

ȘCOALA DOCTORALĂ

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Ecografia intraoperatorie în diagnosticul tumorilor digestive

Doctorand **Claudiu-Dumitru Damian**

Conducător de doctorat Prof.dr. **Ion Aurel Mironiuc**



CUPRINS

INTRODUCERE	15
STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	
1. Ecografia intraoperatorie în diagnosticul leziunilor focale hepatice din cancerul colorectal	19
1.1. Epidemiologia, histopatologia și clasificarea tumorilor colorectale	19
1.2. Explorarea hepatică prin EAP, EIO și CT	20
1.2.1. Tehnica explorării hepatice prin EAP	20
1.2.2. Tehnica explorării hepatice prin EIO	20
1.2.3. Tehnica explorării hepatice prin CT	21
1.2.4. Caracterizarea ecografică și CT a LFH	22
1.3. Rolul EIO în identificarea și caracterizarea LFH	26
1.4. Rolul EIO în evaluarea rezecabilității DSH la pacienții cu CCR	28
2. Ecografia intraoperatorie în diagnosticul tumorilor exocrine pancreatice	31
2.1. Epidemiologia, HP și clasificarea TEP	31
2.2. Explorarea pancreasului prin EAP, EIO și CT	32
2.2.1. Explorarea pancreasului prin EAP	32
2.2.2. Explorarea pancreasului prin EIO	32
2.2.3. Explorarea pancreasului prin CT	33
2.2.4. Caracterizarea ecografică și CT a TPE	33
2.3. Rolul EIO în identificarea, caracterizarea și stabilirea rezecabilității TPE	36
CONTRIBUȚIA PERSONALĂ	
1. Ipoteza de lucru și obiective	41
2. Metodologie generală	43
2.1. Pacienți	43
2.2. Analiza statistică	44
3. Studiu comparativ între ecografia intraoperatorie și ecografia abdominală preoperatorie în diagnosticul leziunilor focale hepatice la pacienții cu cancer colorectal	45
3.1. Introducere	45
3.2. Obiective	46
3.3. Material și metodă	46
3.3.1. Pacienți	46

3.3.2. Protocol explorări imagistice	47
3.3.2.1. Explorare prin EAP	47
3.3.2.2. Explorare prin EIO	47
3.3.3. Protocol de studiu	48
3.3.4. Analiza statistică	49
3.4. Rezultate	49
3.5. Discuții	59
3.6. Concluzii	65
4. Studiu comparativ între ecografia intraoperatorie și computer-tomografie în evaluarea leziunilor focale hepatice la pacienții cu cancer colorectal	67
4.1. Introducere	67
4.2. Scop și obiective	68
4.3. Material și metodă	68
4.3.1. Pacienți	68
4.3.2. Explorări imagistice	69
4.3.2.1. Explorare prin CT	69
4.3.2.2. Explorare prin EIO	70
4.3.3. Protocol de studiu	71
4.3.4. Analiza statistică	71
4.4. Rezultate	71
4.5. Discuții	82
4.6. Concluzii	87
5. Studiu comparativ între ecografia intraoperatorie și imagistica preoperatorie (ecografie abdominală și computer-tomografie) pentru evaluarea tumorilor pancreatice exocrine	89
5.1. Introducere	89
5.2. Scop și obiective	90
5.3. Material și metodă	91
5.3.1. Pacienți	91
5.3.2. Protocol explorări imagistice	92
5.3.2.1. Explorare prin CT	92
5.3.2.2. Explorare prin EAP	93
5.3.2.3. Explorare prin EIO	94
5.3.3. Protocol de studiu	95
5.3.4. Analiza statistică	96
5.4. Rezultate	96
5.4.1. Sublotul de pacienți cu ADKP cefalic potențial rezecabil	107

5.5. Discuții	112
5.5.1. Sublotul de pacienți cu ADKP cefalic potențial rezecabil	115
5.6. Concluzii	118
5.6.1. Sublotul de pacienți cu ADKP cefalic potențial rezecabil	119
6. Concluzii generale	121
7. Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei	123
REFERINȚE	125

CUVINTE-CHEIE: ecografie intraoperatorie, ecografie abdominală preoperatorie, computer-tomografie, cancer colorectal, leziuni focale hepatice, tumori pancreatice exocrine, adenocarcinom pancreatic

INTRODUCERE

Tumorile digestive constituie un subiect de interes la nivel mondial prin valorile crescute ale incidenței și mortalității înregistrate. Dintre tumorile digestive, cancerul colorectal (CCR) și tumorile exocrine pancreatice (TPE) demonstrează și în prezent cele mai înalte valori ale mortalității.

Prognosticul și supraviețuirea pacienților cu CCR depinde în mod direct de stadializare, supraviețuirea pacienților cu stadii avansate ale bolii fiind semnificativ mai redusă. În condițiile în care ficatul reprezintă sediul de elecție al metastazării CCR, în ultimii ani s-au înregistrat progrese semnificative în dezvoltarea tratamentului chirurgical de rezecție a determinărilor secundare hepatice (DSH), cu creșterea supraviețuirii pe termen lung.

Aportul explorărilor imagistice în diferențierea diverselor TPE și în stabilirea invazivității locale și la distanță constituie fundamentul abordului terapeutic.

Ecografia intraoperatorie (EIO) este o tehnică imagistică de tip intervențional ce oferă informații în timp real, cu rezoluție înaltă, având capacitatea de a identifica la nivel hepatic formațiuni chistice cu dimensiuni de 1-3 milimetri și formațiuni tumorale solide cu dimensiuni de 3-5 milimetri. EIO permite caracterizarea cu acuratețe a formațiunilor pancreatice din punct de vedere al structurii, delimitării, vascularizației și raporturilor cu structurile de vecinătate, cu formularea unui diagnostic de suspiciune morfopatologic.

Scopul studiului a fost de a identifica aportul diagnostic suplimentar pe care îl oferă EIO față de explorarea imagistică preoperatorie prin ecografie abdominală (EAP) și computer-tomografie (CT) la pacienții cu CCR și leziuni focale hepatice (LFH) și impactul EIO asupra modificării protocolului terapeutic. Am evaluat comparativ

rezultatele obținute prin imagistica preoperatorie (EAP și CT) și cele obținute prin EIO cu privire la identificarea, caracterizarea și stadializarea TPE, cu centrarea analizei comparative pe evaluarea invaziei vasculare de vecinătate, extensia adenopatică peripancreatică și metastazarea hepatică; studiul comparativ a fost particularizat pentru pacienții cu adenocarcinom pancreatic (ADKP) cefalic potențial rezecabil.

STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

CCR ocupă locul trei ca frecvență în lume și are cea mai crescută mortalitate în cadrul patologiei tractului gastrointestinal. EAP, CT și rezonanța magnetică (RM) detectează 60-90% din LFH la pacienții cu CCR, în timp ce EIO identifică 93-98% dintre acestea, cu menținerea unor discordanțe între EIO și imagistica preoperatorie cu valori cuprinse în intervalul 23-36%. La pacienții cu CCR, EIO identifică și în prezent LFH nedemonstrate de imagistica preoperatorie în procente variabile în funcție de performanțele diverselor tehnici utilizate, cu valori cuprinse în intervalul 5-35%. Identificarea acestor leziuni se reflectă în modificarea protocolului operator hepatic în limite frecvent cuprinse în intervalul 20-30%, cu valori extreme între 1.4-72%.

În ceea ce privește TPE se consideră că MDCT (computer-tomografia multidetector) constituie prima linie de explorare, în timp ce EAP a rămas tehnica de screening la pacienții cu simptome digestive. Sensibilitatea CT în detectarea tumorilor pancreatice este de peste 80% iar cea a EAP este de peste 70%; explorarea CT demonstrează o acuratețe în evaluarea invaziei vasculare de peste 80% și în stabilirea rezecabilității de peste 70%. Comparativ cu valorile menționate, EIO se consideră că demonstrează valori ale sensibilității frecvent cuprinse în intervalul 90-100% atât pentru diagnosticul tumorilor pancreatice cât și pentru evaluarea invaziei tumorale în structurile vasculare de vecinătate, respectiv evaluarea rezecabilității tumorale. Pentru evaluarea metastazelor hepatice la pacienții cu tumori pancreatice, se consideră că EIO depășește explorările prin CT și RM cu 5-30% în evaluarea sensibilității și specificității.

CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

În cadrul tumorilor digestive ne-am propus să analizăm LFH la pacienții cu cancer colorectal și tumorile exocrine pancreatice prin trei studii prospective desfășurate în perioada 2007-2010 pentru evaluarea EIO și continuate în perioada 2011-2014 pentru monitorizarea supraviețuirii pacienților cu CCR. Studiile au cuprins pacienți internați în Spitalul Universitar CF Cluj-Napoca, secția Chirurgie.

S-au aplicat următoarele criterii generale de includere: diagnostic de tumoră digestivă stabilit imagistic sau histopatologic (HP) preoperator în funcție de protocolul stabilit pentru fiecare studiu în parte, programare pentru intervenție chirurgicală, semnarea consimțământului informat. Criterii generale de excludere au fost următoarele: refuzul de a participa la studiu, pacienți la care intervenția chirurgicală a fost anulată, pacienți la care examinarea EIO nu a putut fi practică.

Datele calitative au fost sumarizate ca frecvențe absolute sau procente, procentele fiind însoțite de intervale de confidență de 95%. Datele cantitative au fost sumarizate prin specificarea valorilor minime și maxime, respectiv a mediei și deviației standard. Analiza corelației între date calitative s-a realizat prin calcularea coeficientului de corelație Spearman. Analiza corelației între date cantitative normal distribuite s-a realizat prin calcularea coeficientului de corelație Pearson. Analiza statistică s-a realizat cu programul Statistica (StatSoft Inc., v.8) la un prag de semnificație de 5%.

Cercetarea a fost efectuată cu respectarea normelor de etică în vigoare, primind aviz favorabil din partea Comisiei de Etica Cercetării a Universității de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu” din Cluj-Napoca; pentru fiecare participant la studiu a fost obținut consimțământul informat.

STUDIUL 1. Studiu comparativ între ecografia intraoperatorie și ecografia abdominală preoperatorie în diagnosticul leziunilor focale hepatice la pacienții cu cancer colorectal

După aplicarea criteriilor de includere și excludere, studiul a cuprins un număr de 73 pacienți cu diagnostic de CCR (confirmat HP preoperator prin colonoscopie) și LFH identificate EIO.

S-a constatat că între EIO și EAP există o concordanță foarte bună cu privire la evaluarea leziunilor focale hepatice maligne (LFHM), cu valoare peste 80% și o concordanță bună cu privire la evaluarea leziunilor focale hepatice benigne (LFHB), cu valoare cuprinsă în intervalul 60-80%. Comparativ cu EIO, EAP frecvent subvaluează LFH, indiferent de tipul acestora (benigne sau maligne). În cadrul LFH benigne există o concordanță mai bună între EIO și EAP cu privire la LFH clasificate ca hemangioame față de chisturi. Între EIO și EAP există o corelație foarte bună cu privire la evaluarea dimensiunilor LFH, cu mențiunea unor valori dimensionale mai mari pentru măsurătorile prin EIO. Capacitatea EAP de a identifica LFH diferă semnificativ statistic în funcție de dimensiunea leziunilor; la pacienții cu leziuni peste 3 cm capacitatea EAP de identificare a leziunilor a fost de 100%. Dimensiunea maximă a LFH nu reprezintă un indicator pentru suspiciunea de carcinomatoză peritoneală.

S-a demonstrat o concordanță foarte bună între protocolul operator hepatic preconizat EIO și cel preconizat EAP. Parametrii statistici obținuți prin raportarea protocolului operator hepatic preconizat prin EIO la protocolul operator realizat demonstrează că EIO trebuie considerată ca parte integrantă a explorării intraoperatorii.

Prognosticul pacienților cu carcinomatoză este unul rezervat; rezecția LFH maligne crește rata supraviețuirii față de pacienții cu DSH neoperați, dar fără a se obține valorile înregistrate pentru pacienții fără DSH.

STUDIUL 2. Studiu comparativ între ecografia intraoperatorie și computer-tomografie în evaluarea leziunilor focale hepatice la pacienții cu cancer colorectal

După aplicarea criteriilor de includere și excludere, studiul a cuprins un număr de 64 pacienți cu diagnostic de CCR (confirmat HP preoperator prin colonoscopie) și LFH identificate EIO.

S-a observat că între EIO și CT există o concordanță foarte bună cu privire la clasificarea LFHM și o concordanță bună cu privire la clasificarea LFHB. Coeficientul de corelație Spearman între explorările EIO și CT a avut valori foarte înalte atât pentru evaluarea LFHM cât și pentru evaluarea LFHB, semnificative statistic. În cadrul LFHB există o concordanță mai bună între EIO și CT cu privire la LFH clasificate ca hemangioame față de chisturi. Aproximativ 30% din LFH clasificate CT ca „too small to characterize” (TSTC) au fost clasificate EIO ca LFHM. Între EIO și CT există o corelație foarte bună cu privire la evaluarea dimensiunilor LFH, deși dimensiunile măsurate EIO au fost mai mari comparativ cu dimensiunile măsurate CT atât pentru LFHM cât și pentru LFHB. Capacitatea explorării CT de a identifica LFH a fost de 100% la pacienții cu leziuni peste 1.5 cm dar a fost semnificativ mai redusă pentru grupa de pacienți cu LFH sub 1.5 cm. Nu am înregistrat diferențe semnificative statistic între pacienții cu și fără carcinomatoză nici în ceea ce privește vârsta, nici în ceea ce privește dimensiunile LFH, indiferent de natura acestora.

S-a înregistrat o concordanță foarte bună între protocolul operator hepatic preconizat prin EIO și cel preconizat CT, discordanțele datorându-se în principal supraestimării CT prin identificarea de leziuni clasificate ca TSTC (leziuni chistice la EIO). Acuratețea protocolului operator hepatic preconizat EIO s-a dovedit a fi mai mare comparativ cu acuratețea protocolului hepatic preconizat CT după raportarea la protocolul operator realizat.

Intervențiile de rezecție hepatică pentru leziune metastatică unică la pacienții cu CCR au crescut rata de supraviețuire la 4 ani la o valoare egală cu rata de supraviețuire înregistrată pentru întreg lotul de pacienți.

STUDIUL 3. Studiu comparativ între ecografia intraoperatorie și imagistica preoperatorie (ecografie abdominală și computer-tomografie) pentru evaluarea tumorilor pancreatice exocrine

După aplicarea criteriilor de includere și excludere, studiul a cuprins un număr de 31 pacienți cu diagnostic de tumoră pancreatică exocrină stabilit la examinarea CT și confirmat prin diagnostic HP. A fost constituit și un subplot de analiză care a inclus 9 pacienți cu diagnostic HP de adenocarcinom pancreatic (ADKP) cefalic, potențial rezecabil. S-a observat o foarte bună concordanță între explorările imagistice preoperatorii (EAP, CT) și EIO în identificarea TPE și a invaziei tumorale în organele de

vecinătate; s-a înregistrat o concordanță perfectă cu privire la sediul tumoral, structura tumorală și identificarea calcifierilor intratumorale.

Cu privire la invazia vasculară, a existat o corelație foarte bună în evaluarea comparativă dintre imagistica preoperatorie (EAP, CT) și EIO pentru întreg lotul de pacienți și pentru grupele de invazivitate vasculară cu potențial de rezecabilitate EIO. Valorile concordanței cu privire la invazia vasculară pentru întreg lotul de pacienți au fost bune pentru analiza comparativă CT/EIO și moderate pentru EAP/EIO. În cadrul analizei diferențiate pentru câte două grupe de invazivitate vasculară corelațiile au fost mai reduse.

Dimensiunile TEP determinate prin EAP și CT au fost mai reduse comparativ cu dimensiunile determinate EIO, dar în relație de linearitate cu acestea. Pentru caracterizarea LFH s-a obținut o corelație moderată EAP/EIO și o corelație foarte bună CT/EIO; pentru caracterizarea adenopatiilor peripancreatice s-a obținut o corelație moderată EAP/EIO și o corelație bună CT/EIO.

Nu au fost înregistrate diferențe semnificative statistic între dimensiunile adenocarcinoamelor pancreatice la pacienții cu metastaze hepatice comparativ cu cei fără metastaze prin nici una din tehnicile imagistice studiate (EAP, CT, EIO).

Au fost înregistrate diferențe semnificative statistic între dimensiunile adenocarcinoamelor pancreatice la pacienții cu adenopatii comparativ cu cei fără adenopatii doar în cadrul explorării prin EIO.

Pentru subplotul de pacienți cu ADKP cefalic potențial rezecabil au existat diferențe semnificative între dimensiunile tumorilor rezecate și dimensiunile tumorilor nerezecate în cadrul explorărilor prin CT și EIO. Pentru acest subplot au fost înregistrate corelații foarte bune în evaluarea gradelor de invazie vasculară, atât în cadrul studiului comparativ EAP/EIO cât și CT/EIO. Cu privire la identificarea adenopatiilor peripancreatice raportat la examenul HP, a existat o corelație bună, cu semnificație statistică, doar pentru EIO.

Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei

Caracterul de originalitate al tezei constă în faptul că este unul din puținele studii prospective realizat într-o clinică din România ce a evaluat rolul EIO în diagnosticul unor tumori digestive în condițiile practicii curente, într-o perioadă în care explorarea prin EIO pe scară largă era la debut în țara noastră.

Raportarea EIO la explorarea imagistică preoperatorie (prin EAP și CT) s-a desfășurat cu intenția ca lucrarea de față să constituie un instrument de ghidare în activitatea practică. Studiul a încercat să ofere răspunsuri cu privire la aportul informațional pe care îl poate oferi EIO comparativ cu explorările prin EAP și CT la pacienții cu cancer colorectal și LFH, precum și la pacienții cu tumori pancreatice exocrine.

Un alt element de originalitate îl reprezintă constituirea loturilor de studiu. Dintre pacienții cu cancer colorectal au fost selecționați doar pacienții cu LFH (indiferent de

natura acestora) identificate EIO și s-a practicat o analiză „per pacient” deoarece am dorit să urmărim efectul rezultatelor imagistice asupra intervenției chirurgicale. La pacienții cu tumori pancreatice exocrine diagnosticul CT a reprezentat criteriul de selecție deoarece s-a dorit analizarea aportului informațional suplimentar pe care îl poate oferi EIO la un pacient cu diagnostic stabilit de imagistica preoperatorie.

Un alt merit al studiului constă în faptul că rolul EIO în evaluarea LFH la pacienții cu cancer colorectal a fost analizat comparativ cu imagistica preoperatorie atât diferențiat în funcție de tipul de LFH (LFHM, chisturi, hemangioame) cât și nediferențiat, calculându-se coeficienți de concordanță și corelație pentru o cuantificare cât mai exactă a aportului informațional oferit de EIO.

Un aspect important a fost studierea capacității imagisticii preoperatorii de a identifica LFH (atât în cadrul evaluării nediferențiate cât și în cadrul evaluării leziunilor suspect maligne) în funcție de dimensiune, cu înregistrarea diferențelor statistic semnificative între diversele grupe dimensionale.

O altă particularitate a studiului a constat în includerea pacienților cu LFH clasificate ca TSTC în cadrul examinării CT (situație frecvent întâlnită în practică dar mult mai rar analizată în literatura de specialitate). În acest mod s-a putut evalua aportul EIO în diferențierea acestor leziuni și efectul asupra protocolului operator hepatic.

Un merit deosebit al lucrării este faptul că s-a demonstrat prin analize parametrice necesitatea includerii EIO ca parte integrantă a explorării intraoperatorii la pacienții cu cancer colorectal și LFH.

Un alt element de originalitate a lucrării a constat în faptul că la pacienții cu ADKP s-a analizat existența unor diferențe statistic semnificative între dimensiunile tumorale la pacienții cu și fără DSH, respectiv cu și fără adenopatii. Suplimentar, la pacienții cu ADKP cefalic potențial rezecabil s-a analizat corelația dintre imagistica preoperatorie, EIO și examenul HP cu privire la diagnosticul adenopatiilor peripancreatice.

În concluzie, comparativ cu celelalte tehnici imagistice (EAP și CT), EIO a înregistrat scoruri superioare în cadrul tuturor analizelor parametrice, fapt ce demonstrează valoarea acestei metode în obținerea de informații suplimentare.

"IULIU HAȚIEGANU" UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY CLUJ-NAPOCA

DOCTORAL SCHOOL

ABSTRACT OF THE DOCTORAL THESIS

Intraoperative ultrasound in the diagnosis of digestive tumors

Doctoral candidate **Claudiu-Dumitru Damian**

Doctoral supervisor **Prof. Dr. Ion Aurel Mironiuc**

CLUJ-NAPOCA 2016



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

CONTENTS

INTRODUCTION	15
CURRENT STATE OF KNOWLEDGE	
1. Intraoperative ultrasound in the diagnosis of focal liver lesions in colorectal cancer	19
1.1. Epidemiology, histopathology and classification of colorectal tumors	19
1.2. Exploration of the liver by PAUS, IOUS and CT	20
1.2.1. Exploration of the liver by the PAUS technique	20
1.2.2. Exploration of the liver by the IOUS technique	20
1.2.3. Exploration of the liver by the CT technique	21
1.2.4. Ultrasonographic and CT characterization of FLL	22
1.3. Role of IOUS in the identification and characterization of FLL	26
1.4. Role of IOUS in assessing SLC resectability in CRC patients	28
2. Intraoperative ultrasound in the diagnosis of exocrine pancreatic tumors	31
2.1. Epidemiology, HP and classification of EPT	31
2.2. Exploration of the pancreas by PAUS, IOUS and CT	32
2.2.1. Exploration of the pancreas by PAUS	32
2.2.2. Exploration of the pancreas by IOUS	32
2.2.3. Exploration of the pancreas by CT	33
2.2.4. Ultrasonographic and CT characterization of EPT	33
2.3. Role of IOUS in the identification, characterization and determination of EPT resectability	36
PERSONAL CONTRIBUTION	
1. Working hypothesis and objectives	41
2. General methodology	43
2.1. Patients	43
2.2. Statistical analysis	44
3. A comparative study between intraoperative ultrasound and preoperative abdominal ultrasound in the diagnosis of focal liver lesions in colorectal cancer patients	45
3.1. Introduction	45
3.2. Objectives	46
3.3. Material and method	46
3.3.1. Patients	46

3.3.2. Imaging protocol	47
3.3.2.1. Exploration by PAUS	47
3.3.2.2. Exploration by IOUS	47
3.3.3. Study protocol	48
3.3.4. Statistical analysis	49
3.4. Results	49
3.5. Discussions	59
3.6. Conclusions	65
4. A comparative study between intraoperative ultrasound and computed tomography in the assessment of focal liver lesions in colorectal cancer patients	67
4.1. Introduction	67
4.2. Aim and objectives	68
4.3. Material and method	68
4.3.1. Patients	68
4.3.2. Imaging exploration	69
4.3.2.1. Exploration by CT	69
4.3.2.2. Exploration by IOUS	70
4.3.3. Study protocol	71
4.3.4. Statistical analysis	71
4.4. Results	71
4.5. Discussions	82
4.6. Conclusions	87
5. A comparative study between intraoperative ultrasound and preoperative imaging (abdominal ultrasound and computed tomography) for the assessment of exocrine pancreatic tumors	89
5.1. Introduction	89
5.2. Aim and objectives	90
5.3. Material and method	91
5.3.1. Patients	91
5.3.2. Imaging protocol	92
5.3.2.1. Exploration by CT	92
5.3.2.2. Exploration by PAUS	93
5.3.2.3. Exploration by IOUS	94
5.3.3. Study protocol	95
5.3.4. Statistical analysis	96
5.4. Results	96
5.4.1. The subgroup of patients with potentially resectable ADHP	107

5.5. Discussions	112
5.5.1. The subgroup of patients with potentially resectable ADHP	115
5.6. Conclusions	118
5.6.1. The subgroup of patients with potentially resectable ADHP	119
6. General conclusions	121
7. Originality and innovative contributions of the thesis	123
REFERENCES	125

Key words: intraoperative ultrasound, preoperative abdominal ultrasound, computed tomography, colorectal cancer, focal liver lesions, exocrine pancreatic tumors, pancreatic adenocarcinoma

INTRODUCTION

Digestive tumors represent a subject of interest worldwide, due to the high values of their incidence and mortality. Among digestive tumors, colorectal cancer (CRC) and exocrine pancreatic tumors (EPT) currently have the highest mortality values.

Prognosis and survival of CRC patients directly depend on staging, the survival rate of patients with advanced disease stages being significantly lower. Under the conditions in which the liver is the site of choice of CRC metastasis, over the past years significant progress has been made in the development of surgical resection treatment for secondary liver cancer (SLC), resulting in an increase of long-term survival.

The role of imaging exploration in differentiating various EPT and establishing local and distant invasiveness underlies the therapeutic approach.

Intraoperative ultrasound (IOUS) is an interventional imaging technique that provides high-resolution real-time information, being able to identify 1-3 mm cysts and 3-5 mm solid tumors in the liver. IOUS allows to accurately characterize pancreatic tumors in terms of structure, delineation, vascularization and relations with adjacent structures, and to formulate a pathomorphological diagnosis of suspicion.

The aim of the study was to identify the additional diagnostic value of IOUS compared to preoperative imaging by abdominal ultrasound (PAUS) and computed tomography (CT) in CRC patients with focal liver lesions (FLL), as well as the impact of IOUS on the modification of the therapeutic protocol. We comparatively assessed the results obtained by preoperative imaging (PAUS and CT) and those obtained by IOUS regarding the identification, characterization and staging of EPT, with focus on the evaluation of adjacent vascular invasion, peripancreatic lymph node involvement and liver metastasis; the comparative study was particularized to patients with potentially resectable adenocarcinoma of the head of the pancreas (ADHP).

CURRENT STATE OF KNOWLEDGE

CRC ranks third in terms of frequency worldwide and has the highest mortality among gastrointestinal tract diseases. PAUS, CT and magnetic resonance (MR) detect 60-90% of FLL in CRC patients, while IOUS identifies 93-98% of these, with a 23-36% disagreement between IOUS and preoperative imaging. In patients with CRC, IOUS currently identifies FLL undetected by preoperative imaging in variable proportions, depending on the performance of the different techniques used, with values ranging between 5-35%. The identification of these lesions results in a change of the hepatic surgical protocol within limits frequently ranging between 20-30%, with extreme values between 1.4-72%.

Regarding EPT, it is considered that MDCT (multidetector computed tomography) is the first line of exploration, while PAUS remains the screening technique for patients with digestive symptoms. CT sensitivity in detecting pancreatic tumors is over 80%, and PAUS sensitivity is over 70%; CT demonstrates an accuracy in assessing vascular invasion higher than 80% and in establishing resectability, higher than 70%. Compared to the mentioned values, IOUS has sensitivity values that frequently range between 90-100% both for the diagnosis of pancreatic tumors and for the evaluation of tumor invasion to adjacent vascular structures and the evaluation of tumor resectability, respectively. For the assessment of liver metastasis in patients with pancreatic tumors, it is considered that IOUS surpasses CT and MR explorations by 5-30% regarding sensitivity and specificity.

PERSONAL CONTRIBUTION

With regard to digestive tumors, we aimed to analyze FLL in patients with colorectal cancer and exocrine pancreatic tumors by three prospective studies carried out in the period 2007-2010 for the assessment of IOUS, and continued in the period 2011-2014 for the monitoring of survival in CRC patients. The studies comprised patients admitted to the Department of Surgery of the CF University Hospital Cluj-Napoca.

The following general inclusion criteria were applied: diagnosis of digestive tumor made by preoperative imaging or histopathology (HP) depending on the protocol established for each individual study, scheduling of surgery, signing of informed consent. The general exclusion criteria were the following: refusal to participate in the study, patients with cancelled surgery, patients in whom IOUS could not be performed.

Qualitative data were summarized as absolute frequencies or percentages, percentages being accompanied by 95% confidence intervals. Quantitative data were summarized by specification of minimum and maximum values, mean and standard deviation, respectively. The correlation analysis between qualitative data was

performed by calculation of Spearman's correlation coefficient. The correlation analysis between normally distributed quantitative data was performed by calculation of Pearson's correlation coefficient. Statistical analysis was conducted using the Statistica (StatSoft Inc., v.8) software at a significance threshold of 5%.

The research complied with all ethical norms in force and was approved by the Ethics Committee of "Iuliu Hațieganu" University of Medicine and Pharmacy in Cluj-Napoca; the informed consent of each participant in the study was obtained.

STUDY 1. A comparative study between intraoperative ultrasound and preoperative abdominal ultrasound in the diagnosis of focal liver lesions in colorectal cancer patients

Following the application of inclusion and exclusion criteria, the study comprised 73 patients with a diagnosis of CRC (confirmed by preoperative HP by colonoscopy) and FLL detected by IOUS.

A very good agreement between IOUS and PAUS regarding the assessment of malignant focal liver lesions (MFLL) was found, with a value higher than 80%, and a good agreement regarding the assessment of benign focal liver lesions (BFLL) was obtained, with a value ranging between 60-80%. Compared to IOUS, PAUS frequently underestimated FLL, regardless of their type (benign or malignant). For benign FLL, there was a better agreement between IOUS and PAUS regarding FLL classified as hemangiomas compared to cysts. There was a very good correlation between IOUS and PAUS regarding the assessment of FLL sizes, with higher size values reported for measurements by IOUS. The ability of PAUS to identify FLL statistically significantly differed depending on the size of lesions; in patients with lesions larger than 3 cm, the ability of PAUS to detect lesions was 100%. The maximum size of FLL did not represent an indicator for the suspicion of peritoneal carcinomatosis.

A very good agreement between the hepatic surgical protocol designed based on IOUS and that based on PAUS was demonstrated. The statistical parameters obtained by comparing the hepatic surgical protocol designed based on IOUS to the surgical protocol performed demonstrated that IOUS should be considered an integral part of intraoperative exploration.

The prognosis of patients with carcinomatosis is reserved; the resection of malignant FLL increases the survival rate compared to unoperated SLC patients, but without obtaining the values recorded for patients without SLC.

STUDY 2. A comparative study between intraoperative ultrasound and computed tomography in the assessment of focal liver lesions in colorectal cancer patients

Following the application of inclusion and exclusion criteria, the study comprised 64 patients with a diagnosis of CRC (confirmed by preoperative HP by colonoscopy) and FLL detected by IOUS.

A very good agreement between IOUS and CT regarding the classification of MFLL, and a good agreement regarding the classification of BFLL was found. Spearmans' correlation coefficient between IOUS and CT had very high statistically significant values for the assessment of both MFLL and BFLL. For BFLL, there was a better agreement between IOUS and CT regarding FLL classified as hemangiomas compared to cysts. About 30% of FLL classified as "too small to characterize" by CT (TSTC) were classified as MFLL by IOUS. There was a very good correlation between IOUS and CT regarding the assessment of FLL sizes, although the sizes measured by IOUS were larger compared to those measured by CT both for MFLL and BFLL. The ability of CT scan to identify FLL was 100% in patients with lesions larger than 1.5 cm, but was significantly lower for the group of patients with FLL smaller than 1.5 cm. There were no statistically significant differences between patients with and without carcinomatosis regarding age or the size of FLL, irrespective of their nature.

A very good agreement between the hepatic surgical protocol designed based on IOUS and that based on CT was found, differences being mainly due to an overestimation by CT through identification of lesions classified as TSTC (cystic lesions by IOUS). The accuracy of the hepatic surgical protocol designed based on IOUS proved to be higher than the accuracy of the hepatic protocol designed based on CT after comparison with the surgical protocol performed.

Liver resections for single metastatic lesions in CRC patients increased the 4-year survival rate to a value equal to the survival rate recorded for the entire group of patients.

STUDY 3. A comparative study between intraoperative ultrasound and preoperative imaging (abdominal ultrasound and computed tomography) for the assessment of exocrine pancreatic tumors

Following the application of inclusion and exclusion criteria, the study comprised 31 patients with a diagnosis of exocrine pancreatic tumor established by CT scan and confirmed by HP. An analysis subgroup was also formed which included 9 patients with a HP diagnosis of potentially resectable adenocarcinoma of the head of the pancreas (ADHP). A very good agreement between preoperative imaging (PAUS, CT) and IOUS regarding the identification of EPT and tumor invasion to adjacent organs was found; a perfect agreement regarding the tumor site, the tumor structure and the identification of intratumoral calcifications was observed.

Concerning vascular invasion, there was a very good correlation in the comparative assessment between preoperative imaging (PAUS, CT) and IOUS for the

entire group of patients and for the groups of vascular invasiveness with resectability potential on IOUS. The values of agreement regarding vascular invasion for the entire group of patients were good for the comparative CT/IOUS analysis, and moderate for PAUS/IOUS. Differentiated analysis for each two groups of vascular invasiveness showed weaker correlations.

The sizes of EPT determined by PAUS and CT were smaller compared to the sizes determined by IOUS, but in a linear relationship with these. For the characterization of FLL, a moderate PAUS/IOUS correlation and a very good CT/IOUS correlation was obtained; for the characterization of peripancreatic lymph node involvement, a moderate PAUS/IOUS correlation and a good CT/IOUS correlation was obtained.

No statistically significant differences were found between the size of pancreatic adenocarcinomas in patients with liver metastases compared to those without metastases by any of the studied imaging techniques (PAUS, CT, IOUS).

Statistically significant differences between the size of pancreatic adenocarcinomas in patients with lymph node involvement compared to those without lymph node involvement were only found in the case of IOUS.

For the subgroup of patients with potentially resectable ADHP, there were significant differences between the size of resected tumors and the size of unresected tumors in the case of CT and IOUS. In this subgroup, very good correlations in the assessment of the degree of vascular invasion were found in the case of the comparative study of both PAUS/IOUS and CT/IOUS. Regarding the identification of peripancreatic lymph node involvement in relation to HP examination, there was a good statistically significant correlation only for IOUS.

Originality and innovative contributions of the thesis

The originality of the thesis consists of the fact that this is one of the few prospective studies carried out in a Romanian clinic that assessed the role of IOUS in the diagnosis of digestive tumors under current practice conditions, in a period in which the wide-scale use of IOUS was in its early stage in our country.

The comparison of IOUS with preoperative imaging (by PAUS and CT) was made with the aim of providing a guideline for current practice. The study attempted to offer answers regarding the information value of IOUS compared to PAUS and CT in patients with colorectal cancer and FLL, as well as in patients with exocrine pancreatic tumors.

Another element of originality is the formation of the study groups. Among patients with colorectal cancer, only patients with FLL (regardless of their nature) detected by IOUS were selected, and a per-patient analysis was performed, because we wanted to monitor the effect of imaging results on surgery. In patients with exocrine pancreatic tumors, CT diagnosis represented the selection criterion, because the aim was

to analyze the additional information value of IOUS in a patient with a diagnosis established based on preoperative imaging.

Another merit of the study is the fact that the role of IOUS in the assessment of FLL in colorectal cancer patients was analyzed in comparison with preoperative imaging both in a differentiated manner depending on the type of FLL (MFL, cysts, hemangiomas) and in an undifferentiated manner, by calculating agreement and correlation coefficients for an accurate quantification of the information value provided by IOUS.

An important aspect was the study of the ability of preoperative imaging to detect FLL (based on undifferentiated evaluation and as part of the assessment of suspected malignant lesions) depending on size, while recording statistically significant differences between various size groups.

Another particularity of the study was the inclusion of patients with FLL classified as TSTC by CT examination (a situation frequently found in practice but much more rarely analyzed in the literature). In this way, the role of IOUS in differentiating these lesions and the effect on the hepatic surgical protocol could be assessed.

A special merit of the thesis is the fact that it demonstrated by parametric analyses the need to include IOUS as an integral part of intraoperative exploration in patients with colorectal cancer and FLL.

Another element of originality of the thesis was that in patients with ADHP, the presence of statistically significant differences between tumor size in patients with and without SLC and with and without lymph node involvement, respectively, was analyzed. Additionally, in patients with potentially resectable ADHP, the correlation between preoperative imaging, IOUS and HP examination regarding the diagnosis of peripancreatic lymph node involvement was analyzed.

In conclusion, compared to the other imaging techniques (PAUS and CT), IOUS registered higher scores in all parametric analyses, which demonstrates the value of this method in obtaining additional information.