



(12)

CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2010 01122**

(22) Data de depozit: **17.11.2010**

(41) Data publicării cererii:
29.06.2012 BOPI nr. **6/2012**

(71) Solicitant:
• **FLOARES GEORGE ALEXANDRU**,
STR. VLĂHUȚĂ, BLOC LAMA C, AP.45,
CLUJ NAPOCA, CJ, RO;
• **BĂLĂCESCU OVIDIU DANIEL**,
STR. LOUIS PASTEUR NR.59, AP.38,
CLUJ-NAPOCA, CJ, RO;
• **CRÎȘAN NICOLAE**, STR. MAREȘAL ION
ANTONESCU NR.20, AP.4, CLUJ-NAPOCA,
CJ, RO

(72) Inventatori:
• **FLOARES GEORGE ALEXANDRU**,
STR. VLĂHUȚĂ, BLOC LAMA C, AP.45,
CLUJ NAPOCA, CJ, RO;

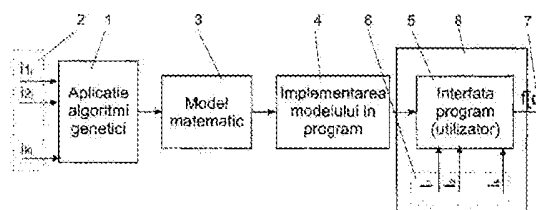
• **BĂLĂCESCU OVIDIU DANIEL**,
STR. LOUIS PASTEUR NR.59, AP.38,
CLUJ-NAPOCA, CJ, RO;
• **CRÎȘAN NICOLAE**, STR. MAREȘAL ION
ANTONESCU NR.20, AP.4, CLUJ-NAPOCA,
CJ, RO

(74) Mandatar:
**CABINET DE PROPRIETATE
INDUSTRIALĂ CIUPAN CORNEL**,
STR. MESTECENILOR NR. 6, BL. 9E, AP. 2,
CLUJ NAPOCA, JUDEȚUL CLUJ

(54) **SISTEM INTELIGENT DE SUPORT A DECIZIILOR PENTRU
DIAGNOSTICUL NEINVAZIV AL CANCERULUI DE
PROSTATĂ BAZAT PE INTELIGENȚA ARTIFICIALĂ**

(57) Rezumat:

Invenția se referă la un sistem inteligent de suport al deciziilor pentru diagnosticul neinvaziv al cancerului de prostată, bazat pe inteligența artificială. Sistemul conform invenției conține un bloc (1) de calcul evolutiv, care generează, prin rularea unor date (2), un model (3) matematic ce se implementează într-un program (4) pe un sistem (8) de calcul cu o interfață (5) grafică, cu niște câmpuri (6) în care se introduc date de analiză, și un câmp (7) în care programul oferă diagnosticul rezultat.



Revendicări: 5
Figuri: 1



23

OFICIUL DE STAT PENTRU INVENȚII ȘI MĂRCI
Cerere de brevet de invenție
Nr. a 2010 01122
Data depozit ...1.7.11.2010...

Sistem inteligent de suport a deciziilor pentru diagnosticul neinvaziv al cancerului de prostată bazat pe inteligența artificială

Declarație privind sponsorizarea invenției

Această invenție s-a bazat pe un studiu de cercetare finanțat de un grant de tip IDEI cod ID_314/2007, nr 397/2009 acordat de către Consiliul Național al Cercetării Științifice din Învățământul Superior (CNCSIS).

Invenția se referă la realizarea unui sistem inteligent pentru diagnosticul cancerului de prostată, prin metode neinvazive, bazate pe inteligența artificială.

Detectarea cancerului de prostată se face, în mod normal, prin efectuarea biopsiei prostatei și analizarea țesutului obținut. Potrivit unor studii, două treimi din totalul biopsiilor indicate pentru cancerul de prostată sunt negative. Biopsia trebuie refăcută în cazul în care se modifică nivelul PSA din sânge sau dacă, la o refacere a ecografiei, apar modificări. Unii pacienți sunt supuși inutil acestei investigații, care presupune extragerea unui fragment de țesut din prostată și analizarea acestuia. Dacă biopsia nu este realizată corect pot apărea riscuri, iar pacienții necesită câteva zile de recuperare. Un alt dezavantaj este dat de faptul că pentru a stabili diagnosticul, în cazul în care cancerul se afla în stare incipientă, sunt necesare mai multe biopsii.

Din aceste considerente, această metodă invazivă se dorește a fi înlocuită de o metodă noninvazivă care presupune studierea unor molecule din sânge, care sunt implicate în angiogeneză.

O metodă utilizată pentru investigarea prostatei este tușeul rectal. Întrucât 75% din cancere apar în periferia prostatei, ele pot fi depistate ușor prin tușeu rectal. Dezavantajul acestei metode este dat de gradul mare de incertitudine prin faptul că nu indică prezența cancerului cu acuratețe de 100%.

Ecografia transrectală (cu sonda rectală) este o altă metodă de investigare a prostatei. Dacă pe ecografie apar modificări sugestive de cancer atunci, pentru

confirmarea diagnosticului, se impune biopsia. Deși se pot observa eventuale modificări ale prostatei, acestea pot indica sau nu prezența cancerului de prostată.

CA2713645 prezintă o metodă pentru detectarea cancerului bazată pe markeri SLIT2. Deși este o metodă neinvazivă, această metodă prezintă dezavantaje deoarece determinarea moleculelor și diagnosticarea prin folosirea programului implica costuri ridicate și, de asemenea, necesită un specialist care utilizează softul și care ridică costul general al diagnosticării.

Problema pe care o rezolvă invenția propusă este de a oferi un sistem inteligent de diagnoză a cancerului de prostată, pe cale neinvazivă, care oferă un grad mare de siguranță (certitudine), care se bazează pe analiza de laborator a unor probe de sânge și pe prelucrarea automată a datelor cu ajutorul unui program de calculator.

Sistemul inteligent de suport a deciziilor pentru diagnosticul cancerului de prostată, bazat pe inteligența artificială, conform invenției, înlătură dezavantajele soluțiilor cunoscute, prin aceea că utilizează rezultatele unor probe de sânge prin care se stabilesc concentrația moleculelor VEGF, PDGF-BB, FGF-b, KGF, angiopoietin-2 (ANGPT2), PSA din ser, iar aceste date se introduc în sistem și sunt procesate printr-un algoritm de inteligență artificială, furnizând medicului diagnosticul (malign/benign) cu o acuratețe de 100%.

Cancerul de prostată evidențiază anormalități biochimice care susțin dezvoltarea tumorii prin prevenirea apoptozei și promovarea angiogenezei și proliferării. Angiogeneza este rezultatul modificărilor în echilibrul dintre factorii angiogenici negativi și pozitivi. Moleculele studiate au fost VEGF, PDGF-BB, FGF-b, KGF, angiogenin (ANG), angiopoietin-2 (ANGPT2), ICAM-1 și TIMP-1.

În efectuarea studiului au fost incluși 55 de pacienți, dintre care 49 au efectuat 12 biopsii pentru stabilirea diagnosticului, iar ceilalți 6 au constituit grupul de control. Primul grup avea nivelul tPSA > 4 ng/ml (4.1–351.8 ng/ml), iar grupul de control tPSA < 4 ng/ml (0.6–2.1 ng/ml). Diagnosticile stabilite au fost cancer de prostată (PCa), hiperplazie prostatica benignă și prostatită cronică. De asemenea s-au luat probe de sânge de la fiecare pacient înainte să primească tratament sau să li se efectueze biopsii. Prin centrifugare a fost separat serul de restul componentelor din sânge, ser care a fost analizat folosind tehnologia FAST Quant® array. Moleculele menționate

mai sus au fost determinate folosind tehnologia Whatman, iar concentrația lor a fost stabilită cu ajutorul softului ArrayVision™ FAST®.

În urma analizei statistice s-au eliminat 3 dintre moleculele studiate TIMP-1, ICAM-1 și ANG. Pacienții au fost împărțiți în 2 categorii și anume, pacienți cu cancer și pacienți fără cancer. Pentru a stabili care molecule fac diferența între aceste două categorii, s-a apelat la metodele inteligenței artificiale și anume, la algoritmi genetici.

S-a folosit un soft care utilizează algoritmi evolutivi, prin intermediul cărora se dezvoltă modele, de înaltă precizie, construite pe baza datelor introduse. Prin intermediul softului se descoperă relații între variabila de ieșire (output) și variabilele de intrare (input). Rezultatul obținut este un model matematic implementat într-un program în C, Java, C# etc. Pentru a fi ușor de exploatat de către medic, pentru programul obținut se poate dezvolta o interfață grafică. Acest program conține formule matematice complexe care, pentru o utilizare facilă, implică dezvoltarea unui soft. Modul în care funcționează algoritmi genetici este următorul:

Algoritm evolutiv ($\mu, \lambda, p_c, p_m, nrMaxGen$)

Initializare (μ, P)

$t = 0$

Cat timp ("nu s-a gasit solutie" sau $t < nrMaxGen$)

Evaluare (P)

Creare (P')

Repeta

Selectie_parinti(P, c_1)

Selectie_parinti(P, c_2)

Incrucisare (c_1, c_2, p_c, o_1, o_2)

Mutatie (o_1, p_m, o_1') (i, i, o)

Mutatie (o_2, p_m, o_2') (i, i, o)

Daca $|P'| < \lambda$ atunci Adaugare (P', o_1')

Daca $|P'| > \lambda$ atunci Adaugare (P', o_2')

Pana cand $|P'| = \lambda$

Reuniune (P, P', P'')

Evaluare (P'')

Selectie_supravietuire(P'', P) (se selecteaza cei mai buni indivizi)

$t = t + 1$
sfarsit cat timp
Cel_mai-bun (P, solutie)
Sfarsit algoritm

Unde:

c_1, c_2 = cromozomi

P, P' = populații (soluții posibile formate din indivizi)

nrMaxGen = numărul maxim de generații

p_m = probabilitatea de mutație

p_c = probabilitatea de încrucișare

λ = numărul de descendenți obținuți prin aplicarea algoritmilor genetici

(combinații de variabile)

μ = numărul de indivizi din populație (variabilele).

La sfârșitul acestui algoritm se va selecta cea mai bună soluție oferită de algoritm, respectiv modelul care a dus la obținerea acestei soluții. Există posibilitatea obținerii mai multor modele care oferă soluții acceptabile. Pentru obținerea programului a fost necesară împărțirea setului inițial de date în set de date de antrenare (instruire) și în set de date de testare (exploatare). Variabilele de intrare (input) au fost VEGF, PDFG-BB, FGF-b, KGF, angiopoietin-2 (ANGPT2), PSA și vârsta pacienților, iar variabila cu rol de ieșire (output) a fost diagnosticul (malign sau benign).

Rezultatul procesării acestor date prin intermediul algoritmilor genetici constă în obținerea unor formule matematice complexe, un exemplu fiind următorul:

$$f[0] = \sin^2 \left[4 + \sin^4 \left(\sin^2 \left(\frac{\sqrt{\frac{1}{FGF \cdot b}} \cdot \frac{1.004159851074219f - KGF}{1.004159851074219f - 2 \cdot KGF} - \frac{2 \cdot KGF}{v \cdot ar \cdot sta} \right) - KGF \right) + 0.6342074871063232f - KGF \right] + PSA - KGF \quad (1).$$

În relația (1) s-a notat:

- $f(o)$, reprezintă mărimea de ieşire care poate avea valoarea 0 sau 1; în cazul în care se obţine 1 diagnosticul e malign, iar dacă se obţine 0 rezultatul este benign;
- FGF.b, reprezintă FGF-bazic, un membru al familiei factorilor de creştere fibroblastici (Fibroblast Growth Factor);
- KGF, reprezintă factorul de creştere al keratinocitelor (Keratinocyte Growth Factor);
- PSA, reprezintă antigenul seric de prostată (Prostate Serum Antigen);
- varsta, se refera la vârsta pacienţilor.

Se poate observa că pentru investigare se utilizează următoarele date de intrare: PDGF-bb, FGF-basic, PSA, Varsta. Calculul valorii acestor formule permite încadrarea pacienţilor în categoria corespunzătoare. Rezultatul modelului (compus dintr-o echipa de funcţii) poate să fie 0 (benign) sau 1 (malign), şi va permite medicilor să stabilească diagnosticul pentru pacient.

Formulele sau modelele matematice au fost obţinute pe baza setului de date de instruire. Pentru validarea sistemului, s-au efectuat simulări pe modelele obţinute cu setul datelor de exploatare, acurateţea predicţiei fiind de 100%.

Pe baza acestui set de formule se poate dezvolta un sistem care sa ajute medicii în stabilirea diagnosticului pentru pacienţii suspecţi de cancer de prostată, într-o maniera neinvazivă. Astfel programul obţinut în limbajul de programare C, Java, C#, poate fi implementat de programatori, fapt ce duce la obţinerea unui sistem de suport a deciziilor uşor de utilizat de către medici.

Acest set de formule a fost implementat folosind limbajul de programare C++, pentru care s-a dezvoltat o interfaţă grafică cu rolul de a facilita utilizarea programului de către medici.

Astfel pentru noi pacienţi, medicii trebuie să ia probe de sânge, să stabilească concentraţia moleculelor VEGF, PDGF-BB, FGF-b, KGF, angiopoietin-2 (ANGPT2), PSA din ser, iar aceste date vor trebui introduse în sistem. Prin procesarea datelor

cu ajutorul modelului descoperit se poate stabili diagnosticul pacienților (malign sau benign) cu o acuratețe de 100%.

Un exemplu de aplicare a invenției și de funcționarea a sistemului poate fi descris pe baza figurii 1, care reprezintă schema bloc a sistemului.

Sistemul conține un bloc 1 în care s-a implementat o aplicație specifică prelucrărilor cu algoritmi genetici, în care se introduc niște date de instruire 2. Prin prelucrarea datelor de instruire 2 se generează unul sau mai multe modele matematice 3. Modelul sau modelele matematice 3 se implementează într-un program 4, realizat într-un mediu de programare cunoscut (C, Java, C#). În scopul oferirii unor facilități de operare de către specialistul care exploatează sistemul și pentru a elimina necesitatea unui specialist IT, pentru programul 4 s-a prevăzut o interfață grafică 5. Interfața grafică 5 are niște câmpuri 6 pentru datele de analiză specifice fiecărui pacient și un câmp 7 în care programul oferă diagnosticul rezultat din calcule. Programul cu interfata grafica 5 ruleaza pe un sistem de calcul 8.

Datele de instruire 2 sunt sub forma unor vectori de forma i_k , $k=1, k; j=1, j$. În cazul de față datele de instruire s-au cules de la un număr j de 49 de pacienți, dar numărul acestora poate diferi. Creșterea numărului de pacienți conferă o sistemului o mai mare certitudine în timp ce scăderea numărului de date de instruire are efect invers.

Setul datelor de instruire 2, sub forma unor vectori, de variabilă j (j =numărul pacientului) constă în:

$$i1_j = \text{VEGF}_j$$

$$i2_j = \text{PDFG-BB}_j$$

$$i3_j = \text{FGF-b}_j$$

$$i4_j = \text{KGF}_j$$

$$i5_j = \text{ANGPT2}_j$$

$$i6_j = \text{PSA}_j$$

$$i7_j = \text{varsta}_j$$

$o_j = \text{diagnosticul}_j$

Datele de intrare 6, introduse de către specialistul care face investigarea, se prezintă sub forma unui set de date $I_1, I_2, \dots, I_k$, ele se obținându-se prin analize de laborator. Datele 6 sunt specifice fiecărui pacient investigat și se referă la:

$I_1 = \text{FGF.b (Fibroblast Growth Factor)}$;

$I_2 = \text{KGF, (Keratinocyte Growth Factor)}$;

$I_3 = \text{PSA, (Prostate Serum Antigen)}$;

$I_4 = \text{varsta}$.

Sistemul inteligent de suport a deciziilor pentru diagnosticul cancerului de prostată bazat pe algoritmi genetici oferă rezultate certe pentru orice pacient, nu numai pentru pacienții incluși în datele de instruire. Cu alte cuvinte, la un nou pacient se determină inputurile, se aplică modelul matematic și rezultă estimarea diagnosticului.

REVENDICARI

1. Sistem inteligent de suport a deciziilor pentru diagnosticul cancerului de prostată bazat pe inteligența artificială, compus dintr-un bloc (1) de prelucrare cu algoritmi genetici pe baza unor date de instruire (2), **caracterizat prin aceea că**, în urma instruirii rezultă unul sau mai multe modele matematice (3) care sunt implementate într-un program (4) care rulează pe un sistem de calcul 8, cu o interfață grafică (5) care conține niște câmpuri (6) în care operatorul introduce datele de analiză specifice fiecărui pacient, diagnosticul rezultat din calcule fiind afișat într-un câmp (7).
2. Sistem inteligent de suport a deciziilor pentru diagnosticul cancerului de prostata bazat pe inteligența artificială, conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că**, un model matematic (3) este dat de relația:

$$f[0] = \sin^2 \left\{ 4 * \sin^4 \left\{ - \sin^2 \left[\frac{\sqrt{\frac{1}{FGF.b}} - KGF}{\frac{1.084159851074219f}{varsta} - 2 * KGF} - KGF \right] * 0.6342074871063232f - KGF \right\} * FSA - KGF \right\}$$

în care f(0), reprezintă mărimea de ieșire care poate avea valoarea 0 sau 1 și care oferă diagnosticul (1-malign, 0-benign); FGF.b, reprezintă FGF-bazic, (Fibroblast Growth Factor); KGF, reprezintă factorul de creștere al keratinocitelor (Keratinocyte Growth Factor); PSA, reprezintă antigenul seric de prostată (Prostate Serum Antigen), iar varsta, se referă la vârsta pacienților.

3. Sistem inteligent de suport a deciziilor pentru diagnosticul cancerului de prostată bazat pe inteligența artificială, conform revendicărilor 1 și 2, **caracterizat prin aceea că**, datele de instruire (2), sub forma unor vectori de variabila j (j=numărul pacientului) constau în:

$$i1_j = VEGF_j$$

$$i2_j = PDFG-BB_j$$

$$i3_j = FGF-b_j$$

$$i4_j = KGF_j$$

$$i5_j = ANGPT2_j$$

$$i6_j = PSA_j$$

$i7_j = \text{varsta}_j$

$o_j = \text{diagnosticul}_j$

4. Sistem inteligent de suport a deciziilor pentru diagnosticul cancerului de prostată bazat pe inteligența artificială, conform revendicărilor 1 și 2, **caracterizat prin aceea că**, datele de analiză (6), specifice fiecărui pacient investigat, se referă la:
 $l_1 = \text{FGF.b (Fibroblast Growth Factor)}$;
 $l_2 = \text{KGF, (Keratinocyte Growth Factor)}$;
 $l_3 = \text{PSA, (Prostate Serum Antigen)}$;
 $l_4 = \text{varsta}$.
5. Sistem inteligent de suport a deciziilor pentru diagnosticul cancerului de prostată bazat pe inteligența artificială, conform revendicării 3, **caracterizat prin aceea că**, setul datelor de instruire (2) și a datelor de învățare s-a obținut prin efectuarea unui studiu pe 55 de pacienți, de la fiecare pacient s-au luat probe de sânge înainte să primească tratament sau să li se efectueze biopsii, apoi prin centrifugare a fost separat serul de restul componentelor din sânge, ser care a fost analizat folosind tehnologia FAST Quant[®] array, iar moleculele necesare analizelor au fost determinate folosind tehnologia Whatman, concentrația lor fiind stabilă cu ajutorul softului ArrayVision[™] FAST[®].

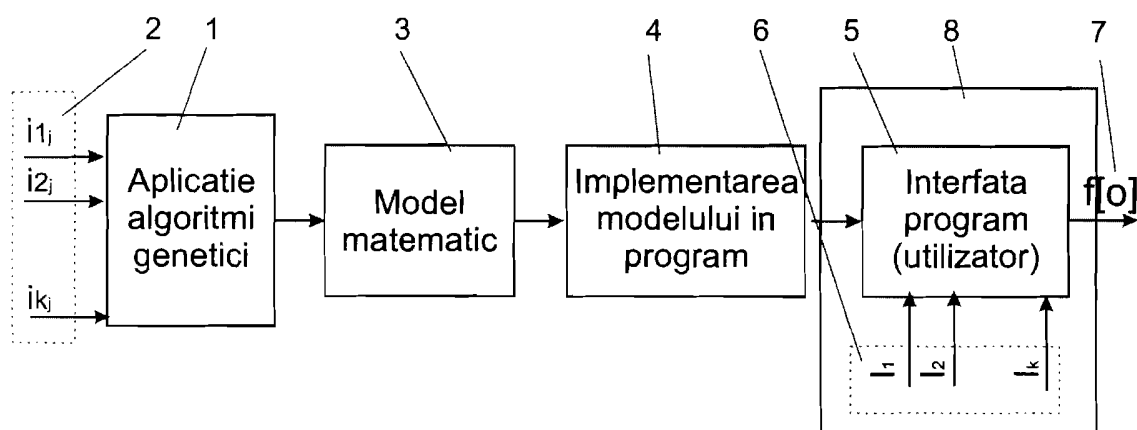


Figura 1