

---

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

# Elastografia pancreatică transabdominală ca metodă complementară neinvazivă de diagnostic a patologiei tumorale și inflamatorii

---

Doctorand: **Răzvan Zaro**

---

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

---



**UMF**  
UNIVERSITATEA DE  
MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
IULIU HAȚIEGANU  
CLUJ-NAPOCA

# CUPRINS

<b>INTRODUCERE</b>	17
<b>STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII</b>	
<b>1. Metode elastografice de cuantificare a rigidității parenchimului pancreatic</b>	
1.1. Introducere	21
1.2. Elastografia prin tehnica Shear Wave (SWE)	22
1.2.1 Elastografia prin tehnica Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI)	24
1.3. Elastografia prin tehnica Strain	26
1.4. Factori care influențează elastografia pancreatică transabdominală	26
<b>2. Adenocarcinomul pancreatic</b>	
2.1. Prezentare generală	27
2.2. Etiopatogeneză și aspecte clinice	27
2.3. Stadializare	28
2.3.1. Computer tomografie (CT)	29
2.3.2. Imagistica prin rezonanță magnetică (IRM)	29
2.3.3. Colangiopancreatografia endoscopică retrogradă (CPRE)	29
2.5. Metode sonoelastografice de evaluare pancreatică	30
2.5.1. Ecografia endoscopică (EUS)	30
2.4.1.1. Elastografia pancreatică prin EUS	30
2.4.1.2. Ecografia endoscopică cu substanță de contrast (CE-EUS)	30
2.4.2. Ecografia transabdominală (US)	30
2.4.2.1. Ecografia transabdominală cu substanță de contrast (CEUS)	30
2.4.2.2. Elastografia transabdominală	31
<b>3. Pancreatita cronică</b>	
3.1. Prezentare generală și etiopatogeneză	33
3.2. Aspecte clinice	33
3.3. Evaluare imagistică	33
3.3.1. Elastografie transabdominală	34

---

## CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

<b>1. Ipoteza de lucru/obiective</b>	39
<b>2. Metodologie generală</b>	41
<b>3. Studiul 1 - Identificarea valorilor normale de referință ale rigidității pancreatice prin elastografia de tip <i>Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI)</i></b>	
3.1. Introducere	45
3.2. Ipoteză de lucru	45
3.3. Material și metodă	45
3.3.1. Pacienți	46
3.3.2. Evaluare sonoelastografică	46
3.3.3. Analiza statistică	48
3.4. Rezultate	48
3.5. Discuții	59
3.6. Concluzii	60
<b>4. Studiul 2 - Evaluarea tumorilor pancreatice prin elastografie transabdominală de tip Shear Wave: rezultatele preliminare ale unui studiu pilot</b>	61
4.1. Introducere	61
4.2. Ipoteză de lucru	61
4.3. Material și metodă	62
4.3.1. Pacienți	62
4.3.2. Evaluare sonoelastografică. Conceptul studiului.	63
4.3.3. Analiza statistică	64
4.4. Rezultate	65
4.4.1. Lotul martor	65
4.4.2. Lotul de pacienți cu neoplasm pancreatic	65
4.5. Discuții	69
4.6. Concluzii	71

---

<b>5. Studiul 3 - Rolul elastografiei de tip Shear Wave în evaluarea pancreatitei cronice</b>	
5.1. Introducere	73
5.2. Ipoteză de lucru	74
5.3. Material și metodă	74
5.3.1. Pacienți	74
5.3.2. Evaluare sonoelastografică	74
5.3.3. Analiza statistică	75
5.4. Rezultate	75
5.4.1. Grupul de control	75
5.4.2. Grupul de pancreatită cronică (CP)	75
5.5. Discuții	80
5.6. Concluzii	80
<b>6. Discuții generale</b>	
6.1. Elastografia – prelungire a simțurilor clinice	81
6.2. Critica tehnicii aferente actualei cercetări	82
6.3. Perspective de cercetare	82
<b>7. Concluzii generale</b>	83
<b>8. Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei</b>	85
<b>REFERINȚE</b>	87

**Cuvinte-cheie:** elastografie pancreatică transabdominală, rigiditate parenchimală, ARFI, SWE, valori de referință, adenocarcinom pancreatic, pancreatită cronică.

## INTRODUCERE

Adenocarcinomul pancreatic (PDAC) reprezintă cea mai frecventă leziune tumorală malignă a pancreasului. Din punct de vedere al localizării parenchimale majoritatea tumorilor sunt dispuse la nivel cefalo-uncinat. Evoluția PDAC este una agresivă, semnele și simptomele de debut nespecifice, iar diagnosticul presupune examinări imagistice de înaltă acuratețe efectuate precoce pentru a implica sancționarea chirurgicală ca tentă curativă de tratament.

Diagnosticul de pancreatita cronică (CP) presupune asocierea și interpretarea datelor clinice, biologice respectiv imagistice. Frecvent însă în practica clinică când sunt decelate elemente precum: dilatări pancreatice ductale, litiaza intracanaliculară, calcefieri parenchimale, insuficiența pancreatică exocrină respectiv endocrină, este statuat stadiul avansat al afecțiunii. Diagnosticul precoce rămâne o provocare continuă pentru medicul practician.

În cele mai multe situații ultrasonografia transabdominală (US) este prima metodă de diagnostic care ridică suspiciunea unei mase focale la nivelul parenchimului pancreatic. Acest aspect se datorează faptului că US reprezintă la acest moment o tehnică accesibilă și cu un nivel constant ridicat de diagnostic al neoplaziilor pancreatice respectiv a pancreatitei cronice. Complementar evaluării în scara gri, US își dovedește utilitatea prin modurile sale de lucru: Doppler, de examinare cu substanță de contrast (CEUS) și modul de elastografie, fiecare dintre acestea cu subseturi suplimentare integrate tehnic.

Elastografia prin tehnica *Shear Wave (SWE)* și *Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI)* reprezintă două metode congruente din punct de vedere metodologic, ambele evaluând viteza undelor de forfecare (SWV) de la nivelul unei regiuni de interes (ROI). SWE și ARFI sunt realizări tehnice relativ recent introduse în evaluarea pancreasului prin abord transabdominal.

---

În literatura medicală autohtonă studiile privind elastografia pancreatică transabdominală prin tehnicile SWE respectiv ARFI, sunt limitate. Metoda reprezintă o tehnică non-invazivă de perspectivă în sfera de diagnostic imagistic. De aici și relevanța unor valori de referință ale rigidității parenchimale pancreatice, teritoriul fiind unul incomplet cartografiat.

Intenția actualei cercetări a fost de a avea un potențial rol contributiv în validarea metodei ca tehnică complementară de diagnostic a patologiei pancreatice.

## **STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII**

Partea generală a tezei cuprinde 3 capitole care abordează sintetic cele mai relevante aspecte legate de tehnicile elastografice de evaluare a rigidității pancreatice precum și contribuția metodelor imagistice în abordarea diagnostică a adenocarcinomului pancreatic respectiv a pancreatitei cronice. Dintre aceste metode unele sunt consacrate ca tehnică, iar altele, precum sonoelastografia pancreatică transabdominală în curs de evaluare.

Primul capitol numit “Metode elastografice de cuantificare a rigidității parenchimului pancreatic” prezintă elemente de tehnică sonoelastografică transabdominală respectiv clasificarea metodelor în funcție de componenta fizică utilizată, astfel: elastografia prin tehnica SWE, ARFI, Strain, dar și un subcapitol legat de factorii care influențează aceste metode.

În cel de-al doilea capitol sunt prezentate succint elemente clinice, de etiopatogeneză respectiv rolul metodelor imagistice în stadializarea PDAC, ulterior fiind detaliate aportul sonoelastografiei prin abord endoscopic și percutan în studiul PDAC.

Cel de-al treilea capitol sumarizează tehnicile de evaluare ultrasonografică a pancreatitei cronice (CP), dar și principale clasificări utilizate în stadializare CP.

---

## CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

Partea a doua a tezei prezintă ipoteza de lucru și metodologia generală utilizată precum și cele trei studii de cercetare abordate individual și detaliat. Ulterior prezentării studiilor efectuate este redat capitolul de discuții generale care cuprinde 3 subcapitole, și-anume: aspecte legate de tehnica sonoelastografică ca prelungire a simțurilor clinice, perspectivele de cercetare, dar și un subcapitol care abordează critica tehnicii aferente actualei cercetări. În finalul acestei părți din teză sunt redate concluziile generale și contribuțiile inovative ale tezei doctorale.

**Studiul 1**, intitulat "Identificarea valorilor normale de referință ale rigidității pancreatice prin elastografia de tip Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI)" este un studiu de tip prospectiv realizat într-o manieră longitudinală. Scopul acestui studiu a fost de a evidenția valorile de rigiditate ale pancreasului normal atât la nivelul celor 3 segmente cât și global. Studiul a inclus 37 de voluntari sănătoși, cu vârste între 21 și 33 de ani, normoponderali și fără nici o boală pancreatică subiacentă. Am folosit un aparat Siemens Acuson S2000, și un transductor convex 6C1 cu o frecvență cuprinsă între 1,5 și 6 MHz. Din punct de vedere metodologic parenchimul pancreatic a fost evaluat inițial în modul în scara gri. Analiza cantitativă a fost realizată prin programul Virtual Touch Quantification (VTQ) care a permis măsurarea SWV în timp real. O fereastră ROI a fost poziționată strict intrapancreatic, iar apoi un impuls ARFI a fost declanșat. Pentru fiecare segment pancreatic au fost efectuate 10 măsurători. Pentru fiecare subiect am folosit un model comparativ între mediana și media a 5 versus 10 măsurători SWV aferente fiecare segment pancreatic.

Au fost cuantificați potențiali factori care ar fi putut influența valorile SWV, și-anume: diametrul antero-posterior al fiecărui segment, ecogenitatea pancreasului, meteorismul abdominal, diametrul antero-posterior al adipozității adiacente arterei mezenterice superioare și a țesutului subcutanat de la nivel epigastric. În ceea ce privește media SWV a întregului parenchim pancreatic, a fost decelată o valoare de  $1.216 \pm 0.36$  m/s. Regresia liniară multivariată a evidențiat că doar profunzimea ROI este variabila independentă care a influențat valorile SWV. Am analizat relația dintre media nivelurilor de

---

gri din elastograme și valoarea medie de propagare a VTQ-SWE la nivelul ROI (m/s). Am identificat o corelație pătratică și cubică între viteza undelor elastografice și valorile nivelurilor de gri de la nivelul elastogramelor. Nu am evidențiat diferențe semnificative statistic în cazul analizei comparative dintre datele furnizate de 5 respectiv 10 măsurători pe segment. Acuratețea elastografiei transabdominale de tip ARFI este limitată în acest moment, deoarece programul VTQ permite o profunzime maximă a ROI de până la 8 cm.

**Studiul 2**, intitulat “Evaluarea tumorilor pancreatice prin elastografie transabdominală de tip Shear Wave: rezultatele preliminare ale unui studiu pilot” este un studiu de tip caz-control realizat în mod observațional, analitic, prospectiv și longitudinal. Tehnica elastografiei prin unde de forfecare (SWE) este în concordanță cu metoda ARFI. SWE se bazează pe interceptarea undelor de forfecare (SW) emise la nivelul ROI. Aceste SW apar ulterior unor vibrații tisulare generate de transductor printr-o excitație mecanică secundară unui impuls acustic. Datele SW sunt integrate într-o funcție a modulului elastic al lui Young. Provocarea acestui studiu a constat în demonstrarea faptului că elastografia transabdominală de tip SWE poate reprezenta o tehnică fiabilă ca metodă de diferențiere din punct de vedere sonomorfologic a PDAC de țesutul pancreatic aparent indemn. În acest studiu am utilizat o unitate Logiq E9 General Electric și un transductor convex 6C1 cu frecvență nominală între 1,5 și 6 MHz.

Au fost incluși 18 subiecți sănătoși, cu vârsta între 18 și 40 de ani ( $27,23 \pm 5,06$  ani), 60% femei. Lotul de pacienți a inclus 15 pacienți, 14 cazuri cu PDAC (localizate la nivel cefalic) și 1 caz de neoplazie mucinoasă papilară intraductală (IPMN), vârsta medie fiind de  $71,38 \pm 14,08$  ani, 69% fiind bărbați. Criteriile de includere aferente grupului PDAC au fost: a) prelevarea materialului histopatologic prin EUS-FNA sau prin proceduri chirurgicale și b) identificarea PDAC prin CT și suplimentar evaluarea leziunii prin CEUS respectiv EUS. Valoarea medie decelată a SWV la nivelul zonei cefalo-corporeale, incluzând situsul tumoral, a fost de  $1,64 \pm 0,41$  m/s. Dimensiunea medie a leziunilor tumorale a fost de  $30,18 \pm 11,15$  mm. Coeficientul Pearson dintre dimensiunea tumorală și valoare medie a SWV a indicat o corelație pozitiv moderată.

În ceea ce privește Se și specificitatea (Sp) SWE prin abord transabdominal în diferențierea leziunilor tumorale de parenchimul normal,



am identificat o valoare de *cut-off* de 1,33 m/s pentru capul pancreasului și 1,36 m/s pentru corp. Regresia liniară multivariată a evidențiat că PDAC se asociază cu măsurătorile SWE ( $p = 0,02$ ) independent de vârstă ( $p = 0,3$ ), *cut-off*-ul pentru vârstă fiind 65 de ani. Am obiectivat valori crescute ale SWE la nivelul sitului tumoral comparativ cu cele identificate în cazul pancreasului normal ( $1,54 \pm 0,32$  vs  $1,21 \pm 0,27$  m/s), diferența fiind semnificativă statistic. Valoarea medie a SWV obținută la nivelul corpului pancreatic, adiacent leziunii neoplazice, dar încadrat ca si parenchim non-tumoral, a fost de  $1,74 \pm 0,50$  m/s; în opinia noastră inflamația cronică datorată obstrucției în amonte poate determina creșterea SWV la nivelul situsul adiacent PDAC. Elastogramele color evidențiate în cazul pancreasului normal au identificat culoarea predominantă albastră, iar tiparul unul omogen, în timp ce în cadrul grupului PDAC elastogramele identificate au fost heterogene.

**Studiul 3**, intitulat “Rolul elastografiei de tip Shear Wave în evaluarea pancreatitei cronice” a avut scopul de a evalua prin elastografie transabdominală de tip Shear Wave rigiditatea parenchimului din CP comparativ cu cea a pancreasului normal. Au fost incluși 26 de subiecți și împărțiți în două grupuri: 18 subiecți sănătoși respectiv 8 pacienți cu CP de etiologie etanolică (conform clasificării TIGAR-O) în diverse stadii. Pacienții au fost evaluați imagistic utilizând clasificarea Cambridge și Rosemont. În studiul nostru, media SWV în cazul CP a fost de  $1,41 \pm 0,22$  m/s, comparativ cu valoarea de  $1,21 \pm 0,27$  m/s identificată în grupul martor. Se și Sp SWE în evaluarea rigidității CP au fost de 85,71% respectiv 64,71%. Chiar dacă numărul participanților incluși a fost unul limitat, analiza datelor SWV a permis evidențierea unor rezultate cu semnificație statistică.

Nu am identificat un model specific al elastogramelor în grupul CP, dar am observat că există o constantă în ceea ce privește incluziunile de culoare roșie. Acest lucru ar putea sugera modificările fibrotice specifice procesului fizipatologic al CP.

---

## CONCLUZII GENERALE

Am încercat prin această teză de doctorat să arătăm că elastografia transbdominală ar putea reprezenta în viitor o metodă neinvazivă și fezabilă în evaluarea rigidității pancreatice. Într-un context clinic adecvat din punct de vedere al patologiei pancreatice, datele referitoare la rigiditatea parenchimală complementar tiparului sonomorfologic pot contribui la supravegherea periodică cât și în selecția pacienților pentru metode imagistice suplimentare.

Valorile de *cut-off* privind pancreasul normal pot reprezenta indicatori de referință în evaluarea patologiei pancreatice inflamatorii respectiv tumorale. Dintre variabilele independente analizate, doar profunzimea la care este poziționată regiunea de interes (ROI) reprezintă un factor de influență asupra determinării vitezei undelor de forfecare (SWV). Diferența dintre valorile SWV de la nivel tumoral și cele ale pancreasului indemn sunt semnificative statistic. Rigiditatea crescută de la nivelul situsului adiacent neoplaziei s-ar explica prin modificările morfologice secundare obstrucției tumorale adiacente. Am demonstrat influența independentă a rigidității tumorale asupra determinărilor SWV și de-asemena o corelație pozitivă dintre dimensiunea leziunii și valorile SWE. Prin utilizarea unei valori *cut-off* corespunzătoare vârstei de 65 ani, am arătat că efectul vârstei asupra măsurătorilor SWE este unul irelevant statistic.

Valorile decelate de noi referitor la Sensibilitatea și Specificitatea metodei în evaluarea CP confirmă utilizarea diagnostică subsidiară. Am identificat în cadrul elastogramelor ca și constantă incluziuni de culoare roșie, fără ca un tipar anume sa poată fi delimitat.

---

## **ORIGINALITATEA ȘI CONTRIBUȚIILE INOVATIVE ALE TEZEI**

Identificarea unor valori de referință ale parenchimului indemn era o necesitate din punctul nostru de vedere în explorarea sonoelastografică a patologiei pancreatice. Valorile obținute de noi referitor la rigiditatea neoplaziilor pancreatice sunt în strânsă asociere cu rezultatul histopatologic. Concluziile referitoare la rigiditatea tisulară peritumorală deschid noi direcții de cercetare.

Din cunoștințele noastre subiectul actualei cercetări este expus în premieră la nivel național, studiile efectuate fiind printre puținele de acest gen în literatura de specialitate la momentul publicării lor. Publicarea a două dintre studii într-o revistă medicală cu profil imagistic orientat spre tehnici ultrasonografice, precum și citarea acestor lucrări, ne conferă încredere în rezultatele obținute, fiind de-asemena și un stimul spre a continua în viitor.

Un element pe care îl considerăm avantajos este fezabilitatea metodei din punct de vedere al utilizării în practica clinică. Suntem de părere că abordarea ecografică a pacientului cu patologie pancreatică necesită un modul integrat care să include și evaluarea elastografică. Sperăm ca prin această lucrare să fi contribuit la literatura autohtonă în vederea validării metodei ca tehnică imagistică de diagnostic.

---

PhD THESIS ABSTRACT

# Transabdominal pancreatic elastography as a non-invasive complementary method for diagnosing inflammatory and tumor pathology

---

PhD student: **Răzvan Zaro**

---

PhD coordinator: Prof.dr. **Radu Ion Badea**

---



**UMF**  
UNIVERSITATEA DE  
MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
IULIU HAȚIEGANU  
CLUJ-NAPOCA

---

# CONTENT

<b>INTRODUCTION</b>	17
<b>CURRENT STATE OF KNOWLEDGE</b>	
<b>1. Elastographic methods for quantifying the rigidity of the pancreatic parenchyma</b>	
1.1. Introduction	21
1.2. Shear Wave Elastography (SWE)	22
1.2.1 Elastography by Acoustic Radiation Force Impulse technique (ARFI)	24
1.3. Strain elastography	26
1.4. Factors influencing transabdominal pancreatic elastography	26
<b>2. Pancreatic adenocarcinoma</b>	
2.1. General overview	27
2.2. Etiopathogenesis and clinical aspects	27
2.3. Staging	28
2.3.1. Computer tomography (CT)	29
2.3.2. Magnetic resonance imaging (MRI)	29
2.3.3. Retrograde endoscopic cholangiopancreatography (ERCP)	29
2.5. Sonelastographic methods of pancreatic evaluation	30
2.5.4.1. Endoscopic ultrasound (EUS)	30
2.4.1.1. Pancreatic elastography through EUS	30
2.4.1.2. Contrast enhanced endoscopic ultrasonography (CE-EUS)	30
2.4.2. Transabdominal ultrasound (US)	30
2.4.2.1. Contrast enhanced transabdominal ultrasonography (CEUS)	30
2.4.2.2. Transabdominal elastography	31
<b>3. Chronic pancreatitis</b>	
3.1. General overview and etiopathogenesis	33
3.2. Clinical aspects	33
3.3. Imaging evaluation	33
3.3.1. Transabdominal elastography	34

---

## PERSONAL CONTRIBUTION

<b>1. Work hypothesis and objectives</b>	39
<b>2. General methodology</b>	41
<b>3. Study 1 - The pursuit of normal reference values of pancreas stiffness by using Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) elastography.</b>	
3.1. Introduction	45
3.2. Work hypothesis	45
3.3. Materials and methods	45
3.3.1. Patients	46
3.3.2. Sonoelastographic evaluation	46
3.3.3. Statistical analysis	48
3.4. Results	48
3.5. Discussions	59
3.6. Conclusions	60
<b>4. Study 2 - Evaluation of the pancreatic tumors by transabdominal Shear Wave Elastography: preliminary results of a pilot study</b>	61
4.1. Introduction	61
4.2. Work hypothesis	61
4.3. Materials and methods	62
4.3.1. Patients	62
4.3.2. Sonoelastographic evaluation. The concept of the study.	63
4.3.3. Statistical analysis	64
4.4. Results	65
4.4.1. The control group	65
4.4.2. The pancreatic neoplasm group	65
4.5. Discussions	69
4.6. Conclusions	71

---

<b>5. Study 3 - The role of the Shear Wave elastography in chronic pancreatitis evaluation.</b>	
5.1. Introduction	73
5.2. Work hypothesis	74
5.3. Materials and methods	74
5.3.1. Patients	74
5.3.2. Sonoelastographic evaluation	74
5.3.3. Statistical analysis	75
5.4. Results	75
5.4.1. The control group	75
5.4.2. The chronic pancreatitis group (CP)	75
5.5. Discussions	80
5.6. Conclusions	80
<b>6. General discussions</b>	
6.1. Elastography – an extension of the clinical senses	81
6.2. Critique of the technique related to the current research	82
6.3. Research perspectives	82
<b>7. General conclusions</b>	83
<b>8. Originality and innovative contributions of the thesis</b>	85
<b>REFERENCES</b>	87

**Keywords:** transabdominal pancreatic elastography, parenchymal rigidity, ARFI, SWE, reference values, pancreatic adenocarcinoma, chronic pancreatitis.

## INTRODUCTION

Pancreatic adenocarcinoma (PDAC) is the most common malignant lesion of the pancreas. Regarding parenchymal localization, most tumors are disposed at the head of the pancreas. The evolution of PDAC is an aggressive one, the signs, and symptoms of non-specific onset. The diagnosis involves high accuracy imaging examinations performed early to make feasible surgical sanctioning as a curative attempt at treatment.

The diagnosis of chronic pancreatitis (CP) implies the association and interpretation of clinical, biological and imaging data. However, in the clinical practice, when elements such as ductal pancreatic dilatation, intraductal lithiasis, parenchymal calcification, exocrine and endocrine pancreatic insufficiency are confirmed, the advanced stage of the disease has been established. Early diagnosis remains an ongoing challenge for the practicing physician.

In most cases, transabdominal ultrasonography (US) is the first method of diagnostic care, which raises the suspicion of a focal mass in the pancreatic parenchyma. This is because the US may at this time be an accessible technique with a constant high level of diagnosis of pancreatic neoplasms, respectively chronic pancreatitis. Complementary to the grayscale assessment, the US examination is a proper diagnostic tool through different operative modes: Doppler, Contrast Enhance Examination (CEUS) and Elastography Mode, each of it with additional technical subsets.

Shear Wave (SWE) and Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) elastography represent two techniques that methodologically congruent, both evaluating the shear wave velocity (SWV) at a region of interest (ROI). SWE and ARFI are relatively recent technical



achievements introduced in the evaluation of the pancreas by a transabdominal approach.

In the current medical literature, studies on transabdominal pancreatic elastography using SWE and ARFI techniques are limited. The method represents a non-invasive technique with high perspectives in the field of imaging diagnostics. Hence the relevance of some reference values of pancreatic parenchymal rigidity, this territory being an incompletely mapped one.

The present research objective was to have a potential contributing role in the validation of the method as a complementary technique for diagnosing pancreatic pathology.

## **THE CURRENT STATE OF KNOWLEDGE**

The general part of the thesis comprises 3 chapters that synthetically approaches the most relevant aspects related to the elastographic techniques for the assessment of pancreatic rigidity as well as the contribution of the imaging methods in the diagnostic approach of the pancreatic adenocarcinoma respectively of chronic pancreatitis. Of these methods, some are established as a current diagnostic technique, and others, such as transabdominal pancreatic elastography are in course of the evaluation.

The first chapter called "Elastographic methods for quantifying the rigidity of the pancreatic parenchyma" presents elements of transabdominal elastographic technique, respectively the classification of the methods according to the physical component used, as follows: elastography by SWE technique, ARFI, Strain, but also a subchapter related to the factors that influence these methods.

In the second chapter, clinical elements of etiopathogenesis and the role of the imaging methods in the staging of pancreatic PDAC are presented briefly, and the contribution of elastography by the endoscopic and percutaneous approach in the PDAC study is detailed.

The third chapter summarizes the techniques of ultrasonographic evaluation of PC, as well as the main classifications used in CP staging.

## **PERSONAL CONTRIBUTION**

The second part of the thesis presents the working hypothesis and the general methodology used as well as the three research studies presented individually and in detail. After the presentation of the studies carried out, the chapter of general discussions is included, comprising 3 subchapters, namely: aspects related to the sonelastographic technique as an extension of the clinical senses, the research perspectives, but also a sub-chapter that addresses the criticism of the technique related to the current research. At the end of this part of the thesis are the general conclusions and innovative contributions of the doctoral thesis.

**Study 1**, entitled " The pursuit of normal reference values of pancreas stiffness by using Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) elastography" is a prospective longitudinal study. The purpose of this study was to highlight the stiffness values of the normal pancreas globally and for the 3 segments separately. The study included 37 healthy volunteers, aged between 21 and 33 years, normoponderal and without any underlying pancreatic disease. We used a Siemens Acuson S2000, and a 6C1 convex transducer with a frequency between 1.5 and 6 MHz. From a methodological point of view, the pancreatic parenchyma was initially evaluated in grayscale mode. Quantitative analysis was performed using the Virtual Touch Quantification (VTQ) software that allowed SWV measurement in real time. A ROI window was positioned strictly intrapancreatic, and then an ARFI impulse was triggered. For each pancreatic segment 10 measurements were made. For each subject we used a comparative model between the median and the mean of 5 versus 10 SWV measurements for each pancreatic segment.

Potential factors that could influence SWV values were quantified, namely: anterior-posterior diameter of each segment, pancreatic echogenicity, abdominal meteorism, antero-posterior diameter of adiposity adjacent to the superior mesenteric artery and subcutaneous tissue at the epigastric level. Regarding the SWV average of the entire pancreatic parenchyma, a value of  $1,216 \pm 0.36$  m/s was detected. Multivariate linear regression showed that only ROI depth is the independent variable that influenced SWV values. We analyzed the relationship between the average gray levels of elastograms and the average propagation value of VTQ-SWE at ROI (m/s) level. We identified a quadratic and cubic correlation between the speed of the elastographic waves and the values of the gray levels at the level of the elastograms. We did not highlight statistically significant differences in the case of comparative analysis between the data provided by 5 and 10 measurements per segment. The accuracy of ARFI-type transabdominal elastography is limited at this time, because the VTQ program allows a maximum ROI depth of up to 8 cm.

**Study 2**, entitled "Evaluation of the pancreatic tumors by transabdominal Shear Wave Elastography: preliminary results of a pilot study" is a case-control study conducted observationally, analytically, prospectively and longitudinally. The shear wave elastography (SWE) technique is consistent with the ARFI method. SWE is based on the intercept of shear waves (SW) emitted at the ROI level. These SWs appear subsequently to tissue vibrations generated by the transducer through a mechanical excitation secondary to an acoustic impulse. The SW data is integrated into a function of Young's elastic modulus. The challenge of this study was to demonstrate that SWE transabdominal elastography can be a reliable technique as a method of US-morphologically differentiating PDAC from apparently free pancreatic tissue. In this case, we used a Logiq E9 General Electric unit and a 6C1 convex transducer with a nominal frequency between 1.5 and 6 MHz.

The control group included 18 healthy subjects, aged between 18 and 40 ( $27.23 \pm 5.06$  years), 60% women. The group with

---

pancreatic neoplasm included 15 patients, 14 cases with PDAC and 1 case of intraductal papillary mucinous neoplasia (IPMN), with a mean age of  $71.38 \pm 14.08$  years, 69% being men. The inclusion criteria for the PDAC group were: a) sampling of the histopathological material by EUS-FNA or by surgical procedures and b) identifying PDAC by CT and additional evaluation of the lesion by CEUS and EUS. The mean detected value of SWV at the level of the brain-body area, including the tumor site, was  $1.64 \pm 0.41$  m/s. The mean size of the tumor lesions was  $30.18 \pm 11.15$  mm. The Pearson coefficient between the tumor size and the mean value of the SWV indicated a moderately positive correlation.

Regarding the sensitivity (Se) and the specificity (Sp) of SWE by the transabdominal approach in differentiating tumor lesions from the normal parenchyma, we identified a cut-off value of 1.33 m/s for the head of the pancreas and 1.36 m/s for the body. Multivariate linear regression showed that PDAC is associated with SWE measurements ( $p=0.02$ ) regardless of age ( $p=0.3$ ), the cut-off for age was 65 years. We objected increased SWE values at the tumor site compared to those identified in the normal pancreas ( $1.54 \pm 0.32$  vs.  $1.21 \pm 0.27$  m/s), the difference being statistically significant. The mean value of SWV obtained in the pancreatic body, adjacent to the neoplastic lesion, but classified as non-tumor parenchyma, was  $1.74 \pm 0.50$  m/s; in our opinion, chronic inflammation due to obstruction upstream can lead to increased SWV at the adjacent PDAC site. The color elastograms highlighted in the case of the normal pancreas identified a predominantly blue color with a homogeneous pattern, whereas within the PDAC group the elastograms identified were heterogeneous.

**Study 3**, entitled "The role of the Shear Wave elastography in chronic pancreatitis evaluation" aimed to evaluate by SWE transabdominal elastography the rigidity of the parenchyma in CP compared to that of the normal pancreas. 26 subjects were included and divided into two groups: 18 healthy subjects and 8 patients with CP of ethanol etiology (according to the TIGAR-O classification). Patients were imaged using the Cambridge and Rosemont

classification. In our study, the mean SWV for CP was  $1.41 \pm 0.22$  m/s, compared with the value of  $1.21 \pm 0.27$  m/s identified in the control group. SWE Se and Sp in the CP stiffness assessment were 85.71% respectively 64.71%. Even if the number of participants included was a limited one, the analysis of SWV data allowed to highlight some results with statistical significance.

We did not identify a specific pattern of elastograms in the CP group, but we noticed that there is a constant regarding the red inclusions. This might suggest fibrotic changes specific to the pathophysiological process of CP.

## **GENERAL CONCLUSIONS**

We tried by this doctoral thesis to show that transabdominal elastography is a non-invasive and feasible method in the assessment of pancreatic stiffness. In a clinically appropriate context for pancreatic pathology, data regarding parenchymal rigidity complementary to the US-morphological pattern may contribute to the periodic surveillance as well as the selection of patients for additional imaging methods.

The cut-off values for the normal pancreas can be reference indicators in the evaluation of the inflammatory pancreatic pathology and the tumor. Of the independent variables analyzed, only the depth at which ROI is positioned is an influencing factor in determining the SWV. The difference between the SWV values at the tumor level and those of the pancreas free is statistically significant. The increased stiffness at the site adjacent to the neoplasia would be explained by the morphological changes secondary to the adjacent tumor obstruction. We demonstrated the independent influence of tumor stiffness on SWV determinations and also a positive correlation between lesion size and SWE values. By using a cut-off value corresponding to the age of 65, we have shown that the effect of age on SWE measurements is statistically irrelevant. The values identified by us regarding the Se and Sp of the method in the

evaluation of CP confirm the use of of this diagnostic in a subsidiary manner. We highlighted within the elastograms constant red inclusions, without a particular pattern being identified.

## **ORIGINALITY AND INNOVATIVE CONTRIBUTIONS OF THE THESIS**

The identification of reference values for the normal parenchyma was a necessity from our point of view in the sonoelastographic exploration of pancreatic pathology. The values obtained by us regarding the rigidity of pancreatic neoplasms are in close association with the histopathological result. Conclusions regarding peritumoral tissue rigidity open new research directions.

From our knowledge the subject of the current research is exposed for the first time at a national level, the studies carried out being among the few of this kind in the specialized literature at the time of their publication. The publication of two of the studies in a medical journal with an imaging profile oriented to ultrasonographic techniques, as well as the citing of these works, gives us confidence in the results obtained, being also an incentive to continue in the future.

One element that we consider to be advantageous is the feasibility of the method in terms of its use in clinical practice. We believe that the ultrasound approach of the patient with pancreatic pathology requires an integrated module that includes the elastographic evaluation. We hope that this paper has contributed to the validation of the method as a diagnostic imaging technique.