

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE DIN CRAIOVA  
ȘCOALA DOCTORALĂ

## TEZĂ DE DOCTORAT

-REZUMAT-

***ROLUL DIAGNOSTICULUI ASISTAT DE CALCULATOR  
PENTRU EVALUAREA IMAGINILOR DE ENDOMICROSCOPIE  
CONFOCALĂ LASER ÎN PATOLOGIA GASTROINTESTINALĂ***

CONDUCĂTOR DE DOCTORAT:

**PROF. UNIV. DR. SĂFTOIU ADRIAN**

STUDENT-DOCTORAND:

**ȘTEFĂNESCU (BADEA) DANIELA**

CRAIOVA

2019

## CUPRINS

<b>I. Introducere</b> .....	3
<b>II. Stadiul cunoașterii</b> .....	4
1. Bolile inflamatorii intestinale.....	4
2. Cancerul colo-rectal.....	5
3. Endomicroscopia confocală laser.....	5
4. Diagnosticul asistat de calculator.....	7
<b>III. Contribuții proprii</b> .....	7
1. Studiul 1.....	7
2. Studiul 2.....	9
3. Studiul 3.....	11
<b>IV. Discuții</b> .....	12
<b>V. Concluzii</b> .....	13
<b>VI. Bibliografie</b> .....	14

**CUVINTE CHEIE:** boli inflamatorii intestinale, cancer colo-rectal, endomicroscopie confocală laser, diagnostic asistat de calculator, rețea neuronală.

## SINTEZA PĂRȚILOR PRINCIPALE:

### I. Introducere

Bolile inflamatorii intestinale (inflammatory bowel diseases = IBD) cu reprezentanții boala Crohn (Crohn`s disease = CD) și colita ulcerativă (ulcerative colitis = UC) sunt patologii autoimune ce afectează tractul digestiv, evoluând cu perioade de remisiune intercalate cu progresie. Sunt boli fără vindecare în etiologia cărora sunt implicați mai mulți factori precum genetica, flora intestinală, sistemul imun, fumatul, igiena, infecțiile sau stresul.

Cancerul colo-rectal (CCR) ocupă locul 3 în rândul celor mai întâlnite neoplazii din întreaga lume, fiind a 4-a cauză de deces prin cancer și se așteaptă o dublare a incidenței acestuia în următorii 10 ani. Acesta se dezvoltă lent, în ani de zile, majoritatea formându-se din polipi localizați la nivelul epiteliului colonic sau rectal. Etiologia este multifactorială: genetică, micromediul colonului, stilul de viață, istoricul familial, prezența polipilor colonici, IBD.

Diagnosticile IBD și CCR sunt stabilite imagistic și histopatologic.

Endomicroscopia confocală laser (confocal laser endomicroscopy = CLE) este o tehnică imagistică nouă care contribuie la diagnosticarea acestor patologii. Astfel, se obțin imagini de la nivelul celular al mucoasei tractului digestiv. Structura peretelui intestinal poate fi studiată *in vivo* în timp real. CLE poate fi aplicată cu succes și în monitorizarea evoluției bolilor, identificarea recidivelor sau evaluarea eficienței terapeutice.

Deoarece pentru stabilirea unui diagnostic pot interveni factori subiectivi, dar și limitări în ceea ce privește experiența examinatorului, se vorbește din ce în ce mai mult despre utilizarea inteligenței artificiale precum diagnosticul asistat de calculator (computer assisted diagnosis = CAD).

CAD este folosit împreună cu imagini medicale pe care "învață" să le recunoască drept normale sau patologice reușind astfel să ofere un diagnostic.

Rolul aplicațiilor CAD este de a ajuta examinatorul să evalueze anumiți parametrii din cadrul patologiilor precum: tipul, severitatea, stadiul, progresia ori regresia.

O altă parte componentă a inteligenței artificiale este reprezentată de rețelele neuronale (RNN) care sunt folosite cu succes pentru clasificări medicale. Un tip special de RNN sunt cele de tip convoluțional folosite pentru recunoașterea imaginilor și clasificarea lor.

În literatură sunt descrise studii ce urmăresc demonstrarea utilității sistemelor CAD în diagnosticarea patologiilor mai multor organe precum sân, creier, plămân sau prostată.

Nu este descris niciun studiu care să prezinte aplicabilitatea inteligenței artificiale în diagnosticarea CCR sau IBD pe imagini de CLE, ceea ce m-a determinat să aleg ca tema de doctorat utilitatea diagnosticului computerizat în patologiile tractului digestiv.

## **II. Stadiul cunoașterii**

### **1. Bolile inflamatorii intestinale**

IBD reprezentate îndeosebi de CD și UC, sunt patologii cronice care afectează tractul gastro-intestinal, evoluând cu perioade de remisiune sau progresie. Acestea sunt asociate cu un risc crescut de a dezvolta CCR (1). CD este caracterizată prin faptul că inflamația este transmurală și poate afecta orice regiune a tubului digestiv de la gură până la anus, realizând leziuni *pe sărite* (2). UC este limitată la nivelul intestinului gros, inflamația fiind prezentă în mucoasă (rareori și în submucoasă) (3).

În dezvoltarea IBD pare a interveni un răspuns neadecvat al sistemului imunitar (4) ce poate fi sau nu declanșat de prezența unor microorganisme. Pentru ca toate acestea să se întâmple este nevoie de anumiți factori din mediul înconjurător ce au ca și țintă gazde susceptibile genetic de a dezvolta IBD. (5) Dintre factorii de risc implicați în patogeneză sunt amintiți: fumatul în CD, dar care are rol protector pentru UC, igiena pare a fi asociată cu o incidență crescută a IBD, în timp ce un mediu cu igienă precară constituie un factor de protecție, infecțiile și antibioticele, susceptibilitatea genetică, stresul. (6)

Clinic, pacienții cu UC tind să aibă dureri în fosa iliacă stângă, însoțită de febră, diaree cu mucus și uneori sânge. Cei afectați de CD prezintă dureri în fosa iliacă dreaptă, apetit scăzut, diaree și scădere ponderală. Cea mai frecventă complicație a CD este ocluzia intestinală datorată îngroșării peretelui intestinal rezultată în urma inflamației

acestui. O altă problemă întâlnită la pacienții cu CD este instalarea malnutriției sau deficiențele nutriționale, determinat de absorbția deficitară a alimentelor. (7)

Diagnosticul IBD poate fi ghidat imagistic prin mai multe tehnici: tomografia computerizată, tomografia cu emisie de pozitroni, imagistica bazată pe rezonanță magnetică, ecografie transabdominală, ecografie cu substanță de contrast, videocapsula endoscopică, dar standardul de aur rămâne endoscopia digestivă cu prelevare de biopsii și examen histopatologic care oferă un diagnostic cert.

## **2.Cancerul colo-rectal**

CCR ocupă locul 3 în rândul celor mai întâlnite neoplazii din întreaga lume, fiind a 4-a cauză de deces prin cancer și se așteaptă la o creștere cu 60%, ceea ce reprezintă 2,2 milioane cazuri noi și 1,1 milioane decese prin cancer până în 2030.

CCR se dezvoltă lent, în câțiva ani, chiar decenii. Majoritatea cancerelor se formează din polipi ce se dezvoltă la nivelul epitelului colonic sau rectal. În etiologia sa sunt implicați mai mulți factori precum genetica, epigenetica sau factorii de mediu precum dieta. S-a observat, de asemenea, că flora intestinală și inflamația cronică pot precede dezvoltarea tumorală. (8)

Clinic, CCR trece prin trei faze, faza invizibilă asimptomatică, urmată de o fază vizibilă asimptomatică, iar apoi cea simptomatică, sugestivă pentru boala avansată. Simptomele primare, care sunt atribuite tumorii localizate includ sângerare rectală, sânge în scaun, modificări ale tranzitului intestinal (diaree sau constipație de dată recentă), dureri abdominale, crampe, balonări. Pot fi prezente și simptome generale, precum anorexia, scădere ponderală semnificativă neintenționată, oboseală și simptome legate de anemie, care de obicei sugerează un stadiu avansat. Combinația sângerare rectală asociată cu modificarea tranzitului sau sângerarea rectală în absența simptomelor perianale sunt considerate a fi un mod comun de prezentare a bolii. (9)

Diagnosticul este stabilit imagistic și confirmat histopatologic.

### 3. Endomicroscopia confocală laser

CLE reprezintă o tehnică endoscopică dezvoltată cu scopul de a obține imagini cu magnificație și cu rezoluție foarte mare de la nivelul mucoasei tractului gastrointestinal. Imaginile sunt obținute *in vivo* în timp real, oferind posibilitatea evaluării microscopice a structurilor tisulare la nivel celular. (10)

Principiul de funcționare se bazează pe iluminarea țesutului la o anumită profunzime cu o lumină laser albastră (un laser argon-ion care generează o lumină cu lungimea de undă de 488 nm). Datorită CLE pot fi obținute imagini tisulare atât de la suprafața mucoasei, cât și din profunzimea peretelui intestinal, fără a afecta integritatea țesuturilor. (11) Termenul "confocal" definește alinierea în același plan focal atât a sistemului de iluminare cât și a celui de colectare. (12) Lumina laser este focusată printr-o lentilă la o anumită profunzime în țesut. Lumina reflectată este apoi refocusată către sistemul de detectare prin aceeași lentilă. Este detectată doar lumina reflectată refocusată, orice alte raze luminoase reflectate sau împrăștiate la alte unghiuri geometrice ori nefocusate prin planul de detectare, sunt excluse. Acest aspect crește rezoluția spațială a CLE și permite analiza imaginilor la nivel celular, precum și arhitectura țesutului din planul focal. Întreaga operațiune este realizată în timpul endoscopiei. (13) Laserul scanează planul de interes, rezultând o imagine complexă. Imaginile astfel obținute sunt de la o profunzime de 0-250  $\mu\text{m}$  și au un câmp vizual de 475 x 475  $\mu\text{m}$ . Pentru a obține imagini confocale pot fi administrate substanțe fluorescente exogene atât topic cât și sistemic. (14)

În prezent există două tipuri de CLE: unul integrat endoscopului, care conține un mini-scanner localizat în porțiunea distală a video-endoscopului (eCLE – Pentax, Tokyo, Japonia), iar celălalt este o probă de sine stătătoare care este introdusă prin canalul de lucru al majorității endoscoapelor (pCLE – Cellvizio, Mauna Kea Technologies, Paris, Franța). (15)

CLE poate fi folosită pentru examinarea structurilor luminale, precum esofag, stomac, colon, dar și a structurilor ductale, ca ducte biliare sau pancreatice. De asemenea, CLE poate fi utilizată pentru optimizarea diagnosticului endoscopic, reducând în acest fel rezecțiile necesare, evitând biopsiile repetate și urmărirea postinvestigații

a pacienților. Astfel sunt reduse în mod indirect riscurile și costurile asociate examinărilor endoscopice repetate. (16)

#### **4.Diagnosticul asistat de calculator**

Pentru a obține diagnostice certe și corecte, în ultima vreme au fost dezvoltate mai multe variante de aplicații pentru diagnosticul și detecția asistate de calculator (computer aided diagnosis/detection = CAD). Scopul acestor aplicații este de a ajuta medicul la interpretarea imaginilor medicale, deoarece sistemul uman ochi-creier prezintă unele limitări precum o experiență cu lipsuri, oboseală, distragerea atenției sau satisfacția de a face cercetare. Toate pot contribui la folosirea suboptimă a informației disponibile. (17)

Prin procesarea imaginilor medicale se încearcă modificarea acestora pentru a putea oferi cititorului detalii cât mai bune despre structurile vizualizate. Totuși, procesarea imaginilor singulară nu poate reduce unele limitări ca oboseala, distragerea atenției sau lipsa experienței. Sistemele CAD merg dincolo de procesarea imaginilor medicale, reușind să ofere informații specifice despre localizarea leziunilor sau aspectul acestora. (18)

Scopul sistemelor de detecție asistată de calculator este de a marca în timpul examinării regiunile din imaginile medicale ce pot oferi informații despre eventualele anomalii.

Scopul sistemelor de diagnosticare asistată de calculator este de a oferi clinicianului ajutor în evaluarea patologiilor urmărind parametrii ca: tipul patologiei, severitatea, stadiul, progresia ori regresia.

### **III. CONTRIBUȚII PROPRII**

#### **1.Studiul 1**

Scopul studiului presupune implementarea unui algoritm de diagnostic automat pentru identificarea CCR. Imaginile de endomicroscopie sunt procesate cu ajutorul CAD care va furniza informații despre prezența sau absența leziunilor specifice, clasificându-le în normale sau cancer. (19)

#### **Materiale și metoda de lucru**

Pentru realizarea studiului am folosit un lot de 1035 de imagini de endomicroscopie. Toate imaginile provin din baza de date a Centrului de Cercetare în Gastroenterologie și Hepatologie Craiova, Universitatea de Medicină și Farmacie Craiova, România în perioada ianuarie 2010-iunie 2012.

Pentru analiză au fost folosite 356 de imagini cu mucoasă normală, respectiv 679 de imagini cu cancer. Ca medie, au fost utilizate  $44.5 \pm 21.3$  imagini per pacient cu mucoasă normală, respectiv  $75.4 \pm 59.4$  imagini per pacient cu aspect de cancer.

### **Date tehnice**

Examinarea endomicroscopică a colonului a fost realizată cu ajutorul unui colonoscop modelul EC-3870 CIFK (Pentax, Tokyo, Japonia). Imaginile rezultate în scară gri cu rezoluția de 1024x1024 pixeli, au fost obținute cu o rată de 0.8 imagini/secundă și au fost păstrate pentru analize ulterioare (200-300 imagini per examinare). Imaginile endomicroscopice au fost obținute de la diferite profunzimi din ileonul terminal și din patru segmente ale colonului (cec, transvers, descendent și rect). Simultan cu examinarea CLE au fost prelevate și biopsii din aceleași zone examinate, pentru a putea avea un diagnostic cert histopatologic.

### **Definirea parametrilor diagnosticului asistat de calculator și protocolul de analiză a imaginilor**

Imaginile de endomicroscopie au fost procesate cu ajutorul unui modul CAD, proprietate a sistemului medical de imagistică (NAVICAD) dezvoltat cu ajutorul software-ului de programare Matlab (Matlab, The MathWorks Inc. SUA). Au fost folosite doar imaginile fără artefacte precum peristaltica intestinală ori prezența de diverse particule ca bule de gaz ori materii fecale.

Aplicația CAD cuprinde trei module:

1. modulul pentru identificarea caracteristicilor anatomice realizat cu funcții ale uneltelor de procesare a imaginii MathWorks: funcția de *isocontour* bazată pe Marching Squares și interpolarea liniară, și funcția *polygeom* pentru calcularea perimetrului caracteristicilor obținute;

2. modulul de analiză a nivelului de gri bazată pe matricea grey-level co-occurrence (GLCM) din funcția *greycomatrix*;

3. modulul de analiză fractală.



Pentru interpretarea rezultatelor obținute cu ajutorul CAD am dezvoltat o RNN de tip feedforward compusă din două straturi. Rolul acesteia este de a diagnostica imaginile ca normale sau cancer. RNN este bazată pe șapte parametri calculați pentru o imagine dată (*dimensiune fractală, lacunaritate, contrast, corelație, energie, omogenitate, numărul caracteristicilor*). În stratul ascuns destinat recunoașterii caracteristicilor am folosit un număr de 100 de neuroni, ca o balanță între precizie și viteză. Am folosit doi neuroni pentru stratul de tip ieșire, care corespund diagnosticului normal versus cancer.

Rezultatul mediu pentru 1000 de antrenări, testări și validări este de 87.6% ceea ce reprezintă acuratețea rețelei neuronale. 100% reprezintă nicio clasificare greșită, iar 0% indică maximum de clasificări greșite.

Întregul lot de imagini probă (atât normale cât și patologice) au fost împărțite aleator în trei seturi: 725 pentru antrenament, 155 pentru validarea eficienței antrenamentului (antrenamentul se oprește atunci când nu mai sunt observate îmbunătățiri) și 155 de imagini pentru a testa acuratețea diagnostică a RNN după ce a fost antrenată și validată. Rezultatele simulării rețelei neuronale sunt exprimate în termeni precum *cross-entropy* (entropie încrucișată) și *eroare de decizie a acurateței*.

În timpul etapei de antrenament, entropia încrucișată a fost 0.53, iar eroarea de decizie a acurateței (decision accuracy error) pentru testare a fost 15.48%.

## **2.Studiul 2**

Studiul urmărește implementarea unui algoritm de învățare automată care folosește o rețea neuronală de convoluție (convolutional neural network = CNN) ce poate diferenția mucoasa normală a colonului de cea cu inflamație, pe imagini de endomicroscopie.

CNN este un tip special de RNN folosită pentru recunoașterea imaginilor și clasificarea lor. Aceasta este denumită astfel datorită straturilor de convoluție din arhitectura sa. CNN se axează pe clasificarea anumitor caracteristici din imaginile folosite.

## **Material și metodă**

Studiul a fost realizat pe un lot de 6205 imagini de endomicroscopie, toate în nuanțe de gri, provenind de la un număr de 54 de pacienți cu CD. Imaginile au fost obținute din cinci arii ale tractului digestiv: rect, colon descendent, colon transvers, colon ascendent și ileon terminal. Diagnosticul final a fost stabilit prin evaluarea histopatologică. Examinarea s-a desfășurat în cadrul Spitalului Universitar Herlev din Copenhaga, Danemarca.

### **Date tehnice**

Pentru a putea demonstra utilitatea inteligenței artificiale în diagnosticul IBD, a fost dezvoltată o CNN care să clasifice imaginile endomicroscopice ca normale sau cu inflamație prezentă la nivelul mucoasei colonului. Arhitectura CNN conține patru straturi de convoluție, două straturi de agregare de tip max-pooling, șase straturi de tip batch normalization și patru straturi de tip dropout.

### **Experimente**

#### ***i. Seturile de date***

Setul de date este format din 6205 imagini de endomicroscopie, toate în nuanțe de gri, având rezoluția inițială de 1024 x 1024 pixeli. Aceste imagini sunt împărțite în două subloturi: 2533 imagini cu mucoasă normală a colonului și 3672 imagini cu CD.

#### ***ii. Învățare și evaluare***

##### **Antrenare**

Cele 6205 imagini au fost împărțite în două categorii: 5081 imagini au fost folosite pentru antrenament și 1124 pentru validare. Rezoluția inițială de 1024 x 1024 a fost redusă la 64 x 64. Pentru setul de antrenament am folosit 2892 imagini cu inflamație și 2189 imagini cu mucoasă normală. Pentru setul de validare am folosit 780 de imagini cu inflamație și 344 imagini cu mucoasă normală.

##### **Rezultate**

Modelul descris de CNN rulează o epocă în aproximativ 600 de secunde. Algoritmul a fost antrenat pentru 200 de epoci, obținând o acuratețe finală este de 92,79% și cu o eroare de adaptare de 7,21%. Eroarea de adaptare reprezintă diferența dintre ieșirea rețelei și răspunsul dorit. Modelul de CNN începe să congească după aproximativ 75 de epoci pentru setul de antrenament, procesul de convergență fiind stabil. Pentru setul de validare, algoritmul începe să conveargă după aproximativ 180 de epoci.

Procesul de convergență oscilează ușor, dar tendința generală a pierderilor este în scădere.

Situația ideală este obținută în momentul în care curbele de antrenament le urmează pe cele de validare, ceea ce înseamnă că algoritmul are o capacitate foarte bună de generalizare.

### **3.Studiul 3**

Studiul presupune implementarea unei CNN menită să identifice prezența CCR la nivel microscopic, pe imagini obținute cu ajutorul tehnicii de CLE.

#### **Material și metodă**

Studiul a fost realizat pe un lot de 1204 imagini de endomicroscopie obținute de la pacienți diagnosticați histopatologic cu adenocarcinom de colon/rectal. Toate imaginile provin din baza de date a Centrului de Cercetare în Gastroenterologie și Hepatologie Craiova, Universitatea de Medicină și Farmacie Craiova, România în perioada ianuarie 2010-iunie 2012.

Imaginile au fost împărțite în două categorii: normale 500 și patologice (cu cancer) 704. Examinarea endomicroscopică a colonului a fost realizată cu ajutorul unui colonoscop modelul EC-3870 CIFK (Pentax, Tokyo, Japonia).

#### **Date tehnice**

Imaginile obținute cu ajutorul CLE au rezoluția inițială de 1024x1024 pixeli. Acestea au fost împărțite în două seturi, 984 de imagini au fost folosite pentru antrenare și 220 de imagini pentru validare. Rezoluția imaginilor a fost redusă la 64x64 pixeli. CNN este antrenată folosind algoritmul de optimizare Adam pe o placă grafică NVIDIA Quadro K4200 pentru 50 de epoci (care rulează în aproximativ 60 de secunde per epocă). Arhitectura pe care sunt rulate experimentele este Intel(R) Xeon(R) CPU E5-1620 v3 @ 3.50GHz, 32 GB RAM.

#### **Rezultate**

În urma aplicării CNN pe imaginile din setul de antrenare am obținut o acuratețe medie de 90,7%. Pe imaginile din setul de testare am obținut o acuratețe de 75,6%. Acest model de CNN obține o acuratețe finală de 87,73%, cu o eroare de adaptare de 12,27%.

#### **IV. Discuții**

Cea mai folosită metodă diagnostică în patologia gastrointestinală - standardul de aur - este reprezentată de endoscopia digestivă cu prelevare de biopsii. În timpul examinării, aproximativ 70% din cancerele rectale și 30% din cele colonice sunt identificate. Acuratețea examinării crește proporțional cu experiența medicului. Un avantaj al acestei examinări îl reprezintă capacitatea de localizare a tumorii. Un dezavantaj al endoscopiei este incapacitatea stabilirii unui diagnostic concret, deoarece aspectul macroscopic nu este tot timpul concludent. Așadar, diagnosticul cert este susținut de evaluarea histopatologică a leziunii. Dintre dezavantajele examenului histopatologic amintim durata până la obținerea diagnosticului care se poate prelungi până la 3 săptămâni, precum și faptul că depinde de experiența examinatorului. (20)

CLE poate stabili natura histopatologică a formațiunilor identificate *in vivo* în timpul procedurii, fără a mai fi necesară prelevarea biopsiilor, scurtându-se astfel timpul necesar metodelor histopatologice clasice de diagnostic. După ce este identificată structura leziunii, endoscopistul va stabili dacă este necesară sau nu rezecția acesteia. Astfel crește eficiența investigației și scad costurile. (13)

Totuși, interpretarea endomicroscopică este dependentă de cunoștințele de histologie și histopatologie ale gastroenterologului examinator. Erori ar putea fi cauzate de subiectivitate sau oboseală, determinând astfel variații destul de mari între diferiți examinatori. Un alt minus este reprezentat de numărul mare de imagini obținute care trebuie selectate și interpretate, limitând avantajul de a lucra în timp real al acestei metode.

Prin dezvoltarea unui algoritm automat de diagnostic bazat pe calculator este diminuată dependența de un specialist bine pregătit pentru diagnosticul optic obținut cu CLE.

Au fost realizate diverse studii privind utilitatea CAD în domeniul medical, fiind vizate mai multe organe, precum creierul (21) pentru a putea identifica diverse boli

neurologice cu rezultate pozitive, prostata (22) de asemenea cu rezultate optimiste vizând identificarea leziunilor canceroase de la nivelul acestui organ sau glanda tiroidă (23). În general, majoritatea studiilor axate pe utilitatea sistemelor CAD în domeniul medical au susținut importanța practică a acestora în identificarea leziunilor prezente pe imaginile medicale, ajutând medicul să stabilească localizarea ori diagnosticul leziunilor suspecte.

Diagnosticul automat efectuat pe imagini medicale este dificil de aplicat din cauza numărului mare al formelor obiectelor și permutărilor, poziției sau luminozității imaginilor. Calculul de înaltă performanță asociat cu învățarea automată (*machine learning*) reprezintă viitorul analizării imaginilor medicale atunci când există un număr foarte mare de imagini pentru a putea obține un diagnostic precis și eficient. Învățarea profundă (*deep learning*) permite selectarea și extragerea unor caracteristici și construirea altora noi pentru a putea obține un diagnostic. Totodată oferă modele pe care se pot efectua măsurători, în scopul ușurării muncii medicului. (24)

CNN au început să fie intens folosite în aplicațiile de învățare automată bazate pe recunoașterea imaginilor datorită capacității acestora de localizare a caracteristicilor. Pot fi aplicate în domeniul medical pentru înregistrarea imaginilor, detectarea structurilor anatomice, segmentarea imaginilor, analiza imaginilor microscopice sau diagnosticul asistat de calculator.

## **V. Concluzii**

În primul studiu CAD bazat pe analiza fractală și a altor parametrii din imaginile de endomicroscopie poate fi aplicat cu succes pentru a caracteriza structurile observate la mucoasa normală și, de asemenea, pentru a diferenția zonele cu malignitate.

În al doilea studiu am obținut rezultate care susțin utilitatea CAD folosind CNN pentru diagnosticul IBD pe imagini de endomicroscopie. Acesta are capacitatea de a diferenția mucoasa normală a colonului de cea cu inflamație, scopul fiind stabilirea vindecării mucoasei.

În al treilea studiu rezultatele obținute susțin aplicabilitatea CAD pentru diferențierea imaginilor cu CCR de cele cu mucoasă normală a colonului.

Toate rezultatele obținute în urma celor trei studii susțin utilitatea inteligenței artificiale în domeniul medical în ceea ce privește diagnosticarea CCR și a IBD pe imagini de endomicroscopie.

## VI. Bibliografie

1. *Inflammatory Bowel Disease*. Wehkamp, Jan, și alții. 5, February 2016, Deutsches Arzteblatt International, Vol. 113, pg. 72-82.
2. *Chronic intestinal inflammation: inflammatory bowel disease and colitis-associated colon cancer*. Deborah C. Rubin, Anisa Shaker, and Marc S. Levin. 107, 6 May 2012, Frontiers in Immunology, Vol. 3.
3. *Advanced Endoscopic Imaging Techniques for the Study of Colonic Mucosa in Patients with Inflammatory Bowel Disease*. Ștefănescu, D, et al. 1, 2016, Romanian Journal of Internal Medicine, Vol. 54, pp. 11-23.
4. *Intestinal homeostasis and its breakdown in inflammatory bowel disease*. Powrie, Kevin J. Maloy and Fiona. 16 June 2011, Nature, Vol. 474, pg. 298-306.
5. *Recent advances in inflammatory bowel disease: mucosal immune cells in intestinal inflammation*. M Zaeem Cader, Arthur Kaser. 2013, Gut, Vol. 62, pg. 1653-1664.
6. *A clinical review of recent findings in the epidemiology of inflammatory bowel disease*. Ponder, Alexis și Long, Millie D. July 2013, Clinical Epidemiology, pg. 237-247.
7. *Clinical Presentation and Disease Course of Inflammatory Bowel Disease Differs by Race in a Large Tertiary Care Hospital*. M. Anthony Sofia, David T. Rubin, Ningqi Hou, and Joel Pekow. 9, September 2014, Vol. 59, pg. 2228-2235.
8. *Dietary induction of colonic tumors in a mouse model of sporadic colon cancer*. Yang K, Kurihara N, Fan K, Newmark H, Rigas B, Bancroft L, Corner G, Livote E, Lesser M, Edelmann W, Velcich A, Lipkin M, Augenlicht L. 19, October 2008, Cancer Research, Vol. 68, pg. 7803-7810.
9. *Symptomatic presentation of early colorectal cancer*. Smith, D, și alții. 2006, Annals of The Royal College of Surgeons of England, Vol. 88, pg. 185-190.
10. *Needle-based confocal laser endomicroscopy in pancreatic cystic tumors assessment*. Ștefănescu, Daniela, și alții. 4, 2015, Romanian Journal of Morphology and Embryology, Vol. 56, pg. 1263-1268.
11. *Confocal Laser Endomicroscopy: Applications in Clinical and Translational Science—A Comprehensive Review*. Goetz, Martin. 2012, International Scholarly Research Notices, Vol. 2012, p. 13.

12. *Confocal laser endomicroscopy for gastrointestinal diseases*. Kiesslich, R., Goetz, M și Neurath, M F. 3, 2008, *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America*, Vol. 18, pg. 451-466.
13. *Confocal laser endomicroscopy*,. Chauhan, Shailendra S., și alții. 6, December 2014, *Gastrointestinal Endoscopy*, Vol. 80, pg. 928-938.
14. *Confocal laser endomicroscopy: technical status and current indications*. Hoffman A, Goetz M, Vieth M, Galle PR, Neurath MF, Kiesslich R. 2006, *Endoscopy*, Vol. 38, pg. 1275-1283.
15. *Comparison between two types of confocal laser endomicroscopy in gastrointestinal tract*. Li CQ, Zuo XL, Guo J, Zhang JY, Liu JW, Li YQ. 5, May 2015, *Journal of Digestive Diseases*, Vol. 16, pg. 279-285.
16. *Clinical impact of confocal laser endomicroscopy in the management of gastrointestinal lesions with an uncertain diagnosis*. Carlos Robles-Medranda, Maria Vargas, Jesenia Ospina, Miguel Puga-Tejada, Manuel Valero, Miguel Soria, Gladys Bravo, Carlos Robles-Jara, and Hannah Pitanga Lukashok. 8, 26 August 2017, *World Journal of Gastroenterology*, Vol. 9, pg. 389-395.
17. *Lesion conspicuity, structured noise, and film reader error*. Kundel, L și Revesz, G. 1962, *American Journal of Roentgenology*, Vol. 126, pg. 1233-1238.
18. *Improving Computer-Aided Detection Using Convolutional Neural Networks and Random View Aggregation*. Roth HR, Lu L, Liu J, Yao J, Seff A, Cherry K, Kim L, Summers RM. 5, May 2016, *IEEE Transactions on Medical Imaging*, Vol. 35, pg. 1170-1181.
19. *Computer Aided Diagnosis for Confocal Laser Endomicroscopy in Advanced Colorectal Adenocarcinoma*. Daniela Ștefănescu, Costin Streba, Elena Tatiana Cârțână, Adrian Săftoiu, Gabriel Gruionu, Lucian Gheorghe Gruionu. 5, 4 May 2016, *Plos One*, Vol. 11.
20. *The diagnostics of colorectal cancer*. Magdalena Świdarska, Barbara Choromańska, Ewelina Dąbrowska, Emilia Konarzewska-Duchnowska, Katarzyna Choromańska, Grzegorz Szczurko, Piotr Myśliwiec, Jacek Dadan, Jerzy Robert Ładny, Krzysztof Zwierz. 1, 2014, Vol. 18, pg. 1-6.
21. *Computer-Aided Diagnosis Systems for Brain Diseases in Magnetic Resonance Images*. Hidetaka Arimura, Taiki Magome, Yasuo Yamashita and Daisuke Yamamoto. 3, 2009, *Algorithms*, Vol. 2, pg. 925-952.
22. *Computer-aided detection of prostate cancer in MRI*. Litjens G, Debats O, Barentsz J, Karssemeijer N, Huisman H. 5, May 2014, *IEEE Transactions on Medical Imaging*, Vol. 33, pg. 1083-1092.

23. *The Role of Computer-aided Detection and Diagnosis System in the Differential Diagnosis of Thyroid Lesions in Ultrasonography*. Chang, Tien-Chun. 4, 2015, Journal of Medical Ultrasound, Vol. 23, pg. 177-184.

24. Muhammad Imran Razzak, Saeeda Naz, Ahmad Zaib. Deep Learning for Medical Image Processing: Overview, Challenges and Future. *Lecture Notes in Computational Vision and Biomechanics* . 2017, Vol. 26, pg. 323-350.