

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "CAROL DAVILA" BUCUREȘTI
FACULTATEA DE MEDICINĂ

**ULTRASONOGRAFIA ȘI PUNCȚIA-BIOPSIE GHIDATĂ
ECOGRAFIC – FACTORI DE DECIZIE ȘI PREDICȚIE ÎN
TRATAMENTUL TUMEFACȚIILOR CERVICO-FACIALE**

REZUMAT TEZĂ DE DOCTORAT

CONDUCĂTOR ȘTIINȚIFIC:

PROF. UNIV. DR. SARAFOLEANU CAIUS CODRUȚ

UMF "Carol Davila" București

Clinica Otorinolaringologie

Spitalul Clinic "Sfânta Maria"

DOCTORAND:

DR. DUMITRU MIHAI

BUCUREȘTI

2016

CUPRINSUL REZUMATULUI TEZEI DE DOCTORAT

1.	Cuvânt înainte	4
2.	Partea generală	5
2.1.	Introducere	5
2.2.	Semiologia ecografică a adenopatiilor cervico-faciale	5
2.3.	Semiologia ecografică a glandelor salivare	6
2.4.	Semiologia ecografică tiroidiană și paratiroidiană	6
2.5.	Semiologia ecografică a formațiunilor congenitale cervicale	6
2.6.	Puncția biopsie ecoghidată cervico-facială	7
2.7.	Tehnici noi – elastografia și substanțele de contrast	7
3.	Partea specială	8
3.1.	Motivarea temei de cercetare	8
3.2.	Scopul lucrării	8
3.3.	Protocolul de studiu	9
3.4.	Protocolul de examinare ultrasonografică cervico-facială	12
3.5.	Analiza statistică a lotului de studiu	13
3.5.1.	<i>Exemple din cazuistica proprie</i>	18
3.6.	Analiza sublotului cu puncție biopsie ghidată ecografic	19
3.6.1.	<i>Exemple din cazuistica proprie</i>	22
3.7.	Extensia utilizării ultrasonografiei – ecografia intracavitară	22
3.7.1.	<i>Propunere brevet de invenție</i>	23
3.8.	Extensia utilizării ultrasonografiei – ecografia laringiană	24
3.9.	Extensia utilizării ultrasonografiei – ecografia rinosinusală	24
3.10.	Discuții	25
3.11.	Concluzii	30
4.	Bibliografie	31

CUPRINSUL TEZEI DE DOCTORAT

1.	Cuvânt înainte	5
2.	Partea generală	6
2.1.	Introducere	6
2.2.	Semiologia ecografică a adenopatiilor cervico-faciale	8
2.3.	Semiologia ecografică a glandelor salivare	14
2.4.	Semiologia ecografică tiroidiană și paratiroidiană	22
2.5.	Semiologia ecografică a formațiunilor congenitale cervicale	28
2.6.	Puncția biopsie ecoghidată cervico-facială	32
2.7.	Tehnici noi – elastografia și substanțele de contrast	36
3.	Partea specială	40
3.1.	Motivarea temei de cercetare	40
3.2.	Scopul lucrării	41
3.3.	Protocolul de studiu	42
3.4.	Protocolul de examinare ultrasonografică cervico-facială	49
3.5.	Analiza statistică a lotului de studiu	60
3.5.1.	<i>Exemple din cazuistica proprie</i>	88
3.6.	Analiza sublotului cu puncție biopsie ghidată ecografic	97
3.6.1.	<i>Exemple din cazuistica proprie</i>	111
3.7.	Extensia utilizării ultrasonografiei – ecografia intracavitară	121
3.7.1.	<i>Propunere brevet de invenție</i>	142

3.8.	Extensia utilizării ultrasonografiei – ecografia laringiană	154
3.9.	Extensia utilizării ultrasonografiei – ecografia rinosinusală	164
3.10.	Discuții	171
3.11.	Concluzii	180
4.	Bibliografie	182
5.	Anexe	
5.1.	ANEXA 1. Articol indexat BDI, CNCSIS B+, autor principal – prim autor. Close cooperation between the ENT specialist performing ultrasonography and the pathologist for the management of head and neck masses. <u>Dumitru M</u> , Anghel I, Sarafoleanu C, Costache A. <i>Acta Medica Transilvanica</i> . ISSN: 2285-7079. 2016; 21(1):74-76. CNCSIS B+ http://www.amtsibiu.ro/	
5.2.	ANEXA 2. Articol indexat BDI, CNCSIS B+, autor principal – prim autor. Comparison between surgeon-performed versus imaging specialist- performed ultrasonography for head and neck pathology. <u>Dumitru M</u> , Anghel I, Sarafoleanu C, Costache A. <i>Acta Medica Transilvanica</i> . ISSN: 2285-7079. 2015; 20(3):101-103. CNCSIS B+ http://www.amtsibiu.ro/	
5.3.	ANEXA 3. Articol indexat BDI, autor principal – prim autor. Correlations between morphology and ultrasound exam in cases with nasal and paranasal sinuses pathology. <u>Dumitru M</u> , Tweedie D, Anghel I, Cergan R, Sarafoleanu C, Costache A. <i>R.j.of Rhinology</i> , Vol.5, Nr.19, 167-173, 2015, p.167-172. www.rinologie.ro	
5.4.	ANEXA 4. Articol indexat BDI, autor principal – prim autor. Ultrasonography of head and neck lymph nodes performed by the ENT specialist. <u>Dumitru M</u> , Anghel I, Costache A, Anghel AG, Sarafoleanu C. <i>Romanian Journal of Rhinology</i> , vol. 4, no. 14, April-June 2014, www.rinologie.ro	
5.5.	ANEXA 5. Articol indexat ISI, cu FI= 1.108, autor principal – autor corespondent. Adult cervical Lymphangioma – ultrasonography, surgical removal, and pathology results. Case report. Costache A, <u>Dumitru M</u> , Tweedie D, Sarafoleanu C, Anghel I. <i>Medical Ultrasonography</i> , Vol. 17(3):410-412, 2015. Impact Factor:1,108. www.medultrason.ro	
5.6.	ANEXA 6. Articol indexat ISI, cu FI= 1.108, autor principal – autor corespondent. Articol cu 3 citări. Liao L-J, et al. Submental ultrasonography in diagnosing severe obstructive sleep apnea syndrome. <i>Journal of Medical Ultrasound</i> ; 2016. Kim KJ. <i>Ultrasound of head and neck: anatomy. Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg</i> . 2016; 59(4):265-272. David E, et al. Contrast-enhanced ultrasound in the evaluation of parotid gland lesions: an update of the literature. <i>Ultrasound</i> . 2016; 24(2):104-110. Ultrasonographic anatomy of head and neck – a pictorial for the ENT specialist Costache A, <u>Dumitru M</u> , Anghel I, Cergan R, Anghel AG, Sarafoleanu C. <i>Med Ultrason</i> . 2015; 17(1):104-108. Impact Factor:1,108. www.medultrason.ro	
5.7.	ANEXA 7. Articol indexat BDI, CNCSIS B+, autor principal – autor corespondent. A 75-year old patient with multinodular goiter complicated with mitral stenosis and chronic pulmonary disease – the importance of surgeon performed ultrasound. Anghel I, Condeescu M, <u>Dumitru M</u> , Anghel AG, Anghel OA, Cergan R. <i>Acta Medica Transilvanica</i> . ISSN: 2285-7079. 2016; 21(2):71-73. CNCSIS B+ http://www.amtsibiu.ro/	
5.8.	ANEXA 8. Brevet de invenție depus la OSIM. Device and method for endoscopic endocavitary ultrasound guided biopsy of the rhinopharynx. Revendicări 5, Figuri 9. <u>Dumitru M</u> , Sarafoleanu C, Costache A, Anghel I, Cergan R, Enciu EC, Mușat GC <i>Număr cerere: a 2015 00253/ dată depozit 07 04 2015 / publicată în BOP NR.9/2015.</i>	
5.9.	ANEXA 9. Premii participare în cadrul proiectului “Cercetarea doctorală și postdoctorală prioritate a învățământului superior românesc (Doc-Postdoc)” POSDRU/159/1.5/S/137390. 1. Premiul pentru depășirea indicatorului articole publicate. 2. Premiul pentru depășirea indicatorului prezentări științifice susținute. 3. Premiul de excelență.	
5.10.	ANEXA 10. Premiul I la 16th National Congress of the Romanian Anatomy Society, Bucharest; May 2015; pentru lucrarea intitulată: <i>Cervico-facial ultrasonographic anatomy landmarks in ENT practice</i> .	
5.11.	ANEXA 11. Premiul I la Romanian-Moldavian Conference of ENT Residents and PhD Students; November 2014; Romanian Rhinologic Society; pentru lucrarea intitulată: <i>The importance of ultrasonography and ultrasound guided FNA performed by the ENT specialist in the diagnosis of head and neck masses</i> .	

1. CUVÂNT ÎNAINTE

Științele medicale se află în ultimele decenii sub zodia supraspecializării și a tehnologizării, astfel că pentru cel mai mic pas în frontiera cunoașterii este necesară conlucrarea a zeci de specialiști din domenii uimitor de diverse. Investiția materială și financiară devine greu de suportat de către societate și medicina resimte apăsarea arbitrară a cost-eficienței. Dar binele pacientului trebuie să primeze și este un imbold pentru transferul rapid al noilor tehnologii în practica zilnică. Această lucrare reprezintă deasemenea un efort de echipă și s-a realizat cu sprijinul neprețuit al mai multor persoane cărora aș dori să le mulțumesc și pe această cale.

În primul rând doresc să mulțumesc **domnului Profesor Univ. Dr. Sarafoleanu Caius Codruț**, Șeful Clinicii de Otorinolaringologie, Spitalul Clinic Sfânta Maria, UMF Carol Davila București, coordonatorul științific al acestei teze de doctorat. Domnul Profesor cu foarte multă răbdare și bunăvoință a îndrumat și sprijinit permanent dezvoltarea acestei teme de cercetare interdisciplinare.

Apoi gândurile mele de mulțumire se îndreaptă către:

Domnul **Conferențiar Univ. Dr. Anghel Ion**, Șeful Clinicii de Otorinolaringologie, Spitalul Clinic Colțea, UMF Carol Davila București, pentru sprijinul acordat în toată perioada de rezidențiat. Fiind printre puținii specialiști ORL ce au competență în ultrasonografie, fără de experiența sa această temă interdisciplinară nu s-ar fi putut realiza.

Domnului **Conferențiar Univ. Dr. Costache Adrian**, Coordonatorul Centrului de Formare în Ultrasonografie Generală UMF Carol Davila București, pentru sprijinul acordat pe toată durata tezei în vederea soluționării cazurilor complexe de diagnostic diferențial ecografic.

Colectivului Clinicii ORL a Spitalului Clinic Sfânta Maria, cărora le mulțumesc pentru însuflarea pasiunii de a cerceta și de a aplica zilnic rigorile celor mai recente ghiduri de diagnostic și tratament.

Colectivului Clinicii ORL a Spitalului Clinic Colțea, în cadrul căruia m-am format ca specialist ORL, pentru accesul la cazuistică și pentru eforturile susținute spre a îmbunătăți tratamentul pacienților cu această patologie.

Un sprijin deosebit în vederea obținerii diagnosticului morfopatologic de certitudine a fost oferit de către doamna **Doctor Popa Ileana**, Șef Laborator Anatomie Patologică, Spitalul Clinic Colțea București.

Nu în ultimul rând mulțumirile se îndreaptă către **îndrumătorii stagiului de mobilitate domnii doctori Daniel Tweedie, MA, FRCS (ORL-HNS), DCH, Consultant pediatric ENT, Head and Neck surgeon și Rupert Obholzer, MA, FRCS (ORL-HNS), Consultant ENT and Skull Base Surgeon, Guy's and St Thomas NHS Foundation Trust, London, UK**, pentru încurajarea în abordarea unor noi direcții de utilizare a ultrasonografiei în ORL.

Activitatea în cadrul tezei a fost sprijinită financiar prin intermediul **Proiectului „Cercetarea doctorală și postdoctorală prioritate a învățământului superior românesc (Doc-Postdoc)”**, contract POSDRU/159/1.5/S/137390 și prin intermediul **Grantului Tineri Cercetători nr. 33895/11.11.2014 UMF Carol Davila**, fapt ce a permis includerea a cât mai mulți pacienți în studiu în ciuda vicisitudinilor de ordin material.

2. PARTEA GENERALĂ

2.1. INTRODUCERE

Poate este prea dur să reducem pacienții la cifre, însă până acum nu s-a găsit o altă modalitate obiectivă de a transmite impactul unei patologii asupra populației.¹ Cifrele reflectă avalanșa de cazuri cu formațiuni cervico-faciale ce împovărează sistemul sanitar în ultima decadă, pentru că toate formele de neoplasm se manifestă prin formațiuni cervico-faciale în cursul evoluției clinice. Dacă mai adăugăm faptul că în datele furnizate nu sunt luați în considerare pacienții cu patologie benignă, în cazul cărora resursele sunt alocate diagnosticului diferențial, costurile devin exorbitante pentru orice sistem sanitar. Această tendință este înregistrată și la nivel mondial conform datelor publicate în 2012 de către IARC pe <http://globocan.iarc.fr/> pentru carcinomul laringian (156877 cazuri noi, 83376 decese și prevalența la 5 ani de 441675 cazuri), carcinomul faringian (229078 cazuri noi, 146936 decese și prevalența la 5 ani de 538689 cazuri) și carcinomul tiroidian (298102 cazuri noi, 39771 decese și prevalența la 5 ani de 1206075 cazuri). Arsenalul imagistic ce poate fi folosit în diagnosticarea tumefacțiilor cervico-faciale variază de la radiografia clasică, sialografie, ultrasonografie la CT, RMN și scintigrafie. Etiologia acestor tumefacții poate varia de la inflamații loco-regionale (ganglioni reactivi unor infecții gingivale, inflamații parotidiene, sublinguale, ganglioni reactivi la infecții virale, TBC ganglionar, etc.), formațiuni tumorale benigne (lipoame, chiste de tract tireoglos, etc), formațiuni vasculare (malformații arterio-venoase, tumori glomice, etc.) până la entități maligne (adenopatie satelită carcinoamelor tiroidiene, laringiene, etc.) dar și patologii sistemice cum sunt limfoamele.² Ecografia permite stadializarea diseminării ganglionare în timp real precum și invazia în structurile vecine. Prin caracterul său neiradiant ecografia permite examinarea seriată în timp real a evoluției formațiunilor tumorale maligne sub radio și chimioterapie și impactul acestor măsuri terapeutice asupra patologiei tumorale cervico-faciale.³ Foarte important este faptul că ultrasonografia s-a dovedit a avea sensibilitate și specificitate similare CT și RMN pentru diagnosticul tumefacțiilor cervico-faciale. În ceea ce privește biopsia aspirativă pe ac fin ecoghidată a fost creditată cu sensibilitate de 80,8% și specificitate de 95,1%.⁴

2.2. SEMIOLOGIA ECOGRAFICĂ A ADENOPATIILOR CERVICO-FACIALE

Adenopatia reprezintă hipertrofierea țesutului limfo-ganglionar ca răspuns la stimulii antigenici, iar termenul de reactivă implică etiologia benignă. Localizarea anatomică poate fi: submentală, submandibulară, jugulară internă, retrofaringiană și compartimentul anterior delimitat superior de osul hioid, inferior de incizura sternală și lateral de tecile carotidiene. Ecografic ganglionii limfatici prezintă un cortex hipocogen comparativ cu musculatura adiacentă și hil izoecic. Forma este ovalară, cu amendamentul că în regiunile submandibulară și parotidiană sunt rotunzi datorită particularităților anatomice. În fereastră Doppler color nodulii reactivi au semnal la nivelul hilului doar. Rezistența vasculară este scăzută cu un indice de rezistivitate mai mic de 0,8 și cu un indice de pulsilitate mai mic de 1,6.⁵ Elementele de diagnostic diferențial sunt următoarele: nodulii metastatici sunt hipococi, rotunzi, pot prezenta necroză, hil absent, patern vascular periferic cu indice de rezistivitate mai mare de 0,8 și indice de pulsilitate mai mare de 1,6; nodulii tuberculoși sunt rotunzi, hipococi cu necroză intranodală, confluența nodulilor adiacenți, edem tisular periferic, axe vasculare lateralizate; nodulii metastatici în context de carcinom tiroidian papilar sunt hiperecoci, pot asocia necroză intranodală, calcificări punctiforme și vascularizație periferică.⁶

2.3.SEMIOLOGIA ECOGRAFICĂ A GLANDELOR SALIVARE

O cauză frecventă a prezentării pacienților cu tumefacții cervico-faciale la specialistul ORL este reprezentată de patologia glandelor salivare. În cadrul acestui capitol vom prezenta sintetic diagnosticul diferențial sonografic al entităților patologice diagnosticabile la nivelul glandelor salivare. Acuzele cele mai comune la prezentare sunt evoluția unei tumefacții sau durerea la palpare, însă o cincime din cazuri au etiologie extrasalivară. Patologia tumorală afectează mai ales glanda parotidă și este preponderent benignă. Indicii de natură tumorală sunt leziunile cu un ritm de creștere rapid, asocierea adenopatiei și paralizia de nerv facial. Dar o treime din localizările la nivel submandibular sunt maligne și mai ales în cazul formațiunilor mari sau cu originea la nivelul lobului profund.⁶⁹ Există și situații în care procese tumorale de la nivelul spațiului parafaringian deplasează sau invadează glanda parotidă cu vizualizarea sonografică doar extensiei acestei patologii. Ecografia are acuratețe similară celorlalte tehnici imagistice în localizarea procesului tumoral având în vedere faptul că patologia lobului profund este medială de ramul mandibulei și planul vascular producând lateralizarea ductului salivar.⁷⁰ Diagnosticul diferențial benign/malign se bazează pe evidențierea leziunilor slab delimitate sau cu invazie locală, și asocierea adenopatiei satelite. Ecografic se pot elimina leziunile benigne în 80% din cazuri prin asocierea examinării în fereastră Doppler prin tiparul dezorganizat cu un indice de rezistivitate mai mare de 0.8 și un indice de pulsilitate mai mare de 2.⁷¹

2.4. SEMIOLOGIA ECOGRAFICĂ TIROIDIANĂ ȘI PARATIROIDIANĂ

Examinarea ecografică a regiunii tiroidiene se realizează în plan transvers și oblic, cu prinderea unui lob întreg atunci când se analizează semnalul Doppler. Reperele anatomice pentru secțiunile standard sunt: traheea ce se vizualizează postero-medial de lobul tiroidian, esofagul în raport posterior cu lobul tiroidian stând și mănunchiul vasculo-nervos principal al gâtului ce este situat postero-lateral. Este un organ cu o capsulă proprie ce delimitează parenchimul hiperecoic omogen de structurile adiacente. Dimensiunile normale sunt: lungime – 40 mm, lățime – 30 mm și 6 mm la nivelul istmului, cu variațiuni de volum funcție de sex.⁹⁹ Transductorul de 7MHz obține secțiuni seriate longitudinale și transvers între polul inferior și cel superior al fiecărui lob în parte. La acest nivel se pot vizualiza glandele paratiroide doar dacă sunt mărite. Hiperplazia și adenoamele paratiroidiene apar sub forma unor noduli hipocogeni situați posterior superior și inferior de lobi tiroidieni. Un aspect important este semnalarea durerii de către pacient în momentul examinării ridicând suspiciunea de tiroidită.¹⁰⁰ Datorită multitudinii de entități patologice atât benigne cât și maligne cu localizare tiroidiană le vom sistematiza în următoarele categorii: modificări difuze ale glandei atât în dimensiuni cât și în ecostructură; modificări focale ce variază de la chiste transonice la calcificări.¹⁰¹

2.5. SEMIOLOGIA ECOGRAFICĂ A FORMAȚIUNILOR CONGENITALE CERVICALE

Ecografia este modalitatea imagistică optimă pentru vizualizarea tumefacțiilor în populația pediatrică. Deseori formațiunile cervicale congenitale persistă și se manifestă în viața adultă. Examinarea ecografică este nedureroasă, noninvazivă și permite vizualizarea în dinamică a leziunilor. Secțiunea poate fi variată în vederea obținerii informațiilor necesare indiferent de localizarea formațiunii. Prin aplicarea unei presiuni ușoare cu transductorul se poate stabili natura compresibilă chistică a leziunii. Examinarea Doppler permite evaluarea fluxului sanguin în timp real cu descoperirea aspectului chistic al leziunilor sau dacă viteza fluxului este lentă.¹⁴³ Managementul patologiei congenitale cervico-faciale prezintă anumite particularități prin faptul că majoritatea leziunilor sunt benigne, iar debutul este în general asociat cu un episod inflamator acut.¹⁴⁴ Tractul tireoglos rămâne în urma migrării glandei

tiroide și în mod normal involuează până în săptămâna 10 de gestație. La baza limbii la nivelul foramen caecum se găsește deschiderea fibrozată a tractului tireoglos. Persistent oricărui segment al acestui duct poate ulterior în cursul vieții să ofere premisele dezvoltării unui chist.¹⁴⁵ Pacienții se prezintă cu o tumefiere dureroasă a segmentului cervical anterior pe linie mediană. Durerea este rezultatul suprainfecției conținutului chistic.¹⁴⁶ Ecografic se observă o structură transonică, deseori neomogenă prin prezența de flocoane proteice sau septuri. Caracteristică este mobilitatea chistului față de structurile adiacente și mai ales mișcarea chistului la protruzia limbii. Foarte rar se dezvoltă carcinom tiroidian papilar la nivelul ductului, sau sincron cu glanda tiroidă.¹⁴⁷

2.6. PUNCȚIA BIOPSIE ECOGHIDATĂ CERVICO-FACIALĂ

Atingerea diagnosticului pe cale bioptică este avantajoasă prin limitarea utilizării exagerate a modalităților imagistice de mare rezoluție costisitoare și deseori iradiante. Colectarea materialului biptic permite caracterizarea histologică a tumorii, inițierea sau continuarea tratamentului oncologic. Puncția biopsie ecoghidată permite prelevarea materialului biptic suficient pentru evaluarea imunohistochimică. Tumorile maligne sunt bogate în material stromal celular fapt ce permite prelevarea cu ușurință și suficientă pentru un diagnostic citologic corect. Avantajul major a puncției biopsiei ecoghidate este în cazurile de recidivă prevenind riscurile biopsiei clasice chirurgicale.¹⁷⁶ Prelevarea eșantionului se poate efectua folosind doar acul sau un sistem ac-seringă având diametrul de la 21-27G, dar de obicei preferat 23G. Se consideră că un diametru mai mare va atrage un conținut celular mai mare dar cu un aspect sanguinolent. Prelevarea eșantionului are la bază fenomenul de capilaritate cu difuziunea pasivă a materialului celular în lumenul acului. Acest fenomen este amplificat prin mișcări de ascensionare și coborâre rapide cu modificarea unghiului și chiar rotirea acului.¹⁷⁸

2.7. TEHNICI NOI – ELASTOGRAFIA ȘI SUBSTANȚELE DE CONTRAST

În ceea ce privește aplicarea elastografiei la nivelul limfoganglionilor cervicali s-a stabilit că o valoare prag de 1,5 a indexului de tensiune, calculat prin raportarea tensiunii tisulare din limfonodul la tensiunea tisulară din structurile adiacente, conferă o specificitate de 95% și o sensibilitate de 85% pentru detectarea metastazei maligne.²⁰³ În mod clasic regiunile cu o duritate crescută a țesutului sunt codate cu nuanțe de roșu și regiunile cu o duritate scăzută a țesutului sunt codate cu nuanțe de albastru, dar această scală poate fi inversată funcție de softul implementat de către producătorul aparatului ecografic.²⁰⁴ Dar în fața valorii predictive pozitive a elastografiei se poate decide ca o formațiune cu duritate crescută să fie supusă biopsiei. Astfel elastografia poate fi utilizată pentru un mai bun management al resurselor laboratoarelor de citologie și imagistică medicală și amânarea utilizării mijloacelor imagistice de înaltă definiție.²⁰⁸ În ceea ce privește utilizarea substanțelor de contrast la nivel cervico-facial prima structură anatomică abordată a fost glanda tiroidă. Primele studii au utilizat agenți de contrast de primă generație de tipul Levovist și s-au concentrat pe caracterizarea unor curbe de intensitate funcție de timpul scurs de la administrarea contrastului. Carcinoamele tiroidiene au prezentat o preluare rapidă a substanței de contrast comparativ cu nodulii hiperplazici benigni și adenoamele. Atenuarea semnalului de contrast de la nivelul formațiunilor benigne a generat curbe de semnal regulate monofazice și la nivelul formațiunilor maligne curbe polifazice neregulate.²¹⁴ Ganglionii suspuși analizei cu substanțe de contrast au demonstrat o preluare centripetă și hibridă centripetă/centrifugă în cazul etiologiei maligne în fază arterială. La nivelul fazei parenchimotoase preluarea neomogenă a contrastului a fost creditată cu sensibilitate și specificitate peste 80% pentru metastaze.²²⁰

3. PARTEA SPECIALĂ

3.1. MOTIVAREA TEMEI DE CERCETARE

În practica specialistului în otorinolaringologie și chirurgie cervico-facială aproximativ o treime din cazuri sunt reprezentate de pacienți ce asociază între motivele prezentării dezvoltarea unor tumefacții cervico-faciale. Această proporție se modifică funcție de specificul unității sanitare, în clinicile terțiare cu profil oncologic ajungându-se la un procentaj de peste 50% din cazuri cu tumefacții cervico-faciale. Spre exemplu în cadrul Clinicii ORL a Spitalului Clinic Colțea se operează anual în medie 250 de cazuri cu tumefacții cervico-faciale (adenopatii sub toate formele morfologice, formațiuni congenitale, patologia glandelor salivare, patologie tiroidiană, etc.). Pornind de la rigoarea examenului clinic, continuând cu multitudinea de investigații imagistice – radiologie standard, ultrasonografie în toate formele ei (standard, mod Doppler, elastografie, cu substanțe de contrast), computer tomograf nativ și cu substanță de contrast, rezonanță magnetică nucleară nativ și cu substanță de contrast, arteriografie, PETCT; și posibilitatea prelevării de material biptic; specialistul ORL dispune de mijloace multiple pe care trebuie să le coroboreze în vederea stabilirii unei conduite terapeutice. Responsabilitatea crește exponențial având în vedere faptul că tergiversarea cazului poate duce la diseminarea unui proces neoplazic și implicit un prognostic rezervat din punct de vedere a evoluției oncologice, iar la polul opus intervenția chirurgicală intempestivă în cazul patologiei cu evoluție benignă expune pacientul riscurilor chirurgicale și anestezice. Tentația specialistului ORL și CCF este să îndrume pacientul direct spre investigația imagistică de înaltă rezoluție CT și RMN fără o stratificare a cazurilor, împovărând sistemul medical sub aspectul costurilor, dar uneori și temporizând foarte mult cazul deoarece perioada de așteptare pentru accesarea acestor investigații este uneori extinsă și la perioada unei luni calendaristice. În cadrul stagiului de mobilitate din 2015 la Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust, Londra, Marea Britanie; un caz oncologic avea acordată o medie de 17 zile de la momentul trimerii de la medicul de familie pentru diagnostic inclusiv obținerea materialului biptic, și un maxim de 31 de zile pentru a ajunge în fața comisiei oncologice și instituirea chimio și radioterapiei. Având acestea în vedere se impune screening-ul și stratificarea pacienților cu tumefacții cervico-faciale în vederea stabilirii accesului prioritar a pacienților cu neoplasm către imagistica de înaltă rezoluție și ulterior către sancțiunea chirurgicală și tratament oncologic. Soluția pentru această problemă este implementarea ultrasonografiei și a puncției biopsii ecoghidate în managementul tumefacțiilor cervico-faciale cu un impact major asupra prognosticului pacienților, reducerea riscurilor asociate cu intervenția chirurgicală sub anestezie generală și eficientizarea costurilor asociate.

3.2. SCOPUL LUCRĂRII

Dorim să obținem date semnificative statistic în vederea implementării ultrasonografiei și puncției biopsii ecoghidate ca elemente centrale în managementul tumefacțiilor cervico-faciale. Efectuarea acestor manevre diagnostice de către specialistul în otorinolaringologie și chirurgie cervico-facială va permite analiza cazurilor cu urgentarea argumentată a accesului pacienților oncologici către imagistica de înaltă rezoluție CT și RMN și către sancțiunea chirurgicală urmată de terapia oncologică. Acest demers implicit va temporiza în cadrul resurselor limitate sancțiunea chirurgicală a patologiei benigne. Am analizat din punct de vedere epidemiologic distribuția pe sex, grupe de vârstă, mediu de proveniență, diagnostice finale la externare, forme histopatologice, grad de complexitate a cazuisticii prin numărul de diagnostice secundare asociate, durată de spitalizare și valoare decont per caz a pacienților cu tumefacții cervico-faciale. Retrospectiv am analizat gradul de corelație între criteriile sonografice de benignitate/malignitate (număr, localizare, dimensiuni, formă, delimitare, ecostructură, semnal Doppler, invazivitate, etc.) și elementele examenului clinic, rezultatul imagisticii de înaltă rezoluție CT și RMN, rezultatul examinării citologice a puncției biopsii

ecoghitate în cazurile în care va fi disponibil, toate aceste date fiind raportate la standardul de aur al examenului histopatologic al pieselor de rezecție. Nu în ultimul rând datele obținute în cadrul acestei teze de doctorat sperăm să susțină introducerea în cadrul pregătirii de specialitate din timpul rezidențiatului a unui stagiu de formare în ultrasonografie cervico-facială și proceduri intervenționale ecoghitate care să permită ulterior actualizarea ghidurilor de practică cu obligativitatea screeningului și stratificării pacienților centrat pe elementele de diagnostic ecografic. Situațiile în care datele obținute nu au fost semnificative statistic s-au datorat resurselor limitate, a experienței reduse în practicarea acestor metode diagnostice, a lipsei de standardizare a atitudinii terapeutice și specificului populației de a se prezenta tardiv la diagnostic din cauza factorilor financiari. Rezultatele obținute ne vor ajuta pe viitor să estimăm curba de învățare pentru rezidenți și tineri medici a diagnosticului ultrasonografic și a punției biopsii ecoghitate. Ca direcții viitoare de cercetare împreună cu un colectiv ce reunește membrii catedrelor de ORL Spitalul Clinic Sfânta Maria și Spitalul Clinic Colțea, Centrul de Formare în Ultrasonografie a UMF Carol Davila și îndrumătorii direcți în cadrul stagiului de mobilitate domnii doctori Daniel Tweedie, MA, FRCS (ORL-HNS), DCH, Consultant pediatric ENT, Head and Neck surgeon și Rupert Obholzer, MA, FRCS (ORL-HNS), Consultant ENT and Skull Base Surgeon, am analizat posibilitatea abordării ultrasonografiei endocavitare a extremității cefalice, ecografia laringiană și ecografia rinosinusală. Acest demers s-a concretizat și prin depunerea cererii de brevet numărul a 2015 00253/ data de depozit 07.04.2015 /BOPI NR.9/2015.

3.3. PROTOCOLUL DE STUDIU

Serviciile de ORL se confruntă în ultima perioadă cu un număr crescător alarmant de pacienți cu tumefacții la nivel cervico-facial. Etiologia acestor tumefacții poate varia de la inflamații loco-regionale (ganglioni reactivi unor infecții gingivale, inflamații parotidiene, sublinguale, ganglioni reactivi la infecții virale, TBC ganglionar, etc.), formațiuni tumorale benigne (lipoame, chiste de tract tireoglos, etc), formațiuni vasculare (malformații arterio-venoase, tumori glomice, etc.) până la entități maligne (adenopatie satelită carcinoamelor tiroidiene, laringiene, etc.) dar și patologii sistemice cum sunt limfoamele.

OBIECTIVE ȘI IPOTEZE

Ne propunem:

1. Demonstrarea utilității ultrasonografiei efectuate de către specialistul ORL cu competență în ultrasonografie ca metodă centrală în managementul tumefacțiilor cervico-faciale în vederea stratificării cazurilor cu prioritizarea pacienților neoplazici.
2. Demonstrarea utilității ultrasonografiei efectuată de către specialistul ORL cu competență în ultrasonografie ca metodă centrală în managementul tumefacțiilor cervico-faciale în vederea scăderii costurilor asociate investigării imagistice prin CT și IRM.
3. Implementarea punției biopsii ecoghitate efectuate de specialistul ORL cu competență în ecografie ca metodă de diagnostic în managementul tumefacțiilor cervico-faciale.
4. Calcularea stratificată pe leziuni morfopatologice a intervalelor de încredere ale ultrasonografiei și punției biopsii ecoghitate, fapt ce va permite evitarea intervențiilor chirurgicale pentru biopsierea pe cale clasică a tumefacțiilor cervico-faciale de etiologie benignă.
5. Compararea rezultatelor obținute cu cele din literatura de specialitate referitoare la sensibilitatea și specificitatea utilizării ultrasonografiei și a punției biopsii ecoghitate în diagnosticul tumefacțiilor cervico-faciale.
6. Utilizarea ultrasonografiei și a punției biopsii ecoghitate va permite evitarea riscurilor asociate biopsiei clasice sub AGIOT în cazul pacienților pluritarați.

7. Analiza curbei de învățare a diagnosticului ecografic și a efectuării puncției biopsii ecoghodate de către specialistul în otorinolaringologie și chirurgie cervico-facială
8. Având în vedere necesitatea de a folosi resursele limitate ale sistemului public de sănătate, propunem implementarea unui protocol de management centrat pe utilizarea ecografiei (standard, Doppler) și puncției biopsie ecoghodate (PBE) efectuate de către specialistul ORL cu competență în ecografie și nu de către specialistul în imagistică medicală, premergător sau simultan efectuării CT și biopsiei clasice sub anestezie generală cu intubație orotraheală.

MATERIAL ȘI METODE

Studiu prospectiv descriptiv pe un lot de pacienți cu tumefacții cervico-faciale (TCCF) internați în clinica de Otorinolaringologie a Spitalului Clinic Colțea București, în perioada 2013 – 2015.

Criterii de includere și excludere a pacientului în studiu

Criterii de includere:

- Pacient cu TCCF;
- Vârsta mai mare de 18 ani împliniți;
- Fără tulburări de coagulare;
- Semnarea consimțământului informat.

Criterii de excludere:

- Vârsta mai mică de 18 ani;
- alte categorii vulnerabile (pacienți cu handicap fizic sau psihic, pacienți sub tratament psihiatric, gravide, persoane fără asigurare medicală);
- Urgență medico-chirurgicală, insuficiență respiratorie acută, plăgi, traumatisme cervicale, vasculare;
- Tulburări de coagulare;
- Nu semnează consimțământul informat.

Managementul pacientului

Practic în cadrul protocolului deja existent și unanim utilizat și acceptat pacientul este supus suplimentar examinării ecografice și efectuării puncției biopsie ecoghodate cu examen citologic, fără a fi influențată conduita terapeutică asupra pacientului stabilită la internare.

Pasul 1. Internarea pacientului urmată de colectarea informațiilor necesare completării foii de observație.

Pasul 2. Examinarea ecografică a pacientului de către specialistul ORL.

Pasul 3. Examinarea prin imagistică de înaltă rezoluție CT (dacă aceasta nu este deja disponibilă în cazul investigațiilor efectuate anterior de către pacient).

Pasul 4. Efectuarea puncției biopsii ecoghodate preoperator (în limita resurselor disponibile – înveliș steril pentru sonda ecografică, gel steril, ace fine de biopsie sterile).

Pasul 5. Sancțiunea chirurgicală a patologiei cu obținerea materialului necesar examenului morfopatologic.

Pasul 6. Urmărirea evoluției pacientului la controlul post externare.

Lotul de studiu

Am analizat retrospectiv descriptiv informațiile obținute pe 172 de cazuri cu tumefacții cervico-faciale incluse în cadrul studiului **Nr. 13754 din cadrul Proiectului „Cercetarea doctorală și postdoctorală prioritate a învățământului superior românesc (Doc-Postdoc)”, contract POSDRU/159/1.5/S/137390** și prin intermediul **Grantului Tineri Cercetători nr. 33895/11.11.2014 UMF Carol Davila**. Cele 2 studii au fost aprobate de către Comisia de Etică a Cercetării Științifice UMF Carol Davila București condusă de către Prof. Univ. Dr. Mircea Ioan Popa.

Informații colectate de la pacienți

În protocolul de achiziție a datelor de la pacienții introduși în studiu pe lângă datele necesare descrierii grupului (vârstă, sex, proveniență, etc.) se va face o evaluare seriată a următoarelor variabile:

- Prezența unei tumefacții unice sau multiple, aderența tumefacției, localizarea, dimensiunile tumefacției; la momentul examenului clinic inițial/examinare ecografică/examinare CT.
- Etiologia va fi evaluată la momentul examenului clinic inițial/ examinare ecografică/ puncție biopsie ecoghidată cu examen citologic/ examinare CT/ examen histopatologic post operație clasică sub anestezie generală.

Majoritatea variabilelor sunt binominale sau ordinale categoriale pentru că evaluăm teste diagnostice imagistice sau morfopatologice la nivelul rezultatului final și a capacității de a indica etiologia tumefacției cervico-faciale.

Având în vedere că studiul de față propune ca și noutate în managementul tumefacțiilor cervico-faciale implementarea ecografiei efectuate de către specialistul ORL cu competență în ecografie generală și nu de către un specialist în imagistică medicală vom detalia sub forma de variabile criteriile sonografice de benignitate/malignitate pentru orice tumefacție.

Analiza statistică

A fost efectuată cu ajutorul programelor software Excel și SPSS.

Din punct de vedere al statisticii descriptive am analizat următoarele aspecte pentru variabilele binomiale și categoriale:

- Distribuția pe sexe a lotului de studiu;
- Distribuția pe mediu de proveniență (rural/urban) a lotului de studiu;
- Distribuția pe grupe de vârstă a lotului de studiu;
- Proporția de pacienți cu tumefacție unică sau multiplă în cadrul lotului de studiu în urma evaluării prin examen clinic ORL la internare;
- Distribuția lotului de studiu funcție de localizarea tumefacției în urma evaluării prin examen clinic ORL la internare;
- Distribuția lotului de studiu funcție de etiologia tumefacției în urma evaluării prin examen clinic ORL la internare;
- Proporția de pacienți cu tumefacție unică sau multiplă în cadrul lotului de studiu în urma evaluării prin examen ecografic;
- Distribuția lotului de studiu funcție de localizarea tumefacției în urma evaluării prin examen ecografic;
- Distribuția lotului de studiu funcție de etiologia tumefacției în urma evaluării prin examen ecografic;
- În cadrul criteriilor sonografice benign/malign vom analiza distribuția lotului de studiu funcție de variabilele: dimensiuni (transformată binomial), formă, hil, ecogenitate, margini, modificări structurale, edem al țesutului adiacent, flux Doppler, localizarea vaselor, pediculului vasculari, tipar vascular, valori impedanță (transformate binomial);
- Distribuția lotului de studiu funcție de etiologia tumefacției în urma evaluării prin puncție biopsie ecoghidată cu examen citologic;
- Proporția de pacienți cu tumefacție unică sau multiplă în cadrul lotului de studiu în urma evaluării prin examen CT;
- Distribuția lotului de studiu funcție de localizarea tumefacției în urma evaluării prin examen CT;
- Distribuția lotului de studiu funcție de etiologia tumefacției în urma evaluării prin examen CT;
- Distribuția lotului de studiu funcție de etiologia tumefacției în urma evaluării prin examen histopatologic post operație clasică sub anestezie generală.

La ora actuală în medicină este acceptat ca gold standard universal examenul morfopatologic. De aceea vom calcula parametrii de sensibilitate și specificitate raportându-ne la rezultatul morfopatologic pentru:

- Examinarea ultrasonografică per ansamblu și pe fiecare criteriu de benignitate/malignitate;
- Examinarea citologică;

Am încercat să determinăm o valoare prag a variabilei Total Criterii care să identifice cert malignitatea, sau altfel spus dacă va fi posibil evidențierea celui/aceor criterii care implică o mai mare certitudine a malignității.

În final dorim să propunem un algoritm argumentat statistic de screening și stratificare a pacienților cu tumefacții cervico-faciale în vederea managementului centrat pe utilizarea ultrasonografiei și puncției biopsii ecoghidate luând în considerare particularitățile populaționale locale.

3.4. PROTOCOLUL DE EXAMINARE ULTRASONOGRAFICĂ CERVICO-FACIALĂ

Examinarea ecografică a regiunii cervico-faciale este complexă datorită densității foarte mari de structuri anatomice. De multe ori sub presiunea timpului clinicianul este tentat să se grăbească și sub mirajul primei leziuni să omită alte aspecte ale examinării ecografice cervico-faciale astfel expunându-se riscului de malpraxis. Numai prin respectarea riguroasă a unui protocol de examinare complex și complet se poate standardiza rezultatul ecografic în cazul patologiei din sfera ORL. Necesarul tehnic este reprezentat de ecograf echipat cu sondă lineară cu o frecvență de 12 MHz cunoscut fiind faptul că o frecvență mai mică permite examinarea unor structuri profunde dar cu o rezoluție mai mică. O examinare completă a regiunii cervico-faciale presupune obligatoriu analiza structurilor patologice în fereastră Doppler fără de care există riscul interceptării unor structuri vasculare vitale. Pentru efectuarea acestei teze de doctorat am achiziționat din fonduri proprii un ecograf portabil Sonoscape S2 echipat cu o sondă liniară de frecvență variabilă până la 15 MHz, oferit ulterior în comoditate către UMF Carol Davila București. Protocolul de examinare cervico-facială propus a fost detaliat și explicitat în cadrul monografiei intitulată Atlas de Anatomie Ecografică în Otorinolaringologie publicată împreună cu un colectiv de experți în domeniu Costache A, Dumitru M, Anghel I, Cergan R, la o editură națională recunoscută CNCSIS - SITECH, Craiova, 2013, ISBN 978-606-11-3574-5, fiind prima monografie pe această temă în spațiul publicistic național.²²¹ Astfel având în vedere numărul foarte mare de structuri limfatice la nivelul acestei regiuni s-a încercat sistematizarea lor în 12 grupe ganglionare: lanțul jugular, spinal, supraclaviculă, occipitali, mastoidieni, parotidieni, submandibulari, submentonieri, retrofaringieni, pe traiectul nervului laringeu recurent, pretraheali, tiroidieni. Aceste grupe ganglionare au fost sistematizate în 7 nivele de examinare ecografică:

- Nivelul I subîmpărțit în nivelul IA și IB: IA cuprinde limfonodulii dispersați între pânțele anterioare ale mușchilor digastrici și osul hioid pe linie cervicală anterioară mediană; IB este delimitat de pânțele anterior și cel posterior al mușchiului digastric, mușchiul stilohioidian și corpul mandibulei.
- Nivelul II cuprinde limfonodulii din jurul segmentului superior al venei jugulare interne fiind delimitat anterior de mușchiul sternohioidian și marginea posterioară a glandei submandibulare cu mușchiul sternocleidomastoidian situat latero-posterior.
- Nivelul III este dispus între osul hioid (superior), marginea inferioară a cartilajului cricoid (inferior), mușchiul sternohioidian (antero-medial) și marginea posterioară a mușchiului sternocleidomastoidian (postero-lateral).
- Nivelul IV este delimitat de cartilajul cricoid (superior), clavicula (inferior), mușchiul sternocleidomastoidian (anterior) și marginea posterioară a mușchiului sternocleidomastoidian ca și reper posterior.
- Nivelul V se dispune între marginea posterioară a mușchiului sternocleidomastoidian (anterior), marginea anterioară a mușchiului trapez (posterior), unghiul format de mușchiul sternocleidomastoidian și mușchiul trapez (superior) și clavicula (inferior).
- Nivelul VI corespunde zonei delimitate între cele 2 carotide comune (lateral), osul hioid (superior) și incizura sternală (inferior).

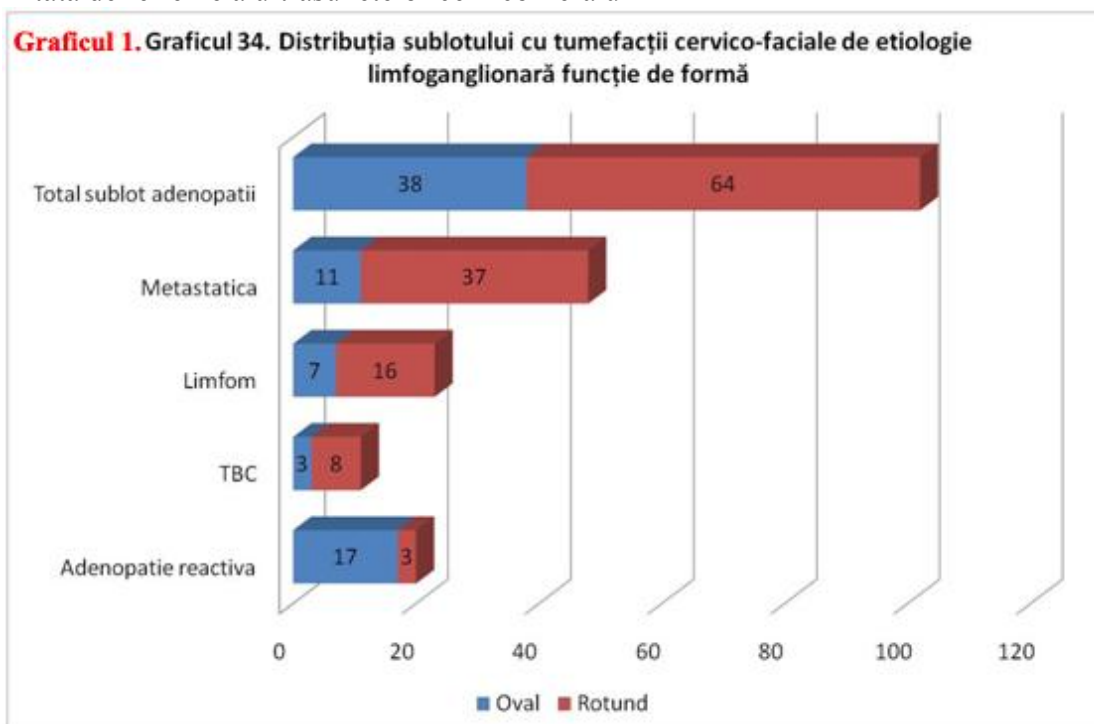
- Al șaptelea nivel de examinare ecografică este situat la nivelul regiunii faciale și corespunde glandei parotide.

3.5. ANALIZA STATISTICĂ A LOTULUI DE STUDIU

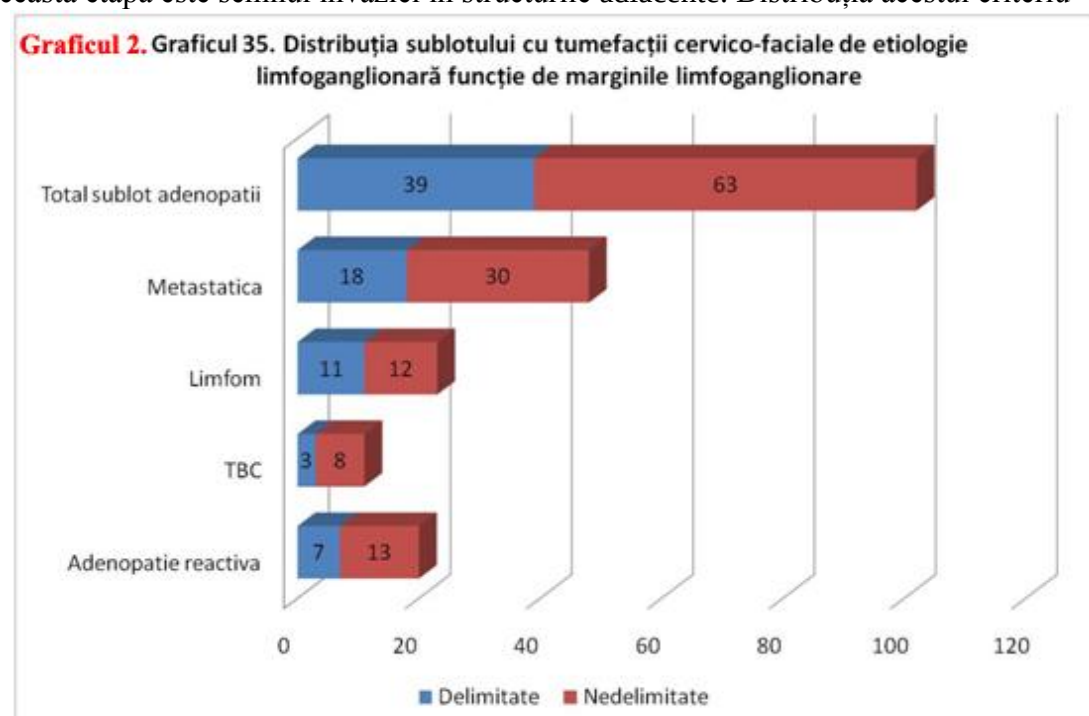
Distribuția lotului de studiu reflectă specificul clinicii ORL și anume de centru terțiar în chirurgia oncologică cervico-facială cu predominanța cazurilor cu tumefacție cervico-facială de etiologie limfoganglionară 102 cazuri (59,30%), 45 cazuri cu patologie a glandelor salivare (26,16%), 12 pacienți cu tumefacții cervico-faciale congenitale (6,98%), 7 cazuri cu patologie tiroidiană (4,07%) și alți 6 pacienți (3,49%) cu tumefacții cervico-faciale neclasificabile în categoriile menționate anterior. Din punct de vedere al distribuției funcție de sex se observă o predominanță a sexului masculin cu 114 (66,27%) din cazuri, aspect ce este întâlnit și în cadrul subplotului de cazuri cu tumefacții cervico-faciale de etiologie limfoganglionară. Mediul de proveniență are o importanță mare asupra statusului medical al pacientului în România datorită accesibilității precare la servicii medicale și programe de prevenție. În cadrul lotului nostru de studiu majoritar sunt pacienții cu mediu de proveniență urban – 99 (57,55%), dar acest aspect se modifică funcție de etiologia tumefacției cervico-faciale. Dacă analizăm distribuția pe grupe de vârstă se observă concentrarea celui mai mare număr de cazuri 55 (31,98%) în grupa de vârstă 50-59 ani, fapt specific predominanței patologiei de cauză tumorală ce se manifestă cu precădere după vârsta de 40 de ani. Sublotul de cazuri cu tumefacții cervico-faciale de etiologie limfoganglionară reunește predominant cazuri cu substrat metastatic 48 cazuri (47,06%) în contextul neoplasmelor din sfera ORL, plus 23 cazuri cu limfom (22,55%) datorită colaborării strânse cu membrii clinicii de Hemato-oncologie. În distribuția subplotului de cazuri cu tumefacții cervico-faciale limfoganglionare funcție de sex observându-se o predominanță generală de 72,54 % (74 cazuri) pentru sexul masculin în concordanță cu literatura de specialitate. Și în cazul subplotului de cazuri cu tumefacții cervico-faciale de etiologie limfoganglionară se păstrează predominanța pacienților cu proveniență din mediul urban 53 (51,96%). Numărul cel mai mare de cazuri cu tumefacții cervico-faciale de etiologie limfoganglionară este concentrat în cadrul grupei de vârstă 50-59 ani, 31 pacienți (30,39%), acest subplot având o contribuție majoră la întregul lot de studiu. Se observă o preponderență a pacienților de sex masculin mai puțin în grupa de vârstă 20-29 ani unde este un raport de 3,5:1 în favoarea cazurilor de sex feminin. Analiza distribuției subplotului cu tumefacții cervico-faciale de etiologie limfoganglionară funcție de mediul de proveniență pe grupe de vârstă demonstrează două abateri de la predominanța pacienților din mediul urban în cadrul grupelor de vârstă 40-49 ani și 60-69 ani. Pacienții cu adenopatii reactive prezintă o distribuție pe grupe de vârstă cu două maxime de incidență în cadrul grupelor de vârstă 20-29 ani și 50-59 ani. În cazul pacienților cu tumefacții limfoganglionare de etiologie TBC se înregistrează un maxim în cadrul grupei de vârstă 40-49 ani conformă cu tendința de localizare secundară ganglionară pe fondul antecedentelor TBC din tinerețe. Cazurile cu limfom au o incidență mai mare sub vârsta de 40 ani cu 14 cazuri (60,89%) în rândul tinerilor, dar și cu o concentrare secundară în cadrul grupei de vârstă 50-59 ani. Pentru cazurile cu adenopatie de origine metastatică nu am înregistrat cazuri sub grupa de vârstă 30-39 ani, concentrația maximă de 17 cazuri (35,41%) fiind înregistrată în cadrul grupei de vârstă 50-59 ani. Un număr de 68 cazuri (66,66%) au localizare multiplă a adenopatiilor, cu o predominanță a localizării unice în cazul adenopatiilor de etiologie TBC. Analiza parametrului unica/multiplă în urma analizei ecografice evidențiază o distribuție pe grupe de vârstă cu predominanța localizării multiple mai puțin în cadrul grupei de vârstă 60-69 de ani. Specific în cazul localizării unilateral/bilateral a tumefacțiilor cervico-faciale limfoganglionare este predominanța localizării bilaterale mai puțin în cadrul subplotului cu adenopatie de etiologie TBC unde se înregistrează numai localizări unilaterale. Distribuția parametrului unilateral/bilateral funcție de grupele de vârstă demonstrează o predominanță a localizării unilaterale în grupa de vârstă 20-29 explicabil prin capacitatea imunitară de

localizare a tumefacției limfoganglionare cervico-facială. Examinarea ecografică permite inventarierea numerică a limfonodulilor afectați cu o acuratețe net superioară palpării din cadrul examenului clinic. Astfel se poate analiza cantitativ nu numai calitativ parametrul unic/multiplu cu reale implicații asupra stadializării TNM a pacienților neoplazici. Detaliem distribuția lotului de studiu funcție de numărul de limfonoduli identificați în cadrul examenului ecografic. În cadrul sublotului de cazuri cu adenopatii reactive am înregistrat 40% din cazuri cu localizare unică și unilaterală. Alarmant este numărul mare de cazuri cu adenopatii TBC reflectând deteriorarea nivelului igienico-sanitar al populației. În ceea ce privește numărul de limfonoduli identificați sonografic numărul cel mai mare de cazuri se înregistrează în subgrupul cu peste 3 ganglioni identificați, 17 (73,91%). De remarcat faptul că în cazul ritmului de creștere accelerat în dimensiuni a limfonodulilor și manifestarea în populația mai tânără se înregistrează o prezentare mai rapidă a pacientului cu tumefacție cervico-faciale la specialist. Analiza sublotului de cazuri cu adenopatie de etiologie metastatică în funcție de numărul de limfonoduli identificați ultrasonografic arată un risc crescut al stadializării cazurilor de neoplasm în categoriile N2b și N2c datorită faptului că 35 de cazuri (72,91%) sunt cu mai mult de 2 limfonoduli indentificați ecografic. Prin aplicarea protocolului de examinare standardizat am putut inventaria limfonodulii în funcție de nivelul sonografic de localizare. Se observă localizarea în 45,05% din situații la nivelul III jugulo-digastric mijlociu, fiind stația de releu principală în diseminarea limfatică a patologiei indiferent de etiologie. Pentru cazurile cu adenopatie reactivă 75% dintre limfonoduli se localizează în nivelele de examinare I și II ce sunt reactive la procesele infecțioase faringiene. Specific localizării adenopatiilor de etiologie TBC este nivelul V, fenomen susținut și de datele din cadrul lotului studiat. În cazurile cu limfom, implicarea este majoritar la nivelul lanțului jugulo-digastric, nivelele II,III și IV, acest fapt neinfluențând stadializarea procesului hematologic, dar de cele mai multe ori fiind momentul tardiv al detecției prin asocierea și altor adenopatii mediastinale, axilare, inghinale ignorate anterior de pacient. Ultrasonografic se poate documenta localizarea adenopatiilor metastatice în toate nivelele de examinare ultrasonografică funcție de localizarea tumorii primare și situsurile predilecte de diseminare. Alt criteriu sonografic utilizat în analiza benignității/malignității tumefacțiilor cervico-faciale de natură limfoganglionară este diametrul. Având în vedere faptul că deseori în cadrul examinărilor CT nu sunt specificate decât valorile pentru diametrul maximal al adenopatiilor ne vom concentra asupra acestui parametru pentru a permite comparare cu examinarea CT. Similar în cadrul buletinelor morfopatologice sunt date numai diametrele maximele și acest fapt ne limitează în analiza raportului lungime/lățime. Vom analiza distribuția lotului cu tumefacții cervicofaciale de natură limfoganglionară funcție de diametrul maximal. În cazul adenopatiei reactive cazurile sunt grupate sub diametrul maximal de 30mm însă prea puține cazuri sunt sub diametrul de 10mm stabilit de literatura anterioară ca indice limită de beniginitate. Adenopatia TBC are o evoluție rapidă spre dimensiuni mari prin hipereacția imunitară ce nu reușește să controleze eficient prezența bacilară și din această cauză am înregistrat cazuri cu diametrul maximal concentrat între 30-49 mm. Dimensiuni cuprinse 20-29mm caracterizează 47,82% (11 cazuri) dintre pacienții cu limfom. Deosebit de importantă este analiza subgrupului de cazuri cu adenopatie metastatică funcție de diametrul maximal identificat sonografic, demonstrând faptul că 4 cazuri având limfonoduli cu diametrul maiximal mai mare de 60mm vor fi ulterior clasificate în categoria N3 cu un impact major asupra managementului și prognosticului. Parametrul formă este considerat un criteriu cu valoare predictivă pozitivă în ridicarea suspiciunii malignității unui limfonodul cervico-facial, Graficul 1 (Graficul 34 în cadrul tezei). Lotul nostru de studiu demonstrează faptul că 64,51% dintre cazurile cu etiologie benignă au formă ovală a limfonodulilor. Atunci când analizăm marginile limfonodulilor trebuie să avem în vedere evoluția fiziopatologică a unei adenopatii, Graficul 2 (Graficul 35 în cadrul tezei). Debutul adenopatiei asociază o reacție imunitară cu prezența unui edem periganglionar ce nu permite delimitarea corectă a limfonodulilor. În

evoluția sa prin acumularea de parenchim limfocitar ganglionul se crează o interfață net delimitată de reflexie a ultrasunetelor ce îi conferă un

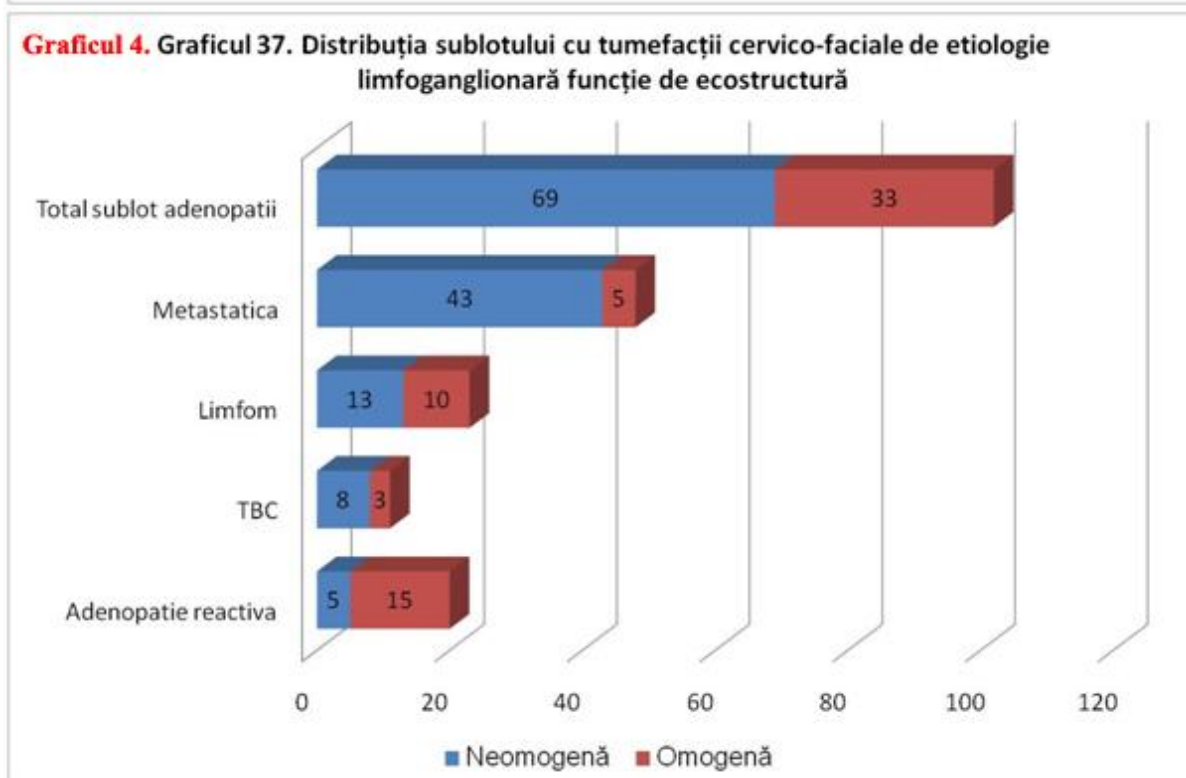
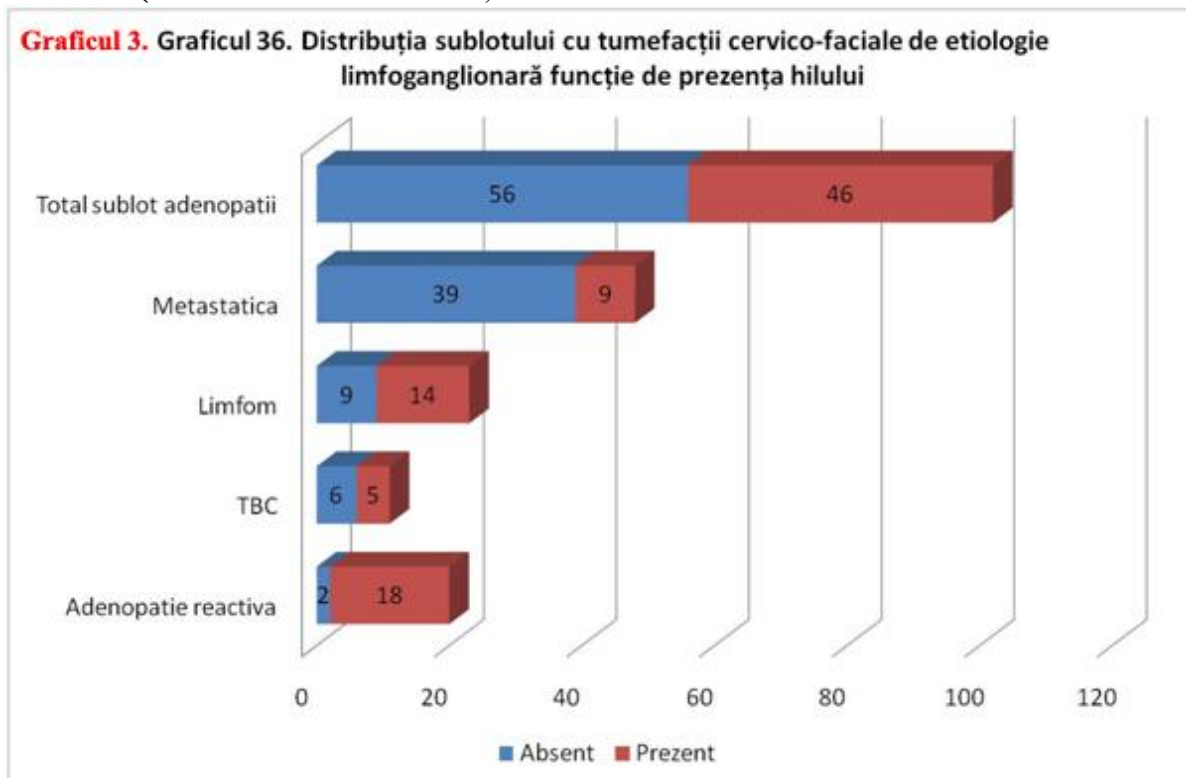


contur net delimitat. Evoluția ulterioară depinde de viteza de creștere a limfonodulului și de caracterul său metastatic. Cronicizarea unei adenopatii prin fenomenul de reacție tisulară înconjurătoare devine net delimitată, dar în cazul adenopatiei metastatice lipsa unui contur net în această etapă este semnul invaziei în structurile adiacente. Distribuția acestui criteriu



sonografic în cadrul sublotului cu tumefacții cervico-faciale limfoganglionare, cea mai neconcludentă situație fiind întâlnită în cazul pacienților cu limfom care prin evoluția agresivă a limfonodulilor pot prezenta grupe ganglionare în diferite etape ale lanțului fiziopatologic descris anterior. Un alt criteriu sonografic pentru indicarea benignității/malignității tumefacțiilor cervico-faciale de etiologie limfoganglionară este prezența/absența hilului, Graficul 3 (Graficul 36 în cadrul tezei). Hilul prezent este identificat sub forma unei regiuni

excentrice hiper/izoecogene ce are contiguitate cu țesutul adiacent și care pe măsura înaintării în vârstă este mai bine evidențiat prin acumularea de țesut adipos. Prezența hilului este un indice de benignitate, dispariția acestuia realizându-se fie prin compresie în cadrul limfonodulilor cu diametru mare, fie prin invazia metastatică a limfonodulului. Între criteriile sonografice de benignitate/malignitate se numără și ecostructura considerându-se că un limfonodul cu o ecostructură omogenă este preponderent benign și un ganglion metastatic prin apariția fenomenelor de proliferare tumorală este neomogen, iar în cadrul evoluției sale prin apariția necrozei intraganglionare acest aspect se accentuează conform datelor ilustrate, Graficul 4 (Graficul 37 în cadrul tezei).



Cel mai important criteriu sonografic cu importanță funcțională este prezența semnalului Doppler în tipar anarhic la nivelul adenopatiilor. Din punct de vedere fiziopatologic și morfopatologic în cadrul hipertrofierii adenopatiilor se produce simultan cu evoluția crescătoare a celulelor tumorale metabolic active și un proces de neoangiogenează microvasculară. Identificarea acestui proces se face sub forma unui tipar vascular anarhic accentuat față de cel normal care este limitat numai la nivelul hilului și cu implicit mai multe axe vasculare. Se observă că 85,41% dintre cazurile cu adenopatie metastatică au un tipar Doppler accentuat. Analiza datelor de specificitate, sensibilitate și acuratețe va fi efectuată în capitolul Discuții. Pentru a putea estima impactul utilizării ultrasonografiei efectuate de către specialistul ORL în managementul tumefacțiilor cervico-faciale de origine limfoganglionară am analizat cazurile și din perspectiva duratei de spitalizare și a valorii decontului, comparativ cu vârsta pacienților raportat la etiologie. Din datele de statistică descriptivă pentru întreg sublotul cu adenopatii se observă că valoarea maximă a duratei de spitalizare a fost de 17 zile, iar valoarea decontului de 6686,27 lei. Din elementele de statistică descriptivă a duratei de spitalizare și costurilor pentru sublotul cu adenopatie reactivă se observă că durata minimă de spitalizare în cadrul acestui sublot a fost de 4 zile și un cost minim de spitalizare de 1379,19 lei. Din datele de statistică descriptivă pentru sublotul cu adenopatie de etiologie TBC, durata de spitalizare este maxim de 7 zile funcție de complexitatea cazului, însă trebuie menționat faptul că prezența pacienților cu etiologie bacilară reprezintă un risc pentru pacienții imunosupresați prin prezența unui procedeu neoplazic și implică o stratificare a cazurilor pe baza ultrasonografiei pentru a diminua acest risc. În cazul sublotului de cazuri cu limfom datele descriptive demonstrează un minim al duratei de spitalizare de 2 zile, acest fapt datorându-se colaborării directe cu secția de hematologie. După efectuarea procedurii biopsice efectuându-se transferul pacientului spre secția de hematologie. Costurile sunt mult mai mari pentru cazurile cu adenopatie metastatică datorită prezenței procedurilor chirurgicale rezecționale (laringectomie totală, faringo-laringectomie totală, amigdalectomie, biopsii și evidări ganglionare pentru stadializarea carcinomului nazofaringian, etc.). În cazul acestora ultrasonografia este o investigație imagistică de screening ce permite o prestadializare a cazului și îndrumarea din serviciul ORL primar spre serviciile ORL terțiare de chirurgie oncologică cu o mai bună distribuție a resurselor materiale și umane în cadrul sistemului sanitar. Valorile minime ale duratei de spitalizare și valorii decontului pentru acest sublot fiind de 7 zile respectiv 2793,07 lei. Pornim de la premisa general valabilă că prin înaintarea în vârstă pacientul acumulează comorbidități ce vor necesita o evaluare și urmărire postoperatorie suplimentară cu o durată de spitalizare mai mare și implicit costuri adăugate și o valoare crescătoare a decontului la externare. Prin regresie statistică am demonstrat asocierea strânsă între vârsta pacientului la internare și durata spitalizării, $p < 0,001$. Similar obținem $p = 0,0003$ pentru asocierea dintre vârstă și valoarea finală a decontului. Implicit se observă că între durata de spitalizare și valoarea finală a decontului există o asociere semnificativă statistic, $p < 0,001$. Astfel se observă că prin scăderea duratei de spitalizare se pot eficientiza costurile, în cadrul duratei de spitalizare în perioada preoperatorie un grad ridicat de temporizare rezidă din programarea pentru investigații imagistice neexistând un mecanism de prioritizare a cazurilor cu patologie neoplazică. Utilizarea ultrasonografiei în regim de ambulatoriu efectuată de către specialistul ORL pe baza unui protocol general adoptat și impus prin ghiduri de practică medicală ar fi putut preveni transmiterea cazurilor cu patologie benignă – adenopatie reactivă și de etiologie TBC - către unitatea terțiară de chirurgie oncologică cervico-facială. Astfel s-ar fi putut economisi în cazul sistemului terțiar de chirurgie oncologică un total de 41773,52 lei (costuri cu pacienții cu adenopatie reactivă) + 26614,45 lei (costuri cu pacienții cu adenopatie TBC) = 68387,97 lei semnificând un total de $117 + 68 = 185$ zile de spitalizare. Resurse financiare și de personal care altfel ar fi putut fi repartizate pentru un mai bun management al pacienților neoplazici. Din acest punct de vedere se impune necesitatea stratificării unităților sanitare și emiterea unor ghiduri clare de management al pacienților cu tumefacții cervico-faciale. Aplicând ecuația de regresie în cazul

pacienților cu patologie neoplazică dacă am scădea durata de spitalizare cu o singură zi am obține următoarea eficientizare a costurilor (48 cazuri cu adenopatie metastatică + 23 cazuri cu limfom) x 372,51 lei= 26448,21 lei. Revenind la distribuția lotului total de pacienți cu tumefacții cervico-faciale în cadrul sublotului de 12 cazuri cu patologie congenitală au fost incluse 1 caz cu limfangiom, 1 caz cu hemangiom, 1 caz de chist dermoid, 4 cazuri de chist branhiat și 5 cazuri de chist de tract tireoglos. Într-un caz de chist de tract tireoglos ultrasonografia a ridicat suspiciunea prezenței unei metastaze de carcinom tiroidian identificată printr-o zonă neomogenă a conținutului chistic și hipersemnal în fereastra Doppler. Acest aspect a fost ulterior confirmat histopatologic, fără prezența vreunei formațiuni la nivelul glandei tiroide. Sublotul cu tumefacții cervico-faciale prin patologie tiroidiană a reunit 7 cazuri cu gușă polinodulară. Ecografia a permis evaluarea raporturilor anatomice cu structurile adiacente, însă pentru un management corect și complet al acestor cazuri este necesară colaborarea cu specialistul endocrinolog. Considerăm că atitudinea corectă pentru aceste cazuri este investigarea ambulatorie și îndrumarea către centrul terțiar Institutul Național de Endocrinologie C.I. Parhon. Referirea acestor cazuri către unitatea terțiară de chirurgie oncologică cervico-facială a fost justificată datorită dimensiunilor mari ale formațiunii tiroidiene și compresiei extrinseci asupra structurilor adiacente, în aceste cazuri considerăm că este necesară instituirea unei echipe mixte chirurg endocrinolog, specialist ORL și specialist endocrinologie, sau o mai bună prevenție a progresiei pacienților cu patologie tiroidiană spre forme cu gușă polinodulară gigantă. Categoria denumită Altele cuprinde 6 cazuri printre care se numără 1 caz cu un corp străin cervical, 2 pacienți cu flegmon difuz cervical și 3 cazuri cu lipom. Corpul străin cervical a fost un element metalic rezultat în cadrul procesului de așchiere industrială ulterior neglijat de către pacient suprainfectat, ecografia fiind utilă pentru reperarea corpului străin și extragerea prin incizie minimală. Cele 2 cazuri cu flegmon difuz cervical au fost investigate sonografic pentru a se vizualiza gradul de extensie a colecțiilor purulente cervicale, planificarea inciziilor efectuate și vizualizarea elementelor de risc chirurgical, aceste cazuri reprezentând urgențe medico-chirurgicale la pacienți imunosupresați. În privința lipoamelor ecografia permite un diagnostic facil cu temporizarea cazurilor comparativ cu patologia neoplazică și minimizând necesitatea altor metode imagistice de înaltă rezoluție. Cazurile cu patologie a glandelor salivare (45 de cazuri) au beneficiat și de puncție biopsie ecoghidată ecografic – 30 de cazuri. Dintre acestea 16 au fost cazuri cu patologie tiroidiană și 29 cu afecțiuni ale glandei submandibulare. 18 dintre cazuri au reprezentat formațiuni tumorale maligne cu o predominanță a adenomului pleomorf malignizat datorită neglijării terapeutice îndelungate a formațiunilor preexistente. Un caz aparte a fost cel al unei paciente cu Sindrom Sjogren, care inițial a fost diagnosticată prin test Schirmer, ulterior prin examinări seriate ecografice fiind urmărite modificările structurale de la nivelul glandelor salivare simultan cu pozitivarea elementelor din bateria de anticorpi ce reprezintă criteriile serologice. Vom detalia caracteristicile acestui sublot în cadrul capitolului ce analizează utilizarea puncțiilor biopsii ecoghodate.

3.5.1. EXEMPLE DIN CAZUISTICA PROPRIE

Vom ilustra criteriile sonografice de benignitate/malignitate și diagnosticul diferențial al tumefacțiilor cervico-faciale pe o serie de cazuri proprii incluse în analiza statistică: adenopatie reactivă; limfom laterocervical; TBC ganglionar; limfonoduli metastatici; metastază de carcinom slab diferențiat; formațiuni congenitale de tipul chistelor de tract tireoglos, chiste branhiale, limfangioame sau chiste dermoide; malformație arterio-venoasă între vena lacrimală și artera zigomatico-orbitară; lipoame.

3.6.ANALIZA SUBLOTULUI CU PUNCȚIE BIOPSIE GHIDATĂ ECOGRAFIC

Standardul de aur în diagnosticul de certitudine este reprezentat de examenul histopatologic, dar într-o perioadă aflată sub semnul cost-eficienței, imperativului de a fi cât mai puțin invazivi asupra pacientului și de a stratifica pacienții funcție de benignitatea/malignitatea leziunilor a luat amploare diagnosticul citologic prin puncții biopsii pe ac fin cu sau fără ecoghidaj. Protocolul de efectuare a puncțiilor biopsii pe ac fin ecoghidate este alcătuit dintr-o succesiune de pași a căror ordine trebuie respectată cu strictețe pentru siguranța pacientului și a maximiza șansele prelevării corecte a unui eșantion de material bioptic diagnostic. Din această cauză procedura trebuie efectuată în prezența a 2-3 cadre medicale care să cunoască procedura și să răspundă de pașii cheie pentru a scurta timpul de procedură.

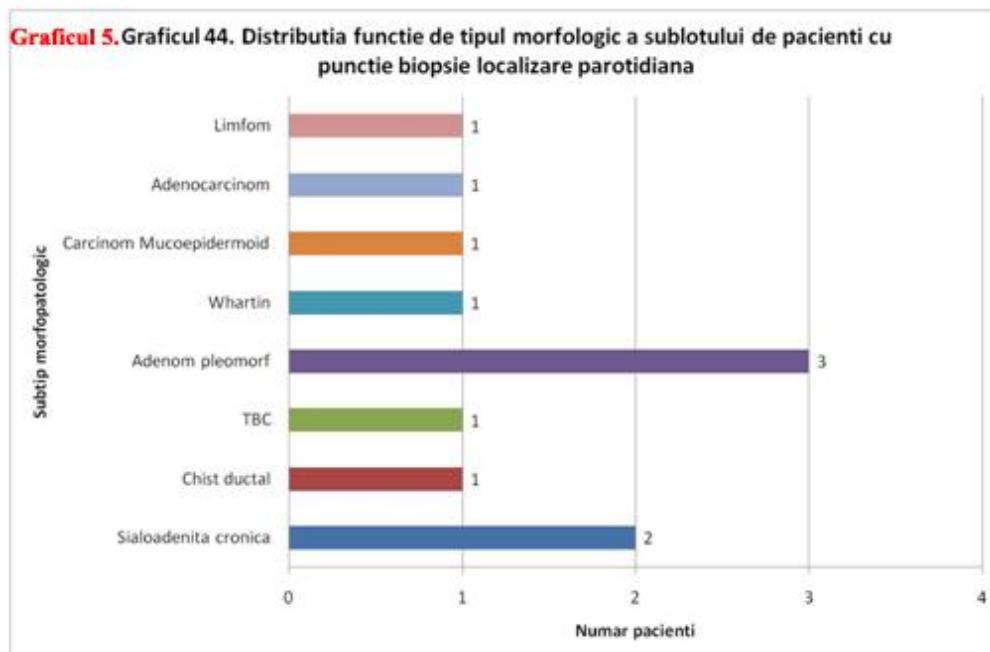
Protocolul de efectuare a puncției biopsii ecoghidate este următorul:

1. Poziționarea pacientului în decubit dorsal cu extensia regiunii cervicale și capul rotat de partea opusă leziunii ce urmează a fi biopsiată.
2. Pregătirea echipamentului de biopsie: ac fin de biopsie steril de unică folosință, set de unică folosință cu învelitoare sterilă pentru transductorul ecografic și plic de gel steril, lame de microscop curate.
3. Dezinfectarea regiunii cervicale cu respectarea măsurilor de asepsie.
4. Nu recomandăm utilizarea infiltrațiilor locale cu xilină deoarece modifică planurile anatomice, pentru creșterea încrederii pacientului se poate aplica local preintervențional gheață dacă este disponibilă.
5. Examinarea cu calm și în detaliu a structurii ce urmează a fi biopsiată atât în modul standard cât și în modul Doppler pentru a analiza axele vasculare, sursele vasculare posibile ale formațiunii tumorale și a prestabili traiectul de deplasare a acului fin.
6. La nivelul transductorului poate fi atașat un dispozitiv de ghidaj al acului sau introducerea acului poate fi efectuată sub tehnică liberă. Poziționarea traiectului acului poate fi realizată perpendicular pe fasciculul de ultrasunete la mijlocul laturii lungi a transductorului sau longitudinal cu fasciculul de ultrasunete la mijlocul laturii scurte a transductorului liniar. Pentru a micșora costurile am ales introducerea acului prin tehnica liberă fără ajutorul dispozitivelor adiționale de ghidaj.
7. Introducerea acului trebuie să se realizeze la vedere pe tot traiectul său, dacă acul nu este vizibil după pătrunderea subtegumentară până la nivelul primei gradații de pe el, fapt ce echivalează cu introducerea a 1 cm din lungimea acului, este necesară executarea de manevre de baleiere a transductorului până se observă acesta. În cazul în care nu se observă acul, nu se continuă introducerea lui și se recomandă extragerea și reintroducerea lui. Dacă unghiul sub care este introdus acul nu este cel satisfăcător nu se recomandă extragerea acului ci retușarea angulației pe parcursul introducerii sale, având grijă să nu intrăm în conflict cu axele vasculare.
8. Acul se introduce continuu până la nivelul leziunii necesare a fi biopsiate, pentru o manevrabilitate mai ușoară și a preveni îndoirea acului recomandăm utilizarea în regiunea cervico-facială a acelor cu o lungime de maxim 90mm.
9. Odată poziționat acul în centrul leziunii sau în porțiunea de interes a formațiunii vizate se scoate ghidul central al acului și se atașează la acesta sistemul aspirativ. Sistemul aspirativ poate fi reprezentat de o seringă sterilă manevrată de către ajutor, acesta având rolul să obțină prin tracționare vidul necesar sucțiunii materialului bioptic sau atunci când este disponibil atașarea unui pistol aspirativ ce permite efectuarea procedurii de către o singură persoană fără ajutor suplimentar.
10. În cazul în care prin fenomenul de capilaritate sau prin efectul de vid nu se obține o cantitate de material bioptic la nivelul seringii, se vor efectua fenomene de avansare și basculare a vârfului acului la nivelul leziunii de interes în vederea dezorganizării citologice și fragmentării microscopice cu mărirea cantității de aspirat.

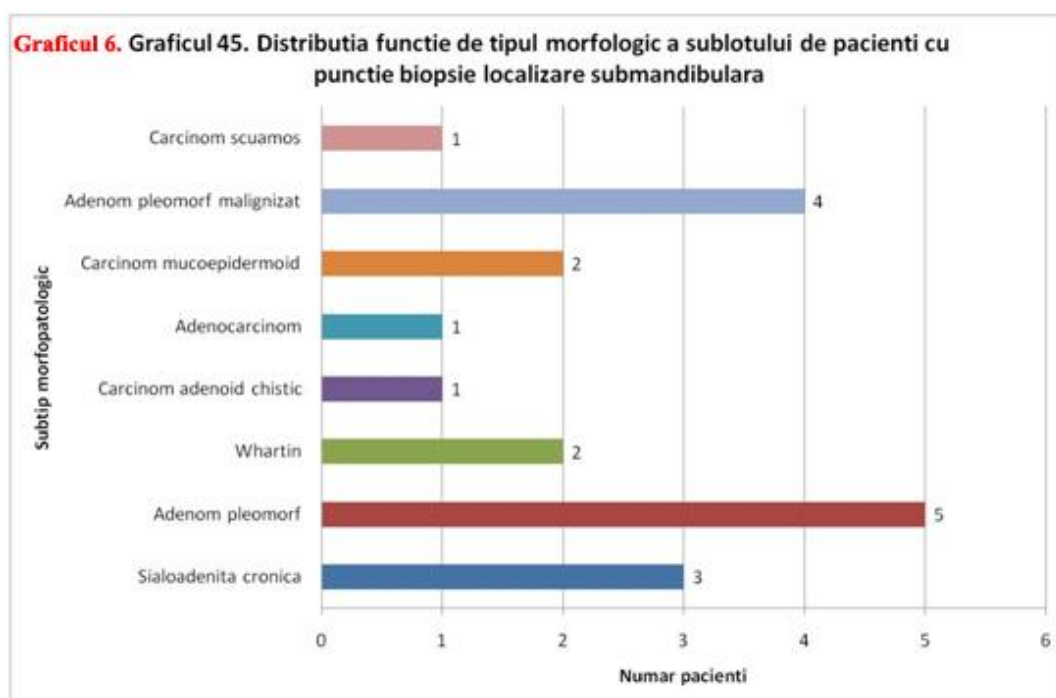
11. După obținerea unei cantități satisfăcătoare de aspirat se eliberează pistonul seringii și se extrage complexul ac-seringă de la nivelul formațiunii de biopsiat. Menținerea vidului ar permite contaminarea probei cu elemente celulare de pe traiectul de introducere al acului și implicit un diagnostic incorect.
12. În tot acest timp se realizează compresia regiunii prin prezența transductorului ecografic în acest fel prevenind mișcările bruște ale pacientului și controlul întregii proceduri pentru a preveni accidente și incidentele.
13. Specific protocolului aplicat în cazul prezentei cercetări este trecerea consecutivă pentru prelevarea de material bioptic cu două ace fine de biopsie de diametre diferite, mai întâi un ac de biopsie mai gros ce nu v-a exploata fenomenul de capilaritate la maxim dar prin mișcările de avansare, baleiere și retracție va permite fragmentarea de țesut ce ulterior va fi aspirat mult mai ușor cu ajutorul acului secund ce va fi de diametru mai mic și implicit va atrage un fenomen de ascensiune capilară mai pronunțat. În felul acesta sperăm să nu fie necesară repetarea procedurii bioptice pe motivul obținerii unui frotiu necorespunzător.
14. Materialul bioptic se exprimă cu forță la nivelul lamei de microscopie, pentru a obține o cantitate mai mare de material bioptic exprimarea poate fi îmbunătățită prin tragerea unei cantități mici de ser fiziologic și repetarea exprimării. Frotiul se întinde cu ajutorul unei alte lame de microscopie astfel obținându-se lame suplimentare pentru a fi analizate de către morfopatolog. În felul acesta pentru fiecare ac de biopsie folosit se obțin minim 2 lame de frotiu, numărul fiind mai mare pentru aspiratele fluide în cazul cărora procedeul de întindere al frotiului fiind repetat până la obținerea pe lamă a unui strat celular uniform.
15. Se examinează din nou zona de puncție pentru a se observa incipient posibilele incidente sau accidente de puncție.
16. La nivelul zonei de punționare se menține ulterior autopresiune constantă pentru a preveni formarea de hematoame.

Pentru fixarea frotiului am ales tehnica uscării la aer având în vedere experiența anterioară a departamentelor chirurgicale în lipsa spray-urilor fixative. Această tehnică are avantajele evidențierii diferențelor dintre dimensiunile celulare și cele nucleare cu o fixare bună în cazul frotiurilor cu o fluiditate redusă caracteristice prelevărilor de la nivelul formațiunilor cervico-faciale nontiroidiene. Sunt reunite datele obținute în cadrul **Proiectului „Cercetarea doctorală și postdoctorală prioritate a învățământului superior românesc (Doc-Postdoc)”, contract POSDRU/159/1.5/S/137390** și prin intermediul **Grantului Tineri Cercetători nr. 33895/11.11.2014 UMF Carol Davila**. Criteriile de includere și excludere pentru pacienți au fost enunțate în cadrul capitolului anterior de materiale și metode. Din datele preliminare ale studiului și având în vedere fluxul de pacienți am decis concentrarea eforturilor financiare și practicarea puncției biopsii ecoghidate preoperator doar la sublotul de pacienți cu tumefacții ale glandelor salivare care urmau să fie supuși unei intervenții chirurgicale. În felul acesta putând raporta diagnosticul citologic la diagnosticul histopatologic. Resursele financiare au permis achiziționarea a 30 de seturi de biopsie (ace fine de biopsie plus învelișuri sterile pentru sonda ecografică și gel steril). Distribuția pe grupe de vârstă a acestui sublot de pacienți înregistrează o concentrare maximă de cazuri în grupa de vârstă 50-59 ani. Atipic față de tendința generală în cadrul lotului de studiu în cadrul acestui sublot se înregistrează o predominanță a cazurilor de sex feminin 17 (56,66%). Datorită localizării superficiale cervicale și mai ales faciale prin impactul estetic major este indusă prezentarea mai rapidă a pacienților către medicul specialist. Dacă analizăm distribuția sublotului per patologie benignă/malignă funcție de mediul de proveniență se observă că 75% dintre cazurile cu neoplasm provin din mediul rural prin prisma faptului că neglijează evoluția îndelungată a adenoamelor pleomorfe până în faza de degenerare malignă. Spre deosebire de literatura de specialitate în cadrul acestui sublot avem o predominanță a patologiei glandei

submandibulare maligne. Se observă un aspect îngrijorător prin concentrare unui număr mare de cazuri de adenom pleomorf cu localizare parotidiană, prezența unei tumefacții la nivel facial fiind un simptom care ar trebui să genereze prezentarea pacientului precoce la medicul specialist, Graficul 5 (Graficul 44 în cadrul tezei). Aplicarea criteriilor sonografice și a puncției biopsii ecoghidate ar fi putut argumenta temporizarea intervenției chirurgicale în cazul pacienților cu diagnostic final de sialoadenită cronică, Graficul 6 (Graficul 45 în cadrul tezei).



În concordanță cu literatura de specialitate patologia benignă înregistrează o distribuție bimodală în cadrul grupelor de vârstă 30-39 ani și 50-59 ani, pe când patologia malignă se manifestă după vârsta de 50 de ani. Analiza datelor referitoare la sensibilitatea și specificitatea examenului clinic, ultrasonografic și a rezultatului citologic al puncției biopsii ecoghidate va fi efectuată comparativ în cadrul capitolului intitulat Discuții. Prin aplicarea testului X^2 se obține o asociere semnificativă statistic între variabila vârstă și diagnosticul final benign/malign, $p < 0,001$, în cazul sublotului de pacienți cu patologie a glăndelor salivare.



Însă localizarea parotidiană/ submandibulară nu prezintă o asociere semnificativă statistic, $p=0,278$ pentru diagnosticul benign/malign deoarece fiind un centru terțiar se înregistrează un număr reprezentativ de pacienți cu neoplasme în ambele localizări glandulare, deși în literatura de specialitate se acordă un procentaj ridicat în favoarea localizării parotidiene. Similar distribuția pe sexe nu este semnificativă statistic deși în cazul patologiei cervico-faciale în populația generală se acordă o predominanță sexului masculin, $p=0,175$. Apartenența la mediul rural/urban prezintă un grad ridicat de asociere statistică față de diagnosticul benign/malign, $p<0,05$, prin numărul reprezentativ de adenoame pleomorfe neglijate cu evoluție îndelungată, prezentate tardiv la medicul specialist în stadiul de transformare malignă. Diagnosticul clinic benign/malign nu se asociază semnificativ statistic, $p=0,052$, prezentând tendința de subdiagnosticare a malignității luând în considerare prezentarea pacientului prin transfer din provincie prin prisma limitărilor tehnice și a dificultăților rezecționale chirurgicale. Diagnosticul ecografic benign/malign reușește să ridice gradul de asociere statistică față de diagnosticul final benign/malign, $p=0,0053$, dar asocierea semnificativă statistic se obține însă numai în cazul diagnosticului citologic benign/malign, $p<0,001$. Am încercat să stabilim care ar fi impactul implementării puncției biopsii ecoghidate prin prisma costurilor asociate diagnosticului și tratamentului pacienților cu patologie a glandelor salivare. Am analizat datele de statistică descriptivă ale sublotului cu puncție biopsie ecoghidată funcție de vârsta, durata spitalizării și valoarea finală a decontului. Similar lotului cu tumefacții cervico-faciale de etiologie limfoganglionară pornim de la premisa că un pacient în etate va necesita un număr suplimentar de zile de spitalizare pre și post-operator și implicit o valoare mai mare a decontului la externare. Variabila vârstă are un grad ridicat de colerație cu numărul de zile de spitalizare, $p=0,026$, fiind vorba de un sublot limitat de cazuri apreciem această valoare de $p<0,05$ ca semnificativă statistic. Și în privința valorii finale a decontului $p=0,010$, raportat la vârsta pacientului, datorită faptului că pe lângă taxa hotelieră se adaugă o medicație complexă ce trebuie suplinită din resursele directe ale unității sanitare. Se observă o corelație semnificativă statistic între durata de spitalizare și valoarea finală a decontului, $p<0,001$. Astfel pentru o scădere a duratei de spitalizare cu o zi în cazul pacienților cu neoplasm se vor putea economisi $12 \times 236,73 = 2840,76$ lei adică echivalentul rezolvării altui caz de valoare medie, acest fapt fiind realizat printr-o prioritizare a accesului la investigațiile imagistice de înaltă rezoluție pentru aceste cazuri. Folosind ecuația de regresie pentru cele 18 cazuri cu patologie benignă s-ar fi putut economisi 46100,63 lei și nu ar fi fost utilizate resursele unui centru terțiar de diagnostic și tratament în chirurgie cervico-facială.

3.6.1. EXEMPLE DIN CAZUISTICA PROPRIE

Prezentăm și comentăm din cazuistica proprie pacienți cu: sialolitiază; abces parotidian; TBC parotidian; adenom pleomorf parotidian; tumoare Warthin submandibulară; sialadenită post radioterapie; adenom pleomorf transformat malign; carcinom mucoepidermoid; carcinom adenoid chistic. Activitatea în cadrul tezei doctorale a permis detalierea examinării ecografice a pacienților cu afecțiuni ale glandelor salivare în cadrul unei monografii publicate sub titlul Patologia ecografică a glandelor salivare împreună cu un colectiv ce reunește specialiști în domeniu Cergan R, Dumitru M, Mușat GC, Costache A, Anghel I, Marinescu AN; la o editură națională recunoscută CNCSIS - Editura Aius PrintEd, 2016, ISBN 978-606-562-612-6, fiind un element de noutate într-un spațiu publicistic național centrat pe ultrasonografia tiroidiană și neglijând patologia glandelor salivare.²²⁷

3.7.EXTENSIA UTILIZĂRII ULTRASONOGRAFIEI – ECOGRAFIA INTRACAVITARĂ

Una dintre cele mai vechi încercări de utilizare a ecografiei intracavitare în diagnosticul patologiei din sfera ORL îi aparține lui Steinhart H, et al.²²⁸ care a atașat un transductor la un

braț telescopic dublu articulat și a evaluat 48 de cazuri cu formațiuni tumorale faringiene, amigdalene și la nivelul sinusurilor piriforme, concluzionând că utilizarea ecografiei intracavitară ar putea ajuta în decizia cu privire la abordul endoscopic sau lateral al patologiei tumorale. Vom ilustra pas cu pas examinarea experimentală ecografică intracavitară a cavității bucale și faringelui la pacienți intubați orotraheal preoperator pentru amigdalectomie sau evidare ganglionară asociată cu biopsie rinofaringiană. Pentru această examinare am folosit o sondă în L intracavitară Sonoscape 10L2 cu frecvență variabilă până la 10MHz. Sonda este îmbrăcată în cover steril Civflex în care s-a introdus gel steril și ulterior creșterea conductanței ultrasunetelor este menținută prin aplicarea locală de gel steril. Pe parcursul intubației orotraheale și a examinării endocavitare se montează un depărtător bucal autostatic. Propunem ca examinarea endocavitară să se efectueze în următorii pași: 1 - examinarea segmentului anterior al limbii, 2 - vestibul bucal, 3 - șanț gingivo-labial, 4 - palat dur, 5 – palat moale, 6- amigdală linguală, 7 – lojă amigdaliană, 8 – perete posterior faringian, 9 – rinofaringe, 10 – perete lateral faringian.

3.7.1. PROPUNERE BREVET DE INVENȚIE

Având în vedere posibilitatea tehnică a examinării ecografice a rinofaringelui și numărului foarte mare de cazuri cu patologiei tumorală la acest nivel care prezintă inițial biopsii neconcludente datorită prelevării fragmentului biptic strict de la nivelul mucoasei fără a putea vizualiza profunzimea de la care acesta este preluat am depus la OSIM o cerere de brevet privind un dispozitiv și o tehnică de prelevare a unei biopsii ecoghidate endocavitar transnazal de la nivelul rinofaringelui cu numărul a 2015 00253/ data de depozit 07 04 2015 /BOPI NR.9/2015. Dispozitivul inventat de ghidaj atașat este confecționat din policlorură de vinil prin turnare; prezintă un orificiu central cu diametrul de 2,7 mm prin care se introduce tija endoscopică rigidă standard, iar prin orificiul superior cu diametrul de 0,6 mm se introduce acul fin de biopsie standard, prin acest montaj se constituie un ansamblu fix ce permite mișcarea cuplată a celor două elemente endoscop și ac de biopsie. Primul pas al metodei de biopsiere endoscopică ecoghidată intracavitară a rinofaringelui conform invenției este reprezentat de anestezia locală a rinofaringelui, atât prin anestezia cu meșă îmbibată cu xilină, cât și prin utilizarea spray-ului cu xilină. Meșa folosită este confecționată în cadrul oricărei secții de Otorinolaringologie din tifon și este îmbibată cu xilină. Meșa se introduce la nivelul narinei pe sub cornetul nazal inferior și peste palatul dur până în rinofaringe și este menținută timp de 3 minute. Prin introducerea spray-ului cu xilină și pulverizarea sa la nivelul buzelor, arcadei dentare superioare, arcadei dentare inferioare, palatului dur, palatului moale și rinofaringelui se va aboli aproape complet reflexul de vomă în stare vigیلă a pacientului. Pasul următor este reprezentat de introducerea ghidului de plastic standard prin narina anesteziată pe sub cornetul nazal inferior peste palatul dur până la vizualizarea capătului distal plonjând posterior de vâlul palatin și interceptarea sa cu o pensă anatomică curbă standard și extragerea sa pe sub arcada dentară superioară. Apoi de ambele capete ale ghidului de plastic standard se trage spre exterior și se înoadă și vor fi menținute în tensiune de către asistentă, astfel realizându-se suspensia vâlului palatin. Se introduce ansamblul format din endoscop optic 0 grade standard cu ac fin de biopsie atașat prin dispozitivul de ghidare prin narina pe sub cornetul nazal inferior peste ghidul de plastic standard până la nivelul rinofaringelui și concomitent se va introduce transductorul ultrasonografic în L standard printre buze între arcada dentară inferioară și arcada dentară superioară pe sub ghidul de plastic ce suspendă vâlul palatin până la nivelul rinofaringelui. La introducere se va apăsa pe limbă și se va merge medial de amigdala palatină în așa fel ca segmentul angulat al transductorului ultrasonografic să treacă pe sub vâlul palatin suspendat și să aibă un traiect ascendent la nivelul rinofaringelui. Cu ajutorul endoscopului transnazal cu tija de 0 grade standard poate fi identificat torusul tubar și se poate vizualiza pătrunderea transductorului ultrasonografic în L standard la nivelul rinofaringelui și manevrarea sa pentru o poziționare cât mai exactă la

nivelul procesului patologic vizat. Imaginea ecografică obținută astfel va permite vizualizarea și biopsierea tuturor straturilor anatomice ale rinofaringelui până la coloana vertebrală. Sunt necesare eforturi și studii suplimentare pe un număr mai mare de pacienți pentru a deprinde tehnica examinării ultrasonografice endocavitară a extremității cefalice în vederea aplicării cât mai corecte intraoperator sau în scop diagnostic pe pacient sub anestezie locală. După publicarea brevetului de invenție vom căuta să obținem sursele de finanțare necesare construirii dispozitivului de ghidaj și aplicării procedurii de biopsiere endocavitară ecoghidată sub control endoscopic. În cadrul cercetării postdoctorale vom aplica examinarea ecografică ecoghidată la pacienții cu patologie endofaringiană pentru a putea stabili limitele de sensibilitate și specificitate necesare aplicării acestei metode în cadrul serviciilor de triaj primiri urgențe unde nu sunt disponibile consulturi de specialitate ORL.

3.8. EXTENSIA UTILIZĂRII ULTRASONOGRAFIEI – ECOGRAFIA LARINGIANĂ

Una dintre primele lucrări despre ecografia laringiană a fost publicată în 1987 de către Raghavendra BN, et al.²⁴² și au analizat pe 41 de voluntari sănătoși posibilitatea utilizării ultrasonografiei în examinarea corzilor vocale. Examinarea sonografică s-a efectuat la patul bolnavului cu ajutorul unui ecograf portabil Sonoscape S2 echipat cu o sondă lineară. Pacienții au semnat consimțământul informat și examinarea ecografică nu a influențat direct atitudinea terapeutică fiind complementară ghidurilor de diagnostic actuale utilizate la nivel internațional. Pacientul este examinat în decubit dorsal cu extremitatea cefalică în hiperextensie. Primul pas este vizualizarea longitudinală pe linie mediană a laringelui și traheei cu inspecția directă a osului hioid, epiglotei, cartilajului tiroid, cartilajului cricoid și traheei, glanda tiroidă. Prin plasarea transductorului la nivelul membranei tirohioidiene în poziție transversă se poate vizualiza spațiul preepiglotic și epiglota. Corzile vocale sunt vizualizate în fereastră transversă. În continuare vom ilustra aplicarea acestei tehnici de examinare pe o serie de 4 cazuri cu diverse patologii laringiene: formațiune tumorală ce cuprinde epiglota și se extinde la nivel laringian; formațiune faringolaringiană ce invadează baza limbii, epiglota și se extinde inferior prin regiunea vestibulară până la nivelul segmentului anterior al corzii vocale stângi; istoric de patologie tiroidiană neglijată terapeutic ajunsă în stadiul dezvoltării unei formațiuni tumorale extinsă de la nivelul lobului tiroidian stâng în structurile adiacente; un caz de paralizie a corzilor vocale la o pacientă cu patologie tiroidiană. Examinarea ecografică a laringelui este o tehnică imagistică ce permite evidențierea modificărilor structurale și funcționale produse în contextul patologiei laringiene – formațiuni tumorale, traumatisme, paralizii de corzi vocale. Experiența este limitată datorită faptului că specialistul ORL se bazează pe alte tehnici de examinare: laringoscopie indirectă, fibroscopie, stroboscopie sau chiar microlaringoscopie directă.

3.9. EXTENSIA UTILIZĂRII ULTRASONOGRAFIEI – ECOGRAFIA RINOSINUSALĂ

În cadrul proiectului POSDRU/159/1.5/S/137390 prin contractul nr. 13754 / 30.05.2014, am efectuat stagiul de mobilitate academică la centrul de cercetare Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust din localitatea Londra, țara Marea Britanie, pe perioada cuprinsă între data 01.07.2015 și data 31.07.2015. Activitatea zilnică s-a desfășurat sub îndrumarea directă a domnilor doctori Daniel Tweedie, MA, FRCS (ORL-HNS), DCH, Consultant pediatric ENT, Head and Neck surgeon și Rupert Obholzer, MA, FRCS (ORL-HNS), Consultant ENT and Skull Base Surgeon și împreună cu aceștia am analizat datele adunate în cadrul activității din România și am identificat direcții noi de cercetare comune precum explorarea ecografică a sinusurilor paranazale. Heidelberg JG, et al.²⁵² sunt printre primii cercetători care raportează

utilizarea ultrasonografiei în mod A pentru analiza cazurilor cu sinuzită maxilară, fenomen ce ia amploare prin îmbunătățirea sondelor ecografice și pentru acea vreme era o alternativă viabilă pentru radiologia standard. Tehnica examinării regiunii rinosinuale se bazează pe două aspecte importante: delimitarea relativ precisă a structurilor osoase în fereastra ecografică prin fenomenul conului de umbră posterior și a faptului că la nivelul cavităților pneumatice pline cu aer penetranța ultrasunetelor este diminuată în lipsa contiguității prin prezența unui mediu înlocuitor de spațiu. Am detaliat acest protocol de examinare în 5 pași în cadrul monografiei intitulată *A Step by Step Bedside Ultrasonographic Anatomy of Head and Neck for the ENT Surgeon* împreună cu un colectiv de specialiști în domeniu Dumitru M, Anghel I, Costache A, publicată la o editură internațională recunoscută CNCSIS - Ed. SHAKER VERLAG, Aachen 2015, ISBN 978-3-8440-3848-4.²⁵⁶ Examinarea ecografică rinosinusală vizualizează sinusurile frontale prin plasarea transductorului la nivelul arcadei sprâncenoase centrat peste linia mediană. În cadrul acestei ferestre ecografice se observă peretele anterior sinus (1) și ecoul posterior generat de intersecția undelor de ultrasunete cu peretele posterior sinus (2). În cazul prezenței unui proces intrasinusal spre exemplu sinuzita acută cu umplerea cvasicompletă a sinusului va fi permisă propagarea continuă a ultrasunetelor între cei doi pereți. Examinarea rinosinusală se efectuează cu pacientul șezând și cu fața aplecată spre pământ. În acest fel conținutul rinosinusal se acumulează decliv pe peretele anterior și poate fi măsurat cantitativ. Pasul următor este examinarea pacientului cu extremitatea cefalică la verticală și în felul acesta conținutul rinosinusal dacă este fluid se va deplasa inferior confirmând suspiciune de sinuzită frontală purulentă. Nedeplasarea conținutului sinus ridică suspiciunea unei structuri chistice sau chiar a unei formațiuni sinusale. Pasul următor este examinarea contiguității scheletului osos al piramidei nazale care din cauza dificultății de mulare peste piramida nazală se va examina angulând transductorul la nivelul versantului lateral până în unghiul intern al ochiului. Structurile scheletului piramidei nazale sunt vizualizate oblic dinspre lateral: oasele proprii nazale cu efect de con de umbră posterior și cartilajele alare. Examinarea sinusului maxilar este similară conceptual cu examinarea sinusului frontal prin vizualizarea contiguității peretelui anterior sinus și a ecoului posterior generat de ultrasunete la nivelul peretelui posterior sinus. Limitările legate de volumul mai mare al sinusului maxilar rezidă din faptul că patologia chistică sau tumorală cu punct de origine la nivelul peretelui posterior este dificil de evidențiat. În cadrul lucrării publicate *Correlations between morphology and ultrasound exam in cases with nasal and paranasal sinuses pathology, R.j.of Rhinology, Vol.5, Nr.19, 167-173, 2015, p.167-172, (ANEXA 3)* colectivul de autori Dumitru M, Tweedie D, Anghel I, Cergan R, Sarafoleanu C, Costache A din care face parte și coordonatorul direct al stagiului de mobilitate a prezentat o serie de cazuri ce au beneficiat de examinarea ecografică rinosinusală. Un caz al unui tânăr cu o formațiune tumorală paranasală și cazul unui pacient cu papilom inversat invadant la nivelul sinusului maxilar cu distrucția peretelui medial sinus. Suplimentar prezentăm analiza unui caz cu reacție șinusală maxilară polipoidă unilaterală dreaptă examinat și din punct de vedere ultrasonografic. Sunt necesare studii pe un număr mai mare de pacienți pentru a valida utilizarea ultrasonografiei în vederea managementului patologiei rinosinuale. Datele obținute până la ora actuală dovedesc utilitatea în screening-ul patologiei în populația pediatrică sau în cadrul departamentelor de primiri urgențe. Dar au existat și studii ce au analizat utilitatea acestei proceduri în vizualizarea osteotomiilor practicate intraoperator în cadrul intervențiilor de rinoplastie sau pentru a putea documenta repoziționarea corectă a fragmentelor osoase în cazul traumatismelor piramidei nazale ce necesită redresare.²⁵⁷

3.10. DISCUȚII

Există o controversă acerbă cu privire la cine ar trebui să efectueze examinarea ultrasonografică: clinicianul responsabil de caz sau medicul specialist în imagistică medicală. Controversa este alimentată și de faptul că datele de sensibilitate și specificitate existente în

literatura de specialitate provin din cadrul secțiilor de imagistică medicală cu un aport limitat al clinicianului. Acest aspect se observă la o căutare în cadrul bazelor de date internaționale, spre exemplu o căutare PubMed folosind cuvintele cheie ultrasonografie, cap și gât returnează aproximativ 3600 de articole, dacă limităm această căutare funcție de afilierea autorilor vom descoperi aproximativ 10% dintre aceste articole ca îndeplinind aceste criterii de căutare. Un fenomen similar se întâlnește și în cazul efectuării puncției biopsii ecoghidate de către specialistul ORL și nu de către specialistul în imagistică medicală sau morfopatolog. Se pune problema curbei de învățare a procedurii de examinare ultrasonografică a regiunii cervico-faciale, dar datele existente în literatură sunt insuficiente. Unul dintre cele mai recente articole pe tema curbelor de învățare în ultrasonografie este publicat de către Blehar DJ, et al.²⁵⁸ și care au concluzionat că un număr de 50-75 de proceduri ultrasonografice reprezintă o curbă de învățare reală cu obținerea unor nivele de sensibilitate și specificitate similare specialistului în imagistică medicală. Badran K, et al.²⁵⁹ au realizat unul dintre puținele studii cu subiectul analizei acurateții examinării ultrasonografice efectuate de către specialistul ORL comparativ cu examinarea efectuată de către specialistul în imagistică medicală concluzionând că acuratețea examinării efectuate de către medicul curant este inferioară celei efectuate de către specialistul în imagistică medicală. Considerăm că în realitate au comparat eficiența examinării efectuate de către specialistul ORL începător cu deprinderea tehnicii prin instrucție la locul de muncă față de examinarea efectuată de către specialistul în imagistică medicală experimentat nu debutant, din această cauză explicându-se și diferența de acuratețe. Luând aceste aspecte în considerare la începutul studiului am realizat o analiză pilot comparativă a rezultatelor examinării ultrasonografice efectuate de către specialistul ORL cu rezultatele oferite de către specialistul în imagistică medicală pentru primele examinări efectuate după absolvirea cursurilor de formare în competența de ultrasonografie generală. Am publicat acest studiu pilot intitulat Comparison between surgeon-performed versus imaging specialist-performed ultrasonography for head and neck pathology. autori Dumitru M, Anghel I, Sarafoleanu C, Costache A. *Acta Medica Transilvanica*. ISSN: 2285-7079. 2015; 20(3):101-103. *CNCSIS B+indexată BDI (ANEXA 2)* concluzionând că prin deprinderea tehnicii în cadrul competenței de ultrasonografie generală curba de învățare a specialistului ORL este redusă, urmând ca în cadrul cercetării postdoctorale să abordăm și analiza curbei de învățare pentru deprinderea tehnicii de examinare ultrasonografică în cadrul programului de pregătire în rezidențiat sau chiar demararea unui program de pregătire în vederea obținerii competenței în ultrasonografie cervico-facială dedicat specialiștilor ORL. Prin aplicarea testului X^2 se obține un grad ridicat de asociere statistică între distribuția pe sex și diagnosticul final benign/malign, $p=0,0017$, fapt ce confirmă incidența crescută a tumefacțiilor cervico-faciale de natură limfoganglionară la bărbați. Proveniența din mediul rural sau urban nu este semnificativă din punct de vedere statistic pentru diagnosticul final benign/malign, $p=0,061$. Distribuția lotului de studiu pe grupe de vârstă funcție de etiologie prezintă un grad ridicat de asociere statistică, $p=0,0041$, acest fenomen fiind indus de prezența cazurilor cu limfom ce se manifestă similar datelor epidemiologice de la nivel mondial în cadrul populației tinere în decada 3-4 de viață. Similar se obține o valoare $p=0,0014$ pentru asociere dintre localizarea unică/multiplă și diagnosticul final al tumefacției limfoganglionare. Importantă din punct de vedere statistic este și localizarea unică/multiplă $p=0,0011$, valorile acestea la limită fiind explicate prin dimensiunea lotului de pacienți, extinderea cercetării pe un număr mai mare de cazuri ar fi permis obținerea unor valori semnificative statistic. Paradoxal nu se obține un grad ridicat de asociere statistică pentru numărul de formațiuni limfoganglionare identificate per caz funcție de etiologie, $p=0,049$. Asocierea dintre localizarea tumefacției limfoganglionare pe nivele de examinare ecografică este semnificativă statistic, $p<0,001$, nivelul III de examinare ultrasonografică fiind în general primul responsabil la diseminarea proceselor neoplazice în cadrul grupului de studiu. Semnificativă din punct de vedere statistic, $p<0,001$, este și asocierea dintre diametrul maximal măsurat în mm în cadrul examinării ultrasonografice și etiologia finală a tumefacției cervico-faciale de natură limfoganglionară.

Analiza din punct de vedere a semnificației statistice a criteriilor sonografice de benignitate/malignitate a evidențiat o asociere semnificativă statistic între forma rotund/oval a formațiunii limfoganglionare, $p < 0,001$. Absența hilului se asociază semnificativ statistic cu diagnosticul final al etiologiei maligne, $p < 0,001$. Dar în ceea ce privește criteriul ecografic al delimitării structurii limfoganglionare din punct de vedere ecografic datele sunt contradictorii cu literatura de specialitate atât prin prisma unui grad mai mare de subiectivism și operator dependență, dar mai ales prin faptul că delimitarea structurilor benigne inflamatorii de tipul TBC poate să fie inexactă datorită edemului periferic inflamator similar unei reacții de corp străin bacilar, și nu se obține un grad ridicat de asociere statistică.²⁶⁰ Ecostructura omogenă/neomogenă se asociază semnificativ statistic cu natura benignă/malignă, $p < 0,001$. Hipersemnalul Doppler se asociază semnificativ statistic cu diagnosticul morfoopatologic al formațiunilor maligne reflectând activitatea metabolic intensă a metastazelor limfoganglionare inductoare de neoangiogeneză, $p < 0,001$. În literatura de specialitate unul dintre criteriile utilizate pentru delimitarea formațiunilor benigne de cele potențial maligne este diametrul limită de 10mm.²⁶¹ În cazul lotului nostru de studiu am trasat curba ROC pentru variabila diametru maximal în vederea evidențierii unei valori prag pentru diferențierea benign/malign. Astfel obținem o valoare prag de 19mm a diametrului maximal măsurat ultrasonografic pentru a diferenția limfonodulii benigni de cei maligni. Această valoare este mai mare decât cea de 10mm considerată conform literaturii de specialitate. Însă acest fenomen se explică prin faptul că vorbim despre o valoare prag în cazul unui centru terțiar și în general cazurile fiind trimise din teritoriu spre a fi rezolvate au trecut deja prin triajul conform valorii de 10mm. Propunem această valoare prag de 19mm a fi utilizată în centrele terțiare cu o sensibilitate de peste 90% și o specificitate de 80%. Luând în considerare aceste date statistice prin regresie logistică am încercat să determinăm o ecuație de calculare a riscului de malignitate pentru cazurile cu tumefacții cervico-faciale de etiologie limfoganglionară. Prezentăm această ecuație ce reunește variabilele de localizare a formațiunii limfoganglionare pe nivele de examinare sonografică, IA-VII; diametrul maximal măsurat ecografic în mm, caracteristicile ultrasonografice de benignitate/malignitate prezente la structura limfoganglionară cu diametrul maximal, vârsta pacientului și sex. După cum se poate observa nu am luat în considerare variabilele nesemnificative cu informație redundantă precum localizarea unică/multiplă, unilateral/bilateral, numărul total de formațiuni cuantificate ecografic, mediul de proveniență, etc. Ecuația este următoarea: $(-0,0934 \times \text{Nr Form nivel IA}) + (-0,1831 \times \text{Nr Form nivel IB}) + (0,0259 \times \text{Nr Form nivel II}) + (0,0579 \times \text{Nr Form nivel III}) + (0,0867 \times \text{Nr Form nivel IV}) + (-0,1158 \times \text{Nr Form nivel V}) + (0,3001 \times \text{Nr Form nivel VI}) + (0,3624 \times \text{Nr Form nivel VII}) + (0,0005 \times \text{valoarea diametrului maximal măsurat ecografic în mm}) + (0,0402 \times \text{valoarea parametrului formă}) + (0,0141 \times \text{valoarea parametrului margini}) + (0,0532 \times \text{valoarea parametrului hil}) + (0,0622 \times \text{valoarea parametrului ecostructură}) + (0,5804 \times \text{valoarea parametrului semnal Doppler}) + (0,0004 \times \text{vârsta exprimată în ani}) + (0,1184 \times \text{valoarea parametrului sex}) + 0,0138$. Variabile dihotomice cu valori 0 sau 1 sunt forma ovală/rotundă, marginile delimitate/nedelimitate, hilul prezent/absent, ecostructura omogenă/neomogenă, semnal Doppler prezent/absent și sexul feminin/masculin. Variabile cu coeficient negativ sunt localizarea în nivelele sonografice IA, IB și V. Acest aspect a fost indus de faptul că în sublotul nostru nu am avut adenopatii metastatice localizate în nivelul IA și IB deși spre exemplu în carcinoamele buzei inferioare se poate observa acest tablou clinic. Coeficientul negativ în nivelul V este indus de coagularea unui număr considerabil de cazuri cu adenopatie de etiologie TBC la acest nivel. Coeficientul foarte mare de 0,3 pentru variabila de localizare la nivelul VI ultrasonografic este indus prin prezența în cazul lotului de studiu a limfonodulilor prelaringieni metastatici. Prezentăm aplicarea acestei ecuații de calcul pentru 6 cazuri din cazuistica proprie. Cazul 1 al unui pacient cu adenopatie metastatică, sex masculin, în vârstă de 76 de ani prezintă un conglomerat adenopatic de 63mm diametru maximal în nivelul III de examinare ultrasonografică, de formă rotundă, cu margini nedelimitate, hil absent, ecostructură

neomogenă, hipersemnal Doppler, rezultând un risc de malignitate de 99,84%. Cazul 2 de poaliadenopatie metastatică al unei paciente de 50 de ani cu 3 limfonoduli în nivelul III de examinare ecografică, diametrul maximal înregistrat ultrasonografic de 30 mm, de formă rotundă, cu margini nedelimitate, hil absent, ecostructură neomogenă, hipersemnal Doppler, rezultând un risc de malignitate de 97,02%. În cazul unei adenopatii reactive submentoniere la un tânăr de 19 ani cu o tumefacție în nivelul IA cu diametru maximal de 8 mm, de formă ovală, cu margini delimitate, hil prezent, ecostructură neomogenă, absența semnal Doppler, va prezenta un risc de malignitate de 11,17%. Adenopatia TBC prezintă la un bărbat în vârstă de 30 de ani, cu o formațiune localizată în nivelul V, cu diametrul maximal de 20mm, de formă rotundă, cu margini delimitate, hil absent, ecostructură neomogenă, absența semnal Doppler, rezultă un risc de malignitate de 19,26%. Pentru un caz de poliadenopatie reactivă la o pacientă de 30 de ani cu 3 formațiuni localizate în nivelele sonografice II, III și IV, cu diametrul maximal de 20 mm, de formă ovalară, cu margini delimitate, hil prezent, ecostructură omogenă, absența semnal Doppler, se atribuie un risc de malignitate de 20,50%. Dacă analizăm un caz de limfom la o pacientă de 30 de ani, cu 6 limfonoduli localizați în nivelele II,III,IV și V, de formă ovală, cu margini delimitate, hil absent, ecostructură neomogenă, hipersemnal Doppler, rezultând un risc de malignitate de 90,80%. Această ecuație pentru calcularea riscului de malignitate pentru tumefacțiile cervico-faciale de etiologie limfoganglionară este validă pentru lotul studiat, însă necesită validarea prin studii ulterioare pe loturi de cazuri mai mari în regim de ambulatoriu. Astfel sperăm să reducem numărul de variabile analizate și implicit să oferim o modalitate de stratificare a pacienților în vederea accesibilității prioritare a cazurilor cu risc de malignitate la imagistică de înaltă rezoluție și o eficientizare a utilizării resurselor cu minimizarea costurilor în cadrul centrelor terțiare de ORL și chirurgie cervico-facială. Analiza sensibilității și specificității diagnosticului de benignitate/malignitate bazat pe criterii clinice comparativ cu diagnosticul final morfopatologic a subliniat în cadrul lotului de studiu următoarele rezultate: sensibilitate 79,12%; specificitate 86,42%; valoare predictivă pozitivă 86,75%; valoare predictivă negativă 78,65% și o acuratețe globală de 82,56%. Aceste cifre sunt superioare acurateții globale de 72,43% conferită de către Shetty D, et al.²⁶² Diferența dintre cele două valori explicându-se prin faptul că pacienții din lotul nostru de studiu au o prezentare tardivă la medicul specialist în stadii avansate ale patologiei tumorale când diagnosticul clinic este mult mai facil. În cadrul studiului actual examinarea ultrasonografică a prezentat sensibilitate de 91,21%; specificitate de 88,89%; valoare predictivă pozitivă de 90,22%; valoare predictivă negativă de 90% și o acuratețe globală de 90,12%. În cadrul literaturii de specialitate ultrasonografia este creditată cu valori ale acurateții foarte variabile de la 67% la 95% în lucrările mai recente.²⁶³ Acuratețea globală obținută justifică implementarea ultrasonografiei ca element central în managementul tumefacțiilor cervico-faciale. Un aspect important rezidă și din caracterul medico-legal al examinării care permite astfel documentarea și argumentarea deciziei clinice. În sublotul de pacienți cu adenopatii metastatice am comparat rezultatele examinării ultrasonografice efectuate de către specialistul ORL cu examinarea prin CT pentru prestadializarea cazului conform criteriilor TNM. Astfel ultrasonografia prezintă comparativ cu examianrea CT următoarele date statistice cu privire la numărul și localizarea unilaterală/bilaterală a adenopatiilor: sensibilitate de 90,91%, specificitate de 75%, valoare predictivă pozitivă de 97,56%, valoare predictivă negativă de 42,86% și acuratețe globală de 89,58%. Rezultatele sunt superioare literaturii de specialitate pentru că studiul fiind efectuat într-un centru terțiar de chirurgie oncologică, pacienții erau îndrumați către tratament cu parcurgerea apriori a unui număr de investigații suplimentare și numărul de cazuri în care să se infirme malignitatea a fost foarte mic din punct de vedere statistic. Suplimentar analiza comparativă a valorilor diametrului maximal înregistrat ecografic față de cel enunțat în urma examinării CT ne-a permis să calculăm acuratețea ultrasonografiei în vederea predicției clasificării pacienților neoplazici în categoria N2: sensibilitate 91,67%; specifictate 79,17%, valoare predictivă pozitivă de 79,17%, valoare predictivă negativă de 90,48% și o acuratețe

globală de 85,42%. Astfel examinarea clinică a situsului primar neoplazic combinată cu examinarea ultrasonografică poate conferi o predicție reală a evoluției cazului în contextul prestadializării TNM. În cadrul sublotului cu patologie a glandelor salivare ce a beneficiat de puncție biopsie ecoghidată sensibilitatea a fost de 58,33% pentru examenul clinic, 75% pentru examenul ecografic și 91,67% pentru examinarea citologică a puncției biopsii; specificitatea de 83,33% pentru examinarea clinică, 88,89% pentru examinarea ultrasonografică și 88,89% pentru examenul citologic; valoare predictivă pozitivă de 70% pentru examinarea clinică, 81,82% pentru examinarea ecografică și de 84,62% pentru examinarea citologică; valoare predictivă negativă de 75% a examinării clinice, 84,21% pentru examinarea ecografică, 94,12% pentru examenul citologic; și acuratețea globală de 73,33% pentru datele clinice, 83,33% pentru examinarea ecografică și 90,00% pentru examenul citologic al puncției biopsii ecoghidate. Astfel puncția biopsie ecoghidată este o metodă rapidă, sigură și cost-eficientă de prelevare a materialului biptic necesar managementului cazurilor cu tumefacții cervico-faciale. Puncția biopsie ecoghidată permite scăderea costurilor asociate și prevenția riscurilor anesteziei generale în cazurile pluritarate. Astfel pentru cele 18 cazuri cu patologie benignă s-ar fi putut economisi 46100,63 lei și nu ar fi fost utilizate resursele unui centru terțiar de diagnostic și tratament în chirurgie cervico-facială. Efectuarea puncției biopsii ecoghidate de către specialistul ORL permite managementul mai rapid al pacientului cu tumefacții cervico-faciale fără a fi necesară transferarea cazului către secțiile de imagistică medicală sau morfopatologie. Cumulând datele prezentului studiu propunem în cadrul Figurii 1 (77 în textul tezei) un algoritm de management al cazurilor cu tumefacții cervico-faciale centrat pe examinarea ultrasonografică și puncția biopsie ecoghidată efectuate de către specialistul ORL.

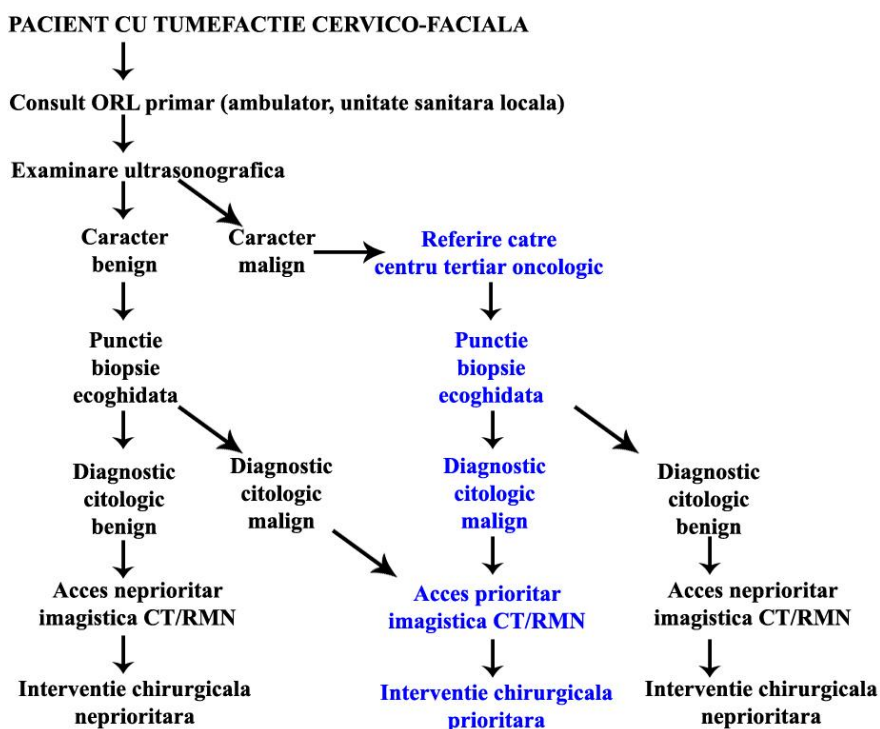


Figura 1 (77 în textul tezei). Algoritm propus de management al pacientului cu tumefacții cervicofaciale centrat pe utilizarea ultrasonografiei și puncției biopsie ecoghidate.

Implementarea acestui algoritm permite stratificarea benign/malign a cazurilor cu tumefacții cervico-faciale în vederea accesului prioritar către investigația imagistică prin CT și RMN. Cu privire la extensia utilizării ecografiei endofaringian sunt necesare eforturi și studii suplimentare pe un număr mai mare de pacienți pentru a deprinde tehnica examinării ultrasonografice endocavitare a extermității cefalice în vederea aplicării cât mai corecte intraoperator sau în scop diagnostic pe pacient sub anestezie locală. După publicarea

brevetului de invenție vom căuta să obținem sursele de finanțare necesare construirii dispozitivului de ghidaj și aplicării procedurii de biopsiere endocavitară ecoghidată sub control endoscopic. Modificărilor structurale și funcționale laringiene – formațiuni tumorale, traumatisme, paralizii de corzi vocale – pot fi vizualizate cu ajutorul examinării ecografice a laringelui. În cadrul cercetării postdoctorale aplicarea metodei pe un număr mai mare de pacienți va permite analiza comparativă a examinării ecografice laringiene simultan cu examinarea fibroscopică și implicit calcularea unor parametri de sensibilitate și specificitate stratificate funcție de patologie. Sunt necesare studii pe un număr mai mare de pacienți pentru a valida utilizarea ultrasonografiei în vederea managementului patologiei rinosinusale. Datele obținute până la ora actuală dovedesc utilitatea în screening-ul patologiei în populația pediatrică sau în cadrul departamentelor de primiri urgențe. Sperăm să putem aborda aceste tehnici ultrasonografice în cadrul cercetărilor postdoctorale în colaborare cu departamentele de imagistică medicală pentru validarea datelor publicate anterior referitor la sensibilitatea și specificitatea ecografiei rinosinusale. Actualmente această tehnică imagistică nu oferă informații atât de detaliate despre anatomia rinosinusală încât să permită planificarea preoperatorie a intervențiilor de chirurgie endoscopică rinosinusală funcțională. Aceste noi tehnici imagistice ultrasonografice – ecografia endocavitară transorală, ecografia laringiană și rinosinusală – prin faptul că sunt neiradiante și rapide vor permite examinarea complementară seriată a patologiei în cadrul extensiei protocoalelor FAST în departamentele de primiri urgențe sau în instituțiile medicale unde un consult specializat ORL nu este disponibil imediat.

3.11. CONCLUZII

1. Diagnosticul diferențial al unei tumefacții cervico-faciale este foarte important pentru stabilirea tratamentului corect mai ales în condițiile creșterii frecvenței acestor afecțiuni și în special al celor de etiologie neoplazică.
2. Lotul nostru de studiu prezintă caracteristici epidemiologice similare cu literatura de specialitate din punct de vedere a distribuției pe grupe de vârstă, sex, mediu de proveniență și etiologie.
3. Ultrasonografia este o metodă de diagnostic utilă în screeningul tumefacțiilor cervico-faciale complementară examenului clinic ORL și imagisticii CT sau RMN.
4. Efectuarea ecografiei cervico-faciale de către specialistul ORL permite completarea datelor clinice și endoscopice și orientarea diagnostică rapidă mai ales dacă este asociată punției biopsie cu ac fin.
5. În cazurile de neoplasme în sfera ORL, examinarea ultrasonografică permite prestadializarea eficientă a parametrului N din sistemul TNM cu impact real asupra prognosticului evolutiv. Conform studiului de față se remarcă o sensibilitate de 91,67%; specificitate de 79,17%, valoare predictivă pozitivă de 79,17%, valoare predictivă negativă de 90,48% și o acuratețe globală de 85,42%.
6. Utilizarea ultrasonografiei ca metodă inițială de investigare imagistică a cazurilor cu tumefacții cervico-faciale permite o stratificare a pacienților în vederea accesului prioritar la investigațiile de înaltă rezoluție prin CT sau RMN.
7. Conform analizei economice efectuate pe lotul de pacienți studiați în această teză de doctorat, ultrasonografia este cost-eficientă în sensul în care se pot reduce cheltuielile atât la pacienții cu adenopatii reactive cât și la pacienții cu tuberculoză ganglionară.
8. Puncția biopsie ecoghidată s-a dovedit rapidă, sigură și cost-eficientă în studiul de față, având o sensibilitate de 91,67%; specificitate de 88,89%; valoare predictivă pozitivă de 84,62%; valoare predictivă negativă de 94,12%; și o acuratețe globală de 90,00% pentru examenul citologic.
9. Conform rezultatelor cercetării doctorale propunem valoarea prag a diametrului maximal măsurat ecografic pentru tumefacțiile cervico-faciale de etiologie

- limfoganglionară 19mm pentru diferențierea benign/malign în cadrul centrelor terțiare de ORL și chirurgie cervico-facială, spre deosebire de valoarea prag de 10mm aplicată în cadrul serviciilor medicale primare.
10. Prin determinarea criteriilor ecografice de malignitate/benignitate în cadrul lotului de studiu am propus o ecuație pentru calcularea riscului de malignitate, însă necesită validarea și îmbunătățirea prin studii suplimentare pe un număr mai mare de pacienți în regim de ambulatoriu.
 11. Un alt element original al cercetării doctorale este reprezentat de propunerea unui algoritm de diagnostic și tratament al tumefacțiilor cervico-faciale centrat pe ultrasonografie și punctia biopsie ecoghidată. Implementarea acestui algoritm va permite un management mai bun al resurselor necesare intervențiilor chirurgicale cu prioritizarea accesului pacienților neoplazici.
 12. O idee originală propusă în cadrul cercetării doctorale este realizarea ecografiei transorale, endocavitare cu un transductor adaptat morfologiei acestei regiuni. Aceasta permite un examen ultrasonografic detaliat endoluminal care este complementar evaluării ecografice cervico-faciale. În plus orientarea biopsiei orofaringiene permite creșterea acurateții diagnosticului prin scăderea posibilității de a preleva țesut inflamator peritumoral.

4. BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ (REFERINȚE EXTRASE DIN TEZĂ)

1. International Association for Cancer Registry <http://globocan.iarc.fr/>. Accesat pe 09.01.2016.
2. Iro H, Bozzato A, Zenk J. Atlas of head and neck ultrasound. Thieme. Stuttgart. 2013. pp1-230.
3. Lo WC, Cheng PW, Wang CT, et al. The Effect of Radiotherapy on Ultrasound-Guided Fine Needle Aspiration Biopsy and the Ultrasound Characteristics of Neck Lymph Nodes in Oral Cancer Patients after Primary Treatment. PLoS One. 2016; 11(3):e0149346.
4. Xu D, Xu HM, Li MK, et al. Feasibility of fine-needle aspiration biopsy and its applications in superficial cervical lesion biopsies. Int J Clin Exp Pathol. 2014; 7(8):5165-70.
5. Misra D, Panjwani S, Rai S, et al. Diagnostic efficacy of color Doppler ultrasound in evaluation of cervical lymphadenopathy. Dent Res J (Isfahan). 2016; 13(3):217-24.
6. Dudea SM, Lenghel M, Botar-Jid C, Vasilescu D, Duma M. Ultrasonography of superficial lymph nodes: benign vs. malignant. Med Ultrason. 2012; 14:294–306.
69. Rastogi R, Bhargava S, Mallarajapatna GJ, et al. Pictorial essay: salivary gland imaging. Indian J Radiol Imaging. 2012; 22(4):325-333.
70. Fenesan DI, Lenghel M, Baciut G, et al. Ultrasound and CT imaging features in a patient with salivary duct carcinoma of the parotid gland: a case report with literature review. Med Ultrason. 2015; 17(1):119-22.
71. Liu Y, Li J, Tan YR, Xiong P, Zhong LP. Accuracy of diagnosis of salivary gland tumors with the use of ultrasonography, computed tomography, and magnetic resonance imaging: a meta-analysis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2015;119(2):238-245.e2.
99. Mohebbati A, Shaha AR. Anatomy of thyroid and parathyroid glands and neurovasculature relations. Clinical Anatomy. 2012; 25:19-31.
100. Blum M. Ultrasonography of the Thyroid. In: De Groot LJ, Beck-Peccoz P, Chrousos G, Dungan K, Grossman A, Hershman JM, Koch C, McLachlan R, New M, Rebar R, Singer F, Vinik A, Weickert MO, editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. 2015 Sep 28
101. Hoang JK, Lee WK, Lee M, Johnson D, Farrell S. US Features of thyroid malignancy: pearls and pitfalls. Radiographics. 2007; 27(3):847-60
143. Kepertis C, Anastasiadis K, Lambropoulos V, Mouravas V, Spyridakis I. Diagnostic and Surgical Approach of Thyroglossal Duct Cyst in Children: Ten Years Data Review. J Clin Diagn Res. 2015; 9(12):PC13-5.
144. Petrovic S, Petrovic D, Pesic Z, et al. Sonography of congenital neck masses in children. Facta Universitatis. 2005; 12(3):164-169.
145. Ahuja AT, Wong KT, King AD, Yuen EH. Imaging for thyroglossal duct cyst: the bare essentials. Clin Radiol. 2005;60(2):141-8.

146. Shemen L, Sherman CH, Yurovitsky A. Imaging characteristics and findings in thyroglossal duct cyst cancer and concurrent thyroid cancer. *BMJ Case Rep*. 2016.
147. Aculate NR, Jones HB, Bansal A, Ho MW. Papillary carcinoma within a thyroglossal duct cyst: significance of a central solid component on ultrasound imaging. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2014 Mar;52(3):277-8.
176. Ridder GJ, Pfeiffer J. Usefulness of cutting needle biopsy in recurrent and advanced staged head and neck malignancies in a palliative setting. *Supportive Care in Cancer*. 2007; 15:1301.
178. Dogra SV, Saad WAE. *Ultrasound-Guided Procedures*. Thieme. Stuttgart. 2009. pp67-76.
203. Suh CH, Choi YJ, Baek JH, Lee JH. Et al. The diagnostic performance of shear wave elastography for malignant cervical lymph nodes: A systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol*. 2016 May 5.
204. Choi YJ, Lee JH, Baek JH. Ultrasound elastography for evaluation of cervical lymph nodes. *Ultrasonography*. 2015; 34(3):157-64
208. Lu R, Xiao Y, Liu M, Shi D. Ultrasound elastography in the differential diagnosis of benign and malignant cervical lesions. *J Ultrasound Med*. 2014; 33(4):667-71.
214. Argalia G, De Bernardis S, Mariani D, et al. Ultrasonographic contrast agent: evaluation of time-intensity curves in the characterization of solitary thyroid nodules. *Radiol Med*. 2001; 103(4):407-13.
220. Xiang D, Hong Y, Zhang B, et al. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) facilitated US in detecting lateral neck lymph node metastasis of thyroid cancer patients: diagnosis value and enhancement patterns of malignant lymph nodes. *Eur Radiol*. 2014; 24(10):2513-9
221. Costache A, Dumitru M, Anghel I, Cergan R. *Atlas de Anatomie Ecografică în Otorinolaringologie*. SITECH. Craiova; 2013, pp1-102.
227. Cergan R, Dumitru M, Mușat GC, Costache A, Anghel I, Marinescu AN. *Patologia ecografică a glandelor salivare*. Aius PrintEd. Craiova; 2016, pp1- 111.
228. Steinhart H, et al. Endosonography of the pharynx. *Laryngorhinootologie*. 1996; 75(11):682-6.
242. Raghavendra BN, et al. Sonographic anatomy of the larynx, with particular reference to the vocal cords. *J Ultrasound Med*. 1987; 6 (5): 225-30.
252. Heidelberg JG, Gilbricht E. Practical experience in ultrasonic diagnosis of the great paranasal sinuses and their bases. *Z Arztl Fortbild (Jena)*. 1972; 66(4):208-10.
256. Dumitru M, Anghel I, Costache A. *A Step by Step Bedside Ultrasonographic Anatomy of Head and Neck for the ENT Surgeon*. Shaker Verlag. Aachen. 2015; pp1-69.
257. Abu-Samra M, Selmi G, Mansy H, et al. Role of intra-operative ultrasound-guided reduction of nasal bone fracture in patient satisfaction and patient nasal profile (a randomized clinical trial). *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2011; 268(4):541-6.
258. Blehar DJ, Barton B, Gaspari RJ. Learning curves in emergency ultrasound education. *Acad Emerg Med*. 2015; 22(5):574-582.
259. Badran K, Jani P, Berman L . Otolaryngologist-performed head and neck ultrasound: outcomes and challenges in learning the techniques. *J Laryngol Otol*. 2014; 128(5):447-53.
260. Reshma VJ, Shihab AA, Mufeed A, et al. Characterization of cervicofacial lymphnodes – a clinical and ultrasonographic study. *J Clin Diagn Res*. 2014; 8(8):ZC25-ZC28.
261. Ghafoori M, Azizian A, Pourrajabi Z, et al. Sonographic evaluation of cervical lymphadenopathy; comparison of metastatic and reactive lymph nodes in patients with head and neck squamous cell carcinoma using gray scale and Doppler techniques. *Iran J Radiol*. 2015; 12(3):e11044.
262. Shetty D, Jayade BV, Joshi Sk, et al. Accuracy of palpation, ultrasonography and computed tomography in the evaluation of metastatic cervical lymph nodes in head and neck cancer. *Indian J Dent*. 2015; 6(3):121-124.
263. Haberal I, Celik H, Gocmen H, et al. Which is important in the evaluation of metastatic lymph nodes in head and neck cancer: palpation, ultrasonography or computed tomography. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004; 130(2):197-201.

IMPORTANT:

Teza conține un total de 77 Figuri, 47 Grafice, 10 Tabele și 263 Referințe Bibliografice, ce nu au putut fi introduse în conținutul prezentului rezumat din motive de spațiu.

În cadrul anexelor sunt inserate publicațiile rezultate în cadrul cercetării doctorale: 7 articole (4 ca autor principal indexate BDI, 2 ca autor corespondent ISI cu FI = 1,108 și 1 ca autor corespondent indexat BDI); o cerere de brevet de invenție depusă la OSIM și 3 premii primite la diverse congrese și conferințe naționale.