



**RAPORT ȘTIINȚIFIC ȘI TEHNIC**  
**PLATFORMĂ INOVATIVĂ PENTRU DIAGNOSTICUL, STADIALIZAREA ȘI**  
**PROGNOSTICUL TUMORILOR HEPATICE**  
**[INNOLIVER]**

**Contract 34 din 27/08/2020 (PN-III-P1-1.1-TE-2019-1974)**

**Director: Prof. Univ. Dr. Costin-Teodor Streba**

***Etapa 1 - Conceperea bazei de date, sistemului de analiza a imaginilor si sistemului de diagnostic computerizat, testarea acestora si compararea cu standardul de aur - faza 2***

**Perioada de raportare: 01/01/2022 - 31/08/2022**

A treia etapă a proiectului s-a întins pe 8 luni (Ianuarie-August 2022) și a inclus patru activități: Conceperea bazei de date, sistemului de analiza a imaginilor si sistemului de diagnostic computerizat - faza 3 (activitatea 3.1), Testarea ansamblului baza de date - sistem de analiza a imaginilor - sistem de diagnostic computerizat, prin proceduri medicale - faza 3 (activitatea 3.2), Compararea capabilităților ansamblului baza de date - sistem de analiza a imaginilor - sistem de diagnostic computerizat, cu standardul de aur - faza 3 (activitatea 3.3) și Diseminare si analiza statistica - faza 3 (activitatea 3.4).

Toate obiectivele au fost îndeplinite.

- 1x raport tehnic final privind baza de date structurata, software interfața analiza pCLE si sistem de diagnostic computerizat bazat pe rețele neuronale convoluționale;
- 2x Articole publicate în reviste indexate ISI Web of Science;
- 1x Rezumat al Cererii de Brevet apărut în Buletinul Oficial al OSIM (BOPI).

### A3.1 Conceperea bazei de date, sistemului de analiza a imaginilor si sistemului de diagnostic computerizat - faza 3

Grad de îndeplinire: 100%

Am finalizat structura și funcționalitatea bazei de date concepută în cadrul etapelor anterioare, finalizând produsul pentru folosirea internă în cadrul proiectului, cât și pentru aplicații ulterioare.

Conform specificațiilor puse la punct în cadrul etapelor anterioare, sistemul este capabil să folosească o cheie de criptare pe 256 biți pentru accesarea datelor de la distanță prin protocoale SSL securizate, dar și prin acces local prin intermediul Intranetului existent la nivel de Universitate.

Accesul se face pe bază de adresă de e-mail instituțională ca nume de utilizator și și parolă formată minim dintr-o combinație de 8 caractere, obligatoriu necesitând folosirea unor litere – atât minuscule cât și majuscule, cifre, semne de punctuație de orice tip și simboluri.

Ca și soluție de stocare am preferat folosirea unei soluții de stocare tip *Network Attached Storage* (NAS) deoarece este accesibil atât din interiorul Universității, cât și de la distanță. Accesul se face strict securizat, prin protocoale de tip HTTPS.

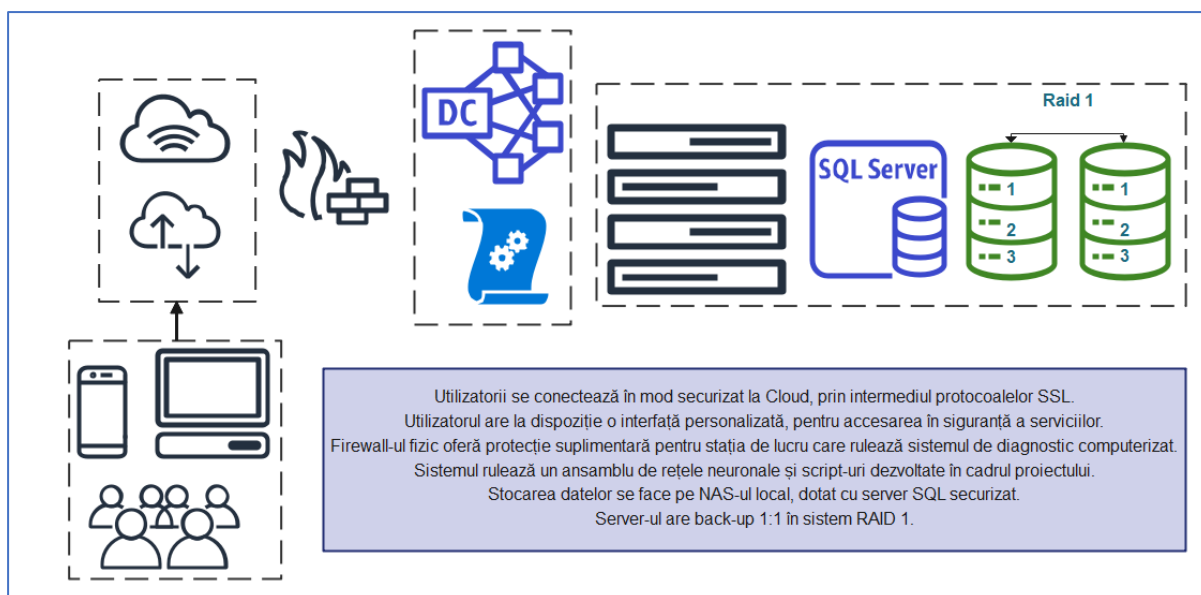
Pentru a asigura o securitate maximă și redundanța datelor stocate, acesta a fost configurat în RAID 1 (datele sunt scrise 1:1 în două partiții fizic separate, pentru redundanță și securitate sporită).

Am folosit soluția firewall fizic implementată deja la nivel de Universitate, având deci o cale de interconectare atât eficientă cât și sigură cu *cloud*-ul securizat.

Stația de lucru achiziționată în cadrul etapei anterioare a proiectului, rulează acum variantele finale ale rețelelor neuronale dezvoltate în cadrul activității 2.2, fiind interconectată fizic prin cablu UTP cu sistemul de stocare NAS, deci capabilă de viteză maximă *gigabit*.

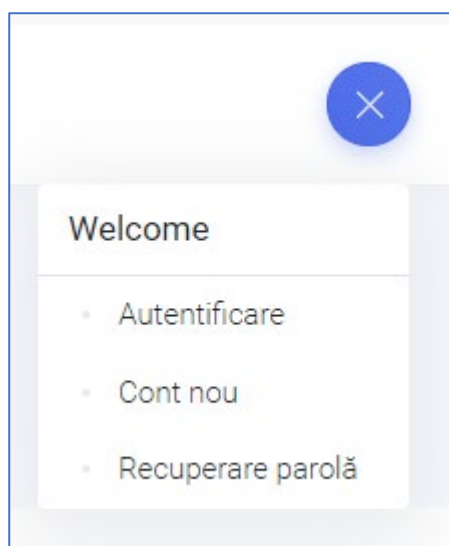
Aparatura dedicată se află într-o încăpere dedicată, cu acces restricționat, putând însă fi pusă la dispoziție în regim *open access* în cadrul programelor de parteneriat și de cercetare comune, prin intermediul conexiunilor de la distanță, fiind în întregime controlabilă on-line, în mod absolut securizat și cu stabilitate maximă.

Pentru claritate, reluăm **figura 1** deja prezentată în cadrul raportării trecute, pentru a recapitula modul de funcționare a sistemului în ansamblu.



**Figura 1. Schema de funcționare a sistemului pus la punct în cadrul proiectului.**

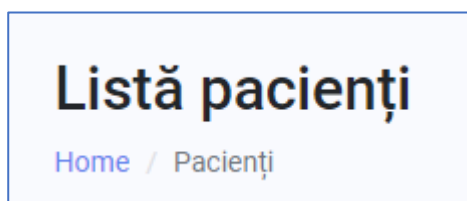
Odată ce utilizatorul se conectează cu succes la interfața web a bazei de date (procedură definitivată în cadrul activității 2.1 și descrisă în raportul științific aferent anului 2021 – **Figura 2** în stadiul final de implementare), se pot introduce date în cadrul bazei de date, pentru utilizarea în sistemul de inteligență artificială.



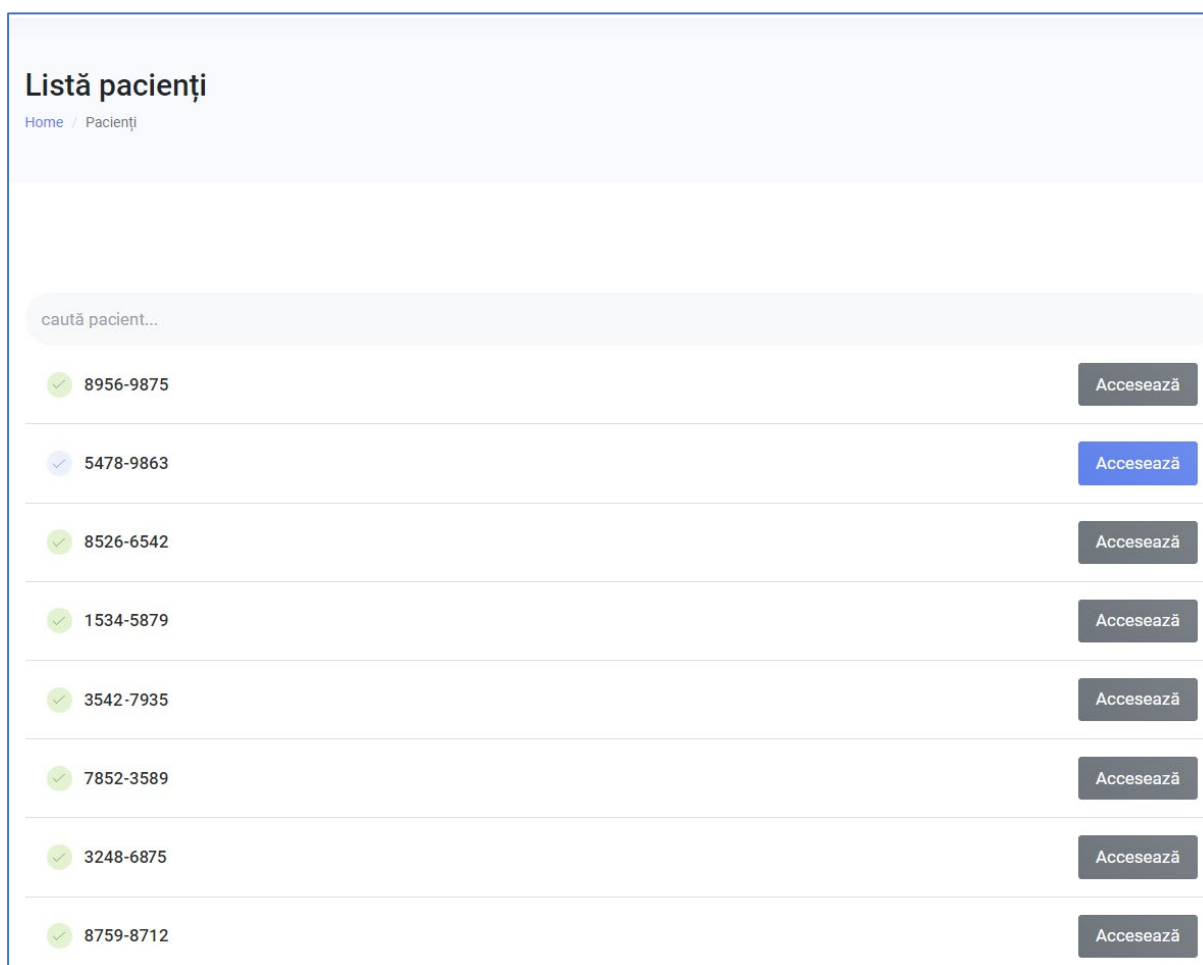
**Figura 2. Interfața de creare și introducere a credențialelor de acces, așa cum a fost definitivată în cadrul acestei sub-activități.**

Baza de date, accesibilă de la distanță prin intermediul unei interfețe on-line, este structurată logic iar introducerea și consultarea datelor se face în etape succesive.

Într-o primă etapă, sunt introduși pacienții în cadrul bazei de date (**Figurile 3 și 4**).



**Figura 3.** Interfața grafică a bazei de date este organizată în secțiuni concatenate.

The image shows a screenshot of a web application interface titled 'Listă pacienți'. At the top left, there is a breadcrumb trail 'Home / Pacienți'. Below the title, there is a search bar with the placeholder text 'caută pacient...'. The main content area displays a list of eight patient records. Each record consists of a status icon (a green checkmark or a blue checkmark), a patient ID number, and an 'Accesează' button. The buttons for the second and third records are highlighted in blue, while the others are grey.

Status	ID Pacient	Acțiune
✓	8956-9875	Accesează
✓	5478-9863	Accesează
✓	8526-6542	Accesează
✓	1534-5879	Accesează
✓	3542-7935	Accesează
✓	7852-3589	Accesează
✓	3248-6875	Accesează
✓	8759-8712	Accesează

**Figura 4.** Lista de pacienți care apare odată ce utilizatorul accesează baza de date.

Medicul are apoi opțiuni multiple de introducere a unei serii de diagnostice libere, în format letric (**Figura 5**, fereastra stângă), care sunt automat codificate de către sistemul de inteligență artificială în diagnostice standardizate în codificarea ICD-10 (standard medical curent de raportare a diagnosticelor, recunoscut internațional).

5478-9863  
Home / Pacienți / 5478-9863

## Diagnostic

Adaugă vizită

### Diagnostic liber

Carcinom hepatocelular STD IV. Metastaze colon descendent, cerebrale, și splenice.

### Diagnostic codificat

Carcinom hepatocelular	<input checked="" type="checkbox"/>
Metastaze colon descendent	<input checked="" type="checkbox"/>
Metsataze splenice	<input checked="" type="checkbox"/>
Metstaza cerebrale	<input checked="" type="checkbox"/>

**Figura 5.** Odată ce un pacient este generat, se poate începe introducerea datelor necesare pentru fiecare intrare. Diagnosticul liber exprimat este automat codificat, sistemul de inteligență artificială care conlucrează cu baza de date putând identifica tipurile de patologie pe care medicul le exprimă liber în cadrul diagnosticului de caz.

Medicul poate apoi consemna datele anamnestice – obținute de la pacient (Figura 6).

## Date anamnestice

### Antecedente heredo-colaterale

Da Diabet zaharat

Nu Hepatită A

Nu Hepatită B

Nu Hepatită C

Nu Hepatită D

Nu Boală hepatică alcoolică

Nu Steatohepatită non-alcoolică

Nu Ciroza hepatică

### Antecedente personale

Da Diabet zaharat

Nu Hepatită A

Nu Hepatită B

Da Hepatită C

Nu Hepatită D

Nu Boală hepatică alcoolică

Nu Steatohepatită non-alcoolică

Nu Ciroza hepatică

Nu Sarcină

Nu Alăptare

Nu Avort

**Figura 6.** Medicul poate introduce date referitoare la antecedentele heredo-colaterale sau personale patologice și/sau fiziologice ale pacientului. Noi intrări pot fi generate cu ușurință, un buton de tip Da/Nu permițând apoi selectarea valorii potrivite.

Aceste câmpuri sunt generate în mod dinamic și sunt completate prin bifarea ulterioară a opțiunilor cu “DA” sau “NU”. Antecedentele heredo-colaterale cât și cele personale patologice sunt introduse, reprezentând apoi posibile date folosite de către sistem pentru a genera un diagnostic.

În continuare, medicul consemnează datele anamnestice privind condițiile de viață și muncă (format text, fereastra stângă din **Figura 7**) și comportamentele dăunătoare, posibili factori de risc pentru patologia înregistrată de pacient (opțiuni de tip binar, stânga figurii 7).

The screenshot shows a medical history form with two main sections. The left section, titled "Condiții de viață și muncă", contains a text input field with the text "Fost lucrător în mediu toxic." The right section, titled "Comportamente", contains five rows of binary options, each with a radio button and a label: "Fumat" (Nu), "Alcool" (Da), "Droguri usoare" (Nu), "Droguri de mare risc" (Nu), and "Etnobotanice" (Nu). Below these is another row with a radio button and the label "Fast food" (Da).

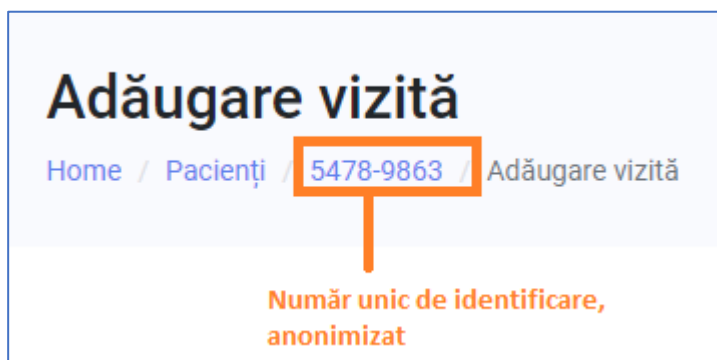
**Figura 7.** *Medicul continuă anamneza consemnând condițiile deosebite de viață și muncă pentru fiecare pacient (stânga), cât și comportamentele care pot influența afecțiunile de care suferă acesta (dreapta).*

În încheierea înscrierii datelor anamnestice, medicul compune istoricul liber al pacientului, folosit apoi pentru generarea unui index și a unor noi factori de risc (**Figura 8**).

The screenshot shows a free text history field titled "Istoric". The text inside the field reads: "Pacient în vârstă de 66 ani, cunoscut cu hepatită virală C, consumator cronic de alcool se prezintă acuzând durere abdominală difuză, grețuri, vărsături, și pierderea temporară a stării de conștiență." Below the text field is a button labeled "Salvează modificările".

**Figura 8.** *Medicul poate introduce un istoric liber exprimat, din care sistemul de inteligență artificială selectează cuvinte-cheie, pentru a putea apoi ușura căutarea semantică, dar și pentru a putea identifica, clasifica și folosi factorii de risc din prezentarea curentă, pentru stabilirea diagnosticului.*

Secțiunea următoare definirii pacientului prin cod unic (**Figura 9**) este adăugarea unei noi vizite în cadrul interfeței (**Figura 10**).



**Figura 9.** Odată stabilit codul unic de identificare, medicul are acces la pacient prin intermediul acestuia, putând să introducă vizitele pacientului și apoi să definească toate elementele necesare.

The screenshot shows the 'Adăugare vizită' interface. At the top, there is a navigation bar with 'INNOLIVER' and 'Home', 'Servicii', 'Proiect', and 'Contact' menus. The main content area is titled 'Adăugare vizită' and includes a breadcrumb trail. Below this, there are two sections: 'Proceduri' and 'Tratament medicamentos'. The 'Tratament medicamentos' section contains a search bar with 'Cerebrolizin' and a table with the following data:

#	Denumire	Doză	Administrare	Frecvență	OBS
1	Silimarină	400 mg	PO	3x/zi	Fără complicații.
2	Arnetin	50mg/2ml	Inj	2x/zi	Fără complicații.

Below the 'Tratament medicamentos' section is the 'Tratament chirurgical' section, which contains a search bar with 'Biopsie hepatică' and a table with the following data:

#	Denumire	OBS
1	Apendicectomie	Efectuată de urgență în 15.08.2022.

**Figura 10.** Toate elementele unei vizite sunt introduse în etape succesive, într-un format unitar, ușor de administrat.

## Proceduri

### Tratament medicamentos

Cerebrolizin

#	Denumire	Doză	Administrare	Frecvență	OBS
1	Silimarină	400 mg	PO	3x/zi	Fără complicații.
2	Arnetin	50mg/2ml	Inj	2x/zi	Fără complicații.

**Figura 11. Medicația primită cu ocazia fiecărei vizite este structurată astfel încât să conțină toate informațiile esențiale: substanță activă sau denumire comercială, dozaj, modalitate de administrare, frecvența administrărilor și eventualele observații.**

Medicul definește o serie de tratamente medicamentoase, aplicate în cadrul fiecărei vizite (**Figura 11**), urmând apoi tratamentul chirurgical efectuat (**Figura 12**) și observațiile pertinente fiecărei astfel de investigații. Eventualele intervenții diagnostice sunt direct dependente de aceste înregistrări (**Figura 13**).

Am ales definirea tipurilor majore de intervenții diagnostice posibile în cadrul unui episod de tratament/diagnostic/stadializare, în funcție de gradul de disconfort creat pacientului.

Putem deci avea intervenții non-invazive, de obicei imagistice, care generează date multimedia în diverse formate, care pot fi coroborate în cadrul sistemului complex de inteligență artificială care folosește informațiile din baza de date (**Figura 13**, primul câmp).

În continuare, medicul poate selecta intervențiile minim invazive, cum ar fi cele necesare recoltării de probe biologice. Acestea generează un nou câmp în interfață, unde aceste valori sunt introduse separat (**Figura 14**).

Investigațiile invazive oferă probe de țesut, care sunt analizate prin endomicroscopia confocală laser (*pCLE – probe-based confocal laser endomicroscopy*), elementul central al proiectului, care este constant comparat cu standardul de aur histopatologic (**Figurile 15 și 16**).

### Tratament chirurgical

Biopsie hepatică

#	Denumire	OBS
1	Apendicectomie	Efectuată de urgență

**Figura 12. În etapa succesivă, medicul definește tratamentul chirurgical care i s-a efectuat pacientului în cadrul vizitei curente, și eventualele observații asociate actului medical respectiv.**

### Intervenții diagnostice

Non-invazive

Minim invazive

Invazive

#	Denumire	OBS
1	Biopsie hepatică	Efectuată cu ocazia apendicetomiei

Încărcare fișiere

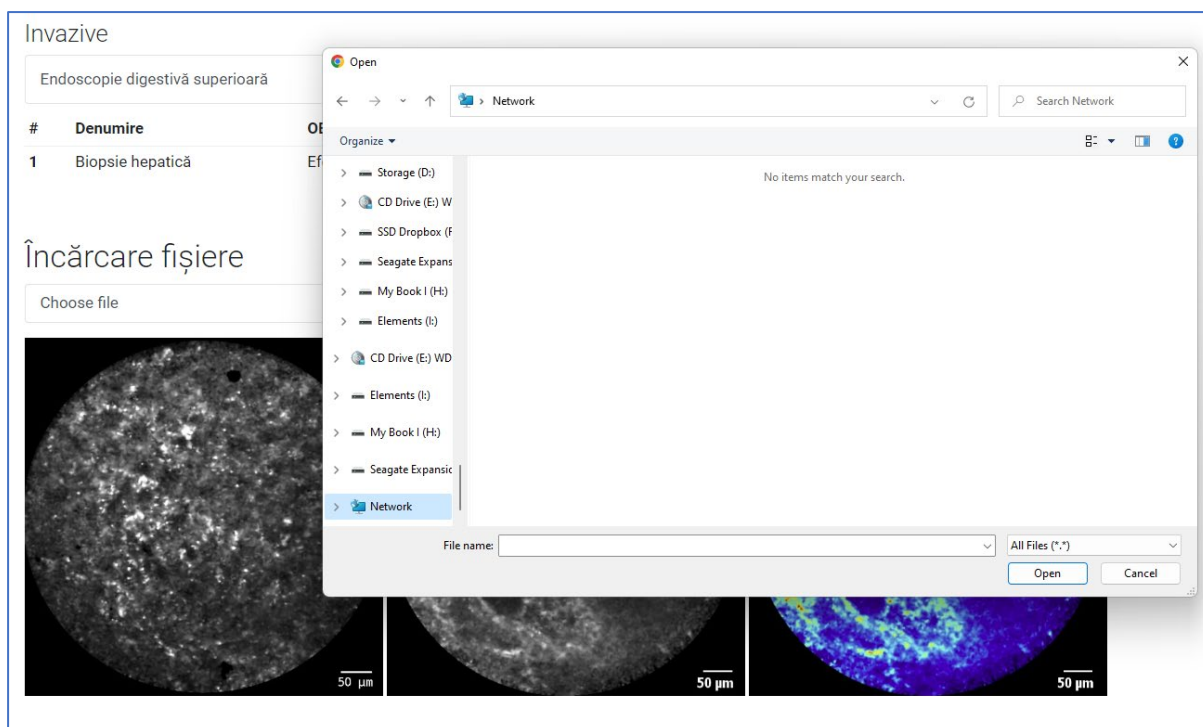
 

**Figura 13.** *Medicul introduce apoi seria de intervenții non-invazive (ex. investigațiile imagistice etc.), apoi cele minim invazive (recoltarea analizelor biologice etc.), cele invazive (de exemplu endoscopia digestivă sau intervențiile chirurgicale). Odată cu introducerea unei investigații, apare posibilitatea de a încărca fișiere multimedia asociate acesteia.*

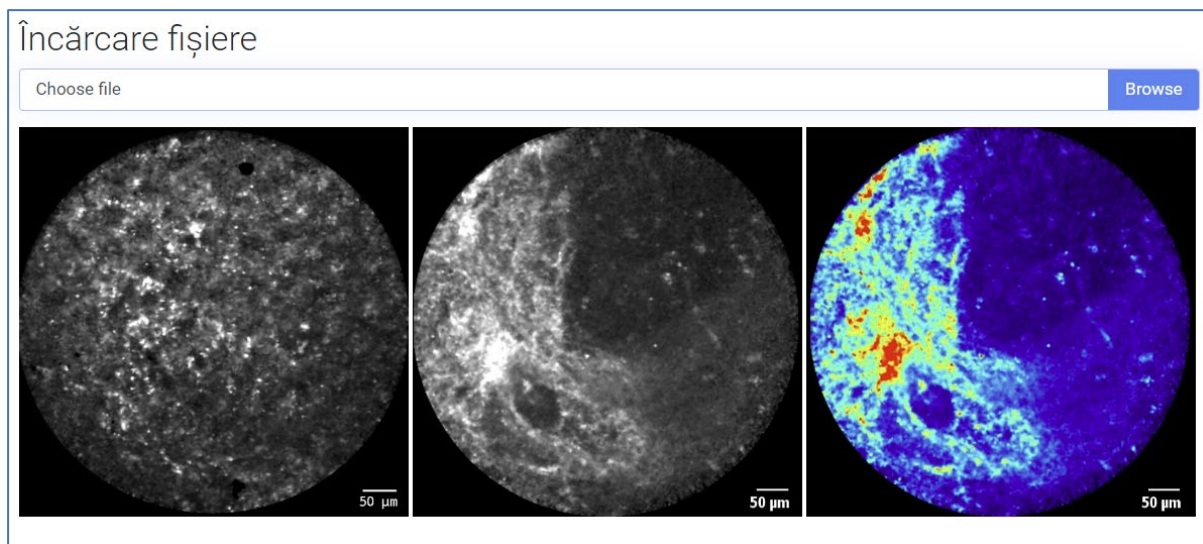
### Investigații

#	Denumire	Valoare	Normal
1	Hemoglobină	12.5 mg/dl	9-14 mg/dl
2	Glicemie	95 mg/dl	74-106 mg/dl
3	Uree	24 mg/dl	15-38 mg/dl
4	Creatinină	0.79 mg/dl	0.7-1.3 mg/dl
5	GOT	89 U/L	15-37 mg/dl
6	GPT	122 U/L	16-63 mg/dl
7	GGT	179 U/L	15-85 U/L
8	Fosfatază alkalină	88 U/L	46-116 mg/dl
9	Colesterol total	240 mg/dl	<200 mg/dl
10	Trigliceride	160 mg/dl	<150 mg/dl
11	VSH	60 mm/h	<= 20 mm/h
12	Proteină C reactivă	1.5 mg/dl	<= 0.3 mg/dl

**Figura 14.** *În final, medicul definește pachetul de analize biologice care i-au fost efectuate în mod curent pacientului, în cadrul vizitei respective. Pentru fiecare tip de valoare se definește unitatea de măsură și intervalele normale, flexibilitatea fiind necesară deoarece acestea variază în funcție de laborator.*



**Figura 15.** Odată ce sunt generate elemente multimedia, cum ar fi înregistrările efectuate cu endomicroscopul confocal laser sau scanarea lamelor de anatomie patologică, acestea sunt încărcate de către medic în sistem.

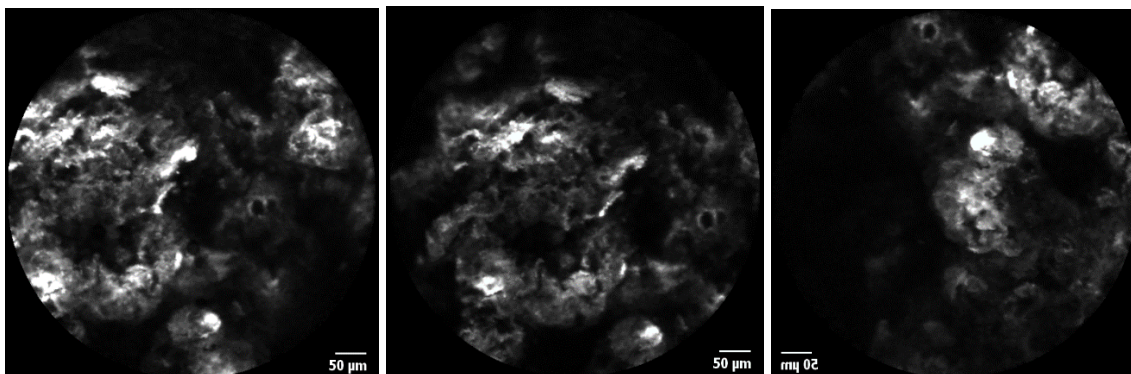
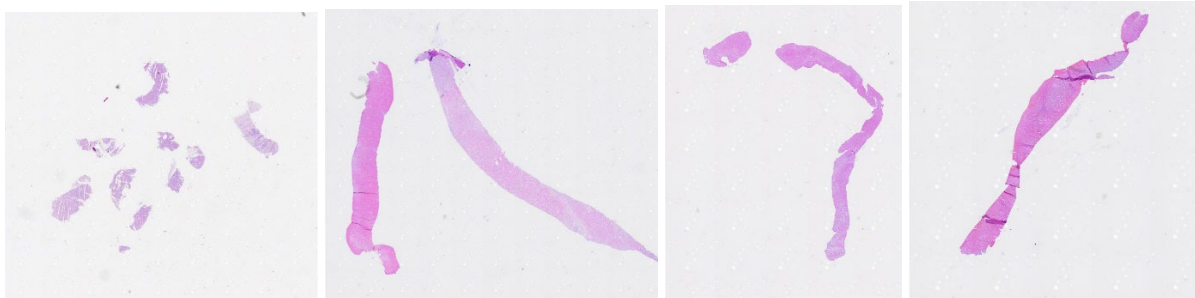
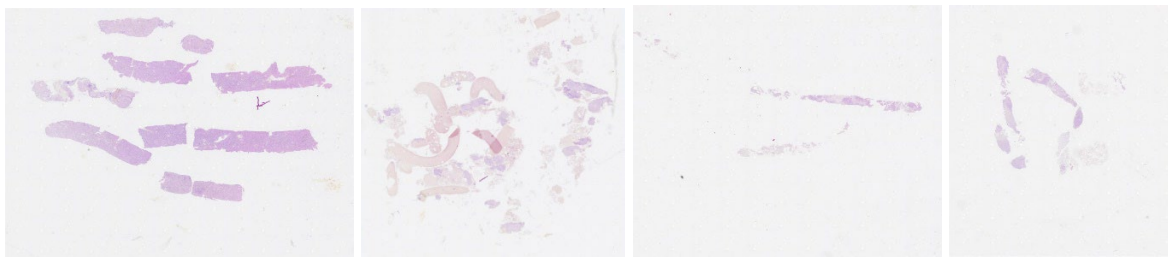


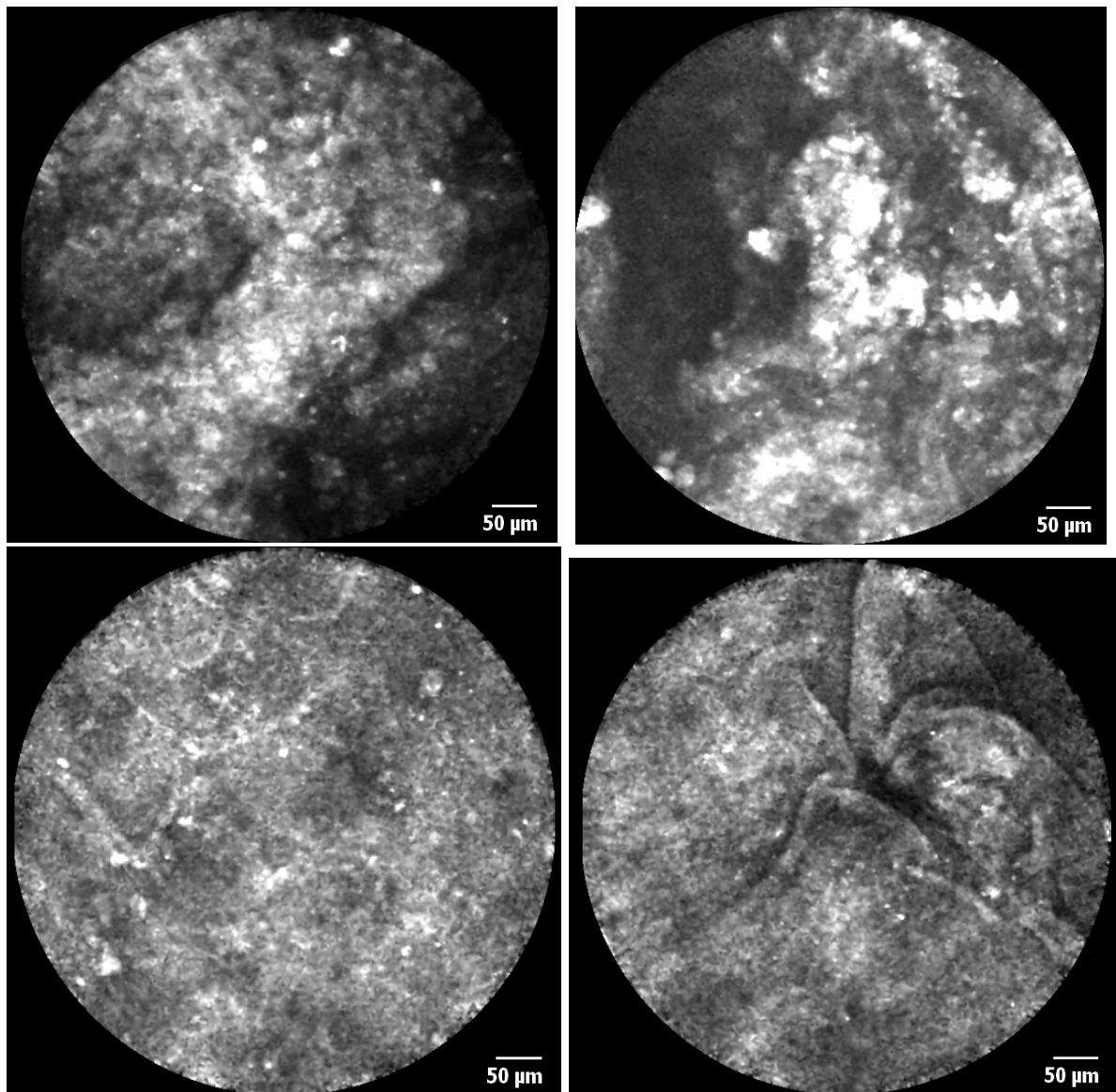
**Figura 16.** Se pot încărca toate tipurile de fișiere multimedia, cât și eventualele formate proprietare care pot fi generate de diversele investigații.

### A3.2 Testarea ansamblului baza de date - sistem de analiza a imaginilor - sistem de diagnostic computerizat, prin proceduri medicale - faza 3

Grad de îndeplinire: 100%

În urma efectuării biopsiilor hepatice transabdominale ecoghidate, am obținut fragmente tisulare care au fost prelucrate histopatologic și imunohistochimic, apoi scanate în întregime și analizate cu ajutorul sistemului. Segmentele obținute au fost înainte scanate folosind miniprobele pCLE, această procedură producând imaginile specifice care au fost asimilate în sistemul de inteligență artificială bazat pe rețele neuronale convoluționale, de tip deep learning.





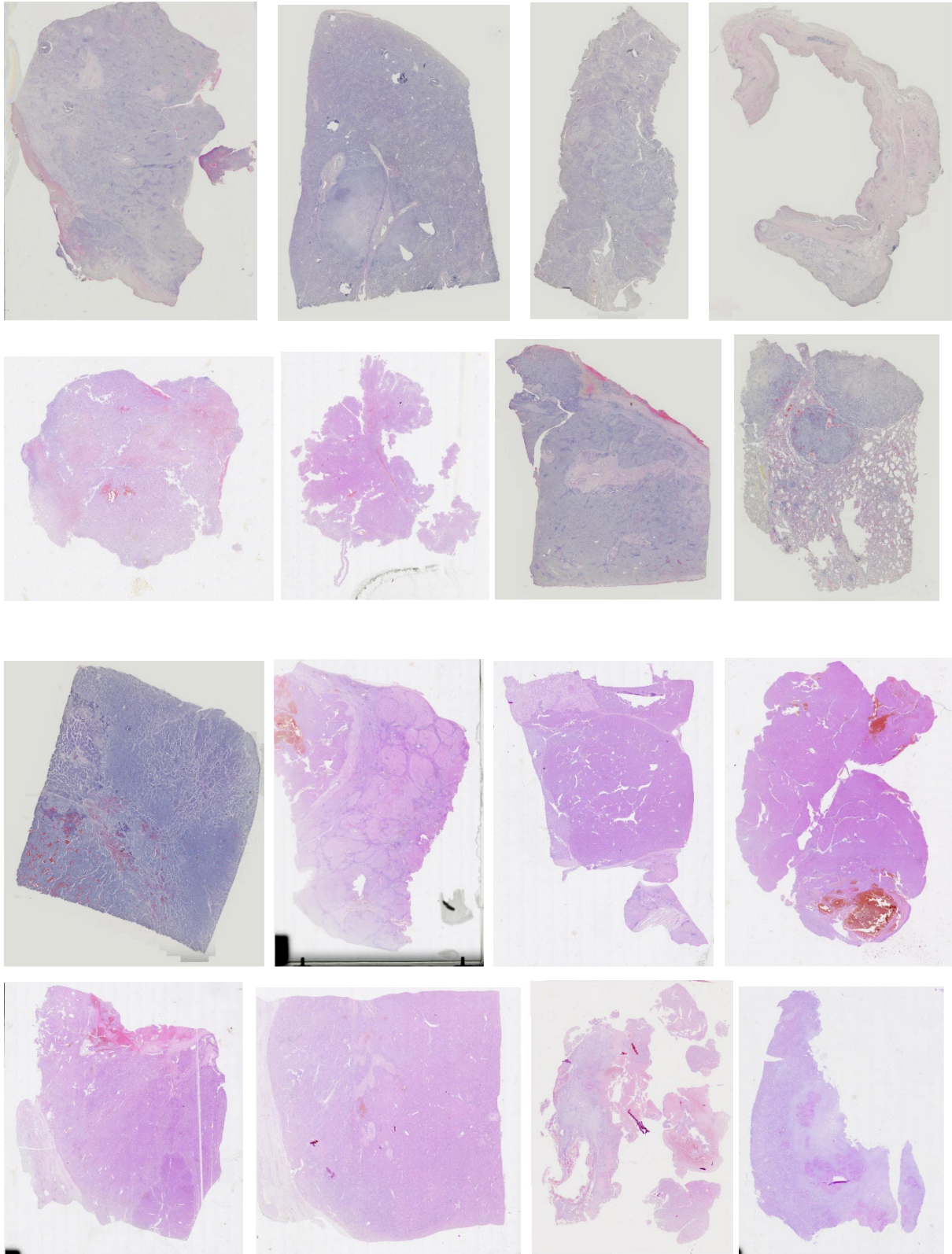
Rezultatele testelor au fost pozitive, sistemul de inteligență artificială creat putând distinge zonele tumorale de cele indemne în cadrul biopsiilor hepatice, cât și diferenția imaginile normale de cele patologice în cadrul investigației pCLE. Investigația a fost efectuată în timp real, odată țesutul recoltat intraoperator sau prin puncție ecoghidată, realizându-se analiza automată a imaginilor obținute.

Sensibilitatea sistemului a fost de 92.3%, cu o specificitate de 88,2% pentru identificarea imaginilor patologice. Valoarea predictivă pozitivă a fost 97,8% și valoarea predictivă negativă a fost 91.2%.

În ansamblu, acuratețea sistemului calculată pe totalul imaginilor analizate a fost de 95,2%, valoare extrem de încurajatoare pentru analiza noastră comparativă.

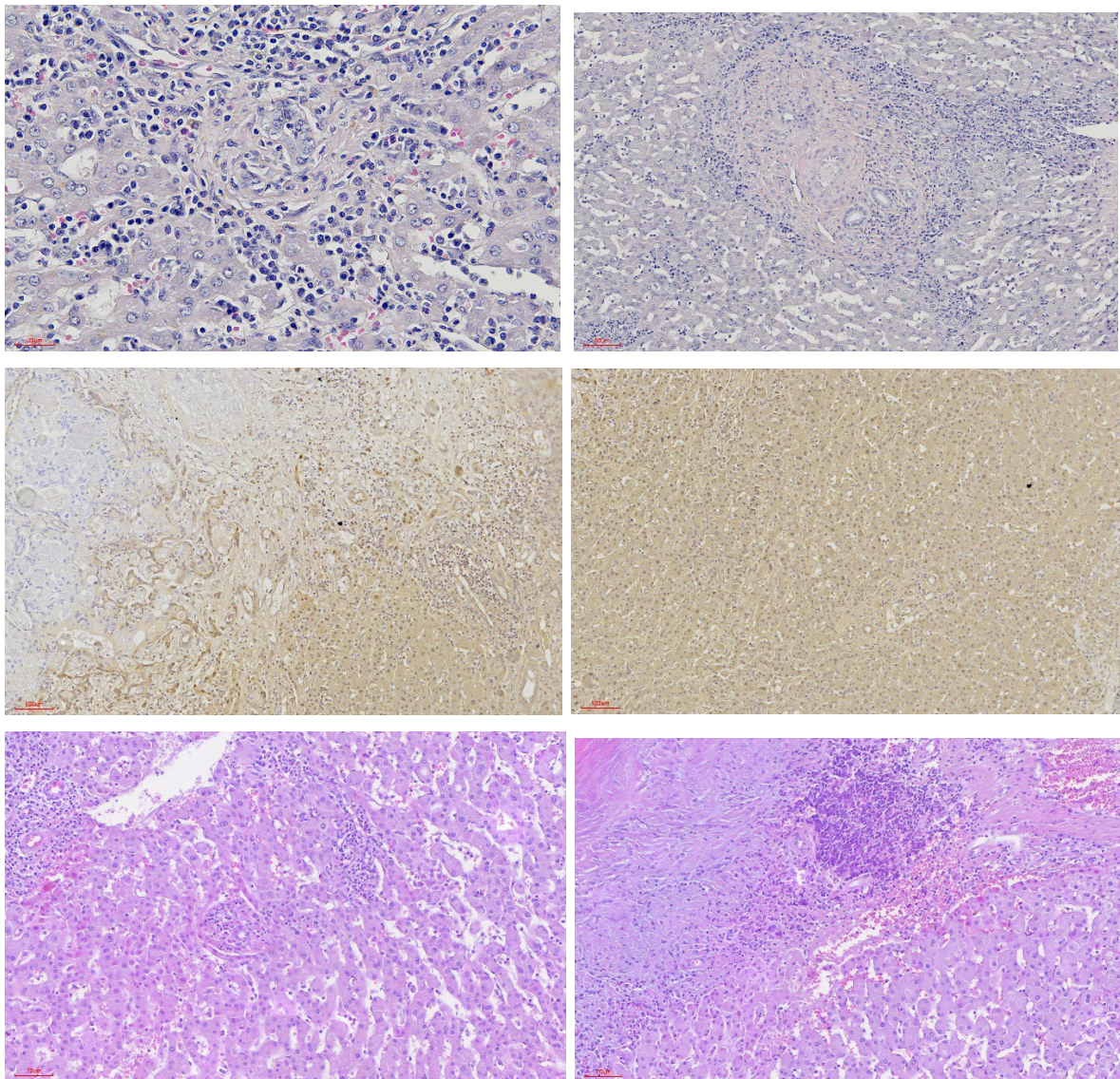
**A3.3 Compararea capabilităților ansamblului baza de date - sistem de analiza a imaginilor - sistem de diagnostic computerizat, cu standardul de aur - faza 3**

**Grad de îndeplinire: 100%**



Compararea cu standardul imagistic – examinare CT și RMN cu agenți de contrast, a fost efectuată pentru validarea rezultatelor. Sistemul a avut o concordanță de 98,21% între rezultatele generate și cele obținute în urma investigațiilor imagistice CT/RMN, validarea acestuia fiind extrem de satisfăcătoare în contextul confirmării prin standard de aur imagistic.

Am efectuat apoi validarea prin histopatologie, folosind țesut hepatic recoltat post-operator. Cantitatea mare de țesut a dus la generarea unor imagini de calitate superioară, care au putut fi utilizate în cadrul testelor diagnostice. Folosind aceste înregistrări, am obținut o acuratețe de 96.8%, superioară folosirii probelor de biopsie hepatică unde cantitatea de țesut a fost mai redusă. De asemenea, sensibilitatea sistemului a fost superioară – 94,7% cu specificitate de 93,4% și valori predictive pozitive și negative de 99,2 și 92,1%.



### A3.4 Diseminare si analiza statistica - faza 3

**Grad de îndeplinire:** peste 100%

Am continuat analiza statistică a datelor, coroborând informațiile din etapele precedente și completându-le cu cele obținute în această ultimă perioadă. În continuare am exportat și reprezentat grafic în Microsoft Office Excel datele numerice continue, analizând distribuția acestora folosind software-ul SPSS (IBM SPSS Statistics, Versiunea 20.0). Testele statistice pe care le-am folosit au fost ANOVA unidirecțională (ANOVA - analiza varianței) cu analiză post-hoc Least Significant Difference (LSD) pentru a compara mediile a mai mult de două grupuri. Pe baza protocolului pus la punct în etapele anterioare, am evaluat corelațiile identificate în datele obținute folosind coeficientul de corelație Pearson. Datele au fost raportate ca medie ± Eroare standard a mediei (SEM) și, în toate cazurile,  $p < 0,05$  a fost utilizat pentru a indica semnificația statistică.

Am continuat popularea site-urilor aferente proiectului cu informații relevante:

<http://umfcv.ro/34-te>

Site-ul oficial al proiectului, în cadrul infrastructurii UMF Craiova, unde sunt disponibile toate rapoartele tehnice, informații despre membrii echipei, valoarea finanțării, durata proiectului și calendarul activităților, rezumatul activității, rezultatele diseminării.

[www.innoliver.ro](http://www.innoliver.ro)

Site intern pentru echipa proiectului, unde se poate accesa de către membrii acestuia baza de date securizată care conține informațiile relevante ale pacienților și restul uneltelor dedicate bunei funcționări a proiectului. Acest site nu conține o secțiune publică, fiind practic o unealtă internă de comunicare.

În anul 2022 au apărut cele **2 articole** trimise spre publicare în **reviste medicale de specialitate indexate ISI Web of Science**, cu *acknowledgement*-ul explicit aferent proiectului.



De asemenea, în această etapă au fost prezentate **3 rezumate la manifestări științifice internaționale de prestigiu**, în domeniul medical, publicate ulterior în suplimentul unei reviste indexate *ISI Web of Science*. Prezentările și posterele au conținut de asemenea *acknowledgement*-ul explicit aferent proiectului,

Nu în ultimul rând, a apărut la finalul lunii aprilie 2022 **rezumatul brevetului de invenție** rezultat din cererea transmisă anul trecut către OSIM. Documentația trimisă odată cu cererea de înregistrare a demonstrat explicit faptul că rezultă din cercetările întreprinse în cadrul proiectului actual.

**Articole publicate în reviste de specialitate (indexate ISI Web of Science):**

1. Urhut CM, Sandulescu LD, **Streba L**, Iovanescu VF, Sandulescu SM, Danoiu S. *Hepatocellular Carcinoma with Gastrointestinal Involvement: A Systematic Review. Diagnostics (Basel)*. 2022 May 19;12(5):1270. DOI: 10.3390/diagnostics12051270. PMID: 35626424; PMCID: PMC9140172. – **Q2, Factor de impact 3,992 – Zonă galbenă**

MEDICINE, GENERAL & INTERNAL - SCIE	SCIE	Diagnostics	N/A	2075-4418	Q2	17
-------------------------------------	------	-------------	-----	-----------	----	----

 IMPACT FACTOR 3.992	 Indexed in: PubMed	<p>Systematic Review</p> <h3>Hepatocellular Carcinoma with Gastrointestinal Involvement: A Systematic Review</h3> <p>Cristiana Marinela Urhut <sup>1,*†</sup>, Larisa Daniela Sandulescu <sup>2,*†</sup>, Liliana Streba <sup>3</sup>, Vlad Florin Iovanescu <sup>2</sup>, Sarmis Marian Sandulescu <sup>4,†</sup> and Suzana Danoiu <sup>5,†</sup></p>
---	--	---

**Acknowledgments:** This work was supported by a grant from the Romanian Ministry of Education and Research, CNCS-UEFISCDI, project number PN-III-P1-1.1-TE-2019-1474, within PNCDI III.

2. Ciurea AM, Vere CC, Popp CG, **Streba CT**, Calița M, Pirici D, Cercelaru L, Schenker M, Gheonea DI, Pirici I. *E-cadherin and aquaporin 1 co-expression analysis in hepatocellular carcinoma: a pilot study. Rom J Morphol Embryol*. 2021 Apr-Jun;62(2):427-434. DOI: 10.47162/RJME.62.2.08. PMID: 35024730; PMCID: PMC8848220. - **Factor de impact 1,033**

Rom J Morphol Embryol 2021, 62(2):427-434	ISSN (print) 1220-0522, ISSN (online) 2066-8279	doi: 10.47162/RJME.62.2.08
ORIGINAL PAPER		
<h3>E-cadherin and aquaporin 1 co-expression analysis in hepatocellular carcinoma: a pilot study</h3>		
ANA-MARIA CIUREA <sup>1</sup> , CRISTIN CONSTANTIN VERE <sup>2,3</sup> , CRISTIANA GABRIELA POPP <sup>4</sup> , COSTIN TEODOR STREBA <sup>2,5</sup> , MIHAELA CALIȚA <sup>2,3</sup> , DANIEL PIRICI <sup>6</sup> , LILIANA CERCELARU <sup>7</sup> , MICHAEL SCHENKER <sup>1</sup> , DAN IONUȚ GHEONEA <sup>2,3</sup> , IONICA PIRICI <sup>7</sup>		

**Acknowledgments**

This work was supported by a grant of the Romanian Ministry of Education and Research, CNCS – UEFISCDI, project number PN-III-P1-1.1-TE-2019-1474, within PNCDI III.

**Corresponding authors**

Costin Teodor Streba, Professor, MD, PhD, Research Center of Gastroenterology and Hepatology and Department of Pulmonology, University of Medicine and Pharmacy of Craiova, 2 Petru Rareș Street, 200349 Craiova, Romania; Phone +40722-389 906, e-mail: costin.streba@umfvcv.ro

**E-cadherin and aquaporin 1 co-expression analysis in hepatocellular carcinoma: a pilot study**

By: Ciurea, AM (Ciurea, Ana-Maria) [1]; Vere, CC (Vere, Cristin Constantin) [2], [3]; Popp, CG (Popp, Cristiana Gabriela) [4]; Streba, CT (Streba, Costin Teodor) [2], [5]; Calița, M (Calița, Mihaela) [2], [3]; Pirici, D (Pirici, Daniel) [6]; Cercelaru, L (Cercelaru, Liliana) [7]; Schenker, M (Schenker, Michael) [1]; Gheonea, DI (Gheonea, Dan Ionuț) [2], [3]; Pirici, I (Pirici, Ionica) [7]

ROMANIAN JOURNAL OF MORPHOLOGY AND EMBRYOLOGY

Volume: 62 Issue: 2 Page: 427-434

DOI: 10.47162/RJME.62.2.08

Published: 2021

Indexed: 2022-05-15

Document Type: Article

**Capitol de carte în editură internațională:**

<https://www.intechopen.com/online-first/83031>

📖 OPEN ACCESS PEER-REVIEWED CHAPTER - ONLINE FIRST

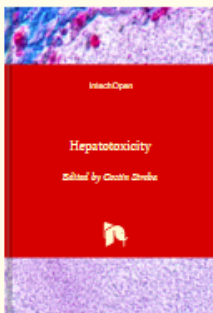
# Oncological-Therapy-Associated Liver Injuries

WRITTEN BY

Victor-Mihai Sacerdoțianu, Costin-Teodor Streba, Ion Rogoveanu, Liliana Streba and Cristin Constantin Vere

Submitted: May 19th, 2022 , Reviewed: June 30th, 2022 , Published: August 9th, 2022

DOI: 10.5772/intechopen.106214



FROM THE EDITED VOLUME

## Hepatotoxicity [Working Title]

Dr. Costin Teodor Streba, Dr. Ion Rogoveanu and Dr. Cristin Constantin Vere

Chapter

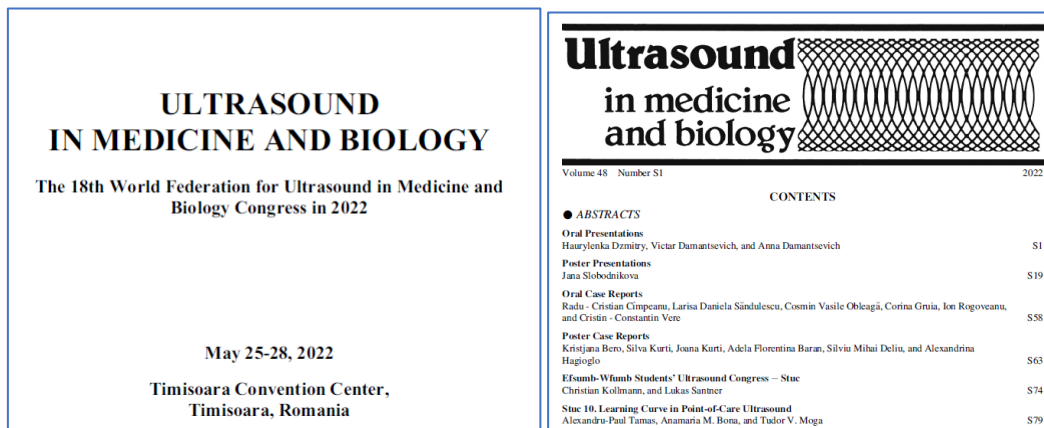
# Oncological-Therapy-Associated Liver Injuries

*Victor-Mihai Sacerdoțianu, Costin-Teodor Streba,  
Ion Rogoveanu, Liliana Streba and Cristin Constantin Vere*

## Acknowledgements

This work was supported by a grant of the Romanian Ministry of Education and Research, CNCS—UEFISCDI, project number PN-III-P1-1.1-TE-2019-1474, within PNCDI III.

## Rezumate prezentate la un congres internațional de specialitate



### 1. Prezentare orală

M Mamuleanu, **MS Serbanescu**, CM Urhut, DL Sandulescu, M Ionescu, **CT Streba**. *Liver lesion segmentation in contrast-enhanced ultrasound using deep learning algorithms*. **The 18th World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology Congress**, 25-28 mai 2022, Timisoara. Volum de rezumate pagina 61. Lucrare selectata pentru prezentare orală



#### ACKNOWLEDGMENT

- This work was supported by a grant of the Romanian Ministry of Education and Research, CNCS - UEFISCDI, project number III-P1-1.1-TE-2019-1474, within PNCDI III

## 2. Postere

1. CM Urhut, **CT Streaba**, I Rogoveanu, M Mamuleanu, S Danoiu, DL Sandulescu. *Evaluation of Liver Tumors by Using Artificial Intelligence in Contrast Enhanced Ultrasound*. The 18th World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology Congress. 25-28 mai 2022, Timisoara. Volum de rezumate pagina 84

18<sup>th</sup> World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology Congress

33<sup>rd</sup> Congress of European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology

25<sup>th</sup> National Conference of Romanian Society of Ultrasound in Medicine and Biology

WFUMB-EFSUMB Student Ultrasound Congress May 27-28, 2022

MAY 25-28 2022 Timisoara, Romania

### EVALUATION OF LIVER TUMOR BY USING ARTIFICIAL INTELLIGENCE IN CONTRAST-ENHANCED ULTRASOUND

Cristiana Marinela Urhut<sup>1</sup>, Costin Teodor Streaba<sup>2,3</sup>, Rogoveanu Ion<sup>4</sup>, Madalin Mamuleanu<sup>5</sup>, Suzana Danoiu<sup>6</sup>, Daniela Larisa Sandulescu<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Emergency Clinical County Hospital of Craiova, Department of Gastroenterology and Hepatology, Craiova, Romania  
<sup>2</sup>Research Center of Gastroenterology and Hepatology, University of Medicine and Pharmacy of Craiova, Craiova, Romania  
<sup>3</sup>Xinometrics S.R.L., Craiova, Romania  
<sup>4</sup>University of Craiova, Department of Automatic Control and Electronics, Craiova, Romania  
<sup>5</sup>University of Medicine and Pharmacy of Craiova, Faculty of Medicine, Department of Pathophysiology, Romania.

#### INTRODUCTION

Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) is an imagistic method commonly used in clinical practice to characterise focal liver lesions, but it has some limitations that can lead to misdiagnosis. We developed a deep learning system to detect and classify liver tumors based on standard and contrast-enhanced ultrasound, together with clinical data.

#### MATERIALS AND METHODS

The dataset contained 59 focal liver lesions evaluated in 49 patients, evaluated in the Department of Gastroenterology and Hepatology from the Emergency Clinical County Hospital of Craiova between February 2018 and December 2020. For dataset preparation, a region of interest (ROI) was drawn manually around the tumor borders by two experienced doctors. Time-intensity curve (TIC) was computed in order to describe the enhancement of contrast agent in all three vascular phases. The proposed system contained two artificial intelligence (AI) models. The first model was trained for image segmentation in order to extract the time-intensity curve, while the second deep learning model was a fully connected neural network which was trained on clinical data along with features extracted from the TIC. We assessed the sensitivity and specificity of the proposed system and compared it with the diagnostic performance of two clinicians, one of them blinded to the clinical informations and the patient's final diagnosis

#### RESULTS

The study lot included 31 men and 18 women, with a mean age of 65.78. From a total of 59 focal liver lesions, 13 were benign and 46 were malignant lesions. For the blinded evaluation, we have obtained a sensitivity of 0,81 and a specificity of 1, while the clinician who had access to the clinical information obtained a sensitivity of 0,87 and a specificity of 1. The AI-based software obtained a sensitivity of 0,82 and specificity of 0,93.

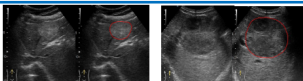


Figure 1. Examples of the selections of two region of interest corresponding to hepatic hemangioma (a) and hepatocellular carcinoma, respectively (b).

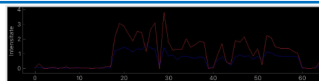


Figure 2. Graphical representation of a time-intensity curve (TIC) used to train the neural network.  
\* The model showed excellent training to extract and use TIC features, yet generating the learning curve is a work-in progress.

#### CONCLUSION

Imagistic assessment based on AI has been introduced in the US field and can prevent human error and improve the accuracy of the diagnosis. However, depending on the samples from the dataset used, an AI model can have difficulties in classifying particular cases.

**Acknowledgment:** This work was supported by a grant of the Romanian Ministry of Education and Research, CNCS - UEFISCDI, project number PN-III-P1-1.1-TE-2019-1474, within PNCDI III

**Keywords:** liver tumors; artificial intelligence; contrast-enhanced ultrasound.

**References:**  
1. Ishii, S., Sato, I., Pecorelli, A., Marinelli, S., Bolondi, L. Contrast-enhanced ultrasound in liver cancer. *Hepatol Oncol*. 2016;21(15):142.  
2. Romaru, M., Saka, A., Croitor, A., et al. Towards Clinical Application of Artificial Intelligence in Ultrasound Imaging. *BioMedicine*. 2021;9(7):720.

2. L Sandulescu, Adriana Ciocalteu, SM Sandulescu, CE Simionescu, AA Rosu, I Rogoveanu. *Contrast- Enhanced Ultrasound in the Diagnosis of Hepatic Parenchymal Pseudolesions- A Case Series*. The 18th World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology Congress. 25-28 mai 2022, Timisoara. Volum de rezumate pagina 82.

18<sup>th</sup> World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology Congress

33<sup>rd</sup> Congress of European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology

25<sup>th</sup> National Conference of Romanian Society of Ultrasound in Medicine and Biology

WFUMB-EFSUMB Student Ultrasound Congress May 27-28, 2022

MAY 25-28 2022 Timisoara, Romania

### CONTRAST- ENHANCED ULTRASOUND IN THE DIAGNOSIS OF HEPATIC PARENCHYMAL PSEUDOLESIONS- A CASE SERIES

Daniela Larisa Sandulescu 1, Adriana Ciocalteu1, Sarmis Marian Sandulescu 2, Cristiana Eugenia Simionescu3, Andreea Alexandra Rosu4, Ion Rogoveanu1

<sup>1</sup> Department of Gastroenterology and Hepatology, University of Medicine and Pharmacy of Craiova, Romania. <sup>2</sup> Department of Surgery, Emergency County Hospital of Craiova, University of Medicine and Pharmacy of Craiova, Craiova, Romania. <sup>3</sup> Department of Pathology, University of Medicine and Pharmacy of Craiova, Craiova, Romania. <sup>4</sup>Department of Radiology, Emergency County Hospital of Craiova, Craiova, Romania.

#### INTRODUCTION AND OBJECTIVES:

Parenchymal pseudolesions include focal fatty change, focal sparing, inflammatory pseudotumor, confluent fibrosis, pseudotumor hypertrophy and hepatic peliosis. Focal fatty changes are the most frequent of them. Approximately 30-40% of fatty liver infiltration cases occur focally, either as solitary areas, or as multiple areas with a more widespread distribution and lead to differential diagnosis with liver neoplasm.

#### MATERIALS AND METHOD:

We present several cases of hepatic parenchymal pseudolesions, exemplified by 2D and contrast enhanced ultrasound imaging.

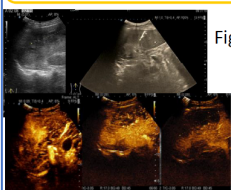


Figure 1

#### RESULTS:

We report the case of a 72-year-old Caucasian man, who presented with three- day history of right upper quadrant abdominal pain. He also complained of anorexia and significant weight loss in one month. The ultrasound exam showed an imprecisely- defined heterogeneous mass situated in his right hepatic lobe measuring 68 mm x 46 mm. Diffuse homogeneous hyperenhancement in the arterial phase and washout during the delayed phase was observed at contrast- enhanced ultrasound (CEUS) (Figure 1), therefore malignancy was suspected. Because the MRI scan showed suspicious appearance of malignant lesion, liver biopsy was performed. Microscopic examination revealed nonspecific benign characteristics, probably inflammatory pseudotumor. The metastatic work- up was also negative. After 3 months, the patient was in good condition.

The case of a patient with neoplastic atypical and pseudotumor fatty free infiltration and three other cases of atypical localisation of focal fatty infiltration or focal fatty sparing are also detailed.

This work was performed within Project 26 / 23C/15.07.2021. BronHepCol: Complex diagnostic system for lung, liver and colorectal malignancies. Funding authority: Ministry of National Education, University of Medicine and Pharmacy of Craiova

#### CONCLUSIONS:

Non- neoplastic abnormalities are clearly depicted with modern imaging techniques such as CEUS. CEUS has high accuracy in the diagnosis of liver focal fatty infiltration or sparing

This work was supported by a grant of the Romanian Ministry of Education and Research, CNCS - UEFISCDI, project number PN-III-P1-1.1-TE-2019-1474, within PNCDI III

#### REFERENCES

1. Ishii, S., Sato, I., Pecorelli, A., Marinelli, S., Bolondi, L. Contrast-enhanced ultrasound in liver cancer. *Hepatol Oncol*. 2016;21(15):142.  
2. Romaru, M., Saka, A., Croitor, A., et al. Towards Clinical Application of Artificial Intelligence in Ultrasound Imaging. *BioMedicine*. 2021;9(7):720.

## Brevet de invenție

– *Depus la OSIM în data de 03.12.2021, nr. registratură OSIM A100725/03 Decembrie 2021*

– *Rezumat apărut în Buletinul Oficial de Proprietate Industrială al OSIM în data de 29.04.2022 – brevet RO135631*

OFICIUL DE STAT  
PENTRU  
INVENȚII ȘI MĂRCII



ROMÂNIA

**BULETINUL OFICIAL  
DE  
PROPRIETATE  
INDUSTRIALĂ**

Secțiunea  
BREVETE DE INVENȚIE

Nr. 4/2022

A46B

RO-BOPI 4/2022, din 29.04.2022

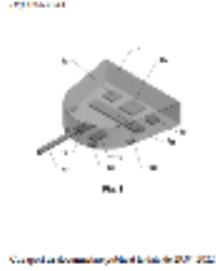


Fig. 1

(11) 135631 A0 (51) A61B 5/00 (2006.01); G06N 3/08 (2006.01); G16H 30/00 (2015.01); (27) A2021/00725 (22) 03/12/2021 (41) 29/04/2022 (42) 02/02 (71) UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE DIN CRAIOVA, STR. PETRU PAREȘ NR. 2, CRAIOVA, DJ, RO; (72) STREBA COSTIN TEODOR, ALEEA ANUL 1848, NR.19, CRAIOVA, DJ, RO; SERBANESCU MIRCEA SEBASTIAN, BD. 1 MAI, NR.17, BL.M12, SC.1, ET.4, AP.13, CRAIOVA, DJ, RO; PIRICI DANIEL-NICOLAE, STR.FRINARULUI, NR.5, CRAIOVA, DJ, RO; GHEONEA IOANA-ANDREEA, BD.1 MAI, BL.23, SC.2, AP.7, CRAIOVA, DJ, RO; STREBALILIANA, ALEEA ANUL 1848, NR.19, CRAIOVA, DJ, RO; UNGUREANU BOGDAN SILVIU, STR.EROLI VALENTIN LECOVEANU, NR.4, BL.B2, SC.1, AP.17, CRAIOVA, DJ, RO; ROSU GABRIELA-CAMELIA, STR.C. BRĂTIANU, NR.5, SAT OLARI, COMUNA PARȘCOVENI, OT, RO; OBLEAGĂ COSMIN, STR.DR.VICTOR PAPILLIAN, NR.28A, BLE, SC.B, A25, CRAIOVA, DJ, RO (54) SISTEM PENTRU ASISTENȚA REZECȚIEI HEPATICE LAPAROSCOPICE BAZAT PE INTELIGENȚA ARTIFICIALĂ ȘI IMAGISTICĂ

(57) Invenția se referă la un sistem pentru asistața rezecției hepatice laparoscopice bazat pe inteligență artificială și imagistică. Sistemul, conform invenției, cuprinde un echipament laparoscopic clasic dotat cu canale de lucru (1), împreună cu o micro-probă de endoscopie confocală (1) și o mini-sondă ecografică (2) care intră în contact cu ficatul pacientului

**OSIM** Espacenet

Date bibliografice: RO135631 (A0) — 2022-04-29

SISTEM PENTRU ASISTENȚA REZECȚIEI HEPATICE LAPAROSCOPICE BAZAT PE INTELIGENȚA ARTIFICIALĂ ȘI IMAGISTICĂ

Inventor(i): STREBA COSTIN TEODOR (RO); SERBANESCU MIRCEA SEBASTIAN (RO); PIRICI DANIEL-NICOLAE (RO); GHEONEA IOANA ANDREEA (RO); STREBA LILIANA (RO); UNGUREANU BOGDAN SILVIU (RO); ROSU GABRIELA-CAMELIA (RO); OBLEAGĂ COSMIN (RO); SERBANESCU MIRCEA SEBASTIAN; PIRICI DANIEL-NICOLAE; GHEONEA IOANA ANDREEA; STREBA LILIANA; UNGUREANU BOGDAN SILVIU; ROSU GABRIELA-CAMELIA; OBLEAGĂ COSMIN

Solicitant(i): UNIV DE MEDICINA SI FARMACIE DIN CRAIOVA (RO) (UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE DIN CRAIOVA)

Clasificare: - internațional: A61B5/00; G06N3/08; G16H30/00  
- cooperative: RO2021000725 20211203

Număr cerere de brevet: RO2021000725 20211203

Număr(numere) de prioritate: RO2021000725 20211203

Rezumat al RO135631 (A0)

Invenția se referă la un sistem pentru asistața rezecției hepatice laparoscopice bazat pe inteligență artificială și imagistică. Sistemul, conform invenției, cuprinde un echipament laparoscopic clasic dotat cu canale de lucru (1), împreună cu o micro-probă de endoscopie confocală (1) și o mini-sondă ecografică (2) care intră în contact cu ficatul pacientului prin canalele de lucru ale laparoscopului și transmit informații imagistice unui sistem computerizat (3) dotat cu interfață grafică de vizualizare, interacțiune și programare (4), care rulează un sistem informatic bazat pe rețele neuronale (5) care compune o imagine-hartă digitală a tumorii (6), la nivel celular, pe care o transmite unei unități de control (7) a unui sistem de gravare laser (8), care, cu ajutorul unui ansamblu de lentile, laser de mică putere și servomotoare (9), gravează prin scarificare superficială marginea țesutului tumoral.

System for assisting laparoscopic liver resection based on artificial intelligence and imaging techniques, has laser engraving system whose control unit receives digital image-map of tumor and engraves edges of tumor tissue by surface scarification by set of lenses, low-power laser and servomotors

Patent Number: RO135631-A0

Inventors: STREBA C T; SERBANESCU M S; PIRICI O; GHEONEA I A; STREBA L UNGUREANU B S; ROSU G; OBLEAGA C

Patent Assignee: UNIV MEDICINA SI FARM DIN CRAIOVA(LYME-Non-standard)

Derwent Primary Accession Number: 2022-05262E

Indexed: 2022-05-27

Abstract: NOVELTY - The system has a laparoscopic equipment provided with the working channels together with a confocal endoscopy micro-sample and an ultrasound mini-probe which comes into contact with the patient's liver through the laparoscope working channels and transmit imaging information to a computer system provided with a graphical interface for visualization. The interaction programming runs a computer system based on neural networks which compose a digital image-map of the tumor at the cellular level.

Documentation Abstract: RO135631(A0)

Images: 1 (click to view)

International Patent Classification: A61B-005/00 Measuring for diagnostic purposes INFO 1137; Identification of persons; G06N-003/08 Learning methods [7]; G16H-030/00

Derwent Class Code(s): P31 (Diagnosis, surgery (A61B)); S05 (Electrical Medical Equipment); T01 (Digital Computers); T05 (Process and Machine Control)

Medical Manual Code(s): S05-S08A GENERAL IMAGE PROCESSING; T01-J12 PROGRAM MANAGEMENT, GUI/WIMP/HC; T01-J16C/L NEURAL NETWORKS; T01-N01E1 ON-LINE MEDICAL INFORMATION SYSTEMS; T06-A05A ARTIFICIAL INTELLIGENCE-BASED SYSTEMS

Patent Details:

Patent Number	Publication Date	Main IPC	Week	Page Count	Language
RO135631-A0	29 Apr 2022	A61B-005/00	202241	1	ENG

Application Details:

Patent Number	Local Filing Number	Date
RO135631-A0	R0000725	03 Dec 2021

Priority Application Information and Date:

Application #	App. Date
R0000725	03 Dec 2021

Director proiect  
Prof. Univ. Dr. Costin-Teodor Streba

