

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: Conf. 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 1
Perioada de raportare: 01/09/2020 - 31/12/2020

Prima etapă a proiectului s-a întins pe 4 luni (Septembrie-Decembrie 2020) și a inclus patru activități: Conceperea bazei de date, sistemului de analiza a imaginilor si sistemului de diagnostic computerizat - faza 1 (activitatea 1.1), Testarea ansamblului baza de date - sistem de analiza a imaginilor - sistem de diagnostic computerizat, prin proceduri medicale - faza 1 (activitatea 1.2), Compararea capacităților ansamblului baza de date - sistem de analiza a imaginilor - sistem de diagnostic computerizat, cu standardul de aur - faza 1 (activitatea 1.3) și Diseminare si analiza statistica - faza 1 (activitatea 1.4).

Toate obiectivele au fost îndeplinite, obținându-se rezultate suplimentare celor prevăzute în planul de activități.

- 1x raport tehnic preliminar privind baza de date structurată, software interfață analiză pCLE și sistem de diagnostic computerizat bazat pe rețele neuronale convoluționale
- 1x rezumat științific prezentat la un congres
- 1x articol științific publicat în revistă de specialitate – rezultat suplimentar

A1.1 Conceperea bazei de date, sistemului de analiza a imaginilor si sistemului de diagnostic computerizat - faza 1

Grad de îndeplinire: 100%

Pentru proiect am conceput o bază de date bază relațională, care este rapidă, poate fi scalabilă și este eminentemente ușor de folosit de către utilizator. Aplicația folosește tehnologii de identificare prin dublă-cheie, fiind astfel asigurată securitatea datelor cu caracter medical. Datele complete numerice sunt organizate sub formă de tabel (conținând deci linii și coloane). Fiecare coloană din tabel reprezintă un atribut al unei entități iar fiecare rând din tabel reprezintă o înregistrare asociată cu entitatea respectivă. În modelul relațional, o coloană dintr-un tabel poate influența altă coloană din alt tabel. În general, un tabel are o cheie unică (cheie primară) care identifică fiecare înregistrare. Aceasta poate cuprinde una sau mai multe coloane. Prin folosirea sa se garantează unicitatea înregistrărilor și integritatea datelor.

Sistemul de analiză imagistică cuprinde o interfață cu utilizatorul, unde acesta introduce în cadrul bazei de date deja formată, informația multimedia care trebuie analizată – filmul de endomicroscopie confocală laser cu miniprobe (pCLE), imagistica computer tomograf cât și imaginile de anatomie patologică (în colorații uzuale și imunohistochimie – considerate standard de aur). Sistemul va permite vizualizarea și prelucrarea imaginilor în timp real, fiind în același timp conectat cu partea de diagnostic computerizat descrisă mai jos.

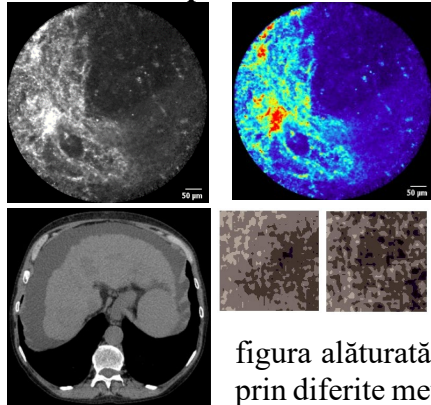
Sistemul nostru de diagnostic computerizat are la bază rețelele neuronale de tip *Convolutional Neural Networks* (CNN). Unul dintre avantajele majore are rețelelor CNN este faptul că sunt capabile să primească date de intrare direct sub formă de imagini achiziționate din diverse surse (fie prin pCLE, fie din analiza computer tomografică sau histopatologică a pacientului), folosind caracteristicile originale, fără altă prelucrare, odată de sunt setați parametrii căutați, fiind astfel antrenată. CNN este extrem de complex în ceea ce privește

topologia (inclusiv numărul de neuroni din straturi, funcțiile matematice pentru interacțiunea între straturi, fiind independentă în determinarea criteriilor de conexiune intrare-ieșire.

Aceste observații au fost incluse în primul rezultat obținut, raportul tehnic intern, preliminar, privind funcționalitatea sistemului de diagnostic.

A1.2 Testarea ansamblului baza de date - sistem de analiza a imaginilor - sistem de diagnostic computerizat, prin proceduri medicale - faza 1

Grad de îndeplinire: 100%



Sistemul a fost testat în cadrul etapei actuale prin analiza imaginilor pCLE (endomicroscopie confocală laser) pe o probă proaspătă de țesut hepatic – incluzând țesut tumoral, margine de rezecție și țesut hepatic adiacent, pentru validarea tehnicii și compararea aspectelor din cele trei porțiuni (tumoră, margine de rezecție și țesut normal). Am testat astfel fiabilitatea sistemului de diagnostic în raport cu analiza imagistică a datelor rezultate, analizând imaginile în diverse moduri prin intermediul software-ului specific. În

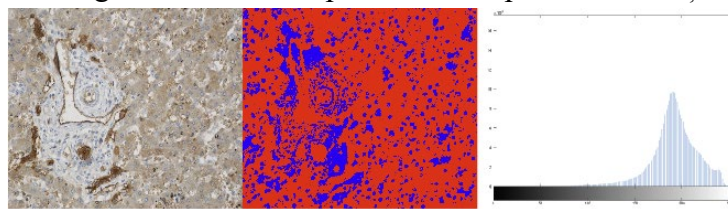
figura alăturată se poate observa țesut hepatic normal și tumoral, vizualizat prin diferite metode cu ajutorul pCLE. De asemenea, am comparat rezultatele obținute prin pCLE cu cealaltă procedură medicală diagnostică acceptată în ghidurile pentru CHC – computer tomograf cu agent de contrast. Elementele extrase sunt apoi comparate în A1.3 cu rezultatele de anatomie patologică, interpretate și ele cu ajutorul sistemului CNN.

A1.3 Compararea capabilităților ansamblului baza de date - sistem de analiza a imaginilor - sistem de diagnostic computerizat, cu standardul de aur - faza 1

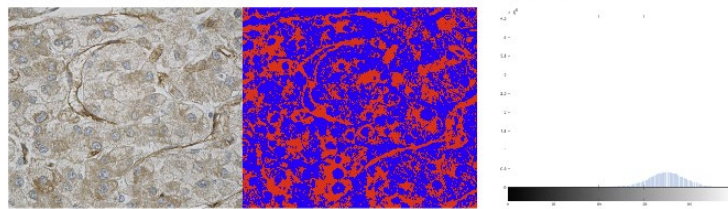
Grad de îndeplinire: 100%

Sistemul în varianta inițială concepută în cadrul activităților acestei etape este capabil să izoleze din imaginile considerate prelucrate prin standard de aur (anatomie patologică) elementele de interes pentru calculele statistice. Putem compara deci în mod eficient metoda folosită pentru antrenarea CNN, bazată pe extracția de elemente cheie (*feature extraction*), în contextul corelării cu elementele clasice din descrierile anatomopatologice.

Am efectuat o prelucrare automată a canalelor de culoare pentru anticorpi în imagini histologice consecutive parenchim hepatic normal și hepatocarcinom, cu același factor de



A. Imunoexpresia Aquaporinei 1 la nivelul canaliculilor biliari, cu excepția sinusoidelor (parenchim)
B. Masca folosită în cadrul sistemului, pentru separarea canalului de culoare al anticorpului
C. Histograma corespunzătoare, efectuată în mod automat pentru masca roșie.



A. Imunoexpresia Aquaporinei 1 lăntens la nivelul sinusoidelor, neuniform în hepatocite (CHC)
B. Masca folosită în cadrul sistemului, pentru separarea canalului de culoare al anticorpului
C. Histograma corespunzătoare, efectuată în mod automat pentru masca roșie.

mărire. Extragerea elementelor peste un anumit prag al intensității semnalului, identificat în mod automat de către sistem, a permis efectuarea repartiției valorilor pe intervale și conceperea histogramelor. S-au putut compara în cadrul activității 1.4 valorile mediane și parametrii care rezultă din matricele de colocalizare (*GLCM – gray-level colocalisation matrix*).

A1.4 Diseminare si analiza statistica - faza 1

Grad de îndeplinire: peste 100%

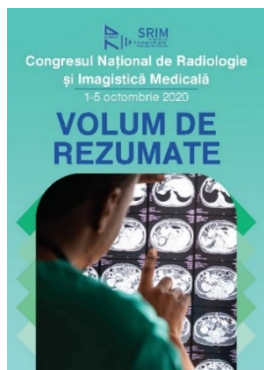
	Contrast	Corelație	Energie	Omogenitate	Entropie
Parenchim 1	1.0262	0.9075	0.2062	0.9287	5.8744
Parenchim 2	1.3958	0.9003	0.2804	0.9382	4.5266
Parenchim 3	1.7485	0.8883	0.2707	0.9236	4.4922
Margine de rezeecție	1.5838	0.8929	0.4111	0.9409	3.2173
Hepatocarcinom 1	1.4141	0.8848	0.3748	0.9381	3.569
Hepatocarcinom 2	1.6597	0.8762	0.3177	0.928	4.0007
Hepatocarcinom 3	1.7412	0.8992	0.3666	0.9404	3.7419

Prelucrarea statistică a rezultatelor preliminară obținute în cadrul celor trei activități au relevat validitatea datelor pe care sistemul le ia în calcul în cadrul algoritmului de diagnostic, clasificând cu succes imaginile atât prin metoda pCLE (în cadrul investigațiilor medicale, cu aplicabilitate deci directă în câmpul operator), cât și în cazul standardului de aur cu care aceste rezultate sunt comparate. În tabelul de mai jos prezentăm principalele valori identificate, observându-se diferențe statistice semnificative între zonele considerate normale și cele patologice sau marginile de rezeecție chirurgicală, cuprinse în câmpurile tumorale.



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



În vederea diseminării eficiente a rezultatelor proiectului, pe lângă site-ul dedicat la nivelul infrastructurii informatice a UMF Craiova, am achiziționat, din fonduri proprii, domeniul www.innoliver.ro. Rapoartele tehnice interne vor fi accesibile pe site într-o secțiune specială, accesibilă doar în urma autentificării, deoarece conțin informații care vor face obiectul cererii de brevet din etapa a 2-a a proiectului. Informațiile publice din aceste rapoarte fac obiectul prezentului raport de progres.

Am publicat un articol în revistă medicală de specialitate indexată BDI și un rezumat la un congres medical, prezentat, sub formă de poster. Finanțarea a fost stipulată explicit.

Articol publicat în revistă de specialitate (indexată BDI):

Gheorghe AG, Anghelina F, Matei M, Demetrian AG, Olteanu M, Streba CT. *An overview on the use of probe-based confocal laser endomicroscopy in modern medical practice.* Fiziologia – Physiology. 2020; 30(2):34-40.

Rezumat prezentat la un congres medical:

CT Streba, MS Serbanescu, C Obleaga, GC Rosu, L Streba, DN Pirici, BS Ungureanu, L Florescu, IA Gheonea. *Artificial intelligence used to correlate computed tomography findings with post-operative results in hepatocellular carcinomas.* Volum de rezumate al Congresului Național de Radiologie și Imagistică Medicală 1-5 octombrie 2020, pag. 55-56.

Artificial intelligence used to correlate computed tomography findings with post-operative results in hepatocellular carcinomas
CT Streba, MS Serbanescu, C Obleaga, GC Rosu, L Streba, DN Pirici, BS Ungureanu, L Florescu, IA Gheonea
University of Medicine and Pharmacy of Craiova, Romania

Introduction:

- Surgery - main curative approach for the majority of focal liver masses (FLM), including hepatocellular carcinoma (HCC).
- Computed tomography (CT) - effective diagnostic method.
- Our aim was to test the efficiency of a CT validated computer diagnostic system (IDS) in determining the outcome of curative surgery in FLMs.

Materials and methods:

- After consent, we selected pre- and post-surgery CT scans of patients that underwent surgery for previously diagnosed liver tumors.
- Biopsy material was obtained postoperatively and analyzed in a CDS.
- The same CDS was used for CT analysis, based on neural networks.

Results:

- 24 consecutive patients (20 men), median age 61 years (54-89).
- 14 HCCs and 10 liver metastases (LM).
- Postal analysis of the nuclear chromatin and immunohistochemistry demonstrated HCCs from LM, but not different types of LM. The CDS distinguished tumor from normal in 24 cases, obtaining well-correlated results with the initial CT assessment (maximum correlation).

Conclusions:

Computerized processing and feature extraction from histological and CT-processed images can provide additional data for diagnosis, classification and postoperative assessment of liver tumors.

This research was funded through the project "Innovative platform for diagnosis, staging and prognosis of liver malignancies", Young Research Team grant PN-III-P1-1.1-TE-2019-1474 contract no. 34 from 27/08/2020, UEFISCDI, Ministry of Education and Research of Romania.

Acknowledgement: This research was funded through the project "Innovative platform for diagnosis, staging and prognosis of liver malignancies", Young Research Team grant PN-III-P1-1.1-TE-2019-1474 contract no. 34 from 27/08/2020, UEFISCDI, Ministry of Education and Research of Romania.

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