
TEZĂ DE DOCTORAT

Studiu critic privind performanțele
ecografiei abdominale optimizată cu
contrast și ale tomografiei computerizate
în caracterizarea și stadializarea masei
pancreatice

Doctorand **Tudor Andrei Vasile**

Conducător de doctorat **Prof. dr. Radu Badea**



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

CUPRINS

ABREVIERI UTILIZATE ÎN TEXT.....	9
INTRODUCERE.....	11
STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII.....	13
1. Neoplazii pancreatice. Clasificări anatomo – patologice și stadializări anatomo – clinice.....	15
2. Imagistica secțională a neoplaziilor pancreatice. O abordare centrată pe ultrasonografie și computer tomografie. Aspecte tipice de prezentare.....	18
3. Aspecte imagistice (ultrasonografice, computer-tomografice) atipice de neoplazii pancreatice. Dileme și soluții diagnostice.....	24
4. Stadializarea tumorilor pancreatice. Rolul examenului ecografic abdominal și valoarea diagnostică adăugată.....	29
5. Stadializarea tumorilor pancreatice. Rolul examenului CT abdominal și valoarea diagnostică adăugată.....	31
6. Stadializarea tumorilor pancreatice. Criterii operatorii de rezecabilitate. Elemente de certitudine și relativitate la nivelul cunoștințelor actuale.....	34
CONTRIBUȚIA PERSONALĂ.....	39
1. Introducere. Ipoteza de lucru și obiective.....	41
2. Metodologie generală.....	44
2.1 Pacienți.....	44
2.2 Explorarea ecografică abdominală standard (US).....	44
2.3 Examenul ecografic cu contrast (CEUS).....	45
2.4 Examenul computer-tomografic cu contrast (CECT).....	46
2.5 Analiza statistică.....	48
3. Diagnosticul tumorilor pancreatice solide, mixte și chistice prin CEUS și CECT – Analiza factorilor discordanți.....	49
3.1. Introducere.....	49
3.2. Ipoteza de lucru.....	50
3.3. Material și metodă.....	50
3.4. Rezultate.....	54
3.5. Discuții.....	59
3.6. Concluzii.....	66
4. Valoarea adăugată a ecografiei cu contrast i.v. (CEUS) în caracterizarea masei pancreatice chistice.....	67
4.1. Introducere.....	67
4.2. Ipoteza de lucru.....	68
4.3. Material și metodă.....	68
4.4. Rezultate.....	71
4.4.1. Analiza calitativă.....	72
4.5. Discuții.....	76
4.5. Concluzii.....	79
5. Valoarea CECT în stadializarea și predicția rezecabilității adenocarcinomului pancreatic.....	80
5.1. Introducere.....	80
5.2. Ipoteza de lucru.....	80
5.3. Material și metodă.....	81
5.4. Rezultate.....	87
5.5. Discuții.....	102
5.6. Concluzii.....	111
7. Concluzii generale (sinteză).....	113
8. Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei.....	115
REFERINȚE.....	117

Cuvinte cheie: Pancreas, mase pancreatice, tumori pancreatice, adenocarcinom pancreatic, ecografie abdominală cu contrast, computer-tomografie abdominală, stadializarea adenocarcinomului pancreatic, invazie vasculară, rezecabilitate tumorală.

Studiul1. Diagnosticul tumorilor pancreatice solide, mixte și chistice prin CEUS și CECT – Analiza factorilor discordanți

Ipoteza de lucru

Studiul s-a desfășurat prospectiv, longitudinal și observațional cu scopul de a evalua cauzele care conduc la discordanțe diagnostice între examenul CEUS și CECT și examenul histopatologic la pacienții cu tumori pancreatice de orice tip și dimensiune depistate în prealabil la examenul ecografic abdominal convențional (US).

Material și metodă

În intervalul martie 2009-februarie 2012 au fost examinați prin CEUS și CECT în IRGH Cluj-Napoca un număr de 81 pacienți prezentând mase pancreatice tumorale detectate în prealabil la examenul US.

Pacienți

Criterii de includere:

1. Consimțământul informat al pacientului.
2. Pacienți de orice vârstă sau sex ce au prezentat mase pancreatice de orice tip (solide, mixte, chistice) depistate în prealabil la examenul US
3. Diagnostic citologic și/sau histopatologic concluziv.
4. Urmărirea pacienților cu citologie/histologie benignă pe o perioadă de cel puțin 1 an.
5. Interval maxim între data efectuării CEUS și CECT de 3 săptămâni.

Histologia/citologia s-a obținerea prin EUS-FNA cu ac de 22 G (53 pacienți), biopsie true-cut de metastază hepatică (2 pacienți), examen histologic pe piesă ganglionară (2 cazuri), piesă de rezecție pancreatică (19 pacienți). Lotul final studiat a fost de 76 pacienți.

Metodă

Toți pacienții au fost examinați à jeun.

CEUS s-a efectuat utilizând un soft dedicat GE în tehnologia inversiei de puls, actualizat în 2008, utilizând un indice mecanic redus ($< 0,12$). Examinarea s-a efectuat în dinamică urmărind regiunea de interes în toate fazele vasculare (arterială, portal-venoasă, tardivă) din momentul începerii injectării unei cantități de 1,6 ml de agent de contrast de generația a II-a (SonoVue™, Bracco, Milano, Italy) urmată de 10 ml soluție ser fiziologic). Regiunea de interes conține leziunea pancreatică precum și o parte din pancreasul adiacent considerat normal. Examinările CECT s-au efectuat pentru fiecare pacient în parte de către medicii radiologi ai IRGH Cluj-Napoca.

Toți pacienții au beneficiat de examen clinic, hematologic și biochimic, precum și de investigații US, CEUS, CECT într-un interval de 3 săptămâni. Examenul clinic și de laborator,

examenul EUS, în cazuri selecționate examen IRM (în afara instituției noastre), au fost efectuate ca parte a protocolului diagnostic din instituția noastră dar nu în scopul utilizării în acest studiu.

Încadrarea în leziuni pancreatice solide, mixte sau chistice s-a făcut în baza examenului US. Acest aspect precum și istoricul pacientului au fost comunicate medicilor care au efectuat CEUS și CECT.

Rezultatul examenului histopatologic/citologic (dacă a fost disponibil înaintea efectuării examenului CEUS și CECT) și datele biochimice (dacă au fost disponibile) nu au fost comunicate decât ulterior încheierii examinării și înregistrării rezultatelor pentru a nu influența rezultatele CEUS și CECT.

Rezultate

Lotul studiat a fost reprezentat de 76 pacienți, ce au prezentat 57 leziuni solide și 19 leziuni chistice sau mixte. Pacienții au avut o vârstă medie de 60 ani (95% IC: 56.61-62.44), 50% dintre aceștia fiind de sex masculin. Localizările cele mai frecvent întâlnite în cazuistica studiată au fost cea cefalică (34%) și cea caudală (26%) iar un număr de trei pacienți au prezentat leziuni cu extindere difuză, cuprinzând întreg pancreasul. Nu au fost puse în evidență diferențe semnificative din punct de vedere statistic în ceea ce privește măsurarea dimensiunilor tumorale utilizând cele două metode luate în studiu (CEUS și CECT). De asemenea nu au existat discordanțe semnificative din punct de vedere statistic ($p > 0.05$) în ceea ce privește aprecierea invaziei vasculare și a metastazelor (ganglionare și/sau hepatice). Testarea performanței CEUS și CECT în stabilirea caracterului benign sau malign al leziunilor pancreatice prin trasarea curbelor ROC a relevat AUROC comparabile între cele două metode diagnostice: 83% pentru CEUS și 82% pentru CECT. Între diagnosticul imagistic și rezultatele histopatologice s-au obținut discordanțe la 25 pacienți pentru CEUS (32,89%) și 23 pacienți la CECT (30,26%). Pentru identificarea factorilor ce au determinat discordanța diagnostică imagistică/histologică s-a efectuat o regresie logistică multiplă a parametrilor ce au contribuit la stabilirea diagnosticului CEUS și CECT precum și tipul tumorii (solid sau chist) și localizarea acesteia descrise la US. Modelul încărcării cu contrast și natura leziunii (solidă vs. chistică) explică 66,5% din discrepanțele diagnostice dintre CEUS și diagnosticul histologic ($R^2=0,66$, $p < 0,0001$) respectiv 76% pentru CECT vs. examen histologic ($R^2=0,76$, $p < 0,0001$); restul procentelor, de 33,5% (pentru CEUS) respectiv 24% pentru CECT nu sunt explicate de aceste asocieri.

Studiul 2. Valoarea adăugată a ecografiei cu contrast i.v. (CEUS) în caracterizarea maselor pancreatice chistice

Ipoteza de lucru

Scopul studiului prospectiv longitudinal a fost de a evalua valoarea adăugată a CEUS calitative și cantitative în diagnosticul tumorilor chistice pancreatice de orice dimensiune depistate în prealabil la examenul ecografic abdominal convențional (US).

Material și metodă

Pacienți

În intervalul decembrie 2008 - noiembrie 2011 în IRGH Cluj-Napoca au fost examinați prin CEUS și înrolați preliminar în studiu un număr de 41 pacienți prezentând mase pancreatice chistice detectate în prealabil la examenul US.

Criterii de includere:

1. Consimțământul informat al pacientului;
2. Pacienți de orice vârstă sau sex prezentând mase pancreatice chistice depistate în prealabil la examenul US ;
3. Diagnostic citologic și/sau histopatologic concluziv;
4. Urmărirea pacienților cu citologie/histologie benignă pe o perioadă de cel puțin 6 luni.

Histologia/citologia s-a obținut prin EUS-FNA cu ac de 22 G (28 pacienți), examen histologic pe piesă de rezecție pancreatică (9 pacienți). Lotul final studiat a fost de 37 pacienți.

Metodă

Toți pacienții au fost examinați à jeun, după un repaus alimentar de cel puțin 4 ore. Examinarea US a precedat CEUS și a urmărit identificarea și caracterizarea leziunii pancreatice: localizare, dimensiuni (exprimate în mm), elemente morfologice intrinseci leziunii (pereți, calcifieri, septe, noduli sau vegetații perimurale sau intraseptale), parenchimul pancreatic adiacent (normal sau anormal).

La CEUS regiunea de interes (ROI – region of interest) a fost definită astfel: leziunea pancreatică (pereți și conținut), un vas arterial (aorta sau AMS) precum și o parte din pancreasul adiacent considerat normal, utilizat ca element de referință.

Analiza calitativă CEUS (interpretarea vizuală CEUS) a urmărit următoarele aspecte: Încărcarea cu agent de contrast, persistența și spălarea acestuia la nivelul pereților chistului și a componentelor intrinseci ale acestuia (septe, noduli, vegetații). Încărcarea și spălarea agentului de contrast de la nivelul componentelor chistice au fost comparate cu parenchimul pancreatic normal adiacent leziunii.

Analiza cantitativă CEUS a constat în trasarea automată a curbelor TIC (Time/ intensity curves – curbe timp/intensitate) și analiza acestora. Curbele TIC au fost trasate pentru trei eșantioane de formă rotundă (formă prestabilită de producătorul softului) cu diametrul prestabilit de către utilizator (5 mm) poziționate de către examinator în trei segmente predefinite (considerate de referință) din ROI: interiorul leziunii chistice (cavitatea chistului), peretele chistului și artera învecinată leziunii. Curbele TIC au fost trasate automat folosind un soft încorporat echipamentului (Origin 8 – actualizat în 2009).

În baza curbelor TIC au fost calculați următorii parametri: PI (*Peak Intensity*), TTP (*Time to Peak*), GRAD (*Maximum Ascending Gradient*), TTG (*Time to Maximum Gradient*) și AUC (*Area Under the Curve*). Pentru acești parametri s-a calculat un indice numit *Parametru Normalizat* (nParam) după formula: $nParam = (Param.Peretechist - Param.Cavitatechist) \times Param.Arteră - Param.Peretechist$

Rezultate

Lotul studiat a fost reprezentat de 37 pacienți. Leziunea cu dimensiunea cea mai mică a fost un adenom microchistic seros (15 mm) iar cea mai mare leziune (90 mm) a fost o tumoră solidă pseudopapilară (TSP). S-au prezentat sub forma statistică distribuția tipurilor histologice ale leziunilor chistice pancreatice precum și frecvența acestora în lotul studiat.

Analiza cantitativă CEUS: În cazul pseudochistelor nu s-a observat semnal Doppler color la nivelul pereților, dar CEUS a decelat o încărcare puternică la nivelul pereților și la nivelul pancreasului din proximitatea pseudochistului. De asemenea nu s-a decelat semnal Doppler la nivelul adenoamelor chistice dar CEUS a demonstrat o încărcare redusă cu agent de contrast particularizată pe tipul histologic. În adenoamele seroase încărcarea cu contrast a fost prezentă la nivelul peretelui și septelor. În cazul adenoamelor mucinoase încărcarea cu contrast a fost mai intensă la nivelul pereților și a nodulilor intra/periparietali. Chistadenocarcinoamele mucinoase de pancreas au

prezentat la examenul CFM semnal Doppler intens, dezordonat la nivelul pereților iar la CEUS captare intensă, rapidă a contrastului la nivelul pereților în timpul arterial cu spălare rapidă.

Analiza cantitativă CEUS: Aspectul curbelor Timp-Intensitate (TIC) sunt în concordanță cu aspectele CEUS calitative.

Diferențierea între pseudochiste și chistadenoame (seroase și mucinoase)

Rezultatele au arătat că pereții pseudochistelor au captat o cantitate semnificativ mai redusă de contrast, exprimată prin AUC ($p=0.05$), comparativ cu chistadenoamele (-3153,75 dBxs vs. -3457,05 dBxs). Această diferență s-a accentuat ($p=0,03$) atunci când a fost utilizată valoarea normalizată a parametrului încărcării parietale (normalizarea parametrului prin raportarea la încărcarea conținutului chistic): 632,9 dBxs (Adenom chistic) vs. 846,05 dBxs (pseudochist). O valoare cut-off a nAUC sub 825 dBxs stabilește diagnosticul de pseudochist cu sensibilitate (Se) de 73,15%, Specificitate (Sp) de 72,21% și AUROC=0,75 (95%IC=0,50). Valoarea nTTP la nivelul pereților tumorali a fost mai redusă la nivelul chistadenoamelor (nTTP=3,05 secunde) față de pseudochiste (nTTP=8,36 secunde); $p=0,01$. O valoare cut-off a nTTP > 7 secunde indică un pseudochist cu probabilitate diagnostică bună: Se=73,54%, Sp=83,72%, VPP=80,64%, VPN=77,24%, AUROC=0,77 (95% IC=0,43) și Ac=79,16%.

Diferențierea între tumori chistice benigne și maligne

Valoare nTTP a fost semnificativ mai mică ($p<0.01$) pentru leziuni benigne (nTTP = 4.68 secunde) față de cele maligne (nTTP = 10.76 secunde nTTG urmează același trend chiar dacă mai puțin semnificativ ($p=0,03$): nTTG de 3.99 secunde pentru leziuni benigne vs. 9.66 secunde pentru leziuni maligne.

Valoarea cut-off a TTP pentru depistarea malignității a fost stabilită la 9 sec, cu AUROC=0,764 (95% IC= 0,42) Se = 73,7%, Sp = 81,3%, VPP=60,3%, VPN=89,7%, Ac= 78,8%; ($p=0.01$).

Valoarea cut-off a TTG pentru depistarea malignității a fost stabilită la 8,5 secunde cu AUROC = 0,79 (95% IC=0.41), Se = 87,7%, Sp = 65,3%, VPP = 62,3%, VPN = 89,7%, Ac = 72.2%; ($p=0.01$).

Studiul 3. Valoarea CECT în stadializarea și predicția rezecabilității adenocarcinomului pancreatic

Ipoteza de lucru

Scopul acestui studiu a fost o validare instituțională a CECT în predicția rezecabilității adenocarcinomului pancreatic. Ipoteza de lucru este aceea că utilizând toate criteriile CT de predicție a invaziei vasculare publicate până în prezent dar fără a utiliza un scor de predicție a invaziei vasculare agreat instituțional nu permite încadrarea corectă a pacienților în vederea evitării intervențiilor chirurgicale inutile terapeutic. De asemenea, în acest context, am dorit să evaluăm factorii implicați în predicția statusului marginii de rezecție chirurgicală.

Material și metodă

Pacienți

Pe o perioadă de 3 ani (martie 2009-februarie 2012) am evaluat prospectiv prin computer tomografie spirală cu contrast un număr de 279 pacienți adresați departamentului de radiologie al IRGH Cluj-Napoca. Aceștia prezentau mase pancreatice depistate la examenul US având suspiciunea ecografică și clinică de adenocarcinom pancreatic.

Criterii de includere:

1. Consimțământul informat al pacientului;
2. Pacienți de orice vârstă sau sex prezentând adenocarcinoame pancreatice cu orice localizare în orice stadiu;
3. Diagnostic citologic și/sau histopatologic concludiv;
4. Intervenție chirurgicală cu intenție radicală, paleativă sau diagnostică (bioptică);
5. Interval maxim dintre examinarea CECT și intervenția chirurgicală de 35 zile (7 săptămâni).

Lotul final studiat a fost de 101 pacienți. Histologia/citologia s-a obținut prin EUS-FNA, examen histologic pe piesă de rezecție pancreatică (43 pacienți), biopsie din metastază hepatică (2 pacienți), biopsie tumorală sau prelevare de țesuturi intraoperator (18 pacienți).

Examenul CECT

Pentru caracterizarea adenocarcinomului pancreatic s-a folosit criteriul vascularizației tumorale în faza pancreatic-parenchimatoasă. La fiecare caz s-au notat: localizarea tumorii la nivelul pancreasului, dimensiunea maximă (mm), dimensiunea tumorii utilizând încadrarea JPS, prezența semnelor de invazie în căile biliare, în duoden, în alte organe și țesuturi (stomac, colon, mezocolon, grăsime peripancreatică), prezența adenopatiilor, metastazelor hepatice și peritoneale, lipsa de invazie, posibila invazie respectiv invazia vasculară. Pentru aprecierea invaziei vasculare s-au utilizat criterii multiple, în special bazate pe clasificările și scorurile lui Lu, Valls, Li și Hough.

Explorarea chirurgicală

Pentru aprecierea rezecabilității tumorilor s-au folosit următoarele criterii: absența metastazelor hepatice sau peritoneale (confirmate imagistic sau prin laparotomie asociată cu examen histopatologic extemporaneu), absența adenopatiilor nerezecabile chirurgical, absența invaziei în următoarele vase peripancreatice: trunchi celiac (TC), arteră hepatică (AH), arteră mezenterică superioară (AMS), venă portă (VP), confluent spleno-mezenteric (CSM), vena mezenterică superioară (VMS). Invazia segmentară a venei splenice și arterei splenice (pentru adenocarcinoamele cu localizare corporeo-caudală) nu au reprezentat o contraindicație pentru rezecția radicală dacă extensia tumorală a fost la distanță > 2 cm de TC respectiv CSM. Invazia segmentară tangențială de VP și VMS a fost, după caz, tratată chirurgical prin rezecție tangențială venoasă. Tromboza venoasă la nivelul axului mezenterico-portal a reprezentat contraindicație pentru intervenția chirurgicală cu intenție radicală. Tromboza limitată la VS nu a fost considerată o contraindicație absolută a intervenției chirurgicale.

Evaluarea concordanțelor CECT/Chirurgie

Au fost notate concordanțele și discordanțele dintre CECT și examenul chirurgical în aprecierea invaziei arteriale/venoase (în funcție de metoda chirurgicală utilizată), în depistarea adenopatiilor și a metastazelor.

Pentru aprecierea concordanțelor dintre predicția rezecabilității prin CECT și validarea intenției chirurgicale s-a utilizat un scor de concordanță diagnostică. Acesta cuprinde trei grade și un scor ponderat. Scorul pe grade de concordanță a fost utilizat pentru următorii parametri: vase peripancreatice (artere și vene), ganglioni și metastaze (hepatice și peritoneale).

Examen histopatologic/citologic

Examen histopatologic complet s-a obținut de pe toate piesele de rezecție, notându-se:

1. marginea de rezecție liberă (R0), marginea de rezecție cu invazie microscopică (R1) sau marginea de rezecție cu invazie macroscopică (R2), după caz;
2. prezența adenopatiilor;
3. gradul de diferențiere histologic (G1-G4);
4. stadializarea pTNM.

Rezultate

În baza criteriilor CECT pacienții au fost încadrați în trei grupe: **Grupul A** (44 pacienți cu tumori considerate rezecabile), **Grupul B** (19 pacienți cu tumori considerate potențial rezecabile), **Grupul C** (38 pacienți cu tumori considerate nerezecabile la examenul CECT)

Dintr-un total de 404 vene evaluate la CECT un număr de 176 nu au fost explorate chirurgical. Dintr-un total de 404 artere evaluate la CECT un număr de 108 nu au fost explorate chirurgical. Un număr de 228 vene (VMS, VS, CSM și VP) au fost evaluate CECT și explorate chirurgical. Dintre acestea 162 prin disecție chirurgicală și 66 prin inspecție chirurgicală (Fig.7). Un număr de 296 artere (AMS, AS, AH, TC) peripancreatice au fost evaluate CECT și explorate chirurgical; 133 prin disecție chirurgicală și 163 prin inspecție chirurgicală.

A fost efectuată **analiza univariată a metodelor chirurgicale** (disecție respectiv inspecție și palpare) **de apreciere a invaziei/lipsei de invazie venoasă/arterială** în raport cu scorul CT de apreciere a invaziei vasculare. Rezultatele sunt redată sub formă tabelară.

Performanța diagnostică a CT în predicția invaziei venoase și arteriale a fost calculată în mod diferențiat, prin considerarea invaziei incerte CT drept lipsă de invazie CT (subevaluare CT a invaziei incerte) respectiv prin aprecierea invaziei incerte drept invazie CT (supraevaluare CT a invaziei incerte) raportată la metodele chirurgicale (disecția, inspecția/palparea sau ambele metode). Rezultatele sunt prezentate descriptiv.

Performanța diagnostică a CECT în depistarea adenopatiilor: Se = 70%, Sp = 73,77%, VPP=63,64%, VP=78,95%, Ac= 72,28%.

Performanța diagnostică a CECT în depistarea metastazelor hepatice : Se = 58,82%, Sp = 98,81%, VPP=90,91%, VP=92,22%, Ac= 92,08%.

Performanța diagnostică a CECT în depistarea metastazelor peritoneale: Se = 12,50%, Sp = 100%, VPP=100%, VP=93%, Ac= 93,07%.

Performanța CT în aprecierea rezecabilității tumorale: În baza examenului CT și a explorării chirurgicale un număr de 41 pacienți au prezentat tumori pancreatice rezecabile, 35 din grupul A (n=44) și 6 din grupul B (n=19). În analiza univariată a factorilor CT asociați predicției rezecabilității tumorale s-au obținut diferențe semnificative din punct de vedere statistic în ceea ce privește absența invaziei vasculare și prezenței adenopatiilor ($p < 0,05$), fără a exista diferențe în ceea ce privește invazia în alte organe. În analiza multivariată a factorilor depistați la CT asociați independent cu aprecierea corectă a rezecabilității tumorale, absența invaziei vasculare este singurul factor predictiv, semnificativ din punct de vedere statistic.

Performanța diagnostică a CT în predicția rezecabilității tumorale a fost calculată diferențiat (similar metodologic studiului invaziei vasculare), considerând întâi toți pacienții din grupul B având tumori pancreatice rezecabile (incluere în grupul A) respectiv nerezecabile (incluere în grupul C):

a. incluzând grupul B în grupul A, performanțele examenului CT în predicția rezecabilității tumorale sunt: Se = 70,83%, Sp = 71,70%, VPP=69,39%, VP=73,08%, Ac= 71,29%;

b. incluzând grupul B în grupul C, performanțele examenului CT în predicția rezecabilității tumorale sunt: Se = 87,18%, Sp = 83,87%, VPP=77,27%, VP=91,23%, Ac= 85,15%.

Statusul marginii de rezecție chirurgicală. S-a realizat analiza univariată a factorilor care ar putea influența semnificativ prezența la examenul histopatologic a marginii pozitive la nivelul tranșei de rezecție chirurgicală. În urma regresiei logistice efectuate, apartenența tumorii la o clasă dimensională (TNM și TS) și invazia tumorală a grăsimii peripancreatice diagnosticate prin CT respectiv depistarea chirurgicală a invaziei căilor biliare s-au dovedit factori asociați independent cu o margine de rezecție pozitivă la examenul histopatologic. Acești parametri explică 56,5% din factorii care sunt asociați cu margine microscopic pozitivă (R1) la examenul histopatologic al pieselor rezecate ($R^2=0,56$, $p < 0,0001$). Acești 3 factori asociați au o capacitate de 85% (AUROC=0,85) de a prezice o margine de rezecție pozitivă.

Analiza discordanțelor diagnostice CT – explorare chirurgicală a fost reprezentată grafic utilizând scorul pe grade de concordanță (0-2) precum și scorul ponderat, fiind reprezentate grafic pentru fiecare grup de pacienți (A, B și C).

Concluzii generale (sinteză)

Pe un lot heterogen de tumori pancreatice interpretarea vizuală a imaginilor duce la discordanțe diagnostice față de examenul histopatologic la 32,89% din cazuri pentru CEUS respectiv 30,26% pentru CECT. Aceste discordanțe sunt determinate în mod independent de modelul încărcării cu contrast (pentru CEUS și CECT) respectiv natura leziunii (pentru CECT), acești parametri explicând 66,5% din discordanțele diagnostice dintre CEUS și diagnosticul histopatologic respectiv 76% pentru CECT vs. examen histopatologic. Studiarea unui lot heterogen de tumori pancreatice nu demonstrează diferențe semnificative statistic între CEUS și CECT în depistarea metastazelor hepatice, identificarea adenopatiilor, aprecierea invaziei vasculare respectiv diferențierea leziunilor maligne de cele benigne.

Creșterea performanței diagnostice a CEUS în caracterizarea tumorilor chistice pancreatice poate fi realizată prin introducerea analizei cantitative CEUS. Un TTP normalizat mai mare de 7 secunde și un AUC normalizat sub 825 dBxs sunt elemente caracteristice pseudochistului de pancreas: Se= 73,15%, Sp=72,21% și AUROC=0,75 (95%IC=0,50). Chistadenocarcinoamele prezintă o încărcare accelerată și inomogenă cu contrast în faza arterială, urmată de un "wash out" rapid în faza arterială tardivă. Un nTTP peste 9 secunde este sugestiv pentru o leziune chistică malignă având Ac de 78% și VPN de aproape 90%. O valoare nTTP mai mică de 9 secunde asociată unui nTTG mai mic de 8,5 secunde pot exclude natura malignă a unui chist pancreatic.

Performanța examenului CT în predicția rezecabilității adenocarcinomului pancreatic are Se = 70,83%, Sp = 71,70%, VPP=69,39%, VPN=73,08%, Ac= 71,29% (dacă se substadializează CT toate vasele prezentând semne incerte CT de invazie tumorală) respectiv Se = 87,18%, Sp = 83,87%, VPP=77,27%, VPN=91,23%, Ac= 85,15% (dacă se suprastadializează CT toate vasele prezentând semne incerte CT de invazie tumorală). Principala limitare a examenului CT o reprezintă sensibilitate redusă în a depista metastaze hepatice (Se = 58,82%) și peritoneale (Se = 12,50%) de mici dimensiuni. În 50% din cazurile în care MDCT nu depistează contraindicații pentru rezecția tumorală cauzele nerezecabilității sunt metastaze (hepatice, peritoneale sau ganglionare) nedecelate la examenul CT. Din acest motiv depistarea la examenul MDCT a unui adenocarcinom pancreatic considerat „rezecabil” impune utilizarea operativă a unei alte metode imagistice în vederea depistării metastazelor oculte. Scurtarea intervalului dintre momentul diagnostic și intervenția chirurgicală duce la diminuarea numărului și ponderii discordanțelor dintre examenul CT și explorarea chirurgicală. Este necesară reevaluarea în echipă radiolog-chirurg a tuturor cazurilor ce prezintă țesut gras cu densitate modificată dispus perivascular precum și a acelor cu semne CT incerte de invazie vasculară, limitând astfel numărul de vase apreciate prin inspecție și palpare, metode ce demonstrează diferențe semnificative statistic în aprecierea invaziei față de disecția chirurgicală pentru același scor de invazie raportat la examenul MDCT. Utilizarea unor criterii CT multiple de apreciere a invaziei vasculare are sensibilitate (Se=3,70%-48,15% vs. Se=64,52%-66,67%) și acuratețe diagnostică (Ac= 83,33%-88,89% vs. Ac= 90,80%-97,74%) mai redusă pentru vene decât pentru artere dar specificitate ridicată, fără diferențe semnificative statistic (Sp=96,97%-99,21%). Apartenența tumorii la o clasă dimensională (TNM și TS) și invazia tumorală a grăsimii peripancreatice diagnosticate prin CT respectiv depistarea chirurgicală a invaziei căilor biliare sunt

factori asociați independent cu margine de rezecție pozitivă, asocierea acestor trei factori având o capacitate de 85% (AUROC=0,85) de predicție a statusului R1.

Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei

Elementul de originalitate al primului studiu constă în abordarea statistică a factorilor incriminați în apariția discordanțelor diagnostice dintre examenul CEUS și CECT respectiv rezultatul histopatologic. Din cunoștințele noastre nu există până în prezent un studiu care să abordeze acest aspect într-o manieră cantitativă, statistică, toată literatura parcursă exemplifică aspecte tipice și atipice ale leziunilor pancreatice, dar abordarea acestora se face într-o manieră descriptivă.

În cel de-al doilea studiu am utilizat analiza numerică a parametrilor TIC mășurați la nivelul pereților formațiunilor chistice pancreatice. Valorile obținute au fost normalizate în concordanță cu parametrii corespunzători curbelor TIC obținute prin eșantionarea dinamicii contrastului din interiorul chistului (cavitatea chistului) și o arteră situată în vecinătate (aorta, AMS). Din cunoștințele noastre metodologia adoptată de colectivul nostru, și anume caracterizarea CEUS cantitativă a tumorilor chistice pancreatice prin analiza numerică a parametrilor TIC mășurați la nivelul pereților formațiunilor chistice pancreatice reprezintă o premieră mondială.

Ultimul studiu al tezei structurează idei și elemente care au mai fost abordate și de alți autori. Totuși, metodologia utilizată (alegerea criteriilor MDCT de apreciere a invaziei/lipsei de invazie vasculară, încadrarea pacienților în grupe în baza rezultatelor CT), demonstrarea statistică a diferențelor înregistrate între palparea și inspecția respectiv disecția vaselor peripancreatice caracterizate CT, utilizarea scorului ponderat al concordanțelor dintre explorarea CT și cea chirurgicală reprezintă contribuții personale originale ce facilitează înțelegerea complexității diagnostice dar și a limitelor actuale în stadializarea și predicția rezecabilității adenocarcinomului pancreatic.

PhD THESIS - ABSTRACT

A critical study concerning the performance of abdominal contrast-enhanced ultrasonography and computer tomography in the characterization and staging of pancreatic masses

PhD Candidate **Tudor Andrei Vasile**

PhD Coordinator **Professor Radu Badea, MD**

CONTENTS

ABBREVIATIONS	9
INTRODUCTION	11
PRESENT STATE OF KNOWLEDG	13
1. Pancreatic neoplasms. Anatomic-pathological classifications and anatomic-clinical staging.....	15
2. Sectional imaging of pancreatic neoplasms. An approach based on ultrasonography and computer tomography. Typical aspects.....	18
3. Atypical imaging findings (ultrasonography and computer tomography) in pancreatic neoplasms. Dilemmas and diagnosis solutions.	24
4. Staging of pancreatic tumors. The role of abdominal ultrasonography and its added diagnosis value.....	29
5. Staging of pancreatic tumors. The role of abdominal CT and its added diagnosis value	31
6. Staging of pancreatic tumors. Surgery criteria for resectability. Elements of certainty and relativity of the present state knowledge.....	34
PERSONAL CONTRIBUTION	39
1. Introduction. Work hypothesis and objectives	41
2. General methodology	44
2.1 Patients	44
2.2 Standard abdominal ultrasonography (US)	44
2.3 Contrast enhanced ultrasonography (CEUS)	45
2.4 Contrast enhanced computer tomography (CECT)	46
2.5 Statistical analysis	48
3. Contrast enhanced ultrasound and computer tomography diagnosis of solid, mixed and cystic pancreatic tumors - analysis of confounders	49
3.1 Introduction	49
3.2 Work hypothesis.....	49
3.3 Material and method	50
3.4 Results	54
3.5 Discussions	59
3.6 Conclusions.....	66
4. Added value of intravenous contrast-enhanced ultrasound (CEUS) for the characterization of cystic pancreatic masses.....	67
4.1 Introduction.....	67
4.2 Work hypothesis.....	68
4.3 Material and method.....	68
4.4 Results.....	71
4.4.1 Quantitative analysis.....	72
4.5 Discussions.....	76
4.6 Conclusions.....	79
5. The value of CECT in staging and predicting the resectability of pancreatic adenocarcinoma.....	80
5.1 Introduction.....	80
5.2 Work hypothesis.....	80
5.3 Material and method.....	81
5.4 Results.....	87
5.5 Discussions.....	102
5.6 Conclusions.....	111
7. General conclusions.....	113
8. Originality and innovative contribution of the thesis.....	115
REFERENCES.....	117

Key words: Pancreas, pancreatic masses, pancreatic tumors, pancreatic adenocarcinoma, contrast-enhanced abdominal ultrasonography, abdominal computed tomography, pancreatic adenocarcinoma grading, vascular invasion, tumor resectability

1st Study. Contrast Enhanced Ultrasound and Computer Tomography diagnosis of Solid, Mixed and Cystic pancreatic tumors – Analysis of the confounders

Work hypothesis

A prospective, longitudinal, observational study was performed with the purpose of evaluating the causes that lead to diagnosis discrepancies between the contrast-enhanced ultrasound exam (CEUS), contrast-enhanced computer tomography (CECT) and the histopathology exam in patients with pancreatic tumors of any type or size, which were first detected during a conventional abdominal ultrasound examination (US).

Material and method

During March 2009 and February 2012 a number of 81 patients with pancreatic tumors, discovered during a conventional ultrasound investigation, were examined through CEUS and CECT in Regional Institute of Gastroenterology and Hepatology, Cluj-Napoca.

Patients

Inclusion criteria:

1. Informed consent of the patient.
2. Patients who presented with a pancreatic mass of any kind (solid, mixed, cystic), which was discovered previously by US, regardless of their age or gender.
3. Conclusive cytology or histopathology exam.
4. At least a year follow-up for the patients with benign cytology/histology exam.
5. A maximum of 3 weeks between CEUS and CECT exams.

The histology/cytology was obtained through EUS-FNA with a 22 G needle (from 53 patients), metastasis true-cut biopsy (from 2 patients), histology exam of a lymph node (2 cases), resected pancreatic specimen (19 patients). The final group consisted in the end of 76 patients.

Method

All the patients included in the study were examined after fasting. CEUS was performed using a GE software dedicated for pulse inversion technique, which was updated in 2008, with a reduced mechanical index (<0.12). The examination was executed in a dynamic manner, following the region of interest in all of the vascular phases (arterial, portal-venous, delayed), starting from the moment of the injection, which consisted of 1.6 ml IInd generation contrast agent (SonoVue™, Bracco, Milano, Italy) and 10 ml saline solution. The region of interest included the pancreatic lesion and a part of the pancreatic tissue which was considered normal. The CECT exams were performed in each case by the radiologists of the IRGH, Cluj-Napoca.

All the patients underwent a clinical exam, haematological and biochemical investigations, US examination, CEUS and CECT within a 3 weeks period. The clinical and lab exams, the US investigation, in selected cases the MR exam (executed outside our institution) were performed as part of the diagnosis protocol used by our institution, but not with the purpose of being used in this study.

The integration of the lesions into solid, mixed and cystic was based on the US findings. These aspects, as well as the history of the patients were communicated to the physicians that performed the CEUS and the CECT investigations.

The results of the histopathological/cytological exams (when available before the CEUS and CECT) and the biochemical data (if available) were communicated only after the investigations were completed and the results issued so that the results would not be influenced.

Results

The study group consisted of 76 patients who presented 57 solid lesions and 19 cystic or mixed lesions. The mean age of the subjects was 60 years old (95% CI: 56.61-62.44), 50% of them being males. The most frequently encountered sites of the lesions were the pancreatic head (34%) and the pancreatic tail (26%), while a number of 3 patients presented diffuse lesions, comprising the whole organ.

There were no statistically significant differences between the two methods (CEUS and CECT) concerning the measurements of the tumors. At the same time there were no statistically significant discrepancies ($p > 0.05$) regarding the evaluation of vascular invasion and metastasis (lymph node and/or liver metastasis). The performances of both CEUS and CECT in establishing the malignant or benign character of the lesions was tested by using ROC curves and it revealed comparable AUROC for the two methods: 83% for CEUS and 82% for CECT. Discordant results were obtained in 25 patients for CEUS (32.89%) and in 23 patients for CECT (30.26%) between the imaging diagnosis and the histopathological results. In order to identify the factors that led to the discordances between the imaging and histological results a multiple logistic regression was realized, which included the parameters that contributed to the CEUS and CECT diagnosis, the nature of the tumor (solid or cystic) and its localization, as they were described on the conventional US exam. The pattern of contrast enhancement and the nature of the lesion (solid or cystic) explain 66.5% of the diagnosis discrepancies between CEUS and histology diagnosis ($R^2 = 0.66$, $p < 0.0001$) and 76% of the differences between CECT and histology ($R^2 = 0.76$, $p < 0.0001$); the remaining percentages, 33.5% for CEUS and 24 % for CECT, are not explained by these associations.

2nd Study. Added value of intravenous contrast-enhanced ultrasonography (CEUS) for the characterization of cystic pancreatic masses

Work hypothesis

The purpose of this prospective, longitudinal study was to evaluate the added value of qualitative and quantitative CEUS in the diagnosis of cystic pancreatic tumors of any size, previously detected during the conventional abdominal ultrasound (US).

Material and method

Patients

During December 2008 and November 2011 at the Regional Institute of Gastroenterology and Hepatology, Cluj-Napoca 41 patients with cystic pancreatic masses, previously detected during a conventional US exam, were examined by CEUS and enrolled in this preliminary study.

Including criteria:

1. Informed consent of the patient;
2. Patients presenting cystic pancreatic masses diagnosed by US, regardless of patient's age or gender.
3. Conclusive cytological and histopathological diagnosis;
4. A period of at least 6 months follow-up in cases with benign cytology/histology.

Histology/cytology specimens were obtained by EUS-FNA with a 22 G needle (28 patients), histology exam of a resected pancreatic specimen (9 patients). The final group consisted in the end of 37 patients.

Method

All the patients were examined after at least 4 hours of fasting. The US exam was performed before the CEUS and aimed to identify and characterize the pancreatic lesions: site, size (in millimetres), intrinsic morphological elements of the lesion (such as walls, calcifications, septa, perimural or septal nodules or vegetations), the neighbouring pancreatic parenchyma (normal or abnormal).

On the CEUS examination the region of interest (ROI – region of interest) was defined as follows: pancreatic lesion (wall and content), an arterial vessel (aorta or SMA) and a part of the adjacent parenchyma, which was considered normal, used as a reference element.

The qualitative analysis (visual interpretation of the CEUS exam) evaluated the following elements: contrast-enhancement, the persistence and wash-out of the contrast agent within the walls of the cyst and within the intrinsic components of the cyst (septa, nodules, vegetations). The uptake and the wash-out pattern of the contrast agent detected in the cystic components was compared with that found in the normal pancreatic parenchyma adjacent to the lesion.

The quantitative analysis of CEUS consisted in automatically obtaining the TIC curves (time/intensity curve) and their assessment. The TIC curves were obtained for three round-shaped samples (the shape was pre-set by the producer of the software), with a diameter decided by the user (5 mm) and placed by the examiner in three predefined segments of the ROI (considered as reference): inside the cystic lesion (inner cavity of the cyst), the wall of the cyst and the artery close to the lesion. The TIC curves were generated automatically using a software incorporated into the equipment (Origin 8 – updated in 2009).

Based on the TIC the following parameters were calculated: PI (*Peak Intensity*), TTP (*Time to Peak*), GRAD (*Maximum Ascending Gradient*), TTG (*Time to Maximum Gradient*) and AUC (*Area Under the Curve*). For these parameters an index called Nominated Parameter (nParam) was also calculated, based on the next formula: $nParam = (Wall.Cyst.Param - Cavity.Cyst.Param) \times (Artery.Param - Wall.Cyst.Param)$

Results

The study group consisted of 37 patients. The smallest lesion was a serous microcystic adenoma (15 mm), and the largest one (90 mm) a solid pseudopapillary tumor (STP). The distribution of the histologic types of cystic pancreatic lesions and their frequency within the study group were statistically displayed.

Quantitative analysis of CEUS: There was no colour Doppler signal detected within the pseudocysts, but CEUS revealed a strong uptake within the walls of the pseudocyst and the parenchyma close to it. Cystic adenomas did not present Doppler signal either, but CEUS demonstrated a reduced uptake of the contrast agent, depending on the histologic type. In serous adenomas the enhancement was present within the walls and septa, while in mucinous adenomas the contrast uptake was more intense in the walls and the intra/periparietal nodules. Pancreatic mucinous cystadenocarcinomas presented a strong, disorganized Doppler signal within the walls of the lesion upon CFM interrogation, while on CEUS a strong, quick uptake of the contrast agent with intense arterial wash-out was also noted within the walls of the mass.

Quantitative analysis of CEUS: The aspect of the Time-Intensity curves (TIC) is in agreement with the qualitative aspects of the CEUS examination.

The differentiation between pseudocysts and cystadenomas (serous and mucinous)

The results showed that the contrast uptake, expressed by the AUC ($p=0.05$), within the walls of the pseudocysts was significantly reduced compared with that of the cystadenomas (-3153,75 dBxs vs. -3457,05 dBxs). This difference was augmented ($p=0.03$) when the normalized value of the parietal uptake parameter was used (normalization of the parameter by reporting it to the cystic content uptake): 632,9 dBxs (Cystic adenoma) vs. 846,05 dBxs (pseudocyst). A cut-off value of the nAUC under 825 dBxs establishes the diagnosis of a pseudocyst with a sensitivity (Se) of 73.15% and a specificity (Sp) of 72.21 % and AUROC=0,75 (95% CI=0,50). The value of nTTP within the tumor walls was reduced in cystadenomas (nTTP=3.05 seconds) compared with pseudocysts (nTTP=8.36 seconds); $p=0.01$. A cut-off value of nTTP > 7 seconds indicates a pseudocyst with a good diagnosis probability: Se=73.54%, Sp=83.72%, PPV=80.64%, NPV=77.24%, AUROC=0.77 (95% CI=0.43) and Acc=79.16%.

Differentiation between benign and malignant cystic tumors

The value of nTTP was significantly lower ($p<0.01$) for benign lesions (nTTP = 4.68 seconds) compared with malignant lesions (nTTP = 10.76 seconds). nTTG follows the same trend even though the differences are less significant ($p=0.03$): nTTG - 3.99 seconds for benign lesions vs. 9.66 seconds for malignant lesions.

The cut-off value of the TTP for detecting malignancy was established at 9 seconds, with AUROC=0.764 (95% IC= 0.42) Se = 73.7%, Sp = 81.3%, PPV=60.3%, NPV=89.7%, Acc= 78.8%; ($p=0.01$).

The cut-off value of the TTG for detecting malignancy was established at 8.5 seconds, with AUROC = 0.79 (95% CI=0.41), Se = 87.7%, Sp = 65.3%, PPV = 62.3%, NPV = 89.7%, Acc = 72.2%; (p=0.01).

3rd Study. The value of CECT in staging and predicting the resectability of pancreatic adenocarcinoma

Work hypothesis

The purpose of this study was represented by an institutional validation of CECT in predicting the resectability of pancreatic adenocarcinoma. The work hypothesis is that by using all the CT predicting criteria for vascular invasion published until now, but without using a score of vascular invasion institutionally approved, an accurate assessment of the patients in a manner that would avoid therapeutically unnecessary surgery is not possible. In this context, an evaluation of the factors involved in predicting the status of the resection margins was also intended.

Material and method

Patients

During a period of three years (March 2009 – February 2012) a prospective evaluation using contrast enhanced spiral computer tomography was performed on 279 patients which were referred to the radiology department of the Regional Institute of Gastroenterology and Hepatology, Cluj-Napoca. All these patients presented pancreatic masses detected by ultrasonography which were sonographically and clinically suspicious for pancreatic adenocarcinomas.

Including criteria:

1. Informed consent of the patient.
2. Patients of any age or gender presenting pancreatic adenocarcinomas regardless of their localization or stage;
3. Conclusive cytological and/or histologic diagnosis;
4. Patients who underwent surgery with radical, palliative or diagnosis (biopsy) intent;
5. A maximum of 35 days (7 weeks) between the CECT exam and the surgery.

The final study group consisted of 101 patients. The histology/cytology specimens were obtained either by EUS-FNA, histology exam of a resected pancreatic specimen (43 patients), biopsy of a liver metastasis (2 patients), tumor biopsy or tissue prelevation during surgery (18 patients).

The CECT examination

The criteria of tumor vascularization during the parenchymal-pancreatic phase was used in order to characterize the pancreatic adenocarcinoma. In each case the following were noted: tumor pancreatic localization, maximum size of the lesion (in mm), the size of the tumor using the JPS system, signs of invasion within the bile ducts, duodenum, other organs or tissues (stomach, colon, mesocolon, peripancreatic fat), presence of lymphadenopathies, liver or pancreatic metastases and no invasion, possible invasion or certain vascular invasion. For the assessment of the vascular invasion multiple criteria were used, especially those based on the Lu, Valls, Li and Hough classifications and scores.

Surgical exploration

For the assessment of tumor resectability the following criteria were used: absence of liver or peritoneal metastases (confirmed through imaging techniques or through laparotomy associated with extemporaneous histopathological exam), absence of unresectable lymphadenopathies, absence of invasion in the following peripancreatic vessels: celiac trunk (CT), hepatic artery (HA), superior mesenteric artery (SMA), portal vein (PV), splenomesenteric trunk (SMT), superior mesenteric vein (SMV). Segmental invasion of the splenic artery or vein (in cases of neoplasms located at the level of the pancreatic body or tail) did not represent a contraindication for radical resection if tumor extension was at distance > 2 cm from the CT and SMA. Segmental or tangential invasion of the PV and SMV was treated, depending on the situation, by tangential venous resection. Venous

thrombosis of the mesenteric-portal axis represented a contraindication for radical surgery. Venous thrombosis limited to the SV was not considered an absolute contraindication for surgery.

Evaluation of the CECT/surgery concordance

Concordances as well as discrepancies have been registered between the CECT exam and surgery findings in appreciating the arterial/venous invasion (depending on the used surgical procedure) and in detecting lymph nodes and metastases.

In order to assess the correspondence between CECT prediction of resectability and the validation of the surgical intent a diagnosis concordance score was used. This comprises three grades and a ponderate score. The concordance grading score was used for the following parameters: peripancreatic vessels (arteries and veins), lymph nodes and metastases (liver and peritoneal).

Histological/cytological examination

A complete histopathological exam was obtained from all resection specimens and the next were noted:

1. free resection margin (R0), resection margin with microscopic invasion (R1) or resection margin with macroscopic invasion (R2)
2. presence of lymphadenopathies
3. the degree of histologic differentiation (G1-G4)
4. pTNM staging

Results

Based on the CECT criteria the patients were divided into three groups: **Group A** (44 patients with tumors which were considered resectable), **Group B** (19 patients with tumors considered only partially resectable), **Group C** (38 patients with tumors that were considered unresectable based on the CECT findings).

From a total of 404 veins evaluated by CECT a number of 176 were not explored by surgery. Out of a total of 404 arteries evaluated by CECT 108 were not surgically assessed. A number of 228 veins (SMV, SV, SMT and PV) were examined by CECT and explored during surgery. Out of these 162 underwent dissection and 66 inspection (Fig. 7). 296 peripancreatic arteries (SMA, SA, HA, CT) were evaluated by CECT and explored during surgery: 133 arteries underwent dissection and 163 underwent inspection.

An univariate analysis of the different surgical methods (dissection, inspection, palpation) used to evaluate the arterial/venous invasion/lack of invasion compared with the CT score of vascular invasion assessment was performed. The results were listed in a table.

The diagnosis performance of CT in predicting arterial and venous invasion was calculated in a differentiated manner, first considering uncertain invasion on CT as no invasion (CT underevaluation of uncertain invasion) and then considering uncertain invasion as CT invasion (CT overevaluation of uncertain invasion), and compared it to the surgical exploration methods (dissection, inspection/palpation or both). The results were presented in a descriptive manner.

The diagnosis performance of CECT in detecting lymphadenopathies: Se = 70%, Sp = 73.77%, PPV=63.64%, NPV=78.95%, Acc= 72.28%.

The diagnosis performance of CECT in diagnosing liver metastases: Se = 58.82%, Sp = 98.81%, PPV=90.91%, NPV=92.22%, Acc= 92.08%.

The diagnosis performance of CECT in diagnosing peritoneal metastases: Se = 12.50%, Sp = 100%, PPV=100%, NPV=93%, Acc= 93.07%.

The performance of CT in appreciating tumor resectability: Based on the CT exam and the surgical exploration a number of 41 patients presented resectable pancreatic tumors, 35 in group A (n=44) and 6 in group B (n=19). The univariate analysis of the CT factors associated with tumor resectability prediction detected statistically significant differences regarding the absence of vascular invasion and the presence of lymphadenopathies (p<0.05), but no differences as far as invasion into other organs was concerned. The multivariate analysis of the factors detected by CT to be independently associated with an accurate appreciation of tumor resectability revealed that vascular invasion is the only predicting factor that is statistically significant.

The diagnosis performance of CT in predicting tumor resectability was calculated in a differentiated manner (methodologically similar with the assessment of vascular invasion), by first considering all the patients in group B as presenting resectable tumors (and thus included in group A) and than unresectable tumors (inclusion in group C):

a. by including group B in group A, the performance of the CT exam in predicting tumor resectability is: Se = 70.83%, Sp = 71.70%, PPV=69.39%, NPV=73.08%, Acc= 71.29%;

b. by including group B in group C, the performance of the CT exam in predicting tumor resectability is: Se = 87.18%, Sp = 83.87%, PPV=77.27%, NPV=91.23%, Acc= 85.15%.

The status of the surgical resection margin. An univariate analysis of the factors that could significantly influence the presence of a positive resection margin on the histopathological exam was realized. Following the logistic regression, the inclusion of the tumor into a dimensional class (TNM and TS), the CT diagnosed invasion of the peripancreatic fat and the surgical detection of bile ducts invasion proved to be factors that are independently associated with a positive resection margin on the histopathological exam. These parameters explain 56.5 % of the factors that are associated with a positive microscopic resection margin (R1) on the histopathological exam of the resected specimens ($R^2=0.56$, $p<0.0001$). The association of these three factors has an 85% capacity (AUROC=0.85) to predict a positive resection margin.

An analysis of the CT – surgery diagnosis discrepancies was graphically represented using the grading concordance score (0-2) as well as the ponderate score. A graphic representation was realized for each group of patients (A, B and C).

General conclusions (synthesis)

On a heterogeneous group of pancreatic tumors the visual interpretation of the images leads to diagnosis discordances when compared with the histopathological exam in 32.89 % of the cases for CEUS and in 30.26% of the situations for CECT. These discrepancies are independently caused by the pattern of contrast enhancement (for CEUS and CECT) and the nature of the lesion (for CECT), these parameters explaining 66.5% of the discordances between CEUS and the histopathological exam and 76% of those between CECT and the histopathological exam. The assessment of a heterogeneous group of pancreatic tumors does not demonstrate statistically significant differences between CEUS and CECT in detecting liver metastases, in identifying lymphadenopathies, appreciating vascular invasion and differentiating malignant lesions from benign ones.

An increased diagnosis performance of CEUS in characterizing cystic pancreatic tumors may be accomplished by introducing the CEUS quantitative analysis. A normalized TTP higher than 7 seconds and a normalized AUC under 825 dBxs represent characteristic elements of a pancreatic pseudocyst: Se= 73.15%, Sp=72.21% and AUROC=0.75 (95% CI=0.50). Cystadenocarcinomas present an accelerated and inhomogeneous uptake during the arterial phase, followed by a quick wash-out during the late arterial phase. An nTTP over 9 seconds is suggestive for a malignant cystic lesion with an Ac of 78% and a NPV of almost 90%. A value of the nTTP lower than 9 seconds associated with a nTTG lower than 8.5 seconds exclude the malignant nature of a pancreatic cyst.

The performance of the CT examination in predicting the resectability of pancreatic adenocarcinoma has a Se = 70.83%, Sp = 71.70%, PPV=69.39%, NPV=73.08%, Acc= 71.29% (if CT understages all the vessels that present uncertain invasion signs) and Se = 87.18%, Sp = 83.87%, PPV=77.27%, NPV=91.23%, Acc= 85.15% (if CT overstages all vessels presenting uncertain invasion signs). The main limitations of CT is represented by its low sensitivity in detecting small size liver (Se = 58.82%) and peritoneal metastases (Se = 12.50%).

In 50% of the cases where CT does not detect contraindications for resectability the causes for non-resectability are represented by the presence of metastases (liver, peritoneal or lymph nodes) which were not diagnosed during the CT exam. That is why the detection of a “resectable” pancreatic adenocarcinoma during a MDCT exam requires the use of another imagining method with the purpose of finding hidden metastases. Shortening the period between the moment of the diagnosis and the surgery leads to a reduced number and share of discordances between CT and surgery. The radiologist-surgeon team must review all cases that present a fatty tissue with perivascular density alterations as well as uncertain signs of vascular invasion, thus limiting the number of vessels that must be assessed by inspection and palpation, methods that present statistically significant differences in the appreciation of invasion compared with dissection for the same invasion score when reported to the MDCT findings.

Using multiple CT criteria in the evaluation of vascular invasion has a lower sensitivity (Se=3.70%-48.15% vs. Se=64.52%-66.67%) and accuracy (ACC = 83.33%-88.89% vs. Acc = 90.80%-97.74%) for veins than for

arteries, but a higher specificity, without statistically significant differences (Sp=96.97%-99.21%). The placement of a tumor into a dimensional class (TNM and TS), tumor invasion of peripancreatic fat diagnosed by CT and the surgical detection of bile ducts dilatations are factors which are independently associated with a positive resection margin, the association of these factors having an 85% (AUROC=0.85) capacity to predict the R1 status of the margins.

Originality and innovative contributions of the thesis

The element of originality in the first study is represented by the statistical approach of the factors which are responsible for the diagnosis discordances between CEUS and CECT exams and the histopathological findings. To the best of our knowledge there is no such study that would approach this aspect in a quantitative, statistical manner, all the literature we were able to consult is showing the typical and atypical aspects of the pancreatic lesions in a descriptive manner.

In the second study a numerical analysis of the TIC parameters measured within the walls of the pancreatic cystic masses was used. The values which were obtained were normalized in agreement with the TIC curves corresponding parameters acquired by sampling the contrast agent's dynamics inside the cyst (cystic cavity) and in a neighbouring artery (aorta, SMA). As far as we know the methodology adopted by our institution, consisting of the CEUS quantitative characterization of cystic pancreatic tumors by a numerical analysis of the TIC parameters measured within the cystic walls, represents an international premiere.

The last study of this thesis structures elements and ideas that have been approached before by other authors. Yet, the methodology that was used (choosing the MDCT criteria for appreciating the presence/absence of vascular invasion, dividing the patients into groups based on the CT results), the statistical demonstration of the differences found between the palpation/inspection of the peripancreatic vessels, which were previously characterized by CT, and their dissection, the use of a ponderate score of the concordances between the CT exam and the surgical exploration represent personal, original contributions that facilitate the understanding of the diagnosis complexity, but also of the limitations currently encountered in staging and predicting the resectability of the pancreatic adenocarcinoma.