

Preoperative assessment of nonfunctioning pancreatic endocrine tumours: role of MDCT and MRI

Ruolo della TCMD e della RM nella valutazione preoperatoria dei tumori endocrini non funzionanti del pancreas

Giovanni Foti¹ • Letizia Boninsegna² • Massimo Falconi³ • Roberto Pozzi Mucelli⁴

¹Dipartimento di Radiologia, Ospedale Sacrocuore Don Calabria, Via don A. Sempreboni 5, 37024 Negrar, Italy

²Dipartimento di Chirurgia, Ospedale Sacrocuore Don Calabria, Via don A. Sempreboni 5, Negrar, Italy

³Dipartimento di Chirurgia, Ospedale Policlinico G. B. Rossi, Piazzale L. A. Scuro 10, Verona, Italy

⁴Dipartimento di Radiologia, Ospedale Policlinico G. B. Rossi, Piazzale L. A. Scuro 10, Verona, Italy

Correspondence to: G. Foti, Tel. +39-045-6013629, e-mail: gfoti81@yahoo.it

Received: 12 January 2012 / Accepted: 23 February 2012 / Published online: 25 July 2013

© Springer-Verlag 2013

Abstract

Purpose. This study was done to compare the diagnostic accuracy of multidetector computed tomography (MDCT) and magnetic resonance imaging (MRI) in the preoperative assessment of nonfunctioning pancreatic endocrine tumours (NFPET).

Materials and methods. Fifty-one patients (25 men, 26 women; mean age, 52 years), preoperatively investigated by both MDCT and MRI and subsequently operated on with a histological diagnosis of NFPET, were included in this study. MDCT and MRI accuracy in evaluating location, size, margins, baseline density/signal intensity, structure, pattern of enhancement, peak enhancement phase, involvement of main pancreatic duct, involvement of adjacent organs, infiltration of peritumoural vessels, involvement of locoregional lymph nodes, and liver metastases was compared using Pearson correlation, Mann–Whitney and chi-square tests. A value of $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results. MDCT and MRI had similar accuracy in assessing size, margins, baseline density/signal intensity, structure, pattern of enhancement, peak enhancement phase, involvement of main pancreatic duct, involvement of adjacent organs, involvement of locoregional lymph nodes, and liver metastases ($p > 0.05$). MDCT was superior to MRI in evaluating the infiltration of peritumoural vessels ($p = 0.025$).

Conclusions. MDCT performed better than MRI in assessing vascular involvement and should be considered

Riassunto

Obiettivo. Scopo del presente lavoro è stato confrontare l'accuratezza diagnostica della tomografia computerizzata multidetettore (TCMD) e della risonanza magnetica (RM) nella valutazione preoperatoria dei tumori endocrini non funzionanti (TENF) del pancreas.

Materiali e metodi. Sono stati inclusi nello studio 51 pazienti (25 uomini, 26 donne, età media 52 anni) studiati nel preoperatorio mediante TCMD e RM e sottoposti a chirurgia con diagnosi istologica di TENF. L'accuratezza diagnostica di TCMD e RM nel valutare sede della lesione, dimensioni, margini, densità/intensità di segnale pre-contrastografica, struttura della lesione, pattern di enhancement, fase di massima impregnazione, coinvolgimento del dotto pancreatico principale, infiltrazione di organi vicini, infiltrazione delle strutture vascolari peritumorali, coinvolgimento dei linfonodi locoregionali, metastasi epatiche, è stata comparata mediante test di Pearson, Mann-Whitney e chi-square test. I valori statistici sono stati considerati significativi per $p < 0,05$.

Risultati. TCMD e RM hanno mostrato simile accuratezza nel valutare dimensioni tumorali, margini lesionali, densità/intensità di segnale pre-contrastografica, struttura lesionale, pattern di impregnazione, coinvolgimento del dotto pancreatico principale, infiltrazione degli organi contigui, linfonodi peripancreatici, metastasi epatiche ($p > 0,05$). La TCMD è stata superiore alla RM nel valutare l'infiltrazione vascolare ($p = 0,025$).

the best imaging tool for preoperative evaluation of NFPET.

Keywords Multidetector computed tomography (MDCT) · Magnetic resonance imaging (MRI) · Pancreas · Nonfunctioning pancreatic endocrine tumours (NFPET)

Conclusioni. La TCMD è stata superiore alla RM nel valutare il coinvolgimento vascolare e dovrebbe essere considerata l'indagine di prima scelta per la valutazione preoperatoria dei TENF pancreatici.

Parole chiave Tomografia computerizzata (TC) · Risonanza magnetica (RM) · Pancreas · Tumori endocrini non funzionanti (TENF)

Introduction

Pancreatic endocrine tumours (PET) represent approximately 1–2% of all pancreatic tumours [1, 2] and have an incidence of approximately one case per 100,000 population per year. Nonfunctioning pancreatic endocrine tumours (NFPET) account for 40–70% of PET [2, 3]. As these tumours are not syndromic, they tend to be discovered either incidentally at an initial stage when they are still clinically silent or at a late stage due to the appearance of symptoms related to the mass effect [2, 4]. However, despite being frequently diagnosed at a late stage of disease, NFPET have a relatively good prognosis, with 5-year survival rates up to 80% [2, 3].

Surgical resection is the best therapeutic option: unlike other, more aggressive, pancreatic tumours such as adenocarcinoma, NFPET is eligible for either cytoreductive or merely palliative surgery, even in the presence of locally infiltrating lesions with or without nodal or distant metastases [2, 5]. Alternative approaches capable of improving the prognosis also exist, which include medical and radionuclide therapy [6, 7]. A TNM staging classification has therefore been proposed to promote uniform risk stratification to help select the first-line treatment approach [8].

Diagnostic imaging plays a crucial role in treatment planning. Several diagnostic techniques have been used to evaluate NFPET, including computed tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI), contrast-enhanced ultrasound (CEUS), OctreoScan and positron emission tomography (PET) CT [9–23]. Only CT and MRI, by virtue of their panoramic capabilities and high spatial resolution, can provide a precise assessment of disease extent through evaluation of the primary tumour, locoregional invasion and nodal and distant metastases, which predominantly involve the liver [23–26]. The literature, however, contains no recent studies evaluating the diagnostic accuracy of modern MDCT and MRI systems in the preoperative assessment of NFPET, particularly in comparing the results of the two modalities in the same case series. The aim of this study was therefore to compare the diagnostic accuracy of MDCT and MRI in preoperative assessment of NFPET, using surgery and pathological examination as the reference standard.

Introduzione

I tumori endocrini pancreatici (TEP) rappresentano circa l'1–2% dei tumori del pancreas [1, 2], con un'incidenza di circa un nuovo caso su 100.000 abitanti per anno. I tumori endocrini non funzionanti (TENF) rappresentano dal 40 al 70% dei TEP [2, 3]. Essendo non sindromiche, queste neoplasie vengono scoperte incidentalmente, quando ancora clinicamente silenti, o tardivamente per la comparsa di sintomi correlati all'effetto massa [2, 4]. Sebbene frequentemente diagnosticati in uno stadio avanzato di malattia, i TENF risultano caratterizzati da una prognosi relativamente buona, con una sopravvivenza a 5 anni fino all'80% [2, 3].

La resezione chirurgica rappresenta la migliore opzione terapeutica: a differenza di tumori pancreatici più aggressivi, come l'adenocarcinoma, nel caso dei TENF l'approccio chirurgico può essere preso in considerazione anche in caso di lesioni localmente infiltranti, con o senza metastasi linfonodali o a distanza, con intento cito-riduttivo o meramente palliativo [2, 5]. Esistono inoltre approcci terapeutici alternativi capaci di garantire un miglioramento della prognosi, fra i quali la terapia medica e quella medico-nucleare [6, 7]. È stata pertanto recentemente proposta una stadiazione TNM allo scopo di promuovere un'uniforme stratificazione del rischio, aiutando nella scelta dell'approccio terapeutico di prima linea [8].

La diagnostica per immagini svolge pertanto un ruolo cruciale nella pianificazione terapeutica. Diverse tecniche diagnostiche sono state utilizzate per valutare i TENF, tra cui tomografia computerizzata (TC), risonanza magnetica (RM), ecografia con mezzo di contrasto (CEUS), octreoscan e PET-TC [9–23]. Tuttavia, solo TC e RM, in virtù della loro panoramicità e dell'elevata risoluzione spaziale, offrono la possibilità di effettuare un preciso bilancio di malattia, valutando il tumore primitivo, l'infiltrazione locoregionale e le metastasi linfonodali e a distanza, localizzate prevalentemente in sede epatica [23–26]. In letteratura, tuttavia, non sono disponibili studi recenti che valutino l'accuratezza diagnostica delle moderne apparecchiature di tomografia computerizzata multidetettore (TCMD) e di RM nella valutazione preoperatoria dei TENF, in particolare confrontando i risultati nella medesima casistica. Lo scopo di questo studio è pertanto quello di confrontare l'accuratezza diagnostica della TCMD e della RM nella valutazione preoperatoria dei

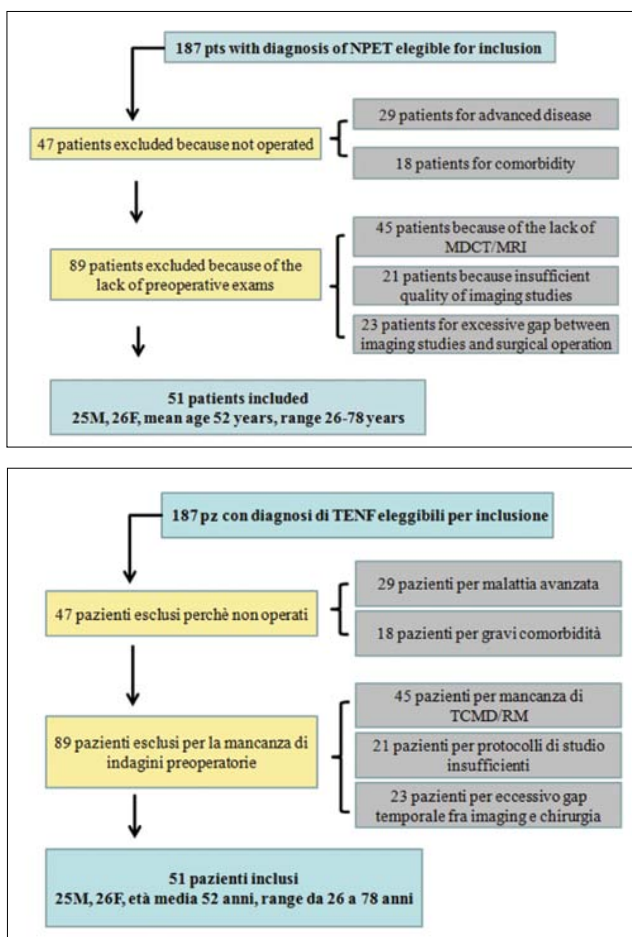


Fig. 1 Inclusion and exclusion criteria used for the study, and final study population.

Fig. 1 Criteri di inclusione ed esclusione applicati e relativa popolazione finale dello studio.

Materials and methods

Study population

An analysis of the records of the Divisions of Surgery (Surgery B) and Pathologic Anatomy of our hospital identified 187 consecutive patients who received a histological diagnosis of NFPET between January 2005 and December 2010 and who were eligible for inclusion in the study. The inclusion and exclusion criteria are outlined in Figure 1. We included all patients with a histological diagnosis of NFPET who were studied by MDCT and MRI in the immediate preoperative period (within 14 days before surgery; range, 1–14 days) and who subsequently underwent surgery. We excluded 89 patients due to lack of preoperative investigations fulfilling the inclusion criteria (studies performed with different protocols or excessive time interval between im-

TENF, utilizzando come standard di riferimento la chirurgia e i dati anatomopatologici.

Materiali e metodi

Popolazione dello studio

Nel periodo compreso fra gennaio 2005 e dicembre 2010, l'analisi dei registri dell'Unità Operativa di Chirurgia B e di Anatomia Patologica del nostro ospedale ha individuato 187 pazienti consecutivi con diagnosi istologica di TENF considerabili per l'inclusione. I criteri di inclusione e di esclusione sono schematizzati nella Figura 1. Sono stati inclusi nello studio tutti i pazienti con diagnosi istologica di TENF, studiati mediante TCMD e RM nell'immediato preoperatorio (entro 14 giorni dalla chirurgia, range 1–14 giorni) e, successivamente, sottoposti a intervento chirurgico. Sono stati esclusi 89 pazienti per mancanza di indagini preoperatorie che rispondessero ai criteri di inclusione (inclusi gli studi effettuati mediante protocolli diversi o con eccessivo gap temporale dall'intervento), e 47 pazienti non sottoposti a intervento di resezione (malattia avanzata documentata alle indagini preoperatorie, presenza di comorbidità gravi). La popolazione di studio era quindi composta da 51 pazienti (25 uomini, 26 donne, età media 52 anni, range da 26 a 78 anni). Al momento delle indagini radiologiche, tutti i pazienti arruolati non avevano ancora effettuato nessun tipo di terapia.

Chirurgia

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a intervento chirurgico. Durante l'intervento sono stati valutati i seguenti rilievi in accordo ai criteri di stadiazione TNM [8]: dimensioni del tumore primitivo, infiltrazione dei grossi vasi peripancreatici, del tessuto adiposo peripancreatico e di eventuali organi vicini, coinvolgimento dei linfonodi locoregionali, presenza di metastasi a distanza localizzate in sede epatica. In tutti i pazienti arruolati è stato effettuato almeno un sampling linfonodale. Ove necessario sono state eseguite resezioni di organi vicini, di strutture vascolari peritumorali e di metastasi epatiche. L'infiltrazione delle strutture vascolari peritumorali (tripode celiaco, vena porta, arteria e vena mesenterica superiore, arteria e vena splenica, in base alla sede della lesione primitiva) è stata valutata durante l'intervento nei 51 pazienti arruolati, e per un sottogruppo addizionale di 10 pazienti sottoposti a intervento chirurgico senza resezione del tumore primitivo. L'entità del coinvolgimento vascolare è stata classificata considerando una scala di valutazione simile a quella adottata per gli adenocarcinomi del pancreas [27]: grado 1 = assenza di segni di infiltrazione (assenza di contatto fra vaso e tumore primitivo); grado 2 = infiltrazione parziale (contatto tra il vaso e il tumore primitivo per una lunghezza >1 mm e <2 cm rispetto all'asse longitudinale e/o >10° e <180° rispetto all'asse trasverso del vaso); grado 3 = infiltrazione diffusa (contatto tra il vaso e il tumore primi-

aging and surgery), and 47 patients who did not undergo surgical resection (demonstration of advanced-stage disease on preoperative imaging, presence of severe comorbidities). The final study population comprised 51 patients (25 men, 26 women; mean age, 52 years; range, 26–78 years). At the time of imaging, no enrolled patient had received any type of therapy.

Surgery

All patients underwent surgical intervention. The following surgical findings were assessed in accordance with the TNM staging criteria [8]: size of the primary tumour; invasion of large peripancreatic vessels, peripancreatic fat and adjacent organs; involvement of locoregional lymph nodes; presence of distant metastases involving the liver. All patients had at least one lymph node sampled. Where necessary, the adjacent organs were resected, as were the peritumoural vessels and any liver metastases. Invasion of the peritumoural vessels (coeliac trunk, portal vein, superior mesenteric artery and vein, splenic artery and vein, depending on the site of the primary tumour) was evaluated at surgery in all 51 patients, as well as in a subgroup of ten patients who underwent surgery without primary tumour resection. The extent of vascular involvement was classified according to a similar scale to that employed for pancreatic adenocarcinomas [27]: grade 1=no signs of invasion (no contact between vessel and primary tumour); grade 2=partial invasion (contact between vessel and primary tumour for a length >1 mm and <2 cm in the longitudinal axis and/or >10° and <180° in the transverse axis); grade 3=diffuse invasion (contact between vessel and tumour for a length >2 cm in the longitudinal axis and/or >180° in the transverse axis of the vessel).

Pathology

The diagnosis of neuroendocrine tumour was obtained by conventional histological and immunohistochemistry examinations (chromogranin A, synaptophysin, neuron-specific enolase). All tumours were assessed for the following parameters: size of the primary tumour (in millimetres); involvement of the main pancreatic duct (positive if diameter >3mm); invasion of adjacent vessels and/or organs; involvement of locoregional lymph nodes. These parameters were classified according to the TNM classification system [8], as were surgical and imaging findings. Each tumour in the study was also graded according to the World Health Organisation (WHO) clinical–pathological classification [28] and the Ki-67 value [29].

Study techniques

MDCT protocol

All CT investigations were carried out with an MDCT

tivo per una lunghezza >2 cm rispetto all'asse longitudinale e/o >180° rispetto all'asse trasverso del vaso).

Anatomia patologica

La diagnosi di tumore neuroendocrino è stata ottenuta mediante esame istologico convenzionale e immunohistochimico (cromogranina A, sinaptofisina, enolasi neuro-specifica). Per tutti i tumori sono stati valutati i seguenti rilievi: dimensioni del tumore primitivo (in mm); coinvolgimento del dotto pancreatico principale (presente in caso di calibro >3mm); infiltrazione delle strutture vascolari e/o degli organi vicini; coinvolgimento dei linfonodi locoregionali. Tali rilievi sono stati classificati secondo la classificazione TNM [8], in maniera analoga a quanto fatto per gli stessi rilievi in ambito chirurgico e radiologico. Dei tumori inclusi nello studio è stato inoltre determinato il grading secondo la classificazione clinico-patologica WHO (World Health Organization) [28], e il valore del Ki-67 [29].

Tecniche di studio

Protocollo TCMD

Tutte le indagini TC sono state effettuate con uno scanner multi-detettore (Brilliant 64, Philips, Olanda), utilizzando i seguenti parametri di scansione: spessore fetta dello strato 1 mm, 120 kV, mAs variabili in base alla massa del paziente (normalmente compresi fra 200 e 300), pitch=1. In seguito a una scansione pre-contrastografica, sono state ottenute tre scansioni contrastografiche dopo infusione endovenosa di mezzo di contrasto, utilizzando la tecnica del bolus tracking: fase arteriosa pancreatica (in media 35 secondi di ritardo), fase venosa portale (in media 70 secondi di ritardo) e fase venosa tardiva (in media 120 secondi di ritardo). L'iniezione del mezzo di contrasto organo iodato (Ultravist 370, Bayer-Schering, Germania, 370 mg di iodio/ml), è stata effettuata tramite un'agocannula posizionata in una vena antecubitale del braccio, mediante iniettore automatico con flusso di 3 ml/secondo, seguita da un bolo di 40 ml di soluzione fisiologica.

Protocollo RM

Tutte le indagini RM sono state eseguite con uno scanner da 1,5 Tesla (Magnetom Symphony, Siemens, Enlargen, Germania), utilizzando bobine phased-array per ottenere il miglior rapporto segnale rumore. È stato somministrato a tutti i pazienti un mezzo di contrasto orale negativo (Lumirem, Guerbet, Roissy, Francia) per ridurre l'intensità di segnale del tratto gastroenterico, riducendone gli artefatti. In fase pre-contrastografica sono state utilizzate sequenze gradient echo (GRE) T1-dipendenti in apnea respiratoria [tempo di ripetizione (TR)/tempo di eco (TE), 107/4,8 ms], con e senza soppressione selettiva del segnale del grasso; sequenze fast spin echo (FSE) T2 sincronizzate con il respiro (TR/TE, 4950/102 ms), senza e con saturazione del grasso; se-

scanner (Brilliance 64, Philips Medical System, Best, The Netherlands) using the following scan parameters: slice thickness 1 mm, 120 kV, varying milliampere depending on patient size (normally 200–300) and pitch 1. Following a noncontrast baseline scan, three contrast-enhanced scans were obtained after i.v. infusion of contrast material using the bolus-tracking technique: an arterial pancreatic phase (mean delay, 35 s), a portal venous phase (mean delay, 70 s) and a late venous phase (mean delay, 120 s). Iodinated contrast material (Ultravist 370, Bayer-Schering, Germany, 370 mg iodine/ml) was administered at a flow rate of 3 ml/s via a needle cannula placed in an antecubital vein with an automatic injector, followed by a 40-ml bolus of saline solution.

MRI protocol

All MRI studies were obtained with a 1.5-Tesla scanner (Magnetom Symphony, Siemens, Erlangen, Germany), using phased-array coils to achieve the best signal-to-noise ratio (SNR). All patients were given negative oral contrast material (Lumirem, Guerbet, Roissy, France) to reduce signal intensity of the gastrointestinal tract and related artefacts. The precontrast study consisted of the following sequences: T1-weighted breath-hold gradient echo (GRE) [time to repetition (TR)/time to echo (TE), 107/4.8 ms] with and without fat suppression; respiratory-gated T2-weighted fast spin echo (FSE) (TR/TE, 4,950/102 ms) without and with fat saturation; T2-weighted multiplanar half-Fourier acquisition with single-shot turbo spin echo (HASTE) (TR/TE, 1,900/76 ms); cholangiopancreatographic rapid acquisition with relaxation (RARE) (TR/TE, 1,900/984 ms). After i.v. administration of paramagnetic contrast material (gadobenate dimeglumine, Multihance, Bracco, Milan, Italy) at a rate of 2 ml/s, the following dynamic sequences were acquired: T1-weighted GRE with fat suppression (TR/TE, 3/2 ms; flip angle 10°) in the arterial pancreatic (35 s), portal venous (70 s) and late venous phase (120 s) determined with the bolus test technique. A late excretory hepatobiliary phase (~1 h after contrast administration) was obtained in all patients to increase the chance of identifying and characterising any focal hepatic lesions.

Image analysis

MDCT and MR images were retrospectively and independently assessed by two radiologists experienced in pancreatic diseases. The readers were blinded to the clinical, surgical and pathological data but were aware that the preoperative investigations had been requested for the assessment of patients with NFPET. The examinations were reviewed in random order, with a time interval of at least 2 months between reviews so as to reduce the risk of bias due to latent memory.

sequenze T2-dipendenti HASTE multiplanari (TR/TE, 1900/76 ms); sequenze colangio-pancreatografiche RARE (TR/TE, 1900/984 ms). Successivamente all'iniezione endovenosa di mezzo di contrasto paramagnetico (Gadobenate Dimeglumina, Multihance, Bracco, Milano, Italia) con flusso di 2 ml/s sono state acquisite in fase dinamica sequenze GRE T1 con soppressione del grasso (TR/TE, 3/2 ms; flip angle 10°) nelle fasi arteriosa pancreatic (35 secondi), venosa portale (70 secondi) e venosa tardiva (120 secondi), calcolate mediante la tecnica del bolus test. Una fase tardiva di escrezione epato-biliare (circa 1 ora di ritardo dalla somministrazione del mezzo di contrasto) è stata ottenuta in tutti i pazienti per migliorare le possibilità di identificazione e caratterizzazione delle lesioni focali epatiche.

Analisi delle immagini

Le indagini TCMD e RM sono state valutate indipendentemente da 2 radiologi esperti in patologia pancreatic, in maniera retrospettiva. I radiologi coinvolti nel processo di lettura non erano a conoscenza dei dati clinici, chirurgici e anatomo-patologici, ma erano consapevoli che le indagini preoperatorie fossero state effettuate per la valutazione preoperatoria di pazienti affetti da TENF pancreatico. Gli studi sono stati valutati in ordine randomizzato, con un gap temporale di almeno 2 mesi fra la lettura delle due indagini, allo scopo di ridurre il rischio di bias da memoria latente.

I rilievi imaging sono stati valutati sulla base della classificazione TNM [8], in maniera analoga a quanto fatto per i rilievi anatomo-patologici. Sia alla TCMD che alla RM sono stati valutati i seguenti parametri: sede della lesione; dimensione del tumore primitivo (maggiore asse misurabile sul piano assiale, coronale o sagittale in base all'orientamento spaziale della lesione); margini (regolari versus irregolari); densità e intensità di segnale nelle fasi pre-contrastografiche (distinguendo lesioni isodense da quelle ipo-iperdense alla TCMD e quelle iso-intense da quelle o ipo-iperintense alla RM); struttura della lesione (omogenea versus disomogenea, considerando sia l'aspetto in fase pre-contrastografica che post-contrastografica); pattern di enhancement del tumore primitivo, valutato a confronto con il parenchima ghiandola-re sano, distinguendo i tumori ipervascolarizzati in qualsiasi fase contrastografica (pattern tipico: lesioni iperdense alla TCMD e iperintense alla RM) da quelli isovascolarizzati o ipovascolarizzati (pattern atipico: lesioni rispettivamente iso- o ipodense alla TCMD e iso- o ipointense alla RM); coinvolgimento del dotto pancreatico principale (considerando la soglia di 3 mm di calibro); infiltrazione di organi vicini (tessuto adiposo peripancreatico, duodeno, milza, stomaco, colon, surrene, rene), sulla base di una valutazione qualitativa e distinguendo i casi con infiltrazione certa o probabile (perdita dell'interfaccia tra l'organo in questione e la lesione, alterazione del coefficiente di attenuazione o dell'intensità di segnale alla TCMD o alla RM, rispettivamente) da quei casi con infiltrazione assente o poco probabile (presenza di interfaccia adiposa fra la lesione e l'organo

All imaging findings were evaluated on the basis of the TNM classification [8], as done for the pathology findings. Both MDCT and MR images were assessed for the following parameters: lesion site; size of the primary tumour (longest axis in the axial, coronal or sagittal plane depending on the spatial orientation of the lesion); margins (regular versus irregular); density and signal intensity on noncontrast-enhanced images (iso-, hypo- and hyperdense lesions on MDCT and iso-, hypo- and hyperintense lesions on MRI); lesion structure (homogeneous vs inhomogeneous, considering appearance on both pre- and postcontrast images); enhancement pattern of the primary tumour evaluated against the healthy glandular parenchyma and distinguishing hypervascular tumours in any postcontrast phase (typical pattern: hyperdensity on MDCT and hyperintensity on MRI) from iso- or hypovascular tumours (atypical pattern: iso- or hypodense on MDCT and iso- or hypointense on MRI); involvement of the main pancreatic duct (considering a threshold diameter of 3 mm); invasion of adjacent organs (peripancreatic fat, duodenum, spleen, stomach, colon, adrenal glands, kidney), based on a qualitative assessment and distinguishing cases with definite or likely invasion (loss of organ-lesion interface, abnormal attenuation on MDCT or signal intensity on MRI) from those with no or unlikely invasion (presence of fat plane between the lesion and the organ); invasion of peri-tumoural vessels (coeliac trunk, portal vein, superior mesenteric artery and vein, splenic artery and vein), based on a semiquantitative evaluation [27] and considering the following classification: grade 1=absence of signs of invasion (no imaging evidence of contact between vessel and primary tumour); grade 2=partial or likely invasion (contact between vessel and tumour for a length >1 mm and <2 cm in the longitudinal axis and/or $>10^\circ$ and $<180^\circ$ in the transverse axis of the vessel); grade 3=definite invasion (contact between the vessel and the primary tumour for a length >2 cm in longitudinal axis and/or $>180^\circ$ in the transverse axis of the vessel); involvement of locoregional lymph nodes (peripancreatic, hepatoduodenal ligament, superior retroperitoneum, lesser gastric curvature, splenorenal ligament, based on the location of the primary tumour), evaluating the smallest axial diameter to separate lymph nodes with a high likelihood of metastatic involvement (axial diameter >1 cm) from those with a low likelihood of involvement (axial diameter <1 cm); presence of hepatic metastases diagnosed by the presence of solid lesions appearing frankly hypervascular in the arterial phase and/or hypovascular in the portal or late phase compared with healthy liver parenchyma (confirmed by OctreoScan, PET-CT, biopsy or surgical findings).

In the subgroup of hypervascular lesions, we also determined the phase of maximum enhancement, separating lesions with peak enhancement in the arterial pancreatic phase (typical pattern) from those with peak in the portal

in questione); infiltrazione delle strutture vascolari peritumorali (tripode celiaco, vena porta, arteria e vena mesenterica superiore, arteria e vena splenica), sulla base di una valutazione semi-qualitativa [27], considerando la seguente classificazione: grado 1=assenza di segni di infiltrazione (assenza di contatto documentabile all'imaging fra vaso e tumore primitivo); grado 2=infiltrazione parziale o probabile (contatto tra il vaso e il tumore primitivo per una lunghezza >1 mm e <2 cm rispetto all'asse longitudinale e/o $>10^\circ$ e $<180^\circ$ rispetto all'asse trasverso del vaso); grado 3=infiltrazione certa (contatto tra il vaso e il tumore primitivo per una lunghezza >2 cm rispetto all'asse longitudinale e/o $>180^\circ$ rispetto all'asse trasverso del vaso); coinvolgimento dei linfonodi locoregionali (peripancreatici, legamento epatoduodenale, retroperitoneo superiore, piccola curvatura gastrica, legamento splenorenale, in base alla localizzazione del tumore primitivo), valutando il diametro minore sul piano assiale per separare i linfonodi con alta probabilità di coinvolgimento metastatico (diametro assiale >1 cm) da quelli con bassa probabilità di coinvolgimento (diametro assiale <1 cm); presenza di metastasi epatiche, diagnosticate in fase arteriosa e/o ipovascolarizzate in fase portale e tardiva rispetto al parenchima epatico sano (conferma mediante octreoscan, PET-TC, biopsia o rilievi intraoperatori).

Nel sottogruppo di lesioni ipervascolarizzate, è stata inoltre determinata la fase di massima impregnazione, separando le lesioni con picco in fase arteriosa pancreatica (pattern tipico), da quelle con picco in fase venosa portale o tardiva (pattern atipico).

Analisi statistica

L'analisi statistica è stata effettuata mediante software SPSS (versione 19.0; SPSS, an IBM company, Chicago, IL).

Sensibilità (se), specificità (sp), valore predittivo positivo (VPP), valore predittivo negativo (VPN) e accuratezza (acc) di TCMD e RM sono stati calcolati per i parametri relativi alla classificazione TNM, utilizzando come standard di riferimento la diagnosi anatomo-patologica su pezzo operatorio; allo scopo di rendere la valutazione del coinvolgimento vascolare più aderente alla pratica clinica, l'analisi di questo parametro è stata effettuata su una coorte allargata di pazienti ($n=61$), includendo anche quelli sottoposti a intervento chirurgico senza resezione e utilizzando, pertanto, i rilievi chirurgici come standard di riferimento.

L'indice di correlazione di Pearson è stato utilizzato per correlare il diametro delle lesioni misurato all'imaging e quello rilevato all'indagine patologica. I parametri inerenti il tumore primitivo, valutati mediante TCMD e RM, sono stati correlati con il grading WHO e con il valore del Ki-67. La distribuzione delle variabili continue è stata riportata sotto forma di media e range. Le variabili categoriche sono state rappresentate come numeri e percentuali. Il test di Mann-Whitney è stato utilizzato per analizzare le variabili continue. I dati di natura qualitativa sono stati valutati

venous or late phase (atypical pattern).

Statistical analysis

Statistical analysis was carried out using SPSS software (version 19.0; SPSS, Chicago, IL, USA.). Sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV) and accuracy of MDCT and MRI were calculated for each TNM parameter using the histopathological diagnosis on the surgical specimen as the reference standard. In order to make assess vascular involvement more closely reflective of clinical practice, this parameter was analysed on an extended cohort of patients (n=61), which included patients who underwent surgery without resection, with the surgical findings used as the reference standard.

Pearson's correlation coefficient was used to correlate lesion diameter as measured at imaging with that measured at pathology. The primary tumour parameters, as assessed with MDCT and MRI, were correlated with the WHO grading and the Ki-67 value. Distribution of continuous variables is reported as means and range. Categorical variables are represented with numbers and percentages. The Mann-Whitney test was used to analyse continuous variables. Qualitative data were evaluated with the chi-square test. Statistical significance was set at $p \leq 0.05$.

Results

Surgery and histopathology

Seventeen tumours were located in the pancreatic head and/or uncinate process, 32 in the body-tail region and two showed diffuse involvement of the entire gland (both in patients affected by Von Hippel Lindau syndrome). The types of surgical procedure performed are summarised Table 1. These include pancreaticoduodenectomy in 15 cases (two with classic technique, 13 with pylorus-preserving technique); splenopancreatectomy in 24 cases; total pancreatectomy in three cases; atypical resection in nine cases (six enucleations, three intermediate resections). Resection of adjacent organs and/or vessels was carried out in six patients: two underwent gastric resection (one associated with partial resection and reconstruction of the common trunk of the portal vein); in two patients, the left adrenal gland in one the right adrenal gland was removed; one patient underwent resection of the stomach, left kidney and adrenal gland, part of the transverse colon, left colic flexure and mesocolon; four patients underwent hepatic metastases resection.

At pathology, mean lesion diameter was 4.2 (range, 0.8–12) cm; the pancreatic duct was normal in 42/51 (82.3%) cases and involved (calibre >3 mm) in 9/51 cases (17.7%);

utilizzando il chi-square test. È stato considerato statisticamente significativo un valore di $p \leq 0,05$.

Risultati

Chirurgia e anatomia patologica

Diciassette tumori erano localizzati in corrispondenza della testa e/o del processo uncinato del pancreas, 32 nella regione del corpo-coda pancreatici, 2 infine presentavano una localizzazione diffusa, coinvolgendo l'intera ghiandola (entrambi in pazienti affetti da sindrome di Von Hippel-Lindau). I tipi di interventi chirurgici effettuati sono schematizzati nella Tabella 1: l'intervento è stato di duodeno-cefalo-pancreatectomia in 15 casi (2 con tecnica classica, 13 con tecnica piloro-preservante), di splenopancreatectomia in 24 casi, di pancreatectomia totale in 3 casi, di resezione atipica in 9 casi (6 enucleazioni, 3 resezioni intermedie). La resezione di organi vicini e/o strutture vascolari è stata effettuata in 6 pazienti: in 2 pazienti è stata effettuata una resezione dello stomaco (in un caso in associazione a resezione parziale e ricostruzione del tronco comune della vena porta); in 2 pazienti è stato asportato il surrene sinistro e in 1 paziente quello destro; in 1 paziente, infine, sono stati resecati stomaco, surrene e rene sinistro, parte del colon trasverso e della flessura colica sinistra e del mesocolon; in 4 pazienti è stata effettuata una metastasectomia epatica.

All'esame anatomo-patologico, il diametro medio dei tumori era di 4,2 cm (range 0,8–12 cm); il dotto pancreatico era normale in 42/51 (82,3%) casi, mentre risultava coinvolto (calibro >3 mm) in 9/51 casi (17,7%); l'infiltrazione di uno o più organi vicini è stata confermata in 6/51 (11,7%) pazienti. L'analisi del coinvolgimento delle strutture vascolari peritumorali, eseguita in corso di intervento su di un totale di 61 pazienti (incluso un sottogruppo di 10 pazienti sottoposti a intervento chirurgico senza resezione del tumore primitivo), ha rilevato la presenza di infiltrazione vascolare diffusa in 11/61 casi (18%), parziale in 12/61 casi (19,7%), mentre il coinvolgimento vascolare è stato escluso in 38/61 casi (62,3%).

La presenza di metastasi ai linfonodi loco-regionali è stata documentata in 18/51 (35,3%) casi; la presenza di metastasi epatiche infine è stata confermata (mediante octeoscan, PET-CT, biopsia o intra-operatoriamente) in 11/51 pazienti (21,5%). In accordo con la classificazione TNM [8], 15/51 lesioni (29,4%) sono state classificate come stadio I, 3/51 (5,9%) come stadio IIA, 3/51 (5,9%) come stadio IIB, 7/51 (13,7%) come stadio IIIA, 12/51 (23,5%) come stadio IIIB, 11/51 (21,5%) come stadio IV. Il valore medio del Ki-67 è stato del 7% (range 1–55%); secondo la classificazione WHO [28], 27/51 (52,9%) lesioni sono state classificate come G1, 19/51 (37,3%) come G2 e 5/51 (9,8%) come G3. Le caratteristiche anatomo-patologiche delle lesioni analizzate e il relativo grading WHO sono schematizzate nella Tabella 2.

Table 1 Surgical procedures and clinical findings

Surgery	n/N (%)	Resection of adjacent organs	Resection of liver metastases	Symptoms ^a	Syndromes
PD	15/51 (29.4)	No	1/15	5/15	No
SP	24/51 (47.0)	5/24	1/24	6/24	No
E	6/51 (11.7)	No	1/6	0/6	No
IR	3/51 (5.8)	No	1/3	1/3	No
TP	3/51 (5.8)	1/3	No	2/3	2/3 (VHL)

PD, pancreaticoduodenectomy; SP, splenopancreatectomy; E, enucleation; IR, intermediate resection; TP, total pancreatectomy; VHL, von Hippel–Lindau syndrome

^aPain, pancreatitis, pancreatic functional impairment, jaundice

Tabella 1 Tipi di interventi chirurgici effettuati e sintomatologia clinica dei pazienti

Intervento	n/N (%)	Resezioni organi vicini	Metastastomie epatiche	Sintomi ^a	Sindromi
DCP	15/51 (29,4)	No	1/15	5/15	No
SP	24/51 (47,0)	5/24	1/24	6/24	No
E	6/51 (11,7)	No	1/6	0/6	No
RI	3/51 (5,8)	No	1/3	1/3	No
PT	3/51 (5,8)	1/3	No	2/3	2/3 (VHL)

DCP, duodeno-cefalo-pancreasectomia; SP, spleno-pancreasectomia; E, enucleazione; RI, resezione intermedia; PT, pancreasectomia totale; n, numero; N, numero totale; VHL, sindrome di Von-Hippel-Lindau

^aDolore, pancreatite, insufficienza pancreaticca, ittero

invasion of one or more adjacent organs was confirmed in 6/51 (11.7%) patients. Evaluation of involvement of peritumoural vessels performed during surgery on a total of 61 patients (including the ten patients who underwent surgery without primary tumour resection) revealed the presence of diffuse invasion in 11/61 cases (18%) and partial invasion in 12/61 cases (19.7%), whereas vascular involvement was excluded in 38/61 cases (62.3%).

Metastases to locoregional lymph nodes was demonstrated in 18/51 (35.3%) cases, whereas liver metastases was confirmed (through OctreoScan, PET-CT, biopsy or surgery) in 11/51 patients (21.5%). On the basis of TNM classification [8], 15/51 lesions (29.4%) were stage I, 3/51 (5.9%) stage IIA, 3/51 (5.9%) stage IIB, 7/51 (13.7%) stage IIIA, 12/51 (23.5%) stage IIIB and 11/51 (21.5%) stage IV. Mean Ki-67 value was 7% (range, 1–55%); on the basis of WHO classification [28], 27/51 (52.9%) were G1, 19/51 (37.3%) G2 and 5/51 (9.8%) G3. Pathological features and related WHO grades are shown in Table 2.

MDCT

All lesions were correctly identified and located with MDCT, which showed mean lesion diameter as 4.4 (range, 1–12) cm, with excellent correlation with the pathology findings ($r=0.94$). Lesion margins were considered regular in 30/51 (58.8%) cases and irregular in 21/51 (41.2%). On

TCMD

Tutte le lesioni sono state identificate e correttamente localizzate alla TCMD. Alla TCMD il diametro medio delle lesioni è stato di 4,4 cm (range 1–12 cm), con ottima correlazione con i dati anatomo-patologici ($r=0,94$). I margini lesionali sono stati giudicati regolari in 30/51 (58,8%) casi e irregolari in 21/51 (41,2%) casi. Nella scansione basale 45/51 (88,3%) lesioni erano prevalentemente isodense rispetto al pancreas, 4/51 (7,8%) apparivano prevalentemente iperdense (presenza di calcificazioni intralesionali), mentre 2/51 (3,9%) erano prevalentemente ipodense (per aspetto cistico o necrosi estesa). La struttura tumorale è risultata omogenea in 22/51 (43,1%) lesioni, disomogenea nelle rimanenti 29/51 (56,9%) lesioni (calcificazioni intralesionali $n=4$; aspetto cistico $n=2$; necrosi intralesionale evidente solo dopo contrasto $n=23$). In fase contrastografica, 39/51 (76,4%) lesioni sono risultate ipervascolarizzate rispetto al pancreas sano, 10/51 (19,7%) ipovascolarizzate, 2/51 (3,9%) isovascolarizzate in tutte le fasi contrastografiche (identificate in base all'effetto massa o alla disomogeneità in fase pre-contrastografica). Nel sottogruppo di 39 lesioni ipervascolarizzate, la fase di massima impregnazione rispetto al parenchima ghiandolare è stata raggiunta nella fase arteriosa pancreatica per 29/39 (74,3%) lesioni, in fase venosa portale per 8/39 (20,5%) lesioni e in fase venosa tardiva per 2/39 (5,2%) lesioni. In 3 casi, l'impregnazione tumorale era apprezzabile solo nella porzione pe-

Table 2 World Health Organisation (WHO) clinical–pathologic classification and related TNM features

WHO grade	Ki-67	n/N (%)	Vascular invasion	Involvement of adjacent organs	Positive nodes	Liver metastases
NET G1	<2%	27/51 (52.9)	3/27	2/27	5/27	1/27
NET G2	2–20%	19/51 (37.3)	10/19	3/19	8/19	8/19
NET G3	>20%	5/51 (9.8)	3/5	1/5	5/5	2/5
Total		51	16/51	6/51	18/51	11/51

NET, neuroendocrine tumour; G, grade

Tabella 2 Classificazione clinico-patologica WHO e relative caratteristiche TNM patologiche

WHO	Ki-67	n/N (%)	Infiltrazione vascolare	Infiltrazione organi vicini	Linfonodi	Metastasi epatiche
NET G1	<2%	27/51 (52,9)	3/27	2/27	5/27	1/27
NET G2	2–20%	19/51 (37,3)	10/19	3/19	8/19	8/19
NET G3	>20%	5/51 (9,8)	3/5	1/5	5/5	2/5
Totale		51	16/51	6/51	18/51	11/51

NET, tumore neuroendocrino; G, grado

unenanced scans, 45/51 (88.3%) lesions were predominantly isodense to the pancreas, 4/51 (7.8%) were predominantly hyperdense (due to intralesional calcifications) and 2/51 (3.9%) were predominantly hypodense (due to cystic appearance or extensive necrosis). Tumour structure was homogeneous in 22/51 (43.1%) lesions and inhomogeneous in the remaining 29/51 (56.9%) (intralesional calcifications, n=4; cystic appearance, n=2; intralesional necrosis visible only after contrast administration, n=23). On contrast-enhanced scans, 39/51 (76.4%) lesions were hypervascular compared with the healthy pancreas, 10/51 (19.7%) were hypovascular and 2/51 (3.9%) were isovascular in all contrast phases (identified based on mass effect or heterogeneity on unenhanced scans). In the subgroup of 39 hypervascular lesions, maximum enhancement relative to the gland parenchyma was reached in the arterial pancreatic phase by 29/39 (74.3%) lesions, portal venous phase by 8/39 (20.5%) and late venous phase by 2/39 (5.2%). In three cases, enhancement was only visible in the peripheral portions of the lesion owing to either their cystic nature or to extensive necrosis.

MDCT proved to be accurate when investigating involvement of the main pancreatic duct, with sensitivity, specificity, PPV, NPV and accuracy values of 88.8%, 92.8%, 72.7%, 97.5% and 92.1%, respectively. MDCT assessment of adjacent organ invasion was negative in 44/51 cases (86.2%) and positive in 7/51 (13.8%), with sensitivity, specificity, PPV, NPV and accuracy values of 83.3%, 95.5%, 71.4%, 97.7% and 94.1%, respectively. Involvement of the peritumoural nodes was excluded in 37/51 cases (72.5%) and suggested in the remaining 14/51 (27.5%),

riferica della lesione, in relazione alla sua natura cistica o all'abbondante necrosi.

La TCMD si è rivelata un'indagine accurata nella valutazione del coinvolgimento del dotto pancreatico principale con valori di se, sp, VPP, VPN e acc rispettivamente di 88,8%, 92,8%, 72,7%, 97,5% e 92,1%. L'infiltrazione di organi vicini è stata giudicata assente mediante TCMD in 44/51 casi (86,2%), mentre è stata suggerita dai rilievi radiologici in 7/51 casi (13,8%), con valori di se, sp, VPP, VPN e acc rispettivamente di 83,3%, 95,5%, 71,4%, 97,7% e 94,1%. Il coinvolgimento dei linfonodi peritumorali non era apprezzabile in 37/51 casi (72,5%), mentre era suggerito all'imaging nei rimanenti 14/51 casi (27,5%), con valori di se, sp, VPP, VPN e acc rispettivamente di 61,1%, 87,8%, 73,3%, 80,5% e 78,4%. Il coinvolgimento delle strutture vascolari, valutato su un totale di 61 pazienti (incluso un sottogruppo di 10 pazienti sottoposti a intervento chirurgico senza resezione del tumore primitivo) è stato valutato come assente in 34/61 casi (55,7%), come parziale in 14/61 casi (22,9%) e come diffuso in 13/61 casi (21,4%), con valori di se, sp, VPP, VPN e acc rispettivamente di 86,9%, 86,8%, 80,0%, 91,6% e 86,9%. Infine la presenza di metastasi epatiche è stata ipotizzata alla TCMD in 11/51 (21,6%) pazienti, ed esclusa in 40/51 casi (78,4%), con valori di se, sp, VPP, VPN e acc rispettivamente di 81,8%, 95,0%, 81,8%, 95,0% e 92,1%.

In accordo con la classificazione TNM [8], la TCMD ha permesso di stadiare correttamente 40/51 (78,4%) pazienti, sovrastadiando 6 pazienti (2 dallo stadio I allo stadio II, 2 dallo stadio II al III e 2 dallo stadio III allo stadio IV) e sottostadiando 5 pazienti (2 dallo stadio IV allo stadio III, 2 dallo stadio III allo stadio II e 1 dallo stadio II allo stadio I).

with sensitivity, specificity, PPV, NPV and accuracy values of 61.1%, 87.8%, 73.3%, 80.5% and 78.4%, respectively. Vessel involvement, assessed on 61 patients (including the subgroup of ten patients who underwent surgery without primary tumour resection) was judged to be absent in 34/61 cases (55.7%), partial in 14/61 cases (22.9%) and diffuse in 13/61 cases (21.4%), with sensitivity, specificity, PPV, NPV and accuracy values of 86.9%, 86.8%, 80.0%, 91.6% and 86.9%, respectively. Presence of liver metastases was suggested on MDCT in 11/51 (21.6%) patients and excluded in 40/51 (78.4%), with sensitivity, specificity, PPV, NPV and accuracy values of 81.8%, 95.0%, 81.8%, 95.0% and 92.1%, respectively.

In accordance with TNM classification [8], MDCT allowed correct staging of 40/51 (78.4%) patients, with six cases of overstaging (two from stage I to II; two from stage II to III; two from stage III to IV) and five of understaging (two from stage IV to III; two from stage III to II; one from stage II to stage I).

MRI

All lesions were correctly identified and located with MRI, with mean lesion diameter 4.6 (range, 1–12) cm and excellent correlation with pathology findings ($r=0.92$). Lesion margins were considered regular in 29/51 (56.9%) cases and irregular in 22/51 (33.1%). In the unenhanced T1-weighted sequences, 15/51 (29.4%) lesions were predominantly isointense to the healthy pancreas, whereas 36/51 (70.6%) were predominantly hypointense; on T2-weighted sequences, 10/51 (19.6%) were predominantly isointense, 40/51 (78.4%) hyperintense (four with fluid content) and 1/51 (2.0%) hypointense. Tumour structure was homogeneous in 20/51 (39.2%) lesions and inhomogeneous in the remaining 31/51 (60.8%) (frankly cystic appearance, $n=3$; evident intralésional necrosis on postcontrast scans, $n=28$). In the contrast-enhanced phase, 41/51 (80.4%) were hypervascular relative to the healthy pancreas, 8/51 (15.7%) were hypovascular and 2/51 (3.9%) were isovascular in all phases and identified due to mass effect, T2 hyperintensity or T1 hypointensity. In the subgroup of 41 hypervascular lesions, maximum enhancement relative to the gland parenchyma was reached in the arterial pancreatic phase by 25/41 (60.9%), portal venous phase by 12/41 (29.2%) and late venous phase by 4/41 (9.7%) lesions. In five cases, enhancement was only visible in the peripheral portion of the tumour owing to either cystic nature or extensive necrosis.

In evaluation of main pancreatic duct involvement, MRI had sensitivity, specificity, PPV, NPV and accuracy values of 100%, 95.2%, 81.8%, 100% and 96.0%, respectively. Invasion of adjacent organs was excluded in 43/51 cases (8.4%) and suggested in 8/51 cases (15.6%), with sensitivity, specificity, PPV, NPV and accuracy values of 66.6%, 93.3%,

RM

Tutte le lesioni sono state identificate e correttamente localizzate alla RM, con diametro medio lesionale di 4,6 cm (range 1–12 cm), con ottima correlazione con i dati anatomico-patologici ($r=0,92$). I margini lesionali sono stati considerati regolari in 29/51 (56,9%) casi e irregolari in 22/51 (33,1%) casi. In fase pre-contrastografica, nelle sequenze T1-dipendenti, 15/51 (29,4%) lesioni erano prevalentemente isointense rispetto al pancreas sano, mentre 36/51 (70,6%) risultavano prevalentemente ipointense; nelle sequenze T2-dipendenti, 10/51 (19,6%) lesioni erano prevalentemente isointense, 40/51 (78,4%) lesioni erano prevalentemente iperintense (delle quali 4 a contenuto fluido), con 1/51 (2,0%) lesioni ipointense. La struttura tumorale è risultata omogenea in 20/51 (39,2%) lesioni, disomogenea nelle rimanenti 31/51 (60,8%) lesioni (aspetto francamente cistico $n=3$; necrosi intralésionale evidente dopo contrasto $n=28$). In fase contrastografica 41/51 (80,4%) lesioni sono risultate ipervascolarizzate rispetto al pancreas sano, 8/51 (15,7%) ipovascolarizzate, 2/51 (3,9%) isovascolarizzate in tutte le fasi contrastografiche e identificate in base all'effetto massa, all'iperintensità nelle sequenze T2-dipendenti o all'ipointensità in quelle T1-dipendenti. Nel sottogruppo di 41 lesioni ipervascolarizzate, la massima impregnazione rispetto al parenchima ghiandolare è stata raggiunta nella fase arteriosa pancreatica per 25/41 (60,9%) lesioni, in fase venosa portale per 12/41 (29,2%) lesioni e in fase venosa tardiva per 4/41 (9,7%) lesioni. In 5 casi, l'impregnazione tumorale era apprezzabile solo nella porzione periferica della lesione, in relazione alla sua natura cistica o all'abbondante necrosi.

Nella valutazione del coinvolgimento del dotto pancreatico principale la RM ha presentato valori di se, sp, VPP, VPN e acc rispettivamente di 100%, 95,2%, 81,8%, 100% e 96,0%. L'infiltrazione di organi vicini è stata giudicata assente mediante RM in 43/51 casi (8,4%), mentre è stata suggerita in 8/51 casi (15,6%), con valori di se, sp, VPP, VPN e acc rispettivamente di 66,6%, 93,3%, 57,1%, 95,4% e 90,1%. Il coinvolgimento dei linfonodi peri-tumorali non era apprezzabile alla RM in 36/51 casi (70,6%), mentre era suggerito dai rilievi RM nei rimanenti 15/51 casi (29,4%), con valori di se, sp, VPP, VPN e acc rispettivamente di 55,5%, 84,8%, 66,6%, 77,7% e 74,5%. L'infiltrazione delle strutture vascolari, valutata su un totale di 61 pazienti (incluso un sottogruppo di 10 pazienti sottoposti a intervento senza resezione del tumore primitivo), è stata considerata assente in 36/61 casi (59,0%), parziale in 13/61 casi (21,3%) e diffusa in 12/61 casi (19,7%), con valori di se, sp, VPP, VPN e acc rispettivamente di 78,2%, 81,5%, 72,0%, 86,1% e 80,3%. Infine la presenza di metastasi epatiche è stata ipotizzata alla RM in 11/51 (21,6%) pazienti, ed esclusa in 40/51 casi (78,4%), con valori di se, sp, VPP, VPN e accuratezza rispettivamente di 90,9%, 95,0%, 83,3%, 97,2% e 94,1%.

In accordo con la classificazione TNM [8], la RM ha permesso di stadiare correttamente 39/51 (76,4%) pazienti, sovrastadiando 6 pazienti (2 dallo stadio I allo stadio II, 1

Table 3 Diagnostic accuracy of MDCT and MRI, with related statistical differences

Parameters	MDCT					MRI					p value
	Sens (%)	Spec (%)	PPV (%)	NPV (%)	Acc (%)	Sens (%)	Spec (%)	PPV (%)	NPV (%)	Acc (%)	
Vascular invasion	86.9	86.8	80.0	91.6	86.9	78.2	81.5	72.0	86.1	80.3	0.025
Adjacent organs	83.3	95.5	71.4	97.7	94.1	66.6	93.3	57.1	95.4	90.1	NS
LN	61.1	87.8	73.3	80.5	78.4	55.5	84.8	66.6	77.7	74.5	NS
Met	81.8	95.0	81.8	95.0	92.1	90.9	95.0	83.3	97.2	94.1	NS

MDCT, multidetector computed tomography; MRI, magnetic resonance imaging; LN, locoregional lymph nodes; Met, liver metastases; Sens, sensitivity; Spec, specificity; PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value; Acc, accuracy; NS, not significant

Tabella 3 Valori di accuratezza diagnostica della TCMD e della RM, con le relative differenze statistiche

Parametri	TCMD					RM					p
	Se (%)	Sp (%)	VPP (%)	VPN (%)	Acc (%)	Se (%)	Sp (%)	VPP (%)	VPN (%)	Acc (%)	
Infiltrazione vascolare	86,9	86,8	80,0	91,6	86,9	78,2	81,5	72,0	86,1	80,3	0.025
Organi Viciniori	83,3	95,5	71,4	97,7	94,1	66,6	93,3	57,1	95,4	90,1	NS
LN _s	61,1	87,8	73,3	80,5	78,4	55,5	84,8	66,6	77,7	74,5	NS
M _{ts}	81,8	95,0	81,8	95,0	92,1	90,9	95,0	83,3	97,2	94,1	NS

LN_s, linfonodi peri-pancreatici; M_{ts}, metastasi epatiche; p, valore di potenza statistica; Se, sensibilità; Sp, specificità; VPP, valore predittivo positivo; VPN, valore predittivo negativo; Acc, accuratezza; NS, non significativo

57.1%, 95.4% and 90.1%, respectively. Involvement of peritumoural lymph nodes was ruled out in 36/51 cases (70.6%) and suggested in the remaining 15/51 (29.4%), with sensitivity, specificity, PPV, NPV and accuracy values of 55.5%, 84.8%, 66.6%, 77.7% and 74.5%, respectively. Vessel invasion, evaluated on 61 patients (including the subgroup of ten patients who underwent surgery without primary tumour resection) was considered absent in 36/61 cases (59.0%), partial in 13/61 (21.3%) and diffuse in 12/61 (19.7%), with sensitivity, specificity, PPV, NPV and accuracy values of 78.2%, 81.5%, 72.0%, 86.1% and 80.3%, respectively. Finally, the presence of liver metastases was suggested in 11/51 (21.6%) patients and excluded in 40/51 (78.4%), with sensitivity, specificity, PPV, NPV and accuracy values of 90.9%, 95.0%, 83.3%, 97.2% and 94.1%, respectively.

In accordance with the TNM classification [8], MRI allowed correct staging of 39/51 (76.4%) patients, with six cases of overstaging (two from stage I to stage II; one from stage II to III; three from stage III to stage IV) and six cases of understaging (one from stage IV to III; three from stage III to II; two from stage II to stage I).

MDCT versus MRI

Values of diagnostic accuracy of MDCT and MRI in the preoperative evaluation of NFPET are summarised in Table 3. Comparative analysis showed excellent agreement

dallo stadio II al III e 3 dallo stadio III, allo stadio IV) e sottostadiando 6 pazienti (1 dallo stadio IV al III, 3 dallo stadio III al II e 2 dallo stadio II allo stadio I).

TCMD versus RM

I valori di accuratezza diagnostica della TCMD e della RM nella valutazione preoperatoria dei TENF sono schematizzati nella Tabella 3. L'analisi comparativa ha messo in evidenza un'ottima concordanza fra TCMD e RM per quanto riguarda le dimensioni tumorali stimate all'imaging, i margini lesionali, la densità/intensità di segnale in fase pre-contrastografica, la struttura della lesione, il pattern di impregnazione lesionale in fase post-contrastografica ($p > 0,05$). La RM ha presentato una sensibilità solo lievemente superiore alla TCMD nell'identificare l'ipervascolarizzazione tumorale; la differenza è dipesa dalla maggiore sensibilità nel valutare il potenziamento delle lesioni di piccole dimensioni e di quelle che mostravano impregnazione a livello periferico (necrosi centrale e/o modificazioni di tipo cistico) (Fig. 2).

Come atteso, TCMD e RM hanno presentato simili valori di accuratezza nella valutazione del coinvolgimento del dotto pancreatico principale (Fig. 3), l'infiltrazione degli organi contigui (Fig. 4), l'interessamento dei linfonodi peripancreatici (Fig. 5), e nell'identificare le metastasi epatiche (Fig. 6), con una differenza statisticamente non significativa fra le due metodiche ($p > 0,05$). La TCMD si è rilevata superiore alla RM nel determinare l'entità dell'infiltrazione vascolare

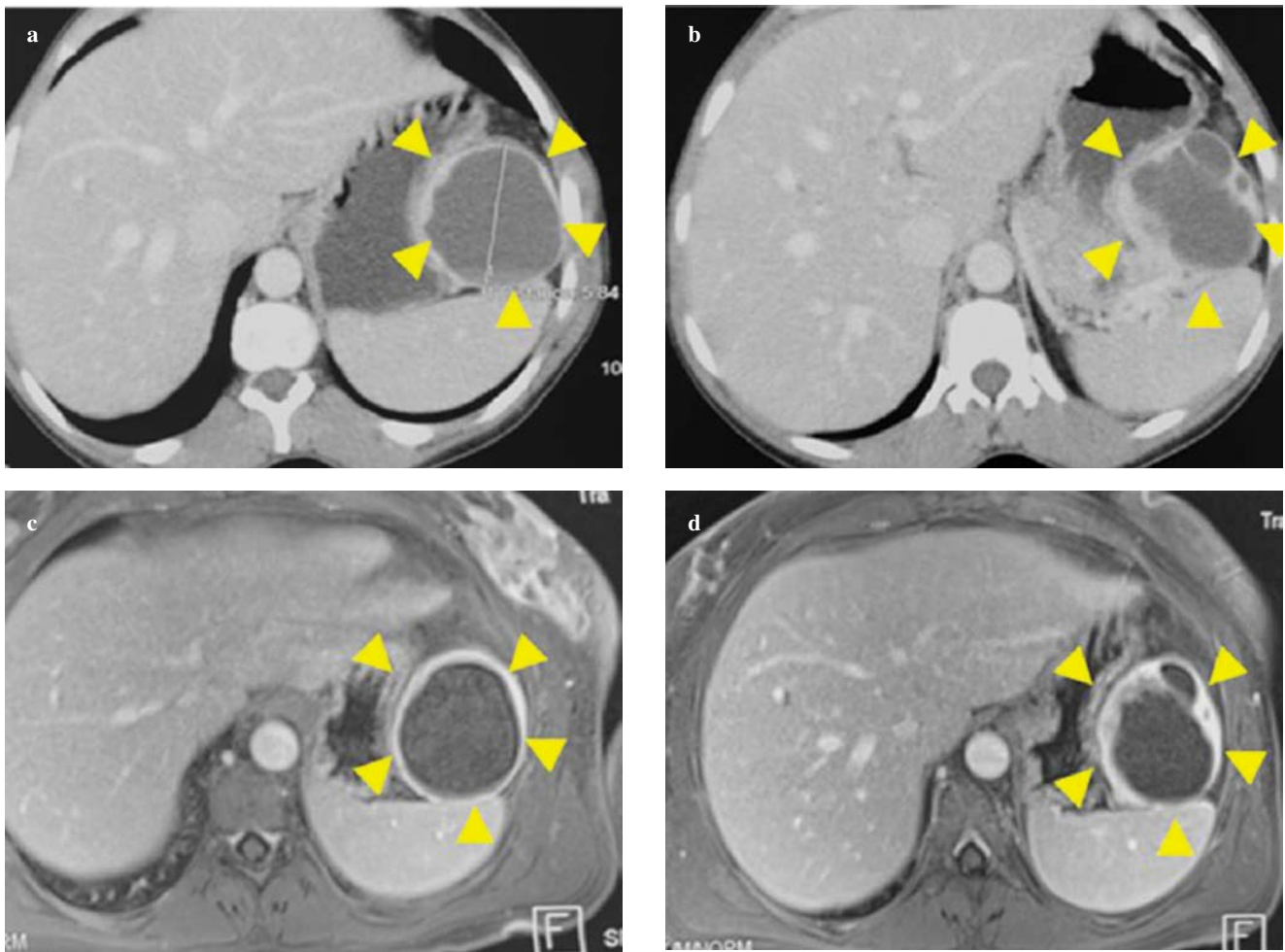


Fig. 2a-d Assessment of tumour hypervascularity. A large cystic NFPET of the pancreatic tail can be recognised in axial images acquired during the portal venous phase both at MDCT (**a,b**) and MRI (**c,d**). The ring-shaped pattern of enhancement (*arrowheads*) is better depicted by MRI (**c,d**) compared with MDCT (**a,b**).

Fig. 2a-d Valutazione della ipervascolarizzazione tumorale. Un grosso TENF di natura cistica, localizzato in corrispondenza della coda pancreatica, è apprezzabile nelle immagini assiali ottenute durante la fase venosa portale sia alla TCMD (**a,b**) che alla RM (**c,d**). Il pattern di potenziamento periferico ad anello (*punte di freccia*) è meglio dimostrabile in questo caso mediante le immagini RM (**c,d**) rispetto a quelle TCMD (**a,b**).

between MDCT and MRI with regard to estimated tumour size, lesion margins, precontrast density–signal intensity, lesion structure and postcontrast enhancement pattern ($p>0.05$). MRI had only slightly higher sensitivity than MDCT in identifying tumour hypervascularity, the difference accounted for by its greater sensitivity in assessing enhancement of small lesions and lesions with peripheral enhancement (central necrosis and/or cystic changes) (Fig. 2).

As expected, MDCT and MRI had similar accuracy in assessing involvement of the main pancreatic duct (Fig. 3), invasion of adjacent organs (Fig. 4) and involvement of peripancreatic lymph nodes (Fig. 5) and in identifying hepatic metastases (Fig. 6), with a nonsignificant difference between the two modalities ($p>0.05$). MDCT proved superior to MRI in determining the extent of vascular invasion ($p=0.025$) (Fig. 7), with better distinction between tumours with partial and diffuse vessel invasion. Differences in diagnostic ac-

($p=0,025$) (Fig. 7), distinguendo meglio i tumori con infiltrazione parziale da quelli con diffuso coinvolgimento dei vasi. La differenza di accuratezza diagnostica tra le due metodiche è stata più marcata per quanto concerne la valutazione dei vasi mesenterici. Nel complesso, la TCMD si è dimostrata solo lievemente superiore alla RM nel determinare lo stadio TNM, senza differenze statisticamente significative (40 versus 39 lesioni correttamente stadiate, $p>0,05$). Nessuno dei parametri intrinseci del tumore primitivo (pattern di impregnazione, struttura tumorale, margini della lesione, dilatazione del dotto pancreatico principale) valutati mediante TCMD e RM, ha mostrato una correlazione significativa con il grading WHO né con i valori del Ki-67.

Discussione

Sebbene rappresentino un'entità rara, i TENF pancreatici

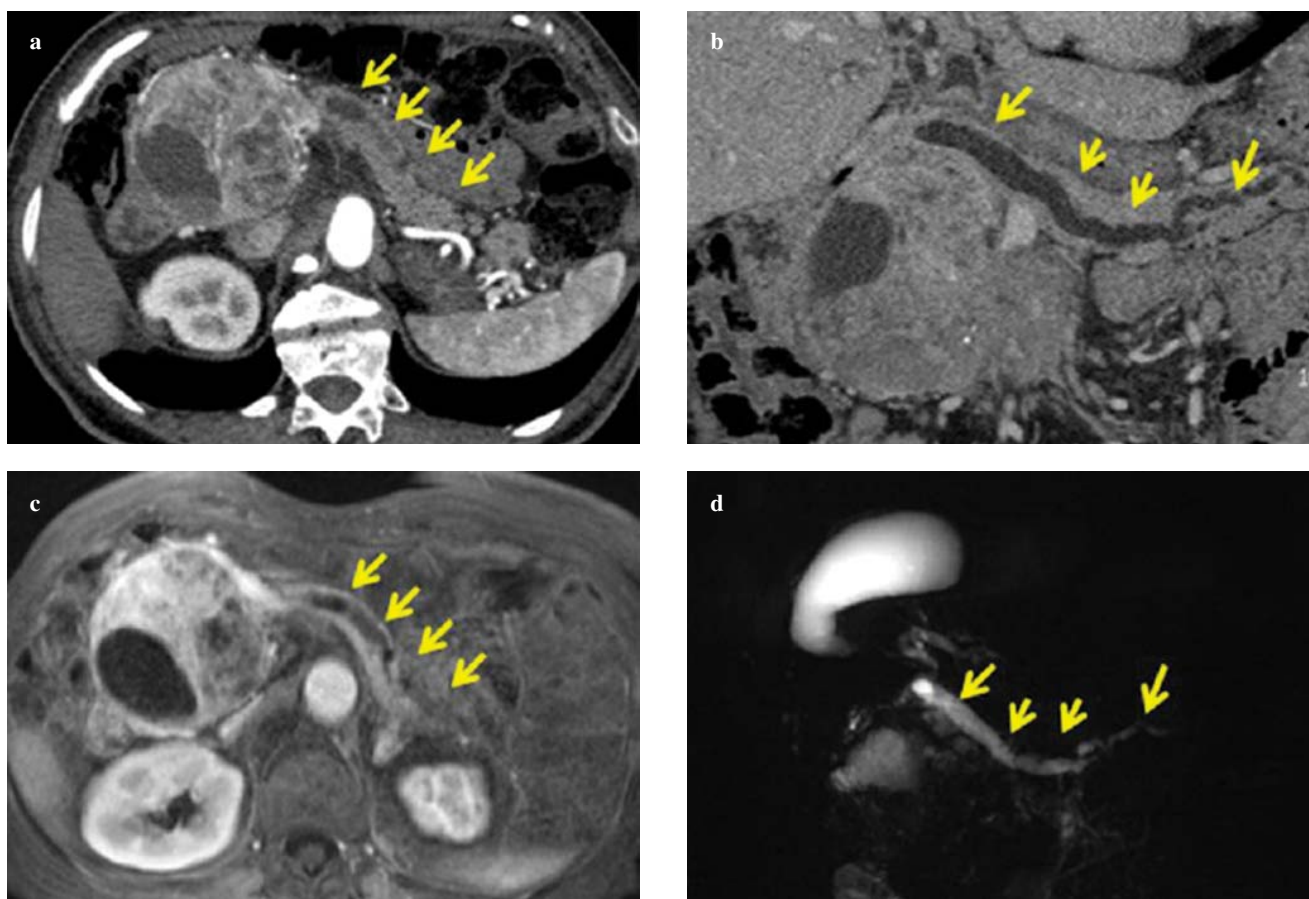


Fig. 3a-d Involvement of main pancreatic duct. A large tumour is appreciable in the pancreatic head region with upstream dilatation of the main pancreatic duct and associated atrophy of the pancreatic parenchyma (arrows). These findings are well depicted on contrast-enhanced MDCT axial images (a) and paracoronaral maximum intensity projection (MIP) reconstructed images (b) and on contrast-enhanced axial MRI (c) and heavily T2-weighted thick-slab MR cholangiopancreatographic images in the coronal plane (d). This last sequence also shows dilatation of the biliary tree and gallbladder.

Fig. 3a-d Coinvolgimento del dotto pancreatico principale. Un grosso tumore localizzato in regione cefalo-pancreatica determina dilatazione a monte del dotto pancreatico principale con atrofia del parenchima pancreatico (freccie). I rilievi sono ben dimostrati alla TCMD mediante scansioni post-contrastografiche sul piano assiale (a) e ricostruzioni MIP paracoronali (b), e alla RM mediante scansioni assiali post-contrastografiche (c) o nelle immagini colangio-wirsung-RM fortemente T2-dipendenti a grande spessore di fetta acquisite sul piano coronale (d). In questa ultima immagine è inoltre possibile apprezzare distensione delle vie biliari e della colecisti.

curacy between the two modalities were more pronounced in mesenteric vessels. Overall, MDCT proved to be only slightly better than MRI in determining TNM stage, without statistically significant differences (40 vs. 39 correctly staged lesions, $p>0.05$). None of the intrinsic parameters of the primary tumour (enhancement pattern, tumour structure, lesion margins, dilatation of the main pancreatic duct) evaluated with MDCT and MRI showed a significant correlation with the WHO grades or the Ki-67 values.

Discussion

Although rare, NFPET appear to be rising in incidence, in part as a result of the increased rate of incidental diagnoses in asymptomatic patients [26]. The development of new and

presentano un'incidenza in continuo aumento, anche verosimilmente in rapporto all'aumento delle diagnosi incidentali in pazienti asintomatici [26]. Lo sviluppo di nuove e più aggressive tecniche chirurgiche, unitamente alla possibilità di effettuare valide terapie alternative, ha reso sempre più frequenti gli interventi di tipo palliativo [24, 30, 31]. Nel 2006 Rindi e colleghi hanno proposto un sistema di stadiazione TNM per i tumori neuroendocrini allo scopo di standardizzare l'approccio terapeutico [8]. L'utilità di tale sistema di stadiazione TNM è stata recentemente comprovata sia in termini di management del paziente, che in termini prognostici [32, 33]. L'approccio terapeutico e la prognosi di questi tumori dipendono, infatti, non solo dalla possibilità di ottenere una diagnosi precoce, ma anche dai risultati di un'eventuale resezione chirurgica [30, 31–34].

La TCMD e la RM rappresentano le metodiche radiologiche dotate di maggiori potenzialità diagnostiche per la

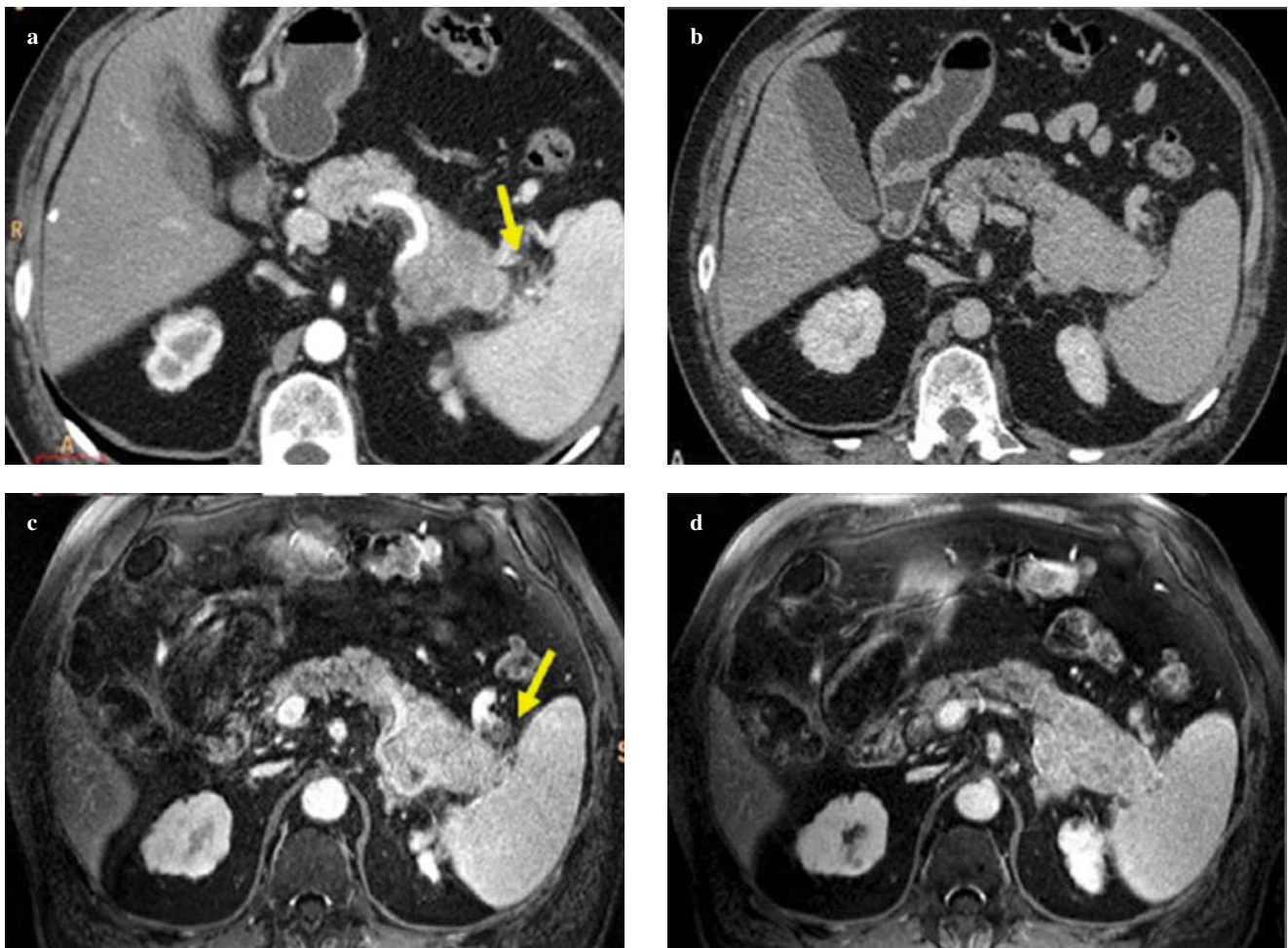


Fig. 4a-d Evaluation of infiltration of peritumoural organs. A tumour of the pancreatic tail is well depicted on axial contrast-enhanced MDCT (**a,b**) and contrast-enhanced MRI (**c,d**). Nodular thickening is can be seen in the region of splenic hilum, representing involvement of the peripancreatic fat (arrow in **a** and **c**). MDCT and MRI both demonstrate sparing of the left adrenal gland.

Fig. 4a-d Valutazione dell'infiltrazione degli organi vicini. Le immagini assiali TCMD (**a,b**) e RM (**c,d**) mostrano un tumore localizzato in corrispondenza della coda pancreatica. Alcune aree di ispessimento nodulare sono apprezzabili in prossimità dell'ilo splenico, espressione di sconfinamento del tumore nel tessuto adiposo peri-pancreatico (freccia in **a** e in **c**). Sia alla TCMD che alla RM è possibile dimostrare l'aspetto normale della ghiandola surrenalica sinistra.

more aggressive surgical techniques, combined with the possibility of undertaking effective alternative treatments, has increased the frequency of palliative interventions [24, 30, 31]. In 2006, Rindi et al. [8] proposed a TNM staging system for neuroendocrine tumours with a view of standardising treatment approaches. The usefulness of this TNM staging system is now validated in terms of both patient management and outcomes [32, 33]. Treatment and prognosis of these tumours depend not only on the possibility of establishing an early diagnosis but also on the outcomes of possible surgical resection [30, 31–34].

Among imaging modalities, MDCT and MRI have the highest diagnostic potential for evaluating pancreatic tumours on account of their spatial and contrast resolution and their panoramic capabilities: in our study, we therefore

valutazione dei tumori pancreatici, in virtù della loro elevata risoluzione spaziale e di contrasto e della loro grande panoramicità: nel nostro studio abbiamo confrontato pertanto l'accuratezza di queste due tecniche d'immagine nella valutazione preoperatoria dei TEF, utilizzando come standard di riferimento i rilievi chirurgici e anatomico-patologici. Come atteso, TCMD e RM hanno mostrato risultati sovrapponibili nell'identificare e valutare le dimensioni del tumore primitivo, con buona correlazione con il diametro valutato sul pezzo operatorio. Sebbene la TCMD sia stata lievemente più precisa della RM grazie alla possibilità di ottenere immagini di alta qualità in tutti i piani dello spazio, è stata registrata una differenza non significativa ($p>0,05$). Anche le caratteristiche intrinseche dei tumori, valutate mediante TCMD e RM, sono risultate molto simili: non vi è stata infat-

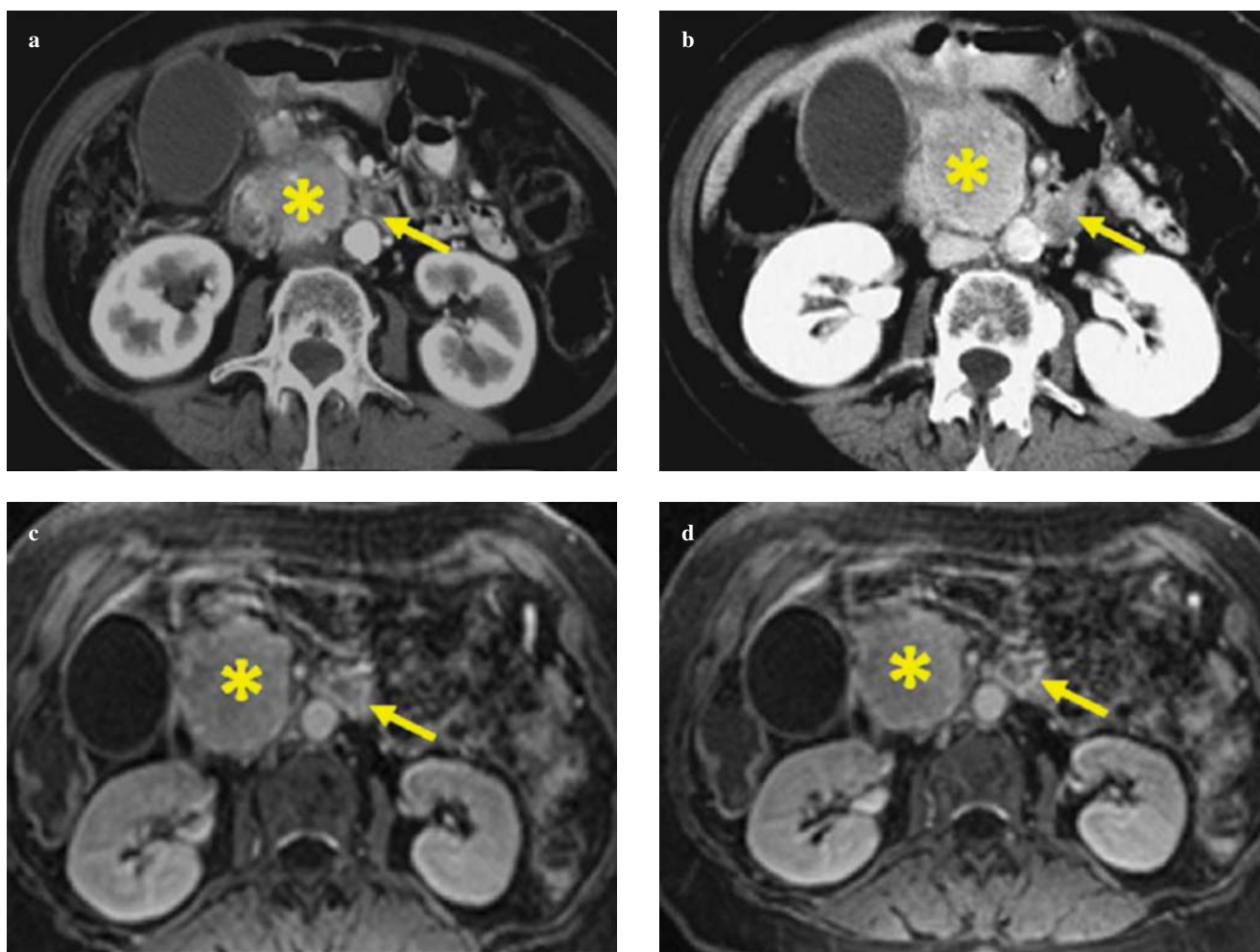


Fig. 5a-d Evaluation of locoregional lymph nodes. A large inhomogeneous hypervascular tumour of the pancreatic head (*star*) is clearly depicted on MDCT (**a, b**) and MRI (**c, d**). An enlarged lymph node is also evident in the retroperitoneum (*arrow*). Metastatic involvement of this lymph node, strongly suspected on the basis of inhomogeneity and ring enhancement, was confirmed on the pathological specimen.

Fig. 5a-d Valutazione dei linfonodi peri-tumorali. Sia alla TCMD (**a,b**) che alla RM (**c,d**) si apprezza un grosso tumore discretamente vascolarizzato in sede cefalo-pancreatica (*asterisco*). Appare inoltre riconoscibile un linfonodo aumentato di volume (*freccia*) in sede retroperitoneale. L'invasione metastatica del linfonodo, sospettata in relazione alla disomogeneità strutturale alla presenza di un cerchio ipervascolarizzato, è stata confermata all'esame anatomico-patologico.

compared the accuracy of these two imaging techniques in the preoperative assessment of NFPET, using the surgical and pathological findings as the standard of reference. As expected, MDCT and MRI had very similar results in identifying and assessing the size of the primary tumour, with a good correlation with the diameter measured on the surgical specimen. Although MDCT was slightly more precise than MRI due to its ability to provide high-quality images in all spatial planes, the difference did not reach statistical significance ($p>0.05$). The intrinsic characteristics of the tumours, as assessed with MDCT and MRI, were also very similar: there were no substantial differences regarding lesion margins, tumour structure and density–signal intensity in precontrast images ($p>0.05$). In some cases, MDCT revealed intralesional calcifications undetected by MRI,

ti alcuna differenza sostanziale per quanto concerne i margini lesionali, la struttura tumorale e la densità/intensità di segnale in fase pre-contrastografica ($p>0,05$). In alcuni casi, la TCMD ha messo in evidenza calcificazioni intralesionali non evidenziabili alla RM, mentre la RM ha identificato focolai di necrosi intratumorali non evidenti alla TCMD.

Come attendibile in relazione alla simile farmacocinetica dei mezzi di contrasto utilizzati, TCMD e RM non hanno presentato alcuna differenza significativa concernente i pattern di impregnazione dei TENV ($p>0,05$). Bisogna tuttavia sottolineare che piccole differenze esistono, potendo in parte essere giustificate dalla migliore risoluzione temporale della TCMD, ma anche dalla maggiore risoluzione di contrasto e cospicuità del potenziamento contrastografico della RM: nella nostra esperienza, sebbene la RM abbia messo in evidenza l'ipervascolarizzazione tumorale in un numero

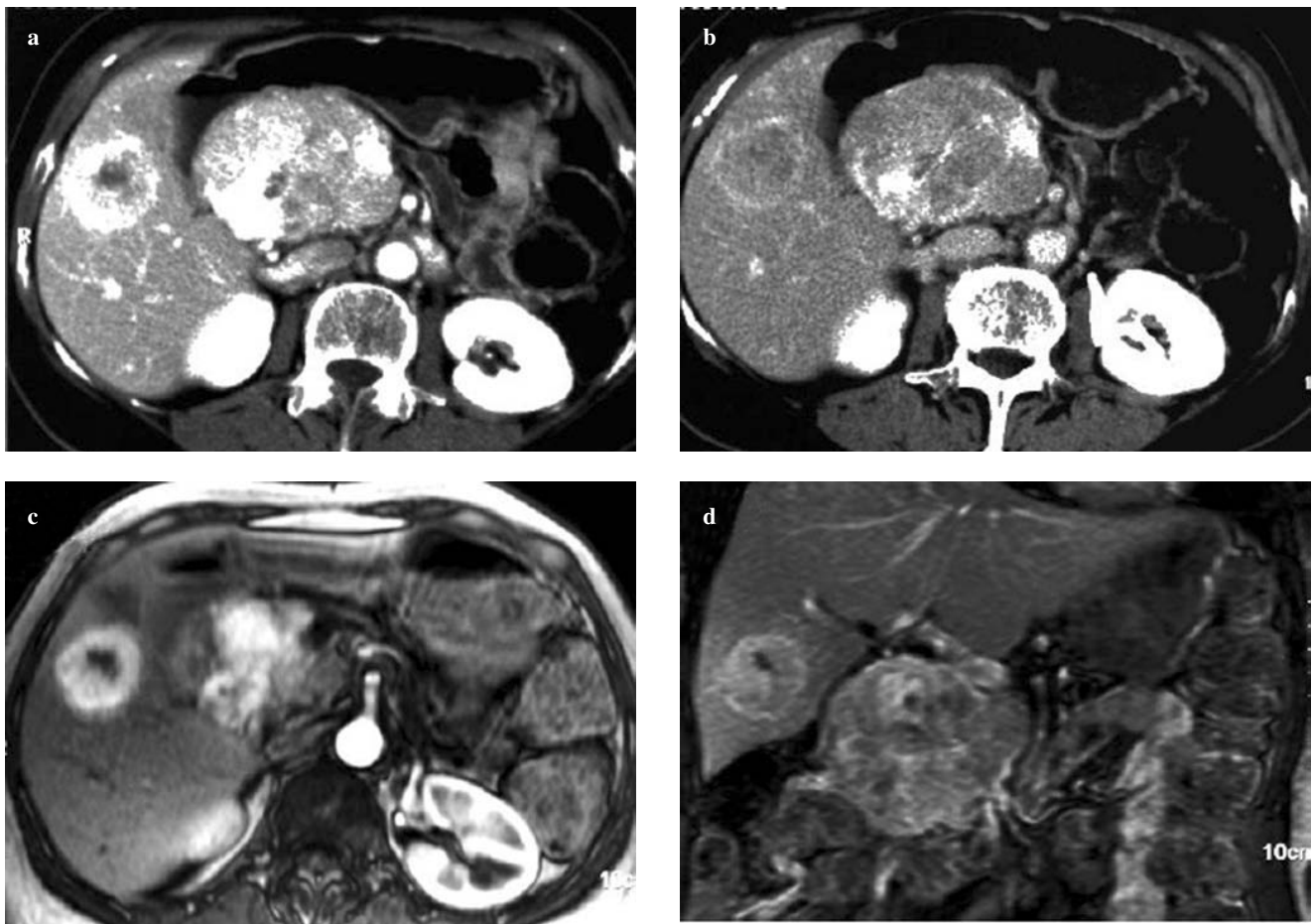


Fig. 6a-d Identification of liver metastases. At MDCT, primary tumour of the pancreatic head and the liver metastasis of the right hepatic lobe appear inhomogeneously hypervascular during the arterial pancreatic phase (a), showing washout during the late venous phase (b). These findings are demonstrated also by contrast-enhanced MRI, which confirms the pattern of hypervascularity in the axial scan acquired during the arterial pancreatic phase (c) and the washout on the coronal scan acquired during the late venous phase (d).

Fig. 6a-d Identificazione delle metastasi epatiche. Alla TCMD, sia il tumore primitivo localizzato in sede cefalo-pancreatica che la metastasi epatica del lobo destro appaiono disomogeneamente ipervascolarizzati in fase arteriosa pancreatica (a), mostrando un discreto wash-out in fase venosa tardiva (b); tali rilievi vengono dimostrati anche alla RM con mezzo di contrasto, che conferma il pattern di ipervascolarizzazione nella immagine assiale acquisita in fase arteriosa pancreatica (c) e il wash-out nell'immagine coronale acquisita in fase venosa tardiva (d), sia per il tumore primitivo che per la lesione ripetitiva localizzata nel lobo destro del fegato.

whereas MRI identified areas of intratumoural necrosis not seen on MDCT.

As might be expected in view of the similar pharmacokinetics of the contrast media used, MDCT and MRI did not show significant differences in NFPET enhancement pattern ($p>0.05$). However, it should be noted that small differences do exist, in part accounted for by the better temporal resolution of MDCT but also by the greater contrast resolution and conspicuity of MRI enhancement. In our experience, although MRI revealed tumour hypervascularity in a greater number of cases than did MDCT (41 vs. 39), the difference was too small to affect evaluation of the other parameters. The scan phase most frequently revealing maximum tumour enhancement was the arterial pancreatic

maggior di casi rispetto alla TCMD (41 versus 39), la differenza è stata troppo esigua per incidere sulla valutazione dei rimanenti parametri. La fase di maggior potenziamento tumorale è stata rappresentata più frequentemente dalla fase arteriosa pancreatica; tuttavia, sia alla TCMD che alla RM, buona parte delle lesioni analizzate ha raggiunto il picco di enhancement in fase venosa portale (20,5 e 29,2%, rispettivamente) o tardiva (5,2 e 9,7%, rispettivamente): ne deriva la necessità di ottenere uno studio contrastografico multifasico allo scopo di aumentare le possibilità di meglio delimitare il tumore rispetto al parenchima risparmiato.

Sia la TCMD che la RM hanno dimostrato elevati valori di accuratezza nel valutare il coinvolgimento del dotto pancreatico principale ($p>0,05$); questo parametro è stato

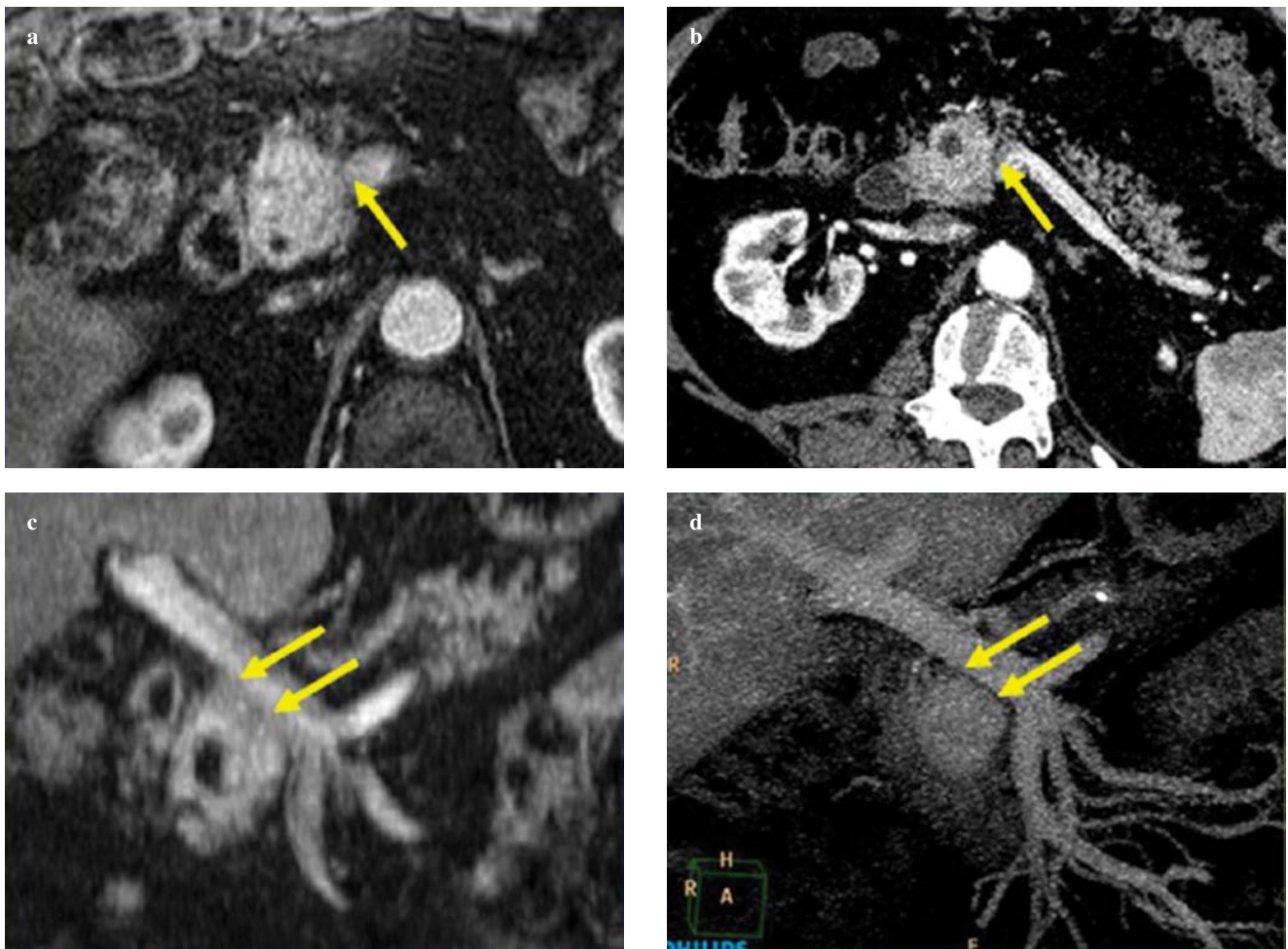


Fig. 7a-d Evaluation of involvement of peritumoural vessels. Both at MDCT (a) and MRI (b), the axial contrast-enhanced scan obtained during the portal venous phase shows a NFPET of the pancreatic head located close to superior mesenteric vein (arrow in a and b). Coronal reconstructed MRI (c) do not allow involvement of this vessel (arrows) to be ruled out. Coronal reconstructed image obtained with MDCT (d) shows a fat interface between the tumour and superior mesenteric vein (arrows). At surgery, the tumour was resected without evidence of infiltration of mesenteric vessels.

Fig. 7a-d Valutazione del coinvolgimento delle strutture vascolari peri-tumorali. Le immagini assiali acquisite in fase venosa portale sia alla RM (a) che alla TC (b), mostrano un TENF della testa pancreaticca localizzato in adiacenza alla vena mesenterica superiore (freccia in a e b). Le immagini RM ottenute sul piano coronale (c) non permettono di escludere l'infiltrazione della struttura vascolare (freccie in c); la ricostruzione coronale ottenuta mediante TCMD (d) dimostra che esiste un piano di clivaggio adiposo fra il tumore e il vaso (freccie in d). All'intervento chirurgico il tumore è stato asportato correttamente senza segni di infiltrazione dei vasi mesenterici.

phase; however, on both MDCT and MRI, a nonnegligible number of lesions reached peak enhancement during the portal venous (20.5% and 29.2%, respectively) or the late (5.2% and 9.7%, respectively) phase: hence the need for a multiphase postcontrast study to maximise the chances of better distinguishing tumour from spared parenchyma.

Both MDCT and MRI demonstrated high levels of accuracy in evaluating involvement of the main pancreatic duct ($p>0.05$); this parameter was influenced by tumour size and site, being more frequent in the case of large lesions located in the pancreatic head. However, unlike tumour diameter, shown to correlate with malignancy [35], ductal involvement alone did not correlate with tumour grade. Our data

influenzato dalle dimensioni tumorali e dalla sede, essendo maggiormente presente in caso di lesioni di grosse dimensioni localizzate in regione cefalo-pancreatica. A differenza, tuttavia, del diametro tumorale, per il quale è stata recentemente dimostrata una relazione con la malignità lesionale [35], il coinvolgimento duttale considerato singolarmente non correla con il grading tumorale. Dai nostri dati si evince che sia la TCMD che la RM hanno valutato bene le linfoadenopatie locoregionali (78,4 versus 74,5%, $p>0,05$) e l'infiltrazione degli organi vicini (94,1 versus 90,1%, $p>0,05$): tali risultati potrebbero però dipendere da un'incidenza relativamente bassa di tali rilievi (identificati all'esame patologico in 6 e 18 pazienti, rispettivamente) e dalla

indicate that both MDCT and MRI enabled good assessment of locoregional lymphadenopathy (78.4% vs. 74.5%, $p>0.05$) and invasion of adjacent organs (94.1% vs. 90.1%, $p>0.05$). These results might, however, depend on the relatively low incidence of these findings (identified at pathology in six and 18 patients, respectively) and on their uneven distribution within the study population. The problem is further compounded by the fact that these findings are relatively less common in patients undergoing surgical resection (with available pathological TNM results) compared with those with advanced disease at diagnosis, often excluded from such study. These factors could therefore have produced a selection bias, resulting in an underestimation of the true incidence of the findings.

Even though MRI is shown to be superior to MDCT in identifying liver metastases, in particular as a result of the hepatobiliary excretory phase [36], our study found similar accuracy values for the two techniques (92.1% vs. 94.1%, $p>0.05$). A possible explanation lies in the tendency these tumour types have to present with large hepatic metastases, with similar imaging features to the primary tumour (hypervascular in the arterial phase, washout in venous and late phases) that can be well identified with both imaging techniques thanks to dynamic postcontrast imaging.

MDCT had greater accuracy than MRI in evaluating vascular involvement (86.9% vs. 80.3%), with a statistically significant difference ($p=0.025$). These results probably reflect the greater spatial and temporal (fewer artefacts) resolution of MDCT compared with MRI. Moreover, modern image reconstruction software allows MDCT images to be reconstructed in any spatial plane and usually with better image quality than obtainable with MRI. The greatest differences were found when analysing the subgroup of patients with partial vascular involvement ($n=12$). The better performance of MDCT did not, however, translate into a concrete advantage in NFPET preoperative staging. The reason lies in the TNM staging system itself [8], as tumours are up-staged from stage II to III not only in the case of large-vessel involvement but also if adjacent organs are invaded (expression of the passage of the T parameter from T3 to T4) and in the case of nodal metastases (expression of the passage of the N parameter from N0 to N1). It should also be noted that vascular invasion, considered alone, is a relatively minor parameter in NFPET preoperative evaluation compared with nodal or distant metastases, and one that does not constitute an absolute contraindication to surgery [30, 31].

Overall, MDCT proved to be only slightly superior to MRI in determining TNM stage, the difference not being statistically significant (40 vs. 39 correctly evaluated lesions, $p>0.05$). Our data demonstrate that no radiological parameter assessed on MDCT and MRI (tumour margins, tumour structure, enhancement pattern, dilatation of the main pancreatic duct) has a significant correlation with

loro non uniforme distribuzione all'interno della popolazione di studio. Il problema è ulteriormente amplificato dal fatto che tali rilievi sono relativamente più rari nei pazienti sottoposti a intervento di resezione (con disponibilità di un TNM patologico) rispetto a quelli con malattia avanzata alla diagnosi, spesso scartati dallo studio; tali fattori potrebbero quindi aver generato un bias da selezione, con conseguente sottostima della reale incidenza dei rilievi stessi.

Anche se è stato dimostrato che la RM è superiore alla TCMD nell'identificazione di lesioni ripetitive epatiche, soprattutto anche grazie al valore aggiunto della fase di escrezione epatobiliare [36], i nostri dati hanno evidenziato simili valori di accuratezza per le due metodiche (92,1 versus 94,1%, $p>0,05$): la possibile spiegazione risiede nella tendenza di questi tumori a presentare metastasi epatiche di grosse dimensioni, con caratteristiche imaging simili al tumore primitivo (ipervascolarizzazione in fase arteriosa, wash-out in fase venosa e tardiva) ben identificabili grazie a entrambe le metodiche mediante uno studio contrastografico dinamico.

La TCMD ha presentato maggiore accuratezza rispetto alla RM nella valutazione del coinvolgimento vascolare (86,9% versus 80,3%), con una differenza statisticamente significativa fra le due metodiche ($p=0,025$). Tali risultati sono probabilmente il frutto della maggiore risoluzione spaziale della TCMD rispetto alla RM, oltre che della maggior risoluzione temporale (riduzione di eventuali artefatti). Inoltre, grazie ai moderni software di ricostruzione delle immagini è possibile ottenere dalle immagini TCMD ricostruzioni multiplanari in qualsiasi piano dello spazio, di qualità solitamente superiore rispetto a quelle ottenibili mediante imaging RM. Le maggiori differenze sono state documentate nell'analisi del sottogruppo di pazienti con coinvolgimento vascolare parziale ($n=12$). Le migliori prestazioni della TCMD nel valutare il coinvolgimento vascolare non si sono però tradotte in un vantaggio concreto nel processo di stadiazione preoperatoria dei TENF: il motivo è da ricercare nella stadiazione TNM stessa [8], che prevede un passaggio dallo stadio II al III non solo in caso di coinvolgimento dei grossi vasi, ma anche in caso di infiltrazione di organi vicini (espressione del passaggio del parametro T da T3 a T4) e in caso di presenza di metastasi linfonodali (espressione del passaggio del parametro N da N0 a N1). Bisogna inoltre sottolineare che l'infiltrazione vascolare, considerata singolarmente, rappresenta un parametro relativamente poco importante nella valutazione preoperatoria dei TENF rispetto alla presenza di metastasi linfonodali e a distanza, non rappresentando una controindicazione assoluta all'intervento [30, 31].

Nel complesso, la TCMD si è dimostrata solo lievemente superiore alla RM nel determinare lo stadio TNM, anche se la differenza non è statisticamente significativa (40 versus 39 lesioni correttamente valutate, $p>0,05$). I nostri dati dimostrano che nessun parametro radiologico valutato alla TCMD e alla RM (margini tumorali, struttura tumorale, pattern di impregnazione, dilatazione del dotto pancreatico principale) presenta una correlazione significativa con la

WHO classification and Ki-67 values. We did not investigate the possible correlation between these parameters and the presence of nodal and hepatic metastases because of the relatively small size of the subgroup of patients exhibiting these findings. Finally, we performed no detailed analysis of the relationship between TNM stage and WHO classification and Ki-67 values, despite the fact that this correlation has already been reported by other studies [32, 33].

Our study has some limitations: (1) We performed a retrospective review of only one histological type of tumour with a known diagnosis, even though this condition is fairly typical of routine practice where we often need to stage a lesion that has already been characterised; (2) We enrolled a relatively small number of patients, but this was to be expected given the stringent inclusion criteria and the relative rarity of the disease; (3) The majority of imaging findings were evaluated on the basis of quantitative or semiquantitative analysis, which is, however, probably the approach that can best be reproduced in clinical practice.

Conclusions

MDCT and MRI had similar diagnostic accuracy in evaluating nearly all parameters considered. Even though MDCT proved to be slightly superior to MRI in assessing vascular involvement, this did not affect evaluation of disease stage in accordance with the TNM classification. However, results suggest that in view of the slightly better accuracy and greater availability and accessibility of MDCT, this should be considered the examination of choice for preoperative evaluation of NFPET. MRI represents an alternative technique to be taken into consideration when MDCT is contraindicated.

classificazione WHO e con i valori del Ki-67. Non è stata indagata un'eventuale correlazione di tali parametri con la presenza di metastasi linfonodali ed epatiche in relazione alla relativa esiguità del sottogruppo di pazienti che presentavano tali rilievi. Infine, non è stata effettuata un'analisi dettagliata della relazione fra stadio TNM e classificazione WHO e valori del Ki-67, sebbene una relazione fosse stata già messa in evidenza in altri lavori recenti [32, 33].

Questo studio presenta alcuni limiti: 1) è stata eseguita una valutazione retrospettiva di un solo istotipo tumorale di cui era nota la diagnosi, anche se questa condizione è abbastanza frequente nella pratica quotidiana in cui esiste la necessità di stadare una lesione già caratterizzata; 2) sono stati arruolati un numero relativamente limitato di pazienti, anche se questo era attendibile in relazione alla restrittività dei criteri di inclusione e alla relativa rarità della patologia esaminata; 3) infine, la maggior parte dei rilievi radiologici sono stati valutati sulla base di un'analisi qualitativa o semi-quantitativa, anche se questo è probabilmente l'approccio meglio riproducibile nella pratica clinica.

Conclusioni

TCMD e RM hanno presentato simili valori di accuratezza diagnostica per quanto concerne la valutazione di pressoché tutti i parametri esaminati. Anche se la TCMD si è rivelata lievemente superiore nel valutare il coinvolgimento vascolare, questo dato non ha inciso sulla valutazione dello stadio secondo la classificazione TNM. I risultati ottenuti suggeriscono tuttavia che, in virtù dell'accuratezza lievemente superiore e della maggiore diffusione e accessibilità, la TCMD debba essere considerata come l'indagine di prima scelta per la valutazione preoperatoria dei TENF pancreatici. La RM rappresenta tuttavia una tecnica di studio alternativa, da considerare quando la TCMD sia controindicata.

Conflict of interest The authors declare that they have no conflict of interest related to the publication of this article.

References/Bibliografia

1. Falconi M, Plockinger U, Kwekkeboom DJ et al (2006) Frascati Consensus Conference; European Neuroendocrine Tumor Society Well-differentiated pancreatic nonfunctioning tumors/ carcinoma. *Neuroendocrinology* 84:196–211
2. Hruban RH, Pitman MB, Klimstra DS (2007) Tumors of the pancreas. In: Silverberg SG, Sobin LH (eds) *AFIP atlas of tumors pathology*, 4th edn. American registry of pathology, Washington, DC
3. Lewis RB, Lattin GE, Paal E (2010) Pancreatic endocrine tumors: radiological-clinicopathological correlation. *Radiographics* 30:1445–1464
4. Gullo L, Migliori M, Falconi M et al (2003) Non functioning pancreatic endocrine tumors: a multicenter clinical study. *Am J Gastroenterol* 98:2435–2439
5. Solcia E, Klöppel G, Sobin LH (2000) *Histological typing of endocrine tumours*. World Health Organization. International histological classification of tumours, 2nd edn. Springer-Verlag, Berlin
6. Jensen RT, Delle Fave G (2011) Promising advances in the treatment of malignant pancreatic endocrine tumors. *N Engl J Med* 364:564–565

7. Strimpakos AS, Syrigos KN, Saif MW (2011) Pancreatic neuroendocrine tumors: role of novel agents. Highlights from the “2011 ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium”. San Francisco, CA, USA 20–22, 2011. *JOP* 12:117–119
8. Rindi G, Klöppel G, Alhman H et al (2006) Frascati Consensus Conference participants; European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS). TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 449:395–401
9. Kaltsas GA, Besser GM, Grossman AB (2004) The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors. *Endocr Rev* 25:458–511
10. Rockall AG, Reznick RH (2007) Imaging of neuroendocrine tumors (CT/MR/US). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 21:43–68
11. Procacci C, Carbognin G, Accordini S et al (2001). Non functioning endocrine tumors of the pancreas: possibilities of spiral CT characterization. *Eur Radiol* 11:1175–1183
12. Maschuw K, Fendrich V, Langer P et al (2011) Impact of CT-based diagnostic imaging on management and outcome of nonfunctioning pancreatic tumors. *Langenbecks Arch Surg* 396:1181–1186
13. Caramella C, Dromain C, De Baere T et al (2010) Endocrine pancreatic tumours: which are the most useful MRI sequences? *Eur Radiol* 20:2618–2627
14. Wang Y, Chen ZE, Yaghmai V et al (2001) Diffusion-weighted MR imaging in pancreatic endocrine tumors correlated with histopathologic characteristics. *J Magn Reson Imaging* 33:1071–1079
15. Malagò R, D’Onofrio M, Zamboni GA et al (2009) Contrast-enhanced sonography of nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors. *Am J Roentgenol* 192:424–430
16. Shi W, Johnston CF, Buchanan KD et al (1998) Localization of neuroendocrine tumors with [¹¹¹In] DTPA-octreotide scintigraphy (Octreoscan): a comparative study with CT and MR imaging. *QJM* 91:295–301
17. Bader M, Copenhagen K (1996) Somatostatin receptor scintigraphy in the diagnosis of neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors. *Recent Results Cancer Res* 142:137–162
18. Bombardieri E, Maccauro M, de Deckere E et al (2001) Nuclear medicine imaging of neuroendocrine tumours. *Ann Oncol* 12 Suppl 2:S51–61
19. Zimmer T, Scherubl H, Faiss S et al (2000) Endoscopic ultrasonography of neuroendocrine tumours. *Digestion* 62(Suppl 1):45–50
20. Toshikuni N, Kai K, Fujisawa M (2008) Nonfunctioning endocrine pancreatic tumor examined with 18F-FDG PET/CT. *Ann Nucl Med* 22:133–137
21. Graziani R, Brandalise A, Bellotti M et al (2010) Imaging of neuroendocrine gastroenteropancreatic tumours. *Radiol Med* 115:1047–1064
22. Ichikawa T, Peterson MS, Federle MP et al (2000) Islet cell tumor of the pancreas: biphasic CT versus MR Imaging in tumor detection. *Radiology* 216:163–171
23. Sung ER, Seung EJ, Kang HL et al (2007) CT and MR imaging findings of endocrine tumor of the Pancreas according to WHO classification. *Eur J Radiol* 62:371–377
24. Norton JA, Harris EJ, Chen Y et al (2011) Pancreatic endocrine tumors with major vascular abutment, involvement, or encasement and indication for resection. *Arch Surg* 146:724–732
25. Debray MP, Geoffroy O, Laissy JP et al (2001) Imaging appearances of metastases from neuroendocrine tumours of the pancreas. *Br J Radiol* 74:1065–1070
26. Panzuto F, Boninsegna L, Fazio N et al (2011) Metastatic and locally advanced pancreatic endocrine carcinomas: analysis of factors associated with disease progression. *J Clin Oncol* 29:2372–2377
27. Valls C, Andía E, Sanchez A et al (2002) Dual-phase helical CT of pancreatic adenocarcinoma: assessment of resectability before surgery. *AJR Am J Roentgenol* 178:821–826
28. Eriksson B, Oberg K (2000). Neuroendocrine tumours of the pancreas. *Br J Surg* 87:129–131
29. Pelosi G, Bresaola E, Bogina G et al (1996) Endocrine tumors of the pancreas: Ki-67 immunoreactivity on paraffin sections is an independent predictor for malignancy: a comparative study with proliferating-cell nuclear antigen and progesterone receptor protein immunostaining, mitotic index, and other clinicopathologic variables. *Hum Pathol* 27:1124–1134
30. Sarmiento JM, Que FG, Grant CS et al (2002) Concurrent resections of pancreatic islet cell cancers with synchronous hepatic metastases: outcomes of an aggressive approach. *Surgery* 132:976–983
31. Fendrich V, Waldmann J, Bartsch DK et al (2009) Surgical management of pancreatic endocrine tumors. *Nat Rev Clin Oncol* 6:419–428
32. Scarpa A, Mantovani W, Capelli P et al (2010). Pancreatic endocrine tumors: improved TNM staging and histopathological grading permit a clinically efficient prognostic stratification of patients. *Mod Pathol* 23:824–833
33. Casadei R, Ricci C, Pezzilli R et al (2009) Value of both WHO and TNM classification systems for patients with pancreatic endocrine tumors: results of a single-center series. *World J Surg* 33:2458–2463
34. Norton JA, Kivlen M, Li M et al (2003) Morbidity and mortality of aggressive resection in patients with advanced neuroendocrine tumors. *Arch Surg* 138:859–866
35. Bettini R, Partelli S, Boninsegna L et al (2011) Tumor size correlates with malignancy in nonfunctioning pancreatic endocrine tumor. *Surgery* 150:75–82
36. Motosugi U, Ichikawa T, Morisaka H et al (2011) Detection of pancreatic carcinoma and liver metastases with gadoxetic acid-enhanced MR imaging: comparison with contrast-enhanced multi-detector row CT. *Radiology* 260:446–453