

La Radiologia Medica - Radiol Med 108: 194-207, 2004
Edizioni Minerva Medica - Torino

RM con manganese-DPDP (mangafodipir) nello studio della patologia focale solida pancreaticca

Alessandro ZANELLO - Roberto NICOLETTI
Paolo BRAMBILLA - Riccardo BOCCUNI
Valerio DI CARLO* - Carlo STAUDACHER**
Alessandro DEL MASCHIO

Scopo. Valutare l'accuratezza della Risonanza Magnetica (RM) con Mangafodipir (Mn-DPDP) nell'identificazione di lesioni focali solide del pancreas. È stata inoltre indagata la possibilità di caratterizzare le lesioni in base alla quantificazione della captazione di Mn-DPDP.

Materiale e metodi. Sono stati studiati 34 pazienti (11 femmine e 23 maschi, range di età=21-75 anni, media=57 anni), con sospetto clinico di lesione focale solida pancreaticca selezionati con Ecografia (ETG) e TC Spirale (TCS). I pazienti giudicati candidabili ad intervento chirurgico sono stati sottoposti a RM (1,5 T) prima e dopo infusione di 5 µmol/kg di Mn-DPDP (0,5 ml/kg di Teslascan®, Nycomed Amersham Health, Oslo, Norway). L'esame basale ha compreso sequenze FSE T2-pesate assiali e sequenze ad Eco di Gradiente T1-pesate (FMPSPGR) a respiro sospeso sia senza sia con soppressione del grasso. Dopo Teslascan® sono state eseguite sequenze FMPSPGR, con e senza saturazione del grasso. Trenta dei 34 pazienti hanno avuto una diagnosi finale basata su standard di riferimento quali l'istologia post-chirurgia in 22 casi, la citologia (FNAB) e/o un follow-up di almeno 6 mesi (8 pazienti). Per quanto attiene alla caratterizzazione sono stati calcolati i rapporti Segnale/Rumore S/N e Contrasto/Rumore C/N delle lesioni rispetto al parenchima pancreatico, prima e dopo contrasto, mediante l'uso di apposite ROI.

Risultati. La diagnosi definitiva è stata di neoplasia maligna in 18; di pancreatite focale in 5; di neoplasia neuroendocrina in 3 pazienti. Quattro pazienti, nei quali era stato posto il sospetto di focalità pancreaticca all'ETG e/o alla TCS, sono risultati indenni da lesioni pancreaticche focali.

La RM con Mn-DPDP ha consentito di documentare 17 su 18 adenocarcinomi, 2 su 3 tumori endocrini; sono state correttamente identificate 5/5 pancreatiti focali e l'assenza di lesione pancreaticca nei 4 pazienti indenni.

L'accuratezza globale nella individuazione di lesione della RM con Mn-DPDP è risultata del 93%. La RM con Mn-DPDP non ha permesso di riconoscere un piccolo carcinoma (l'unico pT1 N0 della casistica) un insulinoma (che ha mostrato accumulo di Mn pari al parenchima circostante).

La poca numerosità del campione, in particolare delle lesioni flogistiche, non ha permesso osservazioni definitive circa la possibilità di caratterizzazione.

Conclusioni. La RM con Mn-DPDP è molto accurata per l'identificazione di lesioni focali solide pancreaticche. Il Mn-DPDP è utile, inoltre, per escludere la presenza di lesioni pancreaticche sospettate all'ETG e alla TCS. La caratterizzazione delle lesioni, ed in particolare la differenziazione tra flogosi e neoplasia, resta un problema aperto.

PAROLE CHIAVE: Pancreas, neoplasia - Risonanza Magnetica, mezzi di contrasto.

Magnetic Resonance with manganese-DPDP (mangafodipir) of focal solid pancreatic lesions

Purpose. To assess the accuracy of magnetic resonance (MR) with Mangafodipir (Mn-DPDP) in the identification of focal solid pancreatic lesions. The possibility of lesion characterisation based on quantification of Mn uptake was also investigated.

Materials and methods. Thirty-four patients (11 females, 23 males, aged 21-75, mean age 57) selected at sonography (US) and spiral CT (SCT) for clinically suspected focal solid pancreatic lesion, were studied between June 2000 and July 2001. Patients eligible for surgery underwent MR imaging (1.5 T) before and after infusion of 5 µmol/kg of Mn-DPDP (0.5 ml/kg Teslascan™, Nycomed Amersham Health, Oslo, Norway). The baseline examination included FSE T2-weighted sequences and fat-saturated and non fat-saturated breath-hold gradient-echo T1-weighted sequences (FMP SPGR). After Teslascan™ infusion, fat-saturated and non fat-saturated FMP SPGR sequences were repeated. Thirty of the 34 patients had a definitive diagnosis provided by reference standards such as post-operative histology (22 cases), cytology (FNAB) and/or a follow-up period of at least 6 months (8 patients). As regards lesion characterisation, the signal-to-noise ratio (S/N ratio) and contrast-to-noise ratio (C/N ratio) of lesions compared to the pancreatic parenchyma were calculated using ROIs before and after contrast infusion.

Results. The definitive diagnosis was pancreatic malignancy in 18 patients, focal pancreatitis in 5 and neuroendocrine tumours in 3. Four patients with suspected lesions at US and/or SCT were free of focal pancreatic disease.

Mn-DPDP MR identified 17/18 malignancies, 2/3 endocrine neoplasms 5/5 focal pancreatitis; the 4 patients with no pancreatic lesions were correctly identified.

The Mn-DPDP MR accuracy in detecting focal pancreatic solid lesions was 93%. MR missed 1 small adenocarcinoma (the only pT1 in our group) and 1 insulinoma (with Mn uptake similar to the surrounding parenchyma).

Due to the small number of inflammatory lesions included in the study, no significant differences were found in signal intensity and Mn-DPDP uptake between focal pancreatitis and neoplasms.

Conclusions. MR with Mn-DPDP is very accurate in the identification of focal solid pancreatic lesions. Mangafodipir is also very useful for excluding the presence of pancreatic lesions suspected at US or CT. The characterisation of lesions, in particular of inflammatory versus neoplastic lesions, remains problematic and requires further investigation.

KEY WORDS: Pancreas, neoplasm - Magnetic Resonance, contrast media

Servizio e Cattedra di Radiologia - *Cattedra di Chirurgia Generale - **Cattedra di Chirurgia d'Urgenza - Università Vita-Salute IRCCS H San Raffaele - Milano.

Pervenuto alla Redazione il 20.5.2003; revisionato il 29.7.2003; restituito corretto il 22.10.2003; accettato per la pubblicazione il 24.11.2003.

Indirizzo per la richiesta di estratti: Dott. A. Zanello - Servizio di Radiologia IRCCS H San Raffaele - Via Olgettina, 60 - 20132 Milano MI - Tel. 02/26432529 - Fax 02/26432165. E-mail: zanello.alessandro@hsr.it

Introduzione

Il carcinoma del pancreas rappresenta negli Stati Uniti la quarta causa di morte per neoplasia negli uomini e la quinta nelle donne [1].

Il tasso di incidenza in Italia è rispettivamente di 6/100.000 nei maschi e di 3,6/100.000 nelle femmine.

Più del 80% dei pazienti non sono suscettibili di intervento chirurgico radicale al momento della diagnosi; poco più del 20% sopravvive a 1 anno e solo il 3-4% a 5 anni dalla diagnosi [1-3].

Il Mangafodipir trisodico (Teslascan[®], Nycomed Amersham Health, Oslo, Norway), nato come mezzo di contrasto epatospecifico, ha dimostrato nell'uso clinico la proprietà di essere captato anche dal pancreas e da altri tessuti (miocardio, corticale del surrene e del rene) [4, 5].

Ciò ha prospettato la possibilità di avere a disposizione un agente tessuto-specifico che aumentasse, nel pancreas, il rapporto Segnale-Rumore (S/N) della ghiandola e Contrasto-Rumore (C/N) delle lesioni.

Il Mangafodipir o manganese-dipiridossil-difosfato (Mn-DPDP), è un chelato paramagnetico costituito dal complesso tra manganese divalente (Mn²⁺) e un ligando organico, il dipiridossil-difosfato (DPDP, un analogo della vitamina B₆).

Il Mn è un metallo di transizione i cui 5 orbitali elettronici "d" presentano ciascuno 1 elettrone spaiato; questo rende conto dell'intenso effetto paramagnetico di accorciamento del tempo di rilassamento T1 nei protoni dell'acqua (contrasto positivo).

L'atomo compete con il Ca⁺⁺ per l'ingresso nelle cellule attraverso canali lenti.

La via di escrezione maggiore è epato-biliare [6].

L'emivita plasmatica iniziale del Mn rilasciato dal Mangafodipir, sia infuso lentamente sia iniettato, è di circa 20 minuti [6].

La dose consigliata è di 5 µmol/kg (0,5 ml/kg) di Teslascan, somministrata generalmente in infusione endovenosa lenta (2-3 ml/min); l'infusione dura 10-20 min; al termine il paziente può già essere studiato. Infatti, l'intensità di segnale del pancreas sale rapidamente, già 3 min dopo l'inizio dell'infusione, e raggiunge un massimo a circa 1 ora±30 min.

Nei tessuti in cui si accumula il Mn determina, un netto aumento dell'intensità di segnale nelle sequenze T1 pesate; il debole o nullo accorciamento del T2 a dosi cliniche di Mangafodipir non è sufficiente a determinare modificazioni di segnale rilevabili nelle immagini T2 pesate [4, 6, 7].

Poiché il Mn persiste nei tessuti a concentrazioni iuxta-massimali per alcune ore (circa 4 ore), la finestra temporale all'interno della quale acquisire le immagini è molto ampia: l'imaging con RM e Mn-DPDP non è quindi un imaging dinamico ma di accumulo, statico [6, 8].

L'intenso effetto paramagnetico esercitato dal Mn captato dalle cellule pancreatiche, determina un incremento significativo del rapporto Segnale/Rumore della ghiandola; in pazienti con lesioni focali pancreatiche il rapporto Contrasto/Rumore subisce un incremento sostanziale dopo Mn-DPDP [9-12].

Una buona parte delle lesioni focali non accumula Mn (assenza di cellule normali); per questo motivo le lesioni focali risultano, potenzialmente, più facilmente individuabili, e più nettamente delimitabili rispetto all'esame RM basale [4].

Introduction

In the United States, pancreatic carcinoma represents the fourth leading cause of death from malignant tumours in men, and the fifth in women [1].

The incidence in Italy is 6/100,00 in males and 3.6/100,000 in females.

Over 80% of patients are not eligible for radical surgery at the time of diagnosis; 1-year survival is little more than 20%, whereas 5-year survival decreases to 3-4% [1-3].

Developed as a hepatobiliary contrast agent, mangafodipir trisodium (Teslascan[®], Nycomed Amersham Health, Oslo, Norway) was found to be taken up also by the pancreas and other tissues (myocardium, adrenal glands and renal cortex) [4, 5].

This led to the possibility of having a tissue-specific agent that could increase the signal-to-noise (S/N) ratio of the pancreas, and the contrast-to-noise (C/N) ratio of the lesions.

Mangafodipir, or manganese-dipyridoxyl-diphosphate (Mn-DPDP), is a paramagnetic chelate consisting of bivalent manganese (Mn²⁺) and an organic ligand, dipyridoxyl-diphosphate (DPDP, a vitamin B₆ analogue).

Mn is a transition metal, whose 5 electron "d" orbitals have one unpaired electron each, which accounts for the strong paramagnetic effect of shortening the T1 relaxation time in water protons (positive contrast).

The atom thus competes with Ca⁺⁺ for entrance in cells via slow pathways.

Excretion is prevalently through the hepatobiliary route [6].

The initial plasma half-life of Mn released by mangafodipir, both as a slow infusion and injected, is approximately 20 minutes [6].

The recommended dose is 5 µmol/kg (0.5 ml/kg) Teslascan, normally administered as a slow intravenous infusion (2-3 ml/min) lasting 10-20 min. The patient may be examined immediately after infusion as the pancreatic signal intensity increases rapidly 3 min after infusion and reaches a peak at approximately 1 hour±30 min.

In the tissues where it accumulates, Mn causes a marked increase in signal intensity in T1-weighted sequences; the mild or null T2 shortening at clinical doses of mangafodipir is insufficient to bring about signal intensity alterations measurable in T2-weighted images [4, 6, 7].

Since Mn remains in the tissues at almost maximal concentrations for several hours (approximately 4 hs), there is a wide time window for image acquisition; for this reason Mn-DPDP MR imaging should be regarded as an accumulation, static method rather than a dynamic imaging technique [6, 8].

The intense paramagnetic effect produced by the Mn taken up by the pancreatic cells significantly increases the gland's signal-to-noise ratio; in patients with focal pancreatic lesions, the contrast-to-noise ratio is substantially increased after Mn-DPDP administration [9-12].

A large portion of focal lesions does not take up Mn (absence of normal cells), so that focal lesions are potentially easier to identify and more clearly defined than on standard MR examinations [4].

The aim of our work was to assess the accuracy of MR

Scopo del nostro studio è stato valutare l'accuratezza della RM con Mangafodipir (Mn-DPDP) nell'identificazione delle lesioni focali solide pancreatiche.

Ipotizzando una minore captazione del Mn da parte di cellule pancreatiche non normali, sono stati calcolati vari indici di captazione del Mn (rapporto segnale/rumore, contrasto/rumore) al fine di valutare le possibilità di caratterizzazione delle lesioni, in particolare nella diagnosi differenziale lesione focale maligna/lesione focale benigna.

Materiali e metodi

Popolazione di pazienti e gold standard

Nel periodo compreso tra giugno 2000 e luglio 2001, presso il nostro Istituto di Radiologia, in collaborazione con le divisioni di Chirurgia, sono stati selezionati per il nostro studio 34 pazienti (11 di sesso femminile, 23 di sesso maschile, età media=57 anni), con sospetto clinico o strumentale (ETG/TCS) di lesione focale pancreaticata solida (escluse le lesioni a carattere cistico).

Il protocollo prevedeva che, in assenza di controindicazioni all'indagine RM (es: la presenza di Pace Maker), i pazienti venissero prima sottoposti a Tomografia Computerizzata Spirale (TCS) [Tomoscan AV, Philips Medical Systems; X/press sx, Toshiba Medical Systems].

L'esame TCS, previa somministrazione orale di 500 ml di acqua, è stato condotto con tecnica trifasica prima, durante e dopo infusione endovenosa rapida mediante iniettore automatico (3,5 ml/s) di mezzo di contrasto iodato non-ionico (Iopamidolo o Iopromide, 370 mg iodio /ml) con scansioni basali a 5-7 mm (pitch=1,4-2), successive scansioni in fase arteriosa-pancreatografica (scan delay: 30-35 s) a 3 mm (pitch=2), con direzione caudo-craniale e scansioni in fase venosa portale (dopo circa 70-80 s) a 5 mm (pitch=2) con direzione cranio-caudale.

In assenza di controindicazioni clinico-anestesiologiche e dell'imaging (metastasi epatiche e/o infiltrazione vascolare locale) e qualora fosse indicata almeno una laparotomia esplorativa i pazienti venivano arruolati per l'indagine di Risonanza Magnetica.

L'esame RM a 1,5 T [Signa Horizon-General Electric Medical Systems] è stato eseguito prima e dopo infusione lenta di 5 µmol/kg di Mn-DPDP (0,5 ml/kg).

L'esame basale ha utilizzato sequenze FSE T2-pesate sincronizzate con il respiro ($TE_{\text{eff}}=100-120$ ms; spessore=5-7 mm, gap=1 mm), e sequenze ad Eco di Gradiente FMPSPGR T1-pesate a respiro sospeso (TR=150-175 ms; TE=4,2 ms; Flip Angle=90°; spessore=5 mm; gap=0,5 mm) con apnee di circa 22 s, senza e con soppressione del grasso. Sono sempre state utilizzate bobine multicanale (4 canali) phased-array.

Quindi si è proceduto ad infusione endovenosa lenta (2-3 ml/min) di Teslascan® [Mangafodipir trisodico, concentrazione = 0,01 mmol/ml].

Dopo circa un'ora dall'inizio dell'infusione il paziente è stato riposizionato nel magnete per acquisire sequenze ad eco di gradiente T1 pesate (FMPSPGR) con e senza saturazione del grasso, secondo la Letteratura le migliori per esaltare il contrasto delle lesioni [8].

Il tempo-macchina d'esame complessivo è risultato di cir-

with mangafodipir (Mn-DPDP) in the identification of focal solid pancreatic lesions.

Assuming a smaller uptake of Mn by abnormal pancreatic cells, we calculated various indices of Mn uptake (signal-to-noise and contrast-to-noise ratio) to assess the technique's potential for lesion characterisation, with special reference to the differential diagnosis between malignant and benign focal lesions.

Materials and methods

Patient population and gold standard

Between June 2000 and July 2001, in cooperation with the Departments of Surgery, we selected 34 patients (11 females, 23 males, mean age=57 years), with a clinical or imaging suspicion (ultrasound/spiral CT) of solid pancreatic focal lesion (excluding cystic lesions).

The protocol envisaged that, in the absence of contraindications to MR imaging (pacemakers, etc.), the patients should first undergo Spiral Computed Tomography (SCT) [Tomoscan AV, Philips Medical Systems; X/press sx, Toshiba Medical Systems].

The SCT scans, preceded by oral administration of 500 ml of water, were performed with the triphasic technique before, during and after rapid intravenous infusion of a non-ionic iodinated contrast agent (iopamidol or iopromide, 370 mg iodine/ml) through an automatic injector (3.5 ml/s), with non-enhanced scans at 5-7 mm (pitch=1.4-2), scans in the arterial-pancreatographic phase (scan delay: 30-35 s) at 3 mm (pitch=2), in a caudo-cranial direction, and scans in the portal venous phase (after approximately 70-80 s) at 5 mm (pitch=2) in a cranio-caudal direction.

In the absence of clinical-anaesthesiological or imaging contraindications (hepatic metastases and/or local vascular infiltration), and in the presence of an indication for exploratory laparotomy, the patients were enrolled for the magnetic resonance examination.

The MR examinations at 1.5 T [Signa Horizon-General Electric Medical Systems] were performed before and after slow infusion of 5 µmol/kg of Mn-DPDP (0.5 ml/kg).

The baseline exam was carried out with respiratory-gated FSE T2-weighted sequences ($TE_{\text{eff}}=100-120$ ms; thickness=5-7 mm, gap=1 mm), and FMP SPGR gradient-echo T1-weighted sequences during breath-holding (TR=150-175 ms; TE=4.2 ms; Flip Angle=90°; thickness=5 mm; gap=0.5 mm) with 22 s breath-holds approximately, with and without fat suppression. Phased-array multi-channel coils were used in all scans (4 channels).

Slow intravenous infusion of 2-3 ml/min Teslascan® [mangafodipir trisodium, concentration=0.01 mmol/ml] was then performed.

Approximately one hour after infusion, the patient was re-positioned in the magnet for the acquisition of gradient-echo T1-weighted images (FMP SPGR) with and without fat saturation, the sequences providing the best lesion contrast according to the literature [8].

Overall machine time for the examination was 30-40 min,

TABELLA I. — Diagnosi confermate allo standard di riferimento.

	Paziente	Diagnosi	TNM	Gold standard
1)	A. M. T.	Metastasi da adenocarcinoma	—	Agoaspirato percutaneo
2)	B. A.	Adenocarcinoma ampollare	T3 N0	DCP
3)	B. S.	Adenocarcinoma duttale del pancreas	T3 N1b	Pancreasectomia distale
4)	B. M.	Pancreatite cronica focale	—	FNAB EUS
5)	C. B.	Pancreatite cronica focale	—	DCP
6)	G. G.	Adenocarcinoma duttale del pancreas	T1 N0	DCP
7)	C. L.	Adenocarcinoma ampollare	T2 N1	DCP
8)	D. D. M.	Adenocarcinoma duttale del pancreas	T4 N1b	DCP
9)	D. S. G.	Pancreatite cronica ascessualizzata	—	Agoaspirato
10)	D. N. G.	Colangiocarcinoma epatico	T2 N0	Segmentectomia epatica
11)	D. V. M.	Adenocarcinoma duttale del pancreas	T3 N1b	DCP
12)	F. E.	Adenocarcinoma duttale del pancreas	—	Intervento palliativo
13)	F. G.	Colangiocarcinoma extrapancreatico	T3 N2	Epatectomia destra
14)	F. V.	Adenocarcinoma duttale del pancreas	—	Intervento palliativo
15)	G. E.	Neoplasia neuroendocrina	—	FNAB, EUS
16)	I. F.	Papillite da transito di microcalcolo	—	EUS + follow-up
17)	M. F.	Insulinoma	—	Enucleazione
18)	M. C.	Adenocarcinoma duttale del pancreas	T3 N1b M1	DCP
19)	M. O.	Adenocarcinoma duttale del pancreas	T3 N1b	DCP
20)	N. A.	Adenocarcinoma duttale del pancreas	T3 N1b	DCP
21)	P. P.	Adenocarcinoma ampollare	T4 N1	DCP
22)	P. L.	Adenocarcinoma duttale del pancreas	—	Intervento palliativo
23)	R. A.	Epatocarcinoma multifocale	—	Follow-up
24)	S. C.	Insulinoma	—	Pancreasectomia distale
25)	S. L.	Adenocarcinoma duttale del pancreas	T3 N1b	DCP
26)	S. E.	Pancreatite cronica riaccutizzata	—	DCP
27)	S. V.	Adenocarcinoma duttale del pancreas	T3 N1b	DCP
28)	S. F.	Adenocarcinoma duttale del pancreas	T3 N1b	DCP
29)	T. W.	Pancreatite focale	—	Follow-up
30)	T. F.	Adenocarcinoma duttale del pancreas	—	FNAB; EUS
31)	D. M.	Iperinsulinismo	—	No
32)	P. R.	Meta. diffuse, sosp K pancreas	—	No
33)	V. L.	Npl uroteliale metastatica	—	No
34)	V. N.	Meta. epatiche da adenocarcinoma	—	No

DCP: duodenocefalopancreasectomia. FNAB: agoaspirato con ago sottile. EUS: ecoendoscopia.

ca 30-40 min, considerate le due acquisizioni. Non si sono avuti effetti collaterali indesiderati.

Lo standard di riferimento utilizzato è stato lo studio istologico della resezione chirurgica o del prelievo intraoperatorio (22 pazienti); in alcuni pazienti (8 pazienti) è stato eseguito il prelievo citologico (agoaspirato con ago sottile percutaneo ecoguidato o ecoendoscopico), seguito da follow-up clinico-strumentale di almeno sei mesi.

Analisi delle immagini

Le immagini RM sono state valutate da due radiologi esperti all'oscuro della diagnosi ETG e TCS, ai quali è stato chiesto di valutare il pancreas e di raggiungere il consenso circa la eventuale presenza di una lesione focale intra-giandolare.

Un caso è stato considerato positivo quando si è identificata la presenza di lesione focale solida pancreatica, espressa come ipointensità di segnale dopo contrasto nei confronti della ghiandola adiacente.

Sulla base dei dati ottenuti si sono calcolate sensibilità, specificità, accuratezza e rispettivi limiti di confidenza (L.C.) al 95%, valore predittivo positivo e negativo rispetto alla diagnosi definitiva [13].

Per quanto riguarda le indagini TC sono stati considerati i referti originali analizzati da un singolo radiologo.

considering the two acquisitions. No unwanted effects were observed.

The standard of reference was histology of the surgical specimen or of the intraoperative biopsy (22 pts). Some patients (no. 8) underwent cytology (US-guided or US-endoscopic percutaneous fine needle aspiration), followed by at least six-months clinical and imaging follow-up.

Image analysis

The MR images were evaluated by two expert radiologists, blinded to the US and SCT diagnoses, who were asked to evaluate the pancreas and to reach a consensus as to the possible presence of a pancreatic focal lesion.

Cases were considered positive if a focal solid pancreatic lesion, expressed as a hypointense signal compared to the adjacent gland after contrast enhancement, was detected.

On the basis of the data obtained we calculated the sensitivity, specificity, accuracy and respective 95% confidence limits (CL), positive and negative predictive values compared with the definitive diagnosis [13].

As for the CT studies, we took into account the original findings analysed by a single radiologist. Cases were considered positive when they exhibited a focal pancreatic lesion (hypo- or hyperdensity), or other signs suggestive

TABLE I.—Confirmed diagnosis and standard of reference.

	Patients	Diagnosis	TNM	Gold standard
1)	A. M. T.	Metastasis from adenocarcinoma	—	Percutaneous fine-needle aspiration
2)	B. A.	Ampullary adenocarcinoma	T3 N0	DCP
3)	B. S.	Pancreatic ductal adenocarcinoma	T3 N1b	Distal pancreatectomy
4)	B. M.	Focal chronic pancreatitis	—	FNAB EUS
5)	C. B.	Focal chronic pancreatitis	—	DCP
6)	G. G.	Pancreatic ductal adenocarcinoma	T1 N0	DCP
7)	C. L.	Ampullary adenocarcinoma	T2 N1	DCP
8)	D. D. M.	Pancreatic ductal adenocarcinoma	T4 N1b	DCP
9)	D. S. G.	Abscess chronic pancreatitis	—	Fine-needle aspiration
10)	D. N. G.	Hepatic cholangiocarcinoma	T2 N0	Hepatic segmentectomy
11)	D. V. M.	Pancreatic ductal adenocarcinoma	T3 N1b	DCP
12)	F. E.	Pancreatic ductal adenocarcinoma	—	Palliative treatment
13)	F. G.	Extrapancreatic cholangiocarcinoma	T3 N2	Right hepatectomy
14)	F. V.	Pancreatic ductal adenocarcinoma	—	Palliative treatment
15)	G. E.	Neuroendocrine tumour	—	FNAB, EUS
16)	I. F.	Transient microcalculi papillitis	—	EUS + follow-up
17)	M. F.	Insulinoma	—	Enucleation
18)	M. C.	Pancreatic ductal adenocarcinoma	T3 N1b M1	DCP
19)	M. O.	Pancreatic ductal adenocarcinoma	T3 N1b	DCP
20)	N. A.	Pancreatic ductal adenocarcinoma	T3 N1b	DCP
21)	P. P.	Ampullary adenocarcinoma	T4 N1	DCP
22)	P. L.	Pancreatic ductal adenocarcinoma	—	Palliative treatment
23)	R. A.	Multifocal hepatocarcinoma	—	Follow-up
24)	S. C.	Insulinoma	—	Distal pancreatectomy
25)	S. L.	Pancreatic ductal adenocarcinoma	T3 N1b	DCP
26)	S. E.	Relapsing chronic pancreatitis	—	DCP
27)	S. V.	Pancreatic ductal adenocarcinoma	T3 N1b	DCP
28)	S. F.	Pancreatic ductal adenocarcinoma	T3 N1b	DCP
29)	T. W.	Focal pancreatitis	—	Follow-up
30)	T. F.	Pancreatic ductal adenocarcinoma	—	FNAB; EUS
31)	D. M.	Hyperinsulinism	—	No
32)	P. R.	Diffuse metastases, susp. pancreatic carcinoma	—	No
33)	V. L.	Metastatic urothelial neoplasm	—	No
34)	V. N.	Hepatic metastases from adenocarcinoma	—	No

DCP: duodenopancreatectomy. FNAB: fine needle aspiration biopsy. EUS: ecoendoscopy.

Un caso è stato considerato positivo quando si è identificata focalità pancreatica (ipo o iperdensità) o quando si sono identificati altri segni sospetti per presenza di focalità pancreatica (mancata lobulatura, alterazione dei contorni) [14].

L'analisi quantitativa è stata effettuata solo sulle sequenze ad eco di gradiente T1 pesate con soppressione del grasso. Dei 34 pazienti arruolati nel protocollo, ne sono stati valutati 27: sono stati esclusi 4 pazienti senza diagnosi definitiva, due pazienti incapaci di mantenere l'apnea, per i quali sono state eseguite sequenze Spin Echo T1 senza e con soppressione del grasso, ed una paziente (FV) irradiata sull'addome 10 anni prima per linfoma, nella quale il segnale del pancreas era disomogeneo, anche dopo Mn-DPDP (tab. I).

Sulle immagini sono state compiute, mediante collocazione di Regioni di Interesse (ROI), le misure di intensità di segnale (SI), prima e dopo Mn-DPDP, a livello del parenchima pancreatico normale (in 17 pazienti due misure: una misura nella testa e una nella coda, se di aspetto normale; in 10 pazienti una sola misura, per aspetto patologico della ghiandola distale), a livello delle lesioni (qualora identificate) e a livello del rumore (in un'area dell'immagine al di fuori delle regioni corporee).

Le ROI collocate sul pancreas sano avevano dimensioni medie=103 mm²; quelle sulle lesioni di 77 mm²; le ROI sul rumore erano ampie, con una media di 593 mm² (47-990

of focal pancreatic lesions (abnormal lobulation, alteration of margins) [14].

The quantitative analysis was carried out on the gradient-echo T1-weighted sequences with fat suppression only. Of the 34 patients enrolled, 27 were evaluated: we excluded four patients without definitive diagnosis, two patients who were unable to hold their breath and underwent T1 spin echo sequences with and without fat suppression, and one patient (FV), who had undergone abdominal radiation for lymphoma 10 years earlier, who exhibited inhomogeneous pancreatic signal even after Mn-DPDP administration (table I).

After positioning regions of interest (ROI), we measured signal intensity before and after Mn-DPDP administration at the level of the normal pancreatic parenchyma (in 17 patients two measurements were taken, at the head and at the tail, when it had a normal appearance; in 10 patients, one measurement was taken, due to the pathological appearance of the distal gland), at the level of the lesions (when identified), or at the level of the noise (in an area of the image external to the body regions). The ROIs positioned on the healthy pancreas measured on average 103 mm²; those positioned on the lesions were 77 mm²; and those positioned on the noise were very large, averaging 593 mm² (47-990 mm²).

TABELLA II. — Risultati di sensibilità, specificità, VPP, VPN ed accuratezza nell'individuazione di lesione di TC spirale con mdc e RM dopo Mn-DPDP.

	Sensibilità	Specificità	VPP	VPN	Accuratezza
TC spirale Mdc	23/25 92%	2/4 50%	23/25 92%	2/4 50%	25/29 86%
RM Mn-DPDP	24/26 92%	4/4 100%	24/24 100%	4/6 67%	28/30 93%

mm²). In tutti i pazienti è stato calcolato il rapporto Segnale/Rumore (S/N) prima e dopo Mn-DPDP, e l'incremento dei due valori dopo contrasto; nei pazienti nei quali è stata individuata una lesione è stato calcolato il rapporto Contrasto/Rumore (C/N) prima e dopo Mn-DPDP, e l'incremento dei due valori dopo contrasto; le formule impiegate sono riportate in Letteratura: $S/N=SI/SD_{rumore}$ e $C/N=(SI_{pancreas}-SI_{lesione})/SI_{rumore}$ [12]. Nei pazienti in cui erano contemporaneamente presenti lesioni neoplastiche e flogistiche è stato calcolato il C/N per entrambe. Il rapporto Contrasto/Rumore è stato calcolato anche in lesioni non immediatamente evidenti alla RM, ma individuate a posteriori sulla base dei risultati TC.

Risultati

Trenta pazienti su 34 esaminati hanno ricevuto una diagnosi definitiva: 22 casi mediante l'istologia postchirurgia (13 duodeno-cefalo-pancreasectomie, 2 pancreasectomie distali, 2 enucleazioni, 2 resezioni epatiche, 3 interventi palliativi), 8 casi mediante la citologia (agoaspirato con ago sottile FNAB) e/o un follow-up di almeno 6 mesi. Nei quattro pazienti rimanenti non si è avuta una diagnosi certa sulla lesione pancreatica evidenziata e, pertanto, non sono stati considerati ai fini della valutazione di accuratezza.

La diagnosi definitiva è stata di adenocarcinoma pancreatico in 14 pazienti, di adenocarcinoma della regione ampollare in 3, di metastasi pancreatiche di adenocarcinoma (di origine polmonare) in 1, di pancreatite focale in 5, di neoplasia neuroendocrina in 3 (insulinoma in 2 casi, non specificato in 1 caso), di pancreas indenne in 4 pazienti.

In questi ultimi 4 pazienti la diagnosi è stata di colangiocarcinoma extrapancreatico in 2 casi, di papillite da transito di microcalcolo biliare in 1 caso e di epatocarcinoma multifocale in 1 paziente (tab. I).

La TC spirale con mdc (le valutazioni sono state calcolate su 29 pazienti) ha identificato correttamente 23 pazienti positivi (veri positivi VP), 2 veri negativi (VN); si sono ottenute 2 diagnosi falsamente positive (FP) e 2 false negative (FN).

L'accuratezza della TC spirale con mdc è stata del 86% (L.C. 0,74-0,98), con una sensibilità del 92% (L.C. 0,82->1) ed una specificità del 50% (L.C. 0,39->1); i valori predittivi positivo e negativo sono risultati rispettivamente 92% (VPP) e 50% (VPN) (tab. II).

La RM con Mn-DPDP ha identificato 17 su 18 lesioni focali maligne (fig. 1) (13 adenocarcinomi pancreatici, 3 adenocarcinomi ampollari infiltranti il pancreas, 1 metastasi), 2 su 3 tumori endocrini.

TABLE II.—Contrast-enhanced spiral CT and Mn-DPDP enhanced MR sensitivity, specificity, PPV, NPV and accuracy in detecting pancreatic lesions.

	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	Accuracy
Spiral contrast enhanced CT	23/25 92%	2/4 50%	23/25 92%	2/4 50%	25/29 86%
Mn-DPDP MR	24/26 92%	4/4 100%	24/24 100%	4/6 67%	28/30 93%

In all patients, we measured the signal-to-noise ratio (S/N) before and after Mn-DPDP administration, as well as the increase in the two values after contrast enhancement. In patients in whom a lesion was detected, the contrast-to-noise ratio (C/N) was measured before and after Mn-DPDP administration, as well as the increase in the two values after contrast enhancement. The formulas used are reported in the literature: $S/N=SI/SD_{noise}$ and $C/N=(SI_{pancreas}-SI_{lesion})/SI_{noise}$ [12]. In patients exhibiting both neoplastic and inflammatory lesions the contrast-to-noise ratio was measured for both. The contrast-to-noise ratio was also measured in lesions that were not detected directly at MR, but identified a posteriori on the basis of CT findings.

Results

Thirty patients out of 34 received a definitive diagnosis: 22 cases by postoperative histology (13 duodenopancreatectomies, 2 distal pancreatectomies, 2 enucleations, 2 hepatic resections, 3 palliative operations), 8 cases by cytology (FNAB) and/or by at least 6 months follow-up. The pancreatic lesions detected in the four remaining patients received no definitive diagnosis and were therefore not considered in the evaluation of accuracy.

The definitive diagnosis was pancreatic adenocarcinoma in 14 patients, ampullary adenocarcinoma in 3, pancreatic metastasis of adenocarcinoma (of pulmonary origin) in 1, focal pancreatitis in 5, neuroendocrine tumour in 3 (2 insulinomas, 1 unspecified neoplasm), intact pancreas in 4 patients. In these four patients the diagnosis was extrapancreatic cholangiocarcinoma in 2 cases, papillitis due to transiting biliary microcalculus in 1 and multifocal hepatocarcinoma in 1 (table I).

Contrast-enhanced spiral CT (the evaluations were calculated for 29 patients) correctly identified 23 positive patients (true positives, TP), 2 true negatives (TN); there were 2 false positive diagnoses (FP) and 2 false negatives (FN).

The accuracy of contrast-enhanced spiral CT was 86% (CL 0.74-0.98), with a sensitivity of 92% (CL 0.82->1) and a specificity of 50% (CL 0.39->1); the positive and negative predictive values were 92% and 50%, respectively (tab. II).

Mn-DPDP-enhanced MRI identified 17 out of 18 focal malignant lesions (fig. 1) (13 pancreatic adenocarcinomas, 3 ampullary adenocarcinomas infiltrating the pancreas, 1 metastasis), and 2 out of 3 endocrine tumours.

The 5 focal pancreatitis were identified as focal alterations within the pancreas and the absence of pancreatic

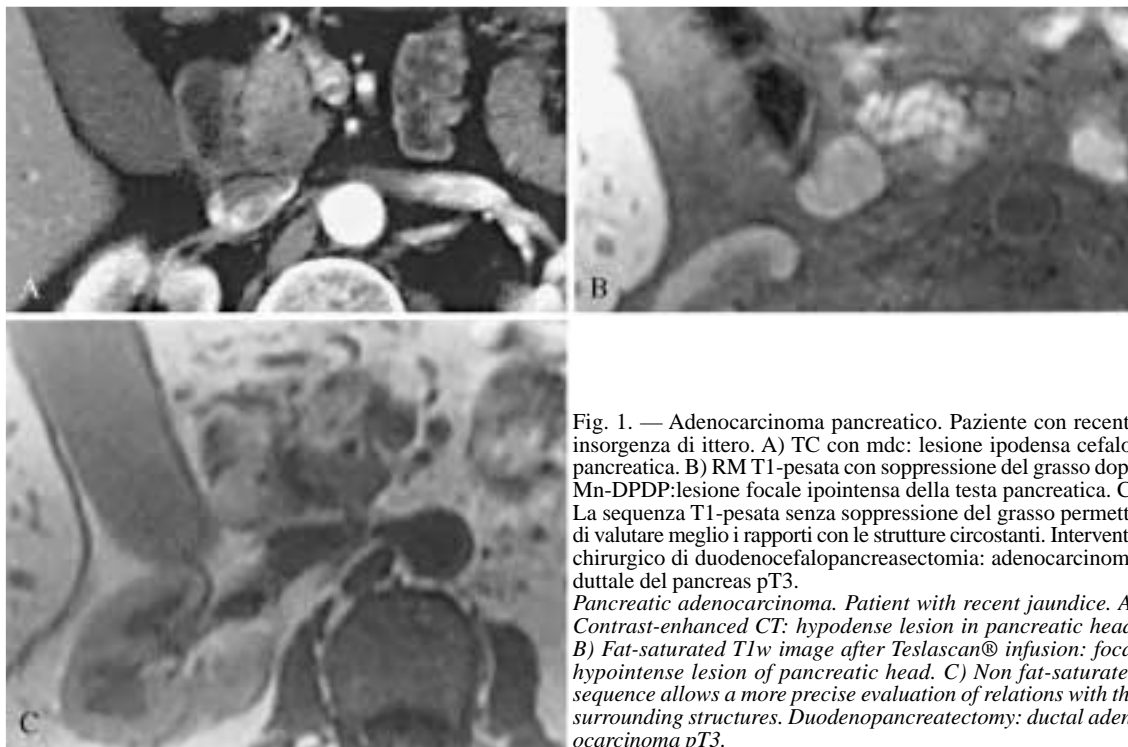


Fig. 1. — Adenocarcinoma pancreatico. Paziente con recente insorgenza di ittero. A) TC con mdc: lesione ipodensa cefalopancreatica. B) RM T1-pesata con soppressione del grasso dopo Mn-DPDP: lesione focale ipointensa della testa pancreatico. C) La sequenza T1-pesata senza soppressione del grasso permette di valutare meglio i rapporti con le strutture circostanti. Intervento chirurgico di duodenocefalopancreasectomia: adenocarcinoma duttale del pancreas pT3.

Pancreatic adenocarcinoma. Patient with recent jaundice. A) Contrast-enhanced CT: hypodense lesion in pancreatic head. B) Fat-saturated T1w image after Teslascan® infusion: focal hypointense lesion of pancreatic head. C) Non fat-saturated sequence allows a more precise evaluation of relations with the surrounding structures. Duodenopancreatectomy: ductal adenocarcinoma pT3.

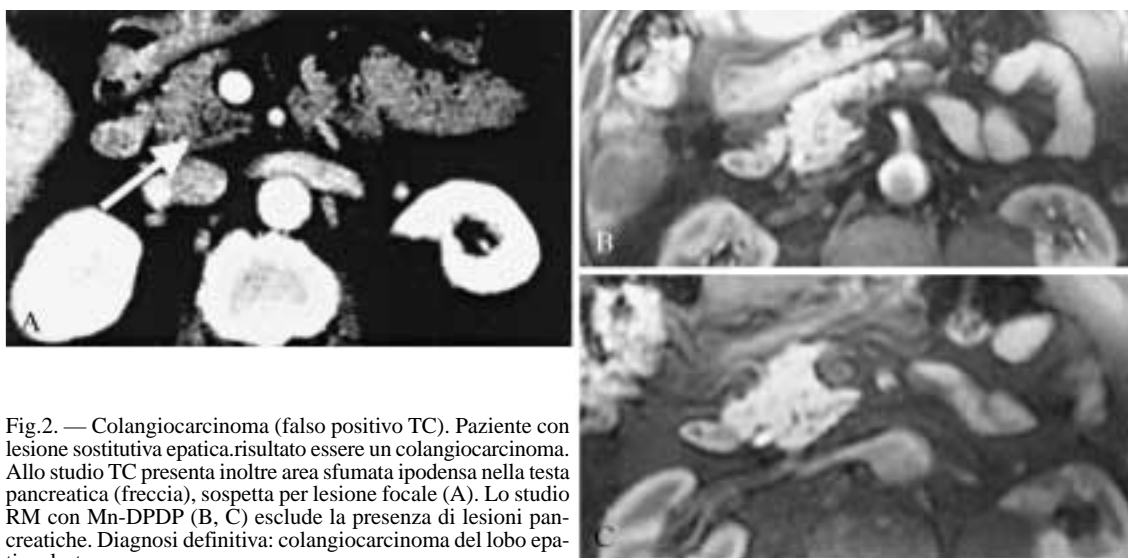


Fig. 2. — Colangiocarcinoma (falso positivo TC). Paziente con lesione sostitutiva epatica. risultato essere un colangiocarcinoma. Allo studio TC presenta inoltre area sfumata ipodensa nella testa pancreatico (freccia), sospetta per lesione focale (A). Lo studio RM con Mn-DPDP (B, C) esclude la presenza di lesioni pancreatiche. Diagnosi definitiva: colangiocarcinoma del lobo epatico destro.

Cholangiocarcinoma. (false positive CT diagnosis). Patient with a lesion in the right hepatic lobe (arrowhead). A) At CT, an irregular hypodense area is seen in the pancreatic head suggestive of focal lesion (arrow). Mn-DPDP MRI (B-C) excludes the presence of pancreatic lesions. Definitive diagnosis: right liver lobe cholangiocarcinoma.

Le 5 pancreatiti focali sono state identificate come alterazioni focali nel contesto della ghiandola pancreatico e l'assenza di lesione pancreatico è stata correttamente identificata nei 4 pazienti indenni (fig. 2).

La accuratezza globale della RM con Mn-DPDP nella identificazione delle lesioni è stata del 93% (L.C. 0,84->1), con una sensibilità del 92% (L.C. 0,82->1) ed una specificità

lesioni was correctly identified in the 4 patients with intact pancreas (fig. 2).

The overall accuracy of Mn-DPDP-enhanced MRI in the detection of lesions was 93% (CL 0.84->1) with a sensitivity of 92% (CL 0.82->1) and a specificity of 100% (CL 0.5-1.0). The positive predictive value (PPV) was 100%, and the negative predictive value (NPV) 67% (table II).

TABELLA III. — Variazioni percentuali dei rapporti Segnale/Rumore (S/N) del pancreas, delle lesioni e del rumore dopo infusione di Mn-DPDP.

	Paziente	Lesione	Δ % S/N pancreas	Δ % S/N lesione	Δ % rumore
1)	A. M. S.	Adenocarcinoma	+88%	+71%	-17%
2)	B. A.	Adenocarcinoma	+8%	-14%	+10%
3)	B. S.	Adenocarcinoma	+7%	-25%	+22%
4)	B. M.	Flogosi	+18%	+24%	-9%
5)	C. B.	Flogosi	+22%	-16%	-2%
6)	C. G.	Adenocarcinoma	+87%	*	-32%
7)	C. L.	—	+74%	—	-6%
8)	D. D. M.	Adenocarcinoma	+19%	+1%	0
9)	D. N. G.	—	+167%	—	-38%
10)	D. S. G.	Flogosi	**	**	**
11)	D. V. M.	Adenocarcinoma	+45%	+2%	-8%
12)	F. E.	Adenocarcinoma	**	**	**
13)	F. G.	—	+46%	—	-5%
14)	F. V.	Adenocarcinoma	***	***	***
15)	G. E.	Endocrina	+12%	-9%	-8%
16)	I. F.	—	-1%	—	+49%
17)	M. F.	Endocrina	+66%	+74%	+2%
18)	M. C.	Adenocarcinoma	+114%	+90%	+5%
19)	M. O.	Adenocarcinoma	+8%	-7%	+7%
20)	N. A.	Adenocarcinoma	+55%	+29%	+3%
21)	P. P.	Adenocarcinoma	+44%	+32%	-11%
22)	P. L.	Adenocarcinoma	+317%	+163%	-25%
23)	R. A.	—	+11%	—	+29%
24)	S. C.	Endocrina	+8%	+48%	+12%
25)	S. L.	Adenocarcinoma	+6%	-21%	+12%
26)	S. E.	Flogosi	+15%	-5%	+54%
27)	S. V.	Adenocarcinoma	+172%	+83%	-46%
28)	S. F.	Adenocarcinoma	+16%	0%	0%
29)	T. W.	Flogosi	+78%	+64%	-15%
30)	T. F.	Adenocarcinoma	+88%	+43%	-37%
	Media		+59%	+30%	-4,1%

*) Non visualizzata la neoplasia. **) Le misure non effettuate poiché sono state eseguite solo sequenze spin-echo. ***) Paziente irradiata precedentemente sull'addome per linfoma

del 100% (L.C. 0,5-1,0). Il valore predittivo positivo (VPP) è risultato del 100%, il valore predittivo negativo (VPN) del 67% (tab. II).

Per quanto riguarda l'analisi quantitativa, dopo l'infusione di Mn-DPDP si è osservato, nei 27 pazienti inclusi, un incremento medio del rapporto Segnale/Rumore (S/N) del parenchima ghiandolare normale del 59%, e una variazione media del rumore del -4,1%. Le lesioni hanno mostrato un incremento di S/N del 30% (tab. III).

Per il calcolo del rapporto Contrasto/Rumore (C/N) sono state considerate tutte le lesioni individuate (25 lesioni in 22 pazienti): le lesioni singole, le lesioni compresenti, ovvero tumori e flogosi (3 pazienti), lesioni individuate a posteriori sulla base dei risultati TC (1 paziente).

Sono stati considerati separatamente nei due gruppi di lesioni, adenocarcinomi e alterazioni infiammatorie (esclusi i tumori endocrini) gli incrementi medi del C/N (Tab. IV) risultati rispettivamente del 197% e del 147%; i valori ottenuti sono riportati nel Grafico 1.

Dai risultati ottenuti, le variazioni del C/N di carcinomi e alterazioni infiammatorie hanno zone di sovrapposizione. Tuttavia si può preliminarmente osservare (Tab. IV e Grafico 1) che il rapporto C/N dei carcinomi non è mai sceso sotto il valore del 76% (linea continua).

I tre casi di neoplasia neuroendocrina hanno risposte diverse tra loro. Nei due insulinomi si è osservata captazione di

As regards the quantitative analysis, in the 27 patients included, after infusion of Mn-DPDP there was a 59% average increase in the signal-to-noise ratio (SNR) of the normal glandular parenchyma and a 4.1% decrease in noise. Lesions showed a 30% increase in signal-to-noise ratio (table III).

In calculating the contrast-to-noise ratio (CNR) we took into account all the lesions detected (25 lesions in 22 patients): single lesions, concurrent lesions, tumour and inflammation (3 patients), and lesions identified retrospectively on the basis of the CT results (1 patient).

The average contrast-to-noise increments were considered separately in the two groups of lesions – adenocarcinomas and inflammatory alterations (excluding endocrine tumours) – and were 197% and 147%, respectively (Table IV); the values obtained are shown in Graph 1.

Our results indicate that the variations in contrast-to-noise of carcinomas and inflammatory alterations have areas of overlap. Nonetheless, it can be seen (table IV and Graph 1) that the CNR of carcinomas never fell below 76% (solid line).

The three cases of neuroendocrine tumour showed different responses. The two insulinomas took up the manganese (in one case - hypervascular nodule at CT – this resulted in failure to detect the lesion against the surrounding parenchyma).

TABLE III.—Signal-to-noise ratio percentage variations of pancreas, lesion and noise after Mn-DPDP infusion.

	Patient	Pancreatic lesion	Δ % S/N pancreas	Δ % S/N lesion	Δ % noise
1)	A. M. S.	Adenocarcinoma	+88%	+71%	-17%
2)	B. A.	Adenocarcinoma	+8%	-14%	+10%
3)	B. S.	Adenocarcinoma	+7%	-25%	+22%
4)	B. M.	Inflammation	+18%	+24%	-9%
5)	C. B.	Inflammation	+22%	-16%	-2%
6)	C. G.	Adenocarcinoma	+87%	*	-32%
7)	C. L.	—	+74%	—	-6%
8)	D. D. M.	Adenocarcinoma	+19%	+1%	0
9)	D. N. G.	—	+167%	—	-38%
10)	D. S. G.	Inflammation	**	**	**
11)	D. V. M.	Adenocarcinoma	+45%	+2%	-8%
12)	F. E.	Adenocarcinoma	**	**	**
13)	F. G.	—	+46%	—	-5%
14)	F. V.	Adenocarcinoma	***	***	***
15)	G. E.	Endocrine	+12%	-9%	-8%
16)	I. F.	—	-1%	—	+49%
17)	M. F.	Endocrine	+66%	+74%	+2%
18)	M. C.	Adenocarcinoma	+114%	+90%	+5%
19)	M. O.	Adenocarcinoma	+8%	-7%	+7%
20)	N. A.	Adenocarcinoma	+55%	+29%	+3%
21)	P. P.	Adenocarcinoma	+44%	+32%	-11%
22)	P. L.	Adenocarcinoma	+317%	+163%	-25%
23)	R. A.	—	+11%	—	+29%
24)	S. C.	Endocrine	+8%	+48%	+12%
25)	S. L.	Adenocarcinoma	+6%	-21%	+12%
26)	S. E.	Inflammation	+15%	-5%	+54%
27)	S. V.	Adenocarcinoma	+172%	+83%	-46%
28)	S. F.	Adenocarcinoma	+16%	0%	0%
29)	T. W.	Inflammation	+78%	+64%	-15%
30)	T. F.	Adenocarcinoma	+88%	+43%	-37%
	Average		+59%	+30%	-4,1%

*) Lesion non identified. **) Measures not performed because only spin echo sequences were employed. ***) Patient with previous abdominal radiotherapy for lymphoma

manganese (in un caso — nodulo ipervascolare alla TC — ciò ha comportato la mancata riconoscibilità della lesione nei confronti del parenchima circostante (fig. 3); nell'altro caso — nodulo ipovascolare alla TC — la captazione non ne ha impedito il riconoscimento). Nel caso di neoplasia neuroendocrina non secernente non c'è stata captazione di Mn, con un netto incremento dopo Manganese del rapporto Contrasto/Rumore (tab. II).

Discussione

Il ruolo della RM nella diagnosi del carcinoma pancreatico si è consolidato negli ultimi anni grazie allo sviluppo tecnologico che consente acquisizioni con elevata risoluzione di contrasto, spaziale e temporale. Si può affermare che TC spirale ed RM con tecnologia allo stato dell'arte diano sostanzialmente risultati sovrapponibili.

In Letteratura si trovano Lavori che ritengono lievemente superiore ora l'una ora l'altra delle metodiche, comunque con elevati valori di accuratezza globale, attorno a 90-95% [15-19].

Il Mn-DPDP è un agente di contrasto paramagnetico a prevalente escrezione epatobiliare sviluppato per l'imaging epatico. Si è presto osservato tuttavia un accumulo anche in altri parenchimi tra cui, a livelli cospicui, il pancreas [5, 10, 20]. La captazione intracellulare del Manganese (metallo

ma (fig. 3); in the other — hypovascular nodule at CT — manganese uptake did not prevent detection). In the case of non-secreting neuroendocrine tumour there was no uptake of Mn, with a marked increase in CNR after manganese (table II).

Discussion

The role of MR in the diagnosis of pancreatic carcinoma has recently become established thanks to the technological advances that enable acquisitions with a high contrast, spatial and temporal resolution. State-of-the-art spiral CT and MR imaging may be said to provide almost identical results, even though some studies have reported a slight superiority of one or other technique, both of which have in any case shown overall accuracy levels of 90-95% [15-19].

Mn-DPDP is a paramagnetic contrast agent with prevalent hepatobiliary excretion used in hepatic imaging. However, its uptake by other parenchymal tissues such as the pancreas has also been reported [5, 10, 20]. The intracellular uptake of manganese (the metal responsible for the paramagnetic effect) is progressive over time, which explains why Mn-DPDP imaging is an accumulation, static method some time after infusion (approximately 1 hour), with a wide time window [9, 12].

Previous reports on the use of Mn-DPDP in the study of pancreatic lesions [10, 11] have shown that the pancreatic

TABELLA IV. — Variazioni percentuali del rapporto contrasto/ rumore (C/N) per gli adenocarcinomi e per le lesioni flogistiche dopo infusione di Mn-DPDP.

	Paziente	Lesione	Δ % C/N
1)	A. M. S.	Adenocarcinoma	124%
2)	B. A.	Adenocarcinoma	81%
3)	B. S.	Adenocarcinoma	131%
4)	D. D. M.	Adenocarcinoma	76%
5)	D. V. M.	Adenocarcinoma	89%
6)	M. C.	Adenocarcinoma	244%
7)	M. O.	Adenocarcinoma	230%
8)	N. A.	Adenocarcinoma	121%
9)	P. P.	Adenocarcinoma	77%
10)	P. L.	Adenocarcinoma	344%
11)	S. L.	Adenocarcinoma	93%
12)	S. V.	Adenocarcinoma	304%
13)	S. F.	Adenocarcinoma	116%
14)	T. F.	Adenocarcinoma	722%
		Media	197%
1)	B. M.	Flogosi	18%
2)	C. B.	Flogosi	95%
3)	C. G.	K+flogosi	75%
4)	D. D. M.	K+flogosi	88%
5)	S. E.	Flogosi	67%
6)	S. L.	K+flogosi	227%
7)	S. V.	K+flogosi	550%
8)	T. W.	Flogosi	56%
		Media	147%

TABLE IV.—Contrast-to-noise ratio percentage variations of adenocarcinoma and inflammatory lesion after Mn-DPDP infusion.

	Patient	Pancreatic lesion	Δ % C/N
1)	A. M. S.	Adenocarcinoma	124%
2)	B. A.	Adenocarcinoma	81%
3)	B. S.	Adenocarcinoma	131%
4)	D. D. M.	Adenocarcinoma	76%
5)	D. V. M.	Adenocarcinoma	89%
6)	M. C.	Adenocarcinoma	244%
7)	M. O.	Adenocarcinoma	230%
8)	N. A.	Adenocarcinoma	121%
9)	P. P.	Adenocarcinoma	77%
10)	P. L.	Adenocarcinoma	344%
11)	S. L.	Adenocarcinoma	93%
12)	S. V.	Adenocarcinoma	304%
13)	S. F.	Adenocarcinoma	116%
14)	T. F.	Adenocarcinoma	722%
		Average	197%
1)	B. M.	Inflammation	18%
2)	C. B.	Inflammation	95%
3)	C. G.	Carcinoma+inflammation	75%
4)	D. D. M.	Carcinoma+inflammation	88%
5)	S. E.	Inflammation	67%
6)	S. L.	Carcinoma+inflammation	227%
7)	S. V.	Carcinoma+inflammation	550%
8)	T. W.	Inflammation	56%
		Average	147%

responsabile dell'effetto paramagnetico) è progressiva nel tempo e perciò l'imaging con MnDPDP è di accumulo, statico, a distanza di tempo dall'infusione (circa 1 ora), con un'ampia finestra temporale [9, 12].

Precedenti contributi riguardanti il Mn-DPDP nello studio del pancreas [10, 11] hanno mostrato che il rapporto Segnale/Rumore (S/N) della ghiandola pancreatica dipende dalla dose somministrata, dall'intervallo di tempo dalla somministrazione e dalle sequenze utilizzate (SE, GRE, soppressione del grasso), e incrementa in percentuali variabili dal 36,3% al 92% [10, 12, 21, 22].

Il rapporto Contrasto/Rumore (C/N) incrementa in modo nettamente significativo in tutti i contributi della Letteratura, anche nei confronti dei chelati del gadolinio, sia nelle sequenze senza che nelle sequenze con saturazione del grasso, con valori variabili tra 81% e 209% [10, 12]. Questo comportamento rende il manganese-DPDP e le sequenze T1-pesate (specie le GRE) con soppressione del grasso strumento utile per l'individuazione di lesioni focali pancreatiche [12].

Riguardo l'accuratezza complessiva nella diagnosi di presenza di lesione (identificazione), nella nostra casistica sia TC sia RM con Manganese hanno mostrato elevati valori (93% per la RM con Manganese, 86% per la TC spirale), dati sovrapponibili a quanto riportato da altri Autori [22, 24, 25].

I risultati lievemente inferiori della TC possono essere in parte spiegati dalla fluttuazione statistica e in parte con il fatto che ci si è basati sulla lettura di un singolo operatore, non utilizzando due lettori in consenso, con conseguente possibile lieve calo dell'accuratezza complessiva.

Grazie all'incremento dei rapporti Segnale/Rumore e Contrasto/Rumore tutti gli Autori hanno segnalato il netto

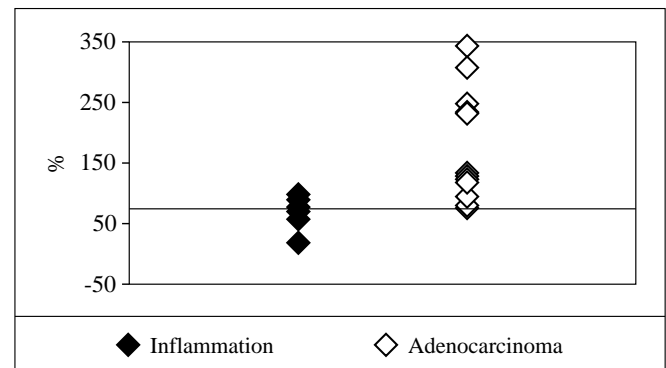


Grafico 1. — Incremento del rapporto contrasto-rumore dopo Mn-DPDP nei pazienti con lesione focale maligna e infiammatoria. Contrast/noise ratio increment after Mn-DPDP in patients with focal malignant and inflammatory lesion.

signal-to-noise ratio (S/N) depends on the dose administered, on the time interval from administration, and on the sequences used (SE, GRE, fat suppression), and increases in percentages ranging from 36.3% to 92% [10, 12, 21, 22].

The contrast-to-noise ratio (C/N) was consistently found to increase substantially, even as compared to gadolinium chelates, in sequences both with and without fat saturation, in percentages ranging from 81% to 209% [10, 12]. This makes manganese-DPDP and T1-weighted sequences (in particular GRE sequences) with fat suppression a valuable tool for the detection of focal pancreatic lesions [12].

As concerns the overall accuracy in diagnosing the pres-

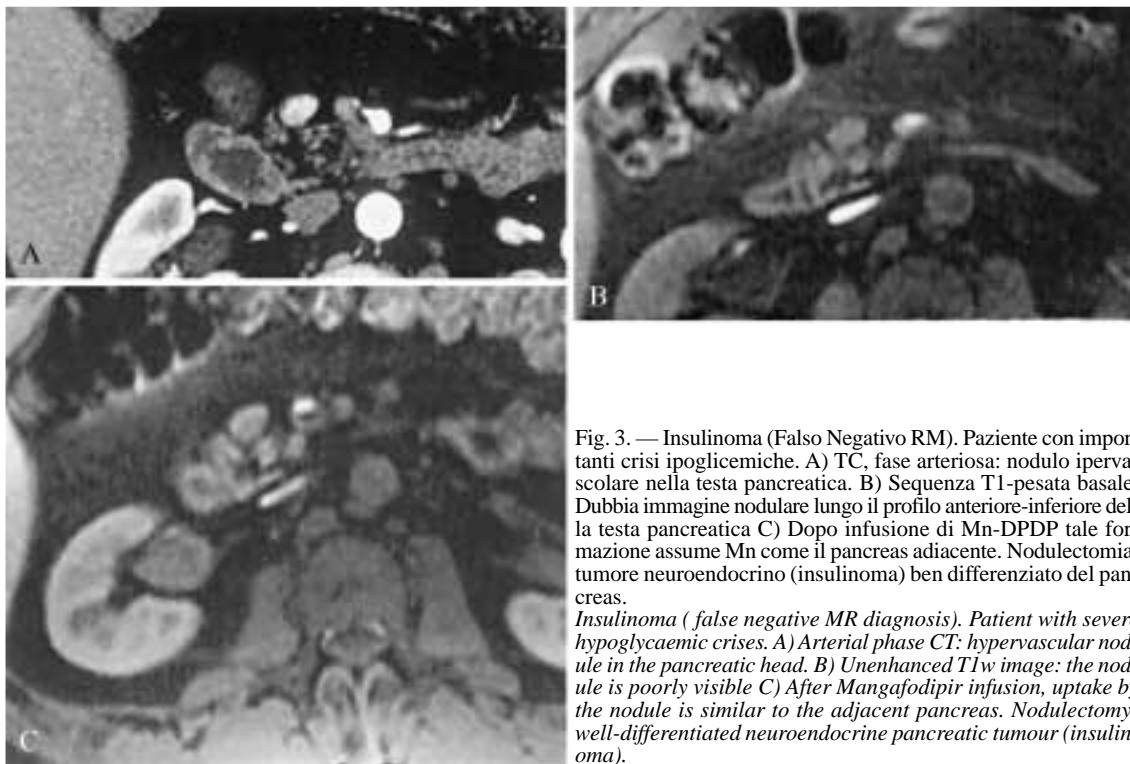


Fig. 3. — Insulinoma (Falso Negativo RM). Paziente con importanti crisi ipoglicemiche. A) TC, fase arteriosa: nodulo ipervascolare nella testa pancreaticca. B) Sequenza T1-pesata basale. Dubbia immagine nodulare lungo il profilo anteriore-inferiore della testa pancreaticca C) Dopo infusione di Mn-DPDP tale formazione assume Mn come il pancreas adiacente. Nodulectomia: tumore neuroendocrino (insulinoma) ben differenziato del pancreas.

Insulinoma (false negative MR diagnosis). Patient with severe hypoglycaemic crises. A) Arterial phase CT: hypervascular nodule in the pancreatic head. B) Unenhanced T1w image: the nodule is poorly visible C) After Mangafodipir infusion, uptake by the nodule is similar to the adjacent pancreas. Nodulectomy: well-differentiated neuroendocrine pancreatic tumour (insulinoma).

miglioramento della cospicuità dopo Mangafodipir delle lesioni individuate, valutato anche con metodi semiquantitativi [10, 12, 22-25].

Il nostro studio ha confermato questi dati, mostrando incrementi significativi del rapporto Segnale/Rumore (variazione media del 59% della ghiandola e del 30% per le lesioni focali) e del rapporto Contrasto/Rumore (147% e 197%) (tab. III, IV).

Anche se questo aspetto può, in linea teorica, non risultare di impatto significativo sulla diagnosi definitiva, certamente aumenta la confidenza nella diagnosi di presenza di lesione focale.

Particolarmente utile, soprattutto nei confronti della TC, è stata la possibilità di riconoscere come indenne da malattia il parenchima pancreatico che in TC appariva disomogeneo, lievemente ipodenso o con scarsa lobulatura, segni indiretti indicati come sospetti per la presenza di una lesione tumorale (fig. 2) [14].

In tre casi la RM con MnDPDP ha recuperato falsi positivi TC e ha correttamente escluso la presenza di lesioni focali pancreatiche, con conseguente miglioramento della specificità e del valore predittivo negativo.

Anche la RM con Mangafodipir, analogamente alla TC, ha incontrato due casi di falsa negatività. In un paziente (caso concordante con il risultato di falsa negatività in TC spirale), si è evidenziata una stenosi del dotto di Wirsung in corrispondenza dell'istmo pancreatico, senza immagini di ipointensità focale nelle sequenze T1 pesate, anche dopo Mn-DPDP (fig. 4). Persistendo il sospetto clinico, il paziente è stato portato all'intervento chirurgico con risultato istopatologico di adenocarcinoma di diametro di poco inferiore a 1

ence of a lesion (detection), in our experience both CT and manganese-enhanced MR performed well (93% for manganese-enhanced MR, 86% for spiral CT), in agreement with previous reports [22, 24, 25].

The slightly worse results obtained by CT may be explained by statistic fluctuation and by the fact that the images were read by a single radiologist rather than by two, which may account for the possible slight decrease in overall accuracy.

Thanks to increased signal-to-noise and contrast-to-noise ratios, all authors report a marked improvement in lesion conspicuity after mangafodipir administration, even assessed using semiquantitative methods [10, 12, 22-25].

Our study confirmed these results, showing a significant increase in the signal-to-noise ratio (average variation: 59% in the pancreas, and 30% in focal lesions), and in the contrast-to-noise ratio (147% and 197%) (Tables III, IV).

Although this finding does not in theory have a significant impact on the definitive diagnosis, it does increase confidence in diagnosing a focal lesion.

One particularly useful feature was the possibility of identifying healthy pancreatic parenchyma, which appeared at CT as inhomogeneous, mildly hypodense, or poorly lobulated, all indirect signs suggestive of the presence of a neoplastic lesion (fig. 2) [14].

In three cases, Mn-DPDP-enhanced MR corrected false positive CT findings, and correctly excluded the presence of pancreatic focal lesions, which resulted in improved specificity and negative predictive value.

Like CT, Mangafodipir-enhanced MR recorded two false negatives. In one patient (also false negative at spiral CT), it

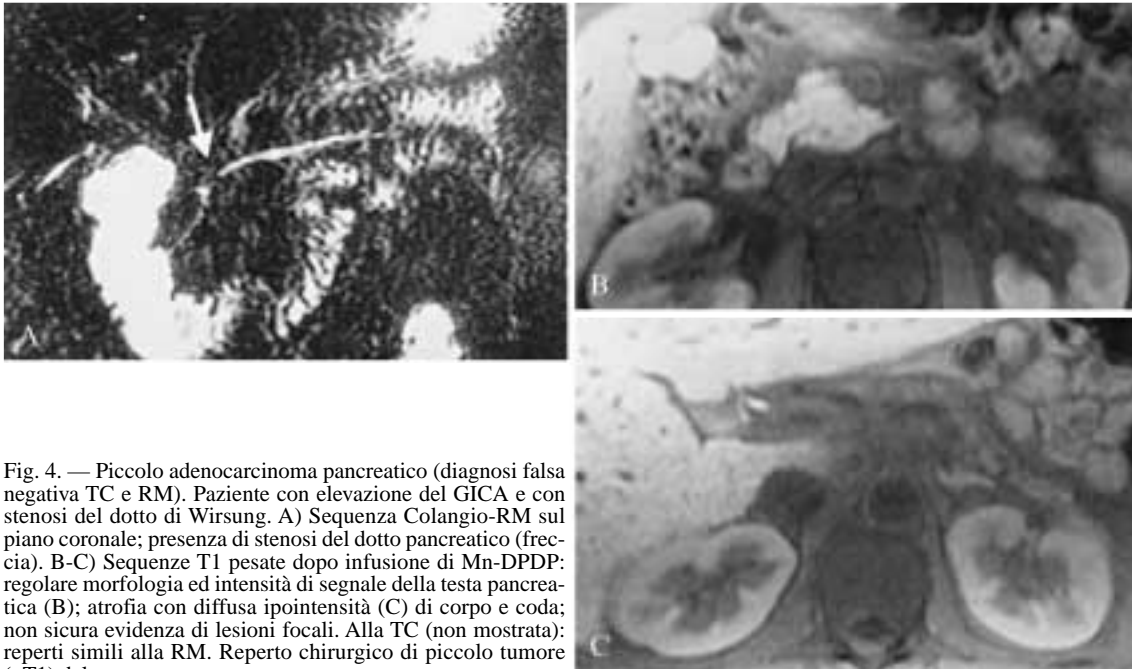


Fig. 4. — Piccolo adenocarcinoma pancreatico (diagnosi falsa negativa TC e RM). Paziente con elevazione del GICA e con stenosi del dotto di Wirsung. A) Sequenza Colangio-RM sul piano coronale; presenza di stenosi del dotto pancreatico (freccia). B-C) Sequenze T1 pesate dopo infusione di Mn-DPDP: regolare morfologia ed intensità di segnale della testa pancreaticata (B); atrofia con diffusa ipointensità (C) di corpo e coda; non sicura evidenza di lesioni focali. Alla TC (non mostrata): reperti simili alla RM. Reperto chirurgico di piccolo tumore (pT1) del pancreas.

Small pancreatic adenocarcinoma (false negative CT and MR diagnoses). Patient with elevated serum GICA and with pancreatic duct stenosis. A) Coronal MR-cholangiography: pancreatic duct stenosis (arrow). B-C) T1w sequences after manganese infusion: normal appearance of pancreatic head (B); diffuse atrophy and hypointensity of the pancreatic body and tail (C); no clear evidence of focal pancreatic lesion. CT (not shown) showed similar findings. At surgery a small pancreatic carcinoma (pT1) was found.

cm, limitato al pancreas (l'unico T1 N0 della nostra casistica), di difficile reperimento anche in sede intraoperatoria.

L'altro caso di falsa negatività RM-Mn-DPDP si è verificato in un paziente con sospetto clinico di insulinoma. In RM non si sono identificate nodularità intraghiandolari sospette sia prima sia dopo mdc; la TC spirale, al contrario, ha evidenziato un nodulo nettamente ipervascolare alla testa pancreaticata, parzialmente esofitico, di circa 1 cm (caso discordante), confermato all'atto chirurgico (fig. 3). Ad una rivalutazione, il segnale del nodulo, retrospettivamente individuabile, dopo Mn-DPDP è aumentato (+74%) quanto il segnale del parenchima circostante (+66%) e, pertanto, il contrasto tra i due tessuti si è molto ridotto (-79%).

Peraltro, anche in un altro caso di insulinoma (SC) il S/N del nodulo si è incrementato notevolmente dopo Mn (+48%), molto più del tessuto pancreatico normale (+8%). Questo farebbe pensare ad un accumulo di Mn anche in alcuni tessuti patologici (non molto sdifferenziati?). In Letteratura è presente una segnalazione di enhancement del segnale di metastasi epatiche da neoplasia neuroendocrina non-secernevole del pancreas, spiegato con ipotesi non verificate (ipervascolarizzazione; ipermetabolismo) [26]. Nessuno aveva segnalato, a nostra conoscenza, l'enhancement di lesioni neuroendocrine primitive del pancreas.

Nonostante i presupposti teorici portassero a pensare che i tessuti patologici non captassero manganese, dai nostri dati abbiamo osservato un incremento di intensità di segnale, seppur di modica entità, dopo Mn-DPDP anche in alcune lesioni, con una media del 30% (tab. III).

A nostro giudizio questo aspetto non è stato affrontato in

showed stenosis of the duct of Wirsung at the level of the pancreatic isthmus, in the absence of focal hypointense images in T1-weighted sequences, even after Mn-DPDP administration (fig. 4). Because the clinical suspicion persisted, the patient underwent surgery and the histopathological diagnosis was an adenocarcinoma just under 1 cm in diameter, limited to the pancreas (the only T1 N0 in our experience), which was poorly visible even at surgery. The other false negative recorded by Mn-DPDP MR was a patient with a clinical suspicion of insulinoma. The MR images did not reveal suspicious intrapancreatic nodules either before or after contrast enhancement, whereas spiral CT showed a well-defined, partly exophytic, hypervascular nodule at the pancreatic head approximately 1 cm in size (discordant case), which was confirmed at surgery (fig. 3). On review, the nodule signal was indeed identifiable and increased after Mn-DPDP administration (+74%) to an extent similar to the signal from the surrounding parenchyma (+66%) so that the contrast between the two tissues decreased considerably (-79%).

In another case of insulinoma (SC) the nodule signal-to-noise ratio markedly increased after Mn administration (+48%), much more than that of the normal pancreatic tissue (+8%). This suggests that there is also an uptake of Mn by some pathologic tissues (not very undifferentiated?). The literature reports one case of signal enhancement of hepatic metastases secondary to pancreatic non-secretory neuroendocrine tumour, explained by unconfirmed hypotheses (hypervascolarisation, hypermetabolism) [26]. To our knowledge, no one had reported enhancement of primary pancreatic neuroendocrine lesions.

modo soddisfacente dalla Letteratura, almeno per quel che riguarda le lesioni pancreatiche. Nel caso delle neoplasie, considerando anche possibili errori di misurazione con ROI, dobbiamo immaginare una captazione aspecifica della cellularità patologica o della componente stromale compressente.

Riguardo le possibilità di caratterizzazione delle lesioni focali solide pancreatiche i differenti indici calcolati (rapporto Segnale/Rumore, Contrasto/Rumore ed incremento del rapporto Contrasto/Rumore) (tab. III, IV) non hanno permesso di distinguere le lesioni flogistiche dalle neoplastiche per le sovrapposizioni dei valori degli indici calcolati.

Anche questo è in accordo con quanto riportato da Diehl e Rieber, secondo i quali è impossibile differenziare quantitativamente tumori da flogosi [12, 25]. Tuttavia, nella nostra casistica (tab. IV e Grafico 1) se ipotizzassimo empiricamente il valore di incremento del 76% del rapporto Contrasto/Rumore come "cut-off" di positività per caratterizzare una lesione maligna (l'obiettivo punterebbe a non perdere lesioni aggressive), otterremmo una sensibilità del 100%, specificità del 50%, accuratezza del 81%.

L'esiguità dei pazienti con lesioni infiammatorie nella nostra casistica attuale non consente, però, di poter affermare con certezza se questo dato sia realistico e riproducibile. Siamo, d'altronde, spinti a studiare ulteriormente questa problematica nella speranza di ottenere, con casistiche statisticamente significative, qualche risultato apprezzabile.

Conclusioni

Nel nostro studio l'utilizzo di Mn-DPDP trisodico nell'analisi RM delle lesioni focali solide pancreatiche si è dimostrato strumento utile e affidabile. In particolare, grazie all'incremento del rapporto Contrasto/Rumore, il Mn-DPDP consente di aumentare la cospicuità e facilita la delineazione delle lesioni, aumentando la confidenza diagnostica.

L'utilizzo del Mn-DPDP si è dimostrato prezioso nell'escludere con certezza patologia focale sospettata alla TC riducendo, quindi, i falsi positivi ed evitando interventi chirurgici inutili.

La nostra casistica limitata (specie per le alterazioni infiammatorie focali) non ha consentito, in parziale accordo con la Letteratura, di caratterizzare le lesioni focali solide pancreatiche, in particolare nella diagnosi differenziale di carcinoma versus pancreatite cronica focale. Alcuni dati della nostra esperienza ci suggeriscono, tuttavia, di verificare ulteriormente questa ipotesi.

Although the theory suggests that pathologic tissues do not take up manganese, our study found that even some lesions showed a slight increase (on average 30%) in signal intensity after Mn-DPDP administration (Table III).

In our opinion, this aspect has not been adequately addressed in the literature, at least with regard to pancreatic lesions. In the case of neoplasms, even considering possible ROI measurement errors, we have to consider a nonspecific uptake by pathologic cells or the stromal component.

As concerns the possible characterisation of solid pancreatic focal lesions, the different indices measured (signal-to-noise ratio, contrast-to-noise ratio, and increase in the contrast-to-noise ratio) (Tables III, IV) did not allow differentiation of inflammatory and neoplastic lesions due to very similar values.

This finding as well is in agreement with Diehl and Rieber's view that it is impossible to quantitatively differentiate between tumours and inflammation [12, 25]. However, if in our study (Table IV and Graph 1) we assumed a 76% increase in the contrast-to-noise ratio as a cut-off value for malignant lesions (the aim being of not missing any aggressive lesion), we would obtain a 100% sensitivity, a 50% specificity, and an 81% accuracy.

The small number of patients with inflammatory lesions included in our study does not allow us to state whether this is a realistic and reproducible finding; future investigation of this issue, with statistically significant patient numbers, will hopefully yield more reliable results.

Conclusions

In our study, the use of Mn-DPDP trisodium in MR imaging of solid pancreatic focal lesions proved to be a useful and reliable tool. In particular, the higher contrast-to-noise ratio enables Mn-DPDP to increase conspicuity and facilitate delineation of the lesions, increasing diagnostic confidence.

The use of Mn-DPDP was most valuable in definitely ruling out focal lesions suspected at CT, thus reducing false positives and avoiding unnecessary surgical operations.

In partial agreement with previous reports, our limited case series (especially as regards with focal inflammatory lesions) did not allow characterisation of solid pancreatic focal lesions, and in particular differentiation between carcinoma and focal chronic pancreatitis. Some of our findings, however, suggest that this hypothesis deserves further investigation.

Bibliografia/References

- 1) Kern S, Hruban R, Hollingsworth MA *et al*: A white paper: the product of a pancreas cancer Think Tank. *Cancer Res* 61: 4923-4932, 2001.
- 2) Warshaw AL, Fernandez-del Castillo C: Pancreatic carcinoma. *N Engl J Med* 326: 455-465, 1992.
- 3) Di Carlo V, Andreoni B, Zerbi A: Neoplasie del pancreas. In Staudacher V, Andreoni B, Veronesi U, Costa A (Eds): *Manuale di oncologia chirurgica*, pp. 429-439. III edizione. Masson, Milano, 1994.
- 4) Hamm B, Vogl TJ, Branding G *et al*: Focal liver lesions: MR imaging with Mn-DPDP - Initial clinical results in 40 patients. *Radiology* 182: 167-174, 1992.
- 5) Elizondo G, Fretz CJ, Stark DD *et al*: Preclinical evaluation of MnDPDP: new paramagnetic hepatobiliary contrast agent for MR imaging. *Radiology* 178: 73-78, 1991.
- 6) Toft KG, Hustvedt SO, Grant D *et al*: Metabolism and pharmacokinetics of MnDPDP in man. *Acta Radiol* 38: 677-689, 1997.
- 7) Wang C, Gordon PB, Hustvedt SO *et al*: MR imaging properties and pharmacokinetics of MnDPDP in healthy volunteers. *Acta Radiol* 38: 665-676, 1997.
- 8) Wang C, Johansson L, Western A *et al*: Sequence optimization in Mangafodipir trisodium-enhanced liver and pancreas MRI. *J Magn Reson Imaging* 9: 280-284, 1999.
- 9) Ahlström H, Gehl HB: Overview of MnDPDP as a pancreas-specific contrast agent for MR imaging. *Acta Radiol* 38: 660-664, 1997.
- 10) Gehl HB, Vorwerk D, Klose KC *et al*: Pancreatic enhancement after low-dose infusion of MnDPDP. *Radiology* 180: 337-339, 1991.
- 11) Gehl HB, Urhahn R, Bohndorf K *et al*: Mn-DPDP in MR imaging of pancreatic adenocarcinoma: initial clinical experience. *Radiology* 186: 795-798, 1993.
- 12) Diehl SJ, Lehmann KJ, Gaa J *et al*: MR imaging of pancreatic lesions: comparison of Manganese-DPDP and Gadolinium chelate. *Invest Radiol* 34: 589-595, 1999.
- 13) Galli G: Guida alla statistica nelle scienze radiologiche. *Ecoedizioni internazionali*: 190-193, 2002.
- 14) Moss AA, Gamsu G, Genant HK: *Computed Tomography of the body*. W. B. Saunders Company 901-912, 1992.
- 15) Gabata T, Matsui O, Kadoya M *et al*: Small pancreatic adenocarcinoma: effi-

- cacy of MR imaging with fat suppression and gadolinium enhancement. *Radiology* 193: 683-688, 1994.
- 16) Ichikawa T, Haradome H, Hachiya J *et al*: Pancreatic ductal adenocarcinoma: preoperative assessment with helical CT versus dynamic MR imaging. *Radiology* 202: 655-662, 1997.
- 17) Megibow AJ, Zhou XH, Rotterdam H *et al*: Pancreatic adenocarcinoma: CT versus MR imaging in the evaluation of resectability. Report of the Radiology Diagnostic Oncology Group. *Radiology* 195: 327-332, 1995.
- 18) Nishiharu T, Yamashita Y, Abe Y *et al*: Local extension of pancreatic carcinoma: assessment with thin-section helical CT versus with breath-hold fast MR imaging – ROC analysis. *Radiology* 212: 445-452, 1999.
- 19) Vellet AD, Romano W, Bach DB *et al*: Adenocarcinoma of the pancreatic ducts: comparative evaluation with CT and MR imaging at 1.5 T. *Radiology* 183: 87-95, 1992.
- 20) Lim KO, Stark DD, Leese PT *et al*: Hepatobiliary MR imaging: first human experience with MnDPDP. *Radiology* 178: 79-82, 1991.
- 21) Kettritz U, Warshauer DM, Brown ED *et al*: Enhancement of the normal pancreas: comparison of manganese-DPDP and gadolinium chelate. *Eur Radiol* 6: 14-18, 1996.
- 22) Mayo-Smith WW, Schima W, Saini S *et al*: Pancreatic enhancement and pulse sequence analysis using low-dose Mangafodipir Trisodium. *AJR* 170: 649-652, 1998.
- 23) Schima W, Fugger R: Evaluation of focal pancreatic masses: comparison of mangafodipir-enhanced MR imaging and contrast-enhanced helical CT. *Eur Radiol* 12: 2998-3008, 2002.
- 24) Romijn MG, Stoker J, van Eijck CH *et al*: MRI with mangafodipir trisodium in the detection and staging of pancreatic cancer. *J Magn Reson Imaging* 12: 261-268, 2000.
- 25) Rieber A, Tomczak R, Nüssle K *et al*: MRI with mangafodipir trisodium in the detection of pancreatic tumours: comparison with helical CT. *Br J Radiol* 73: 1165-1169, 2000.
- 26) Mathieu D, Coffin C, Kobeiter H *et al*: Unexpected MR-T1 enhancement of endocrine liver metastases with mangafodipir. *J Magn Reson Imaging* 10: 193-195, 1999.

*Dott. A. Zanello
Servizio di Radiologia
IRCCS H San Raffaele
Via Olgettina, 60
20132 Milano MI
Tel. 02/26432529
Fax 02/26432165
E-mail: zanello.alessandro@hsr.it*