

(12) CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: a 2021 00725

(22) Data de depozit: 03/12/2021

(41) Data publicării cererii:  
29/04/2022 BOPI nr. 4/2022

(71) Solicitant:  
• UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI  
FARMACIE DIN CRAIOVA,  
STR. PETRU RAREȘ NR. 2, CRAIOVA, DJ,  
RO

(72) Inventatori:  
• 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;

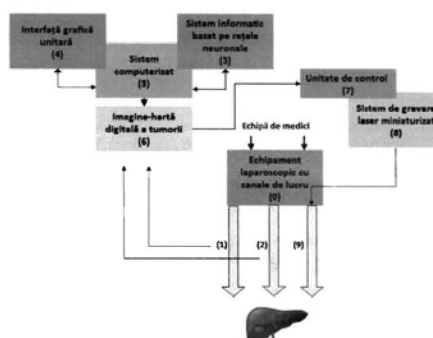
• PIRICI DANIEL-NICOLAE,  
STR.FRINARULUI, NR.5, CRAIOVA, DJ,  
RO;  
• GHEONEA IOANA ANDREEA, BD.1 MAI,  
BL.23, SC.2, AP.7, CRAIOVA, DJ, RO;  
• STREBA LILIANA, ALEEA ANUL 1848,  
NR.19, CRAIOVA, DJ, RO;  
• UNGUREANU BOGDAN SILVIU,  
STR.EROU VALENTIN LEOVEANU, NR.4,  
BL.B2, SC.1, AP.17, CRAIOVA, DJ, RO;  
• ROSU GABRIELA-CAMELIA,  
STR.I.C.BRĂȚIANU, NR.5, SAT OLARI,  
COMUNA PARSCOVENI, OT, RO;  
• OBLEAGĂ COSMIN,  
STR.DR.VICTOR PAPIILLIAN, NR.28A, BL.E,  
SC.B, AP.5, CRAIOVA, DJ, RO

(54) SISTEM PENTRU ASISTENȚA REZEȚIEI HEPATICE  
LAPAROSCOPICE BAZAT PE INTELIGENȚĂ ARTIFICIALĂ  
ȘI IMAGISTICĂ

(57) Rezumat:

Invenția se referă la un sistem pentru asistența rezecției hepatice laparoscopice bazat pe inteligență artificială și imagistică. Sistemul, conform invenției, cuprinde un echipament laparoscopic clasic dotat cu canale de lucru (0), împreună cu o micro-probă de endomicroscopie confocală (1) și o mini-sondă eco-grafică (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 marginile țesutului tumoral.

Revendicări: 1  
Figuri: 1



Cu începere de la data publicării cererii de brevet, cererea asigură, în mod provizoriu, solicitantului, protecția conferită potrivit dispozițiilor art.32 din Legea nr.64/1991, cu excepția cazurilor în care cererea de brevet de invenție a fost respinsă, retrasă sau considerată ca fiind retrasă. Întinderea protecției conferite de cererea de brevet de invenție este determinată de revendicările conținute în cererea publicată în conformitate cu art.23 alin.(1) - (3).



OFICIUL DE STAT PENTRU INVENȚII ȘI MĂRCI
Cerere de brevet de invenție
Nr. a 2021 0 425
Data depozit 03-12-2021

RO 135631 A0

48

## DESCRIEREA INVENȚIEI

### „SISTEM PENTRU ASISTENȚA REZECȚIEI HEPATICE LAPAROSCOPICE BAZAT PE INTELIGENȚĂ ARTIFICIALĂ ȘI IMAGISTICĂ”

#### b. precizarea domeniului tehnic

Invenția se referă, în general, la un sistem alcătuit din mai multe componente, care oferă suport decizional și intervențional medicului chirurg, în abordarea laparoscopică a tumorilor hepatice. Sistemul se bazează pe un ansamblu modular de dispozitive, atașat sistemului laparoscopic clasic: un modul de achiziție a imaginilor bazat pe miniprobe de endomicroscopie confocală laser (pCLE – *probe-based confocal laser endomicroscopy*), un sistem ecografic radial bazat pe mini-sonde ecografice (RUP – *radial ultrasonic probe*), un laser de mică putere (MLEM – *miniature laser etching machine*), toate controlate de un dispozitiv inovativ bazat pe inteligență artificială. Sistemul inovativ astfel format este capabil să analizeze imaginile endomicroscopice pCLE în paralel cu informația obținută ecografic, combinând rezultatul într-o hartă informatizată a tumorii, la nivel celular, pe care MLEM o marchează prin scarificare intra-operatorie în timp real, stabilind marginile reale de rezecție a tumorii, facilitând chirurgului extirparea sigură și precisă a cantității minime optime de țesut tumoral, cu preservarea funcției hepatice la cel mai înalt nivel.

#### c. prezentarea stadiului tehnicii

Invenția se aliniază la standardele tehnologice curente, fiind prima dată când un ansamblu de dispozitive miniaturizate sunt folosite intra-operator în cadrul unui sistem inovativ, bazat pe tehnici de inteligență artificială tip *Deep Learning* (DL), pentru a facilita medicului chirurg siguranța operațiilor de rezecție hepatică pentru tumori maligne, cu minim disconfort pentru pacient și rezultate optime în ceea ce privește conservarea țesutului hepatic sănătos.

#### ***Rolul analizei tisulare în evaluarea și tratamentul tumorilor hepatice***

Chiar și cu evoluția recentă a tehnicilor imagistice și cu rolul din ce în ce mai mare al markerilor serici, analiza directă a probelor de țesut își menține rolul în medicina modernă. Acest lucru este valabil mai ales pentru diagnosticul și evaluarea

prognosticului și evoluției unei serii de boli hepatice virale sau inflamatorii, dar mai ales în cazul formațiunilor tumorale. Astfel, biopsia hepatică și evaluarea histologică a parenchimului hepatic pot fi încă numite „standarde de aur” în diagnosticul și stadializarea bolii asociate. Cu toate acestea, biopsia hepatică în sine implică o serie de riscuri și disconfort inerent pentru pacient. Odată cu disponibilitatea tot mai mare a altor metode non-invazive utilizate în mod obișnuit în diagnosticarea și stadializarea bolilor hepatice, mulți dezbat necesitatea și implicațiile etice ale prelevării de țesuturi.

Biopsie chirurgicală sau laparoscopică a cunoscut de asemenea abordări noi pentru biopsia hepatică, fiind preferată la pacienții cu afectare peritoneală când este prezent un cancer abdominal, cu ascită asociată sau boală peritoneală cu ascită de origine hepatică suspectată. De asemenea, leziunile hepatice focale pot fi vizate pentru biopsie prin canalul laparoscopic.

Biopsia poate fi astfel efectuată fie cu sisteme de ace normale, fie prin rezecție complexă, care poate furniza o cantitate mare de țesut. Cu toate acestea, abordarea ulterioară poate suprastadializa tumora, deoarece rezecția se efectuează prea aproape de capsula fibrotică care învâluie ficatul. Procedura se desfășoară întotdeauna sub anestezie generală și necesită pneumoperitoneu controlat prin perfuzie de protoxid de azot, efectuată întotdeauna de medici instruiți, permițând un bun control al sângerării și un set minim de complicații datorită suprafeței mari de lucru create. În comparație directă cu biopsia percutanată, abordarea laparoscopică oferă un nivel mai ridicat de acuratețe deoarece permite evaluarea peritoneului înconjurător [Denzer U et al. Prospective randomized comparison of minilaparoscopy and percutaneous liver biopsy: diagnosis of cirrhosis and complications. J Clin Gastroenterol 2007;41:103-110]. Complicațiile principale sunt legate de anestezia generală utilizată pentru procedură, de traumatismele locale abdominale și intraperitoneale asociate, precum și de riscul de sângerare, de aceea fiind nevoie de optimizarea cantității de țesut hepatic extras în timpul intervenției. Un studiu recent a prezentat o biopsie hepatică efectuată printr-un dispozitiv endoscopic flexibil transgastric care a permis inspecția ficatului și a spațiului intraperitoneal înconjurător. Tehnica poate fi aplicată la pacienții obezi sau la pacienții cu risc crescut de complicații. Această abordare rămâne totuși limitată în prezent la câțiva pacienți foarte selectați și este efectuată numai de chirurghi și gastroenterologi instruiți, la costuri moderate până la mari și în centre selectate.

Studii recente s-au concentrat și pe evaluarea capsulei hepatice la pacienții cirofici prin pCLE introdus printr-un canal laparoscopic, acesta fiind un domeniu promițător în avansarea tehnicilor de biopsie minim invazivă [Mennone A et al., Needle-based confocal laser endomicroscopy to assess liver histology in vivo. *Gastrointest Endosc.* 2011;73:338-44]. Un alt studiu descrie utilizarea pCLE într-un cadru de minilaparoscopie de rutină, efectuată sub sedare conștientă. Autorii ar putea descrie imagini seriale subterane în timp real, permițând o analiză *in vivo* a parenchimului hepatic [Goetz M et al. In vivo confocal laser endomicroscopy of the human liver: a novel method for assessing liver microarchitecture in real time. *Endoscopy.* 2008;40:554-62]. Această abordare poate conduce către o biopsie țintită prin evaluarea în direct a parenchimului hepatic, precum și evaluarea morfologică și dinamică imediată a structurilor intrahepatice.

### **Calitatea probelor de biopsie hepatică**

Țesutul hepatic obținut prin biopsie este transferat rapid într-o soluție tampon, de obicei 4% sau 10% formol neutru, pentru a evita modificările pe care le poate suferi din cauza autolizei enzimelor hepatice. Acesta poate fi apoi supus la diferite tehnici de preparare, în conformitate cu ce teste de diagnostic vor urma cu acea probă specifică (secțiune congelată, detecție ARN etc.).

Un fragment de biopsie adecvat are o lungime între 1 și 4 cm, cântărind între 10 și 50 mg, cu un diametru minim de 1 mm. Pentru a reprezenta în mod corespunzător arhitectura parenchimală, cel puțin 10-11 tracturi portal ar trebui să fie complet prezente, șase fiind un număr minim acceptabil. Specimenele de lungimi inadecvate conduc de obicei la substadierea fibrozei și subestimează gradul inflamației. Parenchimul cirotic este de obicei fragmentat prin biopsie, ducând astfel la erori de prelevare de aproximativ 20% [Rockey DC et al. Liver biopsy. *Hepatology.* 2009;49:1017-44]. Întrucât se apreciază că o probă de biopsie hepatică reprezintă 1/50 000 din masa totală de organ, discuții cu privire la cât de reprezentativ poate fi pentru leziunile difuze au existat întotdeauna în literatură. S-a demonstrat că mărimea eșantionului este direct corelată cu o subestimare a modificărilor țesutului, cu un efect direct asupra stadializării ulterioare. De aceea este nevoie ca tehnica de investigare a țesutului să prezinte cu rapiditate și siguranță maximă un rezultat verificabil pentru medicul operator, încă din momentul intervenției.

○ altă problemă foarte dezbătută în literatură este variabilitatea inter-



observatori. Toate interpretările sunt supuse experienței și pregătirii patologului, care este o variabilă independentă în sine, separată de erorile inerente de eșantionare și procedurale. O a doua opinie este întotdeauna recomandată, iar în majoritatea centrelor mari de referință sunt prezenți doi patologii. De asemenea, este de preferat colaborarea dintre patolog și clinicianul care efectuează biopsia hepatică, așa cum au indicat unele studii [Bejarano PA et al. Second opinion pathology in liver biopsy interpretation. Am J Gastroenterol 2001;96:3158-3164]. Cei mai importanți parametri de cuantificare se referă la geometria acestuia și relația dintre principalele compartimente – tracturile portale și elementele sistemului vascular arterial; configurația adoptată de plăcile hepatocitelor; sinusoidale și compartimentul perisinusoidal; cantitatea de țesut conjunctiv, grosime și numărul de canale prezente, precum și alte infiltrate celulare normale de origine limfoidă. Hiperplazia nodulară regenerativă sau ciroza macronodulară pot fi uneori clasificate ca parenchim normal, iar variațiile inerente ale infiltratului celular inflamator normal pot fi înșelătoare pentru un patolog fără experiență atunci când observă leziuni inflamatorii de grad scăzut [Hahm GK et al. The value of second opinion in gastrointestinal and liver pathology. Arch Pathol Lab Med 2001;125:736-739]. Nodulii mai mari de 2 centimetri descoperiți prin ecografie de rutină ar trebui să fie diagnosticați în mod ideal prin proceduri non-invazive; totuși, atunci când constatările radiologice sunt atipice, trebuie obținută o biopsie hepatică ca confirmare [EASL-EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. Journal of Hepatology 2012;56: 908-943]. Un grup de markeri imunohistochimici a fost propus ca diagnostic atunci când se evaluează biopsiile hepatice pentru HCC. O combinație de glipican 3, proteina de șoc termic 70 și glutamin sintetaza sunt recomandate pentru diagnosticul diferențial dintre HCC precoce și nodulii displazici de grad înalt. O ultimă recomandare a ghidurilor EASL-EORTC este că biopsia hepatică ar trebui efectuată în medii controlate ale cercetării științifice, pentru identificarea de noi markeri pentru HCC și pentru bio-bankingul țesuturilor. Majoritatea tumorilor atipice sau cu caracteristici mixte sunt de obicei supuse (cu diferite grade de variabilitate, în funcție de context) analizei histopatologice. Intervenția chirurgicală, fie prin rezecție, fie prin transplant hepatic, sunt abordările care oferă cele mai bune șanse de supraviețuire pentru pacient. Metastazele au cea mai mare incidență în general în rândul leziunilor hepatice maligne. Când se suspectează o leziune hepatică malignă secundară și medicul nu poate identifica punctul primar, analiza histologică este de obicei



diagnostică, chiar și atunci când imagistica nu oferă suficiente detalii. Un panou vast de markeri poate fi folosit într-un studiu de imunohistochimie; cu toate acestea, arhitectura histologică identificată prin tehnici normale poate fi suficientă pentru ca un patolog expert să determine locul primar de origine.

#### ***Endomicroscopia laser confocală pe bază de miniprobe pCLE***

Cea mai recentă dezvoltare în evaluarea histologică a structurilor gastrointestinale este endomicroscopia laser confocală. Permite evaluarea *in vivo* a displaziei și tumorilor maligne ale tractului gastrointestinal sau pentru a obține biopsii direcționate care să permită diagnostice rapide și mai precise [Hoffman A et al. Confocal laser endomicroscopy: technical status and current indications. Endoscopy. 2006;38:1275–1283]. Primele exemple de realizare ale acestei tehnici au necesitat ca endoscoape dedicate să fie utilizate pentru evaluarea structurilor cavitate accesibile de la ambele capete ale tractului digestiv.

Progresele recente au reușit să miniaturizeze tehnologia, astfel încât miniprobele de imagistică să poată fi conectate la 30.000 de fire de fibră optică care permit detectarea punct-la-punct în timp real la 12 cadre/sec. Dispozitivul de imagistică în sine măsoară mai puțin de 1,5 milimetri în diametru, permițând astfel utilizarea sa prin ace de biopsie 19G sau tru-cut, sau inserarea prin laparoscopie. Această tehnologie permite imagistica *in vivo*, în timp real, a histologiei hepatice, îmbunătățind din punct de vedere tehnic capacitățile biopsiei hepatice. Câteva studii pe modele animale există în literatură, care detaliază utilizarea pCLE pentru imagistica histologică hepatică [Becker V et al. Needle-based confocal endomicroscopy for *in vivo* histology of intra-abdominal organs: first results in a porcine model (with videos). Gastrointest Endosc. 2010; 71: 1260–1266]. Tehnica poate fi utilizată pentru evaluarea stării hepatocitelor și a morfologiei țesutului hepatic sau poate fi limitată la studiul capsulei hepatice exterioare, dând rezultate preliminare interesante în stabilirea cirozei. Tehnologia permite evaluare histologică mai sigură a pacienților cu boală hepatică cronică, indiferent de evoluția acesteia, fie cirotică, fie cu complicații extreme, cum ar fi cancerul hepatocelular (CHC).

#### ***Ultrasonografia radială bazată pe miniprobe***

Miniprobele sunt sonde cu ultrasunete foarte flexibile, cu o lungime de lucru de 1700–2700 mm și un diametru exterior mic (1,7–3,4 mm). Sunt folosite în

endoscopia digestivă, dar dimensiunea acestora le permite și accesul printr-un trocar de laparoscopie. Astfel, designul lor permite avansarea prin canalul de lucru în timpul unei intervenții de laparoscopie. Cu toate că adâncimea la care oferă imagini este de până la 15-20 mm, acestea pot reprezenta o opțiune pentru vizualizarea cu succes a leziunilor hepatice, în special cele subcapsulare, ceea ce va susține astfel o rezecție mult mai precisă prin delimitarea mai precisă a leziunii.

De asemenea o altă contribuție majoră este aceea prin utilizarea unei imagini ecografice realizată direct cu ficatul, se pot obține mai multe informații decât prin utilizarea transabdominală și chiar prin imagistică CT sau IRM, datorită examinării intraoperatorii. Se pot evidenția astfel și posibile micrometastaze care nu sunt vizibile cu alte explorări sau abordări imagistice.

Miniprobele au fost folosite cu succes pe la nivelul tractului digestiv în evaluarea patologiei tumorale de la nivelul esofagului, stomacului, colonului și chiar intestinului subțire, datorită lungimei adecvate. O altă patologie care a permis introducerea miniprobele este reprezentată de cea pulmonară cu accesarea prin bronhoscopie și vizualizarea tumorilor pulmonare.

Utilizarea unei astfel de metode intraoperator prin intermediul unui trocar permite o evaluare suplimentară înainte de rezecție și poate eficientiza intervenția chirurgicală deoarece îi oferă chirurgului mai multe detalii despre localizarea tumorii, invazia vasculară și marginea de rezecție [Seifert H et al. Controversies in EUS: Do we need miniprobos? Endosc Ultrasound. 2021 Jul-Aug;10(4):246-269].

### ***Combinarea pCLE cu tehnici de inteligență artificială***

La început rețelele neuronale artificiale erau compuse dintr-o funcție de activare (care conținea o pondere) și o valoare fixă (*bias*). Datorită structurii relativ precare, s-a demonstrat matematic [Gorunescu F. (2011) Data Mining Techniques and Models. In: Data Mining. Intelligent Systems Reference Library, vol 12. Springer, Berlin, Heidelberg] că sunt de ajuns două straturi ascunse de neuroni cu această arhitectura pentru a rezolva orice problemă. Odată cu apariția rețelelor neuronale convoluționale [Skansi S. (2018) Convolutional Neural Networks. In: Introduction to Deep Learning. Undergraduate Topics in Computer Science. Springer, Cham], care în loc de pondere au o matrice de valori numită *kernel* sau filtru, teorema cu cele maxim două straturi ascunse nu se mai poate aplica, lăsând astfel loc conceptului de *deep learning* – rețele neuronale cu adâncime mai mare de două straturi.

Rețele de tip *deep learning* revoluționează toate domeniile din *computer vision*, respectiv prelucrarea computerizată a imaginilor medicale, dar în mod special revoluționează imagistica medicală [Belciug S. Artificial Intelligence in Cancer: Diagnostic to Tailored Treatment. 1st Edition], cu toate aspectele ei, de la imagini din domeniul radiologiei în tonuri de gri [Nica RE et al. Deep Learning: a Promising Method for Histological Class Prediction of Breast Tumors in Mammography. J Digit Imaging. 2021 Oct;34(5):1190-1198], până la imagini colorate histologic – color [Serbanescu MS et al. Automated Gleason grading of prostate cancer using transfer learning from general-purpose deep-learning networks. Rom J Morphol Embryol, 2020, 61(1):149-155. Serbanescu MS et al. Agreement of two pre-trained deep-learning neural networks built with transfer learning with six pathologists on 6000 patches of prostate cancer from Gleason2019 Challenge. Rom J Morphol Embryol, 2020, 61(2):513-519.] și chiar imagini multispectrale/compozite cu mai mult de 3 dimensiuni [Wang H et al. Deep learning enables cross-modality super-resolution in fluorescence microscopy. Nat Methods 16, 103–110 (2019).].

Așa cum am mai precizat, imaginile confocale sunt imagini în tonuri de gri, iar aplicabilitatea lor este aproape nelimitată în ceea ce privește structurile ce sunt accesibile direct endomicroscopului confocal.

Aplicațiile ce combină microscopie confocală și deep learning încep să se diversifice și să devină instrumente active în diagnostic. Microscopia confocală a leziunilor maligne cutanate a crescut specificitatea diagnosticului carcinomului bazocelular și au redus de aproape patru ori nevoia de biopsie tisulară [Campanella G et al. Deep Learning for Basal Cell Carcinoma Detection for Reflectance Confocal Microscopy. J Invest Dermatol. 2021:S0022–202X(21)01437–8]. În domeniul oftalmologiei combinarea tehnologiei de tip deep learning cu imagini confocale face posibilă segmentarea automată a nervului cornean sub-bazal cu acuratețe crescută și viteză excelentă [Shanshan Wei et al. A Deep Learning Model for Automated Sub-Basal Corneal Nerve Segmentation and Evaluation Using In Vivo Confocal Microscopy. Trans. Vis. Sci. Tech. 2020;9(2):32], iar alte aplicații stabilesc afectarea neuropată din diabetul zaharat [Williams BM, et al. An artificial intelligence-based deep learning algorithm for the diagnosis of diabetic neuropathy using corneal confocal microscopy: a development and validation study. Diabetologia 63, 419–430 (2020)]. Apropiindu-ne de domeniul digestiv, un sistem bazat pe imagistică confocală și care folosește tehnici de tip DL reușește să clasifice imagini cu ulcere active,



respectiv vindecate de boală Crohn, cu o acuratețe de 95,3%, o specificitate de 92,78% și o sensibilitate 94,6% [Udristoiu AL et al. Deep learning algorithm for the confirmation of mucosal healing in crohn's disease, based on confocal laser endomicroscopy images. J. Gastrointest. Liver Dis. 30(1), 59–65 (2021)], dar nu reușeste să discrimineze ulcerele active de cele inactive.

Bazându-se pe endomicroscopie laser confocală pe bază de sondă, tehnică ce permite diagnosticarea în timp real a displaziei și cancerului în esofagul Barrett, a fost dezvoltat un sistem de tip *deep learning* [Guleria S et al. Deep learning systems detect dysplasia with human-like accuracy using histopathology and probe-based confocal laser endomicroscopy. Sci Rep. 2021;11(1):5086] capabil să clasifice imaginile în trei categorii: metaplazie scuamoasă, leziuni non displazice, leziuni displazice/cancer. Cercetarea a mers mai departe și a realizat puntea cu diagnosticul automat pe imaginile histologice atât pe imagini individuale cât și pe lame virtuale. Modelul obținut pe imagini confocale o sensibilitate ridicată pentru displazie (71%) și o acuratețe generală de 90% pentru toate clasele. Pentru biopsii, la nivel de imagini individuale, modelul a atins o sensibilitate de 72% pentru displazie și o acuratețe generală de 90%. La nivel de lame virtuale a atins o sensibilitate de 90% pentru displazie și o acuratețe generală de 94% arătând pe de-o parte puterea tehnicilor de tip *deep learning* și pe de altă parte puterea tehnicii confocale folosite, care la nivel de imagine a fost sensibil asemănătoare cu cea histologică.

Cu un aplicație mult diferit de cea prezentă, și pe imagini biologice non-umane, dar care subliniază încă odată puterea tehnicilor de tip *deep learning* într-o altă cercetare (ce include și un studiu de literatură) [Anuradha Kar et al. Assessment of deep learning algorithms for 3D instance segmentation of confocal image datasets. bioRxiv 2021.06.09.447748] se arată cum se poate obține segmentarea de instanțe în imagini confocale 3D cu o precizie uluitoare.

Finalizăm prin a spune că nu am identificat niciun studiu ce folosește tehnici de tip *deep learning* pe imagini confocale de ficat, dar că există o bibliografie bogată a acestor tehnici pe imagini de computer tomografie [Zhou J et al. Automatic Detection and Classification of Focal Liver Lesions Based on Deep Convolutional Neural Networks: A Preliminary Study. Front Oncol. 2021;10:581210] și ecografie hepatică [Schmauch B et al. Diagnosis of focal liver lesions from ultrasound using deep learning. Diagn Interv Imaging. 2019 Apr;100(4):227-233].

Componenta inovativă de inteligență artificială, respectiv un computer integrat



În sistem, care rulează rețeaua neuronală de tip deep learning special concepută pentru integrarea datelor de pCLE cu cele de ecografie (pentru stabilirea în adâncime a morfologiei tumorale), realizează în timp real o evaluare precisă a tumorii hepatice abordate laparoscopic, direcționând laserul în gravarea de suprafață a parenchimului, la limita tumorală, tehnică ce va permite chirurgului rezecția perfectă a tumorii.

#### **d. prezentarea problemei tehnice**

Prezenta invenție se dorește o soluție eficientă pentru problema identificării cu acuratețe a marginii de rezecție chirurgicală, adică a zonei unde țesutul malign întâlnește parenchimul hepatic indemn, conducând astfel la rezecarea strict a zonei afectate malign, cu menținerea unei zone cât mai mari de parenchim funcțional. Identificarea prin examinarea directă cu ochiul liber este de multe ori dificilă intra-operator, putând duce fie la extragerea incompletă a țesutului tumoral, fie la exagerarea zonei rezecate, cu consecințe directe asupra calității vieții pacientului. De asemenea, necesitatea prezenței unui anatomopatolog disponibil și tehnicile de procesare clasice care au nevoie de efectuarea unor timpi laborioși de pregătire a probelor, pot întârzia confirmarea rezecării corespunzătoare, putând face o a doua intervenție necesară în unele situații.

#### **e. expunerea invenției, așa cum este revendicată**

Echipa de medici chirurghi inseră echipamentul laparoscopic dotat constructiv cu canale de lucru (0), prin tehnici cunoscute, inițiind procedura de rezecție hepatică. Odată cu identificarea optică directă a zonei tumorale, prin unul dintre canalele de lucru ale echipamentului laparoscopic se inserează minproba de endomicroscopie confocală (1) iar în alt canal laparoscopic mini-sonda ecografică (2), ambele în contact cu ficatul pacientului. Imaginile sunt captate în timp real în format digital în urma mișcării componentelor descrise anterior pe toată aria vizibilă și transmise unui sistem computerizat (3) dotat cu interfață grafică unitară de vizualizare, interacțiune și programare (4), care rulează sistemul informatic bazat pe rețele neuronale (5), situat alături de echipa operatorie în sala de operație. Acesta compune o imagine-hartă digitală a tumorii (6), la nivel celular, cu identificarea tipurilor de celule maligne și a celor normale hepatice, pe care o transmite unității de control (7) a unui sistem de gravare laser miniaturizat (8), care cu ajutorul ansamblului de lentile, laser de



mică putere și servomotoare miniaturizate (9), inserat printr-un canal de lucru laparoscopic până în vecinătatea ficatului, gravează apoi prin scarificarea superficială marginile țesutului tumoral.

Pacienții care sunt candidați pentru rezecție hepatică, în urma identificării imagistice computer tomografice(CT), prin rezonanță magnetică nucleară (RMN) sau prin ecografie cu agenți de contrast, necesită o evaluare rapidă a status-ului tumoral, de preferat intraoperator. Vizualizarea directă microscopică a tipurilor de celule la nivelul țesutului tumoral și hepatic, combinată cu datele ecografice în timp real, oferă imaginea completă a tumorii. Aceste date sunt analizate în timp real de componenta inovativă a sistemului, respectiv dispozitivul integrat care rulează ansamblul de rețele neuronale de tip DL, care primește informațiile, le analizează cu rapiditate în cursul intervenției, și generează o hartă digitală a tumorii, care prezintă detalii despre fiecare tip celular identificat, cu accent pe marginea acesteia – respectiv zona unde nu se mai întâlnesc celule maligne ci doar parenchim hepatic sau alte structuri anatomice normale. Această hartă servește sistemului de scarificare superficială laser pentru marcarea intraoperatorie, cu sângerare minimă (laserul de mică putere folosit de acest sistem permite și coagularea imediată a sângelui) și deci risc zero pentru pacient. Țesutul fiind extirpat ulterior de către medicul operator, pacientul nu prezintă sechele în urma operațiunii de marcarea, iar acuratețea mare pe care sistemul o oferă în stabilirea acestei margini de extracție duce la o creștere semnificativă a calității ulterioare a vieții, prin prevenirea unei re-intervenții, maximizarea parenchimului funcțional restant (o funcție hepatică mai bună) și minimizarea riscului de recidivă tumorală (identificarea și înlăturarea tuturor celulelor maligne tumorale).

Se disting astfel principalele componente ale sistemului:

- Componenta laparoscopică care facilitează abordul operator al tumorii hepatice cu ajutorul componentelor descrise mai jos;
- Componenta de vizualizare și captare a imaginilor necesare, formată din cele două componente care folosesc:
  - o Sistemul de microscopie (pCLE) cu miniprobe aferentă
  - o Sistemul ecografic (RUP) cu mini-sondă radială aferentă
- Componenta computerizată inovativă de captare și prelucrare a imaginilor, cu analiza computerizată bazată pe DL, care generează imaginea-hartă a tumorii, cu marginile de rezecție evidențiate, transmisă apoi către



- Componenta de scarificare superficială laser a țesutului hepatic (MLEM), formată din
  - o Unitatea de control, care preia imaginea-hartă tumorală de la componenta precedentă
  - o Ansamblul format din Laser, lentile optice și servomotoare miniaturizate, care scarifică țesutul tumoral, în vederea rezecției chirurgicale ulterioare cu mare precizie.

Componenta computerizată inovativă de captare și prelucrare a imaginilor folosește un ansamblu de rețele neuronale cu învățare profundă (DLL) care combină aspectele particulare ale celulelor tumorale identificate prin pCLE și aspectele arhitectonice specifice identificate ecografic prin RUP, cu generarea unei veritabile imagini hartă a tumorii, marginile acesteia fiind optimizate pentru succesul procedurii operatorii. Tehnicile descrise nu au mai fost aplicate în această formulă pentru stabilirea limitelor de intervenție chirurgicală pentru tumorile hepatice, iar componenta computerizată are o arhitectură inovativă, dedicată acestui obiectiv. De asemenea, sistemul de scarificare laser miniaturizat, nu a mai fost folosit în prealabil pentru marcarea intraoperatorie, în timp real, a marginilor de rezecție hepatică.

**Figura 1** cuprinde schema-bloc de funcționare a sistemului automat de stabilire a marginii de rezecție chirurgicală a tumorilor hepatice abordabile laparoscopic.

#### **f. prezentarea avantajelor invenției**

Avantajele sistemului propus sunt implicit demonstrate prin structura inovativă cu integrarea unei componente de procesare bazată pe inteligență artificială în combinație unică cu alte componente care nu sunt folosite în prezent în această formă și pentru acest scop.

Sistemul răspunde unei probleme medicale majore, cu implicații imediate pentru starea de sănătate a pacientului oncologic, a calității vieții, forței de muncă și, nu în ultimul rând, o prelungire drastică a supraviețuirii, cu diminuarea șanselor de recădere în timp. În esență, stabilirea rapidă și precisă a marginilor de rezecție chirurgicală, încă din timpul operației, cu minim efort pentru echipa chirurgicală dar mai ales cu scăderea drastică a complicațiilor procedurale pentru pacient, asigură pe termen mediu și lung o excelentă supraviețuire a pacientului.



De asemenea, foarte important este și superioritatea sistemului propus pentru creșterea capacității funcționale a organului restant în urma exciziei tumorale, prin diminuarea cantității de țesut normal care ar fi trebuit altfel rezecată odată cu tumora.

Deoarece sistemul este capabil să diferențieze celulele maligne de cele normale prin componenta sa inovativă bazată pe tehnici de inteligență artificială prin DL, reprezintă un avantaj prin lipsa necesității unui anatomopatolog în sala de operație, cu evitarea suprasolicitării cadrelor medicale, diminuarea riscurilor de contaminare și a timpilor operatori.

Având în vedere că prelevarea și prelucrarea probelor biologice în vederea confirmării unei excizii tumorale complete, timpul câștigat prin evaluarea intraoperatorie și luarea deciziei corecte în extirparea țesutului malign reprezintă avantaje evidente ale sistemului prezentat.

Nu în ultimul rând, folosirea inovativă a unui dispozitiv de marcare prin scarificare laser a țesutului excizat, la limita de rezecție, reprezintă un avantaj evident în momentul operației, un astfel de dispozitiv sau o facilitate echivalentă nefiind disponibile la ora actuală.

#### **h. prezentarea a cel puțin unui mod de realizare a invenției**

Secțiunea următoare descrie un exemplu de funcționare al dispozitivului:

- Pacientul este investigat prin metode cunoscute (imagistică CT, ecografică) în urma suspiciunii unei patologii tumorale la nivelul ficatului
- În urma confirmării unui diagnostic de tumoră hepatică, echipa de medici chirurghi intervine operator laparoscopic
- Medicul chirurg inserează prin canalele de lucru laparoscopice miniprobe confocală laser pCLE și mini-sonda radială ecografică RUP
- Medicul direcționează sub control vizual direct cele două dispozitive astfel încât să baleieze zona vizibilă prin laparoscop
- Dispozitivul inovativ bazat pe inteligență artificială primește datele în timp real și le prelucrează, formând o imagine de ansamblu a regiunii examinate laparoscopic, atât la nivel celular (prin pCLE) cât și în profunzime (prin RUP)
- Inteligența artificială recunoaște modelele celulare tumorale și pe cele normale hepatice, stabilind marginile vizibile ale tumorii, în timp ce în profunzime se identifică zonele unde tumora nu respectă același contur, prin imagistica ecografică (RUP).

- Dispozitivul bazat pe inteligență artificială afișează harta pe display-ul integrat, medicul chirurg observând-o în timp real
- Dacă este de acord cu imaginea și interpretarea oferită de către aparat, medicul apasă pe un buton în interfața grafică a dispozitivului și inițiază procedura de scarificare laser prin transmiterea hărții digitizate către dispozitivul de control al sistemului miniaturizat de scarificare laser MLEM:
- Extrage apoi mini-sonda ecografică și miniprobe pCLE
- Inserează dispozitivul laser (ansamblul de servomotoare, lentile și emițător laser) prin unul dintre canalele laparoscopice libere
- Dispozitivul MLEM folosește harta digitizată și urmărește conturul identificat pe aceasta pentru a demarca prin scarificare superficială marginile tumorale, cauterizarea instantanee datorată efectului termic al radiației laser asigurând un excelent profil de siguranță pentru pacient prin eliminarea riscului de sângerare
- Chirurgul poate apoi să extirpe chirurgical tumora cu rezultate optime, minimizând cantitatea de țesut hepatic indemn extras, cu asigurarea unei îndepărtări complete a celulelor tumorale.

## REVEDICĂRI

Sistem semi-automat pentru asistența medicului chirurg în extirparea tumorilor hepatice cu ajutorul inteligenței artificiale care realizează o hartă informatică a tumorii prin detecția la nivel celular și marcarea marginilor tumorale, **caracterizat prin aceea că folosește echipamentul laparoscopic clasic dotat cu canale de lucru (0)**, împreună cu o miniprobă de endomicroscopie confocală **(1)** și o mini-sondă ecografică **(2)** care intră în contact cu ficatul pacientului prin canalele de lucru ale laparoscopului și transmit informațiile imagistice unui sistem computerizat **(3)** dotat cu interfață grafică unitară de vizualizare, interacțiune și programare **(4)**, care rulează sistemul informatic bazat pe rețele neuronale **(5)** situat alături de echipa operatorie în sala de operație care compune o imagine-hartă digitală a tumorii **(6)**, la nivel celular, cu identificarea tipurilor de celule maligne și a celor normale hepatice, pe care o transmite unității de control **(7)** a unui sistem de gravare laser miniaturizat **(8)**, care cu ajutorul ansamblului de lentile, laser de mică putere și servomotoare miniaturizate **(9)**, inserat printr-un canal de lucru laparoscopic până în vecinătatea ficatului, gravează apoi prin scarificarea superficială marginile țesutului tumoral.

## DESENE EXPLICATIVE

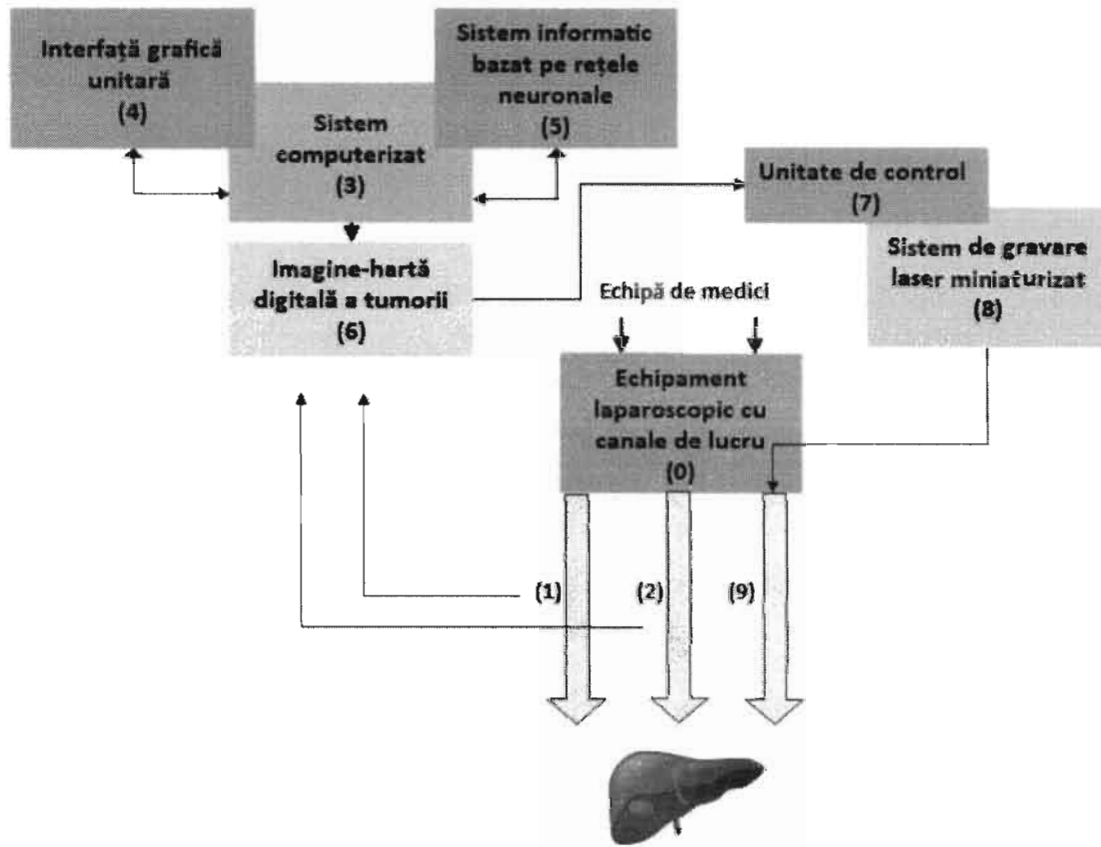


Figura 1