
TEZĂ DE DOCTORAT

Aportul tehnicilor de postprocesare radioimagistică utilizate în evaluarea patologiei glandelor salivare

Doctorand: **Delia-Doris Muntean**

Conducător de doctorat: **Prof.dr. Sorin Marian Duda**



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

CUPRINS

INTRODUCERE

STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

1. Elastografia multimodală a glandelor salivare majore

1.1. Elastografia - principii și metode

1.1.1. Elastografia prin deformare (Strain)

1.1.2. Elastografia prin unde de forfecare (Shear Wave)

1.1.3. Vâscoelastografia

1.2. Aplicații clinice ale elastografiei în patologia glandelor salivare

1.2.1. Patologii difuze ale glandelor salivare

1.2.1.1. Valori normale ale rigidității glandelor salivare

1.2.1.2. Sindromul Sjögren

1.2.1.3. Aspecte patologice postradioterapie

1.2.1.4. Sialolitiaza

1.2.2. Tumorile glandelor salivare

1.2.3. Provocări specifice ale elastografiei glandelor salivare

1.2.4. Vâscoelastografia – Ce știm până acum?

2. Radiomica IRM în evaluarea patologiei glandelor salivare

2.1. Generalități și proceduri implicate în radiomică

2.2. Aplicații ale radiomicii IRM în evaluarea patologiei glandelor salivare

2.2.1. Diagnosticul diferențial al tumorilor glandelor salivare

2.2.2. Sindromul Sjögren

2.2.3. Xerostomia postradioterapie

2.3. Provocări ale radiomicii

CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

1. Obiective

2. Studiul 1 - Viscosity Plane-wave UltraSound (Vi.PLUS) în evaluarea glandelor parotide și submandibulare ale subiecților sănătoși

2.1. Introducere

2.2. Obiective

2.3. Materiale și metode

2.4. Rezultate

2.5. Discuții

2.6. Concluzii

3. Studiul 2 – Evaluarea funcțională a glandelor salivare majore la subiecții sănătoși utilizând tehnicile Viscosity PLUS și elastografia 2D Shear-Wave PLUS

- 3.1. Introducere
- 3.2. Obiective
- 3.3. Materiale și metode
- 3.4. Rezultate
- 3.5. Discuții
- 3.6. Concluzii

4. Studiul 3 – Parametri radiomici asociați cu dezvoltarea limfomului în glandele parotide ale pacienților cu Sindrom Sjögren primar

- 4.1. Introducere
- 4.2. Obiective
- 4.3. Materiale și metode
- 4.4. Rezultate
- 4.5. Discuții
- 4.6. Concluzii

5. Studiul 4 – Rolul unui model radiomic în predicția malignității tumorilor glandei parotide

- 5.1. Introducere
- 5.2. Obiective
- 5.3. Materiale și metode
- 5.4. Rezultate
- 5.5. Discuții
- 5.6. Concluzii

6. Studiul 5 – Limfomul de țesut limfoid asociat mucoasei (MALT) al glandei parotide – prezentare de caz

- 6.1. Introducere
- 6.2. Prezentarea cazului și a rezultate imagistice
- 6.3. Discuții
- 6.4. Concluzii

7. Concluzii generale (rezumat)

8. Originalitate și contribuții inovatoare

Cuvinte cheie: glande salivare majore, vâscozitate, elastografia shear-wave, radiomica, IRM, sindrom Sjögren, tumori ale glandei parotide

INTRODUCERE

Patologia glandelor salivare prezintă un spectru larg, de la anomalii de dezvoltare, afecțiuni inflamatorii (acute cauzate de infecții sau litiază și cronice cauzate de boli autoimune sau secundar radioterapiei) până la diverse neoplazii de tip benign sau malign, toate acestea fiind asociate cu numeroase provocări atât diagnostice, cât și terapeutice.

Datorită localizării lor superficiale, glandele salivare sunt ușor accesibile ultrasonografiei (US) de înaltă rezoluție, care reprezintă tehnica imagistică efectuată de primă intenție atunci când este indicată clinic. Elastografia evaluează rigiditatea tisulară și oferă informații complementare ecografiei, fiind considerată un instrument de diagnostic valoros, în special în evaluarea patologiilor difuze ale glandelor salivare.

Elastografia este împărțită în principal în elastografia prin deformare și elastografia prin unde de forfecare, pornind de la ipoteza că structurile examinate prezintă un comportament simplu și sunt elastice, liniar uniforme și izotrope. Cu toate acestea, țesuturile moi biologice sunt caracterizate în mod natural de două proprietăți mecanice, elasticitatea și vâscozitatea, ambele influențând procesul de propagare a undelor de forfecare. Prin urmare, a apărut o nouă tehnică imagistică, vâscoelastografia, care evaluează atât elasticitatea, cât și vâscozitatea țesuturilor, prima fiind legată de viteza undei de forfecare, iar cea de-a doua de dispersia undei de forfecare.

Vâscoelastografia este în mare parte o tehnică neexplorată, având în vedere disponibilitatea sa limitată pe dispozitivele ecografice actuale. Prin urmare, un obiectiv principal al acestei teze a fost aprecierea contribuției acestei noi tehnici în evaluarea glandelor parotide și submandibulare, prin identificarea valorilor normale de referință ale vâscozității glandelor salivare, precum și explorarea funcțională a variației și corelației dintre vâscozitate și rigiditate ale glandelor salivare înainte și după stimularea cu un agent sialogog.

Radiomica reprezintă o tehnică inovatoare de postprocesare cantitativă a imaginilor medicale, bazată pe extragerea parametrilor de analiză texturală care pot cuantifica heterogenitatea în cadrul unei imagini, aceasta la rândul ei fiind considerată ca manifestare fenotipică a proceselor biologice.

În era medicinei precise și personalizate, radiomica a dobândit un interes din ce în ce mai crescut și s-a dovedit a fi un instrument de diagnostic complementar promițător, care ar putea oferi sprijin în luarea deciziilor clinice în diverse patologii, inclusiv în cele ce vizează glandele salivare.

Un al doilea obiectiv major al acestei teze a fost acela de a studia aplicațiile radiomicii în bolile autoimune inflamatorii care afectează glandele salivare, cum ar fi sindromul Sjögren primar (SSp), precum și în diagnosticul diferențial al tumorilor glandei parotide.

Din cauza statusului inflamator cronic, pacienții diagnosticați cu SSp prezintă caracteristic o acumulare crescută de țesut limfoid asociat mucoasei în glandele salivare și lacrimale. În consecință, acești pacienți prezintă un risc de până la 40 de ori mai mare de a dezvolta limfom, în special la nivelul glandei parotide, în comparație cu populația sănătoasă. Imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) este o tehnică utilă în stadializarea locală a limfoamelor asociate cu SSp ale glandelor salivare și lacrimale, însă până în prezent nu a fost realizat niciun studiu radiomic privind proliferarea limfomatoasă în SSp. Prin urmare, această teză își propune să evalueze valoarea potențială a radiomicii în descoperirea biomarkerilor de analiză texturală asociați cu dezvoltarea limfomului în glandele parotide ale pacienților cu SSp pe baza imaginilor de rezonanță magnetică, ceea ce ar putea oferi noi direcții în prognosticul bolii.

O altă dilemă de diagnostic se referă la diferențierea între tumorile benigne și maligne ale glandei parotide, aspect ce prezintă un impact deosebit de important asupra managementului terapeutic. Examinarea IRM multiparametrică reprezintă tehnica imagistică de referință în diagnosticarea și caracterizarea tumorilor glandei parotide, oferind o rezoluție de contrast excelentă între țesuturile moi. Cu toate acestea, în multe cazuri există caracteristici imagistice care se suprapun între tipurile de tumori, atât pe secvențe IRM convenționale, cât și pe cele funcționale. Astfel, detectarea precisă a malignității tumorilor glandei parotide rămâne o provocare.

Având în vedere că radiomica a câștigat recunoaștere ca un instrument non-invaziv promițător în imagistica oncologică, în special în clasificarea tumorilor, această teză a abordat, de asemenea, potențialul parametrilor radiomici IRM de a îmbunătăți acuratețea în detectarea malignității tumorilor glandei parotide, în comparație cu caracteristicile clinice și radiologice.

CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

Studiul 1 - Viscosity Plane-wave UltraSound (Vi.PLUS) în evaluarea glandelor parotide și submandibulare ale subiecților sănătoși

Introducere: Vâscozitatea este o proprietate mecanică importantă, direct legată de dispersia undelor de forfecare în interiorul țesuturilor. Scopul acestui studiu a fost de a stabili valoarea normală a vâscozității glandei parotide (GP) și a glandei submandibulare (GSM) într-un grup de subiecți sănătoși, utilizând noua tehnică Viscosity Plane-wave UltraSound (Vi.PLUS) și de a evalua influența vârstei și a genului asupra valorilor obținute.

Materiale și metode: Grupul de studiu a inclus un total de 49 de voluntari sănătoși (vârsta medie 31 de ani, 65% femei) examinați prospectiv între lunile februarie 2021 și martie 2021. Vâscozitatea atât a GP, cât și a GSM a fost măsurată cu ajutorul ecografului Aixplorer MACH 30 (SuperSonic Imagine, Aix-en-Provence, Franța) echipat cu un transductor convex C6-1X. S-a luat în considerare valoarea medie a trei măsurători valide (cuantificată în Pa.s).

Rezultate: Valoarea medie a vâscozității pentru GP a fost de 2.13 ± 0.23 Pa.s, semnificativ mai mică decât valoarea medie a vâscozității pentru GSM de 2.44 ± 0.35 Pa.s ($p < 0.0001$). S-a constatat o corelație negativă scăzută între vâscozitatea SMG și vârstă ($\rho = -0,38$, $p = 0.006$). Valorile vâscozității GSM au fost semnificativ mai mici în grupa de vârstă cuprinsă între 35-77 de ani (2.12 ± 0.35 Pa.s) decât în grupele de vârstă 25-34 ani (2.52 ± 0.36 Pa.s), respectiv 20-24 ani (2.53 ± 0.24 Pa.s), ($p < 0.05$). Valorile vâscozității ambelor glande salivare majore nu au prezentat diferențe semnificative între grupurile de sex.

Concluzii: Supersonic Vi.PLUS reprezintă o metodă neinvazivă, inovatoare și utilă de evaluare a vâscozității glandelor parotide și submandibulare. Vârsta este un potențial factor ce influențiază valorile vâscozității normale ale GSM.

Studiul 2 - Evaluarea funcțională a glandelor salivare majore la subiecții sănătoși utilizând tehnicile Viscosity PLUS și elastografia 2D Shear-Wave PLUS

Introducere: Țesuturile moi biologice sunt caracterizate de proprietăți vâscoelastice. Propagarea undelor de forfecare în interiorul țesuturilor este influențată atât de elasticitate, care este legată de viteza undelor de forfecare, cât și de vâscozitate, care este legată de dispersia undelor de forfecare. Acest studiu a avut ca scop evaluarea funcțională a glandelor parotide (GP) și a glandelor submandibulare (GSM) la un grup de 40 de subiecți sănătoși, utilizând tehnicile noi Viscosity PLUS (Vi.PLUS) și elastografia 2D-SWE.PLUS.

Materiale și metode: Vâscozitatea și rigiditatea GP și GSM au fost măsurate înainte și după stimularea gustativă cu un agent sialogog (suc de lămâie) cu ajutorul ecografului SuperSonic MACH 30 echipat cu un transductor convex C6-1X.

Rezultate: GP a prezentat valori medii ale vâscozității și rigidității bazale de 2.10 ± 0.19 Pa.s, respectiv 11.32 ± 1.91 kPa, valori care au crescut semnificativ post-stimulare la 2.39 ± 0.17 Pa.s ($p < 0.001$), respectiv 12.58 ± 1.92 kPa ($p < 0.001$). GSM nu a prezentat valori statistic crescute ale vâscozității și rigidității în urma stimulării (2.31 ± 0.15 Pa.s față de 2.37 ± 0.18 Pa.s, $p = 0.086$, respectiv 10.40 ± 1.64 kPa față de 10.90 ± 1.98 kPa, $p = 0.074$). Măsurătorile Vi.PLUS au prezentat o corelație pozitivă bună cu 2D-SWE.PLUS pentru GP și GSM, înainte și după stimulare. Sexul și valorile IMC nu au fost factori care să influențeze acești doi parametri.

Concluzii: Vi.PLUS reprezintă o tehnică imagistică inovatoare, non-invazivă, care împreună cu 2D-SWE.PLUS se dovedește a fi utilă în evaluarea funcțională a glandelor salivare majore ale subiecților sănătoși.

Studiul 3 – Parametri radiomici asociați cu dezvoltarea limfomului în glandele parotide ale pacienților cu Sindrom Sjögren primar

Introducere: Limfomul non-Hodgkin (LNH) reprezintă o complicație gravă și principala cauză a morbidității la pacienții cu Sindrom Sjögren primar (SSp). Acest studiu își propune să evalueze rolul analizei texturale (AT) în descoperirea unor parametri imagistici predictivi ai limfomului în parenchimul glandelor parotide (GP) la pacienții cu SSp, ca un pas important în optimizarea tratamentului și a urmăririi imagistice.

Materiale și metode: Acest studiu retrospectiv a inclus un total de 36 de pacienți (91,6 % de sex feminin) diagnosticați cu SSp conform criteriilor ACR-EULAR (24 de subiecți cu SSp și fără proliferare limfomatoasă; 12 subiecți cu SSp și dezvoltare LNH în GP, confirmată histopatologic). Toți subiecții au efectuat examinarea IRM între ianuarie 2018 și octombrie 2022. Secvența STIR PROPELLER în plan coronal a fost utilizată pentru segmentare și AT utilizând software-ul MaZda5. În total 65 de GP au fost supuse segmentării și extracției parametrilor texturali (48 GP au fost incluse în grupul de control SSp și 17 GP au fost incluse în grupul LNH-SSp).

Rezultate: În urma tehnicilor de reducere a parametrilor, analizei univariate și regresiei multivariate, următorii parametri texturali s-au dovedit a fi asociați în mod independent cu dezvoltarea LNH în SSp: CH4S6_Sum_Variance și CV4S6_Inverse_Difference_Moment, cu o arie sub curba ROC de 0.800, respectiv 0.875. Modelul radiomic (rezultat prin combinarea celor doi parametri texturali), a prezentat o sensibilitate de 94,12% și o specificitate de 85,42% în diferențierea celor două grupuri studiate, atingând cea mai mare arie sub curba ROC de 0,931 pentru valoarea cut-off aleasă de 1,556.

Concluzii: Acest studiu sugerează rolul potențial al radiomicii în dezvăluirea unor noi biomarkeri imagistici care ar putea servi ca predictorii utili pentru dezvoltarea limfomului la pacienții cu SSp. Sunt recomandate cercetări suplimentare pe cohorte multicentrice pentru a confirma rezultatele obținute și beneficiul suplimentar al analizei texturale în stratificarea riscului pentru pacienții cu SSp.

Studiul 4 – Rolul unui model radiomic în predicția malignității tumorilor glandelor parotide

Introducere: Radiomica a fost recunoscută recent ca o nouă abordare neinvazivă promițătoare în imagistica oncologică, în special în ceea ce privește clasificarea tumorilor, și are potențialul de a deveni un instrument de diagnostic suplimentar care ar putea oferi sprijin în luarea deciziilor clinice. Scopul acestui studiu a fost de a evalua capacitatea biomarkerilor de analiză texturală IRM de a diferenția între tumorile benigne ale glandei parotide (TBGP) și tumorile maligne ale glandei parotide (TMGP).

Materiale și metode: Acest studiu retrospectiv a inclus 93 de pacienți care au efectuat examinări IRM ale regiunii cervicale (78 de pacienți care au prezentat tumoră unică, în timp ce 15 pacienți au prezentat două tumori parotidiene). Un total de 108 tumori parotidiene cu confirmare histologică au fost eligibile pentru analiza radiomică și au fost distribuite într-un set de training ($n = 83$; 58 TBGP; 25 TMGP) și un set de testare ($n = 25$; 16 TBGP; 9 TMGP). Caracteristicile radiomice au fost extrase din segmentările 3D ale tumorilor parotidiene efectuate pe secvențele T2 și T1 post-contrast cu saturație de grăsime. În urma tehnicilor de reducere a parametrilor de radiomică, inclusiv analiza de regresie LASSO, a fost construită o semnătură radiomică (SR) cu cinci caracteristici radiomice.

Rezultate: SR a prezentat o bună performanță diagnostică în diferențierea tumorilor, obținând o arie sub curba ROC (AUC) de 0.852 ($p < 0.001$) în setul de training și de 0.786 ($p = 0.017$) în setul de testare. În ambele seturi de date, SR s-a dovedit a avea valori mai mici în grupul TBGP în comparație cu grupul TMGP ($p < 0.001$, respectiv $p = 0.023$). Analiza multivariată a relevat faptul că SR a fost independent asociată cu malignitatea tumorilor parotidene, împreună cu marginile imprecise delimitate ale tumorii ($p = 0.031$, respectiv $p = 0.001$). Modelul complex, care a utilizat date clinice, caracteristici IRM și SR, a prezentat o valoare mai mare a performanței diagnostice (AUC de 0.976) în comparație cu SR.

Concluzii: Caracteristicile radiomice bazate pe IRM ar putea reprezenta potențiali biomarkeri imagistici complementari analizei imagistice clasice, capabili să facă distincția între tumorile benigne și cele maligne ale glandei parotide.

Studiul 5 – Limfomul de țesut limfoid asociat mucoasei (MALT) al glandei parotide – prezentare de caz

Rezumat: Limfomul de țesut limfoid asociat mucoasei (MALT) al glandei parotide este o entitate rară în rândul tumorilor capului și gâtului. Raportăm cazul unui pacient cu antecedente medicale de limfom non-Hodgkin difuz cu celule mari B cu remisie completă în urma chimioterapiei, care s-a prezentat șapte ani mai târziu cu o tumefacție dură, nedureroasă și progresivă a glandei parotide drepte. Ecografia și examinarea IRM multiparametrică au evidențiat caracteristici sugestive pentru o tumoră malignă. În consecință, s-au efectuat biopsii sub ghidaj ecografic, iar rezultatul histopatologic a fost un limfom MALT. Particularitățile cazului sunt dezvoltarea secvențială a două tipuri histopatologice diferite de limfom non-Hodgkin, ambele de linie celulară B, precum și evidențierea rolului complementar al investigațiilor imagistice și paraclinice efectuate pentru a ajunge la diagnosticul final.

Originalitate și contribuții inovatoare

Originalitatea acestei teze constă în primul rând în includerea și analiza a două tehnici imagistice noi: vâscoelastografia și radiomica IRM.

Pentru prima dată, am evaluat vâscozitatea glandelor salivare majore și am furnizat valori normale de referință pentru glandele parotide și submandibulare. În plus, am realizat primul studiu funcțional care a analizat atât modificările vâscozității, cât și ale elasticității în parenchimul glandelor salivare majore normale, înainte și după stimularea cu un agent sialogog. Datele generate ar putea servi ca valori de referință în viitoarele studii axate pe patologia inflamatorie a glandelor salivare cauzată de agenți infecțioși, sialolitiază sau afecțiuni autoimune.

Am realizat singurul studiu publicat în literatura de specialitate până în prezent, care a identificat caracteristici radiomice asociate cu dezvoltarea limfomului non-Hodgkin în glandele parotide ale pacienților cu sindromul Sjögren primar, care ar putea servi ca biomarkeri prognostici. De asemenea, a fost propusă o nouă semnătură radiomică pentru a diferenția tumorile benigne și maligne ale glandei parotide, utilizând caracteristici extrase din mai multe secvențe IRM. Deși tumorile glandei parotide sunt entități rare și atingerea unei dimensiuni reprezentative ale eșantionului cu confirmare histologică este un proces de lungă durată, am reușit să construim o bază de date extinsă care a permis împărțirea datelor în grupuri de antrenare și de testare, ceea ce este de o importanță capitală în studiile radiomice.

Pacienții cu Sindromul Sjögren primar sunt rari, iar pacienții cu Sindromul Sjögren primar care dezvoltă limfom sunt și mai rari. Același lucru este valabil și pentru pacienții cu tumori ale glandei parotide. Astfel de cazuri sunt în general examinate în centrele terțiare, prin urmare, colaborarea strânsă și eficientă între departamentele de radiologie, reumatologie, chirurgie oromaxilofacială și morfopatologie a făcut posibilă această cercetare.

PhD THESIS

The contribution of postprocessing imaging techniques in the assessment of salivary gland diseases

PhD Student: **Delia-Doris Muntean**

PhD Supervisor: **Prof. dr. Sorin Marian Dudea**



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

CONTENTS

INTRODUCTION

CURRENT STATE OF THE ART

1. Multimodal elastography of the main salivary glands

- 1.1. Elastography principles and methods
 - 1.1.1. Strain Elastography
 - 1.1.2. Shear Wave Elastography
 - 1.1.3. Viscoelastography – “the new actor on stage”
- 1.2. Clinical applications of elastography in salivary gland pathology
 - 1.2.1. Diffuse salivary gland diseases
 - 1.2.1.1. Normal values of salivary glands’ stiffness
 - 1.2.1.2. Primary Sjögren’s Syndrome
 - 1.2.1.3. Radiation therapy-induced injuries
 - 1.2.1.4. Sialolithiasis
 - 1.2.2. Salivary glands tumors
 - 1.2.3. Specific challenges of salivary gland elastography
 - 1.2.4. Viscoelastography – What do we know so far?

2. MRI radiomics in salivary glands pathology

- 2.1. Background information and radiomics pathway
- 2.2. MRI radiomics application in salivary gland imaging
 - 2.2.1. Differential diagnosis of salivary gland tumors
 - 2.2.2. Primary Sjögren’s Syndrome
 - 2.2.3. Radiation therapy-induced xerostomia
- 2.3. Radiomics challenges

PERSONAL CONTRIBUTION

1. OBJECTIVES

2. Study 1 - Viscosity Plane-wave UltraSound (Vi.PLUS) in the assessment of parotid and submandibular glands in healthy subjects

- 2.1. Introduction
- 2.2. Objectives
- 2.3. Materials and Methods
- 2.4. Results
- 2.5. Discussions
- 2.6. Conclusions

3. Study 2 - Functional Evaluation of Major Salivary Glands Using Viscosity PLUS and 2D Shear-Wave PLUS Elastography Techniques in Healthy Subjects

- 3.1. Introduction
- 3.2. Objectives
- 3.3. Materials and Methods
- 3.4. Results
- 3.5. Discussions
- 3.6. Conclusions

4. Study 3 - Radiomic Features Associated with Lymphoma Development in the Parotid Glands of Patients with Primary Sjögren's Syndrome

- 4.1. Introduction
- 4.2. Objectives
- 4.3. Materials and Methods
- 4.4. Results
- 4.5. Discussions
- 4.6. Conclusions

5. Study 4 - The Role of an MRI-Based Radiomic Signature in Predicting Malignancy of Parotid Gland Tumors

- 5.1. Introduction
- 5.2. Objectives
- 5.3. Materials and Methods
- 5.4. Results
- 5.5. Discussions
- 5.6. Conclusions

6. Study 5 - Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the parotid gland - a case report

- 6.1. Introduction
- 6.2. Case report and imaging findings
- 6.3. Discussions
- 6.4. Conclusions

7. General conclusions (summary)

8. Originality and innovative contribution

Key words: major salivary glands, viscosity, shear-wave elastography, radiomics, MRI, Sjögren's Syndrome, parotid gland tumors

INTRODUCTION

Salivary glands, as an organ system, encompass one of the widest spectrums of pathology, ranging from developmental anomalies, inflammatory disorders (acute caused by infections or lithiasis, and chronic caused by autoimmune diseases or following radiotherapy) to various benign and malignant neoplasms, posing significant diagnostic and therapeutical challenges.

Due to their superficial location, salivary glands are easily accessible to high-resolution ultrasonography (US), which represents the initially performed imaging technique when clinically indicated. Elastography assesses tissue stiffness and provides complementary information to conventional US, being regarded as a valuable diagnostic tool, especially in the assessment of diffuse salivary gland pathologies.

Elastography is mainly divided into strain elastography and shear wave elastography, following the assumption that the examined structures present a simple behavior and are elastic, linearly uniform, and isotropic. However, biological soft tissues are naturally characterized by two mechanical properties, elasticity, and viscosity, both influencing the shear wave propagation process. Therefore, a novel imaging technique has emerged, viscoelastography, which assesses both tissue elasticity and viscosity, the former linked to shear wave speed and the latter linked to shear wave dispersion.

Viscoelastography is largely unexplored, given its limited availability on the current US device systems. Therefore, one major aim of this thesis was to assess the contribution of this novel technique in the evaluation of the parotid and submandibular glands, by providing reference normal viscosity values and assessing the functional parenchymal stiffness and viscosity variation and correlation before and after sialogogue stimulation.

Radiomics represents an innovative quantitative post-processing technique of medical images, based on the extraction of textural analysis parameters that can quantify the heterogeneity within an image, which is thought to reflect the phenotypic manifestation of biological processes.

In the era of precise and personalized medicine, radiomics has gained increasing interest and proved to be a promising complementary diagnostic tool that might offer support in the clinical decision-making scenarios in various pathologies, including the ones regarding the salivary glands.

A second major objective of this thesis was to study the applications of radiomics in inflammatory autoimmune diseases affecting the salivary glands, such as primary Sjögren's Syndrome (pSS), as well as in the differential diagnosis of parotid gland tumors.

Patients diagnosed with pSS are characterized by an increased accumulation of mucosa-associated lymphoid tissue in the salivary and lacrimal glands due to chronic inflammation. Consequently, these patients present up to 40-fold higher risk of developing lymphoma, especially in the parotid gland, compared to the healthy population. Magnetic resonance imaging (MRI) is a useful technique in the local staging of pSS-associated lymphomas of salivary and lacrimal glands, however, to the best of our knowledge, no radiomic study regarding lymphomatous proliferation in pSS has been performed so far. Therefore, this thesis aims to evaluate the potential value of radiomics in discovering textural analysis biomarkers associated with lymphoma development in the parotid glands of patients with pSS based on MR images, which might provide new directions in the disease prognosis.

Another diagnostic dilemma refers to the differentiation between benign and malignant parotid gland tumors (PGT), which is of paramount importance as it impacts therapeutical management. Multiparametric MRI represents the gold-standard imaging technique in diagnosing and characterizing PGT, offering a high soft tissue contrast resolution. However, there are still overlapping imaging features between tumoral types, both on conventional and functional MRI sequences. Thus, accurate malignancy detection remains a challenge.

As radiomics has gained recognition as a promising non-invasive tool in oncological imaging, especially in tumor classification, this thesis has also addressed the potential of MRI radiomic parameters to improve the accuracy in detecting malignancy of PGT, in comparison to clinical and radiological features.

PERSONAL CONTRIBUTION

Study 1 - Viscosity Plane-wave UltraSound (Vi.PLUS) in the assessment of parotid and submandibular glands in healthy subjects

Introduction: Viscosity is an important mechanical property directly linked to the shear wave dispersion within tissues. The purpose of this study was to establish the normal viscosity value of the parotid gland (PG) and submandibular gland (SMG) in a group of healthy subjects, using the novel Viscosity Plane-wave UltraSound (ViPLUS) technique, and to assess its potential dependence on gender and age.

Material and methods: The study group included a total of 49 healthy volunteers (median age 31, 65% females) prospectively examined between February 2021 and March 2021. The viscosity of both PG and SMG was measured using the new Aixplorer MACH 30 ultrasound system (SuperSonic Imagine, Aix-en-Provence, France) equipped with a curvilinear C6-1X transducer. The mean value of three valid measurements was considered (quantified in Pa.s).

Results: The mean viscosity value for the PG was 2.13 ± 0.23 Pa.s, significantly lower than the mean viscosity value of the SMG 2.44 ± 0.35 Pa.s ($p < 0.0001$). A negative low correlation between SMG viscosity and age was found ($\rho = -0.38$, $p = 0.006$). Viscosity values of the SMG were significantly lower in the age group between 35-77 years (2.12 ± 0.35 Pa.s) than in the age groups 25-34 years (2.52 ± 0.36 Pa.s), and 20-24 years (2.53 ± 0.24 Pa.s), respectively ($p < 0.05$). Viscosity values of both salivary glands did not differ significantly between gender groups.

Conclusions: Supersonic ViPLUS represents an innovative and useful non-invasive method to assess the viscosity of the parotid and submandibular glands. Age is a potential confounding factor in the evaluation of normal SMG viscosity.

Study 2 - Functional Evaluation of Major Salivary Glands Using Viscosity PLUS and 2D Shear-Wave PLUS Elastography Techniques in Healthy Subjects

Introduction: Biological soft tissues are characterized by viscoelastic properties. The propagation of shear waves within tissues is influenced by both elasticity, which is linked to the shear wave speed, and viscosity, which is linked to the shear wave dispersion. This study aimed to functionally assess the parotid glands (PG) and submandibular glands (SMG) in a group of 40 healthy subjects using the novel Viscosity PLUS (Vi.PLUS) and 2D Shear-Wave Elastography PLUS (2D-SWE.PLUS) techniques.

Material and methods: The viscosity and stiffness of PG and SMG were measured before and after gustatory stimulation with a sialagogue agent (commercially available lemon juice) using the new SuperSonic MACH 30 ultrasound system equipped with a curvilinear C6-1X transducer.

Results: PG presented a mean basal viscosity and stiffness of 2.10 ± 0.19 Pa.s and 11.32 ± 1.91 kPa, respectively, which significantly increased poststimulation to 2.39 ± 0.17 Pa.s ($p < 0.001$) and 12.58 ± 1.92 kPa ($p < 0.001$), respectively. SMG did not present statistically increased values of viscosity and stiffness following stimulation (2.31 ± 0.15 Pa.s vs. 2.37 ± 0.18 Pa.s, $p = 0.086$, and 10.40 ± 1.64 kPa vs. 10.90 ± 1.98 kPa, $p = 0.074$, respectively). Vi.PLUS measurements presented a good positive correlation with 2D-SWE.PLUS values for PG and SMG, before and after stimulation. Gender and BMI were not confounding factors for these two parameters.

Conclusions: Vi.PLUS represents an innovative non-invasive imaging technique that, together with 2D-SWE.PLUS proves to be useful in functionally assessing the major salivary glands in healthy subjects.

Study 3 - Radiomic Features Associated with Lymphoma Development in the Parotid Glands of Patients with Primary Sjögren's Syndrome

Introduction: Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) represents a severe complication and the main cause of morbidity in patients with primary Sjögren's syndrome (pSS). This study aimed to assess the role of textural analysis (TA) in revealing lymphoma-associated imaging parameters in the parotid gland (PG) parenchyma of patients with pSS.

Material and methods: This retrospective study included a total of 36 patients (54.93 ± 13.34 years old; 91.6% females) diagnosed with pSS according to the American College of Rheumatology and the European League Against Rheumatism criteria (24 subjects with pSS and no lymphomatous proliferation; 12 subjects with pSS and NHL development in the PG, confirmed by the histopathological analysis). All subjects underwent MR scanning between January 2018 and October 2022. The coronal STIR PROPELLER sequence was employed to segment PG and perform TA using the MaZda5 software. A total of 65 PGs underwent segmentation and texture feature extraction (48 PGs were included in the pSS control group, and 17 PGs were included in the pSS NHL group).

Results: Following parameter reduction techniques, univariate analysis, multivariate regression, and receiver operating characteristics (ROC) analysis, the following TA parameters proved to be independently associated with NHL development in pSS: CH4S6_Sum_Variance and CV4S6_Inverse_Difference_Moment, with an area under ROC of 0.800 and 0.875, respectively. The radiomic model (resulting by combining the two previously independent TA features), presented 94.12% sensitivity and 85.42%

specificity in differentiating between the two studied groups, reaching the highest area under ROC of 0.931 for the chosen cutoff value of 1.556.

Conclusions: This study suggests the potential role of radiomics in revealing new imaging biomarkers that might serve as useful predictors for lymphoma development in patients with pSS. Further research on multicentric cohorts is warranted to confirm the obtained results and the added benefit of TA in risk stratification for patients with pSS.

Study 4 - The Role of an MRI-Based Radiomic Signature in Predicting Malignancy of Parotid Gland Tumors

Introduction: Radiomics has recently gained recognition as a promising new non-invasive approach in oncological imaging, especially related to tumor classification, and has the potential to become an additional diagnostic tool that might offer support in the clinical decision-making scenario. The aim of this study was to assess the ability of MRI radiomic features to differentiate between benign parotid gland tumors (BPGT) and malignant parotid gland tumors (MPGT).

Materials and methods: This retrospective study included 93 patients who underwent MRI examinations of the head and neck region (78 patients presenting unique PGT, while 15 patients presented double PGT). A total of 108 PGT with histological confirmation were eligible for the radiomic analysis and were assigned to a training group (n = 83; 58 BPGT; 25 MPGT) and a testing group (n = 25; 16 BPGT; 9 MPGT). The radiomic features were extracted from 3D segmentations of the PGT on the T2-weighted and fatsaturated, contrast-enhanced T1-weighted images. Following feature reduction techniques, including LASSO regression analysis, a radiomic signature (RS) was built with five radiomic features.

Results: The RS presented a good diagnostic performance in differentiating between PGT, achieving an area under the curve (AUC) of 0.852 ($p < 0.001$) in the training set and 0.786 ($p = 0.017$) in the testing set. In both datasets, the RS proved to have lower values in the BPGT group as compared to MPGT group ($p < 0.001$ and $p = 0.023$, respectively). The multivariate analysis revealed that RS was independently associated with PGT malignancy, together with the ill-defined margin pattern ($p = 0.031$, $p = 0.001$, respectively). The complex model, using clinical data, MRI features and the RS, presented a higher diagnostic performance (AUC of 0.976) in comparison to the RS alone.

Conclusions: MRI-based radiomic features could be considered potential additional imaging biomarkers able to discriminate between benign and malignant parotid gland tumors.

Study 5 - Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the parotid gland - a case report

Summary: Mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma of the parotid gland is a rare entity among head and neck tumours. We report a case of a patient with a medical history of diffuse large B-cell Non-Hodgkin Lymphoma with complete remission following chemotherapy, who presented seven years afterwards with a progressive painless hard swelling of the right parotid gland. Ultrasonography followed by contrast-enhanced MRI features was consistent with a malignant tumour. Consequently, fine and core needle aspiration biopsy were performed under ultrasound guidance and the final histopathological result was MALT lymphoma of the parotid gland. The most important particularity of the case is the sequential development of two different histopathological types of Non-Hodgkin Lymphoma, both of B-cell lineage.

Originality and innovative contribution

The originality of this thesis resides primarily in the inclusion and analysis of two novel imaging techniques: viscoelastography and MRI radiomics.

For the first time, we assessed the viscosity of major salivary glands and provided normal reference values for the parotid and submandibular glands. Furthermore, we performed the first functional study that analyzed both viscosity and elasticity changes in the parenchyma of normal major salivary glands, before and after stimulation with a sialagogue agent. The generated data might serve as reference values in future studies focused on the inflammatory pathology of the salivary glands caused by infectious agents, sialolithiasis, or autoimmune disorders.

To the best of our knowledge, we have carried out the only study published in the literature so far, which identified radiomic features associated with non-Hodgkin lymphoma development in the parotid glands of patients with primary Sjögren's Syndrome (pSS), which might serve as useful prognostic biomarkers.

A new radiomic signature was proposed to differentiate between benign and malignant parotid gland tumors, using features extracted from multiple MRI sequences. Although parotid gland tumors are rare entities and reaching a representative sample size with histological confirmation is a long-time process, we managed to construct an extensive database which allowed the split of data into training and testing groups, which is of paramount importance in radiomic studies.

Patients with pSS are rare and patients with pSS who develop lymphoma are even rarer. The same is true for patients with parotid gland tumors. Such cases are generally examined in tertiary centers, therefore the strong and effective collaboration between the radiological, rheumatological, oromaxillofacial surgery, and morphopathology departments made this research possible.