

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE

„CAROL DAVILA” BUCUREȘTI

GASTROENTEROLOGIE

ȘCOALA DOCTORALĂ

DOMENIUL MEDICINĂ



ECOENDOSCOPIA ȘI ELASTOGRAFIA

ÎN DIAGNOSTICUL TUMORILOR NEUROENDOCRINE PANCREATICE

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. GHEORGHE CRISTIAN

Student-doctorand:

SAIZU IONUȚ ADRIAN

ANUL 2024

Cuprins

INTRODUCERE	11
I. PARTEA GENERALĂ	15
1. TUMORILE NEUROENDOCRINE PANCREATICE	
– DATE GENERALE	17
1.1 EPIDEMIOLOGIA ȘI ETIOPATOGENEZA.....	17
1.2. TERMINOLOGIA ȘI CLASIFICAREA.....	21
1.3. PARTICULARITĂȚILE HISTOPATOLOGICE	25
1.4. TABLOUL CLINIC AL TNEP.....	28
1.4.1. Tabloul clinic al TNEP nonfuncționale.....	28
1.4.2. Tabloul clinic al TNEP funcționale.....	29
2. DIAGNOSTICUL IMAGISTIC AL TUMORILOR NEUROENDOCRINE PANCREATICE	31
2.1. PRINCIPII DE DIAGNOSTIC IMAGISTIC (TC ȘI RM) PENTRU TNEP.....	31
2.2. ULTRASONOGRAFIA ENDOSCOPICĂ ÎN DIAGNOSTICUL TNEP.....	35
2.2.1. Explorarea ecoendoscopică a pancreasului – principii practice.....	35
2.2.2. Rolul ecoendoscopiei în diagnosticul TNEP.....	39
2.2.3. Ultrasonografia endoscopică în mod B a TNEP.....	39
2.2.4. Elastografia prin ultrasonografie endoscopică a TNEP.....	40
2.2.5. Ecoendoscopia Doppler și cu contrast intravenos în evaluarea TNEP.....	42
II. CONTRIBUȚII PERSONALE	47

3. UN MODEL DE PREDICȚIE AL DIAGNOSTICULUI TUMORILOR NEUROENDOCRINE PANCREATICE BAZAT PE CARACTERISTICILE IMAGISTICE EUS: EXPERIENȚA UNUI SINGUR CENTRU.....	48
3.1. INTRODUCERE.....	48
3.2. OBIECTIVELE STUDIULUI.....	49
3.3. MATERIALE ȘI METODE.....	49
3.4. REZULTATE.....	52
3.5. DISCUȚII.....	65
3.6. CONCLUZII.....	69
4. ULTRASONOGRAFIA ENDSKOPICĂ CU PUNCȚIE FIN ASPIRATIVĂ: DIAGNOSTICUL TUMORILOR SOLIDE PANCREATICE PRIN EXAMENUL CITOLOGIC ȘI BLOCURI CELULARE CU AJUTORUL MOSE (EXPERIENȚA UNUI SINGUR CENTRU).....	71
4.1. INTRODUCERE.....	71
4.2. OBIECTIVELE STUDIULUI.....	72
4.3. MATERIALE ȘI METODE.....	72
4.4. REZULTATE.....	75
4.5. DISCUȚII.....	91
4.6. CONCLUZII.....	93
5. O ETIOLOGIE NEOBIȘNUITĂ A ICTERULUI OBSTRUCTIV LA UN PACIENT RECENT DIAGNOSTICAT CU BOALĂ CELIACĂ: UN STUDIU DE CAZ.....	94
5.1. INTRODUCERE.....	94
5.2. STUDIU DE CAZ.....	94
5.3. DISCUȚII.....	98

5.4. CONCLUZII.....	100
6. CONCLUZII ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE.....	101
6.1. CONCLUZII.....	101
6.2. CONTRIBUȚII PERSONALE.....	103
BIBLIOGRAFIE.....	104

I. PARTEA GENERALĂ

De la introducerea sa în 1992, ultrasonografiei endoscopice (USE) combinată cu aspirația cu ac fin (FNA) a devenit standardul de aur pentru diagnosticarea leziunilor pancreatice solide (LPS) [1]. În ultimele decenii, utilizarea acestei metode a crescut semnificativ, depășind biopsiile chirurgicale tradiționale datorită eficienței și siguranței sale sporite [2], [3]. Acuratețea diagnostică a USE-FNA este mult îmbunătățită de prezența unui citopatolog în sala de endoscopie, care are rol în evaluarea citopatologică rapidă pe loc (ROSE) [4]. Avantajul constă în reducerea probelor inadecvate, însă adesea, aceasta este limitată de costuri și disponibilitate [5]. În astfel de cazuri, evaluarea macroscopică a calității materialului prelevat (MOSE) de către un citopatolog expert poate reprezenta o alternativă valoroasă (24). Mai nou, acele de biopsie (USE-FNB) oferă posibilitatea de a obține mostre de tip core, păstrând arhitectura tisulară necesară pentru diagnosticul unor patologii complexe, cum ar fi tumorile neuroendocrine, cu un profil de siguranță comparabil [6].

Actual, USE, în asociere cu aspirația cu ac fin (FNA) sau biopsia cu ac fin (FNB), este standardul pentru diagnosticul leziunilor pancreatice [7]. Există date limitate bazate pe dovezi privind diferențierea leziunilor pancreatice solide neoplazice, în special a TNEP de alte leziuni pancreatice solide (LSP), cum ar fi adenocarcinoamele pancreatice (ADKP) sau leziunile metastatice ale pancreasului [8]

În cadrul departamentului nostru, am efectuat două studii prospective, observaționale de cohortă. Unul din ele a avut ca scop a diferențiere TNEP de alte LSP examinând elemente specifice pre-test precum caracteristicile ecoendoscopice ale leziunilor pancreatice la care am adăugat inclusiv factori de risc și caracteristici demografice. Mai precis s-a dorit determinarea unui model de predicție pentru diagnosticul citopatologic sau histopatologic final de TNEP având la bază tipul de variabile menționate.

În cel de al doilea studiu s-a urmărit ca obiectiv principal evaluarea eficienței USE-FNA de a obține atât material citologic cât și histologic prin prepararea de blocuri celulare (cell blocks) pentru diagnosticul LSP, în prezența unui citopatolog dedicat care să evalueze macroscopic probele (MOSE). Obiectivele secundare au fost acelea de a identifica factorii care

s-au asociat cu obținerea de material biologic adecvat în urma USE-FNA și profilul de siguranță al acestei proceduri.

II. CONTRIBUȚII PERSONALE

1. UN MODEL DE PREDICȚIE AL DIAGNOSTICULUI TUMORILOR NEUROENDOCRINE PANCREATICE BAZAT PE CARACTERISTICILE IMAGISTICE USE: EXPERIENȚA UNUI SINGUR CENTRU

1.1. IPOTEZA

USE, în asociere cu aspirația cu ac fin (FNA) sau biopsia cu ac fin (FNB), este standardul pentru diagnosticul leziunilor pancreatice [7]. Există date limitate bazate pe dovezi privind diferențierea leziunilor pancreatice solide neoplazice, în special a TNEP de alte leziuni pancreatice solide (LSP), cum ar fi ADKP sau leziunile metastatice ale pancreasului [8]. Scopul acestui studiu a fost de a diferenția TNEP de alte LSP examinând elemente specifice pre-test, inclusiv factori de risc, caracteristici demografice și caracteristici ecografice înainte de diagnosticul citopatologic sau histopatologic. Aceste trăsături tumorale USE ar putea ajuta endoscopistul să selecteze acul potrivit pentru efectuarea achiziției de țesut [7], [9].

1.2. OBIECTIVELE STUDIULUI

Deși abordarea actuală este utilă, există dovezi limitate privind caracteristicile specifice EUS care pot diferenția în mod fiabil TNEP de alte LSP cum ar fi ADKP sau metastazele pancreatice înainte de diagnosticul histopatologic sau citologic. Studiul de față s-a axat pe faza pre-test a procesului de diagnostic. Prin analizarea caracteristicilor USE alături de prezența unui rim periferic hipocogen, dar și împreună cu factorii de risc și demografici, s-a urmărit dezvoltarea unui model predictiv care să îndrume evaluarea inițială a leziunilor pancreatice. Rimului hipocogen, un artefact ecografic ce apare ca un inel cu ecogenitate scăzută în jurul

tumorii, observat frecvent în USE [10], [11]. Deși rimul hipoecogen a fost asociat cu diverse tumori pancreatice, inclusiv TNEP, eficacitatea sa în diferențierea acestora de alte LSP rămâne neclară. Studiul a investigat prevalența acestui semn în TNEP față de alte LSP, evaluându-l ca posibil predictor pentru diagnosticul TNEP.

II. CONTRIBUȚII PERSONALE

1. UN MODEL DE PREDICȚIE AL DIAGNOSTICULUI TUMORILOR NEUROENDOCRINE PANCREATICE BAZAT PE CARACTERISTICILE IMAGISTICE USE: EXPERIENȚA UNUI SINGUR CENTRU

1.1. IPOTEZA

USE, în asociere cu aspirația cu ac fin (FNA) sau biopsia cu ac fin (FNB), este standardul pentru diagnosticul leziunilor pancreatice [7]. Există date limitate bazate pe dovezi privind diferențierea leziunilor pancreatice solide neoplazice, în special a TNEP de alte leziuni pancreatice solide (LSP), cum ar fi ADKP sau leziunile metastatice ale pancreasului [8]. Scopul acestui studiu a fost de a diferenția TNEP de alte LSP examinând elemente specifice pre-test, inclusiv factori de risc, caracteristici demografice și caracteristici ecografice înainte de diagnosticul citopatologic sau histopatologic. Aceste trăsături tumorale USE ar putea ajuta endoscopistul să selecteze acul potrivit pentru efectuarea achiziției de țesut [7], [9].

1.2. OBIECTIVELE STUDIULUI

Deși abordarea actuală este utilă, există dovezi limitate privind caracteristicile specifice EUS care pot diferenția în mod fiabil TNEP de alte LSP cum ar fi ADKP sau metastazele pancreatice înainte de diagnosticul histopatologic sau citologic. Studiul de față s-a axat pe faza pre-test a procesului de diagnostic. Prin analizarea caracteristicilor USE alături de prezența unui rim periferic hipoecogen, dar și împreună cu factorii de risc și demografici, s-a urmărit dezvoltarea unui model predictiv care să îndrume evaluarea inițială a leziunilor pancreatice.

Rimului hipoecogen, un artefact ecografic ce apare ca un inel cu ecogenitate scăzută în jurul tumorii, observat frecvent în USE [10], [11]. Deși rimul hipoecogen a fost asociat cu diverse tumori pancreatice, inclusiv TNEP, eficacitatea sa în diferențierea acestora de alte LSP rămâne neclară. Studiul a investigat prevalența acestui semn în TNEP față de alte LSP, evaluându-l ca posibil predictor pentru diagnosticul TNEP.

1.3. MATERIALE ȘI METODE

Studiul prezentat este unul de cohortă observațional prospectiv, pe o perioadă de 3 ani, între 2019 și 2021 și a inclus toți pacienții direcționați către departamentul nostru pentru investigarea suplimentară a maselor pancreatice suspectate sau diagnosticate anterior pe baza imaginilor de TC sau RM cărora li s-au efectuat USE cu elastografie și aspirație cu ac fin (FNA). Toți pacienții cu cel puțin o LSP la momentul diagnosticului trebuiau să aibă peste 18 ani. Pacienții selectați pentru studiu au fost cei la care s-a efectuat USE-FNA direct din leziunea pancreatică sau din limfadenopatiile adiacente.

Criteriile de excludere au fost mai exact contraindicațiile USE-FNA: tulburări de coagulare, terapie anticoagulantă sau antiagregantă, leziune inaccesibilă din cauza unui vas mare sau a interpoziției ductului pancreatic, biliar sau a unei leziuni metastatice). De asemenea, pacienții care au refuzat consimțământul informat pentru studiu nu au fost incluși.

Pentru efectuarea procedurii ecoendoscopice a fost utilizat un ecoendoscop liniar (EG-3870UTK, Pentax Medical), echipat cu un procesor Hitachi Arietta v70 sau Hitachi EUB-6500HV, Tokyo, Japonia, ambele cu funcția de elastografia în timp real (USE-E) și funcția Doppler. S-au folosit ace pentru punția fin aspirativă (FNA) de 19 gauge (G), 22G sau 25G (EchoTip Ultra Endoscopic Ultrasound Needle; Cook Medical, Bloomington, IN, Statele Unite). Fiecare procedură a fost efectuată de un endoscopist experimentat, în timp ce pacientul era sub sedare profundă cu Propofol, asistat de un medic anestezist. Nu a fost necesară intubarea căilor respiratorii la niciunul dintre pacienții examinați. Medicul examinator a selectat dimensiunea acului FNA în funcție de localizarea leziunii și a decis numărul de pasaje ale acului. Un citopatolog a fost prezent în sala de endoscopie pentru a efectua o evaluare imediată a aspectului microscopic al aspiratului și al lamelor. Procedura s-a încheiat după obținerea unui specimen adecvat confirmat atât de patolog, cât și de endoscopist.

Diagnosticul final a fost stabilit prin analiza histopatologică și imunochimică a FNA (frotiu, bloc celular sau încorporat în parafină) sau a specimenului chirurgical obținut ulterior la cazurile la care intervenția chirurgicală s-a realizat. În caz contrar, și anume în lipsa diagnosticului histopatologic, acesta s-a stabilit în urma evoluției clinicobiologice pe o durată de minim 6 luni în asocieră cu rezultatele imagistice TC sau RM. Managementul cazului a fost realizat conform deciziei comisiei multidisciplinare pentru tumori.

Următoarele date au fost colectate prospectiv: date demografice (de exemplu, vârstă, sexul), obiceiuri personale (de exemplu, fumatul și consumul de alcool) și istoricul de diabet; procedura EUS (de exemplu, dimensiunea acului FNA, numărul de treceri), caracteristicile leziunii EUS (de exemplu, număr, localizare, dimensiune - diametrul maxim măsurat în timpul EUS în milimetri, margini - bine definite sau neregulate, ecogenitate - hipocogenă sau nu, prezența unui semnal Doppler în leziune sugerând vascularizarea tumorală, detectarea dilatării ductului pancreatic principal (DPM) - cap $\geq 3,5$ mm sau corp $\geq 2,5$ mm sau coadă $> 1,5$ mm, aspectul la elastografie - model albastru omogen sau nu, detectarea invaziei vasculare (venoasă sau arterială) și prezența unui inel hipocogen care delimitează marginile interioare ale leziunii (Figura 1.1.). Caracteristicile tumorale EUS au fost evaluate de către medicul examinator împreună cu un endoscopist stagiar.

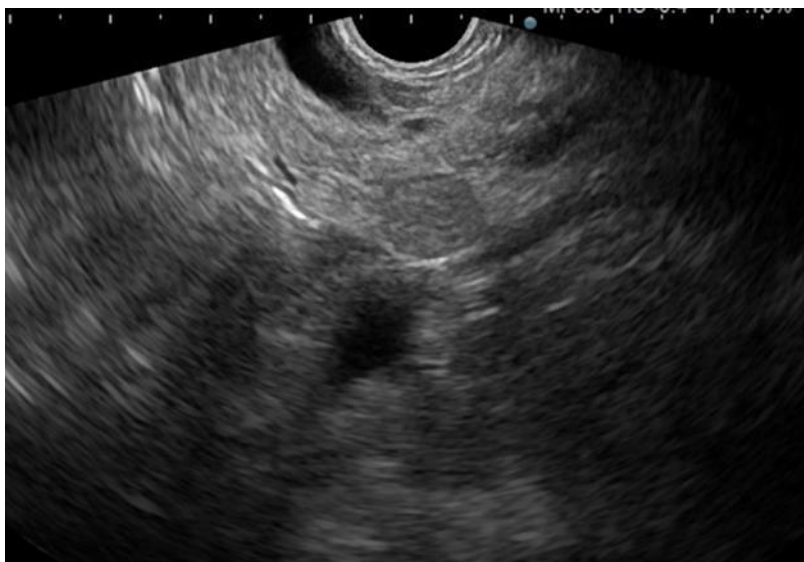


Figura 1.1. Tumoră neuroendocrină pancreatică localizată caudal cu rim hipocogen periferi.

Arhiva personală

1.4. REZULTATE

Rezultatele studiului sunt raportate conform ghidului STROBE [12]. Fluxul studiului este reprezentat în Figura 1.2. Dintre pacienții care au fost trimiși pentru EUS în departamentul nostru, am inclus în analiză doar pe cei la care au fost detectate leziuni solide. Toți acești pacienți au fost diagnosticați cu mase pancreatice în urma studiilor imagistice anterioare de TC sau RM. Elastografia și FNA au fost efectuate pentru toți pacienții incluși în studiu.

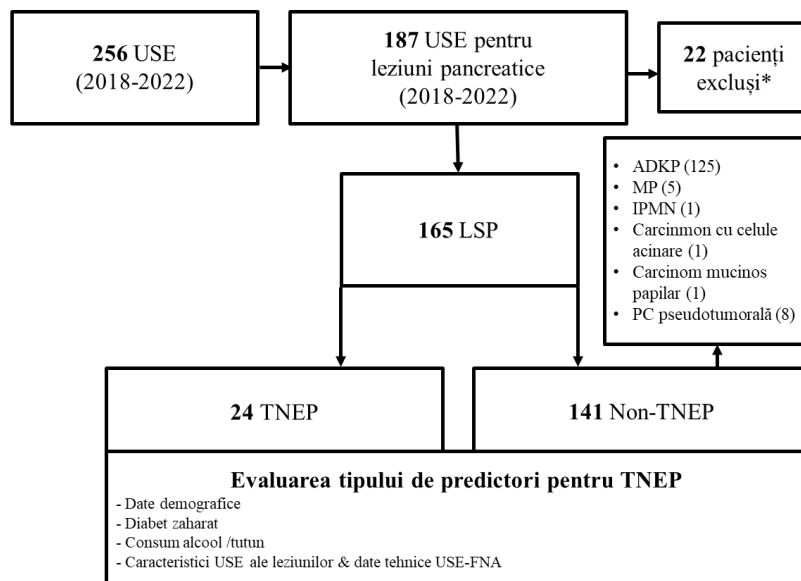


Figura 1.2. Diagrama de flux care ilustrează selecția populației de studiu.

Rezultatul histopatologic a constat în prezența de celule tumorale cu origine pancreatică. Dintre pacienții cu tumori pancreatice, cele mai frecvente diagnostice au fost adenocarcinomul ductal pancreatic (ADKP) (n=125) și TNEP (n=24), urmate de metastaze pancreatice (n=5), neoplasm mucinos papilar intraductal de tip ramură ductală (IPMN) (n=1), carcinom cu celule acinare (n=1) și carcinom mucinos papilar (n=1). Am evaluat, de asemenea, 8 pacienți diagnosticați anterior cu pancreatită cronică pseudotumorală, toți prezentând citologie negativă pentru celule neoplazice.

Analiza descriptivă a întregului lot a relevat următoarele date. În studiul nostru, TNEP au fost clasificate pe baza gradării histopatologice. Gradarea tumorilor a fost determinată conform clasificării OMS, care categorisește TNEP în trei grade (G1, G2 și G3) pe baza numărului de mitoze și a indicelui Ki67 [13]. Aproximativ jumătate din TNEP decelate au fost

G3 și slab diferențiate (CNE), în timp ce numai 16.7% au fost cu un grad de diferențiere <2 mitoze/2 mm² și anume G1.

Studiul a inclus 165 de pacienți cu vârsta medie de 63,55 ani, dintre care 43% erau femei și 57% bărbați. 35% dintre pacienți consumau alcool, 27% erau fumători și 33% aveau diabet de tip 2. Leziunile s-au localizat în capul/procesul uncinat (47%), corp (41%) și coadă (12%) pancreasului, având dimensiunea medie de 43,15 mm. Dintre pacienți, 19% au avut dilatarea DPP, 43% invazie vasculară, 7,3% leziuni multiple și 56% boală metastatică. La USE, 66% dintre leziuni erau hipoecogene, 31% hipervascularizate și 75% erau albastre la elastografie. Pentru USE-FNA, acul de 22G a fost cel mai folosit (58%). Intervenții chirurgicale au fost efectuate la 20% dintre pacienți.

Studiul a identificat mai multe corelații semnificative dar și ne semnificative între caracteristicile tumorale, variabilele procedurale și rezultatele diagnostice. O corelație negativă slabă, dar semnificativă din punct de vedere statistic, a fost observată între dimensiunea tumorii și grosimea acului ($p = 0,027$), indicând că tumorile mai mari au fost mai frecvent puncționate cu ace mai subțiri, probabil din cauza localizării profunde și distale a acestora. De asemenea, a fost găsită o corelație pozitivă slabă între dimensiunea tumorii și numărul de pasaje FNA necesare ($p = 0,034$), sugerând că tumorile mai mari necesită adesea mai multe pasaje cu acul. În plus, s-a observat o corelație negativă semnificativă din punct de vedere statistic între dimensiunea tumorii și diagnosticul de TNEP ($p = 0,045$), indicând că tumorile mai mari au fost mai puțin susceptibile de a fi asociate cu TNEP.

În ceea ce privește grosimea acului, a fost identificată o corelație pozitivă semnificativă cu diagnosticul de TSP benign ($p = 0,007$), sugerând că acele mai groase au fost mai frecvent folosite în diagnosticul TSP benigne. Pe de altă parte, nu au fost găsite corelații semnificative între grosimea acului și diagnosticul de TNEP sau TSP malign.

Vârsta a arătat, de asemenea, corelații notabile cu rezultatele diagnostice. A fost găsită o corelație pozitivă semnificativă între vârstă și diagnosticul de TSP malign ($p = 0,005$), indicând că pacienții mai în vârstă aveau o probabilitate mai mare de a avea TSP malign. În schimb, s-a observat o corelație negativă semnificativă între vârstă și diagnosticul de TSP benign ($p = 0,01$), sugerând că pacienții mai tineri aveau o probabilitate mai mare de a avea TSP benign. O corelație punct-biserială între vârstă și diagnosticul de TNEP a arătat o relație negativă (pe măsură ce

vârsta pacienților crește, probabilitatea de a avea TNEP scade), însă ne semnificativă statistic ($p = 0,094$).

Prezența rimului hipoecogen periferic a fost semnificativ asociată atât cu leziunile omogene ($p = 0,011$), cât și cu cele hipervascularizate ($p = 0,013$), indicând că aceste caracteristici tumorale sunt puternic legate de prezența unui contur hipoecogen al LSP. Cu toate acestea, nu au fost găsite asocieri semnificative între conturul hipoecogen și leziunile albastre la elastografie ($p = 0,189$) sau alte variabile, cum ar fi dimensiunea tumorii, vârsta sau expresia Ki67.

S-a efectuat analiza comparativă a datelor demografice și ale istoricului personal al pacienților cu TNEP vs non-TNEP acestea fiind obținute folosind o regresie logistică binomială univariată simplă. Printre pacienții diagnosticați cu PNET, vârsta medie a fost de 60 de ani ($\pm 15,0$), în timp ce pacienții non-PNET au fost mai în vârstă. Distribuția pe sexe a fost echilibrată în lotul pacienților diagnosticați cu TNEP, iar o treime dintre pacienți sufereau de diabet de tip 2 (33%). Majoritatea (80%) nu erau fumători și nu consumau alcool. Nici una din variabilele anterior menționate nu s-au corelat cu diagnosticul de TNEP.

De asemenea în analiza comparativă a caracteristicilor leziunilor nicio variabilă nu s-a corelat cu diagnosticul de TNEP cu excepția localizării tumorale. Dimensiunea medie a leziunilor neuroendocrine a fost de 37 mm ($\pm 16,6$), iar cei mai mulți pacienți aveau o singură tumoră pancreatică (88%). Trei pacienți au fost diagnosticați cu noduli pancreatici multipli, dintre care doar unul a prezentat diagnosticul de neoplazie endocrină multiplă de tip 1 (MEN-1), asociind incidental un IPMN de tip ramură ductală ca a doua leziune. Aproximativ jumătate din pacienții cu TNEP care au fost examinați s-au prezentat ca boală metastatică, în timp ce în cazul pacienților cu leziuni non-neuroendocrine mai mult din jumătate (58%) au prezentat metastaze la distanță. În același timp, jumătate din aceștia au fost diagnosticați cu invazie locoregională sugerând astfel stadiile avansate de prezentare a pacienților.

Caracteristicile EUS care au fost semnificativ asociate cu diagnosticul de PNET față de non-PNET au fost marginile bine definite ale leziunii (79% vs 26%, $p < 0,001$), aspectul omogen al leziunii (46% vs 9,9%, $p < 0,001$), prezența vaselor mici în interiorul tumorii (67% vs 25%, $p < 0,001$) și existența unui inel hipoecogen (46% vs 10%, $p < 0,001$). Inelul hipoecogen, frecvent considerat un artefact ecografic, ar putea reprezenta o nouă caracteristică specifică TNEP,

facilitând diferențierea de alte leziuni pancreatice. Atât aspectul hipoecogen al leziunilor cât și aspectul albastru omogen decelat la USE-E nu au avut o valoare statistică semnificativă, nefiind considerați factori predictori pentru diagnosticul de TNEP.

Variabilele semnificativ asociate cu tipul de tumoră PNET au fost incluse într-o regresie logistică multiplă. Utilizând un algoritm de selecție înainte („forward selection”), au fost generate cele mai performante modele pentru fiecare număr de predictori utilizați, variind de la 1 la 6. Modelul cel mai performant, cu o acuratețe de 89,1%, a fost cel care a inclus 2 predictori: aspectul omogen al leziunii și prezența inelului hipoecogen. Influența celor doi predictori în model a fost similară, cu OR de 6,34 (CI 95% 2,21-18,3). Pe de altă parte, modelul care a inclus toți cei 6 predictori a obținut o performanță de 88%.

Modelul care a demonstrat cea mai bună performanță a fost cel care a utilizat 2 predictori: aspectul omogen al leziunii și prezența inelului hipoecogen. Acest model a atins o acuratețe de 89,1%, indicând o capacitate ridicată de a diferenția între tipurile de tumori pe baza acestor factori. În cadrul analizei, influența celor doi predictori a fost aproape echivalentă, fiecare având un impact semnificativ asupra modelului, cu un raport de șanse (OR) de 6,34 (interval de încredere de 95%: 2,21-18,3).

A fost realizată o a doua analiză de regresie logistică pentru a evalua influența a patru variabile asupra diagnosticului de TNEP. Modelul a fost semnificativ din punct de vedere statistic ($p < 0,001$) și a evidențiat că trei variabile (leziune omogenă, hipervasculară și rimul hipoecogen) au avut un impact semnificativ asupra predicției diagnosticului de TNEP, crescând

probabilitatea de diagnostic cu 4,05, 3,33 și 4,17 ori, respectiv. Modelul a prezentat o acuratețe de 86,06%, ușor mai mică comparativ cu precedentul, dar cu o specificitate de 93,62%, și o sensibilitate mai scăzută de 41,67%, indicând o performanță mai bună în identificarea cazurilor negative decât a celor pozitive (Figura 1.4.).

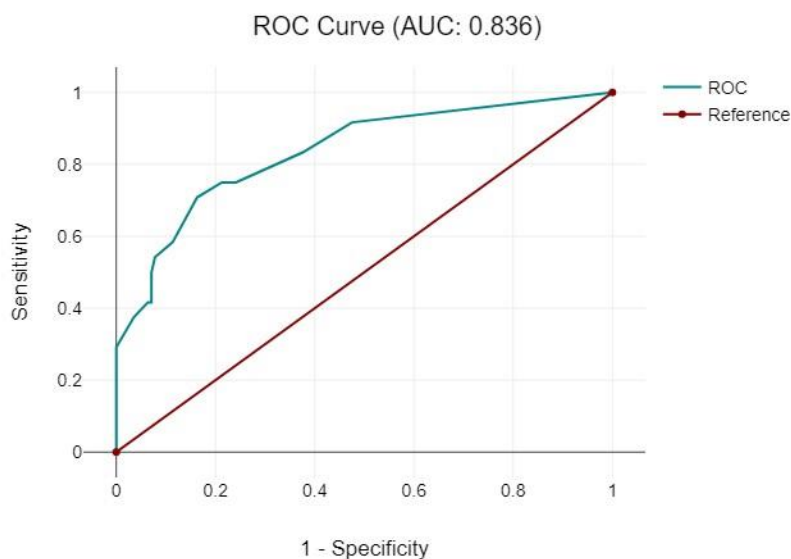


Figura 1.3. Aria de sub curba ROC= 8.4

1.5. DISCUȚII

Studiul nostru subliniază că anumite caracteristici obținute prin USE pot servi ca predictorii fiabili ai TNEP la pacienții cu LPS. Caracteristici cheie, cum ar fi marginile bine definite ale leziunii, modelele de vascularizare, textura hipoecogenă și prezența unui inel hipoecogen în jurul leziunii, au fost asociate semnificativ cu diagnosticul de TNEP. De remarcă, studiul a constatat, de asemenea, că TNEP tind să fie localizate mai frecvent în pancreasul distal, ceea ce ajută la diferențierea acestora de alte tipuri de LPS.

O meta-analiză care a evaluat sensibilitatea, specificitatea și acuratețea USE-FNA pentru detectarea LPS a inclus 31 de studii, dintre care mai mult de jumătate au fost studii retrospective și doar patru au fost realizate în mai multe centre [14]. Un punct forte al studiului nostru este designul său prospectiv și populația uniformă de pacienți, care a constat în principal din persoane cu LPS suspecte. Este de remarcă faptul că rezultatele noastre au arătat că o vârstă mai tânără

a pacienților a fost asociată cu o probabilitate mai mare de diagnosticare a tumorilor neuroendocrine pancreatice (TNEP) comparativ cu cazurile non-TNEP (vârsta medie: 60 de ani vs. 64,1 ani), în concordanță cu literatura anterioară. În plus, un studiu pe termen lung care a evaluat pacienți de peste 35 de ani a identificat TNEP ca fiind cel mai frecvent diagnostic de tumoră malignă [15].

Aspectul tipic al tumorilor neuroendocrine pancreatice (TNEP) la examinarea USE este bine cunoscut ca fiind o leziune hipocogenă, bine delimitată, rotundă și omogenă [16], [17], [18]. În concordanță cu rapoartele anterioare, majoritatea TNEP-urilor evaluate în studiul nostru au prezentat aceste patru caracteristici USE. În plus, mai puțin de jumătate dintre TNEP au prezentat un inel hipocogen care delimitează marginea interioară a leziunii, ceea ce a apărut ca un predictor independent al diagnosticului de tumoră neuroendocrină. Umbra acustică, un artefact cauzat de nepotriviri de impedanță sau refracție la limitele țesuturilor, ajută la diagnosticarea unor afecțiuni precum calculii biliari și calcificările pancreatice dar acest fenomen poate produce un inel hipocogen care conturează marginea interioară a tumorilor [10], [11].

Criteriile utilizate în mod obișnuit pentru a prezice comportamentul TNEP includ factori precum dimensiunea tumorii, modificările dimensiunii în timp, aspectul morfologic, gradul tumoral și expresia Ki-67 [17], [19]. În acest studiu, TNEP au prezentat o variabilitate semnificativă în ceea ce privește dimensiunile (de la 10 mm la 70 mm), evidențiind diversitatea acestor tipuri de tumori. Un aspect important observat este că peste două treimi dintre pacienții diagnosticați cu TNEP au avut tumori de grad înalt (G3), sugerând o agresivitate crescută. În plus, așa cum am menționat anterior, jumătate dintre TNEP studiate au fost considerate canceroase din cauza prezenței metastazelor, iar două treimi dintre aceste cazuri au implicat boli nerezecabile, contrazicând astfel concluziile altor studii [20] [21]. Această discrepanță ar putea fi explicată prin disponibilitatea limitată a USE în centrele medicale secundare și curba de învățare abruptă asociată cu tehnica USE [7], [21], [22].

De asemenea, invazia vasculară, de obicei un indicator al unui prognostic nefavorabil, este rar întâlnită în cazul TNEP și este mai frecvent asociată cu adenocarcinoamele ductale pancreatice (PDAC) [23], [24]. În puținele cazuri de tumori neuroendocrine care prezintă invazie vasculară, majoritatea aveau dimensiuni mai mari de 40 mm, iar doar două cazuri au

fost asociate cu dilatarea ductului pancreatic. În contrast cu ADKP, care sunt localizate în mod obișnuit în capul pancreasului și sunt adesea legate de dilatarea ductului pancreatic, TNEP pot avea o evoluție mai lentă și mai puțin agresivă [23], [24]. În acest studiu, jumătate dintre pacienții diagnosticați cu TNEP au prezentat leziuni localizate în corpul pancreasului, ceea ce explică absența dilatării ductului pancreatic în aceste cazuri. Această observație subliniază diferențele clinice semnificative între TNEP și alte tipuri de tumori pancreatice, evidențiind necesitatea unei abordări diagnostice și terapeutice personalizate.

Evaluarea elastografică calitativă, deși utilă, este limitată de natura sa subiectivă, bazându-se în principal pe tiparele de culoare și uniformitatea distribuției culorilor. O meta-analiză efectuată de Mei et al., care a inclus 1.044 de pacienți, a investigat elastografia EUS calitativă pentru diagnosticarea LPS, demonstrând o sensibilitate ridicată de 95%, dar o specificitate relativ scăzută de 67% [25]. În studiul nostru, 75% dintre leziunile TNEP au prezentat un aspect omogen albastru la evaluarea elastografică, similar cu cel al leziunilor non-TNEP, însă această caracteristică nu a avut o corelație statistică semnificativă cu diagnosticul de tumoră neuroendocrină. Superioritatea USE-E cantitativă a fost demonstrată într-un studiu realizat de Iglesias García et al., care a raportat o sensibilitate de 100% și o specificitate de 88% pentru distingerea adenocarcinomului pancreatic de TNEP, utilizând un prag de SR stabilit la 26,6 [26].

În ciuda tendinței de a folosi biopsia cu ac fin (FNB), ESGE recomandă atât acele FNA, cât și FNB de 25G/22G pentru recoltarea de rutină ghidată prin USE a maselor solide și a ganglionilor limfatici [27]. Pentru obținerea unui specimen de tip core, se recomandă acele FNA sau FNB de 19G sau un ac FNB de 22G. Acul FNA de 22G este cel mai utilizat pentru non-TNEP-uri, iar acul de 19G este preferat pentru TNEP datorită capacității sale de a preleva mai mult țesut, deși este mai dificil de utilizat în anumite locații, cum ar fi capul pancreasului [28]. Alegerea acului pentru biopsie depinde de locația leziunii, obiectivul diagnosticului și experiența echipei medicale, având impact asupra cantității și calității țesutului obținut [29].

2. ULTRASONOGRAFIA ENDOSCOPICĂ CU PUNCTIE FIN ASPIRATIVĂ: DIAGNOSTICUL TUMORILOR SOLIDE PANCREATICE PRIN EXAMENUL CITOLOGIC ȘI BLOCURI CELULARE CU AJUTORUL MOSE (EXPERIENȚA UNUI SINGUR CENTRU)

2.1. IPOTEZA

ROSE în timpul USE-FNA îmbunătățește acuratețea diagnostică prin reducerea eșantionării inadecvate și a numărului de pasaje ale acului necesare [30], [31]. Cu toate acestea, ROSE este adesea limitată de costuri și disponibilitate [32], [33]. O abordare alternativă, evaluarea macroscopică a calității materialului prelevat la fața locului (MOSE) efectuată de un citopatolog expert, îmbunătățește, de asemenea, rezultatele diagnostice [33], [34], [35]. Deși USE-FNA are limitări în păstrarea arhitecturii tisulare necesare pentru diagnosticarea anumitor patologii (de exemplu, tumori neuroendocrine, pancreatită autoimună, tumori stromale gastrointestinale sau limfoame), noile ace de biopsie (USE-FNB) pot obține mostre de țesut de tip core cu mai puține pasaje, menținând un profil de siguranță similar [7], [36], [37], [38], [39]. Considerațiile privind costurile sunt deosebit de importante în țările în curs de dezvoltare. Astfel prepararea blocurilor celulare obținute în urma USE-FNA convențională, combinată cu MOSE, permite analiza histologică și imunohistochimică, în special în absența ROSE sau USE-FNB [34], [40].

2.2. OBIECTIVELE STUDIULUI

Acest studiu și-a propus ca obiectiv principal să evalueze eficacitatea USE-FNA de a obține atât material citologic cât și histologic prin prepararea de blocuri celulare (cell blocks) pentru diagnosticul LSP, în prezența unui citopatolog dedicat care să evalueze macroscopic probele (MOSE). Obiectivele secundare au fost acelea de a identifica factorii care s-au asociat cu obținerea de material biologic adecvat în urma USE-FNA și profilul de siguranță al acestei proceduri.

2.3. MATERIALE ȘI METODE

În studiu observațional de cohortă prospectiv au fost incluși pacienți cu vârsta mai mare de 18 ani, care prezentau cel puțin LPS decelată la o evaluare imagistica de tip TC sau RM anterior, admiși în perioada 2021-2022. Criteriile de excludere au fost următoarele: pacienții cu leziuni chistice, contraindicații pentru USE-FNA (de exemplu, tulburări de coagulare, utilizarea actuală de anticoagulante sau terapie antiagregantă, leziuni inaccesibile din cauza vaselor mari sau interpușii ductului pancreatic sau biliar), pacienții care nu au semnat consimțământul informat anterior procedurii USE-FNA.

Procedura de USE-FNA a fost efectuată de un endoscopist experimentat, utilizând un ecoendoscop liniară (EG-3870UTK, Pentax Medical) echipat cu un procesor Hitachi Arietta v70, Tokyo, Japonia. Procedura a implicat sedare profundă cu Propofol, administrată de un medic anestezist.

Pentru obținerea țesutului, au fost folosite diverse ace FNA (de exemplu, 19 G, 22G sau 25G). Medicul examinator a selectat dimensiunea acului în funcție de localizarea leziunii. Un citopatolog dedicat a oferit o evaluare imediată a probei, iar țesutul a fost recuperat în soluție de formalină sau pe lame de sticlă pentru inspecții ulterioare. De cele mai multe ori s-a tentat efectuarea de cel puțin două pasaje, cu treceri suplimentare dacă nu a fost vizibil țesut de tip core [41]. Evaluarea adecvării probelor este încă un subiect de dezbatere, în mare parte din cauza lipsei unor criterii standardizate universal acceptate [42]. În cadrul studiului nostru, un citopatolog experimentat a realizat evaluarea macroscopică la fața locului (MOSE) și a stabilit că o probă era considerată adecvată pentru citologie și prepararea blocurilor celulare dacă pe lamele frotiurilor exista material suficient sau dacă s-au obținut fragmente de tip core, indiferent dacă acestea conțineau sau nu cheaguri de sânge (Figura 2.1.).



Figura 2.1. Microfragmente de din LSP achiziționat în urma USE-FNA (24G)

Această abordare a permis o evaluare mai detaliată și a asigurat că probele colectate aveau calitatea necesară pentru analizele ulterioare, contribuind astfel la acuratețea diagnosticării. O probă a fost considerată inadecvată pentru prepararea blocurilor celulare dacă nu a fost obținut niciun material după introducerea stiletului prin ac sau după spălarea acului cu o seringă de 10 mL.

După procedură, frotiurile citologice și preparatele pentru blocuri celulare au fost pregătite și analizate. Diagnosticul de malignitate al LPS s-a bazat pe prezența celulelor maligne sau a atipiei asociate cu celule suspecte de malignitate. Diagnosticul final de malignitate a fost stabilit pe baza uneia dintre următoarele: histologie, în cazul în care s-a efectuat intervenție chirurgicală, IHC utilizând blocuri celulare și frotiuri citologice sau dovezi TC/RM de malignitate, care constau în prezența bolii metastatice regionale sau la distanță sau a infiltrării tumorii locale în asocieră cu evoluția clinicobiologică pe o durată de minim 6 luni.

În cadrul acestui studiu, leziunile pancreatice solide (LPS) au fost clasificate drept maligne dacă cito-histopatologia a evidențiat malignitate sau atipie cu celule suspecte de malignitate. Pe de altă parte, leziunile catalogate drept „negativ pentru malignitate” și „atipie” (fără prezența de celule tumorale) au fost considerate LSP non-maligne [42].

2.4. REZULTATE

Rezultatele obținute în urma studiului sunt raportate conform ghidului STROBE [13]. La cei 107 pacienți cu LPS care au fost supuși procedurii USE-FNA au fost incluși în studiu cel mai frecvent diagnostic întâlnit a fost ADKP (85,9%), urmat de TNEP (7,4%), pancreatită cronică pseudotumorală (3,7%), carcinom adenoscuamos (0,9%) și cel de tumoră solidă pseudopapilară (0,9%).

Rezultatul histopatologic obținut în urma intervenției chirurgicale a confirmat diagnosticele la 17 pacienți (15,8%). Acestea au inclus ADKP (n= 12), TNEP (n= 3), IPMN (n= 1) și tumoră solidă pseudopapilară (n= 1). Achiziția de țesut prin USE-FNA a furnizat diagnostice prin citologie în 91 de cazuri și prin histopatologie în 72 de cazuri. Diagnosticul IHC al blocurilor celulare a fost disponibilă în doar 2 cazuri, ambele diagnosticând tumori neuroendocrine pancreatice. Prepararea blocurilor celulare a diagnosticat malignitatea în 6 cazuri în care evaluarea citologică a fost nedagnostică.

Vârsta medie a pacienților evaluați a fost de $63,2 \pm 8,9$ ani (interval, 45 până la 88 de ani), cu o distribuție egală pe sexe. Dintre cei diagnosticați cu ADKP, 54,3% au fost femei, în timp ce toți pacienții diagnosticați cu TNEP au fost bărbați. Mai mult de jumătate dintre leziuni au avut un diametru mai mare de 3 cm și au fost distribuite uniform în pancreas. Aproximativ 13% dintre leziuni au avut dimensiuni mai mici de 2 cm, iar 33,6% au avut între 2 și 3 cm.

În ceea ce privește localizarea LPS, leziunile au fost împărțite în două grupuri: cele din capul și procesul uncinat al pancreasului (50,5%) și cele din corpul și coada pancreasului, acestea din urmă fiind mai ușor de puncționat prin FNA [43]. Distribuția ADKP a fost omogenă în întreg pancreasul, în timp ce majoritatea TNEP au avut o localizare corporeocaudală. În majoritatea situațiilor s-a folosit acul de 22G (78,5%), indiferent de localizarea LSP. Acele de 19G de cele mai multe ori s-au folosit pentru leziuni localizate corporeocaudal, datorită manevrabilității crescute a acului la acest nivel, în timp ce acele de 25G, aproximativ exclusiv au fost folosite pentru abordul LSP corporeocaudale.

În 41 de cazuri, citopatologul prezent în sala de endoscopie a considerat că probele obținute din primele două pasaje ale acului au fost inadecvate sau insuficiente pentru a asigura materialul biologic adecvat. De cele mai multe ori, atunci când a fost necesar un pasaj

suplimentar, au fost utilizate ace de 22G sau 25G. Testul Chi-square a evidențiat o relație semnificativă statistic între grosimea acului și adecvarea probelor cu o asociere moderată, sugerând astfel că grosimea acului influențează adecvarea probelor evaluate prin MOSE ($p = 0.001$).

O analiză de corelație punct-biserială a evidențiat o relație pozitivă puternică și semnificativă statistic ($p < 0,001$) între numărul de treceri ale acului ("Pasaje") și adecvarea probelor evaluată prin MOSE. Acest lucru indică faptul că un număr mai mare de pasaje FNA este asociat cu o adecvare îmbunătățită a probelor. În 15,8% din proceduri ($n=17$), nu s-a obținut material potrivit pentru prepararea blocurilor celulare după FNA. Acest rezultat nu a fost influențat de localizarea LPS, dar a fost mai frecvent întâlnit atunci când au fost utilizate ace de 25 G ($n=6$).

Utilizând MOSE, endoscopistul a obținut material adecvat pentru frotiuri citologice în 98,1% din proceduri. În 85,1% din cazurile de FNA, frotiurile au fost adecvate, în timp ce 14,9% au avut celularitate insuficientă. Dintre acestea, 12,3% au avut totuși suficient material pentru prepararea blocurilor celulare. În general, țesutul obținut prin USE-FNA a fost adecvat pentru prepararea blocurilor celulare în 74,7% din cazuri. Performanța frotiurilor citologice și a preparării blocurilor celulare obținute prin USE-FNA a fost evaluată. Citologia singură a obținut o sensibilitate de 85,2% și o valoare AUROC de 0,92 pentru un diagnostic definitiv de malignitate. Prepararea de bloc celular singură a avut o sensibilitate de 88,4% și o valoare AUROC de 0,94. Specificitatea a fost de 100% pentru ambele metode. Utilizarea combinată a citologiei convenționale și a preparării blocului celular a depășit performanțele oricărei metode individuale, crescând valoarea AUROC la 0,95 ($p = 0,02$) (Figura 2.2.).

În mod deosebit, localizarea tumorii în corpul sau coada pancreasului a fost semnificativ asociată cu un diagnostic de malignitate, 55,43% dintre tumorile maligne fiind localizate în aceste zone, comparativ cu doar 13,33% dintre tumorile non-maligne ($p = 0,004$).

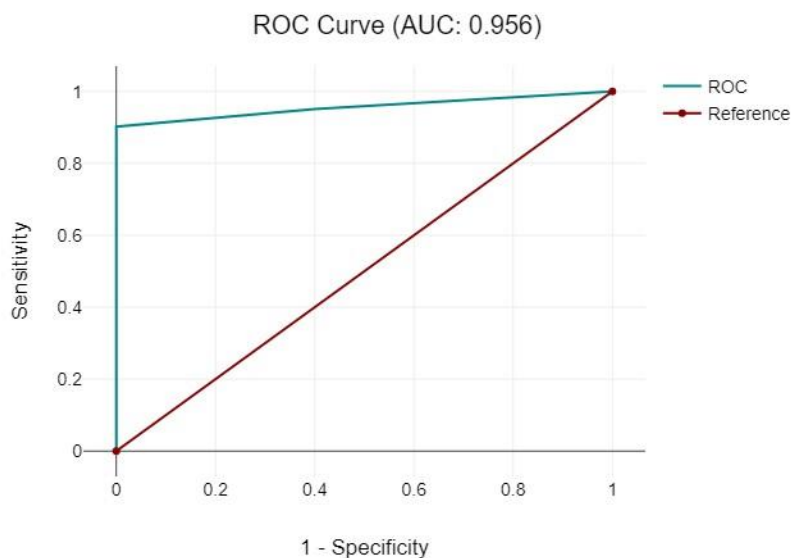


Figura 2.2. Valoarea predictivă a citologiei FNA vs Citologie și Histologie pentru diagnosticul final de LSP malignă (AUC =0.95) ($p = 0,022$)

De asemenea, prezența citopatologului în sala de endoscopie, sugerând că proba nu era adecvată, a fost observată mai frecvent în cazurile non-maligne (66,70%) comparativ cu cazurile maligne (33,70%), cu o diferență semnificativă statistic ($p = 0,01$).

Localizarea tumorii și evaluarea citopatologului privind o probă inadecvată au fost asociate semnificativ cu diagnosticul de malignitate, în timp ce sexul, numărul de pasaje ale acului și dimensiunea leziunii nu au fost predictorii semnificativi. Procedurile USE-FNA au avut un profil de siguranță bun sub sedare profundă, însă în 5,6% din cazuri au apărut complicații legate de anestezie, iar în 1,8% din cazuri au apărut hemoragii minore. Grosimea acului a fost asociată cu o probabilitate crescută de complicații ($p < 0,001$), iar localizarea leziunii a avut o asociere moderată cu complicațiile ($p = 0,044$). Nu s-au găsit corelații semnificative între dimensiunea leziunii sau diagnosticul final și complicațiile USE-FNA.

2.5. DISCUTII

Conform ghidurilor care au la bază dovezi limitate, Societatea Europeană de Endoscopie Gastrointestinală (ESGE) recomandă ca achiziția de țesut prin USE să includă preparate histologice, cum ar fi blocurile celulare, în loc să se bazeze exclusiv pe citologie [7]. Studii recente indică faptul că prepararea blocurilor celulare este valoroasă pentru confirmarea malignității atunci când frotiurile celulare sunt insuficient [44]. În acest context, studiul nostru a vizat evaluarea eficacității atât a citologiei cât și a blocurilor celulare derivate din probele USE-FNA, utilizând ace de 19G, 22G și 25G pentru diagnosticarea neoplasmelor pancreatice. Această evaluare a fost realizată în prezența unui citopatolog dedicat care a efectuat evaluări macromoscopice la fața locului (MOSE).

Chiar dacă pentru un citopatolog experimentat, detectarea citologică a ADKP este, în general, directă, uneori poate întâmpina dificultăți din cauza unor factori precum fondul hemoragic, necroza extinsă, inflamația asociată, contaminarea cu celule epiteliale intestinale sau prelevarea limitată [45], [46]. Evaluarea probelor adecvate rămâne o problemă dezbătută, fiind în curs de standardizare [42]. În studiul nostru, realizat cu un citopatolog experimentat care a efectuat MOSE, a considerat că o probă a fost adecvată pentru citologie și prepararea blocurilor celulare dacă a existat material pe lamele frotiurilor sau dacă s-au obținut fragmente de tip core, cu sau fără cheaguri de sânge. Randamentul citologic global al USE-FNA a fost de 98,1%, depășind randamentul histologic de 75,7%. În ciuda acestei rate ridicate de material adecvat obținut, comparativ cu valorile din literatură de 70%-92%, [41], [47]. Cu toate acestea, am avut diagnostice citologice neconcludente în 14,9% din cazuri din cauza prelevării limitate, cu provocări suplimentare de diagnostic incluzând pancreatita cronică pseudotumorală și o tumoră neuroendocrină pancreatică.

Atunci când lamele frotiurilor nu conțin suficient material biologic pentru interpretare, blocurile celulare pot păstra arhitectura celulară, oferind o mai bună colorare HE, secțiuni seriate adecvate pentru a crește detectarea celulelor maligne și permitând IHC [7], [27], [48]. Adecvarea materialului obținut pentru prepararea blocurilor celulare în studiul nostru (75,7%) este comparabilă cu cea găsită în studiul Pausawasdi et al. (78,1%), unde țesutul de tip core a fost obținut prin USE-FNA din diferite locații, inclusiv pancreas, ganglioni limfatici și leziuni masive intra-abdominale cu MOSE [40].

LPS sunt cele mai frecvente ținte ale USE-FNA pentru citologie, cu sensibilitate raportată variind între 73% și 90%, specificitate între 95% și 100% și acuratețe între 81% și 95% [47], [49], [50], [51]. În acest studiu, malignitatea sau atipia cu celule suspecte de malignitate pe cito-histopatologie au fost considerate pozitive pentru malignitatea LPS, în timp ce „negativ pentru malignitate” și „atipie” au fost clasificate drept non-maligne [42]. Combinarea analizelor citologice și a blocurilor celulare prin USE-FNA este ideală, deoarece poate fi realizată într-un singur examen cu un singur ac, crescând semnificativ AUROC la 0,95 ($p=0,02$). Aceste constatări sunt în concordanță cu recomandările ESGE că USE-FNA ar trebui să includă preparate de blocuri celulare [7].

USE-FNA vizând LPS este o procedură sigură, cu o rată de complicații variind între 0,5% și 2,5%, care scade la 0,6% până la 1,1% atunci când sunt luate în considerare doar complicațiile majore (cum ar fi hemoragia, pancreatita acută și perforațiile) [52], [53], [54], [55], [56]. LPS cu diametru ≤ 2 cm și tumorile neuroendocrine pancreatice sunt factori de risc pentru complicații după USE-FNA [57]. Acest studiu a arătat un profil de siguranță similar, fără evenimente adverse majore la pacienții supuși USE-FNA pentru LPS. Cele două cazuri de hemoragie au apărut la pacienți cu adenocarcinoame mici. Chen et al. au constatat că noile ace FNB au avut o rată de complicații mai mică comparativ cu USE-FNA + ROSE pentru LPS, deoarece primele au necesitat mai puține treceri ale acului (2,3 vs. 3,0) și au redus timpul procedurii (19,3 min vs. 22,7 min) [39].

USE-FNA obține o acuratețe diagnostică ridicată atunci când un citopatolog experimentat este prezent pentru evaluarea rapidă la fața locului (ROSE), absența acestuia putând reduce rata diagnosticelor citologice cu 10%-15% [30], [31], [39], [58]. Cu toate acestea, în multe țări, inclusiv România, constrângerile financiare limitează utilizarea acelor FNB și ROSE. În acest context, prepararea blocurilor celulare utilizând USE-FNA convențională cu MOSE este o opțiune viabilă, permițând analiza histologică și imunohistochimică (IHC), în special în absența ROSE sau EUS-FNB [34], [40].

3. O ETIOLOGIE NEOBIȘNUITĂ A ICTERULUI OBSTRUCTIV LA UN PACIENT RECENT DIAGNOSTICAT CU BOALĂ CELIACĂ: UN STUDIU DE CAZ

3.1. INTRODUCERE

Boala celiacă (BC) se caracterizează prin malabsorbția intestinală a nutrienților după ingestia de gluten, din cauza atrofiei vilozităților mucoasei intestinului subțire [59], [60]. Pacienții prezintă o îmbunătățire clinică și histologică rapidă după respectarea strictă a unei diete fără gluten (DFG), cu recădere clinică și histologică atunci când glutenul este reintrodus [59], [60].

Adesea, malabsorbția nutrienților poate cauza diverse manifestări extraintestinale, inclusiv anemie, osteopenie sau manifestări neurologice (hipotonie, întârziere în dezvoltare, epilepsie și alte tulburări convulsive, neuropatie periferică, ataxie cerebeloasă) [61]. Aceste manifestări au un impact negativ asupra statusului pacientului astfel încât pot întârzia diagnosticul de boală celiacă (BC) [62], [63]. În plus, pacienții cu BC cu istoric îndelungat sau boală refractară, asociază un risc crescut de malignitate [63], [64]. Carcinomul intestinului subțire este a doua cea mai frecventă malignitate după limfom în enteropatia cauzată de gluten [65]. Astfel, în cazul pacienților cu BC, care sunt supuși unui risc sporit de a dezvolta neoplazii, diagnosticul de cancer poate fi stabilit nu doar în timpul urmăririi pacientului, ci și simultan (la internare sau în cursul aceleiași luni) și, mai frecvent, înainte ca enteropatia să fie descoperită [66].

3.2. STUDIU DE CAZ ȘI DISCUȚII

Un pacient epileptic de sex masculin, în vârstă de 35 de ani, a fost internat cu dureri abdominale nou apărute, vărsături, icter, prurit și pierdere în greutate. Ecografia abdominală a arătat criterii ductale pentru pancreatită cronică: contur ductal neregulat, ramuri laterale vizibile, margini ductale hiperecogene și duct principal dilatat. Analizele de sânge au indicat coleastăză, transaminaze crescute și o creștere semnificativă a lipazei. Endoscopia digestivă superioară

utilizând un endoscop cu vedere laterală a relevat pierderea pliurilor duodenale cu aspect de scalloping. Avansând către a doua parte a duodenului, acest aspect a devenit mai neregulat, cu un aspect infiltrativ și stenoizant. Biopsiile au arătat adenocarcinom duodenal slab diferențiat cu zone difuze de celule în inel de pecete și respectiv atrofie vilozitară marcată: gradul B2 Corazza-Villanacci. Anticorpii anti-transglutaminază tisulară au fost pozitivi la titru înalt, la fel ca HLA DQ2. A fost efectuată o duodenopancreatectomie cefalică, cu margini de rezecție clare (G3, pT3N0M0). După intervenția chirurgicală, pe lângă remisiunea icterului, starea neurologică a pacientului s-a îmbunătățit considerabil sub tratament optimizat și o dietă fără gluten. La 6 luni de urmărire, nu au existat semne de reziduuri tumorale, pacientul a luat în greutate, US nu a arătat semne de pancreatită, iar crizele de epilepsie au fost mai puțin frecvente.

Există un risc crescut de 60 până la 80 de ori de carcinom al intestinului subțire la pacienții cu boală celiacă (CD) [66], o boală de lungă durată sau refractară crescând și mai mult riscul de malignitate [61], [63]. În acest caz, morbiditatea a fost mai mare din cauza dezvoltării episoadelor de pancreatită acută pe fondul unei pancreatite cronice, cauzate de obstrucția ampulară. Pacienții cu CD au un risc crescut de pancreatită cronică și acută, dar intensitatea acestor asocieri, precum și mecanismele implicate nu sunt foarte bine clarificate [67]. Un studiu retrospectiv suedez a constatat că pacienții cu CD aveau un risc de 3 ori mai mare de a dezvolta pancreatită, cu un raport de risc mai mic pentru AP legată de calculii biliari comparativ cu AP nelegată de calculii biliari [68]. Considerăm că asocierea cu tulburarea neurologică ar putea fi doar întâmplătoare, deoarece imagistica nu a găsit calcificări occipitale specifice unui sindrom convulsiv asociat cu CD, descris încă din 1970 [69].

6. CONCLUZII ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE

6.1. CONCLUZII

- Prezența bolii metastatice la mai mult de jumătate din cohorta studiată și gradul mare de diferențiere al TNEP decelate, subliniază diagnosticul tardiv al neoplasmelor pancreatice într-un centru terțiar din România.
- TNEP de dimensiuni mai mari necesită un număr mai mare de pasaje atunci când sunt folosite ace FNA.

- LSP de dimensiuni mai mari au o probabilitate redusă de a fi diagnosticate ca TNEP, ceea ce sugerează o asociere inversă între dimensiunea tumorii și probabilitatea diagnosticului de TNEP.
- Pacienții vârstnici au o probabilitate mai mare de a fi diagnosticați cu TSP malign, iar cei mai tineri sunt mai predispuși la diagnosticul de pancreatite cronice pseudotumorale. Relația dintre vârstă și diagnosticul de TNEP nu este semnificativă statistic.
- Pacienții cu LSP localizate corporeocaudal au un risc mai mare de TNEP (sau de tumoră malignă conform studiului 2).
- LSP maligne necesită un număr mai mare de pasaje FNA din cauza prelevării inadecvate de țesut după două pasaje conform aprecierii MOSE.
- Rimul hipoecogen periferic al LSP este mai frecvent întâlnit la leziunile omogene și hipervascularizate.
- Caracteristicile imagistice USE: marginile bine definite, aspectul omogen, hipervascularizarea și rimul hipoecogen periferic sunt predictorii independenți pentru diagnosticul TNEP.
- Modelul logistic ce are ca predictorii principali aspectul omogen al leziunii și rimul hipoecogen are o acuratețe de 89.1% de a identifica TNEP.
- Un alt modelul logistic bazat pe influența predictivilor de leziune omogenă, hipervascularizare și rim hipoecogen a demonstrat o capacitate semnificativă de a prezice diagnosticul de TNEP, având o acuratețe generală de 86,06%, cu o specificitate ridicată dar cu o sensibilitate scăzută.
- Modelele elaborate sunt ușor de folosit prin identificarea predictorilor independenți anterior menționați. Aplicabilitatea clinică este aceea că în timpul evaluării unei LSP prin USE identificarea acestor predictorii ar trebui să încurajeze examinatorul să utilizeze un ac FNB pentru a obține un specimen de țesut adecvat pentru IHC.
- Achiziția de țesut prin USE-FNA cu MOSE este eficientă și are o acuratețe diagnostică ridicată dacă examenul citologic este combinat cu examenul histopatologic al blocurilor celulare.

- Citologia FNA combinată cu histologia blocurilor celulare obținute în urma USE-FNA cu MOSE, îmbunătățește semnificativ performanța diagnostică comparativ cu utilizarea fiecărei metode separat. Acuratețea diagnostică este confirmată de valorile ridicate ale sensibilității, specificității și AUC.
- USE-FNA are un profil de siguranță bun, cu o rată scăzută a complicațiilor (1,8%). Complicațiile se asociază cu grosimea acului și localizarea leziunii, sugerând necesitatea unei atenții sporite în aceste cazuri.
- Citologia FNA combinată cu histologia blocurilor celulare obținute în urma USE-FNA cu MOSE este recomandată pentru practica clinică de rutină, în special în centrele unde ROSE nu este disponibil.

6.2. CONTRIBUȚII PERSONALE

În urma experienței acumulate în centrul nostru, am observat o asociere semnificativă între prezența rimului hipocogen periferic și caracteristicile imagistice ale LSP, cum ar fi aspectul omogen și hipervascularitatea. Aceasta, împreună cu caracteristicile USE deja bine documentate în literatură pentru TNEP (marginile bine delimitate, aspectul omogen, hipocogen și hipervascular), sugerează că rimul hipocogen periferic ar putea fi un nou factor predictor important pentru diagnosticul de TNEP. Până în prezent, după cunoștințele noastre, acest aspect nu a fost raportat în alte studii.

Analiza multivariată efectuată în cadrul studiului nostru a permis elaborarea unui model de predicție pentru diagnosticul de TNEP, integrând rimul hipocogen periferic ca un factor predictor independent, alături de ceilalți predictorii cunoscuți. Modelele de predicție astfel elaborate sunt ușor de utilizat în practica clinică, prin simpla identificare a acestor factori în timpul evaluării unei LSP prin USE. Din punct de vedere al aplicabilității clinice, aceste descoperiri sugerează că, atunci când un examinator identifică caracteristici specifice în timpul unei evaluări USE a unei LSP, ar trebui să fie puternic încurajat să utilizeze un ac de biopsie cu aspirație fină (FNB) pentru a obține un specimen de țesut suficient de calitativ pentru imunohistochimie (IHC). Aceasta ar îmbunătăți considerabil acuratețea diagnostică și ar duce la un management adecvat al pacientului, contribuind astfel la o mai bună diferențiere a TNEP

de alte tipuri de leziuni pancreatice. Beneficiile combinării citologiei FNA cu histologia blocurilor celulare obținute prin USE-FNA cu MOSE reprezintă o contribuție semnificativă în practica medicală cel puțin locală, demonstrând îmbunătățirea clară a performanței diagnostice față de utilizarea separată a fiecărei metode. Aceasta subliniază nu doar superioritatea abordării combinate, dar și aplicabilitatea ei în contexte clinice diverse, în special în centrele unde resursele sunt limitate.

În mod specific, acolo unde sau acele FNB nu sunt disponibile, adoptarea acestei tehnici de combinare devine esențială. ROSE permite evaluarea rapidă a adecvării probei pe loc, însă nu toate centrele au acces la acest serviciu din cauza costurilor crescute. În asemenea situații, combinarea citologiei FNA cu histologia blocurilor celulare obținute prin MOSE devine o soluție practică și eficientă pentru a compensa lipsa evaluării citologice în timp real.

BIBLIOGRAFIE

- [1] P. Vilmann, G. K. Jacobsen, F. W. Henriksen, and S. Hancke, “Endoscopic ultrasonography with guided fine needle aspiration biopsy in pancreatic disease,” *Gastrointest Endosc*, vol. 38, no. 2, pp. 172–173, Mar. 1992, doi: 10.1016/S0016-5107(92)70385-X.
- [2] A. Facciorusso *et al.*, “Diagnostic Yield of Endoscopic Ultrasound-Guided Liver Biopsy in Comparison to Percutaneous Liver Biopsy: A Two-Center Experience,” *Cancers (Basel)*, vol. 13, no. 12, p. 3062, Jun. 2021, doi: 10.3390/cancers13123062.
- [3] H. Okasha *et al.*, “Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration versus percutaneous ultrasound-guided fine needle aspiration in diagnosis of focal pancreatic masses,” *Endosc Ultrasound*, vol. 2, no. 4, p. 190, 2013, doi: 10.4103/2303-9027.121239.
- [4] S. Sundaram, “Rapid on-site evaluation (ROSE) versus macroscopic on-site evaluation (MOSE) for endoscopic ultrasound-guided sampling of solid pancreatic lesions: a paired comparative analysis using newer-generation fine needle biopsy needles,” *Ann Gastroenterol*, 2023, doi: 10.20524/aog.2023.0790.
- [5] T. Khoury and W. Sbeit, “Cost-effectiveness of rapid on-site evaluation of endoscopic ultrasound fine needle aspiration in gastrointestinal lesions,” *Cytopathology*, vol. 32, no. 3, pp. 326–330, May 2021, doi: 10.1111/cyt.12962.
- [6] I. Levine and A. J. Trindade, “Endoscopic ultrasound fine needle aspiration vs fine needle biopsy for pancreatic masses, subepithelial lesions, and lymph nodes,” *World J Gastroenterol*, vol. 27, no. 26, pp. 4194–4207, Jul. 2021, doi: 10.3748/wjg.v27.i26.4194.
- [7] M. Polkowski *et al.*, “Technical aspects of endoscopic ultrasound (EUS)-guided sampling in gastroenterology: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Technical Guideline – March 2017,” *Endoscopy*, vol. 49, no. 10, pp. 989–1006, Oct. 2017, doi: 10.1055/s-0043-119219.
- [8] V. Gagovic *et al.*, “Endoscopic Ultrasound Fine-Needle Aspiration Characteristics of Primary Adenocarcinoma versus Other Malignant Neoplasms of The Pancreas,” *Canadian Journal of Gastroenterology*, vol. 26, no. 10, pp. 691–696, 2012, doi: 10.1155/2012/761721.
- [9] I. Saizu, “A Model to Predict Diagnosis of Pancreatic Neuroendocrine Tumors Based on EUS Imaging Features,” *Acta Endocrinologica (Bucharest)*, vol. 19, no. 4, pp. 407–414, 2023, doi: 10.4183/aeb.2023.407.

- [10] R. Steel, T. L. Poepping, R. S. Thompson, and C. Macaskill, “Origins of the edge shadowing artefact in medical ultrasound imaging,” *Ultrasound Med Biol*, vol. 30, no. 9, pp. 1153–1162, Sep. 2004, doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2004.07.014.
- [11] J. M. Rubin, R. S. Adler, J. B. Fowlkes, and P. L. Carson, “Phase cancellation: A cause of acoustical shadowing at the edges of curved surfaces in B-mode ultrasound images,” *Ultrasound Med Biol*, vol. 17, no. 1, pp. 85–95, Jan. 1991, doi: 10.1016/0301-5629(91)90013-M.
- [12] S. Cuschieri, “The STROBE guidelines,” *Saudi J Anaesth*, vol. 13, no. 5, p. 31, 2019, doi: 10.4103/sja.SJA_543_18.
- [13] I. D. Nagtegaal *et al.*, “The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system,” *Histopathology*, vol. 76, no. 2, pp. 182–188, Jan. 2020, doi: 10.1111/his.13975.
- [14] G. Chen, S. Liu, Y. Zhao, M. Dai, and T. Zhang, “Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for pancreatic cancer: A meta-analysis,” *Pancreatology*, vol. 13, no. 3, pp. 298–304, May 2013, doi: 10.1016/j.pan.2013.01.013.
- [15] M. Redelman, H. M. Cramer, and H. H. Wu, “Pancreatic fine-needle aspiration cytology in patients < 35-years of age: A retrospective review of 174 cases spanning a 17-year period,” *Diagn Cytopathol*, vol. 42, no. 4, pp. 297–301, Apr. 2014, doi: 10.1002/dc.23070.
- [16] M. A. Khashab *et al.*, “EUS is still superior to multidetector computerized tomography for detection of pancreatic neuroendocrine tumors,” *Gastrointest Endosc*, vol. 73, no. 4, pp. 691–696, Apr. 2011, doi: 10.1016/j.gie.2010.08.030.
- [17] F. A. F. Figueiredo *et al.*, “Pancreatic Endocrine Tumors,” *Pancreas*, vol. 38, no. 8, pp. 947–953, Nov. 2009, doi: 10.1097/MPA.0b013e3181b365db.
- [18] S. G. Krishna *et al.*, “Diagnostic Differentiation of Pancreatic Neuroendocrine Tumor From Other Neoplastic Solid Pancreatic Lesions During Endoscopic Ultrasound-Guided Fine-Needle Aspiration,” *Pancreas*, vol. 45, no. 3, pp. 394–400, Mar. 2016, doi: 10.1097/MPA.0000000000000488.
- [19] I. Bartolini, L. Bencini, M. Risaliti, M. N. Ringressi, L. Moraldi, and A. Taddei, “Current Management of Pancreatic Neuroendocrine Tumors: From Demolitive Surgery to Observation,” *Gastroenterol Res Pract*, vol. 2018, pp. 1–12, Jul. 2018, doi: 10.1155/2018/9647247.
- [20] B. Lawrence, B. I. Gustafsson, A. Chan, B. Svejda, M. Kidd, and I. M. Modlin, “The Epidemiology of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors,” *Endocrinol Metab Clin North Am*, vol. 40, no. 1, pp. 1–18, Mar. 2011, doi: 10.1016/j.ecl.2010.12.005.
- [21] M. Polkowski *et al.*, “Learning, techniques, and complications of endoscopic ultrasound (EUS)-guided sampling in gastroenterology: European Society of Gastrointestinal

- Endoscopy (ESGE) Technical Guideline,” *Endoscopy*, vol. 44, no. 02, pp. 190–206, Feb. 2012, doi: 10.1055/s-0031-1291543.
- [22] G. Johnson *et al.*, “Curriculum for ERCP and endoscopic ultrasound training in Europe: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Position Statement,” *Endoscopy*, vol. 53, no. 10, pp. 1071–1087, Oct. 2021, doi: 10.1055/a-1537-8999.
- [23] K. Öberg and B. Eriksson, “Endocrine tumours of the pancreas,” *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, vol. 19, no. 5, pp. 753–781, Oct. 2005, doi: 10.1016/j.bpg.2005.06.002.
- [24] N. V. Adsay, A. Andea, O. Basturk, N. Kilinc, H. Nassar, and JeanetteD. Cheng, “Secondary tumors of the pancreas: an analysis of a surgical and autopsy database and review of the literature,” *Virchows Archiv*, vol. 444, no. 6, Jun. 2004, doi: 10.1007/s00428-004-0987-3.
- [25] M. Mei, J. Ni, D. Liu, P. Jin, and L. Sun, “EUS elastography for diagnosis of solid pancreatic masses: a meta-analysis,” *Gastrointest Endosc*, vol. 77, no. 4, pp. 578–589, Apr. 2013, doi: 10.1016/j.gie.2012.09.035.
- [26] J. Iglesias–Garcia, J. Larino–Noia, I. Abdulkader, J. Forteza, and J. E. Dominguez–Munoz, “Quantitative Endoscopic Ultrasound Elastography: An Accurate Method for the Differentiation of Solid Pancreatic Masses,” *Gastroenterology*, vol. 139, no. 4, pp. 1172–1180, Oct. 2010, doi: 10.1053/j.gastro.2010.06.059.
- [27] J.-M. Dumonceau *et al.*, “Indications, results, and clinical impact of endoscopic ultrasound (EUS)-guided sampling in gastroenterology: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline – Updated January 2017,” *Endoscopy*, vol. 49, no. 07, pp. 695–714, Jul. 2017, doi: 10.1055/s-0043-109021.
- [28] A. Laquière *et al.*, “19 G nitinol needle versus 22 G needle for transduodenal endoscopic ultrasound-guided sampling of pancreatic solid masses: a randomized study,” *Endoscopy*, vol. 51, no. 05, pp. 436–443, May 2019, doi: 10.1055/a-0757-7714.
- [29] A. Facciorusso *et al.*, “Comparative accuracy of needle sizes and designs for EUS tissue sampling of solid pancreatic masses: a network meta-analysis,” *Gastrointest Endosc*, vol. 90, no. 6, pp. 893-903.e7, Dec. 2019, doi: 10.1016/j.gie.2019.07.009.
- [30] J. Iglesias-Garcia *et al.*, “Influence of On-Site Cytopathology Evaluation on the Diagnostic Accuracy of Endoscopic Ultrasound-Guided Fine Needle Aspiration (EUS-FNA) of Solid Pancreatic Masses,” *American Journal of Gastroenterology*, vol. 106, no. 9, pp. 1705–1710, Sep. 2011, doi: 10.1038/ajg.2011.119.
- [31] S. Hébert-Magee *et al.*, “The presence of a cytopathologist increases the diagnostic accuracy of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration cytology for pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis,” *Cytopathology*, vol. 24, no. 3, pp. 159–171, Jun. 2013, doi: 10.1111/cyt.12071.

- [32] L. J. Layfield, J. S. Bentz, and E. V. Gopez, “Immediate on-site interpretation of fine-needle aspiration smears,” *Cancer*, vol. 93, no. 5, pp. 319–322, Oct. 2001, doi: 10.1002/cncr.9046.
- [33] T. ITOI *et al.*, “HISTOLOGICAL DIAGNOSIS BY EUS-GUIDED FINE-NEEDLE ASPIRATION BIOPSY IN PANCREATIC SOLID MASSES WITHOUT ON-SITE CYTOPATHOLOGIST: A SINGLE-CENTER EXPERIENCE,” *Digestive Endoscopy*, vol. 23, no. s1, pp. 34–38, May 2011, doi: 10.1111/j.1443-1661.2011.01142.x.
- [34] A. Yamabe *et al.*, “Efforts to improve the diagnostic accuracy of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for pancreatic tumors,” *Endosc Ultrasound*, vol. 5, no. 4, p. 225, 2016, doi: 10.4103/2303-9027.187862.
- [35] I. Cazacu, A. Luzuriaga Chavez, A. Saftoiu, P. Vilmann, and M. Bhutani, “A quarter century of EUS-FNA: Progress, milestones, and future directions,” *Endosc Ultrasound*, vol. 7, no. 3, p. 141, 2018, doi: 10.4103/eus.eus_19_18.
- [36] A. Rana and S. Rana, “Endoscopic ultrasound-guided tissue acquisition: Techniques and challenges,” *J Cytol*, vol. 36, no. 1, p. 1, 2019, doi: 10.4103/JOC.JOC_146_18.
- [37] A. Adam *et al.*, “A randomized controlled cross-over trial and cost analysis comparing endoscopic ultrasound fine needle aspiration and fine needle biopsy,” *Endosc Int Open*, vol. 04, no. 05, pp. E497–E505, May 2016, doi: 10.1055/s-0042-106958.
- [38] L. Tian *et al.*, “Evaluation of 22G fine-needle aspiration (FNA) versus fine-needle biopsy (FNB) for endoscopic ultrasound-guided sampling of pancreatic lesions: a prospective comparison study,” *Surg Endosc*, vol. 32, no. 8, pp. 3533–3539, Aug. 2018, doi: 10.1007/s00464-018-6075-6.
- [39] Y.-I. Chen *et al.*, “Endoscopic ultrasound (EUS)-guided fine needle biopsy alone vs. EUS-guided fine needle aspiration with rapid onsite evaluation in pancreatic lesions: a multicenter randomized trial,” *Endoscopy*, vol. 54, no. 01, pp. 4–12, Jan. 2022, doi: 10.1055/a-1375-9775.
- [40] N. Pausawasdi, P. Hongsrisuwan, W. V. Chalermwai, A. S. Butt, K. Maipang, and P. Charatchareonwitthaya, “The diagnostic performance of combined conventional cytology with smears and cell block preparation obtained from endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for intra-abdominal mass lesions,” *PLoS One*, vol. 17, no. 3, p. e0263982, Mar. 2022, doi: 10.1371/journal.pone.0263982.
- [41] K. Möller *et al.*, “EUS-guided FNA of solid pancreatic masses: high yield of 2 passes with combined histologic-cytologic analysis,” *Gastrointest Endosc*, vol. 70, no. 1, pp. 60–69, Jul. 2009, doi: 10.1016/j.gie.2008.10.008.
- [42] M. B. Pitman and L. J. Layfield, “Guidelines for pancreaticobiliary cytology from the Papanicolaou Society of Cytopathology: A review,” *Cancer Cytopathol*, vol. 122, no. 6, pp. 399–411, Jun. 2014, doi: 10.1002/cncy.21427.

- [43] M. J. Chung *et al.*, “Clinical and Technical Guideline for Endoscopic Ultrasound (EUS)-Guided Tissue Acquisition of Pancreatic Solid Tumor: Korean Society of Gastrointestinal Endoscopy (KSGE),” *Gut Liver*, vol. 15, no. 3, pp. 354–374, May 2021, doi: 10.5009/gnl20302.
- [44] M. Mallik, K. Kapila, A. Mohanty, S. Inamdar, A. AlAli, and A. Al Naseer, “Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration cytology of pancreatic adenocarcinomas revisited. A detailed cytological analysis,” *J Cytol*, vol. 38, no. 1, p. 31, 2021, doi: 10.4103/JOC.JOC_177_20.
- [45] E. Vigliar, G. Troncone, U. Bracale, A. Iaccarino, V. Napolitano, and C. Bellevicine, “<sc>CD</sc> 10 is useful to identify gastrointestinal contamination in endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration (EUS-FNA) cytology from pancreatic ductal adenocarcinoma,” *Cytopathology*, vol. 26, no. 2, pp. 83–87, Apr. 2015, doi: 10.1111/cyt.12148.
- [46] A. Ieni, P. Todaro, S. F. Crinò, V. Barresi, and G. Tuccari, “Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology in pancreaticobiliary carcinomas: diagnostic efficacy of cell-block immunocytochemistry,” *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*, vol. 14, no. 3, pp. 305–312, Jun. 2015, doi: 10.1016/S1499-3872(15)60367-8.
- [47] T. H. Kim, K. H. Choi, H. S. Song, J. W. Kim, and B. J. Jeon, “Histology Combined with Cytology by Endoscopic Ultrasound-Guided Fine Needle Aspiration for the Diagnosis of Solid Pancreatic Mass and Intra-Abdominal Lymphadenopathy,” *Gut Liver*, vol. 7, no. 5, pp. 605–610, Sep. 2013, doi: 10.5009/gnl.2013.7.5.605.
- [48] B. E. Bluen *et al.*, “Accuracy and Quality Assessment of EUS-FNA: A Single-Center Large Cohort of Biopsies,” *Diagn Ther Endosc*, vol. 2012, pp. 1–7, Oct. 2012, doi: 10.1155/2012/139563.
- [49] A. Facciorusso, S. P. Sunny, V. Del Prete, M. Antonino, and N. Muscatiello, “Comparison between fine-needle biopsy and fine-needle aspiration for EUS-guided sampling of subepithelial lesions: a meta-analysis,” *Gastrointest Endosc*, vol. 91, no. 1, pp. 14-22.e2, Jan. 2020, doi: 10.1016/j.gie.2019.07.018.
- [50] H. Li, W. Li, Q.-Y. Zhou, and B. Fan, “Fine needle biopsy is superior to fine needle aspiration in endoscopic ultrasound guided sampling of pancreatic masses,” *Medicine*, vol. 97, no. 13, p. e0207, Mar. 2018, doi: 10.1097/MD.00000000000010207.
- [51] P. A. van Riet, N. S. Erler, M. J. Bruno, and D. L. Cahen, “Comparison of fine-needle aspiration and fine-needle biopsy devices for endoscopic ultrasound-guided sampling of solid lesions: a systemic review and meta-analysis,” *Endoscopy*, vol. 53, no. 04, pp. 411–423, Apr. 2021, doi: 10.1055/a-1206-5552.
- [52] M. A. Eloubeidi *et al.*, “Endoscopic Ultrasound–Guided Fine Needle Aspiration Biopsy of Patients With Suspected Pancreatic Cancer: Diagnostic Accuracy and Acute and 30-

- Day Complications,” *American Journal of Gastroenterology*, vol. 98, no. 12, pp. 2663–2668, Dec. 2003, doi: 10.1111/j.1572-0241.2003.08666.x.
- [53] C. P. Raut *et al.*, “Diagnostic Accuracy of Endoscopic Ultrasound–Guided Fine-Needle Aspiration in Patients With Presumed Pancreatic Cancer,” *Journal of Gastrointestinal Surgery*, vol. 7, no. 1, pp. 118–128, Jan. 2003, doi: 10.1016/S1091-255X(02)00150-6.
- [54] G. C. Harewood and M. J. Wiersema, “Endosonography-guided fine needle aspiration biopsy in the evaluation of pancreatic masses,” *Am J Gastroenterol*, vol. 97, no. 6, pp. 1386–1391, Jun. 2002, doi: 10.1111/j.1572-0241.2002.05777.x.
- [55] F. Gress *et al.*, “EUS-guided fine-needle aspiration of the pancreas: Evaluation of pancreatitis as a complication,” *Gastrointest Endosc*, vol. 56, no. 6, p. a129602, Dec. 2002, doi: 10.1067/mge.2002.129602.
- [56] M. A. Eloubeidi, A. Tamhane, S. Varadarajulu, and C. M. Wilcox, “Frequency of major complications after EUS-guided FNA of solid pancreatic masses: a prospective evaluation,” *Gastrointest Endosc*, vol. 63, no. 4, pp. 622–629, Apr. 2006, doi: 10.1016/j.gie.2005.05.024.
- [57] A. Katanuma *et al.*, “Factors Predictive of Adverse Events Associated with Endoscopic Ultrasound-Guided Fine Needle Aspiration of Pancreatic Solid Lesions,” *Dig Dis Sci*, vol. 58, no. 7, pp. 2093–2099, Jul. 2013, doi: 10.1007/s10620-013-2590-4.
- [58] M. A. Eloubeidi *et al.*, “Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in the diagnosis of foregut duplication cysts: the value of demonstrating detached ciliary tufts in cyst fluid,” *Cancer*, vol. 102, no. 4, pp. 253–8, Aug. 2004, doi: 10.1002/cncr.20369.
- [59] W. Holtmeier and W. F. Caspary, “Celiac disease,” *Orphanet J Rare Dis*, vol. 1, no. 1, p. 3, Dec. 2006, doi: 10.1186/1750-1172-1-3.
- [60] M. F. Kagnoff, “Celiac disease: pathogenesis of a model immunogenetic disease,” *Journal of Clinical Investigation*, vol. 117, no. 1, pp. 41–49, Jan. 2007, doi: 10.1172/JCI30253.
- [61] N. Zelnik, A. Pacht, R. Obeid, and A. Lerner, “Range of Neurologic Disorders in Patients With Celiac Disease,” *Pediatrics*, vol. 113, no. 6, pp. 1672–1676, Jun. 2004, doi: 10.1542/peds.113.6.1672.
- [62] A. Pithawa, “Sleisenger and Fordtran’s Gastrointestinal and Liver Disease: pathophysiology, diagnosis, management,” *Med J Armed Forces India*, vol. 63, no. 2, p. 205, Apr. 2007, doi: 10.1016/S0377-1237(07)80085-2.
- [63] A. Saizu, I. Bancilă, G. Becheanu, M. Dumbrava, and C. Gheorghe, “An unusual etiology of obstructive jaundice in a newly diagnosed celiac disease patient,” *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*, vol. 30, no. 1, 2021, doi: 10.15403/jgld-3343.

- [64] M. Ivanova, L. Bottiglieri, E. Sajjadi, K. Venetis, and N. Fusco, “Malignancies in Patients with Celiac Disease: Diagnostic Challenges and Molecular Advances,” *Genes (Basel)*, vol. 14, no. 2, p. 376, Jan. 2023, doi: 10.3390/genes14020376.
- [65] F. Pelizzaro *et al.*, “The Risk of Malignancies in Celiac Disease—A Literature Review,” *Cancers (Basel)*, vol. 13, no. 21, p. 5288, Oct. 2021, doi: 10.3390/cancers13215288.
- [66] P. H. R. Green, A. T. Fleischauer, G. Bhagat, R. Goyal, B. Jabri, and A. I. Neugut, “Risk of malignancy in patients with celiac disease,” *Am J Med*, vol. 115, no. 3, pp. 191–195, Aug. 2003, doi: 10.1016/S0002-9343(03)00302-4.
- [67] J. F. Ludvigsson, S. M. Montgomery, and A. Ekbom, “Risk of Pancreatitis in 14,000 Individuals With Celiac Disease,” *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, vol. 5, no. 11, pp. 1347-1353.e2, Nov. 2007, doi: 10.1016/j.cgh.2007.06.002.
- [68] O. Sadr–Azodi, D. S. Sanders, J. A. Murray, and J. F. Ludvigsson, “Patients With Celiac Disease Have an Increased Risk for Pancreatitis,” *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, vol. 10, no. 10, pp. 1136-1142.e3, Oct. 2012, doi: 10.1016/j.cgh.2012.06.023.
- [69] J. K. VISAKORPI, P. KUITUNEN, and P. PELKONEN, “INTESTINAL MALABSORPTION: A CLINICAL STUDY OF 22 CHILDREN OVER 2 YEARS OF AGE,” *Acta Paediatr*, vol. 59, no. 3, pp. 273–280, May 1970, doi: 10.1111/j.1651-2227.1970.tb09003.x.

Lista cu lucrările științifice publicate

Articole publicate in extenso ca prim autor în reviste de specialitate

1. **Saizu Ionuț Adrian**, Cotruta B, Iacob RA, Bunduc S, Saizu RE, Dumbrava M, Pietrareanu C, Becheanu G, Grigorie D, Gheorghe C. A MODEL TO PREDICT DIAGNOSIS OF PANCREATIC NEUROENDOCRINE TUMORS BASED ON EUS IMAGING FEATURES. Acta Endocrinol (Buchar). 2023 Oct-Dec;19(4):407-414.

DOI: 10.4183/aeb.2023.407. Epub 2024 Jun 24. PMID: 38933251; PMCID: PMC11197819.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11197819/pdf/ACTA-19-407.pdf>

2. **Saizu Ionuț Adrian**, Bancila I, Becheanu G, Dumbrava M, Gheorghe C. An Unusual Etiology of Obstructive Jaundice in a Newly Diagnosed Celiac Disease Patient. J Gastrointestin Liver Dis. 2021 Mar 12;30(1):15.

DOI: 10.15403/jgld-3343. PMID: 33723549.

<https://www.jgld.ro/jgld/index.php/jgld/article/view/3343/1680>

Articole publicate în calitate de coautor

1. Ocskay K, Juhász MF, Farkas N, Zádori N, Szakó L, Szakács Z, Szentesi A, Eröss B, Miklós E, Zemplényi A, Birkás B, Csathó Á, Hartung I, Nagy T, Czopf L, Izbéki F, Gajdán L, Papp M, Czakó L, Illés D, Marino MV, Mirabella A, Małecka-Panas E, Zatorski H, Susak Y, Opalchuk K, Capurso G, Apadula L, Gheorghe C, **Saizu Ionuț Adrian**, Petersen OH, de-Madaria E, Rosendahl J, Párniczky A, Hegyi P; Hungarian Pancreatic Study Group. Recurrent acute pancreatitis prevention by the elimination of alcohol and cigarette smoking (REAPPEAR): protocol of a randomised controlled trial and a cohort study. BMJ Open. 2022 Jan 4;12(1):e050821.

DOI: 10.1136/bmjopen-2021-050821. PMID: 34983758; PMCID: PMC8728419.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8728419/pdf/bmjopen-2021-050821.pdf>

2. Nagy R, Ocskay K, Sipos Z, Szentesi A, Vincze Á, Czako L, Izbéki F, Shirinskaya NV, Poluektov VL, **Saizu Ionuț Adrian**, Gheorghe C, Hegyi P. et al. Discharge protocol in acute pancreatitis: an international survey and cohort analysis. *Sci Rep.* 2023 Dec 13;13(1):22109. DOI: 10.1038/s41598-023-48480-z. PMID: 38092809; PMCID: PMC10719286.

<https://www.nature.com/articles/s41598-023-48480-z>

3. Vadan R, Iacob R, Costache R, Stroie T, **Saizu Ionuț Adrian**, Iacob S, Gheorghe L, Diculescu M, Gheorghe C. Inflammatory Bowel Disease Management in a Romanian Tertiary Gastroenterology Center: Challenges of the COVID-19 Pandemic. *J Gastrointest Liver Dis.* 2020 Dec 12;29(4):549-553.

DOI: 10.15403/jgld-3183. PMID: 33331349.

<https://www.jgld.ro/jgld/index.php/jgld/article/view/3183/1640>

4. Les A, Iacob R, Saizu R, Cotruta B, **Saizu Ionuț Adrian**, Iacob S, Gheorghe L, Gheorghe C. Bowel Ultrasound: a Non-invasive, Easy to Use Method to Predict the Need to Intensify Therapy in Inflammatory Bowel Disease Patients. *J Gastrointest Liver Dis.* 2021 Dec 21;30(4):462-469.

DOI: 10.15403/jgld-3726. PMID: 34752586.

<https://jgld.ro/jgld/index.php/jgld/article/view/3726/1769>

5. Radu EC, **Saizu Ionuț Adrian**, Grigorescu RR, Croitoru AE, Gheorghe C. Metastatic neuroendocrine pancreatic tumor - Case report. *J Med Life.* 2018 Jan-Mar;11(1):57-61. PMID: 29696066; PMCID: PMC5909947.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5909947/pdf/JMedLife-11-057.pdf>

Postere la manifestări științifice organizate de asociații profesionale internaționale

Saizu Ionuț Adrian, G Becheanu , M Dumbrava , R Costache , R Iacob , C Gheorghe.

WHICH EUS FEATURE BEST PREDICT THE DIAGNOSIS OF PANCREATIC

NEUROENDOCRINE TUMORS - presentare ePoster. ESGE Days 2020 April 23, 2020.
Endoscopy 2020; 52(S 01): S318.

DOI: 10.1055/s-0040-1705025

<https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/html/10.1055/s-0040-1705025>