2014 [cited 2014 Jun 6]; 189: 1328–1336. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24697683.

9 Egan ME. Genetics of Cystic Fibrosis: Clinical Implications. Clin. Chest Med. [Internet] 2016; 37: 9–16. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26857764.

10 Spoonhower KA, Davis PB. Epidemiology of Cystic Fibrosis. Clin. Chest Med. [Internet] 2016; 37: 1–8. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26857763.

11 Tiddens HAWM, Rosenow T. What did we learn from two decades of chest computed tomography in cystic fibrosis ? Pediatr. Radiol. 2014; 44: 1490–1495.

12 de Jong P A, Lindblad A, Rubin L, Hop WCJ, de Jongste JC, Brink M, Tiddens HAWM. Progression of lung disease on computed tomography and pulmonary function tests in children and adults with cystic fibrosis. Thorax [Internet] 2006 [cited 2013 Dec 22]; 61: 80–85. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2080716&tool=pmcentrez&rendertype=abstract.
13 Pearce MS, Salotti J a, Little MP, McHugh K, Lee C, Kim KP, Howe NL, Ronckers CM, Rajaraman P, Sir Craft AW, Parker L, Berrington de González A. Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: a retrospective cohort study. Lancet [Internet] Elsevier Ltd; 2012 [cited 2014 Jan 21]; 380: 499–505. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3418594&tool=pmcentrez&rendertype=abstract.
14 Miglioretti DL, Johnson E, Williams A, Greenlee RT, Weinmann S, Solberg LI, Feigelson HS, Roblin D, Flynn MJ, Vanneman N, Smith-Bindman R. The use of computed tomography in pediatrics and the associated radiation exposure and estimated cancer risk. JAMA Pediatr. [Internet] 2013 [cited 2013 Dec 14]; 167: 700–707. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23754213.
15 Puderbach M, Eichinger M, Haeselbarth J, Ley S, Kopp-Schneider A, Tuengerthal S, Schmaehl A, Fink C, Plathow C, Wiebel M, Demirakca S, Müller F-M, Kauczor H-U. Assessment of morphological MRI for pulmonary changes in cystic fibrosis (CF) patients: comparison to thin-section CT and chest x-ray. Invest. Radiol. [Internet] 2007 [cited 2014 Feb 28]; 42: 715–725. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17984769.
16 Failo R, Wielopolski PA, Tiddens HAWM, Hop WCJ, Mucelli RP, Lequin MH. Lung morphology assessment using MRI: a robust ultra-short TR/TE 2D steady state free precession sequence used in cystic fibrosis patients. Magn. Reson. Med. [Internet] 2009 [cited 2013 Dec 22]; 61: 299–306. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19165879.
17 Rajaram S, Swift AJ, Capener D, Telfer A, Davies C, Hill C, Condliffe R, Elliot C, Hurdman J, Kiely DG, Wild JM. Lung morphology assessment with balanced steady-state free precession MR imaging compared with CT. Radiology [Internet] 2012 [cited 2014 Feb 4]; 263: 569–577. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22371608.
18 Paschal CB, Morris HD. K-space in the clinic. J. Magn. Reson. Imaging [Internet] 2004 [cited 2014 Feb 1]; 19: 145–159. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14745747.
19 Hennig J. K-space sampling strategies. Eur. Radiol. [Internet] 1999 [cited 2014 Jun 6]; 9: 1020–1031. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10415232.
20 Wright KL, Hamilton JI, Griswold MA, Gulani V, Seiberlich N. Non-Cartesian parallel imaging reconstruction. J. Magn. Reson. Imaging 2014; 40: 1022–1040.
21 Tiddens HAWM, Stick SM, Wild JM, Ciet P, Parker GJM, Koch A, Vogel-Claussen J. Respiratory tract exacerbations revisited: Ventilation, inflammation, perfusion, and structure (VIPS) monitoring to redefine treatment. Pediatr. Pulmonol. [Internet] 2015; 50: S57–S65. Available from: http://doi.wiley.com/10.1002/ppul.23266.
22 Hirokawa Y, Isoda H, Maetani YS, Arizono S, Shimada K, Togashi K. Evaluation of motion correction effect and image quality with the periodically rotated overlapping parallel lines with enhanced reconstruction (PROPELLER) (BLADE) and parallel imaging acquisition technique in the upper abdomen. J. Magn. Reson. Imaging [Internet] 2008 [cited 2014 Feb 28]; 28: 957–962. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18821630.
23 Ciet P, Serra G, Bertolo S, Spronk S, Ros M, Fraioli F, Quattrucci S, Assael MB, Catalano C, Pomerri F, Tiddens HAWM, Morana G. Assessment of CF lung disease using motion corrected PROPELLER MRI: a comparison with CT. Eur. Radiol. [Internet] 2015; 26: 780–787. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26024847.
24 Renz DM, Scholz O, Böttcher J, Maurer MH, Denecke T, Schwarz C, Pfeil A, Streitparth F, Huppertz A, Mehl A, Poellinger A, Staab D, Hamm B, Mentzel H-J. Comparison Between Magnetic Resonance Imaging and Computed Tomography of the Lung in Patients With Cystic Fibrosis With Regard to Clinical, Laboratory, and Pulmonary Functional Parameters. Invest. Radiol. [Internet] 2015; 50: 21–24. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26154442.
25 Dournes G, Menut F, Macey J, Fayon M, Chateil J-F, Salel M, Corneloup O, Montaudon M, Berger P, Laurent F. Lung morphology assessment of cystic fibrosis using MRI with ultra-short echo time at submillimeter spatial resolution. Eur. Radiol. [Internet] 2016. Available from: http://link.springer.com/10.1007/s00330-016-4218-5.
26 Dournes G, Grodzki D, Macey J, Girodet P-O, Fayon M, Chateil J-F, Montaudon M, Berger P, Laurent F. Quiet Submillimeter MR Imaging of the Lung Is Feasible with a PETRA Sequence at 1.5 T. Radiology MAGNETOM Flash (68) 2/2017 www.siemens.com/magnetom-world 108 Clinical Thoracic Imaging [Internet] 2015; 276: 258–265. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25768672.
27 Ackman JB. A practical guide to nonvascular thoracic magnetic resonance imaging. J. Thorac. Imaging [Internet] 2014; 29: 17–29. Available from: http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&id=24361974&retmode=ref&cmd=prlinks\npapers2://publication/doi/10.1097/RTI.0000000000000056.
28 Ackman JB. A practical guide to nonvascular thoracic magnetic resonance imaging. J. Thorac. Imaging 2014; 29: 17–29.
29 Keenan K, Stupic K, Boss M, Russek S, Chenevert T, Prasad P, Reddick W, Cecil K, Zheng J, Hu P, Jackson E. Multi-site, multivendor comparison of T1 measurement using ISMRM/NIST system phantom. Int. Soc. Magn. Reson. Med. 2016. p. #3290.
30 Ciet P, Serra G, Andrinopoulou ER, Bertolo S, Ros M, Catalano C, Colagrande S, Tiddens HAWM, Morana G. Diffusion weighted imaging in cystic fibrosis disease: beyond morphological imaging. Eur. Radiol. [Internet] 2016. Available from: http://link.springer.com/10.1007/s00330-016-4248-z.
31 Nichols DP, Chmiel JF. Inflammation and its genesis in cystic fibrosis. Pediatr. Pulmonol. [Internet] 2015; 50 Suppl 4: S39-56. Available from: http://doi.wiley.com/10.1002/ppul.23242.
32 Cohen-Cymberknoh M, Kerem E, Ferkol T, Elizur A. Airway inflammation in cystic fibrosis: molecular mechanisms and clinical implications. Thorax [Internet] 2013; 68: 1157–1162. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23704228.
33 Belessis Y, Dixon B, Hawkins G, Pereira J, Peat J, MacDonald R, Field P, Numa A, Morton J, Lui K, Jaffe A. Early cystic fibrosis lung disease detected by bronchoalveolar lavage and lung clearance index. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2012; 185: 862–873.
34 Keen C, Gustafsson P, Lindblad A, Wennergren G, Olin A-C. Low levels of exhaled nitric oxide are associated with impaired lung function in cystic fibrosis. Pediatr. Pulmonol. 2010; 45: 241–248.
35 Wagener JS, Elkin EP, Pasta DJ, Schechter MS, Konstan MW, Morgan WJ, Investigators and Coordinators of the Epidemiologic Study of Cystic Fibrosis. Pulmonary function outcomes for assessing cystic fibrosis care. J. Cyst. Fibros. [Internet] European Cystic Fibrosis Society.; 2015; 14: 376–383. Available from: http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1569199314002690.

36 Horsley A, Wild JM. Ventilation heterogeneity and the benefits and challenges of multiple breath washout testing in patients with cystic fibrosis. Paediatr. Respir. Rev. [Internet] Elsevier Ltd; 2015; 16: 15–18. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.prrv.2015.07.010.
37 Amin R, Charron M, Grinblat L, Shammas A, Grasemann H, Graniel K, Ciet P, Tiddens H, Ratjen F. Cystic Fibrosis: Detecting Changes in Airway Inflammation with FDG PET/CT. Radiology 2012. p. 868–875.
38 Wielpütz MO, Puderbach M, Kopp-Schneider A, Stahl M, Fritzsching E, Sommerburg O, Ley S, Sumkauskaite M, Biederer J, Kauczor H-U, Eichinger M, Mall M a. Magnetic Resonance Imaging Detects Changes in Structure and Perfusion, and Response to Therapy in Early Cystic Fibrosis Lung Disease. Am. J. Respir. Crit. Care Med. [Internet] 2014; : 1–49. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24564281.
39 Ciet P, Bos A, Wielopolski P, Hernández-Tamames J, de Bruijne M, Tiddens HAWM, Perez-Rovira A. Three-dimensional Fourier Decomposition Ventilation Magnetic Resonance Lung Imaging Poster #4875, European Conference Radiology (ECR) 2017.
40 Deffebach M, Charan N, Lakshminarayan S, Butler J. The bronchial circulation. Small, but a vital attribute of the lung. Am Rev Respir Dis 1987; 135(2): 463–481.
41 Bauman G, Puderbach M, Heimann T, Kopp-Schneider A, Fritzsching E, Mall MA, Eichinger M. Validation of Fourier decomposition MRI with dynamic contrast-enhanced MRI using visual and automated scoring of pulmonary perfusion in young cystic fibrosis patients. Eur. J. Radiol. [Internet] Elsevier Ireland Ltd; 2013 [cited 2014 Feb 1]; 82: 2371–2377. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24016829.
42 Schraml C, Schwenzer NF, Martirosian P, Boss A, Schick F, Schäfer S, Stern M, Claussen CD, Schäfer JF. Non-invasive pulmonary perfusion assessment in young patients with cystic fibrosis using an arterial spin labeling MR technique at 1.5 T. MAGMA [Internet] 2012 [cited 2013 Dec 22]; 25: 155–162. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21786163.
43 Fain SB, Korosec FR, Holmes JH, O'Halloran R, Sorkness RL, Grist TM. Functional lung imaging using hyperpolarized gas MRI. J. Magn. Reson. Imaging [Internet] 2007 [cited 2013 Dec 22]; 25: 910–923. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17410561.
44 Lilburn DML, Pavlovskaya GE, Meersmann T. Perspectives of hyperpolarized noble gas MRI beyond 3He. J. Magn. Reson. [Internet] 2013 [cited 2014 Feb 3]; 229: 173–186. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3611600&tool=pmcentrez&rendertype=abstract.
45 Jakob PM, Wang T, Schultz G, Hebestreit H, Hebestreit A, Hahn D. Assessment of human pulmonary function using oxygen-enhanced T(1) imaging in patients with cystic fibrosis. Magn. Reson. Med. [Internet] 2004; 51: 1009–1016. Available from: http://apps.webofknowledge.com/full_record.do?product=WOS&search_ralSearch&qid=3&SID=P1l8kGdSujUDf9X25m5&page=1&doc=8.
46 Stadler A, Stiebellehner L, Jakob PM, Arnold JFT, Eisenhuber E, von Katzler I, Bankier AA. Quantitative and O(2) enhanced MRI of the pathologic lung: findings in emphysema, fibrosis, and cystic fibrosis. Int. J. Biomed. Imaging [Internet] 2007; 2007: 23624. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17710253.
47 Zhang W-J, Niven RM, Young SS, Liu Y-Z, Parker GJM, Naish JH. Dynamic oxygen-enhanced magnetic resonance imaging of the lung in asthma—Initial experience. Eur. J. Radiol. [Internet] Elsevier Ireland Ltd; 2015; 84: 318–326. Available from: http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0720048X14005051.
48 Bauman G, Puderbach M, Deimling M, Jellus V, Chefd'hotel C, Dinkel J, Hintze C, Kauczor H-U, Schad LR. Non-contrast-enhanced perfusion and ventilation assessment of the human lung by means of fourier decomposition in proton MRI. Magn. Reson. Med. [Internet] 2009 [cited 2014 Feb 6]; 62: 656–664. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19585597.
49 Lederlin M, Bauman G, Eichinger M, Dinkel J, Brault M, Biederer J, Puderbach M. Functional MRI using Fourier decomposition of lung signal: reproducibility of ventilation- and perfusion-weighted imaging in healthy volunteers. Eur. J. Radiol. [Internet] Elsevier Ireland Ltd; 2013 [cited 2013 Dec 24]; 82: 1015–1022. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23295084.
50 Saranathan M, Rettmann DW, Hargreaves BA, Clarke SE, Vasanawala SS. DIfferential subsampling with cartesian ordering (DISCO): A high spatio-temporal resolution dixon imaging sequence for multiphasic contrast enhanced abdominal imaging. J. Magn. Reson. Imaging 2012; 35: 1484–1492.
51 Ciet P, Wielopolski P, van der Wiel E, Krestin GP, Lequin MH, Morana G, Tiddens HAMW. Contrast-enhanced MRI (CE-MRI) is more sensitive to detect small airways disease than proton-MRI (MRI): a comparative study in cystic fibrosis (CF) lung disease (SS 604), B-0416, European Conference Radiology (ECR) 2012.
52 Ciet P, Wielopolski P, Manniesing R, Lever S, de Bruijne M, Morana G, Muzzio PC, Lequin MH, Tiddens HAWM. Spirometercontrolled cine magnetic resonance imaging used to diagnose tracheobronchomalacia in paediatric patients. Eur. Respir. J. [Internet] 2014 [cited 2014 Jan 29]; 43: 115–124. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23598953.
53 Williamson JP, James AL, Phillips MJ, Sampson DD, Hillman DR, Eastwood PR. Quantifying tracheobronchial tree dimensions: MAGNETOM Flash (68) 2/2017 www.siemens.com/magnetom-world Thoracic Imaging Clinical 109 methods, limitations and emerging techniques. Eur. Respir. J. [Internet] 2009 [cited 2014 May 29]; 34: 42–55. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19567601.
54 Boiselle PM, Ernst A. Recent advances in central airway imaging. Chest [Internet] 2002; 121: 1651–1660. Available from: <Go to ISI>://WOS:000175650500046.
55 Wens SC, Ciet P, Perez-Rovira A, Logie K, Salamon E, Wielopolski P, de Bruijne M, Kruijshaar ME, Tiddens HA, van Doorn PA, van der Ploeg AT. Lung MRI and impairment of diaphragmatic function in Pompe disease. BMC Pulm. Med. [Internet]; 2015; 15: 54. Available from: http://www.biomedcentral.com/1471-2466/15/54.
56 Kharma N. Dysfunction of the diaphragm: imaging as a diagnostic tool. Curr. Opin. Pulm. Med. [Internet] 2013; 19: 394–398. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23715292.
57 Nason LK, Walker CM, McNeeley MF, Burivong W, Fligner CL, Godwin JD. Imaging of the diaphragm: anatomy and function. Radiographics [Internet] 2012 [cited 2014 Feb 1]; 32: E51-70. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22411950.
58 Pacia EB, Aldrich TK. Assessment of diaphragm function. Chest Surg. Clin. N. Am. [Internet] 1998; 8: 225–236. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9619303.
59 Chavhan GB, Babyn PS, Cohen R a, Langer JC. Multimodality imaging of the pediatric diaphragm: anatomy and pathologic conditions. Radiographics 2010; 30: 1797–1817.
60 Eichinger M, Tetzlaff R, Puderbach M, Woodhouse N, Kauczor H-U. Proton magnetic resonance imaging for assessment of lung function and respiratory dynamics. Eur. J. Radiol. [Internet] 2007 [cited 2013 Dec 22]; 64: 329–334. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17889475.
61 Unal O, Arslan H, Uzun K, Ozbay B, Sakarya ME. Evaluation of diaphragmatic movement with MR fluoroscopy in chronic obstructive pulmonary disease. Clin. Imaging [Internet] 2001; 24: 347–350. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11368935.
62 Pellegrini N, Laforet P, Orlikowski D, Pellegrini M, Caillaud C, Eymard B, Raphael JC, Lofaso F. Respiratory insufficiency and limb muscle weakness in adults with Pompe's disease. Eur. Respir. J. 2005; 26: 1024–1031.

63 Kanters T a, Hoogenboom-Plug I, Rutten-Van Mölken MPMH, Redekop WK, van der Ploeg AT, Hakkaart L. Cost-effectiveness of enzyme replacement therapy with alglucosidase alfa in classicinfantile
patients with Pompe disease. Orphanet J. Rare Dis. [Internet] 2014; 9: 75. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4038090&tool=pmcentrez&rendertype=abstract.
64 Mogalle K, Perez-rovira A, Ciet P, Doorn PA Van, Tiddens HAWM, Ploeg AT Van Der, Bruijne M De, Mc E. Quantification of Diaphragm Mechanics in Pompe Disease using Dynamic 3D MRI. PLoS One 2016; (In Press): 1–23.
65 Biederer J, Mirsadraee S, Beer M, Molinari F, Hintze C, Bauman G, Both M, Van Beek EJR, Wild J, Puderbach M. MRI of the lung (3/3)-current applications and future perspectives. Insights Imaging [Internet] 2012 [cited 2013 Dec 14]; 3: 373–386. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3481076&tool=pmcentrez&rendertype=abstract.
66 Lal CV, Ambalavanan N. Biomarkers, Early Diagnosis, and Clinical Predictors of Bronchopulmonary Dysplasia. Clin. Perinatol. [Internet] 2015; 42: 739–754. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26593076.
67 Walkup LL, Woods JC. Newer Imaging Techniques for Bronchopulmonary Dysplasia. Clin. Perinatol. [Internet] 2015; 42: 871–887. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26593084.
68 Walkup LL, Woods JC. Newer Imaging Techniques for Bronchopulmonary Dysplasia. Clin. Perinatol. 2015; 42: 871–887.
69 Ohno Y, Nishio M, Koyama H, Yoshikawa T, Matsumoto S, Seki S, Obara M, van Cauteren M, Takahashi M, Sugimura K. Pulmonary 3 T MRI with ultrashort TEs: influence of ultrashort echo time interval on pulmonary functional and clinical stage assessments of smokers. J. Magn. Reson. Imaging [Internet] 2014; 39: 988–997. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24123342.
70 Ma W, Sheikh K, Svenningsen S, Pike D, Guo F, Etemad-Rezai R, Leipsic J, Coxson HO, McCormack DG, Parraga G. Ultra-short echo-time pulmonary MRI: Evaluation and reproducibility in COPD subjects with and without bronchiectasis. J. Magn. Reson. Imaging [Internet] 2015; 41: 1465–1474. Available from: http://doi.wiley.com/10.1002/jmri.24680.
71 Ohno Y, Hatabu H, Takenaka D, Van Cauteren M, Fujii M, Sugimura K. Dynamic oxygen-enhanced MRI reflects diffusing capacity of the lung. Magn. Reson. Med. 2002; 47: 1139–1144.
72 Ohno Y, Iwasawa T, Seo JB, Koyama H, Takahashi H, Oh Y-M, Nishimura Y, Sugimura K. Oxygen-enhanced Magnetic Resonance Imaging versus Computed Tomography. Am. J. Respir. Crit. Care Med. [Internet] 2008; 177: 1095–1102. Available from: http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/rccm.200709-1322OC.
73 Kruger SJ, Nagle SK, Couch MJ, Ohno Y, Albert M, Fain SB. Functional imaging of the lungs with gas agents. J. Magn. Reson. Imaging [Internet] 2015. Available from: http://doi.wiley.com/10.1002/jmri.25002.
74 Ohno Y, Nishio M, Koyama H, Seki S, Yoshikawa T, Matsumoto S, Obara M, van Cauteren M, Sugimura K. Asthma: Comparison of Dynamic Oxygen-enhanced MR Imaging and Quantitative Thin-Section CT for Evaluation of Clinical Treatment. Radiology [Internet] 2014; 273: 132660. Available from: http://dx.doi.org/10.1148/radiol.14132660.
75 Murata N, Gonzalez-Cuyar LF, Murata K, Fligner C, Dills R, Hippe D, Maravilla KR. Macrocyclic and Other Non–Group 1 Gadolinium Contrast Agents Deposit Low Levels of Gadolinium in Brain and Bone Tissue. Invest. Radiol. [Internet] 2016; 0: 1. Available from: http://content.wkhealth.com/linkback/enurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00004424-900000000-99224.
76 Hueper K, Parikh MA, Prince MR, Schoenfeld C, Liu C, Bluemke DA, Dashnaw SM, Goldstein T a, Hoffman E a, Lima J a, Skrok J, Zheng J, Barr RG, Vogel-Claussen J. Quantitative and semiquantitative measures of regional pulmonary microvascular perfusion by magnetic resonance imaging and their relationships to global lung perfusion and lung diffusing capacity: the multiethnic study of atherosclerosis chronic obstructi. Invest. Radiol. [Internet] 2013; 48: 223–230. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3952075&tool=pmcentrez&rendertype=abstract.
77 Hueper K, Vogel-Claussen J, Parikh MA, Austin JHM, Bluemke DA, Carr J, Choi J, Goldstein TA, Gomes AS, Hoffman E a., Kawut SM, Lima J, Michos ED, Post WS, Po MJ, Prince MR, Liu K, Rabinowitz D, Skrok J, Smith BM, Watson K, Yin Y, Zambeli-Ljepovic AM, Barr RG. Pulmonary Microvascular Blood Flow in Mild Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Emphysema. The MESA COPD Study. Am. J. Respir. Crit. Care Med. [Internet] 2015; 192: 570–580. Available from:http://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.201411-2120OC.
78 Fan L, Xia Y, Guan Y, Yu H, Zhang T, Liu S, Li B. Capability of differentiating smokers with normal pulmonary function from COPD patients: a comparison of CT pulmonary volume analysis and MR perfusion imaging. Eur. Radiol. [Internet] 2013; 23: 1234–1241. Available from: http://link.springer.com/10.1007/s00330-012-2729-2.
79 Xia Y, Guan Y, Fan L, Liu S-Y, Yu H, Zhao L-M, Li B.
Dynamic Contrast Enhanced Magnetic Resonance Perfusion
MAGNETOM Flash (68) 2/2017
www.siemens.com/magnetom-world
110 Clinical Thoracic Imaging
Imaging in High-Risk Smokers and Smoking-Related COPD: Correlations with Pulmonary Function Tests and Quantitative Computed Tomography.
COPD J. Chronic Obstr. Pulm. Dis. [Internet] 2014; 11: 510–520. Available from: http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/15412555.2014.948990.
80 Sergiacomi G, Taglieri A, Chiaravalloti A, Calabria E, Arduini S, Tosti D, Citraro D, Pezzuto G, Puxeddu E, Simonetti G. Acute COPD exacerbation: 3 T MRI evaluation of pulmonary regional perfusion – Preliminary experience. Respir. Med. [Internet] Elsevier Ltd; 2014; 108: 875–882. Available from: http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0954611114001279.
81 Bryant M, Ley S, Eberhardt R, Menezes R, Herth F, Sedlaczek O, Kauczor H-U, Ley-Zaporozhan J. Assessment of the relationship between morphological emphysema phenotype and corresponding pulmonary perfusion pattern on a segmental level. Eur. Radiol. [Internet] 2015; 25: 72–80. Available from: http://link.springer.com/10.1007/s00330-014-3385-5.
82 Jobst BJ, Triphan SMF, Sedlaczek O, Anjorin A, Kauczor HU, Biederer J, Ley-Zaporozhan J, Ley S, Wielpütz MO. Functional Lung MRI in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Comparison of T1 Mapping, Oxygen-Enhanced T1 Mapping and Dynamic Contrast Enhanced Perfusion. PLoS One [Internet] 2015; 10: e0121520. Available from: http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0121520.

Contatto

Dr. Giovanni Morana
U.O. di Radiologia
Ospedale generale
Ca' Foncello
31100 Treviso
Italia
Telefono: +39-0422-322253
Fax: +39-0422-322202
gmorana@ulss.tv.it

MRI cardiaca: ottimizzazione della qualità dell'immagine e riduzione dei tempi di esame dopo l'aggiornamento a MAGNETOM Avanto^{fit}

Enrico Armando; Leonardo Maria Capitolo; Federico Cesarani

U.O Radiologia, Ospedale Cardinal Massaia, Asti, Italia

Introduzione

Gli esami MRI cardiaci sono da tempo considerati di particolarmente difficile esecuzione per i radiologi generali e i tecnici di radiologia, motivo per il quale ne viene limitato l'impiego ai centri di cardiologia accademici o dedicati. La principale difficoltà tecnica di un protocollo di MRI cardiaca standard per la valutazione della funzionalità cardiaca e la caratterizzazione dei tessuti risiede nell'elevato numero di sequenze a respiro trattenuto e attivate dal movimento cardiaco (circa cinquanta) su piani cardiaci differenti rispetto ai piani sagittale, coronale e assiale anatomici impiegati nella quasi totalità delle altre applicazioni body.

Guadagno in termini di tempo

Presso l'Unità Operativa di Radiologia dell'Ospedale Cardinal Massaia di Asti, Italia, grazie all'aggiornamento del nostro scanner MAGNETOM Avanto a MAGNETOM Avanto^{fit} completato nel 2014, i costanti passi avanti compiuti nell'ambito della MRI cardiaca hanno fatto in modo che questa metodica considerata il peggior incubo di ogni tecnico di radiologia, per via della sua eccessiva lentezza e difficoltà, sia diventata un esame di routine con pressoché la medesima durata di un protocollo cerebrale convenzionale per la sclerosi multipla. Prima che si attuasse questo aggiornamento, un protocollo di MRI cardiaca convenzionale – comprensivo di sequenze cine SSFP in asse cardiaco lungo e corto, valutazione dell'edema miocardico con sequenze triple inversion recovery, sequenze FLASH di perfusione, enhancement IR precoce e tardivo o immagini PSIR T1w – richiedeva un tempo di esecuzione, dalla prima sequenza scout all'ultima, di circa un'ora (Figura 1, Gruppo A). La prima funzionalità innovativa, ovvero l'introduzione dei comandi automatici per il trattenimento del respiro, ha permesso di ridurre i tempi dell'esame. Non dovendo più concentrarsi a parlare con il paziente che si sottopone all'esame, i tecnici di radiologia

1

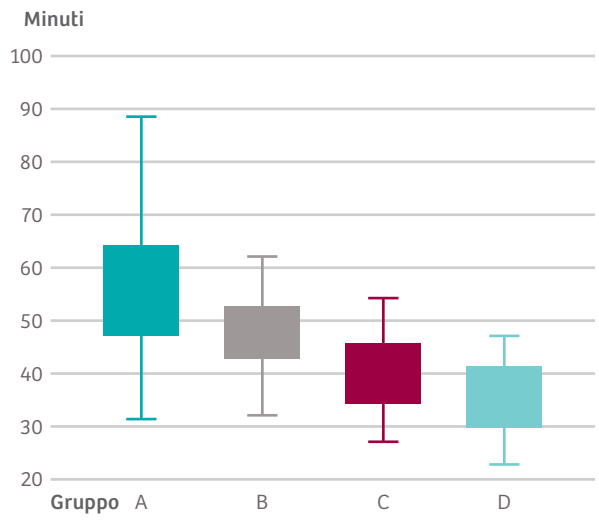


Figura 1: Durate degli esami di MRI in quattro gruppi con indicazione dei cambiamenti del protocollo di MRI cardiaca.

2

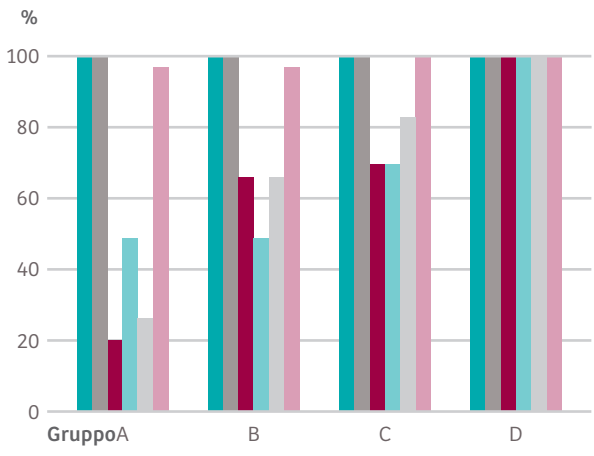


Figura 2: Se le immagini scout e assiali (blu petrolio), cine SSFP (grigio) e late enhancement (rosso chiaro) sono state quasi sempre eseguite in ognuno dei gruppi, la percentuale di esami con T2 triple IR (rosso), perfusione (blu petrolio chiaro) ed early enhancement (grigio chiaro) è passata da meno del 50% nel gruppo A a quasi il 100% nel gruppo D.

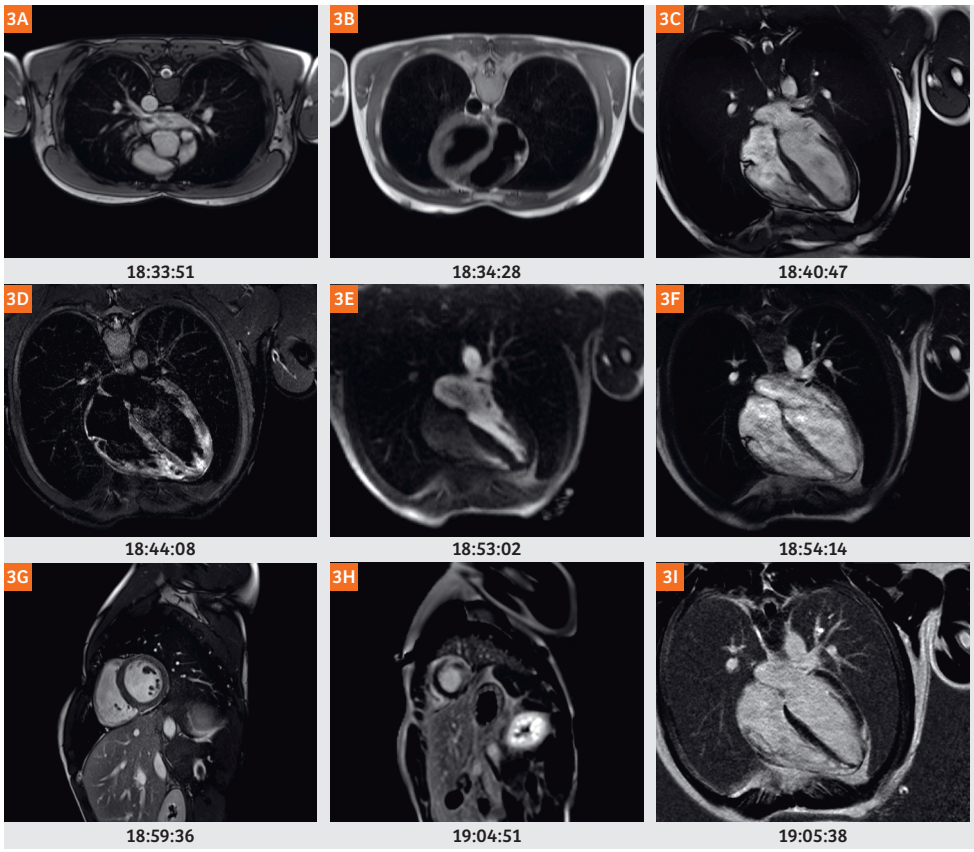


Figura 3: Protocollo completo per la miocardite della durata di 32 minuti con utilizzo di sequenze assiali TrueFISP e sequenze T2w HASTE (3A, B), TrueFISP cine in asse lungo (3C), immagini T2w triple IR (3D), immagini GRE perfusion (3G), sequenze PSIR late enhancement in asse corto e asse lungo cardiaco (3H, I), che dimostrano edema irregolare, early e late enhancement nelle pareti apicali anteriore, laterale e inferiore del ventricolo sinistro e nella parete apicale libera del ventricolo destro.

dedicano il proprio tempo alla pianificazione della sequenza successiva (Figura 1, Gruppo B), ottenendo un risparmio, in termini di tempo, di 10 minuti. Il secondo miglioramento apportato ha consentito di migliorare la qualità dell'immagine grazie al più alto numero di canali delle bobine e alla possibilità di utilizzare il parametro GRAPPA in sequenze cine SSFP, ottenendo: una risoluzione delle immagini più elevata, un SAR (tasso di assorbimento specifico) più basso e la possibilità di aumentare il Flip Angle della sequenza cine SSFP da 55° a 80°, eseguendo sequenze cine SSFP in asse corto successivamente alla somministrazione di un mezzo di contrasto paramagnetico. Da tale modifica al protocollo è anche derivata una riduzione media del tempo di scansione di ulteriori 8 minuti (Figura 1, Gruppo C). Infine, grazie al protocollo di nuova concezione, abbiamo avuto l'opportunità di sfruttare ulteriormente le funzionalità messe a disposizione dal software syngo MR D13. Impostati dal tecnico di radiologia i piani cardiaci in asse lungo e corto, le sequenze successive copiano automaticamente i parametri di misurazione, incluso il campo di vista, il sovracampionamento di fase e la matrice. Tutto ciò che il tecnico di radiologia deve fare è adattare la sequenza al ciclo cardiaco, ottenendo un'ulteriore riduzione di 35,8 minuti del tempo di esame (Figura 1, Gruppo D).

Conclusione

Da un'analisi dei nostri esami cardiologici emerge una diminuzione dei tempi di acquisizione di circa il 40%, alla quale va ad aggiungersi un effettivo incremento del numero di sequenze (Figura 2). Nell'epoca precedente l'aggiornamento dello scanner, a causa della lunga durata dell'esame, le indagini di imaging di perfusione a riposo, imaging con sequenze T2 triple inversion recovery ed early enhancement potevano essere eseguite solo in meno del 50% dei nostri pazienti. Grazie all'upgrade che abbiamo implementato, viene ora sottoposta a un esame completo la quasi totalità dei nostri pazienti. Nella definizione della miocardite acuta, inoltre, abbiamo ora la possibilità di eseguire due volte ogni sequenza early enhancement IR in asse lungo, il che comporta l'aumento del numero di reperti positivi a causa di una minor presenza di artefatti da movimento. In via esemplificativa, possiamo condividere le immagini di un paziente sottoposto a MRI cardiaca prima dell'aggiornamento nell'esame di follow-up della miocardite e dopo l'upgrade nel corso di una recidiva di miocardite. Il primo esame aveva una durata di un'ora e comprendeva immagini cine in asse lungo e corto e immagini late enhancement PSIR. L'esecuzione della seconda indagine ha richiesto 32 minuti, incluse le immagini cine SSFP in asse corto e lungo, T2 IR, perfusione a riposo, early e late enhancement (Figura 3).

Contatto

Enrico Armando, M.D.
U.O. di Radiologia
Ospedale Cardinal Massaia Asti

Corso Dante 202
14100 Asti
Italia

enrico.armando@gmail.com

Riepilogo delle pubblicazioni nell'ambito di collaborazioni scientifiche in Risonanza Magnetica - Italia 2015-2018

2018

- De Robertis R, Cardobi N, Ortolani S, Tinazzi Martini P, Stemmer A, Grimm R, Gobbo S, Butturini G, D'Onofrio M. Intravoxel incoherent motion diffusion-weighted MR imaging of solid pancreatic masses: reliability and usefulness for characterization. Abdom Radiol 2018 in press doi: 10.1007/s00261-018-1684-z. **System: Magnetom Aera 1.5 T**
- Piatti F, Palumbo MC, Consolo F, Pluchinotta F, Greiser A, Sturla F, Votta E, Siryk SV, Vismara R, Fiore GB, Lombardi M, Redaelli A. Experimental quantification of the fluid dynamics in blood-processing devices through 4D-flow imaging: A pilot study on a real oxygenator/heat-exchanger module. J Biomech. 2018 68:14-23. doi: 10.1016/j.jbiomech.2017.12.014. **System: Magnetom Aera 1.5 T**
- Muscogiuri G, Suranyi P, Schoepf UJ, De Cecco CN, Secinaro A, Wichmann JL,, Fuller SR, Lesslie VW, Varga-Szemes A. Cardiac Magnetic Resonance T1-Mapping of the Myocardium: Technical Background and Clinical Relevance. J Thorac Imaging. 2018 33:71-80. doi: 10.1097/RTI.0000000000000270 Review Article
- Colafati GS, Carducci C, Voicu IP, Napolitano A. Perfusion Imaging in Pediatric Brain Tumors: Pseudo-continuous Arterial Spin Labeling at Work. MAGNETOM Flash 2018: (71) 2-2018 in press. **System: Magnetom Skyra 3T**
- Manara R, Pfeuffer J, Esposito F. Brain perfusion imaging in a case of thalamic stroke: a clinical application of 3D pseudo-continuous ASL. MAGNETOM Flash 2018: (71) 2-2018 in press. **System: Magnetom Skyra 3T**
- Petralia G, Zugni F, Martinetti M, Pricolo P, Belloni M. Whole-body MR diffusion imaging in oncology: origins, practice, and outlook. MAGNETOM Flash (70) 1-2018, 32-40. Review Article
- Granata V, Fusco R, Sansone M, Grassi R, Maio F, Palaia R, Tatangelo F, Botti G, Grimm R, Curley S, Izzo F, Petrillo A. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging, diffusion kurtosis imaging, and intravoxel incoherent motion diffusion-weighted imaging: MRI functional parameters in the assessment of pancreatic cancer. MAGNETOM Flash (70) 1-2018, 51-59. **System: Symphony Tim 1.5 T**
- De Robertis R, Frittoli B, Tinazzi Martini P Cardobi N, Grazioli L, D'Onofrio M. Studio con IVIM-DWI delle lesioni solide ipovascolarizzate del pancreas. 48° Congresso Nazionale SIRM, Genova, 8-11 Novembre 2018. **System: Magnetom Aera 1.5 T**
- Orlando M, Bertuletti M, Ravanelli M, Farina d, Maroldi R. Mapping del volume extracellulare (ecv) del miocardio con ematocrito (hct) sintetico: quale grado di inadeguatezza nella stima dell'hct è tollerabile? 48° Congresso Nazionale SIRM, Genova, 8-11 Novembre 2018. **System: Magnetom Aera 1.5 T**
- Nappi C, Imbriaco M, Ponsiglione A,Nicolai E, Aiello M, Dell'Aversana S, Diomiaiuti C, Pisani A, Greiser A, Chow K, Spinelli L, Cuocolo A. Simultaneous cardiac 18F-FDG PET/MR for the assessment of different stages of cardiac impairment in patients with Anderson-Fabry disease. SNMMI 2018 Annual Meeting, Philadelphia PA, USA, June 23-26 2018. **System: Biograph mMR 3.0 T**
- Antonelli A, Capuani S, Guerreri M, Bernardo S, Catalano C, Manganaro L. ADC and perfusion fraction f obtained by IVIM model are markers of maternal and fetal human placenta development in normal pregnancy. ISMRM 26th Annual Meeting, Paris, France, 16-21 June 2018. **System: Magnetom Avanto 1.5 T**
- De Robertis R, Cardobi N, Tinazzi Martini P, Grimm R, Stemmer A, Zanirato M, Tortora G, D'Onofrio M. Intravoxel incoherent motion diffusion-weighted MR imaging of solid pancreatic masses: reproducibility and usefulness for characterization. ISMRM 26th Annual Meeting, Paris, France, 16-21 June 2018. **System: Magnetom Aera 1.5 T**
- Fusco R, Petrillo A. MR Imaging Perfusion and Diffusion analysis to assess preoperative Short Course Radiotherapy response in locally advanced rectal cancer: Standardized Index of Shape by DCE-MRI and Intravoxel Incoherent Motion derived parameters by DW-MRI. ISMRM 26th Annual Meeting, Paris, France, 16-21 June 2018. **System: Symphony Tim 1.5 T**
- Guerreri M, Antonelli A, Bernardo S, Catalano C, Manganaro L, Capuani S. A two-perfusion compartment model for human placenta. ISMRM 26th Annual Meeting, Paris, France, 16-21 June 2018. **System: Magnetom Avanto 1.5 T**
- Napolitano A, Voicu I, Lattavo L, Rossi Espagnet MC, Carducci C, Mastronuzzi A, Tomà P, Colafati GS. Diffusion kurtosis imaging (DKI) can help to differentiate low- and high-grade gliomas in pediatric patients: a prospective single centre experience with the simultaneous multislice (SMS) technique. ISMRM 26th Annual Meeting, Paris, France, 16-21 June 2018. **System: Magnetom Skyra 3T**
- Ponticorvo S, Manara R, Cassandro E, Scarpa A, John M, Di Salle F, Esposito F. Local Perfusion Alteration in the Auditory Cortex of Hearing Loss Patients. 24th Annual Meeting of the OHBM, Singapore June 17-21 2018. **System: Magnetom Skyra 3T**
- De Robertis R, Cardobi N, Tinazzi Martini P, Zanirato M, Stemmer A, Grimm R, D'Onofrio M. Intravoxel incoherent motion diffusion-weighted MR imaging: reproducibility and diagnostic value for characterization of solid pancreatic lesions. 29th ESGAR Annual Meeting June 12-15 2018, Dublin, Ireland. **System: Magnetom Aera 1.5 T**
- Antonelli A, Manganaro L, Capuani S. Bernardo S, Petrillo R, Catalano C. Studio della placenta normale in vivo: ruolo del modello IVIM come marker del normale accrescimento placentare. ISMRM 2018 Italian Chapter. Padova, 10-11 Maggio 2018. **System: Magnetom Avanto 1.5 T**
- Morana G, Bertolo S, Ros M, Ciet P. Uso dell' Intravoxel Incoherent Motion (IVIM) nel monitoraggio della risposta terapeutica nei pazienti con fibrosi cistica esacerbazione respiratoria. ISMRM 2018 Italian Chapter. Padova, 10-11 Maggio 2018. **System: Magnetom Avanto 1.5 T**
- Bottoni L, Gavazzi E, Ravanelli M, Zanirato M, Greiser A, Farina D, Maroldi R. ECV mapping without HCT: comparison between two different synthetic ECV-calculation methods and clinical applicability. ECR 24th Annual Meeting, Vienna, Austria Feb 28th- Mar 4th 2018. **System: Magnetom Aera** 1.5 T
- Voicu IP, Napolitano A, Lattavo L, Carducci C, Rossi Espagnet MC, Mastronuzzi A, Tomà P, Colafati GS. Grading of hemispheric gliomas in pediatric patients by using Diffusion Kurtosis MR imaging. ECR 24th Annual Meeting, Vienna, Austria Feb 28th- Mar 4th 2018. **System: Magnetom Skyra 3T**
- Voicu IP, Napolitano A, Lattavo L, Carducci C, Mastronuzzi A, Rossi Espagnet MC, Tomà P, Colafati GS. Diffusion kurtosis imaging (DKI) can help differentiate low- and high-grade brainstem gliomas in pediatric patients: a pilot study. ECR 24th Annual Meeting, Vienna, Austria Feb 28th- Mar 4th 2018. **System: Magnetom Skyra 3T**

- Mennini M, Napolitano A, Kiefer B, Stemmer A, Zanirato M, Lucidi V, Tomà P. Lung morphology assessment in cystic fibrosis patients using 3T MRI with ultra-short echo time resolution: a preliminary study. ECR 24th Annual Meeting, Vienna, Austria, Feb 28th- Mar 4th 2018. **System: Magnetom Skyra 3T**
- Guerreri M, Antonelli A, Bernardo S, Catalano C, Manganaro L, Capuani S. IVIM derived parameters as markers of maternal and fetal human placenta development in normal pregnancy. ISMRM Workshop on MRI of the Placenta. Augusta GA Atlanta GA, USA February 4-6 2018. **System: Magnetom Avanto 1.5 T**
- Guerreri M, Antonelli A, Bernardo S, Catalano C, Manganaro L, Capuani S. Towards a two-perfusion compartment model for human placenta. ISMRM Workshop on MRI of the Placenta. Augusta GA Atlanta GA, USA February 4-6 2018. **System: Magnetom Avanto 1.5 T**
- Camporeale A, Calvo F, Cobo Gomez N, Pieroni M, Pieruzzi F, Lusardi P, Spada M, Mignani R, Burlina A, Pica S, Milani V, Greiser A, Lombardi M. Effect of lipid storage and left ventricular hypertrophy on systolic strain in Fabry Disease. The 5th Joint EUROCMR/SCMR meeting Barcelona, Spain, Jan 31st-Feb 3rd 2018. S**ystem: Magnetom Aera 1.5 T**

2017

- Altabella L, Borrazzo C, Carnì M, Galea N, Francone M, Fiorelli A, Di Castro E, Catalano C, Carbone I. A feasible and automatic free tool for T1 and ECV mapping. Phys Med. 2017 33:47-55. **System: Magnetom Avanto 1.5 T**
- Varga-Szemes A, van der Geest RJ, Schoepf UJ, Spottiswoode BS, De Cecco CN, Muscogiuri G, Wichmann JL, Mangold S, Fuller SR, Maurovich-Horvat P, Merkely B, Litwin SE, Vliegenthart R, Suranyi P. Effect of inversion time on the precision of myocardial late gadolinium enhancement quantification evaluated with synthetic inversion recovery MR imaging. Eur Radiol. 2017 27:3235-3243. doi: 10.1007/s00330-016-4665-z. **System: Magnetom Avanto 1.5 T**
- Ciet P, Bertolo S, Ros M, Andrinopoulou ER, Tavano V, Lucca F, Feiweier T, Krestin GP, Tiddens HAWM, Morana G. Detection and monitoring of lung inflammation in cystic fibrosis during respiratory tract exacerbation using diffusion-weighted magnetic resonance imaging. Eur Respir J. 2017; 50: 1601437 doi: 10.1183/13993003.01437-2016. **System: Magnetom Avanto 1.5 T**
- Muscogiuri G, Ciliberti P, Mastrodicasa D, Chinali M, Rinelli G, Santangelo TP, Napolitano C, Leonardi B, Secinaro A. Results of Late Gadolinium Enhancement in Children Affected by Dilated Cardiomyopathy. Front Pediatr. 2017 Feb 6;5:13. doi: 10.3389/fped.2017.00013. **System: Magnetom Aera 1.5 T**
- Manganaro L, Capuani S, Antonelli A, Guerreri M, Bernardo S, Petrillo R, Catalano C. Diffusion and Perfusion Fraction Parameters Extracted by a Biexponential Model can be Markers of Healthy Human Placenta Development. MAGNETOM Flash (69) 3-2017, 123-139. **System: Magnetom Avanto 1.5 T**
- Morana G, Faccinetto A, Dorigo A, Ciet P, Venturini S. Fusaro M. Imaging of the Pancreas: Technique and Clinical Applications. MAGNETOM Flash (69) 3-2017, 70. Review Article
- Ciet P, Tiddens HAWM, Morana G. Chest MRI: Morphological Imaging and Beyond. MAGNETOM Flash (68) 2-2017, 102-111. Review Article
- Enrico A, Capitolo LM, Cesarani F. Improved ease of use and effectivity after Avanto fit Upgrade. MAGNETOM Flash (67) 1-2017, 8-9. **System: Magnetom Avanto Fit 1.5 T**
- Pozzi S, Piatti F, Camporeale A, Di Giovine G, Castelvecchio S, Menicanti L, Greiser A, Votta E, Redaelli A, Lombardi M. Towards the exhaustive analysis of left ventricle dysfunctions in ischemic cardiomiopathy: integrating WALL kinetics, scar transmurality and wall shear stress American Heart Association November 11-15, Anaheim CA, USA. **System: Magnetom Aera 1.5 T**
- Napolitano A, Rossi Espagnet C, Longo D, De Benedictis A, De Palma L, Tomà P, Figà Talamanca L. Comparison between simultaneous multi-slice and standard EPI-based fMRI in pediatric presurgical mapping. ISMRM 2017 Italian Chapter. Gaeta, 8-9 Giugno 2017. **System: Magnetom Skyra 3.0 T**
- Pedrotti P, Piccini D, Sormani P, Giannattasio C, Quattrocchi G, Milazzo A. Assessment of coronary arteries anatomy with respiratory self-navigated postcontrast whole-heart coronary MR angiography in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Euro CMR 2017 25-27 May 2017 Prague. **System: Magnetom Aera 1.5 T**
- Caligiuri ME, Barbagallo G, Kober T, Sabatini U, Quattrone A. Semi-automaed identification of Substantia Nigra in healthy controls and patients with Parkinson's Disease; a feasibility study using MP2RAGE. ISMRM 25th Annual Meeting, Honolulu, HI, USA, 22-27 April 2017. **System: Biograph mMR 3.0 T**
- Napolitano A, Carducci C, Filograna L, Cannatà V, Beck T, Colafati GS. Robustness of kurtosis acquisition via multi-slice EPI: a test-retest study in children. ECR 23th Annual Meeting, Vienna, Austria, March 1st-5th 2017. **System: Magnetom Skyra 3.0 T**
- Petrini C, Secchi P, Cannaò M, Alì M, Sardanelli F. Four-dimensional flow MRI: feasibility for evaluation of endovascular prosthesis. ECR 23th Annual Meeting, Vienna, Austria, March 1st-5th 2017. **System: Magnetom Aera 1.5 T**

2016

- Ravanelli M, Farina D, Maroldi R. FREEZEit StarVIBE: Freezing the Moving Head and Neck at a Sub-millimetric Scale. MAGNETOM Flash (66) 3-2016 92-94. **System: Magnetom Skyra 3.0 T**
- Muscogiuri G, Secinaro A. Case Report: Hypertrophic Cardiomyopathy in a Pediatric Patient; Usefulness of T1 Mapping Synthetic Inversion Recovery Imaging.MAGNETOM Flash (66) 3-2016 82-93. **System: Magnetom Aera 1.5 T.**
- Bono S. Ravanelli M, Randisi S, Farina D, Maroldi R, Bonera G. Utilità delle sequenze 3D radial VIBE nello studio RM del cavo orale in soggetti non collaboranti: confronto con sequenze 3D VIBE standard. 47° Congresso Nazionale SIRM, Napoli, 15-18 Settembre 2016. **System: Magnetom Aera 1.5 T.**
- Muscogiuri G, Santangelo TP, Ciliberti P, Pineda N, Tomà P, Secinaro A. T1 mapping-based synthetic inversion recovery late gadolinium enhancement in patients with distrophic Duchenne Cardiomyopathy. 47° Congresso Nazionale SIRM, Napoli, 15-18 Settembre 2016. S**ystem: Magnetom Aera 1.5 T.**

2015

- Tessa C, Diciotti S. Landini N, Lilli A, Del Meglio J, Salvatori L, Giannelli M, Greiser A, Vignali C, Casolo C. Myocardial T1 and T2 mapping in diastolic and systolic phase. Int J Cardiovasc Imaging. 2015 31:1001-10. doi: 10.1007/s10554-015-0639-5. **System: Magnetom Avanto 1.5 T**
- Galluzzi P, Leonini S, Cerase A, Rossi A. Pediatric Pathologies that have Leukocoria as Presenting Sign: the Podium. MAGNETOM Flash (63) 3-2015 46-57. **System: Magnetom Avanto 1.5 T**

Not for distribution in the US

A causa di limitazioni regionali relative ai diritti di vendita e alla disponibilità di servizi, non possiamo garantire che tutti i prodotti inclusi in questa brochure siano disponibili attraverso l'organizzazione di vendita globale di Siemens. La disponibilità e la presentazione potrebbero variare a seconda del paese ed essere soggette a modifiche senza preavviso. Alcune o tutte le funzionalità e i prodotti descritti nel presente documento potrebbero non essere disponibili negli Stati Uniti.

Le informazioni presenti in questo documento contengono descrizioni tecniche generali di specifiche e opzioni, ancorché di funzionalità standard e opzionali che non devono sempre essere presenti in casi individuali e che potrebbero non essere disponibili commercialmente in tutti i paesi.

Per ragioni normative, la loro disponibilità futura non può essere garantita. Si prega di contattare il proprio referente locale di Siemens per ulteriori dettagli.

Siemens si riserva il diritto di modificare il design, la presentazione, le specifiche e le opzioni qui descritte senza preavviso.
Si prega di contattare il referente locale Siemens per le informazioni più attuali.

Nota: qualsiasi dato tecnico contenuto in questo documento può variare entro tolleranze definite.
Le immagini originali perdono sempre un certa quantità di dettagli quando riprodotte.

Siemens Healthineers Italia
Siemens Healthcare s.r.l.
Via Vipiteno 4
20128
Milano, Italia
Phone: +39 02 243 62373
siemens-healthineers.com

Pubblicato da Siemens Healthcare s.r.l. · Stampato in Italia · *©Siemens Healthcare s.r.l., 2018*