

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
"VICTOR BABEȘ" DIN TIMIȘOARA
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ**



**IMAGISTICA MEDICALĂ AVANSATĂ ÎN BOLILE
RESPIRATORII: INOVAȚII, OPORTUNITĂȚI ȘI APLICAȚII
CLINICE**

REZUMAT

Conferențiar Manolescu Diana Luminița

**Timișoara
2023**

Teza de abilitare intitulată **"Imagistica medicală avansată în boli respiratorii: inovații, oportunități și aplicații clinice"** este rezultatul unei munci asidue, de ani întregi de practică medicală și cercetare științifică. Acest lucru este posibil datorită unei căi perfect combinate a evoluției carierei medicale, a carierei academice și a cercetării efectuate. Cercetările mele se bazează pe două direcții importante: imagistica medicală în bolile respiratorii și activitatea de cercetare oncologică.

În primul rând, am început explorarea acestui domeniu de cercetare în timpul studiilor doctorale, finalizându-le cu teza intitulată „Contribuția imagisticii în diagnosticul bolilor pulmonare interstițiale”, care a pus bazele studiilor ulterioare.

Prima direcție de cercetare a inclus studii privind ecografia pulmonară în fibroza pulmonară. Pe acest subiect, am publicat mai multe studii științifice, pe care le voi prezenta pe scurt:

- **Manolescu D, Davidescu L, Traila D, Oancea C, Tudorache V.** *The reliability of lung ultrasound in assessment of idiopathic pulmonary fibrosis. Clin Interv Aging.* martie 2018;Volume 13:437–49;
- **Manolescu D, Oancea C, Timar B, Traila D, Malita D, Birsasteanu F, et al.** *Ultrasound mapping of lung changes in idiopathic pulmonary fibrosis. Clin Respir J.* ianuarie 2020;14(1):54–63;
- **Ciuca IM, Pop LL, Dediu M, Stoicescu ER, Marc MS, Manea AM, Manolescu DL.** *Lung Ultrasound in Children with Cystic Fibrosis in Comparison with Chest Computed Tomography: A Feasibility Study. Diagnostics (Basel).* 2022 Feb 1;12(2):376. doi: 10.3390/diagnostics12020376.

Primele două articole sunt legate de fibroza pulmonară idiopatică, în timp ce ultimul vorbește despre fibroza chistică. Prima patologie reprezintă o formă rară, progresivă, idiopatică de fibroză pulmonară la pacienții adulți. Fibroza chistică este o boală genetică sistemică a copilului, având și manifestări pulmonare. Aceasta prezintă manifestări și la vârsta adultă.

Primul articol este un review al literaturii privind fiabilitatea ecografiei pulmonare (EP) în evaluarea fibrozei pulmonare idiopatice. Cele mai importante mesaje din acest studiu sunt reprezentate de următoarele concluzii:

1. EP este un instrument valoros pentru screeningul pacienților cu IPF din mai multe motive, fiind un instrument fiabil non-invaziv;

2. EP poate diferenția eficient între diferiteILD-uri pe baza distribuției și a cantității de linii B, permițând excluderea modelelor UIP;
3. EP ar putea servi ca un instrument valoros pentru monitorizarea rezultatelor tratamentului la pacienții cu fibroză pulmonară idiopatică.

Al doilea studiu a avut ca scop evaluarea fiabilității EP la pacienții cu IPF în comparație cu HRCT, folosind un protocol simplificat care acoperă 12 zone pulmonare. EP oferă un instrument util în exprimarea severității pentru monitorizarea răspunsului la tratament prin determinarea modificărilor pulmonare și suprapunerea scorurilor de fibroză, determinând un impact clinic.

Rezultatele dovedesc că EP reprezintă un instrument imagistic de încredere pentru decelarea modificărilor pulmonare în fibroza pulmonară idiopatică (IPF) fără a supune pacienții la radiații ionizante. În comparație cu CT de înaltă rezoluție (HRCT), EP demonstrează o corelație semnificativă în distribuție. Liniile B și grosimea medie a pleurei, identificate ca markeri ecografici ai sindromului interstițial fibrotic, prezintă corelații pozitive puternice cu HRCT, capacitate vitală forțată (CVF) și difuzia pulmonară pentru monoxidul de carbon (DLCO).

Al treilea studiu a implicat o cohortă de subiecți cu vârste cuprinse între 6-18 ani cu fibroză chistică tipică, care au fost monitorizați în centrul nostru de fibroză chistică. Acest studiu și-a propus să evalueze corelația dintre un scor ecografic nou dezvoltat și indicele de clearance pulmonar (LCI), comparându-l cu scorul CT Bhalla modificat. Concluziile acestei cercetări au relevat faptul că ecografia pulmonară se dovedește a fi un instrument fiabil pentru monitorizarea bolilor pulmonare la pacienții cu fibroză chistică, în special în cazurile de boli pulmonare avansate și leziuni moderate. Pentru detectarea modificărilor timpurii, EP nu este la fel de consecventă ca CT, care rămâne metoda imagistică preferată pentru evaluare. Studiul subliniază faptul că scorul ecografic pentru fibroza chistică poate servi ca un parametru valoros pentru evaluarea combinată, completând diagnosticul și monitorizarea bolii pulmonare asociate fibrozei chistice, în special la copii.

Cercetările mele despre rolul ultrasonografiei în fibroza pulmonară m-au determinat să conduc o serie de studii cuprinzătoare asupra acestei patologii complexe.

Astfel, în plus, am realizat, în calitate de coautor, un studiu care are ca scop evaluarea cogniției la pacienții cu IPF în fază stabilă și identificarea factorilor care modifică cogniția clinică: Tudorache V, Traila D, Marc M, Oancea C, **Manolescu D**, Tudorache E, Timar B, Albai A, Fira-Mladinescu O. *Impact of moderate to severe obstructive sleep apnea on the cognition in idiopathic pulmonary fibrosis. PLoS One. 2019 Feb 1;14(2):e0211455.*

Acest studiu a identificat faptul că există o deficiență cognitivă ușoară la pacienții cu fibroză pulmonară idiopatică (IPF), afectând în special abilitățile vizio-spațiale, limbajul și memoria de lucru. Apneea obstructivă de somn este un potențial predictor al deficitelor cognitive la pacienții cu IPF.

În strânsă legătură cu subiectul provenit din prima cercetare, pe care am început-o ulterior finalizării doctoratului meu, am efectuat un raport de caz care elucidează corelația dintre fibroza pulmonară idiopatică și boala autoimună. Publicarea raportului de caz împreună cu *Traila D, Marc MS, Pescaru C, **Manolescu D**, Fira-Mladinescu O. ANCA-associated vasculitis in idiopathic pulmonary fibrosis: A case report and brief review of the literature. Medicine (Baltimore). 2022 Mar 4;101(9):e29008* a demonstrat că testarea autoimună pentru anticorpii citoplasmatici antineutrofili (ANCAs) ar trebui considerată o componentă crucială atât a activității de diagnostic, cât și a monitorizării IPF.

În al doilea rând, imagistica medicală în secțiunea bolilor respiratorii a inclus subiecte precum rolul ecografiei pulmonare în alte boli respiratorii, în special în cele virale. În legătură cu acest subiect, am elaborat următoarele articole științifice:

- *Stoicescu ER, Ciuca IM, Iacob R, Iacob ER, Marc MS, Birsasteanu F, **Manolescu DL**, Iacob D. Is Lung Ultrasound Helpful in COVID-19 Neonates?-A Systematic Review. Diagnostics (Basel). 2021 Dec 8;11(12):2296;*
- *Stoicescu ER, **Manolescu DL**, Iacob R, Cerbu S, Dima M, Iacob ER, Ciuca IM, Oancea C, Iacob D. The Assessment of COVID-19 Pneumonia in Neonates: Observed by Lung Ultrasound Technique and Correlated with Biomarkers and Symptoms. J Clin Med. 2022 Jun 20;11(12):3555;*
- *Stoicescu ER, Lovrenski J, Iacob R, Cerbu S, Iacob D, Iacob ER, Susa SR, Ciuca IM, Bolintineanu (Ghenciu) LA, Ciornei-Hoffman A, Oancea C, **Manolescu DL**. COVID-19 in Infants and Children under 2 Years—Could Lung Ultrasound Score Be Correlated with Biomarkers and Symptoms? Biomedicines. 2023 Sep 24;11(10):2620.*

Primul articol științific a avut ca obiectiv evaluarea eficacității ecografiei pulmonare (EP) la populațiile neonatale afectate de COVID-19. În ciuda numărului limitat de publicații axate pe ultrasonografia pulmonară la nou-născuți cu pneumonie COVID-19, aceste studii demonstrează utilitatea ecografiei pulmonare (EP) în detectarea leziunilor pulmonare, această metodă deschizând calea către noi direcții de cercetare cu o relevanță practică accentuată.

În continuarea acestui subiect, al doilea articol menționat mai sus, a avut ca scop identificarea modificărilor comune detectate prin ecografia pulmonară (EP) la nou-născuți cu pneumonie COVID-19 și stabilirea corelațiilor între rezultatele ecografice, simptomele pacienților și biomarkeri. Obiectivul general a fost demonstrarea eficacității acestei tehnici imagistice în diagnosticarea și evaluarea patologiilor respiratorii la nou-născuți. Acest studiu prospectiv a fost realizat în cadrul unității de terapie intensivă neonatală, studiu care se întinde pe o perioadă de 2 ani, între februarie 2020 și februarie 2022. Datele analizate au implicat cel mai mare număr de nou-născuți cu infecție SARS-CoV2 evaluat prin ecografie la momentul publicării.

Rezultatele acestui studiu sugerează o corelație puternică și fiabilă între scorul de ecografie pulmonară (EPs) și markerii inflamatori extrem de sensibili, precum nivelurile IL-6 și numărul de leucocite. Această corelație subliniază utilitatea potențială a EPs ca instrument valoros pentru monitorizarea bolilor pulmonare inflamatorii. Pe măsură ce progresele în acest domeniu continuă să se desfășoare, este foarte posibil ca ecografia pulmonară să evolueze într-o metodă de evaluare non-invazivă pentru nou-născuți și copii cu pneumonie, oferind astfel un mod inovativ și îmbunătățit de management al acestora.

Cea mai recentă lucrare din această arie de cercetare, are ca obiectiv principal identificarea modificărilor respiratorii semnificative la sugari și copii cu vârsta mai mică de doi ani cu infecție SARS-CoV-2 folosind tehnica ecografiei pulmonare. Concluziile acestui studiu consolidează rezultatele demonstrate anterior, ceea ce sugerează ideea utilizării pe scară largă a ecografiei pulmonare în patologiile respiratorii la populația pediatrică și adultă.

Bazându-mă pe fundamentul cercetărilor mele anterioare privind ultrasonografia în fibroza pulmonară și alte afecțiuni respiratorii, această incursiune pe tărâmul învățării profunde a subliniat natura dinamică și în evoluție a activităților mele academice. A reprezentat o continuitate perfectă în dorința mea de a descoperi complexitățile bolilor pulmonare, prin folosirea unei tehnologii de ultimă oră. Am deschis astfel calea cercetării modelelor de "deep learning" și inteligență artificială în sfera pulmonară, publicând ca autor principal sau coautor următoarele studii:

- Trusculescu AA, **Manolescu D**, Tudorache E, Oancea C. Deep learning in interstitial lung disease-how long until daily practice. *Eur Radiol.* 2020 Nov;30(11):6285-6292;
- Broască L, Trusculescu AA, Ancușa VM, Ciocârlie H, Oancea CI, Stoicescu ER, **Manolescu DL**. A Novel Method for Lung Image Processing Using Complex Networks. *Tomography.* 2022 Jul 27;8(4):1928-1946

- Truşculescu AA, **Manolescu DL**, Broască L, Ancuşa VM, Ciocârlie H, Pescaru CC, Vaştag E, Oancea CI. *Enhancing Imagistic Interstitial Lung Disease Diagnosis by Using Complex Networks. Medicina (Kaunas). 2022 Sep 16;58(9):1288.*

Lucrarea inițială în acest context tematic a fost un review care examinează în mod cuprinzător îmbunătățirea diagnosticului bolii pulmonare interstițiale (ILD), facilitat de inteligența artificială. Această analiză pune un accent deosebit pe rețelele neuronale convoluționale (CNNs). Am discutat despre progresele algoritmilor de învățare profundă și semnificația acestora în domeniul medical, în special în diagnosticul ILD. De asemenea, am subliniat provocările și căile potențiale de implementare care ar putea face din aceste tehnologii o parte a practicii clinice de rutină, ajutând la depistarea timpurie a ILD-urilor.

A doua cercetare oferă o imagine de ansamblu concisă a proceselor de diagnostic efectuate de computere și, respectiv, de oameni. Mai mult, în această lucrare, a fost introdusă o metodă nouă care utilizează rețele complexe pentru a transforma HRCT pulmonar. Metodologia studiului explică amănunțit pașii algoritmului și rațiunea din spatele selectării fiecărui parametru. În final, lucrarea și-a atins cu succes obiectivul prin ilustrarea modului în care un model de rețea complexă poate transforma HRCT pulmonar într-un format structurat care îmbunătățește diagnosticul bolilor pulmonare interstițiale difuze atât din punct de vedere cantitativ, cât și calitativ.

Ultima lucrare prezintă datele cuprinse din testarea un algoritm pentru diagnosticul asistat imagistic și posibilitatea obținerii de date relevante și noi de gestionare a bolilor pulmonare interstițiale difuze. Lucrarea examinează două ipoteze:

1. Ipoteza 1: precizează că algoritmul CN caracterizează cu exactitate progresia cantitativă a DILD;
2. Ipoteza 2: determină faptul că algoritmul CN permite detectarea timpurie.

Tranziția mea în cercetarea oncologică a marcat a doua direcție de cercetare majoră din cariera mea, după finalizarea studiilor de doctorat. Această tranziție a fost o evoluție logică, determinată de rolul meu ca radiolog și medic imagist la un spital de pneumologie. În timp ce expertiza mea a fost inițial centrată în jurul bolilor pulmonare interstițiale difuze, curiozitatea mea m-a determinat să descopăr în profunzime cercetarea în domeniul cancerului pulmonar, aceasta extinzându-se dincolo de limitele specializării mele în radiologie.

Legat de cancerul pulmonar, în timpul carierei mele academice, am publicat două studii:

- Tanase, B.C.; Burlacu, A.I.; Nistor, C.E.; Horvat, T.; Oancea, C.; Marc, M.; Tudorache, E.; Mateescu, T.; **Manolescu, D.** A Retrospective Analysis Comparing VATS Cost Discrepancies and Outcomes in Primary Lung Cancer vs. Second Primary Lung Cancer Patients. *Healthcare* 2023, 11, 1745;
- Tanase, B.C.; Burlacu, A.I.; Nistor, C.E.; Horvat, T.; Oancea, C.; Marc, M.; Tudorache, E.; **Manolescu, D.** Differential Outcomes of VATS and Open Surgery in Lung Cancer Patients with Antecedent Oncological Diagnoses. *J. Pers. Med.* 2023, 13, 1498.

Primul studiu oferă dovezi pe termen scurt după VATS care sunt comparabile în cancerul pulmonar primar și secundar, însă pacienții cu SPLC au parte de spitalizări mai lungi. În plus, costul VATS este semnificativ mai mare pentru pacienții cu un al doilea cancer pulmonar primar.

Conform celui de-al doilea studiu, pacienții cu antecedente de cancer nu prezintă nicio diferență semnificativă în rezultatele pe termen lung între TVA și sistemul de operare. Cu toate acestea, TVA este asociată cu durată mai scurtă a manevrelor chirurgicale, spitalizări mai scurte și rate de complicație mai mici decât sistemul de operare, menținând în același timp rezultate oncologice bune.

În ceea ce privește cancerul de sân, am publicat ca și coautor o recenzie de literatură: Iacob R, **Manolescu DL**, Stoicescu ER, Fabian A, Malita D, Oancea C. *Breast Cancer—How Can Imaging Help?* *Healthcare*. 2022; 10(7):1159. Am discutat despre datele cele mai importante și am grupat rezultatele după cum urmează: mamografie și tomosinteză, ecografie și elastografie, RMN, biopsie ghidată cu ultrasunete, PET-CT și RMN-PET în cancerul de sân. Concluzia a fost realizarea unui algoritm de utilizare etapizată corectă a tehnicilor imagistice mamare.

De-a lungul carierei mele profesionale, medicale, științifice și academice extinse și ilustre, m-am angajat activ într-o multitudine de congrese naționale și internaționale. Implicarea mea s-a extins la prezentarea lucrărilor de cercetare, cuprinzând comunicări orale, cât și sesiuni de postere. Acest angajament nu numai că exemplifică dedicația mea pentru cercetare, dar subliniază și entuziasmul meu pentru diseminarea pe scară largă a rezultatelor și cunoștințelor studiilor mele. Mai mult, activitățile mele academice s-au extins la participarea la congrese internaționale și naționale care au obținut recunoaștere globală. De asemenea, am obținut un premiu pentru cercetările mele la European Network for Translational Research in Children's and Adult Interstitial Lung Disease. Până acum, am

fost invitat ca și lector la 7 congrese internaționale, respectiv 25 de congrese naționale. De asemenea, am ținut prezentări și comunicări științifice la 9 congrese internaționale, 4 congrese naționale cu participare internațională și 62 de congrese naționale.

Recunoașterea academică a publicațiilor mele în diferite reviste internaționale clasificate ISI este subliniată de un număr remarcabil de 142 de citări din cadrul sistemului ISI Web of Science. Acest număr substanțial de citări a culminat cu un indice Hirsch, sau index h, de 8, care atestă influența și semnificația contribuțiilor mele în domeniu.

De-a lungul carierei mele academice, am contribuit activ la dezvoltarea materialelor didactice în domeniul radiologiei și imagisticii medicale. Consider că resursele educaționale de înaltă calitate joacă un rol crucial în modelarea experienței de învățare a studenților și în îmbunătățirea înțelegerii conceptelor complexe. Acestea acoperă o serie de subiecte precum rolul radiologului în diagnosticarea fibrozei interstițiale, disfuncției musculare, metodelor de investigare pulmonară, impactului COVID-19, și aplicarea inteligenței artificiale în bolile pulmonare.

În prezent, sunt medic primar în specialitatea Radiologie și Imagistică medicală. Din 2019, sunt șeful Laboratorului de Radiologie și Imagistică Medicală din cadrul Spitalului Clinic de Boli Infecțioase și Pneumoftiziologie "Dr. Victor Babeș" Timișoara. În 2020, am fost onorată să preiau rolul de director medical al acestui spital. Această poziție m-a plasat la cârma organizării, gestionării, coordonării și controlului atât a activităților medicale, cât și a celor administrative din spital.