

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
"VICTOR BABEȘ" TIMIȘOARA  
FACULTATEA DE MEDICINĂ  
DEPARTAMENTUL XIII - BOLI INFECȚIOASE

POPOVICIU ANA ADRIANA



# TEZĂ DE DOCTORAT

DIAGNOSTICUL IMAGISTIC ASISTAT DE CALCULATOR ÎN  
PNEUMOPATIILE INTERSTIȚIALE DIFUZE

REZUMAT

Coordonator științific  
PROF. UNIV. DR. HABIL. OANCEA CRISTIAN IULIAN

Timișoara  
2022

## CUPRINS

Lista lucrărilor publicate .....	V I
Lista abrevierilor .....	VII
Lista figurilor .....	IX
Lista tabelelor .....	XI
Mulțumiri .....	XII
INTRODUCERE – MOTIVAȚIA CERCETĂRII .....	X III

### PARTEA GENERALĂ

1. NOȚIUNI INTRODUCTIVE PID .....	1
1.1. Patogenia fibrozei interstițiale pulmonare .....	1
1.2. Clasificarea PID și epidemiologia .....	2
1.3. Fenotipuri progresive de PID .....	5
1.4. Tratamentul PID .....	7
1.4.1. Tratamentul farmacologic .....	8
1.4.2. Tratament non-farmacologic .....	8
2. PATTERNURI IMAGISTICE PID .....	10
2.1. Care sunt caracteristicile CT semnificative pentru stabilirea unui diagnostic de PID? .....	10
2.1.1. Patternul reticular .....	12
2.1.2. Patternul micronodular .....	13
2.1.3. Patternul cu densități .....	14
2.1.4. Patternul cu hipertransparențe .....	16
2.1.5. Patternuri suprapuse .....	18
2.2. Interconectarea histopatologiei cu aspectul imagistic HRCT .....	19
3. FIBROZA PULMONARĂ IDIOPATICĂ (FPI) - ENTITATEA DE REFERINȚĂ PENTRU FIBROZA PULMONARĂ .....	29
3.1. Spectrul patternurilor HRCT în FPI. ....	29
3.2. Diagnosticul FPI .....	33
4. DIAGNOSTIC IMAGISTIC ASISTAT DE CALCULATOR ÎN PID .....	36

## PARTEA DE CERCETARE

### 5. CAPITOLUL 1: BENEFICII ȘI CAPCANE PENTRU UTILIZAREA CAD ÎN

DIAGNOSTICUL PID .....	39
5.1. Deep learning în boala pulmonară interstițială - cât durează până la practica zilnică .....	39
5.1.1. Introducere .....	39
5.1.2. Istoricul diagnosticului asistat de calculator .....	40
5.1.3. CAD în boala pulmonară interstițială specifică .....	43
5.1.4. Cât de sofisticat ar trebui să fie un CNN? .....	44
5.1.5. Fibroza pulmonară idiopatică - provocarea tuturor PID .....	46
5.1.6. Discuții .....	47
5.2. Tehnici asistate de calculator .....	48
5.2.1. Regresia .....	50
5.2.2. Regresia liniară .....	51
5.2.3. Regresia logistică .....	51
5.2.4. Modele markov ascunse .....	52
5.2.5. Rețele neuronale .....	52
5.2.6. Rețele complexe .....	52
5.2.7. Aspecte în selectarea algoritmului .....	54
6. CAPITOLUL 2: O METODĂ NOUĂ DE PROCESARE A IMAGINII PLAMÂNULUI, PRIN UTILIZAREA REȚELELOR COMPLEXE .....	58
6.1. Introducere .....	58
6.2. Utilizarea HRCT – oameni și computere .....	59
6.3. Materiale și metode .....	60
6.3.1. Alegerea lotului .....	60
6.3.2. Parametrii imagisticii .....	61
6.3.3. Selectarea lotului de imagini .....	62
6.3.4. Metoda de procesare a imaginii .....	63
6.4. Rezultate .....	67
6.4.1. Rezultate pe loturi, normali și PID .....	68
6.4.2. Rezultate adiționale, de analiză a lotului .....	72
6.5. Discuții .....	74
6.5.1. Știința sistemului de tip rețea .....	74
6.5.2. Știința medicală .....	77

6.5.3 Comparație cu alte metode de analiză .....	hrct 81
7. CAPITOLUL 3: ÎMBUNĂTĂȚIREA DIAGNOSTICULUI IMAGISTIC AL BOLII PULMONARE INTERSTIȚIALĂ PRIN UTILIZAREA REȚELELOR COMPLEXE .....	83
7.1. Introducere .....	83
7.2. Diagnosticul precoce al PID .....	83
7.3. Evoluția PID și diagnosticul imagistic .....	84
7.4. Diagnosticare asistată de calculator .....	85
7.5. Ipoteze de explorat .....	86
7.6. Materiale și metode .....	86
7.6.1. Alegerea lotului .....	86
7.6.2. Parametrii imagisticii .....	88
7.6.3. Selectarea tipului imagistic de leziune .....	89
7.6.4. Îmbunătățirea datelor cu ajutorul computerului .....	90
7.6.5. Selectarea măsurătorilor relevante .....	90
7.7. Rezultate .....	93
7.7.1. Prezentări de caz .....	93
7.7.2. Viteza de progresie .....	97
7.7.3. Testarea pentru detectarea precoce .....	97
7.8. Discuție .....	99
CONCLUZIA .....	102
BIBLIOGRAFIE .....	107
ANEXE .....	I

## PARTEA GENERALĂ

Patologia interstițială pulmonară reprezintă o problemă deosebit de complexă cauzată de diversitatea entităților patologice care alcătuiesc acest grup. Deși aceste entități au o prevalență individuală scăzută și sunt considerate boli rare, ele reprezintă o parte esențială a practicii medicale în sfera respiratorie; peste 200 de tulburări pot duce la leziuni pulmonare interstițiale, adesea cu prezentări similare, punând dificultăți în diagnostic și tratament, necesitând adesea o abordare multidisciplinară a cazului. Dificultatea de a le diagnostica poate apărea în primul rând în domeniul imagistic - un element central de analiză. Spectrul larg de patternuri imagistice și prezența unui aspect similar al diferitelor tipuri de țesut sau, dimpotrivă, variațiile imagistice ale aceluiași tip de țesut/leziune creează variabilitate diagnostică în rândul specialiștilor în domeniu. Această variabilitate poate duce, alături de raritatea cazurilor și de dificultatea de a preciza un diagnostic, la o confuzie gravă în clasificarea unui astfel de pacient într-un tipar de boală, chiar și după ședințe de discuții multidisciplinare între medici specialiști.

Datorită atât a managementului de caz diferit, cât și variabilității răspunsului la tratament, pentru pneumolog este ideal să identifice în stadiile incipiente formele diferite de pneumopatii interstițiale difuze (PID), fără o procedură invazivă, cum ar fi biopsia pulmonară. În acest cadru, tomografia computerizată de înaltă rezoluție (HRCT) rămâne metoda de elecție pentru diagnosticarea PID, datorită proprietăților de absorbție a radiațiilor specifice țesutului pulmonar și rezoluției spațiale maxime.

Fibroza pulmonară idiopatică (FPI) este cea mai des întâlnită pneumopatie interstițială difuză (PID), o boală pulmonară interstițială fibrozantă, progresivă (PF-PID), cu evoluție extrem de nefavorabilă și cu un risc amplificat de deces precoce fără tratament. Există un interes deosebit în comunitatea de pneumologie pentru această patologie și, mai recent, pentru toate PID cu caracter fibrotic progresiv.

În ultimul deceniu, s-au înregistrat progrese substanțiale în înțelegerea mecanismelor patogene, definirea criteriilor de diagnostic și dezvoltarea unor medicamente eficiente pentru tratarea PID. Diagnosticul asistat de calculator (CAD) este adesea folosit în gestionarea PID în timpul fazelor de diagnostic și tratament. Cu toate acestea, CAD are mai multe fațete care necesită o atenție deosebită cum ar fi: selectarea tehnicii adecvate pentru nevoile medicale și transmiterea răspunsurilor într-o manieră accesibilă persoanelor fără cunoștințe în domeniul tehnologia informației (IT). Mai multe abordări CAD pentru HRCT torace, bazate pe diferite tehnici sunt disponibile în prezent sau sunt în curs de dezvoltare. Fie că sunt construite pe inteligență artificială, rețele neuronale sau învățare automată, aceste aplicații software nu reușesc să surprindă dinamica evoluției unei patologii. Prin urmare, o metodă CAD de vizualizare a imaginilor bazată pe matematică ar putea fi răspunsul.

# PARTEA DE CERCETARE

## CAPITOLUL 1: BENEFICII ȘI CAPCANE PENTRU UTILIZAREA CAD ÎN DIAGNOSTICUL PID

### 1.1 1.1. DEEP LEARNING ÎN BOALA PULMONARĂ INTERSTIȚIALĂ - CÂT DUREAZĂ PÂNĂ LA PRACTICA ZILNICĂ

Subclasa virtuală a componentei de inteligență artificială (AI) este machine learning, care cuprinde algoritmi matematici pe care sistemele computerizate îi folosesc pentru a învăța o anumită sarcină prin experiențe, fără instrucțiuni umane specifice. Deep learning (DL) este componenta mai avansată, format dintr-o arhitectură complexă de învățare, cu reprezentării pe mai multe straturi. Reprezentarea activează primul strat de neuroni printr-un senzor, care, la rândul său, activează următorul strat prin conexiuni complexe. Fiecare strat procesează reprezentarea într-un mod neliniar, creând o schemă din ce în ce mai complexă, divergând de la algoritmul de ML general la noțiuni mai specifice. Avantajul major al DL este că se poate îmbunătăți în mod autonom, fără aport uman. Din punct de vedere al utilizării, poate efectua calcule paralele arbitrare mai eficient decât alți algoritmi. DL este utilizat în recunoașterea vizuală a obiectelor, recunoașterea vorbirii, asistența la conducere și clasificarea limbii, printre altele. Rețelele neuronale complexe (CNN) sunt o tehnică de AI, motorul pe care rulează DL-ul.

Tiparele PID tipice în imaginile HRCT sunt reticulația (RE), tip fagure de miere (HC), opacitate de sticlă mată (GGO), consolidare (CD), micro-noduli (MN), emfizem (EM) sau combinații ale celor de mai sus. Dificultatea apare atunci când rezultatele sunt combinate sau neconcludente.

Pentru a crește acuratețea unui CNN, acesta necesită mostre mari de imagini, deoarece categoriile normale de plămâni sau țesuturi ar putea prezenta apariții similare și ar putea fi observate variații semnificative între diferiți subiecți pentru aceeași clasă de țesut. Astfel, CNN-urile necesită seturi de date mari și echilibrate și algoritmi avansați, care reflectă cerințele privind puterea de procesare și capacitatea de stocare. O combinație de mai multe CNN poate fi răspunsul pentru reducerea costurilor sociale și de sănătate.

### 1.2. Tehnici asistate de calculator

Algoritmii CAD fac parte din inteligența artificială (AI), deoarece imită gândirea umană. CAD poate fi împărțit în două categorii: învățare și descoperire. Ambele pot fi efectuate sub supraveghere sau independent; cu toate acestea, rezultatele tehnicilor computerizate se bazează în primul rând pe date.

Dacă căutăm să implementăm un model de diagnosticare care să recunoască tiparele existente, *algoritmii de învățare* sunt o alegere firească, deoarece algoritmi învață din datele oferite. Cu toate acestea, dacă se caută un nou parametru de diagnosticare, secțiunea de *descoperire* furnizează algoritmi. Algoritmii de *raționament* sunt folosiți atunci când avem nevoie de un consens între intrări și reguli, uneori permițând incertitudinea sau folosind inferențe statistice. Prin urmare, acești algoritmi ajută la implementarea unui algoritm de diagnostic sau tratament constând din reguli clare care cuantifică intrările.

După cum sugerează și numele, învățarea automată(DL) supravegheată constă în formarea unui model prin alimentarea acestuia cu un set de date de intrare împreună cu valorile de ieșire corespunzătoare așteptate (care sunt cunoscute în prealabil). Algoritmul generează apoi un model adecvat (formulă) care se potrivește cu datele de intrare și poate fi utilizat pentru analizarea noilor date de intrare

Două dintre cele mai comune scopuri de învățare supravegheată sunt regresia liniară și clasificarea. În cazul învățării automate *nesupravegheate*, niciun set de antrenament nu spune algoritmului cum ar trebui să genereze rezultate; în schimb, algoritmul este responsabil pentru găsirea numitorilor comuni între date. Ele sunt utilizate în principal în scopuri de clustering, detectarea anomaliilor și rețelele neuronale. Unii dintre cei mai populari algoritmi ML nesupravegheați sunt clustering K-means, clustering ierarhic, clustering DBSCAN și modelul Markov ascuns. Algoritmii de învățare prin *consolidare* (RL) se bazează pe o abordare de încercare și eroare. Cel care învață nu i se spune ce să facă, ci învață ce acțiuni bune și rele sunt bazate pe recompensele sau penalitățile pe care le primește în funcție de acțiunile sale. Astfel, va alege întotdeauna mișcările care îi permit să maximizeze recompensele.

Aceste tipuri de algoritmi pot fi utilizați în diagnosticul medical în combinație cu imagistica medicală în cazurile în care medicii ar putea avea de-a face cu un proces de terapie prelungit. Algoritmii de învățare prin întărire au direcții multiple de aplicabilitate, cum ar fi PID, regimuri dinamice de tratament, diagnostic medical automat sau domenii mai generale.

Cu ajutorul procedurilor de tehnologie a informației (IT), CAD le permite doctorilor să înțeleagă și să utilizeze investigații imagistice distincte. Obiectivul este de a crește viteza și acuratețea diagnosticului, cu IT ca adjuvant sau chiar alternativă independentă de diagnostic.

## **CAPITOLUL 2: O METODĂ NOUĂ DE PROCESARE A IMAGINILOR PULMONARE FOLOSIND REȚELE COMPLEXE**

### **2.1. MATERIALE ȘI METODE**

#### **2.1.1. Selectarea lotului**

Pentru a alege pacienții eligibili, am folosit baza de date a Spitalului Clinic de Boli Infecțioase și Pneumoftiziologie „ Dr. Victor Babes” Timișoara, stocată în arhiva privată în cloud. Din peste 30000 de examene imagistice stocate în format Digital Imaging and Communications in Medicine (DICOM), au fost selectate un total de 60 de scanări pe baza următoarelor criterii de includere:

- 30 de pacienți cu examene CT și teste funcționale exploratorii , care erau diagnosticați cu PID( pneumopatie interstițială difuză );
- 30 de pacienți cu imagistică CT normală au fost considerați grupul de control.

### **2.1.2. Parametrii imagistici**

Toate examinările au fost efectuate cu un General Electric (GE) Healthcare Optima 520 16 secțiuni cu reconstrucție de 32 de secțiuni. Scannerul este un rând de detectoare de 0,5 mm × 16, permițând o lungime totală a axei Z de 8 mm. Secțiunea este mai îngustă decât 1,5 mm recomandată de Grupul de lucru pentru radiologie al Fundației pentru fibroză pulmonară, pentru a permite o detectare mai bună și mai lină a leziunilor și o precizie mai mare - ambele aspecte cruciale în diagnosticul PID. Rezoluția spațială (spațierea pixelilor) pentru aceste setări este de 0,74 mm.

Principalele criterii pentru analiza datelor de imagine au fost densitățile/opacitățile țesuturilor, care au fost determinate prin aplicarea principiilor scalei Hounsfield. Unitățile Hounsfield (HU) sunt utilizate în mod obișnuit pentru analiza cantitativă a densității radio și a etanșeității țesuturilor, care ajută la interpretarea scanărilor CT. Reconstrucția imaginii se bazează pe proprietățile țesuturilor privind penetrarea și atenuarea fasciculului de raze X pentru a defini un sistem de imagine în tonuri de gri. Aceste intervale de tonuri de gri variază între aproximativ – 1000 HU (aer) și 3000 HU (metale precum argintul și oțelul), în funcție de intervalul de atenuare a absorbției tisulare. O scară de tonuri de gri reprezintă această transformare cu densitatea apei distilate ca reper, definită ca zero HU. Conform intervalelor HU, fiecare element al acestui tablou lezional va avea un echivalent.

### **2.1.3. Algoritm de procesare a imaginii**

Fiecare probă selectată manual este apoi procesată cu ajutorul unui program scris de Python dezvoltat special pentru acest scop. Folosind o bibliotecă CT specializată, pydicom , secțiunile DICOM sunt tăiate la dimensiunea prestabilită (65 × 65 pixeli) în jurul zonei de interes .

Programul constă dintr-un algoritm menit să efectueze următorii pași:

1. Iterați peste un set de secțiuni HRCT (fișiere DICOM);
2. Pentru fiecare, decupați o zonă de 65 × 65 pixeli ;
3. Analizați zona selectată din 3 perspective:



- Converteți gradientul de pixeli într-o valoare de unitate Hounsfield conform formulei:

$$HU_v = \text{rescaleSlope} * PxGradient + \text{rescaleIntercept} ,$$

- Unde rescale slope și rescaleIntercept sunt valori constante dependente de echipamentul CT și încorporate în metadatele DICOM, iar PxGradient este codul de culoare al unui pixel;
  - Se caută țesuturile asemănătoare emfizemului (E- considerate a fi echivalente în HU cu chistul), GGO (opacități de sticlă mată) și densitățile de consolidare (C- echivalent cu reticulația) în imaginea decupată și sunt excluse orice alte tipuri de țesut;
  - Separați fiecare bandă de HU din probă, într-un strat separat (E, GGO, C).
4. Generați rețele complexe din fiecare strat;
  5. Analizați conectivitatea, apropierea și distribuția nodurilor (pixeli);
  6. Determinați petternurile plămânilor normali și a plămânilor afectați .

## 2.2. REZULTATE

Urmând metoda descrisă anterior, toate HRCT (atât ale plămânilor normali, cât și ale plămânilor afectați) au fost procesate. Fiecare pas individual este făcut atât pentru un pacient normal și cât și pentru cel afectat de PID.

### 2.2.1. Rezultatele probelor de caz normale și PID

Primul pas este decuparea eșantionului în  $65 \times 65$  pixeli. Următorii pași implică împărțirea totul în straturi și convertirea acelor straturi în rețele complexe. În primul rând, se examinează stratul de emfizem. Urmează stratul de sticlă mată, unde apar diferențe semnificative. Chiar dacă o inspecție vizuală ar putea evalua distribuțiile ca aleatoare, distribuția gradului de rețea arată o poveste complet diferită: o distribuție logaritmică pentru procesul normal și una polinomială pentru FPI. Cel mai mic a fost stratul de consolidare.

Diferențele pot fi destul de distinctive la nivel individual, iar întreaga analiză a lotului de imagini a prezentat provocarea de a determina relevanța metricii rețelei într-un context mai larg. Pentru a măsura entropia invariantă a rețelei, este de obicei preferată o măsură bazată pe secvențe de grade. Cu toate acestea, diferențele găsite ridică provocarea de a adăuga o mărime palpabilă pentru dimensiunea rețelei. Au fost selectate trei măsurători datorită echilibrului lor de a măsura complexitatea și dimensiunea rețelei: numărul total (suma gradelor), numărul mediu (gradul mediu) și gradul maxim.

## 2.3. Discuții

Modelul de rețea complexă bazat pe imagistica HRCT torace trebuie evaluat în ceea ce privește cât de bine acest model se potrivește cadrelor cunoscute din știința sistemului de rețea și știința medicală.

### **2.3.1. Știința sistemului de rețea**

Rezultatele prezintă o distribuție logaritmică la rezoluția biologică adecvată ( $R_d = 4$ ) pentru pacienții normali. Plămânii patologici au o distribuție complet diferită, potrivită cel mai bine cu o funcție polinomială, nu cu una logaritmică. Potrivirea diferitelor distribuții logaritmice și de putere, a fost testată în raport cu distanțele relative dintre entitățile pulmonare. Valorile mai mici de 3 arată o potrivire relativ similară, care este corectă din punct de vedere matematic, dar incorectă din punct de vedere biologic, deoarece separarea de 1 și 2 pixeli se traduce printr-un decalaj de 0,74 mm până la 1,48 mm, prea mic pentru a fi relevant.

Diferențele dintre rețelele afectate de PID și cele normale sunt evidente și pot fi cuantificate în continuare dacă se calculează o abatere standard simplă pentru toate seriile de date ale pacientului. Rezultatele la toate cele trei măsurători luate în considerare pentru rețele (gradul maxim, numărul total și gradul mediu) pentru fiecare bandă HU și benzile HU patologice combinate demonstrează o separare clară între rețelele patologice și cele normale.

### **2.3.2. Știința medicală**

Dintr-o perspectivă statistică, compararea plămânilor normali cu plămânii bolnavi este o provocare din cauza diferitelor fenotipuri PID și a dimensiunii relativ mici a lotului/clasei de boală. Pentru a demonstra că metoda și modelul funcționează în ansamblu, a fost efectuat un test t: două eșantioane presupunând variații inegale, comparând probele normale cu PID. Rezultatele arată că p măsurat este mai mic de 0,05 ( $3,97 \times 10^{-17}$ ,  $8,52 \times 10^{-23}$  și  $5,31 \times 10^{-9}$ ) și t observat (10,49, 14,91 și 6,29) este mai semnificativ decât criticul, t (1,98). 1,99, și 1,98), respingând prin urmare ipoteza nulă; adică 95% fiind încrezători că diferențele dintre grupuri nu se datorează întâmplării.

## **2.4. CONCLUZIE**

În această lucrare, a fost prezentată o nouă metodă de utilizare a rețelelor complexe pentru a transforma HRCT torace. Secțiunea de metodologie aprofundează pașii algoritmului și justificarea fiecărui parametru ales. Mărimea probei este justificată de limitele anatomice ale lobulului pulmonar secundar; raza care influențează conectivitatea rețelei este corelată cu granularitatea leziunii, iar intervalele unităților Hounsfield depind de dispozitiv și rezoluție. Secțiunea de rezultate prezintă în paralel etapele de procesare pentru doi pacienți

eșantion (unul normal și unul patologic) și o perspectivă a întregului lot. În secțiunea de discuții, corectitudinea acestui model este justificată din perspectiva științei sistemului prin utilizarea distribuțiilor pe grade ca instrument principal de caracterizare a sistemului.

În plus, este descrisă clusterizarea măsurătorilor rețelei, arătând că are ca rezultat disparități evidente între loturile normale și cele patologice. Din perspectiva științei medicale, este prezentat modul în care modelul ales reflectă datele clinice și modul în care granularitatea sa scăzută prezintă un avantaj în procesul de diagnostic. În final, compararea acestei metode cu cele existente evidențiază avantajul acesteia: oferă o măsurătoare calitativă și cantitativă complexă. Dezavantajele modelului propus includ incapacitatea acestuia de a lucra singur încă și lotul relativ mic pe care a fost testat, lucru care impune cercetări ulterioare. În concluzie, se consideră că obiectivul declarat a fost atins prin arătarea modului în care un model de rețea complex poate fi utilizat pentru a transmuta HRCT torace într-o structură cuantificabilă și calificabilă care poate îmbunătăți diagnosticul PID.

## **CAPITOLUL 3: ÎMBUNĂTĂȚIREA DIAGNOSTICULUI IMAGISTIC AL PNEUMOPATIILOR INTERȘTIȚIALE PRIN UTILIZAREA REȚELELOR COMPLEXE**

### **3.1. MATERIALE ȘI METODE**

#### **3.1.1. Selectarea lotului**

Din baza de date privată „ Dr. Victor Babeș”, Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Pneumoftiziologie, Timișoara, Centru Național de Fibroză au fost selectați 65 de pacienți PID cu scanări multiple și 31 de pacienți pulmonari normali. Au fost stabilite și respectate criteriile de includere și excludere. Pentru datele fiziologice ale fiecărui pacient (vârsta, sexul, starea de fumat), au fost investigate testele funcției pulmonare (PFT) - cum ar fi capacitatea vitală forțată (FVC) prin spirometrie efectuată și capacitatea de difuzie a plămânilor pentru CO<sub>2</sub> (Dlco), împreună cu adnotări HRCT. Imaginile HRCT în dinamică, cantitative ale pacienților au fost, de asemenea, furnizate și patru specialiști în pneumologie au revizuit istoricul cazului.

Leziunile primare selectate au fost reticulația și consolidarea (definite împreună ca bandă C), opacitatea de tip sticlă mată (banda GGO), precum și emfizemul și chisturile (definite împreună ca banda E). Aceste leziuni au rate precise de absorbție imagistică care permit gruparea.

Regiunea de interes HRCT a fost marcată de un radiolog cu mare experiență în diagnosticarea imagistică a PID (10+ ani), care a colaborat cu contribuțiile celorlalți specialiști. Elementele imagistice selectate au fost tipice pentru FPI (29 pacienți—44,62%), NISIP (16 pacienți—24,62%), OP (8 pacienți—12,3%), S (8 pacienți—12,3%) și HP (4 pacienți—6,15%).

Din formatul DICOM, au fost generate trei rețele complexe pentru fiecare regiune de interes selectată, una pentru fiecare interval de unitate Hounsfield (HU) relevant patologic: E pentru emfizem și chisturi, GGO pentru opacitatea de tip sticlă mată și C pentru consolidare și reticulație. Scara de transformare HU este specifică dispozitivului și se bazează pe această implementare.

### **3.1.2. Selectarea măsurătorilor relative**

Un CN poate fi caracterizat prin multe măsurători și ar trebui să reflecte procesele biologice subiacente și evoluția lor dinamică. Deoarece scopul de bază al acestei lucrări poate fi tradus biologic într-un mod de măsurare a leziunilor și expansiunii lor. Prin urmare, măsurătorile selectate pentru a reflecta interconectarea și dimensiunea leziunii/rețelei sunt numărul maxim de grade (numărul conexiunii maxime în rețea pentru un singur nod), numărul total de grade (câte conexiuni sunt în rețea) și numărul mediu de grade (media numărul de conexiuni pe nod – cât de rară este rețeaua). Un nod de rețea poate reprezenta fie un singur pixel.

### **3.1.3. Rezultate**

#### **3.1.3.1. Rapoarte de caz**

Această secțiune prezintă mostre de la doi pacienți foarte diferiți supuși procesului de analiză/procesare (UIP+emfizemul și NSIP). Un pacient clasificat ca un UIP tipic în urma unei discuții aprinse între specialiștii centrului nostru de fibroză prezintă un model netipic de tip fagure de miere, care poate denatura diagnosticul către UIP probabil. Cu toate acestea, vârsta și sexul au înclinat puternic spre diagnosticul final. Prin urmare, acest caz și un model NSIP au fost testate pentru a detecta capacitatea algoritmului studiat.

#### **3.1.3.2. Viteza de progresie**

Viteza relativă definită pe fiecare bandă HU și fiecare parametru CN a fost analizată cu un test t versus variația relativă DLco. Lotul pe care a fost efectuat acest test este întregul lot, pacienți normali și PID. Trebuie remarcat faptul că, deși gradul maxim poate fi analizat, deoarece măsurarea căutată este progresia, leziunea singulară de vârf este mai puțin relevantă. Ipoteza nulă este reținută pentru toate seriile selectate, cu excepția uneia. Numărul mediu al benzii E VS testul DLco respinge ipoteza nulă.

#### **3.1.3.3. Testarea pentru detectarea precoce**

Pentru a căuta depistarea precoce, lotul a fost grupat în cazuri considerate normale și cazuri cu PID incipientă și parametri funcționali destul de buni (GAP-PID 0–3 puncte, valori DLco între 70 și 85%). Valorile DLco au fost alese ca un interval centrat pe limita

inferioară normală (80%) pentru a permite includerea deteriorării precoce în alveo-capilare membrană. Cazurile au fost analizate pe aceleași trei axe.

#### **3.1.4. Discuție**

Sunt prezentate două niveluri de secțiuni HRCT axiale (regiunea pulmonară superioară și bazală), selectate pentru a prezenta progresia imagistică a modelului UIP discutabil + emfizem (fenotip CPFE). Interpretarea imagistică a progresiei începe cu punctul t0 inițial, care, în regiunea pulmonară superioară, indică prezența reticulației fine, emfizemul bulos și chisturi subpleurale ușoare de tip fagure; regiunea bazală este marcată cu reticulare rară și leziuni de tip fagure.

Conform intervalelor HU, reticuliția și consolidările au valori similare, dar în acest context specific, valorile sunt interpretate ca reticulații. Modelul CN oferă date pentru viteza de variație relativă pe fiecare strat din zonele selectate. Această viteză este specifică unui site selectat și reflectă o variație relativă a caracteristicilor într-o perioadă de timp. Nu este o valoare absolută; semnificația sa este legată de rapiditatea schimbării, evidențiind zonele care se deteriorează rapid. Deoarece algoritmul din spatele conversiei CN consideră leziunile mici de 3 mm, în mod implicit, viteza este mai granulară decât ochiul uman.

Viteza relativă a modelului CN pe stratul E prezintă o creștere în anul 1 și anul 2, totuși magnitudinea dintre secțiunile apical și bazal este foarte diferită. Regiunea superioară se deteriorează de aproape 10 ori mai rapid decât secțiunea bazală, cuantificând extinderea leziunii de emfizem a lobului superior și creșterea straturilor de chisturi de tip fagure în comparație cu lobul inferior, bazal în care emfizemul nu este foarte bine reprezentat. Stratul C crește pe secțiunile superior și bazal, prezentând procesul patologic de progresie a leziunii cu distorsiuni arhitecturale pulmonare, reticulație și chisturi multistrat de dimensiuni variate. Modelul detectează variații minore ale GGO, în special în planul bazal, sugerând un substrat acut probabil în acea zonă. Această imagine este adnotată de experții în PID, ca fiind cu diferența GGO imperceptibilă. Studiind datele pacientului, simptomele din anul 1 sunt ușor exacerbate inexplicabil medical, simptomatologie absentă în anul 2. Acest lucru confirmă variația relativă a vitezei CNului și capacitatea acestuia de detectare precoce. Variația relativă a parametrilor funcționali este aproape zero în ambii ani de urmărire, definind o stare funcțională staționară, care stă la baza detectării precoce a modelului CN propus.

Apoi, se evaluează evoluția leziunii HRCTtorace, pe secțiunile axiale într-un caz cu pattern de NSIP. Pe banda E, viteza relativă exprimă o creștere marcată a numărului punctelor de focalizare a emfizemului (număr total), cu doar o creștere medie a intensității acestora (medie), pentru ambele locuri de probă, explicată în mod clar prin acumularea în straturile de chisturi de tip fagure. GGO în t0 arată o ușoară creștere a eșantionului de urmărire, corespunzătoare interpretării HRCT a secțiunii imagistice. Stratul C prezintă doar pe regiunile superioare o ușoară creștere, reflectată de chisturile multistrat bine delimitate și

pereții lor definitori. Parametrii funcționali nu au aproape nicio variație care stă la baza detectării premature a modelului CN propus.

Analizând întregul lot, rezultatele susțin starea că algoritmul CN caracterizează cu acuratețe și cantitativ progresia PID. Faptul că majoritatea comparațiilor statistice între variația măsurătorilor DLco și CN arată asemănări relevante. Singura excepție este compararea numărului mediu și a DLco pe banda E. Unii pacienți clasificați ca normali au patologie pulmonară obstructivă cronică în stare de compensare clinică și/sau sunt fumători activi sau foști. Deoarece măsurătorile CN reflectă termeni biologici, numărul regiunilor de interes din stratul E este același, dar intensitatea mediană a regiunilor este relevantă statistic și mai mare decât varianța parametrilor funcționali corespunzătoare.

Testarea statistică între grupurile limită și cele normale merită o explorare suplimentară. Pe stratul E, nu există nicio diferență statistică între seturile de diagnostic precoce și cele normale; prin urmare, modelul CN nu permite detectarea timpurie pe acest strat. Din punct de vedere biologic, diagnosticul precoce al PID cu fenotipul emfizemului este aproape identic cu leziunile emfizemului fumătorilor, după cum confirmă rezultatele. Pe stratul GGO, există o diferență statistică, ipoteza nulă este respinsă, iar modelul propus are succes în detectarea precoce a PID. Pe banda C, gradul maxim și numărul total detectează PID precoce, dar numărul mediu nu. Din punct de vedere patologic, modelul propus detectează cu acuratețe leziunile de consolidare bine definite și nu diferențiază cu succes consolidările precoce difuze cu margini neclare în stadiile lor incipiente. În consecință, ipoteza conform căreia algoritmul CN permite detectarea timpurie este precisă în primul rând pe GGO, adevărată pe stratul C și falsă pe stratul E.

Abordările anterioare CAD, cum ar fi cele care implementează tehnici simple bazate pe matematică în una sau mai multe dimensiuni sau algoritmi de învățare profundă și mașină mai complexe, nu oferă o modalitate de a evalua în mod obiectiv aspectul agresiv al unei boli pulmonare care poate servi ca indicator pentru începerea protocolului antifibrotic. Măsurarea vitezei propusă nu evaluează severitatea bolii, dar evaluează aspectul agresiv al acesteia. De exemplu, o simplă <inșerați boala aici> în stadiile sale incipiente poate progresa rapid, iar viteza măsurată este mare. În această lucrare, regiunea superioară, deși are un aspect mai puțin sever, se deteriorează mai repede, ceea ce este cuantificat de măsurarea vitezei. Un aspect mai sever poate fi destul de staționar, semn că există un alt factor de luat în considerare (medicamentul funcționează, fenotipul este progresiv, boala este remisivă sau s-a deplasat către alte zone).

### **3.1.5. Concluzii**

Pentru a face față cu succes PID-urilor, trebuie rezolvate două probleme, binecunoscute de toți practicanții: detectarea precoce și evaluarea precisă a progresiei.

Până acum, abordările medicale tradiționale și bazate pe computer bazate pe inteligența artificială, învățarea automată etc., au rămas scurte, chiar dacă unele boli, cum ar fi FPI, au nevoie în mod critic de soluții eficiente. Această lucrare și-a propus să exploreze dacă un diagnostic asistat de computer bazat pe CN poate furniza cu succes datele necesare pentru gestionarea PID-urilor.

Pentru a face acest lucru, au fost testate două ipoteze: prima a explorat progresia, iar a doua a fost depistarea precoce. Pentru progres, CN CAD a fost un succes aproape total. Precizia sa fină în testarea leziunilor de până la 3 mm a permis corelarea cu starea clinică dincolo de granularitatea testelor funcționale standard. Singura problemă a fost pe banda E pentru tipul de măsurare a numărului mediu, dar celelalte cinci axe de măsurare compensează cu ușurință acest lucru.

Pentru detectarea precoce, stratul de inflamație GGO s-a dovedit a fi cheie. Inflamația și fibroza sunt cele două stări PID tipice, iar algoritmul CN a funcționat bine atât pe benzile HU definite de GGO, cât și de C. Acest lucru prezintă abilitățile practice ale acestui tip de algoritm, în special potrivit pentru PID-uri, care nu sunt completate până acum de alte instrumente, cum ar fi, de exemplu, Caliper.

Dezavantajul algoritmului CN propus este ca are un timp de rulare considerabil, crescând exponențial proporțional cu fereastra analizată. De asemenea, are nevoie de segmentare pulmonară prealabilă, care poate fi obținută prin alt CAD sau manual. În concluzie, acest algoritm ar trebui încorporat într-un CAD mult mai mare, combinând capacitățile mai rapide de segmentare a învățării automate și de detectare a modelelor cu analiza locală CN mai lentă, dar precisă.