



ȘCOALA DOCTORALĂ

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Markeri neinvazivi utili pentru caracterizarea evoluției și stabilirea atitudinii terapeutice în hipertensiunea portală complicată cu varice esofagiene din cirozele hepatice

Doctorand **Adriana Bințișan**

Conducător științific **Prof. dr. Petru - Adrian Mircea**

Cluj-Napoca 2016

CUPRINS

INTRODUCRE	15
STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	
1. Ciroza hepatică și hipertensiunea portală complicată cu varice esofagiene	21
1.1. Introducere	21
1.2. Stadializarea cirozei hepatice	21
1.3. Hipertensiunea portală complicată cu varice esofagiene din ciroza hepatică: cauze și consecințe	23
2. Diagnosticul varicelor esofagiene	25
2.1. Evaluarea neinvazivă a varicelor esofagiene prin măsurarea gradientului venos hepatic.....	25
2.2. Evaluarea minim invazivă a varicelor esofagiene. Rolul endoscopiei digestive superioare	26
2.3. Evaluarea neinvazivă a varicelor esofagiene	28
2.3.1. Rolul markerilor și a scorurilor serice ale fibrozei hepatice	29
2.3.1.1. Markerii serici direcți ai fibrozei hepatice	30
2.3.1.2. Scoruri serice simple ale fibrozei hepatice	31
2.3.2. Rolul ultrasonografiei în scară și Doppler	34
2.3.3. Rolul elastografiei tranzitorii (FibroScan)	38
2.3.4. Rolul scorurilor compozite complexe	40
2.3.5. Rolul tehnicilor imagistice secționale	42
3. Tratamentul hipertensiunii portale în ciroza hepatică	45
3.1. Profilaxia pre-primară	45
3.2. Profilaxia primară	45
CONTRIBUȚIA PERSONALĂ	
1. Introducere	51
2. Obiective	52
3. Metodologie generală	52
3.1. Caracteristici generale ale eșantionului studiat	52
3.2. Metode de diagnostic	54
3.2.1. Ultrasonografia în scară gri și Doppler	54
3.2.2. Măsurarea rigidității hepatice	54
3.2.3. Endoscopia digestivă superioară	55
3.2.4. Markerii serici direcți, scoruri simple și compozite complexe ale fibrozei hepatice	55
3.2.5. Tehnici imagistice secționale (RMN)	56
3.3. Analiza statistică	56
4. Rezultate - caracteristicile generale ale eșantioanelor studiate	58
5. Studiul I. Scorurile serice au valențe predictive în diagnosticul varicelor esofagiene la pacienții cu ciroză hepatică	61
5.1. Introducere	61
5.2. Scopul studiului.....	61
5.3. Material și metodă	62
5.4. Rezultate	63
5.4.1. Caracteristici generale ale eșantionului studiat	63
5.4.2. Performanța markerilor serici direcți, a scorurilor serice simple și compozite ale fibrozei hepatice în diagnosticul apariției VE	64

5.4.3. Performanța markerilor serici direcți, a scorurilor serice simple și compozite ale fibrozei hepatice în diagnosticul VE mari	67
5.5. Discuții	71
5.6. Concluzii	79
6. Studiul II. Compararea a cinci parametri Doppler în predicția neinvazivă a varicelor esofagiene la pacienții cu ciroză hepatică	81
6.1. Introducere	81
6.2. Scopul studiului	82
6.3. Material și metodă	82
6.3.1. Evaluarea morfologică hepato-spleno-portală prin US	82
6.3.2. Evaluarea circulației splanhnice prin USD	83
6.4. Rezultate	83
6.4.1. Caracteristici generale ale eșantionului studiat	83
6.4.2. Relația dintre parametrii Doppler și prezența VE	84
6.4.3. Relația dintre parametrii Doppler și prezența VE mari	87
6.5. Discuții	87
6.6. Concluzii	89
7. Studiul III. Rigiditatea hepatică măsurată prin elastografie tranzitorie poate prezice prezența varicelor esofagiene la pacienții cu ciroză hepatică	91
7.1. Introducere	91
7.2. Scopul studiului	91
7.3. Material și metodă	92
7.4. Rezultate	92
7.4.1. Caracteristici generale ale eșantionului studiat	92
7.4.2. Relația dintre rigiditatea hepatică și prezența VE	92
7.4.3. Relația dintre rigiditatea hepatică și prezența VE mari	93
7.5. Discuții	94
7.6. Concluzii	96
8. Studiul IV. Rolul RMN în diagnosticul și caracterizarea circulației portale și a varicelor esofagiene	97
8.1. Introducere	97
8.2. Ipoteza de lucru	98
8.3. Material și metodă	98
8.3.1. Evaluarea RMN a sistemului vascular splanhnic	99
8.3.2. Evaluarea US și USD a sistemului vascular splanhnic	100
8.3.3. Reconstrucția sistemului venos port	100
8.3.4. Generarea suprafețelor și a volumelor	101
8.3.5. Rezolvarea modelului prin intermediul CFD	101
8.4. Rezultate	101
8.4.1. Caracteristicile generale ale eșantionului studiat	101
8.4.2. Acuratețea stadializării VE prin examinare RMN	104
8.4.3. Validarea modelului matematic - aspecte morfologice	105
8.4.4. Evaluarea fiabilității modelului matematic - aspecte de dinamică a fluxului studiat.....	106
8.5. Discuții	108
8.6. Concluzii	112
10. Model complex de diagnostic neinvaziv al varicelor esofagiene	113
11. Concluzii generale (sinteza)	117
12. Originalitate și contribuții inovative	119
REFERINȚE	121

Cuvinte cheie: hipertensiunea portală (HTP), varice esofagiene mici (VE_m), varice esofagiene mari (VE_M), hemoragia digestivă superioară (HDS), gradient de presiune venoasă portală (HVPG), ultrasonografia (US), ultrasonografia Doppler (USD), rigiditate hepatică (RH), rezonanța magnetică nucleară (RMN), Fibrotest (FT), Scor Lok (SL), Scor Forns (SF).

INTRODUCERE

Fibroza hepatică reprezintă elementul cheie în evoluția hepatopatiilor cronice, fiind cel mai important factor care contribuie la creșterea rezistenței vasculare și implicit a presiunii în sistemul venos port în stadiile incipiente ale hipertensiunii portale (HTP). Evaluarea stadiului hepatopatiei are o importanță diagnostică și terapeutică semnificativă atât în ceea ce privește urmărirea eficienței terapiei cât și în protocoalele de monitorizare post-terapeutică. Biopsia hepatică (BH), măsurarea HVPG și EDS sunt considerate investigații de elecție pentru evaluarea fibrozei hepatice respectiv a VE, însă sunt invazive și, atunci când sunt utilizate în programele de screening, sunt asociate cu o complianță scăzută din partea pacienților, mai ales a celor complet asimptomatici. Se impune, așadar, identificarea unor modalități alternative, neinvazive, de diagnostic a HTP, respectiv a VE care să evite dezavantajele BH, EDS și HVPG, păstrând însă valoarea diagnostică și predictivă a acestora.

În cadrul acestei teze de doctorat mi-am propus să evaluez aportul metodelor neinvazive de diagnostic cunoscute și disponibile în prezent pentru predicția prezenței varicelor esofagiene, respectiv a VE mari. Am dorit să ofer o imagine de ansamblu asupra rolului lor în stadializarea hepatopatiilor cronice și a valorii lor predictive pentru prezența VE și, de aceea, am evaluat atât markeri serici direcți, scoruri serice simple și compozite complexe ale fibrozei hepatice, cât și parametri elastografici, ultrasonografici, Doppler și angio-RMN.

Cercetarea de față a fost posibilă prin finanțarea oferită de grantul cu titlul: "*Sistem expert pentru prognoza neinvazivă a evoluției afecțiunilor hepatice cronice prin analiza parametrilor biologici și de hemodinamică portală - HEMOSEP-*, director de grant: Conf. dr. Simona Clichici, PNCDI - 12-131/2008") care a investigat problema diagnosticului neinvaziv al hepatopatiilor cronice prin prisma analizei parametrilor biologici și a hemodinamicii hipertensiunii portale.

Teza cuprinde două secțiuni distincte: o scurtă prezentare a stadiului actual al cunoașterii care cuprinde datele necesare pentru stabilirea ipotezei de lucru a cercetării: "care sunt metodele neinvazive care caracterizează apariția VE, respectiv a VE mari, disponibile la ora actuală în literatura de specialitate?" urmată de o secțiune largă în care prezintă rezultatele cercetărilor personale efectuate pe această temă rezumate în patru capitole. În ultimul capitol al lucrării de doctorat am propus un model de diagnostic și orientare a strategiei terapeutice la pacienții cu ciroză hepatică complicată cu varice esofagiene.

CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

Studiile au fost aprobate de Comitetul de Etică al Universității de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca. Studiul a fost de tip prospectiv și s-a desfășurat în perioada 2008-2011 în Clinica Medicală I, Departamentul de Gastroenterologie al SCJU, Cluj-Napoca. Au fost considerați eligibili pacienții cu ciroză hepatică virală (B, C, B+D), alcoolică sau mixtă (alcoolică și virală). Aceștia au fost evaluați biologic, endoscopic, ultrasonografic în scară gri și Doppler și prin măsurarea rigidității hepatice și angio-RMN al sistemului venos port.

Loturile de studiu au fost împărțite în 4 grupe: fără VE, cu VE (grd.1, 2 și 3), VE mici (fără VE și VE grd 1), VE mari (grd.2 și 3) și au cuprins în total 60 pacienți.

Analiza statistică a prezentei lucrări a fost de tip descriptiv și inferențial. Prelucrarea statistică s-a realizat cu ajutorul mediului avansat de programare statistică și grafică, R versiunea 3.2.2 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) și IBM SPSS v.20 (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY: IBM Corp).

Studiul I. Scorurile serice au valențe predictive în diagnosticul varicelor esofagiene la pacienții cu ciroză hepatică

Scopul studiului. S-au comparat performanțele a patru markeri direcți ai fibrozei, a trei scoruri serice și a patru scoruri compozite complexe în diagnosticul prezenței și a evoluției VE.

Material și Metodă. Au fost determinați următorii parametri: markeri indirecți ai fibrozei hepatice (probe biologice uzuale pe baza cărora s-au calculat scorurile serice de fibroză) și markeri direcți ai fibrozei hepatice (acidul hialuronic (AH), laminina (LAM), MMP-2, YKL-40). Au fost calculate următoarele scoruri, conform formulelor din literatură: Scor Forns (SF), Scor Lok (SL), scor de risc al VE, TDS = trombociti/diametrul lung al splinei, LSPS=rigiditatea hepatică × trombociti/diametrul lung al splinei), FibroTest (FT) calculat folosind softul de la BioPredictive, Paris. Am imaginat de asemenea un scor compozit nou: raportul număr trombociti /aria splinei (TAS) , pe care l-am evaluat prin prisma capacității sale predictive pentru diagnostic

Într-o primă etapă am analizat performanța markerilor direcți, a scorurilor serice și a celor compozite ale fibrozei hepatice în detectarea VE iar în cea de-a doua etapă am analizat performanța aceluiași markeri în detectarea VE_M.

Rezultate. Cea mai mare capacitate de diagnostic a prezenței VE le-au avut următorii parametri: FibroTest (valoare cut-off=0.33, AUROC=0.99, Se=97.87%, Sp=100%, acuratețe diagnostică=98.33%), LSPS (valoare cut-off=1.69, AUROC=0.979, Se=95.74%, Sp=100%, acuratețe diagnostică=96.67%), scorul Lok (valoare cut-off=0.42, AUROC=0.978, Se=97.87%, Sp=100%, acuratețe diagnostică=98.33%), scorul VE (valoare cut-off=-0.66, AUROC=0.97, Se=91.49%, Sp=92.31%, acuratețe diagnostică=91.67%) și TDS (valoare cut-off<1210, AUROC=0.95, Se=91.49%, Sp=91.31%, acuratețe diagnostică=91.67%). Analiza multivariată a arătat că între markerii de studiu nu am găsit diferențe semnificative statistic în privința capacității de diagnostic a prezenței VE ($p>0.0018$).

Din cei zece parametri studiați, doar doi, YKL40 și FibroTest-ul, s-au impus în diagnosticul VE_M. Astfel, FT la o valoare prag=0.6, a avut AUROC=0.92, Se=100%, Sp=78.57%, acuratețe diagnostică = 90%, iar YKL-40 la o valoare prag =200.3ng/ml, a avut AUROC=0.95, Se=90.63%, Sp=92.86%, acuratețe diagnostică=91.67. Analiza multivariată a arătat că singura diferență semnificativă a fost între aria de sub curba ROC asociată lui YKL40 și TAS ($p=0.001$). Între cei doi markeri, TAS și YKL40, capacitatea predictivă mai bună pentru diagnosticul VE_M a avut-o YKL40.

Concluzii. Prezentul studiu a confirmat poziția bună pe care se situează în literatură scorul Lok, TDS, LSPS și scorul de risc a VE, din punct de vedere al capacității diagnostice. În ceea ce privește predicția prezenței VE_M, doi parametri au avut o capacitate de diagnostic excelentă, YKL40 și FibroTest, restul având valori AUROC cuprinse între 0.70 și 0.90, ceea ce îi califică drept markeri cu capacitate de predicție pentru diagnosticul VE_M acceptabilă.

Studiul II. Compararea a cinci parametri Doppler în predicția neinvazivă a varicelor esofagiene la pacienții cu ciroză hepatică

Scopul studiului a fost de a analiza rolul parametrilor Doppler în diagnosticul neinvaziv al VE și de predicție a gradului VE, așa cum este el stabilit prin EDS la pacienții cu ciroză hepatică.

Material și Metodă. Metodologia de examinare a respectat protocoalele internaționale de examinare pentru evaluarea morfologică a ficatului, a splinei și a vaselor intrabdominale: dimensiuni, formă, structură, ecogenitate. Vasele din sistemul venos port investigate au fost: trunchiul venei porte și ramurile sale intrahepatice, artera hepatică, venele supraheptice, vena și artera splenică și vena mezenterică superioară. După examinarea în scară gri, aceste vase au fost evaluate prin tehnici Doppler color și spectral pentru evaluarea prezenței/absenței fluxului sanguin, precum și pentru precizarea caracteristicilor sale și a parametrilor de viteză.

Au fost calculați următorii indici conform formulelor din literatura de specialitate: Indexul Hipertensiunii Portale (IHTP), Indexul Doppler de Perfuzie (IDP), Indexul Hemodinamic al Ficatului (PV_{r1}), Rezistența Vasculară Portală (RVP), Index Spleno-Portal (ISP).

Examinarea Doppler s-a desfășurat folosind o frecvență scăzută de repetiție a pulsului (750-1200Hz). Filtrul de perete a fost setat între 0-50Hz. Boxa de culoare a fost micșorată cât mai mult posibil, iar amplificarea culorilor a fost ajustată pentru a se obține o imagine fără artefacte.

Rezultate.

Relația dintre parametrii Doppler și prezența VE. Din cei cinci indecși Doppler, doar trei (PV_{r1} , RVP, ISP) au reușit să se impună în caracterizarea prezenței VE. La o valoare cut-off a $PV_{r1} \geq 0.66$, valoarea AUROC a fost de 0.83, Sp=92%, Se=65%, și o acuratețe diagnostică=71%. La o valoare cut-off a RVP > 17.66, valoarea AUROC a fost de 0.90, Sp=76%, Se=76%, acuratețe diagnostică=80%. La o valoare cut-off > 4.77 ISP a avut o AUROC=0.85, Se=63%, Sp=92%, acuratețe diagnostică=70%. Rezultatele analizei multivariate au arătat că indecșii PV_{r1} , RVP, ISP au o capacitate de diagnostic similară, între estimările AUROC neexistând diferențe semnificative statistice ($p > 0.0018$).

Relația dintre parametrii Doppler și prezența VE mari. Toți parametrii Doppler au fost analizați pentru predicția VE_M . Nici unul dintre indecșii Doppler studiați nu au reușit să atingă performanțele dorite, valoarea AUROC fiind ≤ 0.75 , cu o acuratețe diagnostică cuprinsă între 65-71%, Sp și Se mică (<65.6%, respectiv <78.6%).

Concluzii. Am identificat trei indecși - PV_{r1} , RVP și ISP, care la valori cut-off de 0.66, 17.66 respectiv 4.77 au valențe de predicție a prezenței VE la pacienții cu ciroză hepatică.

Studiul III. Rigiditatea hepatică măsurată prin elastografie tranzitorie poate prezice prezența varicelor esofagiene la pacienții cu ciroză hepatică

Scopul studiului. În acest studiu am propus evaluarea aportului măsurării rigidității hepatice în predicția neinvazivă a complicațiilor HTP (prezența VE de orice grad și a VE_M) în ciroza hepatică.

Material și Metodă. Examinarea s-a efectuat în cadrul Institutului de Hepatologie și Gastroenterologie Cluj-Napoca, Clinica Medicală III, Departamentul de Imagistică Medicală. Pentru a obține o măsurătoare validă s-au respectat indicațiile producătorului și parametrii validați anterior.

Rezultate.

Relația dintre rigiditatea hepatică și prezența VE. Rezultatele analizei ROC pentru caracterizarea prezenței VE folosind măsurarea RH au evidențiat la o valoare cut-off a RH >15kPa, o valoare a ariei de sub curba ROC de 0.96. Parametrul RH a avut o bună capacitate de discriminare a prezenței VE relevată printr-o sensibilitate (95.7%) și specificitate (100%) foarte bună. Relația dintre rigiditatea hepatică și prezența VE mari. La o valoare cut-off a RH > 28.80 kPa, AUROC a fost considerată foarte bună, de 0.90. Parametrul RH a avut o bună capacitate de discriminare a prezenței VE mari, relevată printr-o sensibilitate și specificitate bune (87.2% respectiv 82.76%), o acuratețe diagnostică de 85%.

Concluzii. Măsurarea RH are un rol important în predicția apariției VE, o valoare a rigidității hepatice >15kPa sugerând posibilitatea prezenței VE, iar o valoare >28kPa indicând un risc major de prezență a VE_M. EDS rămâne investigația de elecție în diagnosticul și urmărirea riscului de sângerare din VE asociate cirozelor hepatice.

Studiul IV. Rolul RMN în diagnosticul și caracterizarea circulației portale și a varicelor esofagiene

Scopul studiului. Într-o primă etapă, am propus să studiez capacitatea RMN-ului de a detecta VE și a stabili gradul lor urmând ca în a doua etapă să investighez, pe baza unui model matematic de simulare a fluxului sanguin (CFD), dacă este posibil să se diferențieze o curgere fiziologică, înregistrată la un pacient cunoscut ca fiind sănătos, față de una patologică, reconstruită pe baza parametrilor obținuți de la un pacient cunoscut cu HTP.

Material și Metodă. Am evaluat două loturi de pacienți: **Lotul C** (ciroză), care a inclus pacienți cu ciroză hepatică de etiologie virală și/sau alcoolică și VE grd. 2 documentate endoscopic și **Lotul M** (martor), care a inclus pacienți sănătoși pe baza informațiilor oferite de examenul clinic, biochimic și imagistic (ecografie abdominală).

Etapele urmate în cadrul studiului au fost următoarele:

a) *Înrolarea pacienților în loturile de studiu*

b) *Efectuarea examinărilor RMN cu substanță de contrast* la pacienții din ambele grupe de studiu. Pentru evaluarea RMN a ficatului și sistemului vascular splanhnic s-a folosit aparatul Signa Horizon, General Medical Systems, cu un magnet superconductor care operează la 1 Tesla, din cadrul Departamentului de Radiologie și Imagistică Medicală a SCJU Cluj-Napoca. S-a descris prezența varicelor esofagiene, a șuntului spleno-renal, dimensiunile venei porte în hil, a venei splenice în epigastru și în hilul splenic, a venei gastrice stângi și recanalizarea venei paraombilicale.

c) *Evaluarea sistemului venos port* prin ecografie în scară gri și Doppler la pacienții din ambele loturi.

d) *Achiziția și prelucrarea imaginilor RMN*, reconstrucția bidimensională a sistemului VP, generarea suprafețelor și a volumelor, obținerea reconstrucției 3D a sistemului port, modelarea curgerii sanguine și compararea rezultatelor cu o metodă alternativă (ultrasonografie Doppler).

Pentru validarea modelului matematic de simulare a curgerii sanguine folosind tehnicile CFD s-a realizat o reconstrucție la pacientul nr. 3, ales aleator prin tragere la sorți dintre cei 12 pacienți cu VE mari. Conceperea modelului matematic și a geometriei tridimensionale a sistemului venos portal, prin intermediul tehnicilor CAD (Computer Aided Design), s-a realizat de către Ing. Dr. Cristian Botar, sub îndrumarea Prof. Dr. Ing. Paul Șerban Agachi de la Universitatea Babeș Bolyai, în cadrul grantului PNCDI - 12-131/2008, intitulat "Sistem expert

pentru prognoza neinvazivă a evoluției afecțiunilor hepatice cronice prin analiza parametrilor biologici și de hemodinamică portală” sub conducerea Conf. Dr. Simona Clichici.

Rezultate.

Caracteristici generale ale eșantionului studiat. În lotul C am luat în studiu 25 pacienți care au îndeplinit criteriile de includere. Acesta a fost la rândul său împărțit în 2 grupe: VE mici (fără VE au VE grd 1) și VE mari (VE grd.2 sau VE grd 3). S-a constatat că există o diferență între valorile medii ale diametrului VP în hil la pacienții cu VE_M vs VE_m (15.50 ± 4.46 mm vs 11.46 ± 2.37 mm). Vena gastrică stângă și recanalizarea venei paraombilicale au fost vizibile RMN exclusiv la pacienții cu VE_M vs VE_m (33% vs 0%, test Student-t pe grupuri independente, $p=0.039$, respectiv 58.3% vs 15.4% test Student-t pe grupuri independente, $p=0.041$). Nu am avut suficiente dovezi pentru existența unor diferențe semnificative în ceea ce privește valoarea medie a VS în epigastru, respectiv a VS în hilul splenic (test Student-t pe grupuri independente, $p>0.05$) și ale prezenței șuntului spleno-renal vizibil pe RMN între cele două loturi (test Student-t pe grupuri independente, $p=0.593$). În ceea ce privește concordanța între valorile măsurate pentru diametrul VP și VS prin cele două metode imagistice, RMN respectiv ecografie transabdominală, în lotul C am remarcat că RMN are tendința de a supraevalua valorile VP în hilul hepatic și a VS în epigastru, respectiv de a subevalua valorile VS în hilul splenic față de ecografia transabdominală. În urma analizei de regresie logistică univariată am identificat o asociere semnificativă între VP în hil măsurată prin RMN și prezența VE_M ($p=0.041$). Conform analizei ROC, valoarea prag a VP în hil măsurată prin RMN a fost egală cu 13.10 mm iar capacitatea de discriminare a pacienților cu VE_M de către diametrul VP hil a avut $Se=75\%$, $Sp=84,62\%$ și acuratețe diagnostică de 80%.

Acuratețea stadializării varicelor esofagiene prin examinare RMN. Nu am avut suficiente dovezi pentru a stabili o semnificație statistică în ceea ce privește concordanța celor două metode (RMN vs EDS) pentru diagnosticul VE. RMN a avut o eroare de 46% în a clasifica VE în grupul VE_m , iar rata de eșec în grupul VE_M a fost de 33%.

Validarea modelului matematic - aspecte morfologice. Reconstrucția 3D a sistemului venos port a fost posibilă la toți pacienții, din ambele loturi studiate (Lot C și Lot M). Geometriile sistemului venos port au fost evident modificate în lotul C cu VE vs lotul M.

Evaluarea fiabilității modelului matematic asociat - aspecte de dinamică a fluxului sanguin. Reprezentările grafice obținute prin simulare matematică au fost sugestive. Astfel, prin simulare matematică s-a obținut o valoare a vitezei minime a fluxului sanguin în VP de 21-23 cm/s, iar examinarea Doppler a arătat că viteza minimă în VP a fost de 22.9 cm/s. În ceea ce privește viteza de curgere în VS, simularea CFD a obținut un domeniu de valori a vitezei maxime care variază între 20 - 22 cm/s, în timp ce examinarea Doppler a arătat o valoare a vitezei maxime de 21.8 cm/s. Rezultatele obținute pentru evaluarea VMS au fost de 15 - 17 cm/s pentru viteza maximă prin evaluarea CFD vs 15.9 cm/s prin măsurare Doppler.

Concluzii. Combinarea a trei parametri identificabili RMN: VP în hil ≥ 13.10 mm, vizualizarea VG stg și recanalizarea venei paraombilicale are o valoare predictivă înaltă pentru diagnosticul prezenței VE mari.

Capacitatea RMN de a stadializa direct gradul VE este relativ redusă. Gradul de concordanță cu endoscopia a fost mai mare pentru VE_M , dar nu suficient de ridicat pentru a fi considerat o metodă diagnostică adecvată.

Reprezentarea tridimensională a sistemului venos port prin reconstrucția imaginilor RMN aduce date suplimentare sugestive pentru prezența HTP, integrând parametri obiectivi, măsurabili, într-un model grafic, ușor de înțeles.

Model complex de diagnostic neinvaziv al varicelor esofagiene

Am fructificat rezultatele obținute în studiile efectuate în cadrul acestei cercetări doctorale și am pus la punct un model de diagnostic și strategie terapeutică în cazul pacienților cu ciroză hepatică folosind cei mai elocvenți parametri neinvazivi serici, imagistici și scoruri compozite complexe. Dintre toți parametrii studiați i-am ales pentru acest model pe aceia care au obținut cele mai mari valori AUROC (AUROC $\geq 0,90$) pentru diagnosticul VE, respectiv VE_M. Alte criterii secundare pentru alegerea parametrilor au fost ușurința determinării parametrilor, care se traduce într-o complianță crescută a pacienților, precum și costul fiecărei examinări în parte. Ca urmare a acestui proces de selecție am integrat în modelul de diagnostic neinvaziv al VE următorii parametri: FT, SL, YKL40, RVP, RH, LSPS și scorul VE. (Fig.1)

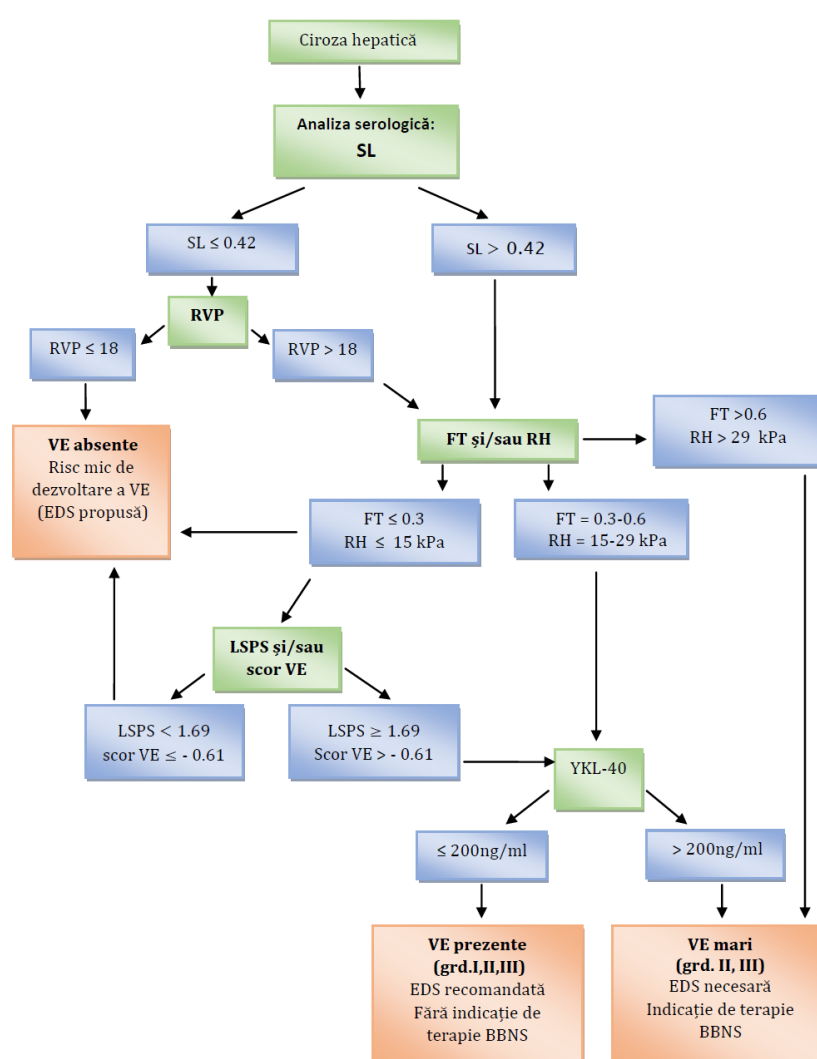


Fig.1. Model pentru determinarea strategiei terapeutice și de diagnostic pentru prezența VE și a VE_M (BBNS - beta-blocanți neselectivi).

ORIGINALITATEA ȘI CONTRIBUȚIILE INOVATIVE ALE TEZEI

O mare provocare în evaluarea neinvazivă a HTP, o reprezintă identificarea celor mai potriviți markeri biologici și imagistici în detectarea VE de orice grad precum și a celor de grad mare.

Lucrarea de față a urmărit aspecte legate de diagnosticul neinvaziv al varicelor esofagiene: performanța markerilor serici, a scorurilor serice simple ale fibrozei hepatice și a scorurilor compozite complexe, a metodelor ecografice, a elastografiei tranzitorii hepatice și a tehnicilor imagistice secționale (RMN).

După știința mea, aceasta este prima încercare sistematică de evaluare a tuturor metodelor neinvazive cunoscute de diagnostic a varicelor esofagiene din ciroza hepatică disponibile în România în momentul începerii studiului. Pentru realizarea obiectivelor propuse am utilizat o gamă largă de markeri direcți ai fibrozei hepatice, respectiv scoruri serologice și compozite complexe. În plus, alături de markerii serici, am analizat performanța predictivă a parametrilor imagistici rezultați din ultrasonografia Doppler, elastografie și RMN. Într-o colaborare interdisciplinară, am elaborat un model matematic complex pentru simularea fluxului sanguin și reconstrucția imagistică 3D a sistemului port, studiu cu caracter de premieră, efectuat în colaborare cu Catedra de Inginerie Chimică a Universității Babeș-Bolyai, Cluj-Napoca. În acest din urmă caz au fost obținute rezultate preliminare încurajatoare care par a deschide noi orizonturi de cercetare.

În final, am concretizat rezultatele obținute prin elaborarea unui model de diagnostic și strategie terapeutică la pacienții cu ciroză hepatică, model ce ține seama de realitățile de complianță la procedeele de screening și de aspectele de cost-eficiență pentru prezicerea prezenței VE, respectiv a VE mari.



PhD SCHOOL

PhD THESIS. ABSTRACT

Non-invasive markers useful for prediction of outcome and establishment of the therapeutic strategy in patients with liver cirrhosis and portal hypertension complicated with esophageal varices

PhD Student **Adriana Bințișan**

PhD Scientific Coordinator **Prof. dr. Petru Adrian Mircea**

Cluj-Napoca 2016

CONTENTS

INTRODUCTION	15
PRESENT STATUS OF KNOWLEDGE	
1. Liver cirrhosis and portal hypertension complicated with esophageal varices.	21
1.1. Introduction.....	21
1.2. Staging of liver cirrhosis	21
1.3. Portal hypertension complicated with esophageal varices in liver cirrhosis: causes and consequences.....	23
2. Diagnosis of esophageal varices	25
2.1. Non-invasive assessment of esophageal varices by measurement of hepatic venous pressure gradient.....	25
2.2. Minimal invasive assessment of esophageal varices. The role of upper gastrointestinal endoscopy	26
2.3. Non-invasive assessment of esophageal varices.....	28
2.3.1. Serum markers and scores of liver fibrosis.....	29
2.3.1.1. Direct serum markers of liver fibrosis	30
2.3.1.2. Simple serum scores of liver fibrosis.....	31
2.3.2. Gray-scale and Doppler ultrasound	34
2.3.3. Transient elastography (FibroScan®)	38
2.3.4. Composite scores of liver fibrosis	40
2.3.5. Cross-sectional imaging	42
3. Treatment of portal hypertension in liver cirrhosis	45
3.1. Pre-primary prophylaxis of variceal bleeding	45
3.2. Primary prophylaxis of variceal bleeding	45
ORIGINAL STUDY	
1. Introduction	51
2. Objectives	52
3. Material and method	52
3.1. General characteristics of the study group.....	52
3.2. Diagnosis.	54
3.2.1. Gray-scale and Doppler ultrasound	54
3.2.2. Transient elastography.....	54
3.2.3. Upper digestive endoscopy	55
3.2.4. Direct serum markers, simple and composite scores of liver fibrosis	55
3.2.5. Cross-sectional imaging (Magnetic Resonance Imaging)	56
3.3. Statistical analysis.....	56
4. Results – general characteristics of the study groups	58
5. Study no. I. Serum scores have predictive values for the diagnosis of esophageal varices in patients with liver cirrhosis.	61
5.1. Introduction	61
5.2. Aim of the study.....	61
5.3. Material and method.....	62
5.4. Results	63
5.4.1. General characteristics of the study group.....	63

5.4.2. Performance of direct serum markers and of simple and composite scores of liver fibrosis for the diagnosis of esophageal varices	64
5.4.3. Performance of direct serum markers and of simple and composite scores of liver fibrosis for the diagnosis of large esophageal varices.....	67
5.5. Discussion.....	71
5.6. Conclusions.....	79
6. Study no. II. Comparison of five Doppler parameters for the non-invasive prediction of esophageal varices in patients with liver cirrhosis	81
6.1. Introduction	81
6.2. Aim of the study	82
6.3. Material and method	82
6.3.1. Ultrasonographic morphological assessment of the hepato-spleno-portal axis ..	82
6.3.2. Ultrasonographic assessment of the splanchnic blood-flow	83
6.4. Results	83
6.4.1. General characteristics of the study group.....	83
6.4.2. Doppler ultrasound parameters and presence of esophageal varices	84
6.4.3. Doppler ultrasound parameters and presence of large esophageal varices.....	87
6.5. Discussion.....	87
6.6. Conclusions.....	89
7. Study no. III. Liver stiffness measured by transient elastography can predict presence of esophageal varices in patients with liver cirrhosis	91
7.1. Introduction.....	91
7.2. Research hypothesis.....	91
7.3. Material and method.....	92
7.4. Results.....	92
7.4.1. General characteristics of the study group.....	92
7.4.2. Transient elastography and presence of esophageal varices	92
7.4.3. Transient elastography and presence of large esophageal varices.....	93
7.5. Discussion.....	94
7.6. Conclusions.....	96
8. Study no. IV. The place of MRI in the assessment of portal blood flow and diagnosis of esophageal varices	97
8.1. Introduction.....	97
8.2. Research hypothesis.....	98
8.3. Material and method.....	98
8.3.1. MRI assessment of the splanchnic vascular system	99
8.3.2. Gray-scale and Doppler ultrasound assessment of the splanchnic vascular system.....	100
8.3.3. D reconstruction of the portal venous system.....	100
8.3.4. Mathematical generation of surfaces and volumes.....	101
8.3.5. CFD generated 3-D model of the portal system	101
8.4. Results.....	101
8.4.1. General characteristics of the study group.....	101
8.4.2. MRI staging of esophageal varices	104
8.4.3. Validation of the mathematical generated model, the morphology issue	105
8.4.4. Accuracy of the mathematical model, the portal flow dynamics issue	106
8.5. Discussion	108
8.6. Conclusions.....	112
10. Decision tree model for the non-invasive diagnosis of esophageal varices.	113
11. Final conclusions	117
12. Originality of research and innovative contribution.....	119

REFERENCES	121
-------------------------	-----

Key words: portal hypertension (PHT), small esophageal varices (EV_s), large esophageal varices (EV_l), upper gastrointestinal bleeding (UGB), hepatic venous pressure gradient (HVPG), ultrasound (US), Doppler ultrasound (USD), liver stiffness (LS), magnetic resonance imaging (MRI), Fibrotest (FT), Lok score (LS), Forns score (FS).

INTRODUCTION

Liver fibrosis is the key factor in the outcome of chronic liver disease as it leads to elevation of vascular resistance and increases the pressure in the portal venous system. Liver biopsy and measurement of HVPG coupled with EDS are the present golden-standard diagnostic procedures that assess accurately the extent of liver fibrosis and presence of esophageal varices, respectively. However, they are more or less invasive and are associated with a low compliance rate when included in screening programs, especially in asymptomatic patients. There is therefore a need for alternative, non-invasive diagnostic tools for assessment of PHT and EV which should avoid the disadvantages of hepatic biopsy, UGD and HVPG but retain their excellent diagnostic and predictive characteristics.

My aim in this PhD thesis was to assess the value of the presently known non-invasive diagnostic tools for the prediction of esophageal varices. I intended to offer an overview of their role in staging of chronic liver diseases and their predictive value for presence of esophageal varices; therefore I have analyzed both direct serum markers, simple serum scores and composite scores of liver fibrosis but also elastographic, ultrasonographic, Doppler and angio-MRI parameters.

This research has been possible due to the financial support offered by a research grant: "Expert system for the non-invasive prediction for outcome of chronic liver diseases by measurement of the biological and portal system hemodynamics – HEMOSEP – Grant Director: Associate Professor dr. Simona Clichici PNCDI - 12-131/2008" which has investigated the issue of non-invasive diagnosis of chronic liver diseases using serologic parameters and the study of portal hemodynamics.

The thesis has two distinct sections: a short presentation of the present state of knowledge related to the research hypothesis followed by four chapters in which are presented the results of my original research. In the fifth and last chapter of this thesis I have proposed a decision tree model for diagnosis and therapeutic strategy in patients with liver cirrhosis complicated with esophageal varices.

PERSONAL CONTRIBUTION

The studies were conducted in a prospective format between 2008 and 2011 at the Medical Clinic No. I, Department of Gastroenterology of the Emergency County Hospital Cluj Napoca and were approved by the Ethical Committee of the „Iuliu Hațieganu” University of Medicine and Pharmacy Cluj-Napoca. Eligible patients (patients with viral (B, C, B+D), alcoholic and mixed (alcoholic and viral) etiology) were evaluated using the following parameters: serum analysis, upper endoscopy, gray-scale and Doppler ultrasound, transient elastography and angio-MRI of the portal venous system. The study cohort totalized 60 patients which were

divided in four groups: 1. patients without EV, 2. patients with EV, 3. patients with small EV (grades 0 and 1) and 4. patients with large EV (grades 2 and 3).

The statistical analysis was descriptive and interferential, performed using the advanced statistical and graphic R programme, version 3.2.2 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) ad IBM SPSS v.20 (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY: IBM Corp).

Study I. Serum scores have predictive values for the diagnosis of esophageal varices in patients with liver cirrhosis

Aim. To compare performance of four direct markers of fibrosis, three serum scores and four composite score for the diagnosis and outcome of esophageal varices.

Material and method. Both indirect markers of liver fibrosis (the serum scores of fibrosis have been calculated using the values of conventional serum parameters) and direct markers of liver fibrosis (Hyaluronic acid (HA), Laminin (LAM), MMP-2 and YKL-40) have been determined from the serum of investigated patients. The following composite scores have been calculated: Forns score (FS), Lok score (LS), esophageal varices risk score, TDS (no. thrombocytes/long axis of the spleen) and Fibrotest (FT) which was calculated using the soft acquired from BioPredictive, Paris. We have also designed the TAS, a new composite score, (no. thrombocytes/area of the spleen), whom we have assessed regarding its potential o predict presence of esophageal varices.

We have analyzed the performance of direct markers, serum scores and composite scores of liver fibrosis regarding their ability to predict the presence of esophageal varices (EV) and of large esophageal varices respectively (EV_L).

Results. The highest diagnostic predictive value were recorded for the following parameters: FibroTest (cut-off value =0.33, AUROC=0.99, Se=97.87%, Sp=100%, diagnostic accuracy =98.33%), LSPS (cut-off value=1.69, AUROC=0.979, Se=95.74%, Sp=100%, diagnostic accuracy =96.67%), Lok score (cut-off value=0.42, AUROC=0.978, Se=97.87%, Sp=100%, diagnostic accuracy =98.33%), EV score (cut-off value=-0.66, AUROC=0.97, Se=91.49%, Sp=92.31%, diagnostic accuracy =91.67%) and TDS (cut-off value<1210, AUROC=0.95, Se=91.49%, Sp=91.31%, diagnostic accuracy =91.67%). The multivariate analysis has showed that there are no significant differences between the studied markers regarding their predictive value for diagnosis of EV ($p>0.0018$).

Only two out of the ten studied parameters, YKL40 and FibroTest (FT), have proven to have a predictive value for the non-invasive diagnosis of EV_L. At a cut-off of 0.6, FT had AUROC=0.92, Se=100%, Sp=78.57% respectively diagnostic accuracy of 90% while, for a cut-off of 200.3ng/ml YKL-40 had AUROC=0.95, Se=90.63%, Sp=92.86% respectively diagnostic accuracy of 91.67. The multivariate analysis has shown that the only significant difference was between the area under the ROC curve associated with YKL40 and TAS respectively ($p=0.001$), YKL40 having in this regard a better predictive capacity for diagnosis of EV_L.

Conclusions. The present study confirms the leading position of the Lok score, TDS, LSPS and the EV risk score regarding their predictive value for non-invasive diagnosis of EV. Regarding the diagnosis of EV_L, two parameters have shown an excellent accuracy, YKL40 and Fibrotest, while the others had AUROC values ranging from 0.7 to 0.9, which qualify them as markers with acceptable diagnostic accuracy.

Study II. Comparison of five Doppler parameters for the non-invasive prediction of esophageal varices in patients with liver cirrhosis

Aim of the study was to evaluate the role of ultrasound Doppler parameters in the non-invasive diagnosis and staging of EV in cirrhotic patients and compare it with the results of upper digestive endoscopy

Materials and Methods. The methodology for liver, spleen and portal system assessment was standardized according to the international evaluation protocols and recorded the size, shape, structure and homogeneity. The vessels of the portal system investigated were: the trunk of the portal vein and its intrahepatic branches, the hepatic artery, the hepatic veins, the splenic artery and vein and the superior mesenteric vein. These vessels were evaluated using the grey-scale and Doppler ultrasound to determine the presence/absence/direction of blood flow, its characteristics and the parameters of velocity.

The following indexes have been calculated according to the standard formulas: Portal Hypertension Index (PHTI), Doppler Perfusion Index (DPI), Hemodynamic Index of the Liver (PV_{r1}), Portal Vascular Resistance (PVR) and the Spleno-Portal Index (SPI).

The Doppler examination was performed using a low frequency signal (750-1200Hz), the wall filter being set between 0 and 50 Hz. The color box was lowered as much as possible and color enhancement was adjusted to obtain an artefact-free image.

Results.

Relationship between Doppler parameters and presence of EV. Three of the five Doppler indexes were relevant for the non-invasive diagnosis of EV (PV_{r1} , PVR, SPI). At a cut-off value of 0.66, PV_{r1} had an AUROC value of 0.83, Sp=92%, Se=65%, and a diagnostic accuracy of 71% for presence of EV. For PVR, at the calculated cut-off value of 17.66, AUROC was 0.90, Sp=76%, Se=76% and diagnostic accuracy was 80% respectively. SPI, at a cut-off value > 4.77, had AUROC=0.85, Se=63%, Sp=92% and a diagnostic accuracy of 70%. The multivariate analysis has showed that PV_{r1} , PVR and SPI had a similar diagnostic predictivity for presence of EV, without significant differences between their AUROC values ($p>0.0018$).

Relationship between Doppler parameters and presence of large EV. None of the Doppler parameters analyzed managed to achieve a good performance status for the non-invasive diagnosis of EV_L , as their AUROC values remained below 0.75, the diagnostic accuracy ranged from 65 to 71% and Se and Sp were poor (<65.6% and <78.6% respectively).

Conclusion. We have identified three indexes, PV_{r1} , PVR and SPI, which, at cut-off values of 0.66, 17.66 and 4.77 respectively, can be used for accurate prediction of presence of EV in patients with liver cirrhosis.

Study III. Liver stiffness measured by transient elastography can predict presence of esophageal varices in patients with liver cirrhosis

Aim. In this study we have evaluated the predictive role of liver stiffness for the non-invasive diagnosis of esophageal varices in patients with liver cirrhosis.

Materials and Methods. The examinations have been undertaken at the Institute of Hepatology and Gasgastroenterology Cluj Napoca, 3rd Medical Clinic, Department of Radiology using the standardized examination protocols.

Results.

Liver stiffness and presence of EV. Values of liver stiffness >15kPa obtained by transient elastography correlate accurately with presence of EV, with an AUROC of 0.96, high sensitivity (95.7%) and excellent specificity (100%). *Liver stiffness and presence of large EV.* At a cut-off value of 28.8 kPa, transient elastography predicted presence of EV_L with a good AUROC (0.9), high sensitivity (87.2%) and specificity (82.7%) and 85% diagnostic accuracy.

Conclusion. Measurement of liver stiffness is valuable for the non-invasive diagnosis of EV. A value exceeding 15kPa strongly suggests the presence of EV while values above 28kPa are diagnostic for EV_L. Despite these encouraging results, transient elastography can not totally replace UGD which still remains the standard for diagnosis and staging of EV in cirrhotic patients.

Study IV. The place of MRI in the assessment of portal blood flow and diagnosis of esophageal varices

Aim. The primary end-point of the study was to evaluate if MRI has the capacity to predict presence of EV. The second aim was to assess if it is feasible to use a 3-D reconstructed image obtained from a mathematical model that extracts data from MRI images and simulates blood flow in the portal vein axis (CFD) in order to differentiate between a healthy subject and cirrhotic patients.

Materials and Methods. Two groups of patients were evaluated: **Group C** (cirrhosis) that included patients with viral and/or alcoholic cirrhosis and EV grade II documented by UGD and **Group M** (marior) that included healthy subjects confirmed with clinical, biochemical and radiologic (ultrasound) examinations.

The following stages were followed during this study:

- a) *Enrollment of patients in the study groups*
- b) *Contrast-enhanced MRI assessment of subjects from the study groups* using the 1 Tesla Signa Horizon, General Medical Systems, MRI device performed at the Department of Radiology and Medical Imaging, Emergency Clinical County Hospital, Cluj Napoca. The following parameters were recorded: presence of esophageal varices, presence of spleno-renal shunts, size of the portal vein measured at the level of the hepatic hilus, diameter of the left gastric vein and recanalisation of the ombilical veins.
- c) *Gray-scale and Doppler assessment of the port venous axis*
- d) *Acquisition and work-up of MRI images*, bi-dimensional reconstruction of the portal vein system, generation of surfaces and volumes, 3-D reconstruction of the portal vein system, mathematical simulation of blood-flow and comparison with the results obtained using a standard diagnostic tool (Doppler ultrasound).

Validation of the mathematical model of blood flow simulation using the CFD techniques was performed in a patient that was randomly chosen among the EV_L patients from group C (patient no.3). The design of the mathematical model and 3-D geometry of the portal venous axis using Computer Aided Design (CAD) techniques were realized by Ing. Dr. Cristian Botar supervised by Prof. Dr. Ing. Paul Șerban Agachi from the Babeș-Bolyai University Cluj Napoca, within the frame of the PNCDI Research Grant no. 12-131/2008 with the title: "Expert

system for non-invasive prediction of chronic liver diseases through assessment of biological and portal hemodynamics parameters”, Associate Professor. Dr. Simona Clichici.

Results.

General characteristics of the studied population. In Group C were investigated 25 patients divided in 2 groups : small EV (EVs = no EV or EV grade 1) and large EV (EV_L = EV grade 2 or 3). There was a difference between the average diameter of the portal vein at the level of the liver hilus in patients with EV_L vs EVs (15.50±4.46mm vs 11.46±2.37 mm). The left gastric vein and recanalisation of ombilical veins were MRI visible only in patients with EV_L (33% EV_L vs 0% EVs, t-Student test of independent groups, p=0.039). There was no significant difference between the two groups regarding the mean values of the splenic vein diameter both in the epigastrium and at the level of the splenic hilus (t-Student test of independent groups, p>0.05) nor for presence of a visible spleno-renal shunt (p=0.593). Comparing the sizes of PV and SV measured with MRI and transabdominal ultrasound respectively, we have found that MRI has the tendency to overestimate the sizes for PV in the hepatic hilus and for SV in the epigastrium and to underestimate the size of SV in the splenic hilus compared with the ultrasound measurements. The univariate analysis has shown a significant correlation between the size of PV measured in the liver hilus using MRI and presence of EV_L (p=0.041). At a cut-off value of 13.10 mm the Se=75%, Sp=84,62% and diagnostic accuracy of 80% for presence of EV_L were considered satisfactory.

Accuracy of MRI staging of esophageal varices. MRI did not perform well in this respect. It had failed in 46% of the cases to classify correctly EVs and had a 33% error rate for EV_L cases.

Validation of the mathematical generated model, the morphology issue. 3-D reconstruction of the portal venous system was possible in all patients, from both studied groups, 100% success rate. The geometry of the portal vein system was clearly modified in the cirrhotic patients compared with healthy subjects.

Accuracy of the mathematical model, the portal flow dynamics issue. The graphic representations obtained with the mathematical model matched closely the results given by alternate methods. In this respect, the CFD technique calculated a value for the minimal velocity of blood flow in the PV that ranged within the 21-23 cm/s interval compared with a value of 22.9 cm/s obtained by the Doppler examination; for the SV the results for the maximal velocity were 20 - 22 cm/s interval for CFD simulation vs. 21.8 cm/s for the Doppler examination. Regarding VMS, the results obtained for the maximal velocity were also similar : 15 - 17 cm/s for CFD simulation vs the 15.9 cm/s value obtained with the Doppler measurements.

Conclusion. A combination of three MRI parameters: PV in the hepatic hilus \geq 13.10 mm, visualisation of an enlarged left gastric vein and recanalisation of ombilical veins has a high predictive value for presence of EV_L.

The ability of MRI to stage correctly the grade of EV is rather weak. For EV_L there is a higher concordance with the results of UGD but it still does not reach diagnostic significance.

The 3-D representation of the portal vein system from CFD reconstruction of MRI images is feasible and offers additional data for the diagnosis of PHT. It integrates sterile, objective data in a graphical model which is intuitive and easy to understand.

Decision tree model for the non-invasive diagnosis of esophageal varices.

The results and the entire experience that have emerged from this study were used to design a decision-tree model for the non-invasive diagnosis of esophageal varices. This model includes the most relevant parameters (seric and radiologic) and composite scores identified in our research to be statistically significant for this purpose, namely those that had AUROC values $\geq 0,90$ for the diagnosis of VE and EV_L respectively. Other secondary criteria for inclusion in the decision-tree were the availability on the market, ease of measurement and the costs of each parameter, factors that may influence the patients' compliance. The following parameters met all the above mentioned criteria and were selected for the decision-tree model: FT, LS, YKL40, RVP, LS, LSPS and the EV score.

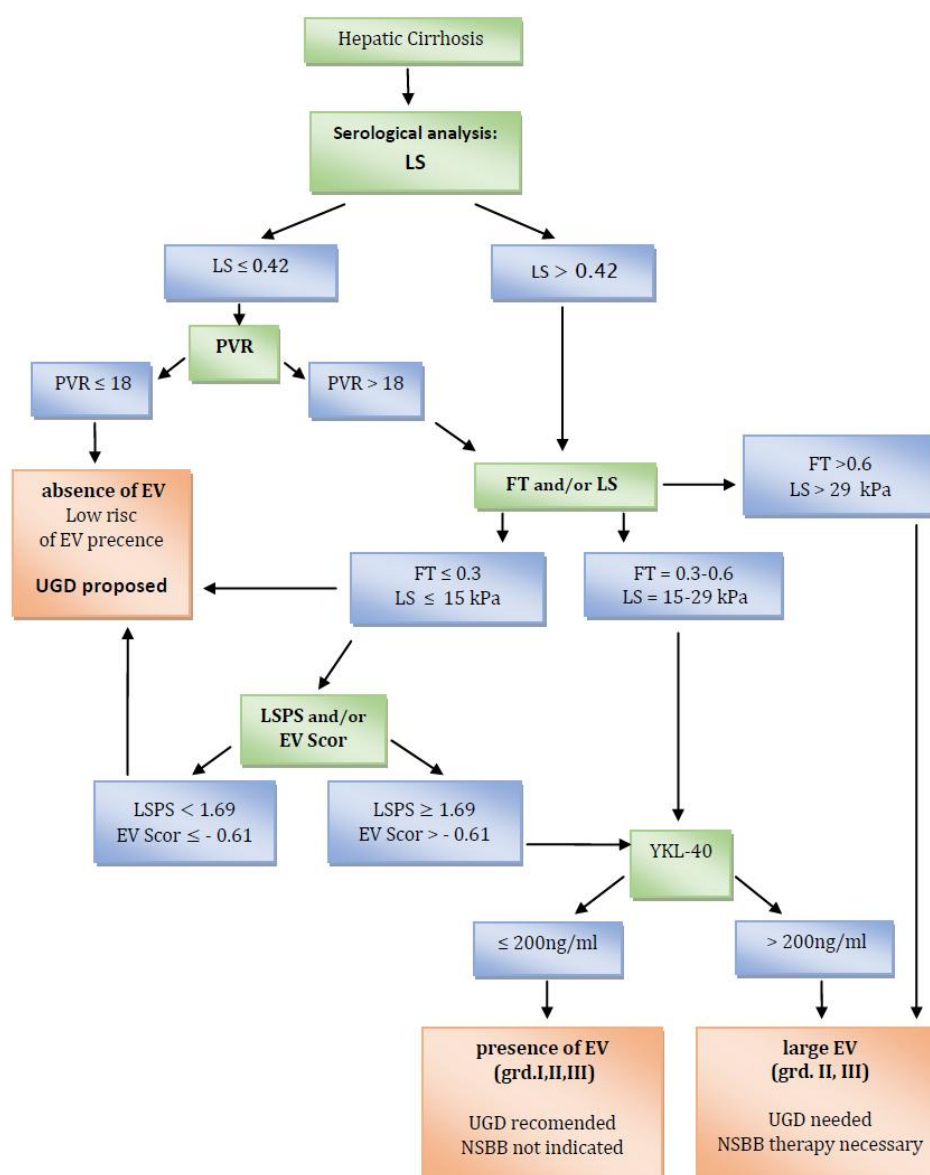


Fig.1. Decision tree model for the non-invasive diagnosis of esophageal varices EV and EV_L (NSBB - non-selective beta-blockers)

ORIGINALITY AND INNOVATIVE CONTRIBUTION

One of the greatest challenges for the non-invasive assessment of portal hypertension is represented by identification of the relevant biological and radiological parameters that can predict presence of esophageal varices, especially of those that are large and, consequently, have a high risk of rupture.

The present study aimed to raise the veil on this subject and to investigate in detail which is the performance on non-invasive diagnosis of esophageal varices of a multitude of parameters: serum markers, simple serum scores of liver fibrosis, composite scores of liver fibrosis, ultrasound parameters, hepatic transient elastography and magnetic resonance imaging. To my knowledge, this is the first study that attempts to analyze in a systematic manner all these non-invasive tools for diagnosis of EV available in Romania. Bringing all these parameters together, under the same roof of a scientific study, is original in itself and offers a broad and homogenous image for the reader.

Furthermore, in a multidisciplinary collaboration with engineers and mathematicians, we have designed a complex mathematical model for simulation of blood flow and 3-D reconstruction of the portal venous axis which is a novelty and has opened new horizons for future research projects.

Finally, the most relevant results of the study were collected in new decision-tree for non-invasive diagnosis of esophageal varices and future management in patients with liver cirrhosis. This model represents my original contribution to this topic and I hope it will help clinicians get better results in the future with less invasiveness.