



## Elastosonografia real-time nella diagnosi del tumore prostatico

### Real-time elastography in the diagnosis of prostate tumor

F.S. Ferrari<sup>a,\*</sup>, A. Scorzelli<sup>a</sup>, A. Megliola<sup>a</sup>, F.M. Drudi<sup>c</sup>, S. Trovarelli<sup>b</sup>, R. Ponchietti<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Dipartimento di Scienze Radiologiche, Università di Siena, Siena, Italy

<sup>b</sup> Sezione di Pediatria, Ostetricia e Medicina della Riproduzione, Dipartimento di Urologia, Siena, Italy

<sup>c</sup> Dipartimento di Radiologia, Università di Roma "La Sapienza", Roma, Italy

Indirizzo per corrispondenza. Prof. Francesco S. Ferrari, Dipartimento di Radiologia, Policlinico Universitario, V.le Bracci 2, 53100 Siena, Italia.

Tel. +39 0577 233119, fax +39 0577 44496

E-mail : [ferrari prof@alice.it](mailto:ferrari prof@alice.it)

**Sommario** *Scopo:* Verificare il guadagno diagnostico dell'elastosonografia transrettale real-time (RTE) rispetto alla ecografia transrettale B-mode nel rilievo del tumore prostatico in una popolazione di pazienti con sospetto di neoplasia.

*Materiali e metodi:* Ottantaquattro (84) pazienti con sospetto clinico-laboratoristico di tumore prostatico sono stati valutati mediante ecografia transrettale, elastosonografia e biopsia transperineale.

*Risultati:* L'esame biottico è stato considerato lo standard di riferimento. Nella valutazione per paziente, la sensibilità dell'ecografia B-mode è stata del 56%; la specificità dell'80%; il valore predittivo positivo (VPP) del 70%, il valore predittivo negativo (VPN) del 67%. Nella valutazione sul totale dei prelievi biottici la sensibilità è stata del 33%, la specificità del 92%, il VPP del 69%, il VPN del 73%. La RTE ha ottenuto i seguenti risultati nella valutazione per paziente: sensibilità 51%, specificità 75%, VPP 64% e VPN 64%. Nella valutazione sul totale dei prelievi biottici: sensibilità 36%, specificità 93%, VPP 72%, VPN 74%. Confrontando i valori di accuratezza dell'ecografia B-mode e della RTE per i tumori della zona periferica, è stata trovata una differenza significativa. Nella valutazione sul totale dei prelievi biottici della zona periferica la sensibilità dell'ecografia B-mode è stata del 48%, la specificità dell'81%, il VPP del 75%, il VPN del 58%. La RTE ha ottenuto i seguenti valori: sensibilità 66%, specificità 78%, VPP 77%, VPN 67%.

*Conclusioni:* La RTE rappresenta un valore aggiunto all'ecografia B-mode. Ha presentato una accuratezza superiore rispetto all'esame B-mode nella valutazione della prostata periferica e nella possibilità di indirizzare i prelievi biottici.

**Parole Chiave:** Tumore Prostatico; Ecografia ; Elastosonografia

**Abstract** *Introduction:* Safety issues should always be kept in mind when using diagnostic ultrasound, which is associated with potentially hazardous bio-effects, especially with the introduction of new technologies.

*Aim:* To assess the level of awareness and knowledge of safety issues related to the clinical use of ultrasound among physician-members of the Italian National Society for Ultrasound.

*Materials and methods:* A questionnaire with 11 multiple-choice questions was sent to members of the Italian Society for Ultrasound in Medicine and Biology. The answers were forwarded from the Society's Secretariat to the investigators, who statistically analyzed the data.

*Results:* The mean age of the 105 respondents was 44 years. The most frequent kind of ultrasound examinations (in addition to conventional B-mode) were: Doppler (74 %), contrast-enhanced US (43%), and pediatric studies (43%). Only 50%-60% of the responders knew the correct definitions of the terms *thermal index* and *mechanical index*. Almost all respondents understood the bio-effects reflected by the thermal index, but only a minority knew the most likely organ target of bio-effects related to the mechanical index and what do indicate the units in which the thermal index is expressed. The majority knew that fetuses are at higher risk of damage. Few respondents were able to identify the correct safety statements included in the recommendations of the International Ultrasound Societies.

*Conclusion:* In conclusion, the present findings indicate that greater efforts of National Ultrasound Societies are warranted in disseminating knowledge of the bio-effects of diagnostic ultrasound modalities among operators.

**Key words:** Prostate cancer; Ultrasonography; Real-Time Elastography

## Introduzione

L'adenocarcinoma della prostata è la più frequente neoplasia maligna del maschio adulto nei paesi industrializzati [1]. Il dosaggio dell'Antigene Prostatico Specifico (PSA) e l'ecografia transrettale (TRUS) hanno determinato un notevole incremento delle diagnosi precoci di questa neoplasia [2], mentre l'esplorazione digitale rettale (DRE) ha una bassa sensibilità [3,4].

Il dosaggio del PSA ha dei limiti di specificità: il 20-50% dei pazienti con ipertrofia prostatica benigna presenta elevati valori sierici di PSA, nel range di 4-10 ng/mL; di contro, il 25-45% dei pazienti con tumore della prostata localizzato presenta valori di PSA nella norma [5]. La sensibilità del PSA è del 70-80% considerando un valore soglia di 4 ng/mL [6], aumenta al 93-100% utilizzando un valore soglia di 2,5 ng/mL. Secondo alcuni studi, il 65-82% dei carcinomi non vengono diagnosticati se si assume un valore soglia di 4 ng/mL [7,8].

Sin dalla sua introduzione nella pratica clinica nel 1971, la TRUS è diventata la tecnica di imaging più utilizzata per la valutazione della patologia prostatica. Il suo ruolo nella valutazione del volume prostatico e come guida alla biopsia è indiscutibile. Nel rilievo e nella stadiazione del tumore la sua accuratezza è più controversa. La TRUS rileva lesioni ipoecogene che, soprattutto nella zona periferica, hanno una elevata possibilità di essere maligne, sebbene non tutte le lesioni ipoecogene siano tumori e non tutti i tumori siano ipoecogeni [9].

L'American Cancer Society (ACS) raccomanda, dopo i 50 anni, la DRE e il dosaggio del PSA annuali [10]. La diffusione dello screening porta molti pazienti con elevati valori del marker a sottoporsi alla TRUS ed il numero di biopsie prostatiche è in continua crescita. La frequenza di biopsie positive per carcinoma rimane bassa, soprattutto in pazienti con valori intermedi di PSA (4-10 ng/mL); è evidente come sia da perseguire una riduzione delle biopsie non necessarie.

Secondo recenti acquisizioni la Risonanza Magnetica (RM) con bobina endorettale determina un significativo aumento della accuratezza della diagnosi di carcinoma rispetto alla DRE e alla TRUS [11,12]. L'indicazione alla RM con bobina endorettale, tuttavia, rimane controversa e secondo alcuni essa non può essere inclusa nel protocollo standard di valutazione dei pazienti con carcinoma prostatico [13]. Attualmente il ruolo principale della RM consiste nella stadiazione loco-regionale

della malattia (interessamento extracapsulare, invasione delle vescicole seminali), dove è più accurata della TRUS [14].

L'elastosonografia è una tecnica ultrasonografica [15] che consente di valutare *in vivo* le proprietà meccaniche dei tessuti in termini di elasticità.

Scopo di questo lavoro è verificare il guadagno diagnostico dell'elastosonografia transrettale real-time (RTE) rispetto alla ecografia transrettale B-mode nel rilievo del tumore prostatico in una popolazione di pazienti con sospetto di neoplasia e verificare l'esistenza di una semeiotica strumentale elastosonografica riproducibile.

## Materiali e Metodi

Lo studio si è articolato in due fasi: dapprima è stata studiata con TRUS e RTE una popolazione di controlli sani per stabilire una semeiotica elastosonografica elementare; successivamente è stata valutata una popolazione con sospetto clinico-laboratoristico di tumore prostatico.

La TRUS e la RTE sono state eseguite nella stessa seduta utilizzando un ecografo Hitachi EUB 8500 Logos (Hitachi Medical Systems, Tokyo, Japan), dotato di una sonda transrettale biplanare, convex e lineare, a larga banda (3,38-11 MHz).

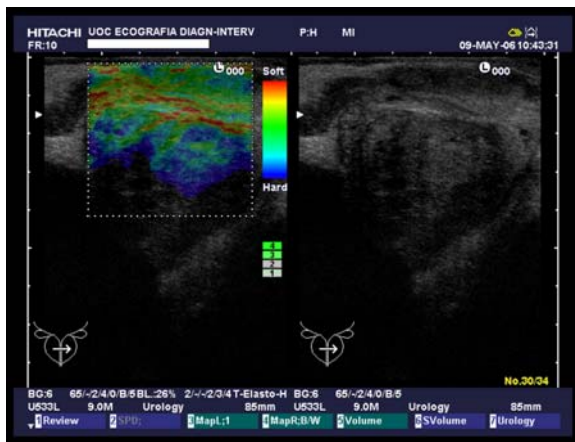
Durante la RTE la compressione prostatica è stata ottenuta con la sonda attraverso la parete anteriore del retto; per calcolare la deformazione e di conseguenza l'elasticità del tessuto, l'ecografo ha utilizzato un software dedicato CAM (Combinated Autocorrelation Method), algoritmo che permette di valutare in tempi brevissimi il grado di distorsione e quindi di elasticità tissutale.

L'elastosonogramma, sovrapposto all'immagine B-mode, è caratterizzato da una scala di colori: rosso (soffice), verde (intermedio) e blu (anelastico). Un apposito lead luminoso ha indicato in tempo reale la corretta conduzione dell'esame attraverso una scala di valori da 1 a 5. Questi valori indicano se la compressione esercitata con la sonda è di entità sufficiente a garantire al software una elaborazione corretta della elasticità tissutale; la qualità dell'esame è stata considerata accettabile soltanto se l'immagine ottenuta nell'elastosonogramma fosse risultata sovrapposta continuamente all'immagine in B-mode, con un valore dell'indicatore luminoso di 4 o 5.

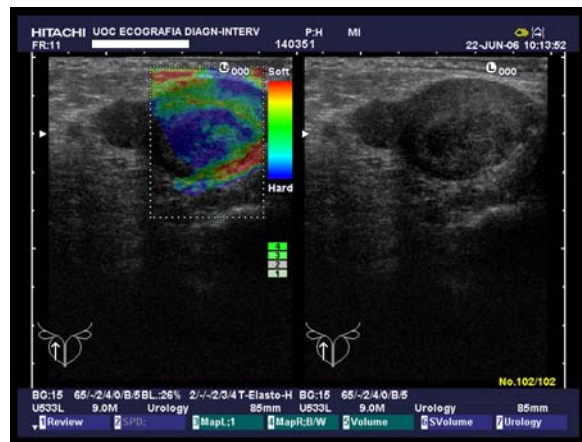
Nel periodo ottobre 2005 – gennaio 2006, sono stati valutati 30 pazienti di sesso maschile (età 29-37 anni), con anamnesi ed obiettività clinica negative per patologia urologica ed urinaria. Questi pazienti giungevano alla nostra osservazione per essere sottoposti a TRUS, nell'ambito di accertamenti per infertilità; in tutti l'esame è stato completato con RTE. Sono stati arruolati pazienti con prostata di volume normale (20 ml circa), simmetrica, con vescicole seminali ben rappresentate e senza calcificazioni centrali o periferiche che avrebbero potuto alterare le caratteristiche elastiche della prostata. L'indagine B-mode è stata condotta mediante scansioni sagittali e trasversali della prostata; sono stati calcolati il peso ed il volume prostatico. Durante la RTE sono stati ottenuti 4 elastosonogrammi per lato, più uno mediano sul piano sagittale e 3 elastosonogrammi sul piano assiale (uno alla base, uno all'apice ed uno in posizione intermedia). La RTE sui controlli sani ha evidenziato una elasticità maggiore (tra il soffice-rosso ed il verde-intermedio) nella prostata periferica rispetto alle altre zone ghiandolari. La fascia di Denonvillier ha mostrato un aspetto quasi esclusivamente soffice (rosso). L'analisi delle caratteristiche elastosonografiche dei controlli sani ha permesso di evidenziare 3 pattern di elasticità fondamentali (Fig. 1,2,3). Nella prostata periferica, più elastica della prostata centrale-di transizione, sono rappresentati esclusivamente 2 pattern: **pattern di tipo A** (Fig. 1) (tessuto soffice-rosso ed intermedio-verde distribuiti in modo all'incirca equivalente) e **pattern di tipo B** (Fig. 2) (prevalenza di tessuto intermedio-verde con piccola rappresentanza di tessuto soffice-rosso e di tessuto anelastico-blu). La presenza di tessuto con diversa elasticità non ha mai assunto aspetti francamente nodulari, ma più spesso una morfologia lineare o serpiginosa. Il comportamento elastosonografico della prostata centrale-di transizione è risultato più eterogeneo; oltre ai pattern A e B, comunque prevalenti, è stato individuato un terzo **pattern di tipo C** con netta prevalenza di tessuto rigido (blu) e minor rappresentazione di tessuto intermedio ed elastico (Fig. 3).

## Elastosonografia real-time nella diagnosi del tumore prostatico

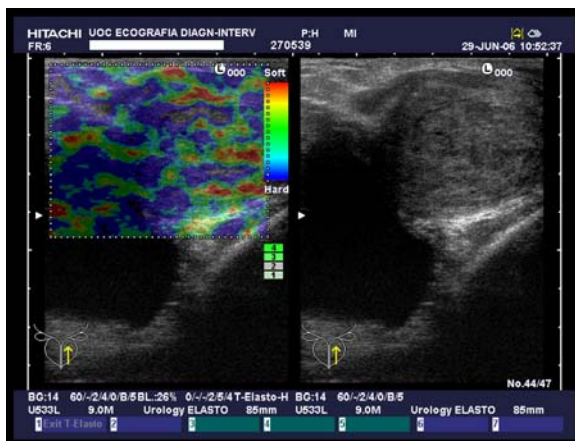
Nella prostata centrale-di transizione la composizione elastica del tessuto è risultata più eterogenea: la maggior prevalenza di tessuto anelastico si è espressa in una morfologia non più serpiginosa e lineare, ma spesso micronodulare.



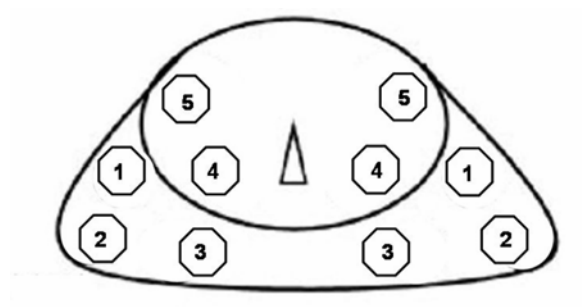
**Fig. 1.** Pattern tipo A. Presenza di tessuto soffice (rosso) ed intermedio (verde) con morfologia lineare, serpiginosa.



**Fig. 2.** Pattern tipo B. Presenza prevalente di tessuto intermedio (verde), con piccola rappresentanza di tessuto soffice (rosso) e di tessuto anelastico (blu).



**Fig. 3.** Pattern tipo C. Netta prevalenza di tessuto rigido (blu), con minor rappresentazione di tessuto intermedio ed elastico.



**Fig. 4.** Schema della biopsia transperineale. Biopsia 10 core con 5 prelievi per lato.

## Elastosonografia real-time nella diagnosi del tumore prostatico

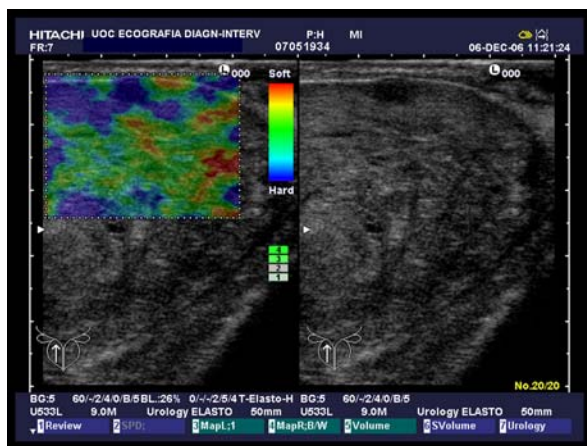


Fig. 5. Tumore periferico rilevato sia dall'ecografia B-mode che dall'elastasonografia.

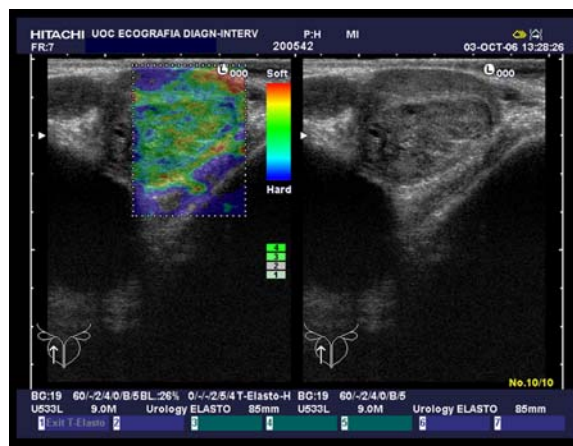


Fig. 6. Tumore periferico rilevato dall'elastasonografia, con quadro B-Mode normale.

Durante la seconda fase dello studio, dal Febbraio 2006 al Maggio 2007, sono stati valutati consecutivamente 84 pazienti (età media 61,3 anni, range 49-78) con sospetto clinico-laboratoristico di tumore prostatico. Quarantatré pazienti presentavano un aumento dei valori del PSA (valore medio 5,4 ng/mL) con DRE nella norma; 31 pazienti un aumento dei valori del PSA (valore medio 9,4 ng/mL) con DRE sospetta; i restanti 10 pazienti valori del PSA nella norma (<4 ng/mL), ma DRE sospetta. Nessun paziente riferiva una precedente patologia prostatica. Tutti i pazienti sono stati sottoposti nella stessa seduta a TRUS, RTE e biopsia prostatica ecoguidata transperineale; tutte le procedure sono state eseguite da un operatore con lunga esperienza in ecografia prostatica transrettale e biopsia ecoguidata. Prima di ogni trattamento, ogni paziente è stato informato dei benefici e dei rischi relativi alle indagini proposte e ha firmato un consenso informato. In accordo con le leggi vigenti, la segretezza ed il trattamento dei dati personali sono stati assicurati a tutti i pazienti. L'ecografia B-mode è stata eseguita con il paziente in decubito genu-pettorale; sono state valutate la prostata, tramite scansioni sagittali ed assiali, e le vescicole seminali; sono stati calcolati il peso ed il volume prostatico. Sono state ricercate; inoltre, aree o formazioni nodulari ipo-anecogene, bulging e asimmetrie localizzate, evidenti su entrambi i piani di scansione, in particolare nella prostata posteriore-periferica. Per ogni paziente sono state archiviate su pellicola fotografica e sul disco rigido dell'ecografo 10 immagini standard, secondo sezioni sagittali nelle zone in cui è stata poi eseguita la biopsia (5 per lato: 3 della prostata periferica e 2 della prostata di transizione), e i reperti sospetti di neoplasia. A ciascuna immagine B-mode è stato assegnato un giudizio di negatività o positività per sospetto di localizzazione tumorale. Mantenendo il decubito genu-pettorale, è stata eseguita la RTE. Gli elastosonogrammi sono stati ottenuti sul piano assiale e trasversale, sono state archiviate su supporto 10 immagini elastosonografiche sagittali standard analoghe a quelle dello studio B-mode, nelle zone della successiva biopsia. In tutti i pazienti che mostravano una zona sospetta all'esame B-mode è stato eseguito un elastosonogramma mirato sul piano longitudinale. A ciascuna immagine elastosonografica è stato assegnato un giudizio di negatività o positività per sospetto interessamento tumorale; è stata considerata patologica la costante evidenza, per almeno 3 elastosonogrammi consecutivi di elevata qualità (valore dell'indicatore luminoso di 4 o 5), di una zona anelastica visualizzata graficamente in blu, a margini netti, di morfologia nodulare o ovoidale. Il tempo medio impiegato per la RTE è stato di circa 6 minuti, non superando mai i 10 minuti. Mantenendo la posizione genu-pettorale, il paziente è stato sottoposto alla biopsia ecoguidata transperineale. Sotto guida ecografica è stata eseguita una anestesia locale mediante lidocaina (2%) della cute e del pavimento perineale fino alla capsula prostatica, impiegando 5-6 cc per ogni lato. Previo posizionamento di un ago introduttore (14 G x 140 mm, Biomedical, Firenze, Italia), si è proceduto ad una biopsia standard 10 core, con 5 prelievi per lato (Fig. 4), mediante ago a scatto automatico (a ghigliottina 16 G x 200 mm, Biomedical, Firenze, Italia). Sono state, inoltre, eseguite delle biopsie mirate sui reperti sospetti



dell'esame B-mode e della RTE. Dopo la biopsia è stata prescritta al paziente una copertura antibiotica per 5 giorni a base di ciprofloxacina 500 mg per 2/die.

L'esame istologico dei prelievi è stato considerato gold standard per valutare l'accuratezza dell'esame B-mode e della RTE.

### Risultati

In nessun paziente si sono verificate complicanze, precoci o tardive, della biopsia prostatica. Sul totale di 84 pazienti sono state eseguiti 894 prelievi biotici: 840 come da protocollo random e 54 mirati (34 mirati su zone sospette all'ecografia B-mode e 20 su zone sospette alla RTE).

L'esame istologico ha rivelato la presenza di neoplasia, in almeno un frustolo biotico, in 39/84 pazienti (46%) (Tab. 1). Nei restanti pazienti non sono state documentate proliferazioni di tipo neoplastico, essendo variamente rappresentati quadri di atrofia ghiandolare, prostatite cronica, PIN (Prostatic Intraepithelial Neoplasia) di basso grado; in nessun caso è stata documentata una PIN di grado elevato.

Sono stati calcolati i valori di sensibilità e specificità per l'ecografia B-mode e per la RTE, sia sul totale dei pazienti che sul totale dei prelievi.

Sul totale dei 39 pazienti con neoplasia in almeno un *core* della biopsia, 22 sono stati giudicati positivi (sospetto di neoplasia) all'ecografia B-mode e 17 negativi; dei 45 pazienti non affetti da tumore, 9 sono stati giudicati positivi all'ecografia B-mode e 36 negativi (Tab. 2). Nella valutazione per paziente, la sensibilità dell'ecografia B-mode è stata del 56%; la specificità del 80%; il valore predittivo positivo (VPP) del 70% ed il valore predittivo negativo (VPN) del 67%, l'accuratezza diagnostica del 69%. Nella valutazione sul totale dei prelievi biotici, la sensibilità è stata del 33%, la specificità del 92%, il VPP del 69%, il VPN del 73%, l'accuratezza diagnostica del 72%.

Sul totale dei 39 pazienti con neoplasia in almeno un core della biopsia, 20 sono stati giudicati positivi (sospetto di neoplasia) alla RTE (Fig. 5) e 19 negativi; dei 45 pazienti non affetti da tumore, 11 sono stati giudicati positivi alla RTE e 34 negativi (Tab. 3). Nella valutazione per paziente, la sensibilità della RTE è stata del 51%; la specificità del 75%; il VPP del 64%, il VPN del 64% e l'accuratezza diagnostica del 64%. Nella valutazione sul totale dei prelievi la sensibilità della RTE è risultata del 36%, la specificità del 93%, il VPP del 72%, il VPN del 74% e l'accuratezza diagnostica del 74%.

Considerando i 39 pazienti con neoplasia, in 3 di questi con quadro B-mode normale, la diagnosi è stata ottenuta solo grazie ai prelievi mirati sulla base della RTE (Fig. 6). In 12 pazienti, il prelievo addizionale su reperti elastosonografici sospetti ha mostrato un numero di foci tumorali maggiore. In un paziente, la diagnosi di tumore, che altrimenti sarebbe sfuggita con prelievi random e con ecografia B-mode, è stata possibile soltanto su prelievi mirati elastosonografici.

Tra i 39 pazienti con diagnosi di neoplasia su almeno un prelievo biotico, in 20 (51%) la neoplasia è stata diagnosticata su prelievi sia della zona periferica che della zona di transizione, in 17 (44%) solo su prelievi della zona periferica, in 2 (5%) solo su prelievi della prostata centrale di transizione. I prelievi biotici della sola prostata periferica sono stati in tutto 542, 514 random e 28 mirati; di questi, 17 su reperto sospetto all'ecografia B-mode e 11 su reperto sospetto alla RTE. La sensibilità dell'ecografia B-mode per lo studio delle localizzazioni tumorali della prostata periferica è stata del 48%, la specificità del 81%, il VPP del 75%, il VPN del 58% e l'accuratezza diagnostica del 64%. Nello studio delle lesioni della sola zona posteriore, la RTE ha mostrato sensibilità 66%, specificità 78%, VPP 77%, VPN 67% e accuratezza diagnostica 72%. Confrontando i valori di accuratezza dell'ecografia B-mode e della RTE esclusivamente per i tumori della zona periferica (Tab. 4 e 5), la RTE ha mostrato valori di sensibilità ed accuratezza diagnostica superiori all'ecografia B-mode.

L'analisi dei falsi positivi e dei falsi negativi della RTE ha messo in evidenza che un numero consistente di essi si è verificato nei tumori della prostata centrale.

**Tabella 1.** Totale dei prelievi e riscontro bioptico

	Totale	Positività per tumore
Prelievi bioptici mirati	840	267
Prelievi bioptici mirati b-mode	34	22
Prelievi bioptici mirati Elastosonografia	20	16
Totale prelievi	894	305
Totale biopsie	894	302
Pazienti	84	39

**Tabella 2.** Risultati dell'ecografia B-mode per paziente e per core bioptico (tra parentesi i risultati per core).

	Biopsia positiva	Biopsia negativa	Totale
B-mode positiva	22 (101)	9 (45)	31 (146)
B-mode negativa	17 (201)	36 (547)	53 (748)
Totale	39 (302)	45 (592)	84 (894)

**Tabella 3.** Risultati dell'elastosonografia per paziente e per core bioptico (tra parentesi i risultati per core).

	Biopsia positiva	Biopsia negativa	Totale
Elastosonografia positiva	20 (110)	11 (41)	31 (151)
Elastosonografia negativa	19 (192)	34 (551)	53 (743)
Totale	39 (302)	45 (592)	84 (894)

**Tabella 4** Risultati dell'ecografia B-mode per core nei prelievi della zona posteriore-periferica.

	Biopsia positiva	Biopsia negativa	Totale
B-mode positiva	140	46	186
B-mode negativa	147	209	356
Totale	287	255	542

**Tabella 5.** Risultati dell'elastosonografia per core nei prelievi della zona posteriore-periferica.

	Biopsia positiva	Biopsia negativa	Totale
Elastosonografia positiva	192	55	247
Elastosonografia negativa	95	200	295
Totale	287	255	542

## Discussione

La TRUS è la tecnica di imaging più utilizzata per la localizzazione del carcinoma prostatico. I risultati della nostra esperienza, per quanto riguarda l'ecografia B-mode, sono sostanzialmente sovrapponibili a quelli della letteratura in termini di sensibilità e specificità. Nella valutazione per paziente, la sensibilità dell'ecografia B-mode è stata del 56%; la specificità dell'80%; il VPP del 70%, il VPN del 67% e l'accuratezza diagnostica del 69%; nella valutazione sul totale dei prelievi biotipici: sensibilità 33%, specificità 92%, VPP 69%, VPN 73% e accuratezza diagnostica 72%. La specificità della TRUS è abbastanza elevata, una lesione ipoecogena della prostata periferica ha elevate possibilità di essere un tumore, sebbene non tutte le lesioni ipoecogene siano tumori, potendo rappresentare aree di prostatite o atrofia focale [9]. La sensibilità della TRUS non è così elevata, infatti, il principale segno ecografico di neoplasia è una zona ipoecogena; altri segni, come il bulging capsulare, le asimmetrie, la perdita della demarcazione tra zona periferica e zona di transizione, possono essere più sfumati e di valutazione soggettiva. Inoltre, esiste una quota di tumori prostatici assolutamente isoecogeni e quindi non rilevabili dall'ecografia B-mode. Shinohara et al, confrontando l'aspetto ecografico con i quadri patologici, hanno rilevato che il 60-75% dei tumori sono ipoecogeni, il 25-40% isoecogeni e l'1-2% iperecogeni [16]. Queste differenze di ecogenicità, probabilmente, sono dovute all'indice di differenziazione cellulare, alle dimensioni del tumore, alla sovrapposizione della ipertrofia prostatica benigna, ai cambiamenti fibrotici [17]. A causa dei bassi valori di sensibilità e specificità, la TRUS viene utilizzata come guida alla biopsia, ma non può rappresentare uno strumento di screening.



Sono state sviluppate ulteriori tecniche di imaging con l'intento di migliorare la sensibilità e la specificità della TRUS.

La crescita tumorale è caratterizzata dalla neoangiogenesi che può essere valutata con le tecniche ecografiche Doppler [18], queste ultime hanno incrementato l'accuratezza dell'ecografia B-mode nel rilievo del carcinoma prostatico [19-21]. L'ecografia Doppler presenta, tuttavia, alcuni limiti: il cancro della prostata non è un tumore altamente vascolare [19] e vi sono significative sovrapposizioni tra alterazioni infiammatorie e neoplastiche, entrambe caratterizzate da ipervascolarizzazione al Color Doppler (CD) [19]. Alcuni studi suggeriscono che il CD consente di migliorare il rilievo di zone ghiandolari con score di Gleason più alto [22] e che il flusso rilevabile con CD nel tumore prostatico e nella capsula adiacente correla con il grading e lo stadio [23]. Il Power Doppler (PD) è considerato sufficientemente sensibile nel rivelare i flussi lenti nelle lesioni neoplastiche prostatiche e più sensibile rispetto al CD nel rilievo del flusso negli esili vasi tumorali neoformati [24]. Diversi lavori hanno valutato l'utilizzo clinico del PD nel rilievo del cancro prostatico [25,26], osservando che il PD è utile nella caratterizzazione delle aree ipoecogene della zona posteriore-periferica. Sakarya et al hanno osservato che il PD aumenta la sensibilità della TRUS ed aiuta ad individuare i siti appropriati per la biopsia [27]. Okihara K et al hanno osservato che il PD presenta un VPN del 99% ed è utile nella selezione dei pazienti candidabili alla biopsia [28]. Tuttavia, sia il carcinoma prostatico che le prostatiti possono presentare un aumento della vascolarizzazione al PD e non è stato individuato un pattern di flusso specifico per il carcinoma [29]. In un confronto tra PD e CD, il primo si è dimostrato più sensibile, rilevando lesioni ipervascolari con una sensibilità del 98% [30].

Il CD e PD non sono in grado di visualizzare i microvasi, la cui densità aumenta nel carcinoma, ma l'associazione con il mezzo di contrasto ecografico può migliorare la detezione dei vasi di piccolo calibro e con flusso lento [31]. La *contrast enhanced Doppler US* aumenta il tasso di detezione del carcinoma prostatico [32]. La biopsia mirata su zone di *contrast enhancement* consente di aumentare significativamente la percentuale di detezione del carcinoma [32-34]. Mitterberger *et al* [35] hanno osservato che la *contrast-enhanced biopsy* è in grado di individuare carcinomi con scores di Gleason significativamente più elevati rispetto alla *systematic biopsy*, consentendo una migliore definizione della prognosi e del trattamento per i carcinomi più aggressivi.

La *grey-scale harmonic US* consente, rispetto alla *contrast enhanced Doppler US*, una migliore risoluzione temporale e spaziale, migliorando la visualizzazione del carcinoma prostatico. La *contrast-enhanced US* aumenta la sensibilità dell'ecografia B-mode nella detezione dei foci neoplastici, consentendo la biopsia mirata, ma può anche dimostrare un *enhancement* focale in aree di iperplasia prostatica benigna [36].

Il carcinoma prostatico è caratterizzato da un incremento della densità cellulare con conseguente riduzione della elasticità tissutale. È stato osservato che vi è una differenza significativa di elasticità tra la prostata normale e neoplastica [37]. Cochlin et al [38] hanno utilizzato la *real-time elastography* (RTE) su preparati anatomici per la detezione del carcinoma prostatico, riportando una sensibilità del 51% e una specificità dell'83% per paziente, una sensibilità del 31% e una specificità dell'82% per sede di biopsia. Tsutsumi M et al [39] hanno osservato che la RTE ha individuato la neoplasia nell'84% dei pazienti con carcinoma e che l'associazione RTE-ecografia B-mode consente di aumentare la percentuale di detezione dei tumori. Nello studio di König et al [40] la RTE in associazione all'ecografia B-mode ha presentato una elevata sensibilità nella detezione del carcinoma, individuando foci neoplastici nell'84,1% dei pazienti con carcinoma. Uno studio recente [41] ha riportato per la RTE una sensibilità del 87% e una specificità del 92% con un alto valore di sensibilità nella detezione del carcinoma localizzato all'apice (100%) e nella regione medio-ghiandolare (94%). Il ruolo della RTE come guida alla biopsia mirata è stato esaminato da Pallwein *et al* [42], i quali hanno confrontato l'approccio biotico mirato guidato dalla RTE e la biopsia sistematica in 230 pazienti. La percentuale di detezione per paziente non è significativamente diversa per la biopsia mirata e sistematica, mentre la percentuale di detezione per core della biopsia mirata è significativamente più elevata rispetto alla biopsia sistematica. La

combinazione dei due approcci biotipici può determinare un incremento della detezione del carcinoma, la sola biopsia mirata ai risultati della RTE può ridurre il numero dei cores biotipici. Nella nostra serie, la RTE ha mostrato valori di accuratezza superiori a quelli dell'ecografia B-mode; nella valutazione per paziente, la sensibilità è stata del 51%, la specificità del 75%, il VPP, VPN del 64% e accuratezza diagnostica del 64%. Nella valutazione sul totale dei prelievi biotipici la sensibilità è stata del 36%, la specificità del 93%, il VPP del 72% ed il VPN del 74%.

Circa la sede del carcinoma, Tsutsumi M et al [39], confrontando i preparati istologici con le immagini elastografiche, hanno osservato che la RTE consente una buona detezione dei tumori anteriori con una sensibilità del 94% e un VPP dell'83% rispetto ad una sensibilità e a un VPP del 76% e 72% per la regione medio-ghiandolare e del 57% e 70% per la regione posteriore. Secondo gli autori il basso valore di sensibilità per i carcinomi in sede posteriore potrebbe essere dovuto al fatto che le lesioni posteriori, a contatto con la sonda, vengono facilmente dislocate. Altri autori hanno osservato che la RTE è più sensibile rispetto alle altre modalità di imaging nell'individuare il carcinoma localizzato in sede anteriore [43]. La RM è meno sensibile nell'individuare il carcinoma localizzato in sede anteriore a causa della distanza della regione dalla bobina [11].

Nella nostra serie la valutazione dei risultati per zona tumorale ha dimostrato che la RTE presenta sensibilità, VPP e VPN più elevati rispetto all'ecografia B-mode nel rilievo dei tumori della prostata periferica: 66% *vs* 48%, 77% *vs* 75% e 67% *vs* 58%. Ciò si spiega con la migliore accessibilità della zona periferica adiacente al retto; in questa sede, la RTE recupera una quota significativa di carcinomi non identificati dalla ecografia B-mode. La prostata periferica normale, nonostante l'età più o meno avanzata dei pazienti, resta soffice ed un carcinoma, caratterizzato da una maggiore rigidità rispetto al parenchima circostante, viene individuato più facilmente dalla RTE. La zona di transizione è terreno arduo per l'imaging elastosonografico a causa dell'ipertrofia; la prostata miomatosa è meno soffice e dunque un carcinoma si mimetizza in essa. Quando le aree anelastiche rilevate dalla RTE sono associate a noduli miomatosi all'imaging B-mode, non esistono problemi di interpretazione dell'elastosonogramma; invece, è difficile interpretare un'area nodulare anelastica della prostata centrale e di transizione in assenza di un nodulo miomatoso classico all'esame B-mode. Nella prostata centrale e di transizione sono presenti talvolta grossolane calcificazioni di natura flogistica cronica che riducono nettamente l'elasticità dell'area. Nella nostra serie, la RTE ha permesso di recuperare 3 neoplasie con quadro B-mode normale, evidenziando aree anelastiche nella prostata posteriore-periferica. In questi 3 pazienti, i noduli anelastici erano localizzati in zone sottoposte a biopsia random e sarebbero stati comunque individuati, ma la RTE ha consentito un recupero significativo della ecografia. Inoltre, in un paziente la diagnosi è stata ottenuta soltanto con prelievi mirati sulla base della RTE e la biopsia random avrebbe potuto risultare negativa. La RTE ha presentato un VPN più elevato rispetto all'ecografia B-mode: una prostata periferica priva di zone anelastiche è con ogni probabilità esente da patologia neoplastica.

Lo score di Gleason sulle biopsie rappresenta un indice del rischio di estensione extracapsulare della malattia e consente di distinguere tumori più o meno differenziati influenzando la condotta terapeutica [44]. Circa la correlazione tra RTE e score di Gleason, Tsutsumi M et al [39] hanno osservato che la RTE presenta una percentuale di detezione più alta per tumori con score di Gleason più basso. Al contrario, Sumoura et al [43] hanno ottenuto una più alta percentuale di detezione per tumori con score di Gleason più alto. Nella nostra serie i prelievi eseguiti su zone sospette alla RTE hanno evidenziato uno score di Gleason maggiore o uguale a quello degli altri core.

Tra gli svantaggi della RTE, consideriamo la bassa affidabilità nella valutazione della prostata centrale e di transizione e la staticità della valutazione elastosonografica, che consente di studiare una sezione tomografica per volta, mentre l'ecografia B-mode è un esame dinamico consentendo di passare rapidamente e continuamente da un piano all'altro attraverso "infinite" sezioni esplorando tutta la ghiandola. I limiti della RTE sono le dimensioni dei foci neoplastici, l'iperplasia prostatica benigna, la riduzione della elasticità tissutale nella patologia flogistica cronica con iperplasia stromale e fibrosi, la comparsa di 'stiffness artefacts' nelle regioni laterali dell'elastogramma e all'aumentare della profondità. La RTE non consente di individuare piccoli foci neoplastici, sebbene l'ulteriore evoluzione possa consentire di individuare piccole aree anelastiche delle

dimensioni di circa 5 mm [41]. Il tilting della sonda potrebbe essere utile nel superare gli artefatti da ‘lateral stiffness’, mentre risulta difficile eliminare gli artefatti da ‘deep stiffness’, dal momento che la RTE consente una adeguata valutazione della elasticità tissutale fino ad una profondità di circa 5 cm [41]. Alcuni artefatti che compaiono nell’elastogramma possono essere utili, è il caso del ‘soft rim artefact’ che circonda la prostata, utile nella valutazione dell’estensione extracapsulare [41]. La RTE è stata confrontata con la DRE e la TRUS da Miyanaga N et al [45], i quali hanno riportato che la RTE ha individuato i foci neoplastici (aree di minore elasticità rispetto alla prostata circostante) nel 93% dei pazienti con carcinoma rispetto al 59% della DRE e al 55% della TRUS. Sumura et al [43] hanno confrontato la RTE, la DRE, la TRUS, il CD e la RM; la RTE ha mostrato una percentuale di detezione tumorale superiore a quella delle altre modalità di imaging.

## Conclusioni

Il ruolo della RTE è di integrazione alla ecografia e costituisce una “seconda lettura”, sia nei casi di sospetto tumorale al B-mode che come affinamento della tecnica biottica random nei casi di negatività della ecografia.

I risultati del nostro studio mostrano che la RTE presenta una accuratezza superiore rispetto all’esame B-mode nella valutazione della prostata periferica e nella possibilità di indirizzare i prelievi biottici. Ciò consente di rilevare un numero di *foci* tumorali maggiore e quelli con score di Gleason più elevato, condizionando la condotta terapeutica.

## Conflict of interest statement

None declared

## Bibliografia

- [1] Bray F, Sankila R, Ferlay J, Parkin DM. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 1995. *Eur J Cancer* 2002;38(1):99-166.
- [2] Men S, Cakar B, Conkbayir I, Hekimoglu B. Detection of prostatic carcinoma: the role of TRUS, TRUS guided biopsy, digital rectal examination, PSA and PSA density. *J Exp Clin Cancer Res* 2001;20(4):473-80.
- [3] Scardino PT. Early detection of prostate cancer. *Urol Clin North Am* 1989;16(4):635-55.
- [4] Fair WR. Carcinoma of the prostate: current thoughts on diagnosis and staging. *Surg Clin North Am* 1982;62(6):1085-99.
- [5] Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL et al. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med* 1991;324(17):1156-61.
- [6] Wilson SS, Crawford ED. Screening for prostate cancer: current recommendations. *Urol Clin N Am* 2004;31(2):219-26.
- [7] Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol* 1994;151(5):1283-90.
- [8] Punglia RS, D’Amico AV, Catalona WJ et al. Effect of verification bias on screening for prostate cancer by measurement of prostate-specific antigen. *N Engl J Med* 2003;349(4):225-42.
- [9] Engelbrecht MR, Barentsz JO, Jager GJ et al. Prostate cancer staging using imaging. *BJU Int* 2000;86(Suppl 1):123-34.
- [10] Smith RA, Cokkinides V, Eyre HJ. Cancer Screening in the United States, 2007: A Review of Current Guidelines, Practices, and Prospects. *CA Cancer J Clin* 2007;57(2):90-104.
- [11] Mullerad M, Hricak H, Kuroiwa K et al. Comparison of endorectal magnetic resonance imaging, guided prostate biopsy and digital rectal examination in the preoperative anatomical localization of prostate cancer. *J Urol* 2005;174:2158-63.

- [12] Sala E, Eberhardt SC, Akin O et al. Endorectal MR imaging before salvage prostatectomy: tumor localization and staging. *Radiology* 2006;238:176-83.
- [13] Jager GJ, Severens JL, Thornbury JR et al. Prostate cancer staging: should MR imaging be used?-A decision analytic approach. *Radiology* 2000;215(2):445-51.
- [14] Presti JC, Hricak H, Narayan PA et al. Local staging of prostatic carcinoma: comparison of transrectal sonography and endorectal MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1996;166(1):103-8.
- [15] Ophir J, Cespedes I, Ponnekanti H, Yazdi Y, Li X. Elastography: a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues. *Ultrason Imaging* 1991;13(2):111-34.
- [16] Shinohara K, Wheeler TM, Scardino PT. The appearance of prostate cancer on transrectal ultrasonography: correlation of imaging and pathological examinations. *J Urol* 1989;142(1):76-82.
- [17] Rifkin MD, McGlynn ET, Choi H. Echogenicity of prostate cancer correlated with histologic grade and stromal fibrosis: endorectal US studies. *Radiology* 1989;170(2):549-52.
- [18] Folkman J. The role of angiogenesis in tumor growth. *Semin Cancer Biol* 1992;3(2):65-71.
- [19] Rifkin MD, Sudakoff GS, Alexander AA. Prostate: techniques, results, and potential applications of color Doppler US scanning. *Radiology* 1993;186(2):509-13.
- [20] Newman JS, Bree RL, Rubin JM. Prostate Cancer: Diagnosis with color Doppler sonography with histologic correlation of each biopsy site. *Radiology* 1995;195(1):86-90.
- [21] Patel U, Rickards D. The diagnostic value of colour Doppler flow in the peripheral zone of the prostate with histological correlation. *Br J Urol* 1994;74(5):590-5.
- [22] Cornud F, Belin X, Piron D et al. Color Doppler-guided prostate biopsies in 591 patients with an elevated serum PSA level: impact on Gleason score for nonpalpable lesions. *Urology* 1997;49(5):709-15.
- [23] Ismail M, Gomella LG, Alexander AA. Color Doppler sonography of the prostate. *Tech Urol* 1997;3(3):140-6.
- [24] Rubin JM, Bude RO, Carson PL, Bree RL, Adler RS. Power Doppler US. A potentially useful alternative to mean frequency-based color Doppler US. *Radiology* 1994;190:853-6.
- [25] Sauvain JL, Palascak P, Brehon JM. Power Doppler ultrasonography and hypoechoic nodules of the peripheral prostate: perspectives and limitations. *J Radiol* 1997;78(7):491-7.
- [26] Cho JY, Kim SH, Lee SE. Diffuse prostatic lesions: role of color Doppler and power Doppler ultrasonography. *J Ultrasound Med* 1998;17(5):283-7.
- [27] Sakarya ME, Arslan H, Unal O, Atilla MK, Aydin S. The role of power Doppler ultrasonography in the diagnosis of prostate cancer: a preliminary study. *Br J Urol* 1998;82(3):386-8.
- [28] Okihara K, Kojima M, Nakanouchi T, Okada K, Miki T. Transrectal power Doppler imaging in the detection of prostate cancer. *BJU Int* 2000;85(9):1053-7.
- [29] Downey DB. Power Doppler in prostate cancer. *Curr Opin Urol* 1997;7:93-9.
- [30] Giesen RJ, Huynen AL, de la Rosette JMCH et al. Ultrasonic computer imaging of the prostate; correlation between longitudinal and transverse texture descriptions. *Eur J Ultrasound* 1998;2:145-9.
- [31] Forsberg F, Merton DA, Liu JB, Needleman L, Goldberg BB. Clinical applications of ultrasound contrast agents. *Ultrasonics* 1998;36(1-5):695-701.
- [32] Roy C, Buy X, Lang H, Saussine C, Jacqmin D. Contrast enhanced color Doppler endorectal sonography of prostate: efficiency for detecting peripheral zone tumors and role for biopsy procedure. *J Urol* 2003;170(1):69-72.
- [33] Frauscher F, Klauser A, Volgger H et al. Comparison of contrast enhanced color Doppler targeted biopsy with conventional systematic biopsy: impact on prostate cancer detection. *J Urol* 2002;167(4):1648-52.
- [34] Pelzer A, Bektic J, Berger AP et al. Prostate cancer detection in men with prostate specific antigen 4 to 10 ng/ml using a combined approach of contrast enhanced color Doppler targeted and systematic biopsy. *J Urol* 2005;173(6):1926-29.

- [35] Mitterberger M, Pinggera G, Horninger W et al. Comparison of contrast enhanced colour Doppler targeted biopsy to conventional systematic biopsy: impact on Gleason score. *J Urol* 2007;178(2):464-8.
- [36] Halpern EJ, Ramey JR, Strup SE et al. Detection of prostate carcinoma with contrast-enhanced sonography using intermittent harmonic imaging. *Cancer* 2005;104(11):2373-83.
- [37] Krouskop TA, Younes PS, Srinivasan S, Wheeler T, Ophir J. Differences in the compressive stress-strain response of infiltrating ductal carcinomas with and without lobular feature implications for mammography and elastography. *Ultrasound Imaging* 2003;25(3):162-70.
- [38] Cochlin DL, Ganatra RH, Griffiths DF. Elastography in the detection of prostatic cancer. *Clin Radiol* 2002;57(11):1014-20.
- [39] Tsutsumi M, Miyagawa T, Matsumura T et al. The impact of real-time tissue elasticity imaging (elastography) on the detection of prostate cancer: clinicopathological analysis. *Int J Clin Oncol* 2007;12:250-55.
- [40] König K, Scheipers U, Pesavento A, Lorenz A, Ermert H, Senge T. Initial experiences with real-time elastography guided biopsies of the prostate. *J Urol* 2005;174(1):115-57.
- [41] Pallwein L, Mitterberger M, Struve P et al. Real-time elastography for detecting prostate cancer: preliminary experience. *BJU Int* 2007;100(1):42-6.
- [42] Pallwein L, Mitterberger M, Struve P et al. Comparison of sonoelastography guided biopsy with systematic biopsy: impact on prostate cancer detection. *Eur Radiol* 2007;17(9):2278-85.
- [43] Sumura M, Shigeno K, Hyuga T et al. Initial evaluation of prostate cancer with real-time elastography based on step-section pathologic analysis after radical prostatectomy: a preliminary study. *Int J Urol* 2007;14(9):811-6.
- [44] Beerlage HP, de Reijke TM, de la Rosette J. Considerations regarding prostate biopsies. *Eur Urol* 1998;34(4):303-12.
- [45] Miyanaga N, Akaza H, Yamakawa M et al. Tissue elasticity imaging for diagnosis of prostate cancer: A preliminary report. *International Journal of Urology* 2006;13:1514-18.