

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
“IULIU HAȚIEGANU” CLUJ – NAPOCA**

**TEHNICI ULTRASONOGRAFICE NOI
DE EVALUARE NEINVAZIVĂ A HEPATOPATIILOR DIFUZE.
APORTUL DIAGNOSTIC AL ELASTOGRAFIEI
ȘI AL PRELUCRĂRILOR COMPUTERIZATE DE IMAGINI**

Rezumatul tezei de doctorat

**Doctorand: Monica Lușor-Morgovan
Conducător științific: Prof. Dr. Radu Badea**

2009

CUPRINS

INTRODUCERE	5
SINTEZĂ BIBLIOGRAFICĂ	8
I. Importanța diagnosticului hepatopatiilor difuze în contextul actual	9
II. Biopsia hepatică–“standard de aur imperfect” pentru evaluarea hepatopatiilor difuze. Metode alternative de diagnostic	11
III. Evaluarea imagistică a steatozei hepatice	15
IV. Evaluarea imagistică a fibrozei hepatice	23
V. Evaluarea neinvazivă a hepatopatiilor difuze cu ajutorul elastografiei tranzitorii unidimensionale (Fibroscan®)	28
VI. Optimizarea diagnosticului ultrasonografic al hepatopatiilor difuze prin postprocesare și analiză de imagini	44
CERCETĂRI PERSONALE	50
I. Obiectivele cercetării	51
II. Pacienți și metode	52
III. Analiza modificărilor histopatologice care influențează rigiditatea hepatică	57
IV. Performanța elastografiei tranzitorii unidimensionale în evaluarea fibrozei, hipertensiunii portale și riscului de carcinogeneză la pacienții cu infecție virală C	68
V. Aportul elastografiei tranzitorii unidimensionale în evaluarea fibrozei la pacienții cu hepatită cronică virală B, comparativ cu cei cu hepatită cronică virală C, conform scorului Ishak	92
VI. Evaluarea performanței elastografiei tranzitorii unidimensionale în aprecierea stadiului fibrozei la pacienții cu steatohepatită nonalcoolică	103
VII. Evaluarea performanței unei noi metode elastografice (tehnica ARFI) comparativ cu elastografia tranzitorie unidimensională (Fibroscan®) în aprecierea stadiului fibrozei în hepatopatiile cronice	115
VIII. Performanța elastografiei tranzitorii unidimensionale în evaluarea fibrozei la pacienții cu infecție virală C, comparativ cu markerii serici neinvazivi	130
IX. Optimizarea examinării ultrasonografice uzuale prin prelucrarea computerizată a imaginii ecografice în vederea cuantificării steatozei din hepatopatiile difuze	156
CONCLUZII GENERALE ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE	176
BIBLIOGRAFIE	181

Cuvinte cheie: hepatopatii difuze, fibroză, steatoză, neinvaziv, imagistică, elastografia tranzitorie unidimensională, Fibroscan, ARFI, prelucrare de imagini

Afecțiunile cronice ale ficatului reprezintă o importantă problemă de sănătate publică. Oricare ar fi natura agresiunii asupra ficatului, se pare că se respectă modelul de evoluție: inflamație -> necroză -> vindecare (fibroză) -> regenerare (ciroză) -> displazie -> carcinom hepatocelular. Un pas important al acestui traseu îl reprezintă fibrogeneza. Pe de altă parte, sunt din ce în ce mai multe dovezi că, la pacienții cu anumite hepatopatii difuze (cum ar fi hepatita cronică virală C), steatoza este un factor de risc independent asociat cu activitatea necroinflamatorie și cu progresia fibrozei.

Pentru moment, standardul de aur în evaluarea atât a fibrozei, cât și a steatozei este biopsia hepatică, o metoda invazivă însă, cu posibile efecte secundare. Ca urmare, cele mai multe cercetări efectuate pe plan mondial în acest moment sunt îndreptate spre dezvoltarea unor

metode alternative, neinvazive de diagnostic, capabile să evalueze fibroza și steatoza de o manieră cât mai exactă.

În acest context, am încercat să efectuez un studiu aprofundat asupra a două metode ultrasonografice noi de evaluare a hepatopatiilor difuze – elastografia tranzitorie unidimensională - ETU (Fibroscan®), și analiza computerizată a datelor care alcătuiesc imaginea ecografică, în scopul evaluării neinvazive a hepatopatiilor difuze.

În partea teoretică a tezei se trece în revistă importanța diagnosticului hepatopatiilor difuze în contextul actual, avantajele și mai ales limitele biopsiei hepatice în evaluarea acestor afecțiuni, decurgând de aici necesitatea găsirii unor mijloace alternative, neinvazive de diagnostic. Dintre aceste metode neinvazive, sunt trecute în revistă metodele imagistice, punându-se un accent deosebit pe evaluarea fibrozei și a steatozei prin ultrasonografie, tomografie computerizată și rezonanță magnetică nucleară. Un capitol foarte important al tezei este reprezentat de descrierea unor metode care ar putea optimiza examinarea ultrasonografică uzuală pentru evaluarea neinvazivă a hepatopatiilor difuze: elastografia tranzitorie unidimensională - ETU (Fibroscan) și respectiv prelucrarea computerizată a imaginilor ultrasonografice.

Partea specială cuprinde două mari direcții de cercetare: evaluarea neinvazivă a fibrozei și respectiv evaluarea neinvazivă a steatozei din hepatopatiile difuze prin tehnici ultrasonografice noi, și este structurată în 7 studii.

Analiza modificărilor histopatologice care influențează rigiditatea hepatică

Obiective:

- Evaluarea parametrilor histopatologici care influențează rigiditatea hepatică;
- Cuantificarea și precizarea aportului fiecăruia dintre acești parametri la creșterea rigidității, într-un lot de pacienți biopsiați cu hepatită cronică virală C;
- Realizarea unui model predictiv al rigidității hepatice pe baza modificărilor histopatologice existente la pacienții cu hepatită cronică virală C;

Pacienți și metodă.

În acest studiu au fost înrolați, prospectiv, 581 pacienți cu infecție virală C, examinați în Clinica Medicală III, Cluj-Napoca, împărțiți în 2 loturi: lotul A format din 324 pacienți (examinați în perioada mai 2007 - martie 2008), pe care s-a elaborat modelul predictiv al rigidității hepatice în funcție de parametrii histopatologici; respectiv lotul B - format din 257 pacienți (examinați în perioada aprilie 2008-decembrie 2008), pe care s-a validat modelul predictiv construit (lotul de validare).

Toți pacienții urmau să efectueze o biopsie hepatică în vederea gradării și stadializării afecțiunii (interpretată conform scorului Metavir), iar înainte cu o zi de biopsie, au fost evaluați elastografic.

Rezultate.

În lotul A pe care s-au analizat modificările histopatologice care influențează rigiditatea hepatică, marea majoritate a pacienților au fost de sex feminin, cu o vârstă medie de 48,41 ani. Dimensiunea medie a specimenului bioptic a fost 11,38 mm, cu un număr mediu de 11,6 spații porte. Au existat pacienți în fiecare stadiu de fibroză: F0-13 (4%), F1 - 101 (31,2%), F2 -104 (32,1 %), F3-37 (11,4%), F4-69 (21,3%).

Rigiditatea hepatică a variat între 2,90 - 75 kPa (mediana-12,10 kPa). Deși a existat o corelație slabă, dar semnificativă statistic, între rigiditate și steatoză ($r=0,255$, $p<0,0005$), respectiv fierul intrahepatic ($r=0,143$, $p=0,03$) și una medie cu activitatea necroinflamatorie ($r=0,378$, $p<0,0005$), corelația cea mai puternică s-a obținut cu fibroza ($r=0,759$, $p<0,0005$).

Regresia univariată a arătat că fibroza ($R^2=0,610$, $p<0,0005$), activitatea ($R^2=0,145$, $p<0,0005$) și steatoza ($R^2=0,037$, $p=0,002$) se corelează cu valoarea logaritmică a rigidității hepatice. În analiza de regresie multiplă, toate cele 3 variabile influențează independent rigiditatea transformată logaritmic. Fibroza, activitatea și steatoza explică împreună 62,4% din variația rigidității hepatice, ($R^2=0,624$, $p<0,0005$), restul de 37,6% neputându-se explica în acest fel. Cei 3 parametri explică separat 45,95% din procentul lui R^2 , cea mai importantă contribuție aducând-o fibroza. Diferența de 16,45% (62,4%-45,95%) reprezintă contribuția combinată a celor trei parametrii histopatologici la variația rigidității. Modelul de predicție al rigidității transformate logaritmic în funcție de fibroză, activitatea necroinflamatorie și steatoză poate fi scris după cum urmează:

$$\text{Rigiditatea hepatică (transformată logaritmic)} = 0,493 + 0,180 * \text{stadiul fibrozei} + 0,034 * \text{steatoza} + 0,033 * \text{gradul activității}$$

Validarea modelului s-a făcut pe un nou lot de 257 pacienți (lotul B), având caracteristici similare cu cele ale lotului pe care s-a elaborat modelul (lotul A) din punct de vedere al profilului biochimic și distribuției pe stadii de fibroză. Pentru fiecare dintre acești pacienți din lotul B (de validare), s-a calculat un nou parametru (rigiditatea hepatică prezisă), cu ajutorul ecuației generate de modelul obținut. Inițial s-a inspectat vizual rata de potrivire între rigiditatea prezisă și cea măsurată prin ETU cu ajutorul graficului Bland-Altman, care nu a arătat erori sistematice între rezultatele celor două metode. Coeficientul de potrivire între rigiditatea prezisă și cea măsurată inițial a fost cuantificat ca fiind bun ICC = 0,751 (0,674 - 0,809, $p<0,0005$).

În ceea ce privește influența activității necroinflamatorii, în stadiile de fibroză unde lotul de pacienți ne-a permis efectuarea comparației (F1, F2 și respectiv F3), la același grad de steatoză (cel mult ușoară), activitatea necroinflamatorie severă a dus la creșterea semnificativă a rigidității hepatice comparativ cu cei cu activitate necroinflamatorie ușoară/moderată de la $5,87 \pm 1,81$ kPa la $6,83 \pm 2,67$ kPa (la cei cu F1), de la $7,06 \pm 2,52$ kPa la $8,99 \pm 4,52$ kPa (la cei cu F2), respectiv de la $9,52 \pm 5,00$ kPa la $12,34 \pm 6,09$ kPa (la cei cu F3).

În ceea ce privește influența steatozei, în stadiile de fibroză unde lotul de pacienți ne-a permis efectuarea comparației (F1 și respectiv F2), la același grad de activitate necroinflamatorie (moderată-severă), prezența steatozei a dus la creșterea semnificativă a rigidității hepatice de la $5,89 \pm 1,64$ kPa la $7,15 \pm 2,67$ kPa (la cei cu F1), respectiv de la $7,23 \pm 2,74$ la $8,55 \pm 4,67$ kPa (la cei cu F2).

Concluzii.

1. Rigiditatea hepatică este un parametru fizic complex, care este influențat, în grade variate, de mai mulți factori și nu numai de fibroză.
2. La pacienții cu hepatită cronică virală C, fibroza, activitatea și steatoza influențează independent rigiditatea transformată logaritmic și explică împreună 62,4% din variația rigidității hepatice, restul de 37,6% neputându-se explica în acest fel.
3. Fibroza este principalul predictor al rigidității hepatice, dar steatoza și activitatea necroinflamatorie nu pot fi neglijate și ar putea explica variabilitatea rigidității în cadrul aceluiași stadiu de fibroză.
4. Modelul de predicție al rigidității transformate logaritmic în funcție de fibroză, activitatea necroinflamatorie și steatoză poate fi scris după cum urmează:

$$\text{Rigiditatea hepatică (transformată logaritmic)} = 0,493 + 0,180 * \text{stadiul fibrozei} + 0,034 * \text{steatoza} + 0,033 * \text{gradul activității}$$

Performanța elastografiei tranzitorii unidimensionale în evaluarea fibrozei, hipertensiunii portale și riscului de carcinogeneză la pacienții cu infecție virală C

Studiul de față a avut următoarele obiective:

- aprecierea performanței elastografiei tranzitorii unidimensionale în evaluarea fibrozei într-un lot foarte mare de pacienți biopsiați cu hepatită cronică virală C din CI Medicala III, Cluj-Napoca, urmăriți prospectiv;
- analiza rigidității hepatice la pacienții cu ciroză virală C în vederea stabilirii diagnosticului și predicției complicațiilor;
- analiza factorilor care influențează rata de succes a examinării;
- analiza concordanței între stadiul fibrozei dovedit bioptic și cel prezis prin ETU.

Pacienți.

În acest studiu au fost înrolați, prospectiv, 743 pacienți cu infecție virală C, examinați în Clinica Medicală III Cluj-Napoca în perioada mai 2007- decembrie 2008. Toți aveau ARN-HCV pozitiv în ser. Din ei, 616 urmau să efectueze o biopsie hepatică în vederea gradării și stadializării afecțiunii, iar restul de 127 erau cu diagnosticul cert de ciroză hepatică virală C (confirmat prin biopsie efectuată cu cel mult 6 luni înainte de examinarea elastografică, ecografie și endoscopie digestivă superioară). Aceștia din urmă nu au mai fost biopsiați încă o dată și au fost încadrați ca având fibroza stadiul 4 (după clasificarea Metavir). Rigiditatea hepatică a fost evaluată prin ETU, obligatoriu cu o zi înaintea biopsiei, pentru a evita modificările locale induse de injectarea anestezicului și de procedura în sine.

Rezultate.

Marea majoritate a pacienților au fost de sex feminin, cu o vârstă medie de 49,57 ani.

Deși a existat o corelație slabă, dar semnificativă statistic, între rigiditate și steatoză ($r_s=0,178$, $p<0,01$), respectiv fierul intrahepatic ($r_s=0,185$, $p<0,01$) și una medie cu activitatea necroinflamatorie ($r_s=0,406$, $p<0,01$), corelația cea mai puternică s-a obținut totuși cu fibroza ($r_s=0,813$, $p<0,01$). Valorile cutoff ale rigidității hepatice predictive pentru fiecare stadiu de fibroză sunt: 5,7 kPa pentru $F \geq 1$ (Sn 80,46%, Sp 93,10%, VPP 99,6%, VPN 16,7%, AD 83,19%); 7,5 kPa pentru $F \geq 2$ (Sn 76,72%, Sp 82,81%, VPP 89%, VPN 66,2%, AD 78,75%); 9,1 kPa pentru $F \geq 3$ (Sn 88,33%, Sp 89,05%, VPP 85,2%, VPN 91,4%, AD 88,47%); respectiv 13,2 kPa pentru predicția cirozei (Sn 94,37%, Sp 93,7%, VPP 96,3%, VPN 97,5%, AD 93,75%)

AUROC ajustată în funcție de prevalența fiecărui stadiu de fibroză nu a diferit semnificativ față de AUROC observată inițial în lotul nostru: 0,923 vs 0,913 pentru $F \geq 1$, 0,903 vs 0,871 pentru $F \geq 2$, 0,954 vs 0,941 pentru $F \geq 3$, respectiv 0,986 vs 0,976 pentru predicția cirozei.

La pacienții cu ciroză, rigiditatea hepatică a variat între 7,3 - 75 kPa, cu o medie de 32,58 kPa. Ea s-a corelat semnificativ cu sexul pacienților, ASAT, ALAT, GGT, bilirubina totală, fosfataza alcalină, precum și cu prezența hepatocarcinomului, varicelor esofagiene și clasa Child. Media rigidității hepatice este mai mare la cei cu varice de grad 2-3 comparativ cu cei cu varice absente sau de grad 1 ($45,06 \pm 20,49$ kPa vs $31,88 \pm 16,73$ kPa, $p<0,0001$), la cei cu hepatocarcinom comparativ cu cei fără ($41,93 \pm 20,66$ kPa vs $33,16 \pm 18,39$ kPa, $p=0,003$) și la cei cu ciroză Child B sau C comparativ cu cei cu Child A ($44,24 \pm 18,98$ kPa vs $33,23 \pm 17,17$ kPa, $p<0,0001$). Dintre factorii care se corelează cu rigiditatea hepatică în analiza univariată, analiza multivariată demonstrează că singurii care influențează independent rigiditatea la pacienții cu ciroză hepatică sunt ASAT, ALAT și prezența varicelor esofagiene ($p<0,001$). Evaluarea rigidității hepatice nu este suficient de sigură pentru detecția prezenței și gradului varicelor esofagiene într-o asemenea măsură încât să înlocuiască endoscopia digestivă, dar ar putea reflecta în schimb riscul de sângerare. În studiul nostru, aria de sub curba ROC pentru predicția prezenței varicelor esofagiene (indiferent de grad) a fost de doar 0,672. Valoarea cutoff de 28

kPa are o sensibilitate de 65,67% și specificitate de 66,67%. Aria de sub curba ROC pentru predicția prezenței varicelor esofagiene de grad cel puțin 2 a fost de doar 0,686, iar valoarea cutoff de 39,4 kPa are o sensibilitate și specificitate de 53,97% respectiv 78,40%. Dacă s-ar folosi în schimb valorile propuse în studiile precedente, atunci sensibilitatea ar fi într-adevăr mare, în schimb specificitatea ar fi mult prea mică pentru a permite o utilizare de rutină în practica clinică

Rata de succes a examinării a variat între 0-100% (cu o medie de 84,82%). La cei mai mulți dintre pacienți (86%) s-a obținut o rată de succes peste 60%, în timp ce la 3,1% nu s-a putut efectua deloc măsurătoarea. Pacienții cu o rată mică de succes (<60%) au avut un indice de masă corporală mai mare, vârsta mai avansată și au fost predominant de sex feminin. Nu s-a observat o relație semnificativă cu parametrii biochimici sau histologici. Analiza de regresie logistică a arătat că singurii factori care se asociază independent cu rata de succes sub 60% sunt indicele de masă corporală crescut și sexul feminin.

Pacienții la care s-au înregistrat rezultatele fals pozitive cu discordanțe de minim 2 stadii, comparativ cu cei la care stadiul fibrozei prezis a fost concordant cu cel dovedit bioptic au fost cei de sex feminin, cu indicele de masă corporală mai mare, cei cu nivel mai mare al ALAT și cu nivel mai scăzut al GGT. Analiza de regresie logistică a arătat însă că singurii factori care se asociază *independent* cu obținerea unor rezultate fals pozitive sunt sexul feminin, indicele de masă corporală crescut și nivelul crescut al ALAT. Ca urmare, ar fi necesară stabilirea unor algoritmi de interpretare a rezultatului rigidității hepatice care să ia considerare în mod obligatoriu parametrii antropometrici și analizele de laborator, și din cadrul acestora din urmă, mai ales nivelul transaminazelor.

Concluzii.

Studiul nostru demonstrează performanța diagnostică a elastografiei tranzitorii unidimensionale în evaluarea fibrozei, hipertensiunii portale și riscului de carcinogeneză în hepatita cronică virală C, pe un lot foarte mare de pacienți biopsiați examinați într-un singur centru medical și ca urmare poate reprezenta un prim pas în implementarea în România, la fel ca în alte țări europene, a unor algoritmi de evaluare neinvazivă a fibrozei.

Aportul elastografiei tranzitorii unidimensionale în evaluarea fibrozei la pacienții cu hepatită cronică virală B, comparativ cu cei cu hepatită cronică virală C, conform scorului Ishak

Obiective:

1. aprecierea performanței ETU în evaluarea fibrozei pe un lot de pacienți biopsiați cu hepatită cronică virală B din CI Medicală III, Cluj-Napoca, urmăriți prospectiv;
2. stabilirea valorilor cutoff predictive pentru fiecare stadiu de fibroză în concordanță cu sistemul de stadializare Ishak, în hepatita cronică virală B comparativ cu hepatita cronică virală C.

Pacienti si metode.

În acest studiu au fost înrolați, prospectiv, 108 pacienți cu infecție virală B și 651 pacienți cu infecție virală C, examinați în Clinica Medicală III, Cluj-Napoca în perioada mai 2007-ianuarie 2009 care urmau să efectueze o biopsie hepatică în vederea gradării și stadializării afecțiunii (interpretată conform scorului Ishak). Rigiditatea hepatică a fost evaluată prin ETU, cu o zi înaintea biopsiei.

Rezultate.

Spre deosebire de lotul cu HCV, în lotul de pacienți cu infecție virală B, marea majoritate a acestora au fost de sex masculin, cu o vârstă și un indice de masă corporală ușor mai scăzute,

de $45,75 \pm 12,23$ ani, respectiv $25,50 \pm 4,73$ kg/m². În rest, profilul biochimic nu a diferit semnificativ în funcție de etiologia infecției virale.

Rigiditatea hepatică s-a încadrat între 2,70 – 75 kPa, cu o medie de $15,01 \pm 14,07$ kPa (pentru cei cu HBV) și respectiv $12,74 \pm 12,80$ kPa (pentru cei cu HCV). Nu s-au putut obține măsurători valide prin această tehnică la 1 pacient (0,9%) din pacienții cu VHB și la 18 (2,8%) din pacienții cu VHC, toți având un indice de masă corporală de peste 30 kg/m².

Dacă la pacienții cu VHC rigiditatea hepatică s-a corelat puternic cu fibroza, moderat cu activitatea necroinflamatorie și slab cu steatoza, la cei cu VHB s-a obținut o corelație semnificativă statistic doar cu fibroza (corelație puternică) și cu activitatea necroinflamatorie (moderat), dar nu și cu steatoza. În concordanță cu aceste rezultate, fibroza este principalul factor care influențează rigiditatea hepatică atât la pacienții cu VHB cât și la cei cu VHC

În lotul de pacienți cu infecție virală B, valorile cutoff pentru predicția fiecărui stadiu de fibroză conform scorului Ishak au fost: 5,1 kPa (pentru $F \geq 1$), 6,6 kPa ($F \geq 2$), 7,1 kPa ($F \geq 3$), 9,1 kPa (pentru $F \geq 4$), 11,6 kPa (pentru $F \geq 5$) și respectiv 12,8 kPa (pentru $F \geq 6$), obținându-se arii de sub curba ROC foarte bune, de 0,927, 0,900, 0,921, 0,943, 0,960 și respectiv 0,955.

Folosind tot scorul Ishak, valorile cutoff pentru predicția fibrozei la pacienții cu infecție virală C au fost ușor diferite: 4,7 kPa (pentru $F \geq 1$), 6,1 kPa (pentru $F \geq 2$), 7,5 kPa (pentru $F \geq 3$), 9,7 kPa (pentru $F \geq 4$), 13,2 kPa (pentru $F \geq 5$) și 14,1 kPa (pentru $F \geq 6$), obținându-se arii de sub curba ROC foarte bune, de 0,954, 0,808, 0,846, 0,927, 0,973 și respectiv 0,970.

Concluzii.

ETU are performanțe similare la pacienții cu VHB ca și la cei cu VHC, ariile de sub curba ROC fiind similare pentru predicția fiecărui stadiu de fibroză în cele două loturi, cu excepția stadiilor $F \geq 2$ și $F \geq 3$ unde aria de sub curba ROC a fost mai bună chiar la cei cu VHB comparativ cu cei cu VHC.

Evaluarea performanței elastografiei tranzitorii unidimensionale în aprecierea stadiului fibrozei la pacienții cu steatohepatită nonalcoolică

Obiective:

1. aprecierea performanței ETU în evaluarea fibrozei pe lot de pacienți biopsiați cu steatohepatită nonalcoolică (SHNA) din CI Medicală III, Cluj-Napoca;
2. stabilirea valorilor cutoff predictive pentru fiecare stadiu de fibroză în concordanță cu sistemul de stadializare Brunt în SHNA
3. analiza factorilor care determină discordanțele între stadiul fibrozei dovedit bioptic și cel prezis prin ETU la pacienții cu SHNA

Pacienți.

În acest studiu au fost înrolați, prospectiv, 72 pacienți cu SHNA examinați în Clinica Medicală III, Cluj-Napoca în perioada mai 2007- decembrie 2008, care urmau să efectueze o puncție biopsie hepatică în vederea gradării și stadializării afecțiunii (scorul Brunt).

Rezultate.

Rigiditatea hepatică s-a încadrat între 2,80-16,90 kPa, cu o medie de $6,77 \pm 2,73$ kPa.

Rata de succes medie a examinării a fost de 84,22%. Pentru 3 pacienți nu s-a putut obține nici o măsurătoare validă, în timp ce, la alți patru, rata de succes a examinării a fost sub 60%. Toți acești pacienți au avut un indice de masă corporală de peste 30 kg/m². Pacienții care au avut o rată de succes < 60% au avut un indice de masă corporală mai mare decât cei cu rata de succes $\geq 60\%$, dar diferența nu a fost semnificativă statistic ($31,72 \pm 3,38$ vs $29,50 \pm 4,11$, $p=0,173$). Restul parametrilor biochimici, antropometrici sau histologici nu au înregistrat diferențe semnificative între cele două grupuri, dar lotul este prea mic pentru o analiză riguroasă a factorilor care duc la obținerea unei rate mici de succes

Rigiditatea hepatică s-a corelat în grad moderat cu fibroza ($r_s = 0,661$, $p < 0,0001$) și slab, dar semnificativ statistic, cu balonizarea ($r_s = 0,385$, $p = 0,001$), inflamația lobulară ($r_s = 0,364$, $p = 0,002$) și cu steatoza ($r_s = 0,435$, $p < 0,0001$). Nu s-a obținut nici o corelație cu tipul steatozei ($r_s = -0,072$, $p = 0,557$). Dintre factorii care se corelează cu rigiditatea hepatică, analiza multivariată a arătat ca singurul care influențează *independent* rigiditatea la pacienții cu SHNA este fibroza ($p < 0,001$)

Valorile cutoff ale rigidității hepatice predictive pentru fiecare stadiu de fibroză la pacienții cu SHNA au fost: 5,3 kPa pentru predicția stadiilor $F \geq 1$ (Sn 93,48%, Sp 78,26%, VPP 89,6%, VPN 85,7%, AUROC 0,879); 6,8 kPa pentru $F \geq 2$ (Sn 66,67%, Sp 84,31%, VPP 60%, VPN 87,8%, AUROC 0,789), respectiv 10,4 kPa pentru predicția fibrozei severe (Sn 100%, Sp 96,87%, VPP 71,4%, VPN 100%, AUROC 0,978).

Rezultatul între fibroza prezisă prin ETU și cea documentată bioptic a fost concordantă în 85% din cazurile la care biopsia indica stadiul F0, 65,4% din cazurile de F1, 40% din cazurile de F2 și respectiv 62,5% din cazurile de F3. Cele mai multe discordanțe s-au înregistrat așadar la pacienții la care biopsia indica stadiul F2. Pacienții la care s-au înregistrat rezultatele fals pozitive au avut nivelul ALAT semnificativ mai mare decât la cei la care rezultatele au fost concordante ($123,41 \pm 77,32$ vs $83,60 \pm 50,96$, $p = 0,039$). Nu s-au înregistrat diferențe semnificative în rândul celorlalți parametri biochimici, antropometrici sau histologici. Nu există diferențe semnificative ale parametrilor antropometrici, biochimici sau histologici în lotul de pacienți la care rezultatele biopsiei și ale ETU au fost concordante, comparativ cu cei la care s-au înregistrat rezultate fals negative.

Concluzii.

ETU a fost dezvoltată ca o metodă de stadializare a bolii. Nu poate determina cauza afecțiunii hepatice, nu poate formula diagnostice diferențiale subtile (de exemplu steatoză vs steatohepatita nonalcoolică); nu poate grada activitatea necroinflamatorie; în schimb, ar putea substitui biopsia hepatică în evaluarea progresiei afecțiunii spre ciroză. Acuratețea diagnostică maximă se obține pentru predicția fibrozei severe (95,65%), în timp ce, pentru predicția stadiilor $F \geq 2$, acuratețea este de doar 75,36%.

Evaluarea performanței unei noi metode elastografice (tehnica ARFI) comparativ cu elastografia tranzitorie unidimensională (Fibroscan®) în aprecierea stadiului fibrozei în hepatopatiile cronice

Scop: evaluarea performanței unei noi metode elastografice (tehnica ARFI) în aprecierea fibrozei într-un lot de pacienți biopsiați, cu hepatită cronică virală C, comparativ atât cu “standardul de aur” (biopsia), cât și cu o altă metodă, deja validată (elastografia tranzitorie unidimensională - Fibroscan®).

Pacienți și metodă.

În acest studiu au fost înrolați, prospectiv, 112 pacienți cu infecție virală C, examinați în Clinica Medicală III, Cluj-Napoca în perioada 15 octombrie 2008 – 15 decembrie 2008, care urmau să efectueze o biopsie hepatică în vederea gradării și stadializării afecțiunii (conform scorului Metavir). Pacienții au fost evaluați elastografic prin cele două metode (ARFI – cu măsurarea vitezei unde de forfecare VUF în m/sec - și respectiv ETU – cu măsurarea rigidității hepatice în kPa), de către un singur examinator.

Rezultate.

Din cei 112 pacienți cu infecție virală C urmăriți, la 10 (8,92%) nu s-a putut obține nici o măsurătoare validă prin tehnica ARFI. Din aceștia, 6 au avut o rată de succes $< 60\%$ prin ETU. Nu a existat nici un pacient cu eșec al măsurătorii prin ETU la care să se poată obține măsurători valide prin ARFI. În timp ce rigiditatea hepatică evaluată prin ETU s-a corelat puternic cu

fibroza, moderat cu activitatea necroinflamatorie și slab cu steatoza, viteza undei de forfecare măsurată prin tehnica ARFI s-a corelat semnificativ statistic doar cu fibroza și activitatea necroinflamatorie, nu și cu steatoza. Fibroza este principalul factor care se corelează cu viteza undei de forfecare apreciată prin tehnica ARFI. Per ansamblu, există o creștere semnificativă a acestei viteze o dată cu creșterea stadiului fibrozei ($p < 0,0001$). Există însă suprapuneri între stadiile apropiate, astfel că VUF nu diferă semnificativ la cei cu F0-F1 ($p = 0,493$), F1-F2 ($p = 0,072$), F2-F3 ($p = 0,965$).

Valorile cutoff ale VUF predictive pentru fiecare stadiu de fibroză sunt: 1,19 m/s pentru $F \geq 1$ (Sn 62,07%, Sp 85,71%, VPP 96,4%, VPN 26,7%, AD 64,70%, AUROC 0,725); 1,34 m/s pentru $F \geq 2$ (Sn 67,80%, Sp 92,86%, VPP 93%, VPN 67,2%, AD 77,45%, AUROC 0,869); 1,61 m/s pentru $F \geq 3$ (Sn 79,07%, Sp 94,83%, VPP 91,9%, VPN 85,9%, AD 89,21%, AUROC 0,900); respectiv 2 m/s pentru predicția cirozei (Sn 80%, Sp 95,45%, VPP 90,3%, VPN 90%, AD 90,19%, AUROC 0,936).

Aria de sub curba ROC a fost semnificativ mai bună în cazul ETU pentru predicția stadiilor $\geq F1$ și $\geq F2$, în timp ce pentru fibroza severă (F3) și pentru ciroză (F4) diferența între performanțele celor două metode nu este semnificativă statistic.

Concluzii.

Utilitatea maximă a tehnicii ARFI se înregistrează în predicția fibrozei severe și a cirozei, unde acuratețea oglindită prin aria de sub curba ROC este comparabilă cu cea obținută prin ETU, în timp ce, pentru predicția stadiilor incipiente, ETU este mai performantă

Performanța elastografiei tranzitorii unidimensionale în evaluarea fibrozei la pacienții cu infecție virală C, comparativ cu markerii serici neinvazivi

Obiective:

1. validarea scorurilor biochimice AAR, APRI, FORNS, FIB-4 pe un lot reprezentativ de 743 pacienți cu infecție virală C internați în Clinica Medicală III Cluj-Napoca;
2. compararea performanței acestor scoruri în evaluarea fibrozei, cu cea a elastografiei tranzitorii unidimensionale - ETU (Fibroscan[®]);
3. aprecierea oportunității asocierii ETU cu unele scoruri biochimice uzuale, pentru predicția fiecărui stadiu al fibrozei.

Pacienți și metodă.

În acest studiu au fost înrolați, prospectiv, 743 pacienți cu infecție virală C, examinați în Clinica Medicală III Cluj-Napoca în perioada mai 2007- decembrie 2008 care urmau să efectueze o biopsie hepatică în vederea gradării și stadializării afecțiunii (scorul Metavir). Rigiditatea hepatică a fost evaluată prin ETU, cu o zi înaintea biopsiei, iar performanța sa în evaluarea fibrozei a fost comparată cu cea a scorurilor biochimice. Pentru scorurile biochimice AAR, APRI, FORNS, FIB-4 s-au analizat următoarele tipuri de valori:

- valorile cutoff derivate din curba ROC pentru care suma între sensibilitate și specificitate a fost maximă în analiza de față
- valorile cutoff recomandate în studiile originale pentru predicția fibrozei semnificative și a cirozei.

Rezultate.

Scorurile AAR, APRI, FORNS, FIB se corelează cu fibroza hepatică (dar corelația este mai slabă decât în cazul ETU), iar valoarea lor medie crește pe măsura avansării fibrozei.

Chiar dacă valorile cutoff ale acestor indici au fost stabilite în studiile originale, ele pot avea o bună valoare orientativă, dar este recomandabil să se realizeze propriile studii de validare care să stabilească valorile prag specifice în populația studiată. Astfel, valorile stabilite de noi au

avut o acuratețe mai bună decât cele de referință, și în plus au fost definite pentru predicția fiecărui stadiu de fibroză, și nu numai pentru fibroza semnificativă și respectiv ciroză.

Pentru predicția fibrozei $\geq F1$, cea mai bună arie de sub curba ROC o are ETU (0,913), urmată, la o diferență semnificativă statistic, de: Fib-4 (0,822), Forns (0,815) și APRI (0,793). Intre cei 3 indici nu au fost diferențe semnificative. La distanță mare se află AAR (0,596), care de altfel nici nu poate fi utilizat pentru o predicție de o acuratețe acceptabilă a fibrozei $\geq F1$

Pentru predicția fibrozei semnificative $\geq F2$, cea mai bună arie de sub curba ROC o are ETU (0,871), urmată, la o diferență semnificativă statistic, de: Forns (0,823), Fib (0,821) și APRI (0,797). Intre cei 3 indici nu au fost diferențe semnificative. La distanță mare de toți ceilalți indici se află AAR (0,644)

Pentru predicția fibrozei severe $\geq F3$, cea mai bună arie de sub curba ROC o are ETU (0,941), urmată de: Fib (0,873) și Forns (0,863) și apoi de APRI (0,824). Intre Fib și Forns nu au fost diferențe semnificative, dar ambii au fost semnificativ mai performanți decât APRI. La distanță mare de toți ceilalți indici se află AAR (AUROC 0,734).

Pentru predicția cirozei, cea mai bună arie de sub curba ROC o are ETU (0,976), urmată, la o diferență semnificativă statistic, de Fib (0,917) și Forns (0,915) și apoi de APRI (0,851). Intre Fib și Forns nu au fost diferențe semnificative, dar ambii au fost semnificativ mai performanți decât APRI. La distanță semnificativă de toți ceilalți indici se află AAR (AUROC 0,807).

Dintre aceste scoruri biochimice, cel mai bun este scorul Fib, cu o acuratețe de 80,67% pentru predicția fibrozei $\geq F1$, 74,92% pentru $\geq F2$, 80,17% pentru $\geq F3$ și respectiv 85,62% pentru predicția cirozei. Luând în considerare scorurile biochimice care se bazează pe analize de laborator uzuale, ETU și scorul Fib par asocierea ideală întrucât influențează *independent* predicția fiecărui stadiu al fibrozei, cu excepția fibrozei $F \geq 1$ care e influențată doar de ETU. Utilizarea combinată a ETU și scorului FIB a dus la creșterea acurateții diagnostice a ETU pentru toate stadiile de fibroză.

Concluzii.

Centrele care nu dispun de metoda elastografică pot apela inițial la determinarea scorurilor biochimice uzuale ale fibrozei, pentru o primă „orientare”. Dintre ele, cel mai bun este scorul Fib. Centrele care dispun de metoda elastografică ar trebui să interpreteze valorile rigidității hepatice ținând cont și de acești indici biochimici, pentru că acuratețea diagnostică crește semnificativ și astfel ar crește confidența diagnostică. Luând în considerare scorurile biochimice care se bazează pe analize de laborator uzuale, ETU și scorul Fib par asocierea ideală întrucât influențează *independent* predicția fiecărui stadiu al fibrozei, cu excepția fibrozei $F \geq 1$ care e influențată doar de ETU.

Optimizarea examinării ultrasonografice uzuale prin prelucrarea computerizată a imaginii ecografice în vederea cuantificării steatozei din hepatopatiile difuze

Obiective. Propunerea unei metode inovative de evaluare evaluare neinvazivă a steatozei hepatice prin calcularea coeficientului de atenuare a ultrasunetelor pe imaginea ecografică (CA); analiza modului în care parametrii histologici influențează coeficientul de atenuare, precum și performanța acestui coeficient în diferențierea gradelor de steatoză în hepatopatii difuze cu etiologii diverse dovedite biptic, comparativ cu performanța ultrasonografiei uzuale.

Pacienți și metodă.

Au fost luați în studiu, prospectiv, 691 pacienți internați în Clinica Medicală III în perioada noiembrie 2006 - august 2008 (667 cu diferite hepatopatii difuze precum și 24 subiecți sănătoși, fără afecțiuni metabolice sau hepatice, cu analize biochimice și hematologice în limite

normale și cu un aspect normal al ficatului la examinarea ecografică. Toți pacienții (în afară de cei din lotul martor) urmau să efectueze o biopsie hepatică în vederea gradării și stadializării afecțiunii, cuantificându-se unitar gradul de încărcare grasă (S0: încărcare grasă 0-5%; S1: 5-33%; S2: 33-66%; S3: >66%). De asemenea, au fost evaluate fibroza, inflamația și balonizarea în funcție de sistemele de scor acceptate pentru fiecare etiologie în parte – Metavir, Ishak, respectiv Brunt). Înainte cu o zi față de biopsie, tuturor pacienților li s-a efectuat câte o ecografie abdominală cu ajutorul echipamentului GE Logiq 7, utilizând un transductor convex cu frecvența de 5.5MHz, după un protocol special realizat în acest scop. Pe lângă examinarea “clasică”, de la fiecare pacient au fost obținute imagini ecografice de la nivelul lobului drept hepatic la o adâncime de 16 cm, utilizând aceeași setare prestabilită și s-a determinat coeficientul de atenuare a ultrasunetelor după o metodă pusă la punct de Universitatea Tehnică din Cluj Napoca.

Rezultate.

Au fost studiați 691 pacienți (din care 24 subiecți sănătoși, 535 cu infecție virală C, 36 cu infecție virală B și 96 cu SHNA), majoritatea de sex feminin, cu vârsta medie de 46,62±10,25 ani. Lungimea medie a specimenului bioptic a fost 11,14 mm (±2,8), cu un număr mediu de 12,15 (±4,1) spații porte. La pacienții cu infecție virală C sau B, coeficientul de atenuare s-a corelat semnificativ doar cu gradul de steatoză, nu și cu fibroza sau activitatea necroinflamatorie. În schimb, la pacienții cu steatohepatită nonalcoolică există o corelație semnificativă a CA atât cu gradul de steatoză, cât și cu balonizarea, inflamația lobulară și inflamația portală, dar nu și cu fibroza. Analiza multivariată a arătat însă că, dintre acești parametri, doar steatoza influențează *independent* coeficientul de atenuare în SHNA.

Valoarea numerică a CA scade semnificativ dată cu creșterea severității steatozei. Pentru predicția prezenței steatozei indiferent de grad la pacienții cu SHNA, AUROC se apropie de valoarea ideală (0,951), în schimb este de doar 0,739 la pacienții cu HCV. Diferența de performanță se menține și pentru predicția celorlalte grade de severitate: pentru steatoza moderată/severă AUROC a fost 0,879 (în lotul de SHNA) vs 0,790 (în lotul cu HCV), iar pentru predicția steatozei severe 0,859 vs 0,752.

Pentru pacienții cu hepatopatii difuze indiferent de etiologie s-au stabilit următoarele valori cutoff: $\leq -0,0471$ pentru predicția steatozei S0 vs S123 (Sn 50,73%, Sp 92,72%, VPP 88,8%, VPN 62,4%), $\leq -0,0821$ pentru predicția S01 vs S23 (Sn 79,66%, Sp 76,47%, VPP 43,1%, VPN 94,4%), respectiv $\leq -0,1474$ pentru predicția S012 vs S3 (Sn 66,67%, Sp 91,60%, VPP 32,0%, VPN 97,9%).

Pentru pacienții cu SHNA, s-au stabilit următoarele valori cutoff: $\leq -0,0795$ pentru predicția steatozei S0 vs S123 (Sn 80%, Sp 96%, VPP 98,7%, VPN 55,8%), $\leq -0,1142$ pentru predicția S01 vs S23 (Sn 87,72%, Sp 71,43%, VPP 73,5%, VPN 86,5%), respectiv $\leq -0,1605$ pentru predicția S012 vs S3 (Sn 83,33%, Sp 76,47%, VPP 38,5%, VPN 96,3%).

Pentru pacienții cu HCV, valorile cutoff obținute sunt: $\leq -0,0471$ pentru predicția steatozei S0 vs S123 (Sn 67,09%, Sp 70,14%, VPP 65,4%, VPN 71,7%), $\leq -0,0564$ pentru predicția S01 vs S23 (Sn 86,44%, Sp 65,34%, VPP 24,5%, VPN 97,4%), respectiv $\leq -0,1192$ pentru predicția S012 vs S3 (Sn 64,71%, Sp 88,48%, VPP 16,2%, VPN 98,6%).

Prin utilizarea CA, la pacienții cu SHNA crește semnificativ specificitatea examinării ecografice uzuale, în timp ce, la pacienții cu HCV, crește sensibilitatea detecției steatozei.

Făcând comparația între performanța examinării ecografice uzuale și cea a determinării coeficientului de atenuare la pacienții biopsiați, se observă că beneficiul major al utilizării coeficientului de atenuare într-o populație cu SHNA este creșterea semnificativă a specificității detecției steatozei de la 25,20% la 71,43% (pentru detecția \geq S2), respectiv de la 37,17% la 76,47% (pentru detecția \geq S3), în timp ce, la pacienții cu HCV aflată în diferite stadii de fibroză beneficiul constă în creșterea semnificativă a sensibilității detecției steatozei de la 50,64% la 67,09% (pentru detecția \geq S1), de la 66,10% la 86,44% (pentru detecția \geq S2), respectiv de la 47,05% la 67,41% (pentru detecția \geq S3). Luând în considerare pacienții cu hepatopatii difuze indiferent de etiologie, beneficiul utilizării CA este creșterea semnificativă a specificității

deteției steatozei de la 84,84% la 92,72% (pentru dectia \geq S1), de la 70,39% la 76,47% (pentru \geq S2), respectiv de la 87,85% la 91,60% (pentru dectia \geq S3).

Concluzii.

Coeficientul de atenuare (CA) poate fi utilizat pentru dezvoltarea unei metode imagistice neinvazive de dectie a steatozei, care nu este operator dependentă. Dintre modificările histopatologice întâlnite în hepatopatiile difuze, CA este influențat doar de încărcarea grasă, nu și de fibroză, inflamație sau balonizare și astfel această metodă ar putea constitui un prim pas în diferențierea steatozei de fibroză pe imaginea ecografică. Prin utilizarea CA, la pacienții cu SHNA crește semnificativ specificitatea examinării ecografice uzuale, în timp ce, la pacienții cu HCV, va crește sensibilitatea dectiei steatozei.

CONTRIBUȚII PERSONALE

Cele mai multe studii efectuate în cadrul acestei lucrări au fost realizate pentru prima dată în România și, unele dintre ele, pentru prima dată pe plan mondial. Dintre contribuțiile originale ale tezei menționăm:

1. realizarea unui studiu complex asupra aportului elastografiei tranzitorii unidimensionale la pacienți biopsiați cu diferite hepatopatii difuze
2. realizarea, pentru prima dată în literatura mondială, a unui studiu care a cuantificat influența diferitelor modificări histopatologice din hepatita cronică virală C asupra rigidității hepatice, cu elaborarea unui model predictiv
3. stabilirea valorilor cutoff ale rigidității hepatice predictive pentru fiecare stadiu de fibroză la pacienții din România cu infecție virală C, și nu doar pentru fibroza semnificativă sau ciroză
4. stabilirea valorii normale a rigidității hepatice, pe un lot de pacienți documentați biptic cu ficat normal.
5. stabilirea factorilor care ar putea induce rezultate false în cazul ETU
6. evaluarea performanței ETU în predicția fibrozei în hepatita cronică virală B comparativ cu hepatita cronică virală C și stabilirea valorilor cutoff ale rigidității hepatice predictive pentru *fiecare stadiu* de fibroză, luând ca referința sistemul de scor Ishak.
7. realizarea primului studiu din România care evaluează performanța ETU în predicția fibrozei la pacienții biopsiați cu steatohepatită nonalcoolică
8. realizarea unui studiu complex care evaluează utilitatea unei noi metode elastografice de cuantificare a fibrozei în hepatopatiile difuze (tehnica ARFI), comparativ cu elastografia tranzitorie unidimensională. La momentul redactării tezei, nu exista nici un articol în extenso publicat pe această temă, studiile de validare ale acestei metode fiind în desfășurare în câteva centre universitare europene.
9. analiza comparativă a performanței elastografiei și a unor scoruri biochimice pentru predicția fiecărui stadiu de fibroză, precum și analiza beneficiului pe care l-ar aduce utilizarea combinată a ETU și a scorurilor biochimice
10. propunerea unei metode „inovative” de obiectivare a examinării ultrasonografice clasice în vederea cuantificării steatozei hepatice prin calcularea coeficientului de atenuare a ultrasunetelor pe imaginea ecografică automat, cu ajutorul unui soft special creat în acest scop și stabilirea valorilor cutoff ale coeficientului de atenuare predictive pentru fiecare grad de steatoză la pacienții cu hepatopatii difuze de diverse etiologii

Cote bibliografice: 327

CURRICULUM VITAE

DATE PERSONALE

Nume, prenume: Lupșor-Morgovan Monica
Data și locul nașterii: 2 ianuarie 1975, Cluj-Napoca
Domiciliul: Strada Octavian Goga nr. 33, ap. 6, Cluj-Napoca
Starea civilă: necăsătorită
Naționalitate: română
Email: monica.lupsor@umfcluj.ro ; mmlupsor@yahoo.com

STUDII

- gimnaziale: 1985 – 1989 - Scoala Generală nr. 6 (clasele V-VI), Liceul Teoretic nr. 4 (clasele VII-VIII), Cluj-Napoca
- liceale: 1989 – 1993 - Liceul Teoretic nr. 4, Cluj-Napoca.
- superioare: 1993 – 1999 Facultatea de Medicină Generală, UMF Iuliu Hațieganu Cluj-Napoca

ACTIVITATEA PROFESIONALĂ

- medic stagiar – Spitalul Clinic Municipal, Cluj-Napoca - 2000
- medic rezident medicină de familie – Spitalul Clinic de Adulți, Cluj-Napoca - 2001 - 2004
- medic specialist medicină de familie - 2004
- doctorand la Catedra de Imagistică Medicală, UMF Cluj-Napoca - din 2003
- în prezent - medic rezident radiologie-imagistică medicală; asistent universitar catedra Imagistica Medicala, UMF Iuliu-Hatieganu, Cluj-Napoca

Competențe: Ecografie generală – 2003

Medicina de întreprindere – 2005

Schimburi de experiență, stagii în străinătate: Stagiul de pregătire în scopul evaluării neinvazive a fibrozei hepatice cu ajutorul elastografiei (Fibroscan) sub îndrumarea Prof. Massimo Pinzani și Dr. Umberto Arena - Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi di Firenze, Italia – 2007

Pregătire postuniversitară:

1. Curs de pregătire pedagogică - 2001
2. Curs de ecografie generală – 2001- 2002
3. Curs de electrocardiografie clinică - 2002
4. Ecografia în urgențele abdominale - 2004
5. Speciile reactive ale oxigenului în procese fiziologice și patologice - 2004
6. Ecografie tiroideană și paratiroideană - 2005
7. Screening pentru cancerul colorectal – program, premise, beneficii - 2005
8. Euroson Spring Course – Ultrasonography of Digestive Tumours – Cluj Napoca - 2005
9. Ultrasonografie vasculara doppler - 2005
10. Ultrasonografie de urgență – FAST - 2006
11. Euroschool Course – „Ultrasonography in emergencies” – Oradea, 2006
12. Curs de Gastroenterologie, Hepatologie și Endoscopie Digestivă – Poiana Brașov - 14.06.2006
13. Specialist course „Ultrasound in liver disease” ținut cu ocazia EUROSON 2006 – Bologna, Italia
14. The Euroson School, Guidelines in Gastroenterological Ultrasound, Craiova, Romania- 2007

15. Aplicații ale ecografiei cu contrasti iv în diagnosticul și caracterizarea nodulilor hepatici 2007, Cluj-Napoca
16. Actualitati si perspective în patologia infecțioasă” – Cluj-Napoca, 4 iunie 2008
17. Bazele ultrasonografiei intervenționale” – 2008, Cluj-Napoca
18. International Course in Contrast Enhanced Ultrasound of the Liver and Kidney – noiembrie 2008, Hannover, Germania
19. IBISCUS – Imaging School for contrast-enhancement ultrasound – februarie 2009, Bucuresti, Romania

ACTIVITATE ȘTIINȚIFICĂ:

- 3 capitole incluse în lucrări ample (monografii, tratate, manuale)
- 48 articole in extenso (13 sunt cotate ISI); Prim autor la 12 articole
- 66 lucrări apărute în volum de rezumate (34 ca prim autor)
- 33 prezentări în cadrul unor congrese naționale și internaționale, ca speaker invitat în diverse mese rotunde
- 9 premii (3 obținute în cadrul unor congrese internaționale)

▪ Lucrare de diplomă

Lupșor M. Sensibilitatea speciilor de candida și a unor dermatofiți la antimicotice (1999). Conducător științific Prof. Dr. Monica Junie

▪ Capitole incluse în lucrări ample (monografii, tratate, manuale)

1. Lupșor M., Badea R. Elastografia unidimensională tranzitorie. In Badea R, Dudea S, Mircea PM, Stamate M. Tratat de ultrasonografie clinică, vol III. Ed Medicala, Bucuresti, 2008. pag 675-685
2. Lupșor M., Badea R, Ștefănescu H. Evaluarea neinvazivă a fibrozei hepatice. In Pascu O, Grigorescu M, Acalovschi M, Andreica V. Gastroenterologie. Hepatologie – Bazele practicii clinice. Ed. Medicală Universitară „Iuliu Hațieganu” Cluj Napoca, 2008: 390 - 396
3. Lupșor M., Badea R, Mitrea D, Vicaș C, Nedeveschi S. Evaluarea și caracterizarea steatozei, fibrozei și restructurării parenchimului hepatic cu ajutorul ultrasonografiei și a metodelor computerizate de analiză a imaginii. In: M. Grigorescu, M.Beuran. Actualități în patologia hepatică. Ed.Medicală Universitară ”Iuliu Hațieganu” Cluj Napoca, 2008: 288 – 302

▪ Lucrări publicate in extenso:

1. Lupșor M., Badea R. Imaging diagnosis and quantification of hepatic steatosis: is it an accepted alternative to needle biopsy? Romanian Journal of Gastroenterology 2005; 14(4): 419-425
2. Lupșor M., Badea R, Tripon S, Florea M, Nedeveschi S, Mitrea D, Duma L, Gribovschi M. Ultrasonography contribution to the evaluation of hepatic steatosis in diabetes mellitus patients. Romanian Journal of Hepatology. 2005; 1(1): 23-31
3. Lupșor M., Badea R, Nedeveschi S, Mitrea D, Florea M. Ultrasonography contribution to hepatic steatosis quantification. Possibilities of improving this method through computerized analysis of ultrasonic image. Proceedings of IEEE-TTTC International Conference on Automation, Quality and Testing, Robotics. 2006; 2: 478-483 (ISI)
4. Lupșor M., Badea R, Ștefănescu H. New perspectives in the noninvasive evaluation of liver fibrosis: ultrasonic transient elastography (FibroScan®). Romanian Journal of Hepatology. 2007; 3(1): 39-49
5. Lupșor M., Nedeveschi S, Vicaș C, Badea R, Grigorescu M, Tripon S, Ștefănescu H, Radu C, Șerban A, Suteu T. Estimating the fibrosis stage in the human liver tissue using image

- processing methods on ultrasonographic images. Preliminary results. Proceedings of the Euro-Mediterranean Medical Informatics and Telemedicine. 3rd International Conference. 2007: 311-318
6. Lupșor M, Badea R, Nedevschi S, Vicaș C, Tripon S, Ștefănescu H, Radu C, Grigorescu M. The Assessment of Liver Fibrosis using the Computerized Analysis of Ultrasonographic Images. Is the Virtual Biopsy appearing as an Option? Acta Electrotehnica 2007; 48 (4): 245-250
 7. Lupșor M, Badea R, Vicaș C, Nedevschi S, Grigorescu M, Ștefănescu H, Sparchez Z, Radu C, Crișan D, Serban A. Detection of steatosis in chronic hepatitis C, based on the evaluation of the attenuation coefficient computed on the ultrasound image. Medical Ultrasonography 2008; 10(1): 13-20
 8. Lupșor M, Badea R, Ștefănescu H, Grigorescu M, Sparchez Z, Serban A, Branda H, Iancu S, Maniu A. Analysis of histopathological changes that influence liver stiffness in chronic hepatitis C. Results from a cohort of 324 patients. J Gastrointestin Liver Dis. 2008; 17(2): 155-163 (ISI)
 9. Lupșor M, Badea R, Vicaș C, Nedevschi S, Grigorescu M, Ștefănescu H, Radu C, Crisan D, Sparchez Z, Serban A, Branda H. Ultrasonographic diagnosis of nonalcoholic steatohepatitis based on the quantitative evaluation of the ultrasound beam behavior into the liver. Proceedings of 2008 IEEE-TTTC International Conference on Automation, Quality and Testing, Robotics. 2008; 3: 112-117 (ISI)
 10. Lupșor M, Badea R, Ștefănescu H. Evaluarea neinvazivă a hepatopatiilor difuze cu ajutorul elastografiei tranzitorii unidimensionale (Fibroscan). Revista română de boli infecțioase 2008; 4(11): 244-249
 11. Lupșor M, Badea R, Vicaș C, Nedevschi S, Grigorescu M, Ștefănescu H, Sparchez Z, Branda H, Radu C, Crișan D, Serban A. The diagnosis performance of the attenuation coefficient computed on the ultrasonic image in comparison with the classical ultrasonographic examination, to quantify the hepatic fat content in nonalcoholic steatohepatitis patients. Romanian Journal of Hepatology. 2008; 4: 21-30
 12. Lupșor M, Badea R, Ștefănescu H, Sparchez Z, Branda H, Serban A, Maniu A. Performance of a new elastographic method (ARFI tehnology) compared to unidimensional transient elastography in the noninvasive assessment of chronic hepatitis C. Preliminary results. J Gastrointestin Liver Dis. 2009; 18(3): 303-310 (ISI)
 13. Fărcaș G, Miu N, Lupșor M. Artrita Reumatoidă Juvenilă. Aspecte clinico-evolutive și terapeutice. Jurnalul Român de Pediatrie 2002; 2: 60-64.
 14. Ionescu O, Zanc V, Lupșor D, Florea R, Lupșor M. Chist hidatic localizat primar în scizura oblică pulmonară stângă. Clujul Medical 2002; 4: 678-682.
 15. Mitrea D, Nedevschi S, Fratila B, Lupșor M. Texture-based method in biomedical image recognition of diffuse liver diseases. International Conference on System Theory, SINTES 12 Proceedings. 2005; 3: 629-634
 16. Andrei A, Badea R, Lupșor M, Cosgarea R, Hica S, Antofie G, Ionescu I, Avram B. Ultrasonographic features of cutaneous malignant melanoma – a preliminary study. Maedica a Journal of Clinical Medicine 2006; 1(1): 13-22
 17. Badea R, Ștefănescu H, Lupșor M, Sparchez Z, Branda H, Pop T, Tripon S, Grigorescu M, Nedevschi S, Stoian I, Popița V, Mitrea D, Căpățană D, Dancea O, Suteu O, Neamțiu L. Screening and surveillance in liver cirrhosis. Actual trends for the early detection of hepatocellular carcinoma. Is the Telehepascan project a viable option? Romanian Journal of Hepatology 2006; 2(1): 27-35
 18. Badea R, Lupșor M, Ștefănescu H, Nedevschi S, Mitrea D, Serban A, Vasile T. Ultrasonography contribution to the detection and characterization of hepatic restructuring: Is the „virtual biopsy” taken into consideration? J Gastrointestin Liver Dis. 2006;15(2): 189-194

19. Badea R, Andrei A, Cosgarea R, Avram B, Lupsor M, Ionescu I, Vasile T, Hica S, Antofie G. Aportul explorării ultrasonografice la diagnosticul și stadializarea melanomului cutanat malign. *Revista Română de Ultrasonografie* 2006; 8 (1-2): 9-20
20. Ștefănescu H, Badea R, Lupsor M, Stoian I, Schiau CI, Dancea O. Telescreening system for the early detection of hepatocellular carcinoma. *IEEE-TTTC International Conference on Automation, Quality and Testing, Robotics*. 2006; 2: 473-477 (ISI)
21. Suteu T, Badea R, Golea A, Lupsor M. Aportul diagnostic al ultrasonografiei în evaluarea sindromului dureros acut epigastric. *Revista română de Ultrasonografie* 2006; 8 (4): 219-228
22. Mitrea D, Nedevschi S, Cenani C, Lupsor M, Badea R. Exploring Texture-Based Parameters for Noninvasive Detection of Diffuse Liver Diseases and Liver Cancer from Ultrasound Images. *Proceedings of the 8th WSEAS International Conference on Mathematical Methods and Computational Techniques in Electrical Engineering*. 2006; 518-363
23. Badea R, Socaciu M, Lupsor M, Mosteanu O, Pop T. Evaluating the Liver Tumors Using Three-Dimensional Ultrasonography. A Pictorial Essay. *J Gastrointest Liver Dis*. 2007; 16: 85-92. (ISI)
24. Mitrea D, Nedevschi S, Cenani C, Lupsor M, Badea R. Exploring Texture-Based Parameters, Noninvasive Characterization and Modelling of Diffuse Liver Diseases and Liver Cancer from Ultrasound Images. *WSEAS Transactions on Computers*. 2007; 2 (6): 283-291
25. Moșteanu O, Pop T, Badea R, Lupsor M, Ștefănescu H, Raica P, Vătăjelu I, Miclea L. Role of Imaging and Modelling in Hepatocellular Carcinoma Angiogenesis Noninvasive Assessment. *Acta Electrotehnica* 2007; 48 (4): 207-210
26. Mitrea D, Nedevschi S, Mitrea P, Lupsor M, Badea R, Grigorescu M, Ștefănescu H, Tripon S, Radu C. Texture-Based Methods and Data Mining in Ultrasound Images for Diffuse Liver Diseases Severity Characterization. *Acta Electrotehnica* 2007; 48 (4): 211-216
27. Pop T, Moșteanu O, Badea R, Lupsor M, Tripon S, Raica P, Manișor M, Miclea L. Role of Imaging and Modelling in Tumoral Liver Blood Flow Assessment. *Acta Electrotehnica* 2007; 48 (4): 223-227
28. Ștefănescu H, Badea R, Lupsor M, Tripon S, Pop T, Dancea O, Capătăna D, Stoian I, Cazan R, Nedevschi S, Mitrea D, Marita T, Neamtu L, Popita V. Telemedicine Network for Ultrasound Screening of HCC. *Acta Electrotehnica* 2007; 48 (4): 107-110.
29. Mitrea D, Nedevschi S, Lupsor M, Badea R. Texture-based approach for Building the Imagistic Model of Hepatocellular Carcinoma. *Proceedings of The 13th International Symposium on System Theory, Automation, Robotics, Computers, Informatics, Electronics and Instrumentation SINTES 13*. 2007: 68-73
30. Mitrea D, Nedevschi S, Lupsor M, Badea R, Coman I. Exploring the textural parameters of ultrasound images to build an imagistic model for prostatic adenocarcinoma. *ACAM Scientific Journal* 2007; 16 (3):11-19
31. Vicas C, Nedevschi S, Lupsor M, Badea R, Ștefănescu H. Fibrosis detection from ultrasound imaging. The influence of necro-inflammatory activity and steatosis over the detection rates. *Journal of Automation, Computers, Applied Mathematics* 2007; 16 (3): 27-33
32. Vicas C, Nedevschi S, Lupsor M, Badea R, Grigorescu M. Steatohepatitis Detection from Ultrasound Images Using Attenuation and Backscattering Coefficients. *Journal of Automation, Computers, Applied Mathematics* 2007; 16 (3): 20-26
33. Mitrea D, Nedevschi S, Lupsor M, Badea R. Textural models based on ultrasound images for the detection of hepatocellular carcinoma in early and advanced stages. *International journal of computers* 2008; 1(2): 66-73

34. Mitrea D, Nedevschi S, Lupsor M, Badea R. Building the imagistic textural model of the liver pathological stages for the early detection of hepatocellular carcinoma based on ultrasound images. 7th WSEAS Int Conf on Applied Computer & applied computational science (ACACOS'08), Hangzhou, China, april 6-8. 2008; 764-771 (ISI)
35. Grigorescu M, Radu C, Lupsor M, Vicaș C, Nedevschi S, Badea R, Spârchez Z, Crisan D, Serban AI. Comparison between attenuation coefficient computed on the ultrasound image and a biological marker, adiponectin, in the diagnosis of steatosis in non-alcoholic fatty liver disease. Proceedings of 2008 IEEE-TTTC International Conference on Automation, Quality and Testing, Robotics. 2008; 3: 118-122 (ISI)
36. Mitrea D, Nedevschi S, Lupsor M, Badea R. Exploring the textural parameters obtained from ultrasound images for modelling the liver pathological stages in the evolution towards hepatocellular carcinoma. Proceedings of 2008 IEEE-TTTC International Conference on Automation, Quality and Testing, Robotics. 2008; 3: 128-133 (ISI)
37. Cazan R, Dancea O, Capatana D, Stefanescu H, Badea R, Lupsor M, Stoian A. Hepatocellular carcinoma tele-screening system. Proceedings of 2008 IEEE-TTTC International Conference on Automation, Quality and Testing, Robotics. 2008; 3: 149-154 (ISI)
38. Mosteanu O, Pop T, Raica P, Lupsor M, Socaciu M, Miclea L, Badea R. Hepatocellular carcinoma angiogenesis assessment- role of ultrasound and mathematical modelling. Proceedings of 2008 IEEE-TTTC International Conference on Automation, Quality and Testing, Robotics. 2008; 3: 171-175 (ISI)
39. Radu C, Grigorescu M, Crisan D, Lupsor M, Constatin D, Dina L. Prevalence and associated risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in hospitalized patients. J Gastrointestin Liver Dis 2008; 17: 255-260 (ISI)
40. Badea R, Lupsor M, Stefanescu H, Vicaș C, Mitrea D, Socaciu M, Nedevschi S. Integrated procedures of evaluating the hepatic morphology, for the non-invasive detection and quantification of steatosis and fibrosis based on the ultrasound diagnosis. Automat. Comput, Appl. Math. 2008; 17(1): 1-11
41. Nedevschi S, Vicaș C, Lupsor M, Badea R, Grigorescu M. The employment of textural and non textural image analysis algorithms in assessing the diffuse liver diseases. Automat. Comput, Appl. Math. 2008; 17(1): 12-17
42. Badea R, Pop T, Socaciu M, Moșteanu O, Cărăiani C, Raica P, Manișor M, Miclea L, Mitrea D, Lupsor M, Nedevschi S. The value of the ultrasound image proessing procedures, combined with circulation assessment and mathematical modelling techniques for HCC characterization, nature specification and disease prognosis. Automat. Comput, Appl. Math. 2008; 17(1): 18-27
43. Mitrea D, Nedevschi S, Mitrea P, Lupsor M, Socaciu M, Pop T, Mosteanu O, Badea R. The imagistic textural model of hepatocellular carcinoma. Comparison, discussions, conclusions. Automat. Comput, Appl. Math. 2008; 17(1): 28-35
44. Florea M, Barbu ST, Crisan M, Silaghi H, Butnaru A, Lupsor M. Spontaneous external fistula of a hydatid liver cyst in a diabetic patient. Chirurgia 2008; 103 (6): 695-698 (ISSN:1221-9118) (ISI)
45. Pop TA, Moșteanu O, Badea R, Socaciu M, Lupsor M. Value of Doppler ultrasonography in the depiction of changes in hepatic hemodynamics due to primary liver tumours. Medical Ultrasonography 2008; 10(2): 83-88
46. Belciug S, Lupsor M, Badea R. Features selection approach for non-invasive evaluation of liver fibrosis. Annals of the University of Craiova, Math. Comp. Sci. Ser. 2008; 35: 15-20
47. Badea R, Chețan D, Lupsor M, Socaciu M, Ștefănescu H, Procopet B. Imaging diagnosis of the portal vein thrombosis. Ethiopathogenical and clinical considerations. The

- importance of the ultrasound technique and of some complementary ultrasounds based procedures. Romanian Journal of Hepatology. 2008; 4 (2-3): 49-55
48. Belciug S, Lupsor M. A multi-layer based procedure for detecting liver fibrosis. Annals of University of Craiova, Math. Comp. Sci. Ser. 2009; 36(1): 64–70

▪ **Lucrări apărute în volum de rezumate:** 66 lucrări (34 ca prim autor)

▪ **Lucrări orale prezentate la diverse conferințe:** 33 prezentări în cadrul unor congrese naționale și internaționale, ca speaker invitat în diverse mese rotunde

PREMII

1. *Premiul Federației Române de Diabet, Nutritie, Boli Metabolice* pentru lucrarea „Aportul ultrasonografiei în evaluarea steatozei hepatice la pacienții cu diabet zaharat” – lucrare prezentată la Al IV-lea Congres Național al Federației Române de Diabet, Nutritie, Boli Metabolice, 16-18 noiembrie 2005, Cluj-Napoca.
2. *Premiul anual al Societății Române de Ultrasonografie în Medicină și Biologie* pentru lucrarea „Modalități de apreciere a evoluției steatozei hepatice cu ajutorul analizei computerizate a imaginii ecografice” – lucrare comunicată în sesiunea poster la a VIII-a Conferință Națională a Societății Române de Ultrasonografie în Medicină și Biologie - Oradea 27-28 mai 2006.
3. *Premiul anual al Societății Române de Ultrasonografie în Medicină și Biologie* pentru lucrarea „Se pot diferenția stadiile fibrozei în hepatita cronică virală C utilizând examinarea ultrasonografică optimizată prin analiza computerizată a imaginii?” - lucrare comunicată în sesiunea poster la a IX-a Conferință Națională a Societății Române de Ultrasonografie în Medicină și Biologie - Craiova 02-03 iunie 2007.
4. *Premiul I în sesiunea poster la al XVII-lea Congres Național de Hepatologie*, pentru lucrarea „Utilitatea elastografiei tranzitorii unidimensionale (Fibroscan) în evaluarea fibrozei din hepatita cronică virală C - date preliminare.” – lucrare comunicată în sesiunea poster la al XVII-lea Congres Național de Hepatologie, București, România, 28-29 septembrie 2007
5. *Premiul Comitetului științific al UEGF 2008*, Viena (United European Gastroenterology Week) sub forma unui „travel grant” pentru lucrarea „The performance of attenuation coefficient computed on the ultrasound image in quantifying liver steatosis in chronic hepatitis C patients” .
6. *Premiul Societății Române de Ultrasonografie în Medicină și Biologie* pentru cea mai bună prezentare orală la a XII Conferință Națională a Societății Române de Ultrasonografie în Medicină și Biologie, București, 6-7 mai 2009: „Performanța determinării coeficientului de atenuare a ultrasunetelor comparativ cu examinarea ultrasonografică uzuală pentru cuantificarea steatozei la pacienții cu steatohepatită nonalcoolică”.
7. *Premiul I în sesiunea poster la al XIX-lea Congres Național de Hepatologie*, București, 10-12 septembrie 2009, pentru lucrarea „Evaluarea neinvazivă a fibrozei în steatohepatita nonalcoolică prin elastografie tranzitorie unidimensională (Fibroscan)”.
8. *Premiul Comitetului științific al EASL* (‘European Association for the study of the liver’) sub forma unui “travel grant” pentru lucrarea “The diagnosis performance of the attenuation coefficient computed on the ultrasonic image in comparison with the classical ultrasonographic examination, to quantify the hepatic fat content in nonalcoholic steatohepatitis patients” acceptată pentru prezentare la “EASL Special Conference on NAFLD/NASH and related metabolic disease”, Bologna, Italia, 24-26 septembrie 2009
9. *Premiul Comitetului științific al UEGW 2009* (United European Gastroenterology Week) sub forma unui „travel grant” pentru lucrarea „The performance of liver stiffness

measurements for the diagnosis of fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis” acceptată pentru prezentare la UEGW, Londra, 21-25 noiembrie 2009

CITĂRI DE CĂTRE ALȚI AUTORI in PubMed:

- articolele la care am fost prim autor au fost citate în 22 lucrări apărute în străinătate
- articolele la care am fost co-autor au fost citate în 9 lucrări apărute în străinătate

MEMBRU AL ASOCIATIILOR PROFESIONALE

- Membru al Societății Române de Ultrasonografie în Medicină și Biologie (SRUMB)
- Membru al Federației Europene de Ultrasonografie în Medicină și Biologie (EFSUMB)
- Membru al Societății Europene de Radiologie (ESR)
- Membru în Asociația Română pentru Studiul Ficatului (ARSF)

MEMBRU ÎN ECHIPELE UNOR PROIECTE DE CERCETARE

- 2005-2008: TELEHEPASCAN "Teleasistența Ultrasonografică în Screeningul și Monitorizarea Hepatocarcinomului". Coordonator: UMF – prof Radu Badea.
- 2005-2008: INTELPRO „Sistem inteligent de asistare a deciziei terapeutice la pacienții cu cancer de prostată”. CEEEX 18/2005 (coordonator:UTC prof.S.Nedeveschi).
- 2006-2008: SIDEF „Sistem Inteligent de Detectare și Evaluare Neinvazivă a Fibrozei, Restructurării și a Nodulilor Displazici ai Ficatului cu ajutorul Ultrasonografiei 2D/3D și a Markerilor Moleculari” CEEEX 71/2006. Coordonator UMF-prof Radu Badea,
- 2006-2008: ANGIOTUMOR „Predicția evoluției și estimarea răspunsului la tratament a tumorilor maligne, prin modelare morfologică și hemodinamică, utilizând tehnici imagistice, matematice și de inteligență artificială” CEEEX 138/2006. Coordonator UMF-prof Radu Badea.
- 2006 -2008: FINALISM „Ficatul gras nealcoolice, hepatita virală C și litiaza biliară - Componente ale sindromului metabolic. Epidemiologie clinică, aspecte patogenetice, mijloace neinvazive de diagnostic” CEEEX 94/2006. Coordonator – UMF, Prof Dr. M Grigorescu
- 2006-2008: TROY “Endoscope Capsule using Ultrasound Technology”, proiect finanțat de Comisia Europeană prin Programul Cadru 6; cod proiect: PC-6 COOP-CT-2006 nr 033110
- 2007-2010: SONOFIBROCAST “Algoritm de diagnostic stadial și de predicție a evoluției fibrozei hepatice folosind tehnici ultrasonografice non-invazive, optimizat prin analiza stocastică și de imaginii ” Coordonator: UMF Cluj - prof.dr. Radu Badea
- 2008-2011: SERENO. Diagnostic precoce noninvaziv în procesul de senescență cutanată fotoindusă. Studii complexe histo-clinico-imagistice. Proiect CNCSIS PN-II-ID-PCE-2008-2. Coordonator Maria Crisan.
- 2008- 2011: HEMOSEP. Sistem expert pentru prognoza neinvazivă a evoluției afecțiunilor hepatice cronice prin analiza parametrilor biologici și de hemodinamica portală. Proiect12-131/2008. Coordonator Conf Dr Simona Clichici
- 2008-2011: SIMTECH Parteneriat pentru dezvoltarea și implementarea unor metode de inițiere, deprindere și perfecționare în tehnicile endoscopice și ecografice cu ajutorul simulatoarelor medicale. PC 92129 / 2008 Director proiect: Prof O Pascu
- 2008-2011: Sindromul metabolic și steatoza hepatică non alcoolice: factori de risc pentru cancerul digestiv. Director – prof Mircea Rusu

PARTICIPĂRI LA MANIFESTĂRI ȘTIINȚIFICE: 57

LIMBI STRAINE CUNOSCUTE: limba engleză, limba franceză

“IULIU HAȚIEGANU”

UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY CLUJ – NAPOCA

**NEW ULTRASONOGRAPHIC TECHNIQUES FOR THE NON INVASIVE
ASSESSMENT OF OF DIFFUSE LIVER DISEASES.
THE DIAGNOSTIC CONTRIBUTION OF ELASTOGRAPHY AND COMPUTERIZED
IMAGE PROCESSING METHODS**

- PhD thesis abstract -

**PhD student: Monica Lupșor-Morgovan
Scientific coordinator: Prof. Dr. Radu Badea**

2009

TABLE OF CONTENTS

INTRODUCTION	5
SYNOPSIS OF BIBLIOGRAPHY	8
I. The importance of the diagnosis of diffuse liver diseases to the current context	9
II. Liver biopsy–“imperfect gold standard” for the assessment of diffuse liver diseases. Alternative diagnostic methods	11
III. The imaging assessment of hepatic steatosis	15
IV. The imaging assessment of hepatic fibrosis	23
V. The non invasive assessment of diffuse liver diseases using unidimensional transient elastography (Fibroscan®)	28
VI. Optimizing the ultrasonographic diagnosis of diffuse liver diseases through postprocessing and image analysis	44
PERSONAL RESEARCH	50
I. Research objectives	51
II. Patients and methods	52
III. Analysis of the hystopathological changes that influence liver stiffness	57
IV. Performance of unidimensional transient elastography in the assessment of fibrosis, portal hypertension and carcinogenic risk in patients having HCV infection	68
V. Contribution of unidimensional transient elastography in the assessment of fibrosis in patients with chronic B hepatitis, compared with patients having chronic C hepatitis, according to the Ishak score	92
VI. Performance of unidimensional transient elastography in the assessment of fibrosis stages in patient with non alcoholic steatohepatitis	103
VII. Performance of a new elastographic method (ARFI technique) in comparison with unidimensional transient elastography (Fibroscan®) in the assesment of fibrosis stages in chronic liver diseases	115
VIII. Performance of unidimensional transient elastography in the assessment of fibrosis in patients having HCV infection, in comparison to non invasive serum markers	130
IX. Optimizing the usual ultrasonographic examination through the computerized processing of the ultrasound image, in order to quantify steatosis in diffuse liver diseases	156
GENERAL CONCLUSIONS AND PERSONAL CONTRIBUTION	174
BIBLIOGRAPHY	181

Key words: diffuse liver diseases, fibrosis, steatosis, non invasive, imaging, unidimensional transient elastography, Fibroscan, ARFI, image processing

Chronic liver diseases are an important public health issue. Regardless the nature of liver injury, the same pattern of evolution seems to be observed: inflammation -> necrosis -> healing (fibrosis) -> regeneration (cirrhosis) -> dysplasia -> hepatocellular carcinoma. An important step along this course is the process of fibrogenesis. On the other hand, there is increasing evidence that, in patients with certain diffuse liver diseases (such as chronic C viral hepatitis), steatosis represents an independent risk factor associated to necroinflammatory activity and to fibrosis progression.

At the moment, the golden standard in the assesment of both fibrosis and steatosis is the liver biopsy - an invasive method and having potential secondary effects. As a consequence, most of the research carried on worldwide at the moment is focused on the development of

alternative, non invasive diagnostic methods, capable of assessing fibrosis and steatosis as accurately as possible.

In this context, I have tried to perform a study of two new ultrasonographic methods for the assessment of diffuse liver diseases - unidimensional transient elastography - UTE (Fibroscan[®]) and the computerized analysis of the data making up the ultrasound image,

The theoretical part of the thesis reviews the importance the diagnosis of diffuse liver diseases holds in the present context, the advantages and especially the limits of liver biopsy in the assessment of these conditions, with the consequent need for alternative, non invasive means of diagnosis. Among these non invasive methods, the review focused on the imaging ones, with special emphasis on the assessment of fibrosis and steatosis by ultrasonography, computerized tomography and magnetic resonance imaging. A particularly important chapter includes the description of certain methods that may optimize the usual ultrasonographic investigation of diffuse liver diseases: unidimensional transient elastography - UTE (Fibroscan) and, respectively, the computerized processing of ultrasonographic images.

The special part includes two main research directions: the non invasive assessment of the fibrosis and, respectively, steatosis by using new ultrasonographic techniques, and it is organized in 7 studies.

The analysis of hystopathological changes that influence liver stiffness

Objectives:

- Assessing of hystopathological parameters influencing liver stiffness;
- Quantifying and establishing the contribution of each of these parameters in the increase of stiffness, on a group of chronic C viral hepatitis (CHC) patients having undergone liver biopsy;
- Designing a predictive model of liver stiffness based on the hystopathological changes found in CHC;

Patients and methods.

The study prospectively enrolled 581 CHC patients, examined in the IIIrd Medical Clinic, who were divided into two groups: group A including 324 patients (examined between May 2007 - March 2008), who offered the hystopathological parameters for the development of the liver stiffness predictive model; and group B, respectively - including 257 patients (examined between April 2008 - December 2008) the predictive model was validated on (validation group).

All patients were scheduled for liver biopsy in order to grade and stage there condition (interpreted according to the Metavir score) and were each investigated elastographically the day prior to the biopsy.

Results.

In group A, studied for their hystopathological parameters influencing liver stiffness, the great majority of patients were female, with a mean age of 48,41 years. The liver stiffness varied between 2,90 - 75 kPa (median - 12,10 kPa). Despite a weak, but statistically significant, correlation between stiffness and steatosis ($r=0,255$, $p<0,0005$), and with intrahepatic iron ($r=0,143$, $p=0,03$) and a medium one with necroinflammatory activity ($r=0,378$, $p<0,0005$), the strongest correlation found was with fibrosis ($r=0,759$, $p<0,0005$).

The univariate regression analysis showed that fibrosis ($R^2=0,610$, $p<0,0005$), necroinflammatory activity ($R^2=0,145$, $p<0,0005$) and steatosis ($R^2=0,037$, $p=0,002$) correlated with the logarithmic value of liver stiffness. In the multiple regression analysis, all 3 variables influence independently the logarithmic transformation of stiffness. Fibrosis, activity and steatosis together account for 62,4% of the variation in liver stiffness, ($R^2=0,624$, $p<0,0005$) and

do not explain for the other 37,6%. The 3 parameters explain separately 45,95% of the percentage of R^2 , with fibrosis having the largest contribution. The difference of 16,45% (62,4%-45,95%) consists of the combined contribution of the 3 histopathological parameters to the variation in stiffness. The predictive model of the logarithmic transformation of stiffness according to fibrosis, necroinflammatory activity and steatosis can be expressed as follows:

$$\text{Liver stiffness (logarithmic transformation)} = 0,493 + 0,180*\text{fibrosis stage} + 0,034*\text{steatosis} + 0,033*\text{activity grade}$$

The model was validated on a new group of 257 patients (group B), having similar characteristics with the group used for the design of the model (group A) in what concerns the biochemical profile and distribution according to fibrosis stage. For each of the patients in group B (validation group), a new parameter was calculated (predicted liver stiffness - PLS), using the equation generated by the model. Initially, we performed a visual inspection of the match between the predicted stiffness and that measured by UTE with the Bland-Altman chart, which did not find any systematical errors in the results of the two methods. There was a good correlation coefficient between the predicted and the measured stiffness ICC = 0,751 (0,674 - 0,809, $p < 0,0005$).

In what concerns the influence of necroinflammatory activity, the results were as follows: for the same fibrosis stages (F1, F2 and F3 respectively) and the same degree of steatosis (mild at the most), severe necroinflammatory activity lead to a significant increase in liver stiffness, in comparison to the patients having mild/moderate activity - from $5,87 \pm 1,81$ kPa to $6,83 \pm 2,67$ kPa (F1 patients), from $7,06 \pm 2,52$ kPa to $8,99 \pm 4,52$ kPa (F2 patients) and, respectively, from $9,52 \pm 5,00$ kPa to $12,34 \pm 6,09$ kPa (F3 patients).

For the influence of steatosis, we found that, for the same fibrosis stages (F1 and F2), and the same degree of necroinflammatory activity (moderate - severe), the presence of steatosis lead to a significant increase in liver stiffness, from $5,89 \pm 1,64$ kPa to $7,15 \pm 2,67$ kPa (F1 patients) and, respectively, from $7,23 \pm 2,74$ to $8,55 \pm 4,67$ kPa (F2 patients).

Conclusions.

1. Liver stiffness is a complex physical parameter, variably influenced by numerous factors, not only by fibrosis.
2. In CHC patients, fibrosis, activity and steatosis influence independently the logarithmic transformation of stiffness, account together for 62,4% of the variation in stiffness, but do not explain the other 37,6%.
3. Fibrosis is the main predictor of liver stiffness, but steatosis and necroinflammatory activity can not be overlooked and may explain the variability of fibrosis within the same stage.
4. The prediction model for the logarithmically transformed stiffness according to fibrosis, necroinflammatory activity and steatosis can be expressed as follows:

$$\text{Liver stiffness (logarithmic transformation)} = 0,493 + 0,180*\text{fibrosis stage} + 0,034*\text{steatosis} + 0,033*\text{activity grade}.$$

The performance of unidimensional transient elastography in the assessment of fibrosis, portal hypertension and the carcinogenic risk in patients with hepatitis C virus infection

The present study had the following objectives:

- evaluating the performance of unidimensional transient elastography (UTE) in the assessment of fibrosis on a very large group of biopsied patients having chronic C viral hepatitis, followed prospectively in the IIIrd Medical Clinic, Cluj-Napoca;
- analysing the liver stiffness in patients having C viral cirrhosis, in order to establish diagnosis and predict complications;
- analysing the factors influencing the examination success rate;
- analysing the match between the biopsy-proven fibrosis stage and the UTE-predicted one.

Patients.

This study prospectively enrolled 743 patients having HCV infection, examined in IIIrd Medical Clinic, Cluj-Napoca between May 2007 - December 2008. All patients had positive ARN-HCV. In our group, 616 patients were scheduled for a liver biopsy in order to grade and stage their condition, and the other 127 had a certain diagnosis of C viral cirrhosis (confirmed by ultrasonography, gastroscopy and biopsy performed no more than 6 months before the elastographic examination). The latter did not undergo a new biopsy and were included in the stage 4 (according to the Metavir classification). The liver stiffness was assessed by UTE, performed compulsory on the day before the biopsy, in order to avoid the local alterations induced by the injection of anesthetic and the procedure itself.

Results.

The large majority of patients were female, with a mean age of 49,57 years.

Despite the weak, yet statistically significant correlation between liver stiffness and steatosis ($r_s=0,178$, $p<0,01$) and intrahepatic iron ($r_s=0,185$, $p<0,01$) and a moderate one to necroinflammatory activity ($r_s=0,406$, $p<0,01$), the strongest correlation found was nevertheless to fibrosis ($r_s=0,813$, $p<0,01$). The cutoff values of liver stiffness predictive for each fibrosis stage were: 5,7 kPa for $F\geq 1$ (Se 80,46%, Sp 93,10%, PPV 99,6%, NPV 16,7%, DA 83,19%); 7,5 kPa for $F\geq 2$ (Se 76,72%, Sp 82,81%, PPV 89%, NPV 66,2%, AD 78,75%); 9,1 kPa for $F\geq 3$ (Se 88,33%, Sp 89,05%, PPV 85,2%, NPV 91,4%, DA 88,47%); and, respectively, 13,2 kPa for the prediction of cirrhosis (Se 94,37%, Sp 93,7%, PPV 96,3%, NPV 97,5%, DA 93,75%)

The AUROC adjusted to the prevalence of each fibrosis stage did not differ significantly from the AUROC that was initially observed in our group: 0,923 vs 0,913 for $F\geq 1$, 0,903 vs 0,871 for $F\geq 2$, 0,954 vs 0,941 for $F\geq 3$, and, respectively, 0,986 vs 0,976 for the prediction of cirrhosis.

In cirrhotic patients, the liver stiffness varied between 7,3 - 75 kPa, with a mean of 32,58 kPa. It correlated significantly to the sex of the patients, the ASAT, ALAT, GGT, total bilirubin, alkaline phosphatase, as well as to the presence of hepatocarcinoma, esophageal varices and Child class. The mean liver stiffness is greater in patients having grade 2-3 esophageal varices, as compared with patients having no or grade 1 varices ($45,06\pm 20,49$ kPa vs $31,88\pm 16,73$ kPa, $p<0,0001$), in patients having hepatocarcinoma as compared to those without ($41,93\pm 20,66$ kPa vs $33,16\pm 18,39$ kPa, $p=0,003$) and in patients having Child B or C cirrhosis as compared to Child A patients ($44,24\pm 18,98$ kPa vs $33,23\pm 17,17$ kPa, $p<0,0001$). Of the factors correlating with liver stiffness in the univariate analysis, the multivariate analysis showed that the only ones influencing *independently* the liver stiffness in cirrhotic patients were ASAT, ALAT and the presence of esophageal varices ($p<0,001$). The assessment of liver stiffness is not reliable enough for the detection and grading of oesophageal varices to such an extent as to replace digestive endoscopy, but it could nevertheless predict the haemorrhage risk. In our study, AUROC for the prediction of esophageal varices (regardless of the degree) was only 0,672. The 28 kPa cutoff value has a 65,67% sensibility and 66,67% specificity. AUROC for the prediction of at least

grade 2 varices was only 0,686, while the 39,4 kPa cutoff value has a sensibility and specificity of 53,97% and 78,40% respectively.

The examination success rate varied between 0-100% (with a mean of 84,82%). In most of the patients (86%) we obtained a success rate of over 60%, while in 3,1% of the patients the measurement could not be performed. The patients having a low success rate (<60%) had a great BMI, a more advanced age and were mainly female. There was no significant relationship to the biochemical or histological parameters. The logistic regression analysis showed that the only factors associated independently with a success rate below 60% are the body mass index and the feminine sex.

The patients who yielded false positive results (with discordance of at least 2 stages), compared to those with concordant prediction of the fibrosis stage (to biopsy-proven one) were female, with a larger BMI, a higher ALAT and lower GGT level. The logistic regression analysis nevertheless showed that the only factors associated *independently* with false positive results are the feminine sex, large body mass index and high ALAT level. Therefore, it would be necessary to establish certain algorithms for the interpretation of liver stiffness results; these algorithms should necessarily include the anthropometric and biochemical parameters, especially transaminases.

Conclusions.

Our study proves the diagnostic performance of unidimensional transient elastography in the assessment of fibrosis, portal hypertension and carcinogenic risk in chronic C viral hepatitis, on a very large group of biopsied patients examined in a single medical centre and can, therefore, represent a first step taken towards the implementing in Romania of algorithms for non invasive fibrosis assessment, following the example of other European countries.

The contribution of unidimensional transient elastography for the fibrosis assessment in patients with chronic B viral hepatitis, in comparison to patients having chronic C viral hepatitis, according to the Ishak score

Objectives:

1. assessing the performance of UTE in the diagnosis of fibrosis on a group of biopsied patients having chronic B viral hepatitis
2. establishing the cutoff values for each fibrosis stage, according to the Ishak staging system, in chronic B viral hepatitis compared to chronic C viral hepatitis.

Patients and methods.

This study enrolled prospectively 108 patients having HBV infection and 651 patients having HCV infection, examined in the IIIrd Medical Clinic, Cluj-Napoca, between May 2007 - January 2009, scheduled for liver biopsy in order to grade and stage their condition (according to the Ishak scoring system). Their liver stiffness had already been assessed by UTE the day before the biopsy.

Results.

Unlike the HCV group, the HBV group was mainly composed of males, with slightly lower mean age and BMI: 45,75 ± 12,23 years and 25,50±4,73 kg/m² respectively. The biochemical profile did not differ significantly with the viral etiology.

The liver stiffness measured between 2,70 – 75 kPa, with a mean of 15,01 ±14,07 kPa (for the HBV patients) and 12,74 ± 12,80 kPa respectively (for the HCV patients). This technique did not yield valid measurements in 1 HBV patient (0,9%) and in 18 (2,8%) of the HCV patients, all having a BMI over 30 kg/m².

As opposed to the HCV patients, in which liver stiffness correlated strongly with fibrosis, moderately with necroinflammatory activity and weakly with steatosis, the HBV patients yielded a statistically significant correlation only to fibrosis (strong correlation) and to necroinflammatory activity (moderately), but not to steatosis. In accordance to these results, fibrosis is the main factor influencing liver stiffness in both HBV and HCV patients.

In the HBV group, the cutoff values for the prediction of each fibrosis stage according to the Ishak score were: 5,1 kPa (for $F \geq 1$), 6,6 kPa ($F \geq 2$), 7,1 kPa ($F \geq 3$), 9,1 kPa (for $F \geq 4$), 11,6 kPa (for $F \geq 5$) and 12,8 kPa (for $F \geq 6$) respectively, with very good ensuing areas under the ROC curve: 0,927, 0,900, 0,921, 0,943, 0,960 and 0,955 respectively.

Again using the Ishak score, the cutoff values for the prediction of fibrosis in HCV patients were slightly different: 4,7 kPa (for $F \geq 1$), 6,1 kPa (for $F \geq 2$), 7,5 kPa (for $F \geq 3$), 9,7 kPa (for $F \geq 4$), 13,2 kPa (for $F \geq 5$) and 14,1 kPa (for $F \geq 6$), with very good ensuing areas under the ROC curve: 0,954, 0,808, 0,846, 0,927, 0,973 and 0,970 respectively.

Conclusions.

UTE has a good performance in both HBV and HCV patients, the areas under the ROC curve being similar for the prediction of each fibrosis stage in the 2 groups, except the $F \geq 2$ and $F \geq 3$ stages, where the area under the ROC curve was better in HBV patients as compared to HCV patients.

Performance of unidimensional transient elastography in assessing the fibrosis stage in patients with non alcoholic steatohepatitis

Objectives:

- estimating the performance of UTE in the assessment of fibrosis on a group of biopsied patients having non alcoholic steatohepatitis (NASH)
- establishing the cutoff values for each fibrosis stage, in accordance to the Brunt staging system for NASH
- analyzing the factors inducing discordances between the biopsy-proven fibrosis stage and the one predicted by UTE, in NASH patients

Patients.

This study enrolled prospectively 72 NASH patients examined in the IIIrd Medical Clinic, Cluj-Napoca, between May 2007 - December 2008, scheduled for liver biopsy in order to grade and stage their condition (according to the Brunt scoring system).

Results.

The liver stiffness varied between 2,80-16,90 kPa, with a mean of $6,77 \pm 2,73$ kPa.

The mean success rate was 84,22%. No valid measurement could be obtained for 3 of the patients whereas, in 4 others, the success rate was below 60%. All these patients had a BMI of over 30 kg/m^2 . The patients that yielded a $< 60\%$ success rate had a BMI larger than those with $\geq 60\%$ success rate, but the difference was not statistically significant ($31,72 \pm 3,38$ vs $29,50 \pm 4,11$, $p=0,173$). There was no significant differences recorded between the two groups for the rest of the biochemical, antropometric or hystologic parameters, but the group was too small for a rigorous analysis of the factors leading to low success rates.

The liver stiffness correlated moderately with fibrosis ($r_s = 0,661$, $p < 0,0001$) and weakly, but statistically significant, with ballooning ($r_s = 0,385$, $p = 0,001$), lobular inflammation ($r_s = 0,364$, $p=0,002$) and steatosis ($r_s = 0,435$, $p < 0,0001$). No correlation with the type of steatosis was found ($r_s = - 0,072$, $p=0,557$). Of the factors correlating to liver stiffness, the multivariate analysis showed that the only one influencing *independently* the stiffness in NASH patients is fibrosis ($p < 0,001$).

The cutoff values of liver stiffness predictive for each fibrosis stage in NASH patients were: 5,3 kPa for the prediction of stages $F \geq 1$ (Se 93,48%, Sp 78,26%, PPV 89,6%, NPV 85,7%, AUROC 0,879); 6,8 kPa for $F \geq 2$ (Se 66,67%, Sp 84,31%, PPV 60%, NPV 87,8%, AUROC 0,789) and 10,4 kPa respectively for the prediction of severe fibrosis (Se 100%, Sp 96,87%, PPV 71,4%, NPV 100%, AUROC 0,978).

The result of the comparison between UTE-predicted fibrosis and biopsy-proven fibrosis was concordant in 85% of the cases where the biopsy had found F0, 65,4% of the F1 cases, 40% of the F2 cases and, respectively, 62,5% of the F3 cases. Most of the discordances were therefore recorded in patients with F2 proven fibrosis stage. The patients with false positive results had significantly higher ALAT levels than those with concordant results ($123,41 \pm 77,32$ vs $83,60 \pm 50,96$, $p=0,039$). No significant differences among the other biochemical, antropometric or hystological parameters were found. There were also no significant differences of all these parameters in the group of patients with concordant UTE and biopsy results, in comparison to those with false negative results.

Conclusions.

UTE has been developed as a disease staging tool. It cannot offer information on the cause of the liver disease, cannot formulate subtle differentials (for instance steatosis vs non alcoholic steatohepatitis); it cannot grade the necroinflammatory activity; it could, nevertheless, replace liver biopsy used for the assessment of progression towards cirrhosis. The maximal diagnostic accuracy can be obtained for the prediction of severe fibrosis (95,65%), while, for the prediction of $F \geq 2$ stages, the accuracy is only 75,36%.

The performance of a new elastographic method (ARFI technique) as compared to unidimensional transient elastography (Fibroscan®) in the assessment of fibrosis stages in diffuse liver diseases

Aim: apraising the performance of a new elastographic method (ARFI technique) in assessing fibrosis in a group of biopsied patients, having chronic C viral hepatitis, as compared to both the “goldden standard” (biopsy) and an already validated method (unidimensional transient elastography - Fibroscan®).

Patients and method.

This study prospectively enrolled 112 patients having CHC infection, examined in the IIIrd Medical Clinic, Cluj-Napoca, between October 15, 2008 - December 15, 2008, scheduled for liver biopsy in order to grade and stage their condition (according to the Metavir scoring system). The patients received both elastographic examinations (ARFI – with shear wave speed measurement - SWS - in m/sec - and, respectively, UTE – with liver stiffness measurements - in kPa), performed by a single examiner.

Results.

Of the 112 CHC infected patients we monitored, 10 (8,92%) did not yield any valid measurement through the ARFI tehcinque. A <60% success rate was recorded in 6 of these. There was not any UTE measurement failure recorded in patients that would yield valid results through the ARFI. While the UTE-measured liver stiffness correlated strongly with fibrosis, moerately with necroinflammatory activity and weakly with steatosis, the ARFI-measured shear wave speed correlated in a statistically significant manner only to fibrosis and necroinflammatory activity, not to steatosis. Fibrosis is the main factor correlated to the SWS assessed by the ARFI technique. We found an overall significant increase in the SWS alongside the increase in fibrosis stage ($p < 0,0001$). There is, however, a degree of overlap between adjoining stages, so that the SWS does not differ significantly in patients belonging to the F0-F1 ($p=0,493$), F1-F2 ($p=0,072$), F2-F3 stages ($p=0,965$) .

The SWS cutoff values predictive for each fibrosis stage are: 1,19 m/s for $F \geq 1$ (Se 62,07%, Sp 85,71%, PPV 96,4%, NPV 26,7%, DA 64,70%, AUROC 0,725); 1,34 m/s for $F \geq 2$ (Se 67,80%, Sp 92,86%, PPV 93%, NPV 67,2%, DA 77,45%, AUROC 0,869); 1,61 m/s for $F \geq 3$ (Se 79,07%, Sp 94,83%, PPV 91,9%, NPV 85,9%, DA 89,21%, AUROC 0,900); and, respectively, 2 m/s for the prediction of cirrhosis (Se 80%, Sp 95,45%, PPV 90,3%, NPV 90%, DA 90,19%, AUROC 0,936).

AUROC was significantly better for the UTE prediction of stages $\geq F1$ si $\geq F2$, while for severe fibrosis (F3) and cirrhosis (F4), the difference between the performances of the two methods was not statistically significant.

Conclusions.

The maximal use of the ARFI technique resides in the prediction of severe fibrosis and cirrhosis, in which case the accuracy illustrated in the area under the ROC curve is comparable to that of UTE while, in the prediction of earlier stages, UTE holds the better performance.

Performance of unidimensional transient elastography in the assessment of fibrosis in patients with CHC infection, in comparison to non invasive serum markers

Objectives:

- validating the AAR, APRI, FORNS, FIB-4 biochemical scores on a representative group of 743 patients having CHC infection, admitted to the IIIrd Medical Clinic, Cluj-Napoca;
- comparing the performance of these scores in the assessment of fibrosis with that of unidimensional transient elastography - UTE (Fibroscan[®]);
- apraising the opportunity to associate the UTE to some usual biochemical scoring systems, for the prediction of each fibrosis stage.

Patients and method.

This study prospectively enrolled 743 patients having CHC infection, examined in the IIIrd Medical Clinic, Cluj-Napoca, between May 2007 - December 2008, scheduled for liver biopsy in order to grade and stage their condition (according to the Metavir scoring system). The liver stiffness was assessed by UTE, the day prior to biopsy, and its performance in the assessment of fibrosis compared to that of the biochemical scoring systems. The following types of values were analyzed for the AAR, APRI, FORNS, FIB-4 biochemical scores:

- the cutoff values derived from the ROC curve, with maximal sum between sensibility and specificity, for the present analysis;
- the cutoff values recommended in the original studies for the prediction of significant fibrosis and cirrhosis.

Results.

The AAR, APRI, FORNS, FIB scores are correlated to fibrosis (but with a weaker correlation than that of UTE) and their mean value increases alongside the progress in fibrosis.

Despite the fact that the cutoff values of these parameters were established in the original studies, they can have a good orientative value, but researchers are recommended to perform their own studies, in order to establish the specific cutoff values for the studied population. Therefore, our values had a better accuracy than the reference ones and, furthermore, they were defined for the prediction of each fibrosis stage, not only of significant fibrosis and cirrhosis.

For the prediction of $\geq F1$ fibrosis, the best area under the ROC curve was found for UTE (0,913), followed, at a statistically significant difference, by: Fib-4 (0,822), Forns (0,815) and APRI (0,793). There were no significant differences between the 3 parameters. AAR (0,596) was far behind and it also cannot be used for the fairly accurate prediction of $\geq F1$ fibrosis.

For the prediction of $\geq F2$ significant fibrosis, the best area under the ROC curve was found for UTE (0,871), followed at a statistically significant difference, by: Forns (0,823), Fib (0,821) and APRI (0,797). There were no significant differences between the 3 parameters. AAR (0,644) was again far behind.

For the prediction of $\geq F3$ significant fibrosis, the best area under the ROC curve was found for UTE (0,941), followed by: Fib (0,873) and Forns (0,863) and then APRI (0,824). There were no significant differences between Fib and Forns, but they were both significantly more accurate than APRI. Far behind the other parameters was AAR (AUROC 0,734).

For the prediction of cirrhosis, the best area under the ROC curve was found for UTE (0,976), followed at a statistically significant difference, by: Fib (0,917) and Forns (0,915) and then APRI (0,851). There were no significant differences between Fib and Forns, but they were both significantly more accurate than APRI. Far behind the other parameters was AAR (AUROC 0,807).

Of all these biochemical scoring systems, the best seems to be the Fib score, with a 80,67% accuracy in the prediction of $\geq F1$ fibrosis, 74,92% for $\geq F2$, 80,17% for $\geq F3$ and, respectively, 85,62% for the prediction of cirrhosis. Considering that the biochemical scores involve usual lab tests, the UTE and the Fib score seem the ideal association since they *independently* influence the prediction of each fibrosis stage, except $F \geq 1$ fibrosis, influenced only by UTE. The combined use of UTE and Fib score lead to an increase in the diagnostic accuracy of UTE for all fibrosis stages.

Conclusions.

The centres that do not dispose of the elastographic method can initially use the usual biochemical scores, for a first “orientation”. The best among them is the Fib test. The centres having access to the elastographic method should interpret the liver stiffness values by taking into account these parameters, with a significant increase in diagnostic accuracy and confidence. Considering that the biochemical scores involve usual lab tests, the UTE and the Fib score seem the ideal association since they *independently* influence the prediction of each fibrosis stage, except $F \geq 1$ fibrosis, influenced only by UTE.

Optimising the usual ultrasonographic examination through the computerized images processing, in order to quantify steatosis in diffuse liver diseases

Objectives.

Proposing an inovative method of non invasive assessment of hepatic steatosis through the calculation of the attenuation coefficient (AC) of ultrasounds on the ultrasonic image; analysis of the way in which the hystological parameters influence the AC, as well as its performance in differentiating the steatosis degrees in diffuse liver diseases of various etiologies (proven by biopsy), as compared to the performance of usual ultrasonography.

Patients and method.

This study enrolled prospectively 691 patients admitted to the IIIrd Medical Clinic, Cluj-Napoca, between November 2006 - August 2008 (667 having different diffuse liver diseases and 24 healthy subjects, without any metabolic or hepatic conditions, with normal biochemical and hematological tests and a normal liver US). All patients (except the controls) were scheduled for liver biopsy in order to grade and stage their condition, the fatty infiltration being quantified as S0: fatty load between 0-5%; S1: 5-33%; S2: 33-66%; S3: >66%. In addition, fibrosis, inflammation and ballooning were assessed according to accepted scoring systems for each condition – Metavir, Ishak and Brunt for CHC, CHB and NASH respectively). The day prior to the biopsy, each patients had an ultrasonography exam performed with the GE Logiq 7 machine, using a convex transducer with a 5.5MHz frequency, following a protocol specially designed for

the purpose. Apart from the “classical” examination, ultrasound images of the right lobe at a 16 cm depth were acquired, using the same pre-established settings; the AC was then computed using a method devised by the team at the Technical University of Cluj Napoca.

Results.

We studied 691 patients (24 healthy controls, 535 with HCV infection, 36 with HBV infection and 96 NASH patients), mostly female, with a mean age of $46,62 \pm 10,25$ years. In HBV and HCV patients, the AC was significantly correlated only with the degree of steatosis, not with fibrosis or necroinflammatory activity. In exchange, in patients with NASH we found a significant correlation of the AC to the degree of steatosis, as well as ballooning, lobular and portal inflammation, but not to fibrosis. The multivariate analysis showed, however, that - of these parameters, steatosis alone can *independently* influence the AC in NASH patients.

The numerical value of the AC decreases significantly alongside the severity of steatosis. For the prediction of any degree of steatosis in NASH patients, the AUROC reaches an almost ideal value (0,951), but just the 0,739 value in HCV patients. The difference in performance remains for the prediction of other degrees of severity: for moderate/severe steatosis, the AUROC was 0,879 (for the NASH group) vs 0,790 (in the HCV group), whereas for the prediction of severe steatosis - 0,859 vs 0,752.

The following cutoff values were established for patients with diffuse liver diseases, regardless of etiology: $\leq -0,0471$ for the prediction of S0 vs S123 steatosis (Se 50,73%, Sp 92,72%, PPV 88,8%, NPV 62,4%), $\leq -0,0821$ for the prediction of S01 vs S23 (Se 79,66%, Sp 76,47%, PPV 43,1%, NPV 94,4%) and, respectively, $\leq -0,1474$ for the prediction of S012 vs S3 (Se 66,67%, Sp 91,60%, PPV 32,0%, NPV 97,9%).

The following cutoff values were established for NASH patients: $\leq -0,0795$ for the prediction of S0 vs S123 steatosis (Se 80%, Sp 96%, PPV 98,7%, NPV 55,8%), $\leq -0,1142$ for the prediction of S01 vs S23 (Se 87,72%, Sp 71,43%, PPV 73,5%, NPV 86,5%) and, respectively, $\leq -0,1605$ for the prediction of S012 vs S3 (Se 83,33%, Sp 76,47%, PPV 38,5%, NPV 96,3%).

The following cutoff values were established for HCV patients: $\leq -0,0471$ for the prediction of S0 vs S123 (Se 67,09%, Sp 70,14%, PPV 65,4%, NPV 71,7%), $\leq -0,0564$ for the prediction of S01 vs S23 (Se 86,44%, Sp 65,34%, PPV 24,5%, NPV 97,4%) and, respectively, $\leq -0,1192$ for the prediction of S012 vs S3 (Se 64,71%, Sp 88,48%, PPV 16,2%, NPV 98,6%).

The comparison between the performance of usual ultrasonographic examination and the determining of the AC in biopsied patients, shows that the major benefit of the AC use in a NASH population is the significant increase in the specificity of steatosis detection from 25,20% to 71,43% (for the detection of \geq S2) and respectively from 37,17% to 76,47% (for the detection of \geq S3), whereas, for patients having chronic C viral hepatitis in different stages of fibrosis, the benefit resides in the significant increase of the sensibility of steatosis detection from 50,64% to 67,09% (for the detection of \geq S1), from 66,10% to 86,44% (for the detection of \geq S2) and, respectively, from 47,05% to 67,41% (for the detection of \geq S3). Talking about patients with diffuse liver diseases regardless of etiology, the benefit of the AC use is the significant increase in the specificity of steatosis detection from 84,84% to 92,72% (for the detection of \geq S1), from 70,39% to 76,47% (for the detection of \geq S2) and, respectively, from 87,85% to 91,60% (for the detection of \geq S3).

Conclusions.

The attenuation coefficient (AC) can be used to develop a non invasive imaging method for the detection of steatosis that is not operator-dependent. Of all the histopathological changes present in diffuse liver diseases, the AC is only influenced by the fatty load, not by fibrosis, inflammation or ballooning and, therefore, this method may be a first step in differentiating steatosis and fibrosis on the ultrasound image. Through the use of the AC, there is a significant increase of the specificity of usual ultrasonographical examination in NASH patients, whereas, in HCV patients, there is an increase in the sensibility of steatosis detection.

PERSONAL CONTRIBUTION

Most of the studies in this thesis were performed for the first time in Romania and, some of them, for the first time in the world. These are some of the original contributions of the thesis:

- accomplishing a complex study of the contribution of unidimensional transient elastography in biopsied patients having various diffuse liver diseases;
- accomplishing, for the first time ever, a study on the quantification of the influence that different histopathological changes found in chronic C viral hepatitis have on liver stiffness, together with the devising of a predictive model;
- establishing the cutoff values of liver stiffness that are predictive for each fibrosis stage, not only significant fibrosis and cirrhosis, for the Romanian HCV patients
- establishing the normal ranges of liver stiffness on a group of biopsied patients having a normal liver;
- establishing the factors that may lead to false UTE results;
- assessing the performance of UTE in the prediction of fibrosis in chronic B viral hepatitis in comparison to chronic C viral hepatitis and establishing the cutoff values of liver stiffness predictive for *each fibrosis stage*, in reference to the Ishak scoring system;
- assessing the performance of UTE in the prediction of fibrosis in biopsied patients having non alcoholic steathepatitis;
- accomplishing a complex study assessing the usefulness of a new elastographic method for the quantification of fibrosis in diffuse liver diseases (ARFI technique), in comparison to UTE. At the time this thesis was being written, there were no in extenso articles on the subject, the method's validation studies being under way in certain European university centres;
- a comparative analysis of the performance of elastography and some biochemical scores for the prediction of each fibrosis stage, as well as the analysis of the benefit their combined use may offer;
- proposing an "invasive" method to objectify the classical ultrasonographical examination, in order to quantify liver steatosis through the automatic computing of the ultrasound attenuation coefficient on the ultrasound image, with the aid of specially designed software, and establishing the cutoff values of the attenuation coefficient predictive for each degree of steatosis in patients with diffuse liver diseases of various etiologies.

Bibliographic references: 327

CURRICULUM VITAE

PERSONAL INFORMATION

Name, surname: Monica Lupșor-Morgovan
Data and place of birth: 2nd of January, 1975, Cluj-Napoca
Residence: Cluj-Napoca, 33, Octavian Goga str, app. no. 6,
Marital status: single
Cizenship: Romanian
Email: monica.lupsor@umfcluj.ro ; mmlupsor@yahoo.com

EDUCATION

- Middle school: 1985 – 1989 - No. 6 General School, (grades V-VI), Theoretical High School no. 4, (grades VII-VIII), Cluj-Napoca
- High school: 1989 – 1993 - Theoretical High School no. 4, Cluj-Napoca.
- University: 1993 – 1999 - The Faculty of Medicine, “Iuliu Hațieganu” University of Medicine and Pharmacy Cluj-Napoca (UMF Cluj Napoca)

PROFESSIONAL ACTIVITY

- intern – Municipal Clinical Hospital, Cluj-Napoca - 2000
- General Practice resident – Clinical Hospital for Adults, Cluj-Napoca - 2001 - 2004
- General Practice specialist - 2004
- PhD student at the Medical Imaging Department, UMF Cluj-Napoca - since 2003
- at present - Radiology - Medical imaging resident; teaching assistant at the Medical Imaging Department, UMF Cluj-Napoca

Certifications: General ultrasonography – 2003
Labour medicine – 2005

Exchanges: training course in non invasive assessment of liver fibrosis by means of elastography (Fibroscan), under the supervision of Prof. Massimo Pinzani and Dr. Umberto Arena - Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi di Firenze, Italy – 2007

Postgraduate degrees:

1. Pedagogical course – 2001
2. General ultrasonography course – 2001-002
3. Practical ultrasonography course – 2002
4. Abdominal emergency ultrasonography – 2004
5. Reactive oxygen species involved in physiological and pathological processes – 2004
6. Thyroid and parathyroid ultrasound – 2005
7. Colorectal cancer screening – programme, starting point, benefits – 2005
8. Euroson Spring Course – Ultrasonography of Digestive Tumours – Cluj Napoca – 2005
9. Doppler vascular ultrasound – 2005
10. Emergency ultrasound – FAST – 2006
11. Euroschool Course – „Ultrasonography in emergencies” – Oradea, 25-26.05 2006
12. Gastroenterology, Hepatology and Digestive Endoscopy – Poiana Brașov - 14.06.2006
13. Specialist course „Ultrasound in liver disease” held during the EUROSON 2006 – Bologna, Italy
14. The Euroson School, Guidelines in Gastroenterological Ultrasound, Craiova, Romania-2007
15. Applications of iv contrast ultrasound in the diagnosis and characterizing of liver

- nodules 2007, Cluj-Napoca
16. Present interest and perspectives in infectious conditions – Cluj-Napoca, 2008
 17. Bases of interventional ultrasonography – 23-27.06.2008, Cluj-Napoca
 18. International Course in Contrast Enhanced Ultrasound of the Liver and Kidney – 2008, Hannover, Germania
 19. IBISCUS – Imaging School for contrast-enhancement ultrasound – 2009, Bucuresti, Romania

PUBLICATIONS

▪ Graduation paper

Lupșor M. Sensibility of Candida species and of some dermatophytes to antifungal drugs (1999). Scientific coordinator: Prof. Dr. Monica Junie

▪ Chapters in books (monographs, treatises, handbooks): 3

1. Lupșor M., Badea R. Unidimensional transient elastography. In Badea R, Dudea S, Mircea PM, Stamate M. Clinical ultrasonography treatise, vol III. Ed Medicala, Bucuresti, 2008. pag 675-685
2. Lupșor M., Badea R, Ștefănescu H. Non invasive assessment of liver fibrosis. In Pascu O, Grigorescu M, Acalovschi M, Andreica V. Gastroenterology. Hepatology – Basic of clinical practice. Ed. Medicală Universitară „Iuliu Hațieganu” Cluj Napoca, 2008: 390 – 396
3. Lupșor M., Badea R, Mitrea D, Vicaș C, Nedevschi S. Assessment and characterizing of steatosis, fibrosis and the reorganizing of liver parenchyma, by means of ultrasonography and computerized image analysis methods. In: M. Grigorescu, M.Beuran. Present interest in liver conditions. Ed. Medicală Universitară ”Iuliu Hațieganu” Cluj Napoca, 2008: 288 – 302

▪ Articles published in extenso: 48 articles (13 ISI quotations); First author in 12 articles

1. Lupșor M., Badea R. Imaging diagnosis and quantification of hepatic steatosis: is it an accepted alternative to needle biopsy? Romanian Journal of Gastroenterology 2005; 14(4): 419-425
2. Lupșor M., Badea R, Tripon S, Florea M, Nedevschi S, Mitrea D, Duma L, Gribovschi M. Ultrasonography contribution to the evaluation of hepatic steatosis in diabetes mellitus patients. Romanian Journal of Hepatology. 2005; 1(1): 23-31
3. Lupșor M., Badea R, Nedevschi S, Mitrea D, Florea M. Ultrasonography contribution to hepatic steatosis quantification. Possibilities of improving this method through computerized analysis of ultrasonic image. Proceedings of IEEE-TTTC International Conference on Automation, Quality and Testing, Robotics. 2006; 2: 478-483 (ISI)
4. Lupșor M., Badea R, Ștefănescu H. New perspectives in the noninvasive evaluation of liver fibrosis: ultrasonic transient elastography (FibroScan®). Romanian Journal of Hepatology. 2007; 3(1): 39-49
5. Lupșor M., Nedevschi S, Vicaș C, Badea R, Grigorescu M, Tripon S, Ștefănescu H, Radu C, Serban A, Suteu T. Estimating the fibrosis stage in the human liver tissue using image processing methods on ultrasonographic images. Preliminary results. Proceedings of the Euro-Mediterranean Medical Informatics and Telemedicine. 3rd International Conference. 2007: 311-318
6. Lupșor M., Badea R, Nedevschi S, Vicaș C, Tripon S, Ștefănescu H, Radu C, Grigorescu M. The Assessment of Liver Fibrosis using the Computerized Analysis of Ultrasonographic Images. Is the Virtual Biopsy appearing as an Option? Acta Electrotehnica 2007; 48 (4): 245-250

7. Lupșor M, Badea R, Vicaș C, Nedevschi S, Grigorescu M, Ștefănescu H, Sparchez Z, Radu C, Crișan D, Serban A. Detection of steatosis in chronic hepatitis C, based on the evaluation of the attenuation coefficient computed on the ultrasound image. *Medical Ultrasonography* 2008; 10(1): 13-20
8. Lupșor M, Badea R, Ștefănescu H, Grigorescu M, Sparchez Z, Serban A, Branda H, Iancu S, Maniu A. Analysis of histopathological changes that influence liver stiffness in chronic hepatitis C. Results from a cohort of 324 patients. *J Gastrointestin Liver Dis.* 2008; 17(2): 155-163 (ISI)
9. Lupșor M, Badea R, Vicaș C, Nedevschi S, Grigorescu M, Ștefănescu H, Radu C, Crisan D, Sparchez Z, Serban A, Branda H. Ultrasonographic diagnosis of nonalcoholic steatohepatitis based on the quantitative evaluation of the ultrasound beam behavior into the liver. *Proceedings of 2008 IEEE-TTTC International Conference on Automation, Quality and Testing, Robotics.* 2008; 3: 112-117 (ISI)
10. Lupșor M, Badea R, Ștefănescu H. Non invasive assessment of diffuse liver diseases by means of transient unidimensional elastography (Fibroscan). *Revista română de boli infecțioase* 2008; 4(11): 244-249
11. Lupșor M, Badea R, Vicaș C, Nedevschi S, Grigorescu M, Ștefănescu H, Sparchez Z, Branda H, Radu C, Crișan D, Serban A. The diagnosis performance of the attenuation coefficient computed on the ultrasonic image in comparison with the classical ultrasonographic examination, to quantify the hepatic fat content in nonalcoholic steatohepatitis patients. *Romanian Journal of Hepatology.* 2008; 4: 21-30
12. Lupșor M, Badea R, Ștefănescu H, Sparchez Z, Branda H, Serban A, Maniu A. Performance of a new elastographic method (ARFI tehnology) compared to unidimensional transient elastography in the noninvasive assessment of chronic hepatitis C. Preliminary results. *J Gastrointestin Liver Dis.* 2009; 18(3): 303-310 (ISI)
13. Fărcaș G, Miu N, Lupșor M. Juvenile reumatoid arthritis. Clinics, evolution and therapy. *Romanian Journal of Pediatrics* 2002; 2: 60-64.
14. Ionescu O, Zanc V, Lupșor D, Florea R, Lupșor M. Hydatid cyst located primarily in the left oblique pulmonary fissure. *Clujul Medical* 2002; 4: 678-682.
15. Mitrea D, Nedevschi S, Fratila B, Lupșor M. Texture-based method in biomedical image recognition of diffuse liver diseases. *International Conference on System Theory, SINTES 12 Proceedings.* 2005; 3: 629-634
16. Andrei A, Badea R, Lupșor M, Cosgarea R, Hica S, Antofie G, Ionescu I, Avram B. Ultrasonographic features of cutaneous malignant melanoma – a preliminary study. *Maedica a Journal of Clinical Medicine* 2006; 1(1): 13-22
17. Badea R, Ștefănescu H, Lupșor M, Sparchez Z, Branda H, Pop T, Tripon S, Grigorescu M, Nedevschi S, Stoian I, Popița V, Mitrea D, Căpățană D, Dancea O, Suteu O, Neamțiu L. Screening and surveillance in liver cirrhosis. Actual trends for the early detection of hepatocellular carcinoma. Is the Telehepascan project a viable option? *Romanian Journal of Hepatology* 2006; 2(1): 27-35
18. Badea R, Lupșor M, Ștefănescu H, Nedevschi S, Mitrea D, Serban A, Vasile T. Ultrasonography contribution to the detection and characterization of hepatic restructuring: Is the „virtual biopsy” taken into consideration? *J Gastrointestin Liver Dis.* 2006; 15(2): 189-194
19. Badea R, Andrei A, Cosgarea R, Avram B, Lupșor M, Ionescu I, Vasile T, Hica S, Antofie G. The contribution of ultrasonography in the diagnosis and staging of malignant skin melanoma. *Revista Romană de Ultrasonografie* 2006; 8 (1-2): 9-20
20. Ștefănescu H, Badea R, Lupșor M, Stoian I, Schiau CI, Dancea O. Telescreening system for the early detection of hepatocellular carcinoma. *IEEE-TTTC International Conference on Automation, Quality and Testing, Robotics.* 2006; 2: 473-477 (ISI)

21. Suteu T, Badea R, Golea A, Lupsor M. The diagnostic contribution of ultrasonography in the assessment of acute epigastric pain. *Revista română de Ultrasonografie* 2006; 8 (4): 219-228
22. Mitrea D, Nedevschi S, Cenan C, Lupsor M, Badea R. Exploring Texture-Based Parameters for Noninvasive Detection of Diffuse Liver Diseases and Liver Cancer from Ultrasound Images. *Proceedings of the 8th WSEAS International Conference on Mathematical Methods and Computational Techniques in Electrical Engineering*. 2006; 518-363
23. Badea R, Socaciu M, Lupsor M, Mosteanu O, Pop T. Evaluating the Liver Tumors Using Three-Dimensional Ultrasonography. A Pictorial Essay. *J Gastrointest Liver Dis*. 2007; 16: 85-92. (ISI)
24. Mitrea D, Nedevschi S, Cenan C, Lupsor M, Badea R. Exploring Texture-Based Parameters, Noninvasive Characterization and Modelling of Diffuse Liver Diseases and Liver Cancer from Ultrasound Images. *WSEAS Transactions on Computers*. 2007; 2 (6): 283-291
25. Moşteanu O, Pop T, Badea R, Lupsor M, Ştefănescu H, Raica P, Vătăjelu I, Miclea L. Role of Imaging and Modelling in Hepatocellular Carcinoma Angiogenesis Noninvasive Assessment. *Acta Electrotehnica* 2007; 48 (4): 207-210
26. Mitrea D, Nedevschi S, Mitrea P, Lupsor M, Badea R, Grigorescu M, Ştefănescu H, Tripon S, Radu C. Texture-Based Methods and Data Mining in Ultrasound Images for Diffuse Liver Diseases Severity Characterization. *Acta Electrotehnica* 2007; 48 (4): 211-216
27. Pop T, Moşteanu O, Badea R, Lupsor M, Tripon S, Raica P, Manişor M, Miclea L. Role of Imaging and Modelling in Tumoral Liver Blood Flow Assessment. *Acta Electrotehnica* 2007; 48 (4): 223-227
28. Stefanescu H, Badea R, Lupsor M, Tripon S, Pop T, Dancea O, Capatâna D, Stoian I, Cazan R, Nedevschi S, Mitrea D, Marita T, Neamtu L, Popita V. Telemedicine Network for Ultrasound Screening of HCC. *Acta Electrotehnica* 2007; 48 (4): 107-110.
29. Mitrea D, Nedevschi S, Lupsor M, Badea R. Texture-based approach for Building the Imagistic Model of Hepatocellular Carcinoma. *Proceedings of The 13th International Symposium on System Theory, Automation, Robotics, Computers, Informatics, Electronics and Instrumentation SINTES 13*. 2007: 68-73
30. Mitrea D, Nedevschi S, Lupsor M, Badea R, Coman I. Exploring the textural parameters of ultrasound images to build an imagistic model for prostatic adenocarcinoma. *ACAM Scientific Journal* 2007; 16 (3):11-19
31. Vicas C, Nedevschi S, Lupsor M, Badea R, Stefanescu H. Fibrosis detection from ultrasound imaging. The influence of necro-inflammatory activity and steatosis over the detection rates. *Journal of Automation, Computers, Applied Mathematics* 2007; 16 (3): 27-33
32. Vicas C, Nedevschi S, Lupsor M, Badea R, Grigorescu M. Steatohepatitis Detection from Ultrasound Images Using Attenuation and Backscattering Coefficients. *Journal of Automation, Computers, Applied Mathematics* 2007; 16 (3): 20-26
33. Mitrea D, Nedevschi S, Lupsor M, Badea R. Textural models based on ultrasound images for the detection of hepatocellular carcinoma in early and advanced stages. *International journal of computers* 2008; 1(2): 66-73
34. Mitrea D, Nedevschi S, Lupsor M, Badea R. Building the imagistic textural model of the liver pathological stages for the early detection of hepatocellular carcinoma based on ultrasound images. *7th WSEAS Int Conf on Applied Computer & applied computational science (ACACOS'08)*, Hangzhou, China, april 6-8. 2008; 764-771 (ISI)
35. Grigorescu M, Radu C, Lupsor M, Vicaş C, Nedevschi S, Badea R, Spârchez Z, Crisan D, Serban Al. Comparison between attenuation coefficient computed on the ultrasound

- image and a biological marker, adiponectin, in the diagnosis of steatosis in non-alcoholic fatty liver disease. Proceedings of 2008 IEEE-TTTC International Conference on Automation, Quality and Testing, Robotics. 2008; 3: 118-122 (ISI)
36. Mitrea D, Nedevschi S, Lupsor M, Badea R. Exploring the textural parameters obtained from ultrasound images for modelling the liver pathological stages in the evolution towards hepatocellular carcinoma. Proceedings of 2008 IEEE-TTTC International Conference on Automation, Quality and Testing, Robotics. 2008; 3: 128-133 (ISI)
 37. Cazan R, Dancea O, Capatana D, Stefanescu H, Badea R, Lupsor M, Stoian A. Hepatocellular carcinoma tele-screening system. Proceedings of 2008 IEEE-TTTC International Conference on Automation, Quality and Testing, Robotics. 2008; 3: 149-154 (ISI)
 38. Mosteanu O, Pop T, Raica P, Lupsor M, Socaciu M, Miclea L, Badea R. Hepatocellular carcinoma angiogenesis assessment- role of ultrasound and mathematical modelling. Proceedings of 2008 IEEE-TTTC International Conference on Automation, Quality and Testing, Robotics. 2008; 3: 171-175 (ISI)
 39. Radu C, Grigorescu M, Crisan D, Lupsor M, Constatin D, Dina L. Prevalence and associated risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in hospitalized patients. J Gastrointestin Liver Dis 2008; 17: 255-260 (ISI)
 40. Badea R, Lupsor M, Stefanescu H, Vicaş C, Mitrea D, Socaciu M, Nedevschi S. Integrated procedures of evaluating the hepatic morphology, for the non-invasive detection and quantification of steatosis and fibrosis based on the ultrasound diagnosis. Automat. Comput, Appl. Math. 2008; 17(1): 1-11
 41. Nedevschi S, Vicaş C, Lupsor M, Badea R, Grigorescu M. The employment of textural and non textural image analysis algorithms in assessing the diffuse liver diseases. Automat. Comput, Appl. Math. 2008; 17(1): 12-17
 42. Badea R, Pop T, Socaciu M, Moşteanu O, Cărăiani C, Raica P, Manișor M, Miclea L, Mitrea D, Lupsor M, Nedevschi S. The value of the ultrasound image processing procedures, combined with circulation assessment and mathematical modelling techniques for HCC characterization, nature specification and disease prognosis. Automat. Comput, Appl. Math. 2008; 17(1): 18-27
 43. Mitrea D, Nedevschi S, Mitrea P, Lupsor M, Socaciu M, Pop T, Mosteanu O, Badea R. The imagistic textural model of hepatocellular carcinoma. Comparison, discussions, conclusions. Automat. Comput, Appl. Math. 2008; 17(1): 28-35
 44. Florea M, Barbu ST, Crisan M, Silaghi H, Butnaru A, Lupsor M. Spontaneous external fistula of a hydatid liver cyst in a diabetic patient. Chirurgia 2008; 103 (6): 695-698 (ISSN:1221-9118) (ISI)
 45. Pop TA, Moşteanu O, Badea R, Socaciu M, Lupsor M. Value of Doppler ultrasonography in the depiction of changes in hepatic hemodynamics due to primary liver tumours. Medical Ultrasonography 2008; 10(2): 83-88
 46. Belciug S, Lupsor M, Badea R. Features selection approach for non-invasive evaluation of liver fibrosis. Annals of the University of Craiova, Math. Comp. Sci. Ser. 2008; 35: 15-20
 47. Badea R, Cheţan D, Lupsor M, Socaciu M, Stefănescu H, Procopeţ B. Imaging diagnosis of the portal vein thrombosis. Ethiopathogenical and clinical considerations. The importance of the ultrasound technique and of some complementary ultrasounds based procedures. Romanian Journal of Hepatology. 2008; 4 (2-3): 49-55
 48. Belciug S, Lupsor M. A multi-layer based procedure for detecting liver fibrosis. Annals of University of Craiova, Math. Comp. Sci. Ser. 2009; 36(1): 64–70

▪ **Papers published in conference proceedings:** 66 papers (34 as first author)

▪ **Oral papers presented at various conferences:** 33 presentations at national and international congresses, as invited speaker.

AWARDS

1. *Award of the Romanian Federation for Diabetes, Nutrition and Metabolic Disorders* for the papers: “Contribution of ultrasonography in the assessment of hepatic steatosis in patients having diabetes mellitus” – paper presented at the IVth National Congress of the Romanian Federation for Diabetes, Nutrition and Metabolic Disorders Congress, 16-18th of November 2005, Cluj-Napoca.
2. *Annual award of the Romanian Society of Ultrasonography in Medicine and Biology* for the paper „Assessment of the evolution of hepatic steatosis by means of computerized analysis of the ultrasound image” – paper presented at the poster session at the VIIIth National Conference of the Romanian Society of Ultrasonography in Medicine and Biology - Oradea 27-28th of May 2006.
3. *Annual award of the Romanian Society of Ultrasonography in Medicine and Biology* for the paper „Is it possible to distinguish the fibrosis stages in chronic viral hepatitis C by means of ultrasonography optimized by the computerized image analysis?” - paper presented at the poster session at the VIIIth National Conference of the Romanian Society of Ultrasonography in Medicine and Biology - Craiova 02-03th of June 2007.
4. *1st prize in the poster session at the XVIIth National Hepatology Congress*, for the paper „Utility of unidimensional transient elastography (Fibroscan) in the assessment of fibrosis in C viral hepatitis - preliminary data.” – paper presented at the poster session at the XVIIth Hepatology Congress, Bucharest, Romania, 28-29th of September 2007
5. *Award of the UEGF 2008 Scientific Committee*, Viena (United European Gastroenterology Week) in the form of a travel grant for the paper „The performance of attenuation coefficient computed on the ultrasound image in quantifying liver steatosis in chronic hepatitis C patients”.
6. *Award of the Romanian Society of Ultrasonography in Medicine and Biology* for the best oral presentation at the XIIth National Conference of the Romanian Society of Ultrasonography in Medicine and Biology, Bucharest, 6-7th of May 2009: „Performance of the ultrasonic attenuation coefficient compared to usual ultrasonography in the quantifying of steatosis in patients with non alcoholic steatohepatitis”.
7. *1st prize in the poster session at the XIXth National Hepatology Congress*, Bucharest, 10-12th of September 2009, for the paper „Non invasive assessment of fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis by means of unidimensional transient elastography (Fibroscan)”.
8. *Award of the EASL Scientific Committee (‘European Association for the study of the liver’)* in the form of a “travel grant” for the paper “The diagnosis performance of the attenuation coefficient computed on the ultrasonic image in comparison with the classical ultrasonographic examination, to quantify the hepatic fat content in nonalcoholic steatohepatitis patients”, accepted for presentation at the “EASL Special Conference on NAFLD/NASH and related metabolic disease”, Bologna, Italy, 24-26th of September 2009
9. *Award of the UEGW 2009 Scientific Committee* (United European Gastroenterology Week) in the form of a „travel grant” for the paper „The performance of liver stiffness measurements for the diagnosis of fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis” accepted for presentation at the UEGW, London, 21-25th of November 2009.

CITATIONS BY OTHER AUTHORS on PubMed:

- the articles for which I was first author were cited in 22 papers published abroad
- the articles for which I was co-author were cited in 9 papers published abroad

-

MEMBER OF PROFESSIONAL ASSOCIATIONS

- Member of the Romanian Society of Ultrasonography in Medicine and Biology a (SRUMB)
- Member of the European Federeation of Ultrasonography in Medicine and Biology al (EFSUMB)
- Member of the European Society of Radiology (ESR)
- Member in the Romanian Association for the Study of the Liver (ARSF)

MEMBER ON THE TEAMS OF VARIOUS RESEARCH PROJECTS

- 2005-2008: TELEHEPASCAN "Ultrasonographical tele-assistance in the Screening and Monitoring of Heaptocarcinoma". Coordinator: UMF – prof Radu Badea.
- 2005-2008: INTELPRO „Intelligent system for the assistance of therapeutic decision in prostate cancer patients”. CEEX 18/2005 (coordinator: UTC prof S. Nedevschi).
- 2006-2008: SIDEF „Intelligent System for the Non invasive Detection and Evaluation of Fibrosis, Restructuring and Dysplasic Liver Nodules by means of 2D/3D Ultrasonography and Molecular Markers” CEEX 71/2006. Coordinator UMF - prof R Badea.
- 2006-2008: ANGIOTUMOR „Evolution prediction and response estimation in the treatment of malignant tumors, by morphologic and hemodynamic modelling, using imaging, mathematical and artificial intelligence techniques” CEEX 138/2006. Coordinator UMF - prof Radu Badea.
- 2006 -2008: FINALISM „Non alcoholic fatty liver disease, C viral hepatitis and biliary lithiasis - Componentes of the metabolic syndrome. Clinical epidemiology, pathogenetics, non invasive diagnosis” CEEX 94/2006. Coordinator – UMF, Prof Dr. M Grigorescu
- 2006-2008: TROY “Endoscope Capsule using Ultrasound Technology”, project financed by the European Commission through the 6th Framework Programme Programul; project code: PC-6 COOP-CT-2006 no 033110
- 2007-2010: SONOFIBROCAST “Algorithm for the staging and prediction of liver fibrosis evolution using non invasive ultrasonographic techniques, optimized through statistical and image analysis " Coordinator: UMF Cluj - Prof dr Radu Badea
- 2008-2011: SERENO. Early non invasive diagnosis of the photoinduced cutaneous senescence. Complex hystological, cinical and imaging studies. CNCSIS Project PN-II-ID-PCE-2008-2. Coordinator Maria Crisan.
- 2008- 2011: HEMOSEP. Expert system for the non invasive prognosis of the evolution of chronic liver diseases through the analysis of biological and portal hemodynamic parameters. Project 12-131/2008. Coordinator Conf Dr Simona Clichici
- 2008-2011: SIMTECH Partnership for the development and implementation of methods to initiate in, train and improve the endoscopic and ultrasonographic techniques by means of medical simulators. PC 92129 / 2008 Project manager: Prof O Pascu
- 2008-2011: The metabolic syndrome and non alcoholic fatty liver disease: risk factors for digestive cancers. Director – prof Mircea Rusu

PARTICIPATION AT SCIENTIFIC CONFERENCES: 57

FOREIGN LANGUAGES: English, French