

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
CRAIOVA
ȘCOALA DOCTORALĂ**

**TEZĂ
DE
DOCTORAT**

***APORTUL DIAGNOSTIC AL
METODELOR IMAGISTICE ȘI
MORFOPATOLOGICE ÎN
TUMORILE PANCREATICE***

**Conducător de Doctorat:
Profesor Universitar Dr. Andrei BONDARI**

**Student - Doctorand:
Lorena Mihaela SFÎRLEAZĂ**

2015

CUPRINS

CUPRINS	I
ABREVIERI	IV
INTRODUCERE	1
STADIUL CUNOAȘTERII	4
CAPITOLUL I ANATOMIA DESCRIPTIVĂ	A
PANCREASULUI	5
ISTORIC	6
EMBRIOGENEZA	6
ANATOMIE DESCRIPTIVĂ.....	8
STRUCTURA PANCREASULUI.....	11
CAPITOLUL II TUMORILE PANCREATICE ÎNCADRARE	
GENERALĂ	15
TENDINȚE DEMOGRAFICE	16
ETIOPATOGENIA TUMORILOR PANCREATICE	17
CAPITOLUL III PRINCIPII DE DIAGNOSTIC ÎN	
TUMORILE PANCREASULUI	20
ELEMENTE DE DIAGNOSTIC CLINIC.....	21
MORFOPATOLOGIE	34
HISTOPATOLOGIA TUMORII PRIMARE.....	39
CONTRIBUȚIA PERSONALĂ	47
CAPITOLUL IV MATERIAL ȘI METODE	48
OBIECTIVELE STUDIULUI	49
MATERIALUL STUDIAT.....	49
CAPITOLUL V STUDIUL CLINIC	67
VÂRSTA PACIENȚILOR	68
SEXUL PACIENȚILOR.....	69
MEDIUL DE PROVENIENȚĂ	70
SEMNE CLINICE SUBIECTIVE	70
LOCALIZARE.....	71
INCIDENȚA	71
CAPITOLUL VI	73
STUDIUL IMAGISTIC	73
CAPITOLUL VII STUDIUL MORFOLOGIC	94
EVALUAREA MACROSCOPICĂ.....	95
EVALUAREA MICROSCOPICĂ	95
REZULTATE ȘI DISCUȚII	106
C-O-N-C-L-U-Z-I-I	110
BIBLIOGRAFIE	113
REFERINȚE BIBLIOGRAFICE DIN LITERATURA DE SPECIALITATE	114

CUVINTE CHEIE: cancer pancreatic, computer tomografie, rezonanță magnetică nucleară 3 Tesla cu secvențe de difuzie, ecoendoscopie, morfopatologie.

INTRODUCERE

Cancerul pancreatic reprezintă una dintre cele mai agresive forme de neoplazie, fiind a 5-a cauză de deces prin cancer după cancerul gastric, mamar, bronhopulmonar și de prostată.

Scopul studiului constă în evaluarea acurateții investigațiilor imagistice în diagnosticul tumorilor pancreatice precum și în stabilirea bilanțului real al extensiei tumorale; diagnosticul de adenocarcinom ductal pancreatic, cel mai frecvent tip de neoplazie întâlnită de-a lungul studiului nostru, fiind interpretat la examenul histopatologic. În cazul tumorilor neuroendocrine (insulinom) examenul histopatologic a fost completat de imunohistochimie.

STADIUL CUNOAȘTERII

Cancerul este o afecțiune multistadială, în evoluția sa distingându-se mai multe stadii de dezvoltare determinate de modificări genetice și epigenetice.

Inițierea

Eveniment pur genetic al cărui sediu poate fi constituit atât în țesuturile normale cât și în cele care anterior au prezentat diferite leziuni susceptibile de a se maligniza. Trăsăturile morfologice esențiale ale neoplasmului sunt reprezentate de creșterea și diferențierea celulară anormală.

Promoția și dezvoltarea

Apare ca urmare a acțiunii unui agent promotor asupra celulei inițiate. Este un fenomen epigenetic ce implică alterări ale expresiei genice, fără modificări ale ADN-ului, cu proliferarea celulelor inițiate și selectarea clonală a acestora. Promoția poate fi reversibilă. Rezultatul constă în transformarea celulei normale în celulă malignă.

Dezvoltarea are loc prin creșterea numărului de celule canceroase în țesutul de origine. Caracteristică este atipia epitelială severă, pierderea polarității și integrității membranei bazale. Factorii externi au o influență mică fiind condiționată de factori interni (ex. hormonal). Durata este variabilă, de la câteva luni, la 5-10 ani. Numărul celulelor crește fără semne sau simptome de boală. Tumora este avasculară, nedepășind membrana bazală.

Macroscopic: aspectul este necaracteristic, uneori se poate observa o zonă de eroziune sau o mică ulceratie. Microscopic se caracterizează prin anomalii arhitecturale și citologice în prezența unei membrane bazale indemne.

Progresia

Între carcinomul in situ și cel clinic manifest există faza de microcarcinom – cu diagnostic de certitudine numai histologic (de la 105 la 109 celule).

Macroscopic este similar carcinomului “in situ”.

Microscopic însă, pe lângă modificările descrise anterior se adaugă ruperea membranei bazale și invazia minimă în țesutul conjunctiv subjacent (3-5mm), unde se observă un infiltrat inflamator de tip limfo-plasmocitar.

Metastazarea

Procesul de diseminare a celulelor maligne din tumora primară în alte compartimente (organe, țesuturi, umori) ale organismului sau transferul bolii maligne de la un organ la alt organ sau țesut cu care nu este în raport anatomic.

Pentru clasificarea cancerului de pancreas sunt folosite mai multe sisteme, cea mai satisfăcătoare fiind considerată clasificarea/stadializarea TNM (Tumour, Node, Metastases) , care este alcătuită la propunerea UICC (Union Internationale Contre le Cancer) și AJCC (American Joint Commission of Cancer), având în vedere 3 elemente componente. Având în vedere faptul că diagnosticul de certitudine în patologia tumorală este oferit de examenul histopatologic al țesutului afectat, cea mai satisfăcătoare clasificare rămâne clasificarea pe criteriul central morfologic.

CONTRIBUȚII PERSONALE

OBIECTIVELE STUDIULUI DE CERCETARE

Tema de cercetare este de mare actualitate pentru că explorează și îmbunătățește descoperirile recente în domeniul tumorilor pancreatice, bazându-se în special pe evaluarea imagistică complexă (prin CT, RM 3T, ecografie și ecoendoscopie) urmată de prelevarea minim invazivă prin puncție fin aspirativă și examen histopatologic și imunohistochimic.

Obiective principale

- evaluarea particularităților demografice ale pacienților cu patologie tumorală pancreatică;
- evaluarea pacienților pe baza unor algoritmi diagnostici care să includă, pe de-o parte, examinarea computer tomografică, prin rezonanță magnetică de înaltă performanță și ecoendoscopică, pe de cealaltă parte, efectuarea de puncții fine aspirative și analiză imunohistochimică;

- testarea rolului metodelor imagistice, inclusiv computer tomografie și rezonanță magnetică 3T cu secvențe de difuzie în diagnosticul tumorilor pancreatice;
- identificarea aspectelor histologice și imunohistochimice cele mai frecvent întâlnite în practică la pacienții cu formațiuni pancreatice.

MATERIAL ȘI METODE

Studiul s-a desfășurat în cadrul Spitalului Clinic Județean de Urgență Craiova, Departamentul Radiologie și Imagistică Medicală, Compartimentului Imagistic al Centrului de Cercetare în Gastroenterologie și Hepatologie, Laboratorul de histopatologie și imunohistochimie al Disciplinei de Morfopatologie în cadrul U.M.F. Craiova, propunându-și a avea caracter prospectiv.

Studiul a fost constituit pe 201 pacienți, din care s-au fost individualizat 3 loturi:

- Lotul I format din 170 de pacienți cu cancer pancreatic la care s-au efectuat studii demografice, clinice și imagistice.
- Lotul II format din 2 pacienți cu insulinom și 30 pacienți cu cancer pancreatic evaluați ecoendoscopic cu folosirea substanței de contrast (Sonovue).
- Lotul III format din 35 de pacienți împărțiți astfel: adenocarcinom pancreatic (28 pacienți), insulinom (2 pacienți) și metastaze pancreatice (5 pacienți), la care s-a efectuat examen histopatologic și imunohistochimic.

Ecografiile transabdominale s-au efectuat folosind un sistem ecografic HITACHI PREIRUS și HITACHI 8500 EUB. Examinarea a fost făcută á jeun cu pacientul în decubit dorsal și/sau decubit lateral stâng, utilizându-se transductorul convex cu frecvență de 3,5-5 Mhz sau 2,5 Mhz în cazul pacienților supraponderali, și realizarea de secțiuni axiale, oblice și sagitale.

Examenul computer tomografic (CT) s-a realizat utilizându-se un aparat SIEMENS SOMATOM de 16 spire. Explorările imagistice prin CT au fost efectuate în mod secvențial, nativ și cu contrast iodat non-ionic administrat oral și intravenos (i.v.). Contrastul oral utilizat a fost Gastrografin, pentru studiul postcontrast utilizându-se Ultravist 370 și Iopamiro 370, doza administrată i.v. în bolus fiind de 1ml/kg corp.

Examinarea CT a început cu o topogramă pe care a fost delimitată zona de interes, urmând în continuare efectuarea de secțiuni axiale utilizându-se în general slice de 5mm, cu pas de 5mm, în cazul leziunilor mici slice-ul având 3mm cu pas de 3mm. Imaginile obținute cu reconstrucții tridimensionale și multiplanare în plan

coronal și sagital ,au fost stocate pe DVD-uri, și în unele cazuri imprimate și pe filme radiologice.

Examenul prin rezonanță magnetică (RM) a fost efectuat cu un aparat PHILIPS INGENIA 3 Tesla. Examinarea s-a realizat cu ajutorul unei antene de tip "phased-array" cu pacientul în decubit dorsal, atât nativ cât și după injectarea substanței de contrast paramagnetice. Avantajul utilizării unei astfel de antene este reprezentat de obținerea unui raport mai bun semnal/zgomot și implicit a unei imagini cu o calitate superioară.

Substanța de contrast utilizată a fost chelat de gadolinium în doză de 0,1mmol/kg corp. Achizițiile au fost efectuate în plan axial, sagital și coronal, grosimea slice-urilor fiind de 2-3 mm.

Examenul histopatologic (HP) – piesele operatorii au fost prelucrate prin tehnica histochimică ce a constat în: fixarea fragmentelor în formol neutru 10%, includere la parafină, efectuarea secțiunilor microscopice de 5 microni și colorare uzuală Hematoxilină-Eozină.

REZULTATE

PROFIL CLINIC

Analiza rezultatelor evaluării parametrilor clinici a arătat că adenocarcinomul pancreatic a fost întâlnit predominant la bărbații cu proveniență din mediul urban, incidența maximă fiind în jurul unei medii de vârstă de 68 ani. Principala localizare a adenocarcinomului pancreatic a fost la nivel cefalic, urmată în ordine descrescătoare de localizarea la nivel corporeal și apoi caudal. De asemenea s-a observat o tendință de creștere anuală a cancerului pancreatic.

PROFIL IMAGISTIC

Ultrasonografia transabdominală

Metodă rapidă, neinvazivă, ce a fost folosită ca metodă "screening" la toate cazurile din lotul studiat. Prin examinarea ecografică s-a urmărit:

- localizarea și dimensiunile tumorii – în cazurile în care adenocarcinoamele pancreatice au putut fi vizualizate la examenul ecografic, s-au prezentat ca formațiuni hipoecogene, slab delimitate, contur neregulat, prezentând uneori halou hiperecogen periferic determinat de zona de scleroză peritumorală; majoritatea neoplaziilor fiind evidențiate la nivel cefalic. În cazul tumorilor de dimensiuni mici, localizate la nivel cefalic, greu de vizualizat prin US abdominală, s-a

impus completarea cu ecoendoscopie și/sau examen CT , RM cu secvențe MRCP;

- Dilatația căilor biliare intrahepatice și a ductului Wirsung;
- Prezența metastazelor hepatice precum și a celor ganglionare;
- Prezența sau absența ascitei.

La 31,32% din pacienți explorarea ecografică nu a evidențiat tumora pancreatică, astfel sensibilitatea ecografiei transabdominale în vizualizarea procesului tumoral pancreatic este 67,66%.

Examenul prin computer tomografie

Secvențele optime s-au obținut pe parcursul fazelor arterială și portală. În faza portală, vena portă, vena mezenterică superioară precum și venele peripancreatice prezintă contrast maxim facilitând astfel identificarea tumorii, și totodată metastazele hepatice hipovasculare pot fi mai bine vizualizate în această fază datorită contrastului maxim al parenchimului hepatic. Utilizându-se achiziții volumetrice au fost realizate reconstrucții tridimensionale arteriale precum și ale abdomenului superior, utile în evaluarea raporturilor directe dintre procesul neoplazic și vasele peripancreatice.

În cadrul explorării CT s-a realizat și stadializarea TNM a tumorii, identificându-se și cauzele de nerezecabilitate ale leziunii, precum dispariția planului grăos din jurul trunchiului celiac sau arterei mezenterice superioare.

Din punctul de vedere al localizării formațiunilor tumorale, rezultatele explorării computer tomografice, au fost similare cu cele relevate de examinarea prin ultrasonografie transabdominală, majoritatea neoplaziilor fiind evidențiate la nivelul capului pancreatic. Spre deosebire de ultrasonografia abdominală, la doar 10,5% din pacienți nu a fost vizualizată tumora primară pancreatică, acuratețea diagnostică a tomografiei computerizate fiind de 88,35%. Atunci când rezultatele examenului CT au fost neconcludente sau parțial relevante (din cauza dimensiunilor foarte reduse ale formațiunilor neoplazice sau a diferențelor ne semnificative de densitate dintre acestea și structurile adiacente) s-a decis completarea cu examene RM cu secvențe MRCP și/sau ecoendoscopice.

Rezonanța magnetică nucleară

Examinarea prin RM cu secvențe MRCP a fost utilă atât în evaluarea și caracterizarea adenocarcinoamelor pancreatice cât și în stadializarea acestora.

S-au urmărit:

- prezența modificărilor de semnal apărute la nivelul procesului tumoral, constatându-se hiposemnal în secvențele în ponderație T1, izo/hipersemlal în

ponderațiile T2 din cauza necrozei sau a degenerării chistice, postcontrast paramagnetic i.v. apărând hiposemnal T1;

- modificări ale ductului Wirsung.

Ecoendoscopia

În cazurile în care investigațiile CT și RM nu au reușit să ilustreze toate detaliile necesare unui diagnostic complet, s-a încercat obținerea informațiilor necesare cu ajutorul EUS. Aceasta s-a dovedit a fi utilă în stadializarea tumorilor pancreatice și a permis totodată și diferențierea tumorilor solide de cele chistice, neuroendocrine și papilare. Principalul avantaj al metodei l-a constituit posibilitatea efectuării puncției aspirative ghidate. La 4,9% din pacienți explorarea prin EUS nu a decelat tumora pancreatică, fapt concordant cu majoritatea studiilor publicate care situează sensibilitatea EUS ca fiind de peste 92%.

Profil morfologic

Analiza secțiunilor efectuate din fragmentele de pancreas și colorate cu Hematoxilină-Eozină a arătat că forma predominant histopatologică a fost adenocarcinomul ductal slab diferențiat (G3).

CONCLUZII

Din studiul nostru , care a cuprins atât o analiză individuală cât și comparativă a unui set de parametrii imagistici și morfopatologici, au rezultat câteva concluzii cu importanță și aplicabilitate în abordarea adenocarcinomului pancreatic.

1. Cancerul de pancreas este o afecțiune devastatoare, cu un prognostic prost, un factor important de morbiditate și mortalitate, în studiul nostru constatându-se o tendință de creștere anuală a acestuia;
2. Este de subliniat mediul de proveniență și statutul socio-economic, incidența cancerului pancreatic fiind mai mare la bărbații din clasele sociale cu status educațional și economic ridicat, cu o vârstă medie 68 ani;
3. Topografia tumorii primare a relevat o predominanță pentru regiunea cefalică pancreatică, urmând în ordine descrescătoare localizarea la nivel corporeal și apoi caudal;
4. Numărul mare de pacienți introdus în acest studiu prospectiv desfășurat pe o perioadă de 5 ani a permis o analiză statistică amănunțită asupra metodelor imagistice de explorare. Explorările de ultimă generație efectuate (CT, RM 3T cu difuzie, imunohistochimie, analiza computerizată și automată a datelor) au dovedit calitățile și capacitățile deosebite de diagnostic în centrele de referință;

5. Dacă US reprezintă examenul "screening" în evaluarea patologiei pancreatice, orientând asupra diagnosticului, imagistica de ultimă generație permite caracterizări de mare acuratețe a procesului lezional precum și a statusului evolutiv;
6. Computer tomografia are un rol major în explorarea regiunii hepato-bilio-pancreatice, multislice spiral CT fiind utilizat în mare măsură pentru aspectul tumorilor pancreatice. Această tehnologie permite scanarea întregului abdomen în timpul unei singure opriri respiratorii cu analizarea pancreasului și inclusiv a leziunilor secundare, în special metastaze pancreatice;
7. În cazul leziunilor pancreatice tumorale, indiferent de originea lor, examenul imagistic permite totodată și stabilirea extensiei reale loco-regionale sau la distanță cu repercursiuni prognostice importante și implicit decizionale în ceea ce privește atitudinea terapeutică;
8. CT corelat cu RM și EUS prezintă o sensibilitate și specificitate crescută în decelarea patologiei tumorale pancreatice, având totodată și avantajul explorării concomitente a celorlalte organe parenchimotoase abdominale;
9. La ora actuală metodele imagistice sunt complementare, însă apelarea la mai multe tipuri de investigații reprezintă apanajul cazurilor incerte ce necesită explorare complexă;
10. Principalele limite ale investigației imagistice sunt reprezentate de costul ridicat al acestora și disponibilitățile de aparatură;
11. O etapă importantă în algoritmul diagnostic și terapeutic în cancerul pancreatic este generată de diagnosticul morfopatologic. Studiul formelor histologice a arătat că forma predominant histopatologică de cancer pancreatic a fost adenocarcinomul ductal slab diferențiat.