

Doktorska disertacija
Kl. asistent dr Dušan Šaponjski

UNIVERZITET U BEOGRADU
MEDICINSKI FAKULTET

Dušan J. Šaponjski

**DIJAGNOSTIČKA VREDNOST
MORFOLOŠKIH I FUNKCIONALNIH
TOMOGRFSKIH METODA U DETEKCIJI
POSTOPERATIVNIH RECIDIVA KARCINOMA
PANKREASA**

Doktorska disertacija

Beograd, 2024. godina

Doktorska disertacija
Kl. asistent dr Dušan Šaponjski

**UNIVERSITY OF BELGRADE
SCHOOL OF MEDICINE**

Dušan J. Šaponjski

**DIAGNOSTIC VALUE OF MORPHOLOGICAL
AND FUNCTIONAL TOMOGRAPHIC
METHODS IN DETECTION OF
POSTOPERATIVE RECURRENCES OF
PANCREATIC CANCER**

Doctoral dissertation

Belgrade, 2024.

Doktorska disertacija
Kl. asistent dr Dušan Šaponjski

Mentor: Prof. dr Aleksandra Đurić Stefanović, vanredni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu

Komentor: Prof. dr Dragana Šobić Šaranović, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu

Komisija za odbranu doktorske disertacije:

Prof. dr Dragan Mašulović, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, predsednik Komisije

Prof. dr Nebojša Petrović, vanredni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, član

Prof. dr Viktor Till, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Novom Sadu, član

Datum odbrane:

Prijatna mi je dužnost i velika čast da izrazim svoju toplu zahvalnost svima koji su dali doprinos sadržaju i izgledu ovog rada.

Profesorki Aleksandri Đurić Stefanović, mentoru ovog rada, mom prijatelju i učitelju, dugujem najveću zahvalnost za nesebičnu pomoć i stalnu podršku, koje mi pruža od početka mog rada u radiologiji. Svakodnevna saradnja sa njom za mene predstavlja istinsku privilegiju. Njen elan, blistave ideje, ogromna energija i upornost bili su mi snažan podsticaj u trenucima slabosti da nastavim dalje i ovaj rad dovedem do kraja.

Profesorki Dragani Šobić Šaranović, svom komentoru, svesrdno zahvaljujem što je sve vreme podržavala naš rad u ovom istraživanju i bila uvek tu da pomogne dragocenim savetima tokom celokupnog naučnoistraživačkog rada i pisanja doktorske disertacije.

Profesoru Draganu Mašuloviću iskreno sam zahvalan na prijateljskoj, stručnoj i organizacionoj podršci koju mi je pružao sve vreme tokom trajanja ovog istraživanja i izrade rada.

Profesoru Nebojši Petroviću i profesoru Viktoru Tillu zahvaljujem na veoma korisnim sugestijama prilikom izrade i korekcija ovog rada.

Veliku zahvalnost dugujem svim kolegama i saradnicima iz Odseka digestivne radiologije, Prve hirurške klinike, kao i Centra za nuklearnu medicinu, na pomoći u svakom delu ovog istraživanja. Posao koji oni svakodnevno obavljaju na vrhunskom profesionalnom nivou omogućava da ovo kliničko istraživanje, kao i većina drugih, može da se sprovede u delo.

Zahvaljujem svojim roditeljima na pravilnom usmerenju kroz život.

Pomoć i podsticaj moje Isidore, kao i porodice u toku izrade ovog rada bili su za mene od ogromnog značaja. Za njihovo razumevanje i podršku koju su mi uvek pružali i motivisali me za sve ono što radim zahvalnost je najmanje što im dugujem.

Doktorska disertacija
Kl. asistent dr Dušan Šaponjski

Takođe sam zahvalan koautorima radova koji su proizašli kao rezultat istraživanja u okviru ove doktorske teze jer su učestvovali u:

1. Kreiranju koncepta teze: *prof. dr Aleksandra Đurić Stefanović, prof. dr Dragana Šobić Šaranović;*
2. Prikupljanju podataka: *kl. asist. Milica Mitrović Jovanović, kl. asist. Aleksandra Janković, dr Stefan Milošević i dr Katarina Stošić, kl. asist. Jelena Petrović i dr Jelena Pantović;*
3. Formalnoj analizi: *prof. dr Aleksandra Đurić Stefanović;*
4. Istraživanju: *prof. dr Aleksandra Đurić Stefanović, dr Stefan Milošević i dr Katarina Stošić;*
5. Metodologiji: *prof. dr Aleksandra Đurić Stefanović, prof. dr Dragana Šobić Šaranović;*
6. Superviziji: *prof. dr Dragan Mašulović;*
7. Pisanju – originalni nacrt: *prof. dr Aleksandra Đurić Stefanović, prof. dr Dragana Šobić Šaranović;*
8. Pisanju – recenzija i uređivanje: *prof. dr Dragan Mašulović, prof. dr Aleksandra Đurić Stefanović, prof. dr Dragana Šobić Šaranović.*

DIJAGNOSTIČKA VREDNOST MORFOLOŠKIH I FUNKCIONALNIH TOMOGRAFSKIH METODA U DETEKCIJI POSTOPERATIVNIH RECIDIVA KARCINOMA PANKREASA

Rezime

Uvod: Cilj rada bio je ispitati tačnost kompjuterizovane tomografije (CT) i magnetne rezonance (MR) u detekciji lokalnog i metastatskog recidiva pankreasnog adenokarcinoma (PAC) nakon hirurškog zahvata, u poređenju sa pozitronskom emisionom tomografijom sa kompjuterizovanom tomografijom (PET-CT) kao referentnim standardom i analizirati povezanost između funkcionalnih MR i PET parametara.

Metodologija: Uključeno je 97 pacijenata koji su podvrgnuti CT, MR i PET-CT pregledima u svrhu praćenja nakon radikalne operacije karcinoma pankreasa. Nakon otkrivanja ili sumnje na recidiv karcinoma pankreasa CT-om, urađeni su PET-CT i MR pregledi. Očigledni (*apparent*) koeficijent difuzije (ADC) lokalnog recidiva je koreliran sa veličinom (maksimalni prečnik) i funkcionalnim PET-CT parametrima: srednjom i maksimalnom standardizovanom vrednošću apsorpcije (SUVmean, SUVmax), metaboličkim volumenom tumora (MTV) i ukupnom lezionom glikolizom (TLG).

Rezultati: Poređenjem rezultata CT i PET-CT pregleda utvrđeno je osrednje slaganje u detekciji lokalnog recidiva (Kappa 0,45), slabo slaganje u detekciji metastaza (Kappa 0,15), a poređenjem MR i PET-CT pregleda dobro do odlično slaganje u detekciji lokalnog recidiva (Kappa 0,467–1,000). MR dijagnostika je pokazala veću dijagnostičku pouzdanost (73–100%) u detekciji lokalnog recidiva u odnosu na CT (75%). Utvrđena je jaka koleracija između maksimalnog dijametra lokalnog recidiva sa vrednostima ADC i PET parametara. Takođe, ustanovljena je značajna negativna korelacija između vrednosti ADC i svih PET parametara, izuzev SUVmax.

Zaključak: MR sa sekvencama difuzije (DWI) i dinamskim postkontrastnim sekvencama pokazuje visoku dijagnostičku pouzdanost u otkrivanju lokalnog recidiva karcinoma pankreasa u poređenju sa PET-CT. Pouzdanost CT je nešto manja, u okvirima literaturnih podataka. Numerička vrednost ADC mape potvrđuje postojanje lokalnog recidiva. Postoji značajna korelacija DWI, kao funkcionalnog parametra MR sa standardnim i naprednim PET parametrima, kao i svih funkcionalnih MR i PET parametara sa veličinom lokalnog recidiva.

Ključne reči: pozitronska emisiona tomografija, kompjuterizovana tomografija, magnetna rezonanca, adenokarcinom pankreasa, postoperativno praćenje, lokalni i metastatski recidiv

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna oblast: Radiologija i nuklearna medicina

UDK broj: _____

DIAGNOSTIC VALUE OF MORPHOLOGICAL AND FUNCTIONAL TOMOGRAPHIC METHODS IN DETECTION OF POSTOPERATIVE RECURRENCES OF PANCREATIC CANCER

Abstract

Introduction: The aim of the study was to examine the accuracy of computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) in detecting local and metastatic recurrence of pancreatic adenocarcinoma (PAC) after surgery, compared to positron emission tomography with computed tomography (PET-CT) as the reference standard, and to analyze the correlation between functional MRI and PET parameters.

Methodology: Ninety-seven patients who underwent CT, MRI, and PET-CT scans for postoperative monitoring following radical pancreatic cancer surgery were included. After detection or suspicion of pancreatic cancer recurrence on CT, PET-CT and MRI scans were performed. The apparent diffusion coefficient (ADC) of local recurrence was correlated with the size (maximum diameter) and functional PET-CT parameters: mean and maximum standardized uptake values (SUV_{mean}, SUV_{max}), tumor metabolic volume (MTV), and total lesion glycolysis (TLG).

Results: Comparison of CT and PET-CT scan results revealed moderate agreement in detecting local recurrence (Kappa 0.45), weak agreement in detecting metastases (Kappa 0.15), while comparing MR and PET-CT scans showed good to excellent agreement in detecting local recurrence (Kappa 0.467-1.000). MR diagnostics demonstrated higher diagnostic reliability (73-100%) in detecting local recurrence compared to CT (75%). There was a strong correlation found between the maximum diameter of local recurrence with ADC values and PET parameters. Additionally, a significant negative correlation was established between ADC values and all PET parameters, except SUV_{max}.

Conclusion: MR with diffusion-weighted imaging (DWI) sequences and dynamic post-contrast sequences demonstrates high diagnostic reliability in detecting local recurrence of pancreatic cancer compared to PET-CT. The reliability of CT is slightly lower, within the range of literature data. The numerical value of the ADC map confirms the presence of local recurrence. There is a significant correlation between DWI, as a functional MR parameter, with standard and advanced PET parameters, as well as all functional MR and PET parameters with the size of local recurrence.

Key words: positron emission tomography, computed tomography, magnetic resonance, pancreatic adenocarcinoma, follow-up, disease recurrence

Scientific field: Medicine

Specific scientific field: Radiology and nuclear medicine

UDK number: _____

SADRŽAJ

1.	UVOD	1
1.1.	Epidemiologija i faktori rizika za nastanak adenokarcinoma pankreasa	2
1.2.	Dijagnostika adenokarcinoma pankreasa	3
1.3.	Lečenje adenokarcinoma pankreasa	6
1.4.	Praćenje pacijenata nakon radikalne hirurške intervencije	11
1.5.	Uloga FDG PET-CT pregleda u otkrivanju recidiva karcinoma pankreasa i principi rada	13
1.6.	Uloga magnetne rezonance (MR) u otkrivanju recidiva karcinoma pankreasa i principi rada	14
2.	CILJEVI ISTRAŽIVANJA	18
3.	MATERIJAL I METODE	19
3.1.	Planirani dizajn studije	19
3.2.	Pacijenti	19
3.2.1.	<i>Kriterijumi za uključivanje pacijenata u studiju</i>	19
3.2.2.	<i>Kriterijumi za isključivanje pacijenata iz studije</i>	20
3.3.	Metodologija	20
3.3.1.	<i>Protokol CT pregleda grudnog koša, abdomena i karlice</i>	20
3.3.2.	<i>Analiza pregleda grudnog koša, abdomena i karlice CT-om</i>	21
3.3.3.	<i>Protokol pregleda magnetnom rezonancom</i>	21
3.3.4.	<i>Analiza slike dobijene pregledom MR-om</i>	22
3.3.5.	<i>Protokol ispitivanja PET-CT-om</i>	24
3.3.6.	<i>Interpretacija nalaza na PET-CT-u</i>	24
3.4.	Statističke metode obrade podataka	25
4.	REZULTATI	26
4.1.	Karakteristike bolesnika i lečenje	26
4.1.1.	<i>Starost</i>	26
4.1.2.	<i>Pol</i>	27
4.1.3.	<i>Specifični tumor-marker (CA 19-9)</i>	28
4.1.4.	<i>Vrednosti tumor-markera (CA 19-9)</i>	29
4.1.5.	<i>Tip radikalne hirurgije kod karcinoma pankreasa</i>	30
4.1.6.	<i>Postoperativna hemioterepija</i>	31
4.1.7.	<i>Postoperativna iradijaciona terapija</i>	32
4.1.8.	<i>Veličina primarnog tumora na PH nalazu</i>	33
4.1.9.	<i>Analiza T stadijuma primarnog tumora na PH analizi nakon radikalne operacije karcinoma pankreasa</i>	34
4.1.10.	<i>Analiza N stadijuma primarnog tumora na PH analizi nakon radikalne operacije karcinoma pankreasa</i>	35
4.2.	Praćenje CT pregledom posle radikalne hirurgije adenokarcinoma pankreasa i karakteristike lokalnog recidiva i metastaza	36
4.2.1.	<i>Vreme od operacije do poslednjeg skenera (otkrivanja ili sumnje na lokalni recidiv)</i>	36
4.2.2.	<i>Detekcija recidiva pregledom CT-a posle radikalne operacije karcinoma pankreasa</i>	37
4.2.3.	<i>Lokalizacija lokalnog recidiva na pregledu CT-a</i>	38
4.2.4.	<i>Detekcija sekundarnih depozita na pregledu CT-a</i>	39
4.2.5.	<i>Vrednosti denziteta lokalnog recidiva na pregledu CT-a</i>	40
4.2.6.	<i>Veličina lokalnog recidiva na pregledu CT-a</i>	41

4.3.	Pregled na PET-CT-u i karakteristike lokalnog recidiva i metastaza	42
4.3.1.	<i>Vreme od operacije do PET-CT-a</i>	42
4.3.2.	<i>Detekcija recidiva pregledom PET-CT-a nakon radikalne operacije karcinoma pankreasa</i>	43
4.3.3.	<i>Lokalizacija lokalnog recidiva na pregledu PET-CT-a</i>	44
4.3.4.	<i>Veličina lokalnog recidiva na pregledu PET-CT-a</i>	45
4.3.5.	<i>Detekcija sekundarnih depozita na pregledu PET-CT-a</i>	46
4.3.6.	<i>Vrednosti SUVmax lokalnog recidiva na pregledu PET-CT-a</i>	47
4.4.	Numeričke MR karakteristike (ADC mape) lokalnog recidiva karcinoma pankreasa	48
4.4.1.	<i>Površina ROI lokalnog recidiva na ADC mapi pregleda MR-a</i>	48
4.4.2.	<i>Numerička vrednost ROI lokalnog recidiva na ADC mapi pregleda MR-a</i>	49
4.4.3.	<i>Morfološki parametri lokalnog recidiva na MR pregledu</i>	50
4.5.	Funkcija preživljavanja	53
4.5.1.	<i>Vreme preživljavanja od operacije</i>	53
4.5.2.	<i>Vreme preživljavanja od otkrivanja lokalnog recidiva</i>	54
4.6.	Korelacija tumor-markera, patohistološkog nalaza sa pojavom lokalnog recidiva	55
4.6.1.	<i>Korelacija vrednosti tumor-markera CA 19-9 i postojanja lokalnog recidiva</i>	55
4.6.2.	<i>Korelacija vrednosti i opsega kod elevacije tumor-markera CA 19-9 sa postojanjem lokalnog recidiva</i>	56
4.6.3.	<i>Korelacija T i N stadijuma primarnog tumora sa pojavom lokalnog recidiva</i>	56
4.7.	Korelacija nalaza sve tri tomografske metode, kao i karakteristika lokalnog recidiva	57
4.7.1.	<i>Korelacija najvećeg promera lokalnog recidiva na pregledu CT-a i PET-CT-a</i>	57
4.7.2.	<i>Korelacija postojanja lokalnog recidiva na pregledu CT-a i PET-CT-a</i>	58
4.7.3.	<i>Korelacija postojanja metastaza na pregledu CT-a i PET-CT-a</i>	59
4.7.4.	<i>Korelacija lokalizacije lokalnog recidiva na pregledu CT-a i PET-CT-a</i>	60
4.7.5.	<i>Korelacija naprednih MR i PET-CT funkcionalnih parametara</i>	61
5.	DISKUSIJA	62
6.	ZAKLJUČAK	80
7.	LITERATURA	82

1. UVOD

Pankreas je intraabdominalni organ i pripada organima za varenje. To je žlezda sa unutrašnjim i spoljašnjim lučenjem. Anatomski se sastoji iz tri dela: glava (*caput*), telo (*corpus*) i repa (*cauda*). Najširi deo pankreasa čini glava. Lokalizovan je većim delom retroperitonealno u nadmezokoličnom spratu, izuzev repa i kukastog nastavka glave (*processus uncinatus*), koji su postavljeni podmezokolično. Okvirne je težine oko 75–100 g i potpuno je pokriven spreda želucem, od čije zadnje strane je odvojen uskom šupljinom opornjačke kese (*bursa omentalis*) (1).

Pankreas ima dva izvodna kanala, od kojih je jedan glavni *Wirsungov* kanal (*ductus pancreaticus majori*) i sporedni *Santorinijev* kanal (*ductus pancreaticus accessoires*), koji se ulivaju u descendentni deo duodenuma, izlivajući produkte egzokrinog dela pankreasa u duodenum (2).

Kao organ, pankreas je bogato vaskularizovan, prevashodno iz sliva gornje i donje pankreatikoduodenalne arterije (*arteria pancreaticoduodenalis superior et inferior*). Gornja pankreatikoduodenalna arterija je grana gastroduodenalne arterije. Njene grane prave anastomoze sa granama donje pankreatikoduodenalne arterije, koja je grana gornje mezenterične arterije i zajedno vaskularizuju područje glave pankreasa i jedan deo dvanaestopalačnog creva. Ostali deo tkiva pankreasa većinski je vaskularizovan granama slezinske arterije (*arteria lienalis*): *arteria pancreatica magna*, *arteria pancreatica inferior* i *arteria pancreatica dorsalis*. Sve ove grane formiraju brojne arkade unutar samog tkiva i zbog toga je on jedan od najprokrvljenijih organa. Iza vrata pankreasa, slezinska vena (*vena lienalis*) spaja se sa gornjom mezenteričnom venom (*vena mesenterica superior*) i grade portnu venu (*vena portae*). Venska drenaža pankreasa u celosti se odvija preko sliva portne vene. Venska krv iz regije glave pankreasa se preko gornje pankreatikoduodenalne vene (*vena pancreaticoduodenalis superior*) drenira u portnu venu, dok donja pankreatikoduodenalna vena (*vena pancreaticoduodenalis inferior*) drenira krv u gornju mezenteričnu venu (*vena mesenterica superior*). Kako je kao organ bogato vaskularizovan, on takođe poseduje i obimnu, difuznu limfnu drenažu, što objašnjava činjenicu da često daje metastaze u regionalne limfne žlezde, uz visoku učestalost lokalnih recidiva nakon resekcije (1, 3–5).

Tkivo pankreasa bogato je inervisano pankreatičnim spletom (*plexus pancreaticus*), koji gradi grane jetrenog, slezinskog i želudačnog spleta (*plexus hepaticus, splenicus et gastrici*). Simpatička nervna vlakna pankreasa su porekla celijačnog spleta (*plexus coeliacus*), a parasimpatička vlakna su grane *nervus vagus dexter* (6).

Histološki posmatrajući, pankreas je žlezda koja ima dva dela – egzokrini i endokrini. Osnovna funkcionalna jedinica građe egzokrinog pankreasa jeste lobulus, koji je sastavljen iz acinusa. Funkcija acinusnih ćelija je pod neuralnom i hormonalnom kontrolom, i pod tim stimulusom one produkuju oko 20 (dvadeset) različitih proenzima, koji se zatim aktiviraju u enzime u dvanaestopalačnom crevu, od kojih su najznačajniji amilaza, lipaza, tripsin i himotripsin. Od svih njih izuzetak su amilaza i lipaza, koji su jedini enzimi koji se sekretuju u kanalni sistem pankreasa u aktivnom obliku. Od acinusa potiču interkalatni duktusi, koji se spajaju u intralobularne duktuse. Intralobularni duktusi se nastavljaju u interlobularne, koji se ulivaju u glavne izvodne kanale pankreasa, *Wirsungov* i *Santorinijev*. Egzokrini deo žlezde čini oko 2% mase i čine ga grozdasti, žlezdasti acinusi koji se grupišu u režnjice. Iako čini tako mali procenat mase, u ovom delu žlezde obavlja se preko 30% pankreasne vaskularizacije, što ide u prilog ranijoj pojavi egzokrine insuficijencije u odnosu na endokrinu insuficijenciju kod oboljenja.

Endokrini deo pankreasa čine Langerhansova ostrvca, koja se sastoje od četiri tipa ćelija: B ćelije (60–70%), A ćelije (20–25%), D i PP ćelije (zajedno 5–10%). Ovi tipovi ćelija endokrinog pankreasa luče insulin, glukagon, somatostatin i pankreatični polipeptid (1, 2).

Najčešća maligna bolest pankreasa, istovremeno četvrti najčešći uzrok smrti kod oba pola od svih malignih bolesti, a šesti na listi najčešćih karcinoma u populaciji jeste adenokarcinom pankreasa. Karcinom pankreasa može da nastane iz oba dela, kako egzokrinog tako endokrinog pankreasa, ali se 95% maligne alteracije dešava u egzokrinom delu pankreasa i nastaje uglavnom iz dukalnog epitela, acinusnih ćelija ili iz vezivnog tkiva. Svega 2% tumora egzokrinog pankreasa su benigni. Najčešći tumor pankreasa jeste dukalni adenokarcinom (3, 7).

1.1. Epidemiologija i faktori rizika za nastanak adenokarcinoma pankreasa

Adenokarcinom pankreasa predstavlja jedno od malignih oboljenja sa najvećim letalitetom. Kao što smo rekli, to je četvrti najčešći uzrok smrti od svih malignih bolesti, a šesti na listi najčešćih karcinoma u populaciji (8). Svake godine oboli približno 200.000 ljudi u svetu, i on u tom smislu čini 2% svih karcinoma digestivnog trakta. Procentualno najveći deo, odnosno 95% čine karcinomi egzokrinog tkiva, od kojih su 90% dukalni adenokarcinomi, koji su preko 60% lokalizovani u glavi pankreasa (3, 8).

Bolest se javlja češće kod muškaraca, u odnosu koji varira od 2 : 1 do 7 : 1, u zavisnosti od mesta lokalizacije tumora. Periapularne lezije u glavi pankreasa, odnosno lezije lokalizovane u regiji papile, koje su i najčešće, podjednako su zastupljene u oba pola. Karcinom pankreasa obično se javlja kod pacijenata starijih od 50 godina, ali neretko se sreće i kod mlađih (8).

Faktori rizika za nastanak adenokarcinoma pankreasa su brojni. Postoje studije koje ukazuju na to da se značajno češće javlja u muškoj populaciji u odnosu na premenopauzne žene, a da se posle menopauze incidenca obe populacije približava, što može ukazivati na uticaj endokrinih faktora. Više od 30% obolelih od Ca pankreasa jesu pušači, te je rizik kod pušača 2–3 puta veći u odnosu na nepušače. Pored pušenja, unos jaja i animalnih proteina, kao i visok sadržaj masti u ishrani takođe su povezani sa nastankom karcinoma pankreasa, dok su aluminijum, stiren, jonizujuće zračenje i nespecifični pesticidi takođe faktori rizika. S druge strane, dokazano je da visok sadržaj vitamina C i vlakana u ishrani smanjuju rizik obolevanja od karcinoma pankreasa. Ono što je još bitno napomenuti jeste da i alkohol, kao jedan od glavnih etioloških faktora, utiče na nastanak hroničnog pankreatitisa s obzirom na to da na terenu hroničnog pankreatitisa s vremenom može nastati karcinom pankreasa. Precizno su identifikovana još četiri, već pomenuta štetna elementa sa povećanim rizikom za nastanak karcinoma pankreasa: aluminijum, jonizujuće zračenje, stiren i nespecifični pesticidi (9, 10).

Prema novim istraživanjima, približno 10% svih karcinoma pankreasa ima genetsku osnovu. Deca roditelja obolelih od karcinoma pankreasa nalaze se pod povećanim rizikom od oboljenja, nezavisno u kom su životnom dobu. Tu su i nasledna oboljenja i sindromi udruženi sa povećanim rizikom od nastanka karcinoma pankreasa, kao što su: *Peutz-Jeghers* sindrom, familijarni sindromi karcinoma dojke i ovarijuma, familijarni atipični multipli mola-melanoma sindrom (FAMMM), hereditarni nepolipozni kolorektalni karcinom (HNPCC), familijarna adenomatozna polipoza (FAP sindrom) i *Li-Fraumeni* sindrom (osteosarkom, karcinom dojke, tumor mozga, leukemija/limfom, karcinom nadbubrega) (9, 10).

Na veliku stopu letaliteta utiče pre svega činjenica da je bolest u svojim ranim fazama veoma često asimptomatska ili da daje nespecifičnu kliničku sliku, usled čega karcinom pankreasa dugo ostaje neprepoznat. U trenutku dijagnostikovanja bolesti, karcinom je najčešće već dovoljno uznapredovao te je neresektabilan, a neretko je u metastatskoj fazi bolesti (8, 9).

U kliničkoj slici dominiraju različite i nespecifične tegobe. Jedan od ranih simptoma je i nelagoda u gornjem abdomenu, u vidu bola umerenog intenziteta lokalizovanog obično u epigastrijumu. Bol kod adenokarcinoma pankreasa može imati tipične karakteristike u smislu jačeg intenziteta tokom noći, kada pacijent leži, jer tada dolazi do istežanja posteriornog parijetalnog peritoneuma usled mase koja ga komprimuje. Pored bola, javljaju se mučnina sa povraćanjem ili bez povraćanja, gubitak apetita, gubitak u telesnoj težini (9).

Studije pokazuju da je adenokarcinom najčešće lokalizovan u regiji glave pankreasa (oko 70%), a da oko 30% bude lokalizovano u regiji tela ili repa. Bez obzira na njegovu lokalizaciju, jedna od glavnih karakteristika ovog karcinoma jeste njegova nejasna demarkacija od zdravog tkiva pankreasa. Znajući da je najčešća lokalizacija karcinoma pankreasa glava pankreasa, bolest se obično otkiva kada bolesnik požuti, odnosno kada se javi ikterus. Ikterus se javlja kod adenokarcinoma pankreasa koji su lokalizovani u predelu glave jer dolazi do opstrukcije bilijarnih puteva. Ono što je bitno jeste da to može biti potpuno bezbolni ikterus i jedini simptom, odnosno da se bolesnik može osećati relativno dobro, a da okolina primeti promenu u kolorizaciji kože i/ili sluzokože. Što se tiče preostalih lokalizacija, karcinomi lokalizovani u telu i repu ne bi trebalo da dovedu do ikterusa, ali s druge strane, ovi pacijenti neretko imaju jake pojasne bolove koji su najizraženiji u nivou leđa, kao i obilno gubljenje telesne mase i apetita zbog čestih infiltracija opstrukcija delova duodenuma (7, 11, 12).

1.2. Dijagnostika adenokarcinoma pankreasa

U algoritmu postavljanja dijagnoze, prvi stupanj predstavljaju laboratorijske analize: krvna slika, biohemijske analize i tumor-markeri. Postprandijalna hiperglikemija pojaviće se u oko 30% slučajeva adenokarcinoma. Ukoliko nema ikterusa, parametri funkcije jetre mogu biti normalni. U laboratorijskim analizama u slučaju opstrukcije žučnih vodova povišene su vrednosti konjugovanog bilirubina i alkalne fosfataze. CA 19-9 (karbohidratni antigen 19-9) u ovom trenutku jedini je lako pristupačan tumorski marker koji služi kako u dijagnostici, tako i u postoperativnom praćenju karcinoma pankreasa, sa specifičnošću između 73% i 95%. Kod pacijenata koji imaju visoke vrednosti ovog tumor-markera (preko 600 U/ml) visoko je suspektan uznapredovali stadijum bolesti. Ustanovljeno je da je mutacija K-Ras gena prisutna u više od 80% slučajeva karcinoma pankreasa, te uzorkovanje i analiza pankreasnog soka ili eventualno FNA biopsija (*fine-needle aspiration*) mogu omogućiti rano otkrivanje karcinoma. U svakom slučaju, i dalje ostaje potreba za dovoljno senzitivnim i specifičnim serumskim markerom, koji bi mogao pouzdanije da se koristi za rano otkrivanje karcinoma pankreasa. Sam napredak imidžing tehnologija unapredio je mogućnosti rane i precizne dijagnostike, kao i procene stadijuma bolesti (11–13).

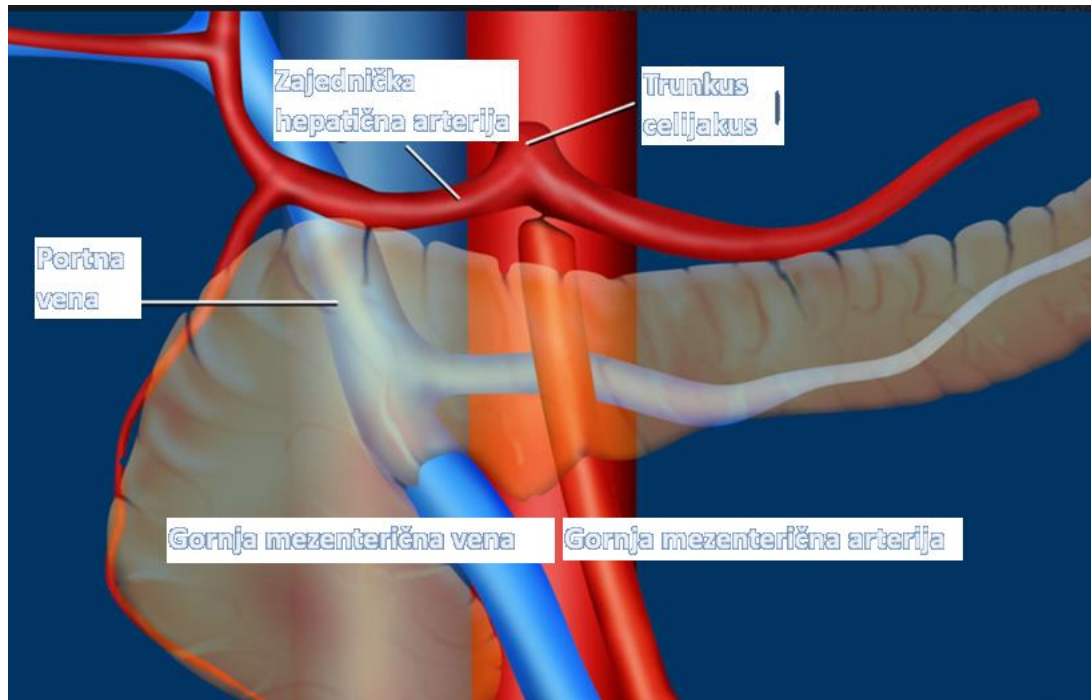
Sa aspekta imidžing procedura, prvi modalitet je ultrazvučni pregled abdomena, bilo nakon pojave nekog simptoma bilo u sklopu redovnih pregleda. Ultrazvuk je nedovoljno specifična metoda s obzirom na činjenicu da veliki broj pacijenata može imati izraženu aerokoliju i da se neretko distalni deo tela i rep pankreasa ne mogu jasno vizualizovati. Kod pacijenata s adenokarcinomom, najčešći nalaz je

nepravilna, uvećana, nejasno demarkirana hipohogena promena u telu pankreasa, koja potpuno narušava konture, i to najčešće sa posledičnom hipotrofijom distalnog dela organa i dilatacijom glavnog pankreatičnog kanala, dok kada je on u glavi, vidi se karakteristični znak za karcinom glave pankreasa, odnosno uz dilataciju *Wirsungovog* kanala vidi se, kako je već prethodno pomenuto, i dilatacija žučnih vodova, hepatoholedoha – takozvani *dubble duct sign* (11).

Pored ultrazvuka, danas su u širokoj upotrebi studije sa dobijenim snimcima poprečnih preseka tela (*cross-sectional imaging*), odnosno multidetektorska kompjuterizovana tomografija (CT), magnetna rezonanca (MR), a nakon otkrivanja bolesti i ako je od kliničkog značaja, ulogu ima i pozitronska emisiona tomografija sa kompjuterizovanom tomografijom (PET-CT). Ove procedure nam omogućavaju dobijanje kako anatomskih, morfoloških i funkcionalnih informacija o samom tumoru, tako i o načinu njegovog širenja (7, 11).

Kompjuterizovana tomografija (CT) prvi je dijagnostički metod pregleda koji je metod izbora i najčešće dovoljan u preoperativnom zbrinjavanju pacijenata jer podrazumeva kros-sekcijski (*cross-section*) pregled, koji u odnosu na ultrazvuk sa većom preciznošću prikazuje tumor, kao i njegove odnose s okolnim strukturama i služi za procenu resektabilnosti tumorske promene. Pored toga, u onkološkom smislu, CT pregled je bitan jer se jasno mogu videti kako lokalni stadijum tumora, tako i da li je lokalizovana bolest ili se ona proširila, s obzirom na to da ima veliku senzitivnost i specifičnost za otkrivanje metastaza u najvećem broju slučajeva. Metastaze (sekundarni depoziti) na CT pregledu kod karcinoma pankreasa jasno se mogu videti i najčešće su lokalizovani u jetri, plućima, ređe na kostima, pored regionalnih limfnih žlezda. Takođe, CT pregled ima bitnu ulogu i tačnost u otkrivanju lokalno uznapredovalih tumora sa peritonealnom diseminacijom (13–15).

Standardni CT protokol se vrši u tri faze: nativna faza, kasna arterijska na oko 35 sekundi od aplikovanja kontrastnog sredstva i porto-venska faza na oko 70 sekundi. Važno je naglasiti značaj kasne arterijske faze, koja se naziva i pankreasna faza. Kao izrazito dobro vaskularizovan organ iz nekoliko arterijskih spletova pankreas u kasnoj arterijskoj fazi dovodi do hipervaskularne homogene postkontrastne opacifikacije zdravog tkiva. Oko pankreasa prolazi veliki broj magistralnih i visceralnih krvnih sudova (aorta, trunkus celijakus (TC), ASM, AH, AL, VCI, VP, VMS, VL), što je bitno za dalje izlaganje kada budemo govorili o samom karcinomu i proceni resektabilnosti (slika 1) (7, 16, 17).



Slika 1. Anatomski odnos pankreasa s okolnim visceralnim krvnim sudovima (modifikovano sa *Radiology Assistant*, <https://radiologyassistant.nl/>)

Adenokarcinom pankreasa je najčešće loše diferentovan tumor sa znacima dezmozplazije ili formiranjem fibrozne strome sa ćelijama, kao što su miofibroblasti, makrofagi, ćelija sa tip I kolagenom. Sve to kreira tumor koji nema dovoljno krvnih sudova i kiseonika, odnosno hipovaskularan je. To je jedan od razloga zašto je i lečenje ovog tumora hemioterapijom otežano budući da nema dovoljne vaskularizacije. Sve te osobine utiču na vizualizaciju i tumor se na CT pregledu vidi kao nejasno ograničena ili nepravilna hipodenzna hipovaskularna masa koja raste iz tkiva pankreasa, kao i odnos tumora s okolnim arterijskim krvnim sudovima. Nakon urađenog pregleda u pankreasnoj fazi, radimo pregled u venskoj fazi, jer u toj fazi posmatramo odnos prema okolnim venama, ali i to da li se bolest proširila. Odnos karcinoma pankreasa prema okolnim vaskularnim strukturama jedan je od glavnih razloga za to zbog čega je u trenutku dijagnostikovanja tek 15% pacijenata resektabilno i nastavlja se radikalna hirurgija. Procena prisustva udaljenih metastaza ključna je. Ako se tumor proširio na udaljene organe (jetra, pluća) ili diseminovao po peritoneumu, pacijent automatski pripada grupi neresektabilnih pacijenata i kreće na hemio i ponekad na radio terapiju. Prema svetskim vodičima (NCCN 2023), postoje tri kategorije: u najboljoj grupi za pacijenta karcinom je resektabilan – postoji jasan masan plan prema arterijskim krvnim sudovima, dok je on samo u kontaktu sa portnom venom i VMS-om. S obzirom na to da se kod većine pacijenata javlja neki vid uznapredovalog tumora u trenutku dijagnostikovanja, nakon urađenog CT pregleda, oni pripadaju grupi granično resektabilnih i imaju neku ili više karakteristika koje ukazuju na to: kad pričamo o venskim krvnim sudovima, u uznapredovalom stadijumu se vidi vensko zahvatanje VMS-a ili PV, sa povlačenjem ili sužavanjem, ili nepotpunom okluzijom koja ne dozvoljava rekonstrukciju, dok vezano za arterijske krvne sudove bilo kakav veći kontakt sa ili bez okruživanja trunkusa celijakusa ili hepatične arterije, ili više od polovine cirkumferencije AMS ukazuje da su ti tumori neresektabilni. Pacijenti sa diseminovanom bolešću pripadaju neresektabilnoj grupi, kao i pacijenti sa neobnovljivom venom portom ili VMS i/ili infiltracijom i narušavanjem protoka trunkusa

celiakusa i/ili infiltracijom više od polovine cirkumferencije AMS i/ili bilo kakvim kontaktom s aortom ili VCI (slika 2) (3, 7, 11, 13, 18).

Lokalizovano i resektabilno	Granično resektabilno	Regionalno uznapređovalo,
Bez udaljenih metastaza	Bez udaljenih metastaza	Bez udaljenih metastaza
Nema radiografskih dokaza o distorziji mezenterične vene (VMS) ili portne vene (PV)	Vensko zahvatanje SMV ili PV sa povlačenjem ili suženjem vene ili okluzijom vene sa odgovarajućim krvnim sudom uzvodno i nizvodno, omogućavajući sigurnu resekciju i zamenu	Neobnovljiva SMV/portna okluzija
Jasni masni planovi oko trunkusa celijakusa (TC), hepatične arterije (HA) i arterije mezenterike superior (AMS)	Okruživanje TC do hepatične arterije sa ili kratkim segmentom okruživanja ili direktnim prislanjanjem na HA bez širenja na CA	Bilo koje prislanjanje na celijačnu arteriju
	Tumorsko prislanjanje na SMA koje ne prelazi 180° obima zida krvnog suda	Presavijanje SMA veće od 180° Aortična/donja šuplja vena (VCI) – infiltracija ili prislanjanje

TC – trunkus celijakus, GA - gastro-duodenalna arterija, HA - hepatična arterija, VCI - donja šuplja vena, PV - portalna vena, AMS - arterija mezenterike superior, VMS - vena mezenterike superior.

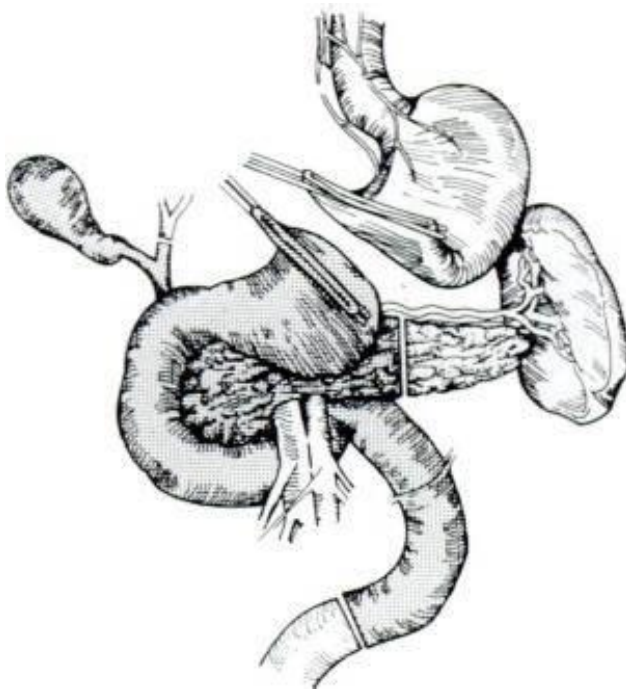
Slika 2. NCCN klasifikacija resektabilnosti karcinoma pankreasa (Modifikovano prema *NCCN Guidelines Updates: Pancreatic Cancer, Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*)

CT je u najvećem procentu slučajeva suficijentan za postavljanje dijagnoze, jer se jasno može odrediti stepen rasprostranjenosti tumora. U slučajevima kada je nalaz na skeneru nekonkluzivan, pacijenti se upućuju na magnetnu rezonancu, koja sa svojim morfološkim i funkcionalnim parametrima može dijagnostikovati promenu izodenzne tumorske promene na CT, a tako i manje metastatske nejasne promene otkrivene ili sumnjive na kompjuterizovanoj tomografiji (7, 11).

1.3. Lečenje adenokarcinoma pankreasa

Jedini kurativni tretman u lečenju adenokarcinoma pankreasa predstavlja radikalna hirurška intervencija. Postoje dve osnovne hirurške procedure: za tumore koji su lokalizovani u predelu glave pankreasa izbor je cefalična duodenopankreatektomija (*Whipple* resekcija pankreasa), dok je kod tumora lokalizovanih distalnije pristup obično distalna pankreatektomija (19–21).

Whippleova operacija sastoji se od uklanjanja glave pankreasa, distalne polovine glavnog žučnog voda, žučne kese, duodenuma i pripadajućeg limfnog tkiva. Najpre se duodenum i glava pankreasa mobilizuju od retroperitoneuma, da bi se dozvolila palpacija tumora. Potom se ulazi u burzu omentalis, kroz gastrokolični ligament, nakon čega se izvodi klasična holecistektomija uz disekciju hepatoduodenalnog ligamenta. Nakon toga, vrat pankreasa se transecira, kao i proksimalni jejunum i pravi se prva anastomoza – pankreatikojejunostomija koja podrazumeva kreiranje anastomoze između ostatka (patrljka) pankreasa i proksimalnog jejunuma, i to najčešće po tipu termino-lateralne (T-L) anastomoze. Nakon toga vrši se rekonstrukcija žučnih vodova tako što se distalno od pankreatikojejunostomije kreira hepatikojejunostomija. Treća anastomoza podrazumeva resekciju antruma i pulorusa želuca i klasičnu rekonstrukciju u vidu gastrojejunostomije (slika 3) (22, 23).



Slika 3. Grafički prikaz *Whipple* resekcije karcinoma glave pankreasa

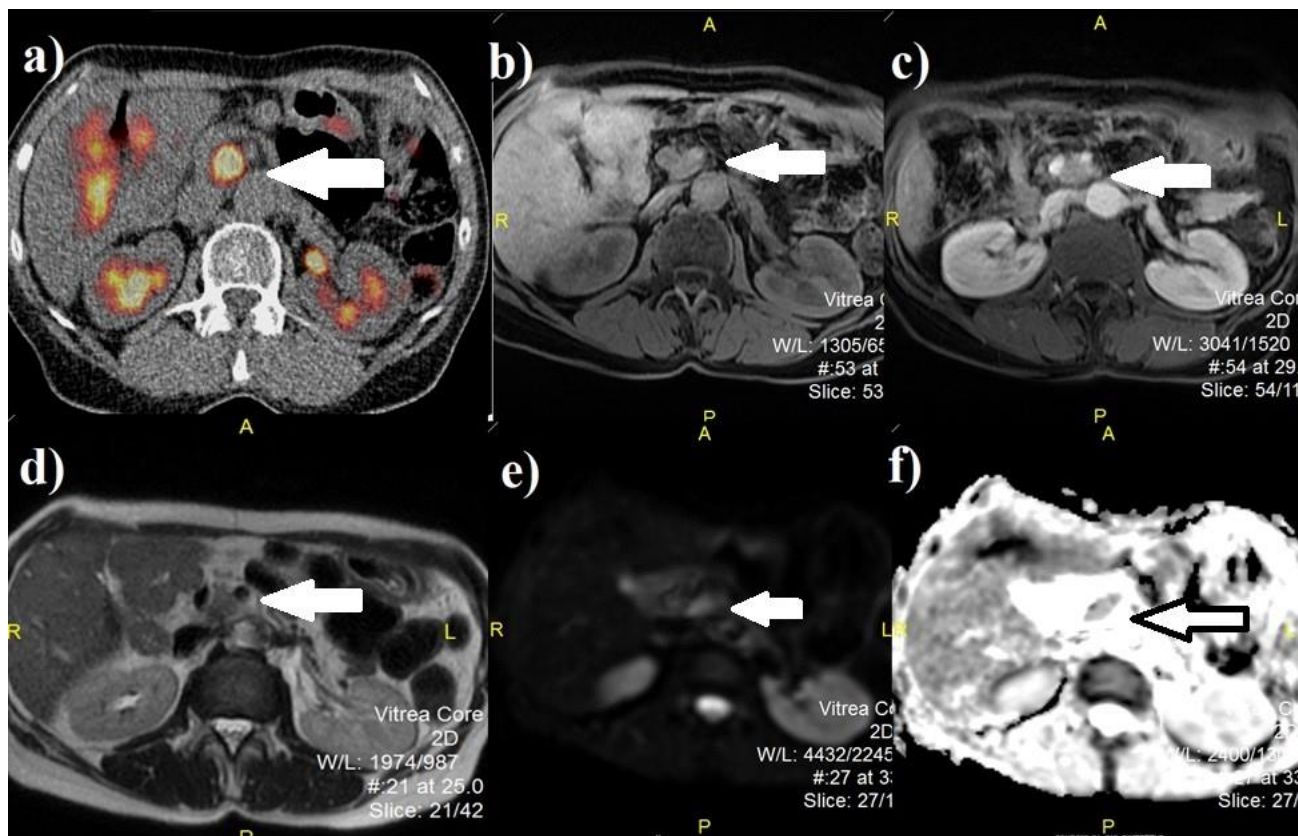
Kod karcinoma lokalizovanim u telu i repu pankreasa radi se distalna pankreatektomija sa splenektomijom. Nakon splenektomije se odstrani telo i rep pankreasa i slepo zatvori *Wirsungov* kanal.

Nažalost, ako uzmemo u obzir činjenicu da se radi o tumoru koji se najčešće otkriva u odmaklom stadijumu, u momentu dijagnostikovanja svega 10–15% pacijenata je pogodno za hiruršku intervenciju, obično usled prisustva metastatske bolesti ili usled lošeg opšteg stanja pacijenta (20).

S druge strane, prema statistici prognoze nisu dobre. Čak i nakon hirurške intervencije petogodišnje preživljavanje je nisko (10–27%) (8, 24). Glavni razlog za nisku stopu petogodišnjeg preživljavanja jeste visoka incidenca postoperativnih recidiva (24, 25). U literaturi se mogu naći podaci da od 36% do 63% pacijenata ima recidiv nakon hirurške intervencije, čak i u slučajevima R0 resekcije (odnosno kada su margine resekcije mikroskopski negativne na postojanje malignih ćelija (22, 26–28).

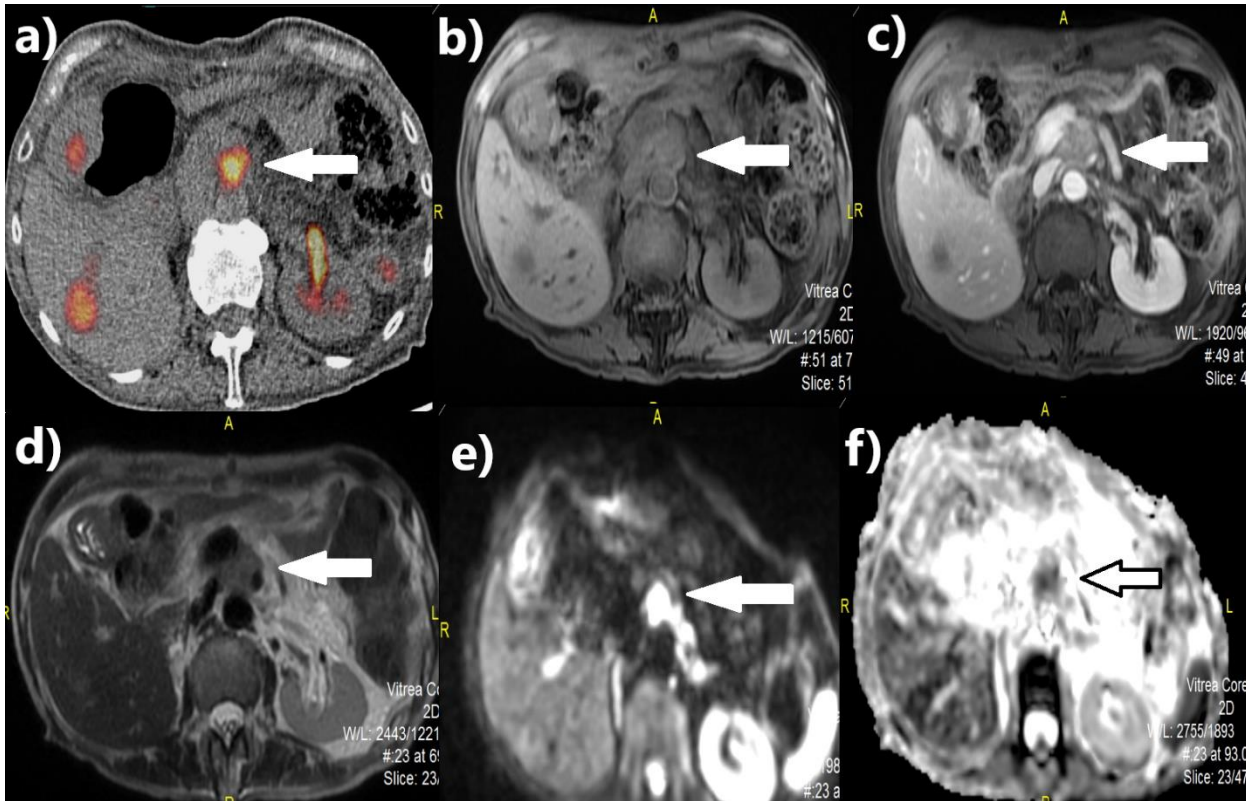
Postoji široki spektar postoperativnih nalaza i načina pojave recidiva adenokarcinoma pankreasa (29, 30). Recidiv tumora najčešće vodi poreklo od rezidualnog neoplastičnog tkiva, koje je zaostalo nakon resekcije (slika 4). Druga najčešća lokacija su regionalni limfni čvorovi u koje je tumor metastazirao. U oba slučaja, recidiv će biti najčešće lokalizovan u loži operativno odstranjenog dela pankreasa i u mesnom tkivu najbliže hepatoduodenalnom ligamentu (slike 4 i 5) (4, 20, 30). Drugi način širenja jeste perineuralno širenje duž ekstra pankreatičnih nervnih pleksusa (5, 6). Recidivi koji nastaju perineuralnim putem prezentuju se kao cirkumferentne mase, koje poput *muffa* obavijaju krvne sudove, i to najčešće: gornju mezenteričnu arteriju (AMS) i celijačno stablo (TC) i/ili zajedničku hepatičnu arteriju (AHC) (slika 7), kao i, najređe, na samoj resekcionoj margini operativno odstranjenog tumora pankreasa (slika 6). Iz tog razloga, velika je potreba za učestalim *follow up* pregledima, a sve s ciljem što ranijeg otkrivanja recidiva (29, 31).

Zbog svega prethodno navedenog, i dalje ne postoji jasno postavljen konsenzus oko toga koja bi imidžing procedura bila adekvatna metoda izbora za praćenje ovih pacijenata. Danas dostupne metode jesu kompjuterizovana tomografija (CT), pozitron-emisiona tomografija sa kompjuterizovanom tomografijom (PET-CT) i magnetna rezonanca (MR), uz praćenje kliničkih parametara i vrednosti tumor-markera u krvi, pre svega CA 19-9 (32). CA19-9 (karbo-hidratni antigen) najčešće je korišćen tumorski marker koji se može koristiti u praćenju pacijenta s adenokarcinomom pankreasa, međutim on se može naći povišen kod drugih malignih oboljenja, te se iz tog razloga ne može smatrati specifičnim.

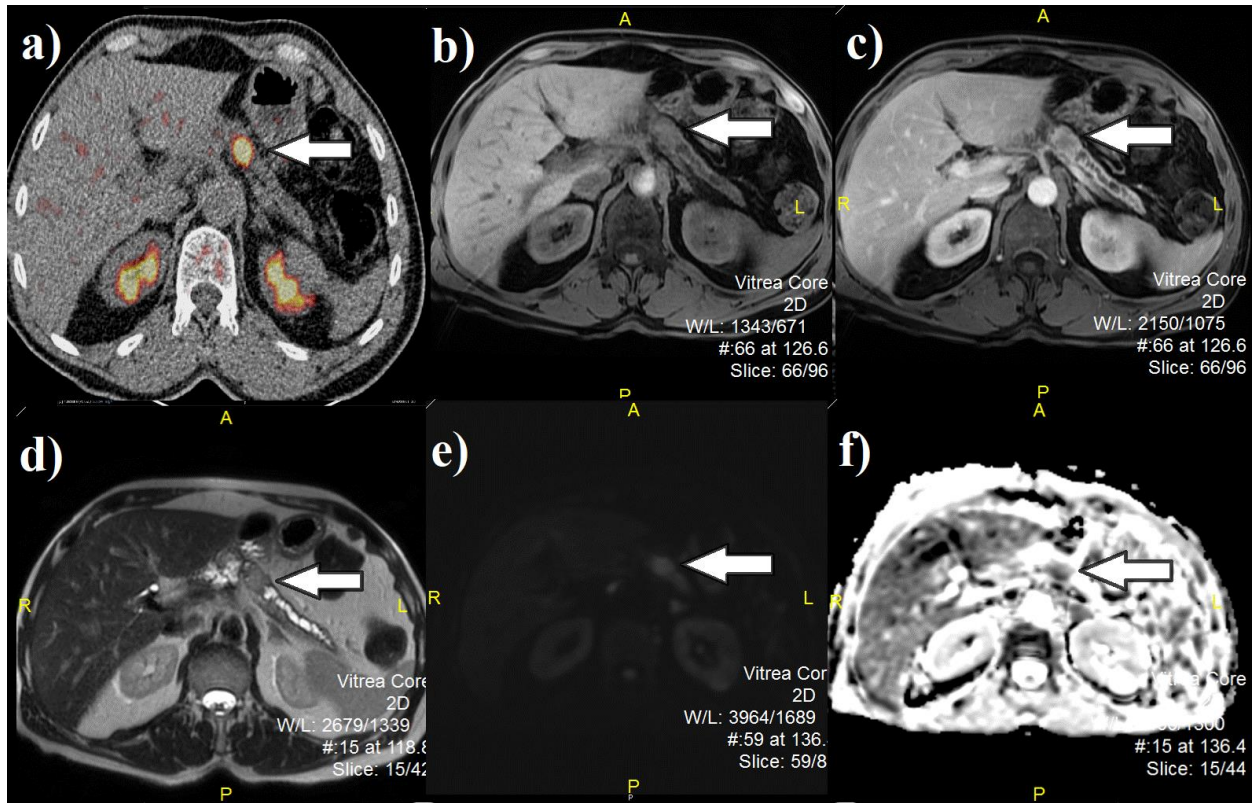


Slika 4. Mekotkivna promena u loži hirurški odstranjene glave pankreasa oko i između gornje mezenterične arterije i vene (AMS i VMS) kod 59-godišnje ženske pacijentkinje jedanaest meseci nakon *Whipple* operacije pokazuje lokalni recidiv, što je vidljivo na PET-CT pregledu (a); T1W sekvenci MR

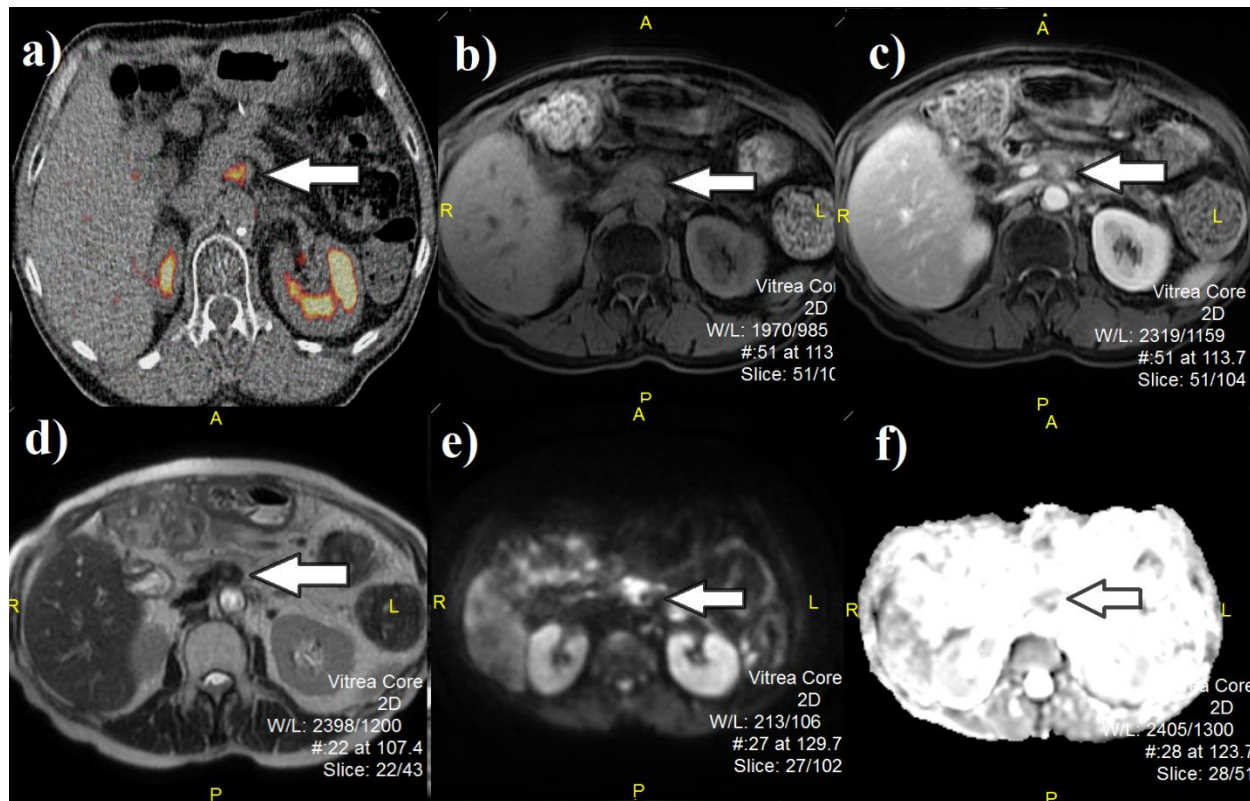
pregleda nativno (b) T1W postkontrastno u portnoj sekvenci (c); T2W sekvenci (d); DWI sekvenci (e) i ADC sekvenci (f).



Slika 5. Mekotkivna promena u hepatoduodenalnom ligamentu („zamišljeni trougao“ – područje između portne vene kao prednja ivica, donje šuplje vene kao zadnja ivica i celijačni trunkus ili gornja mezenterična arterija kao medijalna ivica) kod 68-godišnje ženske pacijentkinje četrnaest meseci nakon *Whipple* operacije pokazuje lokalni recidiv, što je vidljivo na PET-CT pregledu (a); T1W sekvenci MR pregleda nativno (b) T1W postkontrastno u portnoj sekvenci (c); T2W sekvenci (d); DWI sekvenci (e) i ADC sekvenci (f).



Slika 6. Mekotkivna promena na resekcionalnoj margini preostalog dela pankreasa kod 65-godišnje ženske pacijentkinje četrdeset dva meseca nakon *Whipple* operacije pokazuje lokalni recidiv, što je vidljivo na PET-CT pregledu (a); T1W sekvenci MR pregleda nativno (b) T1W postkontrastno u portnoj sekvenci (c); T2W sekvenci (d); DWI sekvenci (e) i ADC sekvenci (f).



Slika 7. Mekotkivni *muff* oko gornje mezenterične arterije (AMS) kod 72-godišnje pacijentkinje osamnaest meseci nakon *Whipple* operacije pokazuje lokalni recidiv, što je vidljivo na PET-CT pregledu (a); T1W sekvenci MR pregleda nativno (b) T1W postkontrastno u portnoj sekvenci (c); T2W sekvenci (d); DWI sekvenci (e) i ADC sekvenci (f).

1.4. Praćenje pacijenata nakon radikalne hirurške intervencije

Tokom postoperativnog praćenja bolesnika, rekurentni tumor se nađe u 36–63% bolesnika, prema navodima u literaturi (27, 28). U seriji Mortelet i sar. rekurentni tumor je vizualizovan u 47% bolesnika, i to u proseku 11 meseci posle operacije (27). Elevacija CA 19-9 nakon hirurške resekcije govori u prilog recidiva tumora u periodu 2–6 meseci (24).

Kao metode izbora za praćenje radikalno operisanih pacijenata sa karcinomom pankreasa mogu da se koriste tri tomografske metode: kompjuterizovana tomografija (CT), magnetna rezonanca (MR) i pozitronska emisiona tomografija sa kompjuterizovanom tomografijom – PET-CT. CT je najpristupačnija od nabrojanih tomografskih metoda, ima dobru prostornu rezoluciju, zahvaljujući čemu se može utvrditi postojanje recidiva tumora, njegova lokalizacija, veličina, odnos s okolnim strukturama (22, 33, 34). U literaturi se navodi da se dijagnostička pouzdanost CT-a u detekciji rekurentnog karcinoma pankreasa kreće u rasponu od 74% do 93,5% (20, 27, 28).

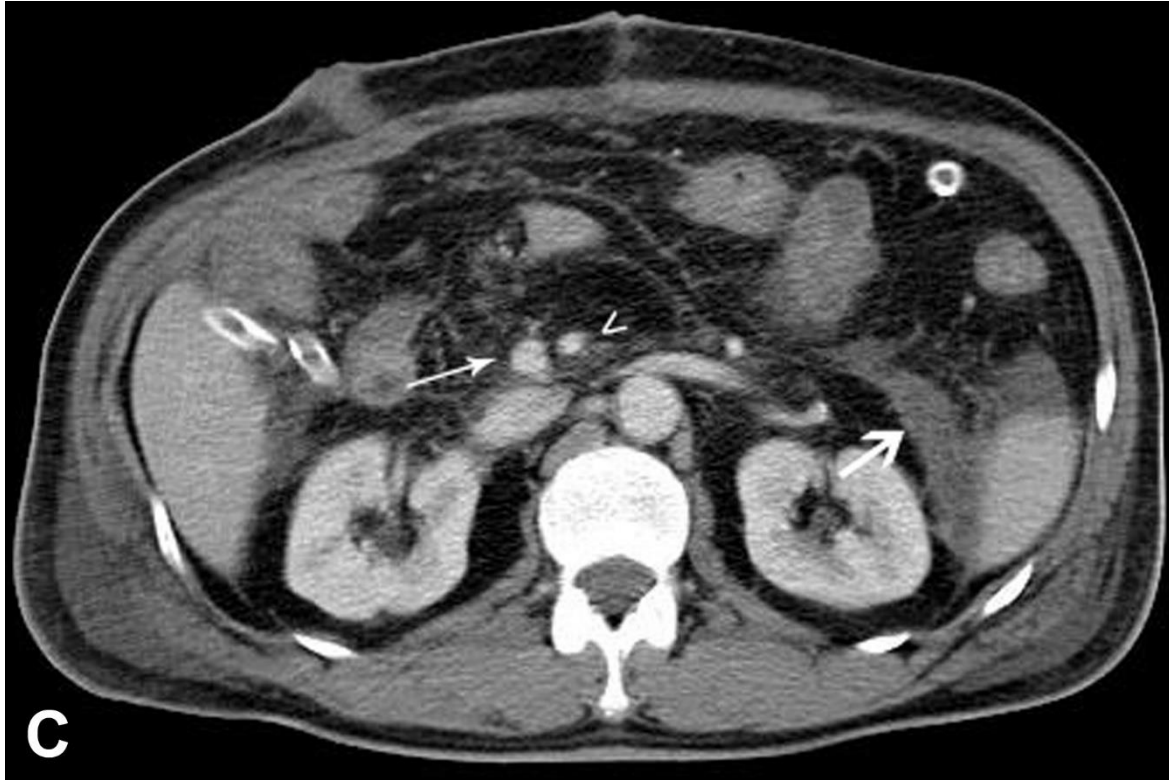
PET-CT je funkcionalno-morfološki modalitet imidžinga, koji najčešće koristi 18-fluorodezoksiglukozu (FDG) kao radiofarmak. Nakupljanje FDG u loži operisanog tumora ili udaljenim

organima, kao i merenje povećane količine nakupljenog FDG ukazuje na postojanju recidiva tumora ili udaljenih metastaza. Dijagnostička pouzdanost PET-CT u detekciji lokalnog recidiva karcinoma pankreasa kreće se u rasponu od 80% do 94%, prema rezultatima publikovanih studija (23, 35). Iako se često koristi u dijagnostici karcinoma pankreasa, teže je pronaći u literaturi radove koji procenjuju dijagnostičku vrednost MR u otkrivanju rekurentnog tumora posle operacije karcinoma pankreasa, kao i poređenje MR sa druge dve tomografske metode, iako je poznato da magnetna rezonanca ima odličnu prostornu rezoluciju, kao i modalitete funkcionalne dijagnostike u svom dijagnostičkom protokolu, kao što su difuzija i dinamska postkontrastna analiza (25).

U algoritmu praćenja operisanih pacijenata potrebno je uraditi inicijalni CT pregled abdomena mesec dana nakon učinjene hirurške intervencije. U zavisnosti od nalaza, planira se dalji tok lečenja i praćenja pacijenta. Nakon učinjenog inicijalnog postoperativnog skenera, tokom narednih godinu dana kontrolni CT pregledi rade se na tri meseca (21, 22, 27, 36).

Postoji širok spektar postoperativnih CT nalaza. Najvažnije je obratiti pažnju na najčešću lokalizaciju resta ili recidiva adenokarcinoma, koje podrazumevaju operativnu ložu glave pankreasa i regiju hepatoduodenalnog ligamenta, a isključiti postoperativnu fibrozu koja je čest nalaz, pogotovo u prvih šest meseci i radiologu sa manje iskustva može ukazivati na lažno pozitivan rezultat (slika 8). Posebno je važno videti lokoregionalne krvne sudove. Rekurentni tumor često potiče iz regionalnih limfnih čvorova, i u tom slučaju je lokalizovan u regiji operativno odstranjene glave pankreasa (22). Vizualizacija mekotkivne mase oko mezenteričnih krvnih sudova (arterije i vene) može predstavljati problem u interpretaciji postoperativnih CT nalaza, jer se *muff* može videti i kao postoperativna fibroza nakon samog zahvata na krvnim sudovima („čišćenja“ zida od vijabilnog tumorskog tkiva) (22, 30). Perineuralno širenje karcinoma glave pankreasa odvija se duž ekstrapankreatičnog neuralnog pleksusa, zbog čega recidivi nastali perineuralnim širenjem mogu da se prezentuju kao masa oko AMS, koja se uvećava na ponovljenim pregledima (6, 22). Sve prethodno navedeno jeste razlog zbog kojeg je potrebno redovno praćenje – kako bi se pratila i postkontrastna opacifikacija suspektog tkiva, ali takođe i sama njegova veličina. Zbog svega toga, CT samostalno nije dovoljno senzitivan da bi bio metod izbora za praćenje tih pacijenata.

U slučaju postojanja patološkog nalaza na CT pregledu, postoje dve mogućnosti. Prva mogućnost je CT praćenje, a druga dodatna dijagnostika podrazumeva MR i/ili PET-CT pregled. U skladu sa prethodno navedenim, poseban radiološki izazov predstavlja sveže fibrozno tkivo koje u prvim mesecima može da pokazuje malo postkontrastno povećanje denziteta, te se ti pacijenti upućuju na PET CT kako bi se procenila vijabilnost tkiva.



Slika 8: Loža operativno odstranjene glave pankreasa nakon *Whippleove* operacije, prva kontrola pre otpusta pacijenta. Vidi se postoperativni edem masnog tkiva oko AMS i VMS. Ne vide se znaci lokalnog recidiva.

(Preuzeto iz: **Đurić Stefanović A. i sar.** *Kompjuterizovana tomografija u postoperativnom praćenju bolesnika posle Whipple-ove operacije. Acta Chir Iugosl.* 2009; 56(4):107–112)

1.5. Uloga FDG PET-CT pregleda u otkrivanju recidiva karcinoma pankreasa i principi rada

Pozitron-emisiona tomografija sa kompjuterizovanom tomografijom (PET-CT) trenutno je prihvaćena kao najpreciznija dostupna imidžing procedura u dijagnostikovanju lokalnog recidiva adenokarcinoma pankreasa. Njena uloga i značaj u onkologiji u velikoj su ekspanziji u poslednjih nekoliko godina. To je vizualizaciona metoda koja primenom radiofarmaka omogućava evaluaciju procesa i specifičnih funkcija na molekularnom nivou. PET predstavlja imidžing određene biohemijske funkcije umesto anatomije, kao što je slučaj sa konvencionalnim imidžing procedurama, odnosno CT i MR (37, 38).

Radionuklid koji se najčešće koristi jeste fluor – 18 (^{18}F), odnosno radionuklid koji se proizvodi u ciklotronu i ima relativno dugo vreme poluraspada od 110 minuta, što ga čini pogodnim za sintezu i transport od mesta produkcije do dijagnostičkog centra. Pored toga, njegova značajna karakteristika je mogućnost povezivanja sa različitim „nosačima“, a s ciljem stvaranja radiofarmaka (38). Radiofarmak koji se danas najčešće koristi jeste ^{18}F -fluoro-deoksiglukoza (^{18}F -FDG).

Upotreba PET-CT-a se zasniva na dijagnostici malignog procesa i utemeljena je na promeni metabolizma tkiva u smislu povećane sinteze DNA molekula, korišćenja aminokiselina i promeni glikolize. Na osnovu toga, odnosno na osnovu izmene gorenavedenih biohemijskih procesa, zasnovana

je upotreba PET-CT-a u onkološkom imidžingu. Maligno tkivo, odnosno tumori, znatno intenzivnije metabolisu glukozu. Isto tako, tumori koji imaju veći maligni potencijal značajno više će nakupljati i metabolisati radioaktivno obeleženu glukozu (18 -FDG) (37, 38).

Kombinacija pozitronske emisije tomografije i kompjuterizovane tomografije (PET/CT) od velikog je značaja jer predstavlja kombinaciju najsenzitivnije imidžing metode, odnosno PET i CT kao vizualizacione metoda sa najvećom rezolucijom. PET-CT je procedura koja nam obezbeđuje kako funkcionalne, tako i anatomske informacije, i iz tog razloga je superiornija u odnosu na kompjuterizovanu tomografiju (39, 40).

Funkcionalni parametri koje nam PET-CT prikazuje jesu pre svega SUV (*standardized uptake value*), koji se koristi za detekciju i karakterizaciju malignog tumora, a zatim i MTV (metabolički volumen tumora tj. *metabolic tumor volume*) i TLG (ukupna glikoliza lezije, tj. *total lesion glycolysis*). MTV i TLG su parametri koji su razvijeni s ciljem da izmere metaboličku aktivnost celog tumora (41, 42). Do sada nisu rađene studije u kojima je meren ukupni metabolički volumen tumora, kao i ukupna glikoza lezije i ovo je pionirska studija vezana za taj deo, a uvidom u literaturu ustanovljeno je da je bitan faktor za neke druge maligne tumore za procenu vijabilnosti i aktivnosti tumorskog tkiva (43–46).

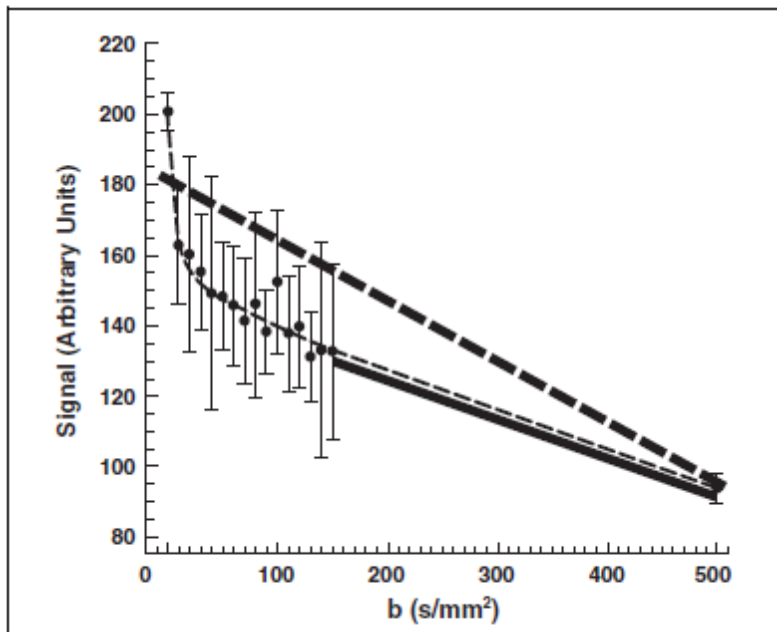
Važno je napomenuti da SUV nije specifičan parametar za maligne procese, odnosno da će i pojedini inflamatorni procesi imati visok SUV i da je to glavni razlog zbog čega će svi pacijenti sa nekim patološkim nalazom ići na kontrolni pregled za godinu dana (47, 48). Ipak, postoje ograničenja u upotrebi PET-CT-a, a ona se zasnivaju pre svega na slabijoj rasprostranjenosti ovih aparata, visokoj dozi zračenja, kompleksnoj pripremi i transportu 18-FDG, kao i restrikciji, odnosno ograničenju upotrebe kod pacijenata sa dijabetesom.

Ukoliko bi se dokazalo da je magnetna rezonanca (MR) adekvatna metoda za detekciju ranih recidiva karcinoma pankreasa, iz tih razloga bi se mogla razmotriti njena upotreba kao zlatni standard u postavljanju dijagnoze recidiva.

1.6. Uloga magnetne rezonance (MR) u otkrivanju recidiva karcinoma pankreasa i principi rada

Magnetna rezonanca s analizom difuzije (DWI – *diffusion weighted imaging*) jeste pregled koji nam omogućava kvalitativne i kvantitativne informacije o celularnosti tkiva, a koje su zasnovane na nasumičnoj difuziji molekula vode. MR nije pregled koji se rutinski radi u algoritmu dijagnostikovanja adenokarcinoma pankreasa budući da, kao što smo već naveli, kompjuterizovana tomografija u najvećem procentu slučajeva predstavlja suficijentnu metodu. Sa druge strane, MR metoda može pomoći u ranoj detekciji postoperativnog recidiva karcinoma. U odnosu na CT pregled, MR je pregled koji ne izlaže pacijenta jonizujućem zračenju, što kod onkoloških pacijenata nije toliko bitna stavka, ali svojim funkcionalnim parametrima može da nam da više informacija nego sam CT (49–51).

Standardne sekvence, kao što su T1 i T2, imaju svoju ulogu u otkrivanju recidiva tumora, ali u kombinaciji sa difuzionim sekvencama dopunjuju nalaz i omogućavaju nam uvid u dodatne funkcionalne informacije o tumorskoj celularnosti, a shodno tome, njegova agresivnost može biti bolje procenjena (49, 50, 52).

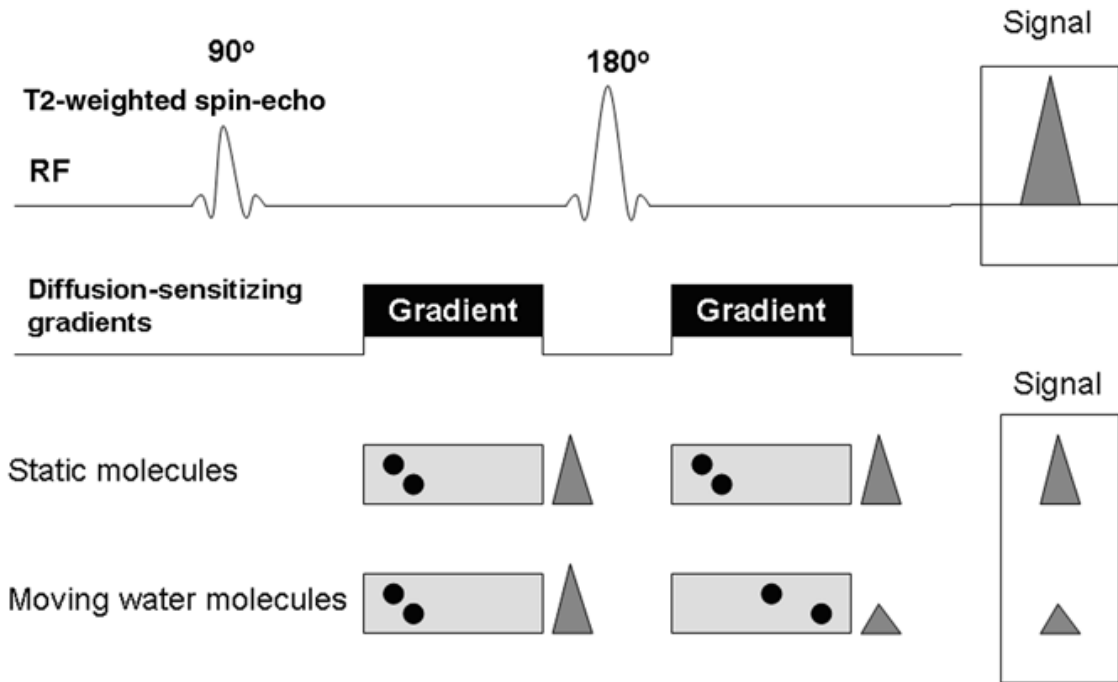


Slika 10. Grafikon prikazuje intenzitet signala jetre sa primenom različitih b vrednosti (tanka isprekidana linija). Sa malim porastom b vrednosti dolazi do naglog pada intenziteta signala zbog uticaja mikrokapilarne perfuzije. Nagib krive (puna isprekidana linija) označava ADC vrednost. Nagib drugog dela krive, dobijenog samo za visoke b vrednosti (puna prava linija) ukazuje na ADC vrednosti koje ne zavise od perfuzione komponente.

(Modifikovano prema: Koh DM, AJR 2007; 20: 1622–1635) (59)

Određivanje ADC vrednosti u onkološkoj praksi značajno je i koristi se za otkrivanje tumora, njihovu karakterizaciju, kao i praćenje odgovora malignih tkiva na primenjenu terapiju (56, 58, 60).

Savremeni difuzioni MR ima svoje temelje još u 1965. godini, kada su ga postavili Stejskal i Tanner (*Stejskal-Tanner equation*). Ovi autori su izmenili standardnu T2-weighted spin-echo sekvencu na taj način što su primenili simetričan par difuziono osetljivih gradijenata oko radiofrekventnog pulsa. Molekuli koji miruju primaju faznu informaciju od prvog gradijenta. Primena drugog, suprotno fokusiranog gradijenta menja njihovo usmerenje za 180° , ali budući da oni miruju, intenzitet njihovog signala ostaje nepromenjen. No suprotno ovome, posle primene drugog gradijenta, molekuli koji su u pokretu menjaju ne samo usmerenje već i položaj, što dovodi do sniženja jačine signala (slika 11). Prema ovim, navedenim razlozima, tkiva na difuzionim slikama u kojima postoji olakšana difuzija imaju nižu jačinu signala u odnosu na promene u kojima je difuzija otežana.



Slika 11. Određivanje difuzije molekula vode. Stejskal i Taner su primenili T2-weighted sekvencu i simetrične difuzione gradijente oko pulsa od 180°. Oni molekuli koji miruju ne menjaju svoj položaj promenom gradijenta, i intenzitet signala se povećava. Suprotno ovome, molekuli u pokretu sa primenom drugog gradijenta ne zadržavaju svoju faznu informaciju i dolazi do smanjenja jačine signala. Tako se difuzija određuje na osnovu tzv. prigušenja – atenuacije izmerenog MR signala.

(Modifikovano prema: Koh DM, AJR 2007; 20: 1622–1635) (59)

Tajanje gradijenta, njegova amplituda, kao i vremenski interval između para gradijenata utiču na osetljivost difuzione sekvence (59). Nakon obrade svih informacija, u kliničkom smislu se svi pomenuti faktori postave u jedan parametar, koji se naziva *b* vrednost, što se može predočiti sledećom jednačinom:

$$b \text{ (s/mm}^3\text{)} = \gamma \times \delta^2 \times G^2 (\Delta - \delta / 3),$$

gde je γ – giromagnetni odnos, G – amplituda difuzionog gradijenta, δ – dužina difuzionog gradijenta i Δ – vreme difuzije.

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Ciljevi našeg istraživanja bili su sledeći:

1. Ispitati tačnost kompjuterizovane tomografije (CT) i magnetne rezonance (MR) u detekciji lokalnog i metastatskog recidiva pankreasnog adenokarcinoma (PAC) nakon hirurškog zahvata, u poređenju sa pozitronskom emisionom tomografijom sa kompjuterizovanom tomografijom (PET-CT) kao referentnim standardom. Definisati morfološke parametre savremenih tomografskih metoda u otkrivanju rekurentnog tumora posle operacije karcinoma pankreasa (MDCT, MR, PET/CT).
2. Utvrditi funkcionalne parametre tomografskih metoda korisne za detekciju i karakterizaciju postoperativnih recidiva karcinoma pankreasa (postkontrastna opacifikacija kod MDCT pregleda, difuzija i dinamika postkontrastne opacifikacije kod MR pregleda, kao i SUV vrednost kod PET/CT metode) i analizirati međusobnu povezanost između funkcionalnih MR parametara i PET parametara.
3. Korelirati morfološke i funkcionalne parametre recidiva sa laboratorijskim nalazom serumske koncentracije tumor-markera specifičnog za karcinom pankreasa (CA19-9).

3. MATERIJAL I METODE

Istraživanje tipa kohortne retrospektivno-prospektivne studije obuhvatilo je 97 bolesnika, koji su prethodno radikalno operisani zbog adenokarcinoma pankreasa (Wiplova operacija ili distalna pankreatosplenektomija). Na studiji se radilo u okviru Odseka digestivne radiologije, Centra za radiologiju i Centra za nuklearnu medicinu Univerzitetskog kliničkog centra Srbije, u periodu od početka 2011. do kraja 2019. godine. U vezi s pacijentima koji su bili zastupljeni u studiji, prikupljeni su sledeći podaci: anamnestički i klinički podaci, podaci o primarnom tumoru (histopatološki nalaz, lokalizacija, preoperativni stadijum bolesti), tip operacije, rezultati laboratorijskih analiza (vrednosti serumske koncentracije CA 19-9), kao i nalazi tomografskih metoda (MDCT, MR i PET/CT).

3.1. Planirani dizajn studije



3.2. Pacijenti

3.2.1. Kriterijumi za uključivanje pacijenata u studiju

Kriterijumi za uključivanje pacijenata u studiju su sledeći:

- 1) stanje nakon radikalne resekcije adenokarcinoma pankreasa;
- 2) postoperativno praćenje navedenim tomografskim metodama (MDCT, MR i PET-CT), uz analizu vrednosti serumske koncentracije CA 19-9 i
- 3) mogućnost praćenja bolesnika tokom perioda od minimum tri meseca.

3.2.2. Kriterijumi za isključivanje pacijenata iz studije

Kriterijumi za isključivanje pacijenata iz studije su sledeći:

- 1) pacijenti mlađi od 18 godina;
- 2) pacijenti koji nisu mogli da prime jodni kontrast intravenski zbog bubrežne insuficijencije, alergije na jod ili nemogućnosti kanulacije vene;
- 3) pacijenti koji imaju kontraindikacije za pregled MR-om (metalni implantati);
- 4) pacijentkinje koje su u fazi trudnoća i dojenja;
- 5) pacijenti sa dokazanim postojanjem nekog drugog malignog tumora.

3.3. Metodologija

Prilikom praćenja u postoperativnom periodu vršeni su kontrolni pregledi MDCT-om, MR-om i PET-CT-om, kao i laboratorijsko merenje serumske koncentracije tumor-markera CA 19-9. Da li je došlo do recidiva operisanog karcinoma, ustanovićemo na osnovu dobijenih nalaza, kao što ćemo ustanoviti i njegove morfološke i funkcionalne parametre. Kako smo klinički i radiološki pratili bolesnike minimum tri meseca, potvrdili smo ili opovrgnuli postojanje rekurentnog tumora. U toku postoperativnog praćenja pacijentima je vršen redovni pregled CT-om, i to tromesečno u prve dve godine od izvršenog radikalnog hirurškog zahvata. Nakon postojanja sumnje na lokalni recidiv urađen je dopunski pregled MR-om u našoj ustanovi, a zatim, u roku od mesec dana, i pregled PET-CT-om. Svim pacijentima su određivane serumske koncentracije CA 19-9. Tokom perioda praćenja pacijenata prikupljali smo podatke, da bismo konačno došli do ishoda ispitivanja, tj. do pojave progresije osnovne bolesti, uz određivanje vremena preživljavanja bez pojave progresije (*progression free-survival time* – PFS), kao i do vremena preživljavanja. Studiju je odobrio Etički komitet Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu.

3.3.1. *Protokol CT pregleda grudnog koša, abdomena i karlice*

Pregledi CT-om vršeni su na 64-detektorskom kompjuterizovanom tomografu (64-MDCT) (LightSpeed VCT, GE Health-care Technologies ili Aquilion, Toshiba). Pre početka pregleda pacijenti bi popili 250–750 ml vode (kao negativan kontrast), da bi se ispunio i rastegao – distendirao lumen jednjaka i želuca.

Pregled toraksa, abdomena i karlice CT-om urađeni su prema standardu radi praćenja postoperativnih pacijenata, i to posle iv. davanja 100–150 ml jednog kontrasta (1,5 ml/kg t.t.), u bolusu u dve faze, u kasnoj arterijskoj (pankreasnoj) fazi na 20 s od pika kontrastnog sredstva (KS) u aorti (180 HU), kao i u portno-venskoj nakon dodatih 35 s (spiralni mod, 0,5 mm ili 0,625 mm originalna debljina preseka, 1 mm – rekonstruisana debljina preseka, rotaciono vreme 0,7 s, brzina pomeranja stola 39,5

mm/s, FOV 50 cm, 120 kV, 120–750 mAs). Pregledi MDCT-om su urađeni 64-multidetektorskim CT aparatom (Aquilion One, Toshiba Medical Systems, Ottawara, Japan).

3.3.2. *Analiza pregleda grudnog koša, abdomena i karlice CT-om*

S ciljem praćenja postoperativnih pacijenata, na standardnom postkontrastnom pregledu CT-om, u sklopu otkrivanja lokalnog recidiva ili metastaza karcinoma pankreasa, analizirane su sledeće morfološke karakteristike tumora: lokalizacija, maksimalni poprečni dijometri tumora, denzitet tumora.

Lokalizacija lokalnog rekurentnog tumora definisana je prema sledećoj podeli:

- 1) mekotkivna promena u loži operativno odstranjene glave pankreasa, između AMS-a i VMS-a,
- 2) mekotkivna promena u prostoru oko hepatoduodenalno ligamenta, zamišljenom trouglu koji čine posteriorno donja vena kava (VCI), medijalno gornjomezenterična arterija (AMS), anteriorno vena porta (VP),
- 3) kao *muff* oko krvnih sudova (AMS, VMS, HA),
- 4) na resekcionoj margini.

Lokalizacija metastaza karcinoma pankreasa može biti u sledećim organima:

- u jetri,
- u limfnim čvorovima lokoregionalno,
- u plućima,
- na kostima.

Maksimalni poprečni promer tumora i metastaza: najveći promer tumora meren je na poprečnom preseku (slike 4–7).

Denzitet (gustina) tumora meren je pomoću elipsoidnog ili *free-hand* ROI, na rekonstrukcijama MPR-a, pri čemu je ROI obuhvatao ceo volumen tumora, ili barem njegov najveći deo.

3.3.3. **Protokol pregleda magnetnom rezonancom**

Svi pacijenti su prošli kroz pregled MR-om na uređaju od 1,5 T (Signa HDxt, GE Healthcare, Waukesha, WI, SAD). Abdominalni pregled MR-om izvršen je pomoću osmokanalne fazonizirane abdominalne kale i korena kičmenog stuba kako bi se optimizirao odnos signala i šuma (SNR). Izvršene su aksijalne sekvence zadržavanja daha T2-težinskih (T2W) jednostruko-ubrzanog brzog spinskog eha, zadržavanje daha T2W masno-suprimiranog (T2W-FS), kao i zadržavanje daha 3D volumetrijske T1W-

FS GRE sekvence, pre i posle intravenske primene paramagnetnog kontrastnog sredstva na bazi gadolinijuma (gadobutrol). Zatim su sprovedene respiratorno okidajuće sekvence jednostrukog eho-planarnog snimanja DWI sa dve vrednosti osetljivosti na difuziju (0 i 800 s/mm²). Kvantitativne ADC mape za kombinaciju b-vrednosti 0 i 800 s/mm² proizvedene su pomoću softvera komercijalne radne stanice (Advantage Windows 4.3, GE Healthcare Technologies), i to uz korišćenje standardnog monoeksponencijalnog modela. Na kraju pregleda MR-om, posle native T1W-FS sekvence, primenjen je kontrast, a izvršena je 3D dinamička trofazna postkontrastna studija tokom arterijske, portne i odložene (venske) faze.

Pregledi abdomena MR-om urađeni su po standardnom protokolu naše klinike, u T1 i T2 sekvencama, difuzionim sekvencama, kao i posle intravenskog davanja paramagnetnog kontrasta u više postkontrastnih faza, MR skenerom jačine magnetnog polja od 1,5 T (Signa HDxt, GE Healthcare, Waukesha, WI, USA). Analizom pregleda MR-om zabeležili smo postojanje recidiva karcinoma pankreasa, kao i morfološki i funkcionalne parametre koje nam pregled MR-om omogućava u vezi sa kvalitativnom i kvantitativnom analizom koeficijenta difuzije i dinamike postkontrastne opacifikacije tumorske promene. Koriste se šestoelementne abdominalne navojnice i navoji za kičmeni stub kako bi se postigao optimalan kvalitet slike. U standardnom protokolu su korišćene sledeće sekvence: *in-phase* i *out-of-phase* aksijalne T1-weighted sekvence sa zadržavanjem daha, T2-weighted sekvenca sa supresijom masti i bez nje, kao i 3D volumetric interpolated breath-hold sequence (VIBE). Primenjivani su sledeći parametri akvizicije: prosečno vreme relaksacije (*time relaxation* – TR) od 3.332 ms; eho vreme (*time echo* – TE) od 69 ms; veličina matriksa od 105 x 192; širina prozora (*field of view*) 400 mm; rezolucija od 1736 Hz/pixel; broj ekscitacija = 2; debljina preseka = 6 mm; broj preseka = 30, prosečno vreme akvizicije = 1,37 minuta. Primena intravenskog kontrastnog sredstva sledila je posle sekvence za difuziju. Paralelna akvizicija (*generalized autocalibrating partially parallel acquisition* – GRAPPA) primenjena je da bi se popravio kvalitet slike korišćenjem faktora = 2. Difuziona MR sekvenca urađena je sa respiratornim trigerinom i korišćenjem difuzionih gradijenata $b = 0$ i 800 s/mm². Kvantitativne ADC mape računane su pomoću vokselske analize primenom komercijalne radne stanice GE za kombinaciju b vrednosti $b = 0$ i ostalih b vrednosti primenom jednačine:

$$\ln(S_i/S_0) = -b_iADC_0,$$

u kojoj S_0 i S_i odgovaraju intenzitetima signala za b vrednosti 0 i $b = i$, gde je $i = 800$ s/mm².

3.3.4. Analiza slike dobijene pregledom MR-a

Pregledi pacijenata MR-om vizuelno su analizirani radi prisustva lokalnih recidiva (LR). Detekcija je započeta pregledima MR-om, najpre u T2-weighted sekvenci sa supresijom masti, kao i bez nje, zatim u nativnim i dinamičkim T1-weighted sekvenci pre i posle primene intravenskog kontrastnog sredstva i, konačno, u DWI i ADC slikama prilikom njihovog upoređivanja. Posebno je su pregledani pregledi po sekvencama, prvo u T2W i T2W-FS sekvencama, zatim u nativnim i dinamičkim 3D postkontrastnim T1W-FS serijama, i na kraju u DWI i ADC slikama uporedno, i zabeležio prisustvo LR u svakoj sekvenci (da ili ne, dok je indeterminisani nalaz smatran negativnim). Kriterijumi za definisanje

lokalnog recidiva adenokarcinoma pankreasa preuzeti su iz dijagnostičkih kriterijuma MRI – za sam primarni adenokarcinom pankreasa (lezija srednjeg signala u T2W i T2W-FS sekvencama, hipointenzivna u nativnoj T1W-FS, intermedijarno hipointenzivna u arterijskoj fazi u poređenju sa normalnim pankreasnim tkivom, sa progresivnim odloženim pojačanjem u narednim postkontrastnim fazama, i hiperintenzivna u DWI, dok je hipointenzivna u ADC slikama) (14). Zatim smo, prema pozitivnim nalazima PET-CT-a, uporedili i analizirali njihove preglede MR-om i PET-CT-om na spojenim MR i PET-CT slikama koristeći alat za onkološko spajanje slika (Vitrea Core, verzija: 6.3.2089.106 GPU, Aquilion One, Toshiba Medical Systems, Ottawara, Japan). Zabeležena je lokalizacija lezije, a najveći prečnik na aksijalnim DWI-MRI skenovima je izmeren. Analizirane su sledeće morfološke karakteristike tumora: lokalizacija rekurentnog tumora, metastaza (ako ih ima), maksimalni poprečni promeri, numeričku vrednost tumora na ADC mapi.

Lokalizacija lokalnog rekurentnog tumora definisana je prema sledećoj podeli:

- 1) mekotkivna promena u loži operativno odstranjene glave pankreasa, između AMS-a i VMS-a;
- 2) mekotkivna promena u prostoru oko hepatoduodenalnog ligamenta, zamišljenom trouglu koji čine posteriorno donja vena kava (VCI), medijalno gornja mezenterična arterija (AMS), anteriorno vena porta (VP);
- 3) kao *muff* oko krvnih sudova (AMS, VMS, HA);
- 4) na resekcionoj margini.

Lokalizacija metastaza karcinoma pankreasa nalazi se u/na sledećim organima:

- 1) jetra,
- 2) limfni čvorovi lokoregionalno,
- 3) kosti.

Maksimalni poprečni promer tumora: najveći promer tumora izmeren je na poprečnom preseku (slike 4–7).

Numerička vrednost lokalnog rekurentnog tumora na ADC mapi: ovalne regione interesa (ROIs) ručno su postavljene na tri uzastopne sekcije na najvećem tumorskom području, istovremeno u DWI i ADC serijama, odgovarajući paralelno PET-CT slikama (slika 2). Konačna vrednost ADC-a izračunata je kao prosečna vrednost tri ROIs.

3.3.5. Protokol ispitivanja na PET-CT-u

¹⁸F-FDG PET-CT pregledi celog tela vršeni su na 64-MDCT/PET skeneru (Biograph, TruePoint64, Siemens Medical Solutions, Inc. USA), po standardnom protokolu, posle sumnje na lokalni recidiv adenokarcinoma pankreasa na pregledu CT-om i MR-om. Posle rekonstrukcije su prikupljeni podaci analizirani na odgovarajućoj SYNGO radnoj stanici, i to pojedinačno PET i CT slike i fuzione slike (Syngo 2008B, Siemens, Medical systems, Erlangen, Germany). Svim pacijentima je intravenski aplikovan radiofarmak FDG u aktivnosti od 5,5 MBq po kilogramu telesne mase, posle gladovanja od minimum šest sati. Nivo glukoze u krvi nije prelazio 11 mmol/l. U slučaju većih vrednosti glikemije pregled se odlagao do uspostavljanja euglikemije. Akvizicija slika je započinjala 60–90 minuta nakon aplikacije radiofarmaka. Akviziciji PET slike prethodio je niskodozni pregled MDCT-om, koji služi za korekciju atenuacije i topografsku lokalizaciju, bez aplikacije kontrastnog sredstva, sa naponom od 120 kV i strujnim proizvodom od 45 mAs, debljine slajsa 5 mm, pitch 1,5, sa vremenom rotacije 0,5 s.

3.3.6. Interpretacija nalaza na PET-CT-u

Analiza slika najpre je obavljena kvalitativno, vizualizacionom interpretacijom dobijenih slika. Zatim je kod svakog pacijenta učinjena semikvantitativna analiza, koja je bazirana na određivanju standardizovane vrednosti preuzimanja radiofarmaka (SUV), i njene maksimalne vrednosti (SUVmax) u svim suspektnim patološkim lezijama, po sledećoj formuli: aktivnost u tkivu (count/pixel/s), pomnoženo sa kalibracionim faktorom i podeljeno sa aplikovanom dozom FDG (MBq/kg telesne mase).

Svaka sumnjiva mekotkivna promena s akumulacijom 18-FDG, u smislu lokalnog recidiva ili metastaza na predodređenim lokalizacijama, pregledana je sferično oblikovanim volumenom interesa (VOI), koji je obuhvatao celu leziju u aksijalnim, sagitalnim i koronalnim ravnima, uz isključenje fizioloških i drugih benignih uzroka akumulacije (npr. upala).

Nivo metaboličke aktivnosti analiziran je vizuelno i polukvantitativno korišćenjem maksimalne standardizovane vrednosti zadržavanja (SUVmax), koja je automatski izračunata prema težini pacijenta i prihvaćenoj radioaktivnosti. Lokalni recidivi su definisani kao mekotkivna promena u oblasti resekcije sa parametrima PET-CT i sa SUVmax $\geq 3,5$ (visoka metabolička aktivnost). Zatim je SUVmean izračunat kao prosečna vrednost SUV-a u svim voxelima unutar volumena tumora definisanog utvrđenim pragom vrednosti. MTV je definisan kao ukupni volumen tumora sa SUV $\geq 2,5$, a MTV i SUVmean VOI-a su automatski izračunati. TLG je izračunat kao proizvod SUVmean i MTV.

Lokalizacija lokalnog rekurentnog tumora definisana je prema podeli:

- 1) mekotkivna promena u loži operativno odstranjene glave pankreasa, između AMS-a i VMS-a,
- 2) mekotkivna promena u prostoru oko hepatoduodenalno ligamenta, zamišljenom trouglu koji čine posteriorno donja vena kava (VCI), medijalno gornjomezenterična arterija (AMS), anteriorno vena porta (VP),
- 3) promena kao *muff* oko krvnih sudova (AMS, VMS, HA),

4) promena na resekcionoj margini.

Lokalizacija metastaza karcinoma pankreasa može biti u/na sledećim organima:

- jetra,
- limfni čvorovi lokoregionalno,
- pluća,
- kosti.

3.4. Statističke metode obrade podataka

U zavisnosti od tipa varijabli i normalnosti raspodele, opis podataka je prikazan kao n (%), aritmetička sredina \pm standardna devijacija ili medijana (min/max). Od metoda za testiranje statističkih hipoteza koristili smo: Mann-Whitney test i hi-kvadrat test. Od metoda za analizu povezanosti primenili smo Spearmanov koeficijent korelacije rangova. Za analizu preživljavanja obolelih od adenokarcinoma pankreasa korišćena je Kaplan-Majerova metoda (Kaplan-Meier). Podaci su cenzorisani iz sledećih razloga: ispitanik je preživeo sveukupni period praćenja ili je izgubljen iz evidencije. Od metoda za ocenu slaganja merenja korišćeni su: Kappa koeficijent, Weighted Kappa koeficijent i proporcija slaganja. Statističke hipoteze su testirane na nivou statističke značajnosti (alfa nivo) od 0,05. Rezultati su prikazani tabelarno i grafički. Svi podaci su obrađeni u IBM SPSS Statistics 22 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) softverskom paketu ili R programskom okruženju (R Core Team, 2022).

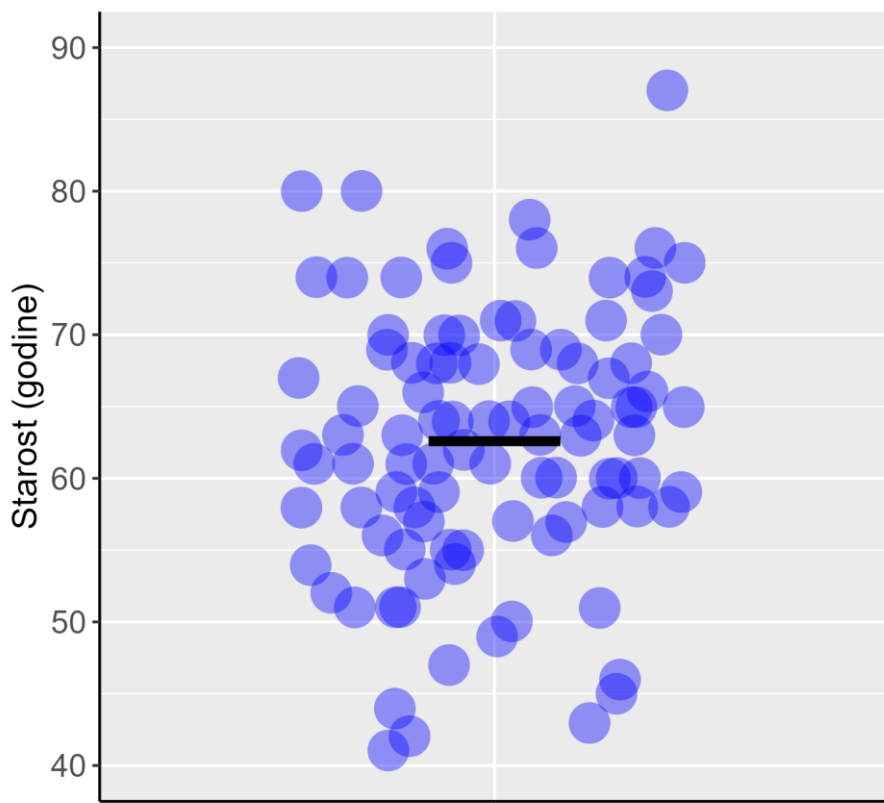
4. REZULTATI

U ovoj studiji praćeno je 97 pacijenata nakon radikalnog operativnog lećenja adenokarcinoma pankreasa (cefalićna pankreatoduodenektomija i distalna pankreatosplenektomija). Pregled CT-om je u redovnom postoperativnom praćenju vršen tromesećno, a nakon sumnje na lokalni recidiv urađen je i pregled abdomena na MR-u i PET-CT-u. Lokalni recidiv je PET-CT-om pronađen kod 70 pacijenata. U analizi dobijenih podataka uspostavili smo sledeće parametre: za demografske karakteristike pacijenata, postkontrastnu opacifikaciju lokalnog recidiva na CT-u, uobićajene MR karakteristike, numerićku vrednost na ADC mapi, uz klasićne PET-CT parametre i napredne (MTV, TLG), kao i za novootkrivene metastaze. Izvršili smo korelaciju na sledećim nivoima: patohistološki status primarnog tumora sa javljanjem recidiva, vrednosti tumor-markera CA 19-9, vreme javljanja recidiva, kao i njegova lokalizacija.

4.1 Karakteristike bolesnika i lećenje

4.1.1. Starost ispitanika

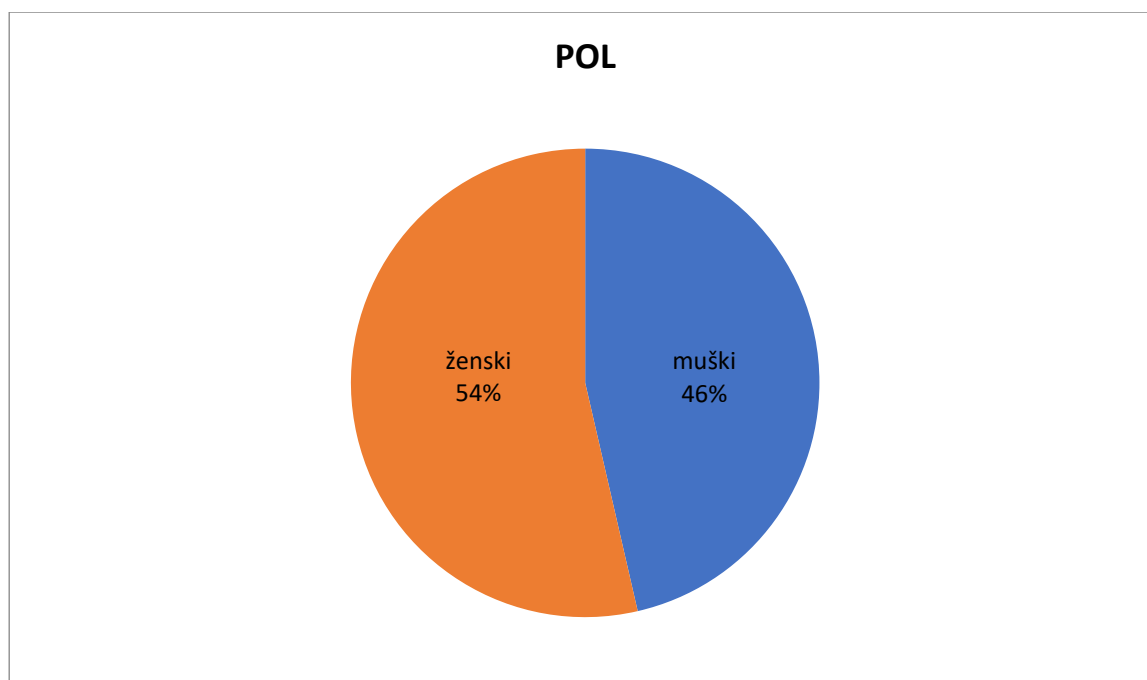
Prosećna starost svih ispitanika u istraživanju iznosila je 62,6 godina (95% CI 53–71,8). Najmlađi ispitanik imao je 41 godinu, a najstariji 87 godina.



Grafikon 1 – Individualne vrednosti starosti ispitanika (predstavljene plavim krugovima). Crna crtica oznaćava aritmetićku sredinu.

4.1.2. Pol

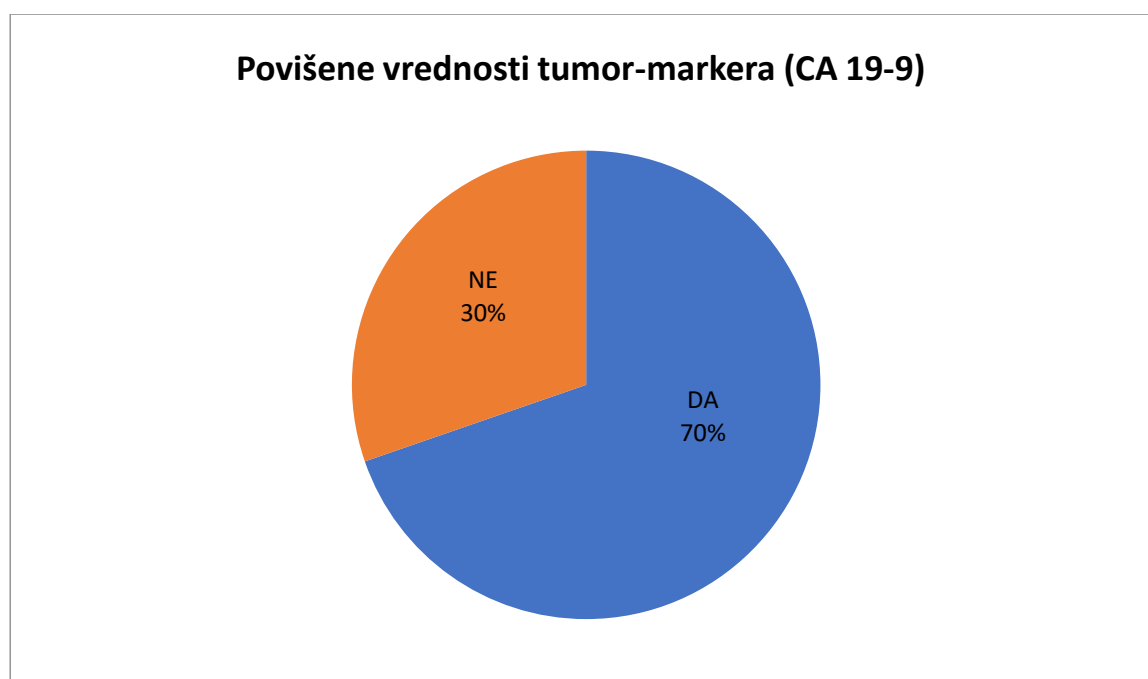
Od svih pacijenata uključenih u istraživanje, muškog pola bilo je 45 osoba (46,4%), a ženskog su bile 52 osobe (53,6%).



Grafikon 2 – Distribucija ispitanika prema polu

4.1.3. Specifični tumor-marker (CA 19-9)

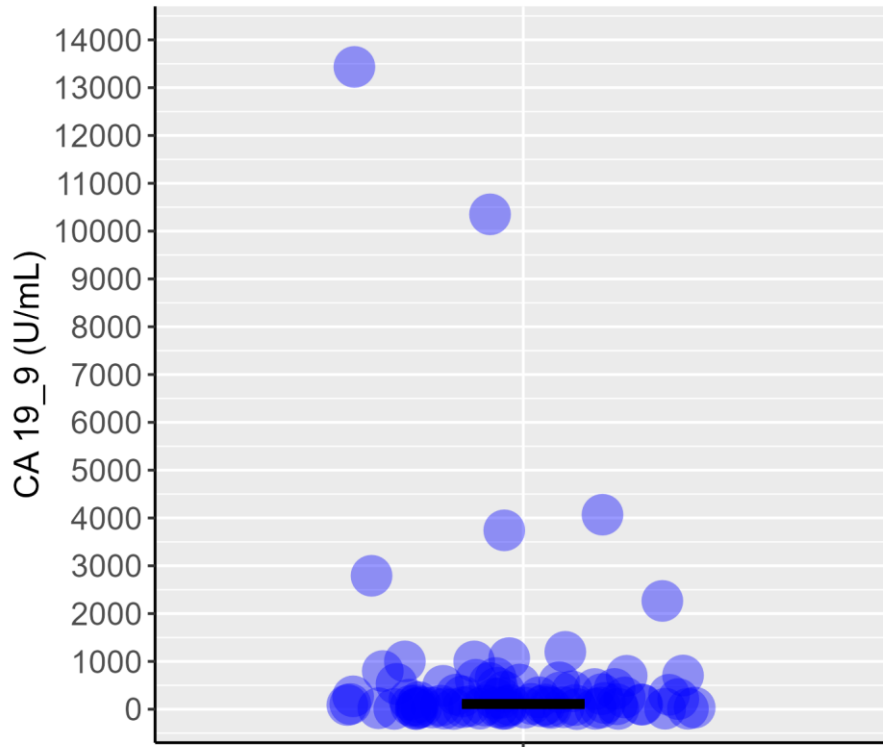
Od svih pacijenata koji su bili uključeni u ovo istraživanje, tumor-marker CA 19-9 imala su 62 pacijenta (69,7%), dok je u referentnim vrednostima on postojao kod 27 pacijenata (30,3%).



Grafikon 3 – Distribucija ispitanika prema povišenim vrednostima tumor-markera (CA 19-9)

4.1.4. Vrednosti tumor-markera (CA 19-9)

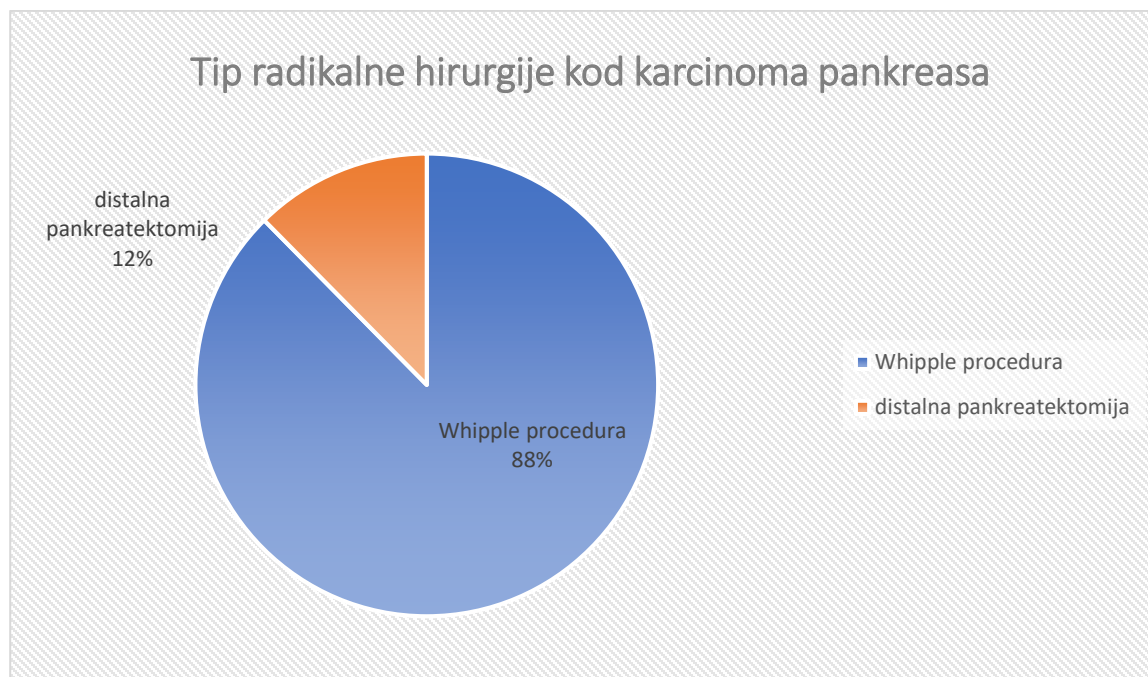
Medijana vrednosti tumor-markera CA 19-9 iznosila je 680 U/mL (opseg 3-13434).



Grafikon 4 – Individualne vrednosti tumor-markera CA 19-9 kod ispitanika (predstavljene plavim krugovima). Crna crtica označava medijanu.

4.1.5. Tip radikalne hirurgije kod karcinoma pankreasa

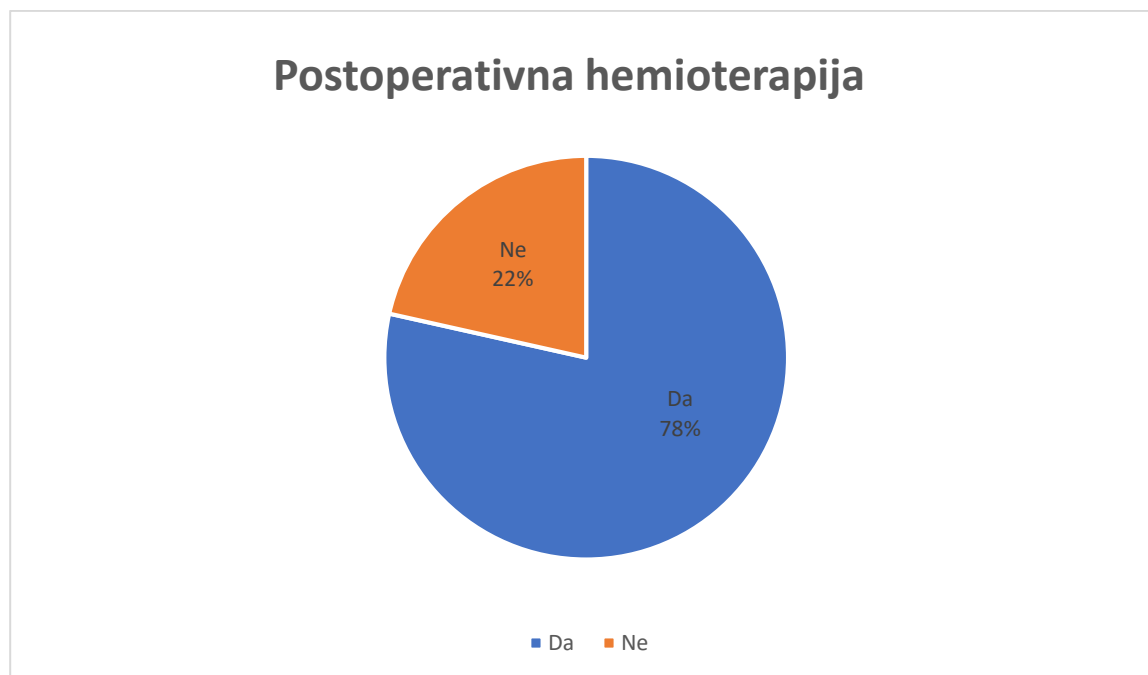
Od svih pacijenata uključenih u istraživanje, cefalična duodenopankreatektomija (*Whipple* procedura) urađena je kod 85 pacijenata (87,6%), dok je distalna pankreatektomija sa splenektomijom urađena kod 12 pacijenata (12,4%).



Grafikon 5 – Distribucija ispitanika prema operativnom lečenju

4.1.6. Postoperativna hemioterapija

Od svih pacijenata uključenih u istraživanje, na postoperativnu hemioterapiju poslata su 73 pacijenta (87,6%), dok 20 pacijenata iz nekog razloga nije upućeno na HT (22,4%).



Grafikon 6 – Distribucija ispitanika prema postoperativnom lečenju hemioterapijom

4.1.7. Postoperativna iradijaciona terapija

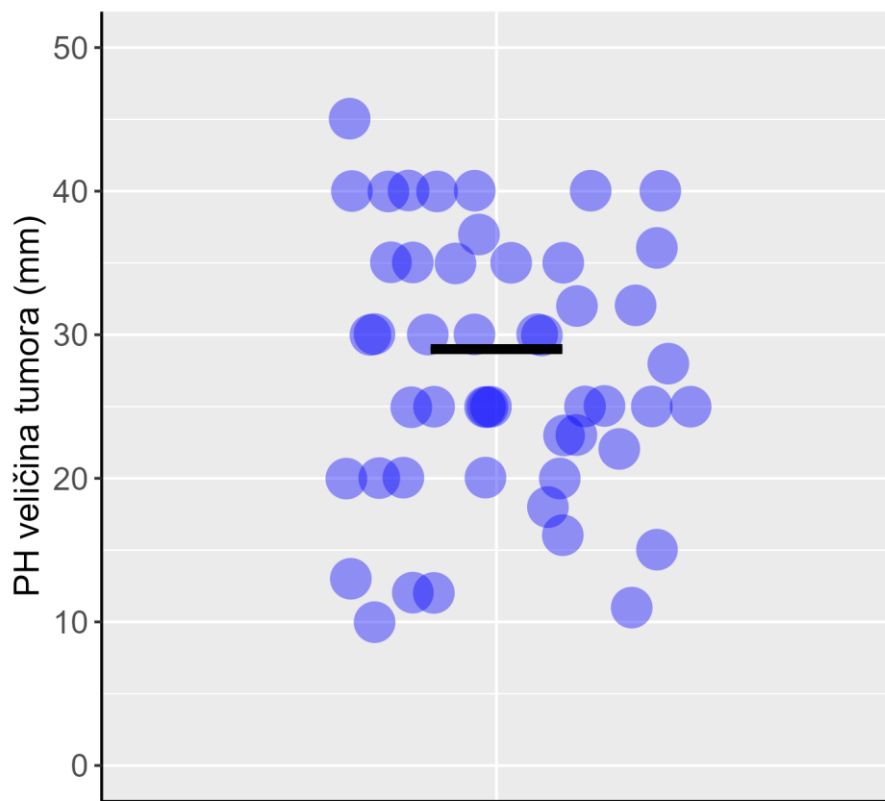
Od svih pacijenata uključenih u istraživanje, na postoperativno zračenje je poslato sedam pacijenata (7,5%), dok kod preostalih 86 pacijenata (92,5%) nije sprovedena postiradijaciona terapija.



Grafikon 7 – Distribucija ispitanika prema postoperativnom zračenju

4.1.8. Veličina primarnog tumora na PH nalazu

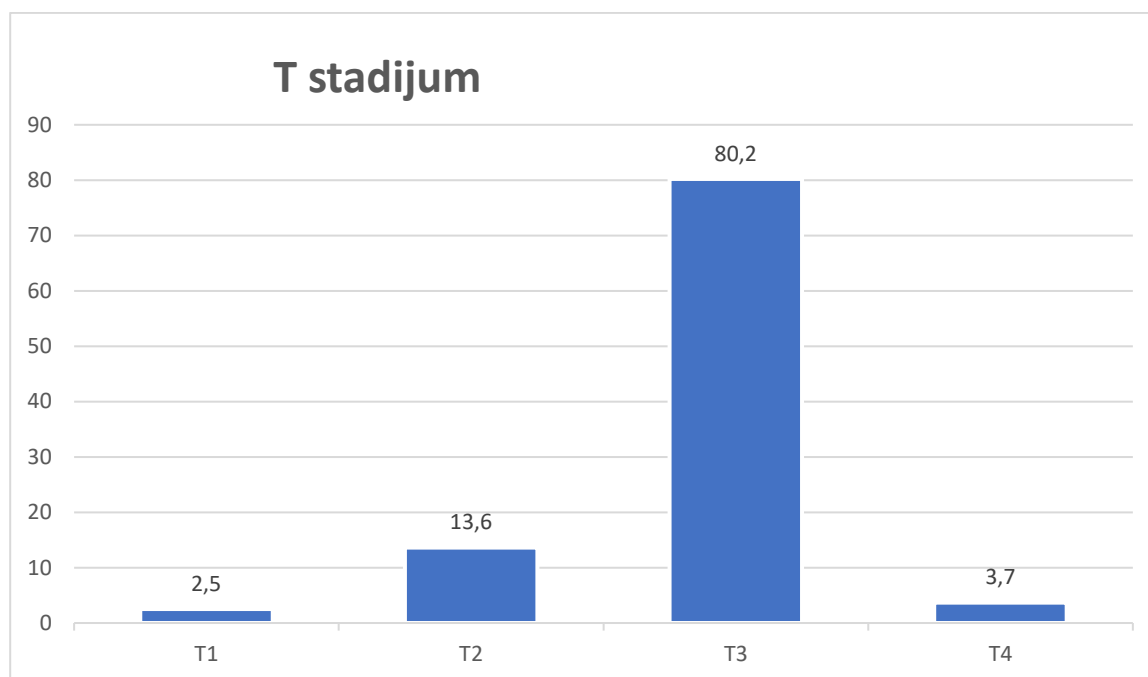
Medijana primarnog tumora na patohistološkom nalazu iznosila je 29 mm (opseg 10–50).



Grafikon 8 – Individualne vrednosti veličine primarnog tumora na patohistologiji svakog ispitanika (predstavljene plavim krugovima). Crna crtica označava medijanu.

4.1.9. Analiza T stadijuma primarnog tumora na PH analizi nakon radikalne operacije karcinoma pankreasa

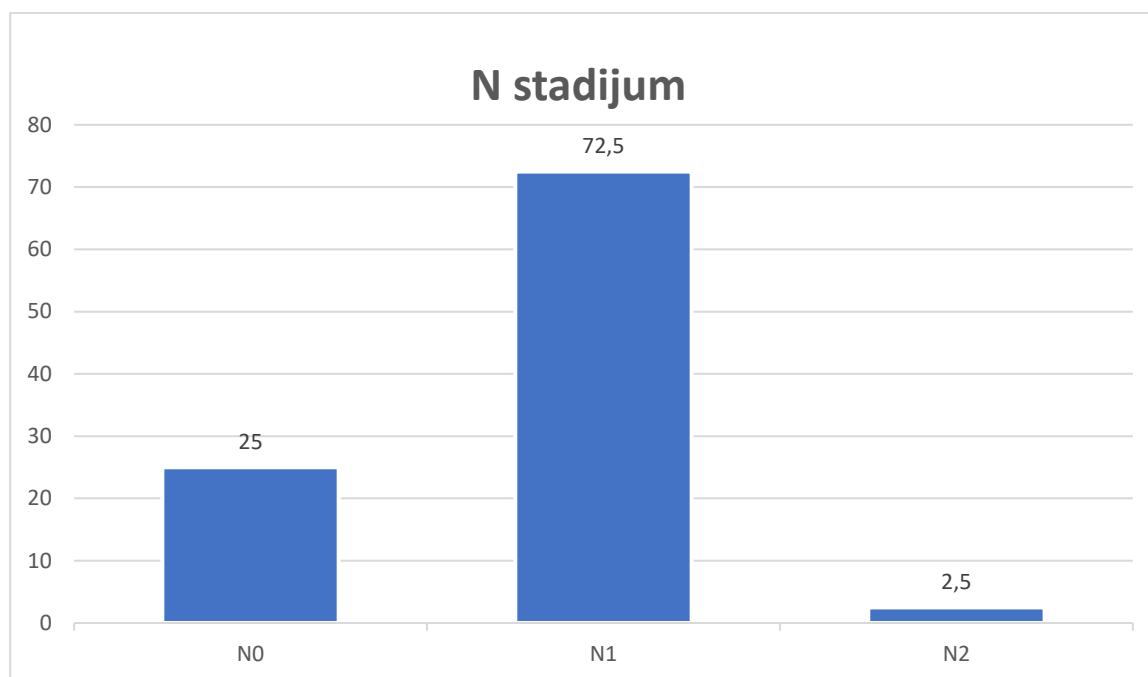
Od svih pacijenata uključenih u istraživanje, posle patohistološke analize najveći broj primarnih tumora svrstan je u T3 grupu (80,2%), dok je najmanje bilo T1 tumora (2,1%).



Grafikon 9 – Distribucija ispitanika po T stadijumu primarnog tumora

4.1.10. Analiza N stadijuma primarnog tumora na PH analizi nakon radikalne operacije karcinoma pankreasa

Od svih pacijenata uključenih u istraživanje, preoperativni status limfnih čvorova je kod većine nakon patohistološke analize svrstan u N1 grupu (72,5%), dok je najmanje bilo N2 pacijenata (3%).

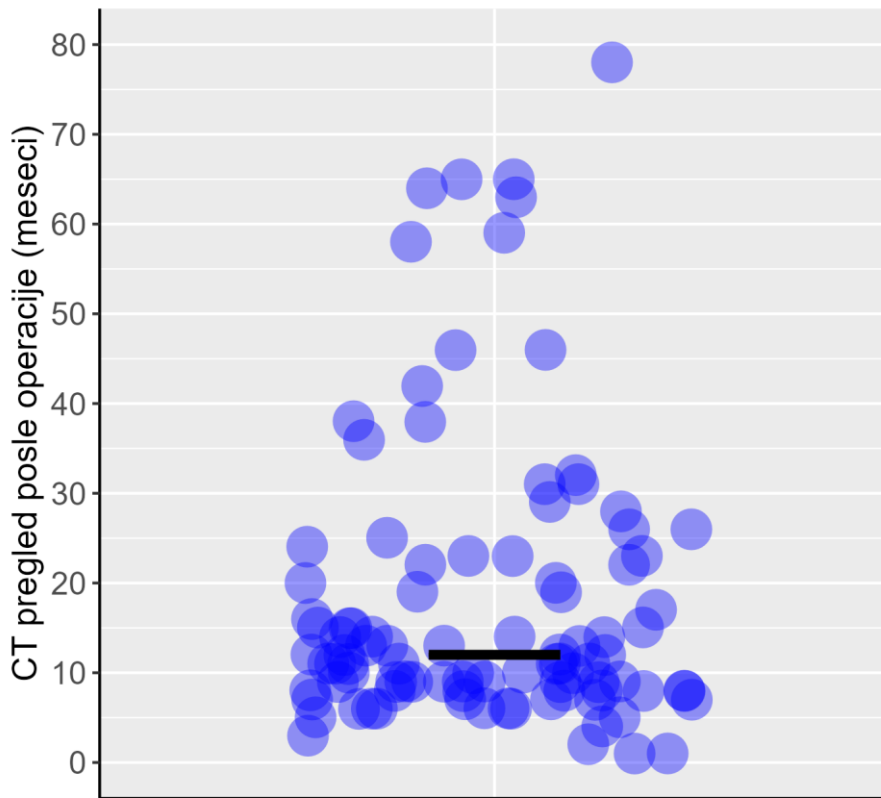


Grafikon 10 – Distribucija ispitanika po N stadijumu primarnog tumora

4.2. Praćenje pregledom CT-a posle radikalne hirurgije adenokarcinoma pankreasa i karakteristike lokalnog recidiva i metastaza na pregledu CT-a

4.2.1. Vreme od operacije do poslednjeg skenera (otkrivanja ili sumnje na lokalni recidiv)

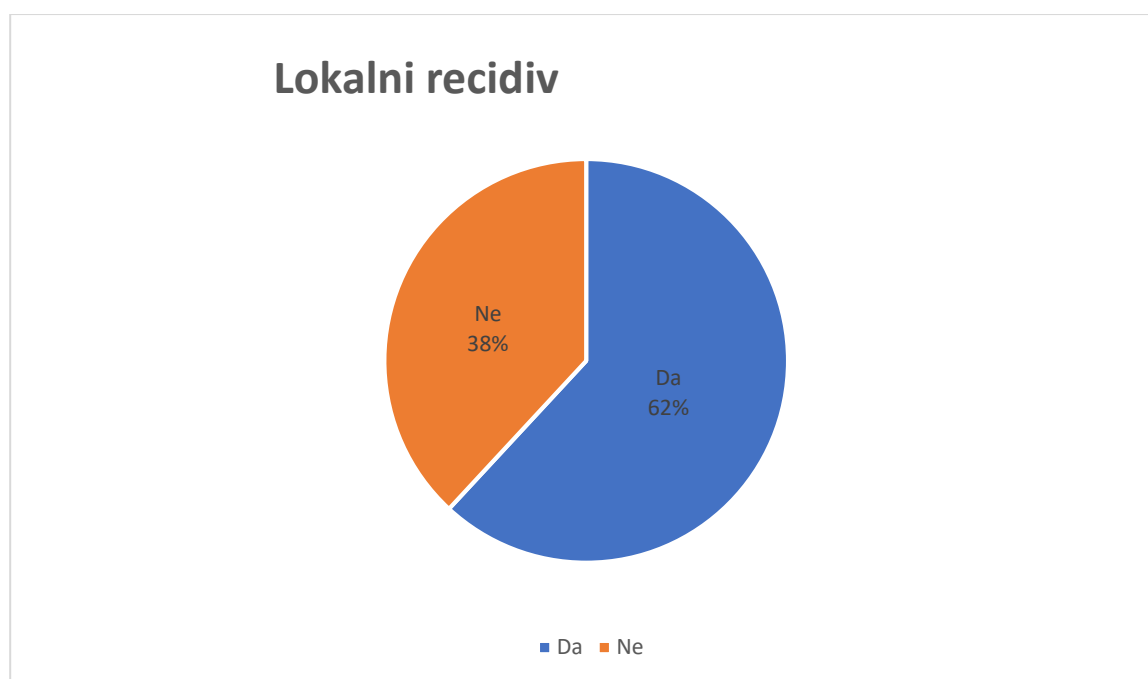
Medijana vremenskog intervala (broj meseci) od operacije do poslednjeg kontrolnog skenera (sumnja ili otkrivanja recidiva) iznosila je 12 meseci (opseg 1–78).



Grafikon 11 – Individualne vrednosti vremena od operacija do poslednjeg pregleda CT-a svakog ispitanika (predstavljene plavim krugovima). Crna crtica označava medijanu.

4.2.2. Detekcija recidiva pregledom CT-a posle radikalne operacije karcinoma pankreasa

Od svih pacijenata uključenih u istraživanje, recidiv bolesti je pronađen kod 60 pacijenata (61,9%), dok kod preostalih 37 pacijenata (38,1%) ovim pregledom nije ustanovljeno njegovo postojanje.



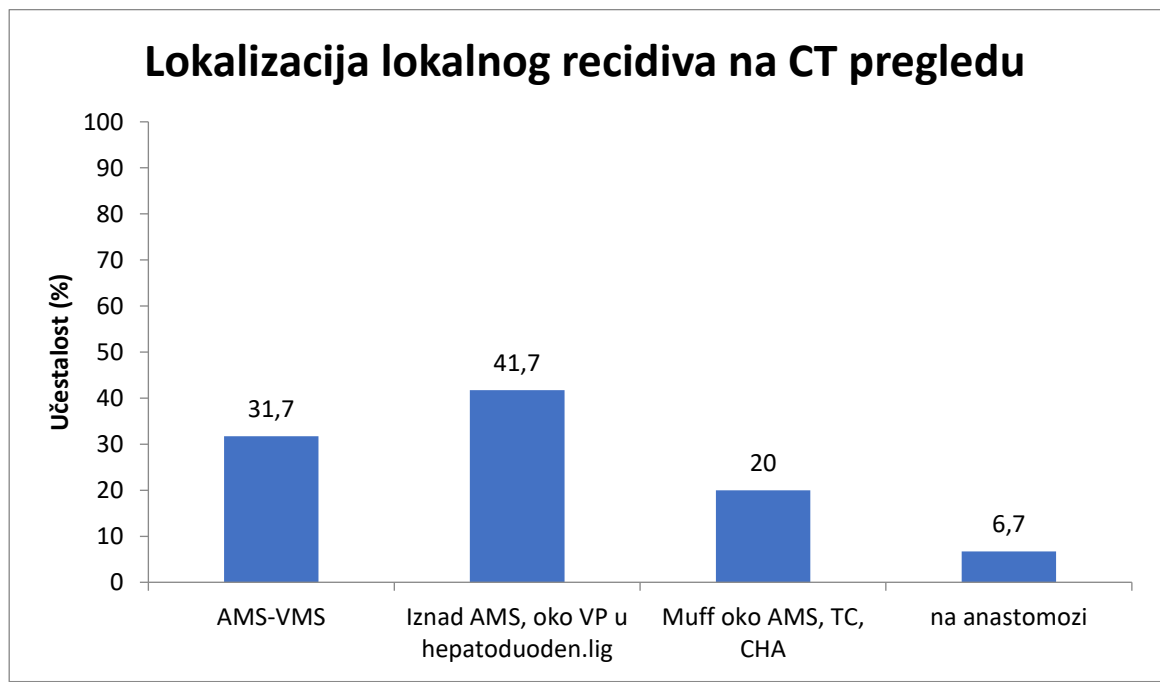
Grafikon 12 – Distribucija ispitanika po otkrivanju recidiva karcinoma pregledom CT-a

4.2.3. Lokalizacija lokalnog recidiva na pregledu CT-a

Tabela 1 – Struktura ispitanika prema lokalizaciji lokalnog recidiva

CT lokalizacija	n	%
AMS-VMS	19	31,7
Iznad AMS, oko VP u hepatoduoden. ligamentu	25	41,7
Muff oko AMS, TC, CHA	12	20,0
na anastomozi	4	6,7
Ukupno	60	100,0

Najviše pacijenata (n = 25) na pregledu CT-a imalo je lokalni recidiv u zamišljenom trouglu (AMS–VP–VCI), u hepatoduodenalnom ligamentu (41,7%), nakon toga u loži operativno odstranjene glave pankreasa, između AMS i VMS (19 pacijenata, 31,7%).



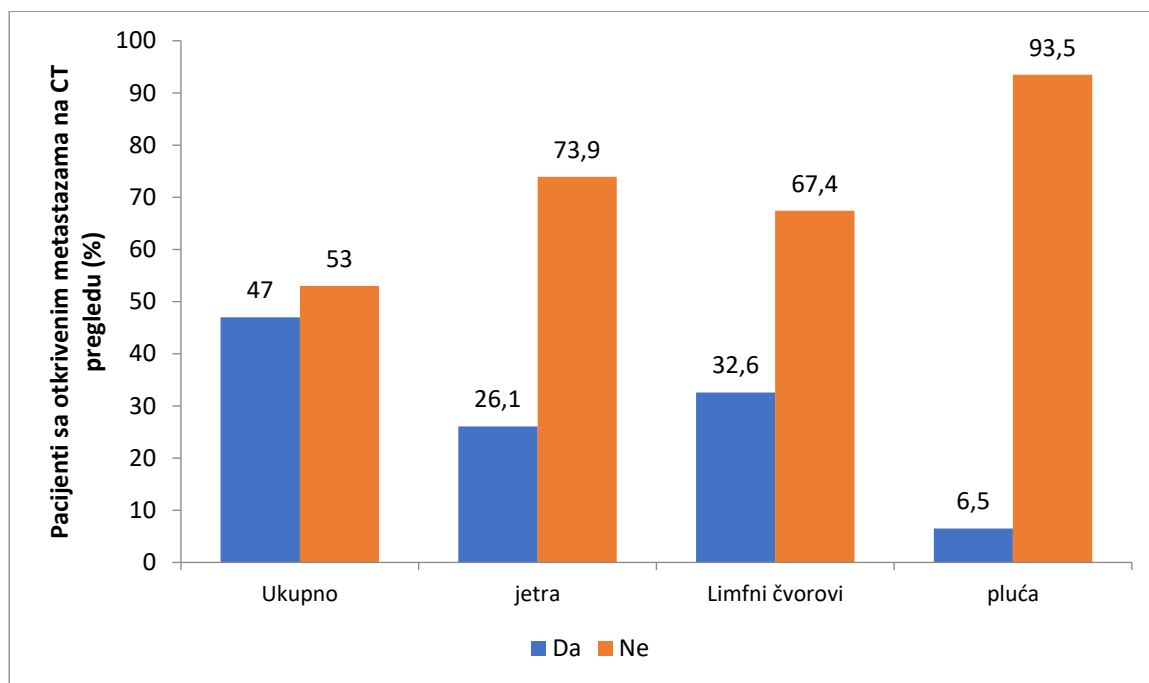
Grafikon 13 – Struktura ispitanika prema lokalizaciji lokalnog recidiva

4.2.4. Detekcija sekundarnih depozita na pregledu CT-a

Tabela 2 – Distribucija ispitanika prema lokalizaciji metastaza na pregledu CT-a

Metastaze	DA		NE	
	n	%	n	%
Ukupno	45	47,0	52	53,0
Jetra	24	26,1	68	73,9
Limfni čvorovi	30	32,6	62	67,4
Pluća	6	6,5	86	93,5

Najčešća lokalizacija metastaza na pregledu CT-a bila je u limfnim čvorovima (30 pacijenata, odnosno 32,6% pacijenta), a zatim u jetri sa 26,1% pacijenata.



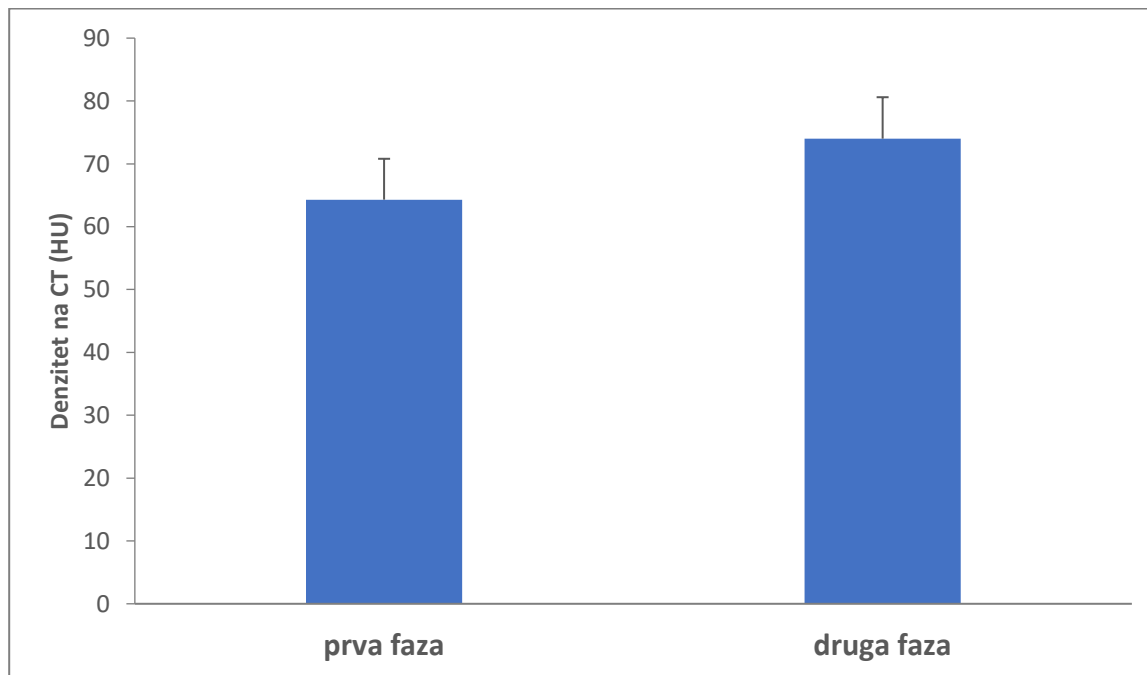
Grafikon 14 – Struktura ispitanika prema lokalizaciji metastaza na pregledu CT-a

4.2.5. Vrednosti denziteta lokalnog recidiva na pregledu CT-a

Tabela 3 – Prosečne vrednosti denziteta (HU) lokalnog recidiva na pregledu CT-a

Denzitet (HU)	as	sd	med	min	max
Pankreasna faza (kasna arterijska)	64,3	6,5	63,5	54,0	78,0
Portno-venska faza	74,0	6,6	74,0	59,0	88,0
Razlika u denzitetu	12,3	2,5	13,0	6,0	16,0

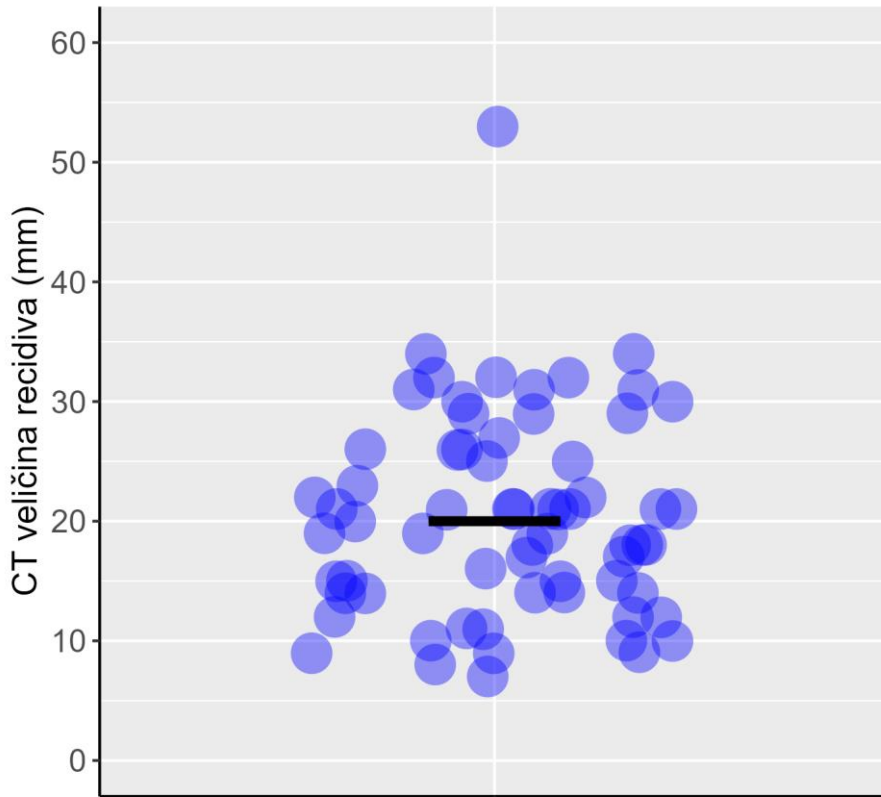
Prosečna vrednost denziteta lokalnog recidiva u pankreasnoj fazi (kasnoj arterijskoj) iznosila je $64,3 \pm 6,5$ HU, dok je prosečna vrednost u portno-venskoj fazi bila $74,0 \pm 6,6$ HU.



Grafikon 15 – Postkontrastna opacifikacija na CT-u

4.2.6. Veličina lokalnog recidiva na pregledu CT-a

Medijana najvećeg promera lokalnog recidiva na pregledu CT-a iznosila je 20 mm (opseg 7–53 mm).

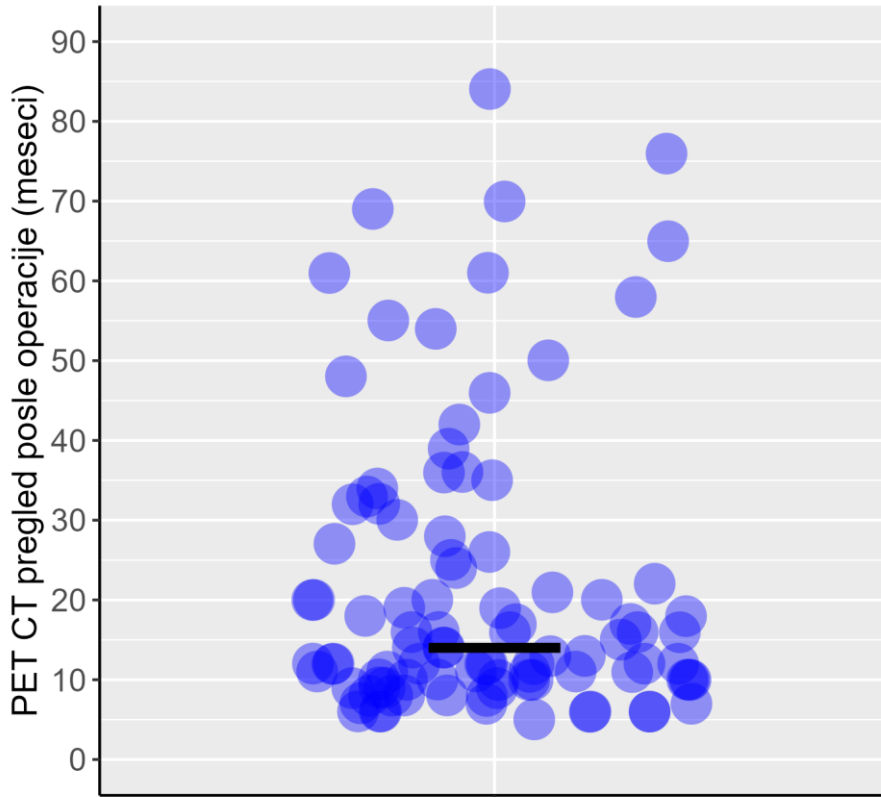


Grafikon 16 – Individualne vrednosti najvećeg promera lokalnih recidiva karcinoma pankreasa na pregledu CT-a (predstavljene plavim krugovima). Crna crtica označava medijanu.

4.3. Pregled na PET-CT-u i karakteristike lokalnog recidiva i metastaza

4.3.1. Vreme od operacije do PET-CT-a

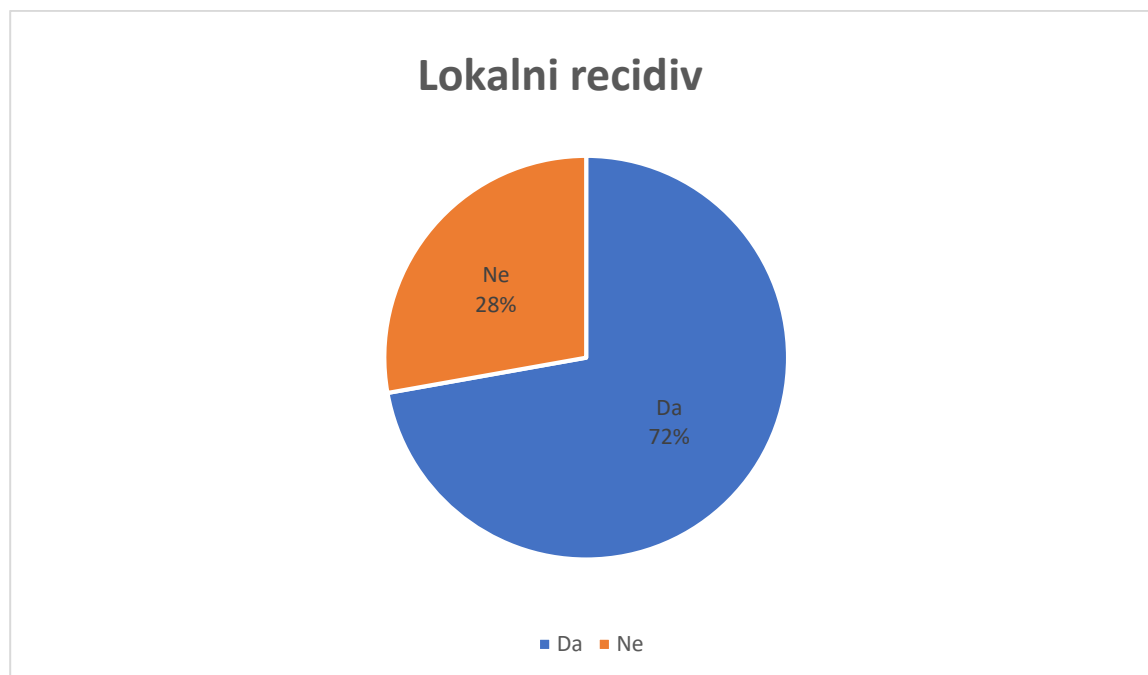
Medijana vremenskog intervala (broj meseci) od operacije do urađenog pregleda na PET-CT-u iznosila je 14 meseci (opseg 5–84).



Grafikon 17 – Individualne vrednosti vremena od operacija do pregleda na PET-CT-u svakog ispitanika (predstavljene plavim krugovima). Crna crtica označava medijanu.

4.3.2. Detekcija recidiva pregledom PET-CT-a nakon radikalne operacije karcinoma pankreasa

Od svih pacijenata uključenih u istraživanje, recidiv bolesti je pronađen kod 70 pacijenata (72,29%), dok kod preostalih 27 pacijenata (27,8%) on nije detektovan.



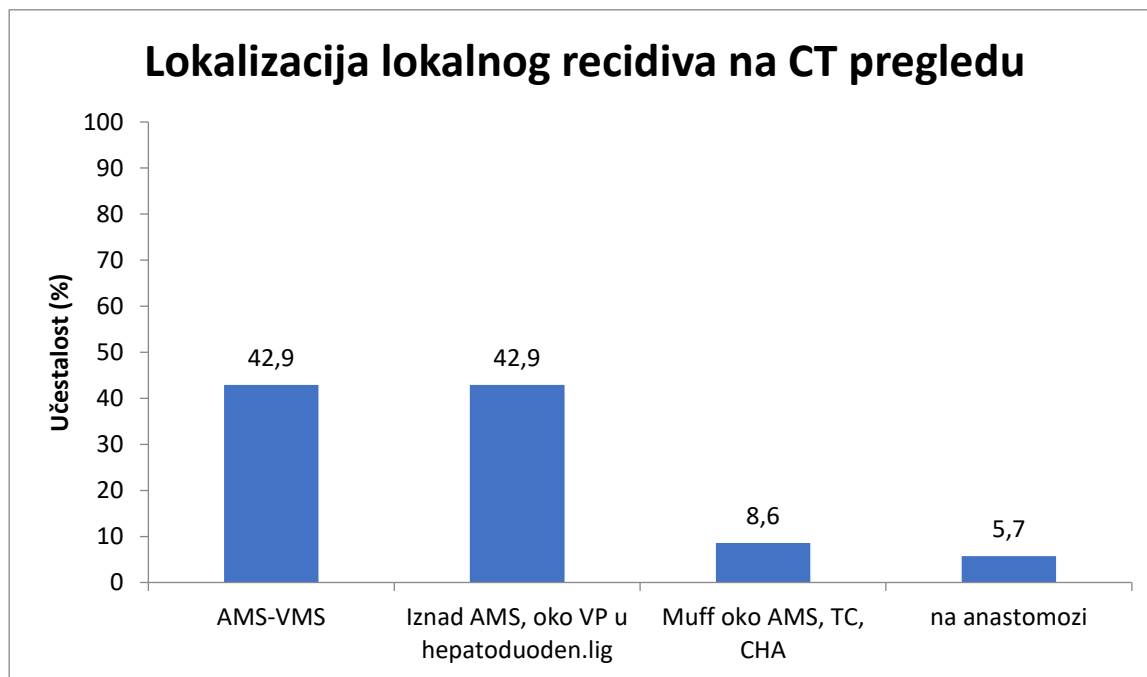
Grafikon 18 – Distribucija ispitanika po otkrivanju recidiva karcinoma pregledom PET-CT-a

4.3.3. Lokalizacija lokalnog recidiva na pregledu PET-CT-a

Tabela 4 – Struktura ispitanika prema lokalizaciji lokalnog recidiva na pregledu PET-CT-a

PET-CT lokalizacija		%
AMS-VMS	30	42,9
Iznad AMS, oko VP u hepatoduoden. ligamentu	30	42,9
Muff oko AMS, TC, CHA	6	8,6
na anastomozi	4	5,7
Ukupno	70	100,0

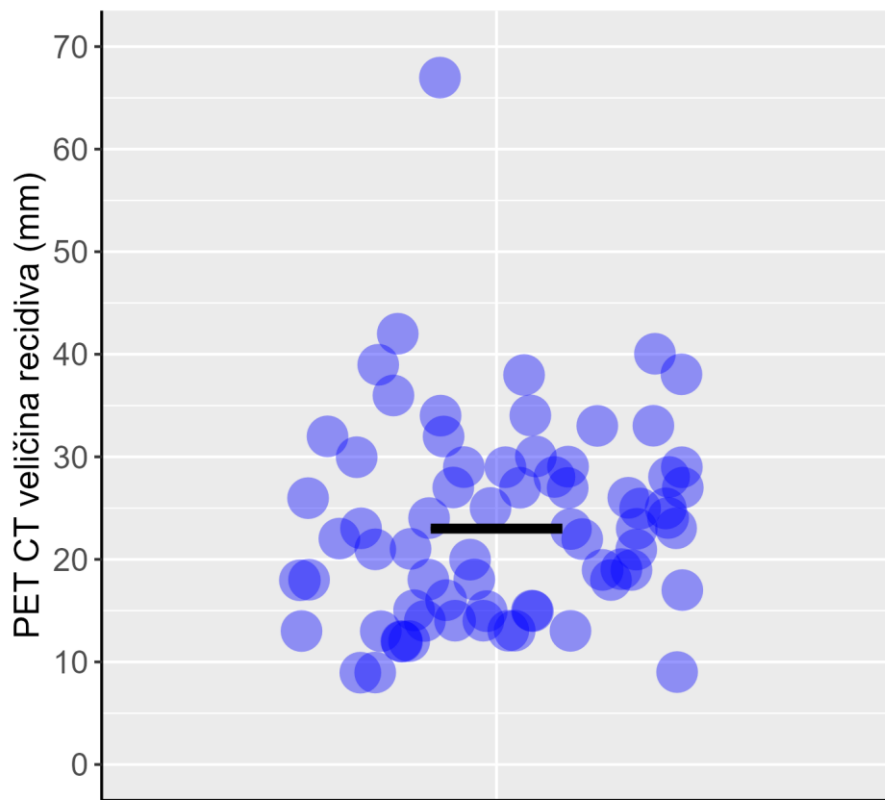
Najviše pacijenata na pregledu PET-CT-a imalo je lokalni recidiv iznad AMS, oko VP u hepatoduodenalnog ligamentu, kao i u loži operativno odstranjene glave pankreasa (n = 30, 42,9%).



Grafikon 19 – Struktura ispitanika prema lokalizaciji lokalnog recidiva na pregledu PET-CT-a

4.3.4. Veličina lokalnog recidiva na pregledu PET-CT-a

Medijana najvećeg promera lokalnog recidiva na pregledu PET-CT-a iznosila je 23 mm (opseg 9–67 mm).



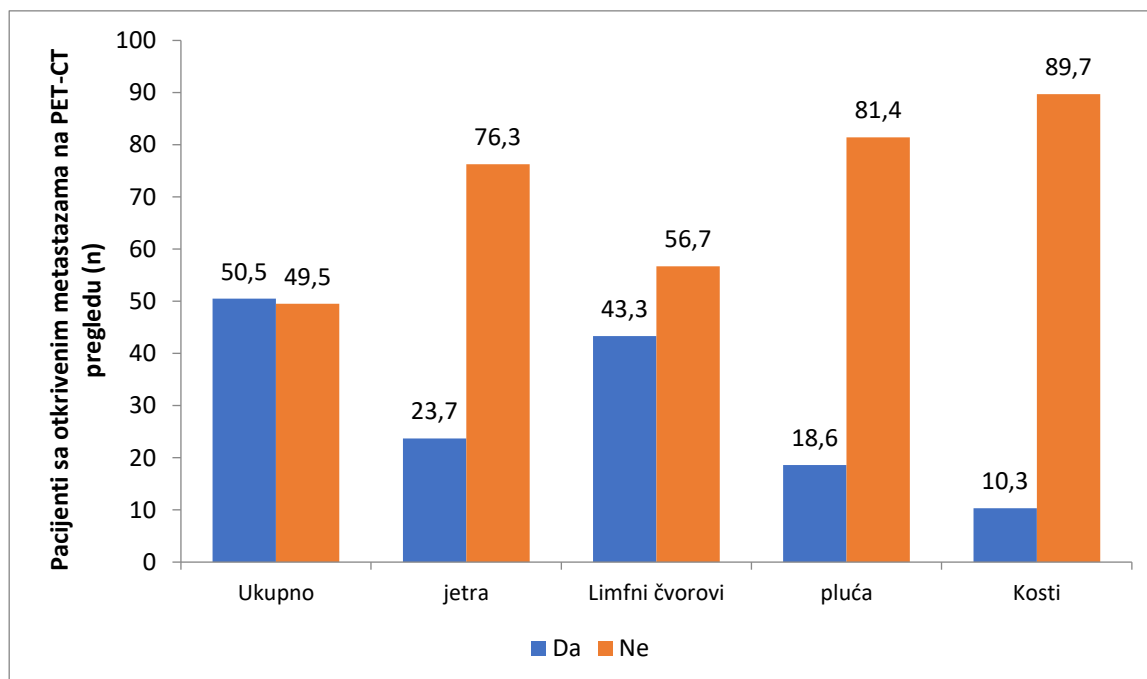
Grafikon 20 – Individualne vrednosti najvećeg promera lokalnih recidiva karcinoma pankreasa na pregledu PET-CT-a (predstavljene plavim krugovima). Crna crtica označava medijanu.

4.3.5. Detekcija sekundarnih depozita na pregledu PET-CT-a

Tabela 5 – Distribucija ispitanika prema lokalizaciji metastaza na pregledu PET-CT-a

Metastaze	DA		NE	
	n	%	n	%
Ukupno	49	50,5	48	49,5
Jetra	23	23,7	74	76,3
Limfni čvorovi	42	43,3	55	56,7
Pluća	18	18,6	79	81,4
Kosti	10	10,3	87	89,7

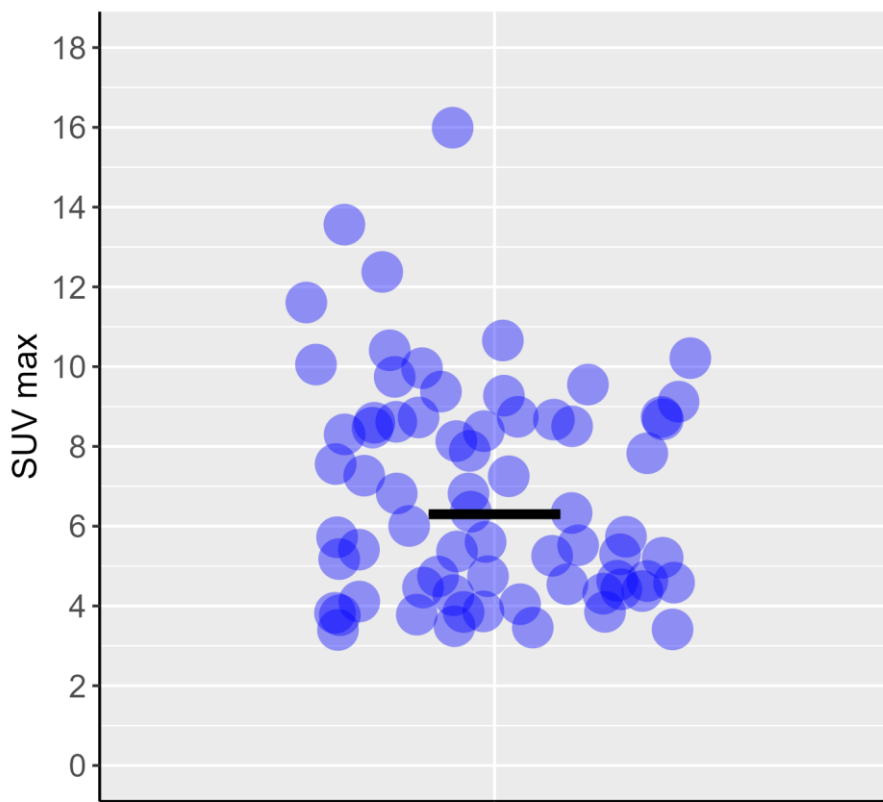
Najčešća lokalizacija metastaza na pregledu PET-CT-a bila je u jetri (24 pacijenta, odnosno 26,1%).



Grafikon 21 – Struktura ispitanika prema lokalizaciji metastaza na pregledu PET-CT-a

4.3.6. Vrednosti SUVmax lokalnog recidiva na pregledu PET-CT-a

Medijana vrednosti SUVmax lokalnog recidiva na pregledu PET-CT-a iznosila je 6,3 (opseg 3,4–16).



Grafikon 22 – Individualne vrednosti SUVmax lokalnih recidiva karcinoma pankreasa na pregledu PET-CT-a (predstavljene plavim krugovima). Crna crtica označava medijanu.

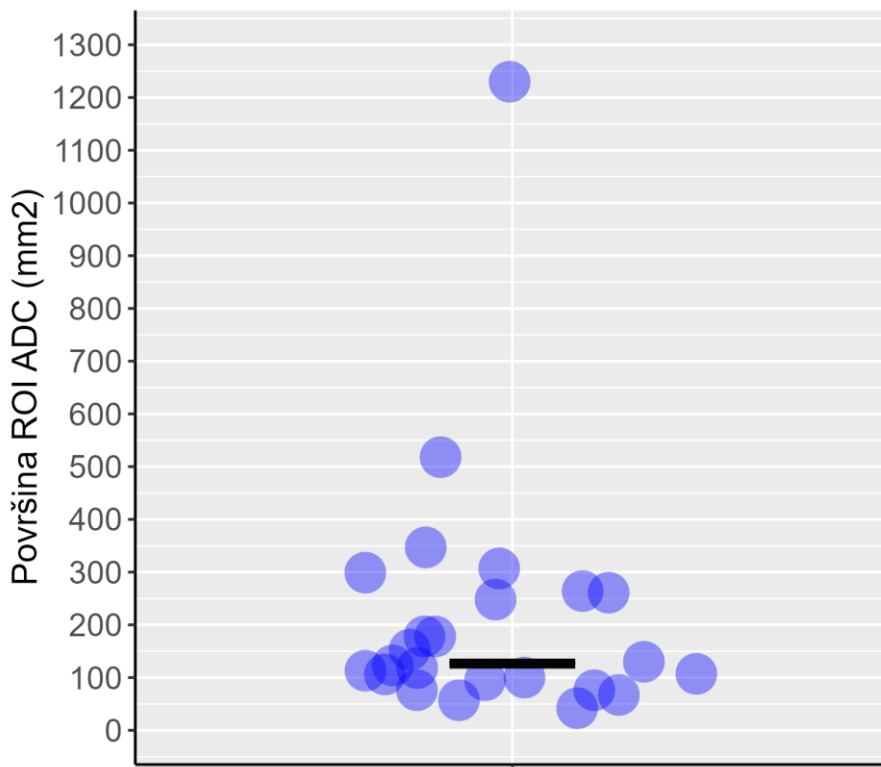
Tabela 6 – Prikaz dobijenih funkcionalnih PET-CT parametara

PET-CT funkcionalni parametri	as	sd	med	min	max
SUV max	6,8	2,7	6,3	3,4	16,0
Mean SUV	4,3	1,07	4,1	2,8	7,6
MTV	6,4	14,7	2,2	0,3	111,8
TGL	36,5	107,4	11,3	0,9	849,7

4.4. Numeričke MR karakteristike (ADC mape) lokalnog recidiva karcinoma pankreasa

4.4.1. Površina ROI lokalnog recidiva na ADC mapi pregleda MR-a

Medijana površine ROI lokalnog recidiva na ADC mapi i sekvenci dufuzije iznosila je 125,5 mm² (opseg 42–1230).



Grafikon 23 – Individualne površine ROI lokalnih recidiva karcinoma pankreasa obeležene na ADC mapi i sekvenci difuzije (predstavljene plavim krugovima). Crna crtica označava medijanu.

4.4.2. Numerička vrednost ROI lokalnog recidiva na ADC mapi pregleda MR-a

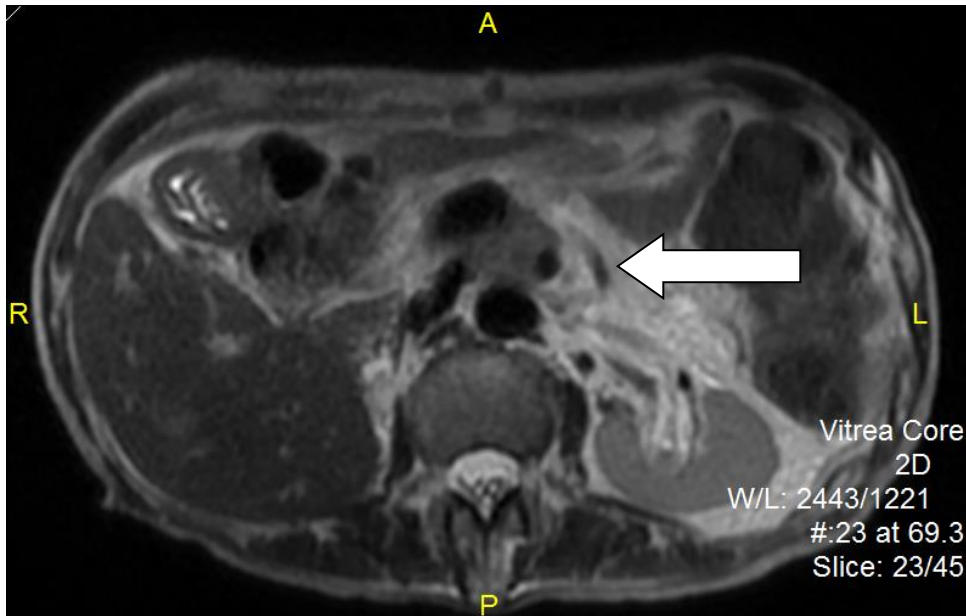
Medijana numeričke vrednosti ROI lokalnog recidiva na ADC mapi i sekvenci difuzije iznosila je $1,45 \times 10^{-3} \text{ mm/s}^2$ (opseg $1,13\text{--}1,95 \times 10^{-3}$).



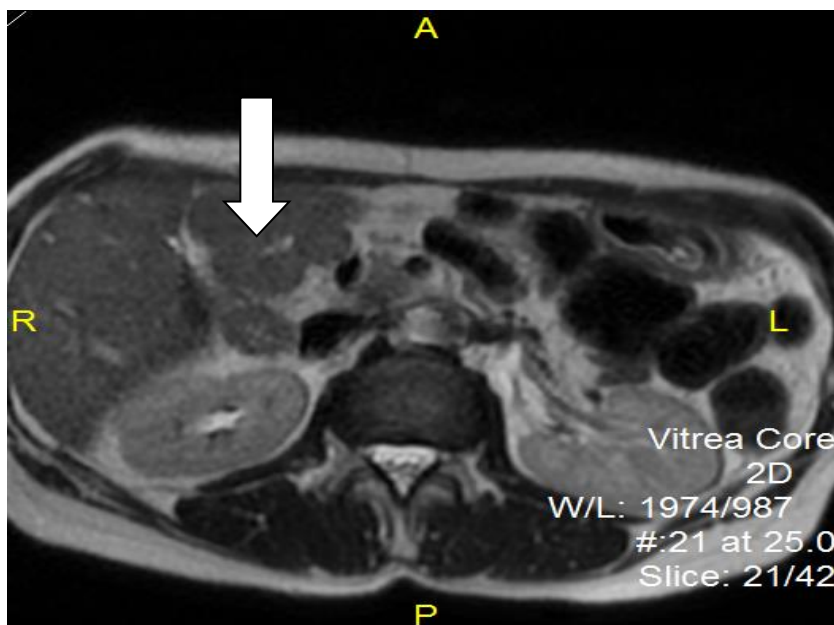
Grafikon 24 – Individualne numeričke vrednosti ROI lokalnih recidiva karcinoma pankreasa obeležene na ADC mapi i sekvenci difuzije (predstavljene plavim krugovima). Crna crtica označava medijanu.

4.4.3. Morfološki parametri lokalnog recidiva na MR pregledu

Analizirajući morfološke parametre MR pregleda u otkrivanju lokalnog recidiva karcinoma pankreasa dobili smo paralelnom analizom T2W i T2W-FS sekvenci, performanse u detekciji lokalnog recidiva su bile osetljivost od 69,6% do 69,7% i specifičnost od 77,3% do 86,4% (koeficijent pouzdanosti Alfa Krombaha 0,806) (slike 12 i 13).

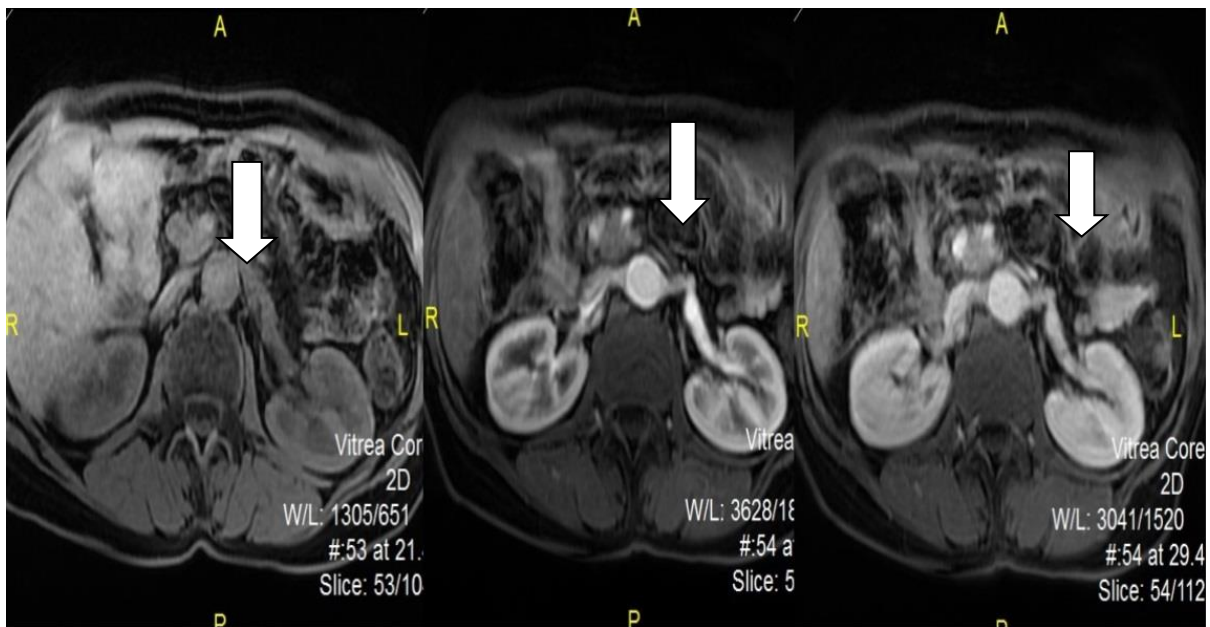


Slika 12. Lokalni recidiv kao umereno hiperintenzna mekotkivna promena između AMS i VMS na T2 sekvenci (bela strelica)

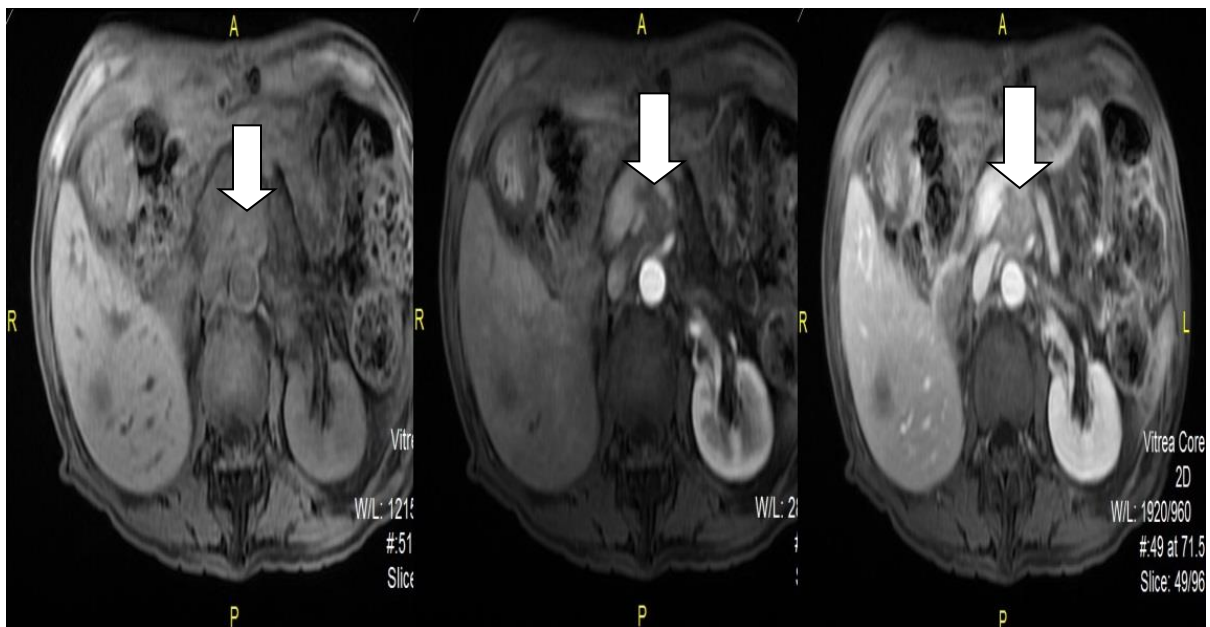


Slika 13. Lokalni recidiv kao umereno hiperintenzna mekotkivna promena između AMS i VMS na T2 sekvenci (bela strelica)

Dalje, analizom 3D nativnih T1W-FS serija praćenih dinamičkim post-kontrastnim T1W-FS MRI serijama, osetljivost je bila od 91,3% do 100%, a specifičnost 100% (koeficijent koreliranosti Rok 0,980). Postkontrastna opacifikacija je kao i kod CT pregleda bila progresivna (slike 14 i 15).

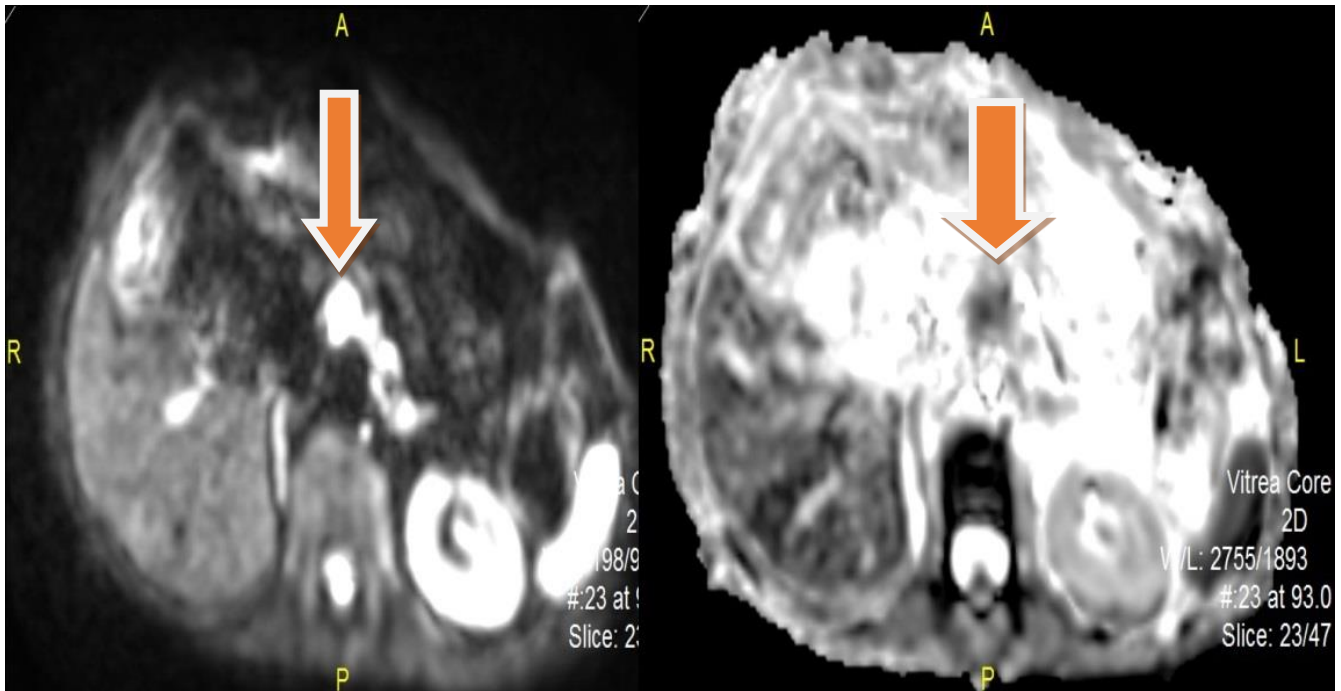


Slika 14. Lokalni recidiv (bela strelica) kao hipointenzna promena na T1 nativnoj sekvenci (prva slika) sa progresivnom postkontrastnom opacifikacijom na T1 arterijskoj sekvenci (druga slika) i potnoj T1 sekvenci (treća slika).

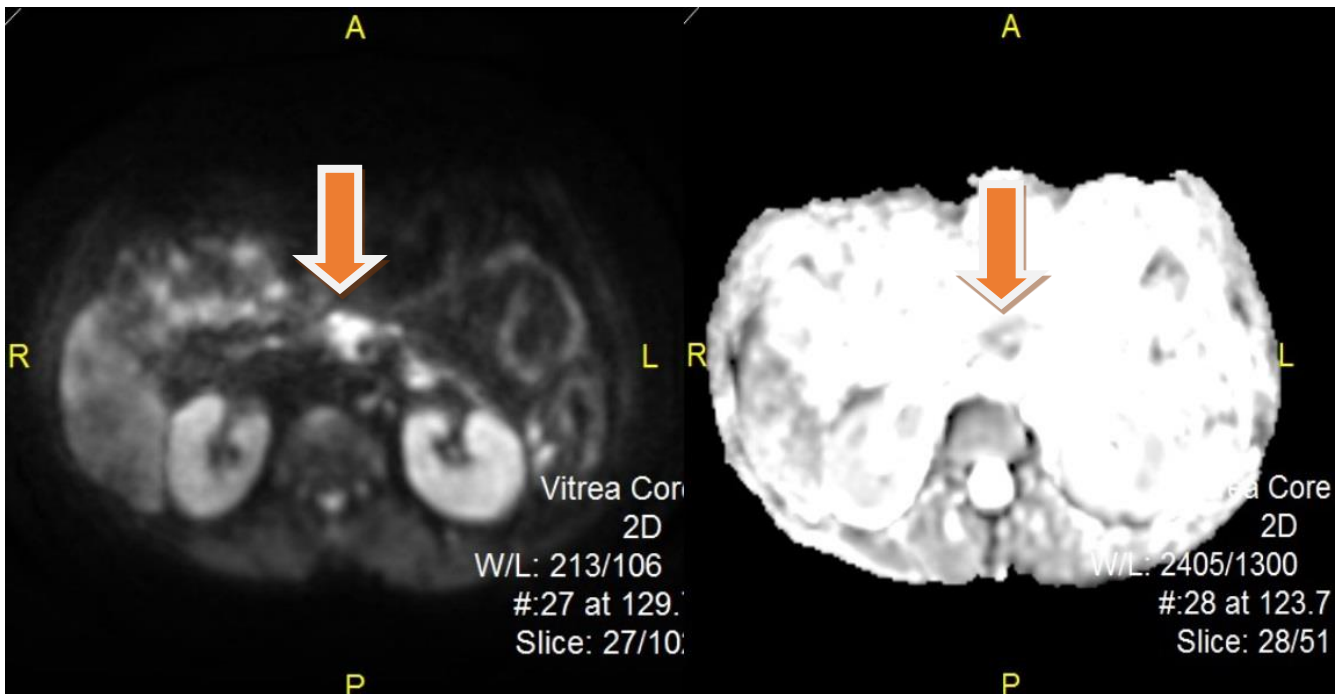


Slika 15. Lokalni recidiv (bela strelica) kao hipointenzna promena na T1 nativnoj sekvenci (prva slika) sa progresivnom postkontrastnom opacifikacijom na T1 arterijskoj sekvenci (druga slika) i potnoj T1 sekvenci (treća slika).

Na kraju, nakon analize DWI sekvenci zajedno sa odgovarajućim ADC mapama, lokalni recidivi je otkriven kod svih pacijenata ispravno, što je potvrđeno PET-CT-om (osetljivost i specifičnost od 100%; Koeficijent koreliranosti Rok 1,0) (slike 16 i 17).



Slika 16. Lokalni recidiv (strelica) na sekvenci difuzije kao izrazito hipointenzna zona (slika levo) i kao hipointenzna zona na ADC mapi koja ukazuje na znake restrikcije difuzije (desna silka)



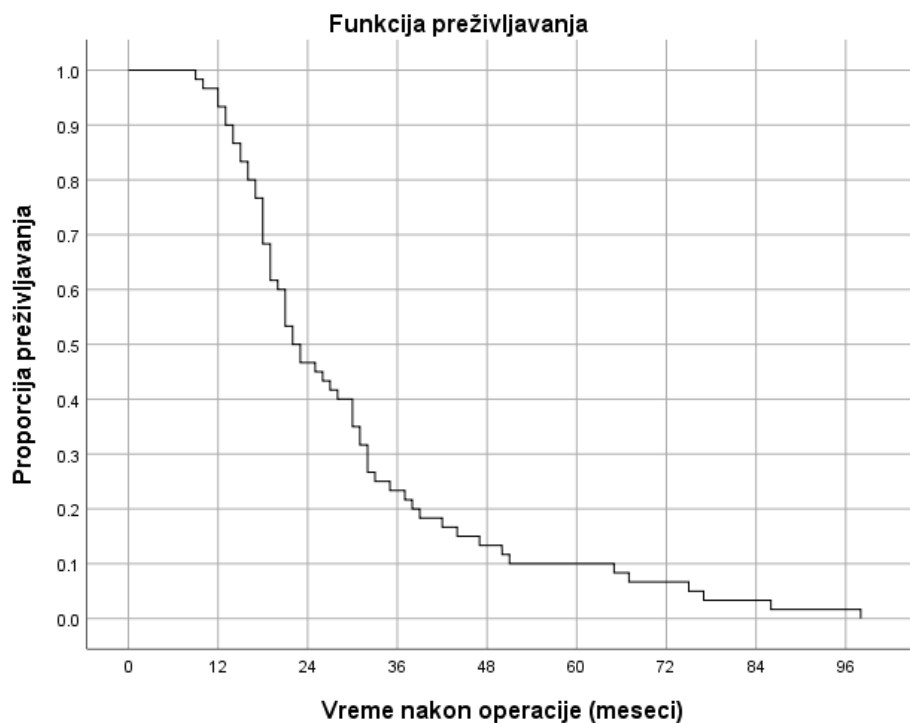
Slika 16. Lokalni recidiv (strelica) na sekvenci difuzije kao izrazito hipointenzna zona (slika levo) i kao hipointenzna zona na ADC mapi koja ukazuje na znake restrikcije difuzije (desna silka)

4.5. Funkcija preživljavanja

Analizirali smo vreme preživljavanja pacijenata od operativnog zahvata i od otkrivanja lokalnog recidiva.

4.5.1. Vreme preživljavanja od operacije

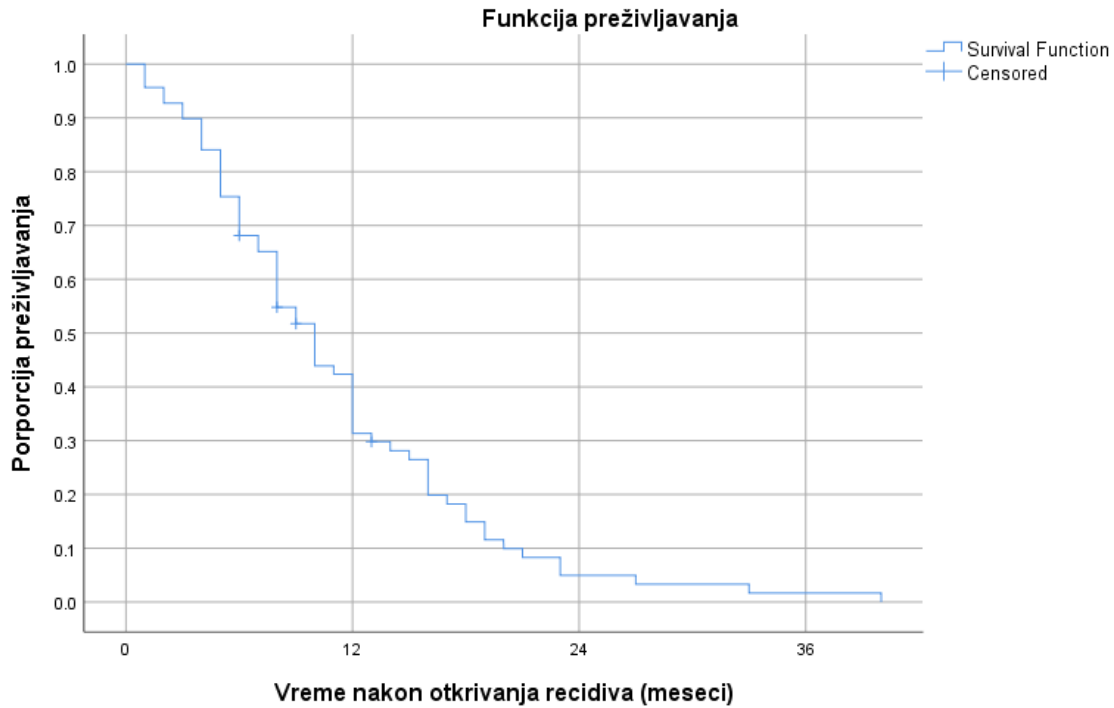
Medijana preživljavanja nakon operacije iznosila je 22 meseca (95%CI 17,8–26,2).



Grafikon 25 – Prikaz funkcije preživljavanja nakon operacije ispitanika

4.5.2. Vreme preživljavanja od otkrivanja lokalnog recidiva

Medijana preživljavanja nakon otkrivanja lokalnog recidiva iznosila je 10 meseci (95%CI 8,3–11,6).

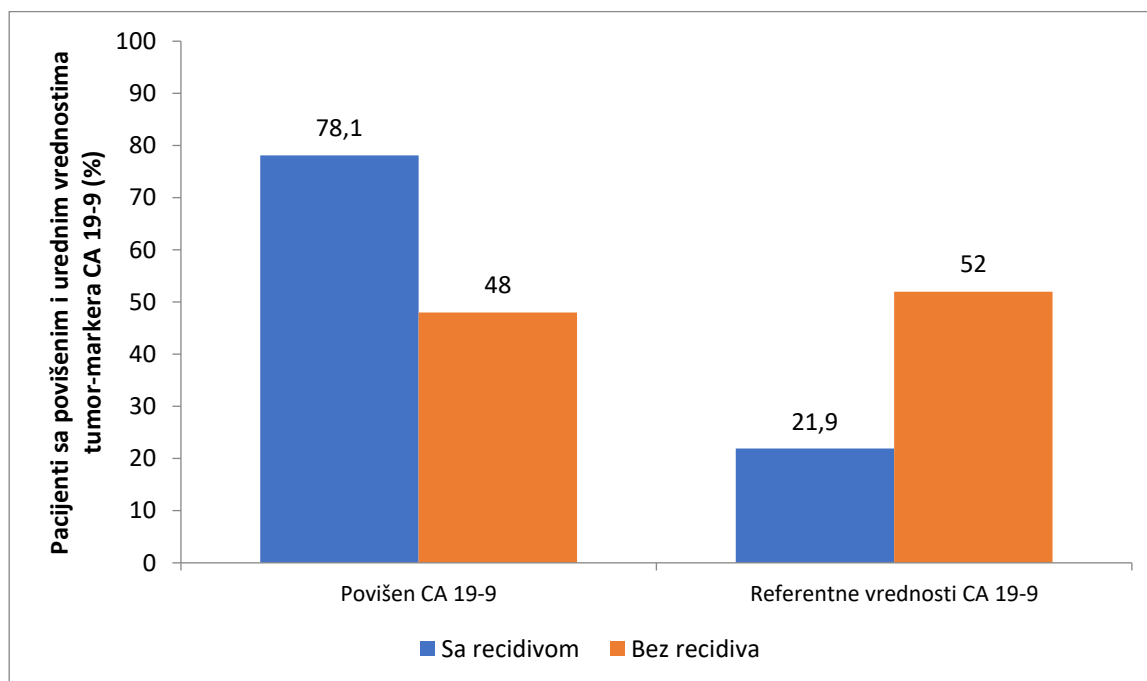


Grafikon 26 – Prikaz funkcije preživljavanja nakon otkrivanja lokalnog recidiva ispitanika

4.6. Korelacija tumor-markera, patohistološkog nalaza sa pojavom lokalnog recidiva

4.6.1. Korelacija povišenih vrednosti tumor-markera CA 19-9 i postojanja lokalnog recidiva

Povišen CA 19-9 imalo je 48,0% ispitanika bez recidiva na PET-u i 78,1% sa recidivom na PET-u (hi-kvadrat = 7,720; p = 0,005). Ispitanici sa lokalnim recidivom imali su značajno češće povišen CA 19-9 (rs = 0,266; p = 0,011), kao i bolesnici sa metastazama (rs = 0,235; p = 0,025).



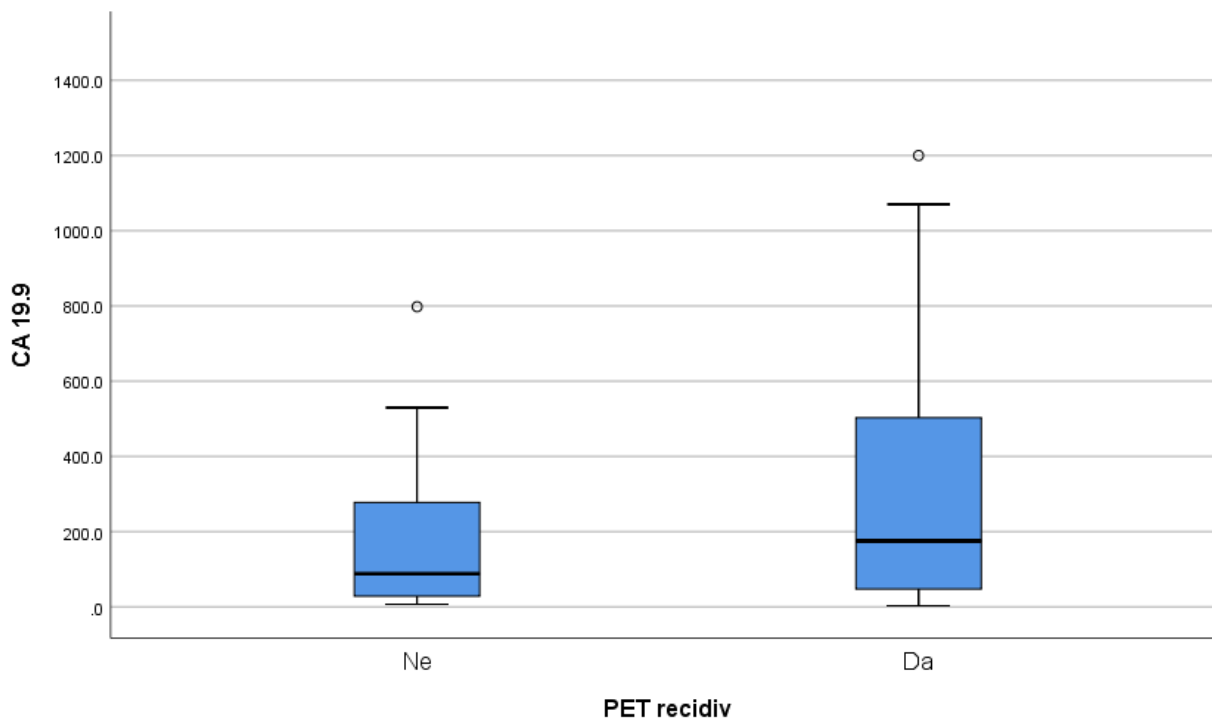
Grafikon 31 – Struktura ispitanika prema vrednostima tumor-markera CA 19-9 u korelaciji sa postojanjem lokalnog recidiva

Senzitivnost elevacije vrednosti tumorskog markera CA 19-9 u detekciji lokalnog recidiva u komparaciji sa PET-CT-om kao referentnim standardom iznosila je 76%, specifičnost 52%, PPV 81%, NPV 55%, a ukupna pouzdanost 69%, sa 13% lažno pozitivnih i 18% lažno negativnih nalaza.

4.6.2. Korelacija vrednosti tumor-markera CA 19-9 sa postojanjem lokalnog recidiva

Medijana CA 19-9 kod ispitanika bez recidiva na PET-u iznosila je 87,8 (opseg 7,0–10351,0), dok je kod ispitanika sa recidivom na PET-u iznosila 175,0 (opseg 3,0–13434,0), što nije statistički značajna razlika ($U = 501,0$; $p = 0,271$), kao ni korelacija ($r_s=0,124$; $p=0,274$).

Utvrđena je statistički značajna korelacija između vrednosti CA 19-9 i postojanja metastaza ($r_s = 0,236$; $p = 0,035$).



Grafikon 32 – Korelacija opsega elevacije tumor-markera CA 19-9 sa postojanjem lokalnog recidiva na pregledu PET-CT-a

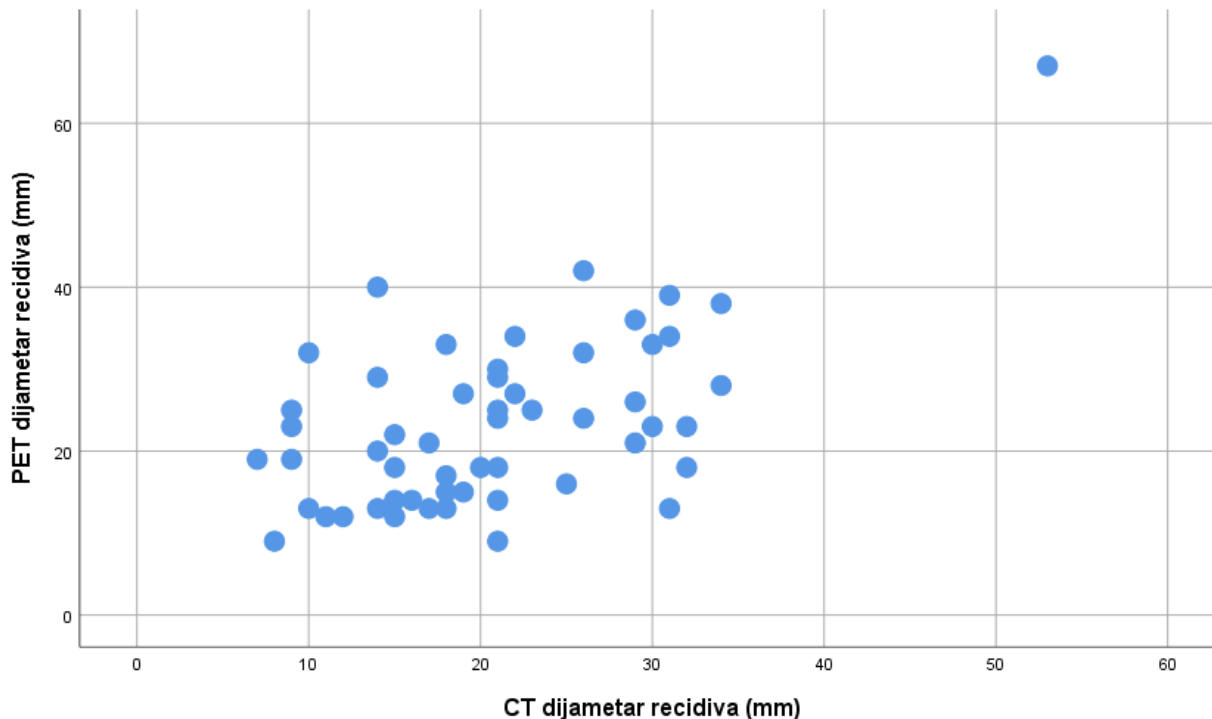
4.6.3. Korelacija T i N stadijuma primarnog tumora sa pojavom lokalnog recidiva

Kod ispitanika sa recidivom, ili bez njega, najčešće je bio zastupljen T3 stadijum (65,2% prema 86,2%, respektivno). Ne postoji statistički značajna razlika u stepenu T stadijuma u odnosu na postojanje recidiva ($U = 622,0$; $p = 0,497$). U obe grupe najčešći je N1 stadijum, što takođe nije statistički značajna razlika ($U = 619,5$; $p = 0,622$).

4.7. Korelacija nalaza sve tri tomografske metode, kao i karakteristika lokalnog recidiva

4.7.1. Korelacija najvećeg promera lokalnog recidiva na pregledu CT-a i PET-CT-a

Medijana najvećeg promera lokalnog recidiva na pregledu PET-CT-a iznosila je 23 mm, dok je na pregledu CT-a iznosila 20 mm. Nije utvrđena statistički značajna razlika u veličini lokalnog recidiva detektovanih CT-om i PET-CT-om ($Z = -1,914$; $P = 0,56$). Ustanovljeno je da postoji statistički značajna korelacija dijametara na pregledu CT-a i PET-CT-a ($r_s = 0,45$; $p = 0,001$). Više vrednosti na pregledu CT-a povezane su sa višim vrednostima na pregledu PET-CT-a.



Grafikon 27 – Korelacija veličine lokalnog recidiva na pregledu CT-a i PET-CT-a

4.7.2. Korelacija postojanja lokalnog recidiva na pregledu CT-a i PET-CT-a

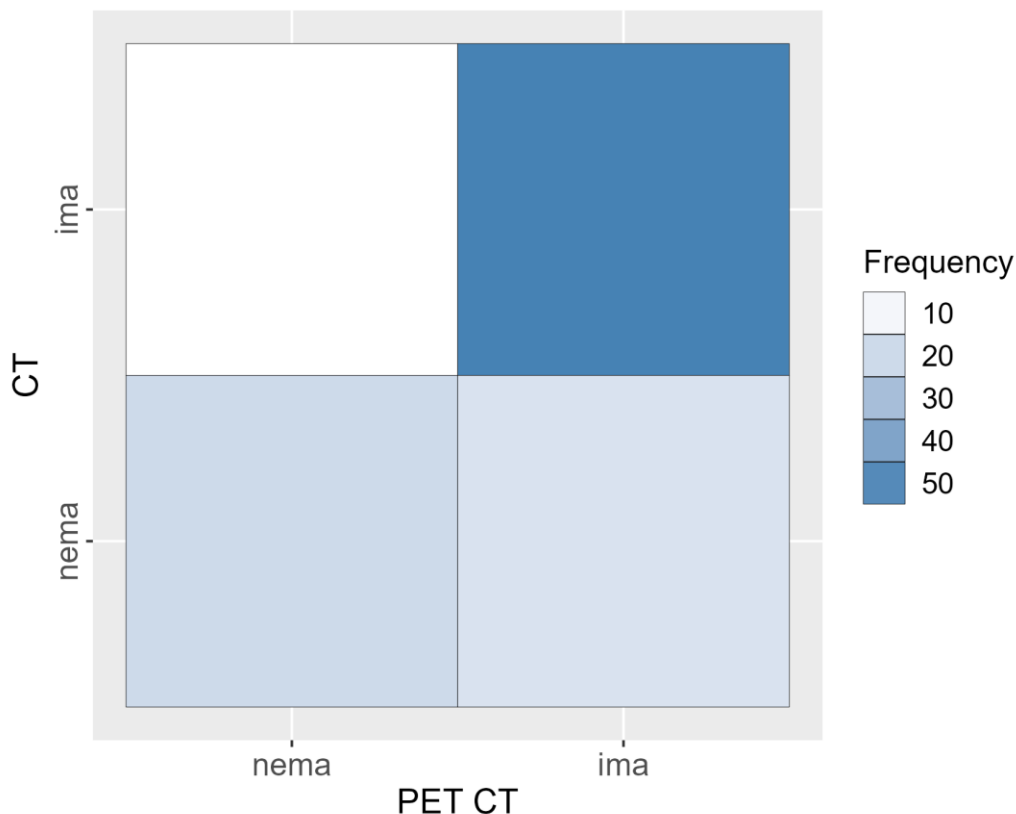
Tabela 7 – Postojanje lokalnog recidiva na pregledu CT-a i PET-CT-a

CT	PET-CT		Ukupno
	nema recidiv	ima recidiv	
nema recidiv	20	17	37
ima recidiv	7	53	60
Ukupno	27	70	97

Ova korelacija se može tumačiti kao srednjevrednosno slaganje između nalaza CT-a i PET-CT-a (0,45; 95% CI 0,26-0,64).

Proporcija slaganja primenjenih dijagnostičkih procedura iznosila je 75,3%.

Senzitivnost CT-a u detekciji lokalnog recidiva, u komparaciji sa PET-CT-om kao referentnim standardom iznosila je 76%, specifičnost 74%, PPV 88%, NPV 54%, a ukupna pouzdanost 75%.



Grafikon 28 – Kappa slaganje nalaza CT-a i PET-CT-a za postojanje lokalnog recidiva

4.7.3. Korelacija postojanja metastaza na pregledu CT-a i PET-CT-a

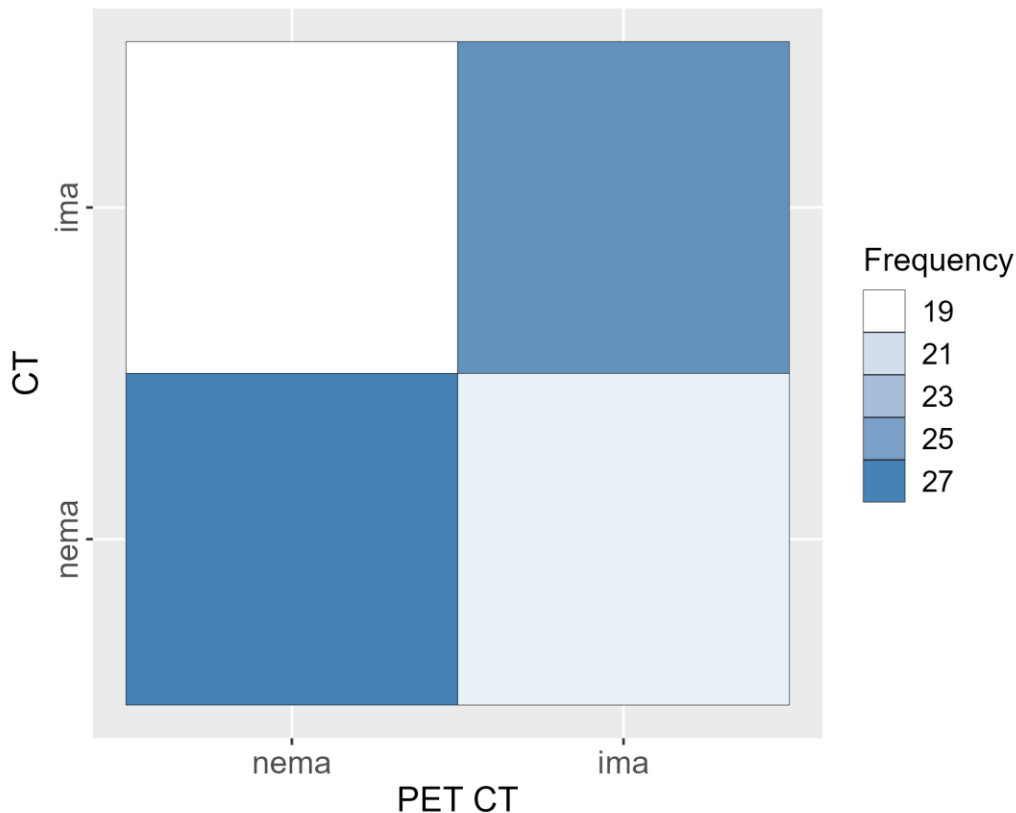
Tabela 8 – Postojanje metastaze na pregledu CT-a i PET-CT-a

CT	PET-CT		Ukupno
	Nema metastaze	Ima metastaze	
Nema metastaze	29	23	52
Ima metastaze	19	26	47
Ukupno	48	49	97

U otkrivanju metastaza postoji slabo slaganje između nalaza PET-CT-a i CT-a (0,15; 95% CI – 0,05-0,35).

Proporcija slaganja primenjenih dijagnostičkih procedura iznosila je 57,6%

Senzitivnost CT-a u detekciji metastaza, u komparaciji sa PET-CT-om kao referentnim standardom iznosila je 56%, specifičnost 59%, PPV 58%, NPV 57%, a ukupna pouzdanost 58%.



Grafikon 29 – Kappa slaganje nalaza CT-a i PET-CT-a u vezi sa postojanjem metastaza

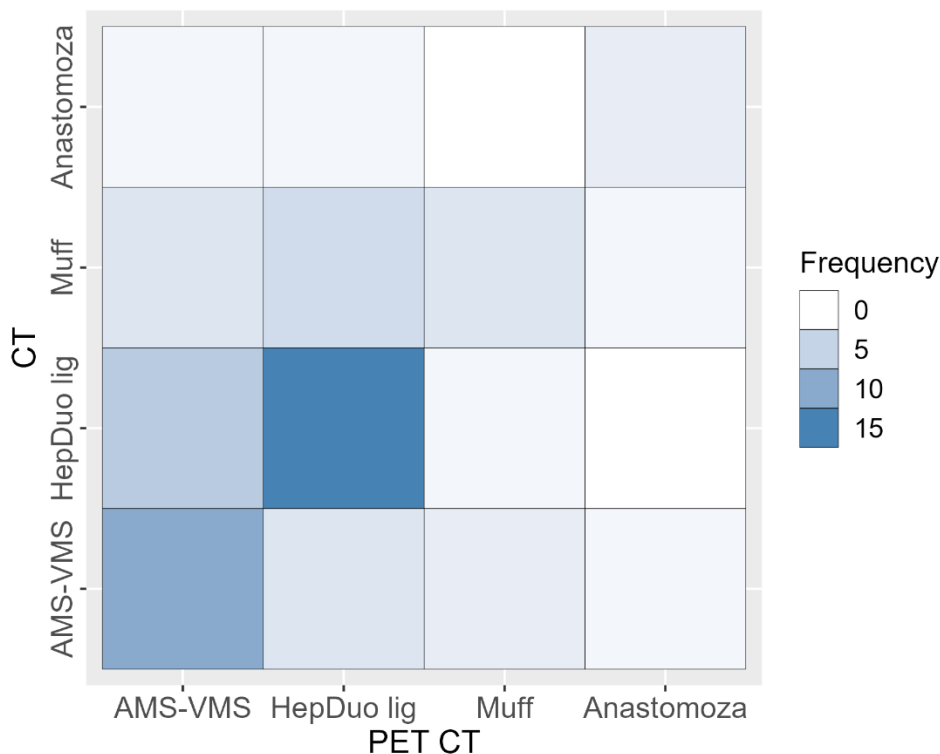
4.7.4. Korelacija lokalizacije lokalnog recidiva na pregledu CT-a i PET-CT-a

Tabela 9 – Postojanje lokalnog recidiva na pregledu CT-a i PET-CT-a

CT	PET-CT				Ukupno
	AMS – VMS	Iznad AMS, oko VP u hepatoduoden. ligamentu	Muff oko AMS, TC, HA	Na anastomozi	
AMS–VMS	10	3	2	1	16
Iznad AMS, oko VP u hepatoduoden. ligamentu	6	15	1	0	22
Muff oko AMS, TC, HA	3	4	3	1	11
na anastomozi	1	1	0	2	4
Ukupno	20	23	6	4	53

Između nalaza PET-CT-a i CT-a postoji slabo slaganje (0,36; 95% CI 0,16–0,55) u lokalizaciji.

Proporcija slaganja primenjenih dijagnostičkih procedura iznosila je 56,6%.



Grafikon 30 – Kappa slaganje nalaza za lokalizaciju lokalnog recidiva CT-a i PET-CT-a

4.7.5. Korelacija naprednih MR i PET-CT funkcionalnih parametara

Srednja ADC vrednost lokalnog recidiva adenokarcinoma pankreasa kod pacijenata kojima je urađen pregled MR-a iznosi $1,49 \pm 0,21 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ($1,13-1,95 \times 10^{-3}$).

Srednji SUVmax lokalnog recidiva adenokarcinoma pankreasa kod pacijenata kojima je urađen MR pregled je $7,8 \pm 2,9$ (3,8–16,0). Medijana SUVmean vrednosti je 5,1 (3,1–7,6), MTV je 4,1 (0,7–111,8) i TLG 19,7 (range, 2,5–849,7).

Utvrđena je jaka korelacija između maksimalnog dijametra lokalnog recidiva sa vrednostima ADC i PET parametara.

Tabela 10 – Korelacija veličine lezije sa vrednostima ADC i PET parametrima

Veličina	Funkcionalni imidžing parametri	rs	p
Maksimalni dijametar na MR pregledu d_{MR-DWI}	ADC	-0,567	0,005
	SUVmax	0,762	0,000
	SUVmean	0,826	0,000
	MTV	0,747	0,000
	TLG	0,788	0,000

Takođe, ustanovljena je značajna negativna korelacija između vrednosti ADC i PET parametara, izuzev SUVmax.

Tabela 11 – numeričke vrednosti ADC i PET parametara

MR-DWI	PET parametri	rs	p
ADC	SUVmax	-0,256	0,238
	SUVmean	-0,484	0,019
	MTV	-0,494	0,017
	TLG	-0,519	0,011

5. DISKUSIJA

Analizirajući pacijente i njihove, pre svega, demografske karakteristike, dobili smo slične rezultate koji se nalaze u literaturi. Prosečna starost svih ispitanika u istraživanju iznosila je 62,6 godina, što je u korelaciji sa rezultatima koji ukazuju na to da se oboljenje najčešće javlja u životnoj dobi od 60 do 65 godina, i da sa godinama raste rizik za nastanak karcinoma pankreasa (10). Najmlađi ispitanik imao je 41 godinu, što se takođe slaže sa dostupnim podacima da su retki slučajevi karcinoma pankreasa kod pacijenata ispod 40 godina (9, 10).

U našoj studiji su od ukupnog broja pacijenata, i to nešto više od polovine, odnosno 52 pacijenta (53,6%) ženskog su pola, dok je muškog pola bilo 45 (46,4%). U literaturi se može naći podatak da je kod muškaraca veća incidenca otkrivanja karcinoma pankreasa u odnosu na ženski pol (u odnosu 48% : 52%) (9, 10). Kako je kod nas procentualno zastupljeniji ženski pol, ovo možemo objasniti činjenicom da je u našoj bazi veći broj mlađih žena, ispod 55. godine života, što se poklapa sa literaturom u kojoj je navedeno da je u tim godinama nešto veća incidenca karcinoma pankreasa kod žena. (9, 12) Incidenca karcinoma pankreasa varira u zavisnosti od geografske lokacije, etničke ili rasne pripadnosti. Prema najnovijim statističkim podacima, bogate zemlje (Severna Amerika i Zapadna Evropa) imaju najveću incidencu javljanja karcinoma pankreasa (8,6 na 100.000), nakon čega slede Istočna i Centralna Evropa kao i centralna Azija (7,6 na 100.000), dok je najmanja incidenca u južnoj Aziji i iznosi oko 2,9 na 100.000 stanovnika (10).

Od svih pacijenata uključenih u istraživanje, cefalična duodenopankreatektomija (*Whipple* procedura) urađena je kod 85 pacijenata (87,6%), dok je distalna pankreatektomija sa splenektomijom urađena kod 12 pacijenata (12,4%). S obzirom na to da se u literaturi može naći da je preko 70% karcinoma pankreasa lokalizovano u glavi pankreasa, a najmanji procenat se nalazi u repu, naši rezultati su u korelaciji sa prethodnim istraživanjima (12, 13, 61). Sama lokalizacija primarnog tumora je bitan prognostički faktor za preživljavanje, pre svega zbog bliskog odnosa sa visceralnim krvnim sudovima, kao i nervnim pleksusima (15, 26). Ustanovljeno je da kod pacijenata sa karcinomom pankreasa lokalizovanim u telu i repu klinička slika duže može da bude nema, a samim tim i da se oboljenje kasnije otkrije – kada je on već lokalno uznapredovao i nije operabilan ili se proširio i diseminovao na druge organe (peritoneum, jetra). Samim tim se, naravno, skraćuje i vreme preživljavanja tih pacijenata. Takođe, na vreme preživljavanja i otkrivanje lokalnog recidiva utiče i sama lokalizacija tela i repa pankreasa i samog karcinoma, jer i nakon radikalne hirurgije (distalna pankreatosplenektomija) kod ovih pacijenata se često dešava da je već došlo do prodora/infiltracije u okolno masno tkivo i perineuralno širene u parasimpatičke ganglione, koji i sa radikalnom hirurgijom ne mogu skroz da se hirurški „očiste“, pa tu češće srećemo i R1 tip resekcije, ali i lokalne recidive u kratkom periodu od operativnog zahvata (7, 13, 15, 62). U ovoj studiji navodimo slične rezultate koji se tiču slobodnih ivica resekcije od tumora nakon hirurške procedure i margina koje su mikroskopski bile pozitivne na prisustvo malignih ćelija, kada se uporede podaci iz literature (63–65).

Nakon patohistološke analize svakog primarnog tumora, utvrdili smo da je najčešći T stadijum karcinoma pankreasa bio 3. grupa (80,2%), što je u korelaciji sa literaturom u kojoj se mogu naći slični podaci (63, 66). Najređa grupa je T1, što ide u prilog onome što znamo o dijagnostikovanju karcinoma pankreasa – da je često veoma dugo klinički nem i da raste dok ne da svoje karakteristične simptome i znake. Karcinomi T1 i T2 (tumori veličine do 4 cm) stadijuma često su i dalje suviše mali, pa čak i kad

su lokalizovani u glavi pankreasa da bi izazvali opstrukciju žučnih vodova. Kako se oni dalje razvijaju periduktalno, mogu da izazovu dilataciju *Wirsungovog* kanala, koja se postepeno povećava. No, dok god se ne javi bezbolna žutica kao najčešći simptom karcinoma glave pankreasa, pacijentu se ne javlja indikacija da se javi doktoru. Tek kada tumorska promena u glavi pankreasa dostigne stadijum T3 (maksimalni promer preko 4 cm), ona je dovoljno porasla da izvrši opstrukcije i najčešće da dovede do patognomističnog *double-duct* znaka te se pacijentu pojavljuju simptomi. Razlog za to zašto je tako malo T4 stadijuma (3,7% pacijenata naše studije) ide u prilog tome da su to veliki tumori preko 4 cm, koji infiltrišu celijačno stablo i narušavaju konturu gornje mezenterične arterije te su najčešće neresektabilni, ili, jasnije rečeno, retko su granično resektabilni pa se samim tim retko i nađu na patohistološkom pregledu. S druge strane, karcinomi tela i repa pankreasa, kako smo već ranije naveli, klinički su nemi i rastu jer izuzetno retko idu ka glavnom žučnom vodu, pa se klinički manifestuju tek kada porastu dovoljno da infiltrišu nervne ganglione kada pacijent ima bol ili potpuno infiltrišu arterijske i venske krvne sudove slezine te dođe do izraženog poremećaja u krvnoj slici bolesnika. Sve to i jeste upravo razlog zašto su pacijenti sa tom lokalizacijom primarnog tumora ređe radikalno lečeni hirurģijom (7, 10, 15, 63, 66). U literaturi se može videti da T-stadijum i status limfnih čvorova mogu biti povezani sa vremenom ponovnog rasta tumora, prvenstveno zbog dobro poznate činjenice da veći tumori imaju lošiju prognozu budući da je povećan rizik od zahvatanja peripankreatičnih struktura (67, 68). Ipak, mali prečnik tumora ne isključuje lošu prognozu, jer takvi mogu pokazivati isti obrazac mikrovaskularne invazivnosti kao i veći tumori (69). Isto tako, metaanaliza koju su objavili Butturini i saradnici (70) pokazala je da samo resekcija ruba tumora nije uticala na preživljavanje. Štaviše, Raut i saradnici (71) su dokazali da R1 resekcija nije rezultirala većim brojem lokalnih ili regionalnih recidiva. Potencijalno niska relevantnost statusa ostatka na ukupno preživljavanje može se objasniti teorijom da su tumorske ćelije koje su rano infiltrirale retropankreatične nerve tokom bolesti možda „izbegle“ resekciju (72). Ozaki i saradnici (5) naveli su da invazija oko nervnih vlakana može biti prisutna čak i u neoplastičnom pankreasnom tkivu udaljenom od primarnog tumora.

Prosečna veličina primarnih tumora karcinoma pankreasa naših pacijenata bila je 29 mm, što se u celosti poklapa sa literaturom gde se mogu naći slični brojevi, i samim tim ukazuje na najčešći T3 stadijum operisanih pacijenata (63, 73).

Prema novijim klasifikacijama nodalnog statusa, limfni čvorovi uz celijačno stablo kod karcinoma lokalizovanim u glavi pankreasa sada pripadaju lokoregionalnim limfnim čvorovima, što se isto može reći i za limfne čvorove uz krvne sudove slezine kod karcinoma tela i repa pankreasa. U našoj studiji najveći broj pacijenata (72,5%) imao je N1 status (1–3 pozitivna limfna nodusa), pa zatim N0 stadijum bez malignog tkiva u lokoregionalnim limfnim čvorovima (kod 25% pacijenata), dok je maligno tkivo u više od tri limfna čvora nađeno kod samo 2,5% pacijenata (N2 status). Prema nekim studijama, iako je N status kod onkoloških bolesnika bitan, kod karcinoma pankreasa nema toliki značaj jer je utvrđeno da u poređenju pacijenata sa manje od pet zahvaćenih limfnih čvorova malignim tkivom i grupom koja ima više od pet limfnih nodusa nema statističkog značaja u smislu prediktivnog faktora za pojavu recidiva i preživljavanje (4, 74). Iznova se radikalna hirurģija pankreasa sve više razvija u hirurškom smislu sa novim metodama lečenja i resekcije ne bi li se očistili svi lokoregionalni limfni čvorovi i produžio život pacijentima do pojave recidiva, a samim tim i period preživljavanja. No, jedna od nuspojava tih previše radikalnijih zahvata mogu biti i veće postoperativne komplikacije, kao što su usporeno pražnjenje želuca i konstantna dijareja (4). Uvidom u dostupnu literaturu, ustanovili smo da pacijenti koji imaju veliki broj zahvaćenih limfnih čvorova imaju i lošiji prognostički faktor (75). U našoj studiji, kao i u literaturi uopšte, najčešći su pacijenti sa N1 statusom, najviše zbog toga što širenjem u veći broj limfnih nodusa raste i T stadijum bolesnika te su sveukupno ti pacijenti neoperabilni, a samim tim nemamo ni patohistološke izveštaje o tim grupama pacijenata.

Adjuvantnu hemioterapiju je primilo preko dve trećine pacijenata (78%), kako već nalažu i svetski vodiči za lečenje karcinoma pankreasa, kao prvi korak nakon radikalnog hirurškog lečenja radi suzbijanja eventualno preostalog tumorskog tkiva, kao i zbog poznatih brzih i agresivnih načina širenja karcinoma pankreasa. To je i jedan od razloga čestih recidiva ovog tumora – pre svega zbog velikog broja mikrometastatskih širenja bolesti (76–78). Dokazano je da postoperativna hemoterapija utiče na vreme preživljavanja, kao i na vreme pacijenta koje on provodi bez znakova recidiva bolesti (77). Uloga neoadjuvantne terapije kod pacijenata sa karcinomom pankreasa i dalje ostaje kontroverzna. Neoadjuvantna terapija se uglavnom koristi kod pacijenata sa neresektabilnim tumorima, te hirurg može biti skloniji izvođenju proširene resekcije kod tih pacijenata, što dovodi do veće stope negativnih margina (R0 resekcija) (79). Iako je primanje neoadjuvantne terapije povezano sa nižim stadijumom i većom stopom negativnih margina, jedna od studija, na velikoj bazi podataka o karcinomima, pokazala je da nema značajne razlike u medijani ukupnog preživljavanja (80).

Zbog svoje anatomske lokalizacije, postiradijaciona terapija nakon radikalne hirurgije nije uobičajena s obzirom na posledice zračenja na okolno zdravo tkivo, postoperativne anastomoze, ali i motilitet creva. Sa druge strane, sve se češće sreće kod pacijenata koji su u granično resektabilnoj grupi, ili čak i kod neresektabilnih jer razvijanjem novih tehnologija mogu da utiču na vijabilnost i širenje tumorskog tkiva te da dovedu pacijenta u resektabilan stadijum i povećaju njegove šanse za duži period bez bolesti (81). Samim tim, u našoj grupi je samo sedam pacijenata (7%) imalo postoperativnu iradijacionu terapiju, što je približno slično u odnosu na podatke koje možemo naći u literaturi. Prema novijim studijama, pacijenti koji prime preoperativnu iradijacionu terapiju, kao i adjuvantnu hemoterapiju spadaju u grupu sa dužim vremenom preživljavanja i periodom bez znakova aktivne maligne bolesti (77, 81).

Nakon radikalne hirurgije karcinoma pankreasa, redovno postoperativno praćenje predstavlja dodatnu liniju odbrane protiv rekurentnog javljanja tumora. U prve dve godine od operacije potrebno je raditi kontrolni CT pregled na svaka tri meseca, a nakon toga na svakih šest do 12 meseci. Kliničko praćenje, uz standardni CT pregled, uključuje i određivanje i praćenje vrednosti specifičnog tumor-markera CA 19-9. CT pregled može pokazati prisustvo, veličinu i lokaciju rekurentnog tumora, kao i eventualne znake diseminacije bolesti. Nakon sumnje na recidiv na CT pregledu, u našoj studiji smo dalju dijagnostiku vršili posredstvom PET-CT pregleda celog tela i MR pregleda abdomena. Kako je postoperativno lečenje recidiva karcinoma pankreasa izrazito retko (u našoj studiji samo su tri pacijenta reoperisana), nakon sumnje na recidiv njegovo postojanje smo korelirali s urađenim PET-CT pregledom, s obzirom na to da se PET CT smatra tzv. zlatnim standardom za otkrivanje recidiva karcinoma pankreasa (39, 82). Recidiv bolesti može biti lokalni ili metastatski. Metastatski povratak znači da se karcinom proširio na druge delove tela. Lokalno uznapredovali karcinom pankreasa odnosi se na širenje na okolne krvne sudove, limfne čvorove ili tkiva (poput jetre, pluća i trbušne šupljine) (29).

Od svih pacijenata koji su bili uključeni u ovo istraživanje, lokalni recidiv bolesti je pronađen kod 60 pacijenata (61,9%), dok kod preostalih 37 pacijenata (38,1%) ovim pregledom nije ustanovljeno da on postoji, što se opet poklapa sa podacima dostupnim u literaturi (22, 23, 27). Medijana najvećeg promera lokalnog recidiva na CT pregledu iznosila je 20 mm, što je u korelaciji sa navedenim podacima u literaturi bez većih neslaganja. Prosečna vrednost denziteta lokalnog recidiva u pankreasnoj fazi (kasnoj arterijskoj) iznosila je 64,3 HU, dok je prosečna vrednost u portno-venskoj fazi 74,0 HU, što je u potpunosti u saglasnosti sa literaturom, a i samo po sebi je jedan od dokaza da se lokalni recidiv razvija iz primarnog tumora pankreasa budući da znamo da se adenokarcinom pankreasa postkontrastno sporije opacifikuje u odnosu na preostali zdrav parenhim pankreasa, i to zbog svoje patohistološke građe i fibroznih lamela unutar samog tkiva, koje otežavaju pristup oksigenisane krvi malignim ćelijama, iako

postoji veliki stepen neoangiogeneze, sporije dovode kontrastnim sredstvom opacifikovanu krv (13, 25, 26).

Lokalni recidiv obično se javlja na istom onom području koje hirurzi pažljivo resektuju i „očiste“ tokom prvobitne operacije (83, 84). Samim tim smo pretpostavili da bismo, identifikujući učestala mesta lokalnog recidiva, mogli usavršiti operativne tehnike kako bismo bolje kontrolisali postoperativni recidiv, čak i ako ukupno preživljavanje ostane nepromenjeno. Naši rezultati ukazuju na to da je lokalni recidiv češći kod karcinoma glave pankreasa u poređenju sa tumorima u telu/repu pankreasa, što u vezi sa tim naglašava potrebu za pažljivom resekcijom tkiva na područjima sklonim visokim stopama recidiva, posebno tokom pankreatoduodenektomije. Osim toga, proučavanje lokalnog recidiva nosi izazove zbog njegove niže učestalosti u poređenju sa sistemskim recidivom. Štaviše, čak i pacijenti sa čistim lokalnim recidivom mogu imati mikroskopski sistemski recidiv, što otežava detekciju na kontrolnim imidžing pregledima. Stoga smo analizirali obrasce lokalnog recidiva kod pacijenata sa lokalnim i lokosistemskim recidivom, kao i kod onih sa čistim lokalnim recidivom. Analiza svih pacijenata sa komponentom lokalnog recidiva (lokalni + lokosistemski) smatra se realnijom i primenjivijom u razumevanju kompleksnosti recidiva karcinoma pankreasa.

Najčešći tip recidiva tumora u literaturi jeste lokalni recidiv, koji je prisutan u preko 70–80% pacijenata (30, 67). Visoka učestalost lokalnog recidiva jedan je od glavnih razloga niske stope preživljavanja pacijenata sa hirurški resektovanim karcinomom pankreasa (85). Verovatno najznačajniji faktor koji doprinosi lokalnom recidivu tumora jeste visok afinitet da infiltriše perivaskularne nervne strukture (86, 87). Osim toga, invazija limfovaskularnih struktura istaknuta je kao važan faktor u recidivu karcinoma pankreasa (88). U studiji Gebhardt i saradnika (89) utvrđeno je da je čak i u podgrupi pacijenata s malim karcinomom pankreasa 86% slučajeva imalo invaziju limfatičnih struktura, a do 46% je imalo metastaze u limfnim čvorovima. Osim toga, rezultati studija su pokazali da pacijenti sa primarnim tumorom smeštenim u telu i repu pankreasa imaju značajno veću incidencu metastatske bolesti u poređenju sa pacijentima sa tumorom smeštenim u glavi pankreasa, te ti pacijenti u trenutku dijagnostikovanja učestalije pripadaju grupi neresektabilnih. U literaturi se može naći podatak da se ranije lokalni recidiv može naći kod pacijenata sa karcinomom glave pankreasa (11, 85). Moguće objašnjenje za ove rezultate moglo bi biti gušća neuralna mreža koja okružuje visceralne arterije u području glave pankreasa u poređenju s telom ili repom pankreasa (86). S obzirom na to da je limfovaskularna invazija odgovorna za recidiv bolesti u obliku metastaza (90), može se pretpostaviti da je ovaj tip lokalnog širenja tumora dominantan kod karcinoma tela i/ili repa pankreasa. Međutim, ova hipoteza zahteva daljnju histopatološku potvrdu u većim studijama.

Medijana vremenskog intervala (broj meseci) od operacije do detekcije lokalnog recidiva karcinoma pankreasa nakon radikalnog hirurškog lečenja iznosila je 12 meseci. Ono što se ogleda u literaturi u prvi mah jeste to da trenutno ne postoji jasna definicija rane pojave recidiva nakon radikalne resekcije karcinoma pankreasa. Vrednosti praga između rane i kasne pojave variraju u različitim istraživanjima, na primer, šest meseci (91), osam meseci (92) i 12 meseci (93). S obzirom na nisku srednju stopu preživljavanja pacijenata sa karcinomom pankreasa, pretpostavljamo da 12 meseci možda nije dovoljno „rano“ da se adekvatno adresira ovo pitanje. Na primer, u istraživanju koje su proveli Groot i saradnici (31), više od 40% ukupnih pacijenata (n = 957) doživelo je recidiv unutar 12 meseci, a 80% njih već je imalo udaljene metastaze.

U poređenju sa podacima dostupnim u literaturi, ne postoji značajna razlika u vremenu do otkrivanja recidiva (22, 23, 33, 62). Srednje vreme javljanja lokalnog recidiva nakon radikalne hirurške intervencije iznosi manje od dve godine, što je u korelaciji s opštepoznatom statistikom karcinoma (28,

29). To dokazuje činjenicu da je adenokarcinom pankreasa jedan od najagresivnijih tumora digestivnog trakta i razlog visoke stope smrtnosti. Naša studija naglašava i ističe važnost i neophodnost postoperativnog praćenja i otkrivanja recidiva tumora radi poboljšanja prognoze pacijenata sa karcinomom pankreasa, pre svega zbog druge linije hemoterapije, iradijacione terapije, ili u nekim situacijama, a kako smo već naveli, ređe i zbog potencijalno kurativnih hirurških pristupa za lokalne recidive, ili novootkrivene metastaze u jetri, a sve zajedno sa ciljem da bi se kontrolisao napredak tumora i poboljšala stopa preživljavanja. Rano prepoznavanje recidiva tumora od suštinskog je značaja da bi se pružile pravovremene intervencije i ponudile pacijentima odgovarajuće opcije lečenja. Rana primena hemoterapije nakon recidiva tumora naglašava se kao strategija sa većim izgledima za poboljšanje stope preživljavanja. Redovne CT kontrole u praćenju pacijenata imaju ključnu ulogu u ranoj detekciji recidiva tumora omogućavajući pravovremenu terapiju (23, 27).

Međutim, nameće se i značajan izazov u ovom procesu – razlikovanje obimnih postoperativnih promena, poput formiranja ožiljnog tkiva, i stvarnog ponovnog javljanja tumora. Ovo ističe potrebu za naprednim dijagnostičkim metodama i parametrima i njihovom pažljivom analizom kako bi se tačno razlikovali benigni postoperativni procesi (npr. postoperativna fibroza) od znakova ponovnog zloćudnog oboljenja (27). Izazov razlikovanja postoperativnih promena od stvarnih recidiva tumora naglašava kompleksnost upravljanja i praćenja pacijenata nakon hirurškog zahvata.

Studija koju su sprovedli Nordby i saradnici pokazala je da pacijenti sa asimptomatskim karcinomom pankreasa imaju poboljšano preživljavanje nakon recidiva, možda zbog toga što se identifikuju kao pogodni kandidati za istraživačke studije ili druge potencijalno kurativne tretmane. Oni su prijavili medijanu ukupnog preživljavanja od 24,5 meseci za asimptomatske pacijente, u poređenju sa 11,0 meseci za simptomatske pacijente (21). S druge strane, Heye i saradnici preporučuju simptomatski recidiv kao nezavisni prediktor lošeg preživljavanja nakon recidiva. To znači da pacijenti koji imaju simptome u vreme otkrivanja recidiva mogu imati manje povoljnu prognozu u smislu preživljavanja u poređenju s onima koji su asimptomatski (30).

I dalje je veliki značaj kao i uloga redovnog CT praćenja nakon radikalne hirurgije pankreasa. Nekoliko studija je objavljeno o posledicama radiološkog praćenja na preživljavanje i kvalitet života. Witkowski i sar. su zaključili da godišnje praćenje imidžing metodama ne dovodi do značajnih benefita u preživljavanju (14). Tzeng i sar. su takođe pokazali da rutinsko CT snimanje ne dovodi do klinički značajnih koristi u preživljavanju, a postavljeno je pitanje i isplativosti ovog pristupa (94). Sa druge strane, postoje i studije koje podržavaju strategiju praćenja redovnim CT snimanjem. Dve opservacione studije koje su se fokusirale na sistematsko praćenje CT-om pokazale su da pacijenti sa asimptomatskim recidivom imaju poboljšano preživljavanje i češće su primali onkološki tretman (21, 95). U obe studije se navodi da detekcija asimptomatskog recidiva praćenja CT-om može identifikovati pacijente sa dobrom funkcionalnom sposobnošću i tumorskom biologijom koji najverovatnije mogu imati koristi od daljeg tretmana. Osim toga, detekcija recidiva bolesti CT-om može olakšati uključivanje pacijenata u kliničke studije (21). Druga studija je pokazala da je rani recidiv karcinoma pankreasa detektovan u prvoj godini nakon resekcije kod 69% pacijenata, uz prosečno 1,5 skeniranje (raspon 1–3). Iz toga je sugerisano da je rutinsko praćenje CT-om tokom prve godine nakon operacije, sa redovnim intervalima od tri meseca, možda prikladno za detekciju ranih recidiva i pružanje dodatnog tretmana (33).

Jedna nedavna studija je otkrila da je rutinsko radiološko praćenje, u poređenju sa praćenjem usmerenim prema simptomima, povezano sa produženim preživljavanjem u viševarijabilnom modelu (30,4 meseca naspram 17,1 meseca; $P = 0,002$) (23). Prosečni interval za dijagnozu recidiva karcinoma pankreasa bio je značajno kraći u grupi sa rutinskim radiološkim praćenjem, a više pacijenata je primalo

hemoterapiju zbog recidiva bolesti. Mogućnost primene agresivnijeg tretmana u ranoj fazi mogla bi doprineti poboljšanju stope preživljavanja. Predloženo je da CT snimanje s intervalima od tri do četiri meseca može biti korisno (23).

Kada se razmatra lokalizacija recidiva tumora, najčešća prezentacija u ovoj studiji bila je mekotkivna tumorska masa koja se nalazila u području definisanom gornjom mezenteričnom arterijom (AMS) kao medijalnom granicom, portnom venom kao prednjom, i donjom šupljom venom kao zadnjom granicom, koja je viđena kod 25 pacijenata (41,7%), što je u skladu sa studijom Heye i saradnika (30). Druga najčešća lokalizacija je mekotkivna promena u loži operativno odstranjene glave pankreasa, između gornje mezenterične arterije i vene (AMS i VMS) koja je viđena kod 19 pacijenata (31,7%), što se može videti kao jedno od najčešćih mesta u velikom broju studija (22, 25, 33). Lokalizovana mekotkivna masa ili *muff* tkiva oko AMS, celijačne arterije (trukusa celijakusa – TC) i/ili hepatične arterije (HA) otkrivena je kod 12 pacijenata (20% ispitanika), dok se recidiv na resekcionoj margini nalazio kod samo četiri pacijenta (6,7%). Samim tim, u našem radu mesto najčešće lokalizacije recidiva nalazi se: između i oko AMS-a i VMS-a, u loži operativno odstranjene glave pankreasa ili u zoni između vene porte (prednja granica), donje šuplje vene (zadnja granica) i celijačnog stabla ili AMS-a (srednja granica), u hepatoduodenalnom ligamentu. Ove lokalizacije su u skladu sa rezultatima prethodnih studija kao dve najčešće prezentacije lokalnog recidiva adenokarcinoma pankreasa (22, 27). U našem radu je prikazana korelacija između zahvaćenosti ivica resekcije i vremena javljanja recidiva, što je takođe podržano podacima dostupnim u literaturi (27, 29, 40).

Lokalni recidiv karcinoma pankreasa širi se duž ključnih visceralnih krvnih sudova, uglavnom AMS-a (gornje mezenterične arterije), ali i trunkusa celijakusa (TC). No, može se pojaviti i kao masa u određenim prostorima koje definiše okolna vaskularna struktura (AMS, HA, PV, VCI, TC). Ovo ponašanje je u skladu s činjenicom da se karcinom pankreasa poznaje po tome što se širi duž neurovaskularnih struktura na histološkom nivou (96). Makino i saradnici (87), kao što smo jednim delom prethodno pomenuli, pronašli su obrazac invazije u pankreasne i ekstrapankreasne nervne pleksuse u zavisnosti od ventralne ili dorzalne lokacije tumora u glavi pankreasa. Zanimljivo je da je, u slučajevima invazije u ekstrapankreatični nervni pleksus AMS, HA i TC, često dolazilo do invazije adventicije ovih krvnih sudova. Distribucija lokalnog recidiva u ovoj studiji, koja je pretežno definisana ključnim visceralnim krvnim sudovima, može podržati pretpostavke da recidiv tumora prati iste obrasce širenja kao i primarni tumor, što je i jedan od razloga zašto se veliki broj lokalnih recidiva karcinoma pankreasa sreće baš u loži operativno odstranjene glave pankreasa, između AMS-a i VMS-a.

Noto i saradnici (97) istraživali su AMS kod šest pacijenata sa *en bloc* resekcijom glave pankreasa zbog karcinoma i otkrili da je AMS bila direktno zahvaćena u tri slučaja, dok je u četiri slučaja došlo do invazije perivaskularnog nervnog pleksusa. Takođe, invazija se širila uz AMS duž celijačnog nervnog pleksusa. Ovo se poklapa s našim rezultatima gde je, računajući ložu odstranjene glave pankreasa i *muff* oko AMS, zajedno najčešće mesto recidiva tumora, ali i prostor definisan celijačnom arterijom, odnosno zamišljeni trougao ograničen AMS medijalno, VP anteriorno i VCI posteriorno, kao najčešće mesto recidiva zbog invazije duž krvnih sudova te regije. Dodatno, Noto i saradnici (97), Kayahara i saradnici (98) pronašli su metastaze u limfnim čvorovima oko AMS-a u svim slučajevima, što ide u prilog recidiva u loži operativno odstranjene glave pankreasa. Dakle, za primarni karcinom glave pankreasa izgleda da AMS služi kao glavna vodeća struktura za širenje bolesti. Kao hipoteza, ove činjenice se mogu preneti s početnog širenja tumora na recidiv tumora. Ovaj koncept postaje još ubedljiviji ako se uzmu u obzir diskusije da je visoka stopa lokalnog recidiva tumora pankreasa posledica toga što tokom početne operacije može ostati invazija tumora neurovaskularnim strukturama. Drugim rečima, većina resekcija karcinoma pankreasa su resekcije sa R1 statusom (= mikroskopski preostali tumor), kako su pokazale

nedavne studije sa standardizovanim patološkim ispitivanjima (17, 99). Rezultati naše studije podržavaju tezu u literaturi da su sva mesta recidiva pretežno definisana vaskularnim strukturama i mestima ekstrapankreatičnih nervnih plexusa. Ovi rezultati podržavaju i rad Ishigami i saradnika (100), koji su pokazali zloćudno perivaskularno meko tkivo duž TC, HA i AMS-a.

Takođe, kao i u našoj studiji, Kim i saradnici (83) utvrdili su da su dva najčešća mesta na kojima tumor recidivira oko AMS-a i VMS-a i između njih, te u hepatoduodenalnom ligamentu (zamišljenom trouglu oko VP i HA), što se može objasniti putevima limfatične i perineuralne invazije kod karcinoma pankreasa. Ono što su oni primetili jeste da su mnoge rekurentne lezije oko krvnih sudova težile ka invazivnim tipovima (pre svega oko VP i HA u prostoru oko VCI, AMS i VP), dok su one u loži operativno odstranjene glave pankreasa bile više nodalnog tipa, što je u korelaciji i sa rezultatima koje smo mi dobili.

CA 19-9 (karbohidratni antigen 19-9) u ovom trenutku je jedini lako pristupačan tumorski marker koji služi kako u dijagnostici, tako i u postoperativnom praćenju karcinoma pankreasa, sa specifičnošću između 73% i 95% (40). Od svih pacijenata uključenih u istraživanje, tumor-marker CA 19-9 bio je povišen kod skoro 70% pacijenata, dok je u referentnim vrednostima bio kod 30,3%, a medijana vrednosti tumor-markera iznosila je 680 U/mL.

Povišene vrednosti tumorskog markera CA19-9 otkrivene su kod većine pacijenata sa recidivom, što se slaže sa navedenim u literaturi (27, 33). Postoje podaci da određeni procenat pacijenata nije senzitivna na test iz krvi i da, shodno tome, ne može biti korišćen radi definitivnog potvrđivanja dijagnoze (30, 33). Analizirajući literaturu nalazimo da su Rieer i autori pokazali da povišen CA19-9 tokom redovnog praćenja prethodi otkrivanju recidiva karcinoma pankreasa na imidžing metodama i ima prognostički značaj u svim vremenskim tačkama. Procenama tokom šestomesečnih intervala praćenja, pozitivna prediktivna vrednost (PPV) povišenih vrednosti CA19-9 bila je slaba, ali normalan CA19-9 imao je visoku negativnu prediktivnu vrednost (NPV). Dakle, normalan CA19-9 bio je prediktivan za odsustvo recidiva na CT pregledu, ali visok CA19-9 često nije bio u saglasnosti sa postojanjem recidiva na pregledu CT tokom ili u narednom periodu od šest meseci. Povećanje CA19-9 može prethoditi otkrivanju recidiva bolesti na nekoj od imidžing metoda i više od šest meseci, čak i potencijalno duže, na osnovu medijane uslovnog vremena do slobodnog od recidiva. Dodatno, povećanje CA19-9 bez obzira na radiografski recidiv pokazalo je lošu prognozu u svakom intervalu, predviđajući verovatnoću preživljavanja od jedne godine, tri i pet godina (101). To se apsolutno podudara i sa nalazima u našoj studiji, gde je povišen CA 19-9 imalo 48,0% ispitanika bez recidiva i 78,1% sa recidivom (hi-kvadrat = 7,720; $p = 0,005$), što ukazuje na to da su ispitanici sa recidivom imali značajno češće povišem C19-9. Takođe, iako smo našli povezanost između vrednosti CA 19-9 kod pacijenata sa recidivom i bez njega, ne postoji statistička značajnost koja povezuje kvantitativnu vrednost tumor-markera, odnosno nisu značajno povišene numeričke vrednosti u grupi bolesnika sa recidivom.

Kondo i saradnici (102) proučavali su perioperativne nivoe CA19-9 kod pacijenata koji su podvrgnuti resekciji, i utvrdili su da normalizacija CA19-9 bolje predviđa prognozu u poređenju sa nivoima pre operacije. Ovo je takođe potvrđeno i istraživanjem Hata i saradnika (103), koji su analizirali perioperativne nivoe CA19-9 kod pacijenata koji su podvrgnuti resekciji. Sve ukazuje na to da je ostanak elevacije tumor-markera CA 19-9 i nakon operacije loš prognostički znak i ukazuje na visoko suspektno ranije javljanje recidiva bolesti.

Uopšteno govoreći, niže vrednosti postoperativnog CA19-9 bile su povezane sa dužim preživljavanjem u literaturi, što ukazuje na značaj ovog tumor-markera u redovnom praćenju (104). Nakon evaluacija nekoliko postoperativnih kontrolnih vrednosti CA19-9, postoperativna vrednost CA19-

9 manja od 200 U/mL pokazala se kao najjači prediktor preživljavanja kada je merena u medijani od 39 dana posle operacije (104). Slično nalazimo i u rezultatima studije Montgomerija i saradnika (105), gde su pacijenti koji su imali vrednost CA19-9 manju od 180 U/mL u prva tri meseca nakon operacije imali poboljšano preživljavanje. Dalje poboljšanje preživljavanja u kohorti Montgomerija i saradnika uočeno je kada se CA19-9 normalizovao između tri i šest meseci nakon operacije. Takođe smo uočili poboljšano preživljavanje kod pacijenata čiji se CA19-9 normalizovao, ali vrednost manja od 200 U/mL bila je još snažniji prediktor preživljavanja u univarijantnoj analizi (105).

U japanskoj seriji od 154 pacijenta podvrgnuta hirurškoj resekciji lokalizovane bolesti, preoperativna vrednost Ca 19-9 veća od 100 U/mL identifikovana je kao značajan prediktor rane pojave recidiva bolesti i smanjenog preživljavanja analizom višestruke regresije (106). Takođe, O'Reilly i autori su u svojoj retrospektivnoj studiji imali stopu preživljavanja od pet godina čak 40,1% za pacijente sa Ca 19-9 manjom od 100 U/mL, u poređenju sa svega 9,4 meseca za pacijente sa Ca 19-9 većom od 100 U/mL (107).

U našoj studiji najčešća lokalizacija metastaza na CT pregledu bila je u limfnim čvorovima (30 pacijenata, odnosno 32,6% pacijenta), a zatim u jetri sa 26,1% pacijenata, pa tek onda u plućima gde je pronađena kod svega 6,5% pacijenata. Ukupno je manje od polovine pacijenata imalo metastaze (47%), a kao jedan od razloga za to jeste što se naša studija prvenstveno bazirala na morfološkim i funkcionalnim parametrima lokalnog recidiva. Naši rezultati su slični rezultatima koji se mogu naći u literaturi (84). Kim i autori su u većoj studiji, kao i mi u našoj, takođe došli do približno istih rezultata kod svojih oko 52% pacijenata sa sistemskim recidivom, koji je bio najviše zastupljen u limfnim čvorovima i jetri (83).

Postoji dosta prethodno objavljenih radova o značaju zahvaćenosti limfnih čvorova kod lokalnog recidiva adenokarcinoma pankreasa (88, 108). Drugi najčešći tip recidiva, posle lokalnog, koji je pronađen kod preko trećine pacijenata jeste u regionalnim abdominalnim limfnim nodusima, što se može objasniti činjenicom da je većina pacijenata imala pozitivan nodalni status na patohistološkom pregledu i u korelaciji je sa navedenim rezultatima u literaturi (24, 28). Takođe smo našli metastaze u jetri, plućima i kostima, što jesu najčešći organi koji su zahvaćeni u odmaklom stadijumu adenokarcinoma pankreasa (25, 27, 28).

Teret lokalnog recidiva, kao što smo već naveli, može se objasniti fenomenom tumorskog klijanja, što je infiltrativni obrazac rasta koji se sastoji od izolovanih tumorskih ćelija ili malih skupina ćelija smeštenih na invazivnom frontu nekih tipova karcinoma i poznat je kao faktor rizika za lošu prognozu kod karcinoma pankreasa. Visok stepen tumorskog klijanja povezan je s razvojem udaljenih metastaza, a detaljna analiza infiltracije, pre svega gornje mezenterične arterije (AMS) pokazala je da je visok stepen tumornog klijanja u tkivo oko AMS-a, sugerišući da pozitivna AMS resekciona margina možda neće biti odgovorna samo za lokalni recidiv već i za put distantnih metastaza. Prema osnovnoj biologiji tumora, neki pacijenti su skloniji razvoju metastaza na različitim mestima s različitim prognozama. Mehanizam napredovanja bolesti u ovim slučajevima nije u potpunosti razumljiv, ali ovi obrasci recidiva manje zavise od statusa resekcione margine i naknadnog lokalnog recidiva (16, 109).

Poznavajući činjenicu da je najčešća lokalizacija karcinoma pankreasa u njegovoj glavi, često tumor infiltriše venu portu ili gornju mezenteričnu venu, ili je makar u kontaktu sa jednom od njih i tada, bez obzira na to što pripada grupi resektabilnih ili granično resektabilnih pacijentima po NCCN vodiču (7), to može imati loš prognostički faktor. Tumorske ćelije u portnoj veni povezane su s većom stopom pojave metastaza na jetri, a prava invazija portne vene pokazala je tendenciju visoke incidencije kasnijeg razvijanja metastaza u jetri. Na osnovu ovih rezultata, moglo bi se pretpostaviti da je karcinom glave pankreasa relativno blizu portnoj veni, što može stvoriti sredinu pogodnu za kasnije metastaziranje i

recidiv bolesti u jetri (16). Dalja istraživanja o vezi između početnih lokacija tumora i tipa sistemskog recidiva trebalo bi da bude ispitana u većim kohortama.

U literaturi je veoma malo podataka dostupno o proučavanju i upoređivanju obrazaca recidiva nakon radikalne hirurgije karcinoma glave pankreasa u vezi sa uključivanjem portne vene, VMS-a ili vene slezine. Autopsijske studije 30 slučajeva karcinoma pankreasa bilo koje lokalizacije (većina slučajeva nije bila operisana) otkrile su sledeće najčešće lokacije metastaza i učestalost: limfni čvorovi (80%), jetra (73,3%), peritoneum (60,0%), slezina (50%), pluća i/ili pleura (40%) (110). U drugoj studiji pak pronađene su metastaze u 33% i lokalni recidiv u 26% nakon pankreatektomije s vaskularnom (venskom ili arterijskom) resekcijom (109). Katz i saradnici su pronašli da je najčešća lokacija rane udaljene metastaze nakon kurativne resekcije karcinoma pankreasa bila jetra, dok se kasni recidiv najčešće razvijao u plućima. Oba nalaza u skladu su s obrascem diseminacije bolesti u našoj studiji, pri čemu po literaturi duže preživljavanje pacijenata s početnim metastazama u plućima nije dostiglo statističku značajnost. Međutim, čini se da pacijenti s kasnim ili izolovanim metastazama u plućima imaju povoljan ishod (111).

U našoj studiji, lokalni recidiv je pronađen kod 70 pacijenata (72,29%), što je za 10 pacijenata više u odnosu na CT pregled (grafikon 18). Medijana vremenskog intervala (broj meseci) od operacije do otkrivanja lokalnog recidiva na PET-CT pregledu iznosila je 14 meseci (grafikon 17), što je slično kao na CT pregledu i, kako smo već naveli, u poređenju sa podacima dostupnim u literaturi to je bez značajnih razlika (22, 23, 33, 62). Srednje vreme javljanja lokalnog recidiva nakon radikalne hirurške intervencije manje je od dve godine, što je u korelaciji s opštepoznatom statistikom karcinoma (28, 29). Medijana najvećeg promera lokalnog recidiva na PET-CT pregledu iznosila je 23 mm (grafikon 20), što je slično kao i na CT pregledu i u korelaciji je sa rezultatima u literaturi, u kojima su upoređivane ove dve dijagnostičke metode (112, 113). Medijana najvećeg promera lokalnog recidiva na PET-CT pregledu iznosila je 23 mm, dok je na CT pregledu iznosila 20 mm. Ustanovljeno je da postoji statistički značajna osrednja pozitivna povezanost dijametara na CT i PET-CT pregledu ($r_s = 0,45$, $p = 0,001$). Više vrednosti na CT pregledu povezane su sa višim vrednostima na PET-CT pregledu (grafikon 27).

Daamen i autori (34) metaanalizom literature o dijagnostičkoj tačnosti različitih imidžing modaliteta u detekciji recidiva adenokarcinoma pankreasa nakon radikalne hirurgije pankreasa utvrdili su da kontrastni CT pregled pokazuje umereni dijagnostički značaj s osjetljivošću od 70% i specifičnošću od 80%; FDG PET-CT pokazuje osetljivost i specifičnost od 88%, odnosno 89%, dok je za FDG PET-CT u kombinaciji s kontrastnim CT pregledom pronađena osetljivost od 95% i specifičnost od 81%. U okviru rutinskog radiološkog praćenja, dijagnostičke vrednosti CT-a i FDG PET-CT-a bile su slične kada se porede imidžing metode za praćenje i sumnju na recidiv pankreasnog adenokarcinoma (114).

Kao što smo već naveli, posebno je otežano praćenje CT pregledom kod pacijenata nakon sprovedene hemio ili iradijacione terapije zbog dodatne fibroze na mestu resekcije. Svakako redovno praćenje i kontrolni CT pregledi i promena, tj. rast suspektne zone može da nam otkrije lokalni recidiv CT imidžing metodom, pogotovo kada se radi i korelacija sa vrednostima tumor-markera (CA 19-9) (30, 33, 115). Sa druge strane, različite studije su pokazale da FDG PET-CT može biti od pomoći u razlikovanju, te da ima potencijal za precizno otkrivanje i lokalizaciju recidiva karcinoma pankreasa (35, 116, 117). Kako su prikazali Daamen i saradnici (34) metaanalizom, PET-CT samostalno ili u kombinaciji s kontrastnim CT-om poboljšava detekciju lokalnog recidiva karcinoma pankreasa, što se ogleda u većoj osetljivosti u poređenju sa samim kontrastnim CT-om. Važan razlog za ovu superiornost jeste činjenica da PET-CT pruža ubedljivije dokaze o malignosti sumnjivih lezija koje se otkriju redovnim CT kontrolama. Opet, u tim situacijama lezije moraju biti veličine od pet do 10 mm da bi

postale detektibilne PET-CT-om, što može smanjiti korisnost u otkrivanju manjih lezija u slučaju rane pojave recidiva. Ipak, kombinacija PET-CT-a i kontrastnog CT ne poboljšava specifičnost u poređenju sa samim kontrastnim CT-om, jer se broj lažno pozitivnih nalaza na CT-u ne smanjuje kada se procenjuje integriranim PET-CT snimanjem. S obzirom na trenutne dokaze, PET-CT se čini dodatnom vrednošću posebno kada se sumnja na recidiv karcinoma pankreasa uprkos negativnim ili sumnjivim nalazima na CT-u. Pre naše studije nijedna studija nije izvestila o ishodima dijagnostičke performanse MR-a zasebno, te je do sada dodatna vrednost MR-a bila nejasna.

Prema našim rezultatima, ustanovili smo da postoji srednje slaganje između CT i PET-CT nalaza u vezi sa postojanjem lokalnog recidiva (0,45; 95% CI 0,26–0,64) sa proporcijom slaganja primenjenih dijagnostičkih procedura od 75,3% (grafikon 28). Prethodne studije su izveštavale o tome da PET-CT ima osetljivost od 83,3–98%, specifičnost od 90–90,5% i tačnost od 86,7–96% za otkrivanje recidiva pankreasnog karcinoma (116, 118). Kao i u literaturi, rezultati naše studije pokazuju da PET-CT ima veću osetljivost i tačnost u poređenju s abdominalnim CT-om. Istraživanjem literature pronašli smo rad u kojem je utvrđeno da je kombinacija PET-CT-a i abdominalnog CT-a pokazala značajno veću osetljivost, ali nižu specifičnost u poređenju sa svakim od njih pojedinačno (119). Jung i saradnici su naveli da PET-CT ima mnogo veću osetljivost od CT-a (96% naspram 39%) u otkrivanju lokalnih recidiva, dok je CT/MRI bio osetljiviji od PET-a u otkrivanju metastaza na jetri (92% naspram 42%), što je donekle tačno kada pričamo o ulozi MR pregleda u dijagnostici recidiva pankreasa, o kojoj ćemo kasnije reći nešto više. No, prema našim rezultatima, PET-CT jeste senzitivniji, ali ne izraženo u tolikoj meri kao što se to u toj studiji kaže (119). Kako Jung i saradnici (119), tako i Kitajima sa koautorima (116) ukazuje na to da abdominalni CT i PET-CT imaju sličnu dijagnostičku tačnost, a njihova kombinacija pokazala je poboljšanu osetljivost i prihvatljivu specifičnost u otkrivanju lokalnih recidiva.

Kao i u našoj studiji, PET-CT se pokazao kao nešto senzitivnija metoda, što je veoma bitna činjenica budući da tačna i pravovremena identifikacija lokalnog recidiva ili pojedinačne metastaze utiče na izbor terapije, kao što su hirurški zahvati, inovativni postupci ablacije ili trodimenzionalna intenzivno modulirana radioterapija, koja se prethodno sprovodi uz agresivne sistemske hemoterapeutske protokole kada je to naznačeno (114). FDG-PET može pomoći u identifikaciji pacijenata sa lokalizovanim relapsima tumora, kao i u potvrdi efikasnosti njihovog tretmana (118).

Najviše pacijenata na pregledu PET-CT-a imalo je lokalni recidiv, podjednako na dve lokalizacije, po 30 pacijenata, odnosno 42,9%, tj. ukupno 86% pacijenata u loži operativno odstranjene glave pankreasa, između AMS-a i VMS-a, i u prostoru koji čini zamišljeni trougao koji je medijalno ograničen AMS-om, posteriorno sa VCI i anteriorno venom portom (grafikon 19, tabela 4). Ova lokalizacija je potpuno u korelaciji sa rezultatima u literaturi (32, 40, 119). Upoređujući mesta lokalizacije na pregledu CT-a i PET-CT-a, ustanovili smo da postoji slabo slaganje između nalaza PET CT-a i CT-a (0,36; 95% CI 0,16–0,55) i sa proporcijom slaganja primenjenih dijagnostičkih procedura iznosila je 56,6% (tabela 9, grafikon 30).

Jedan od glavnih ciljeva uloge hibridnog imidžinga u onkologiji, tj. pregleda na PET-CT-u jeste precizna i što ranija detekcija lezija te određivanje stadijuma i stepena raširenosti aktivne bolesti, u našem slučaju postojanja lokalnog ili sistemskog recidiva karcinoma pankreasa. Sve to je bitno za pacijenta, odnosno ima cilj optimizaciju daljih ili nekih novih terapijskih pristupa, uz produženje vremena preživljavanja, i to kako bez bolesti tako i bez progresije bolesti (*disease-free survival* i *progression-free survival*), kao i sveukupnog preživljavanja (*overall survival*).

Medijana vrednosti SUVmax lokalnog recidiva na pregledu PET-CT-a iznosila je 6,3 (opseg 3,4–16) (grafikon 22), dok su i ostali funkcionalni napredni parametri takođe računati i istraživani u našoj

studiji (tabela 6). Srednja vrednost metaboličkog volumena tumora (MTV) iznosila je 6,4, dok je srednja vrednost totalne glikolize lezije (TGL) bila 36,5 (tabela 6). SUV je jednostavan alat za određivanje aktivnosti na PET imidžingu i koristi se za merenje odgovora karcinoma na lečenje (37). Smatra se za polukvantitativnu vrednost s obzirom na to da je osetljiv na različite uzroke, izuzev maligniteta, o čemu ćemo detaljnije u nastavku. To je indeks koji predstavlja koncentraciju aktivnosti, koja se odnosi na metabolizam glukoze (37, 120).

Prilikom tumačenja snimaka 18F-FDG PET-CT-a, izuzetno je važno razmotriti neke zamke, kao npr. to da mnogi infektivni i inflamatorni procesi takođe mogu imati povišen SUV. Mogućnost detekcije tumora zavisi od različitih faktora, a to što su njihova veličina, metabolička aktivnost, okolna pozadinska aktivnost i nivo glukoze u serumu. Lažno negativni rezultati mogu se dobiti kod malih lezija (< 7 mm), kod tumora s niskim metaboličkim ritmom (npr. diferentovani neuroendokrini tumori, karcinom prostate, hepatocelularni karcinom, MALT i mucinozni adenokarcinom), u prisustvu interferirajućih citostatskih tretmana koji mogu smanjiti apsorpciju 18F-FDG u tumoru i kada postoji nedovoljna priprema pacijenata s intolerancijom na glukozu ili sa dijabetesom (jer povećani nivoi glukoze u serumu rezultiraju smanjenom apsorpcijom FDG u tumorima zbog kompetitivne inhibicije). Osim toga, lokalna visoka fiziološka aktivnost FDG (kao u mozgu i mokraćnom sistemu) može učiniti odnos signala prema šumu nepovoljnim za detekciju lezija i može dovesti do lažno negativnog rezultata maskiranjem maligne lezije. Sa druge strane, aktivirani makrofagi, neutrofili, fibroblasti i granulaciono tkivo pokazuju povećanu aktivnost 18F-FDG, te infektivni/inflamatorni procesi (npr. granulomatozne bolesti, apscesi, aktivni tireoiditis), postoperativne promene (zarastanje hirurških rana, ožiljci, stoma, postavljanje tubusa) i promene nakon radioterapije (aktivna fibroza, radijacioni pneumonitis) mogu pokazati povećanu aktivnost 18F-FDG i uzrokovati lažno pozitivan rezultat (38). Sveukupno ukazuje na to da je jedna od glavnih mana PET-a lažno pozitivno otkriće zbog inflamacije kod pacijenata sa malignim tumorima, što se obično smatralo smetnjom za onkologe koji su morali da shvate da FDG nije specifičan za karcinom (47, 48).

Prosečna SUVmax vrednost lokalnog recidiva u našoj studiji slična je podacima iz literature (82, 119). Što se tiče metaboličkih parametara lokalnog recidiva pankreasa, prema literaturi je ovo prva studija koja se bavi ovom temom s obzirom na to da nijedna prethodna studija nije procenjivala prediktivnu vrednost PET-CT-a kod pacijenata sa recidivom pankreasnog karcinoma. Prilikom procene prognostičke vrednosti SUVmax-a kod ovih pacijenata, ovom studijom se utvrdilo da je prag od 3,3 značajno povezan sa stopom preživljavanja od 24 meseca nakon pojave recidiva, pri čemu SUVmax iznad 3,3 predviđa loše preživljavanje nakon recidiva, što je takođe u korelaciji sa rezultatima iz literature, barem kada govorimo o primarnom karcinomu pankreasa (120). Prosečne vrednosti SUVmax lokalnog recidiva kod naših pacijenata bile su u korelaciji sa vrednostima SUVmax primarnih tumora u literaturi, kao što je na primer kod Xu i koautora dobijena skoro pa identična vrednost SUVmax (120). Ono što je bitno, i što je u korelaciji sa našim rezultatima jeste da postoji pozitivna korelacija vrednosti MTV i TLG sa veličinom kako primarnog tumora, tako i lokalnog recidiva u našoj studiji (120).

Kao što smo već ranije pomenuli, napredni parametri PET-CT-a, uključujući metabolički volumen tumora (MTV) i ukupnu glikolizu lezije (TLG), koji odražavaju i metaboličku aktivnost i zapreminu tumora, u literaturi su se pokazali kao nezavisni preoperativni faktori rizika za ukupno preživljavanje i slobodno preživljavanje od recidiva (43, 120). FDG PET-CT, kao što smo već pomenuli, omogućava neinvazivnu vizualizaciju metaboličke aktivnosti vijabilnih tumorskih ćelija i široko se koristi u dijagnostici kod pacijenata sa karcinomom pankreasa (121). Maksimalna standardizovana vrednost lezije (SUVmax) predložena je, po nekim navodima u literaturi, kao zamenski marker za prognozu različitih karcinoma, uključujući i karcinom pankreasa (122). Međutim, SUVmax je samo

merenje najviše metaboličke aktivnosti i ne pruža dodatne informacije o samoj agresivnosti tumora. Prethodnim istraživanjima sugerisano je da volumetrijski parametri PET-CT-a, tj. metabolički tumorski volumen (MTV) i ukupna glikoliza lezije (TLG), koji sveobuhvatno odražavaju i metaboličku aktivnost i vijabilnost tumora na trodimenzionalan način, preciznije predviđaju preživljavanje od SUVmax-a kod mnogih karcinoma (44, 123–125). Međutim, sama prediktivna vrednost MTV-a i TLG-a kod resektabilnog karcinoma pankreasa i dalje nije u potpunosti razjašnjena.

Metabolička aktivnost tumora je bitna za procenu vijabilnosti i agresivnosti tumora, samim tim i karcinoma pankreasa. Uvidom u literaturu potvrdili smo našu pretpostavku da jedno pojedinačno merenje veličine tumora ne odražava adekvatno funkcionalnost karcinoma pankreasa iz sledećih razloga: prvo, visoka intratumorska heterogenost najčešće se javlja u tumorskom tkivu kod pacijenata sa karcinomom pankreasa i, u zavisnosti kojeg je tkiva više, utiče na agresivnost tumora i otpornost na lečenje; drugo, javlja se intenzivna dezmozoplastična reakcija (18), koja uključuje prekomernu količinu stromalnih ćelija oko tumorskih ćelija koje premašuju broj tumorskih ćelija; treće, postoje nekrotična područja (126) sa nevijabilnim tumorskim ćelijama koje proizlaze iz ozbiljne hipoksije, očita su u slabo vaskularizovanom karcinomu pankreasa sa slabom perfuzijom. Samim tim, MTV i TLG, koji određuju volumen tumora sa metaboličkom aktivnošću na trodimenzionalan način, označavaju tačan vijabilitet, a samim tim i agresivnost tumora isključivanjem ne-neoplastičnih lezija i delimično odražavaju metaboličku intratumorsku heterogenost (45).

U otkrivanju sistemskih recidiva, PET-CT je pokazao veću osetljivost s tendencijom ka značajnosti i sličnu specifičnost u poređenju s abdominalnim CT-om, dok je kombinacija PET-CT-a i abdominalnog CT-a pokazala veću osetljivost i tačnost u poređenju sa samim abdominalnim CT-om (119).

Uloga pregleda na PET-CT-u, kao tzv. zlatnom standardu u otkrivanju lokalnog recidiva karcinoma pankreasa, pre svega je u tome što je ova imidžing tehnika veoma precizna metoda za detekciju kako lokalnog recidiva, tako i peritonealne diseminacije, metastatskih limfnih čvorova i drugih metastaza. U studiji Kitajime i saradnika (116), PET-CT sa intravenskim kontrastom i bez njega mogao je detektovati više metastatskih limfnih čvorova, peritonealne diseminacije i lokalnih recidiva u poređenju sa samo kontrastnim CT-om. Osetljivost za detekciju peritonealne diseminacije pomoću PET-CT-a sa kontrastom bila je relativno visoka u poređenju sa kontrastnim CT-om (83,3% naspram 50%). Ukupna osetljivost zasnovana na limfnim čvorovima za PET-CT sa kontrastom, PET-CT bez kontrasta i kontrastni CT za detekciju metastaza na svim lokalizacijama limfnih čvorova (vratni LN, grudni LN, abdominalni LN i karlični LN) iznosila je 94,1% (16/17), 82,4% (14/17) i 58,8% (10/17), redom. Budući da identifikacija metastatskih limfnih čvorova morfološkim imidžing modalitetima poput CT-a i MR-a zavisi od merenja veličine čvora, pri čemu je prečnik kraće ose veći od 10 ili 8 mm najčešće prihvaćeni kriterijum za dijagnozu zahvaćenosti čvora, osetljivost CT i MR imidžing tehnika za dijagnozu metastatskih limfnih čvorova relativno je niska. Međutim, FDG-PET je funkcionalna metoda zasnovana na povećanom metabolizmu glukoze u ćelijama kancera, bez obzira na veličinu čvora, i čini se da PET i PET-CT mogu omogućiti detekciju i lokalizaciju metastatskih limfnih čvorova koji nisu uvećani (tj. manji od 1 cm). Iako PET i PET-CT ponekad mogu detektovati metastatske limfne čvorove manje od 1 cm, osetljivost ovih metoda je nedovoljna (82, 116).

U slučajevima kada se posumnja na lokalni recidiv, PET-CT zbog svojih funkcionalnih parametara ima bitnu ulogu, o čemu je već bilo reči. Sa druge strane, u slučajevima kada se posumnja na prisustvo metastaza uopšte, a pogotovo u jetri, različita su mišljenja. PET-CT ima tehniku snimanja „celog tela“ (*whole-body imaging*), te kod pacijenata koji imaju udaljene metastaze od mesta resekcije,

kao i kod metastaza van jetre, PET-CT je senzitivnija metoda, dok opet MR kao „organ-specifična metoda“ može bolje i preciznije vizualizovati i okarakterisati lezije u jetri, pogotovo one sitne uz korišćenje hepatospecifičnog kontrastnog sredstva (82, 127).

U našoj studiji, na pregledu PET-CT-a pronađene su metastaze kod 49 pacijenata, odnosno 50,5%. Najčešća lokalizacija metastaza je bila u jetri (kod 24 pacijenta, odnosno 26,1% pacijenata), zatim u limfnim čvorovima kod 42 pacijenta (43,3%), u plućima kod 18,6% pacijenata, dok je najređa lokalizacija kod pacijenata u našoj studiji bila na kostima (njih 10, odnosno 10,3%) (tabela 5, grafikon 21).

Ranije smo objasnili da se rani lokalni recidiv nakon kurativne operacije karcinoma pankreasa može objasniti prisustvom mikrometastaza ili minimalne preostale bolesti koje nisu otkrivene u vreme operacije, ali isto tako i hirurška manipulacija tumora može izazvati otpuštanje tumorskih ćelija u portnu venu, limfne žlezde, nervne snopove i peritonealnu šupljinu, što može rezultirati otvorenim metastazama. Van den Broeck i saradnici (20) otkrili su u njihovoj studiji da je preko 90% pacijenata razvilo recidiv, od čega je na kraju praćenja kod 70% pacijenata dijagnostikovao ekstrapankreatični recidiv. Metastaze na jetri bile su najčešće i razvijale su se i u ranom postoperativnom periodu, ukupno kod 39%, što je slično rezultatima u našoj studiji. Više od 50% svih metastaza na jetri razvilo se u prvih šest meseci nakon operacije, većina peritonealnih recidiva razvila se između 4. i 15. postoperativnog meseca. Sa druge strane, metastaze na plućima razvijale su se ređe.

Istražujući literaturu, najčešće prijavljene lokacije recidiva karcinoma pankreasa nakon radikalne hirurgije jesu lokalno-regionalno područje (od 7,8% do 69%), jetra (od 24% do 53%) i peritonealna šupljina (od 22% do 56%) (19, 36, 128).

Naši rezultati ukazuju na to da postoji loše slaganje između nalaza PET-CT-a i CT-a (0,15; 95% CI -0,05-0,35) u otkrivanju metastaza i da je proporcija slaganja primenjenih dijagnostičkih procedura iznosila 57,6% i ukazuje na to da je PET-CT prouzdanija dijagnostička metoda za otkrivanje metastaza karcinoma pankreasa nakon hirurškog lečenja, što je u skladu i sa rezultatima u literaturi. Sperti i saradnici (39) u svom istraživanju utvrdili su da je FDG PET osetljiviji i specifičniji od CT-a u otkrivanju recidiva tumora. Recidiv tumora je otkriven pomoću FDG PET-a kod 28 od 63 (44,4%) pacijenta pre nego što su postale dostupni bilo kakvi jasni zaključci o postojanju recidiva tumora na CT pregledu. Kod njih je, sa druge strane, na CT-u otkriven recidiv tumora samo kod dva pacijenta, koji su bili negativni na FDG PET-u. Slične rezultate su prijavili i Ruf i koautori (129), koji su otkrili 36 od 44 (81,8%) malignih lezija pomoću FDG PET-a i 20 od 44 (45,5%) pomoću CT-a/MRI. Jadvar (130) prijavio je stopu detekcije recidiva tumora od 10/10 (nakon Whipple) za FDG PET i 7/10 za CT, dok su Casneuf i autori (131) prijavili tačnost od 90% za PET, CT i PET-CT u otkrivanju recidiva ili progresivnih karcinoma u seriji od 12 pacijenata: ovaj broj može biti rezultat malog broja uključenih pacijenata i odložene upotrebe PET-a i PET-CT-a u otkrivanju recidiva tumora. Možemo zaključiti da FDG PET omogućava ranu dijagnozu recidiva tumora kod značajnog procenta pacijenata.

S druge strane, FDG PET-CT i *cross-section* imidžing dijagnostika imaju različite prednosti i nedostatke. Kod recidiva/progresije prepoznavanje ranih promena izvodljivije je pregledom na CT/MRI. Međutim, nesklad morfoloških i metaboličkih nalaza važan je razlog neuspeha ovih *cross-section* imidžing dijagnostika. FDG PET-CT je superiorniji u prikazivanju ekstraabdominalnih metastaza, ali nedostatak u otkrivanju malih volumena lezija i pogrešno tumačenje upalnih promena i dalje predstavlja problem koji smanjuje njegovu osetljivost. Ipak, FDG PET-CT je dobra opcija za vođenje neodređenih nalaza imidžing dijagnostike ili kliničko-radioloških neslaganja (132).

PET-CT može otkriti samo lezije s određenim volumenom malignih ćelija dovoljnim da promene, odnosno pojačaju metabolizam glukoze, ali ovaj imidžing modalitet ne može da otkrije mikrometastaze (116, 133–136). Sironi i saradnici su pokazali da je PET-CT bio sposoban da dijagnostikuje 32 od 41 rekurentne lezije (21 peritonealna lezija, 16 limfnih čvorova i četiri lezije u karlici, raspon veličine: 0,3–3,2 cm, prosečna veličina 1,7 cm; osetljivost 78%) kod pacijenata sa karcinomom jajnika, te je identifikovan prag veličine od 0,5 cm za najveću propuštenu leziju (134). Pannu i koautori (135) pokazali su da je od peritonealnih lezija većih od 1 cm ($n = 8$) 50% bilo detektovano pomoću PET-CT-a, dok je od peritonealnih lezija koje nisu bile veće od 1 cm ($n = 23$) samo 13% bilo detektovano pomoću PET-CT-a kod pacijenata s karcinomom jajnika (135). Prostorna rezolucija PET snimaka onemogućava otkrivanje mikroskopskih lezija. Sa prostornom rezolucijom 4–6 mm za trenutno dostupne PET i PET-CT sastave otkrivanje mikroskopskih lezija ostaje izazov. Poboljšanje prostorne rezolucije i osetljivosti PET i PET-CT skenera te razvoj novih, specifičnijih radiofarmaka može pomoći u prevladavanju ove ograničenosti u budućnosti.

MR je pregled koji ne podvrgava pacijenta zračenju i može se koristiti u detektovanju i stejdžingu mnogih tumora, uključujući adenokarcinom pankreasa. MR u poređenju sa CT pregledom ima vrlo sličan potencijal za ispitivanje recidiva karcinoma pankreasa, sa većom osetljivošću za metastaze jetre (137). Superioran kontrast mekih tkiva MR-a omogućuje bolje razlikovanje lezija u jetri, što može biti ključno za tačno određivanje stadijuma i planiranje lečenja u slučajevima kako lokalnog, tako i sistemskog recidiva karcinoma pankreasa, gde su metastaze u jetri česte, o čemu smo već govorili (16, 127, 137). Kao što smo to prezentovali u ovom radu, MR pregled, pogotovo sekvenca difuzije (DWI) kao funkcionalna mera, ima veliki potencijal da bude dobra alternativa pregledu PET-CT-a u praćenju pacijenata sa lokalnim recidivom adenokarcinoma pankreasa. Neki od benefita MR pregleda, pored toga se pregled vrši bez zračenja, jesu niža cena, kraće vreme snimanja i lakša priprema pacijenta. Na kraju, ali ne i najmanje važno, nema pripreme radioizotopa i moguće je čak uraditi pregled bez intravenske aplikacije kontrastnog sredstva.

Analizirajući literaturu, detekcija izmenjene zone signala na predilekcionim mestima za lokalni recidiv pankreasa može često da ukazuje na hiperintenzitet na T2 sekvencama, koji je primećen kod 42,5% slučajeva postoperativne fibroze, što bi moglo predstavljati benigno granulacijsko tkivo sa promenama upale uzrokovanim zračenjem (52). Ovaj hiperintenzitet može biti neodvojiv od onog kod recidiva tumora. Takođe, iako je T2-hipointenzitet karakterističan za fibrozu, može se primeniti i kod lokalnog recidiva karcinoma pankreasa s obzirom na mogućnost da fibroza sadrži malu količinu tumorskih ćelija (138). Konačno, odloženo postkontrastno pojačanje je češće prisutno kod lokalnog recidiva tumora u poređenju sa drugim uzorcima pojačanja, dok je nenalaženje postkontrastnog pojačanja češće kod postoperativne fibroze. Recidiv tumora može biti povezan sa razvojem jedinstvene opskrbe krvlju koja uključuje gustu mrežu nezrelih i poremećenih krvnih sudova, što dovodi do različitih uzoraka postkontrastnog pojačanja na pregledu (50). Međutim, 42,5% slučajeva postoperativne fibroze takođe je pokazalo odgođeno pojačanje kod Shina i koautora (52).

Analizirajući naše rezultate vezane za morfološke parametre MR pregleda u otkrivanju lokalnog recidiva karcinoma pankreasa dobili smo rezultate koji su slični literature, na T2W i T2W-FS sekvencama, performanse u detekciji lokalnog recidiva su bile osetljivost od 69,6% do 69,7% i specifičnost od 77,3% do 86,4%. Dalje, analizom 3D nativnih T1W-FS serija praćenih dinamičkim postkontrastnim T1W-FS MRI serijama, osetljivost je bila od 91,3% do 100%, a specifičnost 100%, dok je postkontrastna opacifikacija je kao i kod CT pregleda, a kao i kod primarnih karcinoma pankreasa bila progresivna. Na kraju, nakon analize DWI sekvenci zajedno sa odgovarajućim ADC mapama, lokalni

recidivi je otkriven kod svih pacijenata ispravno, što je potvrđeno PET-CT-om (osetljivost i specifičnost od 100%; Koeficijent koreliranosti Rok 1,0).

Bitno je napomenuti da postoje izazovi u razlikovanju karcinoma pankreasa i masivnog pankreatitisa jer postoji preklapanje u izgledu ovih dva entiteta na CT pregledu i konvencionalnom MR snimanju (139, 140). Većina dostupnih studija izvedena je na MR aparatima sa 1,5 T snagom magnetnog polja. Veoma visoka dijagnostička efikasnost sa DWI sekvencama na MR pregledima u detekciji adenokarcinoma pankreasa pokazuje osetljivost, specifičnost i tačnost od 92%, 97% i 96%, redom (55).

Uloga DWI sekvenci i kvantitativne vrednosti ADC mape sve više je u fokusu. Jedna od značajnosti, na primer, jeste i razlika između masivnog pankreatitisa i karcinoma pankreasa konvencionalnim merenjem ADC (koeficijent difuzije), no ni to nije tako jednostavno zbog međusobnog neslaganja i konfliktnih rezultata u objavljenim studijama. Neke studije su izveštavale o većim vrednostima ADC za masivni pankreatitis nego za pankreasni karcinom (58, 141, 142). Druge studije su prijavljivale veće vrednosti ADC za pankreasni karcinom nego za masivni pankreatitis (56, 57), dok neke studije pak nisu pronašle značajne razlike u ADC merenjima vrednosti između ova dva stanja (49, 143). Jedan razlog može biti i taj što masivni pankreatitis može podrazumevati promenljive proporcije fibroze i inflamacije, što može objasniti varijacije između studija i preklapanje u vrednostima ADC između masivnog pankreatitisa i karcinoma pankreasa (60, 144). Moguće je da bi stepen diferencijacije tumora mogao igrati ulogu u varijaciji ADC među studijama, ali to nije utvrđeno s obzirom na konfliktne rezultate koji su prijavljeni.

Sekvence difuzije (DWI) i njena ADC mapa jedina je kvantitativna vrednost kod merenja molekula vode, što ukazuje na celularnost tkiva. Sama sekvenca difuzije nam može pružiti dodatne funkcionalne imidžing parametre u vezi sa tumorom, njegovom celularnošću i agresivnošću. Ruf i saradnici (145) ukazali su na to da je konvencionalni MR pregled bez sekvenci difuzije (DWI) bio manje osetljiva metoda od FDG PET-CT pregleda za otkrivanje lokalno-regionalnog recidiva karcinoma pankreasa, iako je MR osetljivija metoda od FDG PET-CT-a za otkrivanje metastaza na jetri (146). Shin i saradnici podržavaju ulogu MR-a sa DWI kao alata za rešavanje problema, slično PET-CT-u, kod pacijenata sa nejasnim ili sumnjivim nalazima mekih tkiva na postoperativnom praćenju CT-a (52), što je u skladu i sa našim rezultatima. MR sa DWI može takođe biti koristan kao sveobuhvatan pregled kod pacijenata kod kojih postoji klinička zabrinutost za metastaze na jetri ili kao metod izbora za kontrolna praćenja kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom ili alergijom na jodna kontrastna sredstva.

Sumirajući veći deo literature povezane sa MR pregledom, difuzijom i ADC mapom, a budući da smo već istakli da je ovo pionirska studija o recidivu karcinoma pankreasa i njegovim MR numeričkim karakteristikama, naše rezultate mogli smo samo da uporedimo sa rezultatima studija koje se odnose na primarni adenokarcinom pankreasa s obzirom na to da nema dostupnih studija koje se bave analizom lokalnog recidiva. Naša studija je pionirska kada je reč o numeričkim vrednostima ADC mape kod recidiva karcinoma pankreasa. U literaturi se ne može pronaći nijedna studija koja je obradila ovu klinički značajnu temu. Naši rezultati rekurentnog rasta tumora i prosečne ADC vrednosti u ovoj studiji u celosti korespondiraju sa prethodnim studijama o MR pregledima adenokarcinoma pankreasa, kao i sa njihovim ADC vrednostima, uzimajući u obzir da ima svega nekoliko objavljenih studija i da se sve tiču primarnog pankreasnog karcinoma, a nijedna koja se bavi recidivima. To sve zajedno ukazuje na činjenicu da je tkivo koje smo analizirali kao lokalni recidiv definitivno ponovni rast tumora nakon hirurški uklonjenog adenokarcinoma pankreasa (56, 57).

Analizirajući različite MR sekvence i nakon upoređivanja senzitivnosti i specifičnosti, došli smo do zaključka da su DWI sekvence najsenzitivnije u detektovanju lokalnog recidiva tumora, sa

maksimalnim vrednostima i senzitivnošću i specifičnošću na DWI sekvencama. DWI sekvence su praćene sa kontrastnim T1 dinamskim sekvencama za koje su naši dobijeni rezultati pokazali da imaju veću senzitivnost i specifičnost u poređenju sa rezultatima PET-CT-a i CT-a (32, 141, 147). Sa druge strane, naša studija je pokazala da T2 sekvence imaju nižu i specifičnost i senzitivnost u poređenju sa PET-CT-om i CT-om (32, 147), što je u korelaciji sa činjenicom da se PET-CT smatra tzv. zlatnim standardom za otkrivanje lokalnih recidiva adenokarcinoma pankreasa. Naši rezultati se slažu sa podacima koji se mogu pronaći u literaturi, a koji govore u prilog da su T2 sekvence najmanje korisne u otkrivanju lokalnog recidiva jer je ovaj tip tumora često istog intenziteta signala kao okolni parenhim pankreasa na T2 sekvencama (49, 58, 142, 144).

Naša saznanja ukazuju na to da je ova studija prva koja se bavi istraživanjem i korelacijom ADC i PET-CT metaboličkih parametara kod lokalnog recidiva adenokarcinoma pankreasa. U literaturi je pokazano da postoji obećavajuća korelacija između ADC i SUV vrednosti kod karcinoma cerviksa uterusa, kao i kod rektalnog karcinoma (148, 149). Koliko smo mi to uspjeli da utvrdimo, ne postoje bilo kakvi rezultati u literaturi vezani za korelaciju ovih naprednih parametara na pregledima MR-a i PET-CT-a kod pacijenata sa karcinomom pankreasa, a pogotovo kod onih pacijenata koji su radikalno operisani i imaju recidiv bolesti.

U našoj studiji smo došli do negativne korelacije između veličine lezije i ADC vrednosti, što bi moglo da ukáže na to da se celularnost tumora povećava sa veličinom tumora, a što je i u skladu sa već pomenutim i poznatim činjenicama da je karcinom pankreasa povezan sa smanjenim vrednostima ADC u poređenju sa zdravim tkivom pankreasa zbog prisustva fibroze i povećane ćelijske gustine, što je pak povezano s ograničenom difuzijom vode (na sekvenci difuzije) (150). Samim tim, kakav je primarni tumor, posledično je i lokalni recidiv. Tipičan primer je studija Yoshikawe i saradnika u kojoj su oni pronašli značajno povećane vrednosti ADC za karcinom pankreasa u poređenju sa vrednostima ADC za zdrav parenhim pankreasa (151).

Značajna pozitivna korelacija je pronađena između veličine lezije na MR-u i PET-CT-u, što ukazuje na veliku sličnost sa podacima iz literature ako znamo da je MR pogodna za otkrivanje recidiva podjednako kao i PET-CT (129, 137).

Koliko smo mogli da pronađemo u dostupnoj literaturi, ovo je prva studija u kojoj su mereni metabolički parametri na PET-CT-u (MTV i TLG), te iz tog razloga nije bilo mogućnosti korelirati nalaze sa drugim studijama. Naša studija je pokazala značajnu negativnu korelaciju između ADC vrednosti i SUV, MTV i TLG. PET-CT napredni metabolički parametri su pouzdani indikatori tumorske celularnosti i agresivnosti s obzirom na to da se računa cela lezija, i iz tog razloga imamo značajnu korelaciju sa ADC vrednostima, koje su numerička vrednost celularnosti lezije na MR pregledu. Naši podaci koreliraju sa prethodnim studijama koje se tiču korelacije naprednih PET-CT parametara i ADC vrednosti MR pregleda kod pacijenata sa GIST-om i rektalnim karcinomom (46, 148). SUV vrednosti su kvantitativni indeksi koje pruža PET-CT i predstavljaju koncentraciju aktivnosti u tumorskom tkivu normalizovanu na ubrizganu dozu FDG i težinu pacijenta. SUV vrednosti koreliraju sa ćelijskom gustinom, kao i sa stepenom i diferencijacijom nekih tumora i mogu pomoći u detekciji, karakterizaciji, prognozi i praćenju odgovora na lečenje maligniteta, dok je, sa druge strane, ADC kvantitativni parametar koji pruža DWI i odražava difuziju vode u tkivu. Postoji smanjen ADC u tumorskom tkivu zbog povećane barijere difuzije od tumorske ćelijske membrane. ADC se smatra korisnim imidžing markerom za odražavanje celularne gustine tumora i razlikovanje različitih tkivnih karakteristika u ranim, srednjim i naprednim stadijumima tumora. Sveukupno govoreći, variranje ADC-a koristi se za praćenje promena u biološkoj strukturi tumorskog tkiva tokom napredovanja tumora. U ranim fazama razvoja tumora, tumori se čine

homogenim i imaju niže vrednosti ADC-a. Nasuprot tome, dolazi do povećanja ADC-a kod promena sa oblastima nekroze (smanjena celularna gustina) u srednjim i naprednim stadijumima tumora (148). Sve ovo nam potvrđuju i naši rezultati negativne korelacije numeričke vrednosti ADC na MR pregledu i SUV i ostalim metaboličkih naprednih parametara PET-CT pregleda.

Gledajući literaturu, stiče se utisak da sve ukazuje na „sistemski neuspeh“ hirurgije kod karcinoma pankreasa u smislu pružanju onkološki ispravnog tretmana. Ovo mišljenje se poklapa sa rezultatima 16 studija u sistematičnom pregledu, gde je 17–76% pacijenata imalo R1 resekciju (152–157). Rub AMS-a (gornje mezenterične arterije) bio je pozitivan kod 36% pacijenata u gore pomenutoj studiji (157), što je slično u poređenju sa 15–35% u nekoliko studija koje su posebno procenjivale ovaj rub (33, 152, 158). Pozitivni resekcionni rubovi poznati su faktor rizika za recidiv i mortalitet, a u literaturi je primećeno značajno narušavanje vremena od operacije bez bolesti do otkrivanja recidiva (*disease free survival* – DFS) kod pacijenata sa pozitivnim rubovima (157, 158). Pacijenti sa prisustvom bolesti na ivici gornje mezenterične arterije imali su smanjenu medijanu preživljavanja od pet meseci (157). Uvidom u literaturu i sistemski pregled studija (157), proučavana je povezanost između statusa ivice resekcije AMS i ishoda, i kod većine od njih su pronađene značajne veze sa recidivom ili mortalitetom (156, 159, 160). Stoga, postoji osnov za razvoj strategija za proširenje hirurškog ruba kod radikalnih operacija karcinoma pankreasa. Ovo nije bez presedana budući da se slične strategije koriste u lečenju ugroženih rubova kod karcinoma rektuma.

Takođe, ustanovili smo da su mesta lokalnog recidiva karcinoma pankreasa predvidiva, što nam ukazuje na to da primena intraoperativne iradijacione terapije u regiji operativnog zahvata ili lokalna dostava leka hemioterapije tokom operacije na predviđeno područje može pomoći u prevenciji lokalnog recidiva. Postoje studije o tome da li ovaj sistem lokalne dostave leka i/ili intraoperativna iradijaciona terapija ima efekta u suzbijanju lokalnog recidiva, a kako su u toku, očekuje se da će biti potrebna dalja istraživanja (161–163).

U našem istraživanju medijana preživljavanja nakon operacije iznosila je 22 meseca (95% CI 17,8–26,2), dok je medijana preživljavanja nakon otkrivanja lokalnog recidiva iznosila je 10 meseci (95% CI 8,3–11,6), što je u skladu sa nalazima iz literature (23, 24, 101, 107, 152, 154, 157). Naša studija potvrđuje da je jedan, možda i glavni faktor koji ukazuje na lošu prognozu recidiv bolesti. To je dominantni faktor dugoročnog preživljavanja. U svom izveštaju su Mullinax i koautori (154) ustanovili da su svi pacijenti upućeni na adjuvantnu terapiju u trenutku pojave recidiva. Intuitivno, i u saglasnosti sa drugim prijavljenim serijama, oni koji nisu imali recidiv imali su značajno duže srednje ukupno preživljavanje u poređenju s onima koji su doživeli recidiv.

Resekcija sa pozitivnim hirurškim rubom povezana je sa lošim preživljavanjem i pripisuje se većem malignitetu tumora i, moguće, agresivnijoj biologiji bolesti, kao što smo to već napomenuli (164). Rau i saradnici su pokazali stopu smrtnosti od karcinoma pankreasa od 66% i 80% kod pacijenata koji su imali R0 i R1 resekciju, uz medijanu preživljavanja povezanu sa tumorom od 19 prema 14 meseci (165). Međutim, uvidom u literaturu, dolazi se do zaključka da je status negativnog ruba pitanje kontroverze. Konstantinidis i saradnici su definisali *true* (engl. prava, istinita) R0 resekciju procenjujući klinički ishod pacijenata sa tumorima unutar 1 mm od ruba resekcije (R0-close) i zaključili su da preživljavanje pacijenata sa R0-close resekcijom nije se razlikovalo od pacijenata koji su imali R1 resekciju (166). Shodno svemu tome, kao što je i ranije u tekstu napomenuto – u našem istraživanju nije postojala statistička značajnost vremena do otkrivanja recidiva, kao i ukupnog preživljavanja i resekcionne margine. Treba imati na umu da status ruba često zavisi od lokacije i veličine tumora i prisustvo

pozitivnih rubova ne isključuje dugoročno preživljavanje. Ferrone i saradnici su pokazali da je 25% petogodišnjih preživelih imalo pozitivan rub nakon Whipple operacije (167).

Liao i saradnici su koristili Bayesian mrežnu metaanalizu kako bi uporedili glavne adjuvantne tretmane za pacijente s adenokarcinomom pankreasa i preporučili su hemoterapiju sa fluorouracilom ili gemcitabinom, koja može smanjiti smrtnost nakon hirurgije za otprilike trećinu (3). Prema studiji Elmi i saradnika, adjuvantna terapija nije značajno doprinela preživljavanju, ali je bilo primetno je da je u njihovoj ustanovi adjuvantna hemoradijacija standardna terapija nakon Whipple operacije i da je više od 85% pacijenata primalo adjuvantnu terapiju, što može objasniti zašto adjuvantna terapija nije pokazala značajnu ulogu u predviđanju preživljavanja kod naših pacijenata (23). Kako je i u našoj studiji skoro većina pacijenata primala adjuvantnu hemioterapiju, dolazimo do istog zaključka.

6. ZAKLJUČCI

Naša studija je pokazala odlične dijagnostičke performanse magnetne rezonance (MR) u otkrivanju lokalnih recidiva nakon radikalnog hirurškog tretmana adenokarcinoma pankreasa u poređenju sa PET-CT-om kao referentnim standardom.

U poređenju sa zadatim ciljevima istraživanja naši zaključci su sledeći:

1. Rezultati našeg istraživanja ukazuju na to da su značajni morfološki parametri u otkrivanju rekurentnog tumora posle operacije karcinoma pankreasa kod sve tri tomografske metode relativno slični kada govorimo o otkrivanju lokalnog recidiva karcinoma pankreasa i njegovoj lokalizaciji, uz napomenu da je MR senzitivniji od CT pregleda. Takođe, PET-CT pregled je senzitivniji za otkrivanje udaljenijih metastaza, dok su morfološki parametri MR pregleda senzitivniji za otkrivanje manjih metastaza u jetri.
2. Bazirajući se na funkcionalne parametre ovih tomografskih metoda došli smo do zaključka da je sekvenca difuzije (DWI) sa ADC mapom i njenom numeričkom vrednošću ima dokazano najveću iskoristljivost u ulozi otkrivanja lokalnog recidiva adenokarcinoma pankreasa, a nakon njih slede dinamske postkontrastne serije T1W-FS. T2W sekvence su bile najmanje precizne. Takođe ceo MR pregled sa svim pomenutim sekvencama čini celinu koja ima bitnu ulogu u proceni prisustva ili odsustva lokalnog recidiva kod pacijenata podvrgnutih radikalnoj hirurškoj resekciji karcinoma pankreasa. Dodatno, značajna korelacija je potvrđena između ADC kao funkcionalnog MR parametra i svakog od funkcionalnih PET parametara iste lezije – SUVmean, MTV and TLG i snažna korelacija veličine lezije i svih PET parametara i ADC vrednosti. Najznačajniji funkcionalni parametar MR pregleda je svakako numerička vrednost ADC mape, jer je uz sve gore pomenuto, takođe ovim pionirskim istraživanjem dokazano da istu numerički vrednost ima lokalni recidiv adenokarcinoma pankreasa, kao i primarni tumor pre operativnog lečenja, što sveukupno može da ima uticaj na razvijanje MR pregleda u onkološkom praćenju pacijenata.
Metabolički funkcionalni parametri PET-CT pregleda, koji su ovim istraživanjem prvi put obrađeni za recidive karcinoma pankreasa su nam pokazali da valjano pokazuju malignitet i agresivnost lokalnih recidiva, kao i metastaza u odnosu na korelaciju sa CT i MR pregledima. Funkcionalni parametri na CT pregledima se ogledaju u merenju denziteta opisanih mekotkivnih promena na predilekcionim mestima koje se postkontrastno opacifikaciju i ukazali su i dokazali da lokalni recidivi imaju iste funkcionalne osobine opacifikacije kao i primarni tumori, što se i slaže sa literaturom.
3. Korelirajući dijagnostičku vrednost tomografskih metoda i njihove funkcionalne parametre sa laboratorijskim nalazom serumske koncentracije tumor-markera specifičnog za adenokarcinome, te i za pankreas (CA19-9) nismo dobili statistička značajnost koja povezuje kvantitativnu vrednost tumor-markera što je slično sa rezultatima u literaturi jer je poznato da taj tumor-marker ne mora biti senzitivnan kod svih pacijenata, ali smo dobili da je veći procenat povišenih vrednosti tumor-markera bilo kod pacijenata sa recidivom bolesti, što ukazuje na to da su ispitanici sa recidivom imali značajno češće povišem CA 19-9, te smo pronašli povezanost između vrednosti CA 19-9 kod pacijenata sa recidivom i bez njega.

Možemo zaključiti da je MR kao dijagnostička procedura veoma korisna u otkrivanju lokalnog recidiva adenokarcinoma pankreasa, ne samo kao vizualizaciona već i kao kvantitativna tehnika, koja sa svojim morfološkim parametrima, pogotovo sekvencom difuzije (DWI) kao funkcionalnom sekvencom ima veliki potencijal da bude dobra alternativa PET-CT pregledima u praćenju pacijenata nakon radikalne hirurgije karcinoma pankreasa. Korelacije između dijametara lezije i na MR-u i na PET-CT-u, kao i između ADC i SUV, MTV i TLG imaju snažan uticaj na dalje razvijanje onkološkog MR imidžinga.

7. LITERATURA

1. Leung PS. Overview of the Pancreas. In 2010. pp. 3–12.
2. Leung PS. Physiology of the Pancreas. In 2010. pp. 13–27.
3. Vincent A, Herman J, Schulick R, Hruban RH, Goggins M. Pancreatic cancer. *The Lancet*. 2011 Aug; 378(9791): 607–620.
4. Kanda M, Fujii T, Nagai S, Kodera Y, Kanzaki A, Sahin TT, et al. Pattern of Lymph Node Metastasis Spread in Pancreatic Cancer. *Pancreas*. 2011 Aug; 40(6): 951–955.
5. Ozaki H, Hiraoka T, Mizumoto R, Matsuno S, Matsumoto Y, Nakayama T, et al. The prognostic significance of lymph node metastasis and intrapancreatic perineural invasion in pancreatic cancer after curative resection. *Surg Today*. 1999 Jan; 29(1): 16–22.
6. Takahashi T, Ishikura H, Motohara T, Okushiba SI, Dohke M, Katoh H. Perineural invasion by ductal adenocarcinoma of the pancreas. *J Surg Oncol*. 1997 Jul; 65(3): 164–170.
7. Tempero MA. NCCN Guidelines Updates: Pancreatic Cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2019 May 1; 17(5.5): 603–605.
8. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2014 Jan; 64(1): 9–29. Available from: <http://doi.wiley.com/10.3322/caac.21208>
9. Klein AP. Pancreatic cancer epidemiology: understanding the role of lifestyle and inherited risk factors. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021 Jul 17; 18(7):493–502.
10. Pourshams A, Sepanlou SG, Ikuta KS, Bisignano C, Safiri S, Roshandel G, et al. The global, regional, and national burden of pancreatic cancer and its attributable risk factors in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019 Dec; 4(12):934–947.
11. Lee ES. Imaging diagnosis of pancreatic cancer: A state-of-the-art review. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(24): 7864.
12. Vincent A, Herman J, Schulick R, Hruban RH, Goggins M. Pancreatic cancer. *The Lancet* [Internet]. 2011 Aug; 378(9791): 607–20. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673610623070>
13. Chu LC, Goggins MG, Fishman EK. Diagnosis and Detection of Pancreatic Cancer. *The Cancer Journal*. 2017 Nov; 23(6): 333–342.

14. Witkowski ER, Smith JK, Ragulin-Coyne E, Ng SC, Shah SA, Tseng JF. Is It Worth Looking? Abdominal Imaging After Pancreatic Cancer Resection: a National Study. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2012 Jan 5; 16(1): 121–8.
15. Artinyan A, Soriano PA, Prendergast C, Low T, Ellenhorn JDI, Kim J. The anatomic location of pancreatic cancer is a prognostic factor for survival. *HPB*. 2008 Oct; 10(5): 371–376.
16. Mierke F, Hempel S, Distler M, Aust DE, Saeger HD, Weitz J, et al. Impact of Portal Vein Involvement from Pancreatic Cancer on Metastatic Pattern After Surgical Resection. *Ann Surg Oncol*. 2016 Dec 23; 23(S5): 730–736.
17. Verbeke CS. Resection margins and R1 rates in pancreatic cancer – are we there yet? *Histopathology*. 2008 Jun 13; (7):787–796.
18. Apte M V., Park S, Phillips PA, Santucci N, Goldstein D, Kumar RK, et al. Desmoplastic Reaction in Pancreatic Cancer. *Pancreas*. 2004 Oct; 29(3): 179–187.
19. Griffin JF, Smalley SR, Jewell W, Paradelo JC, Raymond RD, Hassanein RES, et al. Patterns of failure after curative resection of pancreatic carcinoma. *Cancer*. 1990 Jul 1; 66(1): 56–61.
20. Van den Broeck A, Sergeant G, Ectors N, Van Steenberghe W, Aerts R, Topal B. Patterns of recurrence after curative resection of pancreatic ductal adenocarcinoma. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. 2009 Jun; 35(6): 600–604.
21. Nordby T, Hugenschmidt H, Fagerland MW, Ikdahl T, Buanes T, Labori KJ. Follow-up after curative surgery for pancreatic ductal adenocarcinoma: Asymptomatic recurrence is associated with improved survival. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. 2013 Jun; 39(6): 559–566.
22. Bluemke DA, Abrams RA, Yeo CJ, Cameron JL, Fishman EK. Recurrent pancreatic adenocarcinoma: spiral CT evaluation following the Whipple procedure. *RadioGraphics* [Internet]. 1997 Mar; 17(2): 303–313. Available from: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiographics.17.2.9084073>
23. Elmi A, Murphy J, Hedgire S, McDermott S, Abtahi SM, Halpern E, et al. Post-Whipple imaging in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma: association with overall survival: a multivariate analysis. *Abdominal Radiology* [Internet]. 2017 Aug 14; 42(8): 2101–2107. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00261-017-1099-2>
24. Shimada K, Sakamoto Y, Nara S, Esaki M, Kosuge T, Hiraoka N. Analysis of 5-Year Survivors After a Macroscopic Curative Pancreatectomy for Invasive Ductal Adenocarcinoma. *World J Surg* [Internet]. 2010 Aug 8; 34(8):1908–1915. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00268-010-0570-9>

25. Huicochea Castellanos S, Corrias G, Ulaner GA, Dunphy M, Junting Z, Capanu M, et al. Detection of recurrent pancreatic cancer: value of second-opinion interpretations of cross-sectional images by subspecialized radiologists. *Abdominal Radiology* [Internet]. 2019 Feb 24; 44(2): 586–592. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00261-018-1765-z>
26. Djuric-Stefanovic A, Gordanic N, Saponjski D, Koljensic K, Djokic-Kovac J, Knezevic S. Visualization of the fat planes between the pancreas and the adjacent organs and blood vessels using multi-detector computed tomography. *Surgical and Radiologic Anatomy*. 2019;
27. Mortel KJ, Lemmerling M, de Hemptinne B, De Vos M, De Bock G, Kunnen M. Postoperative findings following the Whipple procedure: determination of prevalence and morphologic abdominal CT features. *Eur Radiol* [Internet]. 2000 Jan 10; 10(1): 123–8. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s003300050017>
28. Sener SF, Fremgen A, Menck HR, Winchester DP. Pancreatic cancer: a report of treatment and survival trends for 100,313 patients diagnosed from 1985-1995, using the National Cancer Database. *J Am Coll Surg* [Internet]. 1999 Jul; 189(1): 1–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10401733>
29. Groot VP, Gemenetzi G, Blair AB, Ding D, Javed AA, Burkhart RA, et al. Implications of the Pattern of Disease Recurrence on Survival Following Pancreatectomy for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2018 Aug 14; 25(8).
30. Heye T. CT diagnosis of recurrence after pancreatic cancer: Is there a pattern? *World J Gastroenterol* [Internet]. 2011;17(9): 1126. Available from: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v17/i9/1126.htm>
31. Groot VP, Gemenetzi G, Blair AB, Rivero-Soto RJ, Yu J, Javed AA, et al. Defining and Predicting Early Recurrence in 957 Patients With Resected Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Ann Surg*. 2019 Jun; 269(6): 1154–1162.
32. Ergul N, Gundogan C, Tozlu M, Toprak H, Kadioglu H, Aydin M, et al. Role of 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography in diagnosis and management of pancreatic cancer; comparison with Multidetector Row Computed Tomography, Magnetic Resonance Imaging and Endoscopic Ultrasonography. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2014 May; 33(3).
33. Balaj C, Ayav A, Oliver A, Jausset F, Sellal C, Claudon M, et al. CT imaging of early local recurrence of pancreatic adenocarcinoma following pancreaticoduodenectomy. *Abdominal Radiology* [Internet]. 2016 Feb 6; 41(2): 273–82. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00261-015-0564-z>

34. Daamen LA, Groot VP, Goense L, Wessels FJ, Borel Rinkes IH, Intven MPW, et al. The diagnostic performance of CT versus FDG PET-CT for the detection of recurrent pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol.* 2018 Sep; 106: 128–36.
35. Jadvar H. 2. Diagnostic Utility of FDG-PET in the Clinical Management of Patients with Suspected Recurrent Pancreatic Carcinoma after Whipple Procedure. *Clinical Positron Imaging.* 2000 Aug; 3(4): 156.
36. Barugola G, Falconi M, Bettini R, Boninsegna L, Casarotto A, Salvia R, et al. The determinant factors of recurrence following resection for ductal pancreatic cancer. *JOP.* 2007 Jan 9; 8(1 Suppl): 132–40.
37. Lucignani G, Paganelli G, Bombardieri E. The use of standardized uptake values for assessing FDG uptake with PET in oncology: a clinical perspective. *Nucl Med Commun.* 2004 Jul; 25(7): 651–6.
38. Almuhaideb A, Papathanasiou N, Bomanji J. 18 F-FDG PET/CT Imaging In Oncology. *Ann Saudi Med.* 2011 Jan; 31(1): 3–13.
39. Sperti C, Pasquali C, Bissoli S, Chierichetti F, Liessi G, Pedrazzoli S. Tumor Relapse after Pancreatic Cancer Resection is Detected Earlier by 18-FDG PET than by CT. *Journal of Gastrointestinal Surgery.* 2010 Jan 24; 14(1).
40. Hamidian Jahromi A, Sangster G, Zibari G, Martin B, Chu Q, Takalkar A, et al. Accuracy of multi-detector computed tomography, fluorodeoxyglucose positron emission tomography-CT, and CA 19-9 levels in detecting recurrent pancreatic adenocarcinoma. *JOP J Pancreas (Online).* 2013; 466–8.
41. Larson SM, Erdi Y, Akhurst T, Mazumdar M, Macapinlac HA, Finn RD, et al. Tumor Treatment Response Based on Visual and Quantitative Changes in Global Tumor Glycolysis Using PET-FDG Imaging. The Visual Response Score and the Change in Total Lesion Glycolysis. *Clin Positron Imaging [Internet].* 1999 May; 2(3): 159–171. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14516540>
42. Kang CM, Lee SH, Hwang HK, Yun M, Lee WJ. Preoperative Volume-Based PET Parameter, MTV2.5, as a Potential Surrogate Marker for Tumor Biology and Recurrence in Resected Pancreatic Cancer. *Medicine [Internet].* 2016 Mar; 95(9):e2595. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00005792-201603010-00004>
43. Lee JW, Kang CM, Choi HJ, Lee WJ, Song SY, Lee JH, et al. Prognostic Value of Metabolic Tumor Volume and Total Lesion Glycolysis on Preoperative ¹⁸F-FDG PET/CT in Patients with Pancreatic Cancer. *Journal of Nuclear Medicine.* 2014 Jun; 55(6): 898–904.

44. Liao S, Penney BC, Wroblewski K, Zhang H, Simon CA, Kampalath R, et al. Prognostic value of metabolic tumor burden on 18F-FDG PET in nonsurgical patients with non-small cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012 Jan 23; 39(1): 27–38.
45. Kidd EA, Grigsby PW. Intratumoral Metabolic Heterogeneity of Cervical Cancer. *Clinical Cancer Research*. 2008 Aug 15; 14(16): 5236–5241.
46. Wong CS, Gong N, Chu YC, Anthony MP, Chan Q, Lee HF, et al. Correlation of measurements from diffusion weighted MR imaging and FDG PET/CT in GIST patients: ADC versus SUV. *Eur J Radiol* [Internet]. 2012 Sep; 81(9): 2122–2126. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0720048X11006851>
47. Hess S, Hansson SH, Pedersen KT, Basu S, Høilund-Carlsen PF. FDG-PET/CT in Infectious and Inflammatory Diseases. *PET Clin*. 2014 Oct; 9(4): 497–519.
48. Larson SM. Cancer or inflammation? A Holy Grail for nuclear medicine. *J Nucl Med*. 1994 Oct; 35(10): 1653–1655.
49. Klau M, Lemke A, Grünberg K, Simon D, Re TJ, Wenthe MN, et al. Intravoxel Incoherent Motion MRI for the Differentiation Between Mass Forming Chronic Pancreatitis and Pancreatic Carcinoma. *Invest Radiol*. 2011 Jan; 46(1): 57–63.
50. Tuncbilek N, Kaplan M, Altaner S, Atakan IH, Süt N, Inci O, et al. Value of Dynamic Contrast-Enhanced MRI and Correlation with Tumor Angiogenesis in Bladder Cancer. *American Journal of Roentgenology*. 2009 Apr; 192(4): 949–955.
51. Barral M, Taouli B, Guiu B, Koh DM, Luciani A, Manfredi R, et al. Diffusion-weighted MR Imaging of the Pancreas: Current Status and Recommendations. *Radiology* [Internet]. 2015 Jan; 274(1): 45–63. Available from: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.14130778>
52. Shin N, Kang TW, Min JH, Hwang JA, Kim YK, Kim YY, et al. Utility of Diffusion-Weighted MRI for Detection of Locally Recurrent Pancreatic Cancer After Surgical Resection. *American Journal of Roentgenology*. 2022 Nov; 219(5): 762–773.
53. Le Bihan D, Turner R. Intravoxel incoherent motion imaging using spin echoes. *Magn Reson Med*. 1991 Jun 18; 19(2): 221–227.
54. Bammer R. Basic principles of diffusion-weighted imaging. *Eur J Radiol*. 2003 Mar; 45(3): 169–184.
55. Kartalis N, Lindholm TL, Aspelin P, Permert J, Albiin N. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging of pancreas tumours. *Eur Radiol*. 2009 Aug 24; 19(8): 1981–90.
56. Yao XZ, Yun H, Zeng MS, Wang H, Sun F, Rao SX, et al. Evaluation of ADC measurements among solid pancreatic masses by respiratory-triggered diffusion-weighted MR imaging with

- inversion-recovery fat-suppression technique at 3.0T. *Magn Reson Imaging*. 2013 May; 31(4): 524–528.
57. Lee SS, Byun JH, Park BJ, Park SH, Kim N, Park B, et al. Quantitative analysis of diffusion-weighted magnetic resonance imaging of the pancreas: Usefulness in characterizing solid pancreatic masses. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2008 Oct; 28(4): 928–936.
58. Fattahi R, Balci NC, Perman WH, Hsueh EC, Alkaade S, Havlioglu N, et al. Pancreatic diffusion-weighted imaging (DWI): Comparison between mass-forming focal pancreatitis (FP), pancreatic cancer (PC), and normal pancreas. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2009 Feb 22; 29(2): 350–6.
59. Koh DM, Collins DJ. Diffusion-Weighted MRI in the Body: Applications and Challenges in Oncology. *American Journal of Roentgenology*. 2007 Jun; 188(6): 1622–1635.
60. Muraoka N, Uematsu H, Kimura H, Imamura Y, Fujiwara Y, Murakami M, et al. Apparent diffusion coefficient in pancreatic cancer: Characterization and histopathological correlations. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2008 Jun 26; 27(6): 1302–1308.
61. Vincent A, Herman J, Schulick R, Hruban RH, Goggins M. Pancreatic cancer. *The Lancet* [Internet]. 2011 Aug; 378(9791): 607–20. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673610623070>
62. Sahin IH, Elias H, Chou JF, Capanu M, O'Reilly EM. Pancreatic adenocarcinoma: insights into patterns of recurrence and disease behavior. *BMC Cancer*. 2018 Dec 28; 18(1).
63. van Roessel S, Kasumova GG, Verheij J, Najarian RM, Maggino L, de Pastena M, et al. International Validation of the Eighth Edition of the American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM Staging System in Patients With Resected Pancreatic Cancer. *JAMA Surg*. 2018 Dec 19; 153(12):e183617.
64. Di Martino M, Muñoz de Nova JL, Guijarro Rojas M, Alday Muñoz E, Martín-Pérez E. Margen de resección positivo tras la aplicación de un examen estandarizado de la muestra de duodenopancreatectomía cefálica: ¿tiene un impacto real en la supervivencia a largo plazo? *Cir Esp*. 2020 Mar; 98(3): 127–35.
65. Lee K fai, Lok H ting, Fung AKY, Kung JWC, Lo EYJ, Chong CCN, et al. The Impact of Involved Resection Margin on Recurrence and Survival After Pancreaticoduodenectomy for Periampullary Carcinoma, with Emphasis on Pancreatic Head Carcinoma. *World J Surg*. 2023 Mar 5; 47(3): 717–728.
66. Jiang Y, Su Y, Chen Y, Li Z. Refining the American Joint Committee on Cancer Staging Scheme For Resectable Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Using Recursive Partitioning Analysis. *J Cancer*. 2017; 8(14): 2765–7273.

67. Kovač JD, Mayer P, Hackert T, Klaus M. The Time to and Type of Pancreatic Cancer Recurrence after Surgical Resection: Is Prediction Possible? *Acad Radiol.* 2019 Jun; 26(6).
68. Hur C, Tramontano AC, Dowling EC, Brooks GA, Jeon A, Brugge WR, et al. Early Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Survival Is Dependent on Size. *Pancreas.* 2016 Aug; 45(7): 1062–1066.
69. Izumi S, Nakamura S, Mano S, Onoda Y. Well-differentiated pancreatic ductal adenocarcinomas measuring ≤ 1 cm exhibit early features of tumor progression: a report of five lesions and a comparative study with advanced lesions. *Surg Today.* 2014 Nov 3; 44(11): 2058–2064.
70. Butturini G. Influence of Resection Margins and Treatment on Survival in Patients With Pancreatic Cancer. *Archives of Surgery.* 2008 Jan 1; 143(1): 75.
71. Raut CP, Tseng JF, Sun CC, Wang H, Wolff RA, Crane CH, et al. Impact of Resection Status on Pattern of Failure and Survival After Pancreaticoduodenectomy for Pancreatic Adenocarcinoma. *Ann Surg.* 2007 Jul; 246(1): 52–60.
72. Schorn S, Demir IE, Haller B, Scheufele F, Reyes CM, Tieftrunk E, et al. The influence of neural invasion on survival and tumor recurrence in pancreatic ductal adenocarcinoma – A systematic review and meta-analysis. *Surg Oncol.* 2017 Mar; 26(1): 105–115.
73. Allen PJ, Kuk D, Castillo CF del, Basturk O, Wolfgang CL, Cameron JL, et al. Multi-institutional Validation Study of the American Joint Commission on Cancer (8th Edition) Changes for T and N Staging in Patients With Pancreatic Adenocarcinoma. *Ann Surg.* 2017 Jan; 265(1): 185–191.
74. Baldwin S, Kukar M, Gabriel E, Attwood K, Wilkinson N, Hochwald SN, et al. Pancreatic cancer metastatic to a limited number of lymph nodes has no impact on outcome. *HPB.* 2016 Jun; 18(6): 523–528.
75. Tol JAMG, Brosens LAA, van Dieren S, van Gulik TM, Busch ORC, Besselink MGH, et al. Impact of lymph node ratio on survival in patients with pancreatic and periampullary cancer. *British Journal of Surgery.* 2015 Jan 27; 102(3): 237–245.
76. Boeck S, Ankerst DP, Heinemann V. The Role of Adjuvant Chemotherapy for Patients with Resected Pancreatic Cancer: Systematic Review of Randomized Controlled Trials and Meta-Analysis. *Oncology.* 2007; 72(5–6): 314–321.
77. Springfield C, Jäger D, Büchler MW, Strobel O, Hackert T, Palmer DH, et al. Chemotherapy for pancreatic cancer. *Presse Med.* 2019 Mar; 48(3): e159–174.
78. Smaglo BG, Pishvaian MJ. Postresection Chemotherapy for Pancreatic Cancer. *The Cancer Journal.* 2012 Nov; 18(6): 614–623.
79. Laurence JM, Tran PD, Morarji K, Eslick GD, Lam VWT, Sandroussi C. A Systematic Review and Meta-analysis of Survival and Surgical Outcomes Following Neoadjuvant

- Chemoradiotherapy for Pancreatic Cancer. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2011 Nov 13; 15(11): 2059–2069.
80. Colbert LE, Hall WA, Nickleach D, Switchenko J, Kooby DA, Liu Y, et al. Chemoradiation therapy sequencing for resected pancreatic adenocarcinoma in the National Cancer Data Base. *Cancer*. 2014 Feb 15; 120(4): 499–506.
81. Badiyan SN, Molitoris JK, Chuong MD, Regine WF, Kaiser A. The Role of Radiation Therapy for Pancreatic Cancer in the Adjuvant and Neoadjuvant Settings. *Surg Oncol Clin N Am*. 2017 Jul; 26(3): 431–453.
82. Donswijk ML, Hess S, Mulders T, Lam MGEH. [18F]Fluorodeoxyglucose PET/Computed Tomography in Gastrointestinal Malignancies. *PET Clin [Internet]*. 2014 Oct; 9(4): 421–441. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1556859814000662>
83. Kim JR, Kim H, Kwon W, Jang J, Kim S. Pattern of local recurrence after curative resection in pancreatic ductal adenocarcinoma according to the initial location of the tumor. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2021 Jan 11; 28(1): 105–114.
84. Kalisvaart M, Broadhurst D, Marcon F, Pande R, Schlegel A, Sutcliffe R, et al. Recurrence patterns of pancreatic cancer after pancreatoduodenectomy: systematic review and a single-centre retrospective study. *HPB*. 2020 Sep; 22(9): 1240–1249.
85. WINTER J, CAMERON J, CAMPBELL K, ARNOLD M, CHANG D, COLEMAN J, et al. 1423 Pancreaticoduodenectomies for Pancreatic Cancer: A Single-Institution Experience☆. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2006 Nov; 10(9): 1199–1211.
86. Mitsunaga S, Hasebe T, Kinoshita T, Konishi M, Takahashi S, Gotohda N, et al. Detail Histologic Analysis of Nerve Plexus Invasion in Invasive Ductal Carcinoma of the Pancreas and Its Prognostic Impact. *American Journal of Surgical Pathology*. 2007 Nov; 31(11): 1636–1644.
87. Makino I, Kitagawa H, Ohta T, Nakagawara H, Tajima H, Ohnishi I, et al. Nerve Plexus Invasion in Pancreatic Cancer. *Pancreas*. 2008 Nov; 37(4): 358–365.
88. Sai M, Mori H, Kiyonaga M, Kosen K, Yamada Y, Matsumoto S. Peripancreatic lymphatic invasion by pancreatic carcinoma: evaluation with multi-detector row CT. *Abdom Imaging*. 2010 Apr 30; 35(2): 154–162.
89. Gebhardt C, Meyer W, Reichel M, Wunsch PH. Prognostic factors in the operative treatment of ductal pancreatic carcinoma. *Langenbecks Arch Surg*. 2000 Jan 19; 385(1): 14–20.
90. SHIMADA K, SAKAMOTO Y, SANO T, KOSUGE T. The Role of Paraaortic Lymph Node Involvement on Early Recurrence and Survival after Macroscopic Curative Resection with Extended Lymphadenectomy for Pancreatic Carcinoma. *J Am Coll Surg*. 2006 Sep; 203(3): 345–352.

91. Matsumoto I, Murakami Y, Shinzeki M, Asari S, Goto T, Tani M, et al. Proposed preoperative risk factors for early recurrence in patients with resectable pancreatic ductal adenocarcinoma after surgical resection: A multi-center retrospective study. *Pancreatology*. 2015 Nov; 15(6): 674–680.
92. Niedergethmann M, Hildenbrand R, Wostbrock B, Hartel M, Sturm JW, Richter A, et al. High Expression of Vascular Endothelial Growth Factor Predicts Early Recurrence and Poor Prognosis after Curative Resection for Ductal Adenocarcinoma of the Pancreas. *Pancreas*. 2002 Aug;25(2):122–9.
93. Zhai LL, Wu Y, Huang DW, Tang ZG. Increased matrix metalloproteinase-2 expression and reduced tissue factor pathway inhibitor-2 expression correlate with angiogenesis and early postoperative recurrence of pancreatic carcinoma. *Am J Transl Res*. 2015; 7(11): 2412–2422.
94. Tzeng CWD, Abbott DE, Cantor SB, Fleming JB, Lee JE, Pisters PWT, et al. Frequency and Intensity of Postoperative Surveillance After Curative Treatment of Pancreatic Cancer: A Cost-Effectiveness Analysis. *Ann Surg Oncol*. 2013 Jul 14; 20(7): 2197–2203.
95. Tzeng CWD, Fleming JB, Lee JE, Wang X, Pisters PWT, Vauthey JN, et al. Yield of clinical and radiographic surveillance in patients with resected pancreatic adenocarcinoma following multimodal therapy. *HPB*. 2012 Jun;14(6):365–72.
96. Kayahara M, Nakagawara H, Kitagawa H, Ohta T. The Nature of Neural Invasion by Pancreatic Cancer. *Pancreas*. 2007 Oct;35(3):218–23.
97. Noto M, Miwa K, Kitagawa H, Kayahara M, Takamura H, Shimizu K, et al. Pancreas head carcinoma: frequency of invasion to soft tissue adherent to the superior mesenteric artery. *Am J Surg Pathol*. 2005 Aug;29(8):1056–61.
98. Kayahara M, Nagakawa T, Ohta T, Kitagawa H, Ueno K, Tajima H, et al. Analysis of paraaortic lymph node involvement in pancreatic carcinoma. *Cancer*. 1999 Feb 1;85(3):583–90.
99. Esposito I, Kleeff J, Bergmann F, Reiser C, Herpel E, Friess H, et al. Most Pancreatic Cancer Resections are R1 Resections. *Ann Surg Oncol*. 2008 Jun 20;15(6):1651–60.
100. Ishigami K, Yoshimitsu K, Irie H, Tajima T, Asayama Y, Hirakawa M, et al. Significance of perivascular soft tissue around the common hepatic and proximal superior mesenteric arteries arising after pancreaticoduodenectomy: evaluation with serial MDCT studies. *Abdom Imaging [Internet]*. 2008 Nov 25;33(6):654–61. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00261-008-9359-9>
101. Rieser CJ, Zenati M, Hamad A, Al Abbas AI, Bahary N, Zureikat AH, et al. CA19-9 on Postoperative Surveillance in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: Predicting Recurrence and Changing Prognosis over Time. *Ann Surg Oncol*. 2018 Nov 21;25(12):3483–91.

102. Kondo N, Murakami Y, Uemura K, Hayashidani Y, Sudo T, Hashimoto Y, et al. Prognostic Impact of Perioperative Serum CA 19-9 Levels in Patients with Resectable Pancreatic Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2010 Sep 25;17(9):2321–9.
103. Hata S, Sakamoto Y, Yamamoto Y, Nara S, Esaki M, Shimada K, et al. Prognostic Impact of Postoperative Serum CA 19-9 Levels in Patients with Resectable Pancreatic Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2012 Feb 24;19(2):636–41.
104. Ferrone CR, Finkelstein DM, Thayer SP, Muzikansky A, Castillo CF del, Warshaw AL. Perioperative CA19-9 Levels Can Predict Stage and Survival in Patients With Resectable Pancreatic Adenocarcinoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2006 Jun 20;24(18):2897–902.
105. Montgomery RC, Hoffman JP, Riley LB, Rogatko A, Ridge JA, Eisenberg BL. Prediction of recurrence and survival by post-resection CA 19-9 values in patients with adenocarcinoma of the pancreas. *Ann Surg Oncol*. 1997 Oct;4(7):551–6.
106. Sugiura T, Uesaka K, Kanemoto H, Mizuno T, Sasaki K, Furukawa H, et al. Serum CA19-9 is a Significant Predictor among Preoperative Parameters for Early Recurrence after Resection of Pancreatic Adenocarcinoma. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2012 May 13;16(5):977–85.
107. O'Reilly EM, Lowery MA. Postresection Surveillance for Pancreatic Cancer Performance Status, Imaging, and Serum Markers. *The Cancer Journal* [Internet]. 2012;18(6):609–13. Available from:
<http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00130404-201212000-00018>
108. Isaji S, Mizuno S, Windsor JA, Bassi C, Fernández-del Castillo C, Hackert T, et al. International consensus on definition and criteria of borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma 2017. *Pancreatology* [Internet]. 2018 Jan;18(1):2–11. Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1424390317308864>
109. Adham M, Mirza DF, Chapuis F, Mayer AD, Bramhall SR, Coldham C, et al. Results of vascular resections during pancreatectomy from two European centres: an analysis of survival and disease-free survival explicative factors. *HPB*. 2006 Dec;8(6):465–73.
110. Matsuda Y, Hagio M, Naito Z, Ishiwata T. Clinicopathological Features of 30 Autopsy Cases of Pancreatic Carcinoma. *Journal of Nippon Medical School*. 2012;79(6):459–67.
111. Katz MHG, Wang H, Fleming JB, Sun CC, Hwang RF, Wolff RA, et al. Long-Term Survival After Multidisciplinary Management of Resected Pancreatic Adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2009 Apr 5;16(4):836.
112. Jung W, Jang JY, Kang MJ, Chang YR, Shin YC, Chang J, et al. The clinical usefulness of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography–computed tomography (PET–CT) in follow-up of curatively resected pancreatic cancer patients. *HPB*. 2016 Jan;18(1).

113. Rijkers AP, Valkema R, Duivenvoorden HJ, van Eijck CHJ. Usefulness of F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography to confirm suspected pancreatic cancer: A meta-analysis. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)* [Internet]. 2014 Jul;40(7):794–804. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0748798314003783>
114. Israel O, Kuten A. Early detection of cancer recurrence: 18F-FDG PET/CT can make a difference in diagnosis and patient care. *J Nucl Med*. 2007 Jan;48 Suppl 1:28S-35S.
115. Daamen LA, Groot VP, Heerkens HD, Intven MPW, van Santvoort HC, Molenaar IQ. Systematic review on the role of serum tumor markers in the detection of recurrent pancreatic cancer. *HPB*. 2018 Apr;20(4):297–304.
116. Kitajima K, Murakami K, Yamasaki E, Kaji Y, Shimoda M, Kubota K, et al. Performance of Integrated FDG-PET/Contrast-enhanced CT in the Diagnosis of Recurrent Pancreatic Cancer: Comparison with Integrated FDG-PET/Non-contrast-enhanced CT and Enhanced CT. *Mol Imaging Biol*. 2010 Aug 1;12(4):452–9.
117. Rayamajhi S, Balachandran A, Katz M, Reddy A, Rohren E, Bhosale P. Utility of (18) F-FDG PET/CT and CECT in conjunction with serum CA 19-9 for detecting recurrent pancreatic adenocarcinoma. *Abdominal Radiology*. 2018 Feb 12;43(2):505–13.
118. Sperti C, Pasquali C, Bissoli S, Chierichetti F, Liessi G, Pedrazzoli S. Tumor Relapse after Pancreatic Cancer Resection is Detected Earlier by 18-FDG PET than by CT. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2010 Jan 24;14(1):131–40.
119. Jung W, Jang JY, Kang MJ, Chang YR, Shin YC, Chang J, et al. The clinical usefulness of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography–computed tomography (PET–CT) in follow-up of curatively resected pancreatic cancer patients. *HPB* [Internet]. 2016 Jan;18(1):57–64. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1365182X15000325>
120. Xu HX, Chen T, Wang WQ, Wu CT, Liu C, Long J, et al. Metabolic tumour burden assessed by 18F-FDG PET/CT associated with serum CA19-9 predicts pancreatic cancer outcome after resection. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014 Jun 13;41(6):1093–102.
121. Heinrich S, Goerres GW, Schäfer M, Sagmeister M, Bauerfeind P, Pestalozzi BC, et al. Positron Emission Tomography/Computed Tomography Influences on the Management of Resectable Pancreatic Cancer and Its Cost-Effectiveness. *Ann Surg*. 2005 Aug;242(2):235–43.
122. Lee SM, Kim TS, Lee JW, Kim SK, Park SJ, Han SS. Improved Prognostic Value of Standardized Uptake Value Corrected for Blood Glucose Level in Pancreatic Cancer Using F-18 FDG PET. *Clin Nucl Med*. 2011 May;36(5):331–6.
123. Hyun SH, Choi JY, Kim K, Kim J, Shim YM, Um SW, et al. Volume-Based Parameters of 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography Improve Outcome

- Prediction in Early-Stage Non–Small Cell Lung Cancer After Surgical Resection. *Ann Surg.* 2013 Feb;257(2):364–70.
124. Hatt M, Visvikis D, Albarghach NM, Tixier F, Pradier O, Cheze-le Rest C. Prognostic value of 18F-FDG PET image-based parameters in oesophageal cancer and impact of tumour delineation methodology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2011 Jul 2;38(7):1191–202.
125. Hyun SH, Ahn HK, Kim H, Ahn MJ, Park K, Ahn YC, et al. Volume-based assessment by 18F-FDG PET/CT predicts survival in patients with stage III non-small-cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2014 Jan 16;41(1):50–8.
126. Hiraoka N, Ino Y, Sekine S, Tsuda H, Shimada K, Kosuge T, et al. Tumour necrosis is a postoperative prognostic marker for pancreatic cancer patients with a high interobserver reproducibility in histological evaluation. *Br J Cancer.* 2010 Sep 24;103(7):1057–65.
127. Imam K, Bluemke DA. MR imaging in the evaluation of hepatic metastases. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 2000 Nov;8(4):741–56.
128. Westerdahl J, Andrén-Sandberg A, Ihse I. Recurrence of exocrine pancreatic cancer--local or hepatic? *Hepatogastroenterology.* 1993 Aug;40(4):384–7.
129. Ruf J, Hänninen EL, Oettle H, Plotkin M, Pelzer U, Stroszczyński C, et al. Detection of recurrent pancreatic cancer: Comparison of FDG-PET with CT/MRI. *Pancreatology.* 2005 Jan;5(2–3):266–72.
130. Jadvar H, Fischman AJ. Evaluation of pancreatic carcinoma with FDG PET. *Abdom Imaging.* 2001 May;26(3):254–9.
131. Casneuf V, Delrue L, Kelles A, Van Damme N, Van Huysse J, Berrevoet F, et al. Is combined 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography superior to positron emission tomography or computed tomography alone for diagnosis, staging and restaging of pancreatic lesions? *Acta Gastroenterol Belg.* 2007;70(4):331–8.
132. Karaalioglu B, Cakir T, Kutlu Y, Seker M, Bilici A. Integrated FDG-PET/CT contribution over cross-sectional imaging in recurrence or progression of pancreaticobiliary neoplasms. *Abdominal Radiology.* 2023 Nov 22;
133. Kitajima K, Murakami K, Yamasaki E, Fukasawa I, Inaba N, Kaji Y, et al. Accuracy of ¹⁸F-FDG PET/CT in Detecting Pelvic and Paraaortic Lymph Node Metastasis in Patients with Endometrial Cancer. *American Journal of Roentgenology.* 2008 Jun;190(6):1652–8.
134. Sironi S, Messa C, Mangili G, Zangheri B, Aletti G, Garavaglia E, et al. Integrated FDG PET/CT in Patients with Persistent Ovarian Cancer: Correlation with Histologic Findings. *Radiology.* 2004 Nov;233(2):433–40.

135. Pannu HK, Cohade C, Bristow RE, Fishman EK, Wahl RL. PET-CT detection of abdominal recurrence of ovarian cancer: radiologic? surgical correlation. *Abdom Imaging*. 2004 May 18;29(3).
136. Sironi S, Buda A, Picchio M, Perego P, Moreni R, Pellegrino A, et al. Lymph Node Metastasis in Patients with Clinical Early-Stage Cervical Cancer: Detection with Integrated FDG PET/CT. *Radiology*. 2006 Jan;238(1):272–9.
137. Motosugi U, Ichikawa T, Morisaka H, Sou H, Muhi A, Kimura K, et al. Detection of Pancreatic Carcinoma and Liver Metastases with Gadoteric Acid–enhanced MR Imaging: Comparison with Contrast-enhanced Multi–Detector Row CT. *Radiology*. 2011 Aug;260(2):446–53.
138. Sinaei M, Swallow C, Milot L, Moghaddam PA, Smith A, Atri M. Patterns and Signal Intensity Characteristics of Pelvic Recurrence of Rectal Cancer at MR Imaging. *RadioGraphics*. 2013 Sep;33(5):E171–87.
139. Fusari M, Maurea S, Imbriaco M, Mollica C, Avitabile G, Soscia F, et al. Comparison between multislice CT and MR imaging in the diagnostic evaluation of patients with pancreatic masses. *Radiol Med*. 2010 Apr 15;115(3):453–66.
140. Yusuf TE, Bhutani MS. Differentiating pancreatic cancer from pseudotumorous chronic pancreatitis. *Curr Gastroenterol Rep*. 2002 Apr;4(2):135–9.
141. HUANG WC, SHENG J, CHEN SY, LU JP. Differentiation between pancreatic carcinoma and mass-forming chronic pancreatitis: Usefulness of high *b* value diffusion-weighted imaging. *J Dig Dis*. 2011 Oct 29;12(5):401–8.
142. Akisik MF, Sandrasegaran K, Jennings SG, Aisen AM, Lin C, Sherman S, et al. Diagnosis of Chronic Pancreatitis by Using Apparent Diffusion Coefficient Measurements at 3.0-T MR Following Secretin Stimulation. *Radiology*. 2009 Aug;252(2):418–25.
143. Wiggermann P, Grützmann R, Weissenböck A, Kamusella P, Dittert DD, Stroszczyński C. Apparent diffusion coefficient measurements of the pancreas, pancreas carcinoma, and mass-forming focal pancreatitis. *Acta radiol*. 2012 Mar 1;53(2):135–9.
144. Yusuf TE, Bhutani MS. Differentiating pancreatic cancer from pseudotumorous chronic pancreatitis. *Curr Gastroenterol Rep*. 2002 Apr;4(2):135–9.
145. Ruf J, Hänninen EL, Oettle H, Plotkin M, Pelzer U, Stroszczyński C, et al. Detection of recurrent pancreatic cancer: Comparison of FDG-PET with CT/MRI. *Pancreatology*. 2005 Jan;5(2–3):266–72.
146. Cameron K, Golan S, Simpson W, Peti S, Roayaie S, Labow D, et al. Recurrent pancreatic carcinoma and cholangiocarcinoma: 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography (PET/CT). *Abdom Imaging*. 2011 Aug 5;36(4):463–71.

147. Sakane M, Tatsumi M, Kim T, Hori M, Onishi H, Nakamoto A, et al. Correlation between apparent diffusion coefficients on diffusion-weighted MRI and standardized uptake value on FDG-PET/CT in pancreatic adenocarcinoma. *Acta radiol.* 2015 Sep 1;56(9):1034–41.
148. Gu J, Khong PL, Wang S, Chan Q, LAW W, Zhang J. Quantitative Assessment of Diffusion-Weighted MR Imaging in Patients with Primary Rectal Cancer: Correlation with FDG-PET/CT. *Mol Imaging Biol* [Internet]. 2011 Oct 25;13(5):1020–8. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11307-010-0433-7>
149. Ho, Kung-Chu, Gigin Lin, Jiun-Jie Wang, Chyong-Huey Lai, Chee-Jen Chang TCY. Correlation of apparent diffusion coefficients measured by 3T diffusion-weighted MRI and SUV from FDG PET/CT in primary cervical cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.*
150. Wiggermann P, Grützmann R, Weissenböck A, Kamusella P, Dittert DD, Stroszczynski C. Apparent diffusion coefficient measurements of the pancreas, pancreas carcinoma, and mass-forming focal pancreatitis. *Acta radiol.* 2012 Mar 1;53(2):135–9.
151. Yoshikawa T, Kawamitsu H, Mitchell DG, Ohno Y, Ku Y, Seo Y, et al. ADC Measurement of Abdominal Organs and Lesions Using Parallel Imaging Technique. *American Journal of Roentgenology.* 2006 Dec;187(6):1521–1530.
152. Nitta T, Nakamura T, Mitsuhashi T, Asano T, Okamura K, Tsuchikawa T, et al. The impact of margin status determined by the one-millimeter rule on tumor recurrence and survival following pancreaticoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma. *Surg Today.* 2017 Apr 27;47(4):490–497.
153. Indolfi L, Ligorio M, Ting DT, Xega K, Tzafiriri AR, Bersani F, et al. A tunable delivery platform to provide local chemotherapy for pancreatic ductal adenocarcinoma. *Biomaterials.* 2016 Jul; 93:71–82.
154. Mullinax JE, Hernandez JM, Toomey P, Villadolid D, Bowers C, Cooper J, et al. Survival after pancreatectomy for pancreatic adenocarcinoma is not impacted by performance status. *The American Journal of Surgery.* 2012 Nov;204(5):704–8.
155. Kantor O, Talamonti MS, Stocker SJ, Wang CH, Winchester DJ, Bentrem DJ, et al. A Graded Evaluation of Outcomes Following Pancreaticoduodenectomy with Major Vascular Resection in Pancreatic Cancer. *Journal of Gastrointestinal Surgery.* 2016 Feb 22;20(2):284–92.
156. Fatima J. Pancreatoduodenectomy for Ductal Adenocarcinoma. *Archives of Surgery.* 2010 Feb 1;145(2):167.
157. Kalisvaart M, Broadhurst D, Marcon F, Pande R, Schlegel A, Sutcliffe R, et al. Recurrence patterns of pancreatic cancer after pancreatoduodenectomy: systematic review and a single-centre retrospective study. *HPB.* 2020 Sep;22(9):1240–9.

158. Esposito I, Kleeff J, Bergmann F, Reiser C, Herpel E, Friess H, et al. Most Pancreatic Cancer Resections are R1 Resections. *Ann Surg Oncol*. 2008 Jun 20;15(6):1651–60.
159. Raut CP, Tseng JF, Sun CC, Wang H, Wolff RA, Crane CH, et al. Impact of Resection Status on Pattern of Failure and Survival After Pancreaticoduodenectomy for Pancreatic Adenocarcinoma. *Ann Surg*. 2007 Jul;246(1):52–60.
160. Delpero JR, Bachellier P, Regenet N, Le Treut YP, Paye F, Carrere N, et al. Pancreaticoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma: a French multicentre prospective evaluation of resection margins in 150 evaluable specimens. *HPB*. 2014 Jan;16(1):20–33.
161. Choi SH, Kim HY, Hwang HK, Kang CM, Lee WJ. Oncologic Impact of Local Recurrence in Resected Pancreatic Cancer and Topographic Preference in Local Recurrence Patterns According to Tumor Location. *Pancreas*. 2020 Nov;49(10):1290–6.
162. Showalter TN, Rao AS, Rani Anne P, Rosato FE, Rosato EL, Andrel J, et al. Does Intraoperative Radiation Therapy Improve Local Tumor Control in Patients Undergoing Pancreaticoduodenectomy for Pancreatic Adenocarcinoma? A Propensity Score Analysis. *Ann Surg Oncol*. 2009 Aug 13;16(8):2116–22.
163. Indolfi L, Ligorio M, Ting DT, Xega K, Tzafiriri AR, Bersani F, et al. A tunable delivery platform to provide local chemotherapy for pancreatic ductal adenocarcinoma. *Biomaterials*. 2016 Jul;93:71–82.
164. Han SS, Jang JY, Kim SW, Kim WH, Lee KU, Park YH. Analysis of Long-term Survivors After Surgical Resection for Pancreatic Cancer. *Pancreas*. 2006 Apr;32(3):271–5.
165. Rau BM, Moritz K, Schuschon S, Alsfasser G, Prall F, Klar E. R1 resection in pancreatic cancer has significant impact on long-term outcome in standardized pathology modified for routine use. *Surgery*. 2012 Sep;152(3):S103–11.
166. Konstantinidis IT, Warshaw AL, Allen JN, Blaszkowsky LS, Castillo CF del, Deshpande V, et al. Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Ann Surg*. 2013 Apr;257(4):731–6.
167. Ferrone CR, Pieretti-Vanmarcke R, Bloom JP, Zheng H, Szymonifka J, Wargo JA, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma: Long-term survival does not equal cure. *Surgery*. 2012 Sep;152(3):S43–9.

Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije:

1. Saponjski D, Djuric Stefanovic A, Jovanovic MM, Jankovic A, Kovac J, Milosevic S, Stosic K, Pantovic J, Petrovic J, Kmezic S, Radenkovic D, Saranovic DS. Utility of MRI in detection of PET-CT proven local recurrence of pancreatic adenocarcinoma after surgery. *Med Oncol.* 2024 Jan 4;41(2):47. doi: 10.1007/s12032-023-02271-8. PMID: 38175487.

2. Šaponjski D, Đurić Stefanović A., Značaj magnetne rezonance u otkrivanju lokalnog recidiva adenocarcinoma pankreasa dokazanog PET-CT-om. *MedPodml* 2024, Vol. 75, br. 4.

BIOGRAFIJA

Klinički asist. dr Dušan Šaponjski je rođen 11. jula 1989. godine u Kladovu. Sa odličnim uspehom je završio osnovnu i srednju školu u Beogradu, nakon čega je upisao Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu i uspešno diplomirao u roku, 2014. godine, sa prosekom 8,79. Zaposlen je u Centru za radiologiju Univerzitetskog kliničkog centra Srbije od 2015. godine. Specijalista radiologije je od 2019. godine. Specijalističke akademske studije iz Radiologije odbranio je 2017. godine. Kao klinički asistent u nastavi na Katedri radiologije Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu radi od decembra 2022. godine. Radom na klinici je stekao veliko iskustvo u dijagnostici i onkološkom praćenju malignih bolesti digestivnog trakta.

Doktor Dušan Šaponjski učestvuje u naučnoistraživačkom radu u ustanovi u kojoj je zaposlen, što je rezultovalo značajnim publikacijama u domaćim i stranim časopisima. Autor je u publikacijama koje se odnose na radiološko-hirurško-patološku korelaciju malignih bolesti digestivnog sistema. Kontinuirano pohađa edukativne seminare i kongrese u zemlji i inostranstvu. Bio je na usavršavanjima u Nemačkoj i Austriji. Predavač je na evropskim kongresima radiologije (ECR), gastrointestinalne radiologije (ESGAR) i na nacionalnim radiološkim kongresima sa internacionalnim učešćem. Predsednik je Udruženja mladih radiologa Srbije, kao i sekretar Radiološke sekcije Srpskog lekarskog društva.

Изјава о ауторству

Име и презиме аутора Душана Шапоњског

Број индекса _____

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

Дијагностичка вредност морфолошких и функционалних томографских метода у детекцији постоперативних рецидива карцинома панкреаса

- резултат сопственог истраживачког рада;
- да дисертација у целини ни у деловима није била предложена за стицање друге дипломе према студијским програмима других високошколских установа;
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио/ла интелектуалну својину других лица.

Потпис аутора

У Београду, 02. 04. 2024.

Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора: Душан Шапоњски

Број индекса _____

Студијски програм: Докторске студије из Радиологије и нуклеарне медицине

Наслов рада: Дијагностичка вредност морфолошких и функционалних томографских метода у детекцији постоперативних рецидива карцинома панкреаса

Ментор: проф.др Александра Ђурић-Стефановић

Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла ради похрањивања у **Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду**.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског назива доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

Потпис аутора

У Београду, 02. 04. 2024.

Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

Дијагностичка вредност морфолошких и функционалних томографских метода у детекцији постоперативних рецидива карцинома панкреаса

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду и доступну у отвореном приступу могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство (CC BY)
2. Ауторство – некомерцијално (CC BY-NC)
3. **Ауторство – некомерцијално – без прерада (CC BY-NC-ND)**
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима (CC BY-NC-SA)
5. Ауторство – без прерада (CC BY-ND)
6. Ауторство – делити под истим условима (CC BY-SA)

Потпис аутора

У Београду, 02. 04. 2024.
