

Società Italiana di Urologia

Linee Guida 2010

A cura del Comitato SIU Linee Guida

A. Pagliarulo (*Coordinatore*)

A. Bertaccini

C. Magno

A. B. Galosi

A. Volpe

Indice

Diagnosi e trattamento dei tumori delle alte vie urinarie.....	Pag. 3
<i>(G. Carrieri)</i>	
Vescica neurologica.....	Pag. 15
<i>(C. Vicentini)</i>	
Ostruzione del giunto pieloureterale (UPJO).....	Pag. 29
<i>(M. Battaglia)</i>	
Raccomandazioni all'uso dei mezzi di contrasto nella diagnostica per immagini in urologia.....	Pag. 58
<i>(V. Panebianco)</i>	
Valutazione e trattamento dei sintomi del basso tratto urinario (luts) nel maschio adulto (Update).....	Pag. 86
<i>(A. Tubaro)</i>	
Pet in diagnostica urologica.....	Pag. 112
<i>(G. Martorana)</i>	

Diagnosi e trattamento dei tumori delle alte vie urinarie

Coordinatore: G. Carrieri

Revisori: M. Battaglia, L. Cormio, V. Pagliarulo, V. Serretta

Premesse

Queste linee guida sono state realizzate sulla base di quelle del National Comprehensive Cancer Network (NCCN), quelle della Associazione Europea di Urologia (EAU), ed una revisione della letteratura degli ultimi dieci anni.

Gli studi analizzati sono stati classificati per:

1. livello di evidenza

- 1A: meta-analisi di trials randomizzati;
- 1B: almeno 1 trial randomizzato;
- 2A: almeno uno studio caso-controllo ben disegnato ma non randomizzato;
- 2B: almeno uno studio scientifico diversamente disegnato;
- 3: studi non sperimentali ben disegnati (studi di correlazione o studi comparativi);
- 4: pareri di commissioni di esperti o opinione/esperienza di autorità rispettabili.

2. grado di raccomandazione

- A: raccomandato sulla base di studi clinici di buona qualità che includano almeno uno studio randomizzato;
- B: raccomandato sulla base di studi clinici ben condotti ma non randomizzati;
- C: raccomandato nonostante l'assenza di studi clinici direttamente applicabili di buona qualità.

1. Epidemiologia

I tumori delle alte vie urinarie (TAVU) rappresentano il 5-10% di tutti i tumori renali ed il 5-6% di tutti i tumori uroteliali; quelli dell'uretere sono molto meno frequenti (1:4) di quelli di calici e pelvi renale [1-3].

L'incidenza dei tumori di calici e pelvi renale è 1/100.000; quella dei tumori ureterali 0.7/100.000 [4]. Il picco di incidenza è attorno ai 60 anni [5]. Sono più frequenti nei maschi rispetto alle femmine (3:1) [5].

Il rischio di malattia è 200 volte maggiore in pazienti con nefropatia dei Balcani [6]; altri importanti fattori di rischio sono il fumo di sigaretta, l'abuso di analgesici, i fattori occupazionali, la ciclofosfamide, il consumo di caffè, le infezioni urinarie croniche e l'urolitiasi [7,8].

I TAVU possono essere multifocali omolaterali nel 27-36% dei casi, bilaterali nel 2-8% dei casi [1-3,9]. Sono spesso associati a tumori vescicali e l'associazione può essere sincrona nel 1-20% dei casi [10-13], o metacrona con sviluppo del TAVU dopo tumore vescicale nel 2-4% dei casi [14] e sviluppo del tumore vescicale dopo TAVU nel 20-50% dei casi [15-18].

2. Diagnosi

I sintomi più frequenti sono la macroematuria (75%) ed il dolore al fianco (30%).

La ecografia, indagine di prima linea per questi sintomi, ha una scarsa accuratezza diagnostica.

La urografia resta nelle linee guida NCCN ed EAU raccomandata in tutti i casi; tuttavia essa consente di evidenziare un difetto di riempimento solo nel 50-70% dei casi, risultando non diagnostica in casi di esclusione funzionale del rene (10-30% dei casi) e/o di neoplasia già infiltrante.

La *TAC* consente di visualizzare la neoplasia anche in caso di esclusione funzionale del rene, di far diagnosi differenziale con i tumori del parenchima renale e di stadiare l'estensione locale (invasione del parenchima renale, presenza di linfonodi) ed a distanza (metastasi addominali) della malattia [19,20]. Tuttavia essa espone ad una maggior quantità di radiazioni rispetto all'urografia.

La Ureterorenoscopia rigida e flessibile dovrebbe essere eseguita in tutti i casi in cui la TAC non consente una diagnosi di certezza. Consente di biopsizzare o rimuovere la malattia quando visualizzabile e di effettuare una citologia urinaria selettiva quando la malattia non sia visualizzabile o biopsizzabile.

La Citologia urinaria selettiva ha elevata specificità (>90%) ma bassa sensibilità (<50%) per le neoplasie di basso grado [21].

La Cistoscopia è raccomandata in tutti i casi data l'elevata incidenza di associazione con tumori vescicali [22-24]

La Radiografia del torace è raccomandata in caso di malattia invasiva.

La Scintigrafia ossea è raccomandata in caso di malattia invasiva ed aumento della fosfatasi alcalina e/o dolori ossei.

3. Stadiazione Patologica

<i>Istotipi:</i>	Tumore a cellule transizionali	90%
	Carcinoma squamoso	0.7-7%
	Adenocarcinoma	<1%
	Papilloma invertito	<1%
	Tumori non-uroteliali (sarcoma)	<1%
<i>Estensione:</i>	TX: tumore non identificabile	
	T0: tumore non evidenziabile	
	Ta: carcinoma papillare non invasivo	
	Tis: carcinoma in situ	
	T1: il tumore invade il tessuto connettivale subepiteliale	
	T2: il tumore invade la tonaca muscolare	
	T3: (calici e pelvi renale) il tumore invade il parenchima renale o il grasso peripelico	
	(uretere) il tumore invade il grasso periureterale	
	T4: il tumore invade gli organi adiacenti	
	Nx: linfonodi regionali non valutabili	
	N0: linfonodi regionali liberi da metastasi	
	N1: metastasi in un singolo linfonodo (dimensioni ≤ 2 cm)	
	N2: metastasi in un singolo linfonodo (dimensioni 2-5 cm) o in più linfonodi multipli ma <5 cm	
	N3: metastasi linfonodali >5 cm	
	Mx: metastasi a distanza non accertabili	
M0: metastasi a distanza assenti		
M1: metastasi a distanza		
Grading	UICC/Mostofi 1997	
	Gx: grading non valutabile	
	G1: ben differenziato	
	G2: moderatamente differenziato	
	G3-4: poco differenziato/indifferenziato	
	WHO 2004	
	Gx: non valutabile	
	PUN-LMP: neoplasia uroteliale papillare a basso potenziale maligno	
	Basso grado	
	Alto grado	

4. Terapia

Conservativa Endourologica

Il rischio di disseminazione neoplastica del tramite percutaneo e, d'altro canto, la minore invasività ed il progressivo miglioramento tecnologico del trattamento ureteroscopico hanno fatto sì che quest'ultimo costituisca oggi la metodica endourologica di scelta. Il trattamento endourologico, di necessità in caso di monorene chirurgico o funzionale, è indicato solo in caso di tumori non muscolo-infiltranti di basso grado [1].¹ Il tasso di recidiva varia dal 23 al 54% [25-35], con mortalità cancro-specifica dal 11 al 18% [25-36]

Conservativa a cielo aperto

E' intuitivo sia più comune per i tumori ureterali rispetto a quelli di calici e pelvi renale. In pazienti ben selezionati l'ureterectomia segmentaria fornisce tassi di sopravvivenza paragonabili alla nefroureterectomia [37-38]. E' indicata solo in caso di tumori non muscolo infiltranti. Nelle forme di alto grado andrebbe associata a linfadenectomia loco-regionale. Il principale limite è costituito dalla non-trascurabile incidenza di multifocalità omolaterale sopra riportata.

Radicale a cielo aperto

La nefroureterectomia resta il trattamento standard per i TAVU (livello di evidenza 2a), considerato il tasso di recidiva nell'uretere distale residuo (16-58%) e di multifocalità omolaterale della malattia (27-36%), come pure la bassa incidenza di tumori bilaterali (2-5%) [1-3,9,22] Inoltre, essa semplifica notevolmente il follow-up. Prevede l'asportazione dell'intero uretere fino alla sua emergenza in vescica (pasticca vescicale), anche se recenti dati epidemiologici hanno messo in dubbio l'assoluta necessità di asportare l'uretere distale/pasticca in caso di malattia di basso stadio/grado [39]. Può essere eseguita mediante unica incisione xifo-pubica ed accesso transperitoneale, o doppia incisione (lombotomia + Gibson) ed accesso extraperitoneale, o incisione lombotomica e stripping dell'intero uretere precedentemente disinserito dalla vescica mediante incisione/resezione transuretrale. Non sembrano esserci differenze in efficacia e sicurezza tra l'asportazione della pasticca vescicale per via endoscopica transvescicale o a cielo aperto per via trans o extravescicale (livello di evidenza 2b) [40]. In ogni caso, l'integrità del sistema escretore è fondamentale per prevenire la diffusione di cellule tumorali [41]. Nell'ultimo decennio studi retrospettivi/epidemiologici [42] supportano fortemente la linfadenectomia loco-regionale per i TAVU tumori delle alte vie di alto grado/stadio (livello di evidenza 2b [41]. I risultati oncologici del trattamento radicale sono correlati a grado e stadio della malattia [43].

Radicale laparoscopica

La nefroureterectomia laparoscopica avrebbe il vantaggio di abbreviare la degenza ospedaliera, ridurre il dolore postoperatorio e consentire un più rapido ritorno alle normali attività [44-52]. L'indicazione all'approccio laparoscopico si basa sull'esperienza del chirurgo e sull'imaging preoperatorio. In caso di malattia non muscolo infiltrante, la laparoscopia è certamente un'opzione da considerare. Attualmente la laparoscopia andrebbe indicata nel trattamento delle lesioni di basso grado, non muscoli-infiltranti. Le indicazioni non sono

altrettanto chiare quando si sospetta un malattia muscolo invasiva (livello di evidenza: 2 a) [41].

Chemioterapia o immunoterapia locale

Sulla base dell'esperienza maturata nel trattamento dei tumori vescicali, una serie di studi hanno dimostrato fattibilità, efficacia e sicurezza del trattamento locale dei TAVU con chemioterapici o immunoterapici (BCG), in particolare per i Tis [53-61]. Può essere somministrata attraverso nefrotomie o cateteri ureterali o cateteri vescicali in pazienti con doppio J. Il problema principale è garantire un adeguato tempo di contatto (1-2 ore) evitando però alte pressioni o peggio ancora lo stravasamento.

Radioterapia e chemioterapia sistemica

Il ruolo della radioterapia non è ben definito; può essere utile nel controllo locale di tumori di alto grado e stadio, ma non migliora la sopravvivenza [62-63]. La chemioterapia, sovrapponibile a quella dei tumori vescicali, è indicata in caso di malattia sistemica mentre resta dubbio il suo ruolo nelle forme localmente avanzate o N+.

5. Fattori prognostici

Patologici

Studi retrospettivi (livello di evidenza 2b) su 252 [2] e 198 [1] pazienti dimostrano che lo stadio è il più importante fattore prognostico, dato che la sopravvivenza libera da malattia a 5 anni era 100% per i Ta, 91,7% per i T1, 72,6% per i T2 e 40,5% per i T3. La sopravvivenza media per il T4 era solo di 6 mesi. Anche la multifocalità [64-70] sembra avere valore prognostico negativo indipendente. come fattori prognostico indipendente. Uno studio recente (Urology 2010) ha dimostrato che Ki67 ha valore prognostico [71]

Sierici

Uno studio recente su 130 pazienti, ha dimostrato che elevati livelli pre-operatori di PCR rappresentavano un fattore predittivo indipendente di bassa sopravvivenza [72]

6. Follow up

Dopo trattamento radicale, il rischio di metastasi a distanza è correlato a stadio e grado della neoplasia mentre la recidiva locale è rara. Pertanto, nei Ta e nei T1 di basso grado, Rx Torace e TAC sono raccomandati solo in pazienti sintomatici, mentre negli altri stadi e gradi dovrebbero essere eseguite ogni 6 mesi nei primi due anni e poi annualmente. Data l'elevata incidenza di tumori vescicali metacroni, la cistoscopia deve essere eseguita dopo 3 mesi e poi annualmente in tutti gli stadi/grad.

Dopo trattamento conservativo, invece, l'elevato rischio di recidiva locale impone uno stretto follow-up con cistoscopia, ureterosopia e citologia urinaria selettiva. La frequenza dei controlli deve essere più ravvicinata (ogni 3 mesi per 2 anni poi ogni 6 mesi) per le forme di alto grado, meno ravvicinata (a 3 e 12 mesi, poi annualmente) per le forme di basso grado.

L'urografia o meglio la uroTAC andrebbero eseguite a cadenza annuale, alternate ai controlli endoscopici. Circa il 50% delle recidive si verifica durante i primi 2 anni, ma possono verificarsi anche molti anni più tardi [35]. Il tasso di progressione invece è del 25%.

Bibliografia

[1] Krogh J, Kvist E, Rye B. Transitional cell carcinoma of the upper urinary tract: prognostic variables and postoperative recurrences. *Br J Urol* 1991;67:32.

[2] Hall M, Womack S, Sagalowsky A, Carmody T, Erickstad MR, Roehrborn CC. Prognostic factors recurrence and survival in transitional cell carcinoma of the upper urinary tract: a 30-year experience in 252 patients. *Urology* 1998;52:594.

[3] Huben RP, Mounzer AM, Murphy GP. Tumour grade and stage as prognostic variables in upper urinary tract tumours. *Cancer* 1988;62:2016.

[4] US Department of Health and Human Services. Public Health Service Agency for Health Care Policy and Research, 1992, pp 115–127.

[5] Munoz J, Ellison LM. Upper tract urothelial neoplasm: incidence and survival the last 2 decades. *J Urol* 2000;164:1523.

[6] Petkovic SD. Epidemiology and treatment of renal pelvic and urothelial tumours. *J Urol* 1975;114:858.

[7] Ross RK, Paganini-Hill A, Landoph J, Gerkins V, Henderson BE. Analgesics, cigarette smoking and other risk factors for cancer of the renal pelvis and ureter. *Cancer Res* 1989;49:1045.

[8] Jensen OM, Knudsen JB, Mackaughlin JK. The Copenhagen case control study of renal pelvis and ureter cancer: role of smoking and occupational exposures. *Int J Cancer* 1988;41:557.

[9] Racioppi M, Da' ddesi A, Alcini A, Destito A, Alcini E. Clinical review of 100 consecutive surgically treated patients with upper urinary tract transitional tumors. *Br J Urol* 1997;80:707.

[10] Oldbring J, Glifberg I, Mikulowsky PM, Hellsten S. Carcinoma of the renal pelvis and ureter following bladder carcinoma: Frequency, risk factors and clinicopathological findings. *J Urol* 1989;141:1311.

[11] Shinka T, Uekado Y, Aoshi H, Hirano A, Ohkawa T. Occurrence of uroepithelial tumors of the upper urinary tract after the initial diagnosis of bladder cancer. *J Urol* 1988;140:745.

[12] Solsona E, Iborra I, Ricos JV, Dumont R, Casanova J, Calabuig C. Upper urinary tract involvement in patients with bladder carcinoma in situ (Tis): its impact on management. *Urology* 1997;49:347.

[13] Hurle R, Losa A, Manzatti A, Lembo A. Upper urinary tract tumors developing after treatment of superficial bladder cancer: 7-year follow-up of 591 consecutive patients. *Urology* 1999;53:1144.

[14] Sanderson KM, Cai J, Miranda G, Skinner DG, Stein JP. Upper tract urothelial recurrence following radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: an analysis of 1,069 patients with 10-year followup. *J Urol* 2007;177:2088–94.

[15] Krogh J, Kvist E, Rye B. Transitional cell carcinoma of the upper urinary tract: prognostic variables and postoperative recurrences. *Br J Urol* 1991;67:32–6.

[16] Zigeuner RE, Hutterer G, Chromecki T, Rehak P, Langner C. Bladder tumour development after urothelial carcinoma of the upper urinary tract is related to primary tumour location. *BJU Int* 2006;98:1181–6.

[17] Hall MC, Womack S, Sagalowsky AI, Carmody T, Erickstad MD, Roehrborn CG. Prognostic factors, recurrence, and survival in transitional cell carcinoma of the upper urinary tract: a 30-year experience in 252 patients. *Urology* 1998;52:594–601.

[18] Kang CH, Yu TJ, Hsieh HH, et al. The development of bladder tumors and contralateral upper urinary tract tumors after primary transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *Cancer* 2003;98:1620–6.

[19] Scolieri MJ, Paik ML, Brown SL, Paik ML, Resnick MI. Limitations of computed tomography in the preoperative staging of upper tract urothelial carcinoma. *Urology* 2000;56:930.

[20] Badalament RA, Bennett WF, Bova JG, Kenworthy PR, Wise HA, Smith S, et al. Computed tomography of primary transitional cell carcinoma of the upper urinary tracts. *Urology* 1992;40:71

[21] Chen GL, El-Gabry EA, Bagley DH. Surveillance of upper urinary tract transitional cell carcinoma: the role of ureteroscopy, retrograde pyelography, cytology and urinalysis. *J Urol* 2000;161:783.

[22] Babaian RJ, Johnson DE. Primary carcinoma of the ureter. *J Urol* 1980;123:527.

[23] Guarnizo E, Pavlovich CH, Seiba M, Carlson DZ, Vaugham ED, Sosa RE. Ureteroscopic biopsy of upper tract urothelial carcinoma: improved diagnostic accuracy and histopathological considerations using a multi-biopsy approach. *J Urol* 2000;162:52.

[24] Goessl C, Knispel HH, Miller K, Klähn R. Is routine excretory urography necessary at first diagnosis of bladder cancer. *J Urol* 1997;157:480.

- [25] Martinez-Pin~eiro JA, Garcia MJ, Martinez-Pin~eiro L. Endourological treatment of upper tract urothelial carcinomas: analysis of a series of 59 tumors. *J Urol* 1996;156:377.
- [26] Clark PE, Stroom SB, Geisinger MA. 13-year experience with percutaneous management of upper tract transitional cell carcinoma. *J Urol* 1999;161:772.
- [27] Chen GL, Bagley DH. Ureteroscopic management of upper tract transitional cell carcinoma in patients with normal contralateral kidneys. *J Urol* 2000;164:1173.
- [28] Jabbour ME, Desgrandchamps F, Cazin S. Percutaneous management of grade II upper urinary tract transitional cell carcinoma: the long term outcome. *J Urol* 2000;163:1105.
- [29] Gerber GS, Lyon ES. Endourological management of upper urinary tract tumors. *J Urol* 1993;150:2.
- [30] Elliot DS, Blute ML, Patterson DE, Blute ML, Bergstralm ES, Segura JW. Long-term follow-up of endoscopically treated upper urinary tract transitional cell carcinoma. *Urology* 1996;47:819.
- [31] Patel A, Soonawalla P, Shepherd SF, Dearnaley DP, Kellet MJ, Woudhouse CR. Long-term outcome after percutaneous treatment of transitional cell carcinoma of the renal pelvis. *J Urol* 1996;155:868.
- [32] Deligne E, Colombel M, Badet L, Taniere P, Rouviere O, Dubernard JM, et al. Conservative treatment of upper urinary tract tumours. *Eur Urol* 2002;42:43–8.
- [33] Goel MC, Mahendra V, Roberts JG. Percutaneous management of renal pelvic urothelial tumors long-term followup. *J Urol* 2003;169:925.
- [34] Dijokic M, Hadzi-Djokic J, Nikolic J, Dragicevic D, Durutovic O, Radivojevic D. Tumeurs de la voie excrétrice supérieure: résultats de la chirurgie conservatrice. *Prog Urol* 2001;11:1231.
- [35] Iborra I, Solsona E, Casanova J, Ricos JV, Rubio, Climent MA. Conservative elective treatment of upper urinary tract tumors: a multivariate analysis of prognostic factors for recurrence and progression. *J Urol* 2003;169:82.
- [36] Tawfieck ER, Bagley D. Upper tract transitional cell carcinoma. *Urology* 1997;50:321.
- [37] Leitenberger A, Beyer A, Altwein JE. Organ-sparing treatment for ureteral carcinoma *Eur Urol* 1996;29:272.
- [38] Maier U, Mertl G, Pummer K, Hoeltl W, Tomschi W, Mrstik C, et al. Organ-preserving surgery in patients with urothelial tumor the upper urinary tract. *Eur Urol* 1990;18:197.
- [39] Lughezzani G, Sun M, Perrotte P, Shariat SF, Jeldres C, Budaus L, Alasker A, Duclos A, Widmer H, Latour M, Guazzoni G, Montorsi F, Karakiewicz PI. Should Bladder Cuff Excision Remain the Standard of Care at

Nephroureterectomy in Patients with Urothelial Carcinoma of the Renal Pelvis? A Population-based Study.

Eur Urol. 2009 Dec 10.

[40] Li WM, Shen JT, Li CC, Ke HL, Wei YC, Wu WJ, Chou YH, Huang CH. Oncologic Outcomes Following Three Different Approaches to the Distal Ureter and Bladder Cuff in Nephroureterectomy for Primary Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma.

Eur Urol. 2010 Jan 5.

[41] Zigeuner R, Pummer K. Urothelial carcinoma of the upper urinary tract: surgical approach and prognostic factors.

Eur Urol. 2008 Apr;53(4):720-31. Epub 2008 Jan 14.

[42] Lughezzani G, Jeldres C, Isbarn H, Shariat SF, Sun M, Pharand D, Widmer H, Arjane P, Graefen M, Montorsi F, Perrotte P, Karakiewicz PI. A critical appraisal of the value of lymph node dissection at nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. J Urol 2009 75;118-124.

[43] Langner C, Hutterer G, Chromecki T, Winkelmayr I, Rehak P, Zigeuner R. pT classification, grade, and vascular invasion as prognostic indicators in urothelial carcinoma of the upper urinary tract. Mod Pathol 2006;19:272–9.

[44] McNeill A, Oakley N, Tolley DA, Gill IS. Laparoscopic nephroureterectomy for upper tract transitional cell carcinoma: a critical appraisal. BJU Int 2004;94:259–63.

[45] Matin SF. Radical laparoscopic nephroureterectomy for upper urinary tract transitional cell carcinoma: current status. BJU Int 2005;95(Suppl 2):68–74.

[46] McNeill SA, Chrisofos M, Tolley DA. The long-term outcome after laparoscopic nephroureterectomy: a comparison with open nephroureterectomy. BJU Int 2000; 86:619–23.

[47] Shalhav AL, Dunn MD, Portis AJ, Elbahnasy AM, McDougall EM, Clayman RV. Laparoscopic nephroureterectomy for upper tract transitional cell cancer: the Washington University experience. J Urol 2000;163:1100–4.

[48] Gill IS, Sung GT, Hobart MG, et al. Laparoscopic radical nephroureterectomy for upper tract transitional cell carcinoma: the Cleveland Clinic experience. J Urol 2000; 164:1513–22.

[49] Matsui Y, Ohara H, Ichioka K, et al. Retroperitoneoscopyassisted total nephroureterectomy for upper urinary tract transitional cell carcinoma. Urology 2002;60:1010–5.

[50] Soderdahl DW, Fabrizio MD, Rahman NU, Jarrett TW, Bagley DH. Endoscopic treatment of upper tract transitional cell carcinoma. Urol Oncol 2005;23:114–22.

[51] Rassweiler JJ, Schulze M, Marrero R, Frede T, Palou Redorta J, Bassi P. Laparoscopic nephroureterectomy for upper urinary tract transitional cell carcinoma: is it better than open surgery? *Eur Urol* 2004;46:690–7.

[52] Tsujihata M, Nonomura N, Tsujimura A, Yoshimura K, Miyagawa Y, Okuyama A. Laparoscopic nephroureterectomy for upper tract transitional cell carcinoma: comparison of laparoscopic and open surgery. *Eur Urol* 2006;49:332–6.

[53] Bassi P, Iafrate M, Longo F, Iannello A, Mostaccio G, Ingrassia A, et al. Intracavitary therapy of noninvasive transitional cell carcinomas of the upper urinary tract, a review of the literature. *Urol Int* 2001;67:189.

[54] Okubo K, Ichioka K, Terada N, Matsuta Y, Yoshimura K, Arai Y. Intrarenal bacillus Calmette-Guerin therapy for carcinoma situ of the upper urinary tract: long-term follow-up and natural course in cases of failure. *BJU Int* 2002;89:640.

[55] Irie A, Iwamura M, Kadowaki K, Ohkawa A, Uchida T, Baba S. Intravesical instillation of bacille Calmette-Guerin for carcinoma in situ of the urothelium involving the upper urinary tract using vesicoureteral reflux created by a double-pigtail catheter. *Urology* 2002;59:53.

[56] Sakamoto N, Naito S, Kumazawa J, Ariyoshi A, Osada Y, Omoto T, et al. Kyushu University Urological Oncology Group. Prophylactic intravesical instillation of Mitomycin C and cytosine arabinoside for prevention of recurrent bladder tumor following surgery for upper urinary tract tumors: a prospect randomized study. *Int J Urol* 2001;8:212.

[57] Nonomura N, Ono Y, Nozawa M, Fukui T, Harada Y, Nishimura K, et al. Bacillus Calmette-Guerin perfusion therapy for the treatment transitional cell carcinoma in situ of the upper urinary tract. *Eur Urol* 2000;38:701.

[58] Oosterlinck W, Lobel B, Jakse G, Malmstroöm P-U, Stoöckle M, Sternberg C. Guidelines on bladder cancer. *Eur Urol* 2002;41:105–12.

[59] Thalmann GN, Markwalder R, Walter G, Studer UE. Long-term experience with bacillus Calmette-Guerin therapy of upper urinary tract transitional cell carcinoma in patients not eligible for surgery. *J Urol* 2002;166:1381.

[60] Yokogi H, Wada Y, Mizutani M, Igawa M, Ishibe T. Bacillus Calmette-Guerin perfusion therapy for carcinoma situ of the upper urinary tract. *Br J Urol* 1996;77:676.

[61] Nishino Y, Yamamoto N, Komeda H, Takahashi Y, Deguchi T. Bacillus Calmette-Guerin instillation treatment for carcinoma situ of the upper urinary tract. *BJU Int* 2000;85:799.

- [62] Cozad SC, Smalley SR, Austenfeld M. Adjuvant radiotherapy in high stage transitional cell carcinoma of the renal pelvis and ureter. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;24:743.
- W. Oosterlinck et al. / *European Urology* 46 (2004) 147–154 153
- [63] Hall MC, Womack JS, Roehrborn CG, Carmody T, Sagalowsky A. Advanced transitional cell carcinoma of the upper urinary tract patterns of failure, survival and impact of postoperative adjuvant radiotherapy. *J Urol* 1998;160:703.
- [64] Jurincic-Winkler C, Horlbeck R, Gasser A, Glenewinkel J, Klippel K-F. Urothelial cancer of the upper urinary tract. *Urologe* 1993; 32:295.
- [65] Salinas AS, Hernandez IR, Segura M, Martin M, Ruiz R, Pastor JM, et al. Survival of patients with upper urothelial tumor. *Arch Esp Urol* 1995;48:688.
- [66] Arocena J, Zudaire JJ, Sanz G, Sancho D, Diez-Caballero F, Martin-Marquina J, et al. Upper tract urothelial tumor. Factors that influence survival *Actas Urol Esp* 1999;23:751.
- [67] Hisataki T, Miyao N, Masumori N, Takahashi A, Sasai M, Yanase Itoh N, et al. Risk factors for the development of bladder cancer after upper tract urothelial cancer. *Urology* 2000;55:663.
- [68] Watanabe M, Hayashi T, Takamatsu M, Kamitani A, Inoue M, Irie S, et al. A clinical study of renal pelvic and ureteral cancer: prognosis and frequency of subsequent bladder cancer following surgical treatment. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi* 2003;94:428.
- [69] Bretheau D, Lechevallier E, Jean F, Rampal M, Coulange C. Tumors of the superior urinary tract and associated bladder tumors: clinical and etiological aspects. *Prog Urol* 1993;3:979.
- [70] Mukamel E, Simon D, Edelman A, Konichezky M, Hadar H. Servadio. Metachronous bladder tumors in patients with upper urinary tract transitional cell carcinoma. *J Surg Oncol* 1994;57:187.
- [71] Expression of Ki-67 and COX-2 in Patients With Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma
Hwang Gyun Jeon, In Gab Jeong, Jungbum Bae, Jeong Woo Lee, Jae-Kyung Won, Jin Ho Paik, Hyeon Hoe Kim, Sang Eun Lee, and Eunsik Lee
Urology. 2010 Jan;75(1):118-24. Epub 2009 Oct 28
- [72] Saito K, Kawakami S, Ohtsuka Y, et al. The impact of preoperative serum C-reactive protein on the prognosis of patients with upper urinary tract urothelial carcinoma treated surgically. *BJU Int* 2007;100:269–73

Vescica neurologica

Coordinatore: c. Vicentini

Revisori: *Dr.ssa Gianna Pace: Dottorato in Scienze Chirurgiche con indirizzo urologico, Università degli Studi di L'Aquila.*

Il quadro clinico di un paziente affetto da vescica neurologica quasi mai consente una immediata, definitiva ed univoca interpretazione in quanto è una patologia che si manifesta con molteplici e, talvolta, contrastanti aspetti. Numerosi sono gli organi e le strutture coinvolte (vescica, uretra, pavimento pelvico), ma ancor più complesse ed interdipendenti sono le alterazioni disfunzionali, oggi, più compiutamente inquadrabili in una aggregazione di patologie riassunte nelle Disfunzioni Neurogene delle Basse Vie Urinarie (DNBVU).

Realizzare una precisa e documentata diagnosi è una necessità preliminare per poter intraprendere una terapia personalizzata. I progressi conseguiti nell'inquadramento diagnostico, nel trattamento individualizzato e modulato nel tempo hanno consentito di ridurre significativamente la mortalità per insufficienza renale, di allungare la sopravvivenza e mantenere uno status con buona qualità di vita nei pazienti con DNBVU.

Fattori di rischio ed epidemiologia:

Le disfunzioni neurogene delle basse vie urinarie possono essere causate da diverse patologie ed eventi (traumatici o iatrogeni) che colpiscono il sistema nervoso (SN) centrale o periferico; la risultante disfunzione dipende in generale dalla sede della lesione e dalla sua estensione. Mancano dati specifici di prevalenza delle DNBVU nella popolazione generale; informazioni indirette ed ugualmente utili possono essere ottenute dai dati di prevalenza delle condizioni determinanti e dal relativo rischio per lo sviluppo di tali disfunzioni.

In particolare ricordiamo:

1) Neuropatie periferiche

Circa il 75-100% dei soggetti affetti da diabete mellito sviluppa disfunzioni neurogene delle basse vie urinarie. L'abuso di alcol induce una neuropatia periferica con una prevalenza variabile tra il 15-64% ma la DNBVU è più frequente in coloro che sono affetti da cirrosi epatica nei quali il SN parasimpatico è più colpito del SN simpatico. Meno frequentemente si sviluppa una neuropatia periferica in soggetti affetti da porfiria, sarcoidosi, M. di Guillain Barrè, herpes genitale e lombosacrale.

2) Lesioni iatrogene del basso tratto urinario

L'anestesia spinale, interventi chirurgici sul retto o sull'utero, la prostatectomia radicale causano una lesione dell'innervazione delle basse vie urinarie nel 10-60% dei casi.

3) Malattie demielinizzanti

La sclerosi multipla (SM) è causa di disfunzioni neurogene delle basse vie urinarie nel 2-12% dei pazienti.

4) Patologie degenerative, cerebrovascolari e dei gangli della base

Nella malattia di Alzheimer e nel Parkinson viene riportata l'insorgenza di disfunzioni delle basse vie urinarie nel 37,9-70% dei casi. La malattia di Huntington, di Shy-Drager

(atrofia multipla sistemica) e le patologie cerebrovascolari che causano emiplegia sono associate ad un 20-50% di casi di incontinenza.

5) Tumori cerebrali

I tumori degli emisferi cerebrali frontali inducono nel 24% dei pazienti disfunzioni delle basse vie urinarie.

6) Lesioni del midollo spinale

Il 6-18% dei soggetti colpiti da lesioni del midollo spinale di tipo traumatico, vascolare, da patologie congenite o acquisite (ernie dei dischi intervertebrali) sviluppano DNBVU; lo stesso rischio è presente per i soggetti con ritardo mentale ed idrocefalo; circa il 50% dei bambini nati con spina bifida sviluppano una dissinergia detrusore sfintere.

Standardizzazione delle definizioni:

Si fa riferimento alle definizioni dell'International Continence Society (ICS) per quanto riguarda la terminologia impiegata per le disfunzioni delle basse vie urinarie.

Riportiamo comunque di seguito la definizione dei termini di maggior uso nella pratica clinica quotidiana sottolineando la recente (2009) introduzione di una terza categoria dei low urinary tract symptoms (LUTS) indicata come LUTS postmizionali oltre alle già note categorie riferite ai sintomi della fase di riempimento e di svuotamento.

Nel primo gruppo vengono compresi:

- 1) la pollachiuria riferita dal paziente come fastidioso bisogno di mingere troppo frequentemente;
- 2) la nicturia il fastidio di doversi alzare la notte per una o più volte per mingere;
- 3) l'urgenza un improvviso bisogno di mingere difficile da procrastinare;
- 4) l'incontinenza urinaria (IU) rappresentata da perdite involontarie di urine;
- 5) l'IU da sforzo (IUS) con perdite urinarie sotto sforzo, con colpi di tosse o ponzamento;
- 6) l'IU da urgenza che si accompagna o è immediatamente preceduta da urgenza;
- 7) l'IU mista associata ad urgenza e che si verifica anche con sforzi, tosse etc.;
- 8) enuresi perdite involontarie, che se si verificano di notte vengono definite come enuresi notturna;
- 9) l' IU continua se le perdite urinarie sono continue;
- 10) altri tipi di IU possono essere contingenti a determinate situazioni: verificarsi durante il rapporto sessuale o con la risata (giggle incontinence);
- 11) la sensibilità vescicale viene valutata durante l'anamnesi e distinta in :
 - I. normale se il paziente riferisce di essere cosciente del progressivo riempimento vescicale con un aumento della sensazione di pienezza fino ad arrivare ad un forte desiderio di mingere;
 - II. aumentata quando il soggetto riferisce un precoce e persistente desiderio di mingere;
 - III. ridotta se il paziente è cosciente del progressivo riempimento ma non avverte il desiderio di mingere;
 - IV. assente se il paziente non avverte la sensazione di riempimento e il bisogno di vuotare;
 - V. non specificata se non riferisce una specifica sensazione ma percepisce il riempimento vescicale come una ripienezza addominale, sintomi vegetativi o spasticità.

Nell'ambito dei sintomi della fase di svuotamento vengono annoverati:

- 1) flusso minzionale debole riferito come un flusso ridotto rispetto a performance precedenti;
- 2) mitto a spruzzo;
- 3) mitto intermittente se inizia e si interrompe una o più volte durante l'atto minzionale;
- 4) esitazione difficoltà ad iniziare la minzione con un'attesa iniziale;
- 5) ponzamento per iniziare, mantenere o migliorare il mitto;
- 6) sgocciolamento terminale con una fase terminale prolungata da uno sgocciolamento alla fine della minzione.

I sintomi della fase post-minzionale sono:

- 1) sensazione di incompleto svuotamento;
- 2) sgocciolamento post-minzionale dopo che si lascia la toilet o per la donna dopo essersi messa in piedi.

Cenni di fisiologia della minzione:

La minzione è un evento coordinato basato sul rilasciamento dello sfintere distale, la contrazione detrusoriale, apertura del collo vescicale e dell'uretra. Il centro pontino della minzione localizzato nel tronco encefalico rostrale attraverso le sue connessioni con il centro sacrale della minzione che si trova a livello di S2-4 è responsabile dello svuotamento volontario e coordinato della vescica. Il centro sacrale della minzione può attivare una contrazione detrusoriale attraverso la trasmissione parasimpatica colinergica mediata dai nervi pelvici, indipendentemente dagli input corticali e pontini.

La maggior parte dei centri sovrapontini sono inibitori, tuttavia alcuni facilitatori si trovano nel ponte anteriore e nell'ipotalamo. La corteccia frontale inibisce l'attività detrusoriale agendo sul centro pontino; quest'ultimo è connesso con i centri sacrali ed infine la coordinazione tra funzione detrusoriale e l'attività sfintero-perineale striata permettono un corretto espletamento e controllo della minzione. I centri superiori sono essenziali nel modulare l'eccitabilità del centro minzionale pontino e quindi a cascata delle strutture nervose spinali attraverso la percezione cosciente del riempimento vescicale che a sua volta consente di postporre l'atto minzionale a quando è socialmente conveniente e possibile. Le vie periferiche di questo complesso sistema sono costituite da fibre somatiche e del sistema nervoso autonomo (simpatico e parasimpatico) (Fig.1).

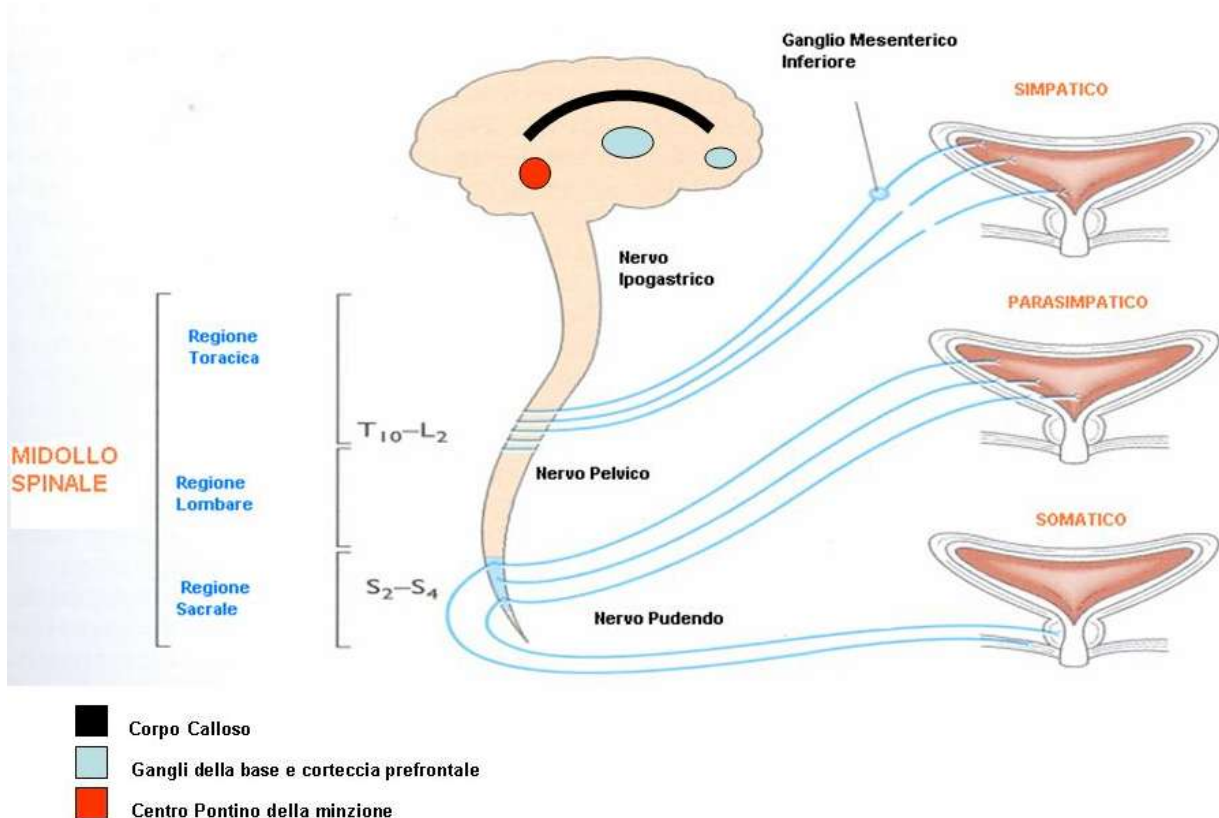


Fig. 1 Ruolo del SN Centrale e Periferico nel controllo della minzione.

In realtà grazie ad una più progredita osservazione in vivo, sfruttando le moderne tecnologie di neuroimmagine mediante Risonanza Magnetica Nucleare funzionale, si conferma sempre più la complessità dei circuiti nervosi che appaiono come vere e proprie reti di strutture paragonabili a circuiti elettrici. Non è improbabile perciò che in futuro dovremo ripensare le diverse DNBVU sulla base dei dettagli delle anomalie riscontrabili elettivamente nella mappa dello "schema elettrico".

Classificazione:

In base alla sede della lesione si distinguono la vescica neurologica da lesione sovrapontina, sovracrales-sottopontina, sacrale, periferica; purtroppo oggi la sede talvolta non è certa, ma solo presunta. Madersbacher ha ideato una classificazione semplice, da applicare agevolmente nella pratica clinica, fondata su una diagnosi focalizzata principalmente sulle condizioni di attività del detrusore e dello sfintere sia durante la fase di riempimento che di svuotamento; dalla combinazione di queste informazioni si deriva la possibile sede della lesione (Fig. 2).

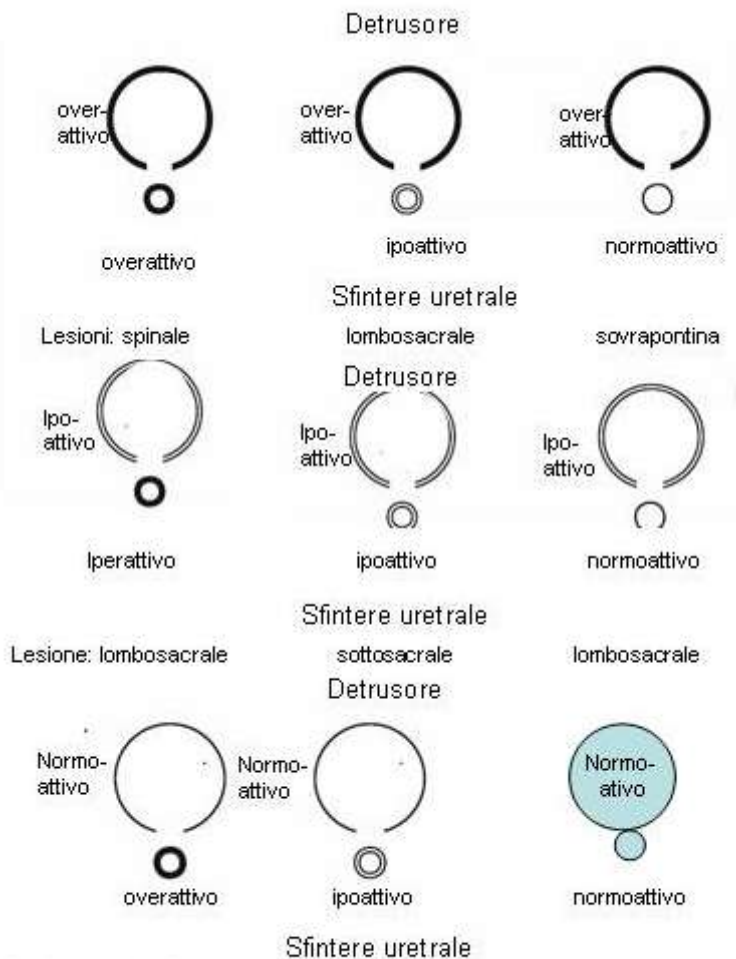


Fig. 2 Classificazione di Madersbacher (modificata).

Nel caso di lesione sovrapontina si ha una perdita del controllo volontario della minzione con iperattività detrusoriale, funzioni sfinteriche conservate e si può avere svuotamento anticipato o involontario ma coordinato. I sintomi sono pollachiuria, urgenza, incontinenza da urgenza; il rischio di danno dell'alto apparato urinario è minimo e il residuo post-minzionale assente.

Per lesioni soprasacrali-sottopontine si genera una dissinergia detrusore sfintere esterno con conseguente riempimento vescicale ad alta pressione, ridotta compliance vescicale, rischio di reflusso vescico-ureterale con idronefrosi e calcolosi urinaria. Le cause più frequenti sono i traumi e la SM, raramente il mielomeningocele.

Le lesioni infrasacrali danno ipo-contrattilità detrusoriale, perdita della sensibilità vescicale e ritenzione urinaria fino all'iscuria paradossa con rischio di infezioni e idroureteronefrosi da rallentato transito delle urine.

Diagnosi:

Di fondamentale importanza è la raccolta dei dati anamnestici con particolare attenzione alle patologie neurologiche congenite ed acquisite o dovute a patologie metaboliche, infezioni, interventi chirurgici ed eventuali farmaci ad azione sulle basse vie urinarie, ciclo mestruale, funzione sessuale (erezione, orgasmo, eiaculazione) ed intestinale (sintomi ano-rettali, defecazione, incontinenza fecale). La raccolta delle informazioni anamnestiche sulle basse vie urinarie consiste nel valutare i sintomi della fase di riempimento e svuotamento, incontinenza, pregresse cateterizzazioni e il diario minzionale. L'esame obiettivo deve prestare attenzione a deficits fisici e mentali, alterata mobilità e spasticità. In caso di lesioni neurologiche molto alte si possono avere improvvise ipotensioni muovendo il paziente verso la posizione ortostatica. L'ispezione della parete addominale, l'esplorazione rettale e vaginale, la valutazione di un possibile globo vescicale, l'esame obiettivo dei genitali e del perineo sono fondamentali.

La valutazione neurologica è di grande importanza nei pazienti affetti da DNBVU relativamente ai riflessi lombo-sacrali e la sensibilità della zona perineale, dei dermatomeri S2-5 di entrambi i lati. Particolare attenzione va riservata alla valutazione del tono dello

sfintere anale, della contrazione volontaria dello stesso e dell'intero pavimento pelvico (PP). La disponibilità di queste informazioni cliniche è essenziale per una corretta interpretazione dei risultati di indagini diagnostiche anche più complesse e moderne (Fig. 3-4).

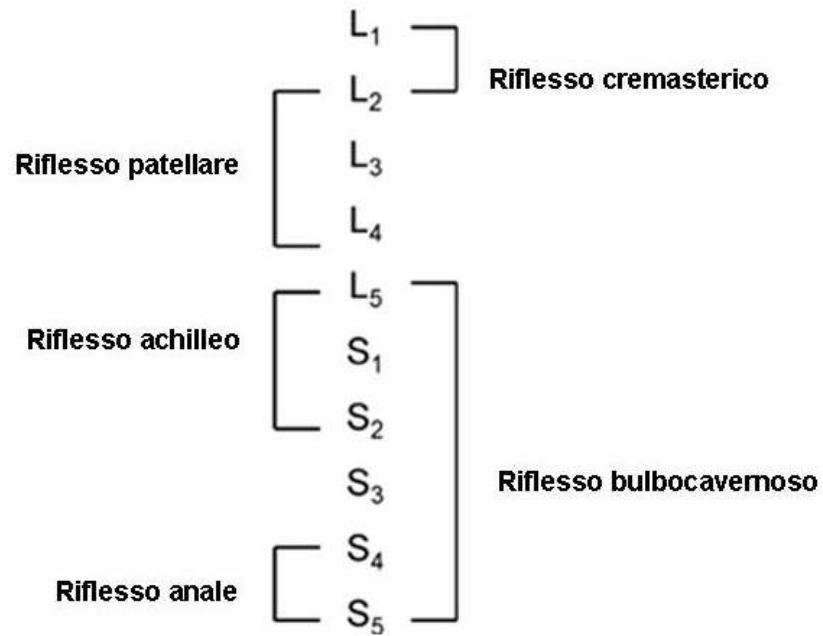
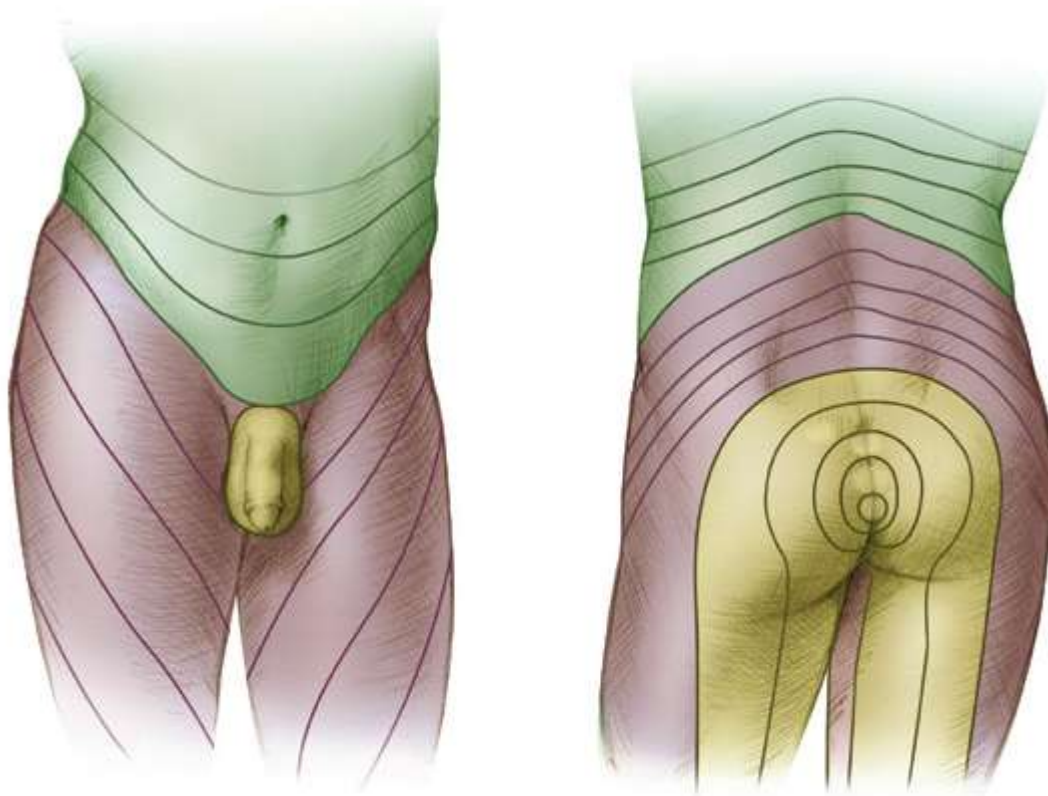


Fig. 3 Riflessi urogenitali e collegati del tratto lombosacrale.



Verde T₁₀₋₁₂; Viola L₁₋₅; Giallo S₁₋₅.

Fig. 4 Dermatomi del midollo spinale del tratto T10-S5 (modificato da *American Family Physician*).

Indagini importanti sono l'esame urine, gli esami ematochimici, il diario minzionale, il residuo minzionale (RPM), il pad test, l'imaging del tratto urinario ed eventualmente neurale.

L'esame urodinamico (UDN) è fondamentale per definire la diagnosi, preceduto dalla uroflussimetria libera con RPM. Durante la fase di riempimento si può valutare la presenza di iperattività detrusoriale, bassa compliance, alterata sensibilità vescicale, uretra incompetente. Nella fase di svuotamento in particolare con l'ausilio della video UDN si può valutare la coordinazione tra detrusore, uretra e PP, ipo/acontrattilità detrusoriale, DSD, mancato rilassamento dell'uretra, RPM. A completamento la elettromiografia può essere utile per valutare la capacità di controllare il PP, la conduzione del nervo pudendo, il riflesso bulbocavernoso e l'arco riflesso anale, risposte evocate di clitoride e glande, tests di sensibilità di vescica e uretra.

Tipiche alterazioni delle disfunzioni delle basse vie urinarie relativamente all'UDN sono nella fase di riempimento iposensibilità o ipersensibilità, bassa compliance, alta capacità, iperattività detrusoriale e acontrattilità sfinteriale. Nella fase di svuotamento si può avere acontrattilità detrusoriale, DSD, mancato rilassamento dell'uretra e del collo vescicale.

Trattamento:

L'obiettivo primario è proteggere le alte vie urinarie, migliorare la continenza urinaria, ristabilire la funzione delle basse vie urinarie, migliorare la qualità di vita del paziente.

L'insufficienza renale è la causa storica di morte nei pazienti con danno midollare sopravvissuti al trauma, questo ha portato a far sì che l'obiettivo primario del trattamento delle disfunzioni delle basse vie urinarie sia di assicurare che la pressione detrusoriale rimanga entro limiti che evitino danni delle alte vie urinarie durante la fase di riempimento e svuotamento. Il trattamento dell'IU è importante per la vita di relazione del paziente e per evitare infezioni delle vie urinarie (IVU). In pazienti con un'alta pressione detrusoriale durante la fase di riempimento (iperattività detrusoriale, bassa compliance detrusoriale) o durante la fase di svuotamento (DSD, cause di ostruzione vescicale), l'obiettivo del trattamento è la conversione di una vescica ad alta pressione detrusoriale in un reservoir di bassa pressione nonostante il rischio di alto RPM.

1) Trattamenti conservativi non invasivi

Lo svuotamento vescicale è fondamentale per evitare rischi di IVU. Metodi per migliorare lo svuotamento vescicale sono rappresentati dalla manovra di Credè praticata nei bambini e neonati con mielomeningocele e talvolta nei tetraplegici; a causa dell'alta pressione generata da tale manovra è potenzialmente rischiosa per il tratto urinario. Altro metodo è lo svuotamento con manovra di Valsalva che può danneggiare un PP già debole aggravando la preesistente IU. La stimolazione dei dermatomeri sacrali e lombari in pazienti con lesioni del motoneurone superiore può slatentizzare il riflesso di contrazione detrusoriale. La riabilitazione del basso tratto urinario può migliorare la continenza; essa si basa su bladder training, esercizi dei muscoli del PP, elettrostimolazione del PP, biofeedback.

2) Trattamento farmacologico

Si basa sulla terapia integrata di anticolinergici per l'iperattività detrusoriale neurogenica, (livello di evidenza: 1a, grado di raccomandazione: A) per ridurre l'iperattività detrusoriale e migliorare la compliance vescicale. I pazienti con disfunzioni delle basse vie urinarie possono aver bisogno di dosi più alte, il che può aumentare il rischio di una precoce interruzione della terapia a causa degli effetti collaterali. L'ossibutinina, la tolterodina, il trospio cloruro sono farmaci la cui efficacia è riconosciuta e il loro utilizzo alternato e sequenziale può essere tentato in pazienti nei quali compaiono gli effetti collaterali verso uno di essi. Recentemente sono stati introdotti solifenacina e darifenacina anche se risultati di trials clinici non sono stati ancora pubblicati nel loro impiego per l'iperattività neurogena vescicale. Gli inibitori delle fosfodiesterasi hanno dimostrato effetti significativi sull'iperattività detrusoriale e potrebbero diventare una possibile alternativa per il futuro o una terapia di associazione con anticolinergici. L'uso della desmopressina potrebbe migliorare l'efficacia del trattamento. In caso di ipocontrattilità detrusoriale i farmaci colinergici come betanecolo e distigmina possono teoricamente migliorare la contrattilità detrusoriale e favorire il riempimento vescicale, ma sono poco utilizzati nella pratica clinica per i frequenti e seri effetti collaterali. Anche il betanecolo non è più commercializzato in Italia. La terapia di combinazione di colinergici e alfabloccanti sembra essere più efficace della monoterapia anche se non esistono farmaci la cui efficacia sia evidente nel trattamento della ipocontrattilità detrusoriale (livello di evidenza: 2a, grado di raccomandazione: B). Gli alfabloccanti hanno dimostrato una parziale efficacia nel ridurre l'ostruzione vescicale, il RPM e la disreflessia autonoma.

3) Neuromodulazione

L'intensa contrazione dello sfintere uretrale e del PP, la dilatazione anale, la manipolazione della regione genitale inibiscono in modo riflesso la minzione. La stimolazione elettrica delle afferenze del nervo pudendo produce una forte inibizione del riflesso minzionale e della contrazione detrusoriale. Tale stimolazione può supportare il recupero dell'equilibrio tra gli inputs eccitatori ed inibitori a livello spinale o sovraspinale ma solo in pazienti con lesioni incomplete del midollo (non in soggetti con lesioni complete). La stimolazione elettrica delle afferenze del nervo tibiale posteriore è stata usata in pazienti con lesioni neurogene ma non esistono evidenze che tale terapia sia efficace in caso di disfunzioni delle basse vie urinarie.

Il cateterismo, l'uso di condoms o di pads, nonostante il rischio di infezioni, rappresentano presidi di necessità e di ultima scelta per singoli pazienti nei quali i precedenti trattamenti siano risultati non soddisfacenti.

Trattamento mini-invasivo:

a) Cateterizzazione

La cateterizzazione intermittente (CI) è il gold standard per il trattamento delle disfunzioni delle basse vie urinarie, essa risulta essere efficace in pazienti con ipocontrattilità o acontrattilità detrusoriale ed iperattività. La CI sterile riduce il rischio di IVU e batteriuria rispetto alla CI pulita; la CI asettica è un'alternativa che permette di ridurre il rischio di contaminazione esterna. Il tempo medio di cateterizzazione è 4-6 volte al giorno, le dimensioni del catetere dovrebbero essere 12-14 Fr; un intervallo più lungo di cateterizzazione aumenta il rischio di infezioni mentre una cateterizzazione più frequente aumenta sia il rischio di infezioni che di altre complicanze. Il volume urinario alla cateterizzazione dovrebbe essere di circa 400 ml. La prevalenza delle complicanze può essere ridotta da un'adeguata educazione del paziente, dall'uso di tecniche non traumatiche e da adeguate precauzioni nel prevenire le infezioni. I cateteri al silicone sono da preferirsi perché meno suscettibili alle incrostazioni e alle allergie.

b) Trattamenti endovesicali

Per ridurre l'iperattività detrusoriale gli anticolinergici possono essere applicati all'interno della vescica. I vanilloidi, capsaicina e resiniferatossina, desensibilizzano le fibre C riducendo l'iperattività detrusoriale per un periodo di alcuni mesi; il dosaggio è di 1-2 mMol di capsaicina in 100 ml al 30% di alcool, o 10-100 nMol di resiniferatossina in 100 ml al 10% di alcool per 30 minuti. Quest'ultima ha una potenza 1000 volte superiore alla capsaicina con meno dolore durante l'instillazione ed è efficace nei pazienti refrattari alla capsaicina. La resiniferatossina ha mostrato una efficacia inferiore alla tossina botulinica A iniettata nel detrusore.

c) Elettrostimolazione endovesicale

L'elettrostimolazione endovesicale aumenta la sensibilità della vescica durante il riempimento e la sensibilità allo svuotamento e può aiutare a recuperare il controllo volontario del detrusore. La stimolazione giornaliera ha una durata di 90 minuti per seduta, a 10 mA per 2 ms, ad una frequenza di 20 Hz, per almeno un mese. I migliori candidati a tale terapia sono coloro che hanno lesioni periferiche con un muscolo detrusore intatto e che presentino integre almeno alcune afferenze tra detrusore e sistema nervoso centrale (SNC). I

risultati di tale metodica sono controversi (Livello di evidenza: 3, Grado di raccomandazione: C).

d) Iniezione endovesicale di tossina botulinica

E' un trattamento di lunga durata ma reversibile di denervazione chimica che dura circa 9 mesi, con iniezioni direttamente nel detrusore. Iniezioni ripetute sono possibili senza perdita di efficacia; gli effetti avversi sono rappresentati dall'indebolimento della muscolatura stessa. Un ulteriore rischio è rappresentato dalla produzione e commercializzazione, anche telematica, di un falso botox che oltre alla frode farmaceutica, connessa alla ipo- o iperattività del prodotto, diffonde una possibile arma biologica letale. A tal proposito è bene ricordare che solo sette aziende farmaceutiche nel mondo hanno l'autorizzazione per la produzione della tossina botulinica destinata all'uso umano.

e) Procedure a carico del collo vescicale e dell'uretra

La riduzione della resistenza del collo vescicale può essere necessaria a protezione delle alte vie urinarie e può essere ottenuta mediante trattamenti chirurgici quali incisioni del collo vescicale e dello sfintere, mediante stents uretrali oppure denervazione chimica dello sfintere. L'IU può essere un effetto avverso. L'iniezione di tossina botulinica nello sfintere può essere utile nel trattamento della DSD. La dilatazione con pallone, nonostante i buoni effetti immediati, è stata ormai abbandonata. La sfinterotomia mediante incisione selettiva dello sfintere può ridurre la resistenza del collo vescicale senza perdere totalmente la funzione di chiusura dell'uretra. Essa deve essere ripetuta ad intervalli regolari. L'incisione del collo vescicale è indicata solo in caso di fibrosi del collo mentre in caso di ipertrofia del detrusore e debolezza del collo vescicale non deve essere eseguita. Nonostante i buoni risultati ottenibili con la sfinterotomia, i brevi tempi operatori e la ridotta degenza ospedaliera, si usa poco nella pratica clinica per i costi e le possibili complicanze. Tra i rimedi per l'IU gli agenti per il bulking uretrale sono di transitoria efficacia mentre ancora controverso è l'uso degli sling uretrali. Ulteriori risultati sono necessari per valutare l'utilità degli sfinteri artificiali come conseguenza della ipo- o acontrattilità detrusoriale.

Trattamento chirurgico:

a) Procedure sull'uretra e collo vescicale

L'aumento statico della resistenza vescicale può causare l'incremento della pressione endovesicale sia durante la fase di riempimento ma soprattutto in quella di svuotamento con rischio potenziale per le alte vie urinarie. Le procedure per il trattamento dell'incontinenza sfinteriale si possono utilizzare solo nel caso in cui l'iperattività detrusoriale sia controllabile e dimostrata assenza di reflusso; inoltre tali procedure richiedono l'integrità dell'uretra e del collo vescicale e spesso necessitano del ricorso a CI dopo la procedura. Le slings uretrali sono ampiamente utilizzate nelle donne, mentre nell'uomo la prima scelta è lo sfintere artificiale.

La trasposizione del muscolo gracile a livello del collo vescicale o dell'uretra prossimale permette di creare uno sfintere autologo mediante stimolazione elettrica. La ricostruzione del collo vescicale e dell'uretra tramite la tecnica di Young-Dees-Leadbetter e di allungamento vescicale secondo Salle sono metodi riconosciuti in grado di restaurare la continenza in associazione con CI e/o ampliamento vescicale.

b) Miomectomia detrusoriale

L'aumento della capacità vescicale si può ottenere rimuovendo parti di detrusore; ciò permette di ridurre l'iperattività detrusoriale o migliorare la bassa compliance detrusoriale con buoni risultati a lungo termine. Tale procedura viene eseguita per via extra peritoneale in anestesia generale e consiste nella rimozione di almeno il 20% di tessuto detrusoriale lasciando intatta la mucosa. La procedura laparoscopica per via trans peritoneale oppure la semplice incisione del muscolo detrusore (miotomia) sono possibili variazioni che non hanno però dimostrato sostanziali vantaggi.

c) Denervazione, deafferentazione, neuromodulazione, neurostimolazione

La rizotomia sacrale ha permesso di ottenere in alcuni casi successi nel ridurre l'iperattività detrusoriale ma viene oggi per lo più impiegata come terapia adiuvante alla stimolazione delle corna sacrali anteriori. La Sacral Anterior Root Stimulation (SARS) ha l'obiettivo di produrre una contrazione detrusoriale. Tale tecnica è stata sviluppata da Brindley ed è applicata soltanto nelle lesioni complete con azione al di sotto del punto dell'impianto. Anche le efferenze sfinteriali uretrali vengono stimolate ma visto che il muscolo striato si rilascia può velocemente del muscolo liscio del detrusore, si verifica il cosiddetto "post-stimulus voiding". Cambiando i parametri di stimolazione tale metodo permette anche di indurre defecazione ed erezione. La stimolazione del nervo sacrale o la neuromodulazione sacrale stimolano le afferenze ristabilendo il giusto equilibrio tra stimoli eccitatori ed inibitori, da e verso gli organi pelvici, a livello sacrale e soprasacrale, riducendo l'iperattività detrusoriale. Tale procedura è usata sia temporaneamente e come test introducendo gli elettrodi attraverso i forami spinali con uno stimolatore esterno o come procedura definitiva con uno stimolatore impiantato.

d) Procedure di ampliamento o sostituzione vescicale

Realizzate mediante l'utilizzo dell'intestino, permettono di ridurre la compliance detrusoriale e l'alta pressione dovuta all'iperattività detrusoriale. Le complicanze associate sono le infezioni ricorrenti, la formazione di calcoli, perforazione o diverticoli, squilibri metabolici, trasformazioni maligne ed alterazione della funzione intestinale. L'indicazione per tali interventi sussiste solo per pazienti nei quali precedenti procedure meno invasive non abbiano dato risultati efficaci. Gli interventi di ampliamento vescicale e cistoplastica permettono di ridurre la pressione detrusoriale ed aumentare la capacità vescicale. L'ingegneria tissutale ha recentemente permesso di creare nuovi materiali per l'ampliamento o la sostituzione vescicale che sono in corso di sperimentazione.

e) Derivazioni urinarie

Quando tutti gli altri tentativi siano falliti è necessario considerare una derivazione urinaria al fine di proteggere le alte vie urinarie e preservare la qualità di vita del paziente. La prima scelta dovrebbe essere una derivazione sopravescicale continente in pazienti portatori di epicistostomia o catetere vescicale. Possibili complicanze sono l'incontinenza dello stoma e la stenosi. Per motivi estetici spesso si sceglie l'ombelico come sede dello stoma anche se ad alto rischio per stenosi. Le derivazioni incontinenti vengono scelte nel caso in cui non sia possibile la cateterizzazione. Esse richiedono l'utilizzo di dispositivi di raccoglimento delle urine e sono spesso utilizzate in pazienti su sedia a rotelle o costretti a letto con

un'incontinenza intrattabile e compromissione delle alte vie urinarie. L'intestino ileale è in genere quello più frequentemente utilizzato.

Trattamento del reflusso vescico-ureterale:

È necessario trattare il reflusso in pazienti con disfunzioni delle basse vie urinarie quando nonostante sia stata risolta in modo efficace l'alta pressione detrusoriale durante la fase di riempimento e svuotamento, esso ancora persiste. I trattamenti standard sono l'iniezione subtrigonale con bulking-agents o reimpianti dell'uretere.

Qualità di vita:

Rappresenta un punto di fondamentale importanza nel management globale dei pazienti neurogenici. La qualità di vita è influenzata da numerosi fattori quali il supporto familiare, capacità lavorativa, autostima, stabilità economica, livello culturale, vita sociale e stato fisico (Livello di evidenza: 3, Grado di raccomandazione: B). L'età, il sesso, l'etnia, l'accettazione della propria condizione sono fattori fondamentali da prendere in considerazione (Livello di evidenza: 3, Grado di raccomandazione: B). Non esistono questionari specifici per la valutazione della qualità di vita in pazienti con disfunzioni delle basse vie urinarie; gli unici validati sono una Visual Analogue Scale e la Qualiveen specifica per la valutazione della qualità di vita in pazienti con lesioni del midollo spinale e SM (Livello di evidenza: 3, Grado di raccomandazione: B). La terapia corretta è quella che permette la gestione dei sintomi, migliora la qualità di vita, evita le complicanze e permette una gestione autonoma.

Follow-up:

Le disfunzioni delle basse vie urinarie sono caratterizzate dall'essere condizioni instabili ed estremamente variabili in breve tempo; pertanto un meticoloso e regolare follow-up è fondamentale. Sulla base della patologia neurologica e dell'attuale evoluzione e stabilità delle disfunzioni delle basse vie urinarie, l'intervallo tra i controlli non deve superare 1-2 anni. In pazienti con SM e danni acuti midollari tale intervallo di tempo è necessariamente più breve. L'urinocoltura dovrebbe essere eseguita almeno ogni 2 mesi. La valutazione delle alte vie urinarie, della vescica ed il RPM dovrebbero essere eseguiti ogni 6 mesi; l'esame obiettivo, gli esami ematochimici e l'esame urine ogni anno. Qualsiasi segno che indichi un potenziale rischio non deve essere sottovalutato e va considerato con le opportune e specifiche indagini diagnostiche.

Bibliografia essenziale:

- 1) Linee guida EAU 2010 (Text update 2009), www.uroweb.org;
- 2) Manuale di Urologia e Andrologia a cura del Collegio dei Professori di Prima Fascia di Urologia in ruolo e fuori ruolo; Pacini Editore S.P.A., 2009;
- 3) C. Llorente. New concepts in epidemiology of lower urinary tract symptoms in men. EAU Suppl. 2010; 9: 477-481;
- 4) B.A. Selius, R. Subedi. Urinary retention in adults: diagnosis and initial management. American Family Physician 2008; 7: 643-650;
- 5) R. Kavia, R. DasGupta, H. Critchley, C. Fowler, D. Griffiths. A functional magnetic resonance imaging study of the effects of sacral neuromodulation on brain responses in women with Fowler's syndrome. BJU Int 2009; 105: 366-72.

OSTRUZIONE DEL GIUNTO PIELOURETERALE (UPJO)

Linee Guida

Coordinatore: M. Battaglia, S. Palazzo

Revisori: A. Lapini, A. Antonelli, D. Minardi, L. Cindolo, N. Longo

Università degli Studi di Bari - DETO (Dipartimento dell’Emergenza e dei Trapianti d’Organo)-
Sezione di Urologia, Andrologia e Trapianto di Rene

Elenco delle abbreviazioni:

UPJO	Uretero Pyelo Junction Obstruction
IBD	<i>Inflammatory Bowel Disease</i>
GFR	glomerular filtration rate
TGF-beta	Tumor Growth Factor – beta
TNF-alfa	Tumor Necrosis Factor-alfa
ICAM-1	Inter-Cellular Adhesion Molecule 1
MCP-1	Monocyte Chemoattractive Protein-1
PAF	Platelet Activating Factor
⁹⁹ Tc	technetium pentetic acid
^{99m} Tc DMSA	dimercaptosuccinic acid
DTPA	diethylene triamine pentacetic acid
¹³¹ I hippuran	iodihippurate sodium marcato con Iodio 131
LE	Livello di Evidenza
GR	Grado di Raccomandazione

Metodologia

Metodo usato per selezionare le evidenze scientifiche

Le line-guida sono basate sulla letteratura corrente dopo una analisi sistematica di MEDLINE.

Livelli di Evidenza

I	Evidenza ottenuta da una meta-analisi di studi randomizzati
II	Evidenza ottenuta da almeno uno studio randomizzato
III	Evidenza ottenuta da almeno uno studio controllato ben eseguito senza randomizzazione
IV	Evidenza ottenuta da almeno uno studio ben eseguito di tipo quasi sperimentale
V	Evidenza ottenuta da almeno uno studio ben eseguito non di tipo sperimentale, come studi comparativi, di correlazione e case reports
VI	Evidenza ottenuta da report di commissioni di esperti o opinioni di opinion leader

Descrizione del metodo usato per formulare le raccomandazioni

Dopo aver stabilito un gruppo di lavoro costituito da esperti del settore sono state raccolte e valutate le evidenze scientifiche presenti in letteratura.

La forza delle raccomandazioni è definite in 3 gradi (A-C), in funzione delle evidenze su cui si basa la raccomandazione.

Gradi di raccomandazione

A	Indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II
B	Si nutrono dubbi sul fatto che quella particolare procedura o intervento debba essere sempre raccomandato ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata 2
C	Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura od intervento
D	L'esecuzione della procedura non è raccomandabile
E	Si sconsiglia fortemente l'esecuzione della procedura

INDICE

1. DEFINIZIONE ED INTRODUZIONE
2. EPIDEMIOLOGIA
3. ETIOPATOGENESI
4. IL DANNO FUNZIONALE DA UPJO
5. STENOSI DEL GIUNTO ED IPERTENSIONE
6. PRESENTAZIONE CLINICA
7. DIAGNOSI
8. VALUTAZIONI CONCLUSIVE IN TEMA DI DIAGNOSI DELLA UPJO
9. DECISIONE SULLA OPPORTUNITA' DELL'INTERVENTO
10. LA CHIRURGIA
11. QUALE VIA DI ACCESSO CHIRURGICO?
12. GESTIONE POSTOPERATORIA.
13. TECNICHE A CONFRONTO
14. RISULTATI E COMPLICANZE
15. PROCEDURE DI SALVATAGGIO
16. SISTEMI DI DERIVAZIONE TEMPORANEA DELLE URINE
17. SITUAZIONI PARTICOLARI
18. MESSAGGI CONCLUSIVI SUL TRATTAMENTO DELLA UPJO
19. Algoritmo decisionale del trattamento della UPJO
20. CONCLUSIONI

DEFINIZIONE E SCOPO DEL LAVORO

La "stenosi" del giunto pieloureterale (UPJO) è una condizione anatomo-funzionale caratterizzata da un ostacolato deflusso dell'urina dalla pelvi renale all'uretere, con conseguente **incremento della pressione** all'interno delle cavità pielocaliceali e conseguente idronefrosi. Ne consegue, quindi, da un punto di vista morfologico, dilatazione delle alte vie urinarie e, da un punto di vista funzionale, riduzione fino a perdita della funzione della unità renale interessata. Attualmente, nell'accezione più diffusa, l'ostruzione è rappresentata da qualsiasi ostacolo al deflusso urinario che, se non trattata, provoca un deterioramento progressivo della funzionalità renale (1).

In questi ultimi anni si sono fatti molti progressi nella comprensione dei meccanismi biomolecolari che portano ai danni parenchimali irreversibili della nefropatia idronefrotica. Come anche, oggi, si riesce a diagnosticare correttamente se l'"ostruzione" sia o meno responsabile di "dilatazioni" delle alte vie urinarie, solo nei gradi estremi. Purtroppo, i gradi intermedi di ostruzione restano, tuttora, "il problema diagnostico" nonostante i progressi e lo sviluppo di appropriati modelli matematici.

Scopo del lavoro svolto dagli autori con la revisione del gruppo di consenso è stato quello di definire i criteri per diagnosticare il grado di ostruzione e, quindi, la necessità del suo trattamento.

Bibliografia

- 1) Koff SA.: Problematic ureteropelvic junction obstruction. J Urol 1987;138(2):390.

EPIDEMIOLOGIA

La UPJO rappresenta la causa più frequente di idronefrosi neonatale con una incidenza di 1:1500 nati, e con un rapporto maschio-femmina di 2:1 (1). Essa è bilaterale nel 20-25% dei casi (2). Sebbene generalmente si tratti di una condizione congenita, questa patologia può manifestarsi anche in età giovane-adulta o adulta. Circa il 50% dei pazienti in cui viene posta diagnosi di idronefrosi in epoca prenatale, presenterà una UPJO nel successivo follow-up dopo la nascita (3).

Bibliografia

- 1) Lebowitz RL, Griscom NT: Neonatal hydronephrosis: 146 cases. Radiol Clin North Am 1977;15(1): 49-59.
- 2) Woodward M, Frank D: Postnatal management of antenatal hydronephrosis. BJU Int, Jan 2002, Vol 89, Issue 2, pp. 149-156.
- 3) Williams B, Tareen B, Resnick MI: Pathophysiology and Treatment of Ureteropelvic Junction Obstruction. Current Urology Reports 2007, 8:111–117

ETIOPATOGENESI

Si distinguono forme acquisite di UPJO, che sono più frequentemente secondarie a compressioni ab-estrinseco, e forme congenite, più frequentemente conseguenti a stenosi intrinseche.

Fra le prime, si riconoscono: benderelle fibrose, vasi accessori aberranti e varie condizioni che possono determinare compressioni sulla giunzione uretere-pielica quali stenosi post-chirurgica o post-infiammatoria, fibrosi retroperitoneale, malattia neoplastica linfonodale, neoplasie uroteliali, malattie infiammatorie intestinali (IBD – *Inflammatory Bowel Disease*).

Per le seconde, pur essendo quasi sempre il risultato di una alterazione congenitamente intrinseca, ad oggi, non è ancora possibile individuare un unico meccanismo patogenetico. Spesso, tuttavia, il difetto è rappresentato dalla presenza di un tratto di uretere aperistaltico. Studi di istopatologia hanno, infatti, dimostrato la presenza di fibre muscolari lisce o di tessuto fibroso in luogo delle fibre muscolari spiraliformi deputate al movimento peristaltico (1-2). Secondo AA, all'origine dell'UPJO vi sarebbe un ridotto numero di cellule interstiziali di Cajal, normalmente responsabili di una attività di tipo *pacemaker* sulla muscolatura liscia (3). Le forme intrinseche possono essere legate anche alla persistenza di residui embrionali dello sviluppo ureterale. Così, valvole di mucosa ureterale o ponti fibrosi tra punti diversi di avventizia ureterale sarebbero responsabili di ripiegamenti o avvitementi sull'asse longitudinale (*kinking*) o della diretta ostruzione del lume stesso (4). Valvole, *kinking* e ponti di fibrosi possono determinare, inoltre, un sollevamento dell'inserzione dell'uretere sulla pelvi, ostacolando il deflusso dell'urina. In alcuni casi, una inserzione congenitamente alta dell'uretere può essere direttamente responsabile dell'ostruzione stessa (5-6).

Studi di embriologia, infine, dimostrano come nelle prime fasi della vita embrionale, il dotto ureterale (futuro uretere), che origina dal mesonefro, inizialmente molto dilatato, successivamente diventi oblitterato, per poi ricanalizzarsi e ramificarsi nel mesenchima del

metanefro per formare la pelvi ed i calici (7). Difetti in questo processo potrebbero determinare una incompleta canalizzazione e quindi generare una condizione di stenosi del giunto (8).

Controverso rimane il ruolo da attribuire alla presenza del cosiddetto “vaso anomalo”. Si tratta di un vaso arterioso ad origine direttamente dall’aorta o dall’arteria renale che rappresenta di solito una variante anatomica (9) e che, in questi soggetti, tenderebbe ad ostruire il normale deflusso urinario. Questa variante è stata riscontrata nel 50% (10) dei casi di UPJO ma anche in meno del 20% dei reni normali (11-12). Vi sono studi che dimostrano un netto miglioramento della dilatazione pielocaliceale dopo intervento chirurgico di decompressione da vaso anomalo (13). Per contro, studi di tomografia assiale computerizzata hanno messo in evidenza che la localizzazione del “vaso anomalo” spesso non corrisponde al tratto ostruito (14). Questo spiega i numerosi fallimenti della tecnica di semplice fissazione alta in una plica della pelvi renale del vaso, liberando, così, il giunto (15) dalla compressione del vaso stesso.

In conclusione, non esistendo un meccanismo unicamente responsabile della stenosi del giunto, l’etiologia di questa condizione patologica è da considerarsi di natura multifattoriale (LE: III-IV; GR: C).

Bibliografia

- 1) Allen TD: Congenital ureteral stricture. *J Urol* 1970; 104:196.
- 2) Gosling JA, Dixon JS: Functional obstruction of the ureter and renal pelvis: A histological and electron microscopic study. *Dr J Urol* 1978; 50:145.
- 3) Solari V, Piotrowska AP, Puri P: altered expression of intestinal cell of Cajal in congenital ureteropelvic junction obstruction. *J Urol* 2003; 170:2420-2422.
- 4) Mainzels M, Stephens FD: Valves of the ureter as a cause of primary obstruction of the ureter: Anatomic, embryologic and clinical aspects. *J Urol* 1980; 123.
- 5) Zincke H, Kelasis PP, Culp OS: Ureteropelvic obstruction in children. *Surg Gynecol Obstet* 1974; 139:873.
- 6) Das S, Amar AD: Ureteropelvic Junction obstruction with associated renal anomalies. *J Urol* 1984; 131:872.
- 7) Healy GC: Abdomen and Pelvis. In: Gray’s Anatomy. The anatomical basis of clinical Practice. Fortieth Ed., Susan Standring Ed. In Chief, Churchill Livingstone Elsevier, London 2008, pag.1310
- 8) Gosling JA, Dixon JS: Functional obstruction of the ureter and renal pelvis: A histological and electron microscopic study. *Dr J Urol* 1978; 50:145.
- 9) Stephens FD: Ureterovascular Hydronephrosis and the “aberrant” renal vessels. *J Urol* 1982; 128:984.
- 10) Nadu A, Mottrie A, Geavlete P: Ureteropelvic Junction Obstruction: Which Surgical Approach? *Eur Urol Suppl* 8 (2009) 778 – 781
- 11) Quillin SP, Brink JA, Heiken JP, et al: Helical (spiral) CT angiography for identification of crossing vessels at the ureteroscopic junction. *AJR Am J Roentgenol* 1996, 166:1125-1130.
- 12) Zeltser IS, Liu JB, Bagley DH, et al. The incidence of crossing vessels in patients with normal ureteropelvic junction examined with endoluminal ultrasound. *J Urol* 2004; 172:2304.

- 13) Keeley Jr FX, Bagley DH, Kulp-Hugues D, Gomella LG: Laparoscopic division of crossing vessels at the ureteropelvic junction. *J Endourol* 1996; 10:163-168.
- 14) Lawler LP, Jarret TW, Corol FM, Fishman EK: Adult ureteropelvic junction obstruction: Insights with three-dimensional multi-detector row CT. *Radigraphics* 2005; 25:121.
- 15) Hellstrom J, Giertz G, Lindblom K: Pathogenesis and treatment of hydronephrosis. In: VIII Congreso de la Sociedad Internacional de Urologia. Paris: Libraire Gaston Doin, 1949

IL DANNO FUNZIONALE DA UPJO

Il tipo di ostruzione della stenosi del giunto è nella stragrande maggioranza dei casi "parziale". Gli eventi funzionali che si realizzano consistono in riduzione della perfusione renale, del GFR, della capacità di concentrare le urine, della escrezione degli ioni idrogeno, e del riassorbimento di sodio (1-2). Poiché il tempo di transito tubulare è aumentato per via dell'aumento di pressione all'interno del tubulo, il riassorbimento tubulare di sodio è danneggiato più che la percentuale di filtrazione e la percentuale del flusso tubulare che portano all'aumento della concentrazione urinaria del sodio.

A seguito dell'ostruzione ureterale, completa o parziale, si realizzano eventi biomolecolari proinfiammatori che se non interrotti entro un determinato lasso di tempo con la risoluzione dell'ostruzione esitano **inevitabilmente** in fibrosi interstiziale (**LE:V**)³ e nella sua forma terminale di "*atrofia idronefrotica*". D'altronde, è noto da tempo che il recupero della funzione di un rene dopo disostruzione dipende dal tempo in cui insorge se durante lo sviluppo del rene o in età adulta, dalla gravità se completa o parziale e dalla durata dell'ostruzione (4), ma anche dalla eventuale sovrapposizione di infezione (**LE:V**)^{7,8}

Tutti gli eventi e le *pathways* biomolecolari attivate dall'ostruzione sono state oggetto di numerosi studi. Ormai, si conosce bene il ruolo svolto dai fattori di crescita, dalle citochine e dalle sostanze vasoattive prodotte in risposta all'ostruzione. La fibrosi, che è l'evento ultimo dell'infiammazione dell'interstizio, si sviluppa molto probabilmente quale conseguenza dello sbilanciamento fra la sintesi e la deposizione della matrice extracellulare, da un lato, e la degradazione e la rimozione della stessa, dall'altro. A seguito dell'ostruzione delle vie urinarie viene iperespresso il gene della renina fino a 10 volte la norma (5). Il suo prodotto angiotensina II, a sua volta, iperregola altri fattori quali il TGF-beta, il TNF-alfa, il fattore nucleare-kb, diverse molecole di adesione e chemiotattiche come ICAM-1, osteopontina, e, soprattutto, l'MCP-1 che portano ad un continuo reclutamento nell'interstizio dei macrofagi e degli altri elementi cellulari della flogosi. La sintesi degli eventi biomolecolari e cellulari dell'attivazione di tutti questi elementi della flogosi si compendia nella attività del TGF-beta che promuove la fibrogenesi stimolando la sintesi delle proteine della matrice extracellulare in parallelo con la "*downregulation*" delle metalloproteine della matrice e con la "*upregulation*" delle metalloproteine inibitrici della matrice.

Il blocco della sintesi della Angiotensina II o il blocco del legame al suo recettore diminuisce l'aumento dei livelli dell'mRNA per il TGF-beta con blocco degli eventi biomolecolari che ne conseguono. Al contrario, aumentati livelli di Angiotensina II hanno un ruolo maggiore nello sviluppo della fibrosi tubulointerstiziale dopo ostruzione ureterale (6).

La conoscenza di questi eventi biomolecolari sta promuovendo una serie di strategie di prevenzione del danno tubulo-interstiziale attraverso il blocco molecolare, nella fase acuta, ma, soprattutto, sta orientando la ricerca clinica verso l'introduzione di *biomarkers* precoci del danno tubulo-interstiziale, in grado di anticipare la risoluzione dell'ostruzione, anche con il ricorso al tempestivo drenaggio temporaneo delle urine (**LE: III-IV; GR: B**).

Bibliografia

- 1) Stecker JR, Gillenwater JY: Experimental partial ureteral obstruction: I, Alteration in renal function. Invest Urol 1971;8:377
- 2) Wilson DR: Micropuncture study of chronic obstructive nephropathy before and after release of obstruction. Kidney Int 1972;2:219

- 3) Klahr S, Morrissey JJ: the role of growth factor, cytokines and vasoactive compounds in obstructive nephropathy. *Semin Nephrol* 1998;18:622
- 4) Chevalier RL.: Chronic partial ureteral obstruction and the developing kidney. *Pediatr Radiol.* 2008;38 Suppl 1:35.
- 5) Chevalier RL: Pathophysiology of obstructive uropathy in the newborn. *Semin Nephrol* 1998;18:585
- 6) Klahr S, Morrissey JJ: the role of growth factor, cytokines and vasoactive compounds in obstructive nephropathy. *Semin Nephrol* 1998;18:622
- 7) MCP-1 and EGF renal expression and urine excretion in human congenital obstructive nephropathy. Grandaliano G, Gesualdo L, Bartoli F, Ranieri E, Monno R, Leggio A, Paradies G, Caldarulo E, Infante B, Schena FP. *Kidney Int.* 2000 Jul;58(1):182-92.
- 8) Renal expression of monocyte chemotactic protein-1 and epidermal growth factor in children with obstructive hydronephrosis. Bartoli F, Gesualdo L, Paradies G, Caldarulo E, Infante B, Grandaliano G, Monno R, Leggio S, Salzillo F, Schena FP, Leggio A. *J Pediatr Surg.* 2000 Apr;35(4):569-72.

STENOSI DEL GIUNTO ED IPERTENSIONE

Il meccanismo con cui si può instaurare l'ipertensione in corso di ostruzione della alte vie sono duplici: l'aumento della renina-angiotensina-aldosterone (1), nell'acuto anche monolaterale. Oppure, nel cronico bilaterale, la progressiva ritenzione di sodio, acqua ed urea che può provocare ipertensione volume-dipendente.

In entrambi i casi, l'ipertensione si può risolvere dopo la disostruzione **(LE: III; GR:B).**

Bibliografia

- 1) Weidmann P, Beretta-Piccoli C, Hirsch D: Curable hypertension with unilateral hydronephrosis: studies on the role of circulating renin. *Ann Intern Med* 1977;87:437

PRESENTAZIONE CLINICA

Sebbene si tratti più spesso di una condizione congenita, la UPJO può manifestarsi in qualsiasi momento della vita. Tuttavia, l'utilizzo sempre più diffuso dell'ecografia prenatale e neonatale permette di diagnosticare precocemente una condizione di dilatazione delle alte vie urinarie che, in molti casi, può essere legata ad una UPJO, e, quindi, ad una vera idronefrosi.

Quando non diagnosticata mediante l'ausilio di tecniche strumentali, la modalità di presentazione classica nel neonato è determinata dalla presenza di una massa palpabile nella regione del fianco. In alcuni casi la diagnosi viene posta a seguito del riscontro di una alterata funzionalità renale o in corso di esecuzione di accertamenti volti a studiare anomalie congenite non correlate alla UPJO (1).

Nei giovani e negli adulti la presentazione clinica può essere quella di un dolore addominale ricorrente a volte associato a nausea o vomito. In alcuni casi, l'unico segno è rappresentato dalla microematuria o da episodi ricorrenti di infezioni delle vie urinarie. Lo stesso può dirsi per la macroematuria e, più raramente, per l'ipertensione (2).

Bibliografia

- 1) Roth DR, Gonzales Jr ET: Management of ureteropelvic Junction obstruction in infants. *J Urol* 1983, 129:108.
- 2) Riehle Jr RA, Vaughan Jr ED: Renin participation in hypertension associated with unilateral Hydronephrosis. *J Urol* 1981; 126:243.

DIAGNOSI

Per una corretta diagnosi di UPJO è opportuno conoscere:

1. La reale presenza di dilatazione delle alte vie;
2. Se questa sia espressione di vera idronefrosi, ovvero sia una conseguenza di un aumento di pressione nelle alte vie;
3. Se tale aumento di pressione stia danneggiando la funzione renale;
4. Se, infine, la sua risoluzione porterà ad un recupero funzionale delle unità renali interessate;

Il momento più delicato, perciò, nella gestione della dilatazione delle alte vie urinarie è quello della decisione se:

- Osservare
- Trattare conservativamente con procedure di disostruzione
- Rimuovere il rene

Ebbene dire subito che non esiste un singolo test diagnostico definitivo in grado di dare risposta a tutti questi quesiti. Gli esami strumentali, ad oggi, riescono quasi sempre a fornire utili informazioni per dirimere il dubbio sulla necessità di una correzione chirurgica della UPJO, soprattutto se ripetuti nel tempo.

Diagnosi differenziale: la dilatazione delle alte vie urinarie può inizialmente essere riscontrata:

- incidentalmente in corso di ecografia addominale
- o a seguito di dolore al fianco.

La dilatazione delle alte vie, di per sé, può non essere patognomica di una UPJO da trattare chirurgicamente.

Alcune dilatazioni, infatti, si possono osservare:

- nel reflusso vescico-ureterale;
- nella “*prune belly syndrome*”;
- nel megauretere primitivo ostruente idiopatico con un segmento distale adinamico e non dilatato;
- nella megapolicalicosi;
- o quale persistenza post-riparazione chirurgica di una pregressa UPJO.

Tutte queste situazioni non richiedono un “trattamento chirurgico”, né tantomeno possono essere confuse con una UPJO.

I test comunemente usati nella diagnosi della UPJO sono (1):

- l’ecografia
- l’ecocolordoppler con e senza eco-contrasto
- l’urografia endovenosa
- la scintigrafia renale diuretica
- la pielografia retrograda ed anterograda
- il test di perfusione di Whitaker
- la TAC, compresa la TAC spirale a strati sottili per la ricerca dei vasi anomali
- la risonanza magnetica nucleare e la angio-RMN

Ecografia renale: nella maggior parte dei casi rappresenta il primo momento della diagnosi strumentale. L’esame può mettere in evidenza una condizione di dilatazione delle alte vie urinarie con un assottigliamento della corticale renale più o meno marcato. Il periodo più sensibile per la valutazione fetale del tratto urinario è la 28^a settimana. Se viene rilevata una dilatazione, l’ecografia dovrebbe concentrarsi sulla lateralità, la gravità della dilatazione e l’ecogenicità dei reni, la presenza di idronefrosi o idroureteronefrosi, il volume ed il grado di riempimento vescicale, il sesso del bambino ed il volume di liquido amniotico. Dopo la nascita, dal momento che la disidratazione neonatale transitoria dura circa 48 ore, l’*imaging* deve essere eseguito dopo questo periodo di oliguria postnatale. In casi giudicati gravi ad una valutazione in utero (dilatazione bilaterale, rene singolo, oligoidramnios), l’ecografia postnatale è raccomandata **(LE: III; GR: A)²**.

Durante l’esame ecografico, vengono valutati:

- il diametro antero-posteriore della pelvi renale;
- la dilatazione caliceale;
- le dimensioni dei reni;
- lo spessore del parenchima;
- l’ecogenicità corticale;
- gli ureteri;
- lo spessore della parete vescicale;
- il residuo postminzionale;
- l’indice di resistenza parenchimale: >0.70 per il rene ostruito (160)

Nei neonati e nei bambini diventa di fondamentale importanza la diagnosi differenziale con il rene multicistico; per tale motivo è importante l’esecuzione di una scintigrafia con ⁹⁹Tc-DTPA

che mostrerà l'assenza di captazione del radiofarmaco nel caso di una patologia renale multicistica.

L'ecocolordoppler renale con determinazione dell'indice di resistenza. Utili informazioni sulla presenza di ostruzione possono anche venire dalla esecuzione di ecocolordoppler con misurazione dell'indice di resistenza (IR). Un valore dell'IR >0.7 viene ritenuto suggestivo di ostruzione [GR:C]²².

La somministrazione di mezzo di contrasto ecografico a base di galattosio per via endovenosa si è rivelato particolarmente utile nella identificazione del vaso anomalo con sensibilità/specificità del tutto sovrapponibile alla TAC ed alla RMN con una percentuale di circa il 95% (r 90-100%)(LE:III)²³.

Scintigrafia renale sequenziale: la diagnosi di probabile ostruzione è data dalla scintigrafia renale sequenziale con ^{99m}Tc-Mag3 e stimolo diuretico. Valutando la risposta allo stimolo diuretico è possibile distinguere le ostruzioni complete (organiche) da quelle incomplete (funzionali); le prime, infatti non si risolvono con lo stimolo. L'esame, inoltre, permette una valutazione separata della capacità funzionale dell'organo rispetto al totale (percentuale di funzione di ogni singolo rene). **Questo è importante se si considera che, nell'adulto, reni con una funzionalità inferiore al 15% della funzione renale totale hanno scarsa possibilità di recupero [GR=B]** ²⁰.

Il test deve essere eseguito possibilmente secondo un protocollo standardizzato. L'assunzione di liquidi per via orale è incoraggiata prima dell'esame. Quindici minuti prima dell'iniezione del radionuclide, è obbligatorio infondere una soluzione fisiologica per via endovenosa ad una velocità di 15 ml / kg in 30 minuti e poi ad un tasso di mantenimento di 4 ml / kg / ora durante tutto il tempo dell'esame (3). La dose raccomandata di furosemide è di 1 mg / kg per i neonati durante il primo anno di vita, mentre 0,5 mg / kg deve essere somministrato a bambini di età compresa tra 1 e 16 anni fino ad una dose massima di 40 mg.

Ci sono falsi positivi nei soggetti con:

- scarsa funzione renale
- nei sistemi enormemente dilatati, in cui la quota del *washout* diminuisce anche in assenza di ostruzione
- in presenza di disidratazione che tende a modeste modificazioni della curva per scarsa diuresi

I falsi negativi, invece, sono dati da:

- pelvi renali altamente complianti
- diuresi forzata

Risultati migliori nella interpretazione della scintigrafia diuretica si ottengono con l'analisi deconvoluzionale del renogramma con il calcolo del tempo di transito parenchimale (4). Viene, infatti, usata il t-mezzo (T₅₀) del drenaggio del radioisotopo dopo stimolo diuretico. Reni con T₅₀ < 10 minuti sono considerati **non ostruiti**, al di sopra di 20 minuti vengono ritenuti **ostruiti**. Quelli con valori intermedi, purtroppo, sfuggono ad una interpretazione precisa, anche se, nella opinione di tutti, è fondamentale l'esperienza dell'operatore che esegue l'esame **(LE: III-IV ;GR:A)**.

Ogni tipo di agente impiegato nella scintigrafia misura diverse funzioni renali, anche se la loro singola determinazione non sembra così importante quanto l'analisi quantitativa dei

risultati ottenuti. Il ^{131}I hippuran misura il flusso sanguigno renale e correla con il GFR. Il $^{99\text{m}}\text{Tc}$ DMSA si accumula nel citoplasma della cellule del tubulo prossimale ed impiegato per valutare la funzione del tessuto corticale. ^{99}Tc DTPA è eliminato dalla filtrazione glomerulare e correla con il flusso sanguigno della corticale renale. Si ritiene che le misurazioni debbano essere fatte da 1 a 3 minuti dalla somministrazione, quando l'agente è nei vasi sanguigni del rene e del parenchima funzionante. Prima la radioattività può essere extrarenale. Dopo 3 minuti, ci può essere accumulo nella pelvi renale che interferisce con la valutazione (LE: III-IV; GR: A)²¹.

Test di Whitaker. Nel 1973 Whitaker ideò la tecnica di valutazione del gradiente pressorio tra pelvi renale, uretere e vescica (5). Nel soggetto con pelvi renale dilatata la misurazione della pressione intrapielica avrebbe lo scopo di differenziare una stenosi del giunto pielo ureterale vera da una dilatazione fisiologica (pelvi a box) e quindi differenziare una uropatia ostruttiva da quella non ostruttiva. Il test di Whitaker è un test videourodinamico delle alte vie urinarie e consiste nell'infondere nella pelvi, attraverso un ago 18 Ch o una nefrostomia, della soluzione fisiologica o del mezzo di contrasto a 10 ml/min. Attraverso un trasduttore, o un altro ago posizionato in pelvi, si misura la pressione che si viene a produrre. Valori pressori fino a 10 cm H₂O sono considerati normali, valori tra 10 e 15 cmH₂O sono considerati dubbi, valori sopra 15 di H₂O sono considerati significativi per uropatia ostruttiva.

Questo test può servire, se correttamente eseguito, a definire lo stato di ostruzione del giunto pielo-ureterale nelle situazioni **cosiddette equivoche, ovvero, nei sistemi enormemente dilatati con reni scarsamente funzionanti [GR=C] (20).**

Lo svantaggio di questo test è la invasività (LE: III; GR: D).

Urografia endovenosa: il riscontro urografico è rappresentato classicamente da una dilatazione della pelvi renale con un uretere non visualizzato o di calibro ridotto. In alcuni pazienti la sintomatologia può essere intermittente; accade, così, che l'esame urografico risulti normale con necessità di ripeterlo in corso di episodio acuto. L'esame definisce molto bene l'anatomia delle alte vie, ma, in ogni caso, non riesce a quantificare il grado di ostruzione (LE: III;GR:A)⁶.

Tomografia Assiale Computerizzata: La TAC è una metodica che permette accanto alla valutazione urografica anche quella angiografica. E' necessaria, dunque, non solo nel sospetto della presenza di un *crossing vessel*, ma anche per una corretta valutazione preoperatoria (LE: IV; GR:B)⁷.

Pielografia retrograda: è, ormai, raramente impiegata. Permette, tuttavia, una corretta valutazione della via escretrice consentendo di poter individuare l'esatta localizzazione dell'ostruzione e in alcuni casi anche la sua natura. Il rapido svuotamento della pelvi esclude la presenza della UPJO. Nei casi in cui non possa essere eseguita, può essere sostituita da una **pielografia anterograda**, dopo il posizionamento di una nefrotomia. Quest'ultima si è rivelata più utile nella diagnosi di ostruzione, rispetto alla retrograda.

La correlazione fra tutti questi test è alta solo nei casi estremi di vera o di falsa ostruzione. Nei casi equivoci, invece, ci può essere molto disaccordo.

In letteratura, la correlazione fra la scintigrafia diuretica, ritenuta l'esame funzionale di riferimento per la diagnosi di UPJO, ed i diversi test diagnostici (tab.1) varia da 54 al 100%.

Tab. 1. Percentuale di correlazione fra la scintigrafia diuretica ed altri test

	PPF((8)	Morfol. Pelvi (9,10)	Mis.pres.pielica
Scint. Diuretica	54-86	87.5	100

Scint. Diuretica = Nefroscintigrafia diuretica

Tm transito= tempo medio di transito attraverso il parenchima renale

PPF = pressione di flusso di perfusione

Morfol. Pelvi = morfologia della pelvi renale

Mis.pres.pielica = misurazione sincrona delle pressioni intrapieliche

Quando i test di *washout* sono equivoci, si possono avere non pochi problemi sulla opportunità di sottoporre ad intervento chirurgico una UPJO. **In genere, se il rene ha una buona funzione ed il paziente è correttamente idratato, un test di *washout* equivoco può essere espressione di una “ostruzione parziale” (LE:III-IV; GR-C)¹¹. Al contrario, se il rene non ha una buona funzione, nonostante una adeguata idratazione, può essere del tutto impossibile capire se il rene sia ostruito (LE:III-IV:GR-C)^{11, 12}.**

VALUTAZIONI CONCLUSIVE IN TEMA DI DIAGNOSI DELLA UPJO

Ad ogni modo, pur di risolvere il problema interpretativo se “una dilatazione” delle alte vie urinarie sia secondaria ad UPJO, bisogna essere pronti anche ad eseguirli tutti i suddetti test: l’urografia per dimostrare la morfologia a clava dei calici, la nefroscintigrafia diuretica per la valutazione percentuale della funzione separata delle due unità renali, il Whitaker per la valutazione delle pressioni “aumentate” nel rene ostruito, la pielografia retrograda possibilmente in corso di intervento con test di washout, la TAC o l’angioRMN per l’identificazione del vaso anomalo. **Tuttavia, come per la tradizionale urografia endovenosa, anche per tutti gli altri test eseguiti in tempi diversi, la loro valutazione longitudinale può servire in alcuni casi a chiarire nel tempo se c’è una vera ostruzione.**

Quando venga osservata per la prima volta una dilatazione lieve/moderata della pelvi e del fondo dei calici, può essere realmente difficile per chiunque prevederne la storia naturale. In tali casi, espletati tutti i test di cui sopra, si può anche programmare di ripeterli in modo longitudinale a distanza di 3/6 mesi [LE:III;GR-C]²⁰.

Si potrebbe anche pensare di drenare temporaneamente il rene con uno stent doppio J e verificarne il recupero dei parametri di funzionalità renale a distanza di 3-4 mesi. E’ pur vero che, tuttavia, è stato dimostrato che (13) la presenza dello stent riduce la motilità delle alte vie. Come anche vi sono evidenze (14) che solo il 20-25% dei reni con alta via escretrice dilatata risulterà poi realmente ostruita e, quindi, suscettibile di trattamento. Nei casi “dubbi”, si può adottare un follow-up molto stretto con la ripetizione di nefroscintigrafia diuretica ogni 3 mesi, anche per 2 anni, pronti ad intervenire appena venga fatta corretta diagnosi. Questo atteggiamento è stato recentemente adottato senza alcun rischio per il rene per i neonati (LE:III;GR:B)¹⁵

E’ stato, altresì, osservato che il rischio non è legato alla presenza di ostruzione in sé, ma alla sua durata. Perciò, seguendo protocolli di stretta sorveglianza ed intervenendo prontamente appena si sia fatta la corretta diagnosi, si evitano i danni irreversibili a carico dell’unità renale interessata, evitando a circa di 2/3 dei bambini con dilatazione delle alte vie urinarie un

inutile intervento. D'altronde è documentato che un pattern di washout di tipo ostruttivo inequivocabile, ovvero > 20 minuti, si ha in non più del 58% dei casi. Se tale valore fosse adottato in ogni caso quale parametro di riferimento per eseguire una chirurgia riparatrice come suggerito da molti AA (16,17,18), circa il 50% dei soggetti sottoposti ad intervento chirurgico avrebbero potuto evitarsi una chirurgia inutile, non risolutiva della loro "dilatazione". Come controprova, ci sono evidenze riportate in letteratura di follow-up a lungo termine dopo pieloplastica, in cui si è osservato una funzione separata renale del lato affetto da 40 a 47% del totale, ma nessun miglioramento del GFR (LE: III-IV ;GR:B)¹⁹.

Bibliografia

- 1) Shokeir AA: The diagnosis of the upper urinary tract obstruction. *BJU Int* 1999;83:893
- 2) Flashner SC, King LR. Ureteropelvic junction. In: *Clinical Pediatric Urology*. Philadelphia: WB Saunders, 1976, p. 693.
- 3) Choong KK, Gruenewald SM, Hodson EM, Antico VF, Farlow DC, Cohen RC. Volume expanded diuretic renography in the postnatal assessment of suspected uretero-pelvic junction obstruction. *J Nucl Med* 1992;33:2094-8.
- 4) Whitfield HN, Britton KE, Hendry WF: The distinction between obstructive nephropathy and uropathy by radionuclide transit time. *Br J Urol* 1978; 50:433
- 5) Whitaker RH. Methods of assessing obstruction in dilated ureters. *Br J Urol*. 1973 Feb;45(1):15-22
- 6) Nesbit RM: Diagnosis of intermittent hydronephrosis: Importance of pyelography during episodes of pain. *J Urol* 1956; 75:767.
- 7) Lawler LP, Jarret TW, Corl FM, Fishman EK: Adult Ureteropelvic Junction Obstruction: Insights with Threedimensional Multi-Detector Row CT1; *Radiographics* 2005 Jan-Feb;25(1):121-34
- 8) Gonzales R, Chiou RK: Diagnosis of upper urinary tract obstruction in children: comparison of diuresis renography and perfusion-pressure flow studies. *J Urol* 1985;133:646
- 9) Gosling JA, Dixon JS: Functional obstruction of the ureter and renal pelvis: a histological and electron microscopic study. *Br J Urol* 1978;50:145
- 10) English PJ, Testa HJ, Gosling JA: Idiopathic hydronephrosis in childhood-a comparison between diuresis renography and upper urinary tract morphology. *Br J Urol* 1982;54:603
- 11) O'Reilly PH: Diuresis renography eight years later: a critical update. *J Urol* 1986;136:993
- 12) Hay AW, Norman WJ, Price ML: A comparison between diuresis renography and the Whitaker test in 64 kidneys. *Br J Urol* 1984;56:561
- 13) Ryan PC, Lennon GM, McLean PA: The effects of acute and chronic JJ stent placements on upper urinary tract motility and calculus transit. *Br J Urol* 1994;74:434
- 14) Homsy YL, Saad F, Laberger I: Transitional hydronephrosis of the newborn and infant. *J Urol* 1990;144:578
- 15) Ulman I, Jayanthi VR. and Koff SA.: The long-term follow-up of newborns with severe unilateral hydronephrosis initially treated non-operatively. *J Urology* 2000;164: 1101.
- 16) Das S, Amar AD: Ureteropelvic Junction obstruction with associated renal anomalies. *J Urol* 1984; 131:872.
- 17) Ruano-Gil D, Tejedo-Mateu A: Human embryo (12mm) with mesohydronephrosis and ureterohydronephrosis. *Acta Anat* 1975; 93:135.

- 18) Lawler LP, Jarret TW, Corol FM, Fishman EK: Adult ureteropelvic junction obstruction: Insights with three-dimensional multi-detector row CT. *Radigraphics* 2005; 25:121.
- 19) Kinn AC: Ureteropelvic junction obstruction: long-term follow-up of adults with and without surgical treatment. *J Urol* 2000; 164:652
- 20) Gillenwater JY: Hydronephrosis. In: Adult and Pediatric Urology. Fourth Edition. Gillenwater JY-Grayback JT, Howards SS, Mitchell ME Editors, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2002, pagg. 879-905
- 21) MacNeily AE, Maizels M, Kaplan WE: Does early pyeloplasty really avert loss of renal function? A retrospective review. *J Urol* 1993;150-769
- 22) Petrișor Geavlete *, Dragos, Georgescu, Victor Mirciulescu, Gheorghe Nit, a ˘: Ureteroscopic Laser Approach in Recurrent Ureteropelvic Junction Stenosis. *E Urol* 2007; 51:1542
- 23) Mittberger M, Pinggera GM et al: Comparison of contrast-enhanced color Doppler imaging (CDI), Computed Tomography (CT), and Magnetic Resonance Imaging (MRI) for the detection of crossing vessels in patients with UPJO. *Eur Urol* 2008;53:1254.

DECISIONE SULLA OPPORTUNITA' DELL'INTERVENTO

Davanti ad una dilatazione delle alte vie urinarie presunta diagnosi di UPJO è sicuramente rappresentato dalla scelta se eseguire una pieloplastica piuttosto che la nefrectomia di un rene con stenosi del giunto inveterata, è necessario sapere prima della chirurgia se il rene riprenderà la sua funzione.

I due migliori sistemi sono:

- il drenaggio temporaneo della urine con uno stent ureterale o con una nefrostomia percutanea;
- l'esecuzione di una scintigrafia renale con analisi matematica dei dati.

Il metodo più semplice è il primo: si posiziona una nefrostomia percutanea e si monitorizza periodicamente la *clearance* della creatinina. Se i valori della *clearance* della creatinina non aumentano di almeno 6 - 10 ml/min dopo 2 - 3 mesi di drenaggio, si può verosimilmente ritenere non opportuno riparare la stenosi quando il rene controlaterale sia normale [LE:III;GR-C]¹

La predizione della recuperabilità del rene con UPJO ricorrendo alla scintigrafia renale è più difficile. Essa, addirittura, si è rivelata fallimentare in molti studi. Tuttavia, la valutazione della funzione renale con sistemi complessi di analisi matematica si è rivelata adeguata nella predizione della ripresa funzionale: ⁹⁹Tc (*technetium pentetic acid*), ^{99m}Tc DMSA (*dimercaptosuccinic acid*), DTPA (*diethylene triamine pentaacetic acid*), ¹³¹I hippuran.

Le indicazioni per la riparazione chirurgica di un UPJO comprendono:

- la compromissione della funzionalità renale;
- la presenza di dolore al fianco;
- la formazione di calcoli;
- le infezioni ricorrenti derivanti dalla stasi di urina;
- l'ipertensione arteriosa sostenuta da un eccessivo rilascio di renina

BIBLIOGRAFIA

1. Gillenwater JY: Hydronephrosis. In: Adult and Pediatric Urology. Fourth Edition. Gillenwater JY-Grayback JT, Howards SS, Mitchell ME Editors, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2002: 879-905
- 2.

La Chirurgia

Tutte le tecniche di correzione della UPJO devono tener conto dei seguenti presupposti:

1. Creare uno sbocco declive con una anastomosi uretero-pielica non ostruente
2. Evitare perdita di parenchima funzionale
3. Evitare di legare vasi sanguigni diretti al rene
4. Considerare che tutte le anastomosi guariscono con apposizione di tessuto cicatriziale e che questo riduce di almeno un terzo il lume dell'anastomosi stessa
5. Tutte le anastomosi termino-terminale senza spatulazione del moncone ureterale è destinato a stenotizzarsi

Il trattamento chirurgico della stenosi del giunto pieloureterale rappresenta uno dei successi storici della chirurgia ricostruttiva in urologia. Essa va eseguita essenzialmente per due motivi:

- risolvere la sintomatologia;
- rimuovere la causa della ostruzione che, inevitabilmente, è destinata a distruggere il rene.

Due sono le tecniche principali cui si ispira la stragrande maggioranza delle procedure di riparazione della UPJO: il lembo pielico (1-2-3) e la “*dismembered*” pyeloplasty” (4-1).

Innanzitutto, è opportuno elencare i presupposti tecnici che devono essere rispettati in ogni tipo di pieloplastica, qualunque sia la via di accesso impiegata: open, laparoscopica o robot assistita:

- meticolosa e delicata ureteropielolisi, rispettosa della integrità della sieroaumentizia, dove decorre la ricca rete vascolare;
- forbici piccole e taglienti, e sottili pinze vascolari per evitare lo schiacciamento dei tessuti;
- applicazione di “*stay sutures*” per sollevare o tenere i tessuti da suturare, o, in alternativa, uncini da cute;
- punti di sutura molto sottili, 4-0 o 5-0 di materiale riassorbibile
- nodi esterni alla via escretrice
- evitare fin quanto possibile suture continue, iniziandole dall'apice e procedendo prossimalmente

La prima tecnica di pieloplastica fu descritta oltre cento anni fa ed è stata, in seguito, talmente perfezionata da raggiungere gli attuali tassi di successo a distanza che superano il 95% dei casi, in assenza di complicanze o effetti collaterali di significativa importanza (5-6).

L'eziologia della ostruzione, il grado di idronefrosi, e la lunghezza dell'uretere interessato sono variabili importanti da considerare durante la pianificazione del trattamento. La pieloplastica è il trattamento gold-standard per tutte le cause di UPJO, ma la gestione endoscopica può essere ragionevolmente considerata come una opzione di trattamento

iniziale per UPJO dovute a segmento ureterale aperistaltico o a stenosi ureterale in assenza di vaso anomalo.

I tassi di successo delle procedure endoscopiche risultano significativamente inferiori a quelli della pieloplastica in presenza di severa idronefrosi o quando la lunghezza del tratto ureterale colpito è superiore ai 2 cm **(LE: IV;GR: B)**⁷.

Prima di qualsiasi procedura le urine devono essere rese sterili.

Tecniche endoscopiche

Le tecniche endoscopiche di incisione del giunto pieloureterale impiegano l'approccio endoluminale. Si sono sviluppate sul principio di Davis Formulato nel 1943 in virtù del quale dopo un'incisione longitudinale, la parete ureterale rigenera su di un tutore in 6 settimane (25).

Il trattamento endoscopico può essere effettuato sia per via anterograda sia retrograda. Si tratta di procedure sicure, che garantiscono buoni risultati e che trovano la sola controindicazione nella presenza del vaso anomalo per l'elevato rischio di sanguinamento. La via anterograda è più invasiva, ma ideale se concomitano calcoli renali.

Attualmente non è da preferire l'uso di "cutting balloon" alla cieca che non consente la visualizzazione dell'incisione del giunto **(LE: IV;GR:A)**.

Controversa è la indicazione al tipo di endopielotomia sulla base del livello di inserzione dell'uretere sul giunto. Ci sono, tuttavia, evidenze che dimostrano il suo mancato impatto sul risultato finale della procedura stessa comunque venga effettuata (LE:III)²⁶

Procedura anterograda. Deve essere effettuata con il paziente in posizione prona, attraverso il calice medio. Il calice inferiore non consente di visualizzare adeguatamente il giunto e deve essere evitato. Se vi è la prova visiva di infezione sulle urine aspirate inizialmente, deve essere posizionata una nefrotomia percutanea e la procedura deve essere terminata in attesa di una sterilizzazione delle urine. Introdotta nel 1984 da Smith (8), l'incisione del giunto deve essere a tutto spessore ed eseguita in posizione postero-laterale, in modo da non ledere un eventuale vaso anomalo non precedentemente evidenziato. La incisione può essere fatta con un coltello freddo, laser ad olmio, o con cutting balloon, ma deve sempre essere effettuata sotto visione diretta (9-10). **Un recente studio prospettico randomizzato ha dimostrato la "sicurezza" della procedura tubeless (nessuna nefrostomia al termine della pielolitotomia) (LE: II;GR:A)¹¹.**

Procedura retrograda (Accucise™ balloon). Il paziente viene posto in posizione litotomica dorsale ed, in primis, si posiziona un catetere ureterale per ottenere un campione di urina della pelvi renale. In caso di urine infette, posizionare uno stent e terminare la procedura. Dopo aver eseguito una pielografia ascendente per definire la lunghezza del tratto stenotico, si procede alla endopielotomia con laser ad olmio, anche in questo caso in sede posterolaterale. L'incisione deve essere iniziata al di sopra del tratto stenotico ed estesa caudalmente fino all'uretere normale. I tagli possono essere ripetuti. Utile lasciare a dimora uno stent per 4 settimane **(LE: IV;GR:B)**¹²⁻¹³

Risultati e complicanze. Le percentuali di successo immediato dopo endopielotomia variano dal dal 57% al 100% nelle diverse esperienze, variabilità probabilmente legata alle differenti selezioni dei pazienti (14,15,16,17). Il tasso di pervietà del giunto a lungo termine varia dal 64% all'85% dopo 37-60 mesi di follow-up. Poiché è stato dimostrato che il tasso di fallimento della metodica non raggiunge il nadir prima di 36 mesi, in questi pazienti

occorre un followup con nefroscintigramma con MAG-3 più prolungato rispetto a quelli sottoposti a pielolitomia che è, solitamente, di 24 mesi (LE: IV; GR:B)¹⁸.

Il sanguinamento postoperatorio è un evento raro e nelle procedure anterograde va differenziato quello legato alla pielotomia da quello derivante dall'accesso percutaneo. Una arteriografia alla ricerca di eventuali pseudoaneurismi o fistole arterovenose va eseguita se il sanguinamento non si risolve spontaneamente entro 24-48 ore. Anche l'urosepsi è rara se sono state rispettate le procedure precedentemente descritte per la sterilizzazione delle urine. L'urinoma è un evento eccezionale, per lo più legato alla presenza di ostacoli distali al deflusso delle urine (calcoli, coaguli).

Le tecniche endoscopiche ed il vaso anomalo.

Ci sono dati contraddittori sull'influenza del vaso anomalo sul successo delle endopielotomia. La percentuale di successo scende dall'86%-92% al 33% -64% , a seconda se la identificazione del vaso venga effettuata con tecnica angiografica o CT (LE:III-IV)^{27,28}. Come anche vi sono esperienze che controindicano il ricorso a tale procedura(29), quando la presenza del vaso venga effettuata con ultrasonografia doppler.

Pieloplastica

Le tecniche di pieloplastica si distinguono classicamente in *"dismembered"* e *not "dismembered"* (queste ultime denominate anche a lembo) a seconda che venga interrotta la continuità del giunto pielouretrale in corso di chirurgia.

La tecnica *"dismembered"* sec. Anderson-Hynes (4) è obbligatoria in presenza di un vaso anomalo, in quanto consente la trasposizione del giunto eliminando gli effetti compressivi dell'arteria polare inferiore.

Le tecniche a lembo [Y-V (2), Culp – Scardino (3)] presentano indicazioni differenti in base alle dimensioni della pelvi ed all'inserzione dell'uretere sulla pelvi stessa.

In pratica, la tecnica *"dismembered"* è diventata la procedura *gold standard*, sia per l'elevato tasso di successo, sia per il sempre più diffuso approccio laparoscopico o robot assistito all'esecuzione di questa procedura. Descritta per la prima volta da Schuessler et al. (19), la pieloplastica *"dismembered"* laparoscopica, con o senza l'assistenza di robot, offre eccellenti flessibilità operative, senza la morbidità e l'inetetismo di una incisione lombare e sta rapidamente diventando lo standard delle cure dell'UPJO. L'unica eccezione a questa tendenza sembra essere nell'ambito della popolazione pediatrica: anche se un approccio laparoscopico è tecnicamente possibile, la procedura non si è sviluppata così rapidamente come negli adulti in quanto i risultati degli studi clinici non hanno ancora dimostrato vantaggi rispetto alla procedura tradizionale (LE: IV; GR: C)²⁰.

Pieloplastica ""dismembered"". La pieloplastica *"dismembered"* può essere impiegata in quasi tutti i casi di UPJO. Una controindicazione relativa può essere una inserzione ureterale alta, ma, in questo caso, la metodica *"dismembered"* può essere ugualmente eseguita dopo una riduzione volumetrica della pelvi. Descritta per la prima volta da Foley nel 1937 (21), è stata successivamente popolarizzata da Anderson e Hynes nel 1949 (3). La tecnica, in breve, consiste nell'anastomizzare un uretere spatulato sulla faccia laterale ad un generoso lembo a V di pelvi. Il lembo è essenziale per garantire la corretta imbutizzazione (*"funneling"*) del passaggio pielo-ureterale.

Dopo il posizionamento di uno stent tipo doppio pig-tail, il paziente è posto in decubito laterale e si esegue l'accesso laparoscopico mediante tre trocar. Il rene viene raggiunto

mediante incisione della fascia di Toldt e kocherizzazione del duodeno a destra o delicata mobilizzazione della milza e della coda del pancreas a sinistra. E' stata anche descritta una tecnica transmesocolica, che risulterebbe vantaggiosa in termini di tempistica operatoria e ripresa della canalizzazione intestinale. Dopo aver delicatamente isolato pelvi ed uretere, la pelvi viene incisa prossimalmente alla zona stenotica e l'uretere è spatolato per una lunghezza di 1-2 cm. La reanastomosi viene eseguita in senso caudocraniale con 2 continue di materiale riassorbibile. Obbligatorio il posizionamento di un drenaggio addominale.

Pieloplastica "not dimembered" o a lembo. La pieloplastica a lembo trova la sua indicazione elettiva nella stenosi ureterale molto lunga o di multiple stenosi dell'uretere prossimale con pelvi molto dilatata (22) La pieloplastica a lembo presenta dei vantaggi rispetto alla tecnica classica di Anderson-Hynes, permettendo la creazione di un giunto declive, imbutiforme e soprattutto non interferendo con la vascolarizzazione dell'uretere. Ne sono state descritte diverse. Tecniche che prevedono la realizzazione di lembi verticali – Scardino (23) o spirali – Culp (24) sono indicate per inserzioni basse dell'uretere, con tratti stenotici piuttosto lunghi. La tecnica Y-V (o di Foley) (2) è indicata per inserzioni ureterali alte in con lungo tratto di uretere "ostruente" e, soprattutto, assenza di vasi anomali. Si eseguono due incisioni sulle pareti anteriore e posteriore della pelvi della stessa lunghezza della incisione condotta sulla parete laterale dell'uretere che guarda la pelvi. Se vi sono altre stenosi dell'uretere, possono essere incise longitudinalmente e fatte riparare per seconda intenzione su stent sec. la tecnica di Davis (25). In tali casi lo stente va mantenuto *in situ* per non meno di 6 settimane.

BIBLIOGRAFIA

1. Palese MA, Munver R, Phillips CK, et al.: Robot-assisted laparoscopic dismembered pyeloplasty. *JSL* 2005, 9:252–257.
2. Foley FEB: New plastic operation for strictures at ureteropelvic junction: report of 20 operations. *J Urol* 1937;38:643
3. Scardino PL, Prince CL: Vertical flap ureteropelvioplasty: preliminary report. *South Med J* 1953; 46:325
4. Anderson JC, Hynes W: Retrocaval ureter: case diagnosed preoperatively and treated successfully by plastic operation. *Br J Urol* 1949;21:209
5. Poulakis V, Witzsch U, Schultheiss, et al.: History of ureteropelvic junction obstruction repair (pyeloplasty). From Trendelenburg (1886) to the present. *Urology* 2004, 43:1544–1559.
6. El-Shazly MA, Moon DA, Eden CG: Laparoscopic pyeloplasty: status and review of literature. *J Endourol* 2007, 21:673–678.
7. Danuser H, Ackermann DK, Böhlen D: Endopyelotomy for primary ureteropelvic junction obstruction: risk factors determine the success rate. *J Urol* 1998, 159:56–61.
8. Badlani G, Eshghi M, Smith AD. Percutaneous surgery for ureteropelvic junction obstruction (endopyelotomy): technique and early results. *J Urol* 1986;135:26–8.
9. Knudsen BE, Cook AJ, Watterson JD, et al.: Percutaneous antegrade endopyelotomy: long-term results from one institution. *Urology* 2004, 63:230–234.
10. Bernardo NO, Smith AD: Percutaneous endopyelotomy. *Urology* 2000, 56:322–327.
11. Crook TJ, Lockyer CR, Keoghane SR, et al.: A randomized controlled trial of nephrostomy placement versus tubeless percutaneous nephrolithotomy. *J Urol* 2008, 180:612–614.

12. Geavlete P, Georgescu D, Mirciulescu V, et al.: Ureteroscopic laser approach in recurrent ureteropelvic junction stenosis. *Eur Urol* 2007, 51:1542–1548.
13. Matin SF, Yost A, Stroom SB: Ureteroscopic laser endopyelotomy: a single-center experience. *J Endourol* 2003,17:401–404.
14. Danuser H, Ackermann DK, Böhlen D: Endopyelotomy for primary ureteropelvic junction obstruction: risk factors determine the success rate. *J Urol* 1998, 159:56–61.
15. Ost MC, Kaye JD, Guttman MJ, et al.: Laparoscopic pyeloplasty versus antegrade endopyelotomy: comparison in 100 patients and a new algorithm for the minimally invasive treatment of ureteropelvic junction obstruction. *Urology* 2005, 66(5 suppl):47–51.
16. Geavlete P, Georgescu D, Mirciulescu V, et al.: Ureteroscopic laser approach in recurrent ureteropelvic junction stenosis. *Eur Urol* 2007, 51:1542–1548.
17. Matin SF, Yost A, Stroom SB: Ureteroscopic laser endopyelotomy: a single-center experience. *J Endourol* 2003,17:401–404.
18. Doo CK, Hong B, Park T: Long-term outcome of endopyelotomy for the treatment of ureteropelvic junction obstruction: how long should patients be followed up? *J Endourol* 2007, 21:158–161.
19. Schuessler WW, Grune MT, Tecuanhuey LV, et al.: Laparoscopic dismembered pyeloplasty. *J Urol* 1993, 150:1795–1799.
20. Franco I, Dyer LL, Zelkovic P: Laparoscopic pyeloplasty in the pediatric patient: hand sewn anastomosis versus robotic assisted anastomosis--is there a difference? *J Urol* 2007, 178:1483–1486.
21. Foley FEB: New plastic operation for strictures at ureteropelvic junction: report of 20 operations. *J Urol* 1937;38:643
22. Inagaki T, Rha KH, Ong AM, et al.: Laparoscopic pyeloplasty: current status. *BJU Int* 2005, 95(Suppl 2):102–105.
23. Scardino PL, Prince CL. Vertical flap ureteropyeloplasty: preliminary report. *South Med J* 1953; 46:325
24. Culp OS, De Weerd JH. Pelvic flap operation for certain types of ureteropelvic junction obstruction: preliminary report. *Proc Staff Meet Mayo Clin* 1951; 26: 483.
25. Davis DM: Intubated ureterotomy: new operation for ureteral and ureteropelvic stricture. *Surg Gynecol Obstet* 1943;76:513
26. Thomas R. Retrograde endopyelotomy for ureteropelvic junction obstruction. *Smith's textbook of endourology*. St. Louis: Quality Medical Publishing; 1996. p. 488–96
27. Van Cangh PJ, Nesa S, Galeon M, et al. Vessels around the ureteropelvic junction: significance and imaging by conventional radiology. *J Endourol* 1996;10:11–9.
28. Nakada SY, Wolf Jr JS, Brink JA, et al. Retrospective analysis of the effect of crossing vessels on successful retrograde endopyelotomy outcomes using spiral computerized tomography angiography. *J Urol* 1998;159:62–5.
29. Mearini L, Rossi P, Zucchi A, et al. Color Doppler ultrasonography in the diagnosis of vascular abnormalities associated with ureteropelvic junction obstruction. *J Endourol* 2003;17:745–50.

Quale via di accesso chirurgico?

Il primato della Pieloplastica robotica. Oltre a fornire una risposta alla lunga curva di apprendimento della tecnica laparoscopica, dovuta soprattutto alla facilità di eseguire la

sutura sutura (1), il sistema robotico “*Da Vinci*” garantisce una visione tridimensionale molto magnificata (fino a 10 volte), con indubbi vantaggi per i chirurghi non esperti in laparoscopia. Recentemente Uberoi e coll.(2) hanno effettuato una revisione della letteratura sulle prime esperienze pubblicate su questa nuova metodica chirurgica. Benchè i dati siano non del tutto maturi (brevi follow-up, *endpoint* non omogenei), gli AA concludono che l’avvento della robotica ha ulteriormente ampliato le potenzialità della metodica conservando i vantaggi in termini di diminuzione del dolore, ospedalizzazione più breve, rapida convalescenza e un netto miglioramento del risultato estetico (LE: III-IV; GR:B)^{2,8,9}.

GESTIONE POSTOPERATORIA E FOLLOWUP

Il dolore tipico da UPJO regredisce nel 93% dei casi sottoposti a pieloplastica (LE:III)⁷.

In ogni tipo di pieloplastica, si lascia sia un drenaggio dell’anastomosi che un catetere vescicale.

Il catetere vescicale può essere rimosso, in genere, dopo 24 a 48 ore, se il liquido di drenaggio non superi i 100 ml/die. Qualora la quantità dello stesso sia superiore, è opportuno accertarne la natura, determinando in esso il valore della creatinina. Se superiore al valore riscontrato nel plasma, è consigliabile lasciare il catetere ed il drenaggio “in situ”. Se dopo la rimozione del catetere, i fluidi drenati, che non siano urine, continuano a rimanere inferiori alle quantità sopra indicate, il tubo di drenaggio può essere rimosso in 3^a-4^a giornata postoperatoria. Prima della rimozione, comunque, può essere utile dosare la creatinina che deve essere uguale a quella sierica.

Se le perdite di fluidi dal drenaggio aumentano dopo la rimozione del catetere, è utile ricateterizzare il paziente ed eseguire il dosaggio della creatinina sul fluido. In caso si tratti di urine, il catetere vescicale sarà rimosso solo quando le perdite si azzerino. Qualora il dosaggio della creatinina escluda la presenza di urina, il drenaggio sarà rimosso quando la quantità di fluidi scenda al di sotto di 30 ml/die.

Non è, in ogni caso, raccomandato dimettere il paziente con il drenaggio ancora in sede.

Lo stent ureterale viene lasciato in sede 4-6 settimane.

La scintigrafia con MAG-3 è ripetuta a 3 e 6 mesi dopo l'intervento (3).

TECNICHE A CONFRONTO

L’interpretazione degli studi comparativi disponibili è limitato dalla mancanza di randomizzazione e dalla presenza di campioni di piccola dimensione, oltre che dalla eterogeneità della popolazione dei pazienti nelle diverse serie. La mancanza di standardizzazione nel follow-up dei pazienti trattati per UPJO, inoltre, introduce un certo grado di imprecisione nell’interpretazione dei tassi di successo delle diverse modalità di trattamento. Anche se l'ostruzione del tratto superiore è un’entità dinamica, alcuni pazienti vengono ancora seguiti dopo il trattamento definitivo con esami di *imaging di tipo* morfologico (in genere urografia endovenosa) e non funzionali (4). Gli aspetti di maggior variabilità nelle diverse serie sono rappresentati dall’inclusione o meno dei pazienti pediatrici, dalla tipologia di UPJO inclusa nelle casistiche (primitiva, secondaria), dalle dimensioni di partenza della pelvi renale, dall’uso di una varietà di fonti di energia per endopielotomia, dal metodo di accesso per endopielotomia; dall’esperienza chirurgica degli

operatori, ed infine dall'uso di gruppi di controllo storico trattati con chirurgia open per il confronto con i risultati delle tecniche più recenti.

Brooks e colleghi hanno riportato i risultati di uno studio comparativo tra la tecnica di pieloplastica a cielo aperto e tre modalità di accesso minimamente invasive: l'endopielotomia anterograda, l'endopielotomia Accucise™ e quella transperitoneale laparoscopica (5). In questo studio retrospettivo e non randomizzato, le percentuali di successo in un periodo di follow-up medio di 21 mesi sono state del 100% per la pieloplastica a cielo aperto (n = 11) e per quella laparoscopica (n = 12), 78% per l'endopielotomia Accucise™ (n = 9) e del 77% per l'endopielotomia anterograda (n = 13). Com'era prevedibile, l'endopielotomia Accucise™ ha comportato una convalescenza più breve (1 settimana) rispetto a quella laparoscopica (2,3 settimane), anterograda (4,7 settimane), e a cielo aperto (10,3 settimane). I tassi di complicità sono stati simili nei quattro gruppi **(LE:IV; GR: B)**.

In un altro studio, Rassweiler e coll. hanno riportato i risultati di 256 pazienti trattati per UPJO durante un periodo di 11 anni, di cui 113 con endopielotomia laser retrograda e 143 con pieloplastica laparoscopica, sia "dismembered" sia a lembo (6). Non è chiaro in che modo i pazienti siano stati assegnati a ciascun gruppo di trattamento. I tassi di complicità sono stati rispettivamente del 5,3% e 5,6%. Le percentuali di successo sono state del 73% e 94%, con un follow-up medio di 63 mesi (range: 3-137 mesi) **(LE: IV;GR:B)**⁶.

Ost e colleghi hanno confermato i tassi di successo più elevati per la pielotomia laparoscopica nel trattamento primario e secondario dell'UPJO (100% e 95%, rispettivamente) rispetto all'endopielotomia (92% e 58%) in un altro studio retrospettivo non-randomizzato, con un follow-up medio di 16,0 mesi (7). Gli autori hanno sviluppato, inoltre, un interessante algoritmo decisionale per il trattamento mininvasivo di scelta della UPJO in base alle caratteristiche del nefroscintigramma e del grado di idronefrosi dei pazienti (figura 1) **(LE: IV; GR:B)**⁷.

RISULTATI E COMPLICANZE

I risultati della pieloplastica sia per stenosi del giunto primitive sia secondarie sono eccellenti, indipendentemente dall'approccio chirurgico, con tassi di pervietà che vanno dal 95% al 100% con una media di follow-up fino a 15 anni dopo l'intervento (1-2-3-4).

Molti studi sono stati effettuati per definire la tecnica migliore tra i diversi approcci laparoscopici (cioè transperitoneale vs retroperitoneale), ma un recente studio randomizzato non ha trovato differenze significative una volta terminata la curva di apprendimento **(LE:II; GR: A)**⁵.

Esistono evidenze che suggeriscono che la pieloplastica "dismembered" fornisca un tasso di pervietà superiore rispetto alle plastiche a lembo, ma non esistono studi prospettici randomizzati in proposito **(LE: IV; GR:B)**⁶.

Bibliografia

1. Inagaki T, Rha KH, Ong AM, et al.: Laparoscopic pyeloplasty: current status. BJU Int 2005, 95(Suppl 2):102–105.
2. Palese MA, Munver R, Phillips CK, et al.: Robot-assisted laparoscopic dismembered pyeloplasty. JSL 2005, 9:252–257.
3. Pardalidis NP, Papatsoris AG, Kosmaoglou EV: Endoscopic and laparoscopic treatment of ureteropelvic junction obstruction. J Urol 2002, 168:1937–1940

4. Sundaram CP, Grubb RL 3rd, Rehman J, et al.: Laparoscopic pyeloplasty for secondary ureteropelvic junction obstruction. J Urol 2003, 169:2037–2040.
5. Shoma AM, El Nahas AR, Bazeed MA: Laparoscopic pyeloplasty: a prospective randomized comparison between the transperitoneal approach and retroperitoneoscopy. J Urol 2007, 178:2020–2024.
6. Klingler HC, Remzi M, Janetschek G, et al.: Comparison of open versus laparoscopic pyeloplasty techniques in treatment of uretero-pelvic junction obstruction. Eur Urol 2003, 44:340–345.
7. Kinn AC: Ureteropelvic junction obstruction: long-term follow-up of adults with and without surgical treatment. J Urol 2000; 164:652
8. Singh I, Hemal AK. Robot-assisted pyeloplasty: Review of the current literature, technique and outcome. Can J Urol. 2010;17(2):5099.
9. Gallo F, Schenone M, Giberti C. Ureteropelvic junction obstruction: which is the best treatment today? J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2009 Oct;19(5):657-62.

10. PROCEDURA DI SALVATAGGIO

Le stenosi residue dopo un intervento per una stenosi del giunto rappresentano un problema clinico complesso. Le cause sono da attribuirsi, per lo più, alla formazione di cicatrici, alla presenza di vasi anomali misconosciuti, a pelvi renali ridondanti. In tali situazioni, i tentativi di correzione endoscopica sono più semplici, ma solitamente poco efficaci, mentre le correzioni chirurgiche sono da preferirsi (1).

Le tecniche endoscopiche andrebbero riservate a stenosi brevi (< 1 cm) e con scarsa componente cicatriziale. La pieloplastica è, quindi, il trattamento indicato, garantendo percentuali di risultato vicine al 100% (LE:IV;GR:B)^{1,2}.

L'accesso laparoscopico è fattibile, ma riservato alle mani più esperte.

L'ureterocalicostomia è comunemente usata come una procedura di salvataggio dopo il fallimento di diverse ricostruzioni precedenti. Questa è, inoltre, indicata in pazienti con significativa insufficienza renale. Quando l'anastomosi è eseguita in maniera corretta, ci si può attendere un tasso di riuscita eccellente (LE: IV; GR:B)³.

Un accesso laparoscopico è stato descritto (anche *robot*-assistito), ma è ancora considerato una procedura investigazionale (4).

BIBLIOGRAFIA

1. Braga LH, Lorenzo AJ, Skeldon S, et al.: Failed pyeloplasty in children: comparative analysis of retrograde endopyelotomy versus redo pyeloplasty. J Urol 2007, 178:2571–2575.
2. Thomas JC, DeMarco RT, Donohoe JM, et al.: Management of the failed pyeloplasty: a contemporary review. J Urol 2005, 174:2363–2366.
3. Matlaga BR, Shah OD, Singh D, et al.: Ureterocalicostomy: a contemporary experience. Urology 2005, 65:42–44.
4. Schimpf MO, Wagner JR.: Case report: robotic-assisted laparoscopic ureterocalicostomy with long-term follow-up. J Endourol. 2009 Feb;23(2):293-5

SISTEMI DI DERIVAZIONE TEMPORANEA DELLE URINE

Molto si è scritto in merito all'opportunità di impiegare lo stent ureterale piuttosto che la nefrostomia(1).

Non ci sono evidenze a favore dell'una o dell'altro modo di derivazione. Ogni urologo deve avere consapevolezza ed esperienza per utilizzarle entrambe. In linea di massima, il tutore ureterale, stent doppio J, deve essere impiegato quando l'anastomosi è a rischio di "kinking" o possa essere ostruito dall'edema nei primi giorni post-operatori.

La nefrostomia, invece, può essere utile nei casi in cui la funzione renale non è chiaramente conservata o qualora l'anastomosi non è eseguita correttamente e, quindi, possa essere a rischio di perdita. In tali circostanze, ad esempio, la nefrostomia può essere utile per eseguire una pielografia anterograda per verificare la completa chiusura dell'anastomosi o la pervietà della via urinaria a valle. Alcuni AA usano intenzionalmente e sistematicamente entrambe le derivazioni urinarie (2,3,4,5,6)

BIBLIOGRAFIA

1. Blandy J: Operative Urology. Oxford: Blackwell Scientific, 1978:55
2. Gillenwater JY: Hydronephrosis. In: Adult and Pediatric Urology. Fourth Edition. Gillenwater JY-Grayback JT, Howards SS, Mitchell ME Editors. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002, pagg. 879-905
3. Kumar V, Mandhani A: Laparoscopic stentless pyeloplasty: An early experience. Indian J Urol. 2010;26(1):50
4. Hemal AK, Mukherjee S, Singh K. Laparoscopic pyeloplasty versus robotic pyeloplasty for ureteropelvic junction obstruction: a series of 60 cases performed by a single surgeon. Can J Urol. 2010 Feb;17(1):5012-6.
5. Srivastava A, Singh P, Maheshwari R, Ansari MS, Dubey D, Kapoor R, Kumar A, Mandhani A. Laparoscopic pyeloplasty: a versatile alternative to open pyeloplasty. Urol Int. 2009;83(4):420-4. Epub 2009 Dec 8.
6. Shalhav AL, Mikhail AA, Orvieto MA, Gofrit ON, Gerber GS, Zorn KC. Adult stentless laparoscopic pyeloplasty. JSLS. 2007 Jan-Mar;11(1):8-13.)

SITUAZIONI PARTICOLARI

In caso di stenosi bilaterale, con uno dei due lati infetti, è preferibile trattare prima il lato infetto. Come anche, in caso di UPJ bilaterale con un lato meno funzionante, è opportuno operare sempre per primo quest'ultimo. La associazione di una stenosi dell'uretere a valle, deve prevedere una sua riparazione contestuale alla pieloplastica con una ureterotomia intubata sec. Davis o con una ureteroureteroanastomosi T-T

Estrazione di calcoli: la associazione della UPJ con calcoli secondari pone due tipi di problemi:

- la rimozione dei calcoli
- la reale esistenza di anomalie congenite

Rimozione dei calcoli secondari. Quando è presente un singolo calcolo di relativamente grandi dimensioni, è molto semplice estrarlo da un sistema escretore ampiamente dilatato. Ma, il più delle volte i calcoli sono multipli e, soprattutto, di piccole dimensioni rispetto alla via escrettrice dilatata e, perciò, mobili al loro interno. Contrariamente a quanto è facile immaginare, l'ampia apertura della pelvi dovrebbe facilitare la asportazione dei calcoli, invece, il più delle volte, rappresenta un problema insormontabile. Si ricorre all'uso di pinze da calcoli, ad ureterorenoscopi flessibili o a cistoscopi flessibili, anche attraverso i trocar. Ma non sempre si riesce ad asportarli tutti. In ogni caso, è opportuno estrarli all'inizio della

procedura e mai alla fine. E' pur vero che, consci dei problemi meccanici ed infettivi che possono creare su di un giunto pieloureterale operato, a volte può essere più economico lasciarli e trattarli con le onde d'urto extracorporee su stent ancora *in situ* piuttosto che allungare oltre misura l'intervento e, soprattutto, danneggiare i tessuti da suturare con i vari strumenti chirurgici impiegati per l'estrazione dei calcoli.

Coesistenza di una vera anomalia congenita e di calcolosi: la presenza di calcolosi renale provoca modificazioni sclero-infiammatorie a carico del giunto pielo-ureterale che può simulare una anomalia congenita o, qualora preesista, può aggravarla.

Il più delle volte il problema è di facile interpretazione: l'anomalia è così importante che si definisce da sola, la calcolosi, di solito, è multipla e si localizza nelle cavità a monte molto dilatate. Oppure, il calcolo, ad esempio sopragiuntale, retrae la pelvi, la coarta unitamente all'uretere iuxtapielico. In tali casi l'uretere ad una valutazione radiologica appare stenotico. Quando, all'intervento, viene eliminato questo tessuto cicatriziale che lo avvolge, l'uretere è normale e la stenosi scompare.

Tuttavia, ci sono situazioni in cui la vera diagnosi è difficile da farsi. Soprattutto quando sia associate una anomalia congenita del giunto e la sclerosi post-infiammatoria. Il ruolo determinato dalla gravità dell'ostruzione in tali casi può essere difficile da definire. Da un punto di vista pratico, la resezione del giunto non in tutti i casi viene eseguita in condizioni ottimali, quando ci siano fatti infiammatori secondari alla presenza di un calcolo. Diventa a tal punto indispensabile sapere valutare al momento dell'intervento la soluzione migliore, caso per caso.

MESSAGGI CONCLUSIVI SUL TRATTAMENTO DELLA UPJO

In definitiva, dai dati derivanti dalla letteratura degli ultimi 10 anni, si può concludere che:

1. la pieloplastica "open" ottiene risultati a distanza molto buoni (LE: III- IV;GR:A);
2. l'endopielotomia e l'utilizzo del *cutting balloon* falliscono nel 15-20% dei casi (LE: III- IV;GR:A);
3. la pieloplastica con accesso laparoscopico (compresa la metodica *robot* assistita) produce risultati sovrapponibili a quelli della chirurgia a cielo aperto, ma con i vantaggi di un approccio mininvasivo (LE: III- IV;GR:A)⁸.

Molto recentemente Braga (9), in una metanalisi degli studi pubblicati di confronto fra la pieloplastica laparoscopica tradizionale e la laparoscopica robot-assistita ha trovato che la pieloplastica robot-assistita è associata ad:

- una riduzione di 10 minuti del tempo operatorio;
- ad una modesta riduzione dei tempi di ospedalizzazione;
- stessa percentuale e stessa tipologia di complicanze;
- stessa percentuale di successo;
- ma **aumento significativo** dei costi per procedura

La conclusione non può, tuttavia, essere che sono necessari studi randomizzati di confronto fra le diverse tecniche per stabilire la via di accesso migliore (LE: IV; GR:B)

BIBLIOGRAFIA

1. Palese MA, Munver R, Phillips CK, et al.: Robot-assisted laparoscopic dismembered pyeloplasty. JSL 2005, 9:252-257.

2. Uberoi J, Disick G and Munver R.: Minimally invasive surgical management of pelvico-ureteric junction obstruction: update on the current status of robotic-assisted pyeloplasty. *BJU Inter.*, 2009, 104: 1722-29.
3. Sutherland ED, Jarrett TW: Surgical Options in the Management of Ureteropelvic Junction Obstruction. *Curr Urol Rep.* 2009 Jan;10(1):23-8
4. X. Zhang, H.Z. Li and S.G. Wang et al., Retroperitoneal laparoscopic dismembered pyeloplasty: experience with 50 cases, *Urology* 66 (2005), pp. 514–517.
5. J.D. Brooks, L.R. Kavoussi, G.M. Preminger, W.W. Schuessler and R.G. Moore, Comparison of open and endourologic approaches to the obstructed ureteropelvic junction, *Urology* 46 (1995), pp. 791–795
6. J.J. Rassweiler, S. Subotic and M. Fiest-Schwenk et al., Minimally invasive treatment of ureteropelvic junction obstruction: long-term experience with an algorithm for laser endopyelotomy and laparoscopic retroperitoneal pyeloplasty, *J Urol* 177 (2007), pp. 1000–1005.
7. Ost MC, Kaye JD, Guttman MJ, et al.: Laparoscopic pyeloplasty versus antegrade endopyelotomy: comparison in 100 patients and a new algorithm for the minimally invasive treatment of ureteropelvic junction obstruction. *Urology* 2005, 66(5 suppl):47–51.
8. Eden CG: Minimally Invasive Treatment of Ureteropelvic Junction Obstruction: A Critical Analysis of Results. *European Urology*, Volume 52, Issue 4, October 2007, pp 983-989.
9. Braga LHP, Pace K, DeMaria J, Lorenzo AJ. Systematic review and meta-analysis of robotic-assisted versus conventional laparoscopic pyeloplasty for patients with ureteropelvic junction obstruction: effect on operative time, length of hospital stay, postoperative complications, and success rate. *Eur Urol. In press. doi:10.1016/j.eururo.2009.03.063*

CONCLUSIONI

Quali i mezzi di diagnosi della UPJO:

1. L'ecografia è il primo mezzo di sospetto diagnostico
2. L'ecocolordoppler con l'ausilio di mezzo di contrasto ecografico è il mezzo più efficace e meno costoso per la identificazione del vaso anomalo
3. La TAC spirale a strati sottili con ricostruzione urografica e l'angiRMN sono da preferire alla urografia endovenosa tradizionale per il dettagliato studio della morfologia delle alte vie urinarie
4. La scintigrafia renale sequenziale con valutazione separata della funzione dei reni e con stimolo diuretico è l'esame più utile per la diagnosi incruenta della UPJO. Nei casi "dubbi", è auspicabile una sua ripetizione "longitudinale" dell'esame

Quando il trattamento chirurgico?

Il trattamento chirurgico della UPJO nell'adulto deve essere riservato in caso di:

1. Episodi ricorrenti di dolore
2. Episodi ricorrenti di infezione
3. Concomitante calcolosi renale secondaria

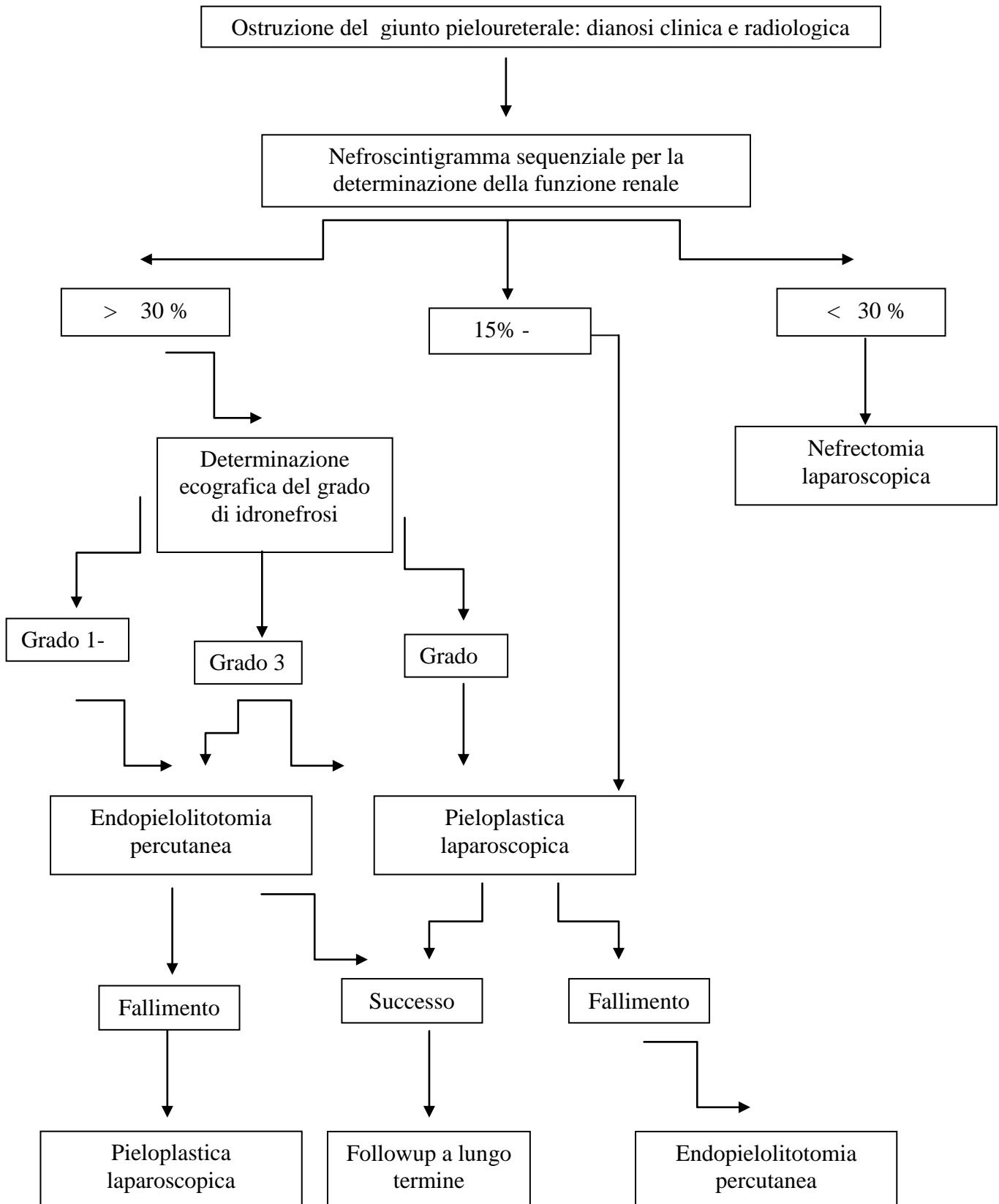
Quale tipo di approccio:

1. La pieloplastica per via laparoscopica deve essere considerata, oggi, lo standard del trattamento dell'UPJO, in virtù dell'alta percentuale di successo del tutto comparabile con la chirurgia "open";
2. I vantaggi della pieloplastica "robot" assistita devono ancora superare il *bias* del breve follow-up, della scarsa numerosità casistica e, soprattutto, di una efficacia e di una morbilità sovrapponibili alla laparoscopia tradizionale che, al momento, rendono poco accettabili i costi significativamente maggiori della procedura;
3. L'endopielotomia è ancora indicata in casi selezionati come opzione terapeutica primaria e potrebbe essere considerata una soluzione chirurgica di scelta a fallimento delle pieloplastiche altrimenti eseguite

Quale tipo di pieloplastica:

La pieloplastica del giunto "*dismembered*", comunque eseguita, si è rivelata la tecnica più efficace nella risoluzione della UPJO

Figura 1:
Algoritmo decisionale del trattamento della UPJO



Raccomandazioni all'uso dei mezzi di contrasto nella diagnostica per immagini in urologia

Coordinatore: V.Panebianco

Collaboratori : Nicola Galea e Francesca Galati

Dipartimento di Scienze Radiologiche – Sapienza – Università di Roma

Revisori:

Alfredo Blandino - Università di Messina

Gianpiero Cardone – Resp. UOS TC-RM Osp. San. Raffaele Turro – Milano

Francesco Maria Danza – Università Cattolica

Paolo Ricci – Resp. UOS Ecografia, Dip. Scienze Radiologiche, Sapienza, Università di Roma

Fulvio Stacul – Dir. U.O.C. Radiologia Az. Ospedaliera –Universitaria di Trieste

INDICE

1. INTRODUZIONE

2. MEZZI DI CONTRASTO RADIOLOGICI

2.1 Generalità sui principi di base

2.1.1 Mezzi di contrasto iodati ionici

2.1.2. Mezzi di contrasto iodati non ionici

2.1.3. Distribuzione, diffusione ed eliminazione dei mezzi di contrasto uroangiografici

2.2 Eventi avversi

2.2.1 Reazioni chemiotossiche

2.2.2 Reazioni pseudoallergiche o anafilattoidi

2.2.3 Eventi avversi tardivi

2.2.4 Eventi avversi molto tardivi

2.3 Reazioni avverse renali: NEFROPATIA INDOTTA DAL MEZZO DI CONTRASTO o CIN

2.3.1 Fisiopatologia della CIN

2.3.2 Fattori predisponenti

2.3.3 Come intervenire per ridurre il rischio

2.4 Bibliografia

3. Mezzi di contrasto di Risonanza Magnetica

3.1 Generalità sui principi di base

3.1.1 Gadolinio

3.1.2 Ossido di ferro

3.1.3 Emoglobina

3.2 Eventi avversi

3.2.1 Eventi avversi acuti

3.2.2 Eventi avversi tardivi

3.3 Eventi avversi molto tardivi: FIBROSI SISTEMICA NEFROGENICA o FSN.

3.3.1 Chi è a rischio di sviluppare la NSF?

3.3.2 Come i mezzi di contrasto contenenti gadolinio possono contribuire allo sviluppo della NSF?

3.4 Raccomandazioni

3.5 Bibliografia

4. Mezzi di contrasto ecografici

4.1 Generalità sui principi di base

4.2 Eventi avversi

4.3 Bibliografia

5. SITUAZIONI PARTICOLARI

5.1 Gravidanza ed allattamento

5.2 Interazione con altri farmaci

6. INDICAZIONI ALL'IMPIEGO DEI MEZZI DI CONTRASTO NELLA DIAGNOSTICA PER IMMAGINI

6.1 Urografia con Tomografia Computerizzata (Uro-TC)

6.2 Urografia con Risonanza Magnetica (Uro-RM)

6.3 UroTC vs UroRM

6.4 Criteri di appropriatezza degli esami di diagnostica per immagini per quesito clinico

1. INTRODUZIONE

Negli ultimi decenni la Diagnostica per Immagini è stata oggetto di una vera e propria rivoluzione grazie al rapido sviluppo di nuove tecnologie e alla diffusione capillare di nuovi approcci diagnostici nell'ambito di tutte le branche specialistiche.

D'altra parte l'intensa innovazione tecnologica e conoscitiva in campo medico hanno modificato in maniera sostanziale la possibilità di utilizzare le tecniche di Diagnostica per immagini quali necessari ed indispensabili supporti alla diagnosi, alla prognosi, al monitoraggio della malattia e alla realizzazione di procedure interventistiche sia diagnostiche che terapeutiche.

Benchè i mezzi di contrasto (mdc), con la loro proprietà di migliorare il contrasto tra i diversi tessuti, siano diventati ormai strumenti indispensabili in molti esami diagnostici, il loro impiego non risulta sempre del tutto giustificato.

La crescente sensibilizzazione alla prevenzione e riconoscimento delle reazioni avverse e dei danni indotti dai mezzi di contrasto, pongono oggi ulteriori restrizioni al loro impiego in pazienti a rischio ed, in particolare, in pazienti nefropatici.

Il presente documento nasce dall'esigenza da parte dello specialista urologo, in considerazione della popolazione di pazienti e dei quadri patologici cui si trova ad affrontare, di conoscere quali siano i reali vantaggi e svantaggi dell'impiego dei mezzi di contrasto e i potenziali effetti dannosi, per una più completa integrazione e interdisciplinarietà tra le diverse figure professionali che nel caso specifico vedono protagonisti l'urologo ed il radiologo.

La circolare Ministeriale del 17.9.97 si esprime in tal senso, accentrando sulla valutazione clinico-anamnestica, in accordo fra radiologo e medico curante, la prevenzione delle reazioni avverse del singolo paziente identificando i fattori di rischio, determinandone il rapporto costo/beneficio e valutando metodiche alternative più opportune ad ottenere il massimo risultato clinico, pur rimanendo lo specialista medico-radiologo il responsabile della scelta della metodica diagnostica più idonea e dell'eventuale utilizzo di mdc.

Tra i temi trattati, particolare enfasi sarà data ai principi di base dei mezzi di contrasto che andrebbero conosciuti dagli urologi, alla descrizione dei due principali quadri patologici causati dal loro non corretto utilizzo (nefropatia indotta dal mezzo di contrasto e fibrosi nefropatica sistemica) ed alle precauzioni d'impiego dei mezzi di contrasto organoiodati, paramagnetici e ultrasonografici raccomandate dalle Società Scientifiche competenti. Ampio risalto, seppur in maniera schematica e sintetica, sarà data, infine, a definire l'appropriatezza delle diverse indagini diagnostiche nelle situazioni cliniche più comuni in urologia, il quale dovrebbe rappresentare la chiave di lettura della citata integrazione tra le diverse figure professionali specialistiche, pur nel rispetto delle prerogative delle rispettive competenze.

2. MEZZI DI CONTRASTO RADIOLOGICI

Sebbene alcuni organi possiedano un naturale contrasto radiologico (ossa, polmoni), la maggior parte dei restanti tessuti sono mal distinguibili tra loro in condizioni basali sia in Radiologia Tradizionale che in Tomografia Computerizzata.

Entrambe le metodiche radiologiche si avvalgono della capacità dei tessuti di assorbire i raggi X ed i mezzi di contrasto radiografici, aumentando l'attenuazione delle strutture in cui diffondono, ne permettono una migliore evidenziazione e discriminazione (mezzi di

contrasto *positivi o radiopachi*). I due elementi che per l'elevato numero atomico, per le proprietà chimico-fisiche ed la relativa innocuità, sono tradizionalmente impiegati a questo scopo sono lo Iodio ed il Bario in forma di solfato.

Lo iodio, in particolare, può essere somministrato direttamente nel torrente circolatorio, sia per via endovenosa che intrarteriosa, offrendo non solo informazioni anatomiche, opacizzando le strutture vascolari e parenchimali attraversate, ma anche funzionali (come la vascolarizzazione di un organo, di una formazione focale oppure la capacità d'escrezione del mezzo da parte dell'emuntorio renale).

Per mezzi di contrasto *negativi o radiotrasparenti*, invece, si intendono sostanze a bassa densità come aria, anidride carbonica o metilcellulosa che migliorano la discriminazione di un organo o tessuto rispetto a quelli adiacenti, riducendone la attenuazione al passaggio dei raggi X⁽¹⁾.

2.1 Generalità sui principi di base

Come per tutti gli altri farmaci, la farmacocinetica e farmacodinamica dei mezzi di contrasto sono determinate dalle proprietà chimiche della molecola.

Il bario, insolubile in acqua, è somministrato solo per via enterale in forma di Solfato di Bario ($BaSO_4$) in sospensione e viene perciò impiegato unicamente per lo studio dell'apparato digerente. Il vantaggio del suo utilizzo è rappresentato sostanzialmente dall'assente assorbimento intestinale, che ne permette il libero transito intestinale senza interagire con l'organismo, nonché dal basso costo.

Lo iodio, invece, può essere somministrato sia per via enterale che parenterale, essendo inserito con un legame stabile in un anello benzenico idrosolubile. Le molecole iodate sono costituite da monomeri o dimeri benzenici a cui sono legati 3 atomi di iodio per anello e catene laterali che ne determinano la solubilità, la tollerabilità e la via di escrezione della molecola⁽²⁾.

Esistono categorie particolari di mezzi di contrasto iodati (i cosiddetti "epatobiliari" per la selettiva opacizzazione escretiva delle vie biliari, e gli "oleosi" o "liposolubili") ormai in disuso, che in aggiunta ai mezzi di contrasto baritati sono scarsamente impiegati nella diagnostica urologica, e pertanto non verranno ulteriormente trattati.

I mdc iodati per uso *uro-angiografico* sono classificati in ionici e non ionici a seconda della carica elettrica e a questa distinzione ne corrisponde una differente osmolarità.

2.1.1. Mezzi di contrasto iodati ionici

I mezzi di contrasto organiodati *ionici*, oggi ormai del tutto abbandonati, possiedono più gruppi carbossilici in posizione 1 ed a livello delle catene laterali 3 e 5 che da un lato conferiscono una elevata solubilità per dissociazione elettrolitica con produzione di più molecole ioniche, dall'altro determinano l'innalzamento della osmolarità della soluzione rispetto a quella plasmatica (high-osmolality contrast agent, HOCA). L'elevata osmolarità dei composti ionici induce scambi idrici fluido-fluido e cellula-fluido; turbe emodinamiche; alterazione delle cellule ematiche; danno endoteliale capillare, permeabilizzazione della membrana emato-encefalica; il grande vantaggio di ottenere concentrazioni anche molto elevate nelle soluzioni, fino a 80% e più, con viscosità relativamente bassa⁽³⁾.

2.1.2. Mezzi di contrasto iodati non ionici

I mezzi di contrasto *non ionici* presentano numerosi gruppi idrofili lungo le catene laterali e, sviluppando legami intermolecolari, riducono il numero di particelle osmolarmente attive (low osmolality contrast agent, LOCA) e ne accentuano la tollerabilità. Questi, possedendo pari efficacia diagnostica rispetto ai composti ionici, manifestano una minore chemiotossicità e sono attualmente gli unici utilizzati, pur essendo più costosi.

La tossicità del mdc è principalmente causata dalla interazione con le proteine e le membrane cellulari. La ridotta osmolalità, l'assenza di cariche elettriche e la presenza di cariche laterali idrofiliche dei mdc non ionici inibiscono queste interazioni, ottenendo una minore incidenza di reazioni avverse generali, tipo nausea e vomito, e di reazioni simil-allergiche dette anafilattoidi ⁽³⁾.

2.1.3 Distribuzione, diffusione ed eliminazione dei mezzi di contrasto uroangiografici.

Durante le procedure diagnostiche non invasive (come la TC o l'urografia) il mdc viene introdotto nel compartimento ematico per via endovenosa, si accumula nel plasma tanto più rapidamente con l'aumentare della velocità di somministrazione. Dal torrente circolatorio il mdc diffonde nello spazio interstiziale mentre a livello renale, mediante l'ultrafiltrazione glomerulare, si concentra nei tubuli renali. Il susseguirsi temporale delle diverse fasi postcontrastografiche, permette una distinzione di strutture a diverso livello di vascolarizzazione con l'elettiva evidenziazione di strutture vascolari arteriose o di tessuti ad vascolarizzazione prevalentemente arteriosa come la corticale renale (fase arteriosa), dei parenchimi e delle vene (fase venosa parenchimale) e delle vie escretrici (fase tardiva).

La diffusione del MdC negli spazi extravascolari avviene finché non si raggiunge un equilibrio tra la concentrazione nel sangue circolante e nei fluidi extravascolari extracellulari, poiché il MdC non entra nelle cellule. Essendo il volume di distribuzione molto più vasto di quello circolante, quando è necessaria un'adeguata opacizzazione dei parenchimi la quantità e la modalità di somministrazione del mdc vanno adattate alla corporatura del paziente (in primo luogo considerando il peso).

Il mdc viene eliminato principalmente a livello renale, perciò esso presenta una parenchimografia a sempre maggiore intensità concentrando il mdc ultrafiltrato nel distretto tubulare e canalare. La graduale restituzione di mdc da parte dello spazio interstiziale al torrente ematico ne prolunga di diverse ore la permanenza in circolo e la conseguente escrezione renale ⁽²⁾.

2.2 EVENTI AVVERSI

Nonostante la corretta somministrazione di un MdC iodato, è sempre possibile il verificarsi di eventi avversi. Nell'ambito degli eventi avversi, le reazioni avverse sono per definizione quelle legate ad una reazione farmacologica all'agente contrastografico, sono inattese ed indesiderate, e possono inoltre esordire immediatamente o tardivamente.

Come inizialmente dimostrato da un ampio studio di Katayama nel 1990 e successivamente confermato da numerosi altri lavori ⁽³⁻⁶⁾, il mdc ionico determina una incidenza quattro volte maggiore di eventi avversi rispetto al mdc non ionico sia come numero totale (12,66% vs 3,13%) che per quanto riguarda le reazioni severe (0,22% vs 0,04%).

Le reazioni avverse sono comunemente classificate in due tipi:

- *Reazioni chemiotossiche (tipo A).*
- *Reazioni pseudoallergiche o anafilattoidi (tipo B);*

2.2.1 Reazioni Chemiotossiche

Le reazioni chemiotossiche (tipo A) sono legate alla tossicità della molecola, sono dipendenti dalla dose e dalla concentrazione plasmatica del farmaco, quindi potenzialmente prevedibili, e sono influenzate dalle caratteristiche chimico-fisiche del MdC, come l'osmolalità, la viscosità, l'idrofilia.

Gli effetti tossici dei mdc meglio studiati si hanno sulle cellule del sangue, sull'endotelio vascolare, sul parenchima renale e sul tessuto nervoso.

Tra i primi è stata descritta la perdita della normale morfologia eritrocitaria, che per un verso determina ridotta aggregazione eritrocitaria e per un altro spiegherebbe una ridotta elasticità dei globuli rossi in sede capillare con conseguente rallentamento del flusso sanguigno a tale livello. Studi sperimentali hanno dimostrato una interferenza in senso inibitorio della fagocitosi, della risposta chemiotattica e flogistica da parte dei leucociti ⁽⁷⁾. Sebbene alcune ricerche in vitro abbiano dimostrato a livello piastrinico una inibizione dell'adesione endoteliale, dell'attivazione da parte della trombina e dell'aggregazione piastrinica da parte dei mdc ionici, mentre i mdc non ionici ne causano una maggiore attivazione, il significato clinico di questi dati è ancora molto discusso e non è stato ancora confermato in vivo ⁽⁸⁾. Globalmente gli effetti dei mdc sulle cellule del sangue non hanno mostrato di essere clinicamente rilevanti e comunque sperimentalmente sono maggiormente evidenti quando il mdc è ionico, iperosmolare o comunque più concentrato, come nel caso di iniezioni intra-arteriose.

I mdc hanno effetti citostatici, citotossici ed apoptotici sulle cellule endoteliali, potendo precipitare in trombosi e questi effetti sono più evidenti con mdc ionici, in particolare iperosmolari, rispetto a quelli non ionici. Il danno endoteliale mediato dai mdc, in particolare quelli ionici, attraverso il rilascio di sostanze vasoattive o l'alterazione della permeabilità, gioca un ruolo determinante nella fisiopatologia di alcuni eventi avversi come quelli di natura emodinamica, trombo-embolica o come nel quadro di edema polmonare indotto da mdc.

I mdc possono inoltre indurre vasocostrizione e vasodilatazione, mediante il rilascio di sostanze vasoattive, con effetti differenti nei diversi tessuti: aumento nelle resistenze vascolari polmonari ⁽⁹⁻¹¹⁾ e riduzione del flusso nei vasa recta nella midollare renale ⁽¹²⁾.

Gli effetti tossici sul rene verranno descritti successivamente nel paragrafo dedicato.

La neurotossicità del mdc è correlata alle stesse proprietà chimiche di osmolalità e di chemiotossicità già menzionate, ed appare sensibilmente ridotta con i mdc non ionici, meno tendenti a passare la membrana emato-encefalica o a danneggiarla ⁽¹³⁾.

Gli effetti dei MdC sul sistema cardiovascolare sono diminuiti ma non eradicati con l'uso dei LOCA (low osmolality contrast agent). Comuni sono le variazioni dell'ECG, in particolare l'allungamento della conduzione atrioventricolare.

Le reazioni avverse si manifestano in modo più severo in pazienti con recente infarto miocardio, coronaropatia, angina instabile, operati di by-pass o con scompenso ventricolare sinistro. Il principale mediatore di tali effetti, oltre all'osmolalità e alla chemiotossicità, è il contenuto di ioni (Na⁺, Ca⁺⁺) della soluzione iodata, responsabile anche dell'effetto inotropo negativo dei MdC.

2.2.2 Reazioni pseudo allergiche o anafilattoidi

Le reazioni anafilattoidi (Tipo B), così chiamate per l'analogia con le manifestazioni anafilattiche, non sono correlate né alla densità né alla osmolarità del mdc. Queste reazioni, dette anche sistemiche idiosincrasiche, possono manifestarsi per quantità anche minime di mdc, tipicamente alla prima somministrazione di mdc, non richiedendo dunque una precedente sensibilizzazione immunitaria, e perciò sono imprevedibili. I meccanismi che le causano non sono del tutto noti, malgrado ciò sembrano coinvolgere il rilascio di mediatori attivi come l'istamina, prostaglandine, leucotrieni e fattori del complemento⁽¹⁴⁾.

Questi effetti si manifestano principalmente nei primi minuti che seguono la somministrazione in circolo di mdc ed a seconda del tempo intercorso dalla somministrazione del mdc si classificano come acute, se esordiscono nella prima ora (il 95% circa avvengono nei primi 20 minuti), tardive, da un'ora fino ad una settimana dopo (intorno al 5% e generalmente di lieve entità), o molto tardive, successivamente ad una settimana.

A seconda della gravità, le reazioni avverse vengono suddivise in lievi, moderate e severe, come mostrato nella Tabella 1⁽¹⁵⁾.

Il compito del medico curante è di accertare la presenza di fattori di rischio anamnestici come la storia di precedenti reazioni ai mdc iodati, di asma, di atopia o di allergie ad alimenti o farmaci⁽¹⁶⁾. Nel caso di soggetti a rischio è necessario, inoltre, valutare se altri esami che non prevedano mezzi di contrasto iodati possano essere più idonei nel caso singolo ed eventualmente valutare l'opportunità di prescrivere una premedicazione farmacologica⁽¹⁷⁾.

Sono stati proposti molti protocolli di premedicazione, i quali generalmente convergono sull'impiego di un farmaco glucocorticoide 12h e 2h prima della somministrazione del contrasto con o senza l'eventuale aggiunta di farmaci antistaminici. Benché tale premedicazione riduca sensibilmente l'incidenza di eventi non la annulla del tutto: non esiste dunque terapia che azzeri questo rischio.

I mdc ionici presentano sensibilmente un maggiore rischio e sono stati ormai sostituiti con i mdc non ionici⁽¹⁸⁾.

2.2.3 Eventi avversi tardivi

Per le reazioni avverse tardive ai mdc iodati, benché ampiamente studiate, il dibattito a tuttora rimane aperto soprattutto in termini di incidenza (tra lo 0.5% e il 9%) e di significato clinico. Sebbene siano molti e vari, seppur di lieve entità, i disturbi riportati come reazioni tardive ai mdc, gli studi in letteratura che hanno confrontato esami TC senza e con contrasto hanno dimostrato un significativo aumento di incidenza unicamente delle reazioni cutanee⁽¹⁹⁻²²⁾. E' presumibile, infatti, che la maggior parte delle reazioni riportate siano per lo più coincidenti temporalmente con l'introduzione di contrasto e che solamente le manifestazioni cutanee siano "vere" reazioni tardive, assimilabili inoltre per aspetto e frequenza alle eruzioni cutanee maculopapulari indotti da molti altri farmaci. In alcuni casi le reazioni cutanee possono manifestarsi come angioedema, orticaria o eritema richiedendo talvolta trattamento specifico.

Sebbene la patogenesi di queste reazioni non sia stata del tutto compresa e la reale frequenza sia di difficile stima, esse si manifestano più frequentemente sulle parti esposte e con variabilità stagionale come per indicare una fotosensibilizzazione e si ritiene che siano prevalentemente causate da reazioni di ipersensibilità cellulo-mediata (IV tipo). E' stata documentata un'aumentata incidenza di reazioni avverse tardive in pazienti sotto

immunoterapia con interleuchina 2 (IL-2) per i quali se ne raccomanda una più attenta sorveglianza post-procedurale⁽²³⁾.

2.2.4 Eventi avversi molto tardivi

L'innalzamento di Iodio libero determinato dall'immissione in circolo di mezzi di contrasto iodati, in pazienti con uno stato di ipertiroidismo, con gozzo multinodulare o con ipotiroidismo da ridotta assunzione di iodio, può generare una crisi tireotossica, anche a distanza di settimane o mesi.

Questa popolazione di pazienti dovrebbe essere controllata da endocrinologi, eventualmente trattata preventivamente⁽²⁴⁾.

2.3 Reazioni avverse renali

NEFROPATIA INDOTTA DAL MEZZO DI CONTRASTO o CIN

Con il termine "nefropatia indotta dal mezzo di contrasto" (contrast medium induced Nephropathy o CIN) si intende un rapido peggioramento della funzione renale successivamente all'introduzione di mezzo di contrasto, in assenza di un'altra possibile eziologia. Per definizione nella CIN il danno renale si manifesta con un incremento dei livelli di creatinina sierica di almeno il 25% oppure di 0.5 mg/dl, rispetto ai valori basali, avvenuto nei 3 giorni seguenti la somministrazione di mdc^(15,18).

La presentazione clinica può variare da un quadro asintomatico, non oligurico con disfunzione renale transitoria, con possibile proteinuria, fino a una severa insufficienza renale acuta richiedente dialisi. La creatinina sierica raggiunge il picco intorno al 3°-4° giorno successivo all'esame e nella maggior parte dei casi gli episodi sono autolimitantesi e si risolvono spontaneamente nell'ambito di 1-2 settimane.

E' probabile che il fenomeno venga sottostimato e che la maggior parte dei quadri non anurici non sia rilevata, in quanto la creatininemia è raramente misurata dopo un esame contrastografico in assenza di sintomi, specialmente nel caso di pazienti ambulatoriali. Quando il danno renale è severo e permanente, il paziente può dover ricorrere a dialisi e in ultimo al trapianto, anche se queste evenienze sono molto rare.

I pazienti che sviluppano CIN hanno mediamente tassi di mortalità più alta rispetto a coloro che non la sviluppano sia dopo 30 giorni (rispettivamente 16.2% vs 1.2%) che ad un anno (23.3% versus 3.2%)⁽²⁵⁾ e sono più predisposti allo sviluppo di complicanze cardiovascolari.

La CIN è tuttora una delle principali cause dell'insufficienza renale acquisita in ospedale. La crescente richiesta di esami diagnostici contrastografici, l'invecchiamento della popolazione con il conseguente aumento di situazioni di comorbidità pongono la tematica della prevenzione della CIN come di particolare importanza. Anche una piccola riduzione nella funzione renale può fortemente esacerbare la morbidità e mortalità di altre condizioni coesistenti⁽²⁶⁾.

In pazienti con infarto miocardico acuto sottoposti ad angioplastica coronarografica primaria il tasso di CIN in pazienti con normali valori di creatininemia pre-procedurale è intorno al 13%⁽²⁷⁾, sebbene sia difficile discriminare il danno renale indotto dal contrasto rispetto a quello di natura cardiogena.

2.3.1 Fisiopatologia della CIN. Sono stati proposti almeno tre meccanismi attraverso la quale il contrasto induce nefropatia:

(1) una riduzione della perfusione renale, (2) tossicità diretta sulle cellule tubulari (3) disturbi della biochimica endogena⁽²⁸⁾.

Gli effetti emodinamici determinate dal mezzo di contrasto in sede renale sembrano giocare un ruolo chiave nello sviluppo della CIN: dopo un iniziale transitorio aumento secondario all'iperosmolarità segue una prolungata vasocostrizione con riduzione della perfusione e di filtrazione glomerulare, determinando una condizione di ipossia a livello midollare⁽²⁹⁾. Tra i fattori più importanti che determinano questa condizione rientra il feedback tubuloglomerulare secondo cui l'iperosmolarità del MdC incrementa la diuresi e la natriuresi e trattiene l'acqua nel sistema tubulare. Ruolo fondamentale potrebbe avere l'endotelina rilasciata dalle cellule endoteliali danneggiate, che determina vasocostrizione⁽²⁾.

Il ruolo della tossicità diretta sulle cellule tubulari è tuttora dibattuto. Il processo di ultrafiltrazione glomerulare e la successiva concentrazione intratubulare del farmaco ne accentua il potere chemiotossico; inoltre il meccanismo di trasporto degli ioni delle cellule tubulari può favorire l'entrata dei tossici all'interno delle cellule tubulari⁽³⁰⁾. Anche un aumento di permeabilità della membrana basale glomerulare e conseguente proteinuria sembra contribuire al danno tubulare⁽³¹⁾. Il terzo meccanismo è stato spiegato come mediato da un aumento di radicali liberi dell'ossigeno o dalla riduzione dell'attività di enzimi antiossidanti da parte del mdc, seppure non esistano sufficienti evidenze scientifiche che avvalorino questa ipotesi⁽²⁸⁾.

2.3.2 Fattori predisponenti. La CIN è rara in persone con normale funzione renale con un'incidenza che varia da 0 a 2%⁽³²⁾. Condizioni preesistenti di disfunzione renale ne aumentano sensibilmente la frequenza che viene riportata tra 3%–33% nei vari studi prospettici controllati⁽³³⁾ e questi valori aumentano ulteriormente nei pazienti con nefropatia diabetica (19.7%) rispetto a quelli con nefropatia da altra causa (5.7%)⁽³⁴⁾. E' il grado di insufficienza renale prima della somministrazione di contrasto a determinare il rischio e la severità della CIN. Infatti se i pazienti con una disfunzione renale preesistente di natura diabetica sono a maggior rischio di sviluppare una CIN, il solo diabete mellito senza disfunzione renale non rappresenta un fattore di rischio⁽³⁴⁾.

La disidratazione e l'insufficienza cardiaca congestizia sono altri fattori di rischio in quanto associati a riduzione della perfusione renale, con potenziamento del danno ipossico del mdc. La concomitante assunzione di farmaci nefrotossici come i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) e gli antibiotici aminoglicosidi predispone maggiormente agli effetti nefrotossici dei mdc.

Anche altri fattori come l'ipertensione, l'iperuricemia e la proteinuria predispongono, seppure con minor peso, alla CIN⁽³⁵⁾.

La CIN è un fenomeno dose dipendente, quindi il rischio di danno renale cresce con l'aumentare della dose di contrasto iniettata. Tuttavia non esiste una dose soglia sotto la quale la nefropatia non si verifica ed anche piccole dosi possono determinare un danno renale in pazienti ad alto rischio. Anche somministrazioni ripetute di mdc nell'arco di 3 giorni aumentano il rischio di sviluppare la CIN ed andrebbero evitate o comunque limitate nei pazienti a rischio.

La via di accesso incide sulla tossicità, infatti è preferibile l'accesso endovenoso in quanto determina un minor picco di concentrazione renale del farmaco rispetto alla

somministrazione intraarteriosa.

Come già descritto i mdc iperosmolari sono più nefrotossici di quelli iso- o ipo-osmolari nei pazienti a rischio⁽³⁶⁾.

Il mieloma multiplo è stato per molto tempo considerato un fattore di rischio per sviluppare CIN, attualmente è stato verificato che se non sussiste un quadro di disidratazione, raramente il mieloma porta ad insufficienza renale⁽¹⁸⁾.

Identificazione pazienti a rischio. Il valore di creatinina sierica è spesso usata per determinare la funzione renale prima di un esame diagnostico con mezzo di contrasto. Il valore di creatinina sierica ha alcuni limiti per il monitoraggio di funzionalità renale in quanto esso può variare sensibilmente con i diversi parametri biometrici e può sottostimare la perdita di filtrazione glomerulare nei pazienti con ridotta massa muscolare o qualora si instaurasse un incremento compensatorio della secrezione tubulare. Tuttavia tra gli esami disponibili rimane il più idoneo per individuare pazienti ad alto rischio e comunque rimane non sostituibile dal valore di azotemia. E' dimostrato, infatti che pazienti con normali valori di creatinina sierica [$< 132 \mu\text{mol/l}$ (1.5 mg/dl)] hanno un rischio minimo di sviluppare CIN⁽²⁵⁻³⁷⁾.

Una stima più affidabile e rapida della velocità di filtrazione glomerulare si ottiene calcolando la clearance della creatinina mediante la formula di Cockcroft-Gault:

$\text{Cl Cr (ml/min)} = (140 - \text{età}) \times \text{peso (kg)} / 72 \times \text{Creatinina sierica (mg/dl)} \times 0,85$ nelle donne).

La formula più precisa e accurata è data dall'equazione Modification of Diet in Renal Disease (MDRD), e viene raccomandata dal CIN Consensus Working Panel⁽³⁷⁾.

Le linee guida della Società Europea di Radiologia Urogenitale (ESUR)⁽¹⁸⁾ raccomandano di richiedere la misurazione della creatinina sierica prima della somministrazione di mezzo di contrasto in tutti i pazienti identificati come a rischio ponendo alcune domande prima dell'invio del paziente all'esecuzione dell'esame (Questionario di Choyke – TABELLA 2).

In particolare è necessario indagare l'eventuale storia di: (1) patologie renali, (2) chirurgia renale, (3) proteinuria, (4) diabete mellito, (5) ipertensione, (6) gotta, (7) recente assunzione di farmaci nefrotossici (in particolare FANS, antibiotici nefrotossici come gli aminoglicosidi) o di farmaci derivati dalla metformina⁽¹⁸⁾.

Nel caso di risposta positiva ad una di queste domande il livello di creatinina sierica va misurato entro i 7 giorni precedenti l'esame con mezzo di contrasto. Nel caso in cui c'è il sospetto clinico di una possibile modificazione dei valori di creatinina sierica tra il momento del prelievo e l'esecuzione dell'esame, è necessario comunque un ulteriore nuovo prelievo.

Tuttavia, le "Raccomandazioni all'uso dei mezzi di contrasto", redatte nel 2009 dal gruppo di lavoro intersocietario SIRM-SIAARTI-SIN-AINR⁽³⁾, affermano come sia saggio consigliare sempre una valutazione preventiva della creatininemia in virtù degli alti tassi di insufficienza renale moderata misconosciuta nella popolazione (II) e questa rappresenta anche la linea di condotta maggiormente adottata dalla comunità radiologica italiana.

La creatinina sierica va valutata anche in tutti i casi in cui è prevista la somministrazione intraarteriosa di mezzo di contrasto, come nelle procedure angiografiche.

In situazioni di emergenza non devono essere controindicate procedure che prevedono l'impiego di mezzo di contrasto per timore di effetti nefrotossici se queste sono clinicamente indicate. Se invece la procedura può essere rimandata senza un ritardo clinicamente rilevante, la misurazione della creatinina è indicata.

In passato è stato rilevato che nei pazienti affetti da mieloma multiplo, soprattutto nella

varietà secernente proteina di Bence–Jones o solo catene leggere libere monoclonali, la somministrazione di MdC potesse causare la precipitazione di queste nel tubulo (myeloma kidney), innescata dalla disidratazione e, forse, parzialmente anche da un effetto diretto del MdC sulle catene polipeptidiche. Studi recenti hanno però evidenziato la bassa incidenza di nefropatia con i LOCA⁽³⁸⁾. È quindi opinione attuale che nei pazienti con funzione renale conservata e con adeguata idratazione, il mieloma multiplo non rappresenti una controindicazione alla somministrazione del MdC.

Stratificazione del rischio. La stratificazione del rischio per identificare i pazienti maggiormente soggetti alla CIN non è stata del tutto codificata; si può, tuttavia, ritenere acclarato lo schema che segue:

(TABELLA 3)

2.3.3 Come intervenire per ridurre il rischio

Individuato un paziente a rischio per CIN, è primariamente necessario valutare la presenza di metodiche diagnostiche alternative che non prevedano il mezzo di contrasto iodato.

L'indicazione a preferire esami di risonanza magnetica con mezzo di contrasto a base di gadolinio ove possibile in sostituzione ad esami con mezzo di contrasto iodato in pazienti con insufficienza renale è da riferirsi solo ai pazienti con valori di GRF > a 30 ml/min.

Le principali misure raccomandate per ridurre l'incidenza di CIN in pazienti a rischio sono: l'espansione del volume extracellulare, l'utilizzo di mezzi di contrasto non ionici, la sospensione ove possibile di altre terapie con farmaci nefrotossici.

L'espansione del volume extracellulare va ottenuta con l'infusione endovenosa di una soluzione salina isotonica (0.9% NaCl) alla velocità di 1-1.5 ml/Kg di peso corporeo all'ora iniziando 6h prima della somministrazione del mdc e continuando per le 6 h successive (ESUR). Particolare attenzione va data in presenza di condizioni ambientali sfavorevoli (alte temperature), poichè le dosi potrebbero non essere sufficienti, o in caso di insufficienza cardiaca congestizia; in questi casi si consiglia un utilizzo morigerato dell'idratazione. Questo protocollo può essere sostituito, se necessario, dall'assunzione orale di almeno 500ml di acqua prima dell'esame e di 2500ml durante le 24h successive.

Non vi è ancora consenso sull'utilizzo di soluzioni di bicarbonato di sodio rispetto alla soluzione di cloruro di sodio, nonostante alcuni studi ne documentino migliori risultati (incidenza 1.7% vs 13.6%)⁽³⁹⁾. L'aumento del pH urinario determinato dal bicarbonato di sodio riduce la produzione di radicali liberi nella midollare renale proteggendo il rene dall'insulto ossidativo che si pensa essere associato alla CIN⁽³⁹⁾. Lo svantaggio di questo regime idratante è il possibile sviluppo di alcalosi con possibilità di serie conseguenze cliniche e comunque. E' necessario inoltre sospendere farmaci nefrotossici nelle 24 ore prima dell'esame.

Nel caso di pazienti a rischio è raccomandabile utilizzare mezzi di contrasto iso o ipoosmolari e alla dose minima necessaria per ottenere i risultati diagnostici conclusivi.

Nonostante il crescente interesse nello sviluppo di terapie farmacologiche che riducano l'effetto nefrotossico del mdc, non sono emerse evidenze scientifiche che ne avvallino l'impiego nella routine clinica. In particolare molto discusso attualmente è l'impiego dell'acetilcisteina, che tuttavia rimane in attesa di ulteriori validazioni sperimentali.

(TABELLA 4)

2.4 Bibliografia

1. Passariello R, Simonetti G, et al.; Compendio di Radiologia, Idelson-Gnocchi 2010
2. Feltrin GP, et al.; Fondamenti sui mezzi di contrasto e reazioni avverse *Radiol Med* 2004, 107: 8-31
3. Gruppo di lavoro SIRM-SIAARTI-SIN-AINR. I mezzi di contrasto in diagnostica per immagini: Raccomandazioni all'uso – Omicron Editrice, Genova (2009)
4. Katayama H; Adverse reactions to contrast media. What are the risk factors? *Invest Radiol* 1990; 25 Suppl 1: S16-7
5. Thomsen HS, Dorph S; High-osmolar and low-osmolar contrast media. An update on frequency of adverse drug reactions. *Acta Radiol* 1993; 34(3): 205-9
6. Lesser EC, Lyon SG, Berry CC; Reports on contrast media reactions: analysis of data from reports to the U.S. Food and Drug Administration. *Radiology* 1997; 203 (3): 605-10
7. Aspelin P, Stacul F, Thomsen HS; Effects of iodinated contrast media on blood and endothelium. *Eur Radiol*. 2006;16(5):1041-9
8. Hoffmeister MH, Heller W. Radiographic contrast media and the coagulation and complement system. *Invest Radiol* 1996; 31:591-5
9. Limbruno U, De Caterina R. Vasomotor effects of iodinated contrast media: just side effects? *Curr Vasc Pharmacol*. 2003;1(3):321-8.
10. Zhang H, Holt CM Effects of radiographic contrast media on proliferation and apoptosis of human vascular endothelial cells. *Br J Radiol*. 2000;73(874):1034-41
11. Morcos SK, Dawson P, et al; The haemodynamic effects of iodinated water soluble radiographic contrast media: a review. *Eur J Radiol*. 1998; 29(1):31-46.
12. Sendeski M, Patzak A, Persson PB. Constriction of the vasa recta, the vessels supplying the area at risk for acute kidney injury, by four different iodinated contrast media, evaluating ionic, nonionic, monomeric and dimeric agents. *Invest Radiol*. 2010;45(8):453-7.
13. Frigeni V, Samuelli G, et al.; Effect of iomeprol on rat hippocampal slice synaptic transmission: comparison with other X-ray contrast agents. *Invest Radiol*. 2002;37(4):222-31
14. Maddox TG. Adverse reactions to contrast material: recognition, prevention, and treatment. *Am Fam Physician*. 2002 1;66(7):1229-34.
15. American College of Radiology - Manual on Contrast Media Version 7.0 - 2010 (www.acr.org)
16. Boehm I. Iodinated contrast agents are not forbidden in patients with iodine allergy. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2010;33(2):435-6;
17. Davenport MS, Cohan RH, et al. Repeat contrast medium reactions in premedicated patients: frequency and severity. *Radiology*. 2009; 253(2):372-9
18. European Society of Urogenital Radiology Guidelines on contrast media version 7.0 - 2009 (www.esur.org)
19. Mikkonen R, Vehmas T, et al. Seasonal variation in the occurrence of late adverse skin reactions to iodine-based contrast media. *Acta Radiol* 2000; 41:390-393.
20. Newman B. Delayed adverse reaction to nonionic contrast agents. *Pediatr Radiol* 2001; 31:597-599
21. Schild H (1996) Delayed allergy-like reactions in patients: monomeric and dimeric contrast media compared with plain CT. 1996 *Eur Radiol* 6 :9–10

22. Yasuda R, Munechika H; Delayed adverse reactions to nonionic monomeric contrast-enhanced media. 1998 Invest Radiol 33:1–5
23. Christiansen C. Late-onset allergy-like reactions to X-ray contrast media. 2002 Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2002 2(4):333-9
24. Van der Molen A, Thomsen HS, Morcos SK, et al.; Effects of iodinated contrast media on thyroid function in adults. Eur Radiol 2004; 14:902-906.
25. Sadeghi HM, Stone GW, et al. Impact of renal insufficiency in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. Circulation. 2003 ;108(22):2769-75.
26. Aspelin P, Aubry P, et al.; Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. N Eng J Med 2003 348(6):491-9
27. Marenzi G, Lauri G, et al. Contrast-induced nephropathy in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol. 2004 Nov 2;44(9):1780-5.
28. Katzberg RW Contrast medium-induced nephrotoxicity: which pathway? Radiology. 2005 ;235(3):752-5.
29. Heyman SN, Rosenberger C, Rosen S. Regional alterations in renal haemodynamics and oxygenation: a role in contrast medium-induced nephropathy. Nephrol Dial Transplant. 2005 Feb;20 Suppl 1:i6-11
30. Heinrich M, Uder M. Pathogenesis of contrast-induced nephropathy. AJR Am J Roentgenol. 2005;185(4):1079
31. Jakobsen JA, Nossen JO, Jørgensen NP, Berg KJ. Renal tubular effects of diuretics and X-ray contrast media. A comparative study of equimolar doses in healthy volunteers. Invest Radiol. 1993 ;28(4):319-24.
32. Morcos SK, Thomsen HS, Webb JA. Contrast-media-induced nephrotoxicity: a consensus report. Contrast Media Safety Committee, European Society of Urogenital Radiology (ESUR). Eur Radiol. 1999;9(8):1602-13
33. Solomon R. Radiocontrast-induced nephropathy. Semin Nephrol. 1998;18(5):551-7
34. Rudnick MR, Goldfarb S, et al; Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: a randomized trial. The Iohexol Cooperative Study. Kidney Int. 1995 ;47(1):254-61.
35. Choyke PL, Cady J, DePollar SL, Austin H. Determination of serum creatinine prior to iodinated contrast media: is it necessary in all patients? Tech Urol. 1998 ;4(2):65-9.
36. Feldkamp T, Baumgart D, et al.; Nephrotoxicity of iso-osmolar versus low-osmolar contrast media is equal in low risk patients. Clin Nephrol 2006; 66(5): 322-30
37. McCullough PA, Stacul F, Becker CR; Contrast-Induced Nephropathy (CIN) Consensus Working Panel: executive summary. Rev Cardiovasc Med. 2006 ;7(4):177-97.
38. McCarthy CS, Becker JA. Multiple myeloma and contrast media. Radiology. 1992 ;183(2):519-21
39. Merten GJ, Burgess WP. Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial. JAMA. 2004 19;291(19):2328-34.

3. MEZZI DI CONTRASTO DI RISONANZA MAGNETICA

I mezzi di contrasto attualmente in uso per gli studi con Risonanza Magnetica sono composti contenenti ioni metallici paramagnetici e superparamagnetici in grado di influenzare positivamente o negativamente le caratteristiche del segnale dei tessuti nei quali si

concentrano. Dal 1988, quando è stato introdotto il primo agente di contrasto per RM, si è verificato un progressivo incremento del loro utilizzo nella pratica clinica. Ad oggi il 45% circa degli esami RM prevedono l'utilizzo di mezzi di contrasto e gli agenti più comunemente utilizzati sono i chelati del Gadolinio.⁽¹⁾

I mezzi di contrasto per RM sono comunemente classificati in base alla loro biodistribuzione in extracellulari (senza alcun specifico accumulo in un organo), intracellulari (reticolo-endoteliali o epatospecifici)⁽²⁾, organo-specifici (agenti blood pool per il sistema vascolare, agenti enterali per l'intestino, SPIO per i linfonodi).

3.1 Generalità sui principi di base

I mdc in RM sono costituiti da atomi o molecole con differente azione, non solo in grado di incrementare il segnale (mdc positivi) ma anche di abbassarlo (mdc negativi). Tali effetti sono ottenuti modificando localmente le proprietà del campo magnetico tramite sostanze ferromagnetiche, paramagnetiche o diamagnetiche.

Il parametro più importante che caratterizza un mezzo di contrasto per la risonanza magnetica è la rilassività (relaxivity in inglese), che quantifica la variazione indotta nel T_1 o nel T_2 in funzione della concentrazione. A campo magnetico costante, la rilassività si definisce nel seguente modo:

dove $T_{1/2}$ indica il T_1 o il T_2 risultante, $T_{1/2,0}$ indica il T_1 o il T_2 originario del tessuto, r è la rilassività e C è la concentrazione di mezzo di contrasto nel tessuto.

La rilassività varia al variare del campo magnetico, con un andamento non lineare a "campana", cioè presenta un picco per un particolare valore di campo ed è inferiore nel resto dei casi.

3.1.1 Gadolinio

È il mezzo di contrasto più usato in assoluto in risonanza magnetica, per le caratteristiche paramagnetiche del suo ione Gd^{3+} . Viene usato in soluzione e complessato da leganti ciclici poliamminopolicarbossilici, che servono ad evitare la tossicità dello ione libero per l'organismo umano. Le caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche e il profilo di sicurezza⁽³⁻⁵⁾ dei chelati di gadolinio extracellulari a ridotto peso molecolare sono paragonabili a quelle dei mezzi di contrasto organo iodati: dopo somministrazione endovenosa ubbidiscono ad una cinetica di secondo ordine con una breve fase intravasale ed una successiva diffusione nell'interstizio. L'eliminazione dei chelati di gadolinio avviene prevalentemente per via renale tramite filtrazione glomerulare, con un tempo di dimezzamento plasmatico medio pari a 90 minuti.

Si usa frequentemente il *Gd-DTPA* come m.d.c. extracellulare, il che significa che ha una fase intravascolare ed una fase interstiziale. Questo è utile ad esempio per valutare l'integrità della barriera emato-encefalica (BEE), o per valutare il pattern di impregnazione e quindi di vascolarizzazione di una lesione. Una tipica applicazione è l'effettuazione di esami di angiografia (*CE-MRA*, *Contrast Enhanced Magnetic Resonance Angiography*). Esistono anche altri mezzi di contrasto contenenti Gadolinio con diverse specificità tissutali, come il *Gd-BOPTA*, m.d.c. epatospecifico che si accumula elettivamente negli epatociti funzionanti e viene da questi escreto nelle vie biliari. I mezzi di contrasto a base di Gadolinio aumentano

il segnale nelle sequenze T_1 pesate dato che riducono il tempo di rilassamento T_1 .

3.1.2 Ossido di ferro

È un mezzo di contrasto superparamagnetico che fa parte dei m.d.c. reticoloendoteliali. Le particelle di ossido di ferro sono elettivamente captate dal sistema reticolo-endoteliale (SRE), dunque principalmente dal fegato (attraverso le cellule di Kupffer), ma anche da midollo osseo e milza, ed hanno un effetto contrastografico negativo, ossia riducono l'intensità del parenchima sano nelle sequenze T_2 pesate.

3.1.3 Emoglobina

L'emoglobina è presente in tutti i globuli rossi dell'organismo umano, ed è la molecola che gioca il ruolo più importante nel trasporto dell'ossigeno e dell'anidride carbonica. Poiché le sue caratteristiche magnetiche variano a seconda dell'ossigenazione della molecola (effetto *BOLD*), essa agisce come mezzo di contrasto *intrinseco* cioè naturalmente presente nel corpo. Questa proprietà viene sfruttata per visualizzare le aree di tessuto ossigenate o meno, principalmente nella risonanza magnetica funzionale.

3.2 Eventi avversi

3.2.1 Eventi avversi acuti

Il rischio di una reazione acuta a un agente di contrasto a base di gadolinio è significativamente inferiore al rischio che si corre utilizzando i mezzi di contrasto iodati, sebbene si manifesti in maniera simile, e sono stimati intorno al 5% di tutti gli esami. Le reazioni di tipo allergico rientrano tra i rari casi che si manifestano dopo la somministrazione di mezzi di contrasto per RM a base di gadolinio. I pazienti con una storia di reazioni allergiche/allergoidi o asma bronchiale sono a maggior rischio di reazioni gravi. La maggior parte di queste si manifesta entro mezz'ora dalla somministrazione del mezzo di contrasto.

Il rischio di reazione non è correlato all'osmolalità del mezzo di contrasto, poiché i bassi dosaggi impiegati rendono il carico osmolare esiguo.

Per ridurre il rischio di una reazione acuta è opportuno tenere il paziente in osservazione fino a 30 minuti dopo la somministrazione del mezzo di contrasto, avendo a disposizione i farmaci e le attrezzature per la rianimazione.

Per i pazienti che hanno una maggiore probabilità di sviluppare reazioni acute si consiglia di ricorrere ad un test alternativo che non richieda l'utilizzo di un chelato del gadolinio, o di utilizzare un composto di gadolinio diverso da quello che ha precedentemente causato la reazione allergica. Può essere proponibile, sebbene non vi sia in Letteratura alcuna evidenza certa, l'utilizzo di una premedicazione come quella prevista per i mdc iodati: un regime di premedicazione adatto è prednisolone 30 mg (o metilprednisolone 32 mg) per via orale 12 e 2 ore prima di mezzo di contrasto.⁽⁶⁾

3.2.2 Eventi avversi tardivi

Per evento avverso tardivo s'intende un effetto collaterale che si verifica da un'ora ad una settimana dopo l'iniezione del mezzo di contrasto.

Gli effetti collaterali riportati con maggiore frequenza sono cefalea transitoria, nausea e vomito; altri effetti possono essere registrati, ma con una frequenza inferiore all'1%.

3.3 Eventi avversi molto tardivi: FIBROSI SISTEMICA NEFROGENICA o FSN.

Per molti anni gli agenti di contrasto a base di Gadolinio sono stati considerati provvisti di elevato profilo di sicurezza, con minimo rischio associato al loro utilizzo.

Negli ultimi due anni tuttavia qualcosa si è modificato in relazione all'associazione segnalata tra Gadolinio e l'insorgenza della Fibrosi Sistemica Nefrogenica (FSN).

La NSF, anche conosciuta come Dermopatia Nefrogenica Fibrosante (NFD) è stata diagnosticata per la prima volta nel 1997, da allora più di 200 casi di NSF sono stati associati ai mezzi di contrasto contenenti gadolinio nel mondo.

Questa malattia si verifica solo in pazienti con grave disfunzione renale. Si ritiene inoltre che il rischio di sviluppo di questa malattia sia maggiore nei pazienti che hanno avuto o che sono in attesa di trapianto di fegato.

La NSF si sviluppa in un arco di tempo che va da alcuni giorni a parecchie settimane. I primi sintomi sono rappresentati dalla comparsa sulla pelle di chiazze rosse o brune o di papule. La pelle degli arti e qualche volta del tronco, si presenta ispessita e legnosa al tatto. Inoltre la superficie della pelle può assumere l'aspetto di una buccia d'arancia. I pazienti possono avvertire bruciore, prurito o acute fitte di dolore nelle zone colpite; le mani e piedi possono gonfiarsi e possono comparire lesioni a forma di vesciche.

In molti casi l'ispessimento della pelle impedisce i movimenti delle articolazioni con la possibilità di contratture (un'incapacità ad allungare le articolazioni) e immobilità. Possono essere colpiti anche altri organi quali i polmoni, il fegato, i muscoli ed il cuore. In circa il 5% dei pazienti la malattia ha uno sviluppo molto rapido e progressivo, qualche volta con esito fatale.

3.3.1 Chi è a rischio di sviluppare la NSF?

I pazienti con grave insufficienza renale (GFR < 30ml/min o che eseguono emodialisi o dialisi peritoneale) e quelli che hanno avuto o che sono in attesa di trapianto di fegato sono a rischio di sviluppare la NSF dopo la somministrazione di gadolinio.

Anche i neonati ed i bambini fino ad 1 anno di età sono a rischio perché i loro reni non sono completamente sviluppati.

Non si conoscono casi di insorgenza di NSF in pazienti con funzionalità renale normale.

3.3.2 Come i mezzi di contrasto contenenti gadolinio possono contribuire allo sviluppo della NSF?

Il meccanismo con cui alcuni mezzi di contrasto contenenti gadolinio possono scatenare l'insorgenza della NSF è in fase di studio. Tuttavia sono state prospettate diverse teorie. Si ipotizza che l'insufficienza renale sia una causa importante perché la NSF si sviluppa solamente in pazienti con disfunzione renale grave. I mezzi di contrasto contenenti gadolinio hanno differenti proprietà fisico chimiche che influiscono sulla loro interazione con l'organismo. La maggior parte di questi vengono eliminati dall'organismo attraverso i reni, ed i pazienti con insufficienza renale eliminano dall'organismo il mezzo di contrasto molto più lentamente rispetto ai pazienti con funzionalità renale normale.

I mezzi di contrasto che non possiedono una carica molecolare (non-ionici) con struttura

lineare hanno più probabilità di rilasciare ioni liberi di gadolinio (Gd³⁺) nell'organismo rispetto alle altre categorie (ionici lineari e non-ionici ciclici).

L'esatto meccanismo con cui gli ioni liberi di gadolinio, che si potrebbero depositare nei tessuti e negli organi, possano determinare la NSF è sconosciuto, ma si ipotizza che scatenino una fibrosi.⁽⁷⁻¹⁶⁾

3.4 Raccomandazioni

Tipi di reazioni avverse	Simili alle reazioni osservate con l'utilizzo di altri tipi di mezzi di contrasto come nausea, vomito, orticaria, rash, reazioni anafilattoidi generalizzate. Il mal di schiena può verificarsi anche con i superparamagnetici ossidi di ferro. Reazioni gravi con pericolo di vita sono rare.
Pazienti con età <18 anni	La sicurezza non è ancora stata stabilita
Controindicazioni	Ossidi di ferro Precedente allergia o ipersensibilità al ferro parenterale o destrano Mezzi di contrasto a base di manganese Precedente allergia alla preparazione, gravidanza, Allattamento, Insufficienza epatica grave Mezzi di contrasto a base di Gadolinio Precedente allergia alla preparazione
Avvertenze	Ossidi di ferro Nei pazienti con emosiderosi o emocromatosi: sovraccarico di ferro può essere aggravato. Mezzi di contrasto a base di manganese Insufficienza epatica ed insufficienza cardiaca Mezzi di contrasto a base di gadolinio • Agente con elevato uptake da parte degli epatociti: insufficienza epatica e renale • Agente con basso uptake da parte degli epatociti: insufficienza renale

FATTORI DI RISCHIO PER REAZIONI ACUTE	
Relativi al paziente	I pazienti con una storia di

	<ul style="list-style-type: none"> • precedente reazione acuta ad un mezzo di contrasto a base di gadolinio. • asma. • allergie che necessitano di cure mediche.
Relativi all'agente di contrasto	Il rischio di reazione non è correlata alla osmolalità del mezzo di contrasto: le basse dosi utilizzate rendono il carico osmolare molto piccolo.
PER RIDURRE IL RISCHIO DI UNA REAZIONE ACUTA	
Per tutti i pazienti	<ul style="list-style-type: none"> • Tenere il paziente nel reparto di radiologia per 30 min dopo la somministrazione del mezzo di contrasto. • Avere i farmaci e le attrezzature per la rianimazione prontamente disponibili.
Per i pazienti ad aumentato rischio di reazione	<ul style="list-style-type: none"> • Considerare un test alternativo che non richieda un l'utilizzo di gadolinio. • Utilizzare un agente a base di gadolinio differente da quello che ha precedentemente provocato la reazione allergica.

3.5 Bibliografia

- 1) The Royal College of Radiologist (RCR) Publications Risk Management in Clinical Radiology. www.rcr.ac.uk Febbraio 2002.
- 2) Semelka R., Helmberger T. Contrast agents for MR imaging for the liver. Radiology (2001) 218: 27-38.
- 3) Buccelli C, Tamburrini O, De Ferrari F et al: Problemi medico-legali dell'attività radiologica con mezzi di contrasto. In: Smaltino F, Buccelli C, Tamburrini O et al (eds): Radiologia forense, pag. 681-713. Ed. Mediserve, Napoli, 2000.
- 4) Sidhu PS, Dawson P: Adverse reactions: cause, prophylaxis and management. In: Dawson P, Cosgrove DO, Grainger R (eds): Textbook of Contrast Media, pag. 99-119. Ed. M. Luniz, Londra, 1999.
- 5) Morcos SK, Thomsen HS: European Society of Urogenital Radiology guidelines on administering contrast media. Abdom Imaging (2003) 28: 187-190.
- 6) Dillman JR, Ellis IH, Cohan RH, et al.; Allergic-Like Breakthrough Reaction to Gadolinium Contrast Agent After Corticosteroid and Antihistamine Premedication. AJR (2008)190:187-190
- 7) Grobner T. Gadolinium - A specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis? Nephrol Dial Transplant. (2006) 21:1104-8.

- 8) Cowper SE, Robin HS, Steinberg SM, et al.; Scleromyxoedema-like cutaneous diseases in renal-dialysis patients. *Lancet* (2000) 356: 1000-1
- 9) Grobner T. Gadolinium: a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis? *Nephrol Dial Transplant* (2006) 21: 1104-8.
- 10) Nortier JL, Del Marmol V. Nephrogenic systemic fibrosis: the need for a multidisciplinary approach. *Nephrol Dial Transplant* (2007) 22: 3097-101.
- 11) Cowper SE. Nephrogenic Fibrosing Dermopathy. Disponibile sul sito dell'International Center for Nephrogenic Fibrosing Dermopathy Research (ICNFDR) www.icnfd.org
- 12) Thomsen HS. Nephrogenic systemic fibrosis: a serious late adverse reaction to gadodiamide. *Eur Radiol* (2006) 16: 2619-21.
- 13) Laurent S, Elst LV, Muller RN. Comparative study of the physicochemical properties of six clinical low molecular weight gadolinium contrast agents. *Contrast Media Mol Imaging* (2006) 1: 128-37.
- 14) Boyd AS, Zic JA, Abraham JL. Gadolinium deposition in nephrogenic fibrosis dermopathy. *J Am Acad Dermatol* (2007) 56: 27-30.
- 15) High WA, Ayers RA, Chandler J, Zito G, Cowper SE. Gadolinium is detectable within the tissue of patients with nephrogenic systemic fibrosis. *J Am Acad Dermatol* (2007) 56: 21-6.
- 16) Agenzia Italiana del Farmaco. www.agenziafarmaco.it, sezione di Farmacovigilanza (accesso verificato il 19/06/2008).
- 17) Gruppo di Lavoro SIRMSIN- AIRN. Fibrosi nefrogenica sistemica: raccomandazioni per l'uso di mezzi di contrasto a base di gadolinio. 30 ottobre 2007 www.sirm.org (accesso verificato il 19/06/2008).

4. MEZZI DI CONTRASTO ECOGRAFICI

La diagnostica ecografica con mezzo di contrasto è stata recentemente oggetto di una rapida evoluzione grazie allo sviluppo di molecole di II generazione più stabili e performanti ed alla crescente diffusione di apparecchiature ecografiche con software dedicati.

Inoltre, la progressiva estensione dei campi di applicazione nella pratica clinica ha determinato negli ultimi anni un significativo incremento nel numero di esami ecocontrastografici eseguiti ed ha confermato un alto profilo di sicurezza.

4.1 Generalità sui principi di base

I mezzi di contrasto ecografici o ultrasonografici attualmente in uso sono costituiti da microsfere a contenuto gassoso che introdotte nel circolo vascolare aumentano l'impedenza acustica dei tessuti corporei con un incremento del segnale ultrasonografico.

Queste sostanze, a differenza dei mezzi di contrasto radiologici e di risonanza magnetica, non diffondono nello spazio interstiziale e rimangono perciò nella circolazione sanguigna, evidenziando unicamente la componente vascolare e microvascolare dei tessuti ⁽¹⁾.

Iniettati per via endovenosa i mdc superano il filtro capillare polmonare per poi distribuirsi nel circolo sistemico arterioso, capillare ed infine venoso. Nei minuti successivi il gas diffonde gradualmente al di fuori delle microbolle e viene eliminato per via respiratoria, senza accumularsi nel corpo, mentre le componenti dell'involucro vengono metabolizzati a livello epatico e renale ⁽²⁾.

La persistenza delle microsfere in circolo e quindi la durata dell'enhancement dipende dalla loro stabilità meccanica, che a sua volta deriva dalle proprietà elastiche delle bolle e dall'indice meccanico degli impulsi acustici erogati dalla sonda ecografica.

Mediamente le bolle persistono tra i 4 e i 7 minuti, sia che si inietti a bolo che per infusione lenta.

Esistono diversi tipi di mezzi di contrasto ecografici che si differenziano in base alla componente del rivestimento esterno (zuccheri, albumina, proteine o lipidi) ed al gas utilizzato: i più comuni sono il SonoVue, il Definity e l'Optison⁽³⁾.

4.2 Eventi avversi

Essendo stati introdotti su larga scala solo di recente, i dati rilevati sui possibili effetti avversi e sui rischi connessi al loro impiego sono ancora limitati.

Come per tutti i farmaci, anche nel caso di mezzi di contrasto ecografici sono stati riscontrati casi di reazione anafilattica o pseudoallergica severa con una incidenza intorno a 1:12.000-15.000⁽⁴⁾.

Le reazioni più frequentemente segnalate sono pseudoallergiche di grado lieve (cefalea e reazione nella sede di iniezione) con una frequenza attorno all'1% e comunque tutte le reazioni si sono rivelate transitorie e si sono risolte spontaneamente⁽⁵⁾.

L'interazione dell'onde acustiche con le microbolle, ad alti valori di indice meccanico, può determinare nei tessuti umani alcuni effetti biofisici, come il fenomeno della cavitazione. Le microbolle, infatti, in determinate condizioni possono mutare di dimensioni fino a collassare liberando una grande quantità di energia in un piccolissimo volume, producendo calore, radicali liberi ed emettendo radiazioni elettromagnetiche. Tuttavia, non sono stati evidenziati effetti biologici di rilievo clinico nell'uomo alle condizioni standard di esecuzione dell'esame⁽⁶⁻⁷⁾.

Nonostante le microsfere possano ostruire o intrappolarsi nei capillari, avendo dimensioni intorno ai 2-7µm, non tendono all'aggregazione in quanto possiedono una carica superficiale negativa.

Attualmente le controindicazioni sono limitate a casi di ipersensibilità già manifestata a componenti del farmaco ed a specifiche situazioni cardiologiche (casi di shunt destro-sinistro, sindrome coronarica acuta, scompenso cardiaco, gravi aumenti di pressione nell'arteria polmonare, ipertensione non controllata, sindrome da distress respiratorio per il Sonovue⁽⁸⁾; gravi malattie cardiopolmonari per l'Optison ed il Definity).

I dati derivati dalla sorveglianza farmacologica hanno comunque mostrato bassissime incidenze di reazioni severe (0.012%, comprendenti severa ipotensione, bradicardia, arresto cardiaco e infarto miocardico), e di decesso (0.002%) in pazienti con patologie cardiorespiratorie dopo impiego di Sonovue, ponendo tali restrizioni in via del tutto precauzionale⁽⁹⁻¹²⁾.

Non sono necessari quindi esami di laboratorio preliminari, potendo eseguire tranquillamente l'esame ecocontrastografico in soggetti con insufficienza epatica o renale, né vi sono incompatibilità con i mezzi di contrasto uroangiografici o di Risonanza Magnetica o con altri farmaci. Anche se non è dimostrato un effetto tossico, per prudenza se ne sconsiglia l'uso in gravidanza ed allattamento^(8,13,14).

Nel caso di soggetti atopici l'ecocontrastografia può essere effettuata ugualmente senza necessità di una preventiva preparazione farmacologica antiallergica.

4.3 Bibliografia

- (1) Goldberg BB, Raichlen JS; *Ultrasound Contrast Agents: Basics Principles and Clinical Applications*. London: Martin Dunitz Ltd; 2001.
- (2) Quaia E; Microbubble ultrasound contrast agents: an update. *Eur Radiol* (2007) 17: 1995–2008
- (3) Quaia E; Contrast-specific ultrasound techniques. *Radiol Med* (2007) 112:473-490,
- (4) Wei K, Mulvagh SL, et al.; The Safety of definity and optison for ultrasound image enhancement: a retrospective analysis of 78,383 administered contrast doses. *J Am Soc Echocardiogr* (2008), 11:1202–1206.
- (5) Bokor D, Chambers JB, et al.; Clinical safety of SonoVue, a new contrast agent for ultrasound imaging, in healthy volunteers and in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Invest Radiol* (2001) 36(2):104-9.
- (6) Rota C, Raeman CH, et al.; Detection of acoustic cavitation in the heart with microbubble contrast agents in vivo: a mechanism for ultrasound-induced arrhythmias. *J Acoust Soc Am*. (2006) 120(5):1:2958-64.
- (7) Williams AR, Wiggins RC, et al.; Nephron Injury Induced by Diagnostic Ultrasound Imaging at High Mechanical Index with Gas Body Contrast Agent. *Ultrasound Med Biol*. (2007) 33(8): 1336–1344.
- (8) Torzilli G; Adverse effects associated with SonoVue use. *Expert Opin Drug Saf*. (2005) 4(3):399-401.
- (9) Wei K; Contrast echocardiography: what have we learned from the new guidelines? *Curr Cardiol Rep*. (2010) 12(3):237-42.
- (10) Online U.S. Food and Drug Administration Postmarket Drug Safety Information for patients and Providers. Available at: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm110260.htm> Accessed November 6, 2008.
- (11) Abdelmoneim SS, Bernier M, et al.; Safety of Contrast Agent Use During Stress Echocardiography. *J Am Coll Cardiol Img* (2009) 2:1048–56.
- (12) Grayburn PA; Product safety compromises patient safety (an unjustified black box warning on ultrasound contrast agents by the Food and Drug Administration). *Am J Cardiol* (2008) 101: 892-3.
- (13) Gruppo di lavoro SIRM-SIAARTI-SIN-AINR. I mezzi di contrasto in diagnostica per immagini: Raccomandazioni all'uso. Omicron Editrice, Genova (2009)
- (14) Jakobsen JA, Oyen R, et al.; Safety of ultrasound contrast agents. *Eur Radiol* (2005) 15(5): 941-4.

5. SITUAZIONI PARTICOLARI

5.1 Gravidanza ed allattamento

Studi sui possibili effetti sul feto dopo somministrazione di mezzi di contrasto in gravidanza sono molto limitati. E' stato dimostrato che sia lo iodio che il gadolinio attraversano la placenta e sono misurabili nel feto in quantità variabili e successivamente sono riscontrabili nel liquido amniotico, ma le possibili conseguenze di questa esposizione non sono completamente compresi.

Generalmente, dall'immissione in commercio di questi farmaci, è stato adottato un criterio

di precauzionalità, evitandone quando possibile la somministrazione o rimandando l'indagine a dopo il parto, sempre ove ciò non metta a rischio la madre o il feto.

Secondo le linee guida dell'ESUR e dell'ACR, non è necessario sospendere l'allattamento dopo assunzione di mezzo di contrasto.

Di seguito sono riportate le linee guida sull'uso dei mezzi di contrasto durante la gravidanza e l'allattamento della Società europea di radiologia urogenitale (ESUR guidelines on contrast media 2007 versione 6.0).

	MDC IODATO	MDC GADOLINIO
Gravidanza	Solo in circostanze eccezionali, quando l'esame radiologico è essenziale, il mdc iodato può essere somministrato in donna gravida. In seguito alla somministrazione di mdc iodato, la funzione tiroidea dovrebbe essere controllata nel neonato durante la prima settimana.	Quando l'esame RM è necessario il gadolinio può essere dato alla donna gravida. In seguito alla somministrazione di gadolinio, non sono necessari successivi test neonatali.
Allattamento	L'allattamento può essere continuato normalmente quando il mdc iodato è dato alla madre	L'allattamento può essere continuato normalmente quando il mdc iodato è dato alla madre

5.2 Interazione con altri farmaci

Sebbene i mezzi di contrasto non siano molto attivi farmacologicamente, essi possono interagire con altri farmaci determinando serie conseguenze per il paziente. Le linee guida pubblicate dalla Società europea di radiologia urogenitale suggeriscono particolare cautela nei pazienti trattati con:

- Metformina.

I mdc iodati interferiscono con la farmacocinetica della metformina riducendo la funzionalità renale e quindi il metabolismo del farmaco, determinandone un accumulo nel sangue che può causare una grave acidosi lattica. Si suggerisce pertanto, in pazienti diabetici in trattamento con metformina:

se la creatinina prima dell'esame è normale, di interrompere la terapia dal momento dell'esame per le 48h successive e ricominciare solo dopo normalizzazione della creatinina;

se la creatinina prima dell'esame è aumentata, di interrompere la terapia da 48h prima a 48h dopo la somministrazione di mdc per riprenderla quando la creatinemia ritorna ai valori di base.

- Farmaci nefrotossici (Ciclosporina, Cisplatino, Aminoglicosidi, Farmaci antinfiammatori non steroidei).

Questi farmaci possono intensificare l'effetto nefrotossico del mdc iodato. E' raccomandato,

quindi, di interrompere terapia almeno 24h prima della somministrazione di mdc iodato e idratare il paziente secondo il protocollo suggerito precedentemente.

- Interleuchina-2

E' stato dimostrato un'aumentata incidenza di reazioni avverse di tipo tardivo in pazienti sotto terapia con IL-2. La condotta raccomandata è informare correttamente il paziente su tale rischio, affinché contatti tempestivamente il medico ove si verificassero queste reazioni.

6. INDICAZIONI ALL'IMPIEGO DEI MEZZI DI CONTRASTO NELLA DIAGNOSTICA PER IMMAGINI
Premettendo che ad oggi non esiste un'assoluta controindicazione all'utilizzo del mdc, fatta eccezione per l'assenza di giustificazione clinica, risulta di primaria importanza la scelta del tipo di esame da eseguire.

Seppur la decisione ultima spetta al Radiologo bisogna tener conto che questa viene effettuata sulla base della richiesta del clinico urologo, in base alla valutazione del rapporto rischio/beneficio.

A supporto di ciò in letteratura è stato ribadito il concetto che "Il mezzo di contrasto non dovrebbe essere somministrato in assenza di una chiara indicazione. E tanto in avvertenza del fatto che le metodiche che non richiedono l'uso del mdc sono sempre più ampiamente disponibili e dovrebbero essere usate in via preferenziale ma solo se possono fornire le informazioni richieste" (nota di Siani A, Rotondo A, Tamburrini O. in "I mezzi di contrasto in Diagnostica per Immagini", Gruppo di Lavoro SIRM-SIAARTI-SIN-AINR 2009)⁽¹⁾.

Inoltre va rimarcato come l'evoluzione di tecnologie sempre più dettagliate e sicure, come la Tomografia Computerizzata Multistrato e la Risonanza Magnetica ad alto campo, ha reso sempre più obsoleto il ricorso nella diagnostica urologica a metodiche di radiologia tradizionale senza e con contrasto.

L'urografia RX è stata per quasi 5 decenni l'indagine cardine nello studio di molteplici situazioni cliniche nel campo urologico. Attualmente gli esami di Urografia mediante TC e RM hanno ampiamente superato in termini di accuratezza diagnostica, di definizione anatomica e sicurezza l'urografia convenzionale, sempre meno utilizzata⁽²⁾.

Riportiamo di seguito le metodiche utilizzate in Radiologia Urogenitale.

6.1 Urografia con Tomografia Computerizzata (Uro-TC)

Si definisce per Uro-TC una metodica di imaging per lo studio del tratto urinario con alta risoluzione spaziale ottenuta prima e dopo somministrazione endovenosa di mdc (Caoili M, Cohan R, RSNA Categorical Course in Diagnostic Radiology: Genitourinary 2006).

La fase escretrice risulta il punto focale, tant'è che senza di essa l'attributo "urografica" perde significato. Nella stessa definizione possono essere incluse un'acquisizione senza mdc, una in fase arteriosa ed una in fase nefrografica.

L'Urografia con Tomografia Computerizzata (URO-TC) gradualmente sta sostituendo l'RX Urografia, costituendo una delle tecniche più utilizzate per lo studio del tratto urinario. L'ampia diffusione è dipesa dalla maggior accessibilità alla tecnologia multidetettore.

La scansione basale, in particolare, è la più utile a identificare la litiasi, calcificazioni parenchimali, i valori di attenuazione della lesione ed eventuali emorragie, con un'accuratezza diagnostica ed un potere di localizzazione ben superiore al semplice esame diretto dell'addome⁽³⁾.

Pochi secondi dopo (30-40 sec) la somministrazione di mezzo di contrasto viene acquisita una scansione detta "arteriosa" nella quale, oltre alle strutture vascolari è ben visibile la

componente corticale del parenchima renale. La notevole angiogenesi che caratterizza le neoplasie renali ed uroteliali rende la somministrazione di mdc, e questa fase in particolare, indispensabili per la diagnosi, permettendo di rilevare neoplasie anche di dimensioni molto ridotte. Le strutture vascolari possono essere valutate individuando aneurismi, stenosi, trombosi, conflitti vascolari o descrivendo i rapporti con gli altri organi.

Nella seconda fase, detta “venosa” o “nefrografica” (70-110 sec), tutto il parenchima renale è opacizzato e le componenti corticale e midollare sono poco distinguibili tra loro. Entrambe queste scansioni permettono di studiare il parenchima renale, le masse renali e la flogosi.

La fase tardiva escretoria o urografica (7-15 minuti), consente la visualizzazione delle vie urinarie lungo tutto il decorso dalla pelvi renale fino in vescica e quindi di confermarne la funzionalità escretoria qualitativamente.

In particolare la scansione della fase escretoria da eseguire a strato sottile (non superiore a 3 mm) consente una valutazione tridimensionale, particolarmente utile nel planning preoperatorio.

Il maggiore dettaglio anatomico ottenuto con la Uro-TC richiede però una maggiore dose radiante (da 1.5 a 2.7 volte maggiore rispetto a quella dell’urografia convenzionale⁽³⁻⁴⁾).

6.2 Urografia con Risonanza Magnetica (Uro-RM)

Lo studio delle vie escretrici con Risonanza Magnetica, rappresenta una valida alternativa non invasiva alla Uro-TC o all’urografia e può avvalersi di diversi approcci tecnici: la PieloRM (o UroRM T2) e la UroRM (o UroRM T1).

La PieloRM viene ottenuta con l’utilizzo di sequenze che esaltano il segnale dei liquidi stazionari (sequenze idrografiche o T2 pesate); nel caso specifico l’urina viene utilizzata come mezzo di contrasto naturale. Essa permette una valutazione morfologica delle vie escretrici in assenza di dati funzionali: visualizza l’urina ma non il filtrato renale.

Il secondo approccio (UroRM) consiste nell’acquisizione di sequenze T1 pesate dopo iniezione endovenosa di mdc.

Vengono riportate di seguito le potenzialità di entrambe le tecniche con relativi vantaggi e svantaggi:

PIELO RM	URO RM
Visualizzazione ottimale delle vie escrettrici dilatate	Valutazione escretoria delle vie urinarie sia dilatate che in condizioni di normalità
Valutazione delle vie escrettrici anche in caso di reni funzionalmente esclusi	Valutazione funzionale (stima qualitativa del filtrato renale)
Ottimale valutazione della sede di ostruzione	Maggiore dettaglio delle strutture calico-pieliche
Utilizzabile anche in casi di pz pediatrici e di donne in gravidanza	Migliore valutazione vie escrettrici non dilatate

Valutazione del calibro in condizioni naturali (no mdc)	Impossibilità di visualizzazione delle vie escrettrici in caso di renifunzionalmente esclusi
Valutazione limitata in caso di scarsa dilatazione	

In termini di indicazioni all'esame Uro-RM o Pielo-RM è possibile seguire il seguente schema (Ernsting N, ECR Vienna 2006) ⁽⁵⁻⁶⁾:

VIE ESCRETRICI NON DILATATE:

- Solo Uro-RM
- La Pielo-RM è inutile (scarsa visualizzazione vie escrettrici normali)

VIE ESCRETRICI MODICAMENTE DILATATE:

- Si eseguono sia l'Uro-RM che la Pielo-RM:
Pielo-RM per la visualizzazione del lume delle vie escrettrici.
Uro-RM per la visualizzazione del lume delle vie escrettrici e per la valutazione della funzionalità renale (filtrazione mdc)

VIE ESCRETRICI MOLTO DILATATE (reni esclusi):

- Pz con insufficienza renale: solo Pielo-RM
- Pz con funzionalità renale conservata (dilatazione monolaterale): Pielo-RM per la visualizzazione della via escrettrice dilatata,
Uro-RM per la valutazione del rene contro laterale

6.3 UroTC vs UroRM

Riassumiamo nella tabella i principali vantaggi e svantaggi degli esami UroTC ed UroRM.

UroTC		UroRM	
Vantaggi	Svantaggi	Vantaggi	Svantaggi
Tempi di esecuzione rapidi	Necessaria tecnologia multistrato	No radiazioni ionizzanti	Tempi di esecuzione lunghi
Esame meno costoso	Utilizzo mdc iodato	No mdc iodati	Esame più costoso della TC
Maggior dettaglio anatomico	Dose elevata (pari a 1,5 volte Urografia convenzionale)	Possibilità di ottenere immagini "urografiche" anche in caso di reni funzionalmente esclusi (Pielo-RM)	Minore dettaglio anatomico

Dal punto di vista dei rischi legati all'uso del mdc, nel caso di pazienti con funzione renale compromessa, possiamo riassumere quanto illustrato di seguito⁽⁷⁾:

	Velocità di filtrazione glomerulare (mL/min)(Classi di rischio NKFK/DOQI 2009)				
Mezzo di Contrasto	≥60	45-59	30-44	15-29	≤15 o Dialisi
Iodato	Sicuro	Basso rischio	Possibilmente e da evitare	Preferito (preidratazione)	OK se sottoposto a dialisi
Gadolinio	Sicuro	Minimo rischio	Preferibile	Da evitare	Controindicato

Sottolineando quanto affermato dal Comitato per la sicurezza d'impiego dei mezzi di contrasto dell'ESUR⁽⁸⁾, i valori soglia più importanti da considerare per stratificare i pazienti a rischio sono la creatininemia pari a 1.5mg/dL e il GFR pari a 30mL/min.

6.4 Criteri di appropriatezza degli esami di diagnostica per immagini per quesito clinico

Vengono riportate di seguito le più comuni situazioni cliniche in cui lo specialista urologo necessita di indagini di diagnostica per immagini con o senza mdc.

Per ogni situazione clinica sono elencati gli esami diagnostici con i rispettivi punteggi di appropriatezza secondo lo schema dell'America College of Radiology (ACR) sulla base dei principi dell'Evidence Based Medicine della più recente letteratura scientifica⁽⁹⁾ e modificata dagli Autori alla luce delle realtà locali. All'aumentare del punteggio, aumenta l'appropriatezza dell'indagine per la specifica indicazione clinica:

- 1-3 punti: Normalmente non appropriato
- 4-6 punti: Può essere appropriato
- 7-9 punti: Normalmente appropriato

Successivamente sono indicati i livelli di dose radiante per ogni indagine diagnostica per fornire al lettore un ulteriore strumento per valutare il costo in termini biologici di una indagine diagnostica.

Si tenga conto che spesso la scelta di una metodica piuttosto che un'altra viene codificata dalla pratica quotidiana e spesso influenzata dalla disponibilità delle apparecchiature e/o dalle competenze del singolo professionista. Nonostante, infatti, TC e RM in alcune situazioni risultino le più appropriate, l'Ecografia e l'RX possono rappresentare spesso indagini di I

Livello, anche laddove riportino un basso punteggio.

6.5 Bibliografia

1. Thomsen HS, Morcos SK. Contrast-medium-induced nephropathy: is there a new consensus? A review of published guidelines. *Eur Radiol.* 2006 ;16(8):1835-40
2. Van Der Molen AJ, Cowan NC, et al.: CT Urography Working Group of the European Society of Urogenital Radiology (ESUR). CT urography: definition, indications and techniques. A guideline for clinical practice. *Eur Radiol.* 2008 ;18(1):4-17.
3. Kawashima A, Vrtiska TJ, LeRoy AJ, et al.; CT Urography. *RadioGraphics* 2004; 24:S35–S58
4. Chow LC, et al. Split bolus MDCT Urography with Synchronous Nephrographic and Escretory phase enhancement *AJR* 2007
5. O'Connor OJ, McLaughlin P, Maher MM. MR Urography. *AJR Am J Roentgenol.* 2010;195(3):W201-6.
6. O' Donoghue PM, McSweeney SE, Jhaveri K. Genitourinary imaging: current and emerging applications. *J Postgrad Med.* 2010;56(2):131-9.
7. Weinreb JC, Which Study When? Is Gafolinium-enhanced MR Imaging safer than Iodine-enhanced CT? *Radiology* 2008 248: 1
8. Halvorsen RA, Which Study When? Iodinated Contrast-Enhanced CT versus Gadolinium-enhanced MR Imaging. *Radiology* 2008 249: 1
9. American College of Radiology - Manual on Contrast Media Version 7.0 - 2010 (www.acr.org).

VALUTAZIONE E TRATTAMENTO DEI SINTOMI DEL BASSO TRATTO URINARIO (LUTS) NEL MASCHIO ADULTO (Update)

Coordinatore: Andrea Tubaro

Le presenti linee guida sulla valutazione ed il trattamento dei sintomi del basso apparato urinario (LUTS) si basano sulle evidenze e le raccomandazioni proposte dalla Sesta Consultazione Internazionale sui Nuovi Sviluppi in tema di Carcinoma Prostatico e Malattie Prostatiche, dalle linee guida sui sintomi della basse vie urinarie della Società Europea di Urologia e del National Institute for Clinical Excellence (NICE) britannico.

Le raccomandazioni sono basate su di un'attenta revisione della letteratura disponibile e sulle opinioni soggettive di esperti riconosciuti, impegnati in specifiche commissioni. Le raccomandazioni sono state graduate, tutte le volte che è stato possibile, secondo i livelli di evidenza ed il sistema di gradazione del Center for Evidence Based Medicine di Oxford.

Le raccomandazioni si **applicano** solo al **paziente standard** di seguito descritto. I pazienti **che non rientrano** in questa definizione possono richiedere esami diagnostici e approcci terapeutici che esulano dallo scopo delle presenti raccomandazioni.

Tali raccomandazioni, rappresentano un'integrazione di quanto contenuto nelle pubblicazioni sopracitate, aggiornate in base alle evidenze pubblicate in quest'ultimo anno.

1. Terminologia e definizioni

I sintomi del basso tratto urinario (LUTS: Lower Urinary Tract Symptoms) sono molto comuni nel soggetto anziano e comprendono **disturbi della fase di riempimento e/o della fase di svuotamento**.

I LUTS possono essere causati da anomalie **strutturali o funzionali** a carico di una o più parti del basso tratto urinario (LUT: Lower Urinary Tract) che comprende la vescica, il collo vescicale, la prostata, il meccanismo sfinteriale distale e l'uretra. È importante ricordare che i LUTS possono anche derivare da **anomalie** singole o associate a carico del **sistema nervoso centrale** e del **sistema nervoso periferico**, a cui è deputato il controllo nervoso del basso tratto urinario. I LUTS possono inoltre essere secondari a disfunzioni o a vere e proprie malattie dell'apparato cardiovascolare, respiratorio o renale.

Le linee guida si basano sulla nomenclatura raccomandata dalla quinta Consultazione Internazionale sulla Prostata e approfondita nell'ambito dell' International Continence Society's Terminology Report pubblicato nel 2002.

- **I LUTS** si distinguono in:
 - **Sintomi della fase di riempimento** i quali sono avvertiti durante la fase di riempimento vescicale e comprendono l'aumentata frequenza urinaria diurna e

notturna, urgenza minzionale, incontinenza urinaria da urgenza e da stress, dolore vescicale ed uretrale.

- **Sintomi della fase di svuotamento**, i quali sono avvertiti durante la fase di svuotamento vescicale e comprendono l'esitazione minzionale, l'impiego del torchio addominale, la disuria, il getto ipovalido, il getto intermittente, lo gocciolamento terminale
- **Sintomi post minzionali**, i quali sono avvertiti immediatamente al termine della minzione e comprendono il gocciolamento post minzionale e il senso di incompleto svuotamento vescicale
- **La Sindrome della vescica iperattiva** (OAB: Overactive Bladder Syndrome) è definita dalla presenza di **urgenza minzionale** associata o meno a **incontinenza da urgenza**, comunemente associata ad aumentata frequenza minzionale diurna e nicturia.
- **L'Iperattività Detrusoriale** (DO: Detrusor Overactivity) indica un **riscontro urodinamico** caratterizzato da **contrazioni detrusoriali involontarie** registrate durante la fase di riempimento vescicale che possono essere spontanee o provocate.
- **L'Iperplasia Prostatica Benigna (IPB)**, (BPH: Benign Prostatic Hyperplasia) il termine è riservato unicamente al **pattern istologico** che il termine descrive.
- **L'Ipertrofia Prostatica** (BPE: Benign Prostatic Enlargement) indica un **ingrossamento prostatico**. Si tratta di una diagnosi presuntiva basata sulle dimensioni della ghiandola.
- **L'Ostruzione Prostatica Benigna** (BPO: Benign Prostatic Obstruction) indica una **ostruzione dimostrata** da uno studio pressione-flusso oppure **fortemente sospettata** sulla base di un esame uroflussimetrico patologico associato ad ingrossamento della ghiandola.
- **L'Ostruzione cervico-uretrale** (BOO: Bladder Outlet Obstruction) indica in maniera generica **tutte le forme di ostruzione** al deflusso vescicale (tra cui L'IPB, le stenosi e neoplasie dell'uretra, la presenza di corpi estranei etc.).

Termini quali "Paziente Prostatico" "Iperplasia Prostatica Benigna sintomatica", "Iperplasia Prostatica Benigna clinica", "Farmaci per l'Iperplasia Prostatica Benigna" e "trattamento dell'Iperplasia Prostatica Benigna" sono **imprecisi**, causano **confusione** e **non sono raccomandati**.

Le raccomandazioni contenute in questo documento non si applicano quando i LUTS sono causati da **altre patologie** note quali il **carcinoma prostatico** o altre neoplasie maligne dell'apparato genitourinario, da importanti **comorbidità** (es: diabete mellito) o da **terapie concomitanti**, precedente **chirurgia pelvica** o **traumi**. Tali malattie o condizioni influenzano le scelte terapeutiche in maniera non coerente con le presenti raccomandazioni.

2. Valutazione diagnostica del paziente affetto da sintomi del basso tratto urinario (LUTS)

Gli esami diagnostici e di studio dei sintomi del basso tratto urinario sono stati suddivisi in:

- **Esami raccomandati:** esami da dover eseguire *in tutti i pazienti* durante la valutazione iniziale.
- **Esami opzionali:** esami di provata efficacia in *pazienti selezionati*. Tali esami sono generalmente svolti nell'ambito di una *valutazione specialistica* di solito eseguita dall'Urologo.

2.A VALUTAZIONE DI BASE

ESAMI RACCOMANDATI

La *valutazione di base* dovrebbe essere eseguita in *tutti i pazienti* che si rivolgono all'attenzione di un operatore sanitario per la presenza di LUTS.

1. Anamnesi

Un' *anamnesi medica pertinente* dovrà focalizzare l'attenzione su:

- *natura e durata* dei sintomi genitourinari riferiti,
- *precedenti interventi chirurgici* (in particolare quelli interessanti l'apparato genitourinario),
- *stato di salute generale* e valutazione della funzione sessuale,
- *terapie farmacologiche* in atto,
- *idoneità del paziente* ad essere sottoposto a possibili terapie chirurgiche o di altro tipo.

2. VALUTAZIONE DEI SINTOMI E DEI FASTIDI

Almeno una valutazione *semi-quantitativa* dei sintomi e dei fastidi è *fortemente raccomandata* al fine di determinare la *severità* dei LUTS e comprendere il *grado di fastidio* che tali sintomi causano al paziente. Sono stati sviluppati e validati eccellenti strumenti di valutazione quantitativa quali l'International Prostatic Score Symptoms (IPSS) associato al Bother Score (BS). Altri questionari disponibili e validati in italiano comprendono l'International Consultation on Incontinence Questionnaire (ICIQLUTS), il Danish Prostate Symptom Score (DAN-PSS) e il BPH Impact Index.

3. ESAME OBIETTIVO ED ESPLORAZIONE DIGITO-RETTALE

- *Un esame obiettivo mirato* dovrebbe essere eseguito per valutare:
 - a. *la regione soprapubica* al fine di escludere una distensione vescicale.
 - b. *la funzione motoria e sensitiva* della *regione perineale* e degli *arti inferiori*.
- *Un'esplorazione digito-rettale* (EDR) dovrebbe essere eseguita per valutare il tono dello sfintere anale e la ghiandola prostatica per una stima approssimativa delle

dimensioni, della consistenza, della forma ed eventuali anomalie indicative di carcinoma prostatico.

4. ESAME DELLE URINE E DELLA CREATINEMIA

Le urine devono essere esaminate utilizzando uno dei tanti **test rapidi** disponibili in commercio. Tali test sono volti a identificare la presenza di ematuria, proteinuria, piuria o altre alterazioni patologiche (ad esempio: glicosuria, chetonuria, presenza di nitriti).

L'esame del sedimento urinario e l'urinocoltura sono indicati in caso di anomalie riscontrate ai test rapidi. Sulla scorta dell'esito dell'esame delle urine si deciderà la necessità di **esami successivi e addizionali** indipendenti dalla valutazione dei LUTS.

Sebbene il ridotto rischio (<1%) di sviluppare insufficienza renale nei pazienti affetti da LUTS/BPO non consiglia il dosaggio routinario della creatinemia, numerose linee guida internazionali consigliano una valutazione dei livelli sierici di creatinina nei pazienti con LUTS allo scopo di evitare di non diagnosticare condizioni di insufficienza renale.

5. DOSAGGIO DELL'ANTIGENE PROSTATICO SPECIFICO (PSA) SIERICO

I **benefici** e i **rischi** del dosaggio del PSA sierico dovranno essere **discussi** con il paziente inclusa la possibilità di risultati falsi positivi e falsi negativi, le possibili **complicanze** di una successiva biopsia prostatica trans-rettale eco-guidata e la possibilità di un risultato bioptico falsamente negativo. A causa delle **incertezze** esistenti in tema di diagnosi di carcinoma prostatico la scelta di sottoporre o meno un paziente alla ecografia prostatica trans-rettale e successivamente alla biopsia prostatica deve essere guidata da un valido **giudizio clinico** in funzione di determinati valori di PSA. I livelli sierici di PSA rappresentano un **ragionevole parametro predittivo** del **volume** prostatico nei pazienti affetti da LUTS e può essere utilizzato come tale nella valutazione clinica.

6. Diario minzionale

Il diario minzionale è particolarmente utile quando **la nicturia è il sintomo predominante**. Per ciascuna minzione si registra l'orario e il volume vuotato nell'arco di più giornate (in genere 3) ed aiuterà a differenziare i casi di **poliuria notturna** o di **eccessivo introito di liquidi** che sono molto frequenti nel soggetto anziano.

2.B VALUTAZIONE SPECIALISTICA

ESAMI RACCOMANDATI

1. Quantificazione dettagliata dei sintomi attraverso l'utilizzo di questionari standardizzati.

Ai fini di una documentazione oggettiva della frequenza dei sintomi nei pazienti che lamentano LUTS è molto consigliato l'utilizzo di **questionari brevi auto-somministrati**, scritti in un linguaggio comprensibile. A tal proposito È raccomandato l'utilizzo di tre brevi questionari auto-compilati dal paziente: l'IPSS e l'ICIQMLUTS che comprendono una sola domanda sulla qualità di vita e dal BPH impact index.

- a) **Il questionario IPSS** valuta la frequenza di **tre sintomi della fase di riempimento** (frequenza minzionale, nicturia, urgenza minzionale) e **quattro sintomi della fase di svuotamento** (sensazione di incompleto svuotamento vescicale, flusso intermittente, uso del torchio addominale e la debolezza del getto). Il **Bother Score** valuta il grado di fastidio associato ai sintomi valutati nel questionario IPSS.
- b) Il **"BPH" Impact Index** può essere utilizzato in associazione all'IPSS e prevede quattro domande rivolte a valutare il modo in cui i sintomi interferiscono con la vita quotidiana del paziente e con le attività quotidiane fotografando in tal modo l'impatto dei disturbi. Ciò aggiunge utili informazioni alla singola domanda sulla qualità di vita *"se dovesse trascorrere il resto della tua vita con l'attuale sintomatologia urinaria come si sentirebbe a riguardo ?"*.
- c) **Il questionario ICI-QMLUTS** indaga la frequenza ed i fastidi di **otto sintomi della fase di riempimento** (frequenza, nicturia, urgenza minzionale in aggiunta a cinque domande sul tipo di incontinenza: da urgenza, da stress, enuresi involontaria, e gocciolamento post-minzionale) e **cinque sintomi della fase di svuotamento** (sensazione di incompleto svuotamento vescicale, getto intermittente, uso del torchio addominale, debolezza del getto, esitazione minzionale). Il grado di fastidio è valutato utilizzando una scala analogica lineare da 0 a 10. Il questionario ICIQMLUTS può essere associato a moduli ICIQ addizionali rivolti ad indagare la qualità di vita (ICIQMLUTSqol) e la funzione sessuale (ICIQMsex). Il vantaggio del questionario ICIQMLUTS risiede nella possibilità di valutare sintomi dovuti a cause diverse dall'ostruzione cervico-uretrale quali la vescica iperattiva.

2. Uroflussimetria

L'uroflussimetria è un esame utile nell'ambito della **valutazione diagnostica iniziale, durante** la terapia ed al **termine** della stessa, al fine di valutare la **risposta** terapeutica. La non invasività dell'esame ed il suo valore clinico, rendono l'uroflussimetria un esame raccomandato nell'ambito della valutazione specialistica **da eseguire prima di intraprendere qualsiasi strategia terapeutica. Il flusso urinario massimo (Qmax)** è il parametro più indicativo, tuttavia esso non permette di distinguere tra ostruzione ed ipocontrattilità detrusoriale. A causa della **variabilità intra-individuale** e della dipendenza del Qmax dal volume urinario, si consiglia eseguire **almeno due valutazioni uroflussimetriche** con un **volume vuotato superiore a 150 ml**. Qualora fosse impossibile ottenere un volume simile, malgrado determinazioni ripetute, dovrebbe essere considerato il Qmax ottenuto con i volumi vuotati disponibili.

3. Residuo post minzionale

La determinazione del residuo urinario post-minzionale (RPM) è un utile parametro di sicurezza sia **nella valutazione diagnostica iniziale** che **durante il monitoraggio successivo. La determinazione** viene effettuata in maniera non invasiva attraverso una **scansione ecografica sovrapubica**. A causa della **notevole variabilità intra-individuale** del residuo urinario post-minzionale è consigliabile **ripetere** la determinazione al fine di incrementarne la precisione particolarmente se il primo valore ottenuto risulta essere significativo e potrebbe suggerire una modifica del piano terapeutico.

ESAMI OPZIONALI

1. Studio pressione-flusso

Lo studio pressione-flusso è raccomandato prima di intraprendere terapie invasive in uomini con valori di Qmax superiori a 10 ml/sec. Per valori di Qmax inferiori la presenza di una patologia ostruttiva è più verosimile e lo studio pressione-flusso non è altrettanto necessario. Gli studi pressione-flusso dimostrano **un'efficacia provata** nella valutazione del paziente **prima di intraprendere terapie invasive** o qualora sia **importante una precisa diagnosi di ostruzione cervico-uretrale**. Lo studio pressione flusso è inoltre raccomandato nei casi di insuccesso terapeutico dopo chirurgia prostatica prima di programmare una nuova terapia invasiva.

Lo studio pressione-flusso rappresenta l'unico metodo efficace per **distinguere** bassi flussi urinari dovuti a **ipoattività** detrusoriale da quelli dovuti ad **ostruzione cervico-uretrale**. Ciò si ottiene rapportando la pressione detrusoriale al momento del massimo flusso urinario al massimo flusso urinario stesso.

Pazienti affetti da LUTS severi in cui viene **esclusa la presenza di una componente ostruttiva potrebbero beneficiare poco** di una terapia invasiva di tipo chirurgico volta a rimuovere l'ostruzione. È importante che i sintomi di questi pazienti vengano trattati in maniera appropriata con terapie mirate alle diverse condizioni che a questi sintomi possono sottostare, come i farmaci anticolinergici, gli esercizi comportamentali, le sedute di bio-feedback.

Il parametro più importante nell'ambito dello studio pressione-flusso è **la pressione detrusoriale (Pdet) al massimo flusso urinario (Qmax)**.

2. Ecografia prostatica soprapubica o transrettale (TRUS)

La valutazione del residuo urinario post-minzionale mediante scansione ecografica soprapubica con ecografi in grado di generare immagini ecografiche B-mode in tempo reale permette la valutazione simultanea di **forma, dimensioni, configurazione** della ghiandola prostatica e l'eventuale **protrusione all'interno del lume vescicale**. Al di fuori di tale contesto lo studio ecografico della prostata mediante accesso soprapubico o transrettale risulta essere **un'indagine opzionale da effettuare in pazienti selezionati. Il successo di alcuni trattamenti** può dipendere dalle **caratteristiche anatomiche** della ghiandola prostatica (ad esempio la terapia ormonale, la termoterapia, la TUIP, il posizionamento di stent). Qualora vengano pianificati tali trattamenti lo studio ecografico della prostata (soprapubico o transrettale) si rende necessario al fine di valutare forma e dimensioni della ghiandola. In pazienti **con livelli sierici di PSA superiori all'intervallo di riferimento localmente accettato**, l'ecografia prostatica trans-rettale è il metodo di scelta per valutare la prostata e fungere da **guida per l'esecuzione di biopsie random ed eventualmente mirate su aree sospette** al fine di escludere la presenza di un carcinoma prostatico.

3. Ecografia dell'alto apparato urinario e urografia

Sebbene lo studio per immagini dell'alto apparato urinario **non sia raccomandato quale indagine di routine**, esso è **indicato** nei pazienti che presentano **uno o più dei seguenti segni e sintomi**:

- Anamnesi positiva per ***infezione in atto dell'alto apparato urinario***.
- ***Ematuria*** (microscopica o macroscopica).
- Storia di ***urolitiasi***.
- ***Insufficienza renale*** (in tal caso l'ecografia rappresenta la metodica di studio da preferire).
- ***Recente insorgenza di enuresi notturna***.

4. Endoscopia del basso apparato urinario

La valutazione endoscopica del basso tratto urinario ***non è raccomandata*** in un paziente per il resto sano con un sospetto iniziale di ostruzione cervico-uretrale sebbene essa abbia ***precise indicazioni*** come precedentemente descritto per gli esami radiologici dell'alto apparato urinario. Esistono ***alternative terapeutiche*** il cui successo o insuccesso dipende dalla ***configurazione anatomica*** della prostata (es: TUIP, termoterapia, ecc). La valutazione endoscopica è raccomandata, se ritenuta utile, nei casi in cui siano contemplate tali strategie terapeutiche.

TABELLA I: ESAMI DIAGNOSTICI

A. VALUTAZIONE DI BASE

TEST RACCOMANDATI

1. Anamnesi
2. Valutazione dei sintomi e dei fastidi
3. Esame obiettivo ed esplorazione digito-rettale
4. Esame delle urine e della creatinemia
5. Dosaggio dell'Antigene Prostatico Specifico
6. Diario minzionale

B. VALUTAZIONE SPECIALISTICA

I. TEST RACCOMANDATI

1. Quantificazione dettagliata dei sintomi tramite questionari standardizzati
2. Uroflussimetria
3. Valutazione del residuo post-minzionale

II. TEST OPZIONALI

1. Studio pressione-flusso
2. Ecografia prostatica soprapubica o trans-rettale
3. Ecografia dell'alto apparato urinario o urografia perfusionale
4. Endoscopia del basso apparato urinario

3. LA GESTIONE DEL PAZIENTE CON LUTS

3.1. LA VALUTAZIONE INIZIALE DIMOSTRA LA PRESENZA DI LUTS ASSOCIATI AD UNO O PIÙ DEI SEGUENTI REPERTI:

- Esplorazione rettale suggestiva di cancro della prostata
- Ematuria
- PSA alterato
- Dolore
- Infezioni ricorrenti (il Medico di Medicina Generale dovrebbe valutare ed iniziare il trattamento dell'infezione prima di inviare il paziente ad uno specialista)
- Vescica evidenziabile alla palpazione
- Patologie neurologiche

Questi pazienti devono essere inviati ad uno specialista (Urologo) per un'appropriata valutazione prima che venga consigliato un adeguato trattamento.

3.1. LA VALUTAZIONE INIZIALE DIMOSTRA LA PRESENZA DEI SOLI LUTS, CON O SENZA AUMENTO DI VOLUME PROSTATICO:

1. Se i sintomi non sono particolarmente invalidanti per il paziente o se il paziente non desidera essere trattato:

Non è raccomandata alcuna ulteriore valutazione ed il paziente deve essere **rassicurato** ed eventualmente **rivalutato** in futuro. Questa raccomandazione è basata sulla considerazione che questa categoria di pazienti con LUTS non invalidanti molto probabilmente non svilupperà mai in futuro un significativo problema di salute legato a tale condizione.

2. In pazienti con sintomi invalidanti:

È ormai accertato che i LUTS riconoscono un gran numero di cause che possono agire singolarmente o in associazione: Iperplasia Prostatica Benigna (IPB), Vescica Iperattiva (OAB) e Poliuria Notturna rappresentano le cause più importanti.

Il medico può **discutere le diverse opzioni terapeutiche** con il paziente in base ai **risultati della valutazione iniziale** senza la necessità di eseguire ulteriori indagini.

Nella gestione iniziale, è necessario discutere i rischi e i benefici di ciascuna opzione terapeutica (vigile attesa, trattamento farmacologico, trattamenti mininvasivi e terapia chirurgica). La scelta del trattamento più appropriato è raggiunta attraverso un **percorso decisionale condiviso** tra medico e paziente.

a) Se il paziente presenta come sintomo predominante una significativa nicturia:

Se il paziente si alza dal letto per urinare **2 o più volte per notte**, gli dovrebbe essere chiesto di compilare un **diario minzionale per 3 giorni**.

Tale diario consentirà di dimostrare la presenza di **poliuria**, laddove presente. Quest'ultima potrebbe essere una **poliuria nelle 24 ore** o una **poliuria notturna**.

La poliuria nelle 24 ore viene definita come una diuresi giornaliera ≥ 3 litri.

La **poliuria notturna** viene diagnosticata quando più del 33% della diuresi delle 24 ore avviene di notte. Il paziente dovrebbe essere gestito secondo **l'algoritmo della nicturia**. Se la sintomatologia non migliora in maniera soddisfacente, il paziente dovrebbe essere trattato seguendo le linee guida utilizzate per gli uomini in cui la nicturia non è il sintomo predominante.

b) Se il paziente non ha poliuria:

In assenza di complicanze dell'ipertrofia prostatica, il trattamento si basa su eventuali modifiche dello stile di vita del paziente, su di un approccio comportamentale e sulla terapia farmacologica.

1. Approccio conservativo:

- Modifica di trattamenti farmacologici concomitanti
- Regolazione dell'assunzione di fluidi, specialmente la sera

- Modifiche dello stile di vita (evitare una vita sedentaria)
- Consigli dietetici (evitare squilibri dietetici, quali eccessiva assunzione di alcool e di cibi eccessivamente stagionati o irritanti)

2. Trattamenti farmacologici:

- Farmaci alfa-litici
- Farmaci inibitori della 5 α -reduttasi
- Farmaci antimuscarinici
- Desmopressina

3.2 CRITERI PER DEFINIRE L'ACCETTABILITÀ DELLE OPZIONI TERAPEUTICHE

Perché un tipo di trattamento possa essere definito accettabile deve rispondere ai seguenti criteri:

1. **Efficacia e sicurezza** del trattamento devono essere dimostrati in studi clinici, in accordo alle linee guida stabilite dall' International Consultation on Prostate Diseases.
2. Qualsiasi trattamento per questa patologia dovrebbe **migliorare i sintomi** e/o **prevenire le complicanze a lungo termine**, attraverso la riduzione del volume prostatico e/o la riduzione dell'ostruzione o attraverso altri meccanismi d'azione.
3. **Il rischio** di morbilità e mortalità di ciascun trattamento deve essere considerato nel contesto del trattamento:

I nuovi trattamenti invasivi dovrebbero essere confrontati con trattamenti simili di provata efficacia o con la TURP.

I trattamenti farmacologici dovrebbero essere confrontati con il placebo, meno dannosi possibili, ben accettati dai pazienti e non dovrebbero interferire con il benessere del paziente o con la sua qualità di vita.

4. Una volta che un nuovo trattamento viene considerato accettabile, dovrebbero essere condotti **studi a lungo termine** per dimostrare:
 - Efficacia e sicurezza a lungo termine
 - Efficacia a lungo termine in confronto ad opzioni terapeutiche esistenti
 - Rapporti costo-efficacia in confronto ad opzioni terapeutiche esistenti ed emergenti.

I risultati di tali studi dovrebbero condurre all'identificazione di un trattamento ben consolidato nella pratica clinica o al rifiuto dello stesso in quanto opzione inaccettabile.

3.3 OPZIONI TERAPEUTICHE ACCETTABILI

Il paziente deve essere **informato** su tutte le opzioni terapeutiche disponibili per la sua condizione clinica e sui relativi benefici, rischi e costi di ciascuna modalità di trattamento.

I LUTS associati all'ostruzione prostatica benigna possono **pregiudicare significativamente la qualità di vita** nel paziente anziano, ma **molto raramente sono pericolosi per la vita**. Inoltre, un significativo numero di uomini con ipertrofia della prostata, diagnosticata all'esame obiettivo o all'ecografia prostatica, non presentano alcuna progressione della malattia. Di conseguenza, è ragionevole discutere con il paziente i benefici, i rischi e i costi delle strategie terapeutiche disponibili e che **il paziente partecipi in maniera attiva alla scelta della terapia** (processo decisionale condiviso). Pertanto, alcuni pazienti con sintomi gravemente invalidanti potrebbero optare per la **chirurgia**, mentre altri pazienti potrebbero optare per una **vigile attesa** o per la **terapia medica**, a seconda della **propria personale visione** di rischi, benefici e costi.

3.3.1 VIGILE ATTESA

È stato dimostrato che la **progressione** dei LUTS, BPE e/o BPO, in termini di sintomatologia, aumento del volume prostatico e complicanze a lungo termine, è **molto più probabile** nei pazienti con **maggiore volume ghiandolare** (>30 ml) e/o con **livelli di PSA più elevati** (>1.4ng/ml). La maggior parte degli uomini con prostata più piccola e/o con livelli di PSA più bassi presentano una minima progressione dei sintomi nel tempo. Inoltre, il livello di gravità dei sintomi che ciascun individuo **può tollerare** prima che questi diventino invalidanti è **estremamente variabile**.

Per queste ragioni, la **vigile attesa** rappresenta un'**opzione terapeutica accettabile** per i pazienti con sintomi lievi, moderati o anche gravi, finché questi non pregiudicano la qualità di vita o finché non insorge una delle **indicazioni imperative alla chirurgia** (principalmente dilatazione delle alte vie urinarie e/o aumento della creatinina).

Se il paziente, adeguatamente informato sulle varie opportunità terapeutiche e sulle loro conseguenze, preferisce la vigile attesa, dovrebbe essere **controllato almeno una volta l'anno**, ripetendo la valutazione iniziale descritta in precedenza. Questa strategia di follow-up permetterà al medico di riscontrare ogni eventuale variazione instauratasi nell'anno precedente, in particolare se vi sia stata una progressione o un aggravamento dei sintomi, o se sia insorta una complicanza che rappresenti un'indicazione **imperativa** al trattamento chirurgico.

3.3.2 TERAPIA MEDICA

I pazienti che hanno iniziato la terapia medica andrebbero monitorati ad intervalli regolari, ripetendo la valutazione iniziale, valutando il successo o l'insuccesso del trattamento ed i possibili effetti collaterali valutando se sia opportuno alcun cambiamento del piano terapeutico. Una volta individuato lo schema terapeutico più adatto alle condizioni fisiologiche e patologiche dei pazienti, il loro follow-up dovrebbe avere una cadenza almeno annuale.

Prima di intraprendere la terapia medica, è buona norma che lo specialista Urologo discuta col paziente circa i benefici, i costi e i rischi della terapia farmacologica.

1. Antagonisti dei recettori α -adrenergici (alfa-litici)

- Studi clinici randomizzati hanno dimostrato che i farmaci alfa-litici sono **efficaci, maneggevoli ed associati ad un netto miglioramento della qualità della vita**.
- La terapia con farmaci alfa-litici **non riduce il rischio di progressione** di malattia.
- I farmaci alfa-litici rappresentano una **opzione terapeutica adeguata** per il trattamento dei LUTS invalidanti dovuti alla BPO, in assenza di complicanze importanti.
- **La efficacia a lungo termine e la sicurezza** del trattamento con alfa-litici è stata ribadita dalle estensioni “in aperto” di studi clinici randomizzati, anche se sono necessari ulteriori studi, per esempio sul rapporto costo-beneficio.
- L’efficacia clinica sui sintomi e la sicurezza del trattamento non possono essere predetti con la sola **valutazione preclinica**. Tuttavia, è possibile prevedere l’effetto sul flusso urinario.
- Nell’ambito dei farmaci alfa-litici, non è stato ancora possibile identificare il tipo di selettività recettoriale più vantaggiosa
- Il concetto di **uroselettività clinica**, definita dalla Consultazione Internazionale sulla IPB come “il rapporto tra gli effetti desiderati sull’ostruzione e sui sintomi delle basse vie urinarie rispetto agli effetti collaterali” è ancora un **concetto valido**.
- Tutti i farmaci alfa-litici possono provocare giramenti di testa, astenia, ipotensione ortostatica e possono comunque ridurre la pressione arteriosa. La frequenza degli effetti collaterali dei farmaci alfa-litici possono variare tra molecole diverse e la scelta di un particolare farmaco può essere influenzata dalle condizioni cardiovascolari e dalla vita sessuale del paziente. I giramenti di testa e l’astenia possono essere legati all’effetto dei farmaci sul sistema nervoso contrale.
- Confronti adeguati tra farmaci alfa-litici diversi sono tuttora scarsi così da rendere difficile il confronto tra le diverse molecole. Ulteriori studi clinici sono necessari.
- L’azione clinica degli alfa-litici è rapida. Il successo della terapia è solitamente verificabile dopo 2-4 settimane dall’inizio del trattamento.
- La rapidità d’azione ne permette l’impiego ad intermittenza nei pazienti con una sintomatologia fluttuante nel tempo e che non necessitano di trattamento di lunga durata

- I farmaci alfa-litici sono uno dei trattamenti di prima scelta nei LUTS da ipertrofia prostatica.
- Tutti gli alfa-litici attualmente in commercio (Alfuzosina, doxazosina, tamsulosina, terazosina) sono disponibili in formulazioni giornaliere. Per ridurre i possibili effetti collaterali è consigliabile un aggiustamento della dose per la doxazosina e la terazosina.
- Nei pazienti con LUTS e ipertensione arteriosa, i farmaci alfa-litici rimangono uno dei trattamenti di prima scelta. L'ipertensione arteriosa o le malattie cardiovascolari eventualmente associate dovrebbero essere trattate in maniera indipendente secondo le linee guida correnti.

2. Inibitori delle 5 α -reduttasi (5-ARI)

- Tra le diverse forme di terapia ormonale disponibile come il blocco androgenico, gli antiandrogeni e gli inibitori delle 5 α -reduttasi, solo questi ultimi hanno mostrato efficacia e sicurezza, in studi clinici controllati e randomizzati. Tuttavia la loro efficacia sui sintomi e sul flusso urinario è sicuramente minore nei pazienti senza ipertrofia prostatica. Questa classe di farmaci rappresenta una valida scelta terapeutica in pazienti sintomatici con ipertrofia prostatica in assenza di complicanze.
- L'efficacia a lungo termine degli inibitori delle 5 α -reduttasi (Finasteride e Dutasteride) è stata ampiamente dimostrata in studi clinici randomizzati anche se ulteriori studi, per esempio sul rapporto costo/beneficio, sono necessari.
- I dati disponibili in letteratura, indicano che gli inibitori delle 5 α -reduttasi sono in grado di ridurre il rischio di progressione di malattia intesa come peggioramento dei sintomi, rischio di ritenzione acuta di urine e necessità di chirurgia prostatica.
- L'efficacia terapeutica sembra inoltre essere maggiore nei pazienti con ghiandole prostatiche più voluminose
- Gli inibitori delle 5 α -reduttasi riducono il livello serico di PSA dimezzandone il suo reale valore, l'utilità clinica del PSA rimane però invariata a patto che il valore ottenuto dal laboratorio venga raddoppiato. Ad oggi non esiste alcuna evidenza che l'uso dei 5-ARI possa in alcun modo mascherare la presenza di un tumore prostatico ma si ritiene invece che questa classe di farmaci aumenti la sensibilità del PSA per la diagnosi del carcinoma prostatico.
- I più comuni effetti collaterali dei 5-ARI riguardano la sfera sessuale (riduzione del volume dell'eiaculato, calo della libido e deficit erettile). La ginecomastia si può sviluppare solo nel 1-2% dei pazienti trattati.

- Infine, è importante ricordare la risposta clinica al trattamento con 5-ARI può essere valutata solo dopo almeno tre mesi di terapia

3. Terapie alternative: preparazioni fitoterapiche

- I trattamenti medici alternativi per i LUTS includono prevalentemente preparazioni fitoterapiche e derivati di sostanze polieniche. L'uso di terapie mediche alternative per i LUTS varia considerevolmente in base alle diverse aree geografiche per la differente evoluzione delle tradizioni terapeutiche e delle strutture del sistema sanitario. In alcuni paesi sono considerati come trattamenti farmaceutici e sono parzialmente o totalmente rimborsabili, in altri non sono rimborsati seppur considerati una terapia farmacologica, in altri ancora sono considerati solamente come integratori alimentari.
- La maggior parte dei fitoterapici è estratta da piante con differenti componenti, ottenuti grazie a differenti procedure di estrazione, che rendono difficile un efficace e valido paragone tra i vari estratti, anche se questi derivano da una stessa pianta. Notevoli progressi sono stati compiuti verso l'isolamento di vari elementi di queste preparazioni e sugli studi circa il loro possibile meccanismo d'azione.
- Studi clinici randomizzati, eseguiti confrontando un estratto della pianta *Serenoa Repens* (Permixon) *versus* placebo suggeriscono una superiorità dell'estratto rispetto al placebo. Studi comparativi di questo estratto rispetto ad altri farmaci non sono conclusivi poiché non includono un braccio placebo. Altri prodotti (estratti da *Pygeum africanum*, preparazioni che contengono alte concentrazioni di β -sitosterolo e Mepartricina) non sono stati valutati in studi adeguati per poter giungere a conclusioni significative.
- In accordo con le linee guida della Consultazione Internazionale e della Società Europea di Urologia, sono quindi necessari ulteriori studi clinici, particolarmente studi a lungo termine. Tali studi sono fortemente incoraggiati, poiché questo approccio terapeutico viene considerato una direzione interessante sia per la ricerca farmacologica che clinica.

4. Analoghi della vasopressina: desmopressina

- La desmopressina è un analogo sintetico dell'ormone arginino vasopressina coinvolto nell'omeostasi idrica dell'organismo e nella produzione di urina.
- La desmopressina è stata recentemente approvata in diversi paesi europei per il trattamento della nicturia secondaria a poliuria notturna
- Diversi studi hanno evidenziato come dopo l'assunzione di desmopressina, la produzione di urina si riduce del 40% circa con conseguente riduzione degli episodi di minzione notturna nella misura del 40% senza modificazione della diuresi nelle 24 ore

- La desmopressina deve essere assunta la sera prima di coricarsi, iniziando a un dosaggio di 0.1 mg/day che può essere aumentato gradualmente sino a 0.4 mg/die. E' sconsigliata altresì, l'assunzione di liquidi un'ora prima della terapia e nelle 8 ore successive.
- I più comuni effetti collaterali della terapia con desmopressina sono: mal di testa, nausea, diarrea, edema periferico (2%), ipertensione (5%) e iponatremia (5-7%). L'insorgenza di iponatremia è in relazione all'età del paziente ed il rischio aumenta soprattutto nei pazienti di età superiore ai 65 anni. In questa categoria di pazienti è necessario un'attenta valutazione dei livelli sierici di sodio prima del trattamento, nella prima settimana di terapia, ad 1 mese ed in seguito ogni 3-6 mesi.

5. Inibitori delle 5- Fosfodiesterasi (5PDE)

- Gli inibitori delle 5PDE disponibili in commercio (sildenafil, tadalafil e vardenafil) vengono comunemente impiegati per il trattamento della disfunzione erettile e dell'ipertensione polmonare. Tuttavia negli ultimi anni, diversi studi randomizzati verso placebo, seppure con un follow-up limitato, hanno evidenziato come questa classe di farmaci sia in grado di determinare un significativo (17-35%) miglioramento dei disturbi minzionali nei pazienti affetti da LUTS/BPO indipendentemente dalla presenza di un concomitante deficit erettile. L'effetto degli inibitori delle 5PDE sul residuo post minzionale o sui parametri uroflussometrici sembra invece essere trascurabile o non superiore al placebo.
- Ad oggi l'impiego degli inibitori delle 5PDE nel trattamento dei LUTS è consigliato esclusivamente all'interno di studi clinici controllati.

6. Terapia combinata

a) Alfa-litici ed inibitori della 5 α -reduttasi

- La terapia combinata basata sulla contemporanea somministrazione di alfa-litici ed inibitori della 5 α -reduttasi è un trattamento appropriato ed efficace in pazienti che presentano LUTS associati ad un evidente aumento del volume prostatico.
- Diversi studi randomizzati hanno evidenziato l'efficacia della terapia combinata verso la monoterapia con alfa-litici, 5 α -reduttasi o placebo.
- Lo studio CombAT (Combination of Avodart and Tamsulosin) ha recentemente confermato quanto già emerso dallo studio MTOPS dimostrando come la terapia di combinazione sia superiore alla monoterapia con alfa-litico o con inibitore della 5 α -reduttasi nel migliorare i LUTS ed il flusso minzionale. Essa risulta altresì più efficace rispetto alla sola terapia con alfa-litici nel ridurre il rischio di progressione di malattia

intesa come peggioramento dei sintomi, rischio di ritenzione urinaria acuta e di ricorso alla chirurgia prostatica.

- La terapia combinata determina un maggiore rischio di effetti collaterali legati alla sfera sessuale rispetto alla monoterapia con alfa-litico o con inibitori delle 5 α -reduttasi.
- La terapia combinata è indicata nei pazienti affetti da LUTS ed ipertrofia prostatica, con maggior rischio di progressione clinica (PSA >1.4 mg/dl, volume prostatico >30 cc e Qmax ridotto) mentre non è indicata per trattamenti di ridotta durata (<12 mesi).

b) alfa-litici ed antagonisti dei recettori muscarinici

- La terapia combinata basata sulla contemporanea somministrazione di alfa-litici (doxazosina, tamsulosina, terazosina) ed antagonisti dei recettori muscarinici (solifenacina, tolterodina, ossibutinina, propiverina) è un trattamento di recente introduzione che mira ad antagonizzare sia i recettori adrenergici che muscarinici dell'apparato urinario al fine di ottenere un effetto sinergico.
- Alcuni studi hanno recentemente dimostrato, come la contemporanea somministrazione di un alfa-litico e un antagonista dei recettori muscarinici sia in grado di ridurre in modo efficace la frequenza minzionale e gli episodi di nicturia nei pazienti con LUTS.
- Nei pazienti in monoterapia con un alfa-litico, l'aggiunta di un antagonista dei recettori muscarinici è inoltre in grado di ridurre ulteriormente i LUTS soprattutto in presenza di una condizione di iperattività detrusoriale.
- La terapia combinata con alfa-litici e antimuscarinici comporta un maggior rischio di effetti collaterali con una frequenza superiore alla sommatoria degli effetti collaterali derivanti dalla assunzione di una singola terapia; in particolare aumenta il rischio di aneiaculazione e di xerostomia.
- Un maggior rischio di ritenzione urinaria è stato inoltre ipotizzato in questo gruppo di pazienti, sebbene non sia possibile identificare con precisione fattori di rischio certi. Un periodico controllo del residuo post minzionale è pertanto sempre indicato, mentre il trattamento deve essere sconsigliato nei pazienti affetti da BPO.

Il paziente dovrebbe essere seguito per **valutare il successo o l'eventuale fallimento** ed i possibili effetti collaterali della terapia. L'intervallo di tempo necessario per valutare il successo della terapia varia a seconda del tipo di trattamento scelto, in genere 2-4 settimane per gli α -bloccanti e 3 mesi per gli inibitori delle 5 α -reduttasi.

Se il trattamento si dimostra efficace e il paziente è soddisfatto, le visite di ***follow-up*** andrebbero eseguite approssimativamente una volta l'anno, ripetendo la valutazione iniziale come sottolineato in precedenza. La strategia di follow-up permetterà al medico di riscontrare ogni eventuale variazione instauratasi nell'anno precedente, in particolare se vi sia stata una progressione o un aggravamento dei sintomi, o se sia insorta una complicanza che rappresenti un'indicazione al trattamento chirurgico.

Se il trattamento si dimostra inefficace e il paziente non è soddisfatto, il paziente dovrebbe essere inviato all'Urologo per indagini di secondo livello e per valutare la possibilità di un approccio interventistico.

Se viene preso in considerazione un approccio interventistico

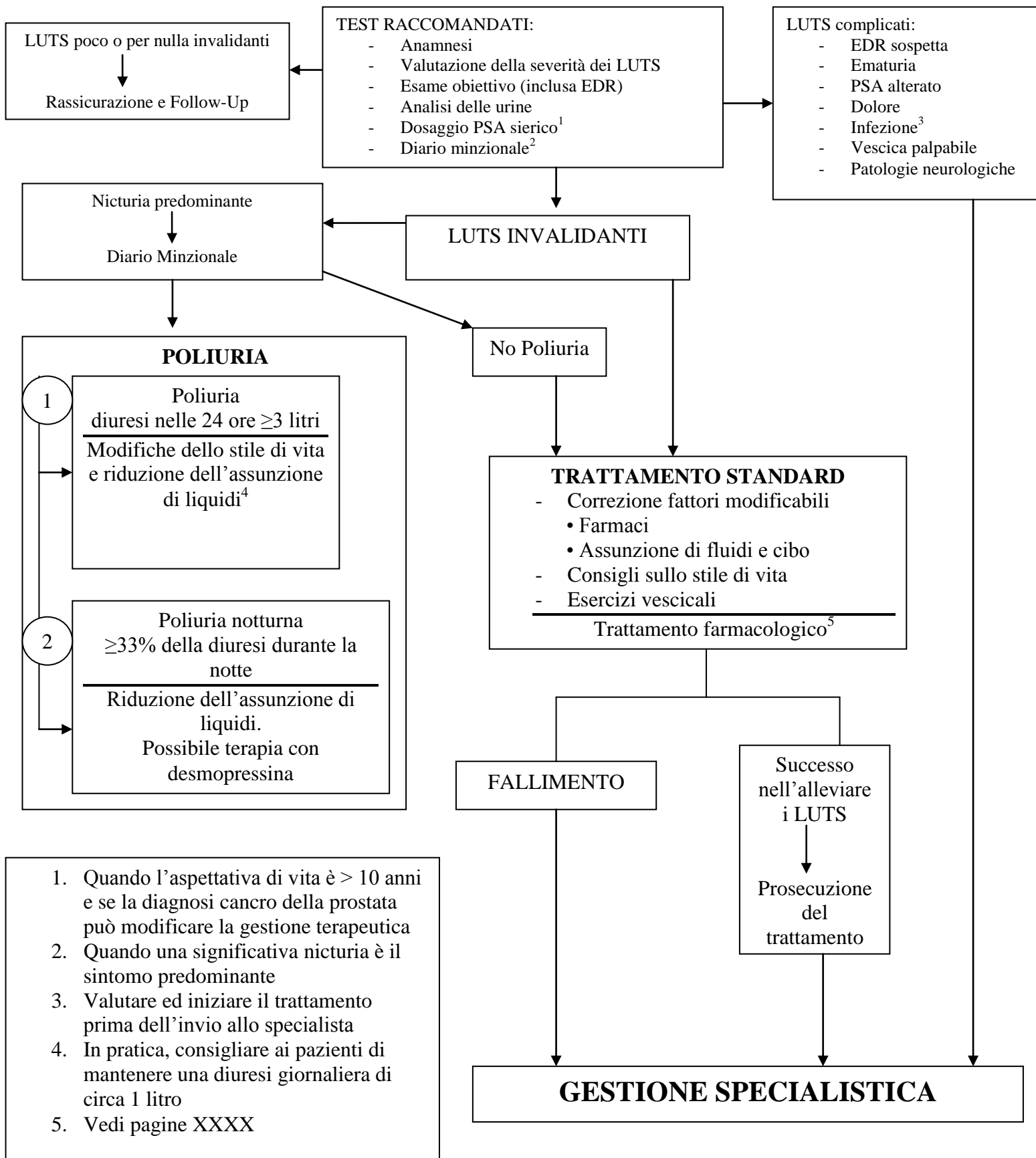
Il paziente dovrebbe essere inviato allo specialista di riferimento.

3.3.3 TERAPIA CHIRURGICA

L'approccio chirurgico standard garantisce il più netto e significativo miglioramento a lungo termine dei sintomi, con rischi peraltro accettabili. Tuttavia, si riscontra un crescente interesse per gli interventi mini-invasivi che producono miglioramenti dei sintomi di grado variabile con rischi che, in alcuni casi, sono inferiori a quelli della chirurgia endoscopica tradizionale, mentre manca l'evidenza dell'efficacia a lungo termine di tali procedure. E' ancora in dubbio se queste nuove tecniche hanno un rapporto costo-beneficio più vantaggioso rispetto alla chirurgia tradizionale (TURP).

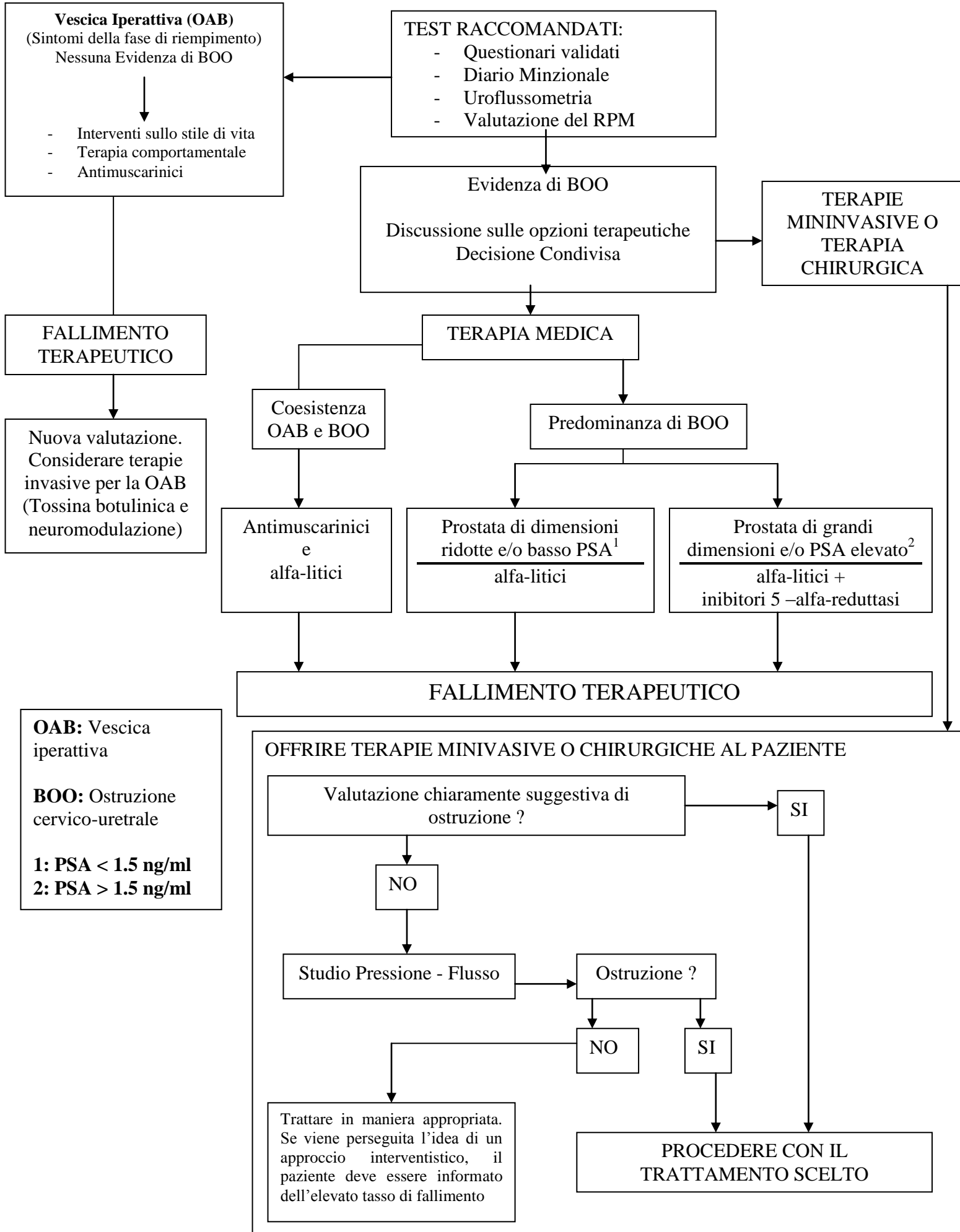
Una recente metanalisi degli studi randomizzati (eseguiti tra il 1997 ed il 2009) di confronto tra TURP e le più frequenti terapie chirurgiche mininvasive (TUVP, TURP bipolare, PVP e HoLEP) impiegate nel trattamento dei LUTS/BPO, ha evidenziato una efficacia clinica in termini di miglioramento dei LUTS e del grado di BPO sovrapponibile alla TURP. Tuttavia, la TURP accanto ad un'efficacia clinica duratura nel tempo ed non ancora superata dalle altre metodiche, si caratterizza per un maggior rischio di sanguinamento intraoperatorio (0-9%), di sindrome da TUR (0-5%), di ritenzione da coaguli (0-39%), di cateterizzazione, di ritenzione urinaria acuta (0-13.3%) ed infezione urinaria (0-22%).

GESTIONE DI BASE DEI LUTS NEGLI UOMINI



1. Quando l'aspettativa di vita è > 10 anni e se la diagnosi cancro della prostata può modificare la gestione terapeutica
2. Quando una significativa nicturia è il sintomo predominante
3. Valutare ed iniziare il trattamento prima dell'invio allo specialista
4. In pratica, consigliare ai pazienti di mantenere una diuresi giornaliera di circa 1 litro
5. Vedi pagine XXXX

**GESTIONE SPECIALISTICA DEI LUTS PERSISTENTI ED INVALIDANTI
SUCCESSIVA ALLA GESTIONE DI BASE**



OAB: Vescica iperattiva

BOO: Ostruzione cervico-uretrale

1: PSA < 1.5 ng/ml
2: PSA > 1.5 ng/ml

4. RACCOMANDAZIONI

4.1 RACCOMANDAZIONI PER LA TERAPIA FARMACOLOGICA

A. Considerare la terapia farmacologica nei pazienti con riduzione della qualità di vita secondaria a sintomi delle basse vie urinarie verosimilmente dovuti all'ipertrofia prostatica se gli interventi sullo stile di vita e la terapia comportamentale si dimostrano inefficaci.

B. Considerare la somministrazione di un diuretico nel pomeriggio nel caso di poliuria notturna

C. Considerare l'uso della desmopressina se altre cause della poliuria notturna sono state escluse ed altri trattamenti si sono rivelati inefficaci. Controllare la sodiemia dopo tre giorni di trattamento e sospendere la terapia se i valori del sodio plasmatico si abbassano.

D. Considerare il trattamento in monoterapia con farmaci alfa-litici nei pazienti con sintomi moderati o severi a basso rischio di progressione.

E. Considerare il trattamento con farmaci antimuscarinici, da soli o in combinazione con i farmaci alfa-litici, se il paziente riferisce una sintomatologia di vescica iperattiva in assenza di sintomi della fase di svuotamento o se questa sintomatologia persiste dopo una terapia con farmaci alfa-litici.

F. Considerare la terapia di combinazione con farmaci alfa-litici e inibitori della 5 α -reduttasi nei pazienti a più elevato rischio di progressione (volume prostatico >30 ml e/o PSA >1.4 ng/ml).

La valutazione dell'efficacia del trattamento dovrebbe essere eseguita dopo 4-6 settimane se in terapia con farmaci alfa-litici e/o antimuscarinici e dopo almeno 3 mesi di terapia se in trattamento con inibitori della 5 α -reduttasi.

Se il paziente mostra una risposta clinica soddisfacente, si possono programmare visite di controllo annuali.

Se il trattamento si dimostra inefficace e il paziente non è soddisfatto, è necessario rivalutare il paziente e considerare altre terapie.

4.2 RACCOMANDAZIONI PER LA TERAPIA CHIRURGICA

La chirurgia dell'ipertrofia prostatica è indicata nel caso in cui si sviluppino complicanze della malattia o nel caso in cui la risposta clinica alla terapia farmacologica sia insufficiente.

La resezione trans uretrale della prostata (TURP) rimane il “gold standard” della terapia chirurgica. L’impiego di tecnologia bipolare ne riduce ulteriormente la morbidità intra e perioperatoria anche se mancano ancora dati a lungo termine

La chirurgia “a cielo aperto” può essere considerata quando il volume prostatico è >80 ml.

Considerare la HoLEP come una possibile alternativa alla TURP e alla chirurgia “open”.

La vaporizzazione laser della prostata (PVP) deve essere ancora considerata una terapia in fase di valutazione.

Non considerare le tecniche mininvasive (TUMT, TUNA, TEAP, HIFU) come alternative alla chirurgia prostatica.

5. BIBLIOGRAFIA

Abrams P, D'Ancona C, Griffiths D et al.: Lower urinary tract symptoms: etiology, patients assessment and predicting outcome from therapy. In Male Lower Urinary tract dysfunction. Evaluation and Management. Mc Connel J, Abrams P, Denis L et al. Health Publication Ltd, Paris, France, 69-142, 2006

Chapple CR, Artibani W, Berges S et al.: New medical developments in the management of LUTS in adult men. In Male Lower Urinary tract dysfunction. Evaluation and Management. Mc Connel J, Abrams P, Denis L et al. Health Publication Ltd, Paris, France, 143-194, 2006

De la Rosette J, Baba S, Badlnai G et al.: New minimally invasive and surgical developments in the management of BPO. In Male Lower Urinary tract dysfunction. Evaluation and Management. Mc Connel J, Abrams P, Denis L et al. Health Publication Ltd, Paris, France, 195-234, 2006

Abrams P, Griffiths D, Hofner K et al.: The urodynamics of LUTS In: Benign Prostatic Hyperplasia, C Chatelain, L Denis, Foo KT, et al. Health Publication Ltd, Paris, Plymouth, UK,: 227-281, 2001

Tubaro A, De Nunzio C, Trucchi A. Lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: What is the evidence for rational diagnosis? In: Dawson C, Muir G, editors. Evidence in Urology. Shrewsbury (UK): TFM Publishing Ltd; 11, 85-92, 2005.

Rassweiler J, Teber D, Kuntz R et al. Complications of transurethral resection of the prostate (TURP): incidence, management, and prevention. Eur Urol., 50(5), 969, 2006.

Abrams P, Chapple C, Khoury S et al.: Evaluation and treatment of lower urinary tract symptoms in older men. J Urology, 181, 1779, 2009

Ahyai SA, Gilling P, Kaplan SA et al.: Meta-analysis of functional outcomes and complications following transurethral procedures for lower urinary tract symptoms resulting from benign prostatic enlargement. Eur Urology, 58, 384-397, 2010

Oelke M, Bachmann A, Descazeaud A et al.: Guidelines on conservative treatment of non neurogenic male LUTS. EAU Guidelines, edition presented at the 25th EAU Congress, Barcelona 2010. <http://www.uroweb.org/nc/professional-resources/guidelines/online/>date:01/10/2010

Roehrborn CG, Siami P, Barkin J et al.: The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: a 4 year results from the CombAT study. Eur Urology 57, 123-131, 2010

Appendice 1: IPSS

Nome

e

Cognome:

Data di nascita: _____

Data di valutazione: _____

<i>International-Prostate Symptom Score (I-PSS)</i>							
	Nessuna volta	Meno di una volta su 5	Meno della metà delle volte	Circa la metà delle volte	Più della metà delle volte	Quasi sempre	
Quante volte nell'ultimo mese ha avvertito la sensazione di incompleto svuotamento vescicale al termine della minzione?	0	1	2	3	4	5	
Nell'ultimo mese, quante volte ha urinato meno di due ore dopo l'ultima minzione?	0	1	2	3	4	5	
Nell'ultimo mese le è mai capitato di dover mingere in più tempi?	0	1	2	3	4	5	
Nell'ultimo mese quante volte ha avuto difficoltà a posporre la minzione?	0	1	2	3	4	5	
Nell'ultimo mese quanto spesso il getto urinario le è parso debole?	0	1	2	3	4	5	
Quante volte nell'ultimo mese ha dovuto sforzarsi per iniziare ad urinare?	0	1	2	3	4	5	
	Mai	1 volta	2 volte	3 volte	4 volte	5 volte	

						o più	
Nel corso dell'ultimo mese, quante volte si è alzato per andare a urinare la notte?	0	1	2	3	4	5	
Punteggio totale IPSS =							

Bother Score (BS)								
	Bene	Soddisfatto	Abbastanza soddisfatto	Così così	Relativamente insoddisfatto	Male	Molto male	
Se dovesse trascorrere il resto della sua vita con la sua condizione urinaria, come si sentirebbe?	0	1	2	3	4	5	6	
Bother score (BS) =								

APPENDICE 2: Diario Minzionale

Nome _____ e Cognome _____

Data _____

DIARIO MINZIONALE											
ESEMPIO					GIORNO 1					GIORNO 2	
Ora	Volume di urine raccolte	Urgenza	Perdita involontaria di urine	Introito di liquidi	Ora	Volume di urine raccolte	Urgenza	Perdita involontaria di urine	Introito di liquidi	Ora	Volume di urine raccolte
<i>Sveglia</i>	200 (ml)	0	0								
7.15											
7.30	100 (ml)	+	0								
				400 ml							
10.10	150 (ml)										
				300 ml							
11.30	275 (ml)	+	0								
12.30	150 (ml)	0	0	250 ml							
15.00	220 (ml)	0	0								
				300 ml							
15.45	0	0									
17.30	175 (ml)	0	0								
				250 ml							
19.45	200 (ml)	0	0								
				300 ml							
21.30	175 (ml)	0	0								
				250 ml							
22.30	100 (ml)	0	0								
<i>Andato a dormire</i>											
3.30	250 (ml)	0	0								

Totale					Totale					Totale	

PET IN DIAGNOSTICA UROLOGICA

Coordinatore: Giuseppe Martorana

INDICE

1. Prefazione

Giuseppe Martorana

2. Tomografia ad emissione di positroni: principi generali e radiotraccianti

Stefano Fanti, Maria Picchio

3. Neoplasia prostatica

Riccardo Schiavina, Maria Picchio, Paolo Castellucci, Stefano Fanti, Vincenzo Scattoni, Giuseppe Martorana

Epidemiologia del tumore prostatico

Diagnosi e stadiazione del tumore prostatico: metodiche convenzionali

Ruolo della PET nella diagnosi e stadiazione del tumore prostatico

Trattamento del tumore prostatico

Ristadiazione dopo trattamento con intento curativo del tumore prostatico: metodiche convenzionali

Ruolo della PET nella ristadiazione dopo trattamento del tumore prostatico con intento curativo

Conclusioni

Tabella riassuntiva e livelli di evidenza

Elenco delle abbreviazioni

Bibliografia

4. Neoplasia vescicale

Maria Picchio, Vincenzo Scattoni

Epidemiologia del tumore vescicale

Diagnosi e stadiazione del carcinoma vescicale: metodiche convenzionali

Trattamento del tumore vescicale

Ruolo della PET nella diagnosi e stadiazione del tumore vescicale

Ristadiazione dopo trattamento con intento curativo del tumore vescicale: metodiche convenzionali

Ruolo della PET nella ristadiazione dopo trattamento con intento curativo

Conclusioni

Tabella riassuntiva e livelli di evidenza

Elenco delle abbreviazioni

Bibliografia

5. Neoplasia renale

Riccardo Schiavina, Mohsen Farsad, Giuseppe Martorana

Epidemiologia del tumore del rene

Diagnosi e stadiazione del tumore del rene: metodiche convenzionali

Ruolo della PET nella diagnosi e stadiazione del tumore del rene

Trattamento del tumore renale

Ruolo della PET nella ristadiatione dopo trattamento del tumore del rene con intento curativo

Conclusioni

Tabella riassuntiva e livelli di evidenza

Elenco delle abbreviazioni

Bibliografia

6. Neoplasia germinale del testicolo

Nicola Nicolai, Andrea Necchi, Luigi Piva, Silvia Tana, Maurizio Colecchia, Flavio Crippa, Carlo Spreafico, Roberto Salvioni

Epidemiologia della neoplasia germinale del testicolo

Diagnosi e stadiazione della neoplasia germinale del testicolo: metodiche convenzionali

Stadiazione e ristadiatione dopo terapia della neoplasia germinale del testicolo: metodiche convenzionali

Stadiazione e Ristadiatione dopo terapia della neoplasia germinale del testicolo: ruolo della PET

Conclusioni

Tabella riassuntiva e livelli di evidenza

Elenco delle abbreviazioni

Bibliografia

Ringraziamenti

1. Prefazione

Giuseppe Martorana

U. O. Urologia, Dipartimento di Scienze Chirurgiche ed Anestesiologiche, Azienda Ospedaliero-Universitaria S. Orsola-Malpighi Università di Bologna

Il presente documento intitolato "PET IN DIAGNOSTICA UROLOGICA" è finalizzato alla definizione degli standard diagnostici relativi all'utilizzo della PET in urologia oncologica.

La Medicina Nucleare è un ramo della radiodiagnostica in grande espansione, che rappresenta oggi un valido strumento non invasivo per la stadiazione ed il monitoraggio dei pazienti affetti da numerose neoplasie. Anche in ambito urologico, la PET viene sempre maggiormente impiegata sia nell'ambito della ricerca, sia nella pratica clinica dove, in alcuni casi, offre un'accuratezza diagnostica superiore rispetto alle metodiche convenzionali.

Questo documento vuole costituire uno spunto per indirizzare il clinico e l'oncologo sull'utilizzo ottimale delle nuove tecnologie diagnostiche di cui oggi si dispone, con lo scopo, da un lato di uniformare gli standard assistenziali, dall'altro di impiegare correttamente le risorse economiche in ambito medico.

Le linee guida sulla PET in diagnostica urologica sono costruite seguendo molto da vicino gli algoritmi diagnostici e terapeutici forniti dalle linee guida promulgate dalla Associazione Europea di Urologia e dalla Associazione Americana di Urologia, che sono in gran parte adeguate per la realtà italiana. Esperti italiani tra urologi e medici nucleari sono stati consultati per la definizione di queste linee guida, prestando la loro personale esperienza ed eseguendo un'analisi accurata della letteratura secondo i criteri di evidenza scientifica ed i gradi di raccomandazione di sotto riportati.

Definizione dei livelli di evidenza

I Prove ottenute da più studi clinici controllati randomizzati e/o da revisioni sistemiche di studi randomizzati

II Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato

III Prove ottenute da studi retrospettivi caso-controllo o loro metanalisi

IV Prove ottenute da studi di casistiche ("serie di casi") senza gruppo di controllo

V Prove basate sull'opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti come indicato in linee guida o Consensus Conference, o basate su opinioni dei membri del gruppo di lavoro responsabile di queste linee guida

Forza della raccomandazione

A L'esecuzione di quella particolare procedura terapeutica o test diagnostico è fortemente raccomandata. Indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II

B Si nutrono dei dubbi sul fatto che quella particolare procedura o intervento debba essere sempre raccomandata, ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata

C Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento

- D** La procedura non è raccomandata
- E** Si sconsiglia fortemente l'esecuzione della procedura

2. Tomografia ad emissione di positroni: principi generali e radiotraccianti

¹Stefano Fanti, ²Maria Picchio

1 Dipartimento di Medicina Nucleare, Azienda Ospedaliero-Universitaria, S. Orsola-Malpighi Università di Bologna

2 Dipartimento di Medicina Nucleare, Istituto Scientifico S. Raffaele, Milano

La tomografia ad emissione di positroni (PET) rappresenta un'importante metodologia medico-nucleare di diagnostica per immagini non invasiva che permette lo studio di processi funzionali e metabolici dei tessuti e delle alterazioni in essi indotte da parte dei processi patologici. Negli ultimi anni l'utilizzo della PET in ambito oncologico si è notevolmente sviluppato dimostrando un significativo ruolo clinico per la corretta stadiazione dei pazienti neoplastici. Inoltre, la recente introduzione di un sistema che integra la PET con la Tomografia Computerizzata (PET/CT), permette di associare i dati metabolici e funzionali, forniti dalla PET, con quelli anatomici forniti dalla TC [1]. In più, oltre ai radiotraccianti utilizzati per la PET, è possibile eseguire nella stessa sessione dell'esame anche una CT con impiego di un mezzo di contrasto iodato, e questo consente di migliorare ulteriormente la diagnostica CT.

I radiotraccianti utilizzati in medicina nucleare sono costituiti da molecole biologiche (come il fluoro-2-desossiglucosio o la colina), che hanno una specifica affinità verso un determinato processo metabolico, un determinato tessuto o un processo patologico in atto, e vengono legate ad un radionuclide, ovvero un atomo radioattivo in grado di emettere un positrone. I tomografi pet si basano sulla rilevazione e sulla localizzazione spaziale dei due fotoni emessi durante il processo di annichilazione tra il positrone (emesso dall'isotopo radioattivo) ed un elettrone. Sono attualmente disponibili diversi radiotraccianti utilizzati in oncologia urologica in grado di visualizzare diversi metabolismi tumorali, tra cui [18F]fluoro-2-desossiglucosio ([18F]FDG) per il metabolismo del glucosio, la [11C]/[18F] Colina e l'[11C]Acetato per il metabolismo lipidico, la [11C]Metionina e il deossi-18F-fluorothymidine ([18F]FLT) per il metabolismo degli aminoacidi. Inoltre, sono disponibili diversi traccianti PET in grado di individuare aspetti biologici specifici del tessuto tumorale, ma sono attualmente utilizzati solo a scopo di ricerca; essi comprendono radiotraccianti per lo stato dei recettori ormonali nel il tumore prostatico, come il [18F]Fluoro-diidrotestosterone ([18F]FDHT), quelli per lo studio dell'ipossia nel tumore renale, come il [18F]fluoroazomycinarabinoside ([18F]FAZA) e quelli per lo studio dell'angiogenesi tumorale come il [64Cu]Diacetile-bis-N4-methylthiosemicarbazone ([64Cu]ATSM) e il [18F]Arginina-glicina-acido aspartico peptide ([18F]RGD).

La maggior parte degli isotopi impiegati nella PET vengono prodotti mediante un ciclotrone e presentano tempi di dimezzamento (emivita) molto varie: per gli scopi diagnostici sono ovviamente vantaggiosi quelli ad emivita più breve quali il 18-Fluoro [18F] con emivita di 110 minuti ed il 11-Carbonio [11C] con emivita di 20 minuti. Il tempo di dimezzamento dell'isotopo condiziona la possibilità di approvvigionamento: infatti, mentre i traccianti marcati con [11C] devono necessariamente essere prodotti nella sede di impiego, i traccianti marcati con [18F] possono essere distribuiti ai centri che non sono forniti di ciclotrone.

Il tracciante più comunemente utilizzato in oncologia è il [18F]FDG, un analogo del glucosio. Il largo utilizzo di questo tracciante è essenzialmente legato al fatto che la trasformazione maligna della maggior parte delle cellule si associa ad un elevato consumo di glucosio. L'incremento del consumo di glucosio è maggiore nei tumori aggressivi ed a rapida crescita. La captazione di [18F]FDG è legata al numero di cellule vitali. Esistono in letteratura numerosi studi che hanno definito l'efficacia della PET con [18F]FDG in ambito oncologico [2]; tuttavia questo tracciante viene eliminato per via urinaria e questa caratteristica rappresenta un fattore estremamente limitante per lo studio di organi pelvici e di interesse urologico. In alternativa al tracciante [18F]FDG, per lo studio delle neoplasie urologiche sono stati applicati altri radio farmaci. Uno di questi è la [11C]Colina: la Colina viene utilizzata in tutte le cellule eucariotiche (sia normali che neoplastiche) nella biosintesi dei fosfolipidi, elementi essenziali delle membrane cellulari. La carcinogenesi è caratterizzata da un aumento della proliferazione cellulare, quindi da un incremento di sintesi di fosfolipidi mediante un aumento dell'attività colinchesica nell'ambito del tessuto trasformato. È stato dimostrato infatti che nel tessuto neoplastico si verifica un aumento di fosfatidilcolina, rispetto al tessuto normale. La [11C]colina è molto vantaggiosa in ambito urologico poiché presenta una trascurabile eliminazione attraverso le vie urinarie, permettendo quindi una visualizzazione delle strutture anatomiche interessate dal suo accumulo anche in regione pelvica. Pur essendo stata impiegata in diverse patologie tumorali, quali il tumore cerebrale [3], polmonare [4] e vescicale [5], la sua principale applicazione clinica è attualmente lo studio della malattia prostatica [6-7]. La presenza dell'isotopo [11C]Carbonio, pur essendo vantaggiosa per la ridotta radioesposizione del paziente, presenta un limite della breve emivita (20 minuti) con la conseguente necessità di disporre di un ciclotrone nella sede di esecuzione dell'esame; pertanto i centri che dispongono di [11C]Colina sono relativamente poco numerosi. Per questo si sta rapidamente diffondendo l'impiego di [18F]Colina, che presenta proprietà diagnostiche simili alla [11C]Colina [8], col vantaggio della possibilità di essere distribuito da una sede di produzione centrale ad altri centri di medicina nucleare.

Un altro tracciante impiegato in ambito urologico è l'[11C]Acetato, già utilizzato per alcune patologie neoplastiche come i tumori del cervello e del fegato [9]. Il metabolismo dell'[11C]Acetato è alquanto complesso, poiché è un precursore aminoacidico ma è anche coinvolto nel ciclo degli acidi tricarbossilici; l'accumulo di [11C]Acetato a livello tumorale è comunque più probabilmente correlato alla sintesi degli acidi grassi e degli steroli. Un aumento della sintesi degli acidi grassi e una sovraespressione del enzima chiave nella sintesi degli acidi grassi sono stati già dimostrati nel cancro alla prostata [10]. Dopo la colina, l'acetato è il radiofarmaco PET più utilizzato in ambito urologico [10], con indicazioni del tutto analoghe.

Un altro tracciante largamente studiato è la [11C]Metionina, utilizzato nello studio di diverse patologie neoplastiche come i linfomi, i tumori del cervello, del polmone e del distretto testa-collo [8-10]. L'accumulo di [11C]Metionina nelle cellule tumorali è attribuito ad un aumento del trasporto e del metabolismo degli amminoacidi, rispecchiando l'aumentata proliferazione cellulare [11-13]. Analogamente al tracciante [11C]Colina, la [11C]Metionina presenta una ridotta escrezione urinaria e risulta potenzialmente utile in ambito urologico.

Bibliografia:

1. Freudenberg LS, Rosenbaum SJ, Beyer T, Bockisch A, Antoch G. PET versus PET/CT dual-modality imaging in evaluation of lung cancer. *Thorac Surg Clin.* 2010 Feb;20(1):25-30
2. Czernin J, Benz MR, Allen-Auerbach MS. PET/CT imaging: The incremental value of assessing the glucose metabolic phenotype and the structure of cancers in a single examination. *Eur J Radiol.* 2010 Mar;73(3):470-80
3. Hara T, Kosaka N, Shinoura N, Kondo T. PET imaging of brain tumor with [methyl-11C] choline. *J Nucl Med.* 1997 Jun;38(6):842-7
4. Khan N, Oriuchi N, Zhang H, Higuchi T, Tian M, Inoue T, Sato N, Endo K. A comparative study of 11C-choline PET and [18F]fluorodeoxyglucose PET in the evaluation of lung cancer. *Nucl Med Commun.* 2003 Apr;24(4):359-66
5. Picchio M, Treiber U, Beer AJ, Metz S, Bossner P, van Randenborgh H, Paul R, Weirich G, Souvatzoglou M, Hartung R, Schwaiger M, Piert M. Value of 11C-choline PET and contrast-enhanced CT for staging of bladder cancer: correlation with histopathologic findings. *J Nucl Med.* 2006 Jun;47(6):938-44
6. Giovacchini G, Picchio M, Coradeschi E, Bettinardi V, Gianolli L, Scattoni V, Cozzarini C, Di Muzio N, Rigatti P, Fazio F, Messa C. Predictive factors of [(11)C]choline PET/CT in patients with biochemical failure after radical prostatectomy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010 Feb;37(2):301-9
7. Castellucci P, Fuccio C, Nanni C, Santi I, Rizzello A, Lodi F, Franceschelli A, Martorana G, Manferrari F, Fanti S. Influence of trigger PSA and PSA kinetics on 11C-Choline PET/CT detection rate in patients with biochemical relapse after radical prostatectomy. *J Nucl Med.* 2009 Sep;50(9):1394-400
8. Leskinen-Kallio S, Ruotsalainen U, Någren K, Teräs M, Joensuu H. Uptake of carbon-11-methionine and fluorodeoxyglucose in non-Hodgkin's lymphoma: a PET study. *J Nucl Med.* 1991;32:1211–1218
9. Inoue T, Kim EE, Wong FC, Yang DJ, Bassa P, Wong WH, Korkmaz M, Tansey W, Hicks K, Podoloff DA. Comparison of fluorine-18-fluorodeoxyglucose and carbon-11-methionine PET in detection of malignant tumors. *J Nucl Med.* 1996 Sep;37(9):1472-6
10. Lindholm P, Leskinen-Kallio S, Minn H, Bergman J, Haaparanta M, Lehikoinen P, Någren K, Ruotsalainen U, Teräs M, Joensuu H. Comparison of fluorine-18-fluorodeoxyglucose and carbon-11-methionine in head and neck cancer. *Nucl Med.* 1993 Oct;34(10):1711-6
11. Ishiwata W, Ido T, Vaalburg W. Increased amounts of D-enantiomer dependent on alkaline concentration in the synthesis of L-[methyl-11C]methionine. *Appl Radiat Isot.* 1988;39:311–314
12. Miyazawa H, Arai T, Lio M, Hara T. PET imaging of non-small-cell lung carcinoma with carbon-11-methionine: relationship between radioactivity uptake and flow-cytometric parameters. *J Nucl Med.* 1993 Nov;34(11):1886-91
13. Nuñez R, Macapinlac HA, Yeung HW, Akhurst T, Cai S, Osman I, Gonen M, Riedel E, Scher HI, Larson SM. Combined 18F-FDG and 11C-methionine PET scans in patients with newly progressive metastatic prostate cancer. *J Nucl Med.* 2002 Jan;43(1):46-55

3. Neoplasia prostatica

¹Riccardo Schiavina, ²Maria Picchio, ³Paolo Castellucci, ³Stefano Fanti, ⁴Vincenzo Scattoni,
¹Giuseppe Martorana

1 U. O. Urologia, Dipartimento di Scienze Chirurgiche ed Anestesiologiche, Azienda Ospedaliero-Universitaria S. Orsola-Malpighi Università di Bologna

2 Dipartimento di Medicina Nucleare, Istituto Scientifico S. Raffaele, Milano

3 Dipartimento di Medicina Nucleare, Azienda Ospedaliero-Universitaria, S. Orsola-Malpighi Università di Bologna

4 Dipartimento di Urologia, Istituto Scientifico S. Raffaele, Milano

Epidemiologia del tumore prostatico

Il carcinoma della prostata rappresenta uno dei maggiori problemi sanitari riguardanti la popolazione maschile. In Europa, è la neoplasia solida più frequente, con un tasso di incidenza di 214 casi ogni 1000 uomini [1,2]. Dal report 2009 dell'Associazione Italiana Registro Tumori (AIRTUM), la neoplasia prostatica risulta essere, anche nel territorio italiano, la neoplasia maschile più frequente, scavalcando anche i tumori del polmone. In aumento sono anche i tassi di mortalità che lo attestano al terzo posto fra le cause più frequenti di morte per neoplasia tra i maschi italiani [3].

Diagnosi e stadiazione del tumore prostatico: metodiche convenzionali

Diagnosi

I tumori maligni della prostata originano quasi esclusivamente dalla componente ghiandolare degli acini e dei dotti; il 70% circa dei casi ha origina dalla pars periferica della ghiandola. Gli strumenti diagnostici usati per la diagnosi sono l'esplorazione digito-rettale (DRE), il dosaggio dell'antigene prostatico specifico (PSA) e l'ultrasonografia transrettale (TRUS). La diagnosi è istologica nella maggior parte dei casi, ottenuta mediante agobiopsia. L'esame istopatologico permette anche di avere anche informazioni stadianti sul tumore.

L'esplorazione digito-rettale della prostata costituisce il primo approccio diagnostico in presenza di una sintomatologia o di un rialzo del PSA. La DRE è dotata di scarsa specificità e di una più scarsa sensibilità, con un valore predittivo positivo fortemente dipendente dal valore del PSA; inoltre non esiste una correlazione precisa tra il risultato della DRE e l'estensione della malattia, con frequente sottostadiazione della malattia (4).

Il PSA è una proteasi kallikrein-like presente nel liquido spermatico prodotta quasi esclusivamente dalle cellule epiteliali della prostata. I livelli sierici possono essere elevati in presenza di ipertrofia prostatica benigna, prostatite, adenocarcinoma prostatico. Non esiste un valore soglia minimo che possa escludere la presenza di un carcinoma prostatico, sebbene 4 ng/mL sia stato usato in molti studi come indicazione alla biopsia. Nella pratica clinica vengono utilizzati numerosi derivati del PSA (densità del PSA, densità del PSA della zona di transizione, PSA età correlato, isoforme del PSA, rapporto tra PSA libero e PSA legato alle proteine plasmatiche, velocità del PSA, PSA doubling time) in grado di migliorare l'accuratezza diagnostica di questo marcatore. L'abilità delle forme

molecolari del PSA nel predire la diagnosi di tumore e nella stadiazione è ancora controversa. Sebbene il rapporto tra PSA libero e PSA totale rappresenti un parametro largamente utilizzato per migliorare l'accuratezza diagnostica del PSA (5), non tutti gli studi hanno dimostrato risultati univoci.

L'ecografia prostatica transrettale è la metodica d'immagine più comune e meno costosa fra quelle utilizzate per la diagnosi, la stadiazione e il follow-up del carcinoma prostatico. Il carcinoma prostatico è visualizzabile all'ecografia nel 20-60% dei casi; nei restanti casi l'ecografia risulta negativa e la diagnosi viene posta mediante il mapping biotico eseguito per un rialzo del PSA o in presenza di un reperto digito palpatorio sospetto [6,7]; comunque il principale ruolo della TRUS è quello di direzionare le biopsie per ottenere una campionatura sistematica della prostata.

Una biopsia multipla eco-guidata della prostata, ottenuta per via trans rettale o perineale mediante ago 16 o 18 Gauge, rappresenta la procedura standard per ottenere materiale per l'esame istopatologico. Prelievi multipli (almeno 10) devono essere prelevati per una diagnosi corretta, cui associare eventualmente prelievi mirati sulle zone sospette [8-10]. Il tasso di attendibilità della metodica decresce quando il numero dei prelievi diminuisce. Per ottimizzare il tasso di rilevamento della neoplasia prostatica, il metodo standard di ottenere biopsie a sestate introdotto nel 1989 e' stato implementato con l'aggiunta di biopsie dirette più lateralmente [11,12], con l'inclusione della porzione postero-laterale della regione periferica della ghiandola che rappresenta la porzione a maggiore incidenza di carcinoma prostatico.

I tumori maligni della prostata, quasi sempre multifocali, originano quasi esclusivamente dalla componente ghiandolare degli acini (> 95% dei casi) e dei dotti (adenocarcinoma con variante duttale); la classificazione istologica prevede una classificazione citoarchitetturale basata sull'identificazione del pattern cellulare più rappresentato (grado primario, da 1 a 5), cui viene sommato il più pattern più aggressivo (grado secondario, da 1 a 5) secondo la scala di Gleason (da 2 a 10). Lo score di Gleason, insieme allo stadio patologico, rappresenta il fattore prognostico più importante per la prognosi del paziente [7].

Stadiazione locale

La prognosi del paziente, intesa come sopravvivenza e rischio di recidiva, si basa essenzialmente sulla corretta stadiazione del tumore primitivo e dei linfonodi regionali (tabella 1). Il primo livello della stadiazione è l'accertamento dello stadio locale di un tumore, dove la distinzione tra malattia intracapsulare (T1-T2) ed estracapsulare (T3-T4) ha il più profondo impatto sulle decisioni del trattamento. L'assegnazione dello stadio primitivo del tumore prostatico è la risultante dell'indagine diagnostica condotta con l'esplorazione rettale, il dosaggio del PSA e l'ecografia trans rettale; tuttavia circa il 60% dei casi in cui la malattia non risulta più essere confinata alla ghiandola all'esame istologico definitivo non viene identificata mediante queste metodiche. La combinazione del livello del PSA sierico, la scala di Gleason alla biopsia della prostata e la stadiazione clinica del tumore (mediante DRE e TRUS) ha dimostrato di essere più accurata nel predire lo stadio patologico finale rispetto all'utilizzo dei parametri individuali presi singolarmente, specie se utilizzati all'interno di modelli predittivi [13].

Esami più accurati per la stadiazione sono raccomandati solo in casi selezionati, quando queste informazioni possono direttamente condizionare la scelta terapeutica. Sia

la tomografia assiale computerizzata (CT) che la risonanza magnetica nucleare (MR) con coil esterno sono scarsamente accurate nella diagnosi e stadiazione locale del tumore prostatico [7]. La risonanza magnetica con bobina endorettale (e-MR) può consentire uno staging locale più preciso, specie se utilizzata in combinazione alle variabili cliniche a nostra disposizione [14]. Se confrontata con l'esplorazione rettale e la TRUS, la risonanza magnetica con bobina endorettale garantisce uno "staging" locale più accurato, soprattutto per l'identificazione pre-operatoria dell'estensione extracapsulare, vescicolare e del coinvolgimento del bundle neuro-vascolare [15]. L'aggiunta della valutazione metabolica mediante spettroscopia del protone ($^1\text{H-MRS}$) allo studio anatomico della MR o l'utilizzo di analisi quantitative mediante acquisizioni dinamiche con mezzo di contrasto paramagnetico (DWI-MRI) consentono una migliore localizzazione del tumore e possono facilitare la definizione dello stadio clinico in maniera più accurata, specie in presenza di lettori poco esperti di imaging MR [16]. Nonostante la risonanza magnetica con bobina endorettale possa garantire una soddisfacente caratterizzazione e localizzazione della neoplasia prostatica, possiede comunque alcuni limiti che ne condizionano un utilizzo su larga scala, come ad esempio i costi elevati, le difficoltà nell'interpretazione delle variazioni del segnale quando sussistano fenomeni infiammatori o emorragici e la variabilità dell'interpretazione dei dati da parte dei diversi lettori.

Stadiazione linfonodale e sistemica

Nell'ottica di un trattamento potenzialmente curativo, la determinazione dello stato linfonodale risulta di fondamentale importanza. Sia la CT che la MR hanno un uso limitato a causa della bassa sensibilità e specificità [17], sebbene l'accuratezza della CT possa essere incrementata mediante l'esecuzione di biopsie o ago-aspirati a livello dei linfonodi aumentati di volume [18,19]. Inoltre l'utilizzo di nano particelle paramagnetiche ferrose linfotrope in MR introdotto di recente, sembra aumentare l'accuratezza della MR nella valutazione delle metastasi linfatiche con una sensibilità e specificità superiori al 95%; tuttavia la metodica è ancora in fase sperimentale [20]. Nel paziente con diagnosi primaria di neoplasia prostatica e livelli di PSA sierico inferiori a 20 ng/ml, la probabilità di ottenere risultati positivi per la conferma di metastasi linfonodali con TC o MR è approssimativamente dell'1% e pertanto queste metodiche non sono indicate nella stadiazione preoperatoria [21].

Esistono numerosi modelli predittivi (nomogrammi, reti neurali, classi di rischio) in grado di predire lo stadio patologico definitivo, sia per quanto riguarda la stadiazione locale che per lo stadio linfonodale; questi modelli vengono utilizzati in modo particolare per identificare i pazienti a più basso rischio di coinvolgimento linfonodale, in modo da risparmiarli una linfadenectomia in corso di intervento [13]. La linfadenectomia pelvica, in particolare la tecnica estesa (comprendente i linfonodi iliaci esterni, interni, comuni ed otturatorii) rappresenta l'unica metodica di staging linfonodale accurata. Tuttavia è gravata da un tasso di complicanze che può arrivare al 10% dei casi e non è ancora chiaro se abbia anche un ruolo curativo [7]. La tecnica del linfonodo sentinella è stata proposta per limitare il tasso di complicanze legate alla linfadenectomia estesa, ma rappresenta una tecnica complessa e necessita ovviamente della collaborazione di un centro di medicina nucleare [22].

Il tumore prostatico ha una spiccata tendenza a metastatizzare a livello osseo [23]. Altre sedi di meta statizzazione, di gran lunga meno frequenti e più tardive, sono rappresentate dal fegato, dal torace e dall'encefalo. La diagnosi di metastasi ossee è molto importante perché il loro riscontro riflette in modo abbastanza accurato la prognosi del paziente. La scintigrafia ossea a base di tecnezio radiomarcato è tuttora la miglior indagine strumentale a nostra disposizione per lo studio del tessuto scheletrico ai fini di identificare lesioni ripetitive, dimostrandosi di gran lunga superiore alle radiografie convenzionali, al dosaggio sierico della fosfatasi alcalina e della fosfatasi acida prostatica (24,25). Tuttavia la scintigrafia non è in grado di identificare precocemente un coinvolgimento osseo ed è assai raramente positiva per lesioni ripetitive; viene pertanto riservata ai pazienti con sintomatologia ossea o in caso di PSA molto elevati ($> 20-40$) o in presenza di una malattia scarsamente differenziata.

Tabella n. 1

Classificazione TNM (Tumor Node Metastasis) del 2009 per il carcinoma prostatico.

TX	Tumore primitivo non identificabile
T0	Tumore primitivo non evidenziabile
T1	Tumore clinicamente non apprezzabile, non palpabile né visibile con la diagnostica per immagini T1a Tumore scoperto casualmente con l'esame istologico nel 5% o meno del tessuto asportato T1b Tumore scoperto casualmente con l'esame istologico in più del 5% del tessuto asportato T1c Tumore diagnosticato mediante agobiopsia (per esempio a causa del PSA elevato)
T2	Tumore confinato alla prostata* T2a: Tumore che interessa metà di un lobo o meno T2b: Tumore che interessa più di metà di un lobo, ma non entrambi T2c: Tumore che interessa entrambi i lobi
T3	Tumore che si estende oltre la capsula prostatica** T3a: Estensione extracapsulare (mono o bilaterale), incluso il coinvolgimento microscopico del collo vescicale T3b: Invasione della/e vescicola/e seminale/i
T4	Tumore fisso o che invade strutture adiacenti diverse che le vescichette seminali: sfintere esterno, retto, muscoli elevatori e/o parete pelvica
Nx	Linfonodi regionali non valutabili
N0	Linfonodi regionali liberi da metastasi
N1	Metastasi nei linfonodi regionali
MX	metastasi a distanza non valutabili
M0	metastasi a distanza assenti
M1	metastasi a distanza M1a: linfonodi extra-regionali M1b: scheletro M1c: altri organi

* Un tumore scoperto in uno o entrambi i lobi mediante agobiopsia, ma non palpabile o visibile mediante la diagnostica per immagini, è classificato come T1c.

** L'invasione dell'apice prostatico o (ma non oltre) della capsula prostatica non è classificata come T3, ma come T2.

*** Metastasi inferiori agli 0.2 cm possono essere classificati come pN1mi.

**** In caso di presenza di metastasi in più sedi, si utilizza la categoria più elevata

Ruolo della PET nella diagnosi e stadiazione del tumore prostatico

Diagnosi e stadiazione locale

Da alcuni anni a questa parte è stato proposto con progressivo interesse l'utilizzo della PET nella diagnosi e nella stadiazione del tumore prostatico. I primi studi di fattibilità hanno dimostrato che la PET con [18F]FDG ha una limitata accuratezza nei confronti del tumore prostatico, data la scarsa affinità del FDG nei confronti del tumore prostatico [26-28]; risultati promettenti emergevano invece in letteratura dall'utilizzo di nuovi radiotraccianti a base di [11C] o [18F]Colina e [11C]Acetato, dotati di maggiore sensibilità nei confronti del carcinoma prostatico [29-31]. Sia la Colina marcata con il [18F] sia quella marcata con il [11C] sono stati proposti come i traccianti ideali per lo studio dei pazienti con PCa, e dai primi studi clinici presentano un'accuratezza paragonabile. Tuttavia, vi sono alcune differenze tra i due radio farmaci: la Colina marcata con [11C] è caratterizzata da una breve emivita (20 minuti) che limita l'uso della [11C] Colina ai centri con ciclotrone in loco mentre la colina marcata con [18F] presenta un tempo di dimezzamento più lungo (110 minuti), permettendo il trasporto verso i centri senza ciclotrone; tuttavia la [18F] Colina è caratterizzata da una escrezione urinaria superiore rispetto alla [11C] Colina che potrebbe limitare la lettura delle immagini in sede pelvica.

Anche con questi nuovi radiotraccianti sono emerse sin dall'inizio la difficoltà di distinguere con precisione il tessuto neoplastico dal tessuto normale, dall'ipertrofia benigna o dalla neoplasia prostatica intraepiteliale ad alto grado (HGPI) [32]. Studi preliminari hanno cercato di confrontare i risultati della PET con [11C]Colina con quelli ottenuti dalla MR associata alla ¹H-MRS nella localizzazione intraprostatica del tumore con risultati contrastanti. Yamaguchi et al. hanno notato, in 20 pazienti sottoposti a prostatectomia, una superiorità della PET rispetto alla ¹H-MRS soprattutto i termini di sensibilità nei confronti dei focolai intraghiandolari di maggiori dimensioni (100% per la PET vs. 65% per la ¹H-MRS); tuttavia la tecnica di ¹H-MRS utilizzata nello studio non rispecchia la metodologia più accurata di analisi per settori della ghiandola prostatica e risente necessariamente di una scarsa sensibilità [33]. Testa et al. invece, ad un'analisi per sestanti condotta utilizzando i dati della prostatectomia come gold standard in 26 pazienti, hanno valutato che la PET/CT con [11C]Colina ha una specificità paragonabile alla MR con ¹H-MRS eseguita con la tecnica standard ma una sensibilità inferiore [34].

Igerc et al. hanno studiato il ruolo della PET con [18F]Colina come possibile ausilio in fase diagnostica prima della rebiopsia in 20 pazienti con sospetto di neoplasia prostatica e ripetutamente negativi a precedenti mapping biottici: gli autori concludono che l'analisi quantitativa della captazione di radiotracciante a livello intraghiandolare (misurato tramite il SUVmax) non è in grado di distinguere le lesioni maligne da quelle benigne [35].

Anche per quanto riguarda la stadiazione locale mediante PET esistono risultati contrastanti in letteratura. Martorana et al. hanno confrontato la PET/CT con [11C]Colina nella definizione di malattia extraprostatica in confronto con la MR con bobina endorettale ed hanno notato una specificità paragonabile (intorno al 95%) delle due tecniche, a fronte di una sensibilità inferiore per la PET (22% della PET vs. 63% della MR). Inoltre la PET/CT con [11C]Colina dimostrava una sensibilità dell'83% per le lesioni intraprostatiche > 5mm, mentre questa risultava del 63% se si includevano le lesioni di qualunque diametro [36]. Rinnab et al., in 55 pazienti sottoposti a prostatectomia

radicale, hanno notato come la PET/CT con [11C]Colina avesse un'accuratezza superiore alla TRUS (70% vs. 26%) nella valutazione dell'estensione extracapsulare della malattia (pT2 vs. pT3a-4) [37].

Il principale limite della PET nella diagnosi e nella localizzazione del tumore a livello intraprostatico è rappresentato dall'impossibilità di distinguere con certezza le lesioni tumorali dai noduli di ipertrofia benigna, dalle zone interessate dalla flogosi e dalle regioni con neoplasia intraepiteliale, che sono dotate anch'esse di captazione del radio tracciante, seppure di livello minore. Infatti, sebbene i noduli tumorali presentino dei valori di captazione di radio tracciante mediamente superiori rispetto alle zone interessate da ipertrofia, da flogosi, da neoplasia intraepiteliale o da tessuto sano, esiste una notevole sovrapposizione dei valori che non consente di trarre conclusioni definitive in fase diagnostica. Pertanto la PET non risulta utile in fase diagnostica come metodica di supporto per eseguire biopsie mirate sulle zone sospette. Inoltre, la scarsa risoluzione spaziale della CT, utilizzata come metodica di puntamento della PET, risulta inadeguata per la precisa localizzazione delle lesioni neoplastiche, che generalmente sono dell'ordine di pochi millimetri, e per definire un'eventuale superamento capsulare del tumore. Pertanto, in fase diagnostica per lo studio locale del tumore prostatico, attualmente la PET non sembra essere un esame sufficientemente accurato e non può avere un ruolo nella pratica clinica, se non all'interno di protocolli di studio.

Stadiazione linfonodale e sistemica

Data la buona affinità dimostrata dai traccianti a base di Colina nei confronti del carcinoma prostatico, ed in assenza di metodiche di imaging convenzionali accurate, sono stati eseguiti numerosi studi nel tentativo di valutare il ruolo della PET nella stadiazione linfonodale dei pazienti.

In uno studio su 67 pazienti sottoposti a PET con [11C]colina confrontata con il risultato istologico della linfectomia eseguita in corso di prostatectomia e con i risultati del follow-up, DeJong et al. hanno riscontrato una sensibilità del 80%, una specificità del 96% e un'accuratezza del 93% nella diagnosi di metastasi linfonodali: tuttavia la popolazione presa in esame presentava una malattia molto avanzata e con un PSA medio preoperatorio di 123 ng/ml [38]. Al contrario, Hacker et al. hanno confrontato la PET con [18C]colina e la linfectomia pelvica eseguita mediante la tecnica del linfonodo sentinella in 20 pazienti ad alto rischio, valutando le due tecniche con l'esito della linfectomia pelvica estesa: la PET ha dimostrato una sensibilità del 10% rispetto all'80% della linfectomia con la tecnica del linfonodo sentinella nell'identificazione delle metastasi linfonodali [39]. Allo stesso modo, in 57 pazienti a rischio intermedio-alto sottoposti a PET/CT con [11C]Colina e a successive prostatectomia radicale con linfadenectomia pelvica estesa, Schiavina et al. hanno dimostrato una sensibilità del 60% e una specificità del 97% per l'identificazione preoperatoria di metastasi linfonodali ad un'analisi per paziente, mentre la sensibilità è scesa al 41% ad un'analisi per linfonodo [40].

In un recente studio su 130 pazienti a rischio intermedio-alto sottoposti a PET con [18F] Colina e a successiva prostatectomia radicale con linfadenectomia, Beheshti et al. hanno dimostrato una relazione significativa tra i sestanti con maggiore uptake di colina e l'infiltrazione capsulare. Inoltre, pur in presenza di un'elevata specificità (96%) nella definizione del coinvolgimento linfonodale, hanno dimostrato una scarsa sensibilità (66%)

rispetto a metastasi linfonodali > 5mm, scesa al 45% all'analisi per paziente. Da notare che la PET/CT, in questa popolazione a rischio intermedio-alto, è stata in grado di modificare la scelta terapeutica (ed in particolare di risparmiare un intervento chirurgico con intento curativo) nel 15% dei casi, a causa del riscontro di metastasi linfonodali retroperitoneali o di metastasi ossee [41]. Steuber et al. in una popolazione di 20 pazienti ad alto rischio sottoposti a PET con [18F] Colina e a successiva prostatectomia radicale con linfoadenectomia, hanno dimostrato una sensibilità dello 0% nella diagnosi di metastasi linfatiche (31 linfonodi metastatici falsamente negativi) [42]. Al contrario Poulsen et al, in una casistica di 25 pazienti sottoposti a PET con [18F]Colina e a successiva prostatectomia radicale con linfoadenectomia, hanno dimostrato una sensibilità del 100% per la diagnosi di metastasi linfonodali; tuttavia i casi di metastasi linfonodale erano solamente 3 [43].

Per quanto riguarda le metastasi ossee, Even-Sapir et al [44] in uno studio eseguito su 44 pazienti affetti da tumore prostatico ad alto rischio di metastasi ($G_s \geq 8$ o $PSA \geq 20$) o con ripresa di malattia dopo trattamento primario da recidiva tumorale (con un totale del 52% di coinvolgimento osseo accertato mediante follow-up), la PET/CT con 18F-FluoroColina ha dimostrato un'accuratezza pari al 100% e nettamente superiore alla scintigrafia ossea nella diagnosi di metastasi ossee.

L'insieme di questi studi, in alcuni casi eseguiti su popolazioni ben selezionate ma di piccole dimensioni, hanno dimostrato una buona specificità per la PET nella identificazione di metastasi linfatiche, a fronte di una sensibilità relativamente scarsa (intorno al 40-60%) ed una buona accuratezza per lo studio delle metastasi ossee. In particolare la PET non sembra sufficientemente accurata nel visualizzare metastasi linfonodali < 5 mm, che rappresenta il limite inferiore del potere di risoluzione dei tomografi PET, e questo limita notevolmente una sua possibile applicazione routinaria nella stadiazione dei pazienti.

In conclusione, allo stato attuale, la PET non sembra essere sufficientemente accurata nella stadiazione linfonodale preoperatoria dei pazienti da sottoporre a linfoadenectomia poiché presenta una sensibilità intorno al 40-60%, e non è in grado di identificare i pazienti che possono essere risparmiati dalla linfoadenectomia pelvica, data la scarsa sensibilità e il basso potere predittivo positivo. Tuttavia, poiché la PET con Colina presenta livelli di sensibilità e specificità superiori rispetto alle metodiche convenzionali nell'identificazione delle metastasi linfatiche e sistemiche, in casi selezionati di pazienti a rischio elevato o molto elevato, la PET può essere indicata poiché può risultare in grado di modificare la condotta terapeutica. Ciononostante, allo stato attuale il suo uso routinario non può essere raccomandato, se non all'interno di protocolli di studio o in casi selezionati.

Trattamento del tumore prostatico

Esistono numerose opzioni terapeutiche disponibili per il trattamento del tumore della prostata, in alcuni casi sovrapponibili in termini di risultati oncologici ma con diversi effetti collaterali ed è pertanto necessario individuare la tipologia di trattamento che sia la più specifica per il singolo paziente.

L'elevata incidenza di neoplasie a basso grado, di piccole dimensioni e ben differenziate è legata soprattutto allo screening con il PSA e al numero elevato di prelievi

biopatici che vengono eseguiti oggi [45]; questi pazienti sembrano avere un'ottima prognosi a prescindere da qualunque trattamento. Con l'intento di ridurre il rischio di un sovra-trattamento, alcuni pazienti ben selezionati possono oggi essere candidati ad un trattamento conservativo mediante la sorveglianza attiva. Nella sorveglianza attiva il paziente non viene trattato immediatamente ma viene seguito con uno stretto monitoraggio ed eventualmente trattato nel momento in cui supera una soglia predefinita che identifichi progressione.

Il trattamento chirurgico, che consiste nella prostatectomia radicale (asportazione dell'intera ghiandola e di entrambe le vescicole seminali), accompagnata eventualmente dalla linfadenectomia pelvica bilaterale di stadiazione, rimane il trattamento di scelta nella malattia organo confinata in pazienti con aspettativa di vita superiore a 10 anni. L'obiettivo della prostatectomia radicale è quello di eradicare la neoplasia, preservando la continenza urinaria e, laddove risulti possibile, la potenza sessuale [46].

Oltre la prostatectomia radicale, la radioterapia conformazionale e la brachiterapia, sono emerse come modalità efficaci per i pazienti con malattia organo confinata. Non ci sono studi randomizzati che paragonino la prostatectomia radicale con la radioterapia conformazionale o la brachiterapia. Ciononostante, le tecniche sembrano garantire risultati simili al trattamento chirurgico i termini oncologici e di qualità di vita [47].

Esistono altre modalità di trattamento, come la crioterapia e l'ablazione ad ultrasuoni ad alta intensità (HIFU) [47-49], procedure mini-invasive con intento curativo non con minor morbilità ma che sono ancora considerate di carattere sperimentale.

La terapia ormonosoppressiva trova la sua applicazione elettiva nelle forme localmente avanzate e metastatiche e in tutti i casi non sia possibile effettuare l'intervento chirurgico (controindicazioni alla chirurgia, scarsa aspettativa di vita, rifiuto del paziente). La terapia farmacologica rappresenta il gold standard della terapia ormonosoppressiva poiché evita il notevole discomfort sia fisico che psicologico associato all'orchietomia [50]. Le modalità con cui a tutt'oggi può essere eseguita l'ormonosoppressione del tumore prostatico sono essenzialmente rappresentate dalla monoterapia, che utilizza un unico farmaco in grado di inibire la maggior quota di testosterone circolante, dal blocco androgenico totale, associando farmaci ad azione antigonadotropa con farmaci ad azione antiandrogena periferica e dalla terapia intermittente, alternando periodi di terapia a periodi di sospensione terapeutica. Il razionale della terapia intermittente è rappresentato dalla teoria secondo cui cicli di terapia seguiti da sospensione ritardano l'insorgenza di cloni cellulari androgeno-indipendenti e quindi refrattari alla terapia antiandrogena. Oltre a questo aspetto certamente interessante, la terapia ormonale intermittente ha lo scopo di migliorare la qualità della vita del paziente riducendo gli effetti collaterali del trattamento.

Ristadiazione dopo trattamento con intento curativo del tumore prostatico: metodiche convenzionali

Nonostante i notevoli progressi terapeutici, la probabilità di una recidiva dopo trattamento radicale è abbastanza frequente, e si verifica nel 20-50% dei pazienti entro 10 anni dopo prostatectomia radicale [51, 52] e in circa il 50% dei pazienti entro 5 anni dopo la radioterapia a fasci esterni (EBRT) [53]. La recidiva tumorale viene comunemente

definita da un progressivo aumento nel siero del PSA che, in genere, precede di molti anni la recidiva clinicamente rilevabile. Dopo la prostatectomia radicale, si definisce recidiva biochimica di malattia quando si ottiene un livello di PSA superiore a 0,2 ng / ml, confermato da due misure consecutive. Al contrario, dopo radioterapia, un valore di PSA di 2 ng/ml al di sopra del nadir definisce la presenza di una malattia persistente o di una recidiva [54].

La gestione del paziente in caso di recidiva di PCa differisce a seconda che la progressione della malattia sia limitata alla fossa prostatica o se si è verificata una diffusione a distanza [54]. Anche se la cinetica del PSA può essere impiegata con buona accuratezza nel predire la recidiva locale rispetto a quella metastatica, solo le procedure di imaging sono potenzialmente in grado di distinguere con sicurezza tra i due scenari. I pazienti con una recidiva solo locale dopo RP possono essere candidati ad una radioterapia di salvataggio con intento curativo, mentre, in caso di interessamento metastatico, la terapia locale non è consigliata se non per ragioni palliative, mentre può essere indicata una terapia ormonosoppressiva sistemica [54].

Quando si verifica una ripresa biochimica, vengono impiegate varie metodiche per distinguere le recidive locali da quelle a distanza. Il rialzo del PSA precede pressoché invariabilmente la recidiva clinica, anche molti anni prima che questa sia poi effettivamente obiettivamente rilevabile. L'esplorazione rettale viene effettuata per definire la presenza o meno di un'evidente recidiva locale di malattia, ma presenta una scarsa sensibilità e specificità. Anche l'ecografia prostatica trans rettale presenta una scarsa accuratezza diagnostica per la ristadiatione locale dopo trattamento curativo per il tumore della prostata; l'esecuzione della biopsia della loggia prostatica ed in sede perianastomotica può consentire di dimostrare con certezza la presenza di una recidiva locale, ma il suo utilizzo routinario risulta ancora controverso e non standardizzato, soprattutto in assenza di lesioni focali [54].

La risonanza magnetica endorettale presenta un'accuratezza superiore a quella della TRUS e può essere di aiuto nel rilevare le recidive locali, con un potere predittivo positivo che cresce con per valori più elevati del PSA, essendo la sensibilità della MR dopo RP e dopo EBRT rispettivamente del 84% e il 72% per valori di PSA >2 [55]. Inoltre, l'aggiunta della studio metabolico mediante ¹HMR e dello studio funzionale mediante DWI-MRI sembra implementare l'accuratezza diagnostica della MR per la diagnosi di recidiva locale di piccole dimensioni [56].

L'interessamento linfonodale può essere valutato con la CT o con la MR, con una sensibilità complessiva di circa il 65%. Le metastasi ossee sono comunemente individuati con la scintigrafia ossea (BS), che possiede una elevata sensibilità, ma una bassa specificità (circa 50%). Inoltre, la scintigrafia spesso richiede ulteriori studi di imaging convenzionali, come la risonanza magnetica o la radiografia tradizionale per confermare un quadro patologico [54]. Rimane comunque problematica la diagnostica delle recidive mediante le comuni tecniche di imaging soprattutto nei casi con valori di PSA inferiori a 20 ng / ml, in quanto vi è una alta incidenza di falsi risultati negativi.

Ruolo della PET nella ristadiatione dopo trattamento del tumore prostatico con intento curativo

La tomografia ad emissione di positroni (PET) è una tecnica di imaging molecolare total body che è stato usato con successo per individuare e localizzare le recidive dopo

trattamento primario nei pazienti con un tumore prostatico. In particolare, la modalità integrata di PET/CT, combinando le immagini di entrambe le tecniche, sta diventando sempre più uno strumento primario nella gestione dei pazienti con un tumore prostatico recidivo.

Accuratezza diagnostica

Il radiotracciante più utilizzato per la PET è il [18F]FDG, ampiamente impiegato in oncologia, ma presenta dei limiti per il PCa. Anche se il [18F]FDG può accumularsi nei tumori aggressivi e indifferenziati, il PCa presenta spesso una scarsa affinità per questo tracciante, probabilmente a causa della elevata incidenza di tumori ben differenziati [57-60]. Inoltre, il [18F]FDG è fisiologicamente escreto nel sistema urinario e quindi interferisce con l'acquisizione delle immagini a livello pelvico. Tra i traccianti alternativi che sono stati studiati e sviluppati per la ristadiatione del PCa, la Colina, marcata con ^{11}C o ^{18}F , ha dimostrato promettenti risultati [61]. Diversi studi hanno dimostrato che la PET/TC con Colina è particolarmente utile nella rivalutazione dei pazienti con una recidiva biochimica dopo trattamento radicale, per la sua capacità di identificare, con un singolo esame, la presenza della recidiva, sia in sede locale, sia a livello linfonodale, sia a livello osseo e con una sensibilità superiore rispetto alle metodiche convenzionali. Una importante superiorità della PET Colina nei confronti della PET con [18F]FDG è stata dimostrata in letteratura. Il [18F]FDG e la [11C]Colina sono stati confrontati insieme agli strumenti diagnostici di imaging convenzionali comunemente utilizzati per la ristadiatione (TRUS, CT, risonanza magnetica, BS), in un gruppo di 100 pazienti con recidiva biochimica dopo trattamento primario del tumore della prostata [61] da Picchio et al: la PET con [11C]Colina è risultata positiva con aumenti focali di captazione nel 47% dei pazienti, mentre la [18F]FDG è risultata positiva solamente nel 27% dei casi. Nello stesso studio, è stato riferito che la PET con [11C]Colina è uno strumento complementare alla diagnostica convenzionale, ma con il vantaggio di ristadiare la malattia in un singolo esame. Infine, tutti i casi di PET [11C]Colina falsamente negativi corrispondevano alle recidive locali. Come è stato riportato anche in altri studi [62], la PET con [11C]Colina è poco accurata per le recidive locali, probabilmente a causa della scarsa risoluzione spaziale che non permette l'individuazione di piccoli depositi di cellule tumorali nella loggia prostatica disabitata e per la possibile presenza di urina radioattiva a livello della uretra.

De Jong et al. [63] hanno studiato il ruolo della PET nella valutazione dei pazienti trattati mediante RP o da EBRT. In tutti i pazienti senza evidenza biochimica di malattia ($n = 14$), la PET con [11C]Colina era risultata correttamente negativa (assenza di falsi positivi), mentre nei restanti pazienti con recidiva biochimica ($n = 22$), la sede della recidiva è stata correttamente diagnosticata nel 78% dei pazienti dopo EBRT e nel 38% dopo RP. In un gruppo di 100 pazienti con ripresa biochimica valutati da Cimitan et al [64], 54 pazienti (54%) hanno mostrato un assorbimento patologico di [18F]Colina e in 53 di questi (98%) è stata confermata la presenza di una recidiva di malattia locale o a distanza. Tuttavia, nello stesso studio, la PET/CT è stata in grado di distinguere la recidiva locale da quella a distanza in 41 su 52 (79%) pazienti con valori di PSA inferiori a 4 ng/ml. Rinnab et al. [65] hanno riportato una sensibilità, una specificità, un valore predittivo positivo (VPP) e un valore predittivo negativo (VPN) della PET/CT con [11C]Colina rispettivamente del 95%, 40%, 86% e 67% nella ristadiatione dei pazienti affetti da PCa. Scattoni et al [66] hanno

valutato prospetticamente l'accuratezza della PET/TC con [11]Colina nella diagnosi di una recidiva linfonodale dopo RP riportando valori di sensibilità, specificità, VPP, VPN e accuratezza rispettivamente del 64%, 90%, 86%, 72%, 77%, calcolati su una base per singola lesione. Reske et al. [67], studiando la PET/CT con [11]Colina in 33 pazienti con diagnosi istologica di recidiva locale, hanno mostrato una sensibilità del 71%. Pelosi et al. [60] hanno dimostrato che la PET/TC con [11]Colina è stata in grado di rilevare una recidiva di PCa nel 43% dei casi (24/56). Husarik et al. [67], analizzando 68 pazienti, hanno riportato una sensibilità complessiva del 86% ma il valore medio del PSA dei pazienti studiati era relativamente elevato (PSA 10 ng/mL). Castellucci et al. [68], in un gruppo di 190 pazienti operati di prostatectomia radicale con una ripresa biochimica e non trattati con terapia ormonale, hanno dimostrato una sensibilità per la PET/CT con [11]Colina nella localizzazione della recidiva pari al 19% nei pazienti con PSA<1, del 25% nei pazienti con PSA compreso tra 1 e 2, del 41% nei pazienti con PSA compreso tra 2 e 5, e del 67% nei pazienti con PSA >5, con una sensibilità complessiva del 39% (74 casi su 190); Giovacchini et al. [69], valutando 358 pazienti con ripresa biochimica, hanno riportato una sensibilità del 44% ed hanno confermato una correlazione stretta tra valore del trigger PSA e la sensibilità della PET. Breeuwsma et al. [70], valutando la PET/TC in pazienti dopo EBRT, hanno ottenuto una sensibilità complessiva del 81%. Giovacchini et al. [71] in un gruppo selezionato di 109 pazienti con recidiva biochimica dopo RP e senza evidenza di malattia dopo imaging convenzionale, hanno riferito che la PET/TC con [11]Colina è stato suggestiva di recidiva di malattia nel 11% dei pazienti. Fuccio et al. hanno studiato 25 pazienti con recidiva biochimica e una singola metastasi ossea alla scintigrafia ossea con un PSA medio di 6 ng/ml, ed hanno identificato lesioni osse e linfonodali aggiuntive nel 44% dei casi [72].

In conclusione, la sensibilità globale della pet/tc nel rilevare la sede della recidiva del pca è risultata direttamente proporzionale al valore del psa al momento dell'esame PET ed è compresa tra il 38% e il 98%, con un valore medio di circa il 70% e con una sensibilità sempre superiore all'imaging convenzionale. Le principali differenze emerse nei diversi studi possono essere attribuite alla eterogeneità dei campioni dei pazienti studiati, ai livelli di PSA e ai diversi regimi terapeutici instaurati in questi pazienti. I risultati falsamente negativi con la PET/TC possono verificarsi nei casi con piccoli volumi di recidiva di malattia, che è una situazione frequente in fase iniziale di ripresa di malattia, ed è dovuta alla limitata risoluzione spaziale intrinseca del tomografo PET (circa 5 millimetri). È possibile avere anche dei risultati falsamente positivi quando si usa la PET invece che la PET/TC, poiché la PET da sola non è sempre in grado di determinare con precisione la sede della captazione del radiotracciante. Diversi autori riportano che un risultato falsamente positivo può essere dovuto, oltre che alla captazione fisiologica di organi sani, anche ad un maggiore assorbimento di [11]Colina nel tessuto infiammatorio, probabilmente legato a meccanismi di trasporto attivo.

Fattori predittivi di positività della PET/TC in pazienti con recidiva biochimica dopo trattamento radicale

È stato ampiamente dimostrato che la probabilità che la PET con [11]Colina sia positiva aumenta con l'aumentare dei valori di PSA [73]. Tuttavia, non è stato ancora stabilito quale cut off di PSA utilizzare correntemente per eseguire una PET. Nei pazienti

con ripresa biochimica è molto importante definire la sede di ripresa ed in particolare escludere la presenza di metastasi a distanza, dato che, in presenza di una recidiva locale, la radioterapia di salvataggio rappresenta l'unica terapia curativa; tuttavia, la radioterapia si è dimostrata efficace per valori molto bassi di PSA (inferiore a 1 o 1.5 ng / ml), ma a questi valori la PET ha una sensibilità relativamente bassa e non è indicato eseguire una PET in tutti i casi, anche per i costi elevati della metodica. Recentemente, Giovacchini et al. [74], in un'analisi di accuratezza diagnostica hanno proposto il valore di cut-off di PSA di 1.4 ng/ml per ottenere buoni valori di accuratezza diagnostica, con una sensibilità del 73% ed una specificità del 72%. Castellucci et al. [75] una popolazione di 102 pazienti operati di PR e con una recidiva biochimica con PSA <1.5 ng/ml, hanno dimostrato una sensibilità complessiva del 28% dei casi nella diagnosi di recidiva locale, ossea o linfonodale. Tuttavia, anche se diversi studi hanno dimostrato che questa tecnica può, in alcuni casi, identificare precocemente le recidive anche con valori bassi di PSA, la totalità dei dati attualmente disponibili denota una scarsa sensibilità per la PET con [11]Colina in presenza valori di PSA totale inferiori a 1 ng / ml e pertanto l'uso routinario della PET in queste condizioni è ancora controverso [76].

Recentemente è stato dimostrato che altri fattori, oltre al livello di PSA, possono predire i risultati positivi della PET. Alcuni autori hanno suggerito che, oltre al valore del PSA totale, si dovrebbero prendere in considerazione anche il tempo di raddoppiamento del PSA (PSADT). Giovacchini et al. [69,71] hanno riportato che la percentuale di pazienti positivi alla PET/TC con [11]Colina è stata del 27% per PSADT maggiore di 6 mesi, del 61% per PSADT compreso tra i 3 e 6 mesi, dell' 81% per PSADT inferiore a 3 mesi. Nello stesso studio, il PSADT è risultato un accurato fattore predittivo indipendente di positività alla PET/CT [84]. Anche nello studio di Castellucci et al. [68] è stato riferito un tasso di positività del 20%, 40%, 48% e 60% nei pazienti con PSADT maggiore di 6 mesi, compreso tra 4 e 6 mesi, compreso tra 2 e 4 mesi, e minore di 2 mesi rispettivamente. Gli autori hanno concluso che il PSADT deve essere sempre considerato per selezionare i pazienti da sottoporre a PET/TC, in modo da ridurre il numero di falsi risultati negativi e di aumentare il tasso di individuazione della malattia in fase precoce.

Oltre al PSA totale e al PSADT, sono stati studiati altri fattori predittivi indipendenti di positività alla PET/TC, come lo stadio patologico (in particolare la presenza di un tumore localmente avanzato o con linfonodi positivi) e il Gleason score elevato, anche nei pazienti con un fallimento biochimico e trattati con radioterapia di salvataggio. I pazienti con recidiva biochimica con stadio patologico pN1, stadio pT3b o pT4 hanno in genere un maggiore rischio di positività alla PET/CT rispetto ai pazienti con stadio pT2. Al contrario, il Gleason score elevato come fattore predittivo di positività alla PET, ha riportato dei risultati meno univoci dal punto di vista statistico. Infine, è stato recentemente sviluppato un nomogramma per predire la probabilità che una PET/CT sia positiva sulla base dei fattori di rischio individuali [77]. Il nomogramma si basa su alcuni parametri come l'età, il PSA, il PSADT, l'intervallo di tempo libero da progressione biochimica, il Gleason score, lo stadio patologico e la terapia ormonale e ha dimostrato una accuratezza predittiva del 81%. La PET/CT ha mostrato risultati promettenti anche per la diagnosi precoce delle metastasi ossee in pazienti trattati radicalmente PCa. Tuttavia, sono ancora necessari, per confermare questi risultati, degli studi con una popolazione più ampia di pazienti e un confronto diretto con la BS.

Per quanto riguarda l'influenza della terapia ormonale sul risultato della PET, Franceschelli et al., in un gruppo di 18 pazienti ben selezionati, hanno dimostrato che la deprivazione ormonale influenza negativamente il risultato della PET/CT con [11C]Colina: infatti i pazienti che iniziavano la terapia ormonale presentavano una negativizzazione dell'imaging PET e, viceversa, coloro che presentavano una PET negativa sotto terapia ormonale presentavano una positivizzazione dell'imaging [78]. Viceversa, Giovacchini et al [69] non hanno riscontrato una particolare influenza della terapia antiandrogenica prima dell'esame PET. Ulteriori studi sono necessari per confermare questa ipotesi.

In conclusione, la probabilità che la PET con Colina possa risultare positiva è strettamente legata al PSA al momento dell'esame, ma altri fattori, come la PSADT e lo stadio patologico, possono aiutare a selezionare i pazienti da sottoporre a PET.

Può il risultato della PET/CT modificare la strategia terapeutica nei pazienti con di ripresa biochimica di malattia?

Nei casi di una recidiva locale dopo RP, può essere indicata la radioterapia di salvataggio sulla loggia prostatica [54]. Al contrario, quando si verifica un coinvolgimento linfonodale o nei casi con metastasi a distanza, è generalmente indicato un il trattamento ormonale. La PET/CT, fornendo informazioni sulla sede della recidiva nei pazienti trattati chirurgicamente e con una recidiva biochimica, può rappresentare uno strumento diagnostico utile nel processo decisionale.

Radioterapia di salvataggio

I pazienti con recidiva locale dopo RP trattati con radioterapia di salvataggio hanno una possibilità di guarigione completa più alta quando vengono trattati con un livello di PSA "basso" (1-1.5 ng/ml). La PET/TC è scarsamente utile in questo scenario a causa del basso tasso di positività con valori di PSA <1 ng/ml. Tuttavia, poiché la radioterapia di salvataggio non è indicata in presenza di una malattia diffusa, le metastasi sistemiche dovrebbero essere sempre escluse prima di iniziare il trattamento radiante. La PET/TC, che fornisce informazioni su tutto il corpo con valori di accuratezza diagnostica superiori a quelli delle metodiche convenzionali, e può essere utilizzata nella valutazione dei pazienti candidati ad un trattamento radiante per escludere le metastasi sistemiche da sola o in associazione alle metodiche convenzionali. Alcuni parametri come la PSADT e lo stadio patologico possono aiutare a selezionare meglio i pazienti da sottoporre a PET anche per valori bassi di PSA. Inoltre alcuni pazienti selezionati possono trarre beneficio dalla radioterapia di salvataggio anche in presenza di valori di PSA più elevati, ed in questi casi la PET può essere di ausilio.

Attualmente la PET-TC non è clinicamente raccomandata per la selezione e la definizione di volume di target radiation nei casi di recidiva locale, soprattutto perché la sua sensibilità è limitata per piccoli volumi tumorali. Reske et al. [57] hanno valutato il ruolo della PET/TC nei pazienti con un piccolo volume di recidiva locale diagnosticato mediante biopsia e ha scoperto che nel 30% dei pazienti la PET/TC è risultata falsamente negativa.

La PET potrebbe avere quindi un ruolo nella stadiazione whole body prima di un intervento di RT di salvataggio allo scopo di escludere la presenza di lesioni a distanza non evidenziate da altre metodiche. Tuttavia, la bassa sensibilità della metodica PET non

consiglia un uso routinario in tutti i pazienti con PSA inferiore ad 1 ng/ml. Sicuramente la PET potrebbe avere un ruolo nei pazienti con valori di PSA più elevati, dove la presenza di lesioni a distanza è sicuramente più probabile.

Linfoadenectomia di salvataggio

Recentemente sono stati eseguiti numerosi studi sul ruolo della linfoadenectomia di salvataggio nei pazienti con malattia metastatica esclusivamente ai linfonodi dopo PR. Fino ad oggi nessuno studio randomizzato ha stabilito con certezza il ruolo della linfoadenectomia di salvataggio nei pazienti con malattia metastatica esclusivamente ai linfonodi. Anche se questa strategia di trattamento deve essere considerata ancora sperimentale, la PET/TC è stata proposta come tecnica di imaging di riferimento come guida per il trattamento chirurgico delle metastasi linfonodali retro-peritoneali e pelviche nei pazienti già trattati radicalmente per un PCa [87]. Scattoni et al. [66] hanno riportato la prima esperienza di PET/TC come guida per la dissezione linfonodale in 25 pazienti che presentano recidiva biochimica dopo RP. Gli autori hanno riportato una elevata specificità e VPP della PET/CT nel rilevare la presenza di metastasi linfonodali a livello pelvico e retro peritoneale rispettivamente del 90% e 86%, calcolato su una base per lesione. Il punto di forza della PET/TC è risultato essere il VPP, specialmente nei pazienti con PSA sia pari o superiore a 2,0 ng / ml. Al contrario, nella stessa serie di pazienti, la sensibilità e il VPN sono risultati particolarmente bassi (rispettivamente il 64% e 72%, calcolati su una base per lesione). Il basso VPN dipende principalmente dalla scarsa capacità della PET/TC di rilevare la presenza di metastasi di piccolo volume o lesioni microscopiche. Gli autori hanno concluso che l'elevato VPP, anche in pazienti con bassi valori di PSA, può fornire una base per prendere delle decisioni di un ulteriore trattamento dopo PR. I pazienti con una scansione PET negativa dovrebbero essere ulteriormente esaminati per ricercare la presenza di una eventuale malattia microscopica ed essere rigorosamente seguiti nel tempo. Al contrario, Schilling et al. [79,80], analizzando un piccolo gruppo di 10 pazienti operati di prostatectomia radicale con recidiva linfonodale diagnosticata mediante PET, hanno riferito un alto tasso di falsi positivi alla PET / TC e un limitato VPP.

Radioterapia conformazionale

Come recentemente sottolineato da Van Poppel [81], oltre alla strategia chirurgica sulle metastasi linfonodali in pazienti con recidiva biochimica dopo RP, esiste oggi la possibilità di un trattamento radioterapico mirato ed individualizzato sulle recidive linfonodali. La recente introduzione nella pratica clinica di trattamenti conformazionali ad alta intensità modulata, come la tomoterapia elicoidale (HTT), ha permesso di eseguire dei trattamenti radioterapici su misura per i linfonodi metastatici. Sebbene il ruolo della radioterapia pelvica per il PCa ad alto rischio con linfonodi positivi rimane ancora non completamente definito, recentemente, Engels et al. [82] hanno riportato che è possibile aumentare le dosi pelviche in pazienti con linfonodi positivi senza aumentare la tossicità. I progressi nelle tecniche radioterapiche come la radioterapia ad intensità modulata e la radioterapia guidata sulle immagini fornisce una migliore distribuzione della dose e può consentire nuove opportunità di un trattamento individualizzato di pazienti con PCa. In quest'ottica la PET può risultare utile nell'identificare le sedi di recidiva tumorale con una sensibilità superiore rispetto alle metodiche convenzionali.

Traccianti PET alternativi nella recidiva biochimica da PCa

Anche se Colina è il tracciante PET più utilizzato nei pazienti con PCa, vi sono altri agenti alternativi, tra cui l'Acetato e il 16-beta-18F-fluoro-5alfa-diidrotestosterone (FDHT) che sono attualmente in corso di valutazione nell'imaging del PCa.

Acetato.

È stato riportato che il [11C]Acetato entra nel pool lipidico del tessuto tumorale con un basso metabolismo ossidativo e nella sintesi di lipidi. Tuttavia, non sono stati completamente chiariti quali siano le sue vie metaboliche all'interno dei tumori maligni [83]. Diversi studi hanno valutato l'utilità dell'[11C]Acetato nella ristadiatione dopo RP. Analogamente alla Colina, l'[11C]Acetato presenta una sensibilità superiore a quella del [18F]FDG nella visualizzazione del PCa e delle sue metastasi [43]. Kotzerke et al. [84, 85] hanno riportato che l'accuratezza della Colina è molto simile quella dell'Acetato nel rilevare metastasi ossee e linfonodali. Recentemente, Veas et al. [86] hanno valutato il ruolo di entrambi i traccianti nella diagnosi precoce delle recidive dopo RP con valori di PSA inferiori a 1 ng / ml, e hanno riportato risultati simili fra i due gruppi. Seppälä et al. [87] hanno dimostrato che l'Acetato può essere utilizzato per lo studio delle lesioni a livello intraprostatico ed essere utilizzato, in combinazione con un boost radioterapico, come metodica di puntamento per trattare le zone interessate con dosi elevate senza aumentare la tossicità del trattamento. Tuttavia, sono ancora necessari studi clinici prospettici e con popolazioni omogenee per stabilire definitivamente il ruolo di Acetato nella gestione dei pazienti con PCa.

16beta-18F-fluoro-5alfa-diidrotestosterone (FDHT)

Il FDHT è un analogo strutturale del 5-alfa-diidrotestosterone, la forma principale dell'androgeno a livello intraprostatico [88]. Anche se sono attualmente disponibili solo dati preliminari il FDHT è un promettente tracciante dei pazienti con un PCa e con ripresa biochimica. Questa modalità non invasiva che è in grado anche di valutare l'espressione dei recettori degli androgeni ed può essere utile per lo sviluppo di terapie che hanno come bersaglio il recettore degli androgeni e nel monitoraggio del trattamento.

Conclusioni

Attualmente, il tracciante PET più utilizzato per la valutazione dei pazienti trattati radicalmente per un PCa e che presentano una recidiva biochimica è la Colina. L'impiego della modalità integrata PET/CT, che unisce la modalità morfologica e quella funzionale, può individuare con precisione ed in un unico momento la localizzazione e la sede della recidiva con maggiore accuratezza e più precocemente rispetto alle metodiche convenzionali. La sensibilità della PET/CT aumenta proporzionalmente con l'aumento del valore sierico del PSA. Secondo i dati attualmente disponibili, l'impiego della PET/CT con Colina può essere raccomandato solo per i valori di PSA superiori a 1 ng/ml. Inoltre, il PSADT e le variabili cliniche e patologiche (come lo stadio patologico e la terapia ormonale), sono importanti parametri predittivi di positività della PET e dovrebbero essere sempre valutati dal clinico prima di proporre l'esecuzione di una PET/TC. Inoltre, qualora indicato un trattamento di radioterapia di salvataggio, la PSADT e lo stadio patologico dovrebbero essere considerati in presenza di PSA <1 ng/ml prima di eseguire una PET.

È attualmente in valutazione la proposta innovativa di considerare la PET/TC come guida di specifici trattamenti, sia chirurgici che radioterapici, sulle lesioni recidive dopo RP. È anche in corso di definizione il ruolo potenziale dei traccianti alternativi.

Tabella riassuntiva e livelli di evidenza

Situazione clinica	Ruolo PET/TC		Grado di raccomandazione all'uso della PET/TC	
	[18F] FDG	[11C]/[18F] Colina [11C] Acetato	[18F] FDG	[11C]/[18F] Colina [11C] Acetato
Diagnosi/localizzazione tumore primitivo	Limitato L.ev. IV	Limitato L.ev. IV	D	C
Diagnosi/localizzazione linfonodi locoregionali	Limitato L.ev. IV	Parz. utile L.ev. IV	D	C
Diagnosi/localizzazione malattia metastatica	Limitato L.ev. IV	Parz. utile L.ev. IV	D	B
Ristadiazione di malattia	Limitato L.ev. IV	Utile L.ev. IV	D	A

DEFINIZIONE DEI LIVELLI DI EVIDENZA

I Prove ottenute da più studi clinici controllati randomizzati e/o da revisioni sistemiche di studi randomizzati

II Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato

III Prove ottenute da studi retrospettivi caso-controllo o loro metanalisi

IV Prove ottenute da studi di casistiche ("serie di casi") senza gruppo di controllo

V Prove basate sull'opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti come indicato in linee guida o Consensus Conference, o basate su opinioni dei membri del gruppo di lavoro responsabile di queste linee guida

FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE

A L'esecuzione di quella particolare procedura terapeutica o test diagnostico è fortemente raccomandata. Indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II

B Si nutrono dei dubbi sul fatto che quella particolare procedura o intervento debba essere sempre raccomandata, ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata

C Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento

D La procedura non è raccomandata

E Si sconsiglia fortemente l'esecuzione della procedura

Elenco Abbreviazioni

PSA: antigene prostatico specifico

DRE: esplorazione digito-rettale

TRUS: ultrasonografia trans rettale

CT: tomografia computerizzata

MR: risonanza magnetica nucleare

¹H-MRS: spettroscopia di risonanza magnetica del protone

DWI-MRI: risonanza magnetica dinamica

EBRT: radioterapia a fasci esterni

PET: tomografia ad emissione di positroni

FDG: fluorodesossiglucosio

BS: scintigrafia ossea

PCa: carcinoma prostatico

HGPIN: neoplasia prostatica intraepiteliale ad alto grado

Bibliografia :

1. Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe 2004. *Ann Oncol* 2005 Mar;16(3):481-8
2. Cancer incidence in Sweden 2004. The National Board of Health and Welfare: Stockholm
3. AIRTUM working group. Documento annuale 2009: i nuovi dati di incidenza e mortalità (periodo 2003-2005). *Epidemiologia e Prevenzione*, anno 33 (1-2) gennaio-aprile 2009, supplemento
4. Spigelman SS, McNeal JE, Freiha FS, Stamey TA. Rectal examination in volume determination of carcinoma of the prostate: clinical and anatomical correlations. *J Urol* 1986;136(6):1228-1230
5. Anfossi E, Rossi D, Grisoni V, Sauvan R, Bladou F, Serment G. What is the role of the correspondence of free PSA/total PSA in the staging of local prostate cancer? *Prog Urol* 1999;9(3):479-482
6. Lee F, Torp-Pedersen ST, Siders DB, Littrup PJ, McLeary RD. Transrectal ultrasound in the diagnosis and staging of prostate cancer. *Radiology* 1989 Mar;170(3 Pt 1):609-15
7. Heidenreich A, Aus G, Bolla M, Joniau S, Matveev VB, Schmid HP, Zattoni F. EAU Guidelines on Prostate Cancer. <http://www.uroweb.org/professional-resources/guidelines>
8. Aus G, Ahlgren G, Bergdahl S, Hugosson J. Infection after transrectal core biopsies of the prostate –risk factors and antibiotic prophylaxis. *Br J Urol* 1996;77(6):851-855
9. Collins GN, Lloyd SN, Hehir M, McKelvie GB. Multiple transrectal ultrasound-guided biopsies – true morbidity and patient acceptance. *Br J Urol* 1993;71(4):460-463
10. Aus G, Ahlgren G, Hugosson J, Pedersen KV, Rensfeldt K, Soderberg R. Diagnosis of prostate cancer: optimal number of prostate biopsies related to serum prostate-specific antigen and findings on digital rectal examination. *Scand J Urol Nephrol* 1997;31(6): 541-54
11. Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol* 1989;142(1):71-74, discussion 74-75
12. Aus G, Bergdahl S, Hugosson J, Lodding P, Pihl CG, Pileblad E. Outcome of laterally directed sextant biopsies of the prostate in screened males aged 50-66 years. Implications for sampling order. *Eur Urol* 2001;139(6):655-660, discussion 661
13. Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, Walsh PC, Epstein JI, Pearson JD. Contemporary update of the prostate cancer staging nomograms (Partin tables) for the new millennium. *Urology* 2001;58(6):843- 848
14. Masterson TA, Touijer K. The role of endorectal coil MRI in preoperative staging and decision-making for the treatment of clinically localized prostate cancer. *MAGMA* 2008 Nov;21(6):371-7
15. Mullerad M, Hricak H, Wang L, Chen HN, Kattan MW, Scardino PT. Prostate cancer: detection of extracapsular extension by genitourinary and general body radiologists at MRI imaging. *Radiology* 2004;232(1):140-6
16. Fütterer JJ, Heijmink SW, Scheenen TW, Veltman J, Huisman HJ, Vos P, Hulsbergen-Van de Kaa CA, Witjes JA, Krabbe PF, Heerschap A, Barentsz JO. Prostate cancer

- localization with dynamic contrast-enhanced MR imaging and proton MR spectroscopic imaging. *Radiology*. 2006 Nov;241(2):449-58.
17. Golimbu M, Morales P, Al-Askari S, Schulman Y. CAT scanning in staging of prostatic cancer. *Urology* 1981;18(3):305-508
 18. Hricak H, Dooks GC, Jeffrey RB, Avallone A, Jacobs D, Benton WK, Narayan P, Tanagho EA. Prostatic carcinoma: staging by clinical assessment, CT and MR imaging. *Radiology* 1987;162(2):331-336
 19. Van Poppel H, Ameye F, Oyen R, Van de Voorde W, Baert L. Accuracy of combined computerized tomography and fine needle aspiration cytology in lymph node staging of localized prostate carcinoma. *J Urol* 1994;151(5):1310-1314
 20. Thoeny HC, Triantafyllou M, Birkhaeuser FD, Froehlich JM, Tshering DW, Binser T, Fleischmann A, Vermathen P, Studer UE. Combined ultrasmall superparamagnetic particles of iron oxide-enhanced and diffusion-weighted magnetic resonance imaging reliably detect pelvic lymph node metastases in normal-sized nodes of bladder and prostate cancer patients. *Eur Urol*. 2009 Apr;55(4):761-9.
 21. Wang L, Hricak H, Kattan MW, Schwartz LH, Eberhardt SC, Chen HN, Scardino PT. Combined endorectal and phased-array MRI in the prediction of pelvic lymph node metastasis in prostate cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2006;186(3):743-748
 22. Holl G, Dorn R, Wengenmair H, Weckermann D, Sciuk J. Validation of sentinel lymph node dissection in prostate cancer: experience in more than 2,000 patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009 Sep;36(9):1377-82
 23. Whitmore WF Jr. Natural history and staging of prostate cancer. *Urol Clin North Am* 1984 May;11(2): 205-20
 24. McGregor B, Tulloch AG, Quinlan MF, Lovegrove F. The role of bone scanning in the assessment of prostatic carcinoma. *Br J Urol* 1978 May;50(3):178-81
 25. O'Donoghue EP, Constable AR, Sherwood T, Stevenson JJ, Chisholm GD. Bone scanning and plasma phosphatases in carcinoma of the prostate. *Br J Urol* 1978 May;50(3):172-7
 26. G. Sanz, J.E. Robles and M. Giménez, Positron-emission tomography with 18fluorine-labelled deoxyglucose: utility in localized and advanced prostate cancer, *BJU Int* 84(9) (1999), 1028–1031.
 27. M. Picchio, C. Messa and C. Bandoni, Value of 11C-choline positron-emission tomography for re-staging Prostate cancer: a comparison with 18F-uorodeoxyglucose positron-emission tomography, *J Urol* 169 (2003), 1337–1340
 28. Salminen E, Hogg A, Binns D, Frydenberg M, Hicks R. Investigations with FDG-PET scanning in prostate cancer show limited value for clinical practice. *Acta Oncol* 2002;41(5):425-9
 29. I.J. DeJong, J. Pruijm and P.H. Elsinga, Visualization of Prostate cancer with 11C-choline positron-emission tomography, *Eur Uro* 142 (2002), 18–23
 30. N. Oyama, H. Akino and H. Kanamaru. 11C-acetate PET imaging of Prostate cancer, *J Nucl Med* 43 (2002), 181–186
 31. Scher, M. Seitz and W. Albinger, Value of 11C-choline PET and PET/CT in patients with suspected Prostate cancer, *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 34(1) (Jan, 2007), 45–53
 32. Detection and localization of prostate cancer: correlation of (11)C-choline PET/CT with histopathologic step-section analysis. Farsad M, Schiavina R, Castellucci P, Nanni C,

- Corti B, Martorana G, Canini R, Grigioni W, Boschi S, Marengo M, Pettinato C, Salizzoni E, Monetti N, Franchi R, Fanti S. *J Nucl Med*. 2005 Oct;46(10):1642-9
33. Yamaguchi T, Lee J, Uemura H, Sasaki T, Takahashi N, Oka T, Shizukuishi K, Endou H, Kubota Y, Inoue T.
Prostate cancer: a comparative study of 11C-choline PET and MR imaging combined with proton MR spectroscopy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2005 Jul;32(7):742-8
 34. Testa C, Schiavina R, Lodi R, Salizzoni E, Corti B, Farsad M, Kurhanewicz J, Manferrari F, Brunocilla E, Tonon C, Monetti N, Castellucci P, Fanti S, Coe M, Grigioni WF, Martorana G, Canini R, Barbiroli B. Prostate cancer: sextant localization with MR imaging, MR spectroscopy, and 11C-choline PET/CT. *Radiology*. 2007 Sep;244(3):797-806
 35. Igerc I, Kohlfürst S, Gallowitsch HJ, Matschnig S, Kresnik E, Gomez-Segovia I, Lind P. The value of 18F-choline PET/CT in patients with elevated PSA-level and negative prostate needle biopsy for localisation of prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008 May;35(5):976-83. Epub 2008 Jan
 36. Martorana G, Schiavina R, Corti B, Farsad M, Salizzoni E, Brunocilla E, Bertaccini A, Manferrari F, Castellucci P, Fanti S, Canini R, Grigioni WF, D'Errico Grigioni A 11C-choline positron emission tomography/computerized tomography for tumor localization of primary prostate cancer in comparison with 12-core biopsy. *J Urol*. 2006 Sep;176(3):954-60; discussion 960. Erratum in: *J Urol*. 2006 Dec;176(6 Pt 1):2749.
 37. Rinnab L, Blumstein NM, Mottaghy FM, Hautmann RE, Küfer R, Hohl K, Reske SN. 11C-choline positron-emission tomography/computed tomography and transrectal ultrasonography for staging localized prostate cancer. *BJU Int* 2007 Jun;99(6):1421-6
 38. De Jong IJ, Pruim J, Elsinga PH, Vaalburg W, Mensink HJ. Preoperative staging of pelvic lymph nodes in prostate cancer by 11C-choline PET. *J Nucl Med*. 2003 Mar;44(3):331-5
 39. Hacker A, Jeschke S, Leeb K, et al. Detection of pelvic lymph node metastases in patients with clinically localized prostate cancer: comparison of [18F]fluorocholine positron emission tomography-computerized tomography and laparoscopic radioisotope guided sentinel lymph node dissection. *J Urol* 2006;176:2014–9
 40. Schiavina R, Scattoni V, Castellucci P, Picchio M, Corti B, Briganti A, Franceschelli A, Sanguedolce F, Bertaccini A, Farsad M, Giovacchini G, Fanti S, Grigioni WF, Fazio F, Montorsi F, Rigatti P, Martorana G. 11C-choline positron emission tomography/computerized tomography for preoperative lymph-node staging in intermediate-risk and high-risk prostate cancer: comparison with clinical staging nomograms. *Eur Urol*. 2008 Aug;54(2):392-401
 41. Beheshti M, Imamovic L, Broinger G, Vali R, Waldenberger P, Stoiber F, Nader M, Gruy B, Janetschek G, Langsteger W. 18F choline PET/CT in the preoperative staging of prostate cancer in patients with intermediate or high risk of extracapsular disease: a prospective study of 130 patients. *Radiology*. 2010 Mar;254(3):925-33
 42. Steuber T, Schlomm T, Heinzer H, Zacharias M, Ahyai S, Chun KF, Haese A, Klutmann S, Köllermann J, Sauter G, Mester J, Mikecz P, Fisch M, Huland H, Graefen M, Salomon G. [F(18)]-fluoroethylcholine combined in-line PET-CT scan for detection of lymph-node metastasis in high risk prostate cancer patients prior to radical prostatectomy:

- Preliminary results from a prospective histology-based study. *Eur J Cancer*. 2010 Jan;46(2):449-55.
43. Poulsen MH, Bouchelouche K, Gerke O, Petersen H, Svolgaard B, 19 Marcussen N, Svolgaard N, Ogren M, Vach W, Høilund-Carlsen PF, Geertsen U, Walter S. [(18)F]-fluorocholine positron-emission/computed tomography for lymph node staging of patients with prostate cancer: preliminary results of a prospective study. *BJU Int*. 2010 Jan 19
 44. Even-Sapir E, Metser U, Mishani E, Lievshitz G, Lerman H, Leibovitch I. The detection of bonemetastases in patients with high-risk prostate cancer: 99mTc-MDP Planar bone scintigraphy, singleandmultifield-of-view SPECT, 18F-fluoride PET/CT. *J Nucl Med* 2006 Feb;47(2):287-97
 45. Klotz L. Active surveillance for prostate cancer: patient selection and management. *Curr Oncol*. 2010 Sep;17 Suppl 2:S11-7
 46. Bianco FJ Jr, Scardino PT, Eastham JA. Radical prostatectomy: long-term cancer control and recovery of sexual and urinary function (“trifecta”). *Urology* 2005 Nov;66(5Suppl):83-94
 47. Heidenreich A, Aus G, Bolla M, Joniau S, Matveev VB, Schmid HP, Zattoni F. EAU guidelines on prostate cancer. *Eur Urol*. 2008;53:68-80
 48. Fahmy WE, Bissada NK. Cryosurgery for prostate cancer. *Arch Androl* 2003 Sep-Oct;49(5):397-407
 49. Rees J, Patel B, Macdonagh R, Persad R. Cryosurgery for prostate cancer. *BJU Int* 2004 Apr;93(6):710-14
 50. Beerlage HP, Thüroff S, Madersbacher S, Zlotta AR, Aus G, de Reijke TM, de la Rosette JJ. Current status of minimally invasive treatment options for localized prostate carcinoma. *Eur Urol* 2000 Jan;37(1):2-13
 51. Al-Mamgani A, Lebesque JV, Heemsbergen WD, Tans L, Kirkels WJ, Levendag PC, Incrocci L. Controversies in the treatment of high-risk prostate cancer--what is the optimal combination of hormonal therapy and radiotherapy: a review of literature. *Prostate*. 2010 May 15;70(7):701-9. Review.
 52. [Freedland SJ](#), [Presti JC Jr](#), [Amling CL](#), [Kane CJ](#), [Aronson WJ](#), [Dorey F](#), [Terris MK](#); [SEARCH Database Study Group](#). Time trends in biochemical recurrence after radical prostatectomy: results of the SEARCH database. *Urology*. 2003;61:736-41
 53. Han M, Partin AW, Zahurak M, Piantadosi S, Epstein JI, Walsh PC. Biochemical (prostate specific antigen) recurrence probability following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *J Urol*. 2003;169:517-23
 54. Chism DB, Hanlon AL, Horwitz EM, Feigenberg SJ, Pollack A. A comparison of the single and double factor high-risk models for risk assignment of prostate cancer treated with 3D conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;59:380-5
 55. Heidenreich A, Aus G, Bolla M, Joniau S, Matveev VB, Schmid HP, Zattoni F. EAU guidelines on prostate cancer. *Eur Urol*. 2008;53:68-80
 56. Cirillo S, Petracchini M, Scotti L, Gallo T, Macera A, Bona MC, Ortega C, Gabriele P, Regge D. Endorectal magnetic resonance imaging at 1.5 Tesla to assess local recurrence following radical prostatectomy using T2-weighted and contrast-enhanced imaging. *Eur Radiol*. 2009;19:761-9

57. Sciarra A, Panebianco V, Salciccia S, Osimani M, Lisi D, Ciccariello M, Passariello R, Di Silverio F, Gentile V.
Role of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance (MR) imaging and proton MR spectroscopic imaging in the detection of local recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer. *Eur Urol.* 2008 Sep;54(3):589-600.
58. Reske SN, Blumstein NM, Glatting G. [(11)C]choline PET/CT imaging in occult local relapse of prostate cancer after radical prostatectomy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2008;35:9-17
59. Richter JA, Rodríguez M, Rioja J, Peñuelas I, Martí-Climent J, Garrastachu P, Quincoces G, Zudaire J, García-Velloso MJ. Dual Tracer (11)C-Choline and FDG-PET in the Diagnosis of Biochemical Prostate Cancer Relapse After Radical Treatment. *Mol Imaging Biol.* 2010 Apr;12(2):210-7
60. Hoh CK, Schiepers C, Seltzer MA, Gambhir SS, Silverman DH, Czernin J, Maddahi J, Phelps ME. PET in oncology: will it replace the other modalities? *Semin Nucl Med.* 1997;27:94-106
61. Pelosi E, Arena V, Skanjeti A, Pirro V, Douroukas A, Pupi A, Mancini M.. Role of whole-body 18F-choline PET/CT in disease detection in patients with biochemical relapse after radical treatment for prostate cancer. *Radiol Med.* 2008;113:895-904
62. Picchio M, Messa C, Landoni C, Gianolli L, Sironi S, Brioschi M, Matarrese M, Matei DV, De Cobelli F, Del Maschio A, Rocco F, Rigatti P, Fazio F. Value of [11C]choline-positron emission tomography for re-staging prostate cancer: a comparison with [18F]fluorodeoxyglucose-positron emission tomography. *J Urol.* 2003;169:1337-40
63. De Jong IJ, Pruim J, Elsinga PH, Vaalburg W, Mensink HJ. 11C-choline positron emission tomography for the evaluation after treatment of localized prostate cancer. *Eur Urol.* 2003;44:32-8; discussion 8-9
64. Cimitan M, Bortolus R, Morassut S, Canzonieri V, Garbeglio A, Baresic T, Borsatti E, Drigo A, Trovò MG. [(18)F]fluorocholine PET/CT imaging for the detection of recurrent prostate cancer at PSA relapse: experience in 100 consecutive patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2006;33:1387-98
65. Rinnab L, Mottaghy FM, Blumstein NM, Reske SN, Hautmann RE, Hohl K, Möller P, Wiegel T, Kuefer R, Gschwend JE. Evaluation of [11C]- choline positron-emission/computed tomography in patients with increasing prostate-specific antigen levels after primary treatment for prostate cancer. *BJU Int.* 2007;100:786-93
66. Scattoni V, Picchio M, Suardi N, Messa C, Freschi M, Roscigno M, Da Pozzo L, Bocciardi A, Rigatti P, Fazio F. Detection of lymph-node metastases with integrated [11C]choline PET/CT in patients with PSA failure after radical retropubic prostatectomy: results confirmed by open pelvicretroperitoneal lymphadenectomy. *Eur Urol.* 2007;52:423-9
67. Husarik DB, Miralbell R, Dubs M, John H, Giger OT, Gelet A, Cserenyák T, Hany TF. Evaluation of [(18)F]-choline PET/CT for staging and restaging of prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2008;35:253-63
68. Castellucci P, Fuccio C, Nanni C, Santi I, Rizzello A, Lodi F, Franceschelli A, Martorana G, Manferrari F, Fanti S. Influence of trigger PSA and PSA kinetics on 11C-Choline PET/CT detection rate in patients with biochemical relapse after radical prostatectomy. *J Nucl Med.* 2009;50:1394-400

69. Giovacchini G, Picchio M, Coradeschi E, Bettinardi V, Gianolli L, Scattoni V, Cozzarini C, Di Muzio N, Rigatti P, Fazio F, Messa C. Predictive factors of [(11)C]choline PET/CT in patients with biochemical failure after radical prostatectomy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009;37:301-9
70. Breeuwsma AJ, Pruijm J, van den Bergh AC, Leliveld AM, Nijman RJ, Dierckx RA, de Jong IJ. Detection of local, regional, and distant recurrence in patients with psa relapse after external-beam radiotherapy using (11)C-choline positron emission tomography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 May 1;77(1):160-4
71. Giovacchini G, Picchio M, Briganti A, Cozzarini C, Scattoni V, Salonia A, Landoni C, Gianolli L, Di Muzio N, Rigatti P, Montorsi F, Messa C. [11C]Choline PET/CT for restaging prostate cancer patients with biochemical failure after radical prostatectomy and no evidence of disease on conventional imaging. *J Urol*. 2010 Sep;184(3):938-43
72. Fuccio C, Castellucci P, Schiavina R, Santi I, Allegri V, Pettinato V, Boschi S, Martorana G, Al-Nahhas A, Rubello D, Fanti S. Role of 11C-choline PET/CT in the restaging of prostate cancer patients showing a single lesion on bone scintigraphy. *Ann Nucl Med*. 2010 Jul;24(6):485-92. Epub 2010 Jun 11
73. Picchio M, Crivellaro C, Giovacchini G, Gianolli L, Messa C. PET-CT for treatment planning in prostate cancer. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2009;53:245-68
74. Giovacchini G, Picchio M, Scattoni V, Garcia Parra R, Briganti A, Gianolli L, Montorsi F, Messa C. PSA Doubling time for prediction of [11C]Choline PET/CT findings in prostate with biochemical failure after radical prostatectomy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:1106-16
75. Castellucci P, Fuccio C, Rubello D, Schiavina R, Santi I, Nanni C, Allegri V, Montini GC, Ambrosini V, Boschi S, Martorana G, Marzola MC, Fanti S. Is there a role for (11)C-choline PET/CT in the early detection of metastatic disease in surgically treated prostate cancer patients with a mild PSA increase <1.5 ng/ml? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010 Sep 17
76. Krause BJ, Souvatzoglou M, Tuncel M, Herrmann K, Buck AK, Praus C, Schuster T, Geinitz H, Treiber U, Schwaiger M. The detection rate of [11C]choline-PET/CT depends on the serum PSA-value in patients with biochemical recurrence of prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008;35:18-23
77. Giovacchini G, Picchio M, Scattoni V, Garcia Parra R, Briganti A, Gianolli L, Montorsi F, Messa C. PSA doubling time for prediction of [(11)C]choline PET/CT findings in prostate cancer patients with biochemical failure after radical prostatectomy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010 Jun;37(6):1106-16.
78. Franceschelli A, Schiavina R, Bertaccini A, Manferrari F, Garofalo M, Sanguedolce F, Borghesi M, Molducci S, Palmieri F, Vitullo G, Martorana G: Influence of hormonal deprivation on 11C-Choline PET/CT findings in patients with recurrent PC. *Eur Urol Suppl* 2009
79. Schilling D, Schlemmer HP, Wagner PH, Böttcher P, Merseburger AS, Aschoff P, Bares R, Pfannenbergl C, Ganswindt U, Corvin S, Stenzl A. Histological verification of 11C-choline-positron emission/computed tomography-positive lymph nodes in patients with biochemical failure after treatment for localized prostate cancer. *BJU Int*. 2008;102:446-51

80. Martorana G, Schiavina R, Franceschelli A. Should we perform imaging guided lymph node dissection in patients with lymphatic recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy? *Eur Urol.* 2009;55:1302-4
81. Van Poppel H. Is radiotherapy useful in node-positive prostate cancer patients after radical prostatectomy? *Eur Urol.* 2009;55:1012-3
82. Engels B, Soete G, Tournel K, Bral S, De Coninck P, Verellen D, Storme G. Helical tomotherapy with simultaneous integrated boost for high-risk and lymph node-positive prostate cancer: early report on acute and late toxicity. *Technol Cancer Res Treat.* 2009;8:353-60
83. Veas H, Buchegger F, Albrecht S, Khan H, Husarik D, Zaidi H, Soloviev D, Hany TF, Miralbell R. 18F-choline and/or 11C-acetate positron emission tomography: detection of residual or progressive subclinical disease at very low prostate-specific antigen values (<1 ng/mL) after radical prostatectomy. *BJU Int.* 2007;99:1415-20
84. Kotzerke J, Volkmer BG, Glatting G, van den Hoff J, Gschwend JE, Messer P, Reske SN, Neumaier B. Intraindividual comparison of [11C]acetate and [11C]choline PET for detection of metastases of prostate cancer. *Nuklearmedizin.* 2003;42:25-30
85. Veas H, Buchegger F, Albrecht S, Khan H, Husarik D, Zaidi H, Soloviev D, Hany TF, Miralbell R. 18F-choline and/or 11C-acetate positron emission tomography: detection of residual or progressive subclinical disease at very low prostate-specific antigen values (<1 ng/mL) after radical prostatectomy. *BJU Int.* 2007 Jun;99(6):1415-20.
86. Seppala J, Seppanen M, Arponen E, Lindholm P, Minn H. Carbon-11 acetate PET/CT based dose escalated IMRT in prostate cancer. *Radiother Oncol.* 2009;93:234-40
87. Larson SM, Morris M, Gunther I, Beattie B, Humm JL, Akhurst TA, Finn RD, Erdi Y, Pentlow K, Dyke J, Squire O, Bornmann W, McCarthy T, Welch M, Scher H. Tumor localization of 16beta-18Ffluoro- 5alpha-dihydrotestosterone versus 18F-FDG in patients with progressive, metastatic prostate cancer. *J Nucl Med.* 2004;45:366-73

4. Neoplasia vescicale

¹Maria Picchio, ²Vincenzo Scattoni

1 Dipartimento di Medicina Nucleare, Istituto Scientifico S. Raffaele, Milano

2 Dipartimento di Urologia, Istituto Scientifico S. Raffaele, Milano

Epidemiologia del tumore vescicale

Il carcinoma uroteliale della vescica è una neoplasia più comune di tutto il tratto urinario [1] ed è alquanto diffuso nella popolazione, rappresentando la quarta causa di morte nel sesso maschile e la nona in quello femminile. Ogni anno, a livello mondiale, vengono registrati 130000 decessi e 330000 nuovi casi [2]. Al momento della diagnosi circa il 75%-85% dei pazienti presenta lesioni superficiali mentre il 15%-25% ha una malattia già avanzata con invasione dei tessuti circostanti [2]. Nei paesi industrializzati più del 90% dei tumori provengono dalle cellule epiteliali di transizione (carcinoma a cellule transizionali) mentre nei paesi in via di sviluppo circa il 75% dei casi sono carcinomi a cellule squamose, prevalentemente causati da infezioni parassitarie. Forme istologiche più rare sono rappresentate da carcinoma a piccole cellule, adenocarcinoma, linfoma primario e sarcoma.

In Europa (Unione dei Paesi Europei) il carcinoma della vescica è la quarta neoplasia più frequente tra la popolazione maschile, con una percentuale del 7% tra tutti i tumori maschili. Il tasso di incidenza annua è di 32/100.000 per gli uomini e 9/100.000 per le donne, mentre il dato sulla mortalità annua è di 9/100.000 (11 per gli uomini, 4 per le donne) [3]. Circa il 70% dei pazienti affetti da carcinoma della vescica ha un'età superiore a 65 anni. Negli uomini, l'incidenza per età cresce rapidamente da un 1/100.000 all'anno in pazienti al di sotto dei 45 anni, fino a 25/100.000 all'anno in pazienti di età compresa tra i 45 e i 64 anni, per poi crescere ad un tasso più ridotto nelle decadi successive (87/100.000 all'anno tra i 65 e i 74 anni, e 129/100.000 all'anno oltre i 75 anni) Nei Paesi europei le morti per carcinoma della vescica sono state circa 49.000 [3].

Diagnosi e stadiazione del carcinoma vescicale: metodiche convenzionali

La valutazione della prognosi del paziente dopo trattamento chirurgico, intesa come sopravvivenza e rischio di recidiva, si basa essenzialmente sulla corretta stadiazione del tumore primitivo [4]. Pazienti con tumore extravescicale mostrano una probabilità di recidiva significativamente più alta rispetto a quelli con tumore organo-confinato [5] La stadiazione del tumore primitivo si basa generalmente sul quadro endoscopico della cistoscopia ma viene definita dall'esame istologico derivante dalla resezione trans uretrale della neoplasia. Per le lesioni non invasive di basso grado, la resezione endoscopica è sufficiente per la stadiazione e la terapia. Per quelle di alto grado ed invasive è necessario procedere con ulteriori esami diagnostici. Le più comuni modalità di imaging utilizzate nella diagnosi e nella stadiazione del cancro della vescica sono rappresentate dalla tomografia computerizzata (TC) e dalla risonanza magnetica (RM) addominali. Diversi studi riportano che la TC rappresenta uno strumento efficace nella stadiazione del carcinoma vescicale [6]. Tuttavia ulteriori lavori sostengono che la RM, eseguita in modalità dinamica, con somministrazione di mezzo di contrasto, è risulta

superiore alla TC soprattutto nella valutazione dell'estensione extravescicale del tumore e del grado d' invasione dei tessuti circostanti [6] In presenza di tumori infiltranti e di sintomi ossei dolorosi, con alterazione dei livelli di fosfatasi alcalina nel sangue, la stadiazione della malattia è in genere integrata dalla scintigrafia ossea con difosfonati, per l'identificazione di eventuali metastasi del tessuto scheletrico.[7, 8, 9]

Anche la presenza di linfonodi regionali aumentati di volume alla stadiazione per immagini ha un forte valore prognostico negativo, dato che il tasso di sopravvivenza a 5 anni è del 20-35% quando questi siano confermati all'esame istologico dopo linfadenomectomia [10,11]. Il livello di accuratezza della TC e della RM nell'identificazione di linfonodi patologici è di circa il 70-90% per la TC, con tassi di falsi negativi del 25-40%, e del 64-92% per la RM [12]. Ciò è dovuto alla difficoltà di caratterizzare con precisione i linfonodi con diametro inferiore al centimetro. Inoltre, le metastasi linfonodali del cancro della vescica hanno spesso un aspetto simile ai linfonodi normali causando risultati falsi negativi sia in TC che in RM. Queste limitazioni possono determinare, in fase di pianificazione del trattamento chirurgico, un insufficiente ampliamento della resezione chirurgica [13].

Tabella n. 1

Classificazione TNM (Tumor Node Metastasis) del 2009 per il carcinoma della vescica.

TX	Tumore primitivo non identificabile
T0	Tumore primitivo non evidenziabile
Ta	Carcinoma papillare non invasivo
Tis	Carcinoma in situ: "tumore piatto"
T1	Tumore che invade il tessuto connettivo sottoepiteliale
T2	Tumore che invade la parete muscolare T1a Invasione superficiale della parete muscolare (metà interna) T1b Invasione profonda della parete muscolare (metà esterna)
T3	Tumore che invade i tessuti perivescicali T3a: Microscopicamente T3b: Macroscopicamente (massa extravescicale)
T4	Tumore che invade qualsiasi delle seguenti strutture: prostata, utero, vagina, parete pelvica, parete addominale T4a: Tumore che invade prostata, utero, o vagina T4b: Tumore che invade parete pelvica o parete addominale
Nx	Linfonodi regionali non valutabili
N0	Linfonodi regionali liberi da metastasi
N1	Metastasi in un singolo linfonodo della piccola pelvi (ipogastrici, otturatori, iliaci interni o presacrali)
N2	Metastasi in multipli linfonodi della piccola pelvi (ipogastrici, otturatori, iliaci interni o presacrali)
N3	Metastasi a livello dei linfonodi iliaci comuni
M0	metastasi a distanza assenti
M1	metastasi a distanza

Trattamento del tumore vescicale

Il parametro più importante che condiziona la scelta tra differenti opzioni terapeutiche è il grado d'infiltrazione della parete vescicale a livello istologico, il grado di differenziazione cellulare e l'eventuale diffusione ad altre strutture. La resezione endoscopica della neoplasia vescicale (TURB) rappresenta il primo approccio terapeutico. La procedura TURB viene eseguita sia a scopo diagnostico-stadiante che curativo, poiché consente, da una parte, di valutare l'estensione locale del tumore con la possibilità di effettuare l'esame istologico dei tessuti, dall'altra, permette l'escissione della lesione stessa, quando questa risulti superficiale. Quando invece la neoplasia interessa gli strati più profondi, quali la muscolatura o il grasso perivescicale, o nel caso di tumori resistenti a trattamenti endovesicali conservativi, si rende necessaria la cistectomia radicale con concomitante dissezione linfonodale (PLND).

Tale trattamento è considerato superiore alla radioterapia ed all'intervento chirurgico conservativo sia in termini di controllo locale del tumore sia per quanto riguarda la sopravvivenza cancro-specifica [3,4,14]. Dati recenti, inoltre, indicano che l'approccio multimodale con chemioterapia neoadiuvante e cistectomia totale può migliorare in alcuni casi il tasso di sopravvivenza nei pazienti con cancro infiltrante alla vescica [15, 16].

Ruolo della PET nella diagnosi e stadiazione del tumore vescicale

PET con [18F]FDG

La PET con [18F]FDG è stata riconosciuta come una metodica diagnostica di estrema utilità per la corretta stadiazione di vari tipi di neoplasie. Come precedentemente sottolineato, il tracciante [18F]FDG viene eliminato fisiologicamente per via urinaria e questa caratteristica può risultare un limite per la visualizzazione della vescica e dei distretti limitrofi. Per questa ragione, il ruolo della PET e della PET/TC con [18F]FDG nella stadiazione del cancro della vescica è infatti argomento ancora dibattuto, soprattutto nella rilevazione della malattia in sede endovesicale e nella sua eventuale estensione ai tessuti immediatamente adiacenti.

Nel tumore primitivo, in particolare se di piccole dimensioni e se circoscritto alla mucosa o alla parete della vescica, l'escrezione urinaria di [18F]FDG può interferire con la corretta interpretazione delle immagini, nonostante il contributo delle immagini TC integrate possa aiutare nell'accurata definizione della lesione [17].

Anche per l'individuazione delle metastasi linfonodali e delle metastasi a distanza del carcinoma vescicale non esistono pareri univoci. Driekens et al [13], hanno esaminato la validità della [18F]FDG PET/TC, rispetto alla TC, in fase preoperatoria, in 55 pazienti con cancro della vescica. In particolare hanno valutato la sua utilità nel riconoscimento delle metastasi linfonodali locoregionali e delle eventuali metastasi a distanza. I risultati hanno mostrato una sensibilità, specificità ed accuratezza della metodica pari, rispettivamente, al 60%, 88% e 78% per l'identificazione di entrambi i tipi di metastasi. È stato quindi suggerito come la [18F]FDG PET/TC possa risultare un utile strumento aggiuntivo nel cancro della vescica fornendo dati metabolici che incrementano il livello di accuratezza diagnostica in sede linfonodale locoregionale ed aumentano la sensibilità di rilevazione delle metastasi a distanza.

Swinnen et al [16], in un recente studio, hanno valutato se l'impiego della [18F]FDG PET/TC potesse incrementare l'affidabilità della stadiazione preoperatoria dei linfonodi pelvici in pazienti con carcinoma invasivo metastatico della vescica (T2 o superiore, M0) o ad alto rischio di malattia superficiale ricorrente (T1G3 con o senza Tis, M0). Cinquantuno pazienti furono sottoposti ad esami TC e [18F]FDG PET/TC in fase pre-operatoria e successivamente a cistectomia radicale e linfadenectomia estesa, usando il dato istologico come gold-standard. La [18F]FDG PET/TC mostrò un'accuratezza, una sensibilità ed una specificità rispettivamente pari a 84%, 46% e 97%. Nell'analizzare i risultati della sola TC, l'accuratezza, la sensibilità e la specificità furono rispettivamente del 80%, 46% e 92%. Contrariamente al lavoro precedentemente descritto, gli Autori sostennero che l'uso della [18F]FDG PET/TC, non offre un valore aggiunto nella stadiazione linfonodale locoregionale del carcinoma invasivo della vescica rispetto alla TC. In generale, la [18F]FDG PET/TC non risulta indicata nella diagnosi e nella stadiazione locale della malattia della neoplasia vescicale, principalmente a causa dell'escrezione urinaria di [18F]FDG; tuttavia tale metodica può avere un ruolo nell'identificazione di metastasi linfonodali pelviche ed a distanza.

PET con [11C]Colina

Il tracciante oncotropo [11C]Colina, largamente utilizzato per lo studio dei pazienti affetti da carcinoma prostatico, presenta una trascurabile escrezione urinaria,

consentendo quindi una sua applicazione nella visualizzazione della neoplasia vescicale e delle sue localizzazioni secondarie. De Jong et al [18] hanno utilizzato la PET con [11C]Colina in 18 pazienti per valutare la sua efficacia nel rilevare il tumore vescicale ed hanno dimostrato una accurata identificazione del tumore in 10 dei 18 pazienti esaminati (55%). In un altro studio, Picchio et al [19] hanno confrontato l'accuratezza diagnostica della PET con [11C]Colina con quella della TC nella stadiazione preoperatoria di 27 pazienti con cancro della vescica, utilizzando come gold-standard il dato istopatologico. I risultati ottenuti hanno permesso di affermare che le metodiche PET con [11C]Colina e TC sono confrontabili per quanto riguarda l'individuazione del tumore primitivo in sede vescicale, ma la PET con [11C]Colina ha un potenziale valore aggiunto per l'individuazione delle metastasi linfonodali.

Nonostante siano necessari studi in larghe popolazioni di pazienti, la PET con [11C]Colina potrebbe avere un ruolo nella pratica clinica per la stadiazione della malattia vescicale, ed in particolare per l'identificazione delle metastasi linfonodali.

PET con [11C]Metionina

Il tracciante [11C]Metionina può essere utilizzato per la visualizzazione delle lesioni maligne in quanto nelle cellule tumorali risulta aumentato sia il metabolismo cellulare sia il trasporto degli aminoacidi. Il tracciante è stato utilizzato inoltre per lo studio della patologia neoplastica vescicale in quanto non viene eliminato per via urinaria [20]. La PET con [11C]Metionina è stata considerata superiore alla PET con [18F]FDG per la visualizzazione del tumore vescicale [21]. Tuttavia, nonostante tale metodica permetta di visualizzare il tumore primario con un diametro maggiore di 1 cm, la PET con [11C]Metionina non presenta un valore aggiunto rispetto alle metodiche di stadiazione convenzionali e pertanto il suo impiego clinico non è attualmente raccomandabile [22].

Ristadiatione dopo trattamento con intento curativo del tumore vescicale: metodiche convenzionali

La ristadiatione della malattia tumorale vescicale dopo trattamento primario consiste nel valutare con precisione la presenza di una eventuale recidiva locale o la presenza di metastasi a distanza per una migliore pianificazione della strategia terapeutica. Per il follow-up e la ristadiatione del carcinoma invasivo della vescica viene comunemente utilizzata la combinazione di TC addome completo (o total body) e di uretrocistoscopia (in caso conservazione della vescica o di neovesica). La cistoscopia permette di determinare l'entità della recidiva endovesicale mentre la TC è usata per valutare la diffusione perivescicale e per rilevare metastasi linfonodali o a distanza. È un fatto noto però che la TC può fornire dei risultati falsamente negativi nell'evidenziare la recidiva precoce nella parete della vescica, nonché per le metastasi linfonodali in sede pelvica, che ancora presentino dimensioni normali [23]. Anche in fase di ristadiatione, nel sospetto di un eventuale coinvolgimento dei distretti scheletrici, appare utile l'esecuzione della scintigrafia ossea.

Ruolo della PET nella ristadiatione dopo trattamento con intento curativo

PET/TC con [18F]FDG

La PET con [18F]FDG è utilizzata efficacemente per la ristadiatione del paziente neoplastico dopo trattamenti terapeutici nella maggioranza delle patologie neoplastiche. Nei tumori del tratto urinario, la PET con [18F]FDG, essendo una metodica total-body, viene comunemente impiegata per valutare la diffusione metastatica della malattia. Per quanto riguarda invece l'identificazione del residuo di malattia o di una recidiva locoregionale, come precedentemente sottolineato, la metodica può presentare delle limitazioni per l'interferenza della concentrazione del tracciante [18F]FDG nelle vie urinarie, dovuta all'eliminazione fisiologica del tracciante stesso. Tuttavia, studi recenti hanno dimostrato come l'uso di protocolli di acquisizione specifici e l'utilizzo di diuretico ed idratazione orale può significativamente migliorare la visualizzazione delle immagini. In particolare, *Harkirat et al* [23], in un recente studio realizzato in una popolazione di 29 pazienti, hanno confrontato l'utilità della PET/TC con [18F]FDG, eseguita con diuresi forzata e con protocollo dual-phase, con quella della sola TC, per la ristadiatione dei tumori invasivi della vescica. I risultati preliminari hanno dimostrato che le acquisizioni con [18F]FDG PET/TC, dopo furosemide ed idratazione per via orale, permette di superare le difficoltà dovute all'escrezione urinaria di [18F]FDG, migliorando drasticamente il rilevamento dei residui di malattia a livello locale e dei tumori vescicali ricorrenti.

Analogamente, *Anjos et al* [24] hanno valutato il ruolo della PET/TC con [18F]FDG nella ristadiatione del carcinoma della vescica in 17 pazienti precedentemente sottoposti a cistectomia radicale o TURB, confrontandola con i risultati della RM, cistoscopia o biopsia. Tutti i pazienti furono sottoposti ad esame standard total-body PET/TC con [18F]FDG con associate ulteriori immagini a livello pelvico 1h dopo la somministrazione endovenosa di furosemide ed idratazione orale. I risultati della [18F]FDG-PET/TC furono successivamente confermati dalla RM e dalla cistoscopia o biopsia e conclusero che la rilevazione dei tumori della vescica, localmente recidivante o residui, può essere notevolmente migliorata con la [18F]-FDG PET/TC corredata da immagini ottenute in fase tardiva, dopo diuretico ed idratazione orale. Contrariamente, *Cook et al*, hanno descritto come, sebbene il cateterismo riduca l'attività dei radio traccianti in vescica, delle piccole quantità di tracciante in urina possono ugualmente essere presenti così da determinare risultati falsamente positivi [23]. La PET/TC con il tracciante [18F]-fluoride, in prossimo futuro, potrebbe assumere un ruolo nella valutazione delle metastasi scheletriche nei pazienti con carcinoma avanzato. Tuttavia, nonostante esistano diversi studi che hanno dimostrato le proprietà di diagnostiche favorevoli della PET con [18F]-fluoride nell'individuazione delle metastasi ossee, non sono ancora disponibili dati sull'impiego di questa metodica nel ca vescicale. [25,26].

Conclusioni

Attualmente la PET con [18F]FDG non ha un significativo valore aggiunto rispetto alle metodiche convenzionali sia nella stadiazione che nella ristadiatione del paziente affetto da cancro della vescica a causa della caratteristica eliminazione urinaria del tracciante che può interferire con la visualizzazione delle regioni pelviche. Per cercare di limitare questa problematica sono stati recentemente condotti degli studi con protocolli di acquisizione specifici e diuresi forzata che hanno fornito risultati promettenti. La PET con [18F]FDG, essendo una metodica total-body, può essere molto utile per identificare

la presenza di metastasi linfonodali e, ancora di più, quelle a distanza. Nonostante il limitato numero di evidenze scientifiche sull'argomento, è stato dimostrato come, in fase di stadiazione della malattia, l'utilizzo della PET con [11C]Colina permetta di ottenere informazioni aggiuntive rispetto all'uso della PET con [18F]FDG, in particolare per la possibilità di identificare metastasi linfonodali.

I dati disponibili sull'uso della PET con [11C]Metionina, seppur ancora limitati come numero di studi, dimostrano che tale metodica non presenta un valore aggiunto rispetto alle metodiche di stadiazione convenzionali e, pertanto l'impiego clinico della PET con [11C]Metionina non è attualmente raccomandabile nello studio del carcinoma vescicale.

Tabella riassuntiva e livelli di evidenza

Situazione clinica	Ruolo PET/TC			Grado di raccomandazione all'uso della PET/TC		
	[18F]FDG	[11C]Colina	Metionina	[18F]FDG	[11C]Colina	Metionina
Diagnosi/localizzazione tumore primitivo	limitato L.ev. IV	limitato L.ev. IV	limitato L.ev. IV	D	D	D
Diagnosi/localizzazione linfonodi locoregionali	parz.utile L.ev. IV	limitato L.ev. IV	limitato L.ev. IV	C	B	C
Diagnosi/localizzazione malattia metastatica	utile L.ev. IV	n.e	n.e	B	C	C
Ristadiatione di malattia loco regionale	limitato L.ev. IV	n.e	n.e	D	D	D
Ristadiatione di malattia metastatica diffusa	utile L.ev. IV	n.e	n.e	B	C	C

DEFINIZIONE DEI LIVELLI DI EVIDENZA

I Prove ottenute da più studi clinici controllati randomizzati e/o da revisioni sistemiche di studi randomizzati

II Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato

III Prove ottenute da studi retrospettivi caso-controllo o loro metanalisi

IV Prove ottenute da studi di casistiche (“serie di casi”) senza gruppo di controllo

V Prove basate sull’opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti come indicato in linee guida o Consensus Conference, o basate su opinioni dei membri del gruppo di lavoro responsabile di queste linee guida

FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE

A L’esecuzione di quella particolare procedura terapeutica o test diagnostico è fortemente raccomandata. Indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II

B Si nutrono dei dubbi sul fatto che quella particolare procedura o intervento debba essere sempre raccomandata, ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata

C Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento

D La procedura non è raccomandata

E Si sconsiglia fortemente l'esecuzione della procedura

Elenco Abbreviazioni

PET: tomografia ad emissione di positroni

TC: tomografia computerizzata

RM: risonanza magnetica

TURB: resezione transuretrale della vescica

PLND: dissezione dei linfonodi pelvici

FDG: fluorodesossiglucosio

Bibliografia:

1. [MacVicar AD](#). Bladder cancer staging. [BJU Int](#). 2000 Jul;86 Suppl 1:111-22.
2. [Gschwend JE](#), [Fair WR](#), [Vieweg J](#). Radical cystectomy for invasive bladder cancer: contemporary results and remaining controversies. [Eur Urol](#). 2000 Aug;38(2):121-30.
3. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide, version 1.0. Lyon: IARC Press. IARC Cancer Base No. 5. 2001.
4. [Nishiyama H](#), [Habuchi T](#), [Watanabe J](#), [Teramukai S](#), [Tada H](#), [Ono Y](#), [Ohshima S](#), [Fujimoto K](#), [Hirao Y](#), [Fukushima M](#), [Ogawa O](#). Clinical outcome of a large-scale multi-institutional retrospective study for locally advanced bladder cancer: a survey including 1131 patients treated during 1990-2000 in Japan. [Eur Urol](#), 2004. 45(2): p. 176-81.
5. [Stein JP](#), [Lieskovsky G](#), [Cote R](#), [Groshen S](#), [Feng AC](#), [Boyd S](#), [Skinner E](#), [Bochner B](#), [Thangathurai D](#), [Mikhail M](#), [Raghavan D](#), [Skinner DG](#). Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. [J Clin Oncol](#) 2001;19:666-675
6. [Tekes A](#), [Kamel I](#), [Imam K](#), [Szarf G](#), [Schoenberg M](#), [Nasir K](#), [Thompson R](#), [Bluemke D](#). Dynamic MRI of bladder cancer: evaluation of staging accuracy. [AJR Am J Roentgenol](#). 2005 Jan;184(1):121-7.
7. [Saksena MA](#), [Dahl DM](#), [Harisinghani MG](#). New imaging modalities in bladder cancer. [World J Urol](#). 2006 Nov;24(5):473-80
8. [Kirkali Z](#), [Chan T](#), [Manoharan M](#), [Algaba F](#), [Busch C](#), [Cheng L](#), [Kiemeny L](#), [Kriegmair M](#), [Montironi R](#), [Murphy WM](#), [Sesterhenn IA](#), [Tachibana M](#), [Weider J](#). Bladder cancer: epidemiology, staging and grading, and diagnosis. [Urology](#). 2005 Dec;66(6 Suppl 1):4-34. Review.
9. [Jichlinski P](#). New diagnostic strategies in the detection and staging of bladder cancer. [Curr Opin Urol](#). 2003 Sep;13(5):351-5. Review.
10. [Herr, H.W. and S.M. Donat](#), Outcome of patients with grossly node positive bladder cancer after pelvic lymph node dissection and radical cystectomy. [J Urol](#), 2001. 165(1): p. 62-4; discussion 64.
11. [Liedberg, F. and W. Mansson](#), Lymph node metastasis in bladder cancer. [Eur Urol](#), 2006. 49(1): p. 13-21.
12. [Paik ML](#), [Scolieri MJ](#), [Brown SL](#), [Spirnak JP](#), [Resnick MI](#). Limitations of computerized tomography in staging invasive bladder cancer before radical cystectomy. [J Urol](#), 2000. 163(6): p. 1693-6.
13. [Drieskens O](#), [Oyen R](#), [Van Poppel H](#), [Vankan Y](#), [Flamen P](#), [Mortelmans L](#). FDG-PET for preoperative staging of bladder cancer. [Eur J Nucl Med Mol Imaging](#), 2005. 32(12): p. 1412-7.

14. Stenzl A, Cowan NC, De Santis M, Jakse G, Kuczyk MA, Merseburger AS, Ribal MJ, Sherif A, Witjes JA. The updated EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer. *Eur Urol*, 2009. 55(4): p. 815-25.
15. Sherif A, Holmberg L, Rintala E, Mestad O, Nilsson J, Nilsson S, Malmström PU; Nordic Urothelial Cancer Group. Neoadjuvant cisplatinum based combination chemotherapy in patients with invasive bladder cancer: a combined analysis of two Nordic studies. *Eur Urol*, 2004. 45(3): p. 297-303.
16. Swinnen G, Maes A, Pottel H, Vanneste A, Billiet I, Lesage K, Werbrouck P. FDG-PET/CT for the Preoperative Lymph Node Staging of Invasive Bladder Cancer. *Eur Urol*. 2009 May 18.
17. Patil VV, Wang ZJ, Sollitto RA, Chuang KW, Konety BR, Hawkins RA, Coakley FV. 18F-FDG PET/CT of transitional cell carcinoma. *AJR Am J Roentgenol*, 2009. 193(6): p. W497-504.
18. De Jong IJ, Pruijm J, Elsinga PH, Jongen MM, Mensink HJ, Vaalburg W. Visualisation of bladder cancer using (11)C-choline PET: first clinical experience. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2002. 29(10): p. 1283-8.
19. Picchio M, Treiber U, Beer AJ, Metz S, Bössner P, van Randenborgh H, Paul R, Weirich G, Souvatzoglou M, Hartung R, Schwaiger M, Piert M. Value of 11C-choline PET and contrast-enhanced CT for staging of bladder cancer: correlation with histopathologic findings. *J Nucl Med*, 2006. 47(6): p. 938-44.
20. Powles T, Murray I, Brock C, Oliver T, Avril N. Molecular positron emission tomography and PET/CT imaging in urological malignancies. *Eur Urol*, 2007. 51(6): p. 1511-20; discussion 1520-1.
21. Aus G, Abbou CC, Bolla M, Heidenreich A, Schmid HP, van Poppel H, Wolff J, Zattoni F; European Association of Urology EAU guidelines on prostate cancer. *Eur Urol*, 2005. 48(4): p. 546-51.
22. Ahlström H, Malmström PU, Letocha H, Andersson J, Långström B, Nilsson S. Positron emission tomography in the diagnosis and staging of urinary bladder cancer. *Acta Radiol*, 1996. 37(2): p. 180-5.
23. Harkirat S, Anand S, Jacob M. Forced diuresis and dual-phase F-fluorodeoxyglucose-PET/CT scan for restaging of urinary bladder cancers. *Indian J Radiol Imaging*. 20(1): p.13-9.
24. Anjos DA, Etchebehere EC, Ramos CD, Santos AO, Albertotti C, Camargo EE. 18F-FDG PET/CT delayed images after diuretic for restaging invasive bladder cancer. *J Nucl Med*, 2007. 48(5): p. 764-70.
25. Kawaguchi M, Tateishi U, Shizukuishi K, Suzuki A, Inoue T. 18F-fluoride uptake in bone metastasis: morphologic and metabolic analysis on integrated PET/CT. *Ann Nucl Med*. 2010 May;24(4):241-7.
26. Even-Sapir E, Metser U, Flusser G, Zuriel L, Kollender Y, Lerman H, Lievshitz G, Ron I, Mishani E. Assessment of malignant skeletal disease: initial experience with 18F-fluoride PET/CT and comparison between 18F-fluoride PET and 18F-fluoride PET/CT. *J Nucl Med*. 2004 Feb;45(2):272-8. *J Nucl Med*. 2004 Feb;45(2):272-8.

5. Neoplasia renale

¹Riccardo Schiavina, ²Mohsen Farsad, ¹Giuseppe Martorana,

1 U. O. Urologia, Dipartimento di Scienze Chirurgiche ed Anestesiologiche, Azienda Ospedaliero-Universitaria S. Orsola-Malpighi Università di Bologna

2 Medicina Nucleare, Ospedale Centrale di Bolzano

Epidemiologia del tumore del rene

Il Carcinoma a Cellule Renali (RCC) rappresenta il 2-3% di tutti i tumori, e mostra un'incidenza più elevata nei paesi occidentali [1]. Negli ultimi anni si è verificato un aumento generale del tasso di incidenza, nel contesto di un più diffuso utilizzo di tecniche di imaging e della crescente prevalenza dei fattori di rischio accertati quali il fumo, l'obesità e l'ipertensione [2]. Nonostante ciò, i tassi di mortalità per questa malattia in Europa si sono generalmente stabilizzati anche grazie all'incremento delle diagnosi precoci e di quelle incidentali [3]. Il picco di incidenza del RCC si verifica tra i 60 e i 70 anni di età e il rischio di sviluppare la malattia è 1.5 volte superiore negli uomini rispetto le donne [4].

Diagnosi e stadiazione del tumore del rene: metodiche convenzionali

Più del 50% dei RCC vengono diagnosticati incidentalmente [6]. Gli RCC asintomatici sono generalmente più piccoli e in uno stadio inferiore rispetto alle forme sintomatiche. Spesso l'RCC rimane asintomatico e non palpabile fino agli stadi avanzati della malattia [5]. La triade classica di dolore al fianco, ematuria e massa addominale palpabile si presenta raramente (6-10% dei casi) [7]. I sintomi clinici includono ematuria macroscopica, massa palpabile, varicocele, edema bilaterale degli arti inferiori. In presenza di questa sintomatologia si dovrebbero avviare approfondimenti diagnostici tramite indagini radiologiche. Sintomi paraneoplastici (come ipertensione, perdita di peso, febbre, neuromiopia, anemia, policitemia, amiloidosi, VES elevata e indici di funzionalità epatica alterati) sono presenti in circa il 20-30% dei pazienti con RCC.

Il grado nucleare di Fuhrman è il sistema di classificazione istopatologico più utilizzato [9]. Il RCC comprende dei sottotipi con caratteristiche genetiche ed istologiche differenti: il carcinoma a cellule chiare (80-90%), il carcinoma papillare (10-15%), il carcinoma cromofobo (4-5%). In generale, i diversi sottotipi di RCC manifestano decorsi clinici e risposte alla terapia differenti [10].

Il RCC rappresenta l'85-90% di tutte le neoplasie renali. Il restante 10-15% dei tumori renali include una varietà di carcinomi non comuni, un gruppo di carcinomi inclassificabili e diverse masse tumorali benigne. Fatta eccezione per gli angiomiolipomi, la maggior parte di questi tumori renali meno comuni non può essere differenziata dal RCC attraverso le tecniche di imaging e dovrebbero quindi essere trattati allo stesso modo del RCC. Le cisti renali con una classificazione secondo Bosniak \geq III dovrebbero essere trattate chirurgicamente. Per gli oncocitomi, identificati tramite biopsia, il follow-up può essere considerato come opzione.

Gli angiomiolipomi, possono essere trattati (tramite chirurgia, ablazione termica ed embolizzazione arteriosa selettiva) quando il tumore è > 4 cm [11].

Il 20-30% dei pazienti sintomatici presenta una malattia metastatica alla diagnosi [8].

Lo studio radiologico del RCC dovrebbe includere immagini TC, prima e dopo contrasto, per verificare la diagnosi e fornire informazioni morfo-funzionali sul rene controlaterale; inoltre è necessario per la valutazione dello stadio tumorale (la diffusione extrarenale, il coinvolgimento venoso e dei calici, lo stato dei linfonodi e delle ghiandole surrenali).

La risonanza magnetica (RM) è alternativa alla TC, specie in presenza di problematiche legate alla somministrazione dei mezzi di contrasto TC e nelle forme cistiche. L'ecografia con mezzi di contrasto può essere utile in casi specifici [12,13].

Le masse renali possono essere classificate come solide o cistiche secondo precisi criteri di imaging. Per la valutazione delle masse renali solide, il più importante criterio per differenziare le lesioni maligne è la presenza di captazione del mezzo di contrasto [14]. Per la valutazione delle masse renali cistiche viene comunemente utilizzata la classificazione secondo Bosniak [15].

Altre procedure diagnostiche (scintigrafia ossea e TC cerebrale) devono essere considerate solo in casi selezionati se supportate da sintomi clinici o da dati di laboratorio [16]. L'arteriografia renale e la venografia inferiore ricoprono solo un ruolo limitato in pazienti selezionati. Per quanto riguarda la biopsia renale, vi è un'indicazione in casi selezionati, come nel caso di piccole masse, quando è programmata una terapia ablativa, nei pazienti candidati a sorveglianza o sottoposti a terapia sistemica senza istopatologia precedente. La biopsia ha dimostrato una elevata specificità e sensibilità per la determinazione di una eventuale malignità, tuttavia il 10-20% delle biopsie non sono conclusive [17]. Le linee guida attuali per la stadiazione patologica del carcinoma renale si basano sul TNM UICC del 2009 (tabella 1)

Tabella 1: TNM nel tumore renale (2009)

Tx	Tumore primitivo non valutabile
T0	Nessuna evidenza di tumore primitivo
T1	Tumore ≤ 7 cm, confinato al rene
T1a	Tumore ≤ 4 cm
T1b	Tumore > 4 cm ma ≤ 7 cm
T2	Tumore > 7 cm, confinato al rene
T2a	Tumore > 7 cm ma ≤ 10 cm
T2b	Tumore > 10 cm confinato al rene
T3a	Tumore esteso all'interno delle vene renali o nelle branche segmentarie (muscolari) o tumore esteso al grasso perirenale o al seno renale, ma non alla fascia di Gerota
T3b	Tumore esteso all'interno della vena cava sotto il diaframma
T3c	Tumore esteso all'interno della vena cava sopra il diaframma o infiltrante la parete della vena cava
T4	Tumore esteso alla fascia del Gerota (o il surrene omolaterale)
NX	Linfonodi regionali non valutabili
N0	Assenza di metastasi a carico dei linfonodi regionali
N1	Metastasi a un singolo linfonodo regionale
N2	Metastasi a più linfonodi regionali
M0	Assenza di metastasi a distanza
M1	Presenza di metastasi a distanza

Ruolo della PET nella diagnosi e stadiazione del tumore del rene

PET/TC con [18F]FDG

L'indagine PET riveste un ruolo importante nello studio di numerosi processi neoplastici, in particolare nella stadiazione pre-trattamento, nella valutazione della risposta alla terapia e nell'identificazione di sedi di ripresa di malattia in fase di follow-up, permettendo in una elevata percentuale di casi di ottimizzare la scelta terapeutica e di modificare il management del paziente.

Sono diversi i radionuclidi emittenti positroni impiegati nelle indagini PET, ma nello studio dei tumori maligni il fluoro-desossiglucosio marcato con fluoro-18 [18F]FDG risulta essere il tracciante più frequentemente utilizzato.

Nonostante i primi casi studiati con la FDG PET apparivano promettenti [18], i risultati ottenuti successivamente con questo radiofarmaco nello studio del carcinoma del rene sono stati deludenti, sia per quanto riguarda la capacità di differenziare lesioni benigne dal carcinoma, sia nella stadiazione del carcinoma del rene [19,20]. Nello studio condotto da Kang et al [21], dei 15 pazienti con tumore del rene solo 9 pazienti hanno dimostrato una aumentata attività metabolica con la PET con [18F]FDG, mostrando una sensibilità (60%) non soddisfacente per la diagnosi del tumore del rene. La bassa sensibilità della PET con [18F]FDG nei tumori renali è riconducibile probabilmente sia al comportamento metabolico di tali lesioni che presentano più frequentemente un basso metabolismo glucidico sia al fatto che il [18F]FDG viene escreto attraverso il sistema renale senza

essere riassorbito. Tale condizione crea uno sfavorevole rapporto tumore/fondo anche nei casi di captazione neoplastica, per la più difficile individuazione di un'iper captazione che sarebbe stata correttamente definita in altri territori [22]. Anche Aide et al [23], hanno esaminato la validità della PET con [18F]FDG, rispetto alla TC, in fase preoperatoria, in 53 pazienti con cancro del rene. Questo studio ha confermato la bassa sensibilità della PET nell'identificazione del tumore primitivo mentre ha mostrato una elevata accuratezza diagnostica della TC nella ricerca delle lesioni a distanza. Questi dati non vengono tuttavia confermati in altri lavori [24,25,26,27]. Nello studio di Kang et al. [21] la sensibilità della PET risulta essere 75% rispetto al 91.1% della TC per l'identificazione delle lesioni secondarie polmonari e di 77.3% per la ricerca delle lesioni ossee (VS 93.8% TC e scintigrafia ossea).

Relativamente all'individuazione dell'interessamento linfonodale, valgono anche per il cancro renale i favorevoli elementi di diagnostica differenziale integrativi rispetto a quelli morfostrutturali, espressi dall'elevata captazione da parte dei linfonodi metastatici indipendentemente dal loro incremento dimensionale. Allo stesso modo linfonodi di dimensioni aumentate che non captano l'FDG possono essere definiti con alta probabilità non neoplastici. Eppure, nonostante queste premesse favorevoli, non esistono al momento dati che definiscano l'utilità della [18F]FDG. Va detto peraltro, che in assenza di una verifica istologica, non è possibile escludere con certezza che possano esistere falsi negativi anche nella stadiazione linfonodale, in analogia con quanto osservato, ad esempio, in alcuni tumori neuroendocrini ben differenziati. Inoltre non è possibile predire il possibile incremento della accuratezza diagnostica nell'individuazione delle metastasi linfonodali dell'ilo, dove può essere presente uno sfavorevole rapporto tumore/fondo. Un possibile vantaggio della PET nella stadiazione dei pazienti con malattia avanzata potrebbe essere quello di contribuire alla diagnosi differenziale tra il trombo neoplastico e quello non neoplastico, modificando l'approccio chirurgico [28].

Si può concludere che, al momento, non esiste nessun ruolo per la PET nella diagnosi di cancro primitivo renale poichè la PET con [18F]FDG non ha inoltre un ruolo aggiuntivo rispetto alle informazioni ottenibili con le metodiche morfostrutturali per lo studio della neoplasia primaria e nemmeno nella definizione dell'interessamento loco-regionale, nemmeno in presenza di tumori avanzati del rene. Non ci sono inoltre attualmente i presupposti scientifici per un uso clinico routinario della [18F]FDG nella stadiazione pre-trattamento dei tumori avanzati del rene. Non si può escludere tuttavia in futuro un possibile ruolo della PET nelle sottocategorie di pazienti ad alta prevalenza di metastasi a distanza.

Trattamento del tumore renale

Per il RCC localizzato è raccomandata la chirurgia nephron-sparing [29]. La nefrectomia radicale è raccomandata nei pazienti con il RCC localizzato che non sono adatti al nephron-sparing a causa di un tumore localmente avanzato, quando la resezione parziale

è tecnicamente impossibile per una localizzazione sfavorevole del tumore o quando le condizioni generali di salute del paziente sono notevolmente compromesse. La resezione completa del RCC primario localizzato, con tecnica open o per via laparoscopica, offre una

elevata possibilità di guarigione [30,31]. Se l'imaging preoperatorio è normale, la surrenalectomia di routine non è indicata [32]. La linfadenectomia viene eseguita solamente a scopo stadiante perché la linfadenectomia estesa non migliora la sopravvivenza [33]. Nei pazienti che presentano un RCC con trombosi tumorale in assenza di diffusione metastatica, la prognosi migliora dopo trombectomia e nefrectomia. L'embolizzazione del tumore primitivo è indicata in pazienti con franca ematuria o sintomatologia locale (ad esempio dolore), in pazienti non idonei all'intervento chirurgico e prima della rimozione chirurgica di voluminose metastasi scheletriche [34,35]. L'embolizzazione tumorale prima della nefrectomia radicale non provoca nessun beneficio [36].

L'indicazioni assolute per la nefrectomia parziale sono il rene unico anatomico o funzionale oppure il RCC bilaterale. Indicazioni relative possono essere la presenza di un rene controlaterale funzionante ma affetto da una patologia che potrebbe compromettere la funzionalità renale o forme ereditarie di RCC a rischio elevato di sviluppo di tumore renale controlaterale.

In presenza di RCC localizzato unilaterale con rene sano controlaterale si parla di chirurgia conservativa in elezione [37]: in questi casi i tassi di sopravvivenza libera da recidive a lungo termine sono simili a quelli della nefrectomia radicale. Anche nella scelta di pazienti con un tumore di diametro fino a 7 cm, la chirurgia nephron-sparing ha ottenuto risultati equivalenti a quella radicale [38]. Se il tumore è stato completamente resecato, lo spessore del margine chirurgico (> 1 mm) non si correla con la probabilità di recidiva locale [39]. Se l'RCC di maggiori dimensioni è stato trattato con la chirurgia nephron-sparing, il follow-up dovrebbe essere più stretto, poiché rischio di recidiva intrarenale è aumentato. La nefrectomia radicale laparoscopica presenta una morbilità inferiore rispetto alla tecnica open. I risultati a lungo termine dei tassi di sopravvivenza libera da malattia sono equivalenti a quelli della nefrectomia open [40]. La nefrectomia radicale laparoscopica ad oggi è considerata il trattamento standard per i pazienti con malattia in stadio T1 e T2, che non sono trattabili con la chirurgia nephron-sparing [41]. Questa tecnica non dovrebbe essere eseguita in pazienti con tumori T1 per i quali è indicata la resezione parziale. In mani esperte e in pazienti selezionati, la nefrectomia parziale laparoscopica può essere un'alternativa alla chirurgia open nephron-sparing. L'indicazione ottimale per la nephron-sparing laparoscopica è un tumore relativamente piccolo e periferico [42]. La resezione parziale laparoscopica ha un tempo di ischemia intra-operatorio maggiore rispetto la nefrectomia parziale open e, pertanto, comporta un rischio più elevato di compromissione a lungo termine della funzionalità renale [43]. Questa tecnica presenta un rischio di complicanze chirurgiche superiore alla tecnica open, tuttavia i risultati oncologici, nelle due tecniche, sembrano essere paragonabili [44]. La nefrectomia parziale robot-assistita è stata recentemente introdotta nella pratica chirurgica, ma richiede ulteriori valutazioni e maggiori dati prima di poter eseguire raccomandazioni definitive [45].

La terapia adiuvante con vaccino contro gli antigeni tumorali può migliorare la durata della sopravvivenza libera da progressione (PFS), ed è particolarmente importante nei pazienti ad alto rischio di metastasi [46]. La terapia con citochine non migliora la sopravvivenza dopo nefrectomia.

Al di fuori di studi clinici controllati, non esiste alcuna indicazione per la terapia adiuvante dopo l'intervento. In caso di RCC metastatico (MRCC) la nefrectomia è curativa solo se l'intervento può rimuovere tutte le aree tumorali. Per la maggior parte dei pazienti con MRCC, la nefrectomia è solo palliativa. In una meta-analisi di due studi randomizzati, che mettono a confronto la nefrectomia associata ad immunoterapia verso l'immunoterapia da sola, si è verificata una maggiore sopravvivenza a lungo termine in pazienti sottoposti a nefrectomia [47]. In pazienti con un buon performance status, può essere raccomandata la nefrectomia associata ad interferone-alfa (IFN- α) [48]. Per quanto riguarda gli agenti targeting, attualmente non è evidente se la chirurgia citoreduttiva si debba essere effettuata prima o dopo il successo della terapia medica. Tuttavia, in assenza di dati probatori accessibili, la nefrectomia citoreduttiva è raccomandata quando possibile.

La rimozione completa delle metastasi contribuisce al miglioramento della prognosi clinica. La metastasectomia deve essere effettuata nei pazienti con malattia resecabile e un buon performance status. Può essere effettuata anche in pazienti con metastasi residue che hanno risposto ad una terapia sistemica precedente [49]. La radioterapia può ridurre significativamente la sintomatologia in pazienti selezionati con lesioni cerebrali od ossee non reseccabili [50].

Per quanto riguarda l'MRCC, la chemioterapia con 5-FU da sola è considerata inefficace nei pazienti con MRCC. Solo quando associata all'immunoterapia sembra provocare un effettivo beneficio [51]. L'interferone-alfa in monoterapia non è più raccomandato come terapia di prima linea per il MRCC. [52]. L'interleuchina-2 ha maggiori effetti collaterali dell' INF-alfa.

Ad alte dosi di IL-2 si ha una risposta completa e duratura in un numero limitato di pazienti.

L'interleuchina-2 in monoterapia può essere utilizzata in pazienti selezionati con prognosi buona [52]. Attualmente, negli Stati Uniti e in Europa, sono stati approvati per il trattamento del MRCC tre classi di farmaci inibitori dell'angiogenesi: gli inibitori della tirosina chinasi (Sorafenib, Sunitinib e Pazopanib), gli inibitori diretti di VEGF (Bevacizumab), gli inibitori di m-TOR (Temsirrolimus ed Everolimus). Gli inibitori della Tirosina chinasi possono essere considerati una valida opzione terapeutica di prima linea per trattamento per i pazienti MRCC [53].

Ruolo della PET nella stadiazione dopo trattamento del tumore del rene con intento curativo

PET con [18F]FDG

La valutazione di ripresa di malattia appare invece più promettente rispetto alla stadiazione preoperatoria anche se non esistono ancora dati sufficienti per esprimere un parere univoco. Park et al [54] sorvegliando sia con le metodiche diagnostiche convenzionali sia con la [18F]FDG 63 pazienti con RCC ad alto rischio di ripresa di malattia hanno dimostrato che i risultati delle due strategie sono paragonabili. In particolare la [18F]FDG ha identificato la ripresa di malattia in 56 pazienti (89%), mostrando una sensibilità di 89.5%, una specificità di 83.3%, un valore predittivo negativo di 92.6% ed una accuratezza diagnostica di 85.7%. Safaei et al [55], studiando 36 pazienti, avevano

riportato risultati simili. La PET con [18F]FDG, rispetto alle metodiche convenzionali, ha tuttavia il vantaggio di poter identificare, in un unico esame total body, le sedi di ripresa di malattia con una accuratezza diagnostica paragonabile alle metodiche radiologiche. Un'altro vantaggio è quello di poter utilizzare questa metodica in pazienti con funzionalità renale compromessa o con allergia ai mezzi di contrasto. La PET con [18F]FDG risulta inoltre avere un valore aggiunto nella valutazione della ripresa locale di malattia qualora esistono dubbi interpretativi con le metodiche convenzionali dovuti ad artefatti da clips chirurgiche oppure alla presenza di tessuto fibrotico-cicatrizziale. Park et al [54] in 6 pazienti sospettati ad avere una ripresa locale di malattia hanno confermato correttamente in 5 pazienti la ripresa ed hanno escluso in un paziente la recidiva locale.

Monitoraggio della chemioterapia sistemica

Recenti studi sottolineano il ruolo delle metodiche diagnostiche ibride morfo-funzionali, quali la PET-TC, nel monitoraggio delle terapie innovative, per esempio per la valutazione dell'efficacia dei farmaci inibitori dell'angiogenesi. In uno studio recente Vercellino et al [56] hanno dimostrato che è possibile valutare con la PET con [18F]FDG l'efficacia della terapia con sunitinib in pazienti con tumori avanzati del rene. La possibilità di riconoscere precocemente i responders e di cambiare la strategia terapeutica nei non-responders risulta importante sia in considerazione dei costi socio-sanitari che dal punto di vista clinico [57].

PET/TC con traccianti non-FDG

Per lo studio del cancro renale è stato proposto, accanto all'FDG, un ampio spettro di radiotraccianti, alcuni ancora a livello di ricerca sperimentale, altre già utilizzate nell'uomo. Per nessuno di essi esiste tuttavia ad oggi un ruolo clinico. I presupposti più favorevoli riguardano i traccianti con scarsa attività di fondo a livello del rene. Si tratta di traccianti in cui la captazione è seguita da un rapido wash out senza eliminazione nelle urine, a differenza di quanto avviene per l'FDG. Tra di essi, ricordiamo l' [11C] acetato, già utilizzato anche nel cancro della prostata, nel carcinoma epatocellulare e nasofaringeo e nel cancro polmonare. L'acetato è un metabolita del ciclo di Krebs e quindi del metabolismo ossidativo. Già nel 1996 Shreve et al [58] riportavano accumulo del [11C] acetato a livello del carcinoma a cellule chiare del rene. In un lavoro recente pubblicato da Oyama et al [59] sono stati correttamente identificati 14 su 20 RCC in una popolazione di 18 pazienti con una sensibilità di 70%. Lo studio di Kotzerke et al [60] ha invece messo in evidenza nell'analisi di 18 pazienti l'assenza di ipercaptazione sia nei 14 carcinomi a cellule chiare che nei 2 carcinomi papillari, con quadri scintigrafici compresi tra l'ipo e l'isoattività rispetto al parenchima circostante. Intensa concentrazione è stata invece vista negli unici 2 oncocitomi presenti nella casistica. Maleddu et al [61] ipotizzano in un case report un possibile ruolo della [11C] acetato nella valutazione precoce della terapia con inibitori di angiogenesi in pazienti con RCC avanzato.

Recentemente, con la disponibilità di nuovi anticorpi e grazie alla messa a punto di marcature con radionuclidi emettitori di positroni, come lo I-124, il Ga-68, il Cu-64, è cresciuto l'interesse per immuno-PET o radioimmunoscintigrafia [62]. Divgi et al. [63] hanno pubblicato dati relativi all'utilizzo, in un trial sull'uomo in fase 1, dell'anticorpo

chimerico G250 marcato con I-124, in grado di identificare correttamente carcinomi a cellule chiare con una sensibilità del 94% (95%CI 70-100%) e una specificità del 100% (66-100%).

L'interesse per l'Immuno-PET è aumentato ulteriormente con le prime applicazioni nell'uomo della Radioimmunoterapia con lo stesso anticorpo marcato con radioisotopi quali I-131, Y-90, Lu-177 in pazienti con carcinoma a cellule chiare metastatico. E' evidente che il razionale di queste strategie terapeutiche può essere giustificato solo dall'evidenza di una buona concentrazione neoplastica alla Radioimmunoscintigrafia [64,65,66].

Una significativa quota dei carcinomi renali sono caratterizzati da un ridotto metabolismo ossidativo come conseguenza di una rapida crescita che non si accompagna ad una corrispettiva soddisfacente angiogenesi. L'ipossia che ne deriva rappresenta uno sfavorevole determinante prognostico della progressione maligna e del potenziale metastatico, costituendo una condizione fisiopatologica che favorisce la chemioresistenza ed una ridotta risposta alla radioterapia. Definire quindi l'ipossia in un tumore è quindi un'informazione utile in termini pronostici e in alcuni casi terapeutici e sono già stati proposti in tale ambito nell'uomo alcuni radiotraccianti quali il F-18 FAZA e il F-18 MISO. Queste molecole sono caratterizzate dal fatto che diffondono normalmente sia nelle cellule ossigenate sia in quelle ipossiche, rimanendo tuttavia ritenute in concentrazioni nettamente più alte in queste ultime. Il cancro renale rappresenta uno dei modelli più interessanti per utilizzare traccianti dell'ipossia tumorale perché esiste al momento un ampio numero di tumori del rene che non rispondono a chemio ed a radioterapia, proprio per questa condizione fisiopatologica [67].

Conclusioni

Alla luce degli studi sino ad ora eseguiti, si può ritenere che non esiste un ruolo clinico routinario ed appropriato della PET con [18F]FDG nella diagnosi e nella stadiazione pre-chirurgica dei tumori del rene.

L'utilizzo della FDG PET potrebbe invece risultare utile nella valutazione di ripresa di malattia, in particolare nei pazienti ad alto rischio di recidive. Tale applicazione infatti merita ulteriori studi su casistiche più ampie. L'acquisizione di un possibile ruolo clinico potrebbe essere estremamente più rapida se i trials venissero costruiti su popolazioni caratterizzate sulla base di indicatori prognostici sfavorevoli.

L'utilizzo della PET con i farmaci non-FDG nel tumore del rene, seppur molto interessanti, sono stati eseguiti su casistiche non sufficientemente numerose e non permettono quindi considerazioni definitive sui risultati.

Tabella riassuntiva e livelli di evidenza

Situazione clinica	Ruolo PET/TC	Grado di raccomandazione all'uso della PET/TC
	[18F]FDG	[18F]FDG
Diagnosi/localizzazione tumore primitivo	Limitato L.ev. I	D
Diagnosi/localizzazione linfonodi locoregionali	Limitato L.ev. III	D
Diagnosi/localizzazione malattia metastatica	Limitato L.ev. III	C
Ristadiazione di malattia loco regionale	Limitato L.ev. III	D
Ristadiazione di malattia malattia metastatica diffusa	Utile L.ev. III	B

DEFINIZIONE DEI LIVELLI DI EVIDENZA

I Prove ottenute da più studi clinici controllati randomizzati e/o da revisioni sistemiche di studi randomizzati

II Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato

III Prove ottenute da studi retrospettivi caso-controllo o loro metanalisi

IV Prove ottenute da studi di casistiche ("serie di casi") senza gruppo di controllo

V Prove basate sull'opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti come indicato in linee guida o Consensus Conference, o basate su opinioni dei membri del gruppo di lavoro responsabile di queste linee guida

FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE

A L'esecuzione di quella particolare procedura terapeutica o test diagnostico è fortemente raccomandata. Indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II

B Si nutrono dei dubbi sul fatto che quella particolare procedura o intervento debba essere sempre raccomandata, ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata

C Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento

D La procedura non è raccomandata

E Si sconsiglia fortemente l'esecuzione della procedura

Elenco Abbreviazioni

PET: tomografia ad emissione di positroni

TC: tomografia computerizzata

RM: risonanza magnetica

RCC: Carcinoma a cellule renali

FDG: fluorodesossiglucosio

I-131: Iodio 131

I-124: Iodio 124

Y-90: Ittrio 90

Lu-177: Lutezio 177

Ga-68: Gallio 68

Cu-64: rame 64

G250: anticorpo chimerico G250

F-18 FAZA: Azomzcin-arabinofuranoside marcato con Fluoro 18

F-18 MISO: Misonidazole marcato con Fluoro 18

Bibliografia:

1. European Network of Cancer Registries. Eurocim version 4.0. European incidence database V2.3, 730 entity dictionary (2001), Lyon, 2001
2. S. Weikert, B. Ljungberg; Contemporary epidemiology of renal cell carcinoma: perspectives of primary prevention; *World J Urol* (2010) 28:247–252
3. Chow WH, Dong LM, Devesa SS.. Epidemiology and risk factors for kidney cancer; *Nat. Rev. Urol.* (2010) 7: 245–257
4. Lipworth L, Tarone RE, McLaughlin JK. The epidemiology of renal cell carcinoma. *J Urol* 2006; Dec;176(6 Pt 1):2353-8.176:2353-8
5. Novick AC, Bukowski RM, Campbell SC. *Campbell-Walsh Urology*. Philadelphia: WB Saunders, 2007: pp. 1565-638
6. Kutikov A, Fossett LK, Ramchandani P, Tomaszewski JE, Siegelman ES, Banner MP, Van Arsdalen KN, Wein AJ, Malkowicz SB. Incidence of benign pathologic findings at partial nephrectomy for solitary renal mass presumed to be renal cell carcinoma on preoperative imaging. *Urology* 2006 Oct;68(4):737-40
7. Lee CT, Katz J, Fearn PA, Russo P. Mode of presentation of renal cell carcinoma provides prognostic information. *Urol Oncol* 2002 Jul-Aug;7(4):135-40
8. Kim HL, Belldegrun AS, Freitas DG, Bui MH, Han KR, Dorey FJ, Figlin RA. Paraneoplastic signs and symptoms of renal cell carcinoma: implications for prognosis. *J Urol* 2003 Nov;170(5):1742-6
9. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1982;6(7):655-63
10. Delahunt B, Eble JN, McCredie MR, Bethwaite PB, Stewart JH, Bilous AM. Morphologic typing of papillary renal cell carcinoma: comparison of growth kinetics and patient survival in 66 cases. *Hum Pathol* 2001 Jun;32(6):590-5
11. Ljungberg BN, Cowan, DC, Hanbury, M Hora, MA Kuczyk, AS Merseburger, PFA Mulders, J-J Patard, IC Sinescu. *Guidelines on Renal Cell Carcinoma*; European Association of Urology 2010
12. Fan L, Lianfang D, Jinfang X, Yijin S, Ying W. Diagnostic efficacy of contrast-enhanced ultrasonography in solid renal parenchymal lesions with maximum diameters of 5 cm. *J Ultrasound Med* 2008 Jan;27(6):875-85
13. Sun MR, Pedrosa I. Magnetic resonance imaging of renal masses. *Semin Ultrasound CT MR*. 2009 Aug;30(4):326-51
14. Israel GM, Bosniak MA. How I do it: evaluating renal masses. *Radiology* 2005 Aug;236(2):441-50
15. Warren KS, McFarlane J. The Bosniak classification of renal cystic masses. *BJU Int* 2005 May; 95(7):939-42
16. Hendriksson C, Haraldsson G, Aldenborg F, Lindberg S, Pettersson S. Skeletal metastases in 102 patients evaluated before surgery for renal cell carcinoma. *Scand J Urol Nephrol* 1992;26(4):363-6
17. Brierly RD, Thomas PJ, Harrison NW, Fletcher MS, Nawrocki JD, Ashton-Key M. Evaluation of fine needle aspiration cytology for renal masses. *BJU Int* 2000; 85(1):14-8

18. [Wahl RL](#), [Harney J](#), [Hutchins G](#), [Grossman HB](#). Imaging of renal cancer using positron emission tomography with 2-deoxy-2-(18F)-fluoro-D-glucose: pilot animal and human studies. [J Urol](#). 1991 Dec;146(6):1470-74
19. [Goldberg MA](#), [Mayo-Smith WW](#), [Papanicolaou N](#), [Fischman AJ](#), [Lee MJ](#). FDG PET characterization of renal masses: preliminary experience. [Clin Radiol](#). 1997 Jul;52(7):510-5.
20. Bouchelouche, K. & Oehr, P. Recent developments in urologic oncology: positron emission tomography molecular imaging. [Curr Opin Oncol](#). 2008 May;20(3):321-6.
21. Kang, D. E., White, R. L. Jr, Zuger, J. H., Sasser, H. C. & Teigland, C. M. Clinical use of fluorodeoxyglucose F 18 positron emission tomography for detection of renal cell carcinoma. [J Urol](#). 2004 May;171(5):1806-9.
22. Ramdave, S. et al. Clinical role of F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography for detection and management of renal cell carcinoma. [J Urol](#). 2001 Sep;166(3):825-30
23. Aide N, Cappele O, Bottet P, Bensadoun H, Regeasse A, Comoz F, Sobrio F, Bouvard G, Agostini D. Efficiency of [(18)F]FDG PET in characterising renal cancer and detecting distant metastases: a comparison with CT. [Eur J Nucl Med Mol Imaging](#). 2003 Sep;30(9):1236-45
24. Safaei A, Figlin R, Hoh CK, Silverman DH, Seltzer M, Phelps ME, Czernin J. The usefulness of F-18 deoxyglucose whole-body positron emission tomography (PET) for re-staging of renal cell cancer. [Clin Nephrol](#). 2002 Jan;57(1):56-62
25. Majhail NS, Urbain JL, Albani JM, Kanvinde MH, Rice TW, Novick AC, Mekhail TM, Olencki TE, Elson P, Bukowski RM. F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the evaluation of distant metastases from renal cell carcinoma. [J Clin Oncol](#). 2003 Nov 1;21(21):3995-4000.
26. Jadvar H, Kherbache HM, Pinski JK, Conti PS. Diagnostic role of [F-18]-FDG positron emission tomography in restaging renal cell carcinoma. [Clin Nephrol](#). 2003 Dec;60(6):395-400.
27. Chang CH, Shiau YC, Shen YY, Kao A, Lin CC, Lee CC. Differentiating solitary pulmonary metastases in patients with renal cell carcinomas by 18F-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography—a preliminary report. [Urol Int](#). 2003;71(3):306-9.
28. Lai P, Bomanji JB, Mahmood S, Nagabhushan N, Syed R, Gacinovic S, Lee SM, Ell PJ.. Detection of tumour thrombus by 18F-FDG-PET/CT imaging. [Eur J Cancer Prev](#). 2007 Feb;16(1):90-4.
29. Delakas D, Karyotis I, Daskalopoulos G, Terhorst B, Lymberopoulos S, Cranidis A. Nephronsparing surgery for localized renal cell carcinoma with a normal contralateral kidney: a European three-center experience. [Urology](#) 2002 Dec;60(6):998-1002
30. Tsui KH, Shvarts O, Smith RB, Figlin RA, deKernion JB, Belldgrun A. Prognostic indicators for renal cell carcinoma: a multivariate analysis of 643 patients using the revised 1997 TNM staging criteria. [J Urol](#) 2000 Apr;163(4):1090-5
31. Cadeddu JA, Ono Y, Clayman RV, Barrett PH, Janetschek G, Fentie DD, McDougall EM, Moore RG, Kinukawa T, Elbahnasy AM, Nelson JB, Kavoussi LR. Laparoscopic nephrectomy for renal cell cancer: evaluation of efficacy and safety: a multicenter experience. [Urology](#) 1998 Nov;52(5):773-7

32. Lane BR, Tiong HY, Campbell SC, Fergany AF, Weight CJ, Larson BT, Novick AC, Flechner SM. Management of the adrenal gland during partial nephrectomy. *J Urol* 2009;181(6):2430-6: discussion 2436-7
33. Blom JH, van Poppel H, Marechal JM, Jacqmin D, Schroder FH, de Prijck L, Sylvester R. Genitourinary Tract Cancer Group. Radical nephrectomy with and without lymph-node dissection: final results of European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) randomized phase 3 trial 30881. *Eur Urol* 2009 Jan;55(1):28-34
34. Maxwell NJ, Saleem Amer N, Rogers E, Kiely D, Sweeney P, Brady AP. Renal artery embolization in the palliative treatment of renal carcinoma. *Br J Radiol* 2007 Feb;80(950):96-102
35. Kickuth R, Waldherr C, Hoppe H, Bonel HM, Ludwig K, Beck M, Triller J. Interventional management of hypervascular osseous metastasis: role of embolotherapy before orthopedic tumor resection and bone stabilization. *AJR Am J Roentgenol* 2008 Dec;191(6):W240-7
36. May M, Brookman-Amisshah S, Pflanz S, Roigas J, Hoschke B, Kendel F. Pre-operative renal arterial embolisation does not provide survival benefit in patients with radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *Br J Radiol* 2009 Aug;82(981):724-31.
37. Becker F, Siemer S, Humke U, Hack M, Ziegler M, Stockle M. Elective nephron-sparing surgery should become standard treatment for small unilateral renal cell carcinoma: long-term survival data of 216 patients. *Eur Urol* 2006 Feb;49(2):308-13
38. Matin SF, Gill IS, Worley S, Novick AC. Outcome of laparoscopic radical and open partial nephrectomy for the sporadic 4 cm or less renal tumor with a normal contralateral kidney. *J Urol* 2002 Oct;168:1356-9; discussion 1359-60
39. Yossepowitch O, Thompson RH, Leibovich BC, Eggener SE, Pettus JA, Kwon ED, Herr HW, Blute ML, Russo P. Positive surgical margins at partial nephrectomy: predictors and oncological outcomes. *J Urol* 2008 Jun;179(6):2158-63.
40. Gettman MT, Napper C, Corwin TS, Cadeddu JA. Laparoscopic radical nephrectomy: prospective assessment of impact of intact versus fragmental removal on postoperative quality of life. *J Endourol* 2002 Feb;(1)16:23-6.
41. Rosoff JS, Raman JD, Sosa RE, Del Pizzo JJ. Laparoscopic radical nephrectomy for renal masses 7 centimeters or larger. *JSLs* 2009 Apr-Jun;13(2):148-53
42. Gill IS, Kavoussi LR, Lane BR, Blute ML, Babineau D, Colombo JR Jr, Frank I, Permpongkosol S, Weight CJ, Kaouk JH, Kattan MW, Novick AC. Comparison of 1,800 laparoscopic and open partial nephrectomies for single renal tumors. *J Urol* 2007 Jul;178(1):41-6
43. Lifshitz DA, Shikanov S, Jeldres C, Deklaj T, Karakiewicz PI, Zorn KC, Eggener SE, Shalhav AL. Laparoscopic partial nephrectomy: predictors of prolonged warm ischemia. *J Urol* 2009 Sep;182:860-5
44. Abou Youssif T, Kassouf W, Steinberg J, Aprikian AG, Laplante MP, Tanguay S. Active surveillance for selected patients with renal masses: updated results with long-term follow-up. *Cancer* 2007 Sep 1;110(5):1010-14
45. Kural AR, Atug F, Tufek I, Akpınar H. Robot-assisted partial nephrectomy versus laparoscopic partial nephrectomy: comparison of outcomes. *J Endourol* 2009 Sep;23(9):1491-7

46. Galligioni E, Quaia M, Merlo A, Carbone A, Spada A, Favaro D, Santarossa M, Sacco C, Talamini R. Adjuvant immunotherapy treatment of renal carcinoma patients with autologous tumor cells and bacillus Calmette-Guèrin: five-year results of a prospective randomized study. *Cancer* 1996 Jun;77(12):2560-6
47. Jocham D, Richter A, Hoffmann L, Iwig K, Fahlenkamp D, Zakrzewski G, Schmitt E, Dannenberg T, Lehmacher W, von Wietersheim J, Doehn C. Adjuvant autologous renal tumour cell vaccine and risk of tumour progression in patients with renal-cell carcinoma after radical nephrectomy: phase III, randomised controlled trial. *Lancet* 2004 Feb;363(9409):594-9
48. Ljungberg B, Landberg G, Alamdari FI. Factors of importance for prediction of survival in patients with metastatic renal cell carcinoma, treated with or without nephrectomy. *Scand J Urol Nephrol* 2000 Aug;34(4):246-51
49. Van der Poel HG, Roukema JA, Horenblas S, van Geel AN, Debruyne FM. Metastasectomy in renal cell carcinoma: A multicenter retrospective analysis. *Eur Urol* 1999;35(3):197-203
50. Fossa SD, Kjolseth I, Lund G. Radiotherapy of metastases from renal cancer. *Eur Urol* 1982;8(6):340-2
51. Stadler WM, Huo D, George C, Yang X, Ryan CW, Karrison T, Zimmerman TM, Vogelzang NJ. Prognostic factors for survival with gemcitabine plus 5-fluorouracil based regimens for metastatic renal cancer. *J Urol* 2003 Oct;170(4 Pt 1):1141-5
52. Coppin C, Porzsolt F, Awa A, Kumpf J, Coldman A, Wilt T. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005 Jan;(1):CD001425
53. Bracarda S. et al. Randomized prospective phase II trial of two schedules of sorafenib daily and interferon-alfa2a (IFN) in metastatic renal cell carcinoma (RAPSODY): GOIRC Study 0681. *J Clin Oncol* 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement):5100
54. Park, J. W., Jo, M. K. & Lee, H. M. Significance of 18F-fluorodeoxyglucose positron-emission tomography/computed tomography for the postoperative surveillance of advanced renal cell carcinoma. *BJU Int.* 2009 Mar;103(5):615-9
55. Safaei A, Figlin R, Hoh CK, Silverman DH, Seltzer M, Phelps ME, Czernin J. The usefulness of F-18 deoxyglucose whole-body positron emission tomography (PET) for re-staging of renal cell cancer. *Clin Nephrol.* 2002 Jan;57(1):56-62
56. Vercellino L, Bousquet G, Baillet G, Barré E, Mathieu O, Just PA, Desgrandchamps F, Missot JL, Hindié E, Moretti JL. 18F-FDG PET/CT imaging for an early assessment of response to sunitinib in metastatic renal carcinoma: preliminary study. *Cancer Biother Radiopharm.* 2009 Feb;24(1):137-44
57. Lyrdal D, Boijesen M, Suurkula M, Lundstam S, Stierner U. Evaluation of sorafenib treatment in metastatic renal cell carcinoma with 2-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography and computed tomography. *Nucl Med Commun.* 2009 Jul;30(7):519-24.
58. Shreve P, Chiao PC, Humes HD, Schwaiger M, Gross MD. Carbon-11-acetate PET imaging in renal disease. *J Nucl Med* 1995;36:1595-601
59. Oyama N, Okazawa H, Kusukawa N, Kaneda T, Miwa Y, Akino H, Fujibayashi Y, Yonekura Y, Welch MJ, Yokoyama O. 11C-Acetate PET imaging for renal cell carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2009 Mar;36(3):422-7

60. Kotzerke J, Linné C, Meinhardt M, Steinbach J, Wirth M, Baretton G, Abolmaali N, Beuthien-Baumann B. [1-(11)C]acetate uptake is not increased in renal cell carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Img* 2007 Jun;34(6):884-8
61. Maleddu A, Pantaleo MA, Castellucci P, Astorino M, Nanni C, Nannini M, Busato F, Di Battista M, Farsad M, Lodi F, Boschi S, Fanti S, Biasco G.. 11C-acetate PET for early prediction of sunitinib response in metastatic renal cell carcinoma. *Tumori*. 2009 May-Jun;95(3):382-4
62. Lawrentschuk N, Davis ID, Bolton DM, Scott AM.. Positron emission tomography (PET), immuno-PET and radioimmunotherapy in renal cell carcinoma: a developing diagnostic and therapeutic relationship. *BJU Int*. 2006 May;97(5):916-22
63. Divgi CR, Pandit-Taskar N, Jungbluth AA, Reuter VE, Gönen M, Ruan S, Pierre C, Nagel A, Pryma DA, Humm J, Larson SM, Old LJ, Russo P. Preoperative characterisation of clear-cell renal carcinoma using iodine-124-labelled antibody chimeric G250 (124I-cG250) and PET in patients with renal masses: a phase I trial. *Lancet Oncol*. 2007 Apr;8(4):304-10
64. Brouwers AH, Dorr U, Lang O, Boerman OC, Oyen WJ, Steffens MG, Oosterwijk E, Mergenthaler HG, Bihl H, Corstens FH. 131I-cG250 monoclonal antibody immunoscintigraphy versus [18F]FDG-PET imaging in patients with metastatic renal cell carcinoma: a comparative study. *Nucl Med Commun*. 2002 Mar;23(3):229-36
65. Brouwers AH, van Eerd JE, Frielink C, Oosterwijk E, Oyen WJ, Corstens FH, Boerman OC. Optimization of radioimmunotherapy of renal cell carcinoma: labeling of monoclonal antibody cG250 with 131I, 90Y, 177Lu, or 186Re. *J Nucl Med*. 2004 Feb;45(2):327-37
66. Davis ID, Wiseman GA, Lee FT, Gansen DN, Hopkins W, Papenfuss AT, Liu Z, Moynihan TJ, Croghan GA, Adjei AA, Hoffman EW, Ingle JN, Old LJ, Scott AM. A phase I multiple dose, dose escalation study of cG250 monoclonal antibody in patients with advanced renal cell carcinoma. *Cancer Immun*. 2007 Aug 17;7:13
67. Lawrentschuk N, Poon AM, Foo SS, Putra LG, Murone C, Davis ID, Bolton DM, Scott AM. Assessing regional hypoxia in human renal tumours using 18F-fluoromisonidazole positron emission tomography *BJU Int*. 2005 Sep;96(4):540-6

6. Neoplasia germinale del testicolo

¹Nicola Nicolai, ²Andrea Necchi, ³Luigi Piva, ⁴Silvia Tana, ⁵Maurizio Colecchia, ⁶Flavio Crippa, ⁷Carlo Spreafico, ³Roberto Salvioni

1 SS Chirurgia del testicolo, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano.

2 SC Oncologia Medica, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano.

3 SC Urologia, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano.

4 SC Radioterapia, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano.

5 SC Anatomia Patologica, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano.

6 Medicina Nucleare, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano.

7 SC Radiologia, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano.

Epidemiologia della neoplasia germinale del testicolo

I tumori del testicolo sono neoplasie rare e costituiscono circa l'1% di tutte le neoplasie maligne del maschio. Ogni anno in Europa vengono diagnosticati circa 24.000 nuovi casi, in Italia circa 1000 casi nuovi. Il 95% dei tumori del testicolo deriva dall'epitelio germinale. I seminomi costituiscono la frazione più numerosa con un picco di incidenza compreso tra i 30-39 anni, rarissimamente sotto i 16 anni. I carcinomi embrionali sono rari tra la pubertà e i 18 anni mentre raggiungono la massima frequenza fra i 20 e i 29 anni di età. Il tumore del seno endodermico (o tumore del sacco vitellino) si manifesta quasi esclusivamente nell'infanzia. I coriocarcinomi puri si presentano in genere fra la terza e la quarta decade di vita e sono sconosciuti nell'età pediatrica. L'eziologia dei tumori testicolari non è ancora del tutto chiara: l'ipotesi attualmente più accreditata è che cloni cellulari neoplastici siano presenti probabilmente ancor prima della nascita; in questa direzione si colloca la documentata correlazione fra insorgenza di tumori germinali e alti livelli di estrogeni durante la VII settimana di gravidanza. Il criptorchidismo, l'ernia inguinale infantile, l'atrofia testicolare e l'infertilità potrebbero essere espressione di un'unica anomalia provocata dagli stessi disordini ormonali responsabili dell'insorgenza di tumori testicolari. L'orchipessia, eseguita precocemente, riduce il rischio di neoplasia e rende più facile l'osservazione del testicolo.

Diagnosi e stadiazione della neoplasia germinale del testicolo: metodiche convenzionali

Ogni lesione intratesticolare va considerata di natura neoplastica fino a che non si dimostri il contrario mediante esplorazione chirurgica. L'orchiectomia, eseguita per via inguinotomica, con legatura dei vasi spermatici e del dotto deferente all'anello inguinale interno, costituisce il primo atto diagnostico e terapeutico nel trattamento dei tumori del testicolo: essa consente di rimuovere il tumore primitivo, e di conoscerne con esattezza l'estensione locale e il tipo istologico (N.B. nei tumori del testicolo la categoria T è definita solo patologicamente, tabella 1). L'esame istologico definitivo deve riportare l'istotipo, se puro o nelle sue combinazioni, indicandone la percentuale rappresentata, l'interessamento della rete testis, dell'albuginea e del cordone spermatico, nonché la presenza d'invasione vascolare peritumorale la presenza o meno di CIS. La biopsia chirurgica transcrotale deve essere evitata, in quanto gravata da un'alta incidenza di

recidive locali. Nei casi dubbi può essere eseguito un esame istologico estemporaneo in inguinotomia, previo clampaggio dei vasi del funicolo e protezione del campo operatorio. Nei casi di lesioni molto piccole può essere di aiuto l'utilizzo dell'esame ecografico intraoperatorio. In caso di tumore sincrono o di tumore in paziente monorchide una chirurgia "organ sparing" può essere presa in considerazione in caso di lesione < 2 cm e con livelli ematici di testosterone nella norma data l'alta probabilità di presenza contemporanea di CIS che necessiterebbe poi di un trattamento radioterapico (< 18 Gy) sul testicolo residuo. Questa situazione patologica va discussa molto accuratamente con il paziente che deve essere riferito a centri di provata esperienza.

Stadiazione e ristadiazione dopo terapia della neoplasia germinale del testicolo: metodiche convenzionali

Una volta accertata la natura neoplastica della lesione testicolare e definita l'istologia è necessario definire l'estensione della malattia eseguendo le seguenti procedure:

1. Esame obiettivo completo con particolare attenzione alle stazioni linfonodali sovraclavari
2. Dosaggio di Alfa-Fetoproteina (AFP), Gonadotropina Corionica Umana- β (β -HCG), Lattico Deidrogenasi (LDH: espressione di necrosi cellulare) che, qualora siano elevati prima dell'orchietomia, devono essere determinati almeno 1 volta alla settimana per valutarne il tempo di dimezzamento (5 gg per l'AFP, 24 ore per la β -HCG).
3. Studio del torace, mediastino e stazioni sovraclavari con CT. Nel caso di seminoma puro e di non seminoma con CT dell'addome negativo, una radiografia del torace (2 proiezioni) rimane l'esame standard da utilizzare nel follow up.
4. Studio dell'addome con CT. La MR va impiegata solo in particolari situazioni: ad es. per lo studio dei grossi vasi nel sospetto di trombosi neoplastiche o in caso allergia ai mezzi di contrasto. L'ecografia del fegato viene utilizzata nel caso di sospette metastasi in questo organo.
5. Studio dell'encefalo (CT o MR) in caso di sintomatologia neurologica o in presenza di metastasi polmonari diffuse.

Dopo terapia chirurgica e dopo terapia medica o radiante si richiedono gli stessi esami per valutare la risposta al trattamento .

Tabella n. 1

Classificazione TNM (Tumor Node Metastasis, UICC, 2002) per il carcinoma testicolare.

TX	Tumore primitivo non identificabile
T0	Tumore primitivo non evidenziabile
Tis	Neoplasia con cellule germinale intratubulare (carcinoma in situ)
T1	Tumore limitato al testicolo ed epididimo senza invasione vascolare/linfatica: il tumore può invadere la tunica albuginea ma non la tunica vaginale.
T2	Tumore limitato al testicolo ed epididimo con invasione vascolare/linfatica, o estensione alla tunica albuginea con coinvolgimento della tunica vaginale.
T3	Tumore invade il funicolo spermatico con o senza invasione vascolare/linfatica

T4	Tumore invade lo scroto con o senza invasione vascolare/linfatica
Nx	Linfonodi regionali non valutabili
N0	Linfonodi regionali liberi da metastasi
N1	Metastasi ad un singolo linfonodo di dimensioni minorei di 2cm o in piu linfonodi di dimensioni minori di 2 cm
N2	Metastasi ad un singolo linfonodo di dimensioni comprese tra 2 e 5cm; o piu di 5 linfonodi nessuno maggiore di 5cm; o evidenza di estensione tumorale extralinfonodale.
N3	Metastasi ad un linfonodo di dimensioni maggiori di 5cm.
MX	Metastasi a distanza non valutabili
M0	Metastasi a distanza assenti
M1	Metastasi a distanza M1a: linfonodi extra-regionali o fegato M1b: altri organi

Stadiazione e Ristadiazione dopo terapia della neoplasia germinale del testicolo: Ruolo della PET

La tomografia ad emissione di positroni (PET) è una metodica di diagnostica per immagini non invasiva di pertinenza della medicina nucleare in grado di visualizzare e quantificare alcuni processi biologici. La PET fornisce informazioni integrali sull'attività metabolica di neoplasie primitive, delle potenziali sedi metastatiche linfonodali o a distanza. È utilizzata sia in fase diagnostica per l'individuazione precoce di malattia sia per la stadiazione e restadiazione di malattia dopo trattamento medico o radiante allo scopo di valutare la risposta al trattamento. È inoltre impiegata nello sviluppo della ricerca sull'attività antitumorale di nuovi farmaci.

In relazione alle diverse situazioni cliniche, possono essere utilizzati diversi composti radio marcati per la diagnostica. Il più importante marcatore per la diagnosi funzionale è l'analogo del glucosio 2-[18F]-fluoro-2-desossi-D-glucosio ([18F]FDG). Di fatto la FDG-PET permette l'identificazione di neoplasie maligne come conseguenza di un aumentato metabolismo del glucosio nelle cellule tumorali.

Il tumore del testicolo è tradizionalmente classificato o come seminoma puro, che comprende dal 50 al 60% dei casi, o come non-seminoma, che include la rimanente quota. La prognosi di questa malattia è straordinariamente favorevole, grazie all'introduzione di efficaci farmaci chemioterapici (prevalentemente il Cisplatino e l'Etoposide), al perfezionamento delle tecniche chirurgiche (specie la linfoadenectomia retro peritoneale) e alla disponibilità di tecniche diagnostiche efficienti che includono la determinazione di specifici marcatori tumorali quali l'AFP e la frazione beta della β -HCG e le tecniche di imaging (TC).

Alcuni aspetti relativi al trattamento della malattia sono ancora peraltro dibattuti, e hanno aperto nuovi fronti di indagine sia in campo diagnostico che terapeutico.

In ambito diagnostico, una problematica aperta rimane quella dell'efficacia della stadiazione della malattia, che trova nell'identificazione precoce della malattia retroperitoneale uno dei punti ancora deboli.

In ambito terapeutico esiste ancora dibattito aperto sul migliore trattamento delle masse residue, specie retroperitoneali, dopo completamento della chemioterapia di induzione e ottenimento di una risposta maggiore (riduzione volumetrica di malattia e normalizzazione dei marcatori tumorali).

Il presente capitolo intende illustrare il ruolo della FDG-PET nei tumori germinali del testicolo prendendo in considerazione la fase diagnostica per quello che riguarda la malattia iniziale (cosiddetto I stadio) del seminoma e del non-seminoma e la ristadiazione per quanto riguarda la malattia avanzata dopo completamento della chemioterapia sia nel caso del seminoma che del non-seminoma.

Le esperienze iniziali con la FDG-PET nel tumore del testicolo risalgono alla seconda metà degli anni '90 del secolo scorso. Da quelle esperienze risultavano già evidenti tanto le potenzialità quanto i limiti della metodica. Nella stadiazione iniziale risultava una scarsa efficienza diagnostica nel classificare linfonodi di diametro inferiore a 1/0,5 cm, ed era dimostrata la scarsa avidità del teratoma nei confronti del tracciante di glucosio [1,2].

Malattia al I stadio.

Per malattia al I stadio s'intende l'assenza di malattia misurabile al di fuori del testicolo. Dal punto di vista pratico corrisponde a quella situazione nella quale una stadiazione effettuata con una tecnica per scansioni (canonicamente una TC multistrato con m.d.c.) di addome e torace (può essere omesso l'esame TC del torace in caso di seminoma) e l'esame obiettivo siano totalmente nella norma. A questi reperti si deve aggiungere la normalità o la normalizzazione dopo orchietomia secondo gli attesi tempi di dimezzamento dei marcatori tumorali AFP e/o β -hCG.

Seminoma I stadio

La maggior parte dei pazienti con seminoma si presentano di stadio clinico I, ed hanno una prognosi estremamente favorevole.

In questo segmento, non sono state peraltro prodotte evidenze scientifiche tali da permettere di definire o anche solo orientare sul ruolo della pet. albers et al. [3] e muller-matheis et al. [4] hanno riportato di 31 pazienti con seminoma di stadio I con PET negativa. Tuttavia tutti questi pazienti hanno di seguito ricevuto radioterapia adiuvante, non consentendo pertanto di valutare la misura della correttezza del dato PET, che andrebbe invece studiato in una serie di pazienti sottoposti a solo regime di sorveglianza.

Non-seminoma I stadio.

Il 50 al 70% dei pazienti con non-seminoma esordisce con una malattia al I stadio. Ciononostante circa il 30% di questi pazienti è in realtà portatore di micrometastasi (3 volte su 4 sono retroperitoneali). La differenza d'incidenza di micro metastasi è funzione della presenza di fattori di rischio, principalmente l'invasione vascolare. L'assenza di tale fattore riduce il rischio complessivo al 20% o meno dei casi, mentre la presenza di tale fattore eleva il rischio fino al 50%. La prognosi complessiva della malattia a questo stadio è molto favorevole e sfiora il 100%. I trattamenti per la malattia a questo stadio includono la sola sorveglianza, la chemioterapia adiuvante o la linfadenectomia retroperitoneale (RPLND), abitualmente somministrate in relazione alla presenza o meno di fattori di rischio, sebbene sia recentemente stata nuovamente supportata una politica di trattamento non adattata al rischio.

La scarsa accuratezza della diagnostica tradizionale con CT e marcatori in questo stadio di malattia ha pertanto costituito un campo di esplorazione ragionevole per l'uso della FDG-PET. Dopo alcune esperienze numericamente esigue che avevano documentato una certa efficienza della PET [5,6,7], anche se maggiormente evidente laddove un minimo effetto massa alla CT era documentato, si sono tentate esplorazioni strutturate mediante l'attivazione di trials multicentrici.

Nel 1998 [8], fu avviato un trial multicentrico in Germania con l'impiego della FDG-PET per la stadiazione dei tumori non-seminomatosi di stadio I e II candidati ad intervento di linfadenectomia retroperitoneale. I pazienti erano stratificati per stadio (I Vs II). I criteri di inclusione prevedevano la diagnosi di neoplasia germinale non-seminomatosa con malattia retroperitoneale studiata con CT di stadio I, IIA o (linfonodi fino a 2 cm di diametro) o II B (linfonodi tra 2 e 5 cm di diametro). La valutazione della PET avveniva nel centro di reclutamento. Lo stato dei linfonodi alla RPLND rappresentava il gold standard diagnostico-stadiativo. L'ipotesi era che il valore predittivo negativo (NPV) migliorasse dal

70% al 90% e che il valore predittivo positivo (PPV) migliorasse da 75% al 90% in confronto con la CT. Il trial avrebbe dovuto trovare una differenza nel PPV tra TC e FDG-PET con errore alfa del 5% e β dell'80% con le premesse che il PPV della TC fosse 75% e quello della FDG-PET fosse 90%. Considerando che il 60% dei pazienti sarebbero stati di stadio I e 40% di stadio II, il reclutamento prevedeva un totale di 169 pazienti, 37 dei quali di stadio II. In relazione ad un cambiamento progressivo di strategia terapeutica in Germania, il numero di pazienti sottoposti a RPLND andò progressivamente calando e lo studio fu chiuso dopo aver arruolato 87 pazienti, 72 dei quali valutabili. I risultati sono riportati in tabella 1.

Tabella1. Accuratezza diagnostica della PET e della CT nei 72 pazienti

	Falsi positivi	Veri negativi	Falsi negativi	Veri positivi
CT	2	38	19	13
PET	1	39	11	21
PET+TC				
A	3	37	9	23
PET+TC				
B	0	40	21	11

Risultati combinati (A) positivi se o TC o PET mostravano un risultato positivo.

Risultati combinati (B) negativi se TC o PET mostravano un risultato negativo.

Lo studio ha dimostrato una sensibilità maggiore della PET (66%9 della PET rispetto al 41% della CT, $P = 0.038$), un NPV migliore della PET (78% Vs 67%, $p = 0.05$), una specificità simile per entrambe (del 98% per la FDG-PET e del 95% per la TC). La PET falso-negativa non era solo la conseguenza delle piccole dimensioni della lesione, poiché tale fenomeno fu registrato anche per lesioni di 2 cm. In base a tali risultati, LO STUDIO NON FU IN GRADO DI CENTRARE L'OBIETTIVO di migliorare il NPV dal 70 al 90% con l'impiego della PET.

A partire dal 2002 [9], il Trial MRC TE22 ha esplorato la FDG-PET in pazienti con non-seminoma al I stadio clinico ad alto rischio. I pazienti erano sottoposti a PET dopo stadiazione tradizionale con CT, esame obiettivo e determinazione dei marcatori tumorali e dovevano avere diagnosi accertata di non-seminoma ad alto rischio (presenza di invasione venosa o linfatica peritumorale). I pazienti con PET positiva uscivano dallo studio ed erano trattati secondo le terapie adottate dal centro di reclutamento, in genere 2 cicli di terapia PEB. La prima misura dello studio erano le recidive nei pazienti con PET negativa, con il tasso di non-recidività a 2 anni considerato espressione del valore predittivo negativo (NPV). Assumendo un NPV del 90%, l'obiettivo era escludere un NPV < 80% in pazienti ad alto rischio. A tale scopo erano richiesti 100 pazienti con PET negativa per avere una potenza del test del 90% con un errore $1 - \beta$ del 5%. Dal 2002 al 2005 furono reclutati 116 pazienti, 111 dei quali fecero la PET. Di questi 88 avevano PET negativa e 87 risultano valutabili. Di questi 33, (37,5%) hanno dimostrato una ripresa di malattia dopo un intervallo mediano di 6 mesi. Di fatto, un'analisi ad interim prevista riportava che 23 dei 78 pazienti con PET negativa avevano registrato una ripresa di malattia, con un tasso di recidiva ad un anno del 65% (90% CI, 53% - 74%). Anche senza ulteriori ricadute, il miglior risultato ottenibile a 2 anni sarebbe stato del 70%, al di sotto del tasso accettato. Sulla scorta di questi dati, la *steering committee* decise di sospendere lo studio.

Pertanto, entrambi gli studi strutturati per l'analisi della pet come strumento di informazione aggiuntiva per la stadi azione del non-seminoma al i stadio, fallirono il loro obiettivo di vedere migliorato il valore predittivo negativo e, per quello che concerne lo studio tedesco, anche come conseguenza di un inadeguato reclutamento. Entrambi gli studi furono pertanto chiusi anticipatamente.

Massa residua dopo chemioterapia in caso di seminoma in fase avanzata

La prognosi della malattia seminomatosa avanzata rimane favorevole specie se confrontata con altre patologie oncologiche. In questi casi il trattamento convenzionale è rappresentato dalla chemioterapia secondo lo schema PEB (Cisplatino Etoposide e bleomicina). Al termine del trattamento medico, le attuali tecniche di immagine convenzionali individuano una massa residua fino nell'80% dei casi ad 1 mese dall'ultimo ciclo di trattamento.

Tra i primi ricercatori dedicatisi all'argomento ci fu il gruppo austriaco del Frans Josef Spital di Vienna. Nel 2001, De Santis et al. [10] riportarono la loro iniziale esperienza di 37 FDG-PET su 33 pazienti. La specificità dell'esame risultava del 100% con una sensibilità dell'89%. La metodica forniva risultati più accurati della parametrizzazione volumetrica basata sul criterio del diametro del residuo superiore o inferiore a 3 cm.

L'esperienza divulgata con FDG-PET dall'Indiana University riguarda 24 esami in 19 pazienti (in 14 dopo terapia di I linea e in 10 dopo terapia di II linea) [11]. Dodici PET erano negative, e nessuno dei pazienti ha presentato recidiva di malattia dopo un follow-up mediano di 29 mesi. Dodici esami erano positivi ed 8 di questi corrispondevano a documentate persistenze di malattia, mentre in 4 casi non è stata trovata malattia ad intervento chirurgico. Il valore predittivo negativo e la sensibilità erano pertanto del 100% a fronte di un valore predittivo positivo e di una specificità del 67%. L'introduzione di un cut-off del residuo di 3 cm non incrementava in questa serie l'accuratezza complessiva. Da questi dati emerge una buona sicurezza sull'affidabilità di un esame negativo, non riproducibile negli stessi termini quando l'esame è positivo. Nel 2008 Hinz et al [12] riportano una serie di 20 pazienti, dove, a fronte di una sensibilità del 100% (non riportati falsi negativi), la specificità era solo del 47%.

La ricerca più importante sul ruolo della PET nel caso di residuo di seminoma è quella dello studio internazionale multicentrico sempet, condotto dai ricercatori austriaci guidati dalla De Santis. Recentemente sono stati riportati i dati ad ora acquisiti, durante il simposio ASCO genitourinario di San Francisco del 2010 [13]. Sono stati raccolti i dati di 147 pazienti, dei quali 92 valutabili. Di questi, 28 hanno effettuato chirurgia e 64 sono stati monitorati durante il follow-up. Sono stati correttamente stadati 64 veri negativi e 8 veri positivi. I falsi negativi sono risultati 4, mentre ben 16 sono risultati i falsi positivi. L'esclusione dei pazienti con rivalutazione PET effettuata precocemente (meno di 9 settimane dall'inizio dell'ultimo ciclo) includeva ben 10 dei 16 falsi positivi e 2 dei 4 falsi negativi. Con questa esclusione, la specificità raggiunge il 91%, la sensibilità l'80%, il valore predittivo positivo il 57%, quello negativo il 97%, mentre l'accuratezza raggiungeva il 90%.

Appare pertanto indicata una corretta valutazione della fdg-pet dopo completamento della chemioterapia, che consideri il tempo trascorso dall'ultima somministrazione di chemioterapico, in modo da minimizzare il rischio di sovrainterpretare captazioni metaboliche dovute alla probabile persistenza di attività infiammatoria nella massa.

Masse residue da non-seminoma

Nei residui di malattia dopo completamento della chemioterapia nel caso di non-seminoma, la FDG-PET incontra un ostacolo fondamentale, costituito dall'assente o molto scarsa avidità di glucosio da parte delle masse costituite da teratoma, che rappresentano comunque residui meritevoli di trattamento chirurgico post-chemioterapia [14].

Da un'analisi riportata dalla De Santis all'ASCO Generale del 2008, su 138 pazienti provenienti da diversi studi, risultava una sensibilità oscillante dallo 0 al 100% e una specificità dal 67% al 90%.

È stato tuttavia lo studio multicentrico tedesco sull'impiego della FDG-PET nelle masse residue da non-seminoma a contribuire in modo significativo alle attuali prese di posizione negative nei confronti della PET in questa condizione [15]. Lo studio fu strutturato per documentare una accuratezza della PET dell'80% nel distinguere carcinoma attivo, teratoma e necrosi. Per l'analisi statistica, il valore predittivo positivo della TC fu stimato del 70%, mentre i valori predittivo positivo e predittivo negativo della PET furono stimati del 90%. Assumendo un errore alfa del 5% con un errore 1-beta dell'80%, erano richiesti 143 pazienti. Lo studio fu tuttavia chiuso con il reclutamento di 141 pazienti, dei quali 121 valutabili, poiché l'analisi ad interim dimostrò la non raggiungibilità dell'obiettivo. Difatti, l'accuratezza della PET si dimostrò del 56%, quindi al di sotto del valore atteso, e praticamente identica all'accuratezza della CT (55%) e dei marcatori tumorali (56%). La sensibilità risultava del 70% e la specificità del 48%, con valori predittivo negativo del 50% e predittivo positivo del 59%. Gli autori concludono che la fdg-pet non è in grado di fornire informazioni aggiuntive rilevanti e beneficio clinico rispetto alla tradizionale stadiazione con CT e determinazione dei marcatori tumorali nel predire l'istologia del residuo dopo completamento della chemioterapia. Rimane possibile un impiego della PET in casi selezionati, come in quei pazienti con residuo di non-seminoma la cui resezione appaia particolarmente difficile. In questi casi la PET potrebbe orientare un accertamento istologico di lesioni ipercaptanti, seguito da eventuale osservazione in caso di istologia negativa e negatività PET delle altre lesioni. Un tale impiego è tuttavia da effettuarsi nel contesto di un gruppo di lavoro ad elevata expertise nell'ambito dei tumori germinali.

Follow-up

Non è riportato nessuno studio sull'uso seriale della FDG-PET in programmi di monitoraggio dei pazienti con neoplasia germinale in remissione completa post-trattamento.

Allo stato attuale, un impiego della PET come indagine da programmare periodicamente per il controllo del rischio di recidiva è da non raccomandare, anche in relazione alla quantità di radiazioni ionizzanti (circa 7-8 mSv per esame) che il paziente riceve. Le dosi cumulative di radiazioni ionizzanti somministrate a fine diagnostico si sono infatti dimostrate potenziali cause di seconde neoplasie in pazienti oncologici, tanto più evidentemente quanto più giovani i pazienti [16].

Conclusioni

La FDG-PET è una metodica di diagnosi che è stata ampiamente studiata ed impiegata nelle neoplasie germinali del testicolo e che richiede ancora ulteriori acquisizioni di conoscenza in alcuni ambiti.

Allo stato, non sono ancora disponibili prove per un suo impiego né in fase diagnostica né per la ristadiatione di malattia dopo completamento di trattamento medico.

In considerazione dei dati disponibili e degli studi ancora in corso, si dovrebbe:

1. ritenere non indicato l'impiego della fdg-pet nella stadiazione iniziale tanto dei seminomi quanto dei non-seminomi;
2. ritenere la FDG-PET indicata nel caso di masse residue da seminoma, con l'avvertenza di segnalare che anche in tale ambito questa metodica è ancora in fase di sperimentazione, e il suo impiego dovrebbe essere circoscritto a centri di riferimento [17];
3. ritenere non indicato la FDG-PET per la ristadiatione delle masse residue dopo completamento di chemioterapia in caso di non-seminoma; in questo caso il limite principale è determinato dalla scarsa sensibilità alla metodica da parte di residui che contengono teratoma, componente di malattia che necessita la rimozione, ma non avido di tracciante marcato; se ne può tuttavia ammettere l'impiego in casi selezionati di residui multipli con aspetto non di teratoma, non suscettibili di asportazione chirurgica radicale per orientare eventualmente accertamenti biotici mirati su lesioni captanti;
4. considerare sempre, nel caso di impiego, un intervallo sufficientemente lungo dal termine della chemioterapia (6 settimane dall'ultima somministrazione di farmaco o 9 settimane dall'inizio dell'ultimo ciclo di terapia) per limitare i rilievi falsi positivi, spesso espressione di un'attività flogistica nel contesto della massa neoplastica.

Tabella riassuntiva e livelli di evidenza

Situazione clinica	Ruolo PET/TC	Grado di raccomandazione all'uso della PET/TC
	[18F]FDG	[18F]FDG
Diagnosi/stadiazione tumore primitivo SEMINOMA E NON-SEMINOMA	Limitato L.ev. III	D
Ristadiazione delle masse residue SEMINOMA	Limitato L.ev. II	A
Ristadiazione delle masse residue NON-SEMINOMA	Limitato L.ev. II	C

DEFINIZIONE DEI LIVELLI DI EVIDENZA

I Prove ottenute da più studi clinici controllati randomizzati e/o da revisioni sistemiche di studi randomizzati

II Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato

III Prove ottenute da studi retrospettivi caso-controllo o loro metanalisi

IV Prove ottenute da studi di casistiche ("serie di casi") senza gruppo di controllo

V Prove basate sull'opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti come indicato in linee guida o Consensus Conference, o basate su opinioni dei membri del gruppo di lavoro responsabile di queste linee guida

FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE

A L'esecuzione di quella particolare procedura terapeutica o test diagnostico è fortemente raccomandata. Indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II

B Si nutrono dei dubbi sul fatto che quella particolare procedura o intervento debba essere sempre raccomandata, ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata

C Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento

D La procedura non è raccomandata

E Si sconsiglia fortemente l'esecuzione della procedura

Elenco Abbreviazioni

AFP: Alfa-Fetoproteina

β -HCG: Gonadotropina Corionica Umana- β

LDH: Lattico Deidrogenasi

PET: Tomografia ad emissione di positroni

CT: Tomografia computerizzata

[^{18}F]FDG: 2-[^{18}F]-fluoro-2-desossi-D-glucoso

RPLND: linfadenectomia retroperitoneale

PEB: Cisplatino Etoposide e Bleomicina

Bibliografia

1. Cremerius U, Wildberger JE, Borchers H, Zimny M, Jakse G, Gunth RW, Buell U. Does positron emission tomography using 18-fluoro-2-deoxyglucose improve clinical staging of testicular cancer?-Results of a study in 50 patients. *Urology*. 1999 Nov;54(5):900-4.
2. Spermon JR, De Geus-Oei LF, Kiemeny LALM, Witjes JA, Oyen WJG. The role of 18fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography in initial staging and re-staging after chemotherapy for testicular germ cell tumours. *BJU Int*. 2002 Apr;89(6):549-56.
3. Albers P, Bender H, Yilmaz H, Schoenreich G, Biersack HJ, Mueller SC. Positron emission tomography in the clinical staging of patients with stage I and II testicular germ cell tumors. *Urology*. 1999 Apr;53(4):808-11.
4. Muller-Matheis V, Reinhardt M, Gerharz CD, Furst G, Vosberg H, Muer-Gartner H-W, Ackermann R. Positron emission tomography with [18 F]-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose (18FDG-PET) in diagnosis of retroperitoneal lymph node metastases of testicular tumors. *Urologe A*. 1998 Nov;37(6):609-20. German
5. Albers P, Bender H, Yilmaz H, Schoeneich G, Biersack HJ, Mueller SC.. Positron emission tomography in the clinical staging of patients with stage I and II testicular germ cell tumors. *Urology*. 1999 Apr;53(4):808-11.
6. Spermon JR, De Geus-Oei LF, Kiemeney LA, Witjes JA, Oyen WJ. The role of (18)-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography in initial staging and re-staging after chemotherapy for testicular germ cell tumors. *BJU Int* 2002; 89:549–556;
7. Lassen U, Daugaard G, Eigtved A, Højgaard L, Damgaard K, Rørth M. Whole-body FDG-PET in patients with stage I non-seminomatous germ cell tumors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003 Mar;30(3):396-402.
8. [De Wit M](#), [Brenner W](#), [Hartmann M](#), [Kotzerke J](#), [Hellwig D](#), [Lehmann J](#), [Franzius C](#), [Kliesch S](#), [Schlemmer M](#), [Tatsch K](#), [Heicappell R](#), [Geworski L](#), [Amthauer H](#), [Dohmen BM](#), [Schirrmeister H](#), [Cremerius U](#), [Bokemeyer C](#), [Bares R](#). [18F]-FDG–PET in clinical stage I/II non- seminomatous germ cell tumours: results of the German multicentre trial. [Ann Oncol](#). 2008 Sep;19(9):1619-23
9. Huddart RA, O'Doherty MJ, Padhani A, Rustin GJ, Mead GM, Joffe JK, Vasey P, Harland SJ, Logue J, Daugaard G, Hain SF, Kirk SJ, MacKewn JE, Stenning SP; NCRI: Testis Tumour Clinical Study Group. 18Fluorodeoxyglucose Positron EmissionTomography inthe Prediction of Relapse in Patients With High-Risk Clinical Stage I Nonseminomatous Germ Cell Tumors: Preliminary Report of MRC Trial TE22—The NCRI Testis Tumour Clinical Study Group. *J Clin Oncol* 2007;25(21):3090-3095.
10. Maria De Santis, Carsten Bokemeyer, Alexander Becherer J Predictive Impact of 2-18Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose Positron Emission Tomography for Residual Postchemotherapy Masses in Patients With Bulky Seminoma. *Clin Oncol* 2001; 19:3740-3744
11. Eihnorn L. Positron Emission Tomography Scans in Postchemotherapy Seminoma Patients With Residual Masses: A Retrospective Review From Indiana University Hospital. *J Clin Oncol* 2006;24(34):54-55
12. Hinz S, Schrader M, Kempkensteffen C, Bares R, Brenner W, Krege S, Franzius C, Kliesch S, Heicappel R, Miller K, de Wit M. The Role of Positron Emission Tomography

in the Evaluation of Residual Masses After Chemotherapy for Advanced Stage Seminoma. J Urol 2008 March; 179, 936-940.

13. Bachner et al. 2-18 fluoro-deoxy-d-glucose positron emission tomography (FDG-PET) for postchemotherapy seminoma residuals: A retrospective validation of the SEMPET trial., ASCO GU meeting San Francisco 2010
14. Sugawara Y, Zasadny KR, Grossman HB, Francis IR, Clarke MF, Wahl RL. Germ cell tumor: differentiation of viable tumor, mature teratoma, and necrotic tissue with FDG PET and kinetic modeling. Radiology. 1999 Apr;211(1):249-56
15. Oechsle K, Hartmann M, Brenner W, Venz S, Weissbach L, Franzius C, Kliesch S, Mueller S, Krege S, Heicappell R, Bares R, Bokemeyer C, de Wit M; German Multicenter Positron Emission Tomography Study Group. ([18F]Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography in Nonseminomatous Germ Cell Tumors After Chemotherapy: The German Multicenter Positron Emission Tomography Study Group. J Clin Oncol 2008;26(36);5930-5.
16. Brenner DJ, Doll R, Goodhead DT, Hall EJ, Land CE, Little JB, Lubin JH, Preston DL, Preston RJ, Puskin JS, Ron E, Sachs RK, Samet JM, Setlow RB, Zaider M.. Cancer risks attributable to low doses of ionizing radiation: Assessing what we really know. Proc Natl Acad Sci U S A 2003;100:13761–6.
17. De Giorgi U, Nicolai N, Tana S, Tavolini IM, Palazzi S, Bracarda S, Tedeschi L, Palmieri G, Frassinetti L, Da Pozzo L, Pastorino U, Emiliani E, Marangolo M, Pizzocaro G, Rosti G, Salvioni R; Italian Germ cell cancer Group.. IGG practice guidelines on germ cell tumor in adult male patients. Tumori 2008;94:96-109

RINGRAZIAMENTI

Si ringraziano il Dr. Alessandro Salama e il Dr. Ziv Zukerman per il contributo dato all'elaborazione del testo