

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

TEZĂ DE DOCTORAT
LEZIUNI CHISTICE PANCREATICE

Doctorand **Miruna-Patricia Șurariu (Olar)**

Conducător de doctorat Prof.dr. **Andrada Seicean**



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

CUPRINS

INTRODUCERE	13
STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	
1. Clasificarea leziunilor chistice pancreatice	17
1.1. Leziuni chistice non-neoplazice	19
1.2. Leziuni chistice neoplazice	19
1.2.1 Non-mucinoase	19
1.2.2. Mucinoase	19
2. Diagnosticul leziunilor chistice pancreatice	22
2.1. Imagistic	22
2.2. Puncția fin aspirativă ghidată eco-endoscopic (EUS-FNA)	27
2.3. Alte metode de diagnostic	34
3. Abordarea terapeutică a leziunilor chistice pancreatice	35
3.1. Tratament chirurgical	36
3.2. Alte metode de tratament	38
3.3. Supraveghere	39
4. Concluzii	40
CONTRIBUȚIA PERSONALĂ	
1. Ipoteza de lucru/obiective	43
2. Metodologie generală	43
3. Studiul I. Utilitatea clinică a puncției fin aspirative ghidate prin contrast în diagnosticul leziunilor chistice pancreatice	45
3.1. Introducere	45
3.2. Ipoteza de lucru/obiective	45
3.3. Material și metodă	46
3.4. Rezultate	49
3.5. Discuții	58
3.6. Concluzii	60
4. Studiul II. Rolul Lipocalinei asociată gelatinazei neutrofilice (Ngal) în diferențierea leziunilor chistice pancreatice mucinoase	61
4.1. Introducere	61
4.2. Ipoteza de lucru/obiective	62
4.3. Material și metodă	62
4.4. Rezultate	66
4.5. Discuții	73
4.6. Concluzii	75
5. Studiul III. Neoplasmul pseudopapilar solid, de la diagnostic la tratament - serie de cazuri dintr-un centru terțiar	77

5.1. Introducere	77
5.2. Ipoteza de lucru/obiective	78
5.3. Material și metodă	78
5.4. Rezultate	78
5.5. Discuții	88
5.6. Concluzii	91
6. Concluzii generale	93
7. Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei	95
REFERINȚE	97

Cuvinte cheie: leziuni chistice pancreatice, chisturi mucinoase, pseudochisturi, , eco-endoscopie, biopsie fin aspirativa ghidată eco-endoscopic

INTRODUCERE

Leziunile chistice pancreatice, deși considerate leziuni rare, sunt tot mai des descoperite în practica clinică și reprezintă o adevărată provocare diagnostică și terapeutică. Chisturile pancreatice se împart în două categorii, mucinoase și non-mucinoase. Distincția dintre cele două este crucială datorită posibilității de evoluție spre malignitate a celor mucinoase, necesitând astfel abordări terapeutice diferite. Leziunile mucinoase sunt reprezentate în principal de neoplasmul mucinos papilar intraductal pancreatic și de chistadenoamele mucinoase, ambele putând evolua spre cancer pancreatic. Leziunile non-mucinoase sunt reprezentate în principal de pseudochisturile pancreatice care apar după episoade de pancreatită acută și de chistadenoamele seroase, acestea fiind afecțiuni benigne, fără potențial oncogen.

Etiologia leziunilor chistice, exceptând pseudochisturile, este incomplet elucidată, ambele sexe fiind afectate în proporție aproximativ egală.

Lucrarea de față își propune îmbunătățirea diagnosticului acestor leziuni, prin găsirea unor elemente noi de discriminare imagistică și biochimică între diferitele tipuri de chisturi pancreatice, contribuind la un management mai bun al acestor pacienți. Chirurgia pancreatică, grevată de multe riscuri și complicații pe termen scurt și lung, poate fi evitată la unii pacienți printr-un diagnostic corect preoperator. De asemenea, supravegherea excesivă, care reduce calitatea vieții pacienților, poate fi redusă. Nu în ultimul rând, îndrumarea corectă a pacienților cu afecțiuni premaligne spre intervenții chirurgicale curative, cu prognostic mult superior față de cancerul pancreatic invaziv, care are posibilități limitate de tratament și o supraviețuire extrem de precară.

STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

Stadiul actual al cunoașterii este structurat în 3 capitole. În aceste capitole sunt redate cele mai importante și noi date din literatura de specialitate referitoare la leziunile chistice pancreatice.

Primul capitol, Clasificarea chisturilor pancreatice, constă în descrierea diferitelor tipuri de chisturi pancreatice și caracterizarea acestora din punct de vedere a potențialului evolutiv spre malignitate, date legate de incidență, vârstă de apariție și localizare preferențială.

Al doilea capitol, Diagnosticul leziunilor chistice pancreatice, descrie principalele metode imagistice, biologice și citologice de diagnostic. Este discutat rolul ecoendoscopiei în diagnosticul leziunilor chistice. Această tehnică minim invazivă permite o apreciere precisă a morfologiei chisturilor, dar și obținerea de probe din peretele, septele, componentele solide și mostre de lichid intrachistic în vederea analizei citologice și a determinărilor biochimice sau genetice care permit un diagnostic diferențial cât mai precis. Deși s-au făcut multe progrese în ultimii ani nu există o modalitate optimă de diagnostic la ora actuală, aproape o treime dintre leziuni rămân nedeterminate în urma tuturor investigațiilor disponibile. Această constatare reprezintă un preambul pentru cercetările efectuate în cadrul acestei teze de doctorat.

În al treilea capitol sunt prezentate abordările terapeutice și supravegherea chisturilor pancreatice în funcție de potențialul evolutiv al acestora. Criteriile sugestive pentru malignitate sunt

reprezentate de nodulii hipervascularizați peste 5mm, septele groase, masă solidă adiacentă, dilatarea ductului Wirsung peste 10mm diametru, criterii care reprezintă o indicație chirurgicală dacă starea pacientului permite acest lucru. Criteriile îngrijorătoare sunt reprezentate de noduli murali hipervascularizați <5mm, chisturi cu diametrul > 4 cm, diametrul ductului Wirsung de 5-9 mm. Acești pacienți trebuie atenți monitorizați și referiți spre chirurgie dacă apar modificări. Leziunile fără potențial evolutiv spre malignitate nu necesită supraveghere. De asemenea pacienților care prezintă contraindicații pentru chirurgia pancreatică, datorită vârstei sau a comorbidităților nu li se va recomanda continuarea monitorizării.

CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

În studiul I intitulat " Utilitatea clinică a puncției fin aspirative ghidate prin contrast în diagnosticul leziunilor chistice pancreatice " publicat în Diagnostics au fost evaluați prin ecoendoscopie cu contrast pacienți cu leziuni chistice pancreatice.

Introducere: Citologia obținută prin puncție fin aspirativă ghidată ecoendoscopic (EUS-FNA) din lichidul intrachistic este utilă în diferențierea chisturilor pancreatice, cu sensibilitate scăzută, care crește atunci când este vizată componenta solidă. Utilitatea clinică a EUS-FNA ghidată prin contrast (CH-EUS-FNA) din componenta solidă nu este cunoscută. Scopul a fost să evaluăm valoarea diagnostică a CH-EUS-FNA în nodulii murali captanți și discriminarea între diferite chisturi utilizând ecoendoscopia cu contrast (CH-EUS).

Material și metodă: Studiul prospectiv a cuprins pacienți cu chisturi pancreatice mai mari de 15mm cu un diagnostic neclar după evaluarea imagistică trans-abdominală. Ecoendoscopia cu contrast a fost urmată de CH-EUS-FNA. Diagnosticul final s-a bazat pe rezultatul anatomo-patologic în urma intervenției chirurgicale sau pe corelația dintre istoricul clinic, imagistica transabdominală, morfologia ecoendoscopică, analiza lichidului chistic și urmărirea pacienților.

Rezultate: Au fost evaluați cincizeci și opt de pacienți cu chisturi pancreatice. Chisturile mucinoase au prezentat hipercaptare la nivelul peretelui mai des decât chisturile non-mucinoase ($p < 0,0001$), cu sensibilitate de 90,2% și specificitate de 70,6%. CH-EUS-FNA din lichidul chistic și nodulii murali a identificat chisturile mucinoase și chisturile maligne cu sensibilitate de 82,4% și 84,2% și specificitate de 92% și 100%. Douăzeci și unu de chisturi au avut componente solide, dar numai 13 s-au a fi noduli murali captanți la evaluarea CH-EUS și au avut citologie concludentă în toate cazurile. Malignitatea a fost prezentă în 76,9%.

Concluzie: Utilizarea CH-EUS a permis detectarea nodulilor murali adevărați, captanți și ghidarea EUS-FNA pentru depistarea displaziei de grad înalt sau a malignității cu o sensibilitate de peste 80%. Hipercaptarea la nivelul peretelui chistic a fost utilă pentru diferențierea chisturilor mucinoase de cele non-mucinoase. Spălarea contrastului are valoare modestă pentru a discrimina între NCP -urile maligne și non-maligne.

În cel de-al doilea studiu intitulat " Rolul Lipocalinei asociată gelatinazei neutrofile (Ngal) în diferențierea leziunilor chistice pancreatice mucinoase ." publicat în Interantional Journal of Molecular Sciences am analizat contribuția unor markeri moleculari noi în diagnosticul diferențial al leziunilor chistice pancreatice.

Introducere: Ecoendoscopia permite diferențierea leziunilor chistice pancreatice prin aspectul morfologic și analiza lichidului intrachistic cu o sensibilitate relativă bună, totuși noi marker ar fi

necesari pentru a crește precizia diagnostică. Scopul a fost de a evalua valoarea diagnostică a lipocalinei asociate cu gelatinazei neutrofile (Ngal) și a interleukinei 1 beta (IL-1β) dozate din lichidul intrachistic și din ser pentru discriminarea leziunilor chistice pancreatice.

Material si metoda: Acest studiu prospectiv a inclus pacienți cu leziuni chistice pancreatice dintr-un centru terțiar evaluați între aprilie 2018 și mai 2020. Puncția fin aspirativă ghidată ecoendoscopic (EUS-FNA) și drenajul pseudochisturilor pancreatice a fost sursa de lichid intrachistic. Diagnosticul final s-a bazat pe rezultatele anatomo-patologice post chirurgicale sau pe corelația dintre istoricul clinic, imagistica transabdominală, morfologia ecoendoscopică, analiza lichidului chistic și urmărirea pacienților. Probele de lichid intrachistic au fost testate pentru Ngal, IL-1β, glucoză și antigen carcino-embrionar iar serul pacienților pentru Ngal și IL-1β.

Rezultate: Am evaluat 63 de pacienți, 33 de pseudochisturi și 30 de chisturi non-inflamatorii. Sensibilitatea și specificitatea diagnosticului pentru leziunile chistice mucinoase a fost de 70,8% și 92,3% pentru determinarea Ngal intrachistica (valoare prag: 500-800ng/ml), fără corelație cu Ngal seric, indiferent de includerea pseudochisturilor infectate. După excluderea pseudochisturilor infectate, sensibilitatea și specificitatea pentru glucoză și CEA au fost de 87% și 75%, respectiv 87,1% și 96,8%.

Concluzie: Concentrația intrachistică Ngal s-a dovedit a fi utilă în discriminarea între pseudochisturi și leziuni chistice pancreatice non-inflamatorii. Nivelul seric al Ngal nu a adus însă contribuții semnificative. De asemenea, dozarea IL 1 beta în lichidul chistic pancreatic nu a fost utilă pentru diferențierea între diferitele leziuni chistice pancreatice.

Cel de-al treilea studiu intitulat “Neoplasmul pseudopapilar solid, de la diagnostic la tratament - serie de cazuri dintr-un centru terțiar” a evaluat pacienți cu tumori pseudopapilare solide pancreatice.

Introducere: Neoplasmele pseudopapilare solide, deși sunt tumori rare, afectează preponderent femeile tinere. Absența ghidurilor internaționale de tratament pun medicii în dificultate în prezența unui astfel de caz.

Material si metodă: Acest studiu retrospectiv a analizat o bază de date colectată prospectiv între ianuarie 2017 și decembrie 2023 la un spital terțiar de referință. Au fost incluși toți pacienții supuși biopsiei ghidate ecoendoscopice (EUS-FNB) cu histologie pozitivă pentru tumoră pseudo-papilară solidă pancreatică în Institutul nostru. Au fost colectate și analizate prezentarea clinică, aspectul ecoendoscopic, intervenția chirurgicală, histologia, tratamentul oncologic și evoluția pacienților.

Rezultate: Studiul a cuprins 12 pacienți cu tumoră pseudopapilară solidă. Toți pacienții au fost femei, cu vârsta mediană de 34,5 ani (17-58 ani). Dimensiunea mediană a leziunilor a fost de 51 mm (40-95 mm). Locația cea mai comună a fost capul și corpul pancreasului. Simptomul principal a fost durerea abdominală (83%), urmată de icter (17%). Toate pacientele au efectuat ecoendoscopie cu biopsie cu rezultat concludent în 10 cazuri (83%). Unsprezece paciente au fost supuse intervenției chirurgicale (5 pancreatoduodenectomii, 2 pancreatectomii centrale, 3 pancreatectomii distale și splenectomii, o pancreatectomie distală păstrând splina) și toate au avut margine de rezecție liberă. O tumoră a fost inoperabilă datorită invaziei arterei mezenterice superioare. Chimioterapia a fost recomandată în două cazuri, radioterapie au urmat 5 paciente. O pacientă a efectuat chimioterapie și radioterapie. Patru paciente au fost doar supravegheate. Urmărirea a arătat absența recurenței bolii pentru cele 11 cazuri care au fost operate.

Toate tumorile au fost pozitive pentru vimentină, beta-catenină și receptor pentru progesteron. Sinaptofizina a fost pozitivă în 10 cazuri (83%). Cromogranina a fost negativă în toate cazurile. Ki67 a arătat un indice scăzut de proliferare (<1%)

Concluzie: Tumorile pseudopapilare solide sunt tumori rare cu potențial malign scăzut. EUS-FNB este metoda de elecție pentru diagnostic. Rezecția chirurgicală este cel mai bun tratament și este asociată cu un prognostic bun. Recurența bolii a fost raportată, prin urmare este necesară urmărirea pe termen lung a acestor pacienți.

Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei

Din punct de vedere științific, contribuțiile originale din perioada de cercetare a lucrării de doctorat sunt după cum urmează:

- ✓ Este primul studiu internațional care combină ghidarea biopsiei ecoendoscopice cu contrast la pacienții cu componentă solidă în leziunile chistice pancreatice ;
- ✓ Utilizarea contrastului poate identifica nodulii murali cu displazie ușoară (23% dintre pacienții cu noduli murali) care nu necesită intervenție chirurgicală imediată , ci doar urmărire ;
- ✓ Modul de captare al contrastului poate ajuta la stabilirea tipului de leziune chistică;
- ✓ Este primul studiu din literatură care apreciază contribuția Lipocalinei asociată gelatinazei neutrofilice (Ngal) determinate concomitant în ser și în lichidul intrachistic pentru discriminarea leziunilor chistice mucinoase pancreatice;
- ✓ Ngal intrachistic a permis diferențierea chistadenoamelor mucinoase de cele seroase, dar Ngal seric nu a avut utilitate clinică;

✓

Interleukina1 beta intrachistică nu s-a dovedit utilă pentru identificarea chistelor mucinoase sau maligne;

- ✓ Este primul studiu despre tumorile pseudopapilare solide efectuat pe populație din România ;
- ✓ Toate tumorile pseudopapilare au avut Ki 67; 1%, rezecție chirurgicală R0 și supraviețuirea a fost 100%,susținând inutilitatea tratamentului oncologic adjuvant;
- ✓ Tumorile pseudopapilare au apărut exclusiv la femei, dar jumătate dintre cazurile incluse nu au fost localizate la nivel corporeo- caudal, localizarea de elecție conform descrierilor din literatura de specialitate ;
- ✓ Subiectele actualei cercetări sunt prezentate în premieră la nivel național, studiile efectuate fiind printre puținele de acest gen în literatura de specialitate la momentul publicării lor;

ABSTRACT OF THE DOCTORAL THESIS

**TEZĂ DE DOCTORAT
LEZIUNI CHISTICE PANCREATICE**

Doctoral candidate **Miruna-Patricia Șurariu (Olar)**

Doctoral supervisor Prof.dr. **Andrada Seicean**



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

TABLE OF CONTENTS

INTRODUCTION	13
CURRENT STATE OF KNOWLEDGE	
1. Classification of the pancreatic cystic lesions	17
1.1. Non-neoplastic cystic lesions	19
1.2. Neoplastic cystic lesions	19
1.2.1 Non-mucinous	19
1.2.2 Mucinous	19
2. Diagnosis of the pancreatic cystic lesions	22
2.1. Imaging diagnosis	22
2.2. Endoscopic ultrasound fine needle aspiration (EUS-FNA)	27
2.3. Other diagnostic methods	34
3. Therapeutic approach	35
3.1. Surgical treatment	36
3.2. Other methods	38
3.3. Surveillance	39
4. Conclusions	40
PERSONAL CONTRIBUTION	
1. Working hypothesis / objectives	43
2. General methodology	43
3. Study I. The clinical Utility of the Contrast-Enhanced Endoscopic Ultrasound Guided Fine Needle Aspiration in the Diagnosis of Pancreatic Cyst	45
3.1. Introduction	45
3.2. Aim	45
3.3. Materials and methods	46
3.4. Results	49
3.5. Discussion	58
3.6. Conclusions	60
4. Study II. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin for the differentiation of mucinous pancreatic cystic lesions	61
4.1. Introduction	61
4.2. Aim	62
4.3. Materials and methods	62
4.4. Results	66
4.5. Discussion	73
4.6. Conclusions	75
5. Study III. Solid pseudopapillary neoplasms- Case series. A single center experience of a rare tumor	77

5.1. Introduction	77
5.2. Aim	78
5.3. Materials and methods	78
5.4. Results	78
5.5. Discussion	88
5.6. Conclusions	91
6. General conclusions	93
7. Originality and innovative contributions of the thesis	95
REFERENCES	97

Key-words: pancreatic cystic lesions, EUS, EUS-FNA

INTRODUCTION

Pancreatic cystic lesions, although considered rare, are increasingly being discovered in clinical practice and represent a true diagnostic and therapeutic challenge. Pancreatic cysts are divided into two categories: mucinous and non-mucinous. The distinction between the two is crucial due to the malignant potential in mucinous cysts, which requires different therapeutic approaches. Mucinous lesions are primarily represented by intraductal papillary mucinous neoplasms (IPMN) and mucinous cystadenomas, both of which can progress to pancreatic cancer. Non-mucinous lesions are mainly represented by pancreatic pseudocysts that occur after episodes of acute pancreatitis and serous cystadenomas, which are benign conditions without oncogenic potential.

The etiology of cystic lesions, except for pseudocysts, is not fully elucidated, with both sexes being affected in approximately equal proportions.

This thesis aims to improve the diagnosis of these lesions by finding new imaging and biochemical discrimination elements between different types of pancreatic cysts, contributing to better management of these patients. Pancreatic surgery, burdened by many risks and complications in both the short and long term, can be avoided in some patients through accurate preoperative diagnosis. Additionally, excessive monitoring, which reduces the quality of life for patients, can be minimized. Last but not least, correctly guiding patients with premalignant conditions toward curative surgical interventions offers a significantly better prognosis compared to invasive pancreatic cancer, which has limited treatment options and extremely poor survival rates.

CURRENT STATE OF KNOWLEDGE

The current state of knowledge is structured into three chapters. These chapters present the most important and recent data from the literature regarding pancreatic cystic lesions.

The first chapter, *Classification of Pancreatic Cysts*, consists of the description of different types of pancreatic cysts and their characterization in terms of their potential to evolve into malignancy, as well as data related to incidence, age of onset, and preferred localization.

The second chapter, *Diagnosis of Pancreatic Cystic Lesions*, describes the main imaging, biological, and cytological diagnostic methods. The role of endoscopic ultrasound (EUS) in diagnosing cystic lesions is discussed. This minimally invasive technique allows for precise assessment of cyst morphology, as well as obtaining samples from the cyst wall, septa, solid components, and intracystic fluid for cytological analysis and biochemical or genetic determinations, which enable the most accurate differential diagnosis possible. Although many advances have been made in recent years, there is currently no optimal diagnostic method, and almost one-third of lesions remain undetermined after all available investigations. This finding serves as a prelude to the research conducted in this doctoral thesis.

In the third chapter, therapeutic approaches and surveillance of pancreatic cysts are presented according to their evolutionary potential. The criteria suggestive of malignancy include hypervascularized nodules larger than 5mm, thick septa, an adjacent solid mass, and dilation of the main pancreatic duct over 10mm in diameter. These criteria indicate surgical intervention if the patient's condition allows it. Worrisome features include hypervascularized mural nodules smaller

than 5mm, cysts with a diameter greater than 4cm, and a Wirsung duct diameter of 5-9mm. These patients should be carefully monitored and referred for surgery if changes occur. Lesions without potential for malignant transformation do not require surveillance. Additionally, patients who have contraindications for pancreatic surgery due to age or comorbidities will not be recommended for continued monitoring.

PERSONAL CONTRIBUTION

The first study, titled “The Clinical Utility of Contrast-Guided Fine-Needle Aspiration in Diagnosing Pancreatic Cystic Lesions,” published in *Diagnostics*, patients with pancreatic cystic lesions were evaluated using contrast-enhanced endoscopic ultrasound (CH-EUS).

Introduction: Cytology obtained through endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration (EUS-FNA) from intracystic fluid is useful in differentiating pancreatic cysts, though it has low sensitivity, which improves when the solid component is targeted. The clinical utility of contrast-enhanced EUS-FNA (CH-EUS-FNA) from the solid component is not known. The aim was to evaluate the diagnostic value of CH-EUS-FNA in detecting contrast-enhancing mural nodules and in differentiating between different cyst types using contrast-enhanced endoscopic ultrasound (CH-EUS).

Materials and Methods: The prospective study included patients with pancreatic cysts larger than 15mm with an unclear diagnosis after transabdominal imaging evaluation. CH-EUS was followed by CH-EUS-FNA. The final diagnosis was based on the pathological results after surgical intervention or on the correlation between clinical history, transabdominal imaging, EUS morphology, cyst fluid analysis, and patient follow-up.

Results: Fifty-eight patients with pancreatic cysts were evaluated. Mucinous cysts exhibited hyperenhancement of the wall more frequently than non-mucinous cysts ($p < 0.0001$), with a sensitivity of 90.2% and specificity of 70.6%. CH-EUS-FNA from cyst fluid and mural nodules identified mucinous and malignant cysts with a sensitivity of 82.4% and 84.2% and specificity of 92% and 100%, respectively. Twenty-one cysts had solid components, but only 13 were found to be contrast-enhancing mural nodules on CH-EUS evaluation, and all had conclusive cytology results. Malignancy was present in 76.9% of cases.

Conclusion: The use of CH-EUS allowed for the detection of true, contrast-enhancing mural nodules and guided EUS-FNA for the detection of high-grade dysplasia or malignancy with a sensitivity of over 80%. Wall hyperenhancement was useful for differentiating mucinous from non-mucinous cysts. Contrast washout had modest value in discriminating between malignant and non-malignant pancreatic cysts.

In the second study, titled “The Role of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (Ngal) in Differentiating Mucinous Pancreatic Cystic Lesions,” published in the *International Journal of Molecular Sciences*, we analyzed the contribution of new molecular markers in the differential diagnosis of pancreatic cystic lesions.

Introduction: Endoscopic ultrasound (EUS) allows the differentiation of pancreatic cystic lesions through morphological assessment and intracystic fluid analysis with relatively good sensitivity. However, new markers are needed to improve diagnostic accuracy. The aim was to evaluate the diagnostic value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (Ngal) and interleukin-1 beta (IL-1 β) measured in intracystic fluid and serum for differentiating pancreatic cystic lesions.

Materials and Methods: This prospective study included patients with pancreatic cystic lesions from a tertiary center, evaluated between April 2018 and May 2020. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration (EUS-FNA) and drainage of pancreatic pseudocysts were the sources of intracystic fluid. The final diagnosis was based on post-surgical pathological results or the correlation between clinical history, transabdominal imaging, EUS morphology, cyst fluid analysis, and patient follow-up. Intracystic fluid samples were tested for Ngal, IL-1 β , glucose, and carcinoembryonic antigen (CEA), while patient serum was tested for Ngal and IL-1 β .

Results: We evaluated 63 patients: 33 with pseudocysts and 30 with non-inflammatory cysts. The sensitivity and specificity for diagnosing mucinous cystic lesions were 70.8% and 92.3%, respectively, for intracystic Ngal determination (threshold value: 500-800 ng/mL), with no correlation to serum Ngal, regardless of the inclusion of infected pseudocysts. After excluding infected pseudocysts, the sensitivity and specificity for glucose and CEA were 87% and 75%, and 87.1% and 96.8%, respectively.

Conclusion: Intracystic Ngal concentration proved useful in differentiating between pseudocysts and non-inflammatory pancreatic cystic lesions. However, serum Ngal levels did not provide significant contributions. Additionally, measuring IL-1 beta in pancreatic cyst fluid was not useful for differentiating between various pancreatic cystic lesions.

The third study, titled "Solid Pseudopapillary Neoplasm, from Diagnosis to Treatment - A Case Series from a Tertiary Center," evaluated patients with pancreatic solid pseudopapillary tumors.

Introduction: Solid pseudopapillary neoplasms, though rare, predominantly affect young women. The absence of international treatment guidelines poses a challenge for physicians when faced with such cases.

Materials and Methods: This retrospective study analyzed a prospectively collected database from January 2017 to December 2023 at a tertiary referral hospital. All patients who underwent endoscopic ultrasound-guided fine-needle biopsy (EUS-FNB) with positive histology for solid pseudopapillary pancreatic tumor at our institute were included. Clinical presentation, endoscopic ultrasound appearance, surgical intervention, histology, oncological treatment, and patient outcomes were collected and analyzed.

Results: The study included 12 patients with solid pseudopapillary tumors. All patients were female, with a median age of 34.5 years (range 17-58 years). The median size of the lesions was 51 mm (range 40-95 mm). The most common locations were the head and body of the pancreas. The main symptom was abdominal pain (83%), followed by jaundice (17%). All patients underwent endoscopic ultrasound with conclusive biopsy results in 10 cases (83%). Eleven patients underwent surgery (5 pancreaticoduodenectomies, 2 central pancreatectomies, 3 distal pancreatectomies with splenectomies, and 1 distal pancreatectomy with spleen preservation), and all had clear resection margins. One tumor was inoperable due to invasion of the superior mesenteric artery. Chemotherapy was recommended in two cases, and five patients underwent radiotherapy. One patient received both chemotherapy and radiotherapy. Four patients were only monitored. Follow-up showed no disease recurrence in the 11 operated cases.

All tumors were positive for vimentin, beta-catenin, and progesterone receptor. Synaptophysin was positive in 10 cases (83%). Chromogranin was negative in all cases. Ki-67 showed a low proliferation index (<1%).

Conclusion: Solid pseudopapillary tumors are rare with low malignant potential. EUS-FNB is the preferred diagnostic method. Surgical resection is the best treatment and is associated with a good prognosis. Although no disease recurrence was reported in this study, long-term follow-up is necessary for these patients.

Originality and innovative contributions of the thesis

From a scientific standpoint, the original contributions from the research period of the doctoral thesis are as follows:

- This is the first international study that combines contrast-guided endoscopic ultrasound (CH-EUS) biopsy in patients with a solid component in pancreatic cystic lesions.
- The use of contrast can identify mural nodules with mild dysplasia (in 23% of patients with mural nodules) that do not require immediate surgical intervention but only follow-up.
- The pattern of contrast uptake can help determine the type of cystic lesion.
- This is the first study in the literature to assess the contribution of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (Ngal) determined simultaneously in serum and intracystic fluid for the differentiation of mucinous pancreatic cystic lesions.
- Intracystic Ngal allowed for the differentiation between mucinous cystadenomas and serous cystadenomas, while serum Ngal had no clinical utility.
- Intracystic interleukin-1 beta was not found to be useful in identifying mucinous or malignant cysts.
- This is the first study on solid pseudopapillary tumors conducted on a population from Romania.
- All pseudopapillary tumors had a Ki-67 index of 1%, underwent R0 surgical resection, and the survival rate was 100%, supporting the lack of necessity for adjuvant oncologic treatment.
- Pseudopapillary tumors occurred exclusively in women, but half of the cases included were not located in the corporeal-caudal region, which is the preferred location according to descriptions in the specialized literature.
- The subjects of the current research are presented for the first time at a national level, and the studies conducted are among the few of their kind in the literature at the time of their publication.