

**Imagistica Medicală în Patologia Pancreatică Tumorală**  
**Diagnosticul**  
**Ghidarea Manoprelor Intervenționale**  
**Urmărirea Cadrului Evolutiv**

- Rezumatul Tezei de Doctorat -

**Conducător Științific:**  
**Profesor Univ. Dr. Oliviu Pascu**

**Doctorand:**  
**Dr. Horațiu Branda**

## Cuprins

### PARTEA GENERALĂ

#### CAPITOLUL 1

- 1.1 TUMORILE PANCREATICE. GENERALITĂȚI
- 1.2 CLASIFICAREA TUMORILOR PANCREATICE
- 1.3 STADIALIZAREA NEOPLASMULUI PANCREATIC

#### CAPITOLUL 2

- 2.1 DATE DE EPIDEMIOLOGIE
- 2.2 CAUZE ȘI ASOCIERI
- 2.3 BIOLOGIE MOLECULARĂ ȘI PROGRESIE TUMORALĂ

#### CAPITOLUL 3

- 3.1 MANAGEMENT CLINIC ORIENTAT SPRE DIAGNOSTIC ȘI STADIALIZARE
- 3.2 ULTRASONOGRAFIA
- 3.3 TOMOGRAFIA COMPUTERIZATĂ (TC SAU CT)
- 3.4 IMAGISTICA PRIN REZONANȚĂ MAGNETICĂ (IRM)
- 3.5 TOMOGRAFIA CU EMISIE POZITRONICĂ (PET/TEP)
- 3.6 CHIRURGIA PANCREASULUI TUMORAL

### PARTEA SPECIALĂ

#### MATERIAL ȘI METODĂ

- 1.1 CONSIDERAȚII GENERALE
- 1.2. METODELE CLINICE ȘI PARACLINICE DE EVALUARE
- 1.3. METODELE CHIRURGICALE ȘI HISTOPATOLOGICE DE EVALUARE.
- 1.4. METODE STATISTICE

#### STRUCTURA CERCETĂRII. OBIECTIVE

- 2.1. STUDIU DESCRIPTIV. CARACTERISTICI ALE LOTULUI DE STUDIU
- 2.2. STUDIUL ANALITIC AL STATUSULUI TUMORAL
- 2.3 STUDIUL ANALITIC PRIVIND APRECIEREA REZECABILITĂȚII CHIRURGICALE A MASELOR TUMORALE PANCREATICE PRIN METODE IMAGISTICE
- 2.4 STUDIUL ANALITIC AL STATUSULUI CLINIC PRE-OPERATOR
- 2.5 STUDIUL ANALITIC AL CAZUISTICII OPERATE ÎN INTENȚIE CURATIVĂ
- CONCLUZII GENERALE ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE

### **Cuvinte cheie:**

*tumori pancreatice, imagistica tumorilor pancreatice, ecografie trans-abdominală, neoplasm pancreatic, tomografie computerizată, rezecția chirurgicală a tumorilor pancreatice*

### **Sinteza Părților Principale:**

Patologia tumorală a pancreasului cunoaște în ultimii ani o importantă modificare sub aspect statistic, cazurile raportate de cele mai importante centre spitalicești specializate în diagnosticul și tratamentul acestui gen maladiiv ilustrând o adevărată cifră "epidemică".

Lucrarea de față este rezultatul mai multor ani de cercetare, focalizată pe un subiect care m-a preocupat continuu, prin numeroasele și controversatele sale aspecte.

Văzută, desigur, prin prisma radiologului imagist și, în primul rând, din perspectiva ecografiei trans-abdominale, patologia tumorală pancreatică rămâne o temă deschisă diverselor dezbateri profesionale.

Până în momentul actual nu există recomandări în sens oficial acceptate, pentru a iniția un screening de rutină în neoplasmul pancreatic la persoanele asimptomatice, iar unii autori chiar contraindică proceduri relative la o asemenea practică.

Se știe însă că neoplasmul pancreasului exocrin și de multe ori chiar și cele cu origine endocrină sunt foarte rar „învinse” de practicile curente de tratament, cea mai optimistă rată de vindecare oferind-o formațiunile tumorale localizate strict la nivelul ariei pancreatice. Din nefericire, acest stadiu al bolii numără mai puțin de 20% din totalul cazurilor diagnosticate; chiar în situația efectuării unei rezecții chirurgicale înaltă competentă și aparent radicală, rezultate pozitive ale "supraviețuirii la 5 ani" sunt înregistrate în mai puțin de 5% din cazuri.

Bătălia cu neoplasmul pancreatic este încă departe de a se finaliza, putem chiar afirma că nu sunt foarte clare nici măcar strategiile arsenalului diagnosticoterapeutic. În paralel cu testările biochimice s-au dezvoltat o serie de metode imagistice de diagnosticare a tumorilor pancreatice.

Performanțele acestora ilustrează nu numai o bună specificitate și sensibilitate în diagnosticul proceselor tumorale, ci și o descriere a extensiei și caracterelor acestora; rezultând implicit o mai corectă încadrare și stabilire a posibilităților terapeutice.

Cea mai înaltă acuratețe în aprecierea dimensiunilor și modificărilor pancreasului o oferă Tomografia Computerizată (T.C.), în variantele de tehnică spirală (simplă) și spirală multi-detector, cu utilizarea adecvată a mediilor de contrast injectate intra-venos, respectiv administrate oral.

Endoscopia Retrogradă Colangio-Pancreatografică (ERCP), sau, mai nou, Colangio-Pancreatografia sau Angiografia prin Rezonanță Magnetică (MRCP-MRA) completează substanțial datele necesare unui diagnostic complex, dar nu pot fi introduse ca teste de identificare (screening), datorită costului lor ridicat și aspectului invaziv, în cazul ERCP.

O investigație imagistică neinvazivă și care ar putea lua caracter de screening este Ecografia Trans-abdominală(ETA), în cazurile problematice incluzând chiar tehnicile mai noi de tip Ecografie Endoscopică (EcoE).

Prin ETA și/sau EcoE se pot detecta de către un specialist experimentat și în condițiile explorării cu un echipament performant, formațiuni tumorale mici de la nivelul pancreasului, mai ales cele situate în porțiunea cefalică și cefalocorporeală, unde aceste leziuni apar mai frecvent și reprezintă totodată, formele cel mai adesea rezecabile chirurgical.

Marele dezavantaj al metodelor imagistice, cu excepția Ecografiei trans-abdominale, îl constituie adresabilitatea redusă și gradul de relativă invazivitate a diferitelor tehnici și, de aici, imposibilitatea acestora de a îmbrăca un caracter de masă.

Prin lucrarea de față am încercat stabilirea locului metodelor de imagistică medicală în compunerea unui algoritm de diagnostic și ghidare a manoperelor intervenționale, aplicabil proceselor tumorale pancreatice.

**Partea Generală** a lucrării detaliază în primul capitol clasificarea actuală a tumorilor pancreatice, demonstrând prin diversitatea formelor proliferative complexitatea acestei patologii și sugerează dificultatea încadrării diagnostice pozitive și diferențiale prin metode clinice și para-clinice.

Se pune, de asemenea, un accent special pe modalitățile și tipurile de stadializare ale neoplasmului pancreatic, accentuându-se inadvertențele și lipsa unei opinii clare și generalizate asupra acestui aspect, considerat de unii autori ca extrem de important în stabilirea unui standard procedural, așa cum celelalte patologii oncologice, în marea lor majoritate, îl au foarte bine încadrat.

Cel de-al doilea capitol trece în revistă datele actuale raportate de contextul etiologic și epidemiologic al acestei patologii, apelând la cele mai convingătoare și bine documentate studii/articole pe tema cancerului pancreatic, aflate în baza de date a Medline, începând din anul 1960 și până în 2005.

Tot în acest segment am considerat necesară introducerea unor discuții legate de posibile Cauze și asocieri ale tumorilor pancreatice cu maladii mai mult sau mai puțin directe ale pancreasului ca viscer glandular exo și endocrin, precum diabetul zaharat, pancreatita, anemia pernicioasă, polipoza adenomatoasă familială, dar și cauzele indirecte posibil generate de factorii nutriționali sau genetici.

Biologia moleculară și progresia tumorală a tumorilor pancreatice în general și adenocarcinomului pancreatic în particular reprezintă actualmente unul din domeniile de vârf al cercetărilor de laborator, afirmând chiar că alături de alte organe cu patologie oncologică primară, cancerul pancreatic este esențialmente o boală genetică, rezultatul unui proces progresiv, cu acumularea de anomalii genetice multiple, conducând în final către un genotip malign instabil.

Profilul genetic al cancerului pancreatic înglobează atât activarea proto-oncogenelor (Kras, DCC, BRCA2 sau APC), alterări ale funcției genelor de supresie tumorală (p53, p16, SMAD4), cât și dereglări la nivelul sistemului transmiterii semnalului pentru factorii de creștere și receptorii acestora.

Capitolul al 3-lea detaliază componentele Managementului clinic orientat spre diagnostic și stadializare, accentuând rolul tehnicilor de Imagistică Medicală

și ponderera pe care fiecare dintre metode o ocupă în spațiul „algoritmului imagistic cel mai eficient”, în funcție de individualitatea și particularitățile cazului.

Ecografia transabdominală (ETA) constituie în majoritatea centrelor specializate în chirurgia pancreatică și a clinicilor de gastro-enterologie, prima și de multe ori principala metodă imagistică de diagnostic utilizată, preferată datorită multiplelor sale avantaje, între care costul redus și adresabilitatea ar fi cele mai des citate.

ETA confirmă prezența calculilor biliari și trasează cu relativă ușurință diagnosticul diferențial între icterul de cauză obstructivă prin migrarea acestor calculi și obstrucția de cauză tumorală, stabilind nivelul acestei obstrucții.

Metoda ultrasonografică poate trasa eventualele caracteristici individuale aparținând substratului tumoral și, de asemenea, detecta leziunile metastatice hepatice, dilatarea căilor biliare intrahepatice și a ductului pancreatic principal, iar uneori pune în evidență adenopatii retroperitoneale sau prezența ascitei.

Prin intermediul ghidării ecografice se pot obține biptic specimene celulare sau chiar tisulare din țesuturile prezumtiv tumorale, folosind puncția aspirativă cu ac fin sau puncția tip „tru-cut”; abordul percutan a fost însă înlocuit în ultimii ani de cel eco-endoscopic, mai sigur și cu rezultate mai bune în termenii sensibilității și specificității.

ETA tinde să ocupe poziția, sau rolul, de metodă screening pentru detectarea și, mai ales, disocierea cazurilor tumorale, cele considerate ecografic nerezecabile, pe baza criteriilor dimensionale și de diseminare, trecând direct într-o etapă terapeutică adjuvantă.

Ecografia endoscopică (EE) este tot mai mult citată ca metoda cea mai adecvată de stadializare a formațiunilor tumorale de mici dimensiuni, având ca substrat metodologic apropierea maximă a probei, sau traductorului ecografic cu emisie/recepție de ultrasunete de înaltă frecvență, de substratul lezional, în cazul în speță, de pancreas.

Acest lucru elimină interfețele artefactuale întâlnite ca factori limitativi ai metodei ETA (gazul din intestine și stomac, pereții viscerali și substratul lipomatos), rezultând o marcată îmbunătățire a rezoluției imaginii parenchimului pancreatic normal și respectiv tumoral, precum și a țesuturilor înconjurătoare.

Ecografia endoscopică însă, spre deosebire de CT, este mai puțin abordabilă și necesită o experiență extensivă (atât ca manualitate endoscopică, cât și ca analiză și decelare sonomorfologică), precum și o foarte bună cunoaștere a anatomiei din această perspectivă.

Se poate afirma că există un consimțământ unanim privitor la Tomografia Computerizată (TC) în tehnică spirală și multi-detector (TCMD), ca fiind cea mai utilă metodă de investigație în evaluarea și stadializarea cancerului pancreatic.

O examinare CT spirală în fază duală, cu secțiuni fine și cu achiziția imaginilor în fazele optime ale contrastului (pancreatică - arterială), urmată de o achiziție secundară în timpul fazei hepatice (porto-venoase), îmbunătățește în mod substanțial acuratețea metodei pentru detecția și stadializarea neoplasmului pancreatic.

Am considerat în acest sens extrem de utilă o trecere în revistă a criteriilor TC privind rezecabilitatea chirurgicală a tumorilor pancreatice, privită atât din

perspectivă istorică, cât mai ales din cea pragmatică, urmărind în dinamică progresele de diagnostic odată cu cele tehnologice, privind elementul „cheie” al posibilității efectuării actului chirurgical și anume urmărirea invaziei vasculare (arteriale și, mai ales venoase).

Imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) în cazul tumorilor pancreatice este încă subiectul unor controverse, fiind o investigație mai scumpă și neoferind aparent beneficii superioare metodei computer tomografice.

Introducerea tehnicilor de achiziție ultra-rapide precum și perfecționarea continuă a mediilor de contrast a crescut notabil aplicabilitatea și mai ales valoarea tehnicii.

Ultimul capitol al secțiunii generale al prezentei lucrări trece în revistă aspectul curativ fundamental, acela al chirurgiei pancreasului tumoral, singura metodă dovedită ca având rezultate pozitive privind supraviețuirea la acești pacienți.

Sunt enumerate principalele etape în evoluția tehnicilor de rezecție și respectiv reconstrucție viscero-vasculară, începând cu pionieratul echipelor chirurgicale conduse de Kausch, Watson și Clagett, trecând prin fundamentarea procedurii de către cei al cărui nume îl și poartă, Whipple și Trimble și ajungând în actualitate la tehnicile îmbunătățite, descrise de Traverso și Longmire.

**Partea Specială** a lucrării prezintă un studiu transversal populațional, desfășurat în perioada Februarie 2001 – Martie 2007, pe un lot de 115 subiecți internați cu suspiciunea diagnostică de proces neoproliferativ pancreatic în Clinicile Universitare Medicală și Chirurgie III, ale Spitalului de Urgență „Profesor Dr.Octavian Fodor” din Cluj-Napoca.

Toate cazurile studiului au fost examinate prin cel puțin una dintre metodele de diagnostic imagistic uzuale (*Ecografie trans-abdominală, Ecografie Endoscopică, Tomografie Computerizată, Imagistică prin Rezonanță Magnetică, Pancreato-Colangiografie Endoscopică Retrogradă*).

Toate elementele patologice notate în legătură cu procesul tumoral în urma investigațiilor imagistice au servit ca bază a planificării actului operator.

Totodată, prin cuantificarea lor alfa-numerică și introducerea într-un sistem tabelar (configurat special: pe metode de examinare și elemente diagnostice de interes), aceste date au fost analizate comparativ cu cele obținute în urma examenului intra sau post-operator și, respectiv a celui histopatologic.

Acest lucru a fost posibil prin elaborarea unei *Fișe Informatizate de Monitorizare* a fiecărui pacient, sub forma unui *Sistem de Bază de Date*.

Criteriile de includere a pacienților în cercetare au pornit de la condiția „sine qua non” a prezenței unui diagnostic histopatologic (utilizat ca referință în analiza retrospectivă) de proces tumoral sau pseudo-tumoral pancreatic și, totodată, a unor date de diagnostic chirurgicale, rezultate în urma laparotomiei (exploratorii, paliative, sau având ca rezultat ablația procesului tumoral).

Criteriile de excludere a pacienților din cadrul de cercetare au fost, în cea mai mare parte, selectate pe parcurs, dictate de menținerea unei rigurozități și mai ales a posibilităților de analiză comparativă a rezultatelor, studiul fiind de tip analitic și parcurgând cazuistica în dinamică, pe toată perioada de desfășurare.

Modalitățile de analiză și felul în care s-au pus bazele fiecăruia din cele cinci studii cuprinse în cercetare au fost detaliate în Capitolul privind la Material și Metode, elementul focal fiind reprezentat de analiza modului în care metodele imagistice, utilizate în prezent în mod curent, pot genera un diagnostic de acuratețe în depistarea, descrierea și aprecierea caracterului tumoral pancreatic și, în același timp, gradul în care pot ghida actul chirurgical de exereză tumorală, stabilind fezabilitatea acestuia.

Nucleul cercetării este reprezentat de facto, de procesele tumorale maligne confirmate histopatologic.

Din punct de vedere statistic au interesat numeroasele aspecte ce caracterizează această patologie tumorală, testându-se sensibilitatea și specificitatea diagnosticului imagistic, urmărind fiecare metodă în parte și în ansamblu și comparând cu datele rezultate ulterior examenului chirurgical și morfopatologic. Cele cinci studii au fost denumite și au analizat temele considerate de noi principale, astfel:

**(I) Studiul descriptiv**, realizat în prima parte, a urmărit o definire a lotului de pacienți din punctul de vedere al omogenității, clarificând aspecte de natura:

- sexelor ( bărbați / femei) și vârstei pacienților din lot,
- metodelor imagistice de evaluare (individualizat și în ansamblu),
- datelor de prelevare bioptică: confirmare histologică prin biopsie pre-operatorie sau intra-operator, respectiv o confirmare post-operatorie (analiza piesei)
- variabilității cazuisticii tumorale (consistență, origine histologică, natură evolutivă) și modalităților de abordare imagistică și terapeutică.

**(II) Studiul analitic al statusului tumoral** a urmărit performanța comparată a tehnicilor imagistice din punct de vedere al:

- notificării/*vizualizării* procesului tumoral;
- aprecierii imagistice a *localizării* procesului tumoral;
- aprecierii *consistenței tumorale* (solide/chistice/mixte) stabilite morfopatologic, comparativ cu “*consistența*” apreciată imagistic;
- corelației între “*consistența*” apreciată imagistic a proceselor tumorale (solidă/chistică/mixtă) și *caracterul histopatologic*: malign / “border-line” / pseudo-tumoral / benign / incert (endocrin);
- *caracterului* sugerat *imagistic* al procesului tumoral (malign / border-line / benign / pseudo-tumoral / neuro-endocrin) raportat la cel histopatologic;
- *raporturilor volumetrice* apreciate imagistic, comparativ cu cele apreciate chirurgical și, ca etalon, dimensiunea tumorală notată de histopatolog;
- aprecierii corecte a *prezenței desmoplaziei* (inflamației peri-tumorale) pentru fiecare metodă imagistică, comparată cu datele de chirurgie și respectiv cele histopatologice;
- aprecierii corelației între *vascularizația intrinsecă* (evaluată prin metode EcoDoppler) și *caracterul histopatologic* (Malign / Pseudo-Tumoral / Incert (endocrin)).

**(III) Studiul analitic de apreciere a rezecabilității chirurgicale** a fost dezvoltat ulterior analizei imagistice a procesului tumoral, ilustrând calitativ și cantitativ:

- aprecierea *depășirii perimetrului parenchimal/capsular* prin metode imagistice, comparativ cu datele de chirurgie și respectiv histopatologie;

- aprecierea imagistică a “*Invaziei*” *viscerale* adiacente, comparativ cu datele intra-operatorii;
- aprecierea imagistică a “*Invaziei*” *vasculare* periacente procesului tumoral, comparativ cu datele intra-operatorii;
- aprecierea imagistică a *diseminării ganglionare*, comparativ cu aprecierea chirurgicală și cea histopatologică;
- aprecierea imagistică a *prezenței / absenței diseminării metastatice*, comparativ cu aspectul chirurgical și histopatologic;
- încadrarea formală a *rezecabilității preceselor* (Rezecție Chirurgicală Fezabilă / Border-line /Inoperabil) prin metode imagistice, comparativ cu constatarea chirurgicală;

**(IV) Studiul analitic al statusului clinic pre-operator.** Datele clinice considerate relevante s-au restrâns la evaluarea:

- corelațiilor între *prezența tumorilor palpabile clinic* și tipul intervenției chirurgicale Curative / Exploratorii;
- fiabilității diagnostice a markerului tumoral CA19-9
- corelației între *prezența pancreatitei acute / cronice diagnosticate* în antecedente și aspectul tumoral malign histopatologic;
- corelației între aprecierea pre-operatorie a procesului tumoral ca *pancreatită pseudo-tumorală versus malignitate* prin metode clinico-imagistice și rezultatul histopatologic;
- corelației între cazurile cu *pancreatită pseudo-tumorală histopatologic dovedită* și aspectul tumoral sugerat ca “malign” prin tehnici imagistice;

O ultimă linie de investigație s-a raportat, ulterior intervenției chirurgicale și analizelor morfopatologice constituind:

**(V) Studiul analitic al cazuisticii operate în intenție curativă,** unde problematica de interes s-a focalizat pe dezbaterea:

- corespondenței *aspectului intra-operator al formațiunilor tumorale* cu rezultatul analizei morfopatologice a specimenului rezecat
- corespondenței cazurilor cu rezecție tumorală și histopatologie malignă, cu *statusul de radicalitate* (cu margini “0”) și/sau *relicvat tumoral* ( cu margini “pozitive”);
- corelației între *statusul marginilor de rezecție și operabilitate* din punct de vedere chirurgical, versus imagistic (“fezabile/border-line/ inoperabile”);
- corelației între prezența *infiltrării tumorale peri-neurale și morfopatologie*;
- analizei retrospective a *supraviețuirii* în funcție de natura morfopatologică a formațiunilor tumorale intrate în studiu.

Parcurgerea acestor etape a generat în final câteva concluzii pertinente apreciate, credem noi, ca necesare și în bună măsură suficiente, în contextul condițiilor de desfășurare și, raportat la stadiul actual de abordare al patologiei pancreasului tumoral, pentru elaborarea unui algoritm de evaluare al acestei cazuistici, în ideea îmbunătățirii în primul rând a diagnosticului clinico-imagistic, și, mai apoi, a conduitei terapeutice. Cele mai importante ar putea fi rezumate astfel:

- Formațiunile tumorale pancreatice continuă să reprezinte unul din cele mai controversate și aparent nesoluționate domenii ale patologiei oncologice

abdominale, în special în cazurile de malignitate, reprezentate majoritar și al căror prognostic se menține rezervat în limite extreme; în ciuda progreselor diagnostico-terapeutice și focalizării eforturilor medicale prin grupuri axate și specializate pe această patologie;

- Rolul tehnicilor de imagistică medicală în diagnosticul și ghidarea manoperelor intervenționale necesare unui demers terapeutic adecvat este unul în curs de definire, necesitând o abordare profilată pe fiecare caz în parte și într-o notă de necesară complementaritate;
- Conform rezultatelor obținute în studiu, metoda Ecografică Transabdominală, în condițiile efectuării examinării de către personal medical acreditat și folosirii unor echipamente de înaltă rezoluție, oferă condițiile ideale pentru aprecierea, încadrarea și prezumarea clasei terapeutice a diverselor formațiuni tumorale. În acest sens o recomandăm ca metodă de primă intenție în arsenalul diagnostic;
- Tehnicile *cross-secționale*, cu precădere Tomografia Computerizată dar și Imagistica prin Rezonanță Magnetică, inclusiv variantele MRCP, MRA, TCA oferă o foarte bună capacitate discriminativă și apreciere a extensiei procesului tumoral dincolo de limitele anatomice ale glandei și implicit o mai bună planificare și cântărire a șanselor terapeutice chirurgicale;
- Eco-Endoscopia oferă se pare o mare acuratețe diagnostică și apreciere a statusului tumoral, examinarea este și trebuie însă rezervată cazurilor cu volum tumoral redus, cu dubiu diagnostic și situațiilor unde se consideră necesară prelevarea de material citologic prin puncție aspirativă cu ac fin;
- Prelevarea de material histologic, prin puncție bioptică percutană folosind ace tip *Tru-Cut*, trebuie rezervată doar cazurilor considerate depășite chirurgical;
- Apare ca o necesitate absolută stabilirea prin metode clinico-imagistice a unui diagnostic fără echivoc, pentru scăderea drastică a numărului laparotomiilor exploratorii pe de-o parte, pentru diminuarea completă a situațiilor de rezecție chirurgicală cu histologie « albă » pe de altă parte, dar și pentru a nu clasifica depășite chirurgical anumite cazuri care ar putea beneficia de o cură radicală a formațiunii tumorale;
- Algoritmul imagistic de diagnosticare și stadializare trebuie să urmeze standarde de performanță care în general sunt proprii fiecărei instituții, în ideea cost-eficienței, iradierii și invazivității minime, a unui arsenal de investigații necesar și suficient, din care să derive concluzii ferme, iar beneficiul cazuistic să fie maxim.

Deși problemele de dezbateră sunt, foarte probabil, mai numeroase decât cele discutate, actualul studiu are meritul unei analize de tip monografic, ilustrând capacitățile de diagnostic și tratament în patologia pancreatică tumorală dintr-un centru universitar românesc de referință, pe o perioadă determinată.

Cercetarea reprezintă o analiză a momentului, din cunoștințele noastre și datele publicate, fiind primul demers de acest gen, ca mod de abordare și cazuistică analizată, realizând însă, în mod cert, o perspectivă personală, cu elemente discutabile și deschise completărilor, prin studii complementare și reconsiderarea noilor tehnici de diagnostic și metode de cercetare.



## CURRICULUM VITAE

### A. Date personale

1. Nume: **BRANDA**

2. Prenume: **HORATIU**

3. Data si locul nasterii: **17/04/1969; Deva, jud. Hunedoara**

4. Cetatenie: **romana**

5. Stare civila: **casatorit**

### 6. Studii:

Institutia	UMF "Iuliu Hațieganu" Cluj Napoca, Facultatea de Medicină	Spitalul Clinic Judetean Cluj Clinica Radiologica	Universitatea Babes-Bolyai Cluj Napoca Fac. Studii Europene
Perioada:	10.1990-07.1996	04.1997-04.2002	10.1995-07.1999
Grade sau diplome obtinute	doctor-medic	Medic rezident	Licenta Studii Europene

7. Titlul stiintific: Doctorand

8. Experienta profesionala: Medic Primar Radiologie si Imagistica Medicala

<b>Perioada:</b>	04.1997 - 04.2002	05.2002 - 12.2008	01.2009-	
<b>Locul:</b>	Clinica de Radiologie Sp.Clinic Adulti Cluj Napoca	Clinica Medicala III Sp.Clinic Adulti Cluj Napoca	Clinica Medicala III Sp.Clinic de Urgență Prof.Octavian Fodor, Cluj-Napoca	
<b>Institutia:</b>	UMF Iuliu Hatieganu Cluj	Departament Radiologie Imagistica	Departament Radiologie Imagistica	
<b>Functia:</b>	Medic Rezident	Doctorand, Medic Specialist, Asistent Universitar	Doctorand, Medic Primar, Sef de Lucrari / Lector Universitar	
<b>Descriere:</b>	activitate clinică	activitate clinică, didactică și de cercetare	activitate clinică, didactică și de cercetare	

### 9. Locul de munca actual si functia:

Asistent universitar UMF "Iuliu Hatieganu" Cluj-Napoca din 2002,

Șef de lucrări / Lector universitar din 2009, **Catedra Imagistică Medicală**

10 . Vechime la locul de munca actual: **05.2002 - prezent (6 ani, 8luni)**

### 11. Membru al asociațiilor profesionale:

- Membru al Societății Române de Ultrasonografie în Medicină și Biologie (**SRUMB**)
- Membru al Federației Europene de Ultrasonografie în Medicină și Biologie (**EFSUMB**)

12. Limbi străine cunoscute: engleza, franceza

### 13. Alte competențe:

- Certificat de Competență în **Ecografie Generală**
- Certificat de Competență în **Computer Tomografie**

#### 14. Specializări și calificări:

- **2001**; 05-24 August, Internship oferit de Fundația Austro-Americană(AAF) și Fundația pentru o Societate Deschisă, Departamentul de Radiodiagnostic și Radiologie Intervențională Spitalul Universitar Vienna(AlgemeineKrankenHaus), Austria
- **1999-2000**; Între lunile Octombrie și Mai, participare ca Honorary Observer and Research Fellow in Departamentul de Imagistica Medicală al University College London Medical School, Londra, Regatul Unit al Marii Britanii
- **1999**; În perioada 14 Februarie-14 Martie am beneficiat de un Stagiul de Pregătire în Radiologie Intervențională în cadrul Departamentului de RoentgenDiagnostic al Spitalului Barmherzige Bruder din Linz, Austria.
- **1997**; În perioada 2 Iunie- 27 Iunie am beneficiat de un **Exchange Residents Program in Radiology**, în cadrul Departamentului de Radiologie al **Spitalului Universitar Utrecht, Olanda**.

#### 15. Premii acordate drept recunoaștere a rezultatelor activității profesionale / științifice:

- **“SUMMA CUM LAUDAE”**- pentru lucrarea **“CT Pneumocolonografia ca Metoda de Evaluare în Patologia Colo-Rectală”**, **prim autor**, prezentată în cadrul **Sesiunii Poster Electronic** la Cel de-al III-lea Congres Național de Radiologie și Imagistică Medicală, Septembrie, Iași, România.
- **Premiul Societății Române de Radiologie și Imagistică Medicală** – pentru lucrarea **“Drenajul biliar și terapia durerii prin chimio-neuroliza plexului celiac sub ghidare computer-tomografică în neoplaziile pancreatice inoperabile”**, **prim autor**, prezentată în cadrul Sesiunii Poster la Cel de-al II-lea Congres Național de Radiologie și Imagistică Medicală, Septembrie, Constanța, România.

#### 16. Activitate redacțională

#### 17. Participări la manifestări științifice:

Prim autor : **Imaging Guided Therapeutic Methods in Liver Tumors**, prezentată în cadrul Euroson Spring Course Ultrasonography of Digestive Tumours, Cluj-Napoca, Mai 2005

Prim autor: **An Ultrasound-based Assessment of Liver Tumors and Tumor-like Conditions - performances and limitations** - prezentată în cadrul Euroson Spring Course Ultrasonography of Digestive Tumours, Cluj-Napoca, Mai 2005

Prim autor: **Ultrasonografia ca Metodă de Evaluare în Imagistica Hepatopatiilor Cronice**, prezentată la Cursul de Formare Medicală Continuă Gastroenterologie și Hepatologie Populațională, Sinaia Martie 2005

Prim autor: **Cancerul colo-rectal evaluat prin metodă Computer-Tomografică**, prezentată la Cursul postuniversitar cu tema: Screening pentru cancerul colorectal-program, premise, beneficii, dedsfășurat la Cluj Napoca, Ianuarie 2005

Prim autor: **Imagistica Pancreasului tumoral și contextul rezecabilității chirurgicale- o nouă paradigmă**, prezentată la Seminarul anual al Centrului de Formare în Ultrasonografie, Zilele UMF, Cluj-Napoca Decembrie 2004

Prim autor: **”Tumorile Benigne Hepatice. Performanțe și Limite ale Metodei Ultrasonografice”**, prezentată în cadru mesei rotunde de ultrasonografie, la Cel de-al 7-lea Congres Național de Radiologie și Imagistică Medicală, Târgu-Mureș, România, Septembrie 2004

Prim autor: **”Evaluarea și Tratatamentul ghidat Ultrasonografic al Colecțiilor abdominale în regim pre- și post-operator”**, prezentată în cadru mesei rotunde de Ultrasonografie

- Intervențională, la cea de-a 2-a Conferință Națională de Chirurgie Laparoscopică și alte Tehnici Intervenționale, Cluj-Napoca, România, Septembrie 2004
- Prim autor: **”Evaluarea și Tratatamentul ghidat Ultrasonografic al Colecțiilor abdominale în Regim de Urgență”**, prezentată în cadrul mesei rotunde de Ultrasonografie Intervențională, la Cea de-a 7-a Conferință Națională de Echografie, Arad, România, Septembrie 2004
- Prim autor: **”Limfonodulii retroperitoneali. Anatomie, sistematizare și implicații patologice din perspectivă ultrasonografică”**, prezentată în cadrul mesei rotunde de patologia splinei și gg.limfatici, la cea de-a 6-a Conferință Națională de Echografie, Constanța, România, Mai 2003
- Prim autor: **”Introperative ultrasound-guided RF ablation of liver tumors followed by segmental hepatectomy: a preliminary study”**, prezentată la Congresul Federației Europene de Ultrasonografie în Medicină și Biologie, Copenhaga, Danemarca, Aprilie, 2003
- Prim autor: **”Patologia scrotală: rolul ultrasonografiei”**, prezentată în cadrul sesiunii “refreshing course” a Congresului al V-lea de Radiologie și Imagistică Medicală, Craiova, Romania, Septembrie 2002
- Prim autor: **”Acute Pancreatitis: the assessment, staging and interventional procedures guiding from ultrasonographic perspective”**, prezentată la Congresul Federației Europene de Ultrasonografie în Medicină și Biologie, Varșovia, Polonia, Iulie 2002
- Prim autor: **”Intravascular Ultrasonography: a Breakthrough in Angio-Imaging”**, prezentată în cadrul EuroSchool Vascular Ultrasonography Course, Sibiu, Romania, Mai 2002.
- Prim autor: **„Abordarea percutană ecoghidată, diagnostică și terapeutică a colecțiilor de origine pancreatică”**, prezentată în cadrul mesei rotunde de Ultrasonografie Intervențională la Cea de-a Cincea Conferință Națională de Ultrasonografie în Medicină și Biologie, Sibiu, România, Mai 2002.
- Prim autor: **”Metode imagistice utilizate pentru ghidarea manoperelor invazive: US sau CT?”**, prezentată în cadrul mesei rotunde de Ultrasonografie Intervențională la Cea de-a Cincea Conferință Națională de Ultrasonografie în Medicină și Biologie, Sibiu, România, Mai 2002.
- Prim autor: **”Imagistica Medicala Non-Invazivă CT și US: Evaluarea Rezecabilității Chirurgicale a Cancerului Pancreatic”**, sesiunea de comunicări științifice Cel de-al III-lea Congres Național de Radiologie și Imagistică Medicală, Septembrie 2000, Iasi, România.
- Autor secundar : **”Can High Resolution Doppler Sonography Assess Malignant Cervical Lymphnodes Correctly?”**, Sesiunea de Comunicari Stiintifice a Celui de-al 4-lea Congres Asiatic de Chirurgie Orala și Maxilofaciala, Junie 2000 Cheju Island, Korea
- Prim autor: **”Ultrasonografia Color Doppler în procesul evaluării și stabilirii diagnosticului diferențial al limfadenopatiilor superficiale”**, Sesiunea de Comunicări științifice la Cea de-a doua Conferință Națională de Ultrasonografie în Medicină și Biologie (Mai 24-27); publicată în Caietul de rezumate al Conferinței, Craiova, România.
- Prim autor **Poster: “Invaginația Enterală în Postura de “Tumoră Fantomă” Rolul Ultrasonografiei, prezentat în cadrul sesiunii Prezentări Video** la Cea de-a Cincea Conferință Națională de Ultrasonografie în Medicină și Biologie, Sibiu, România, Mai 2002.
- Prim autor **Poster: “Pancreatita Acută: Diagnostic, Stadializare, Dinamică Evolutivă și Tratatament Invaziv Percutanat sub Supraveghere Ultrasonografică”**, prezentat în cadrul sesiunii Poster la Cea de-a Patra Conferință Națională de Ultrasonografie în Medicină și Biologie, Timișoara, Mai 2001
- Prim autor **Poster: “CT Pneumocolonografia ca Metoda de Evaluare în Patologia Colo-Rectala”**, prezentat în cadrul Sesiunii Poster la Cel de-al III-lea Congres Național de Radiologie și Imagistică Medicală, Septembrie, Iasi, România. Premiat **“Summa Cum Laudae”**
- Prim autor **Poster: “Drenajul biliar și terapia durerii prin chimio-neuroliza plexului celiac sub ghidare computer-tomografică în neoplaziile pancreatice inoperabile”**, în cadrul

Secțiunii Poster la Cel de-al II-lea Congres Național de Radiologie și Imagistică Medicală,  
Septembrie, Constanța, România.  
**Premiul Societății Romane de Radiologie si Imagistică Medicală**

**18. Cursuri postuniversitare urmate / susținute**

**19. Activitate doctorală**

doctorand din data de 01.11.2000, în domeniul de doctorat Științe Medicale, domeniul de specialitate Gastroenterologie,

Teza de Doctorat: - *Imagistica Medicală în patologia Pancreatică Tumorală.*

*Diagnosticul, Ghidarea Manoperelor Intervenționale și Urmărirea Cadrului Evolutiv* - validată de către Comisia Științifică a UMF Iuliu Hațieganu, urmând a fi susținută public în primul trimestru al anului 2009

**B. Contribuții științifice la prestigiul universității**

**Capitole** publicate în volume colective: **5**

**Articole publicate in extenso în reviste indexate în baze de date internaționale:** **9**

**Articole publicate in extenso în volumele unor manifestări internaționale:** **5**

**Articole publicate in extenso în reviste de circulație națională recunoscute:** **5**

**Articole publicate in extenso în volumele unor manifestări naționale:** **5**

**Articole publicate in rezumat în volumele unor manifestări internaționale:** **3**

**Granturi** prin competiție:

<b>Programul/Proiectul</b>	<b>Functia</b>	<b>Perioada</b>
1."Analiza multimodală a fenomenului de angiogeneza la pacientele cu cancer ovarian inainte si dupa chimioterapie"- AngioDop. Valoare: 1000 milioane lei. Finanțator: Academia Română prin programul Viasan.	colaborator	2003-2004
2. „ Analiză multimodală în diagnosticul precoce al cancerului prostatic prin ultrasonografie optimizată cu agenți de contrast și examen histologic - PROSON ”. Valoare: 880 milioane lei. Finanțator: Academia Română prin programul Viasan.	participant	2004-2005
3. „Tratamentul percutan si intraoperator prin ablație cu curenți de radiofrecvență în tumorile hepatice. Posibilități de optimizare a ablației prin modularea eliberării și dispersiei energiei termice – ABLAHEP” (coordonator:dr.Z.Sparchez). Valoare : 770 milioane lei. Finanțator: Academia Română prin programul VIASAN	colaborator	2004-2006
4. „Sistem inteligent de asistare a deciziei terapeutice la pacientii cu cancer de prostata – INTELPRO”. (coordonator:UTC prof.S.Nedevschi). Finanțator: MEC prin programul Centre de Cercetare de Excelenta. Valoare 15 000 milioane lei.	cercetator	2005-2008
5."Sistem telematic cu unități de intervenție mobile cooperative aplicat în medicina de urgență și catastrofă - CoopUrg". (Coordonator: IPA – Ing.I.Stoian) Finanțator: MEC prin programul INFOSOC. Proiect CEEX. Valoare: 15 000 milioane lei.	administrator baze date	2005-2008 În derulare
6. Sistem Inteligent de Detectare și Evaluare Neinvazivă a Fibrozei,		

<p>Restructurării și a Nodurilor Displazice ai Ficatului cu ajutorul Ultrasonografiei 2D/3D și a markerilor moleculari – SİDEF, Coordonator UMF Cluj, Prof. Dr. Radu Badea, Finanțator: MEC prin Programul VIASAN</p>	<p>Cercetător</p>	<p>În derulare</p>
<p>7. Predictia evoluției și estimarea răspunsului la tratament a tumorilor maligne, prin modelare morfologică și hemodinamică, utilizând tehnici imagistice, matematice și de inteligență artificială – ANGIOTUMOR, Coordonator UMF Cluj, Prof. Dr. Radu Badea, Finanțator: MEC prin Programul VIASAN</p>	<p>Cercetător</p>	<p>În derulare</p>

**C. Contribuții didactice:**

**Capitole** publicate în volume colective: 2

**Compact discuri, alte materiale didactice:** 3

Cluj-Napoca  
Data 18.02.2009

Semnătura

**Medical Imaging in the Pathology of Pancreatic Tumors  
Diagnosis  
Guidance of interventional procedures  
A Survey of evolutionary stages**

- Summary of Doctoral Thesis -

**Supervisor:  
Professor Oliviu Pascu, MD, PhD**

**Doctoral student:  
Horațiu Branda, MD**

Content:

## GENERAL PART

### CHAPTER 1

- 1.1 PANCREATIC TUMORS. GENERALITIES.
- 1.2 CLASSIFICATION OF THE PANCREATIC TUMORS
- 1.3 STAGING OF THE PANCREATIC NEOPLASM

### CHAPTER 2

- 2.1 EPIDEMIOLOGY
- 2.2 CAUSES AND ASSOCIATIONS
- 2.3 MOLECULAR BIOLOGY AND TUMORAL PROGRESSION

### CHAPTER 3

- 3.1 CLINICAL MANAGEMENT ORIENTED TOWARD DIAGNOSIS AND STAGING
- 3.2 ULTRASOUND
- 3.3 COMPUTERIZED TOMOGRAPHY (CT)
- 3.4 MAGNETIC RESONANCE IMAGING (MRI)
- 3.5 POSITRONIC EMISSION TOMOGRAPHY (PET)
- 3.6 SURGERY OF PANCREATIC TUMORS

## SPECIAL PART (original contribution)

### MATERIAL AND METHOD

- 1.1 GENERAL CONSIDERATIONS
- 1.2 CLINIC AND PARACLINIC METHODS OF EVALUATION
- 1.3 SURGICAL AND HISTOPATHOLOGICAL METHODS OF EVALUATION.
- 1.4 STATISTICAL METHODS

### STRUCTURE OF THE RESEARCH. OBJECTIVES

- 2.1 THE DESCRIPTIVE STUDY. CHARACTERISTICS OF THE CROSS-POPULATION STUDY
- 2.2 ANALYTICAL STUDY OF THE TUMORAL STATUS
- 2.3 ANALYTICAL STUDY OF THE TUMORAL RESECTABILITY
- 2.4 ANALYTICAL STUDY OF THE CLINICAL PRE-OPERATORY STATUS
- 2.5 ANALYTICAL STUDY OF THE CURATIVE INTENTION OPERATED CASES

GENERAL CONCLUSIONS AND PERSONAL CONTRIBUTIONS

**Key Words:**

*Pancreatic tumors, Imaging of the pancreatic tumors, trans-abdominal ultrasound, pancreatic neoplasm, computerised tomography, surgical resection of pancreatic tumors*

**Sintesys of the Main Parts:**

Statistical changes in the pathology of pancreatic tumors have been registered in recent years when “epidemic” numbers of cases have been reported by major hospitals specialized in diagnosing and treating this disease.

This thesis is the result of several years of continuous research in an area with numerous controversial aspects.

The pathology of pancreatic tumors, seen from the viewpoint of a radiologist, continues to be a topic open to various scientific debates.

No official recommendations have yet been accepted with regard to the routine screening for pancreatic neoplasms in asymptomatic individuals, which some authors have even contraindicated.

Neoplasms of the exocrine and endocrine pancreas are rarely “defeated” by currently available treatments. The most optimistic cure rates are provided by tumors strictly located in the area of the pancreas. Unfortunately, less than 20% of all diagnosed cases are detected in this stage of the disease. Even when highly competent and apparently radical surgery is performed, positive “survival rates at 5 years” are registered in less than 5% of cases.

The fight against pancreatic neoplasms is far from being over since diagnosis and treatment strategies have not been clearly defined yet. Several imaging methods for diagnosing pancreatic tumors have been developed alongside with biochemical testing.

Such methods showed good specificity and sensitivity in tumor diagnosis. They were also able to describe tumor extent and type, thus allowing correct staging and the selection of appropriate treatment options.

The highest accuracy in the assessment of pancreas size and changes is offered by computed tomography (CT) – spiral and multi detector spiral computed tomography with appropriate use of i.v. and orally administered contrast agents.

Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) and the more recent Magnetic Resonance Cholangio-Pancreatography (MRCP) or Magnetic Resonance Angiography (MRA) substantially complete the data required for making a complex diagnosis. However, they cannot be introduced as screening tests due to their high cost and the invasive character of ERCP.

Transabdominal ultrasound (TUS) is a non-invasive investigation that may be used for screening. Newer techniques such as endoscopic Ultrasound (EUS) could be used in more complicated cases.

TUS and/or EUS, carried out by an experienced specialist working with high-quality equipment, may detect small tumors in the pancreas, especially tumors situated in the cephalic and corporeal segments, which occur most frequently and are often surgically resectable.

The reduced addressability and relatively invasive character of imaging methods, except for transabdominal ultrasound, are the main disadvantages that prevent them from becoming widely accessible.

This research aimed to establish the role of imaging methods in the diagnosis and surgical treatment of pancreatic tumors.

The first chapter in the thesis overview the current classification of pancreatic tumors. The various proliferative forms prove the complexity of this pathology and explain the difficulties in making a positive and differential diagnosis using clinical and paraclinical methods.

The staging of pancreatic neoplasms was also discussed with focus on the existing inadvertences and lack of widely-accepted opinions, despite the fact that some authors regard staging as extremely important for establishing procedural standards, which have been clearly outlined for most other oncological pathologies.

The second chapter reviewed current data on the etiology and epidemiology of the studied pathology according to the most convincing and reliable studies/ articles on pancreatic cancer available in the Medline database from 1960 until 2005.

The chapter also included discussions on the possible causes and associations of pancreatic tumors with diseases more or less connected with the pancreas, as an exocrine and endocrine organ, such as diabetes mellitus, pancreatitis, pernicious anemia or familial adenomatous polyposis. Indirect causes related to nutritional or genetic factors were also mentioned.

Molecular biology and the progression of pancreatic tumors in general, and of pancreatic adenocarcinomas in particular, represent top laboratory research areas since pancreatic cancer and other cancer pathologies are basically genetic diseases, the result of a progressive process in which the accumulation of multiple genetic anomalies leads to an unstable malignant genotype.

The genetic profile of pancreatic cancer includes the activation of proto-oncogenes (Kras, DCC, BRCA2 or APC), the alteration of tumor suppression genes (p53, p16, SMAD4) as well as disorders in the signal transmission system for growth factors and their receptors.

The third chapter detailed the components of clinical management oriented towards diagnosis and staging. The role of medical imaging techniques was highlighted alongside with the position that each methods occupies in “the most effective imaging algorithm” according to case particularities.

Transabdominal ultrasound (TUS) is the first and often the main diagnostic imaging method preferred in most pancreatic surgery centers and gastroenterology clinics, due to its many advantages such as reduced cost and large addressability.

TUS confirms the presence of billiary calculi and makes the differential diagnosis between obstructive jaundice caused by calculi migration and tumor obstruction, while also establishing the level of the obstruction.

The ultrasound method may be able to determine certain individual tumor characteristics. It may also detect liver metastases, the dilation of intrahepatic



bile ducts and of the main pancreatic duct as well as retroperitoneal adenopathies or ascites.

Ultrasound guiding may be used to obtain cell or tissue samples from presumable tumor tissues using fine needle aspiration or “tru-cut” needle biopsies. However, the percutaneous approach has lately been replaced by the safer echo-endoscopic one, which provides better results in terms of sensitivity and specificity.

TUS is becoming the screening method for the detection and dissociation of unresectable tumors. Criteria regarding tumor size and dissemination are used to decide which cases need adjuvant therapy.

Endoscopic ultrasound (EUS) is being increasingly quoted as the most appropriate method for staging small tumors. It allows the probe, or ultrasound transducer with a high frequency ultrasound transmission/ reception system to be in close contact with the pancreas.

The factors that limit the TUS method are thus eliminated (gas in intestines and stomach, viscearal walls and lipomatous tissue) and a better image resolution for viewing normal and tumor parenchyma, as well as the surrounding tissues, is obtained.

However, endoscopic ultrasound is less approachable than TUS and CT as the technique requires extensive experience (in terms of endoscopic skills, sonomorphological detection and evaluation) as well as good knowledge of anatomy from this inner perspective.

Spiral computed-tomography (SCT) and multi detector computed tomography (MDCT) are unanimously regarded as the most useful investigation methods in the evaluation and staging of pancreatic cancer.

Dual-phase spiral computed tomography with fine slices and images acquired during the optimal phase of contrast agents enhancement (pancreatic – arterial), followed by the secondary acquisition of images from the liver area (portal-venous), greatly improves the accuracy of the method in detecting and staging pancreatic neoplasms.

In this respect, we considered that an overview of CT criteria regarding the surgical resectability of pancreatic tumors, from both, a historical and a pragmatic viewpoint was useful. The overview followed the dynamics of diagnostic and technological progress that enable the assessment of vascular invasion (arterial and especially venous) – a “key” element in the surgical intervention.

Magnetic resonance imaging (MRI) of pancreatic tumors is still a controversial issue since it is an expensive method that apparently fails to offer better results as compared with computed tomography.

The introduction of rapid acquisition techniques and the continuous improvement of contrast agents have greatly increased the applicability and value of the technique.

The last chapter of the thesis overview reviewed issues related with surgery for pancreatic tumors, which has proven to be the only curative method with positive results in terms of patient survival.

The main stages in the evolution of resection and visceral-vascular reconstruction techniques were mentioned, starting with the pioneer surgical

teams led by Kausch, Watson and Clagett, continuing with Whipple and Trimble, who consolidated the technique that is now bearing their name, and ending with the improved techniques described by Traverso and Longmire.

The **original contribution** of the thesis included a cross-population study carried out between February 2001 and March 2007 on a group of 115 patients admitted for suspected pancreatic proliferative tumors or tumor-like conditions, at the 3<sup>rd</sup> Medical and Surgical Clinics of the “Professor Octavian Fodor” Emergency Hospital, Cluj-Napoca.

All the cases included in the study underwent examination with at least one diagnostic imaging method (*transabdominal ultrasound, endoscopic ultrasound, computed tomography, magnetic resonance imaging, endoscopic retrograde cholangiopancreatography*).

All the pathologic elements provided by the imaging investigations in connection with the tumors were used to plan the surgical interventions.

The data obtained were quantified alphanumerically and introduced in special tables (including examination methods and diagnostic elements) in order to be compared with the data provided by the intraoperative, postoperative and histological examinations.

*Computerized patient charts* were created for patient follow-up and a *database system* was built.

The criteria for patient inclusion in the study started from the “sine qua non” condition that a pancreatic tumor or pseudo tumor was histologically diagnosed (the histological diagnosis was used as reference in the retrospective analysis) and that surgical diagnostic data were provided by laparotomies (exploratory, palliative, tumor ablation).

The patient exclusion criteria were mainly selected during the study. They were dictated by the need for rigorosity and comparative analysis of the results since the study was analytical and included ongoing cases.

The study design and the analyses carried out within the five studies of the research were detailed in the Materials and Methods chapter. Focus was placed on how current imaging methods are able to make an accurate diagnosis of pancreatic cancers by detecting, describing and assessing tumors while at the same time establishing the feasibility of surgery for tumor removal.

Histologically confirmed malignant tumors represented the core of the research.

Numerous statistical aspects related with this tumor pathology were considered. The sensitivity and specificity of imaging diagnosis were tested. Each method was analyzed individually and as a whole. The results were compared with the reports of surgical and morphopathological examinations. The five studies analyzed the following main issues:

(I) The **descriptive study**, which was carried out first, defined the homogeneity of the patient group and clarified aspects related with:

- patient gender (male / female) and age;
- the imaging methods used (individually and as a whole)

- bioptic sampling: histological confirmation – preoperative and intraoperative biopsy plus postoperative confirmation (sample analysis)
- tumor variability (consistency, histological origin, evolution), imaging and treatment approaches.

**(II) The analytical study of tumor status** compared the performances of imaging techniques in terms of:

- tumor detection/ *visualization*;
- tumor *localization*;
- *tumor consistency* (solid, cystic, mixed): comparison between morphopathologic and imaging data;
- the correlation between the imaging “consistency” of tumors (solid, cystic, mixed) and their histopathological type: malignant / “border line” / pseudo-tumoral / benign / uncertain (endocrine);
- tumor *type* suggested by *imaging* (malignant / border-line / benign / pseudo-tumoral / neuro-endocrine) as compared with histopathological type;
- comparison of *volume ratios* assessed by imaging and surgery; tumor size recorded by the histopathologist;
- correct assessment of *desmoplasia* (peritumoral inflammation) for each imaging method as compared with data provided by surgery and the histopathological report;
- assessment of the correlation between the *intrinsic vascularization* (assessed with Doppler US) and *histopathological type* (malignant / pseudo-tumoral / uncertain / endocrine).

**(III) The analytical study of the surgical resectability** was carried out after the imaging analysis of tumors. The following were assessed qualitatively and quantitatively:

- the extent to which the *parenchymal / capsular perimeter was exceeded*: imaging data compared with surgical and histopathological findings;
- adjacent *organ spread*: imaging data compared with intraoperative findings;
- periadjacent *vascular spread*: imaging data compared with intraoperative data;
- *lymph node dissemination*: comparison of imaging, surgical and histopathological findings;
- the *presence / absence of metastases*: comparison of imaging, surgical and histopathological findings;
- *tumor resectability* (feasible surgical resection / border line resection / inoperable): comparison of imaging and surgical findings.

**(IV) The analytical study of the preoperative status.** Relevant clinical data evaluated the following:

- the correlations between the *presence of clinically palpable tumors* and surgery type: curative / exploratory;
- the diagnostic feasibility of the CA19-9 tumor marker;

- the correlation between a *history of acute / chronic pancreatitis* and histopathologically malignant tumors;
- the correlation between the preoperative diagnosis of tumors as *pseudotumoral pancreatitis vs. malignancy* using clinical and imaging methods plus the histopathological result;
- the correlation between *histopathologically proven pseudo-tumoral pancreatitis* and the “malignant” aspect of tumors suggested by imaging techniques.

The last part of the research focused on surgery and morphopathological analyses, which were included in the:

**(V) Analytical study on the group of patients who underwent surgery with curative intent.** The following were discussed:

- the relation between the *intraoperative aspect of tumors* and morphopathological findings following the examination of the resected sample;
- the relation between *radical surgery* (with clear resection margins) and / or *tumor residue* (“positive” resection margins) in patients who underwent resection of malignant tumors;
- the correlation between *resection margins* and *operability* from the surgical vs. imaging perspective (“feasible/borderline/inoperable”);
- the correlation between the presence of *perineural and morphopathological tumor spread*;
- the retrospective analysis of *survival* according to the morphopathological types of the studied tumors.

Research carried out within these stages enabled us to draw some valid conclusions. We consider these conclusions to be sufficient, given the work conditions available and the current trends in the pathology of pancreatic tumors, for creating an evaluation algorithm of the studied cases in order to first improve clinical and imaging diagnosis but also to aid the therapeutic management. The most important conclusions are summarized as follows:

- Pancreatic tumors continue to be one of the most controversial and apparently unresolved areas in the oncologic pathology of the abdomen, especially in cases of malignant tumors, which prevail and have poor prognosis despite the diagnosis and treatment progress registered and the efforts of medical groups specialized in this pathology;
- The role of imaging techniques in diagnosing and guiding appropriate surgical interventions is currently being defined; it however requires that each case be approached individually but also in connection with other cases;
- According to the research results, the transabdominal ultrasound, when carried out by accredited medical staff using high-resolution equipment, is ideal for assessing, staging and suggesting treatments for various tumors. Therefore we recommend it as a first intention method of diagnosis.
- Cross-sectional techniques, especially computed tomography but also magnetic resonance imaging, including MRCP, MRA and TCA, offer good assessment of tumor spread beyond the anatomical limits of the organ and therefore better planning and evaluation of the surgical outcome;

- Endoscopic ultrasound offers higher diagnostic accuracy and tumor assessment; however, the examination is appropriate in cases of difficult to diagnose small tumors and when fine needle aspiration biopsies are required;
- Percutaneous biopsies with *Tru-Cut* needles must be used only in cases that cannot be surgically evaluated;
- Clinical and imaging methods must be used to make a clear diagnosis in order to significantly reduce the number of explorative laparotomies, completely eliminate surgery in “white” histology cases but also prevent certain cases, which may benefit from curative radical resection, from being considered inoperable;
- The imaging algorithm for diagnosing and staging must be based on the performance standards adopted by each institution. Cost-efficiency, minimum radiation and invasive procedures must be ensured for best patient benefit.

Although several other issues still need to be tackled, this research has the advantage of being a monographic analysis focusing on the diagnosis and treatment of pancreatic tumors in a well-known Romanian teaching hospital over a limited time period.

The research is an analysis of current issues based on our knowledge and the available published data. As far as we are aware it represents the first research of this type in terms of approach and studied cases. However, it includes a personal perspective and debatable elements and it is open to further complementary research, able to review new diagnostic techniques and research methods.

# Curriculum Vitae

## ***Horatiu Branda***

Donath str. No.XIII, Sc.B, Ap.28, 3400, Cluj-Napoca, Romania

Tel: 0040-64-580919

e-mail: **horatiu69@hotmail.com**

Date and place of birth: April 17, 1969, City of Deva, Hunedoara district

Age: 34

Status: married

Linguistic abilities: fluent English and French

### **Postgraduate: - PhD candidate**

**Studies** - Specialist (Registrar) in Radiology & Medical Imaging, Medical III-rd

Clinic, University of Cluj

**University:** Faculty of Medicine and Pharmacy “Iuliu Hatieganu”, Cluj-Napoca (graduation 1996; degree: M.D.)

Faculty of European Studies, “Babes-Bolyai” University

**High-School:** Mathematics and Physics class “C.D.Loga” Timisoara

### **Professional degrees & links:**

- Assistant Professor, The Medical Imaging Chair, University of Medicine and Pharmacy “Iuliu Hatieganu”, Cluj-Napoca
- Member of The Teaching Team in the **Ultrasound Education Centre** (Medical Imaging Chair; University of Medicine and Pharmacy in Cluj-Napoca), affiliated to the **Thomas Jefferson Institute for Research and Education in Ultrasound** (Philladelphia,USA).
- Member of The Romanian Society for Ultrasonography in Medicine and Biology (SRUMB)
- Member of The European Society for Ultrasonography in Medicine and Biology (EFSUMB)
- Member of The Romanian Society of Radiology and Medical Imaging (SRRIM)

### **Professional activities (Internships, Fellowships, Congresses, Conferences):**

-**2004**; September, participation at The 7<sup>th</sup> National Congress in Radiology and Medical Imaging, Targu

Mures, Romania

-**2004**; September, participation at The 2<sup>nd</sup> National Conference in Laparoscopic Surgery and Non-Surgical

Interventional Therapies, Cluj-Napoca, Romania

- 2004; May, participation at The 7<sup>th</sup> National Conference on Ultrasound, Arad, Romania
- 2003; May, participation at The 6<sup>th</sup> National Conference on Ultrasound, Constanta, Romania
- 2003; May, participation at EUROSON School in Interventional Ultrasound, Constanța, Romania
- 2003; April, participation at The 15th Congress of EFSUMB, Copenhagen, Denmark
- 2002; September, participation at The Vth National Congress in Rad & Med. Img. Craiova, Romania
- 2002; July, participation at The 14-th Congress of EFSUMB, Warsaw, Poland
- 2002; May, participation at EuroSchool Vascular Ultrasonography Course, Sibiu, Romania
- 2002; May, participation at the 5th National Conference on Ultrasound, Sibiu, Romania,
- 2001; August, Internship offered by the Austro-American Foundation (AAF) and Foundation for an Open Society, at the Division of Radio-diagnostic and Interventional Radiology University Hospital, **Algemeine Krankenhaus Vienna**, Austria (supervision of **Prof. Univ.Dr. Gerhard Lechner**.)
- 2001; May, participation at the 4th National Conference on Ultrasound Timișoara, Romania
- 2001; March, participation at ECR 2000, The 13<sup>th</sup> European Congress of Radiology, Vienna, Austria
- 2000; September, participation at The Third National Congress in Rad. & Med Img, Iasi, Romania
- 1999-2000; in between October and May I have accomplished a Honorary Observer position in the Centre for Medical Imaging, Department of Medicine, **University College London** Medical School (supervision of **Prof. Dr. William Lees**) and in the Department for Diagnostic Radiology, **The Royal Marsden Hospital** (supervision of **Prof. Dr. Janet Husband**)
- 1999; September, participation at The IInd National Congress in Rad.& Med Imaging, Constanta, Romania
- 1999; May, participation at The Second National Conference in Ultrasound, held in Craiova, Romania.
- 1998; For a periode of one month (14 Februry-14 March), I participated in a Stagium in Interventional Radiology at the Department of Radiology, **Barmherzige Bruder Konvent Hospital, Linz, Austria**.  
  
(supervision of **Prof. Dr. Werner Horvath**, Head of the Department).
- 1998; October, participation at The Seminar **Salzburg Medical Imaging**, organised by The Austrian- American Foundation, The Foundation for an Open Society and **Cornell University (USA)** , in **Salzburg, Austria**.
- 1998; September, participation at the Seminar concerning Liver pathology, Curent Concepts, organised by **ESDIR** and **BRACCO** in **Athens, Greece**.
- 1997; In October, participation at The First Romanian Congress of Radiology and Medical Imaging, held in Brasov, Romania

-1997; I participated in September at The Seminar on Diagnostic and Interventional Radiology, organised by ESDIR and BRACCO in Muenster, Germany,.  
-1997; I have benefit from an Exchange Residents Program in Radiology (June-July) at the Department of Radiology in the University Hospital Utrecht (AZU), The Netherlands.

(Letter of Recommendation from **Prof.Dr. Paul van Waes**, Head of the Department)

-1996; I participated in May at the Symposium on Magnetic Resonance and Spectroscopy in Brasov, Romania

### Scientific Papers:

#### Original Articles:

1. **“In situ thermal ablation of focal liver neoplasms, with a special emphasis on the intraoperative ultrasound-guided radio-frequency ablation method”**, first author, published in Romanian Journal of Gastroenterology, Volume 12, No.1, March 2003
2. **“Radiofrequency by open surgical approach in the treatment of hepatic tumors: early experience with 14 cases”**, second author, published in Romanian Journal of Gastroenterology, Volume 12, No.2, March 2003
3. **”Intravascular US: a Breakthrough in Angio-Imaging”**, first author, published on the Euro- School Syllabus: Vascular Ultrasonography Course, Sibiu, Romania, Mai 2002.
4. **“Acute Pancreatitis: Evaluation, Staging and Guiding Interventional Maneouvers from an Ultrasonographic Perspective”**, first author, Roumanian Revue of Ultrasound, Vol. 3, No.4, December 2001.
5. **“Resectability of the Pancreatic Cancer: the Role of Imaging”**, Romanian Journal of Gastroenterology, Volume 10, No.4, December 2001
6. **”Clinical Applications of MR-Cholangiography as a Non-Invasive Evaluation Technique in Biliary Pathology”**, first author, The Roumanian Journal of Gastroenterology, June 2000, Vol. 9, No.2
7. **“Percutaneous computed tomography guided chemical neurolysis of the celiac plexus in the tretment of intractable pain secondary to pancreatic carcinoma”** , first author, The Romanian Journal of Gastroenterology, September 1999, Volume 8, No. 3
8. **“Percutaneous Biliary Stenting”**, a case report (first author); published in The Romanian Journal of Hepato-Gastroentherology, June 1999, Volume 8, No.2
9. **“Comparative Results: Ultrasonography and Computed Tomography in Approaching the Tumoral Pancreatic Pathology”**(second author), published in The Romanian Journal of Hepato-Gastroenterology, May 1997



### **Other Scientific contributions:**

- The Chapter: **“Interventional Ultrasound in Hepato-Gastroenterology”** in Gastroenterology and Hepatology Current Perspectives 2003, eds. Tudorel Ciurea, Oliviu Pascu, Carol Stanciu, Medical Publishing House, Bucharest 2003
- The Chapter: **“The Nuclear Magnetic Resonance and it’s role in Genito-Urinary Pathology”**, in The Treaty of Uro-Genital Pathology, edt. Mihai Lucan, Medical Publishing House, Bucharest 2002
- The chapter: **“High Resonance US and Color Doppler US in the assessment of superficial lymphnodes”**, published in The Syllabus of Small Parts Ultrasonography, The Ultrasound Education Centre; Publishing House of the University of Medicine and Pharmacy “Iuliu Hatieganu”, Cluj-Napoca, 2001
- The chapter: **“Percutaneous Biopsy or drainage of a small parts located mass: Role of Ultrasonography”** published in The Syllabus of Small Parts Ultrasonography, The Ultrasound Education Centre; Publishing House of the University of Medicine and Pharmacy “Iuliu Hatieganu”, Cluj-Napoca, 2001
- CD-Rom: **Special Ultrasonography** (colaborator), edited by The Medical Imaging Chair, University of Medicine and Pharmacy “Iuliu Hatieganu”, Cluj-Napoca 2000
- The Chapter: **“Practical Techniques of Approaching the General Ultrasonography”** (first author), in The Booklet of General Ultrasonography of The Medical Imaging Chair; Publishing House of the University of Medicine and Pharmacy “Iuliu Hatieganu”, Cluj-Napoca, 1999

### **Paper Presentations:**

1. **” Retroperitoneal Lymphnodes. Anatomy, systematization and pathological implication from an Ultrasonographic perspective”**, **first author**, presented at The 6<sup>th</sup> National Conference on Ultrasound, Constanta, Romania, May 2003
2. **”Introperative ultrasound-guided RF ablation of liver tumors followed by segmental hepatectomy: a preliminary study”**, **first author**, presented at the at The 15th Congress of EFSUMB, Copenhagen, Denmark, April 2003
3. **”Pathology of the scrotum: role of ultrasound assessment”**, **first author**, presented at The Vth National Congress in Rad & Med. Img. Craiova, Romania, September 2002
4. **“Acute Pancreatitis: the assessment, staging and interventional procedures guiding from ultrasonographic perspective”**, **first author**, presented at at The 14-th Congress of EFSUMB, Warsaw, Poland, July 2002
5. **“Intravascular Ultrasonography: a Breakthrough in Angio-Imaging”**, **first author**, presented at EuroSchool Vascular Ultrasonography Course, Sibiu, Romania, May 2002.
6. **„Percutaneous Ultrasound-guided approach of pancreatic originated collection in the assessment of diagnosis and therapy”**, **first author**, presented at the 5th National Conference on Ultrasound, Sibiu, Romania, May 2002.
7. **”Imaging methods for guiding Invasive Maneouvers: US or CT?”**, **first author**, presented at the 5th National Conference on Ultrasound, Sibiu, Romania, May 2002.

8. **“The role of US and CT Imaging in the assessment of pancreatic cancer resectability”, first author**, presented at The IIIrd National Congress of Radiology and Medical Imaging, Iasi, Romania, September 2000
9. **“Can High-Resolution Doppler Sonography Assess Malignant Cervical Lymphnodes Correctly?”**, second author, presented at The 4<sup>th</sup> Asian Congress on Oral and Maxillofacial Surgery, The Shilla Cheju, Cheju Island, Korea, June 2000
10. **“Color Doppler Ultrasonography in the Process of Evaluation and Diferential Diagnosis of Superficial Limphadenopathy”**, first author, The Second National Conference in Ultrasound, Craiova, Ro 1999
11. **“Ultrasonography of the large bowel using water enema in a case of colon cancer intussusception”**, first author, case report, presented at The Salzburg Seminar in Medical Imaging 1998, October
12. **The Role of Endovaginal Ultrasonography in the Diagnosis of Pelvic Pathology”** second author, at The First National Congress of Radiology and Medical Imaging, Brasov, Romania, 1997.

#### **Poster Presentations:**

1. **“The small bowel invagination featuring a “Gost Tumor”, the role of Ultrasound”, first author**, Video Session Presentations at the 5th National Conference on Ultrasound, Sibiu, Romania, May 2002.
2. **“Acute Pancreatitis: Diagnosis, Staging, Dinamic Evolution and Percutaneous Invasive Treatment under Ultrasonographic Imaging”**, first author, **Poster Session**, at the 4th National Conference on Ultrasound, Timisoara, Romania, Mai 2001
3. **“The CT Pneumocolon as a Method of assessment in the large bowel pathology”**, first author, The IIIrd National Congress of Radiology and Medical Imaging, September, Iasi, Romania **The prize** ”Summa cum Laudae” in the Poster Session
4. **“The biliary endoscopically drainage and the CT guided chemical-neurolysis of the celiac plexus as palliative methods of the drainage and pain-therapy in inoperable pancreatic neoplasm”**, first author, The IInd National Congress of Rad. & Medical Imaging, September 1999, Constanța, România. **The Prize of “The Romanian Society for Radiology and Medical Imaging” in the Poster Session**

**Graduation Paper:** **“The Imaging Aspects in the Space Replacing Process of the Pancreas”**, coordinated by **Professor Dr Radu Badea**, Head of The Medical Imaging Chair University of Medecine and Pharmacy “Iuliu Hatieganu”, Cluj-Napoca