

UNIVERZITET U BEOGRADU  
MEDICINSKI FAKULTET

Marina Z. Popović Krneta

**PROCENA TAČNOSTI MODELA VEŠTAČKE INTELIGENCIJE U  
PRIMENI TERAPIJE RADIOAKTIVNIM JODOM I  
PERSONALIZOVANOM LEČENJU PACIJENATA SA  
PAPILARNIM KARCINOMOM ŠTITASTE ŽLEZDE**

Doktorska disertacija

Beograd, 2024

UNIVERSITY OF BELGRADE  
FACULTY OF MEDICINE

Marina Z. Popović Krneta

**ASSESSING THE ACCURACY OF ARTIFICIAL INTELLIGENCE  
MODELS IN THE APPLICATION OF RADIOACTIVE IODINE  
THERAPY AND PERSONALIZED TREATMENT FOR PAPILLAR  
THYROID CANCER PATIENTS**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2024.

**Mentor 1:**

**Prof. dr Dragana Šobić Šaranović,**

Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Centar za nuklearnu medicinu sa pozitronskom emisionom tomografijom, Univerzitetski klinički centar Srbije

**Mentor 2:**

**Prof. dr Ljiljana Mijatović Teodorović**

Fakultet medicinskih nauka, Univerzitet u Kragujevcu

Odeljenje za nuklearnu medicinu, Institut za onkologiju i radiologiju Srbije

**Članovi komisije za ocenu i odbranu doktorske disertacije:**

1. **Prof. dr Vera Artiko**, Medicinski fakultet Univerzitet u Beogradu, Univerzitetski klinički centar Srbije
2. **Prof. dr Ivan Marković**, Medicinski fakultet Univerzitet u Beogradu, Institut za onkologiju i radiologiju Srbije
3. **Prof. dr Marija Matić**, Medicinski fakultet Univerzitet u Beogradu, Institut za kliničku i medicinsku biohemiju
4. **N. Sar. dr sc. Jadranka Antić**, Odeljenje za neuroendokrine tumore – Laboratorija za genetsko ispitivanje, Univerzitetski klinički centar Srbije
5. **Prof. dr sc. Živko Bojović**, Fakultet tehničkih nauka Univerzitet u Novom Sadu

Datum odbrane doktorske disertacije: \_\_\_\_\_, Beograd.

## Zahvalnica

Ova doktorska disertacija izrađena je na Institutu za onkologiju i radiologiju Srbije. Istraživanja prikazana u disertaciji realizovana su u okviru projekta Ministarstva nauke, tehnološkog razvoja i inovacija Republike Srbije (Broj 451-03-47/2023-01/200043).

Duboku zahvalnost dugujem svojim mentorima i učiteljima, prof. dr Dragani Šobić Šaranović i prof. dr Ljiljani Mijatović Teodorović na izdvojenom vremenu, korisnim i konstruktivnim savetima, bezrezervnoj podršci i razumevanju tokom izrade ove doktorske disertacije.

Profesorki Ljiljani Mijatović Teodorović dugujem zahvalnost koja prevazilazi okvire ove teze. Od prvog dana naše saradnje Profesorka mi je pružila beskrajno poverenje a njena volja da na mene prenosi svoje znanje, iskustvo kao i svoj vrednosni sistem nesumnjivo je oblikovala moj profesionalni i lični put. Ona je moj uzor i velika inspiracija.

Takođe, veliku zahvalnost dugujem svom prvom mentoru pok. prof. dr Radanu Džodiću, velikom hirurgu i vizionaru, koji je prepoznao značaj radionuklidne terapije i omogućio da ona postane moje profesionalno opredeljenje.

Zahvaljujem se i članovima komisije, prof. dr Veri Artiko, prof. dr Ivanu Markoviću, prof. dr Mariji Matić, n. sar. dr sc. Jadranki Antić i prof. dr Živku Bojoviću na korisnim savetima i sugestijama koje su podigle kvalitet ove doktorske disertacije.

Izuzetno se zahvaljujem akademiku Dušanu Teodoroviću (teći), koji mi je omogućio ulazak u svet veštačke inteligencije i koji me je neumorno ohrabrivao da stremim novim izazovima. Njegovo poverenje predstavlja doživotnu inspiraciju i odgovornost.

Zahvaljujem se višem naučnom saradniku, dr sc. Miljani Tanić na nesebično prenesenom znanju, ohrabrujućim pohvalama i konstantnim usmerenjima koja su imala veliki uticaj na moj odnos prema naučnom radu.

Posebno se zahvaljujem prof. dr Zoranu Bukumiriću, najpre na velikom prijateljstvu a zatim i na bezrezervnoj podršci i svim dragocenim savetima prilikom obrade statističkih rezultata.

Zahvaljujem se i naučnom savetniku dr sc. Tatjani Stanojković na pomoći i ogromnom entuzijazmu koji je omogućio izvođenje eksperimentalnog dela ove disertacije.

Zahvaljujem se prof. dr Dušku Dunderoviću, na korisnim savetima i pomoći u obradi patoloških podataka.

Zahvaljujem se svojoj divnoj kolegici dr Biljani Bazić-Đorović, na neiscrpnom bodrenju i njenoj prepoznatljivoj vedrini koja olakšava ponekad tmurnu svakodnevnicu rada u onkološkoj ustanovi. Takođe zahvaljujem se fizičarki i svim tehničarima zaposlenim na Odeljenju nuklearne medicine Instituta za onkologiju i radiologiju Srbije, a naročito Emini Jevtić Pavićević i Snežani Jelači na dobroti i podršci koje mi pružaju tokom svih ovih godina.

Zahvaljujem se i svom kolegi i prijatelju dr Mladenu Marinkoviću za konstantnu podršku i mogućnost da zajedno delimo radost i frustraciju koja dolazi sa naučno-istraživačkim radom.

Ogromnu zahvalnost dugujem svojim prijateljima dr Saši Rajšiću i dr Dragani Jadžić, koji u mene veruju bezuslovno i koji su i moj osmeh i rame za plakanje onda kada mi je to najviše potrebno. Kažu da vreme i daljina slabe prijateljstva, ali su naše učinili još jačim.

Zahvalnost dugujem i svim pacijentima, koji su se lečili ili se i dalje leče na Institutu za onkologiju i radiologiju Srbije, a koji pristankom da učestvuju u istraživačkom radu konstantno doprinose unapređenju kolektivnog onkološkog znanja. Nadam se da će ovi rezultati opravdati njihovo poverenje i doprineti dužem i kvalitetnijem životu.

Na kraju, najveća zahvalnost ide mojoj porodici, bratu Aleksu i mojim roditeljima Miloradi i Zoranu, na ljubavi i vrednostima koje su me naučili da cenim. A naročito se zahvaljujem suprugu Marku, koji me razume, podržava i koji je u ovom periodu bio spreman da svoj tempo prilagodi mojim potrebama, ali i mojoj sestri Mirjani, strogo kritičaru i mom najvećem osloncu. Njima i posvećujem ovu disertaciju.

Takođe, zahvaljujem se koautorima rada koji je proizašao kao rezultat istraživanja u okviru ove doktorske teze zbog njihovog doprinosa:

**-Konceptualizaciji studije:** prof. dr Dragana Šobić Šaranović, prof. dr Ljiljana Mijatović Teodorović, prof. dr Zoran Bukumirić, dr sc. med Saša Rajšić, dr sc. Miljana Tanić

**-Prikupljanju i standardizaciji podataka:** prof. dr Ivan Marković, prof. dr Zoran Bukumirić, dr Biljana Bazić Đorović

**-Validaciji podataka:** prof. dr Dragana Šobić Šaranović, prof. dr Ljiljana Mijatović Teodorović, prof. dr Živko Bojović, dr sc. Miljana Tanić

**-Formalnoj i softverskoj analizi:** prof. dr Zoran Bukumirić, prof. dr Živko Bojović, Nemanja Krajčinović, Nataša Avramović, Mihailo Karličić

**-Istraživanju:** prof. dr Dragana Šobić Šaranović, prof. dr Ljiljana Mijatović Teodorović, prof. dr Ivan Marković, dr sc. Miljana Tanić

**-Metodologiji:** prof. dr Dragana Šobić Šaranović, prof. dr Ljiljana Mijatović Teodorović, prof. dr Ivan Marković, prof. dr Vera Artiko, Nemanja Krajčinović, Nataša Avramović, Mihailo Karličić

**-Superviziji:** prof. dr Dragana Šobić Šaranović, prof. dr Ljiljana Mijatović Teodorović, prof. dr Vera Artiko

**-Pisanju radova – originalni nacrt:** prof. dr Dragana Šobić Šaranović, prof. dr Ljiljana Mijatović Teodorović, dr sc. Miljana Tanić, prof. dr Zoran Bukumirić, dr sc. med Saša Rajšić, dr Biljana Bazić Đorović, Mihailo Karličić, Nataša Avramović, Nemanja Krajčinović

**-Pisanju radova–recenzija i uređivanje:** prof. dr Dragana Šobić Šaranović, prof. dr Ljiljana Mijatović Teodorović, prof. dr Vera Artiko, prof. dr Ivan Marković, prof. dr Živko Bojović, prof. dr Zoran Bukumirić, dr sc. Miljana Tanić, dr sc. med Saša Rajšić, Nataša Avramović, Nemanja Krajčinović

# Procena tačnosti modela veštačke inteligencije u primeni terapije radioaktivnim jodom i personalizovanom lečenju pacijenata sa papilarnim karcinomom štitaste žlezde

## SAŽETAK

**Uvod:** Odluka o primeni radiojodne (RAJ) terapije kod pacijenata sa papilarnim tiroidnim karcinomom (PTK) zavisi od postoperativno procenjenog rizika za perzistentnu i/ili rekurentnu bolest. S obzirom na nedostatak jasno definisanih smernica za evaluaciju postoperativnog statusa, cilj ovog istraživanja bila je procena vrednosti modela mašinskog učenja (engl. *Machine Learning* – ML) u efikasnijoj stratifikaciji pacijenata i personalizaciji terapijskih i dijagnostičkih odluka.

**Materijal i metode:** Prvi deo ovog istraživanja obuhvatio je 288 pacijenata sa T1-T2 PTK kod kojih je preoperativnim radiološkim metodama isključeno prisustvo limfonodalnih metastaza (LNM). Kod svih pacijenata je u periodu od 2015-2021. godine učinjena totalna tiroidektomija (TT), a u cilju procene limfonodalnog statusa rađena je profilaktička centralna disekcija i provera sentinel limfnog nodusa lateralne regije vrata. Predikcija LNM vršena je na osnovu četiri ML modela koji su bili bazirani na kliničko-patološkim karakteristikama pacijenata. Za razvoj, validaciju i poređenje ML modela korišćeno je 70% uključenih pacijenata dok je preostalih 30% korišćeno za testiranje odabranog modela. Po istom principu, ML modeli su korišćeni i za predikciju odgovora na RAJ terapiju kod 95 pacijenata uključenih u drugi deo ovog istraživanja. Terapijski tretman ovih pacijenata podrazumevao je TT, proveru limfnih nodusa vrata i postoperativnu RAJ terapiju. Odgovor na sprovedeno lečenje procenjivan je na osnovu dinamičke stratifikacije rizika i označen kao odličan ili neadekvatan. Predikcija odgovora na sprovedeno lečenje uključila je i analizu molekularnog markera *BRAF V600E*.

**Rezultati:** Poređenjem ML modela korišćenih za predikciju LNM, najbolje performanse postignute su upotrebom K-NN-a (engl. *K-Nearest Neighbors* – KNN). Postignute vrednosti površine ispod krive (engl. *Area Under the Curve* - AUC), senzitivnosti (Sn), specifičnosti (Sp), pozitivne i negativne prediktivne vrednosti (PPV i NPV), tačnosti kao i F1 i F2 skora na test setu iznosile su: 72%, 98%, 27%, 56%, 93%, 72% i 85%. Najznačajniji prediktori LNM prema K-NN modelu bili su starost pacijenata i veličina tumora. Na osnovu odabranog K-NN modela razvijen je *web*-kalkulator u cilju njegove implementacije u kliničku praksu. Primenom K-NN modela ostvareni su najbolji rezultati i u predikciji odgovora na RAJ terapiju. Vrednosti AUC, Sn, Sp, PPV, NPV, tačnosti, F1 i F2 skora iznosile su: 82%, 90%, 44%, 89%, 61%, 62% i 76%. Vrednosti postoperativnog stimulisanoeg tireoglobulina (sTg) > 5,98 ng/ml kao i vrednosti odnosa metastatskih i izvađenih limfnih nodusa (LNR) > 36% bile su povezane sa lošijim odgovorom na sprovedeno lečenje ( $p < 0,01$ ) i prema ML modelima su rangirane kao najznačajniji prediktori terapijskog neuspeha. Prisustvo *BRAF V600E* mutacije nije pokazalo pozitivnu korelaciju sa neadekvatnim terapijskim odgovorom.

**Zaključak:** Rezultati sprovedenog istraživanja pokazuju da K-NN model postiže dobre performanse u predikciji LNM, čime omogućava efikasniju postoperativnu procenu statusa kod pacijenata sa negativnom radiološkom dijagnostikom. Praktična upotreba ovog modela omogućena je korišćenjem *web*-kalkulatora. Dobre rezultate K-NN model je ostvario i u predikciji odgovora na RAJ terapiju, pri čemu se kroz kombinaciju postoperativnih karakteristika, među kojima su najznačajnije vrednost sTg i LNR, omogućava informisano donošenje odluka o RAJ dozi kao i personalizovan plan praćenja pacijenata.

**Ključne reči:** papilarni tiroidni karcinom, mašinsko učenje, limfonodalne metastaze, postoperativno praćenje, radiojodna terapija, radiojodna scintigrafija celog tela, tireoglobulin

**Naučna oblast:** Medicina **Uža naučna oblast:** Biologija tumora i oksidativna oboljenja

**UDK broj:**

# Assessing the Accuracy of Artificial Intelligence Models in the Application of Radioactive-iodine Therapy and Personalized Treatment for Papillary Thyroid Cancer Patients

## ABSTRACT

**Intro:** Deciding on the application of radioiodine (RAJ) therapy in papillary-thyroid cancer patients (PTK) is determined by postoperatively assessing the risk for persistence and/or recurrence of the disease. Given the lack of clearly defined guidelines for the evaluation of postoperative status of PTK, the aim of this research is to evaluate machine learning (ML) models to enhance efficient patient stratification and personalization of therapeutic and diagnostic decisions.

**Material and Methods:** The first phase comprised 288 PTK patients staged as T1-T2, for which preoperative radiological methods excluded the presence of lymph-nodal metastases (LNM). From 2015 to 2021, a total thyroidectomy (TT) was conducted in all patients. To assess the patients' lymph-nodal status, a prophylactic central dissection and check of the sentinel lymph node of the lateral region of the neck was performed. The LNM prediction was carried out according to four ML models based on the patients' clinical and pathological characteristics. For the models' development, validation and comparison, 70% of the patient sample was used, while the remaining 30% were utilized to test the selected model. Following the same principle, the ML models were used to predict the response to RAJ therapy in 95 patients included in the second phase of this research. The therapeutic treatment of these patients consisted of TT, analysis of the neck lymph nodes and postoperative RAJ therapy. The response to the treatment implemented was evaluated based on dynamic risk stratification and marked as excellent or inadequate. The prediction of the response to the implemented treatment included an analysis of the molecular marker BRAF V600E.

**Results:** By comparing the ML models used for LNM prediction, the best performance was achieved using K-NN (K-Nearest Neighbors - KNN). The values achieved of Area Under the Curve (AUC), sensitivity (Sn), specificity (Sp), positive and negative predictive values (PPV and NPV), accuracy as well as F1 and F2 scores on the test set were: 72%, 98%, 27%, 56%, 93%, 72% and 85%, respectively. According to the K-NN model, the most significant predictors were patient age and tumor size. Based on the selected K-NN model, a web-calculator was developed for implementation in clinical practice. Using the K-NN model, the best results were achieved in predicting the response to RAJ therapy. The values of AUC, Sn, Sp, PPV, NPV, accuracy, F1 and F2 scores were: 82%, 90%, 44%, 89%, 61%, 62% and 76%, respectively. The values of postoperative stimulated thyroglobulin (sTg) > 5.98 ng/ml as well as those of the metastatic to removed lymph-node ratio (LNR) > 36% were associated with a worse response to the implemented treatment ( $p < 0.01$ ) and, according to ML models, ranked as the most significant predictors of therapeutic failure. The presence of BRAF V600E mutation showed no positive correlation with an inadequate therapeutic response.

**Conclusion:** The results demonstrate that the K-NN model achieved good performance in predicting LNM, allowing for the more efficient postoperative staging of patients under negative radiological diagnostics. Practical application of the model is possible through the web-calculator. By combining postoperative characteristics (sTg and LNR as the most significant values), the K-NN model also achieved good results in predicting the response to RAJ therapy, allowing for informed decision-making on the RAJ dose as well as personalized-patient follow ups.

**Key words:** papillary thyroid carcinoma, machine learning, lymph-nodal metastases, postoperative monitoring, radioiodine therapy, whole body radioiodine scintigraphy, thyroglobulin

**Scientific field:** Medicine **Scientific subfield:** Biology of tumors and oxidative diseases

**UDK number:**

## SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
1.1 Definicija i epidemiologija tiroidnog karcinoma .....	1
1.2. Dijagnostička evaluacija tiroidnog karcinoma.....	2
1.2.1 Anamneza i klinički pregled .....	2
1.2.2 Laboratorijske analize i procena funkcije štitaste žlezde.....	3
1.2.3 Ultrazvučna dijagnostika i aspiraciona biopsija tankom iglom .....	3
1.3. Patohistološka klasifikacija i genetika papilarnog tiroidnog karcinoma .....	4
1.4. Klasifikacioni sistemi za postoperativnu stratifikaciju rizika .....	5
1.5. Principi lečenja papilarnog tiroidnog karcinoma .....	7
1.5.1. Operativno lečenje i aktuelne kontroverze.....	8
1.5.2. Terapija radioaktivnim jodom .....	10
1.6 Veštačka inteligencija i mašinsko učenje .....	13
1.6.1 Fundamentalni aspekti procesa nadgledanog mašinskog učenja .....	14
1.6.2 Modeli nadgledanog mašinskog učenja korišćeni u ovom istraživanju.....	16
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA .....	21
3. MATERIJAL I METODE .....	22
3.1. Tip studije.....	22
3.2 Izbor ispitanika i obeležja posmatranja.....	22
3.2.1 Izbor ispitanika za utvrđivanje tačnosti modela mašinskog učenja u predikciji limfonodalnih metastaza .....	22
3.2.2 Izbor obeležja posmatranja za predikciju limfonodalnih metastaza .....	22
3.2.3. Izbor ispitanika za utvrđivanje tačnosti modela mašinskog učenja u predikciji odgovora na RAJ terapiju.....	23
3.2.4. Izbor obeležja posmatranja za predikciju odgovora na RAJ terapiju .....	23
3.3 Preoperativna priprema pacijenata.....	25
3.4 Hirurška procedura.....	25
3.5 Terapija radioaktivnim jodom .....	26
3.5.1 Priprema i postupak sprovođenja RAJ terapije.....	26
3.6.1 Praćenje pacijenata i procena odgovora na RAJ terapiju.....	27
3.7. Genetička analiza .....	27
3.7.1 Izolovanje dezoksiribonukleinske kiseline (DNK) iz parafinskih kalupa .....	27
3.7.2 Reakcija lančane polimeraze (engl. <i>polymerase chain reaction</i> - PCR).....	27
3.7.3 Direktno sekvenciranje DNK.....	28
3.8. Mašinsko učenje.....	28
3.8.1 Priprema podataka.....	28
3.8.2 Razvoj, optimizacija i evaluacija modela mašinskog učenja.....	29



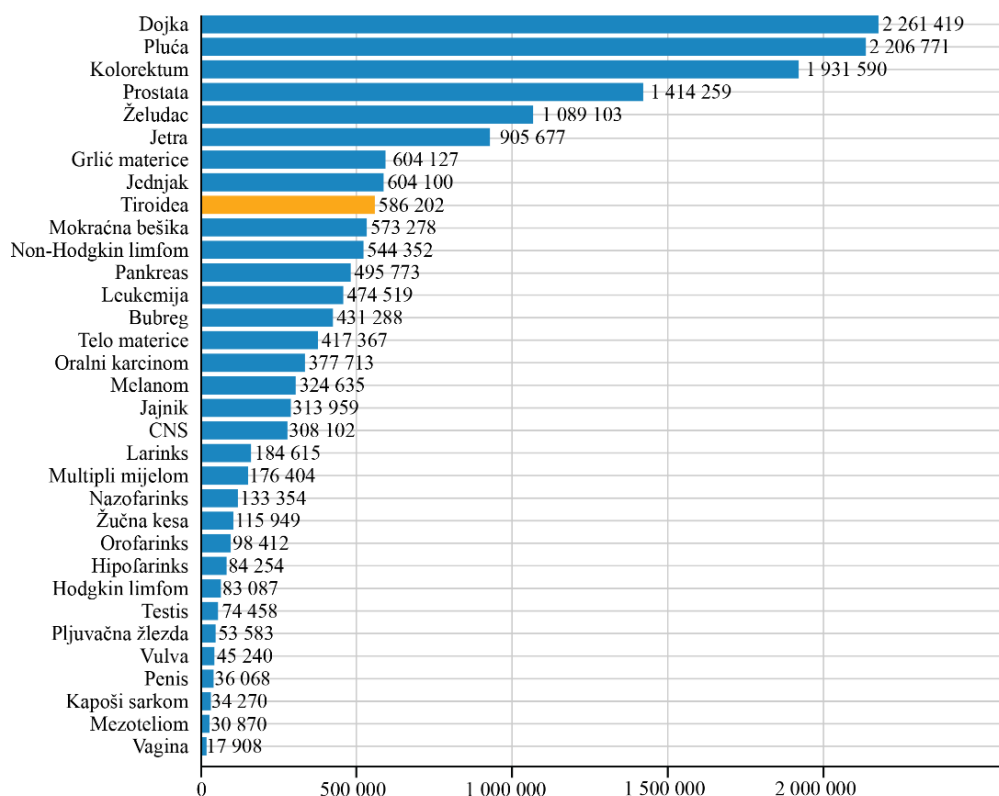
3.8.3. Analiza važnosti prediktora na test setu .....	31
3.8.4. Praktična primena finalnog ML modela i ispitivanje tačnosti modela u donošenju odluka o RAJ terapiji .....	31
3.8.5 Programski kod za razvoj algoritama mašinskog učenja .....	31
3.9 Statistička analiza podataka .....	31
4. REZULTATI.....	32
4.1 Modeli mašinskog učenja u predikciji limfonodalnih metastaza .....	32
4.1.1 Demografske karakteristike pacijenata i laboratorijske analize.....	32
4.1.2 Patohistološke karakteristike tumora i regionalnih limfnih nodusa.....	32
4.1.3. Klasifikacija papilarnih tiroidnih karcinoma .....	34
4.1.4 Univarijantni logistički regresioni modeli za poređenje karakteristika pacijenata u trening i test setu.....	34
4.1.5 Univarijantni logistički regresioni modeli analize uticaja pojedinačnih karakteristika pacijenata na prisustvo metastaza u limfnim nodusima vrata.....	35
4.1.6 Odabir optimalnog modela mašinskog učenja na trening skupu podataka.....	36
4.1.7 Evaluacija K-NN modela na test skupu .....	40
4.1.8 Analiza važnosti prediktora.....	41
4.1.9 Praktična primena K-NN modela i ispitivanje tačnosti modela u donošenju odluka o terapiji radioaktivnim jodom .....	41
4.2 Rezultati u predikciji odgovora na terapiju radioaktivnim jodom .....	43
4.2.1 Demografske karakteristike pacijenata i laboratorijske analize.....	43
4.2.2 Patohistološke karakteristike tumora i regionalnih limfnih nodusa.....	43
4.2.3 Karakteristike lečenja pacijenata .....	45
4.2.3 Rezultati analize uzoraka za detekciju mutacije V600E u <i>BRAF</i> genu .....	48
4.2.4 Procena odgovora na terapiju radioaktivnim jodom .....	49
4.2.5 Univarijantni logistički regresioni modeli za poređenje karakteristika pacijenata u trening i test setu.....	49
4.2.6 Univarijantni logistički regresioni modeli analize uticaja karakteristika pacijenata na odgovor na RAJ terapiju na trening setu.....	51
4.2.7 Odabir optimalnog ML modela na trening skupu podataka.....	54
4.2.8 Evaluacija K-NN modela na test skupu .....	58
4.2.9 Analiza važnosti prediktora.....	59
5. DISKUSIJA .....	60
6. ZAKLJUČCI.....	69
7. LITERATURA.....	71

# 1. UVOD

## 1.1 Definicija i epidemiologija tiroidnog karcinoma

Tiroidni karcinomi predstavljaju najčešći endokrini malignitet, koji se u 98% slučajeva prezentuje kao jedan od sledeća četiri patohistološka tipa: papilarni tiroidni karcinom (PTK), folikularni tiroidni karcinom (FTK), anaplastični tiroidni karcinom (ATK) i medularni tiroidni karcinom (MTK). Prva dva tipa spadaju u dobro diferentovane tiroidne karcinome (DTK) i zajedno sa ATK vode poreklo od folikularnih ćelija štitaste žlezde. Za razliku od njih, MTK potiče od parafolikularnih, C ćelija. Ostale maligne promene koje se mogu naći u tiroidei su znatno ređe i obuhvataju limfome, sarkome ili metastaze porekla drugih tkiva i organa (1).

U poslednje tri decenije beleži se konstantno povećanje incidencije tiroidnog karcinoma a on se sa 586 000 novodijagnostikovanih slučajeva godišnje nalazi na devetom mestu obolevanja u svetu (Slika 1) (2). Predviđanja su da će u 2030. godini ovo biti četvrti najčešći maligni tumor, odmah iza karcinoma dojke, prostate i pluća (3). Trend povećanja broja obolelih postoji i u našoj zemlji a prema podacima Međunarodne agencije za istraživanje raka, u centralnoj Srbiji je tiroidni karcinom u 2020. godini bio na 20. mestu po učestalosti dok je u 2012. godini zauzimao 24. mesto (4).



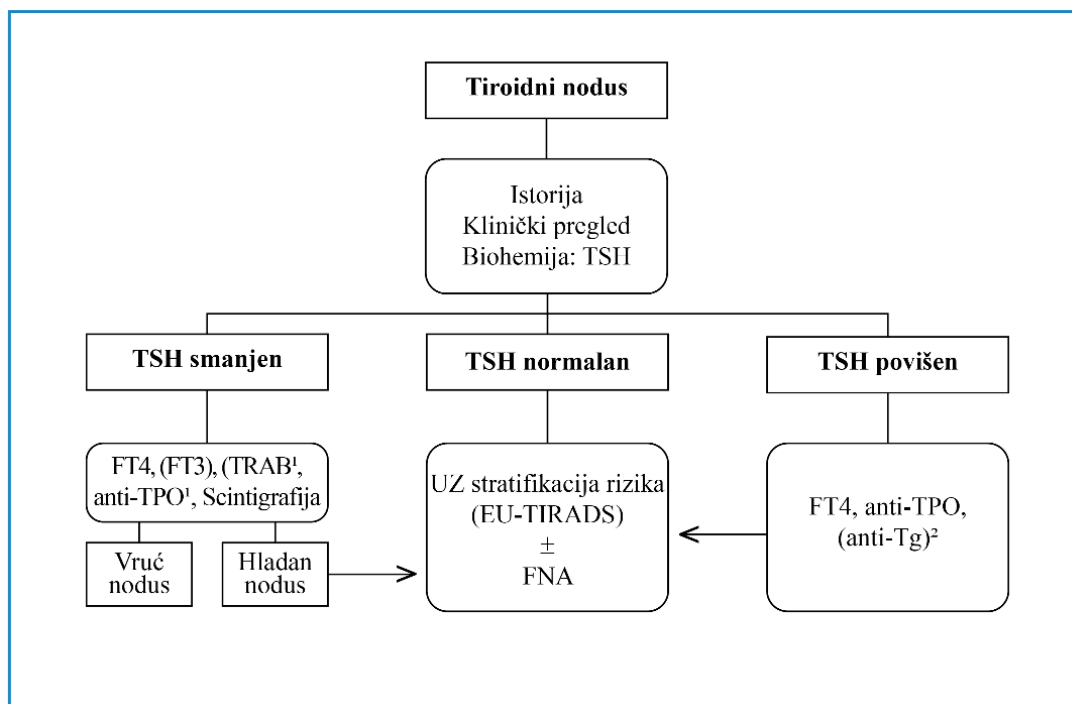
**Slika 1.** Broj novoobolelih u svetu u 2020. godini uključujući oba pola i sve starosne grupe. Preuzeto i adaptirano prema (5)

Nagli porast incidencije tiroidnog karcinoma najviše se odnosi na povećanje stope DTK sa posebnim naglaskom na PTK kod kojih je tumorski dijametar manji od 2 cm (6,7). Ovo povećanje broja malih tumora sugerise da je barem u polovini slučajeva porast incidencije PTK posledica prekomerne dijagnostike (engl. *overdiagnosis*) (8). Naime, veća dostupnost dijagnostičkih tehnika, povećanje broja aspiracionih biopsija tankom iglom (engl. *Fine Needle Aspiration Biopsy* - FNAB) kao i povećanje broja operativnih procedura koje se izvode u cilju lečenja benignih bolesti tiroidee omogućavaju detekciju malih, lokalizovanih, asimptomatskih karcinoma koji bi u suprotnom ostali neotkriveni zbog svoje indolentne prirode (7,9). Međutim, treba napomenuti da je incidencija većih i uznapredovalih PTK takođe u konstantnom porastu što zajedno sa povećanjem stope mortaliteta ukazuje da prekomerna dijagnostika ne može biti jedini uzrok povećanja broja PTK (10).

Iako mortalitet kod tiroidnog karcinoma pokazuje povećanje od 0,8% godišnje, smrtnost je tokom vremena ostala vrlo niska i stabilna u poređenju sa incidencijom (7,11). Prema podacima iz GLOBOCAN-a za 2020. godinu, starosno-standardizovana stopa smrtnosti iznosi 0,5 na 100.000 žena i 0,3 na 100.000 muškaraca uz procenjenih 44 000 smrtnih slučajeva kod oba pola zajedno (2).

## 1.2. Dijagnostička evaluacija tiroidnog karcinoma

Inicijalni plan za dijagnostičku evaluaciju svakog pacijenta kod kog postoji suspektan nodus u jednom ili oba režnja tiroidee predstavlja kombinaciju lične i porodične anamneze, kliničkog pregleda, procene funkcije štitaste žlezde, ultrazvuka (UZ) vrata i po potrebi FNAB. Kompletan postupak evaluacije tiroidnih nodusa prikazan je na Slici 2.



**Slika 2.** Postupak evaluacije tiroidnog nodusa, adaptirano prema Durante i sar. (12). Skraćenice: TSH: tireostimulišući hormon; FT4: slobodni tiroksin (engl. *free thyroxine*); FT3: slobodni trijodtironin (engl. *free tri-iodothyronine*); TRAB: antitela na TSH receptor (engl. TSH receptor autoantibodies); TPO: tiroidna peroksidaza; UZ: ultrazvuk; EU-TIRADS: engl. *European Thyroid Imaging and Reporting Data System*; FNA: engl. *fine-needle aspiration*; Tg: tireoglobulin

### 1.2.1 Anamneza i klinički pregled

Anamneza predstavlja prvi korak u proceni pacijenata sa sumnjom na nodularnu bolest štitaste žlezde. Ona pruža informacije o faktorima rizika koji su povezani sa pojavom tiroidnog karcinoma kao što su prethodna izloženost jonizujućem zračenju ili prisustvo tiroidnog karcinoma kod drugih članova porodice (13–15). Smatra se da se familijarni tiroidni karcinomi javljaju u mlađoj životnoj dobi i da imaju agresivniji klinički tok, te je detaljna porodična anamneza od izuzetnog značaja (16). Takođe, pri postavljanju dijagnoze treba imati u vidu da se tiroidni karcinomi mogu javiti i u okviru određenih sindroma kao što je familijarna adenomatozna polipoza, sindrom multiplih hamartoma (Cowdenov sindrom), Karnejev kompleks i drugi; te pacijente treba pitati o eventualnom prisustvu ovih genetskih sindroma (17). Suspektan tiroidni nodus može biti tvrd na palpaciju, nejasno ograničen od okolnih struktura i povezan sa prisustvom uvećanih regionalnih limfnih nodusa (LN). Takođe, pacijenti često na pregledu navode tegobe poput bola, osećaja stranog tela u grlu, otežanog disanja, gutanja i promuklosti. Iako su ovi simptomi često nespecifični, njihovo naglo pogoršanje, naročito u kratkom vremenskom periodu, može izazvati sumnju na prisustvo maligniteta (18).

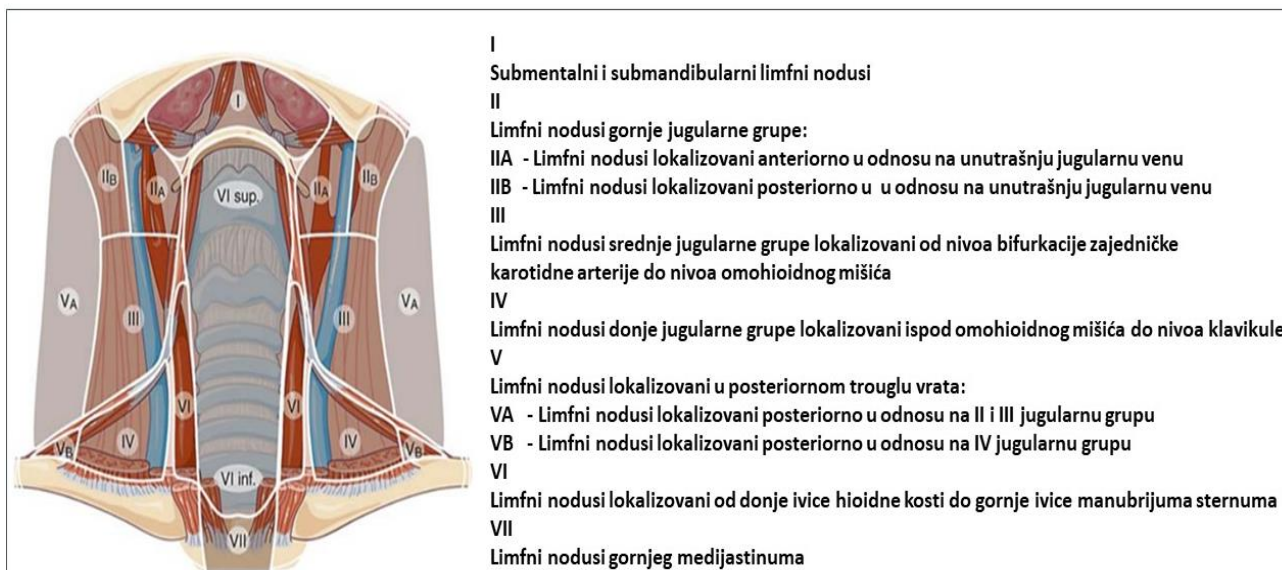
### 1.2.2 Laboratorijske analize i procena funkcije štitaste žlezde

Minimalna laboratorijska dijagnostika uključuje određivanje vrednosti tireostimulišućeg hormona (TSH). Povišene vrednosti TSH, pa čak i vrednosti TSH koje su u gornjem opsegu referentnih granica su povezane sa većim rizikom od maligniteta kod pacijenata sa nodusom u štitastoj žlezdi (19,20). Stoga je kod ovih pacijenata potrebno nastaviti dalju dijagnostičku evaluaciju uključujući UZ i potencijalno FNAB. S druge strane ukoliko je TSH smanjen potrebno je odrediti vrednost slobodnog tiroksina (FT4) i po potrebi slobodnog trijodtironina (FT3). Smanjena vrednost TSH uz povišene ili čak normalne vrednosti FT4 ukazuje na hipertireozu ili subkliničku hipertireozu i kod ovakvih pacijenata se dalja dijagnostika nastavlja funkcionalnim ispitivanjem štitaste žlezde (scintigrafija). Nodus na scintigrafiji najčešće se može okarakterisati kao “vruć” (hiperfunkcionalan) što znači da je akumulacija radiofarmaka u nodusu veća nego u okolnom tkivu štitaste žlezde ili “hladan” (hipofunkcionalan) kada je akumulacija radiofarmaka u nodusu manja nego u okolnom tkivu. Vrući nodusi nose mali rizik od maligniteta pa se dalja dijagnostika odnosi na utvrđivanje uzroka i lečenje hipertiroidizma. S druge strane rizik od maligniteta kod hladnih nodusa iznosi 15-20% a kod mlađih pacijenata koji u anamnezi imaju podatak o zračenju glave i vrata ide čak do 40% (21). U ovakvim slučajevima, dalja evaluacija je ista kao kod pacijenata sa povišenim ili normalnim vrednostima TSH.

### 1.2.3 Ultrazvučna dijagnostika i aspiraciona biopsija tankom iglom

Ultrazvuk vrata predstavlja neinvazivnu, dijagnostičku metodu koja se sprovodi kod svih pacijenata sa suspektnim tiroidnim nodusima. Takođe, UZ je potrebno uraditi i kod pacijenata kod kojih je nodus u tiroidei slučajno otkriven drugim dijagnostičkim metodama poput magnetne rezonance (MR), kompjuterizovane tomografije (engl. *computed tomography* - CT), i pozitronske emisije tomografije sa kompjuterizovanom tomografijom (engl. *positron emission tomography/computed tomography* - PET/CT) (22). UZ omogućava procenu veličine, lokalizacije i karakteristika svih nodusa u tiroidei. Neke od karakteristika nodusa koje upućuju na malignitet su: solidna komponenta i hipoechogenost, ovalan oblik (nodus viši nego širi), nepravilne ili lobulirane ivice, prisustvo ekstratiroidne ekstenzije (ETE) i mikrokalcifikacije (23).

Osim što definiše osobine tiroidnih nodusa, UZ pregledom se vrši i procena limfnih nodusa (LN) vrata, uključujući kako lateralne (II-V regija) tako i centralne LN (VI i VII regija) (Slika 3). Prema nekim autorima LN lokalizovane od nivoa sternuma do brahiocefalične arterije (VII regija) treba nazivati imenom specifične nodalne grupe kojoj pripadaju (gornji medijastinalni). Karakteristike koje upućuju na maligni karakter limfnih nodusa su: prisustvo cistične komponente, okrugao oblik, hiperechogenost, gubitak masnog hilusa i povećana periferna vaskularizacija (24).



**Slika 3.** Klasifikacija i anatomska lokalizacija limfnih nodusa vrata, adaptirano prema Leenhardt i sar. (24)

Kako bi se omogućila standardizacija i olakšala interpretacija ultrazvučnih karakteristika nodusa u tiroidei, Kwak i sar. su 2011. godine razvili *Thyroid Imaging Reporting and Data System* (TIRADS) (25). Osnovna svrha ovog sistema je kategorizacija tiroidnih nodusa prema stepenu sumnje na malignitet čime se vrši njihova preciznija selekcija za FNAB. Trenutno postoji nekoliko sistema za stratifikaciju a u Evropi se najčešće koristi EU-TIRADS (engl. *European Thyroid Imaging Reporting and Data System*) klasifikacija (26). Indikacije za FNAB se dalje određuju na osnovu veličine tiroidnog nodusa i EU-TIRADS kategorije (Tabela 1). Kod pacijenata koji su kandidati za FNAB, analiza citološkog nalaza vrši se u skladu sa Bethesda sistemom klasifikacije. Bethesda sistem omogućava standardizaciju citoloških izveštaja i predstavljen je kroz 6 kategorija od kojih svaka nosi određeni rizik od maligniteta na osnovu čega se dalje daju preporuke bilo za praćenje bilo za sprovođenje hirurškog terapijskog tretmana (27).

**Tabela 1.** EU-TIRADS klasifikacija i odluka o biopsiji tankom iglom

Kategorija	UZ karakteristike	Rizik od maligniteta (%)	FNAB
EU-TIRADS 1: normalan nalaz	Bez nodusa	-	Ne
EU-TIRADS 2: benigno	Prosta cista; suđerasta građa	0	Ne
EU-TIRADS 3: nizak rizik	Izo-/hipoehogen nodus, bez visokosuspektnih karakteristika	2-4	Ako je nodus > 20 mm
EU-TIRADS 4: srednji rizik	Blago hipoehogen, bez visokosuspektnih karakteristika	6-17	Ako je nodus > 15 mm
EU-TIRADS 5: visok rizik	Najmanje jedna od sledećih visokosuspektnih karakteristika - nepravilan oblik - nepravilne ivice - mikrokalcifikacije - izrazito hipoehogen	26-87	Ako je nodus > 10 mm

Skraćenice: EU-TIRADS: *European Thyroid Imaging Reporting and Data System*; FNAB: *Fine Needle Aspiration Biopsy*.

### 1.3. Patohistološka klasifikacija i genetika papilarnog tiroidnog karcinoma

Postoperativna patohistološka klasifikacija PTK vrši se na osnovu kriterijuma koji su dati u aktuelnoj, 5. klasifikaciji Svetske zdravstvene organizacije (engl. *World Health Organization* - WHO) (28). Prema ovoj klasifikaciji PTK se deli na nekoliko različitih patohistoloških tipova od kojih su najčešći klasični i folikularni podtip, koji ujedno imaju i najbolju prognozu (29). Prema 5. WHO klasifikaciji samo infiltrativna folikularna varijanta ulazi u grupu PTK dok se inkapsulirana folikularna varijanta zbog svojih genetskih alteracija sada svrstava u poseban entitet (29).

Drugi podtipovi PTK su ređi i obuhvataju: visoko-čelijski (eng. *tall-cell* - TC), kolumnarni (eng. *columnar cell*-CC), *hob-nail* (HN), solidni/trabekularni, difuzno-sklerozirajući, onkocitni, i *Warthin-like* podtip. Iako retki, solidni, difuzno-sklerozirajući, TC, CC i HN podtipovi imaju izuzetan značaj jer su udruženi sa agresivnijim kliničkim tokom bolesti (28). Tumori koji su svrstani u neki od ovih podtipova pokazuju infiltrativan rast, i češću lokalnu i limfogenu diseminaciju (30). Stoga je Američka tiroidna asocijacija (ATA) dala smernice po kojima se pacijenti sa agresivnijim podtipovima PTK svrstavaju u grupu sa srednjim rizikom od pojave recidiva bez obzira na druge faktore rizika (31).

Peta WHO klasifikacija osim histopatoloških karakteristika u obzir uzima i genetičke mutacije. Kod PTK se najčešće radi o somatskim mutacijama, bilo da su u pitanju tačkaste mutacije ili hromozomski rearanžmani (32). Najpoznatija molekularna alteracija kod PTK je mutacija u B-Raf protoonkogenu (engl. *B-Raf proto-oncogene* - *BRAF*) koja je prisutna kod 59,6% pacijenata a njena učestalost je najveća kod klasičnog i TC podtipa (33–35). U 80% genetičkih alteracija u *BRAF* genu radi se o tačkastoj mutaciji u egzonu 15, aminokiselinskoj supstituciji, V600E, gde je aminokiselina

valin na poziciji 600 zamenjena glutaminskom kiselinom. *BRAF* gen kodira mitogenom aktiviranu proteinsku (MAP) kinazu koja je deo Ras-Raf-Mek-Erk signalnog puta zaduženog za kontrolu ćelijske diferencijacije i proliferacije. Mutiran gen dovodi do konstantno povišene aktivnosti MAP kinaze, što za posledicu ima inhibiciju apoptoze, hiperproliferaciju ćelija i ćelijsku dediferencijaciju (33,36). Smatra se i da je *BRAF* mutacija kod pacijenata sa PTK povezana sa smanjenim preuzimanjem radioaktivnog joda ( $^{131}I$  natrijum-jodid - RAJ) što vodi lošijem kliničkom ishodu u ovoj grupi pacijenata, ali su mišljenja po ovom pitanju podeljena (37,38).

#### 1.4. Klasifikacioni sistemi za postoperativnu stratifikaciju rizika

Osnovna svrha klasifikacionih sistema jeste određivanje prognoze maligne bolesti na osnovu čega se zatim donosi odluka o adekvatnom terapijskom tretmanu pacijenata. Kada su u pitanju pacijenti sa PTK, najčešće se u kliničkoj praksi koriste dva sistema klasifikacije: 1) TNM sistem kojim se pacijenti stratifikuju na osnovu rizika od mortaliteta i, 2) ATA 2009 modifikovani, trostepeni sistem kojim se pacijenti klasifikuju prema riziku od recidiva (31,39).

TNM sistem je međunarodno priznat sistem za klasifikaciju tumora koji je formiran u kolaboraciji Američkog zajedničkog odbora za rak (engl. *American Joint Committee for Cancer – AJCC*) i Međunarodne unije za borbu protiv raka (engl. *International Union Against Cancer - UICC*) i trenutno je u upotrebi njegovo 8. izdanje (39). Stadijum bolesti se u TNM klasifikaciji određuje na osnovu veličine i lokalne proširenosti primarnog tumora (T), zahvaćenosti limfnih čvorova (N) i prisustva udaljenih metastaza (M) (Tabela 2 i 3). Kod pacijenata sa tiroidnim karcinomom veliku ulogu u određivanju stadijuma bolesti imaju i godine pacijenta a starosna granica je postavljena na 55 godina. U zavisnosti od stadijuma koji je pacijentu dodeljen ovom klasifikacijom vrši se zatim procena 10-godišnjih stopa bolest- specifičnog preživljavanja (engl. *Disease Specific Survival – DSS*) (Tabela 3) (40).

**Tabela 2.** 8. TNM klasifikacija tiroidnog karcinoma

<b>T – primarni tumor</b>	
Tx	Primarni tumor se ne može proceniti
T0	Nema znakova primarnog tumora
T1a	Tumor ≤ 1 cm ograničen na tiroideu
T1b	Tumor > 1 cm a ≤ 2 cm ograničen na tiroideu
T2	Tumor > 2 cm a ≤ 4 cm ograničen na tiroideu
T3a	Tumor > 4 cm ograničen na tiroideu
T3b	Tumor bilo koje veličine sa ekstenzivnim ekstratiroidnim širenjem na sternohoidni, sternotiroidni, tirohoidni ili omohoidni mišić
T4a	Tumor bilo koje veličine koji se se širi van kapsule tiroidee i zahvata bilo koju od sledećih struktura: subkutano meko tkivo, larinks, traheju, ezofagus, povratni laringealni nerv
T4b	Tumor infiltriše prevertebralnu fasciju, medijastinalne krvne sudove ili karotidnu arteriju
<b>N – regionalni limfni čvorovi</b>	
Nx	Regionalni limfni nodusi se ne mogu proceniti
N0	Bez metastaza u regionalnim limfnim nodusima
N1a	Metastaze u limfnim nodusima VI ili VII regije vrata: pretrahealni, paratrahealni, prelaringealni/Delphian, prednji/gornji medijastinalni
N1b	Metastaze u ostalim unilateralnim, bilateralnim ili kontralateralnim limfnim nodusima (nivo od I-V) ili retrofaringealnim limfnim nodusima
<b>M – udaljene metastaze</b>	
M0	Bez udaljenih metastaza
M1	Udaljene metastaze

**Tabela 3.** Grupisanje pacijenata prema stadijumu bolesti, AJCC TNM (8. izdanje)

Starost	Stadijum	T stadijum	N stadijum	M stadijum	10-godišnji DSS (%)
<55	I	Bilo koji T	Bilo koji N	M0	98-100
	II	Bilo koji T	Bilo koji N	M0	85-95
≥55	I	T1	N1	M0	98-100
		T2	N0/Nx	M0	
	II	T1	N1	M0	85-95
		T2	N1	M0	
	III	T3a/T3b	Bilo koji N	M0	60-70%
		T4a	Bilo koji N	M0	
IVa	T4b	Bilo koji N	M0	<50%	
IVb	Bilo koji T	Bilo koji N	M0		

Skraćenice: DSS (engl. *Disease Specific Survival*).

Aktuelna TNM klasifikacija dizajnirana je prevashodno za procenu rizika od mortaliteta i ne može adekvatno predvideti rizik od recidiva. Stoga je u nastojanju da se ovaj problem prevaziđe, u ATA vodiču iz 2009. godine predložen trostepeni sistem stratifikacije rizika koji na osnovu kliničkih i patohistoloških karakteristika dobijenih neposredno po završetku inicijalnog lečenja, svrstava pacijente u nisku, srednju ili visoku grupu rizika od recidiva (41). Sistem je zatim validiran kroz nekoliko studija na osnovu kojih je pokazano da rizik od strukturno inkompletne bolesti (recidiv ili perzistentna bolest) iznosi 3-9% za pacijente koji su u niskoj grupi rizika, 13-45% za pacijente u srednjoj grupi rizika i 60-80% za pacijente klasifikovane u visoku grupu rizika (42–45). Ovaj sistem je zatim modifikovan i trenutno je u upotrebi stratifikacija rizika predložena na osnovu ATA vodiča iz 2016. godine (Tabela 4) (31).

**Tabela 4.** ATA 2009 modifikovani, trostepeni sistem za stratifikaciju rizika od recidiva

ATA kategorija	ATA kriterijumi
Nizak rizik	Bez prisustva lokalnih ili udaljenih metastaza Bez prisustva makoskopskog rezidualnog tkiva nakon resekcije primarnog tumora Bez invazije loko-regionalnih tkiva i struktura Odsustvo agresivnih histoloških varijanti ( <i>tall cell, hobnail, columnar cell</i> ) Ukoliko je data RAJ terapija: bez prisustva jodavidnog tkiva van tiroidne lože Bez vaskularne invazije Klinički N0 ili N1 ukoliko je broj metastaza < 5 a njihov najveći dijametar je < 0,2 cm Intratiroidni FTK sa kapsularnom invazijom i maksimalno do 4 fokusa vaskularne invazije Intratiroidni uni/multifokalni mikro PTK sa ili bez <i>BRAF V600E</i> mutacije
Srednji rizik	Mikroskopska ekstratiroidna ekstenzija Ukoliko je data RAJ terapija: prisustvo jodavidnih metastaza u vratu Agresivne histološke varijante ( <i>tall cell, hobnail, columnar cell</i> ) Prisutna vaskularna invazija Klinički N1 ili >5 patoloških N1 čiji ukupni dijametar ne prelazi 3 cm u najvećoj dimenziji Multifokalni mikro PTK sa ekstratiroidnom ekstenzijom i <i>BRAF V600E</i> mutacijom
Visok rizik	Makroskopska invazija tumora u peritiroidno meko tkivo Inkompletna tumorska resekcija Udaljene metastaze Vrednost postoperativnog tireoglobulina koja sugeriše potencijalnu metastatsku bolest Patološki N1 pri čemu je bar jedan od limfnih nodusa ≥ 3 cm FTK sa ekstenzivnom vaskularnom invazijom (> 4 fokusa)

Skraćenice: ATA: Američka tiroidna asocijacija; RAJ: radioaktivni jod; PTK: papilarni tiroidni karcinom; *BRAF*: B-Raf protoonkogen; FTK: folikularni tiroidni karcinom

Modifikovana ATA klasifikacija je u obzir uzela kliničko-patološke podatke poput broja i veličine zahvaćenih LN vrata, broj vaskularnih fokusa invadiranih tumorom, obim ekstratiroidne ekstenzije kao i genetički status ukoliko je on bio dostupan. Uključivanjem ovih faktora rizika promenjene su i stope rizika od recidiva, pa je po ATA 2016 klasifikaciji rizik od strukturno inkompletne bolesti 1-5% u grupi niskog, 3-22% u grupi srednjeg i 23-55% u grupi visokog rizika (31,40).

Iako je inicijalna ATA stratifikacija korisna i daje značajan uvid u rizik od recidiva, njena procena je ograničena činjenicom da se pri klasifikaciji pacijenata u jednu od tri grupe rizika u većini slučajeva u obzir uzimaju samo podaci dostupni u ranom postoperativnom periodu. U nastojanju da se na ove izazove odgovori, ATA vodičem je predložena upotreba dinamičkog sistema stratifikacije rizika (31,44). Dinamički sistem sadrži informacije o sprovedenom lečenju kao i informacije dobijene u toku praćenja pacijenata, kao što su rezultati dijagnostičkih procedura, vrednosti tireoglobulina (Tg) i prisustvo antitela na tireoglobulin (anti Tg-At) i na osnovu njih ponovo procenjuje rizik od recidiva i vrši novu klasifikaciju pacijenata. Prema dinamičkoj stratifikaciji rizika pacijenti mogu biti svrstani u jednu od četiri kategorije: 1) odličan, 2) biohemijski inkompletan, 3) strukturno inkompletan i 4) neodređen odgovor (Tabela 5) (31). U početku je ovaj sistem klasifikacije vršio re-stratifikaciju pacijenata nakon praćenja od najmanje dve godine, međutim danas se dinamička stratifikacija primenjuje u bilo kom trenutku praćenja a najčešće u periodu od 6-18 meseci nakon završetka inicijalnog lečenja (46). Kod pacijenata koji su postigli odličan odgovor na terapiju rizik od recidiva iznosi od 1-4%, a rizik od kancer specifične smrti (engl. *Cancer-specific mortality* – CSM) je manji od 1%. Ukoliko se pak pacijenti stratifikuju u grupu sa inkompletnom strukturnom bolešću, 50-85% njih ima perzistentnu bolest koja zahteva dodatnu terapiju, pri čemu se rizik od CSM kreće između 11-50% u zavisnosti od toga da li su kod pacijenta registrovane lokoregionalne ili udaljene metastaze (47).

**Tabela 5.** Dinamička stratifikacija rizika (Američka tiroidna asocijacija)

Odgovor na terapiju*	Kriterijumi
Odličan odgovor	Dijagnostički imidžing: negativan Vrednost suprimiranog Tg < 0,2 ng/ml Vrednost stimulisano Tg < 1 ng/ml Antitela na tireoglobulin u referentnom opsegu
Biohemijski inkompletan odgovor	Dijagnostički imidžing: negativan Vrednost suprimiranog Tg > 1 ng/ml Vrednost stimulisano Tg > 10 ng/ml Rastuće vrednosti Antitela na tireoglobulin
Strukturno inkompletan odgovor	Strukturni ili funkcionalni dokaz bolesti Bilo koji nivo Tg Bilo koji nivo antitela na tireoglobulin
Neodređen odgovor	Dijagnostički imidžing: neodređen Vrednost suprimiranog Tg 0,2-1 ng/ml Vrednost stimulisano Tg 1-10 ng/ml Stabilna ili opadajuća antitela na tireoglobulin

\*Dinamička stratifikacija rizika prikazana u tabeli odnosi se isključivo na pacijente kod kojih je sprovedena totalna tiroidektomija i radiojodna terapija. Skraćenice: Tg: tireoglobulin.

### 1.5. Principi lečenja papilarnog tiroidnog karcinoma

Inicijalni tretman pacijenata sa PTK je ranije bio baziran na principu *one-size-fits-all* koji je podrazumevao primenu istih modaliteta lečenja za sve pacijente, bez obzira na njihove specifične karakteristike. U većini slučajeva terapijski pristup je obuhvatao totalnu tiroidektomiju, postoperativnu radiojodnu (RAJ) terapiju i dugotrajnu tireosupresivnu hormonsku terapiju. Ovakav način lečenja nije primenjivan jedino kod pacijenata sa unifokalnim, intratiroidnim papilarnim mikrokarcinomima. Međutim, u poslednjih nekoliko godina, primetan je trend kojim se lečenje usmerava ka manje intenzivnim terapijskim tretmanima. Mogući razlozi za to su: 1) veća dostupnost dijagnostike koja omogućava detekciju malih PTK koji obično imaju indolentan klinički tok, 2) visoka stopa DSS-a bez obzira na primenjeni terapijski pristup, i 3) mišljenje da iako često prisutna, minimalna rezidualna bolest nema veliki klinički značaj za sveukupno preživljavanje pacijenata (engl. *overall survival* - OS) (48). S druge strane, stopa recidiva ostaje visoka, i tokom desetogodišnjeg praćenja doseže čak 30% (49). Recidiv se najčešće javlja u LN vrata i zahteva ponovnu hiruršku intervenciju i dodatnu RAJ terapiju. Prema tome, osnovna klinička dilema ostaje: kako predvideti koji će pacijenti imati agresivniji klinički tok bolesti u cilju primene intenzivnijeg



terapijskog tretmana? Nažalost, na ovo pitanje je teško odgovoriti s obzirom da preporuke za lečenje pacijenata uglavnom baziraju na rezultatima retrospektivnih, opservacionih studija. Zato na kliničarima ostaje da prateći smernice kreiraju optimalan plan lečenja kojim se postiže dobra ravnoteža između rizika i benefita koje predložena terapijska opcija nosi.

### **1.5.1. Operativno lečenje i aktuelne kontroverze**

#### **1.5.1.1. Totalna tiroidektomija ili lobektomija (sa ili bez resekcije istmusa)?**

Prema svim aktuelnim vodičima totalna tiroidektomija predstavlja metod izbora za lečenje pacijenata kod kojih je primarni PTK veći od 4 cm, ili kod kojih je preoperativnom dijagnostikom ili intraoperativno utvrđeno postojanje ETE i/ili prisustvo limfonodalnih metastaza (LNM). Takođe, totalna tiroidektomija se uvek primenjuje kod svih pacijenata kod kojih je registrovano prisustvo udaljenih metastaza (M1) (6,31,50,51).

Međutim, obim hirurške resekcije je predmet brojnih neslaganja kada su u pitanju karcinomi manji od 4 cm kod kojih su isključeni drugi faktori rizika (T1-T2). Američki vodiči preporučuju konzervativniji pristup operativnom lečenju. Naime, prema poslednjoj verziji NCCN (engl. *National Comprehensive Cancer Network*) vodiča kao i prema ATA smernicama iz 2015. godine, kod pacijenata kod kojih je PTK manji od 4 cm preporučena hirurška opcija je lobektomija. Totalna tiroidektomija razmatra se kod pacijenata kod kojih postoji podatak o zračenju glave i vrata kao i u slučaju familijarnog tiroidnog karcinoma (31,50). Ovaj pristup je baziran na studijama koje su pokazale da opseg hirurškog lečenja ne utiče značajno na sveukupno preživljavanje pacijenata sa T1-T2 PTK (52–55). Pored toga, zagovornici lobektomije ističu da su postoperativne komplikacije, poput hipoparatiroidizma i povrede rekurentnog laringalnog nerva (RLN), mnogo češće u grupi pacijenata koji su lečeni totalnom tiroidektomijom (56–58). U velikoj meta-analizi koja je obuhvatila 50,445 pacijenata zajednički relativni rizici za trajnu povredu RLN i trajnu hipokalcemiju su bili 1,85 i 1,69 puta veći ukoliko je rađena totalna tiroidektomija (59). Iako procenat neželjenih događaja u mnogome zavisi od hirurške stručnosti, Hauch i sar. su u svom istraživanju pokazali značajno veću stopu komplikacija nakon totalne tiroidektomije u poređenju sa lobektomijom (14,5% naspram 7,6%), čak i kada su operacije izvodiliiskusni hirurzi (60).

S druge strane, iako se u određenim situacijama lobektomija može smatrati dovoljnim hirurškim pristupom, evropski autori često favorizuju totalnu tiroidektomiju, posebno kod pacijenata kod kojih je tumor veći od 2 cm (6,51,61–63). Jedan od argumenata za ovakve stavove jeste činjenica da kod pacijenata koji su prvobitno podvrgnuti lobektomiji često postoji potreba za naknadnom totalizacijom tiroidektomije. Ovo proizilazi iz toga što određeni faktori rizika postaju evidentni tek nakon definitivne patohistološke obrade. Na primer, ukoliko se nakon lobektomije utvrde pozitivne resekcione margine, prisustvo mikroskopske ETE ili prisustvo limfovaskularne invazije (LVI), ti pacijenti će iz grupe niskog biti prebačeni u grupu srednjeg rizika pri čemu verovatnoća od recidiva raste (31). Pacijenti sa ovakvim karakteristikama obično su kandidati za radiojodnu terapiju što nije moguće ostvariti bez totalne tiroidektomije. U meta-analizi koji su sproveli Vargas-Pinto i sar. je pokazano da je 34% pacijenata sa PTK veličine od 1-4 cm, kod kojih je rađena lobektomija, postoperativno imalo indikacije za totalizaciju tiroidektomije (64). Ovi zaključci su dodatno podržani i rezultatima istraživača iz Španije koji su u retrospektivnoj, multicentričnoj studiji pokazali da bi čak 57,5% pacijenata sličnih karakteristika, kojima je prema ATA 2015 smernicama preporučena lobektomija, naknadno bilo podvrgnuto totalnoj tiroidektomiji (65).

#### **1.5.1.2 Disekcija limfnih nodusa vrata i mesto profilaktičke disekcije**

Svi relevantni vodiči preporučuju terapijsku centralnu limfonodalnu disekciju (CLND) vrata kod pacijenata kod kojih je: 1) kliničkim pregledom i preoperativnom dijagnostikom postavljena sumnja na LNM, 2) citološki ili patohistološki dokazano prisustvo LNM i, 3) intraoperativnom inspekcijom centralne regije uočeno prisustvo uvećanih centralnih LN (6,31,50,51).

Međutim, čak i kada preoperativna evaluacija ne ukazuje na prisustvo suspektnih LNM (cN0), procenat mikrometastaza u centralnoj regiji vrata je veoma visok i doseže čak 80% (66). Kako podaci iz literature ne ukazuju jasno da li uklanjanje mikrometastaza utiče na dugoročnu prognozu bolesti i/ili smanjenje stope recidiva, korist od profilaktičke CLND (pCLND) ostaje predmet kontroverze (67–70). Slično, kao i pri donošenju odluke o opsegu operacije (totalna tiroidektomija ili lobektomija) najveći predmet neslaganja kada je pCLND u pitanju ostaju pacijenti kod kojih je PTK  $\leq 4$  cm (T1-T2). Poslednja verzija Udruženja Japanskih endokrinih hirurga preporučuje pCLND kod svih pacijenata (71). S druge strane većina vodiča pak podržava ATA 2015 smernice prema kojima centralnu pLND treba razmatrati kod pacijenata sa uznapredovalim tumorima (T3 ili T4) kao i kod pacijenata sa preoperativno suspektnim LNM u lateralnoj regiji vrata (31).

Jedan od najčešćih razloga za izvođenje pCLND jeste niska senzitivnost preoperativnih dijagnostičkih metoda u detekciji LNM. Naime, Alabousi i sar. su u svojoj meta-analizi iz 2022. godine pokazali da senzitivnost UZ u detekciji centralnih LNM iznosi 28% dok je senzitivnost CT-a nešto veća (39%). Takođe, pokazano je i da je tačnost intraoperativne identifikacije centralnih LNM od strane hirurga manja od 30% (72). Sve ovo dovodi do toga da centralne LNM često ostaju neotkrivene u toku inicijalnog lečenja PTK i mogu se kasnije manifestovati u vidu lokalnog recidiva. Iako prospektivna randomizovana klinička studija koja je obuhvatila pacijente sa T1-T2 PTK ne nalazi da je rizik od recidiva manji kod pacijenata kod kojih je rađena pCLND, neosporno je da je u ovoj studiji registrovana visoka stopa centralnih LNM (27,5 %) i da je to uticalo na precizniju procenu statusa bolesti i donošenje odluke o dodatnoj RAJ terapiji (70). Adekvatna postoperativna stratifikacija pacijenata je jedan od bitnih argumenata u korist pCLND. Zapravo, ukoliko je kod pacijenata broj mikrometastaza (metastaza manja od 0,2 cm) manji od 5 onda će oni biti klasifikovani u grupu niskog rizika gde je verovatnoća za razvoj recidiva manja od 5%. S druge strane, ako je broj mikrometastaza u LN veći od 5 ili ukoliko su one veće od 0,2 cm pacijenti će se klasifikovati kao srednja grupa rizika a mogućnost od recidiva u ovoj grupi raste na čak 20%. (31). Takođe, za pacijente u srednjoj grupi rizika preporučuje se i dodatna RAJ terapija (6).

Pri razmatranju pCLND u obzir treba uzeti i rizik od postoperativnih komplikacija koje su prema nekim studijama znatno češće ukoliko se uz tiroidektomiju sprovodi i pCLND (73,74). Rezultati tri randomizovane kliničke studije su pak pokazali da nije bilo značajne razlike u komplikacijama između pacijenata kod kojih je sprovedena totalna tiroidektomija u odnosu na one kod kojih je rađena totalna tiroidektomija i pCLND (67,70,75). Međutim, ove studije su naglasile da su operacije uglavnom izvodili stručni hirurzi što je u skladu sa literaturom po kojoj je procenat trajnih komplikacija znatno niži ukoliko se operacija izvodi u centrima sa velikim hirurškim iskustvom (66,76).

Terapeutska lateralna limfonodalna disekcija (LLND) se izvodi uvek kada se preoperativnom radiološkom dijagnostikom i/ili palpacijom vrata postavi sumnja na LNM u lateralnoj regiji (cN1b) kao i u situaciji kada postoji citološka ili patohistološka potvrda lateralnih LNM. Profilaktička LLND se uglavnom ne preporučuje (6,50,77,78). Pa ipak, procenat okultnih metastaza u lateralnim LN vrata kod pacijenata koji su okarakterisani kao cN0 nije zanemarljiv i doseže do 39,5% (79). Takođe, lateralni LN II-IV jugularne grupe vrata su prvo drenažno područje kod pacijenata sa PTK lokalizovanim u gornjoj trećini lobusa tiroidee (80). Ukoliko se ove lateralne LNM detektuju u odsustvu centralnih LNM nazivaju se „skip“ metastazama i njihova učestalost se kreće između 0,6–37,5% (81). Imajući sve u vidu, jasno je da preoperativnom dijagnostikom veliki broj lateralnih LNM ostaje neotkriven te one mogu biti uzrok recidiva, što je naročito često kod pacijenata sa već detektovanim centralnim LNM (82–84). Kako bi se napravila ravnoteža između benefita koji LLND pruža u smislu adekvatnije postoperativne procene i smanjenja stope recidiva u odnosu na morbiditete koje ova procedura sa sobom nosi, pojedini autori su predložili proveru limfnog nodusa stražara (engl. *sentinel lymph node* – SLN) u lateralnoj regiji vrata (85–87). Sentinel LN predstavlja prvo mesto limfne drenaže iz primarnog tumora a sam koncept zasniva se na pretpostavci da se status limfatika u određenom drenažnom području vrata može proceniti na osnovu statusa SLN. Ukoliko je kod pacijenta SLN pozitivan, onda će takvi pacijenti imati koristi od selektivne ili terapeutske disekcije vrata dok se kod SLN negativnih pacijenata LLND ne sprovodi (80).

## 1.5.2. Terapija radioaktivnim jodom

Terapija  $^{131}\text{I}$  natrijum-jodidom smatra se jednom od najranije i najduže korišćenih ciljanih terapija za lečenje DTK. Mehanizam delovanja RAJ terapije zasniva se na sposobnosti DTK da zadržavaju neke osobine normalnih tiroidnih ćelija (88). Jedna od ključnih karakteristika je svakako kapacitet tiroidnih folikularnih ćelija da akumuliraju jod, što je rezultat ekspresije natrijum-jod simportera (engl. *NaI symporter* – NIS) na plazma ćelijskoj membrani. Naime, ulazak RAJ u ćeliju odvija se nasuprot koncentracionom gradijentu tako što NIS protein transportuje jedan anjon joda zajedno sa dva katjona natrijuma (89). Jednom kada RAJ uđe u ćeliju on svoj efekat postiže putem  $\beta^-$ -emisije i deponovanja energije u ciljnom tkivu, odnosno u tiroidnim ćelijama. Dakle, postojanje NIS simportera čini RAJ specifičnim za ćelije tiroidnog karcinoma, čime se omogućava selektivno lečenje i primarnog i metastatskog DTK uz maksimalnu poštedu okolnih, zdravih tkiva.

Radiojodna terapija ima višestruki značaj u lečenju PTK i u zavisnosti od specifičnog cilja koji želimo da postignemo možemo je klasifikovati u jednu od tri kategorije : 1) ablacija ostataka tiroidnog tkiva, 2) adjuvantna terapija i, 3) terapija poznate, rezidualne ili rekurentne bolesti. Ablativna RAJ terapija omogućava destrukciju ostataka, najverovatnije benignog tkiva tiroidee, koji nisu uklonjeni operacijom. Svrha ove terapije je da omogući adekvatniju inicijalnu procenu postoperativnog statusa i preciznije praćenje pacijenata. Adjuvantna terapija se primenjuje kod pacijenata sa određenim patohistološkim faktorima rizika i ovom terapijom se mogu uništiti potencijalno zaostale, okultne tumorske ćelije koje nisu odstranjene za vreme operacije. Cilj adjuvantne terapije je smanjenje stope rizika od recidiva uz poboljšanje preživljavanja bez bolesti (eng. *disease free survival-DFS*) kao i poboljšanje preživljavanja bez progresije ( engl. *progression free survival- PFS*). Terapija poznate bolesti ima za cilj iradijaciju perzistentnih ili rekurentnih fokusa PTK s namerom da popravi OS, DFS i PFS pacijenata. RAJ terapija poznate bolesti može se primeniti u cilju lečenja bolesti ili palijativno (90).

Doza RAJ terapije koju pacijenti dobijaju takođe zavisi od cilja koji njom želimo da postignemo. Tako se u slučaju primene ablativne RAJ terapije uglavnom daju niske doze u opsegu od 1,1-1,85 GBq. Za adjuvantnu terapiju preporučene doze iznose 1,85-5,55 GBq, dok se najviše doze RAJ daju pacijentima sa poznatom bolešću i one se u zavisnosti od toga da li se radi o lokoregionalnoj ili metastatskoj bolesti kreću između 3,7-7,4 GBq (91).

### 1.5.2.1 Aktuelne kontroverze u primeni terapije radioaktivnim jodom

Još uvek ne postoji zvanično usvojen konsenzus o primeni RAJ terapije kod pacijenata sa DTK. Iako se većina kliničara u onkološkom pristupu oslanja na smernice aktuelnih vodiča, kod pacijenata sa DTK izazov predstavlja postojanje velikog broja vodiča izdatih od strane asocijacija za nuklearnu medicinu, endokrinologiju i hirurgiju, čije su preporuke često neusaglašene (Slika 4) (92). Stoga ostaje nejasno koje od ovih predloga treba slediti kako bi se obezbedilo najefikasnije lečenje pacijenata. Upravo do ovakvog zaključka došli su i Frangos i sar. koji su pokazali da se poštujući smernice tri različita vodiča, ATA 2009, NCCN i EANM (engl. *European Association of Nuclear Medicine*) za istu grupu pacijenata dobijaju potpuno različite preporuke o potrebi za RAJ tretmanom (93).

Dileme o primeni RAJ terapije povećane su nakon objavljivanja ATA 2015 smernica, koje su dovele do značajne deeskalacije terapijskih protokola kod pacijenata sa DTK. Prema ovom vodiču potreba za RAJ terapijom se određuje na osnovu postoperativne klasifikacije pacijenata u jednu od tri ATA grupe rizika, pri čemu je rutinska primena RAJ terapije preporučena samo pacijentima sa visokim rizikom od recidiva. Pacijentima sa niskim ATA rizikom RAJ terapija se gotovo uopšte ne preporučuje, dok je za pacijente u srednjoj grupi rizika data preporuka „razmotriti“ (46). Ovakvi stavovi su naišli na brojna neslaganja, naročito od strane evropskih autora (62,94). Naime, jedine ATA preporuke podržane u svim aktuelnim vodičima tiču se obavezne adjuvantne terapije u visokoj grupi rizika i potpunog izostavljanja RAJ terapije u veoma niskoj grupi rizika (uni/multifokalnih DTK manjih od 1 cm) (6,77,78,95,96). Za sve ostale slučajeve klasifikovane kao niska i srednja grupa

rizika, koji predstavljaju oko 70% svih pacijenata, konsenzus o potrebi za ablativnom ili adjuvantnom RAJ terapijom još uvek nije postignut.

American Thyroid Association (ATA)	2015 American Thyroid Association Management Guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association Guidelines Task Force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer
Japan Associations of Endocrine Surgeons	The revised clinical practice guidelines on the management of thyroid tumors by the Japan Associations of Endocrine Surgeons: core questions and recommendations for treatments of thyroid cancer
Korean Thyroid Association	The Revised 2016 Korean Thyroid Association Guidelines for thyroid nodules and cancers: differences from the 2015 American Thyroid Association Guidelines
European Association of Nuclear Medicine (EANM)	Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer
Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (SNMMI)	The SNMMI practice guideline for therapy of thyroid disease with <sup>131</sup> I 3.0
American Association of Clinical Endocrinologists (AACE)	AACE/AAES MEDICAL/SURGICAL guidelines for clinical practice: management of thyroid carcinoma
American College of Endocrinology (ACE)	American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Disease State Commentary: managing thyroid tumors diagnosed as noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features
American Association of Endocrine Surgeons (AAES)	
American Association of Clinical Endocrinologists (AACE)	
American College of Endocrinology (ACE)	
Italian consensus	Italian consensus on diagnosis and treatment of differentiated thyroid cancer: joint statements of six Italian societies
Italian Thyroid Association, Medical Endocrinology Association, Italian Society of Endocrinology, Italian Association of Nuclear Medicine Molecular Imaging, Italian Society of Unified Endocrine Surgery, Italian Society of Anatomic Pathology and Diagnostic Cytology	
Spanish Society of Medical Oncology	SEOM clinical guideline thyroid cancer (2019)
British Thyroid Association	Guidelines for the management of thyroid cancer
European Thyroid Association (ETA)	European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium 2019 European Thyroid Association Guidelines for the treatment and follow-up of advanced radioiodine-refractory thyroid cancer
European Society for Medical Oncology (ESMO)	Thyroid cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up
National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	NCCN clinical practice guidelines in Oncology Thyroid carcinoma

**Slika 4.** Spisak aktuelnih vodiča za dijagnostiku i lečenje tiroidnog karcinoma. Preuzeto iz Frangos i sar. (92)

Nekoliko retrospektivnih studija dovelo je u pitanje korist primenjene RAJ terapije kod pacijenata niskog rizika imajući u vidu njihov visok DSS i male stope recidiva (97–99). Takođe, rezultati skoro publikovane prospektivne, randomizovane kliničke studije (*ESTIMABL 2*) su pokazali da nakon trogodišnjeg praćenja nije bilo razlike u terapijskom odgovoru između pacijenata niskog rizika (T1, No/Nx, Mx) koji su dobili RAJ (1,1 GBq) u odnosu na one koji su lečeni samo totalnom tiroidektomijom sa ili bez profilaktičke LND (100). Naravno, imajući u vidu indolentnu prirodu PTK, recidiv se u ovoj grupi pacijenata može javiti i decenijama nakon primarnog lečenja i neophodno je dugoročno praćenje koje bi potvrdilo rezultate ove studije (101).

U nedostatku jasnih dokaza većina evropskih vodiča i dalje savetuje RAJ terapiju kod tumora niske grupe rizika većih od 2 cm, s obzirom da su oni češće povezani sa agresivnijim biološkim ponašanjem (6,78,95,96,102–104). Razlog za takvu odluku ogleda se u činjenici da se ATA klasifikacija uglavnom bazira na patohistološkim podacima dobijenim analizom primarnog tumora dok se status LN kao i status udaljenih metastaza najčešće označavaju kao nepoznati (Nx i Mx) što može dovesti do propuštanja regionalnih ili udaljenih metastaza u ranom toku bolesti (105). S druge strane, RAJ terapija omogućava primenu postterapijske scintigrafije celog tela (engl. *Whole body*

scan – WBS) koja kada se koristi u kombinaciji sa SPECT/CT-om (engl. *Single Photon Emission Computed Tomography/Computed Tomography*) predstavlja visoko senzitivnu i specifičnu dijagnostičku proceduru kojom se može vizualizovati jodavidno tkivo i van tiroidne lože (96,106). Na ovaj način se omogućava ponovna stratifikacija pacijenata uz prilagođavanje terapijskog i dijagnostičkog plana.

Drugi najčešći argument za primenu RAJ terapije jeste mogućnost preciznijeg određivanja vrednosti Tg. Tireoglobulin je glikoprotein deponovan u folikularnim tiroidnim ćelijama i koristi se kao supstrat za sintezu tiroidnih hormona (107). Proizvodnja Tg je ograničena samo na normalne i maligne ćelije DTK što ga čini pogodnim za procenu progresije bolesti, detekciju recidiva i odgovora na sprovedeno lečenje (96). Međutim, Tg se može smatrati potencijalnim tumorskim markerom jedino nakon sprovedene RAJ terapije jer se na taj način omogućava eliminacija benignih tiroidnih ostataka koji su pored kancerskih ćelija najčešći uzrok njegovih povišenih vrednosti (108).

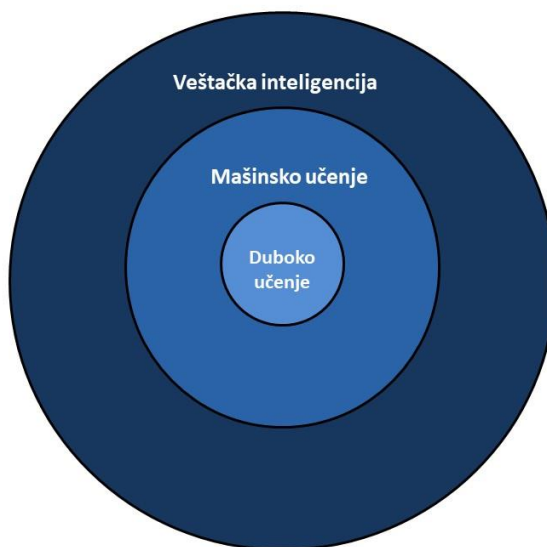
Kod pacijenata klasifikovanih kao srednja ATA grupa problem je potpuno suprotne prirode. Naime, kako je ATA vodič dao preporuku „razmotriti“, gotovo svi evropski vodiči su u nedostatku jasnih dokaza protiv RAJ terapije dali preporuku za njenu primenu (6,78,95,96,102–104). Kako se rizik od recidiva kod ovih pacijenata kreće između 3-22%, jasno je da se radi o heterogenoj grupi tumora koja se ne može lečiti na isti način (40). Takođe, treba imati u vidu da se kod pacijenata u srednjoj ATA grupi često primenjuje opsežniji hirurški tretman što znači da postoji velika verovatnoća da su oni već izlečeni i da ne postoji potreba za dodatnom RAJ terapijom, ili ako postoji da je potrebno primeniti ablativnu a ne adjuvantnu dozu (48). Rutinska primena RAJ terapije može dovesti do prekomernog tretmana (engl. *overtreatment*), bez jasnog benefita za pacijente.

Prepoznajući ove probleme, Evropska tiroidna asocijacija (ETA), EANM, ATA i Društvo za nuklearnu medicinu i molekularni imidžing (engl. *Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*), doneli su 2019. godine zajednički dokument kojim su kroz devet tačaka dali smernice za donošenje odluka o RAJ tretmanu (90). Prema njihovom konsenzusu, kandidati za RAJ terapiju su svi pacijenti koji nakon operacije pokazuju znake perzistentne bolesti, bez obzira na primarnu ATA klasifikaciju. Pacijenti koji po završenom hirurškom lečenju nemaju patohistološku, biohemijsku ili radiološku potvrdu bolesti mogu biti kandidati za praćenje, ablativnu ili adjuvantnu RAJ terapiju. Dakle, odluku o terapiji treba doneti na osnovu procene postoperativnog statusa bolesti a ne na osnovu ATA grupe rizika. Međutim, kako su sami autori zaključili, ne postoje jasno definisane smernice za postoperativnu procenu perzistentne bolesti, te je potrebno da multidisciplinarni timovi uspostave svoje lokalne standarde, uzimajući u obzir ne samo patohistološku klasifikaciju pacijenata već i kvalitet i dostupnost hirurškog lečenja, kvalitet pre- i postoperativnih radioloških metoda kao i preferencije samih pacijenata (90). Nažalost, ove preporuke su podložne različitim interpretacijama i kao takve još uvek nisu široko podržane od strane tiroidnih udruženja (109).

## 1.6 Veštačka inteligencija i mašinsko učenje

U nedostatku adekvatnih sistema za procenu postoperativnog rizika za perzistentnu ili rekurentnu bolest kod pacijenata sa PTK, postoji težnja za pronalaženjem dodatnih prediktivnih faktora koji bi omogućili personalizaciju terapijskog tretmana, u smislu povećanja njegove efikasnosti kod visoko rizičnih pacijenata i izbegavanje nepotrebne terapije kod pacijenata kojima ona nije potrebna.

Iako je pojedinačni efekat različitih faktora rizika ispitivan u ranijim istraživanjima, mali broj studija je pokušao da razvije modele kojim bi svi oni bili obuhvaćeni u cilju efikasnije stratifikacije. Među njima, posebnu pažnju privukli su sistemi veštačke inteligencije (eng. *Artificial Intelligence* – AI). Najšira definicija AI podrazumeva sposobnost „mašine“ (računarskog sistema ili algoritma) da imitira ljudsku inteligenciju (110). Ona takođe obuhvata područja mašinskog učenja (engl. *Machine Learning* – ML) i dubokog učenja (engl. *Deep Learning*) (Slika 5).



**Slika 5.** Veštačka inteligencija i njeni elementi

Mašinsko učenje je deo AI i predstavlja skup različitih računarskih tehnika koje omogućavaju kompjuterskim sistemima da donose zaključke bez potrebe za direktnim programiranjem. ML sistemi imaju sposobnost da analiziraju veliki broj podataka, uoče zakonitosti koje vladaju među njima a zatim izvode relevantne zaključke na osnovu stečenog iskustva (110). Prema prirodi problema učenja ML sistemi se mogu podeliti na tri osnovna tipa: 1) nadgledano učenje (engl. *Supervised Learning*); 2) nenadgledano učenje (engl. *Unsupervised Learning*); i 3) učenje uz podsticaje (engl. *Reinforcement Learning*).

Nadgledano učenje predstavlja najznačajniji tip ML-a u medicini. Osnovna karakteristika nadgledanog učenja je da se algoritmu daju na uvid podaci o ulaznim varijablama (engl. *features*) kao i podatak o ishodu od interesa (engl. *outcome*) kako bi on naučio odnose među njima a zatim stečeno znanje iskoristio za klasifikaciju novih podataka (111). Ovaj proces se zove obuka ili trening. Na primer, ukoliko želimo da predvidimo da li pacijent ima metastazu u LN vrata algoritmu ćemo dati karakteristike pacijenata kao što su starost, pol i veličina tumora (ulazne varijable), ali ćemo mu dati i informaciju da li su kod pacijenata sa ovim karakteristikama zaista patohistološki dokazane LNM ili ne (ishod od interesa). Tokom obuke, algoritam će analizirati ovaj skup podataka kako bi identifikovao određene obrasce među karakteristikama pacijenata koji su razvili LNM i onima koji to nisu. Kada se obuka završi, algoritmu će biti predstavljeni samo ulazni podaci o novom pacijentu a on će vršiti predikciju o tome da li taj pacijent ima ili nema LNM na osnovu prethodno stečenog iskustva. Nadgledano ML može se koristiti za probleme klasifikacije i kada je ishod od interesa

predstavljen kao kategorija ili klasa, ali i za probleme regresije kada je ishod od interesa predstavljen kontinualnom numeričkom vrednošću (112).

U nenadgledanom učenju algoritmu nisu predstavljeni podaci o ishodu od interesa već mu je ostavljeno da sam otkrije određene odnose i zakonitosti koje vladaju među ulaznim varijablama (113). Jedna od najčešće korišćenih tehnika nenadgledanog učenja u medicini je klasterizacija (engl. *clustering*) kojom se različiti elementi svrstavaju u grupe (klasterne), tako da se u okviru svakog klastera ostvari maksimalna moguća sličnost između elemenata koji tom klasteru pripadaju a da se pritom ostvari najveća moguća razlika između elemenata koji pripadaju različitim klasterima (114). Nenadgledano učenje je posebno korisno kada želimo da analiziramo strukturu velikih baza podataka jer nam može pomoći da otkrijemo skrivene obrasce u podacima bez prethodnog definisanja tačnih klasifikacija ili ciljeva.

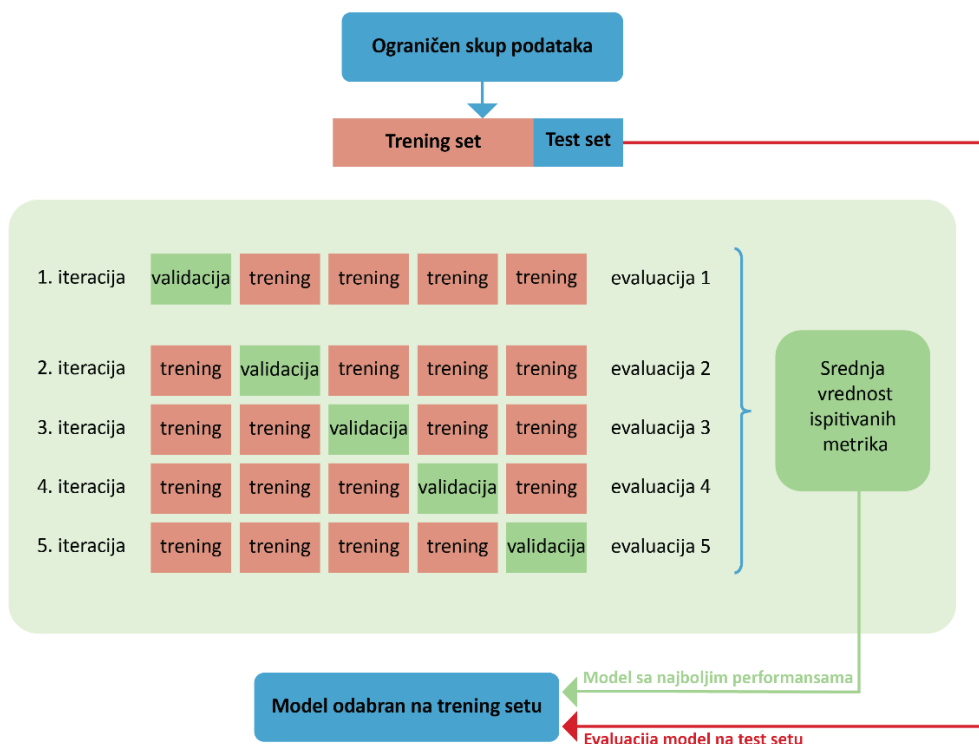
Učenje uz podsticaje se najopštije rečeno nalazi između prethodna dva pristupa. Naime za ovaj tip ML-a je karakteristično postojanje agenta (algoritma) koji istražuju okolinu u kojoj se nalazi. Ovi agenti preuzimaju različite akcije a posledica svake akcije je nagrada ili kazna koju agent može da dobije. Nagrada se dobija kada određena akcija doprinosi postizanju cilja a kazna kada akcija ne vodi željenom ishodu. Na ovaj način, tokom dužeg perioda vremena, agent uči, shvata zavisnosti između preduzete akcije i njenih posledica i pokušava da pronađe najbolju strategiju kako bi maksimalno povećao mogućnost nagrade i smanjio kaznu (115).

### 1.6.1 Fundamentalni aspekti procesa nadgledanog mašinskog učenja

Prvi korak u razvoju ML modela jeste priprema baze podataka (engl. *pre-processing*). Ovaj proces podrazumeva tehnike poput: normalizacije i standardizacije podataka, identifikacije i popunjavanja nedostajućih podataka, kodiranja kategorijalnih varijabli i analize kolinearnosti. Aktivnosti koje se preduzimaju u toku pripreme baze usmerene su ka popravljaju kvaliteta sirovih podataka čime se omogućava preciznija analiza i efikasnija obuka ML algoritama (112,116).

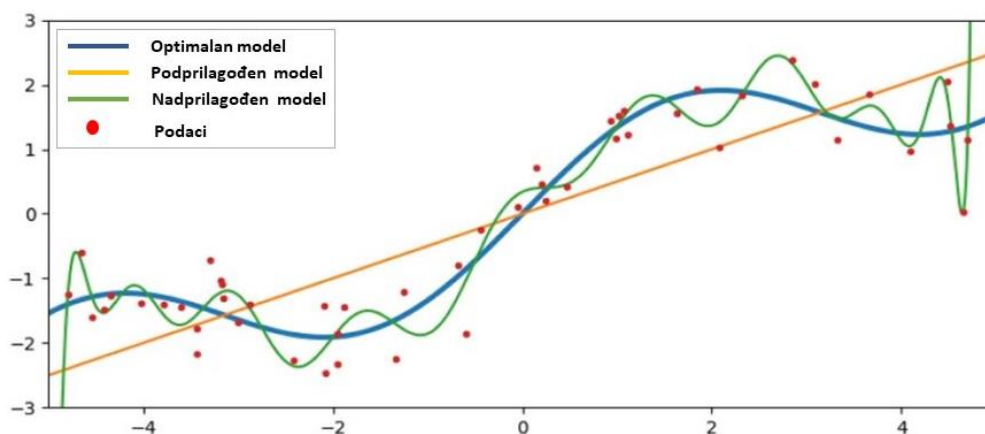
Sledeći korak sastoji se od podele podataka na tri skupa: trening, validacioni i test skup. Tipično, trening skupu pripada 70-80% podataka, 10-15% podataka se koristi za validaciju i isto toliko podataka ulazi u test skup. Podela na ove skupove vrši se metodom slučajnog izbora (117). Trening skup se koristi za obuku ML algoritma pri čemu algoritam analizira i obrađuje ulazne varijable učeći na taj način obrasce koje postoje između njih i ishoda od interesa. Nakon završetka obuke, koristimo validacioni set na kom se vrši optimizacija hiperparametara i procena efikasnosti različitih ML algoritama kako bismo odabrali onaj sa najboljim performansama. Konačno, odabrani ML model se testira na potpuno nezavisnom skupu podataka, test skupu, kom model nije bio prethodno izložen. Test set omogućava procenu performansi odabranog ML modela upoređivanjem rezultata njegove predikcije sa različitim referentnim modelima poput zlatnog standarda (117,118).

Prethodno opisana podela se koristi u idealnom slučaju, kada originalna baza sadrži dovoljan broj podataka. Nažalost, u medicinskim istraživanjima se vrlo često susrećemo sa malim bazama čija podela na tri skupa može rezultirati smanjenjem dostupnih informacija za obuku što u krajnjoj liniji rezultira lošijim performansama odabranog ML modela. Radi prevazilaženja ovog problema koriste se alternativne tehnike od kojih je u medicini najčešća, *k-fold* unakrsna validacija (engl. *k-fold cross-validation*) (112). Dakle, baza podataka se najpre podeli na trening i test skup a zatim se trening skup primenom *k-fold* unakrsne validacije deli na *k* delova, koji se nazivaju slojevima (engl. *fold*) ili grupama. Na primer, kada koristimo 5-ostruku unakrsnu validaciju, trening set se deli na 5 grupa. Zatim se svaka od ovih grupa deli na trening i validacione podgrupe, tako što se za trening koriste četiri podgrupe (*k-1*) a jedan deo se koristi za testiranje. Ovaj postupak se ponavlja *k* puta, odnosno, u našem primeru 5 puta, pri čemu se pri svakom ciklusu ponavljanja (iteraciji) različita podgrupa koristi za testiranje. Performanse modela se izračunavaju na kraju svake iteracije a njihova srednja vrednost se uzima kao reprezentativna mera sveukupne evaluacije ML modela (112,118). Postupak unakrsne validacije je prikazan na Slici 6.



**Slika 6.** Postupak odabira modela mašinskog učenja korišćenjem 5-struke unakrsne validacije

Praktično, primena k-fold unakrsne validacije omogućava efikasno korišćenje podataka sadržanih u trening skupu. Višestrukim korišćenjem trening podataka u različitim iteracijama, unakrsna validacija pruža ML modelu više mogućnosti za učenje i omogućava ispitivanje performansi, što može ukazati na moguće probleme s nadprilagođenjem (engl. *overfitting*) i podprilagođenjem (engl. *underfitting*). Nadprilagođenje se javlja u situaciji kada model postane previše kompleksan što posledično povećava njegovu osetljivost na gotovo svaku promenu koja se dešava u trening skupu. Takav model umesto da uhvati suštinske obrasce među podacima često pokušava da nauči svaki detalj ili informaciju iz trening skupa, čak i one koje možda nemaju značajan doprinos za dati skup podataka. Kada se nadprilagođeni model izloži novom skupu podataka on pokazuje loše performanse jer je i suviše specifičan za trening podatke i teško se prilagođava nepoznatim situacijama. S druge strane, podprilagođenje se javlja kada su modeli previše jednostavni ili kada trening set sadrži ulazne varijable koje ne pružaju dovoljno informacija o obrascu koji model treba da nauči kako bi predvideo ishod od interesa. Podprilagođeni modeli pokazuju loše performanse kako na trening skupu tako i na novim podacima (100,103,106). Slika 7 prikazuje primere ML modela sa nad i podprilagođenjem.



**Slika 7.** Primeri optimalnog, podprilagođenog i nadprilagođenog modela. Preuzeto i adaptirano prema Lo Vercio i sar. (112)



U medicinskim istraživanjima se zbog najčešće malog broja uključenih pacijenata čiji se podaci karakterišu visokom dimenzionalnošću i kompleksnošću, mnogo češće suočavamo s problemom nadprilagođenja. Nadprilagođen model se karakteriše nepouzdanim predikcijama i ne može se adekvatno iskoristiti u kliničkoj praksi. Stoga se kao potencijalno rešenje prepoznaje pravilna kontrola nadprilagođenja putem optimizacije hiperparametara, što se često postiže kroz proces unakrsne validacije. Hiperparametri predstavljaju ključne konfiguracije ML modela koje se ne mogu direktno naučiti iz trening podataka već ih sam korisnik postavlja pre početka procesa treniranja modela (117). Optimizacija hiperparametara predstavlja proces u kom se ispituju različite kombinacije vrednosti hiperparametara u cilju pronalaženja onih kojima se ostvaruju najbolje performanse na validacionom skupu podataka. Ovaj proces se odvija tako što se za određenu vrednost hiperparametara prvo vrši treniranje modela na trening skupu a zatim se za tu konkretnu vrednost vrši i procena performansi modela na validacionom skupu. Proces se zatim iterativno ponavlja za svaku vrednost hiperparametara i vrši se njihovo međusobno poređenje sve dok se ne pronađe kombinacija koja daje najbolje rezultate na setu za validaciju. Tokom optimizacije istražuju se i postavke koje imaju za cilj regularizaciju složenosti modela, čime se vrši smanjenje stepena nadprilagođenja i osigurava adekvatna generalizacija i pouzdana predikcija (119). Na kraju, optimalne vrednosti hiperparametara se koriste kao krajnja konfiguracija ML modela koja se dalje primenjuje na test skupu podataka.

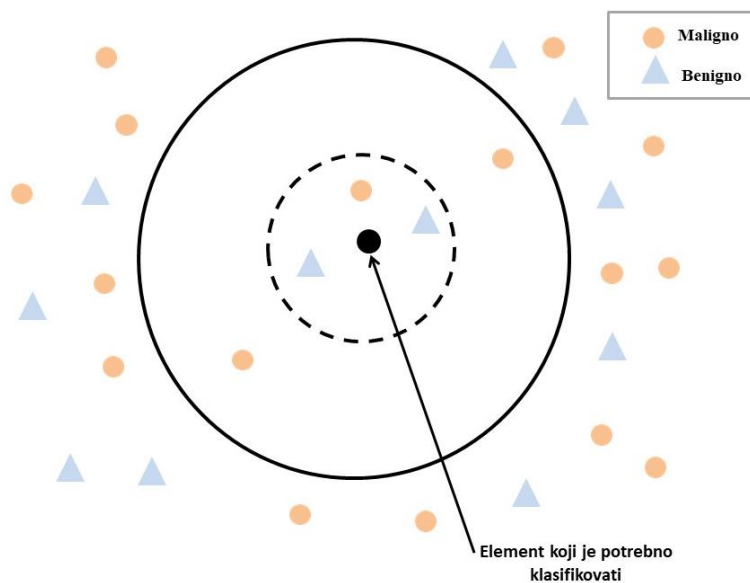
Nakon što je finalni ML model evaluiran na test setu obično se pristupa analizi faktora rizika i njihovom uticaju na predikciju ishoda od interesa. U ovu svrhu koriste se metode objašnjivog mašinskog učenja (engl. *Explainable machine learning*) koje vrše kvantifikaciju uticaja svake ulazne varijable i na taj način nastoje da objasne odluku donetu od strane ML modela. Metode objašnjivog mašinskog učenja dodeljuju numeričke vrednosti varijablama kako bi se omogućilo njihovo rangiranje. Varijable sa višim vrednostima su ujedno i one varijable koje imaju najveći pojedinačni uticaj na proces donošenja odluke (120).

Jedna od najčešće korišćenih metoda ovog tipa je SHAP (engl. *Shapley Additive Explanations*) analiza koja se zasniva na primeni Shaply vrednosti. Koncept Shaply vrednosti inspirisan je teorijom igara (engl. *Game theory*) i njihova osnovna svrha je da odrede doprinos svakog faktora u modelu kako bi se odredili oni sa najvećim uticajem. Ove vrednosti se računaju iterativno, tako što se u obzir uzimaju sve moguće kombinacije faktora od interesa kao i njihov redosled (120,121). Na primer, ukoliko hoćemo da odredimo značaj sledećih varijabli: 1) godine, 2) pol i, 3) veličina tumora, analiziraćemo kako se predikcija koju ML model pravi menja kada se svakoj od ovih varijabli dodaju ili oduzimaju druge dve. Ovaj proces se ponavlja sve dok se ne iskoriste sve moguće kombinacije prisustva/odsustva varijabli i njihovog redosleda. Na kraju svake kombinacije dobijamo Shaply vrednost za određenu varijablu, a njihova srednja vrednost preračunata na osnovu svih mogućih kombinacija predstavlja konačan Shaply ispitivane varijable. SHAP analiza omogućava sveobuhvatan uvid u doprinos svake, pojedinačne varijable uzimajući u obzir i njihove međusobne interakcije.

## 1.6.2 Modeli nadgledanog mašinskog učenja korišćeni u ovom istraživanju

### 1.6.2.1 Algoritam $K$ -najbližih suseda

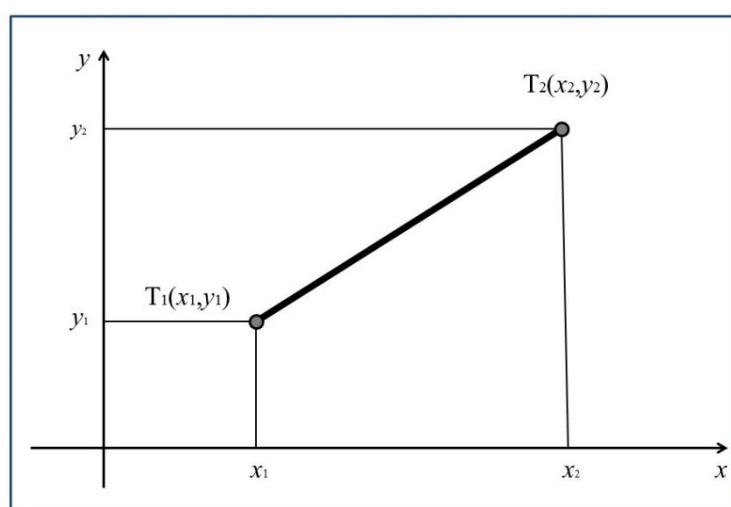
Algoritam  $K$ -najbližih suseda (engl. *K-Nearest Neighbors* -  $K$ -NN) je jedan od najpoznatijih klasifikatora iz oblasti nadziranog učenja. Zasnovan je na jednostavnoj ideji da bi slični elementi trebalo da se nalaze u neposrednoj blizini, pri čemu se njihova sličnost utvrđuje na osnovu merenja međusobne udaljenosti ovih elemenata. Iako se  $K$ -NN može koristiti i za rešavanje regresionih problema, najčešće se pak primenjuje kao klasifikacioni algoritam i izlazni rezultat algoritma je pripadnost posmatranog elementa određenoj klasi. O pripadnosti elementa određenoj klasi odlučuju njegovi susedi glasanjem. Element se dodeljuje klasi koja je najčešća među njegovih  $k$  suseda, pri čemu je  $k$  pozitivan, ceo broj (112).



**Slika 8.** Princip rada algoritma  $K$ -najbližih suseda

Na Slici 8 prikazan je proces klasifikacije pomoću  $K$ -NN algoritma. Pretpostavimo da je potrebno klasifikovati novog pacijenta sa tumorom koji je na slici predstavljen malim, crnim krugom. Po proučavanju karakteristika ovog elementa možemo da ga pridružimo ili klasi benignih tumora (trouglovi) ili klasi malignih tumora (krugovi). Slučaj kada je, na primer,  $k = 3$  označava situaciju u kojoj o klasifikaciji ovog elementa odlučuju njegova tri najbliža suseda. Njegova tri najbliža suseda su dva trougla i jedan krug (manja kružnica, prikazana isprekidanom linijom). Kako se u ovom manjem krugu nalaze dva trougla i jedna krug, posle “glasanja”, koje se završilo rezultatom 2:1 u korist trouglova, donosi se odluka da se novi element svrsta u trouglove odnosno u klasu malignih tumora. U slučaju kada je  $k = 5$ , odluku o klasifikaciji novog elementa donosi njegovih 5 najbližih suseda (veća kružnica, prikazana punom linijom). U ovom slučaju bi, posle glasanja sa rezultatom 3:2 u korist krugova, element bio svrstan u klasu benignih tumora. Kada postoje dve moguće klase, potrebno je obezbediti bar 50% glasova najbližih suseda da bi element pripao određenoj klasi.

Za merenje rastojanja između pojedinih elemenata moguće je koristiti različite metrike. Najčešće se koristi Euklidska razdaljina ili Euklidska metrika (122). Za dve dvodimenzionalne tačke  $T_1(x_1, y_1)$  i  $T_2(x_2, y_2)$  razdaljina se računa na sledeći način (Slika 9):



**Slika 9.** Euklidsko rastojanje između tačaka  $T_1(x_1, y_1)$  i  $T_2(x_2, y_2)$

$$\text{Euklidska razdaljina} = \sqrt{(x_2 - x_1)^2 + (y_2 - y_1)^2}$$

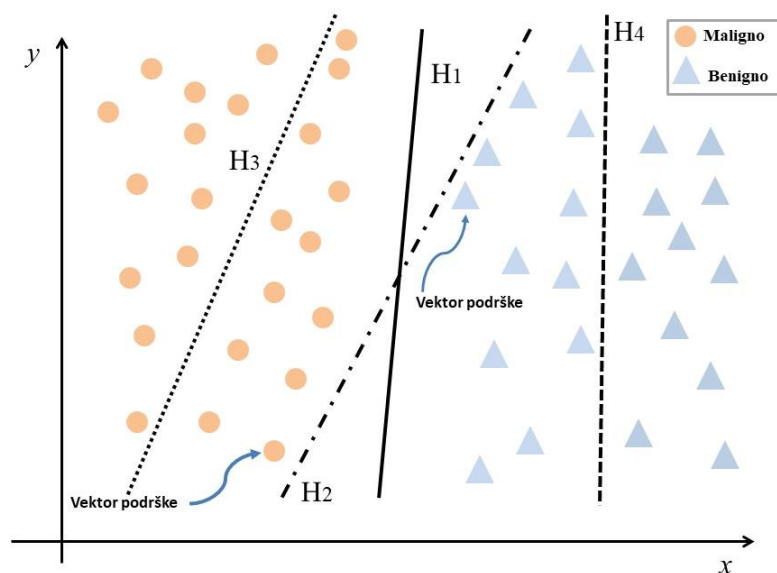
U slučaju kada je svaki element okarakterisan sa ukupno  $n$  atributa, Euklidska razdaljina je jednaka:

$$\text{Euklidska razdaljina} = \sqrt{\sum_{i=1}^n (x_i - y_i)^2}.$$

Važno je napomenuti da postoji veliki broj različitih metrika poput koje se mogu primeniti u zavisnosti od specifičnosti klasifikacionog problema.

### 1.6.2.2 Metod potpornih vektora

Metod potpornih vektora (engl. *Support Vector Machines* - SVM) predstavljaju algoritam koji kao osnovne ulazne podatke koristi raspoložive informacije o pripadnosti objekata jednoj od dve moguće klase. U okviru SVM algoritma se identifikuje optimalna granica odlučivanja, hiperravan, na osnovu koje se, na najbolji mogući način, podaci dele u dve klase. Hiperravan predstavlja generalizaciju koncepta ravni, odnosno predstavlja ravan u višedimenzionalnom prostoru (123). Klasifikacija novih primera se zatim vrši na osnovu toga sa koje strane hiperravni se ti primeri nalaze. Teoretski je moguće nacrtati više hiperravni između dve klase kao što je prikazano na Slici 10.

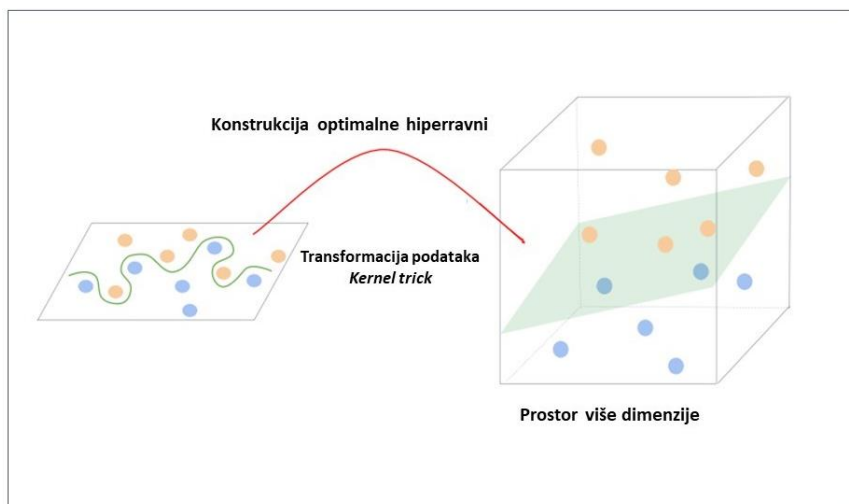


**Slika 10.** Princip rada algoritma potpornih vektora

Kao što vidimo sa Slike 10, hiperravni  $H_3$  i  $H_4$  uopšte ne razdvajaju klase dok hiperravni  $H_1$  i  $H_2$  razdvajaju klase, ali sa različitim preciznošću. Kako bismo utvrdili koja hiperravan je bolja koristimo tzv. vektore podrške (engl. *support vectors*). Vektori podrške predstavljaju tačke, među raspoloživim podacima, koje su najbliže hiperravni. Ove tačke su najznačajnije za klasifikovanje novih podataka s obzirom da se svaka druga tačka klasifikuje na osnovu svog položaja u odnosu na vektore podrške. Nakon što odredimo vektore podrške određujemo njihovo rastojanje od hiperravni odnosno marginu. Šira margina, odnosno veće rastojanje vektora od hiperravni omogućava bolje razdvajanje klasa, tako da je u primeru sa slike optimalna hiperravan  $H_1$  (124). Dakle hiperravan  $H_1$  na najbolji način deli podatke u dve klase, tako da su pacijenti s malignom bolešću s jedne a pacijenti s benignom bolešću s druge strane ravni. Kada se pojavi novi pacijent koji bi trebalo da bude klasifikovan, moramo da utvrdimo na kojoj strani hiperravni se nalazi tačka koja predstavlja tog pacijenta. Ako je tačka u oblasti gde se nalaze pacijenti sa malignom bolešću, tada će novi pacijent biti klasifikovan u grupu sa malignom bolešću i obrnuto.

Ukoliko naši podaci nisu linearno razdvojivi, što je čest slučaj u onkološkim analizama, koristi se tehnika poznata kao *kernel trick*. Ova tehnika podrazumeva upotrebu matematičkih funkcija koje

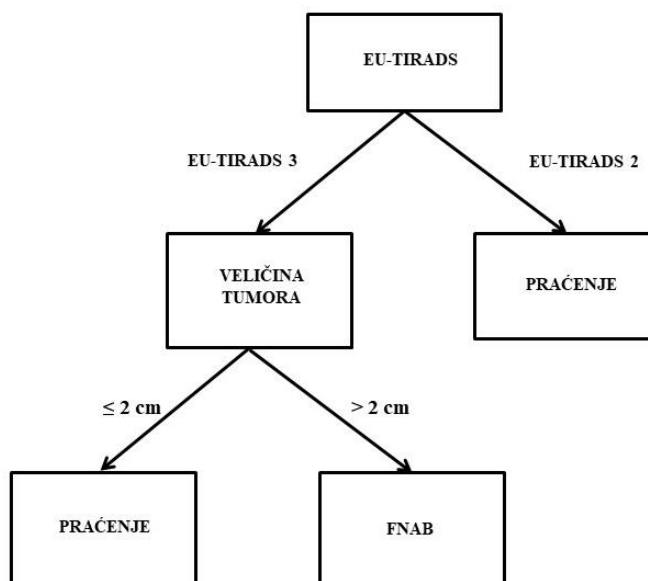
transformišu podatke u prostor više dimenzije, što omogućava SVM klasifikatoru da pronađe optimalnu hiperravan i efikasno klasifikuje podatke (Slika 11) (118,124).



**Slika 11.** Konstrukcija optimalne hiperravni. Preuzeto i adaptirano iz Badillo i sar. (118)

### 1.6.2.3 Stablo odlučivanja

Stablo odlučivanja (engl. *Decision Tree* - DT) je klasifikator iz oblasti nadgledanog učenja, koji se sastoji od početnog čvora odnosno korena, grana, čvorova odlučivanja i listova. Konstrukcija DT počinje od korena, koji predstavlja karakteristiku pacijenta na osnovu koje se stablo dalje deli. Karakteristika sadržana u korenu obično poseduje najveći diskriminatorni potencijal koji omogućava razdvajanje podataka na različite grupe. Na osnovu ove karakteristike vrši se testiranje, a rezultati testa određuju granu kojom se podaci dalje klasifikuju. Grane vode do čvorova odlučivanja u kojima se sada nalazi druga karakteristika čijim se testiranjem omogućava nova podela pacijenata. Ovaj postupak se ponavlja sve dok se ne dođe do krajnjeg ishoda klasifikacije, odnosno do čvora iz kog dalje ne izlaze grane (list), (112,125). Na Slici 12 prikazan je jednostavan primer konstrukcije DT u postupku dijagnoze novootkrivenog nodusa u štitastoj žlezdi.



**Slika 12.** Postupak rada stabla odlučivanja. Skraćenica: EU-TIRADS: *European Thyroid Imaging Reporting and Data System*; FNAB: *Fine Needle Aspiration Biopsy*

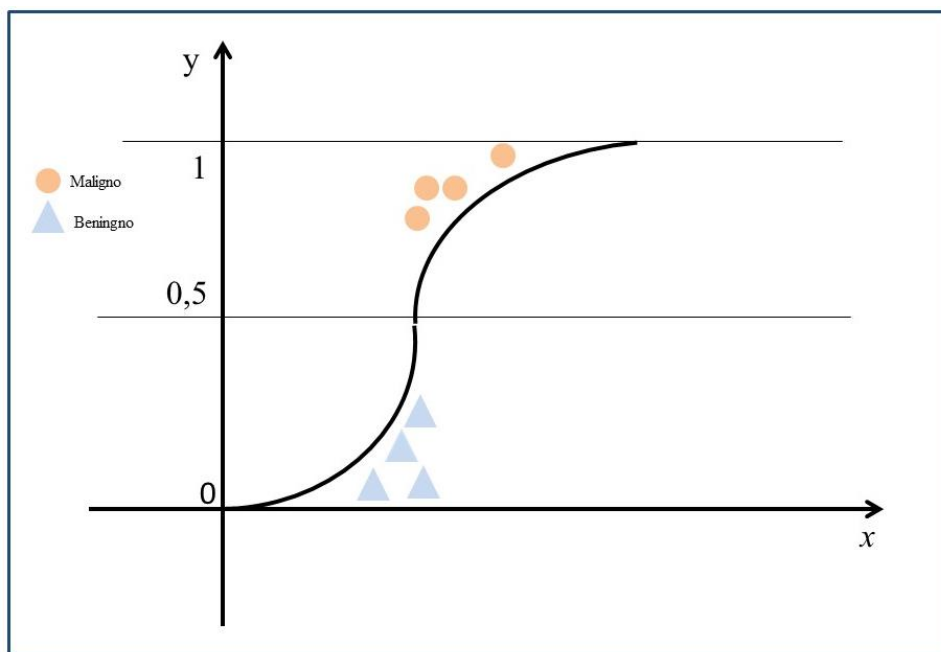
Na našem primeru, prvi kriterijum podele (koren stabla) određen je EU-TIRADS klasifikacijom. Na osnovu rezultata EU-TIRADS klasifikacije pacijenti su podeljeni u jednu od dve klase, EU-TIRADS 2 ili EU-TIRADS 3 (grane stabla). Ukoliko je EU-TIRADS bio 2, pacijenti su upućeni na dalje praćenje. Ukoliko je rezultat bio EU-TIRADS 3 grana nas je vodila do čvora odlučivanja koji je u našem primeru predstavljen veličinom tumora. Zatim je rađeno novo testiranje na osnovu veličine tumora pri čemu su pacijenti ponovo podeljeni u dve klase. Pacijenti sa tumorom većim od 2 cm su dalje upućeni na FNAB a ostalim pacijentima je predloženo praćenje. Praćenje i FNAB biopsija predstavljaju krajnji ishod naše klasifikacije, odnosno listove našeg stabla.

#### 1.6.2.4 Logistička regresija

Logistička regresija (engl. *Logistic Regression* - LR) nam omogućava da izračunamo verovatnoću sa kojom objekat odnosno individua pripada određenoj klasi. Ova vrsta regresionog modela najčešće se koristi za binarnu klasifikaciju, pri čemu zavisno promenljiva  $y$  može da uzme vrednosti tipa da/ne, istina/laž, ima/nema itd. U slučaju binarne logističke regresije, zavisno promenljiva  $y$  se tretira kao slučajna promenljiva, raspoređena po Bernulijevoj raspodeli verovatnoća. Zavisno promenljiva  $y$  se definiše na sledeći način:

$$y = \begin{cases} 0, & \text{u slučaju da pacijent nema metastaze} \\ 1, & \text{u slučaju da pacijent ima metastaze} \end{cases}$$

LR se često koristi za predikciju rizika da pacijent oboli od određene bolesti. Predikcija se vrši na osnovu uočenih karakteristika i nalaza pacijenta (starost, pol, laboratorijske analize itd.). Logistička funkcija je sigmoidna funkcija (karakterističnog oblika latiničnog slova "S"), koja za bilo koju realnu vrednost nezavisno promenljive  $x$  izračunava vrednost zavisno promenljive  $y$  u intervalu između nula i jedan (Slika 13) (126).



**Slika 13.** Binarna klasifikacija tumora (benigno/maligno) upotrebom logističke funkcije

## 2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

1. Ispitati senzitivnost, specifičnost i ukupnu tačnost različitih modela mašinskog učenja u predikciji limfonodalnih metastaza kod papilarnog karcinoma štitaste žlezde
2. Ispitati senzitivnost, specifičnost i ukupnu tačnost različitih modela mašinskog učenja u predikciji odgovora na terapiju radioaktivnim jodom uz ispitivanje prediktivne vrednosti genetičkog markera *BRAF* V600E kod papilarnog karcinoma štitaste žlezde
3. Ispitati dijagnostičku tačnost modela mašinskog učenja u donošenju odluke o terapiji radioaktivnim jodom, kao i odluke o primeni adekvatne terapijske doze kod pacijenata sa papilarnim karcinomom štitaste žlezde
4. Uporediti dijagnostičke performanse različitih modela mašinskog učenja kako bi se odredio model koji ima najveću dijagnostičku tačnost

### 3. MATERIJAL I METODE

#### 3.1. Tip studije

Ovo istraživanje je sprovedeno iz dva dela. Prvi deo predstavlja retrospektivnu studiju dizajniranu kao studiju slučajeva i kontrola (engl. *case-control study*), koja je rađena u cilju ispitivanja tačnosti modela ML u predikciji LNM kod pacijenata sa PTK. Drugi deo istraživanja je retrospektivno-prospektivna kohortna studija i sprovedena je u cilju ispitivanja tačnosti modela ML u predikciji odgovora na RAJ terapiju. Istraživanje je realizovano uz saglasnost Etičke komisije Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu (odluka br. 1322/II-11) dana 24.2.2022. godine. Pacijenti koji su u studiju uključeni prospektivno izrazili su saglasnost za istraživanje potpisivanjem Pristanka informisanog pacijenta.

#### 3.2 Izbor ispitanika i obeležja posmatranja

##### 3.2.1 Izbor ispitanika za utvrđivanje tačnosti modela mašinskog učenja u predikciji limfonodalnih metastaza

Inicijalno je izvršena pretraga elektronske baze podataka Instituta za onkologiju i radiologiju Srbije (IORS) koja sadrži podatke o pacijentima sa dijagnozom tiroidnog karcinoma lečenih na Klinici za onkološku hirurgiju u periodu od 2015. do kraja 2021. godine.

Kriterijumi za uključivanje pacijenata u studiju su: 1) patohistološki potvrđena dijagnoza PTK, sa dijametrom najvećeg tumorskog fokusa do 40 mm, koji su prema kriterijumima 8. TNM klasifikacije označeni kao T1-T2, 2) preoperativno, klinički ili metodama radiološke dijagnostike isključeno prisustvo LNM (cN0) i 3) u inicijalnom hirurškom pristupu sprovedena totalna tiroidektomija, profilaktička centralna disekcija vrata i provera LN lateralne regije vrata. Takođe, u ovu grupu su uključeni i pacijenti sa nejasnim *ex tempore* nalazom zbog čega je inicijalno urađena lobektomija sa centralnom LND i proverom SLN lateralne regije. Kod ovih pacijenata je odmah nakon dokazanog PTK urađena totalizacija tiroidektomije.

U studiju nisu uključeni pacijenti sa: 1) drugim patohistološki tipom tiroidnog karcinoma ili PTK koji su klasifikovani kao T3-T4, sa 2) preoperativno, klinički i/ili dijagnostički suspektnim metastazama u LN vrata (cN1), sa 3) udaljenim metastazama; i 4) ukoliko je obim operacije manji od prethodno opisanog.

##### 3.2.2 Izbor obeležja posmatranja za predikciju limfonodalnih metastaza

Nakon primene svih zadatih kriterijuma u studiju je uključeno ukupno 288 pacijenata, kod kojih su analizirane demografske, laboratorijske i patohistološke karakteristike.

###### 1. Demografske karakteristike pacijenata:

- Starost u trenutku operativnog lečenja (godine)
- Starost, kategorije
  - < 55
  - ≥ 55
- Pol (muški, ženski)

###### 2. Laboratorijske karakteristike:

- Vrednost TSH (μIU/ml)

###### 3. Patohistološke karakteristike tumora:

- Veličina dominantnog tumorskog fokusa (mm)
- Veličina dominantnog tumorskog fokusa (kategorije, mm)
  - ≤5
  - 6-10
  - 11-20
  - 20-40

- Multifokalnost (ne, da)
- Broj tumorskih fokusa
  - 1
  - 2
  - $\geq 3$
- Bilateralnost (ne, da)
- Invazija tiroidne kapsule ili mikroskopska ekstratiroidna ekstenzija
  - Ne
  - Invazija tiroidne kapsule
  - Mikroskopska ekstratiroidna ekstenzija
- Limfovaskularna invazija (ne, da)
- 4. Patohistološke karakteristike limfnih nodusa vrata**
- Bez limfonodalnih metastaza u vratu
- Limfonodalne metastaze u vratu
  - Centralne
  - Lateralne
  - Centralne i lateralne istovremeno.

### 3.2.3. Izbor ispitanika za utvrđivanje tačnosti modela mašinskog učenja u predikciji odgovora na RAJ terapiju

Studija je inicijalno obuhvatila 100 pacijenata sa patohistološki potvrđenim PTK koji su: 1) operisani na Klinici za onkološku hirurgiju IORS, 2) postoperativno dobili RAJ terapiju i 3) praćeni još najmanje devet meseci ( $\pm 1$  mesec) nakon primenjene RAJ terapije. Takođe, u studiju su uključeni i pacijenti koji su praćeni kraće od predviđenog perioda, ukoliko je kod njih registrovana perzistentna ili rekurentna bolest koja je zahtevala dodatnu terapijsku intervenciju. Kod većine pacijenata je inicijalno rađena totalna tiroidektomija a obim hirurškog zahvata na LN je zavisio od njihovog preoperativnog statusa (cN0 ili cN1). Takođe, kod svih pacijenata uključenih u studiju je rađena i analiza na *BRAF* mutaciju.

Pacijenti su isključeni iz studije ukoliko: 1) su imali drugi patohistološki tip tiroidnog karcinoma, 2) u hirurškom pristupu nisu proveravani LN vrata, 3) nije sprovedena RAJ terapija, 4) količina tumorskog tkiva nije bila dovoljna za genetičku analizu i 5) su praćeni manje od devet meseci ( $\pm 1$  mesec), osim u slučaju kada je rekurentna ili perzistentna bolest registrovana pre isteka ovog perioda.

### 3.2.4. Izbor obeležja posmatranja za predikciju odgovora na RAJ terapiju

Nakon primene svih zadatih kriterijuma u studiju je uključeno ukupno 95 pacijenata kod njih su analizirane sledeće karakteristike:

1. **Demografske karakteristike pacijenata:**
  - Starost u trenutku operativnog lečnja (godine)
  - Starosne kategorije
    - $< 55$
    - $\geq 55$
  - Pol (muški, ženski)
2. **Laboratorijske karakteristike:**
  - Endokrini parametri:
    - Vrednost TSH ( $\mu\text{IU/ml}$ )
    - Vrednost FT4 ( $\text{pmol/L}$ )
  - Inflamatorni biomarkeri

Odnos neutrofila i limfocita (engl. *Neutrophil-Lymphocyte Ratio* – NLR), 
$$NLR = \frac{\text{Neutrofili}}{\text{Limfociti}}$$



Odnos trombocita i limfocita (engl. *Platelet-Lymphocyte Ratio* - PLR),  $LR = \frac{Trombociti}{Limfociti}$

Sistemiški index imunološko-inflamatorne reakcije (engl. *systemic immune-inflammation index* - SII),

$$SII = Trombociti * \frac{Neutrofili}{Limfociti}$$

### 3. Patohistološke karakteristike tumora:

- Histopatološki podtip PTK
  - Klasičan
  - Folikularan
  - Klasičan+TC
  - Klasičan+HN
  - TC
  - HN
- Veličina dominantnog tumorskog fokusa (mm)
- Veličina dominantnog tumorskog fokusa (kategorije, mm)
  - ≤5
  - 6-10
  - 11-20
  - 20-40
  - >40
- Multifokalnost (ne, da)
- Broj tumorskih fokusa
  - 1
  - 2
  - ≥3
- Bilateralnost (ne, da)
- Invazija tiroidne kapsule (ne, da)
- Ekstratiroidna ekstenzija
  - Ne
  - Mikroskopska ekstratiroidna ekstenzija
  - Ekstenzivna ekstratiroidna ekstenzija
- Limfovaskularna invazija (ne, da)
- Pridružena patologija
  - Struma
  - Tiroiditis
  - Adenom

### 5. Patohistološke karakteristike limfnih nodusa vrata

- Bez limfonodalnih metastaza u vratu
- Limfonodalne metastaze u vratu
  - Centralne
  - Lateralne
  - Centralne i lateralne istovremeno
- Broj ukupno izvađenih limfnih nodusa vrata
- Broj malignih limfnih nodusa vrata
- Odnos broja malignih i ukupno izvađenih limfnih nodusa vrata (*lymph node ratio* – LNR),  
 $LNR = \frac{Metastatski LN}{Ukupni LN}$

### 6. Udaljene metastaze (ne,da)

### 7. Vrednost stimulisano TSH pre RAJ terapije (μIU/ml)

### 8. Vrednost Tg u uslovima TSH stimulacije pre RAJ terapije (sTg) (ng/ml)

9. Povišena anti Tg-At u uslovima TSH stimulacije pre RAJ terapije (s anti Tg-At) (ne,da)

10. Prisustvo *BRAF V600 E* mutacije (ne,da)

11. Procena odgovora na RAJ terapiju

- Odličan odgovor na terapiju
- Neadekvatan odgovor na RAJ terapiju
  - Neodređen
  - Biohemijski inkompletan
  - Strukturno inkompletan.

### 3.3 Preoperativna priprema pacijenata

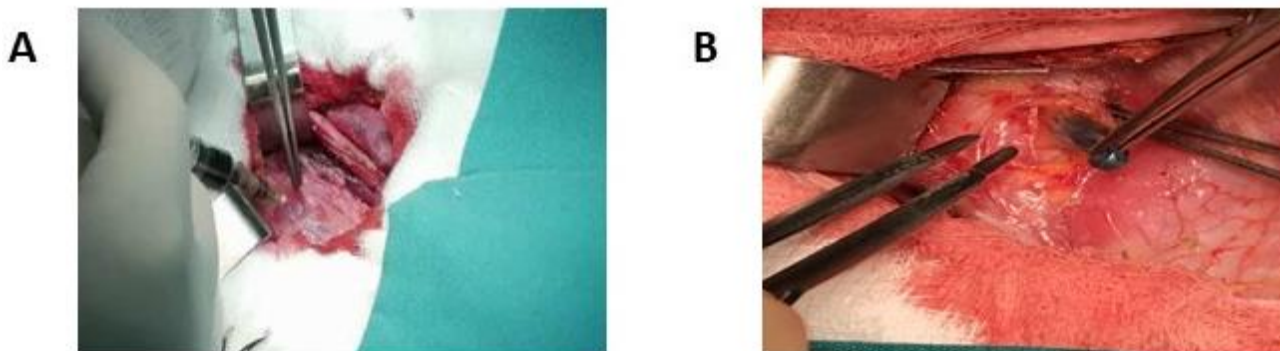
Odluke o operativnom lečenju pacijenata su donete multidisciplinarno, na Konzilijumu za tiroideu IORS. Kako bi se isključile kontraindikacije za operativno lečenje u opštoj anesteziji i donela adekvatna odluka o opsegu hirurške intervencije minimum preoperativne obrade je podrazumevao: 1) klinički pregled, 2) ultrazvučni pregled tiroidee i regionalnih LN, 3) ultrazvuk abdomena, 4) indirektnu laringoskopiju, 4) radiografiju traheje u dva pravca, 5) radiografiju pluća i 7) internistički pregled. Kod svih pacijenata je rađena kompletna krvna slika i biohemijska analiza uz određivanje vrednosti TSH, T4 ili FT4, Tg, kalcitonina, paratiroidnog hormona, anti Tg-At i antitela na tiroidnu peroksidazu. Kod određenih pacijenata je u okviru preoperativne pripreme rađena i FNAB nodusa u tiroidei ili FNAB limfnih nodusa vrata. Takođe, u zavisnosti od kliničke procene, rađen je i CT ili MR regiona od interesa.

Sa svim pacijentima je preoperativno obavljen razgovor o planiranom hirurškom zahvatu, sa posebnim fokusom na opseg operacije i adaptaciju operativnog zahvata u zavisnosti od *ex tempore* patohistološkog nalaza. Svi pacijenti su dali pisanu saglasnost za operativno lečenje, uključujući i potvrdu da su informisani o potencijalnim komplikacijama koje se mogu javiti kao posledica operacije.

### 3.4 Hirurška procedura

Kod svih pacijenata je sprovedena totalna tiroidektomija u situaciji kada je FNA biopsijom ili intraoperativno, *ex tempore* analizom, dokazano prisustvo tiroidnog karcinoma.

Kod cN0 pacijenata rađena je provera SLN lateralne regije vrata. Naime, pacijentima se pre resekcije tiroidnog lobusa koji sadrži suspektan nodus, peritumorski, korišćenjem insulinske igle od 27 G ubrizga 0,2-0,5 ml 1% rastvora metilen plavog (Slika 14 A). Zatim se koaguliše kapsula kako bi se izbeglo razlivanje boje po operativnom polju. U nastavku operacije se pristupa lateralnoj regiji vrata razdvajanjem sternohioidnog i sternokleidomastoidnog mišića, sa preparacijom tkiva iznad i ispod omohioidnog mišića gde se identifikuju prebojeni limfni putevi i pripadajući LN (slika 14 B). U sledećem koraku se diseciraju svi prebojeni i nekoliko neprebojenih LN koji se dalje analiziraju *ex tempore*.



Slika 14. A) Aplikacija rastvora metilen plavog B) Plavo prebojen limfni nodus - sentinel (Slika iz arhive Klinike za onkološku hirurgiju, ljubaznošću prof. dr Ivana Markovića i kl. ass. dr Merime Goran)

U slučaju prisustva metastaza, sprovodi se selektivna disekcija LN određene regije vrata. Ukoliko se prebojeni LN ne vizualizuje, SLN-om se smatra onaj nodus do kog vodi prebojeni limfni put. U situaciji kada se ne mogu identifikovati ni obojeni limfni put ni obojeni LN, disecira se nekoliko LN iz III i IV regije vrata, u kojima su metastaze najčešće. Ovako izdvojeni LN se zatim analiziraju *ex tempore*. Kod bilateralnih karcinoma kompletan postupak se sprovodi i na suprotnoj strani vrata.

Ukoliko preoperativno kod pacijenta postoji sumnja ili su citološki/patohistološki dokazane metastaze u lateralnim LN vrata, tada se na strani na kojoj postoji limfadenopatija vrši terapijska disekcija vrata. Najčešće se primenjuje modifikovana radikalna disekcija koja obuhvata LN II-IV jugularne grupe vrata. Disekcija V regije vrata se sprovodi samo u slučaju registrovanih metastaza u LN ove grupe. Ako se radi o bilateralnoj limfadenopatiji onda se terapijska disekcija sprovodi obostrano.

Kada su preoperativnom i intraoperativnom dijagnostikom isključene metastaze u centralnim LN, sprovodi se profilaktička centralna disekcija vrata. Ova disekcija obično podrazumeva uklanjanje prekrickoidnog LN zajedno sa pre- i paratrahealnim LN (VI grupa). Ukoliko se radi desnostrana centralna disekcija onda se uklanjaju i LN lokalizovani iza desnog rekurentnog laringealnog nerva. Zahvaljujući upotrebi metilen plavog, centralni LN se mogu jasno odvojiti od paraštitastih žlezda koje se slabo boje čime se olakšava centralna disekcija i smanjuje stopa komplikacija (postoperativni hipoparatiroidizam). Ukoliko se radi o bilateralnim tumorima, sprovodi se obostrana centralna disekcija, i disekovano tkivo se šalje na standardnu patohistološku analizu.

### 3.5 Terapija radioaktivnim jodom

Nakon operacije i po dobijanju definitivnih patohistoloških rezultata, svaki pojedinačni nalaz se diskutuje na konzilijumu za tiroideu IORS, gde se multidisciplinarno donosi odluka o nastavku lečenja primenom RAJ terapije. Odluku o dozi RAJ terapije koja će biti primenjena donosi specijalista nuklearne medicine uzimajući u obzir: 1) stadijum bolesti određen na osnovu aktuelne TNM klasifikacije, 2) broj metastatskih LN, 3) prisustvo kapsularne invazije, 4) prisustvo ETE, 5) prisustvo limfovaskularne invazije kao i 6) prisustvo multifokalnosti i lokalizaciju multifokalnih tumora. Propisana doza RAJ terapije iznosila je 1,1-7,4 GBq.

#### 3.5.1 Priprema i postupak sprovođenja RAJ terapije

Endogena TSH stimulacija je sprovedena kod svih pacijenata tako što je tri do četiri nedelje pre primene RAJ terapije obustavljena supstituciona, hormonska terapija l-tiroksinom. Vrednost sTSH pre primene RAJ terapije je iznosila  $\geq 30$   $\mu$ IU/mL. Takođe, svim pacijentima je 7-14 dana pre same terapije sprovedena dijeta siromašna jodom i naglašeno je da izbegavaju upotrebu radioloških kontrastnih sredstava i antiseptika na bazi joda najmanje 4–6 nedelja pre primene RAJ terapije. Kod pacijentkinja koje su u reproduktivnoj dobi, nekoliko dana pre RAJ terapije određivan je nivo humanog horionskog gonadotropina ( $\beta$ -hCG) u cilju isključivanja trudnoće koja predstavlja apsolutnu kontraindikaciju za primenu ove terapije. Takođe, kod porodilja, dojenje je prekinuto 6-8 nedelja pre terapije i nakon završenog tretmana nije nastavljeno.

Sa pacijentima je obavljen razgovor u kom su informisani o neželjenim dejstvima koja se mogu javiti kao posledica ne uzimanja l-thyroxina kao i o potencijalnim komplikacijama RAJ terapije. Nakon dobijanja svih relevantnih informacija, pacijent je svojim potpisom dao saglasnost za sprovođenje RAJ terapije.

Nalazi sTSH, sTg i anti Tg-At preuzeti su iz medicinske dokumentacije pacijenata. Pacijenti su RAJ terapiju uzimali *per os*, nakon prethodne aplikacije antiemetika (*Ondasan*). Dužina boravka pacijenata u terapijskom bloku zavisila je od propisane doze RAJ. Scintigrafija celog tela  $^{131}$ I sa ili bez SPECT/CT-a je sprovedena kod svih pacijenata nakon završetka RAJ terapije. Svim pacijentima je zatim uvedena supresivno-supstituciona terapija l-tiroksinom.

### 3.6.1 Praćenje pacijenata i procena odgovora na RAJ terapiju

Tokom praćenja su prikupljeni podaci o vrednostima TSH, FT4, Tg i TgAt, a za procenu odgovora na terapiju korišćene su vrednosti Tg i TgAt određivane na poslednjoj kontroli. Takođe, za procenu odgovora na terapiju korišćeni su podaci dobijeni iz dijagnostičkih studija koje uključuju rezultate UZ dijagnostike i/ili rezultate dijagnostičkog WBS-a. U posebnim slučajevima primenjivane su i druge dijagnostičke metode (CT, MRI, PET/CT). Kod pacijenata kod kojih je sproveden WBS određivane su i vrednosti Tg i Tg-At merene za vreme TSH stimulacije, koje su dalje korišćene u cilju procene terapijskog odgovora.

Klinički odgovor na sprovedeno lečenje procenjivan je na osnovu dinamičke stratifikacije rizika, najmanje 9 meseci ( $\pm 1$  mesec) nakon završene RAJ terapije. Odgovor na terapiju najpre je definisan kao: 1) odličan, 2) biohemijski inkompletan, 3) strukturno inkompletan, i 4) neodređen. Zatim je procena odgovora na terapiju vršena podelom pacijenata u dve grupe: 1) pacijenti sa odličnim odgovorom i 2) pacijenti sa neadekvatnim terapijskim odgovorom, što je podrazumevalo biohemijski inkompletan, strukturno inkompletan i neodređen odgovor.

## 3.7. Genetička analiza

### 3.7.1 Izolovanje dezoksiribonukleinske kiseline (DNK) iz parafinskih kalupa

Svi uzorci PTK koji su korišćeni za standardnu patohistološku analizu preuzeti su iz arhive Odeljenja za patologiju, Instituta za onkologiju i radiologiju Srbije. Uzorci su fiksirani u formalinu i kalupljeni u parafinske blokove prema standardnom protokolu Odeljenja za patologiju. Tkivo iz ovih blokova je zatim pažljivo izdvojeno ručnom mikrodisekcijom, osiguravajući da izabrani uzorak ukalupljenog tkiva sadrži najveći mogući procenat tumorskih ćelija.

Za izolovanje DNK iz parafinskih kalupa korišćen je komercijalni kit *PureLink Genomic DNA Mini Kit (Invitrogen by Life technologies, SAD)*. Za dobijanje DNK je isečeno po 10 listića sa svakog parafinskog kalupa debljine 10  $\mu\text{m}$ , a postupak je izveden prema uputstvu proizvođača. Koncentracije dobijenih DNK određene su spektrofotometrijskom metodom na aparatu *NanoDrop 2000c (Thermo Scientific, SAD)*.

### 3.7.2 Reakcija lančane polimeraze (engl. *polymerase chain reaction - PCR*)

Za utvrđivanje prisustva V600E mutacije u egzonu 15 *BRAF* gena rađene su PCR amplifikacije sa specifično dizajniranim PCR prajmerima, koristeći *Thermocycler T3 Combi* (Biometra, Nemačka). Prajmeri su dizajnirani korišćenjem programa Primer 3 (v. 0.4.0.), sa sledećim sekvencama:

Direktan PCR prajmer: 5'- TGCTTGCTCTGATAGGAAAATG - 3'

Reverzni PCR prajmer: 5'- TTTTGGCCCTGAGATGCTG - 3'.

PCR produkt veličine 229 baznih parova amplifikovan je u volumenu od 25  $\mu\text{l}$ . Reakciona smeša je sadržala: 100 ng DNK izolovane iz PTK, 1x My Taq Reaction Buffer (deoksinukleozid trifosfati, magnezijum-hlorid i odgovarajući enhenseri), po 0,5  $\mu\text{M}$  svakog prajmera i 1U My Taq DNK polimeraze (Bioline, Meridian Bioscience, SAD).

PCR amplifikacija je izvedena pod sledećim uslovima: inicijalna denaturacija na 95°C u trajanju od 11 min, umnožavanje ciljane DNK kroz 30 ciklusa od kojih svaki čini denaturaciju na 95°C u trajanju od 30 s, spajanje prajmera sa ciljanom DNK sekvencom (engl. *annealing*) 30 s na 55°C, ekstenzija na 72°C u trajanju od 30 s i finalna ekstenzija na 72°C u trajanju od 5 min. Prisustvo PCR produkata je provereno na 2%-tnom agaroznom gelu u sistemu za horizontalnu elektroforezu *Blue Marine 200* (Serva, Nemačka), a njihova veličina je određena uz pomoć *O'Gene Ruler 50 bp Ladder ready-to-use* hromatografski prečišćenih fragmenata DNK (*Thermo Scientific, Waltham, SAD*).

### 3.7.3 Direktno sekvenciranje DNK

Da bi se potvrdilo moguće postojanje V600E mutacije u *BRAF* genu, PCR produkti su direktno sekvencirani Sangerovom metodom u oba pravca koristeći *ABI PRISM Genetic Analyzer 3130* (Life Technologies, Applied Biosystems, SAD). Sangerova metoda sekvenciranja DNK se zasniva na primeni fluorescentno obeleženih dideoksinukleotid trifosfata (ddNTPs) koji se tokom PCR reakcije nasumično ugrađuju u lance DNK. Pošto su ddNTPs obeleženi sa četiri različite fluorescentne boje to omogućava da tokom kapilarne elektroforeze ekscitiranje ovih fluorescentnih boja laserom daje četiri različita signala, a intenzitet fluorescence se registruje u vidu pika.

PCR produkti su prečišćeni pomoću kita *GeneJET PCR Purification Kit* (Thermo Scientific, SAD). Nakon toga je po 1  $\mu$ l prečišćenih PCR produkata, korišćenjem reagensa *ABI PRISM Big Dye Terminator Kit v3.1* (Life Technologies, Applied Biosystems, SAD) amplifikovan PCR metodom za sekvenciranje, prema uputstvu proizvođača. Dobijeni PCR produkti su prečišćeni korišćenjem reagensa *Dye Ex 2.0 Spin Kit* (Qiagen, Nemačka) prema uputstvu proizvođača. Zatim su prečišćeni PCR produkti, prema protokolu predviđenom za korišćeni kit za sekvenciranje, podvrgnuti kapilarnoj elektroforezi u genetičkom analizatoru *ABI PRISM Genetic Analyzer 3130*, a dobijeni rezultati (sekvence DNK) analizirani primenom programa *AB DNA Sequencing Analysis Software v5.2*. Dobijene sekvence upoređene su sa odgovarajućom genomskom sekvencom egzona 15 *BRAF* gena.

### 3.8. Mašinsko učenje

U ovom istraživanju korišćena su četiri ML modela: KNN, SVM, LR i DT. U prvom delu istraživanja modeli su primenjeni u cilju predikcije LNM kod pacijenata sa PTK koji su klasifikovani kao cN0, T1-T2. Ishod od interesa je definisan kao binarna, kategorijalna varijabla: 0) nema LNM i 1) ima LNM. Isti ML modeli korišćeni su i u predikciji odgovora na RAJ terapiju. Ishod od interesa u ovom delu istraživanja bio je takođe definisan kao binarna, kategorijalna varijabla: 0) odličan odgovor na terapiju i 1) neadekvatan odgovor na terapiju.

#### 3.8.1 Priprema podataka

Prvi korak u razvoju ML modela podrazumevao je pripremu baze podataka. S obzirom da su pojedini podaci prikupljeni retrospektivno, sve kategorijalne varijable sa nedostajućim podacima su isključene iz dalje analize. S druge strane, kod kontinualnih varijabli sa manje od 20% nedostajućih podataka primenjena je imputacija medijanom, dok su iz dalje analize isključene promenljive sa više od 20% nedostajućih podataka.

Pacijenti su zatim metodom slučajnog izbora podeljeni u dve grupe, trening grupu koja je korišćena za obuku i odabir optimalnog ML modela i test grupu koja je služila za procenu njegovih performansi. Trening grupa je obuhvatila 70% pacijenata dok je preostalih 30% bilo uključeno u test grupu. Prilikom podele na trenig i test grupu primenjena je i stratifikacija podataka na osnovu ishoda, kako bi se obezbedila ravnomernost klasa odnosno slična proporcija ishoda od interesa u obe grupe.

Sledeći korak je uključio izbor ulaznih varijabli. Varijable su birane na osnovu dva principa: 1) na osnovu rezultata univarijantnih logističkih regresionih modela, pri čemu su u obzir uzete samo varijable kod kojih je  $p < 0,05$ , i 2) odabirom prediktora za koje je na osnovu ranijih istraživanja poznato da mogu uticati na ishod od interesa. U situaciji kada su varijable birane na osnovu univarijantne logističke regresije ona je vršena isključivo na podacima iz trening skupa kako bi se izbegla praksa dvostrukog korišćenja (engl. *double dipping*). Ova praksa se odnosi na situaciju u kojoj se za izbor ulaznih varijabli univarijantna analiza sprovodi na kompletnoj bazi podataka a nakon toga se vrši podela na trening i test set. Na ovaj način podaci u test setu nisu potpuno nezavisni, jer ih je model već „video“ u procesu selekcije varijabli što može dovesti do pristrasnosti (eng. *bias*) u proceni performansi izabranog modela (112). Takođe, nakon odabira ulaznih varijabli procenjena je njihova multikolinearnost, i ukoliko bi se ispostavilo da između pojedinih varijabli postoji visok stepen povezanosti, jedna od njih je bila izostavljena iz dalje analize.

### 3.8.2 Razvoj, optimizacija i evaluacija modela mašinskog učenja

Na trening setu podataka sprovedena je optimizacija hiperparametara i analiza stepena nadprilagođenja kroz primenu *k-fold* unakrsne validacije. Proces odabira hiperparametara realizovan je kroz *Grid Search*, automatski metod, kojim se sistematski ispituju sve moguće kombinacije hiperparametara unutar definisane mreže. Primenom ove tehnike moguće je identifikovati hiperparametre koji omogućavaju najbolje performanse na skupu za validaciju, čime se pronalazi optimalna konfiguracija ML modela (127). U okviru sprovedene analize fokus je bio na optimizaciji ključnih hiperparametara za svaki od korišćenih ML modela.

Za SVM model analiziran je parametar regularizacije „C“ i „kernel“. Vrste kernela koje smo analizirali bile su: *polynomial*, *radial basis function* (RBF) i *sigmoid*. Za kNN model analiziran je broj suseda kroz različite metrike za merenje rastojanja među susedima. Metrike koje smo analizirali bile su: *Euclidean*, *Manhattan*, *Chebyshev*, *Minkowski*, *Hamming*, *Canberra*, *Bray–Curtis*, *Jaccard*, *Matching coefficient*, *Dice*, *CityBlock*, *Rogers–Tanimoto*, *Russell–Rao*, *Sokal–Michener*, and *Sokal–Sneath*. Za LR model optimizovani su hiperparametri „solver“ i parametar inverzne jačine regularizacije „C“. Solveri koji su analizirani bili su *liblinear*, the *Limited-memory Broyden–Fletcher–Goldfarb–Shanno* (L-BFGS) i *Newton-conjugate gradient method* (Newton-CG). Na kraju, za DT model je analizirana maksimalna dubina stabla.

Nakon završene optimizacije hiperparametara, na osnovu podataka dobijenih analizom površine ispod ROC krive (engl. *Area Under the Receiver Operating Characteristic Curve* – AUC), senzitivnosti, specifičnosti i tačnosti odabran je model sa najvišom prediktivnom vrednošću i minimalnim stepenom nadprilagođenja. Odabrani model je pažljivo prilagođen kako bi se postigao optimalan prag odlučivanja (engl. *cut-off*), s fokusom na postizanje senzitivnosti od  $\geq 95\%$ .

Finalni ML model je zatim primenjen na test setu podataka koji se služio za procenu njegove konačne efikasnosti. Performanse ML modela izračunate su na osnovu matrice konfuzije (Slika 15). Vrednosti stvarno pozitivnih (engl. *true positive* - TP), stvarno negativnih (engl. *true negative* - TN), lažno pozitivnih (engl. *false positive* – FP) i lažno negativnih (engl. *false negative*- FN) rezultata su dalje korišćene za izračunavanje: senzitivnosti, specifičnosti, tačnosti, pozitivne prediktivne vrednosti (PPV) i negativne prediktivne vrednosti (NPV). Ovi parametri su izračunati prema Bayesovoj teoremi, uzimajući u obzir prevalencu ishoda od interesa.

		Ishod koji je predvideo ML model		
		1	0	
Stvarni ishod	1	Stvarno pozitivni (TP)	Lažno negativni (FN)	Senzitivnost = $\frac{TP}{TP + FN}$
	0	Lažno pozitivni (FP)	Stvarno negativni (TN)	Specifičnost = $\frac{TN}{TN + FP}$ FPR = $\frac{FP}{FP + TN}$
		PPV $\frac{TP}{TP + FP}$	NPV $\frac{TN}{TN + FN}$	Tačnost $\frac{TP + TN}{TP + TN + FP + FN}$

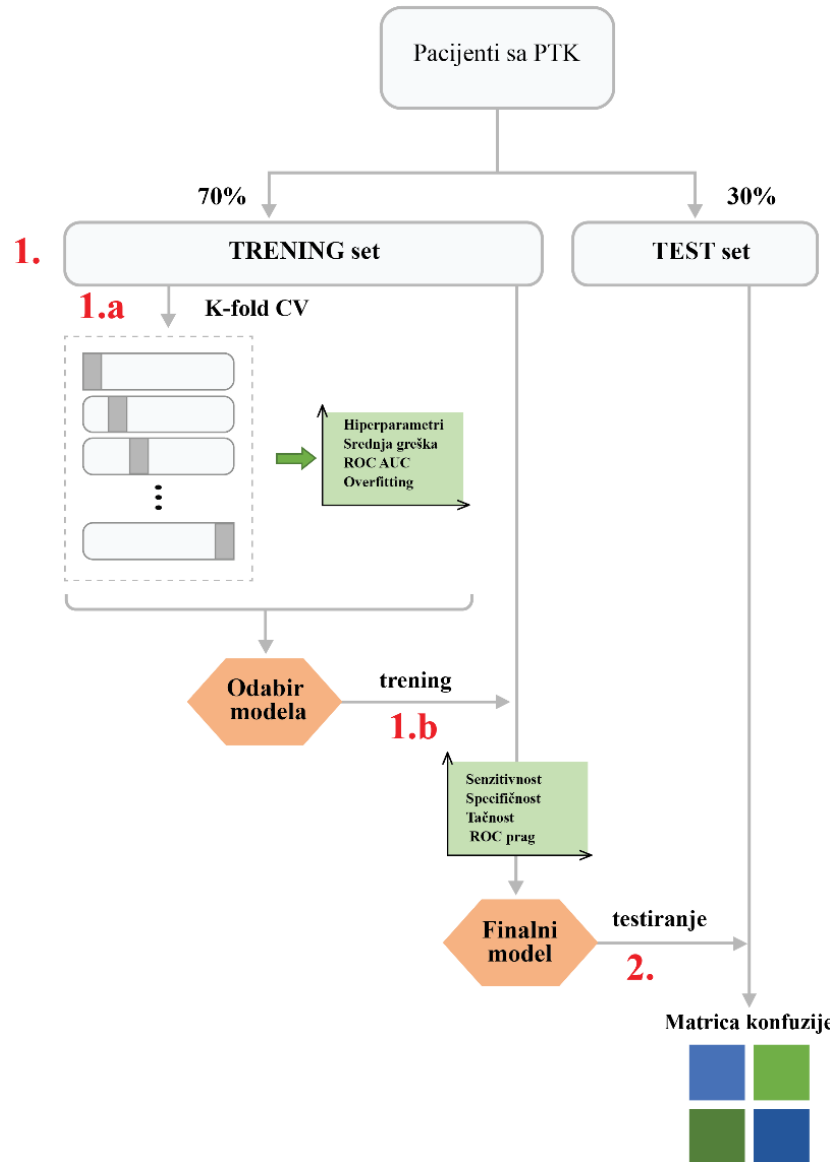
**Slika 15.** Matrica konfuzije. Skraćenice PPV: Pozitivna prediktivna vrednost; NPV: Negativna prediktivna vrednost; FPR: engl. *False positive rate*. Preuzeto i adaptirano prema Badillo i sar. (118)

Osim toga, za procenu efikasnosti ML modela u ovoj studiji korišćene su i vrednosti dobijene na osnovu  $F\beta$  metrike.  $F\beta$  metrika je agregaciona metrika koja kombinuje PPV i senzitivnost, i na taj način omogućava da matrica konfuzije bude adekvatnije sagledana. Kada je parametar  $\beta=1$  dobijamo F1 skor, kojim merimo balans između PPV i senzitivnosti. Povećavanje vrednosti  $\beta$ , kao što je slučaj sa F2 skorom, favorizujemo senzitivnost, što je značajno u istraživanjima u kojima je prioritet da smanjimo broj FN rezultata (128). F1 i F2 skor se izračunavaju na sledeći način:

$$F1 = \frac{2 * PPV * Senzitivnost}{PPV + Senzitivnost}$$

$$F2 = \frac{5 * PPV * Senzitivnost}{4 * PPV + Senzitivnost}$$

Kompletan postupak razvoja ML modela u našem istraživanju prikazan je na Slici 16.



**Slika 16.** Šematski prikaz kompletnog postupka razvoja modela mašinskog učenja. 1. Postupci sprovedeni na trening setu; 1a: Optimizacija hiperparametara i regulisanje nadprilagođenja kroz *k-fold* unakrsnu validaciju (*k-fold CV*); 1.b.: treniranje modela na celokupnom trening setu i odabir optimalnog praga odlučivanja; 2. Evaluacija finalnog modela na test setu. Skraćenice: AUC ROC: engl. *Area Under the Receiver Operating Characteristic Curve*

### 3.8.3. Analiza važnosti prediktora na test setu

Za analizu važnosti različitih prediktora korišćena je SHAP metoda. Ova metoda je sprovedena na test setu podataka, nakon odabira finalnog ML modela. Za svaku varijablu pojedinačno izračunate su SHAP vrednosti, koje su zatim prikazane u vidu *beeswarm* grafika. Ovim prikazom omogućava se vizualno rangiranje varijabli prema značaju kao i određivanje njihovog pozitivnog ili negativnog uticaja na ishod od interesa.

### 3.8.4. Praktična primena finalnog ML modela i ispitivanje tačnosti modela u donošenju odluka o RAJ terapiji

Kako bismo omogućili lakšu integraciju ML modela u svakodnevnu kliničku praksu, razvijen je *web*-kalkulator, zasnovan na ML modelu optimizovanom za visoku senzitivnost. Kalkulator na osnovu demografskih i kliničko-patoloških karakteristika za svakog pacijenta individualno preračunava potencijal za prisustvo metastaza u LN vrata. S obzirom da je kalkulator odmah dostupan, informacija koju on pruža može dalje biti iskorišćena za donošenje odluke o terapiji.

Tačnost ML modela dodatno je analizirana u kliničkom okruženju tako što je ML model dostupan preko *web*-kalkulatora testiran na novih 15 pacijenata za koje je trebalo doneti odluku o RAJ. Rezultati dobijeni na ovoj nezavisnoj grupi pacijenata su omogućili da se dodatno procene performanse modela i kolika je njegova tačnost pri donošenju konkretnih kliničkih odluka.

### 3.8.5 Programski kod za razvoj algoritama mašinskog učenja

Algoritmi mašinskog učenja su razvijeni i implementirani korišćenjem *Python* programskog jezika (verzija 3.9.6) i njegovih biblioteka uključujući „*numpy*“ (verzija 1.21.2), „*pandas*“ (verzija 1.3.2), „*seaborn*“ (verzija 0.11.2), „*matplotlib*“ (verzija 3.4.3) i „*scikit-learn*“ (verzija 0.24.2). Korišćenjem *Python* biblioteke „*shap*“ (verzija 0.41.0), izračunate su SHAP vrednosti za svakog pacijenta individualno. Razvoj *web* aplikacije ostvaren je putem *Python* *web* okvira „*flask*“, dok je finalni model mašinskog učenja implementiran pomoću „*joblib*“ modula.

## 3.9 Statistička analiza podataka

Za testiranje normalne distribucije podataka korišćen je Shapiro-Wilk test. Za analizu primarnih podataka korišćene su deskriptivne statističke metode, metode za testiranje statističkih hipoteza, metode za analizu povezanosti i metode za modelovanje odnosa ishoda i potencijalnih prediktora. Zavisno od tipa varijabli i normalnosti raspodele, deskripcija podataka je prikazana kao:  $n$  (%), aritmetička sredina  $\pm$  standardna devijacija ili medijana (min-max).

Od metoda za testiranje statističkih hipoteza koristili smo: t-test, *Mann-Whitney* test, hi-kvadrat test ili Fisherov test tačne verovatnoće. Od metoda za analizu povezanosti primenili smo Pearsonov koeficijent linearne korelacije ili *Spearmanov* koeficijent korelacije rangova.

Za modelovanje odnosa zavisnih varijabli (odgovor na terapiju i prisustvo LNM) sa potencijalnim prediktorima korišćena je logistička regresija. Za ispitivanje diskriminatornog potencijala veličine tumora, sTg i LNR u predikciji odgovora na RAJ terapiju primenjen je ROC metod AUC. Likelihood ratio test za AUC ROC; najbolje *cut-off* vrednosti su određene kao vrednosti sa maksimalnom senzitivnošću i specifičnošću.

Statističke hipoteze su testirane na nivou statističke značajnosti (alfa nivo) od 0,05. Rezultati su prikazani tabelarno i grafički.

Svi podaci su obrađeni u IBM SPSS Statistics 26 (*SPSS Inc., Chicago, IL, USA*) softverskom paketu ili R programskom okruženju (*R Core Team, 2023*).



## 4. REZULTATI

### 4.1 Modeli mašinskog učenja u predikciji limfonodalnih metastaza

#### 4.1.1 Demografske karakteristike pacijenata i laboratorijske analize

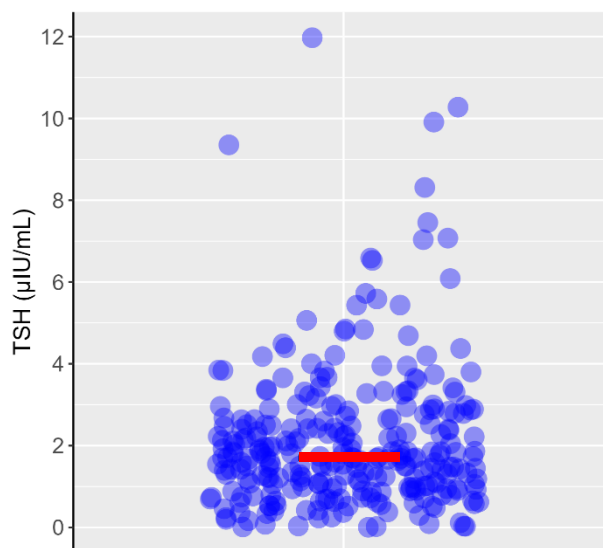
Demografski podaci pacijenata prikazani su u Tabeli 6. Od ukupno 288 pacijenata uključenih u ovo istraživanje, 72 (25%) su bila muškog, a 216 (75%) ženskog pola. Prosečna starost pacijenata u trenutku operativnog lečenja iznosila je 47 godina.

**Tabela 6.** Demografske karakteristike pacijenata

Karakteristike	Pacijenti (n=288)
<b>Pol, n (%)</b>	
muški	72 (25,0)
ženski	216 (75,0)
<b>Starost, as±sd</b>	47,0 ± 13,5
medijana (opseg)	45,5 (19-78)
<b>Starost kategorije, n (%)</b>	
< 55	195 (67,7)
≥ 55	93 (32,3)

Skraćenice: as: aritmetička sredina; sd: standardna devijacija.

Analizirana je i vrednost endokrinog parametra, TSH. Nivo TSH je određen preoperativno, pri čemu sedam pacijenata nije imalo podatak o ovom parametru te je urađena imputacija podataka medijanom. Nakon imputacije nedostajućih podataka, medijana za TSH je iznosila 1,70  $\mu$ IU/mL pri čemu je najniža vrednost bila 0,01 a najviša 11,9  $\mu$ IU/mL (Slika 17).



**Slika 17.** Individualne vrednosti tireostimulišućeg hormona (TSH) predstavljene plavim krugovima, crvena crta označava medijanu.

#### 4.1.2 Patohistološke karakteristike tumora i regionalnih limfnih nodusa

Karakteristike tumora određene nakon definitivne patohistološke analize prikazane su u Tabeli 7. Medijana veličine dominantnog tumorskog fokusa PTK iznosila je 10 mm i kretala se u rasponu od 1-40 mm. Kada je veličina tumora posmatrana po kategorijama, više od polovine pacijenata (54,2%) pripadalo je grupi mikrokarcinoma sa tumorom manjim od 10 mm, dok su najređe detektovani tumori veći od 20 mm (16%).

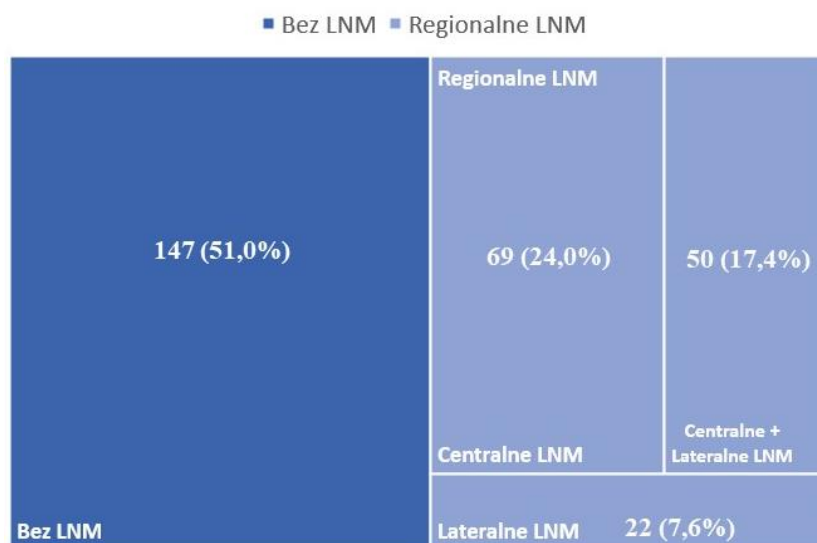
Multifokalnost je zabeležena kod više od trećine pacijenata (36,1%), pri čemu je 14,6% pacijenata imalo tri ili više tumorskih fokusa. Osim toga, kada se posmatrala lokalizacija multifokalnih tumora, 26,7% pacijenata je imalo tumorske fokuse lokalizovane u oba lobusa tiroidee.

Širenje PTK van tiroidne kapsule (mikroskopska ETE) je zabeleženo kod 49 (17,1%) pacijenata dok je invaziju tiroidne kapsule imalo 58 (20,1%) pacijenata. Kod 15 pacijenata zabeležena je limfovaskularna invazija.

**Tabela 7.** Patohistološke karakteristike tumora

Karakteristike	Pacijenti (n=288)
<b>Veličina tumora (mm), as±sd</b>	12,3±8,3
medijana (opseg)	10 (1–40)
<b>Veličina tumora (mm), n (%)</b>	
≤5	57 (19,8)
6-10	99 (34,4)
11-20	86 (29,9)
21-40	46 (16,0)
<b>Multifokalnost, n (%)</b>	
ne	184 (63,9)
da	104 (36,1)
<b>Broj tumorskih fokusa, n (%)</b>	
1	184 (63,9)
2	62 (21,5)
≥ 3	42 (14,6)
<b>Bilateralnost, n (%)</b>	
ne	212 (73,6)
da	76 (26,4)
<b>Invazija tiroidne kapsule ili mikro ETE, n (%)</b>	
Ne	181 (62,8)
Invazija tiroidne kapsule	58 (20,1)
Mikroskopska ETE	49 (17,1)
<b>Limfovaskularna invazija, n (%)</b>	
ne	273 (94,8)
da	15 (5,2)

Skraćenice: as: aritmetička sredina; sd: standardna devijacija; ETE: ekstratiroidna ekstenzija.



**Slika 18.** Rezultati patohistološke evaluacije limfnih nodusa vrata. Skraćenice: LNM: limfonodalne metastaze.

Kada su ispitivani regionalni LN, prisustvo metastaza je patohistološki potvrđeno kod 141 (49%) pacijenta. Kod 69 (24%) pacijenata metastaze su bile prisutne samo u centralnim LN vrata dok je 50 (17,4%) pacijenata istovremeno imalo LNM i u centralnim i u lateralnim LN. Prisustvo lateralnih LNM bez metastaza u centralnim LN vrata („skip metastaze“) potvrđeno je kod 22 (7.6%) pacijenata. Učestalost i lokalizacija LNM su prikazane na Slici 18.

#### 4.1.3. Klasifikacija papilarnih tiroidnih karcinoma

Pacijenti sa metastatskom bolešću nisu uključeni u studiju, te su svi pacijenti mlađi od 55 godina postoperativno klasifikovani kao I stadijum bolesti. U grupi pacijenata koji su imali  $\geq 55$  godina, 68,8% pacijenata je označeno kao I stadijum dok je preostalih 31,2% pacijenata bilo u II stadijumu. Detaljne karakteristike tumora prema aktuelnoj, 8. TNM klasifikaciji, su prikazane u Tabeli 8.

**Tabela 8.** Klasifikacija tumora prema 8. AJCC/TNM klasifikaciji

Karakteristike		n (%)
<b>T stadijum</b>		
	T1a	156 (54,2)
	T1b	86 (29,9)
	T2	46 (16,0)
<b>N stadijum</b>		
	N0	147(51,0)
	N1a	69 (23,9)
	N1b	72 (25,1)
<b>M stadijum</b>		
	M0	288 (100)
	M1	-
<b>Klinički stadijum bolesti</b>		
<55 godina		
	stadijum I	195 (100)
	stadijum II	-
≥55 godina		
	stadijum I	64 (68,8)
	stadijum II	29 (31,2)

Skraćenice: AJCC: *American Joint Committee for Cancer*; TNM: *Tumor, Node, Metastasis*.

#### 4.1.4 Univarijantni logistički regresioni modeli za poređenje karakteristika pacijenata u trening i test setu

Od ukupno 288 pacijenata u trening set je uključen 201 (70%) pacijent, dok je ostatak pacijenata uključen u test set. Poređenje karakteristika pacijenata između ove dve grupe dato je u Tabeli 9. Univarijantnim logističkim regresionim modelima je utvrđeno da nije postojala statistički značajna razlika između trening i test grupe po pitanju demografskih i laboratorijskih karakteristika pacijenata, kao ni po pitanju patohistoloških karakteristika tumora ( $p > 0,05$ ). Takođe, između ove dve grupe nije uočena statistički značajna razlika ni kada je poređen ishod od interesa, odnosno prisustvo ili odsustvo LNM ( $p > 0,05$ ).

**Tabela 9.** Poređenje karakteristika pacijenata između trening i test seta

Karakteristike	Training set (n = 201)	Test set (n = 87)	p-vrednost
<b>Starost</b> , as±sd	46,7 ± 18.3	47,8 ± 12.9	0,511
<b>Pol</b> , n (%)			
muški	52 (25,9%)	20 (23,0)	0,604
ženski	149 (74,1%)	67 (77,0)	
<b>TSH (μIU/ml)</b> , medijana (opseg)	1,82 (0,01-11,9)	1,45 (0,01-7,9)	0,759
<b>Veličina tumora (mm)</b> , as±sd	10,0 (1-40)	10,0 (1-35)	0,621
<b>Multifokalnost</b> , n (%)			
ne	131 (65,2)	70 (34,8)	0,491
da	53 (60,9)	34 (39,1)	
<b>Bilateralnost</b> , n (%)			
ne	149 (74,1)	63 (72,4)	0,762
da	52 (25,9)	24 (27,6)	
<b>Invazija tiroidne kapsule ili mikro ETE</b> , n (%)			
ne	124 (61,7)	57 (65,5)	0,423
invazija tiroidne kapsule	39 (19,4)	19 (21,8)	
mikroskopska ETE	38 (18,9)	11 (12,6)	
<b>Limfovaskularna invazija</b>			
ne	193 (96,0)	80 (92,0)	0,160
da	8 (4,0)	7 (8,0)	
<b>Limfonodalne metastaze</b>			
ne	101 (50,35)	46 (52,9)	0,681
da	100 (49,8)	41 (47,1)	

Skraćenice: TSH: tireostimulišući hormon; as: aritmetička sredina; sd: standardna devijacija; ETE: ekstratiroidna ekstenzija

#### 4.1.5 Univarijantni logistički regresioni modeli analize uticaja pojedinačnih karakteristika pacijenata na prisustvo metastaza u limfnim nodusima vrata

U Tabeli 10 prikazani su rezultati univarijantnih logističkih regresionih analiza kojima je ispitivan uticaj demografskih, laboratorijskih i patohistoloških karakteristika tumora na razvoj LNM kod pacijenata sa PTK.

Analizom podataka utvrđeno je da je prisustvo LNM bilo znatno češće kod pacijenata mlađe životne dobi, pri čemu je prosečna starost u ovoj grupi pacijenata iznosila 43 godine. Daljom analizom preoperativnih faktora, utvrđeno je da nije postojala statistički značajna razlika u prisustvu LNM u odnosu na pol pacijenata kao ni u odnosu na TSH vrednost.

Proučavanjem patohistoloških karakteristika tumora, LNM su češće verifikovane kod pacijenata sa većim tumorskim dijametrom. Pacijenti koji nisu imali metastaze u LN vrata su najčešće imali mikrokarcinome (73,5% pacijenata). Značajna razlika između pacijenata uočena je i u odnosu na broj i lokalizaciju tumorskih fokusa. Pacijenti kod kojih je zabeležen veći broj tumora, kao i pacijenti kod kojih su tumori bili lokalizovani u oba lobusa tiroidee su češće imali LNM. Utvrđeno je i da su pacijenti kod kojih je postojala invazija tiroidne kapsule kao i pacijenti kod kojih je patohistološki potvrđena mikro ETE imali veću tendenciju za širenje u LN vrata.

Iako je statistička analiza pokazala značajnu korelaciju između prisustva LNM i LVI, zbog procentualno niske zastupljenosti LVI dobijene rezultate treba interpretirati sa oprezom.

**Tabela 10.** Univarijantni logistički regresioni modeli

Karakteristike	LNM-	LNM+	<i>p</i> -vrednost
	( <i>n</i> = 149)	( <i>n</i> = 141)	
<b>Starost, as±sd</b>	50,67±12.93	43,21±13.12	<0.001
<b>Starost, <i>n</i>(%)</b>			
< 55	83 (56.5%)	112 (79,4%)	<0.001
≥ 55	64 (43,5%)	29 (20,06%)	
<b>Pol, <i>n</i> (%)</b>			
muški	35 (23.8)	37 (26.2)	0.634
ženski	112 (76.2)	104 (73.8)	
<b>TSH (μIU/ml), medijana (opseg)</b>	1.67 (0.01-11.93)	1.80 (0.01-10.26)	0.255
<b>Veličina tumora (mm), medijana (opseg)</b>	7 (1-40)	14 (1-40)	<0.001
<b>Veličina tumora (mm), <i>n</i> (%)</b>			
≤ 5	46 (31.3)	11 (7.8)	<0.001
6-10	62 (42.2)	37 (26.2)	
11-20	30 (20.4)	56 (39.7)	
21-40	9 (6.1)	37 (26.2)	
<b>Multifokalnost, <i>n</i> (%)</b>			
ne	103 (70.1)	81 (57.4)	0.026
da	44 (29.9)	60 (42.6)	
<b>Broj tumorskih fokusa, <i>n</i> (%)</b>			
1	103 (70.1)	81 (57.4)	0.004
2	34 (23.1)	82 (19.9)	
≥3	10 (6.8)	32 (22.7)	
<b>Bilateralnost</b>			
ne	117 (79.6)	95 (67.94)	0.019
da	30 (20.4)	46 (32.6)	
<b>Invazija tiroidne kapsule ili mikro ETE, <i>n</i> (%)</b>			
ne	107 (72.8)	74 (52.5)	<0.001
invazija tiroidne kapsule	24 (16.3)	34 (24.1)	
mikroskopska ETE	16 (10.9)	33 (23.4)	
<b>Limfovaskularna invazija, <i>n</i> (%)</b>			
ne	144 (98.0)	129 (91.5)	0.014
da	3 (2.0)	12 (8.5)	

Skracenicice: TSH: tireostimulišući hormon; as: aritmetička sredina; sd: standardna devijacija; ETE: ekstratiroidna ekstenzija.

Univarijantna analiza je pored utvrđivanje povezanosti između LNM i karakteristika pacijenata, takođe korišćena kao osnova za odabir ulaznih varijabli u ML modelu. Od osam ispitivanih karakteristika pacijenata i tumora, samo dve nisu prepoznate kao statistički značajne. Međutim, kako prethodna istraživanja ukazuju na njihov potencijalni uticaj na ishod od interesa, odlučeno je da se sve ispitivane varijable koriste u procesu razvoja ML modela.

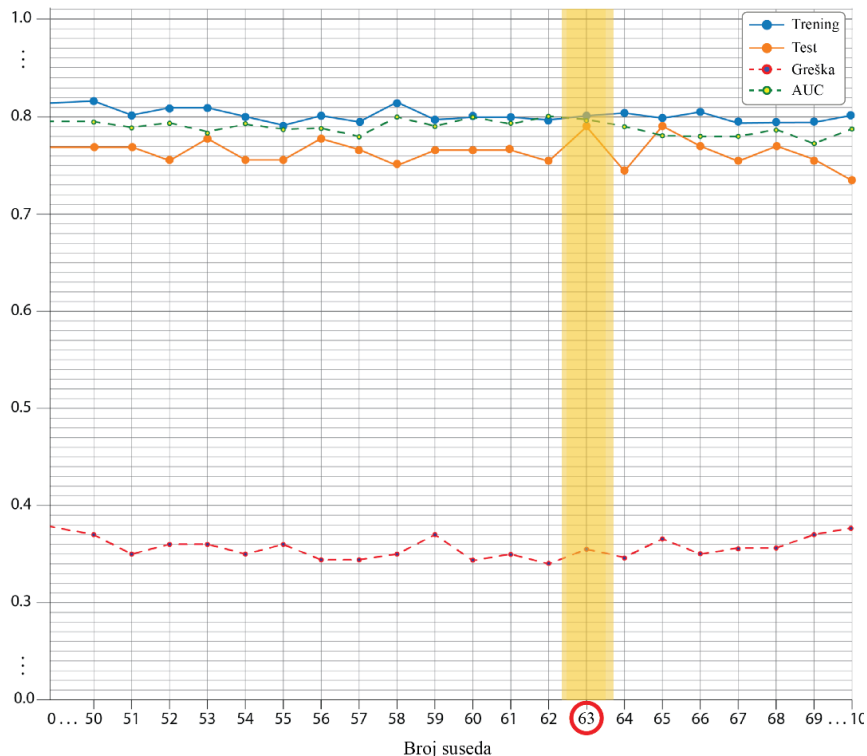
#### 4.1.6 Odabir optimalnog modela mašinskog učenja na trening skupu podataka

Za svaki od četiri ML modela, odnosno za svaku od njihovih individualnih konfiguracija je kroz 10-struku unakrsnu validaciju sproveden nezavisni proces optimizacije hiperparametara, zajedno sa analizom stepena nadprilagođenja (prilozi 1-23).

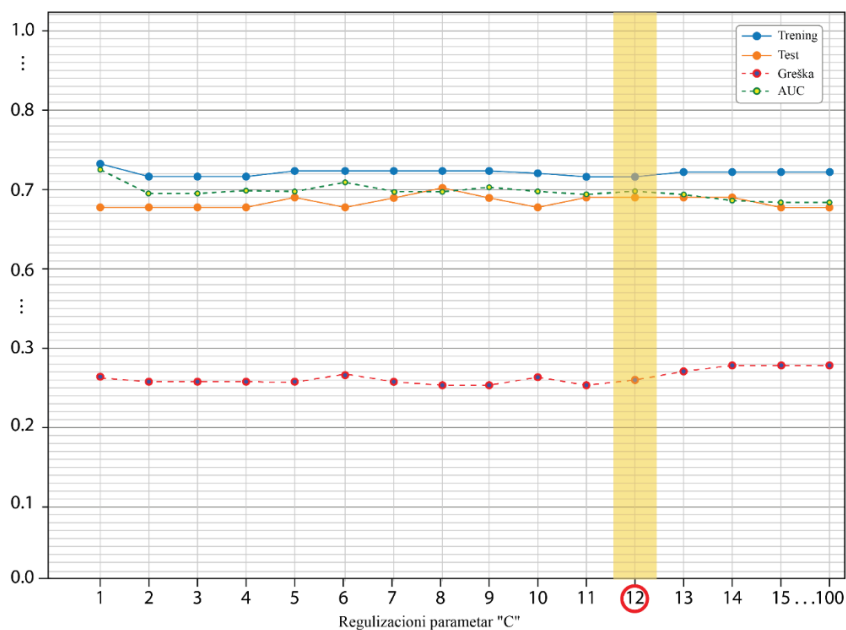
Odabir hiperparametara vršen je analizom četiri krive učenja u cilju optimizacije performansi modela. Kompletan proces je detaljno objašnjen na primeru K-NN modela čiji su rezultati prikazani na Slici 19. Trening kriva predstavlja tačnost modela koja je dobijena pri svakoj iteraciji na podacima iz trening skupa, dok test kriva pokazuje tačnost koja se dobija na osnovu podataka iz skupa za validaciju. Meranjem rastojanja između ove dve krive, određivan je stepen nadprilagođenja. Veće rastojanje između trening i test krive predstavlja veći stepen natprilagođenja i obrnuto. Kriva greške

podrazumeva prosečnu vrednost greške predviđanja za svaku iteraciju i pokazuje nam kako se vrednost greške menja pri promeni broja suseda. I na kraju, AUC kriva pokazuje kako promena broja suseda utiče na diskriminativnu vrednost modela da razdvaja različite ishode.

Pri odabiru hiperparametra cilj je bio postizanje najmanjeg stepena nadprilagođenja uz održavanje optimalne AUC vrednosti kao i relativno niske greške predviđanja. U slučaju K-NN modela optimalan broj suseda bio je 63 i dobijen je korišćenjem metrike *Chebyshev*.

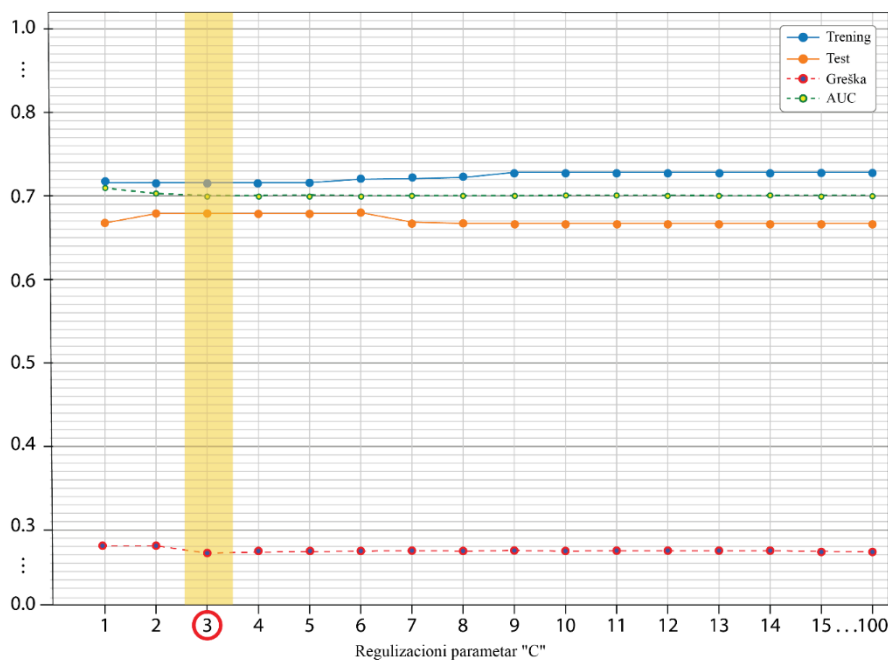


**Slika 19.** Krive učenja za optimizaciju K-NN (engl. *K-Nearest Neighbor*) model (metrika *Chebyshev*) AUC: (engl. *Area Under the Receiver Operating Characteristic Curve*). Stavka test označava tačnost modela na skupu unakrsnu validaciju.

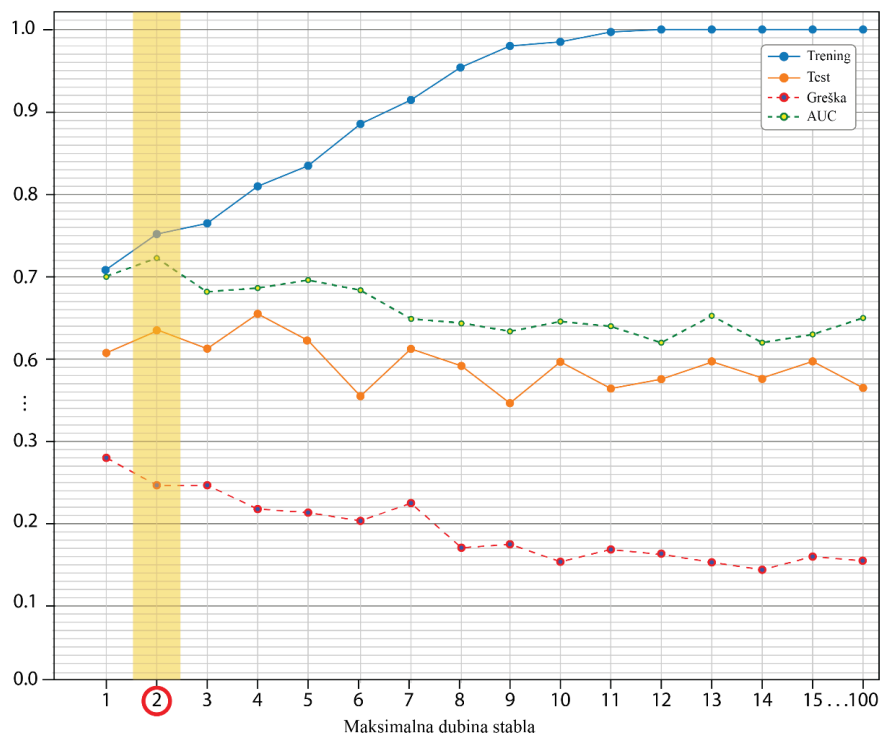


**Slika 20.** Krive učenja za optimizaciju SVM (engl. *Support Vector Machine*) modela (engl. *radial basis function kernel*) AUC: (engl. *Area Under the Receiver Operating Characteristic Curve*) Stavka test označava tačnost modela na skupu za unakrsnu validaciju.

Po istom postupku odabrane su i vrednosti hiperparametara za druge klasifikatore. Analizom kriva učenja za SVM model najbolje performanse su postignute korišćenjem *polynomial* kernela pri vrednosti regulizacionog hiperparametara  $C=12$ . Na Slici 20 možemo videti kako promena ovog hiperparametra utiče na performanse SVM modela.



**Slika 21** Krive učenja za optimizaciju LR (engl. *Logistic Regression*) modela (*liblinear solver*) AUC: (engl. *Area Under the Receiver Operating Characteristic Curve – AUC*) Stavka test označava tačnost modela na skupu za unakrsnu validaciju.



**Slika 22.** Krive učenja za optimizaciju DT (engl. *Decision Tree*) modela. AUC: (engl. *Area Under the Receiver Operating Characteristic Curve – AUC*) Stavka test označava tačnost modela na skupu za unakrsnu validaciju.

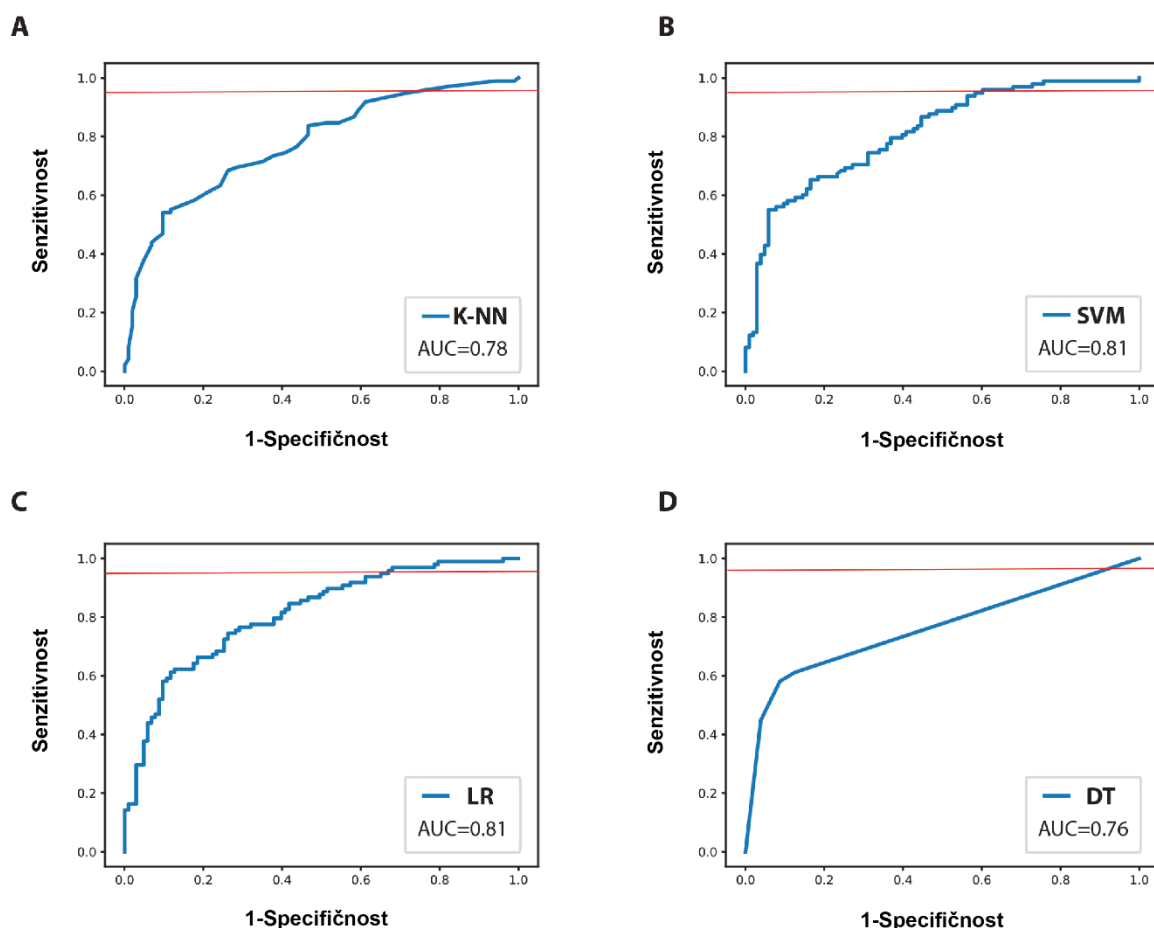
Za LR model optimizovan je hiperparametar C, koji predstavlja inverziju jačine regularizacije. Rezultati optimizacije prikazani su na Slici 21, gde se vidi da LR model postiže najbolje performanse pri vrednosti C=3.

Pri optimizaciji hiperparametara za DT model određivana je maksimalna dubina stabla (Slika 22). Maksimalna dubina kojom se postiže najbolja ravnoteža između tačnosti modela, generalizacije i sprečavanja natprilagođenja imala je vrednost 2.

Analizom svih grafikona (Prilozi 1-23) utvrđeno je da je najmanji stepen nadprilagođenja postignut korišćenjem K-NN modela. Ostali modeli pokazali su relativno visok stepen natprilagođenja što može rezultovati smanjenjem stepena generalizacije i lošijim performansama modela na neviđenim podacima, odnosno na test setu.

U sledećem koraku modeli su međusobno poređeni na osnovu vrednosti površine ispod ROC krive dobijene na trening skupu (Slika 23). Prag odlučivanja ROC krive postavljen je na vrednost koja obezbeđuje minimalnu senzitivnost od 95%. Svi modeli su pokazali dobru AUC vrednost koja se kretala u osegu od 0,76-0,81.

Ostale evaluacione metrike na osnovu kojih su ML modeli poređeni prikazane su na Tabeli 11. K-NN i SVM modeli su se izdvojili kao modeli sa najboljim performansama. Kako je u našem istraživanju naglasak bio na postizanju maksimalne senzitivnosti, svi modeli su pokazali nisku specifičnost, a među njima najveća vrednost postignuta je primenom K-NN modela. Najlošiji rezultati dobijeni su analizom DT modela.



**Slika 23.** ROC (engl. Receiver Operating Characteristics) krive za trening skup podataka. **A:** K-NN (engl. K-nearest neighbors); **B:** SVM (engl. Support vector machine); **C:** LR (engl. Logistic regression); **D:** DT (engl. Decision Tree). Crvena linija označava cut-off vrednost za senzitivnost od 95%. Skraćenice: AUC (Area Under the Curve).



**Tabela 11.** Poređenje modela mašinskog učenja na trening skupu

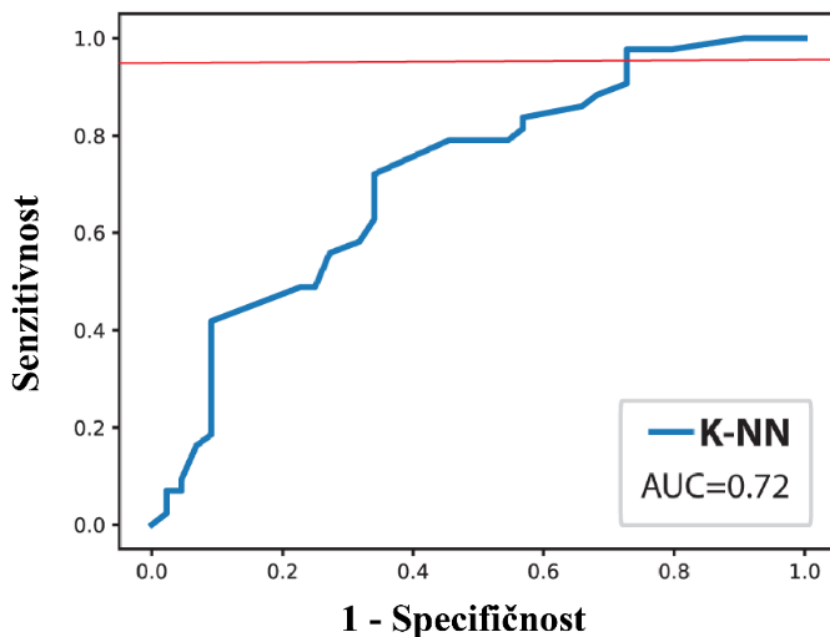
ML model	Senzitivnost	Specifičnost	NPV	PPV	Tačnost	F1	F2
KNN	0,95	0,28	0,85	0,56	0,61	0,70	0,83
SVM	0,98	0,27	0,93	0,56	0,62	0,71	0,85
LR	0,98	0,21	0,91	0,54	0,59	0,69	0,84
DT	0,95	0,09	0,67	0,50	0,51	0,66	0,81

Skraćenice: ML: *Machine learning*; NPV: Negativna prediktivna vrednost; PPV: Pozitivna prediktivna vrednost

Nakon kompletne analize svih ML modela na trening setu za finalni klasifikator je odabran onaj ML model koji je pri senzitivnosti od  $\geq 95\%$  pokazao najveću specifičnost i najmanji stepen nadprilagođenja. Među evaluiranim modelima K-NN se pokazao najboljim u smislu zadovoljenja zadatih kriterijuma.

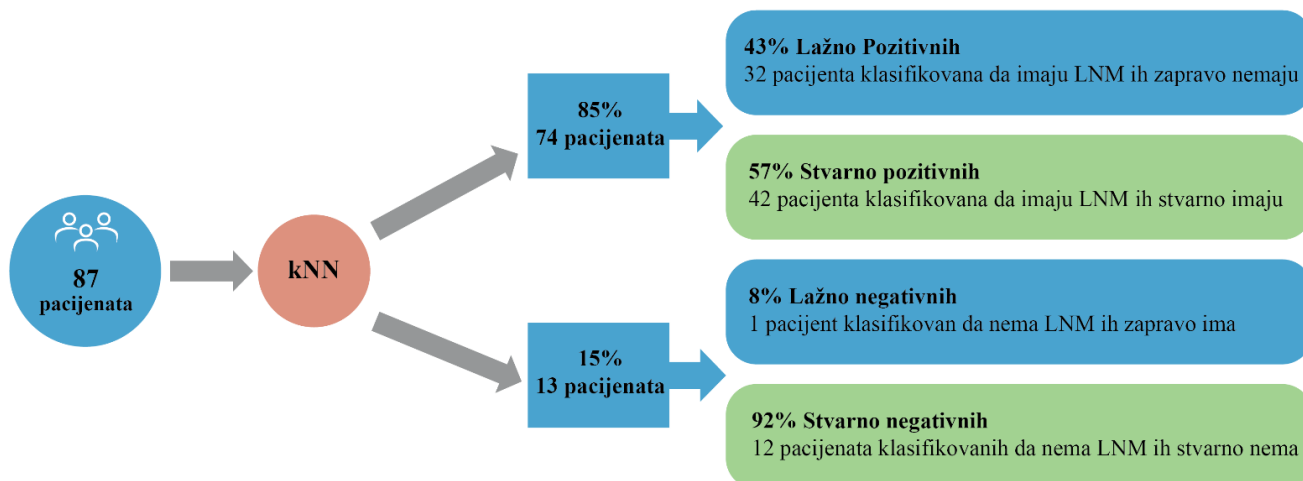
#### 4.1.7 Evaluacija K-NN modela na test skupu

AUC vrednost KNN modela dobijena nakon njegovog testiranja na nezavisnom test skupu od 87 pacijenata iznosila je 0,72 i prikazana je na Slici 24.



**Slika 24.** ROC (engl. *Receiver Operating Characteristics*) krive za K-NN (engl. *K-nearest neighbors*) model za test skup podataka. Crvena linija označava cut-off vrednost za senzitivnost od 95%. Skraćenice: AUC (*Area Under the Curve*).

Na Slici 25 prikazana je matrica konfuzije za finalni K-NN model kao i vrednosti ostalih mera performansi koje su na osnovu nje preračunate. Od 74 pacijenta koja su na osnovu K-NN modela klasifikovana u grupu sa LNM, definitivna patohistološka analiza je potvrdila metastaze kod 42 (57%) pacijenta. S druge strane 13 pacijenata za koje je model predvideo da nemaju LNM, jedan pacijent (8%) je bio lažno negativan, odnosno patohistološki nalaz je potvrdio LNM.

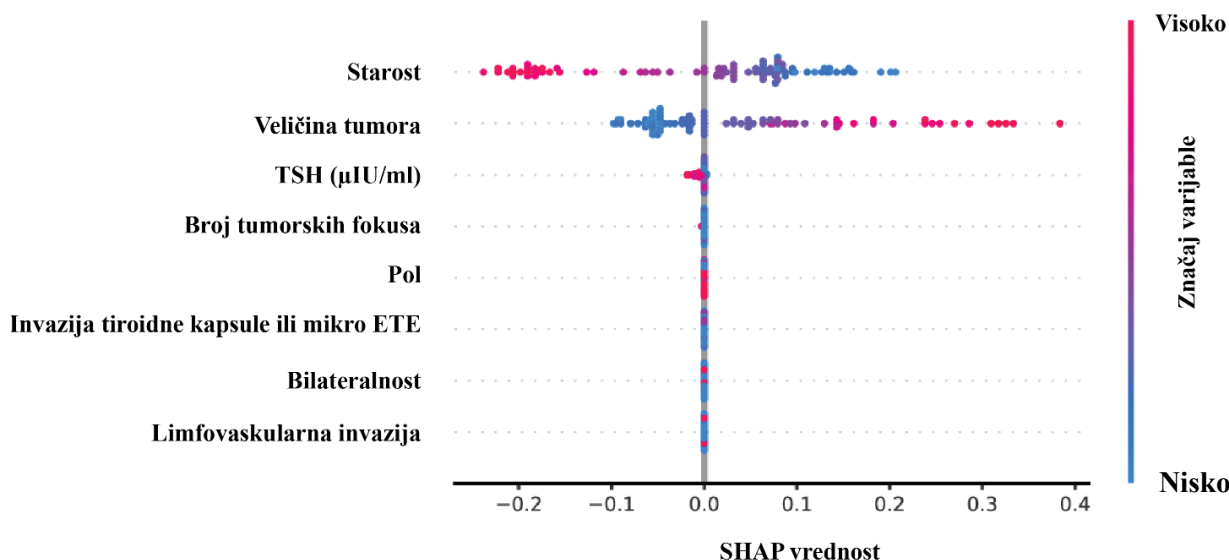


ML model	Senzitivnost	Specifičnost	NPV	PPV	AUC	Tačnost	F1	F2
kNN	0.98	0.27	0.93	0.56	0.72	0.62	0.72	0.85

**Slika 25.** Performanse finalnog K-NN (engl. *K-Nearest Neighbor*) modela na test setu. Skraćenice: LNM: limfonodalne metastaze, NPV: negativna prediktivna vrednost; PPV: pozitivna prediktivna vrednost

#### 4.1.8 Analiza važnosti prediktora

SHAP vrednosti ispitivanih varijabli za svakog pacijenta pojedinačno, prikazane su na Slici 26. Ova analiza je pokazala da su starost u trenutku operacije i veličina tumora najvažnije karakteristike u predikciji LNM, pri čemu mlađi uzrast i veći dijametar tumora pozitivno koreliraju sa prisustvom LNM.



**Slika 26.** Beeswarm grafik sa prikazom SHAP (engl. *SHapley Additive exPlanations*) vrednosti za ispitivane varijable. Skraćenice: TSH: tireostimulišući hormon; ETE: ekstratiroidna ekstenzija.

#### 4.1.9 Praktična primena K-NN modela i ispitivanje tačnosti modela u donošenju odluka o terapiji radioaktivnim jodom

S obzirom da je K-NN model pokazao najbolje performanse u predikciji LNM vrata razvijen je *web*-kalkulator zasnovan na ovom modelu. Aplikacija je dostupna na linku:

<http://109.93.92.131:8090>. Na Slici 27 prikazan je izgled kalkulatora i objašnjen proces unošenja podataka. Kada se unesu svi relevantni podaci, kalkulator daje jedan od dva moguća odgovora: 1) LNM u regionalnim LN ili, 2) bez LNM u regionalnim LN.

Kalkulator je zatim testiran na kliničkim i patohistološkim podacima dobijenim od novih 15 pacijenata, kako bi se procenile njegove performanse u realnim kliničkim okolnostima. Rezultati testiranja prikazani su u Tabeli 12. Treba imati u vidu da je prevalencija u ovom slučaju bila manja u odnosu na prethodno testiranje (0,27 prema 0,49). Niska prevalencija može biti uzrok varijacija u vrednostima senzitivnosti, specifičnosti, NPV i PPV. Model je zadržao visoku senzitivnost i NPV što omogućava da se sa velikom sigurnošću prepoznaju pacijenti koji zaista nemaju bolest i kojima dodatna RAJ terapija nije neophodna.

## A classifier for prediction of cervical lymph node metastases in PTC patients based on Machine learning algorithm

Instruction: Please first enter the following data on the clinical and histopathological characteristics of the patient(s) with PTC. After selecting the appropriate option for each question, click the "Calculate" button located at the bottom of the page. Based on the answers given, the application will provide a recommendation for patient-treatment options.

<p><b>Age</b></p> <input type="text" value="Age between 19 and 90"/>	<p><b>Sex</b></p> <input type="text" value="Please choose..."/>
<p><b>TSH value (µIU/ml)</b></p> <input type="text" value="Value between 0.01 and 15"/>	<p><b>Tumor size (in mm)</b></p> <input type="text" value="Value between 1 and 40"/>
<p><b>Multifocality (i.e., number of tumor foci)</b></p> <input type="text" value="Value between 1 and 10"/>	<p><b>Bilateral</b></p> <input type="text" value="Please choose..."/>
<p><b>Presence of thyroid CI or microETE</b></p> <input type="text" value="Please choose..."/>	<p><b>Presence of lymphovascular invasion</b></p> <input type="text" value="Please choose..."/>

Abbreviations: PTC-papillary thyroid carcinoma; TSH-Thyroid stimulating hormone; CI- capsular invasion; microETE-microscopic extrathyroidal extension.

Calculate

**Slika 25.** Web-kalkulator za predikciju limfonodalnih metastaza baziran na K-NN (*K-Nearest Neighbors*) modelu.

**Tabela 12.** Performanse K-NN modela na novom validacionom skupu

Metrika	K-NN model
Stvarno pozitivni	4
Lažno pozitivni	8
Stvarno negativni	3
Lažno negativni	0
Senzitivnost	1,00
Specifičnost	0,27
Negativna prediktivna vrednost	1,00
Pozitivna prediktivna vrednost	0,34
Tačnost	0,47
F1 skor	0,50
F2 skor	0,72

## 4.2 Rezultati u predikciji odgovora na terapiju radioaktivnim jodom

### 4.2.1 Demografske karakteristike pacijenata i laboratorijske analize

Demografske karakteristike pacijenata prikazane su u Tabeli 13. Od ukupno 95 uključenih pacijenata, većina je bila ženskog pola (77,9%). Prosečna starost pacijenata u trenutku operativnog lečenja je iznosila 43,7 godina, dok je medijana starosti iznosila 44 godine (opseg od 12 do 78).

**Tabela 13.** Demografske karakteristike pacijenata

Karakteristike	Pacijenti (n=95)
<b>Pol, n (%)</b>	
muški	21 (22,1)
ženski	74 (77,9)
<b>Starost, as±sd</b>	43,7 ± 13,9
medijana (opseg)	44 (12-78)
<b>Starost kategorije, n (%)</b>	
< 55	74 (77,9)
≥ 55	21 (22,1)

Skraćenice: as: aritmetička sredina; sd: standardna devijacija.

Preoperativne laboratorijske analize obuhvatile su određivanje vrednosti endokrinih parametara, TSH i FT4, kao i vrednosti inflamatornih biomarkera NLR, PLR i SII i prikazane su u Tabeli 14.

**Tabela 14.** Vrednosti hormona i inflamatornih biomarkera

Karakteristike	Pacijenti (n=95)
<b>TSH (<math>\mu\text{IU/mL}</math>)</b> as±sd	2,3±1,8
medijana (oseg)	1,9 (0,4-13,2)
<b>FT4 (pmol/l)</b> as±sd	13,6±2,6
medijana (oseg)	13,3 (4,2-20,7)
<b>NLR</b> as±sd	2,5±1,7
medijana (oseg)	2,2 (0,4-12,2)
<b>PLR</b> as±sd	146,8±56,2
medijana (oseg)	135,0 (23,7-442,0)
<b>SII</b> as±sd	621,3±441,5
medijana (oseg)	540,0 (85,4-3031,3)

Skraćenice: TSH: Tireostimulišući hormon; FT4: engl. *free thyroxin*; NLR: engl. *Neutrophil-Lymphocyte Ratio*; PLR: engl. *Platels-Lymphocyte Ratio*; SII: engl. *Systemic immune-inflammation index*

### 4.2.2 Patohistološke karakteristike tumora i regionalnih limfnih nodusa

Na Tabeli 15 prikazane su patohistološke karakteristike tumora. Dominantni patohistološki podtip bio je klasičan podtip i zabeležen je kod 69,5% pacijenata, dok je najređi bio HN podtip koji je viđen kod samo dva pacijenta. Prosečna veličina najvećeg tumorskog fokusa iznosila je 18,2 mm, sa medijanom od 15 mm (opseg od 4 do 65 mm). Posmatrano po kategorijama, najveći broj pacijenata (41,4%) imao je tumor veličine između 11-20 mm.

Kod 48 pacijenata zabeleženo je prisustvo dva ili više tumorskih fokusa, od čega su kod 31 pacijenta fokusi lokalizovani bilateralno. Infiltracija tiroidne kapsule nađena je kod 19 pacijenata dok je širenje tumora van tiroidnog tkiva zabeleženo kod 44 (46,3%) pacijenata. LVI je zabeležena kod 36 (37,9%) pacijenata.

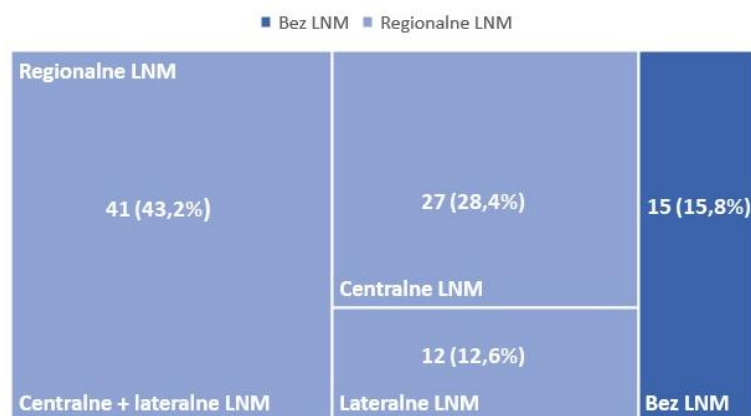
**Tabela 15.** Patohistološke karakteristike tumora i ostatka tiroidnog tkiva

Karakteristike	Pacijenti (n=95)
<b>Histopatološki podtip PTK, n (%)</b>	
klasičan	66 (69,5)
folikularan	11 (11,6)
klasičan+TC	11 (11,6)
klasičan+HN	1 (1,1)
TC	5 (5,1)
HN	1 (1,1)
<b>Veličina tumora (mm), as±sd</b>	
medijana (opseg)	18,2±13,0 15 (4–65)
<b>Veličina tumora kategorije, n (%)</b>	
≤5	6 (6,3)
6-10	27 (28,4)
11-20	39 (41,1)
21-40	14 (14,7)
>40	9 (9,5)
<b>Multifokalnost, n (%)</b>	
ne	52 (54,7)
da	43 (45,3)
<b>Broj tumorskih fokusa, n (%)</b>	
1	52 (54,7)
2	19 (20,0)
≥ 3	24 (25,3)
<b>Bilateralnost, n (%)</b>	
ne	64 (67,4)
da	31 (32,6)
<b>Invazija tiroidne kapsule, n (%)</b>	
ne	76 (80,0)
da	19(20,0)
<b>Ekstratiroidna ekstenzija (ETE), n (%)</b>	
ne	51 (53,7)
mikroskopska ETE	27 (28,4)
ekstenzivna ETE	17(17,9)
<b>Limfovaskularna invazija, n (%)</b>	
ne	59 (62,1)
da	36 (37,9)
<b>Struma</b>	
ne	23 (24,2)
da	72 (75,8)
<b>Adenom</b>	
ne	82 (86,3)
da	13 (13,7)
<b>Tiroiditis</b>	
ne	50 (52,6)
da	45 (47,4)

Skraćenice: TC: *tall cell*; HN: *hob nail*; as: aritmetička sredina; sd: standardna devijacija

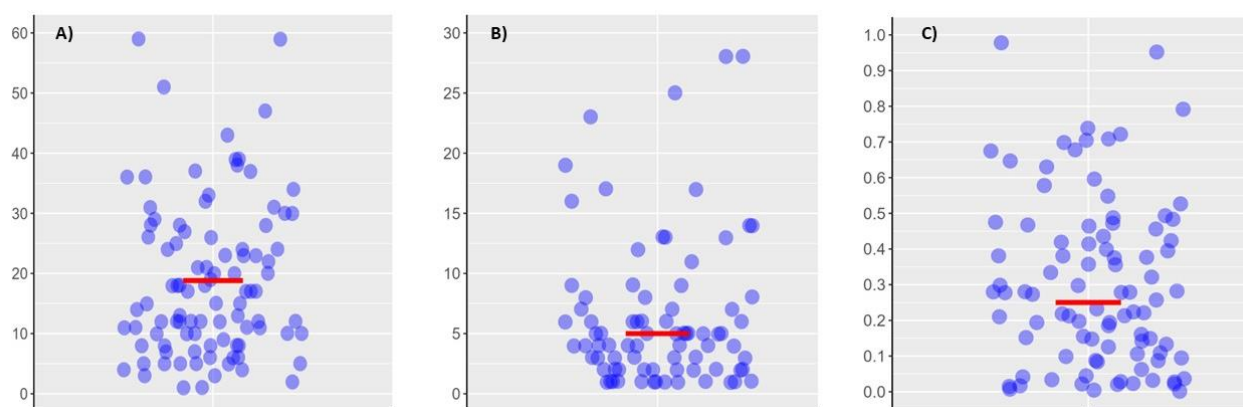
Kada se posmatra patohistološka evaluacija ostatka tkiva tiroidne žlezde, najčešća pridružena patologija bila je struma koja je nađena kod 72 pacijenta, a najređe je zabeleženo prisustvo adenoma, kod 13 pacijenata.

Patohistološkom evaluacijom regionalnih LN vrata dokazano je prisustvo LNM kod 80 (84,2%) pacijenata, od čega su kod 27 (28,4%) pacijenata LNM bile prisutne samo u centralnoj regiji vrata. Istovremeno prisustvo i centralnih i lateralnih LNM zabeleženo je kod 41 (43,2%) pacijenta. Kod 12 (12,6%) pacijenata nađene su skip metastaze. Procentualna zastupljenost kao i lokalizacija LNM u vratu prikazane su na Slici 26.



**Slika 26.** Distribucija limfonodalnih metastaza po regijama vrata

Medijana ukupno operativno odstranjenih LN centralne i lateralne regije vrata je iznosila 17, pri čemu je najmanji broj izvađenih LN bio jedan a najveći 59. Medijana malignih LN je iznosila 5 pri čemu je najmanji broj malignih LN bio jedan dok je najveći broj izvađenih malignih LN bio 28. Kada je ispitivan LNR medijana je iznosila 0,23 sa rangom od 0-1. Distribucija LN prikazana je na slici 27.



**Slika 27.** A) Ukupan broj operativno odstranjenih limfnih nodusa vrata za svakog pacijenta individualno B) Broj operativno metastatskih limfnih nodusa vrata za svakog pacijenta individualno C) Odnos broja malignih i ukupno operativno odstranjenih limfnih nodusa vrata za svakog pacijenta individualno (pacijenti predstavljeni plavim krugovima, crvena crta označava medijanu).

#### 4.2.3 Karakteristike lečenja pacijenata

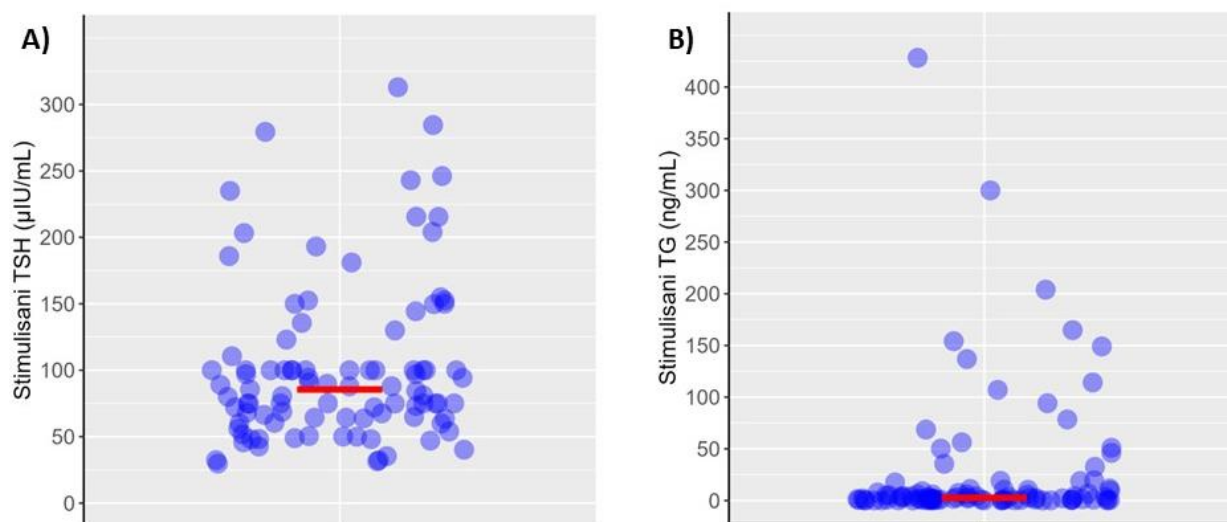
Kod svih pacijenata inicijalno je sprovedeno operativno lečenje, a njegove karakteristike prikazane su u Tabeli 16. Totalna tiroidektomija je odmah urađena kod 91 pacijenta dok je kod četiri pacijenta najpre urađena loboistmektomija. Razlog za loboistmektomiju kod tri pacijenta bio je intraoperativan nalaz koji je ukazao na ekstenzivan tumor čije je uklanjanje bilo nemoguće obaviti u jednom aktu. Kod preostalog pacijenta *ex tempore* analiza nije ukazala na postojanje malignog tumora već je on dokazan nakon definitivne patohistologije i naknadno je doneta odluka da se proširi opseg operacije.

Tabela 16. takođe daje uvid u opseg hirurškog lečenja na regionalnim LN vrata. LN centralne regije vrata su provereni kod 92 pacijenta, od čega je kod 9 pacijenata rađena samo provera LN pretrahealno, dok je kod preostalih pacijenata rađena jednostrana ili obostralna centralna LND. Kod pacijenata koji su označeni kao cN0, jednostrana provera lateralnih LN vrata je rađena kod njih 50 dok je kod dva pacijenta rađena obostrana provera lateralnih LN. Kod 17 pacijenata kod kojih su proverom LN vrata nađene LNM rađena je selektivna lateralna LND vrata dok je jednostrana ili obostrana lateralna disekcija rađena kod 39 pacijenata.

**Tabela 16.** Karakteristike hirurškog lečenja pacijenata

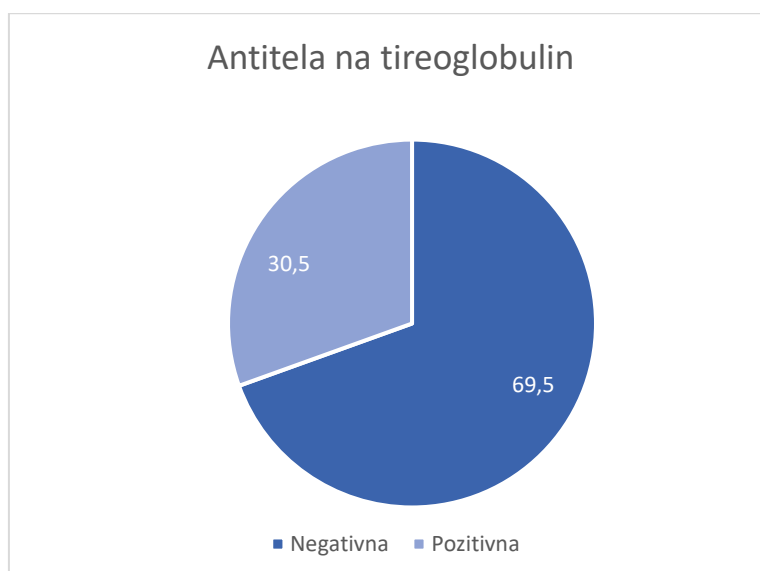
Hirurški opseg	n (%)
<b>Tiroidea</b>	
totalna tiroidektomija	95 (95,8)
loboistmektomija pa totalna tiroidektomija	4 (4,2)
<b>Limfni nodusi centralne regije vrata</b>	
nije rađena disekcija	3 (3,2)
pretrahealna	9 (9,5)
jednostrana	68 (71,6)
obostrana	15 (15,7)
<b>Provera limfnih nodusa lateralne regije vrata (cN0)</b>	
jednostrana	50 (96,2)
obostrana	2 (3,8)
<b>Disekcija limfnih nodusa lateralne regije vrata</b>	
nije rađena disekcija	39 (41,1)
terapijska lateralna disekcija jednostrano	32 (33,7)
terapijska lateralna disekcija obostrana	7 (7,4)
selektivna lateralna disekcija	17 (17,8)

Svim pacijentima je u sklopu pripreme za RAJ terapiju određivana vrednost stimulisano TSH kao i vrednost Tg u uslovima TSH stimulacije a rezultati merenja prikazani su na Slici 28. Medijana za TSH je iznosila 85,5  $\mu$ IU/ml sa opsegom od 30,8-313,0 5  $\mu$ IU/ml. Najmanja vrednost Tg bila je 0,01 ng/ml dok je najveća vrednost iznosila 428,3 ng/ml.



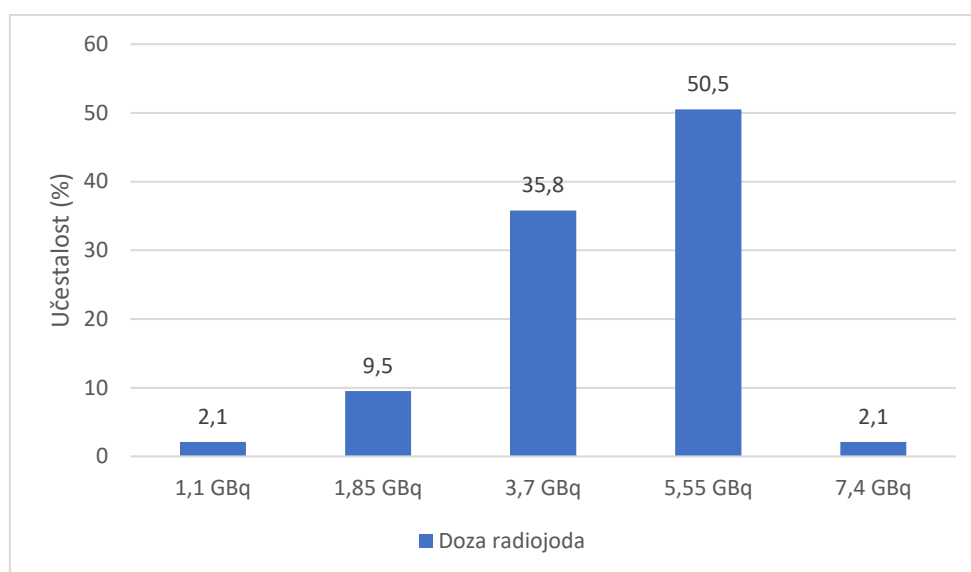
**Slika 28.** A) Vrednost stimulisano tireostimulišućeg hormona (TSH) za svakog pacijenta individualno; B) Vrednost stimulisano tireoglobulina (TG) za svakog pacijenta individualno (pacijenti predstavljani plavim krugovima, crvena crta označava medijanu).

Takođe, u sklopu pripreme za RAJ terapiju analizirana su i anti Tg-At u uslovima TSH stimulacije. Većina pacijenata, njih 66, je imala vrednosti anti Tg-At koja su bila ispod referentnih granica, odnosno imala je negativna anti Tg-At. Njihova distribucija prikazana je na Slici 29.



**Slika 29.** Antitela na tireoglobulin u uslovima TSH (tireostimulišući hormon) stimulacije

Svi pacijenti su postoperativno lečenje nastavili RAJ terapijom. Distribucija doza radioaktivnog joda prikazana je na Slici 30. Najveći broj pacijenata (50,5%) dobio je RAJ dozu od 5,55 GBq dok su pacijenti najređe dobijali dozu od 1,1 i 7,4 GBq.

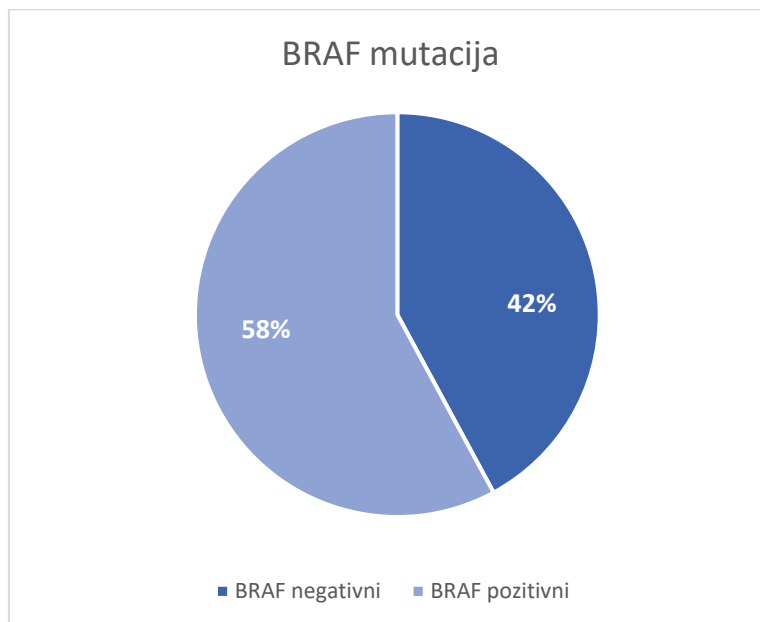


**Slika 30.** Distribucija doza radioaktivnog joda



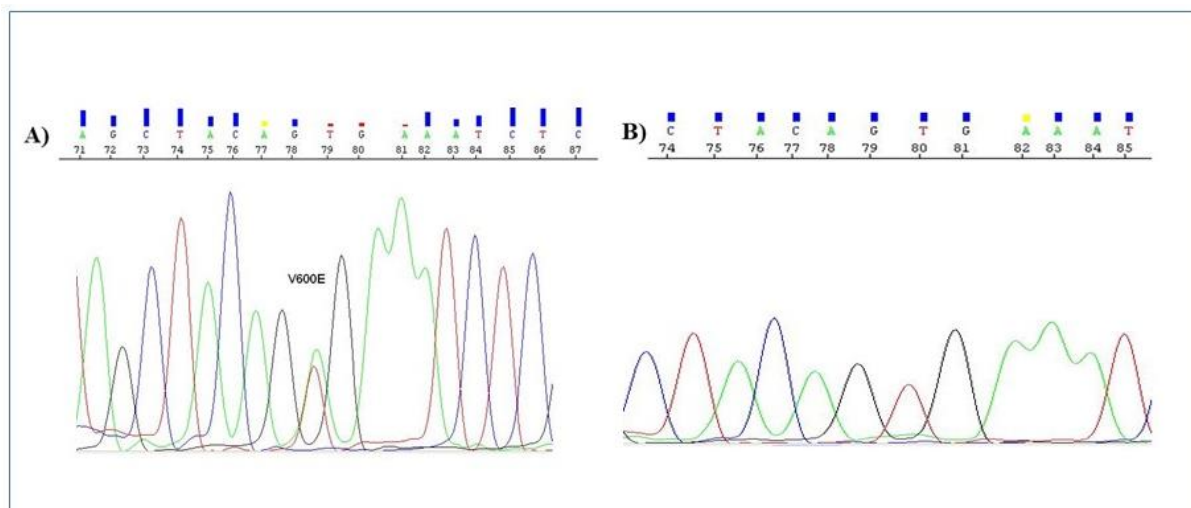
### 4.2.3 Rezultati analize uzoraka za detekciju mutacije V600E u *BRAF* genu

Od ukupno 95 pacijenata mutacija *BRAF* gena bila je prisutna kod 57,9% pacijenata (Slika 31).



Slika 31. Distribucija statusa B-Raf protoonkogeno (*BRAF*) među pacijentima sa papilarnim tiroidnim karcinomom

Slika 32 ilustruje rezultate analize *BRAF* mutacije rađene metodom po Sangeru, pri čemu je dat prikaz pacijenata sa i bez pozitivne mutacije V600E u *BRAF* genu.

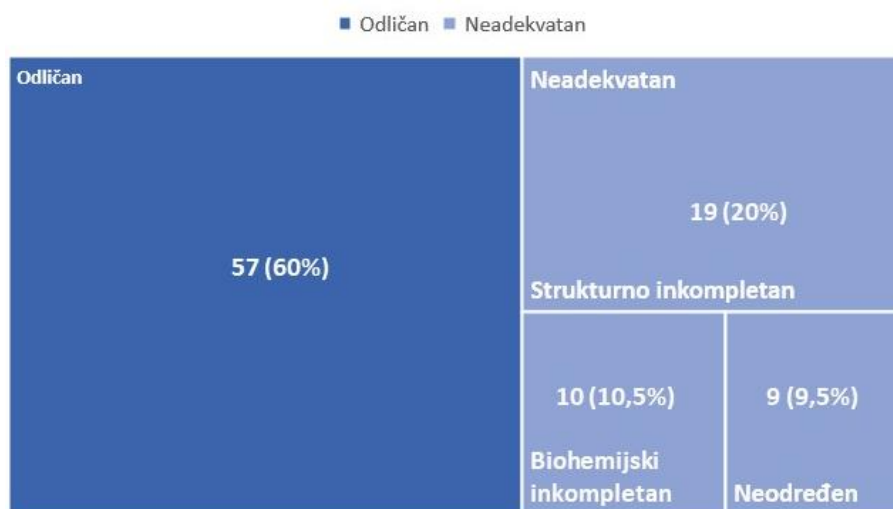


Slika 32. Hromatogram rezultata sekvenciranja *BRAF* gena po Sangeru: A) Pacijent sa detektovanom V600E mutacijom u *BRAF* genu; B) Pacijent kod kog nije identifikovana mutacija.

#### 4.2.4 Procena odgovora na terapiju radioaktivnim jodom

Medijana dužine praćenja pacijenata nakon sprovedene RAJ terapije iznosila je 13 meseci (opseg od 4 do 13). Kod pacijenata koji su imali odličan odgovor na terapiju praćenje je trajalo najmanje 8 meseci pre procene odgovora na RAJ. S druge strane, kod pacijenata koji su imali neadekvatan odgovor na terapiju procena odgovora rađena je u trenutku biohemijskog ili strukturnog relapsa bolesti. Najkraći period od inicijalno sprovedenog lečenja do pojave relapsa iznosio je 4 meseca.

Klinički odgovor na sprovedeno RAJ lečenje procenjivan je na osnovu dinamičke stratifikacije rizika, pri čemu je 57 (60%) pacijenata imalo odličan odgovor na terapiju dok je kod 38 pacijenata odgovor na sprovedeno lečenje bio neadekvatan (Slika 33).



Slika 33. Procena odgovora na terapiju radiaktivnim jodom.

#### 4.2.5 Univarijantni logistički regresioni modeli za poređenje karakteristika pacijenata u trening i test setu

Rezultati poređenja pacijenata u trening i test skupu prikazani su u Tabela 17. Od ukupno 95 pacijenata, u trening set je uključeno 67 (70%), dok je preostalih 28 pacijenata uključeno u test set. Utvrđeno je da nije postojala statistički značajna razlika između pacijenata u trening i test grupi kada su u pitanju demografske i laboratorijske karakteristike pacijenata kao i patohistološke karakteristike tumora i regionalnih LN ( $p > 0,05$ ). Takođe, između ove dve grupe nije uočena statistički značajna razlika ni u analizi genetičkog markera *BRAF V600E* a pacijenti se nisu značajno razlikovali ni po pitanju ishoda od interesa, odnosno odgovor na RAJ terapiju.

Tabela 17. Poređenje karakteristika pacijenata u trening i test setu

Karakteristike	Trening set (n = 67)	Test set (n = 28)	p-vrednost
<i>Starost, as±sd</i>	43,4 ± 14,7	44,5 ± 12,3	0,726
<i>Pol, n (%)</i>			
muški	12 (17,9)	9 (32,1)	0,127
ženski	55 (82,1%)	19 (69,9)	
<i>TSH (μIU/ml), medijana (opseg)</i>	1,8 (0,4-13,2)	2,2 (0,6-4,8)	0,311
<i>FT4, (pmol/l), as±sd</i>	13,6±2,6	13,9±2,7	0,614
<i>NLR, medijana (opseg)</i>	2,2 (0,4-12,3)	2,2 (0,4-7,6)	0,519
<i>PLR, medijana (opseg)</i>	135,0 (23,7-266,7)	135,2 (71,6-442,0)	0,750
<i>SII, medijana (opseg)</i>	540,0 (85,4-3031,3)	560,1 (110,3-2097,6)	0,447
<i>Patohistološki tip tumora, n (%)</i>			

klasičan	44 (65,7)	22 (78,6)	
folikularan	9 (13,4)	2 (7,1)	0,449
ostali tipovi	14 (20,9)	4 (14,3)	
<b>Veličina tumora (mm), medijana (opseg)</b>	15,0 (4-60)	15,0 (5-65)	0,713
<b>Broj fokusa kategorije, n (%)</b>			
1	40 (59,7)	12 (42,9)	
2	12 (17,9)	7 (25,0)	0,148
≥ 3	15 (22,4)	9 (32,1)	
<b>Bilateralnost, n (%)</b>			
ne	49 (73,1)	15 (53,6)	
da	18 (26,9)	13 (46,4)	0,064
<b>Invazija tiroidne kapsule, n (%)</b>			
ne	52 (77,6)	24 (85,7)	
da	15 (22,4)	4 (14,3)	0,368
<b>Ekstratiroidna ekstenzija (ETE), n (%)</b>			
ne	40 (59,7)	11 (39,3)	
mikroskopska ETE	16 (23,9)	11 (39,3)	0,177
ekstenzivna ETE	11 (16,4)	6 (21,4)	
<b>Limfovaskularna invazija, n (%)</b>			
ne	41 (61,2)	18 (64,3)	
da	26 (38,8)	10 (35,7)	0,777
<b>Limfonodalne metastaze, n (%)</b>			
ne	9 (13,4)	8 (28,6)	
da	58 (86,6)	20 (71,4)	0,079
<b>Ukupan broj izvađenih LN, medijana (opseg)</b>	17(1-59)	15 (3-59)	0,615
<b>Ukupan broj malignih LN, medijana (opseg)</b>	5 (1-28)	4 (1-25)	0,675
<b>Odnos maligni/izvađeni LN, medijana (opseg)</b>	0,25 (0,0-1)	0,21 (0,0-0,67)	0,152
<b>M status, n (%)</b>			
ne	63 (94,0)	27 (96,4)	
da	4 (6,0)	1 (3,6)	1,000
<b>Struma, n (%)</b>			
ne	13 (19,4)	10 (35,7)	
da	54 (80,6)	18 (64,3)	0,091
<b>Tiroiditis, n (%)</b>			
ne	34 (50,7)	16 (57,1)	
da	33 (49,3)	12 (42,9)	0,569
<b>Adenom, n (%)</b>			
ne	58 (86,6)	24 (85,7)	
da	9 (13,4)	4 (14,3)	1,000
<b>Stimulisani TSH, medijana (opseg)</b>	85,5 (30,8-313,0)	86,2 (32,3-193,1)	0,635
<b>Stimulisana tireoglobulin, medijana (opseg)</b>	3,1 (0,01-428,3)	2,2 (0,01-107,0)	0,256
<b>Stimulisana anti Tg-At, n (%)</b>			
negativna	48 (71,6)	18 (64,3)	
pozitivna	19 (28,4)	10 (35,7)	0,478
<b>BRAF mutacija, n (%)</b>			
ne	27 (40,3)	13 (46,4)	
da	40 (59,7)	15 (53,6)	0,581
<b>Odgovor na RAJ terapiju, n (%)</b>			
odličan	39 (58,2)	18 (64,3)	
neadekvatan	28 (41,8)	10 (35,7)	0,581

Skraćenice: as: aritmetička sredina; sd: standardna devijacija; TSH: tireostimulišući hormon; FT4: engl. *free thyroxin*; NLR: engl. *Neutrophil-Lymphocyte Ratio*; PLR: engl. *Platels-Lymphocyte Ratio*; SII: *Systemic immune-inflammation index*; LN: limfni nodus; anti Tg-At: antitela na tireoglobulin; RAJ: radioaktivni jod

#### 4.2.6 Univarijantni logistički regresioni modeli analize uticaja karakteristika pacijenata na odgovor na RAJ terapiju na trening setu

**Tabela 18.** Poređenje pacijenata u grupi sa odličnim i neadekvatnim odgovorom na terapiju u odnosu na demografske, endokrine i inflamatorne biomarkere

Karakteristike	Odličan (n = 39)	Neadekvatan (n = 28)	p-vrednost
<i>Starost, as±sd</i>	44,6 ± 13,8	41,8 ± 15,9	0,444
<i>Starost (kategorije), n (%)</i>			
<55	28 (71,8)	22 (78,6)	0,530
≥ 55	11 (28,2%)	6 (21,4)	
<i>Pol, n (%)</i>			
muški	6 (15,4)	6 (21,4)	0,525
ženski	33 (84,6%)	22 (78,6)	
<i>TSH (μIU/ml), medijana (opseg)</i>	1,6 (0,4-6,2)	2,2 (0,4-13,2)	0,063
<i>FT4 (pmol/l), medijana (opseg)</i>	13,4 (4,2-18,8)	13,4 (8,9-19,6)	0,642
<i>NLR, medijana (opseg)</i>	2,1 (0,4-12,3)	2,2 (0,5-9,6)	0,260
<i>PLR, medijana (opseg)</i>	135,0 (23,7-257,5)	143,5 (82,3-266,7)	0,404
<i>SII, medijana (opseg)</i>	540,0 (119,1-2523,5)	540,0 (85,4-3031,3)	0,302

Skracenicke: as: aritmetička sredina; sd: standardna devijacija; TSH: tireostimulišući hormon; FT4: engl. *free thyroxin*; NLR: engl. *Neutrophil-Lymphocyte Ratio*; PLR: engl. *Platelets-Lymphocyte Ratio*; SII: *Systemic immune-inflammation index*

Na Tabeli 18 se vidi da analizom demografskih karakteristika pacijenata nije uočena statistički značajna razlika ni po pitanju godina, ni po pitanju pola između pacijenata koji su imali odličan odgovor na terapiju u odnosu na one kod kojih je odgovor na RAJ terapiju bio neadekvatan ( $p > 0,05$ ). Takođe, statistički značajna razlika nije postojala ni kada su analizirani endokrini parametri, konkretno TSH i FT4, kao ni vrednosti inflamatornih biomarkera NLR, PLR i SII ( $p > 0,05$ ).

U okviru Tabele 19. prikazane su patohistološke karakteristike tumora u odnosu na odgovor na sprovedenu RAJ terapiju. Univarijantna analiza je pokazala da su pacijenti sa dva ili više tumorskih fokusa, kao i pacijenti kod kojih su tumori bili bilateralno lokalizovani imali lošiji odgovor na sprovedeno lečenje ( $p < 0,05$ ). Takođe, neadekvatan odgovor na RAJ terapiju češće je zabeležen kod pacijenata sa ekstratiroidnom ekstenzijom tumora. Dodatno je urađena i sub-analiza koja je pokazala da se statistička značajnost sa neadekvatnim odgovorom održava samo u slučaju ekstenzivne ETE ( $p = 0,015$ ) dok ta razlika prestaje kada se terapijski odgovor poredi u odnosu na mikroskopsku ETE ( $p = 0,219$ ). Statistički značajna razlika nije utvrđena u odnosu na patohistološki podtip PTK, invaziju tiroidne kapsule kao ni u odnosu na LVI.

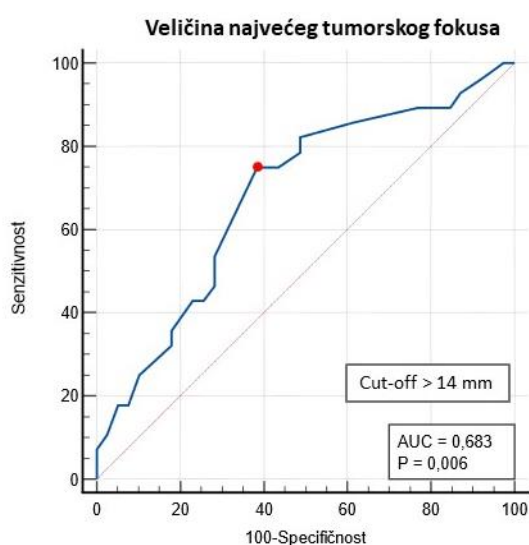
Kada su poređene patohistološke karakteristike zabeležene u ostatku tkiva tiroidne žlezde (struma, tiroiditis i adenom) nije pronađena statistički značajna razlika između pacijenata sa odličnim i neadekvatnim terapijskim odgovorom.

**Tabela 19.** Poređenje pacijenata u grupi sa odličnim i neadekvatnim odgovorom na terapiju u odnosu na patohistološke karakteristike tumora

Karakteristike	Odličan (n = 39)	Neadekvatan (n = 28)	p-vrednost
<i>Patohistološki tip tumora, n (%)</i>			
klasičan	26 (66,7)	18 (64,3)	0,717
folikularan	6 (15,4)	3 (10,7)	
ostali tipovi	7 (17,9)	7 (25,0)	
<i>Veličina tumora (mm), medijana (opseg)</i>	10,0 (4-50)	17,0 (5-60)	0,011
<i>Broj fokusa kategorije, n (%)</i>			
1	28 (71,8)	12 (42,9)	0,002
2	9 (23,1)	3 (10,7)	
≥ 3	2 (5,1)	13 (46,4)	
<i>Bilateralnost, n (%)</i>			
ne	33 (84,6)	16 (57,1)	0,012
da	6 (15,4)	12 (42,9)	

<b>Invazija tiroidne kapsule, n (%)</b>			
ne	32 (82,1)	20 (71,4)	0,304
da	7 (17,9)	8 (28,6)	
<b>Ekstratiroidna ekstenzija (ETE), n (%)</b>			
ne	28 (71,8)	12 (42,8)	0,029
mikroskopska ETE	8 (20,5)	8 (28,6)	
ekstenzivna ETE	3 (7,7)	8 (28,6)	
<b>Limfovaskularna invazija, n (%)</b>			
ne	26 (66,7)	15 (53,6)	0,278
da	13 (33,3)	13 (46,4)	
<b>Struma, n (%)</b>			
ne	5 (12,8)	8 (28,6)	0,108
da	34 (87,2)	20 (71,4)	
<b>Tiroiditis, n (%)</b>			
ne	18 (46,2)	16 (57,1)	0,375
da	21 (53,8)	12 (42,9)	
<b>Adenom, n (%)</b>			
ne	33 (84,6)	25 (89,3)	0,724
da	6 (15,4)	3 (10,7)	

Poređenjem veličine tumora utvrđeno je da pacijenti sa neadekvatnim odgovorom na terapiju imaju veći tumorski dijametar čija medijana iznosi 17 mm (opseg od 5 do 60). U cilju identifikacije optimalne granice koja razdvaja pacijente sa odličnim i neadekvatnim odgovorom na terapiju, naknadno je primenjena metodologija ROC krive (Slika 34). Dobijena granična vrednost je iznosila 14 mm a na osnovu nje su dalje testirane razlike u odnosu na odgovor na RAJ terapiju. Rezultati pokazuju da granična vrednost iznad 14 mm statistički značajno korelira sa neadekvatnim odgovorom na terapiju ( $p=0,004$ ).



Karakteristika	Veličina najvećeg tumorskog fokusa
Standardna greška	0,07
95% interval poverenja za AUC ROC	0,56-0,79
Senzitivnost	0,75
Specifičnost	0,62

**Slika 34.** ROC (engl. Receiver Operating Characteristic Curve) kriva za procenu povezanosti veličine tumora i odgovora na sprovedeno lečenje. Skraćenice: AUC: engl. Area Under the Receiver Operating Characteristic Curve

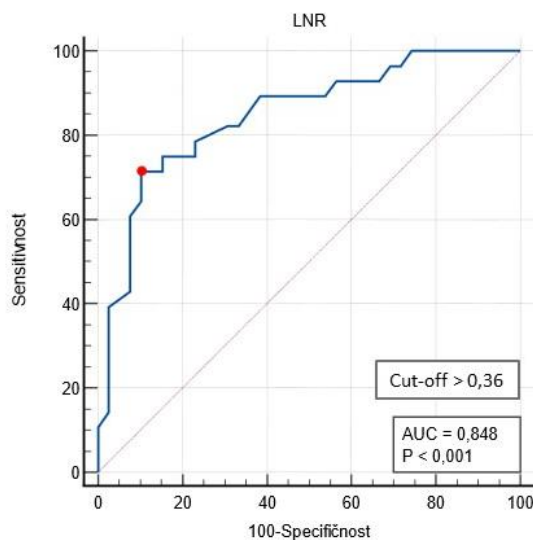
Analizom statusa limfnih nodusa (Tabela 20) pokazano je da su LNM patohistološki potvrđene kod svih pacijenata sa neadekvatnim odgovorom na terapiju. Kada se posmatra broj ukupno izvađenih LN, nije uočena statistički značajna razlika između pacijenata sa odličnim i neadekvatnim odgovorom na terapiju ( $p=0,210$ ). Međutim, medijana broja metastatskih LN je bila

značajno veća kod pacijenata sa neadekvatnim u odnosu na pacijente sa odličnim terapijskim odgovorom ( $p=0,014$ ).

**Tabela 20.** Poređenje pacijenata u grupi sa odličnim i neadekvatnim odgovorom na terapiju u odnosu na limfonodalni status

Karakteristike	Odličan (n = 39)	Neadekvatan (n = 28)	p-vrednost
<i>Limfonodalne metastaze (LNM), n (%)</i>			
ne	9 (23,1)	0 (0,0)	0,008
da	30 (76,9)	28 (100)	
<i>Ukupan broj izvađenih LN, medijana (opseg)</i>	13 (1-59)	20 (4-47)	0,210
<i>Ukupan broj malignih LN, medijana (opseg)</i>	4 (1-12)	5,5 (1-28)	0,014
<i>Odnos maligni/izvađeni LN, medijana (opseg)</i>	0,17 (0,01-0,70)	0,46 (0,4-1)	<0,001

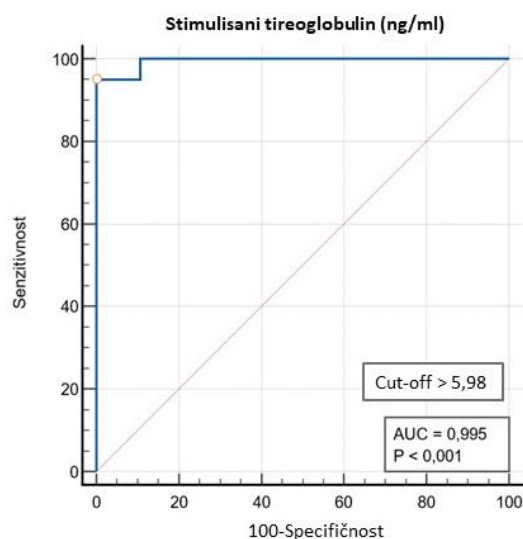
U kontekstu limfonodalnog statusa pacijenata, najznačajniji indikator lošijeg terapijskog odgovora bio je odnos broja malignih i ukupno izvađenih LN ( $p < 0,001$ ). ROC analizom utvrđena je diskriminaciona vrednost LNR od 0,36 (Slika 35). Zatim je na osnovu ove granične vrednosti testirana razlika između pacijenata sa odličnim i neadekvatnim odgovorom na RAJ. Pacijenti kod kojih je LNR vrednost bila veća od 0,36 češće su imali lošiji odgovor na sprovedenu RAJ terapiju ( $p < 0,001$ ).



Karakteristika	Veličina najvećeg tumorskog fokusa
Standardna greška	0,04
95% interval poverenja za AUC ROC	0,74-0,92
Senzitivnost	0,71
Specifičnost	0,90

**Slika 35.** ROC (engl. Receiver Operating Characteristic Curve) kriva za odnos malignih i ukupno izvađenih limfnih nodusa (LNR). Skraćenice: AUC: engl. Area Under the Receiver Operating Characteristic Curve

Statistički značajna razlika između dve posmatrane grupe pacijenata uočena je i kada su poređene vrednosti stimulisanog TSH, Tg i anti-TgAt ( $p < 0,05$ ). Među njma, najznačajniji pokazatelj neadekvatnog terapijskog odgovora bila je vrednost sTg ( $p < 0,001$ ).



Karakteristika	Veličina najvećeg tumorskog fokusa
Standardna greška	0,006
95% interval poverenja za AUC ROC	0,91-1,00
Senzitivnost	0,95
Specifičnost	1,00

**Slika 36.** ROC (engl. *Receiver Operating Characteristic Curve*) kriva za određivanje diskriminacione vrednosti stimulisanoeg tireoglobulina. Skraćenice: AUC ROC: engl. *Area Under the Receiver Operating Characteristic Curve*

U cilju određivanja diskriminacione vrednosti sTg korišćena je metodologija ROC krive (Slika 36). Zbog moguće interferencije sa vrednostima sTg iz analize su isključeni pacijenti sa pozitivnim anti Tg-At. Optimalna granična vrednost iznosila je 5,98 ng/ml a na osnovu nje su dalje testirane razlike između pacijenata u odnosu na terapijski odgovor. Vrednosti sTg iznad 5,98 ng/ml povezane su za nepovoljnijim odgovorom na terapiju ( $p < 0,001$ ).

Pacijenti kod kojih su registrovane udaljene metastaze su imali značajno lošiji odgovor na terapiju u poređenju sa pacijentima koji su klasifikovani kao M0 ( $p < 0,027$ ).

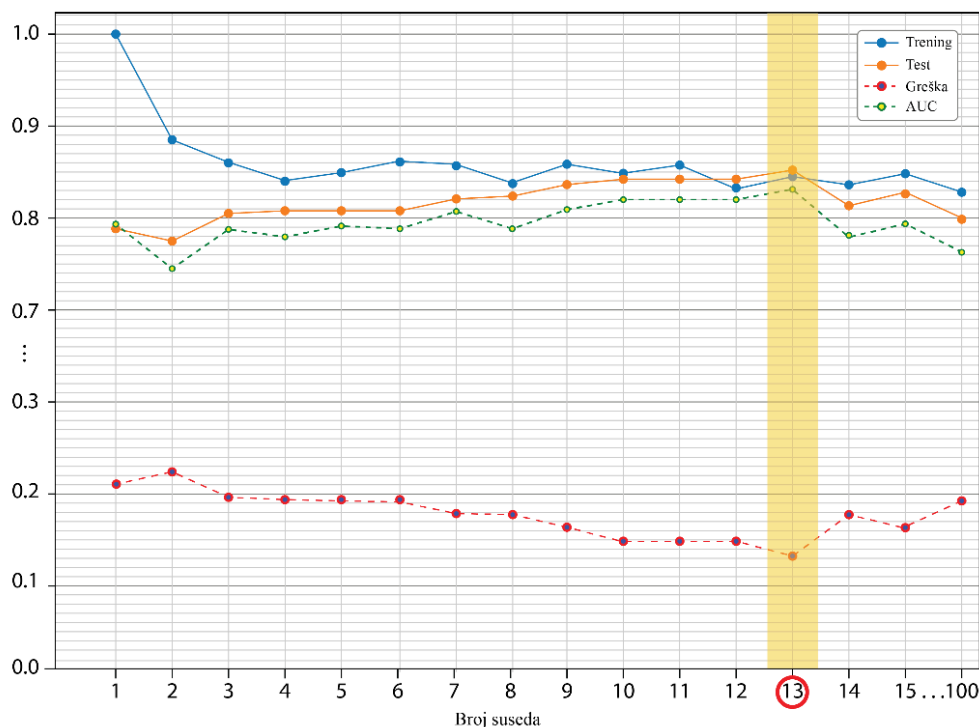
Kada su pacijenti poređeni u odnosu na prisustvo odnosno odsustvo *BRAF* V600E mutacije, nije postojala statistički značajna razlika između pacijenata koji su imali neadekvatan odgovor na terapiju u odnosu na pacijente koji su pokazali odličan odgovor ( $p = 0,517$ ).

Na osnovu rezultata univarijantnih modela kao i na osnovu značaja pokazanog u literaturi karakteristike koje su odabrane za razvoj ML modela bile su: starost, pol, patohistološki podtip PTK, veličina tumora, broj tumorskih fokusa, bilateralnost, ETE, LNR, M status, sTg, s anti Tg-At i prisustvo *BRAF* mutacije.

#### 4.2.7 Odabir optimalnog ML modela na trening skupu podataka

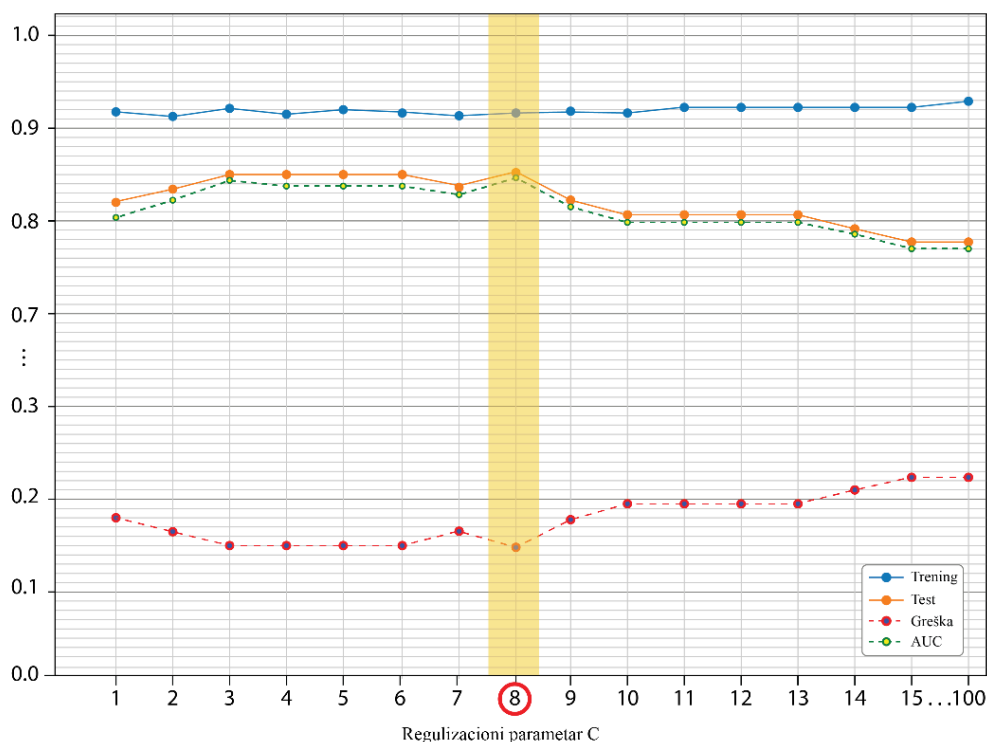
Za svaku od pojedinačnih konfiguracija ispitivanih ML modela, na trening skupu je sproveden nezavisni proces optimizacije hiperparametara i analiza nadprilagođenja korišćenjem 6-ostruke unakrsne validacije (Prilozi 25-46).

Slika 37 pokazuje da je optimalan broj suseda za K-NN model bio 13 i dobijen je korišćenjem metrike *Canberra*. Ova vrednost hiperparametra pokazuje najmanji stepen natprilagođenja uz najnižu grešku predviđenja i adekvatnu AUC vrednost.



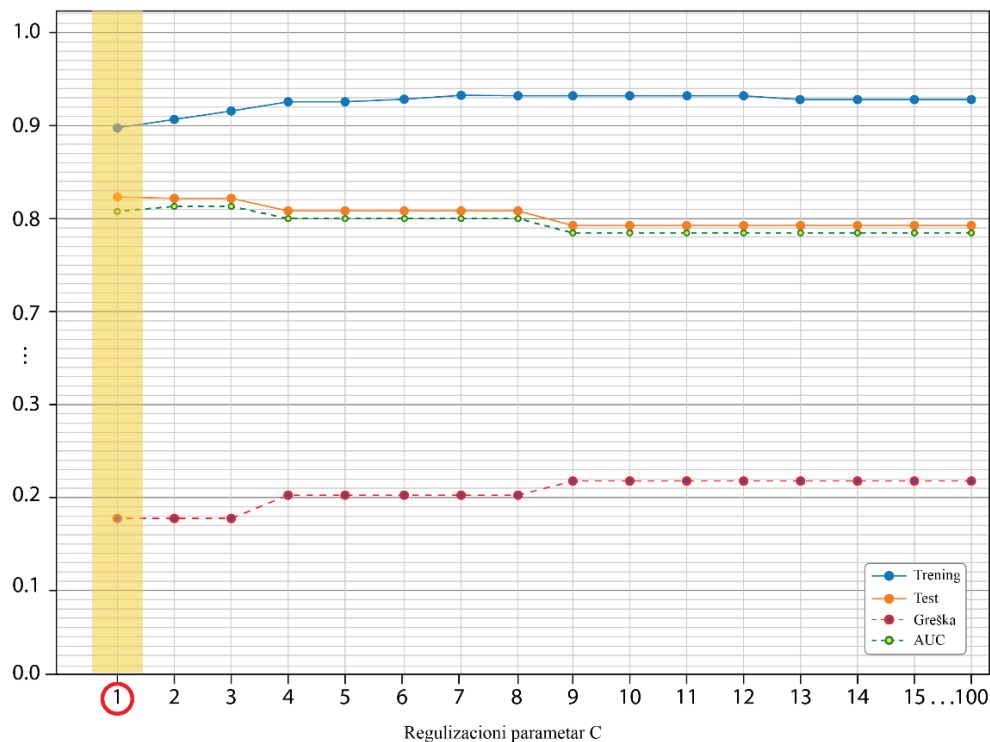
**Slika 37.** Krive učenja za optimizaciju K-NN (engl. *K-Nearest Neighbor*) modela (metrika *Canberra*) AUC: (engl. *Area Under the Receiver Operating Characteristic Curve*). Stavka test označava tačnost modela na skupu za unakrsnu validaciju.

Analizom kriva učenja kod SVM model najbolje performanse su postignute korišćenjem *polynomial* kernela pri vrednosti regularizacionog hiperparametra  $C=8$  (Slika 38). Odabirom ovog hiperparametra postignuta je optimalna ravnoteža između AUC vrednosti, stepena natprilagođenja i greške predviđanja.

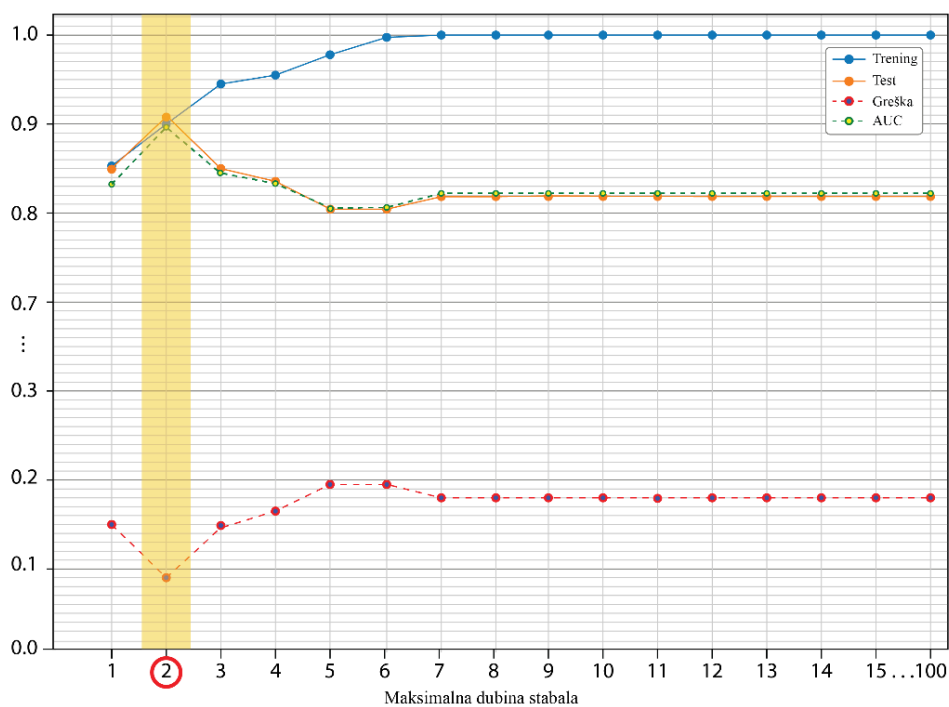


**Slika 38.** Krive učenja za optimizaciju SVM (engl. *Support Vector Machine*) modela (*polynomial* kernel) AUC: (engl. *Area Under the Receiver Operating Characteristic Curve*). Stavka test označava tačnost modela na skupu za unakrsnu validaciju.





**Slika 39.** Krive učenja za optimizaciju LR (engl. *logistic regression*) modela (*polynomial kernel*) AUC: (engl. *Area Under the Receiver Operating Characteristic Curve*) Stavka test označava tačnost modela na skupu za unakrsnu validaciju.



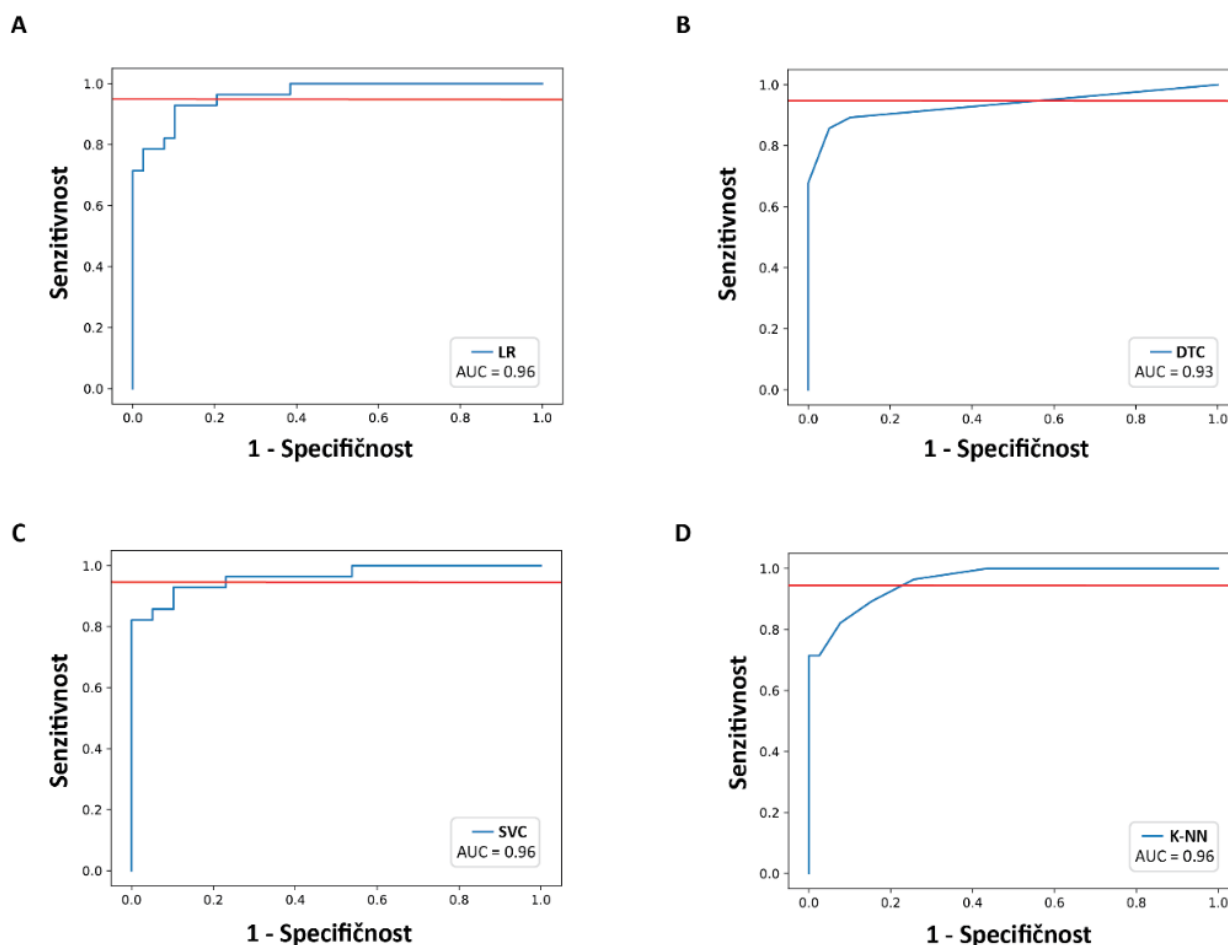
**Slika 40.** Krive učenja za optimizaciju DT (*Decision Tree*) modela. AUC: (engl. *Area Under the Receiver Operating Characteristic Curve* – AUC) Stavka test označava tačnost modela na skupu za unakrsnu validaciju.

Na Slikama 39 i 40 prikazani su rezultati optimizacije za LR i DT model. LR model postiže najbolje performanse pri vrednosti  $C=1$  korišćenjem *liblinear* solvera dok je maksimalna dubina stabla za DT model iznosila 2.

Tokom procesa unakrsne validacije i optimizacije hiperparametra, istovremeno je praćen i ocenjivan i stepen nadprilagođenja (Prilozi 25-46). Analiza ispitivanih grafika, je pokazala da je najmanji stepen nadprilagođenja postignut primenom K-NN modela.

U sledećem koraku, na osnovu AUC vrednosti postignutih na trening skupu podataka, vršeno je poređenje odabranih konfiguracija svakog od četiri ML modela. Rezultati ROC analize prikazani su na Slici 41. Najmanja AUC vrednost dobijena je primenom DT modela (0,93), dok su ostali modeli postigli identične AUC vrednosti od 0,96.

Ostale evaluacione metrike korišćene za uporedno ispitivanje ML modela na trening skupu prikazane su u Tabeli 21. Svi modeli postigli su senzitivnost veću od 0,95, dok je najveća specifičnost postignuta primenom K-NN modela. Dodatno, K-NN model se izdvojio kao najefikasniji i u drugim značajnim metrikama, uključujući tačnost, NPV, PPV i F skorove.



**Slika 41.** ROC (engl. Receiver Operating Characteristics) krive za trening skup podataka. **A:** LR (engl. Logistic regression); **B:** DTC (engl. Decision Tree Classifier); **C:** SVM (Support vector machine); **D:** K-NN (engl. K-nearest neighbors). Crvena linija označava cut-off vrednost za senzitivnost od 95%. Skraćenice: AUC (engl. Area Under the Curve).

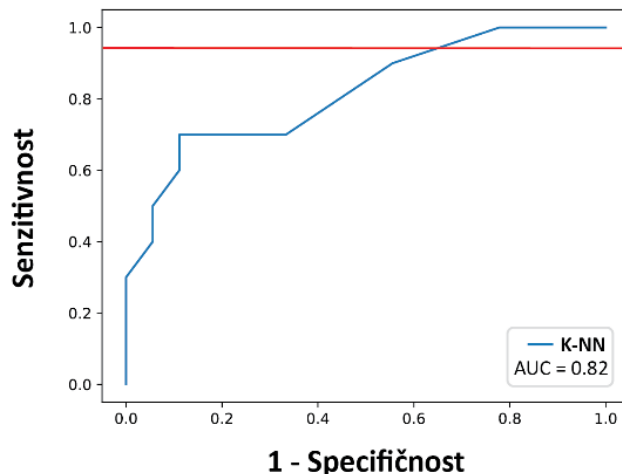
**Tabela 21.** Poređenje modela mašinskog učenja na celokupnom trening skupu

ML model	Senzitivnost	Specifičnost	NPV	PPV	Tačnost	F1	F2
KNN	0,96	0,74	0,96	0,71	0,82	0,82	0,90
SVM	0,96	0,58	0,96	0,60	0,73	0,74	0,86
LR	0,96	0,64	0,96	0,64	0,77	0,77	0,87
DT	0,95	0,35	0,91	0,49	0,59	0,65	0,80

Skraćenice: ML: engl. Machine learning; NPV: Negativna prediktivna vrednost; PPV: Pozitivna prediktivna vrednost

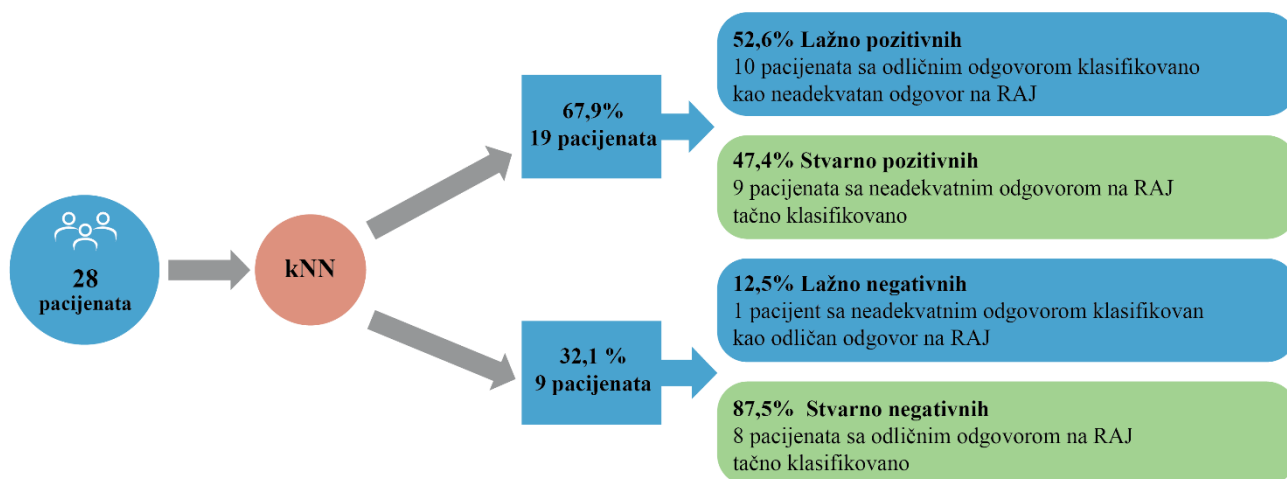
## 4.2.8 Evaluacija K-NN modela na test skupu

AUC vrednost finalnog K-NN modela dobijena nakon njegovog testiranja na nezavisnom test skupu od 28 pacijenata iznosila je 0,82 i prikazana je na Slici 42.



**Slika 42.** ROC (engl. *Receiver Operating Characteristics*) krive za K-NN (engl. *K-nearest neighbors*) model za test skup podataka. Crvena linija označava *cut-off* vrednost za senzitivnost od 95%. Skraćenice: AUC (engl. *Area Under the Curve*).

Na slici 43 prikazana je matrica konfuzije za K-NN model kao i vrednosti ostalih evaluacionih metrika koje su na osnovu nje preračunate. Od 19 pacijenata koja su na osnovu K-NN modela klasifikovana u grupu koja je neadekvatno odgovorila na RAJ terapiju, kod njih 9 (47%) je dinamičkom stratifikacijom zaista potvrđen lošiji odgovor na sprovedeno lečenje. S druge strane, od 9 pacijenata za koje je model predvideo da imaju odličan terapijski odgovor, jedan pacijent je zapravo imao neadekvatan terapijski odgovor.

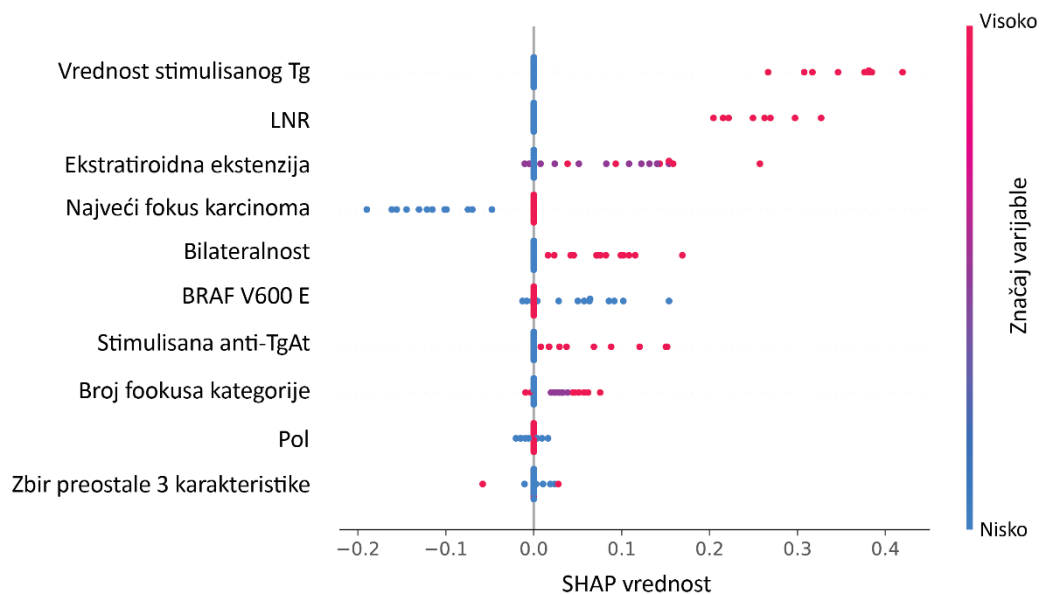


ML model	Senzitivnost	Specifičnost	NPV	PPV	Tačnost	F1	F2
kNN	0,90	0,44	0,89	0,47	0,61	0,62	0,76

**Slika 43.** Performanse finalnog K-NN (engl. *K-Nearest Neighbor*) modela na test setu. Skraćenice: RAJ: radiojodna terapija, NPV: negativna prediktivna vrednost, PPV: pozitivna prediktivna vrednost

#### 4.2.9 Analiza važnosti prediktora

SHAP vrednosti ispitivanih varijabli za svakog pacijenta pojedinačno prikazane su na Slici 44. Ova analiza je pokazala da su vrednost sTg određivanog pre RAJ terapije kao i LNR vrednost bile najvažnije karakteristike u predikciji LNM, pri čemu su više vrednosti ovih parametara pozitivno korelirale sa neadekvatnim odgovorom na RAJ terapiju.



**Slika 44.** Beeswarm grafik sa prikazom SHAP (*SHapley Additive exPlanations*) vrednosti za ispitivane varijable. Skraćenice: Tg: tireoglobulin; LNR: *Lymph node Ratio*; anti Tg At: antitela na tireoglobulin

## 5. DISKUSIJA

U prvom delu ovog istraživanja razvijena su i evaluirana četiri ML modela čiji je osnovni cilj bio predikcija centralnih i lateralnih LNM kod pacijenata sa PTK, klasifikovanih kao cN0, T1-T2. Poređenjem ispitivanih modela, najbolje performanse postignute su upotrebom K-NN klasifikatora, optimizovanog za senzitivnost od 95%. Rezultati naše studije su pokazali da K-NN model ima potencijal da na osnovu individualnih karakteristika pacijenata ukaže na mogućnost postojanja LNM čime se omogućava personalizovano praćenje i informisano donošenje odluka o potencijalnoj, postoperativnoj RAJ terapiji. Dodatno je u našem istraživanju razvijen i evaluiran *web* kalkulator zasnovan na odabranom K-NN modelu čime je omogućena njegova lakša implementacija u kliničku praksu.

Modeli ML-a korišćeni u našem istraživanju konstruisani su na osnovu ulaznih varijabli, koje su obuhvatile isključivo kliničke i patohistološke karakteristike pacijenata. Isti princip korišćen je i u studiji Huang i sar., dok su Zhu i sar. pored kliničkih, koristili samo patološke karakteristike dobijene na osnovu *ex tempore* analize, navodeći da se njihov ML model može koristiti za donošenje odluke o primeni profilaktičke centralne LND tokom operacije (129,130). Druge studije su pak za evaluaciju ML modela osim kliničko-patoloških, koristile i podatke dobijene UZ analizom primarnog tumora pa i samih LN, poput veličine nodusa, ehogenosti i prisustva kalcifikacija (131–134). Međutim, tumačenje podataka dobijenih na osnovu radiološke dijagnostike često sa sobom nosi problem pristrasnosti, budući da je njihova procena podložna uticaju korišćene UZ tehnologije kao i subjektivnosti lekara koji ih analizira. Stoga je osnovna ideja našeg istraživanja bila razvoj modela koji je baziran na podacima koji su deo standardne preoperativne i patohistološke obrade i koji su uvek dostupni za sve pacijente. Modeli razvijeni na ovaj način pokazuju bolju generalizaciju, odnosno mogu se potencijalno implementirati u kliničku praksu u različitim medicinskim institucijama.

Jedan od ključnih aspekata u razvoju ML modela jeste svakako i proučavanje značaja ulaznih varijabli odnosno faktora rizika, i određivanje doprinosa koje one imaju u identifikaciji LNM. Na ovaj način kliničari dobijaju informaciju o tome kojim faktorima rizika treba dati prioritet tokom procesa odlučivanja o daljem dijagnostičkom ili terapijskom tretmanu pacijenata. U našoj studiji, značaj varijabli određivan je korišćenjem univarijantnih logističkih modela kao i na osnovu analize SHAP vrednosti.

Prema rezultatima SHAP analize, najznačajniji parametar u predikciji LNM bila je starost pacijenata u trenutku operativnog lečenja. Metastaze u LN vrata su bile znatno češće kod mlađih pacijenata, a univarijantna analiza je pokazala da je prosečna starost pacijenata sa detektovanim metastazama iznosila 43 godine. Pozitivna korelacija između mlađeg životnog doba i prisustva LNM pokazana je i u drugim studijama uključujući i veliku SEER (engl. *Surveillance, Epidemiology, and End Results*) analizu, koja je obuhvatila 46 077 pacijenata sa PTK (135–139). Rezultati ovog istraživanja su pokazali da je učestalost LNM opadala sa povećanjem godina starosti nezavisno od drugih faktora rizika poput veličine tumora i prisustva ETE. Ovakvi rezultati sugerišu da mlađi pacijenti pokazuju različito, često agresivnije biološko ponašanje, te je potrebno razmotriti individualizovan dijagnostički i terapijski pristup koji je prilagođen godinama.

Poređenjem pacijenta sa i bez LNM nije uočena statistički značajna razlika kada su u pitanju pol i preoperativna TSH vrednost. S druge strane, SHAP analiza je pokazala da bi TSH mogao biti povezan sa manjim rizikom od nastanka LNM. Slični rezultati dobijeni su i u istraživanju koje su sprovedli Shu i sar. gde je pokazano da sa opadanjem nivoa TSH raste verovatnoća pojave LNM (140). Ovi rezultati su neočekivani s obzirom da je u ranijim studijama pokazano da se više vrednosti TSH obično povezuju sa pojavom maligniteta u tiroidei kao i nepovoljnim kliničkim karakteristikama, uključujući i prisustvo LNM (141,142). Međutim, nedavna istraživanja ukazuju da može postojati inverzna korelacija između genetičkih varijanti povezanih sa visokim nivoima TSH i rizikom od tiroidnog karcinoma. Drugim rečima, viši nivoi TSH ukazuju na manji rizik od razvoja tiroidnog karcinoma (143,144). Kontradiktorni rezultati u vezi sa uticajem TSH na malignitet u štitastoj žlezdi

ukazuju da postoji potreba za daljim istraživanjima koja bi omogućila bolje razumevanje kompleksnosti ove veze.

Patohistološke karakteristike koje su ispitivane u našem istraživanju sadržale su informacije dobijene tokom *ex tempore* analize kao i nakon operativnog lečenja kao što su: veličina tumora, broj tumorskih fokusa, bilateralnost, kapsularna invazija, mikroskopska ETE i LVI. Među ovim karakteristikama najveći značaj prema SHAP analizi imala je veličina dominantnog tumorskog fokusa. Veličina tumora bila je značajna i u univarijantnoj analizi a njena medijana je kod pacijenata sa LNM iznosila 14 mm. Ovaj rezultat u skladu je sa zaključcima prethodnih meta-analiza, koje su ukazale da se LNM češće javljaju kod pacijenata kod kojih je tumorski dijametar veći od 10 mm (138,145). Univarijantni modeli su pokazali da postoji statistički značajna razlika između pacijenata sa i bez LNM i po pitanju drugih patohistoloških varijabli dok je njihov uticaj na razvoj LNM prema rezultatima SHAP analize bio zanemarljiv. Kako bismo objasnili dominantnu ulogu veličine tumora i ispitali njene odnose sa drugim patohistološkim karakteristikama sproveli smo dodatnu statističku analizu koja je pokazala da je sa povećanjem veličine tumora rasla i verovatnoća pojave drugih faktora rizika. Naime veći tumori su češće pokazivali bilateralnost, invaziju kapsule, mikro ETE i LVI (Prilog 24). Dobijeni rezultati pokazuju da je veličina tumora imala vodeću ulogu u definisanju patohistološkog profila pacijenata sa PTK pa ju je stoga SHAP analiza identifikovala kao ključni faktor rizika u predikciji LNM.

Samo nekoliko studija je na sličan način ispitivalo sposobnost ML modela u predikciji LNM kod cN0 pacijenata sa PTK i one su prevashodno bile usmerene na predikciju metastaza u centralnim LN vrata (130,146,147). Prisustvo centralnih LNM je u svim ovim istraživanjima, uključujući i naše, procenjivano na osnovu patohistološkog nalaza dobijenog nakon jednostrane ili obostrane profilaktičke centralne LND. Dominantna metrika kojom ocenjujane performanse ML modela bila je AUC vrednost, pri čemu je najviša AUC vrednost iznosila 85% i ostvarena je u studiji koju su sproveli Feng i saradnici (146). Međutim, njihova analiza je obuhvatila i populaciju pacijenata sa PTK klasifikovanih kao T3-T4 koji su u većem riziku od razvoja LNM i kod kojih aktuelni vodiči već preporučuju sprovođenje profilaktičke, centralne LND (6,77). Za razliku od ove studije, istraživanje sprovedeno od strane Zhu i sar. je bilo fokusirano na predikciju centralnih LNM u kohorti T1-T2 pacijenata sa PTK a AUC vrednost odabranog ML modela je iznosila 75% (130). Tako je bilo koncipirano i naše istraživanje, s tim što su ML modeli korišćeni u predikciji svih cervikalnih LNM, kako centralnih, tako i lateralnih. Postignuta AUC vrednost iznosila je 72%.

Studije koje su razvile ML modele bilo za predikciju lateralnih ili kombinovano, za predikciju lateralnih i centralnih LNM postigle su više vrednosti AUC (80-85%) (129,132,133). Važno je pak napomenuti da su sve ove studije obuhvatile pacijente sa preoperativno suspektnim lateralnim LNM što olakšava detekciju stvarno pozitivnih slučajeva i posledično povećava diskriminatornu sposobnost ML modela. Uključivanje pacijenata sa klinički suspektnim metastazama se objašnjava činjenicom da se prisustvo lateralnih LNM uglavnom procenjuje na osnovu patohistološkog nalaza dobijenog nakon terapijske lateralne LND s obzirom da se profilaktička lateralna disekcija kod cN0 pacijenata ne preporučuje (6,50,77). U cilju prevazilaženja ovog problema, u našem istraživanju su lateralne LNM detektovane na osnovu nalaza SLN biopsije i prema našim saznanjima ovo je jedina studija u kojoj su ML modeli korišćeni za predikciju lateralnih i centralnih LNM kod cN0 pacijenata. Kako su ranija istraživanja sprovedena na IORS-u pokazala, primenom SLN biopsije se postižu dobri rezultati u intraoperativnoj detekciji lateralnih LNM što omogućava pravovremeno izvođenje selektivne, lateralne LND. S druge strane, ovim postupkom se postiže visoka NPV (>94%) što sprečava sprovođenje lateralne profilaktičke LND kod pacijenata kojima ona nije neophodna (86,87,148).

Tačnost K-NN modela na test setu iznosila je 62% dok je u studiji Zhu i sar. koja je takođe ispitivala prisustvo LNM kod T1-T2 pacijenata sa PTK tačnost iznosila 67% (130). Međutim, treba imati u vidu da, iako tačnost ML modela daje informaciju o procentu ispravno klasifikovanih pacijenta, ova metrika ne otkriva ništa o procentualnoj zastupljenosti lažno pozitivnih i lažno negativnih rezultata. Stoga je radi sveobuhvatnijeg merenja performansi ML modela u našem istraživanju korišćena i F- $\beta$  metrika (F1 i F2 skor), koja u sebi integriše podatke o senzitivnosti i PPV (116,128). Vrednost F1 skora u našoj studiji iznosila je 72% što ukazuje na dobar balans između

senzitivnosti i PPV odabranog modela. Međutim kako se naš K-NN model koristi u predikciji LNM kod cN0 pacijenata, naglasak bi trebao biti na postizanju što veće senzitivnosti, odnosno na minimiziranju broja lažno negativnih rezultata. Na ovaj način se smanjuje mogućnost da se propuste metastaze kod pacijenta koji su prethodnim dijagnostičkim metodama označeni kao LN negativni (149). Zato je u našem istraživanju mnogo značajnija F2 metrika, koja daje veću težinu senzitivnosti. Vrednost F2 skora na test setu je iznosila 85% što ukazuje da odabrani K-NN model efikasno identifikuje pacijente s visokim rizikom od LNM.

Favorizovanje visoke senzitivnosti u ovom tipu istraživanja je naročito značajno kada se u obzir uzmu rezultati meta-analiza koje su sprovedene 2019. i 2022. godine. Ove studije pokazuju da senzitivnost UZ u detekciji centralnih LNM iznosi između 28-33%, dok je ova metoda osjetljivija u otkrivanju lateralnih LNM (70-73%) (150,151). Niska senzitivnost dovodi do toga da tokom inicijalne UZ evaluacije LNM često ostaju neotkrivene, što potvrđuju i rezultati studija koje su ispitivale učestalost metastaza kod cN0 pacijenata sa PTK. Pokazano je da se u ovoj grupi pacijenata centralne LNM javljaju u 16-53% slučajeva, dok su lateralne LNM nešto ređe (18,6-39,5%) (79,150). Visok procenat metastaza u LN vrata zabeležen je i u našem istraživanju gde je čak 49% ultrazvučno negativnih pacijenata imalo patohistološki potvrđene LNM. Među njima, centralne LNM zabeležene su kod 41,4% pacijenata dok su lateralne LNM bile prisutne u 25% slučajeva.

Svi dobijeni nalazi ukazuju da preoperativna UZ analiza nije u potpunosti pouzdana u identifikaciji LNM i oslanjanje samo na ovaj vid dijagnostike posledično dovodi do odabira manje opsežnog hirurškog tretmana. Ukoliko se profilaktička LND ne sprovodi, postoperativni status pacijenata se procenjuje samo na osnovu informacija dobijenih analizom primarnog tumora što može potencijalno dovesti do njihove klasifikacije u nižu ATA grupu rizika za koju se RAJ terapija uopšte ne preporučuje ili se preporučuju suboptimalne doze (6,50,77). Takođe, neadekvatna procena limfonodalnog statusa dovodi do stratifikacije pacijenata u niži TNM stadijum bolesti, što su potvrdili i naši rezultati. Naime, 31% pacijenata starijih od 55 godina je na osnovu UZ nalaza bio pogrešno klasifikovan u I umesto u II stadijum bolesti. Stoga je glavni cilj našeg istraživanja bio razvoj visoko senzitivnog ML modela koji u ranom postoperativnom toku može da ukaže na mogućnost postojanja LNM. Ovoj grupi pacijenata može se preporučiti dodatna, funkcionalna dijagnostika (WBS sa SPECT/CT-om) kako bi se omogućilo informisano donošenje odluka o RAJ terapiji.

Iako postoji tendencija da se odluke o RAJ terapiji donose uzimajući u obzir i rezultate funkcionalne dijagnostike, postoperativni WBS sa SPECT/CT-om još uvek nije deo standardnih protokola i nejasno je koji bi pacijenti imali benefit od njegove primene (96). U našoj studiji K-NN model je imao senzitivnost od 98% i predvideo je da 71 od 87 pacijenta (85%) ima LNM. Među njima, prisustvo metastaza je patohistološki potvrđeno kod više od polovine pacijenata (57%) i to su pacijenti koji su UZ dijagnostikom pogrešno klasifikovani kao cN0. Naš model bi za ove pacijente preporučio WBS sa SPECT/CT-om čija je osnovna prednost detekcija metastaza i u LN koji se prema radiološkim kriterijumima smatraju normalnim (96). Na ovaj način se dobijaju dodatne informacije koje omogućavaju ponovnu procenu statusa bolesti i potencijalno utiču na uvođenje RAJ terapije ili povećanje doze RAJ. Rano otkrivanje regionalnih metastaza je od suštinskog značaja za uspešno sprovođenje RAJ terapije, s obzirom da je njena efikasnost značajno veća u slučaju manjih metastatskih depozita (152). Naravno, kao i u svim prediktivnim studijama, cena visoke senzitivnosti je niska specifičnost koja je u našoj studiji iznosila 27%. Prateći preporuke našeg modela 32 pacijenta (42%) bi bila preporučena za WBS sa SPECT/CT-om iako nemaju LNM. Međutim, treba imati u vidu da ova dijagnostika može imati klinički benefit i u populaciji lažno pozitivnih pacijenata. Na primer, ukoliko su pacijenti planirani za RAJ terapiju zbog drugih faktora rizika, poput mikroskopske ETE, WBS sa SPECT/CT-om može dati informaciju da kod tog pacijenta ne postoji rezidualno tkivo, čime se kod njega može izbeći planirana procedura koja mu nije neophodna (153).

S druge strane od 13 pacijenata koje je K-NN model označio kao LN negativne, samo je kod jednog pacijenta patološki potvrđeno prisustvo LNM. Ovakvi rezultati pokazuju da K-NN model ima visoku NPV i da u više od 90% slučajeva može tačno predvideti odsustvo LNM. Naš model sugerise da kod ovih pacijenata nema potrebe za dodatnom dijagnostikom i da u odsustvu drugih faktora rizika, pacijenti sa negativnim LNM nastavljaju sa standardnim režimom praćenja bez potrebe za dodatnom

RAJ terapijom. Kod pacijenata niskog rizika, problem nije u efikasnosti RAJ terapije, već u tome što veliki broj pacijenata nema perzistentnu bolest (90). Ali kako je perzistentnu bolest teško predvideti većina njih i dalje dobija male doze RAJ terapije, iako ne postoji korist od primenjenog režima lečenja. Takođe, u praksi je i dalje praćenje pacijenata u prvih 12-18 meseci isto, bez obzira na kategoriju rizika kojoj pripadaju, i u ovom periodu se svim pacijentima savetuje rigorozna TSH supresija. Kako K-NN model ima visoku NPV (93%), pacijenti za koje model nije predvideo LNM, mogu biti kandidati za praćenje bez potrebe za dodatnom terapijom i čestim dijagnostičkim monitoringom. Takođe, kod ovih pacijenata bi bila dovoljna primena supstitucionih doza l-tiroksina (TSH 0,5-2  $\mu$ IU/ml).

Iako K-NN model nije inicijalno zamišljen kao sistem podrške za donošenje odluke o profilaktičkoj disekciji vrata, naši rezultati sugerišu da se može koristiti i u tu svrhu. Zapravo, zahvaljujući NPV od 93%, naš model može na osnovu lako dostupnih podataka o starosti i veličini tumora sa visokom sigurnošću detektovati pacijente koji nemaju LNM i kojima nije potrebna profilaktička LND. Dakle, u centrima, poput našeg gde se profilaktička disekcija rutinski sprovodi, model bi od 87 pacijenata tačno klasifikovao 12 pacijenata (14%) koji nemaju LNM čime bi oni bili pošteđeni nepotrebne hirurgije i potencijalnog morbiditeta koji ova procedura sa sobom nosi. Važno je napomenuti da je stopa lažno negativnih rezultata u našem istraživanju iznosila 7%, što je u sličnom opsegu kao i stopa lažno negativnih rezultata postignuta SLN biopsijom (5-10%) (154,155). Poređenja radi, studija sprovedena od strane Zhu i sar. koji su svoj ML model opredelili za donošenje odluke o profilaktičkoj disekciji imala je stopu lažno negativnih rezultata od 34% (130). Ovakav rezultat sugeriše, da čak trećina pacijenata koji su modelom označeni kao LN negativni zapravo ima metastaze koje bi se kasnije tokom praćenja, manifestovale u vidu perzistentne ili rekurentne bolesti.

Jedna od glavnih mana ML modela je nedostatak transparentnosti i nerazumevanje kompleksnih mehanizama na osnovu kojih se donose odluke, zbog čega se oni često nazivaju „crnim kutijama“ (156). Loša interpretabilnost predstavlja ključni faktor koji otežava prihvatanje ML modela u svakodnevnu kliničku praksu (116). Kako bismo se suočili sa ovim izazovom u našoj studiji je razvijen *web*-kalkulator baziran na K-NN modelu. Unosom kliničkih i patohistoloških karakteristika za svakog pacijenta pojedinačno, dobija se odgovor o prisustvu ili odsustvu LNM. Slični *on-line* alati razvijeni su i u drugim studijama a naša prednost ogleda se u tome što je *web*-kalkulator validiran i na novoj grupi pacijenata, koja nije korišćena u procesu razvoja i optimizacije K-NN modela. Rezultati ove dodatne validacije su pokazali da je model zadržao visoku senzitivnost i NPV što omogućava da se sa velikom sigurnošću prepoznaju pacijenti koji zaista nemaju bolest i kojima dodatna terapija nije neophodna.

Odluka o primeni RAJ terapije kao i odluka o optimalnoj dozi RAJ zavise od postoperativno procenjenog rizika za prisustvo perzistentne i/ili rekurentne bolesti. Iako se smatra da ATA trostepeni sistem stratifikacije rizika može služiti za informisano donošenje odluka o RAJ terapiji, on je prevashodno zasnovan na patohistološkim parametrima i ne može adekvatno detektovati postoperativnu, biohemijsku ili strukturno perzistentnu bolest (77,90,104,157). Radi bolje procene rizika, ATA vodičem je predložena upotreba dinamičke stratifikacije, koja uzima u obzir parametre poput vrste sprovedenog lečenja kao i rezultata laboratorijskih i dijagnostičkih testova dobijenih tokom kontinuiranog praćenja pacijenata, čime se omogućava preciznija procena rizika za perzistentnu ili rekurentnu bolest (77,78). Nedostatak ove stratifikacije ogleda se u odloženom sprovođenju (6-24 meseca nakon inicijalnog lečenja), tako da nije pogodna za donošenje odluke o RAJ terapiji niti za modifikaciju RAJ doze.

Iako većina PTK pokazuje odličan odgovor na sprovedeno lečenje perzistentna ili rekurentna bolest su i dalje prisutne u 7-28% slučajeva a ovaj procenat raste kada se uzmu u obzir i pacijenti sa neodređenim terapijskim odgovorom (158). U našem istraživanju neadekvatan odgovor na sprovedenu RAJ terapiju zabeležen je kod 40% pacijenata, od čega je 20% imalo strukturno inkompletan, 10,5% biohemijski inkompletan i 9,5% neodređen odgovor. Rano prepoznavanje pacijenata sa agresivnijim formama PTK omogućava da se kod njih sprovede intenzivniji terapijski tretman dok istovremeno smanjuje potrebu za nepotrebim dijagnostičkim i terapijskim intervencijama kod pacijenata sa niskim rizikom. Stoga su u drugom delu ovog istraživanja razvijena



i validirana četiri ML modela čija je osnovna svrha bila da na osnovu postoperativno dostupnih karakteristika pacijenata identifikuju potencijalne prediktore neadekvatnog odgovora na RAJ terapiju. Među ispitivanim modelima najbolje performanse postignute su upotrebom K-NN klasifikatora, podešenog za visoku senzitivnost.

Modeli konstruisani u ovom istraživanju su pored faktora rizika obuhvaćenih ATA trostepenim klasifikacionim sistemom uključili i LNR vrednost, demografske karakteristike pacijenata i biološke markere poput vrednosti postoperativnog sTg i prisustva anti-TgAt. Svi ovi podaci prikupljeni su u ranom postoperativnom periodu, pre primene RAJ terapije. Razlog ovakvog odabira varijabli proizilazi iz činjenice da se odluka o dozi RAJ zasniva na inicijalno procenjenom riziku od recidiva, što znači da se parametri povezani sa RAJ tretmanom ne mogu smatrati nezavisnim prediktorima terapijskog odgovora. Izostavljanje podataka o RAJ terapiji omogućava smanjenje pristrasnosti i pouzdaniju detekciju karakteristika povezanih sa perzistentnom ili rekurentnom bolešću.

Pojedinačni doprinos svake od uključenih varijabli određivan je SHAP analizom koja je pokazala da su najbolji prediktori odgovora na RAJ terapiju vrednost sTg i LNR. Ovi rezultati su u skladu sa literaturnim podacima prema kojima kombinacija postoperativnog sTg i limfonodalnog statusa igra ključnu ulogu u proceni odgovora na sprovedeno lečenje (159–161).

Prethodne studije su pokazale da vrednost sTg predstavlja pouzdan biomarker u predikciji perzistentne i/ili rekurentne bolesti (161–164). Granične vrednosti sTg u istraživanjima u kojima je cilj bila predikcija odgovora na inicijalno sprovedenu RAJ terapiju iznosile su od 2-10 ng/ml (160,162,165–167). Ovako različite vrednosti su očekivane ako se ima u vidu da nivo sTg zavisi od više faktora, poput operativne tehnike i količine postoperativnog rezidualnog tkiva, prisustva udaljenih metastaza, nivoa TSH u vreme merenja vrednosti sTg, vremena proteklog od operacije i osetljivosti laboratorijske tehnike (96). Radi smanjenja selekcionih pristrasnosti i odabira što reprezentativnijeg uzorka za određivanje diskriminacione vrednosti sTg, naše istraživanje je obuhvatilo pacijente svih kategorija rizika, uključujući i pacijente sa udaljenim metastazama. Granična vrednost sTg u našem istraživanju iznosila je 5,98 ng/ml, pri čemu su više vrednosti pozitivno korelirale sa neadekvatnim odgovorom na terapiju.

Najveći izazov u određivanju preciznog nivoa sTg predstavlja prisustvo anti Tg-At. Antitela interferiraju sa tačnošću merenja sTg što dovodi do potcenjivanja njegove stvarne koncentracije u serumu (168). Zato je većina prethodno navedenih studija koje su ispitivale prediktivnu vrednost sTg isključila pacijente kod kojih su anti Tg-At bila iznad referentnih granica. I u našem istraživanju je diskriminaciona vrednost sTg određena samo na osnovu merenja njegove koncentracije kod pacijenata sa negativnim antitelima, međutim pacijenti sa pozitivnim anti Tg-At su takođe uključeni u naš model. Naime, pozitivna Tg-At prisutna su kod 25-30% pacijenata sa DTK, a u skladu s ovim podacima su i rezultati našeg istraživanja u kom su antitela detektovana kod 30,5 % pacijenata (169). Uključivanjem pacijenata sa pozitivnim anti Tg-At omogućava se sveobuhvatan i realističan prikaz ispitivane populacije, čime se ML modelu omogućava da pri analizi prediktora u obzir uzme i prisustvo anti Tg-At kao i njihov potencijalni uticaj na druge varijable. Ipak, iako su prema SHAP analizi pozitivna Tg-At bila povezana sa negativnim terapijskim odgovorom, ovaj rezultat treba tumačiti samo u kontekstu drugih faktora rizika jer je poznato da se povišene vrednosti antitela kod pacijenata sa pridruženim autoimunim tiroiditisom mogu održavati i do šest meseci nakon završene RAJ terapije (169).

Limfonodalne metastaze kod pacijenata sa PTK su česte i smatraju se negativnim prognostičkim faktorom (170–172). Kada se procena limfonodalnog statusa vrši na osnovu kriterijuma TNM klasifikacije, dostupni su samo podaci o prisustvu odnosno odsustvu LNM, kao i informacije o njihovoj anatomskoj lokalizaciji (173). Iako korisne, ove informacije ne daju jasan uvid u obim zahvaćenosti LN. Stoga su radi preciznije klasifikacije pacijenata ATA preporukama u obzir uzete i druge karakteristike poput broja metastatskih LN, pri čemu se sugeriše da više od 5 LNM značajno povećava rizik od recidiva (77). S druge strane, ATA sistemom nije utvrđen broj LN koje je potrebno hirurški odstraniti kako bi se pouzdano primenio kriterijum od 5 metastatskih LN. Naime, ukoliko su izvađena dva LN a jedan od njih je metastatski, takav pacijent se ne može smatrati niskom grupom rizika jer postoji mogućnost da zbog malog broja pregledanih LN druge metastaze nisu

detektovane (170). Radi prevazilaženja ovog problema predloženo je da se za procenu limfonodalnog statusa koristi LNR koji predstavlja odnos broja metastatskih i operativno odstranjenih LN (160,174,175). Smatra se da LNR pruža detaljnije informacije jer osim stepena metastatske bolesti daje uvid i u obim hirurške disekcije i kvalitet patohistološkog izveštavanja (176).

U našem istraživanju pacijenti sa odličnim i neadekvatnim odgovorom na RAJ poređeni su na osnovu N statusa određenog 8. TNM klasifikacijom, kao i na osnovu broja metastatskih LN i LNR. Pri svim ovim poređenjima dobijena je statistički značajna razlika ali je zbog prisustva multikolinearnosti među ispitivanim parametrima odlučeno da se kao ulazna varijabla za ML modele koristi karakteristika sa najmanjom  $p$  vrednošću, odnosno LNR. Rezultati naše studije pokazuju da su pacijenti kod kojih je LNR vrednost bila iznad 0,36 češće imali nepovoljniji odgovor na sprovedeno lečenje. U studiji Yuna i sar. koji su takođe ispitivali značaj LNR u predikciji odgovora na RAJ terapiju diskriminaciona vrednost za LNR je iznosila 0,30 a procenjena je na osnovu više od 5 izvađenih LN (150). Nešto manja granična vrednost od 0,24 dobijena je u istraživanju koje su sprovedli Wen i sar. u kom je za određivanje LNR proveravano  $\geq 10$  LN (152). U našoj studiji broj operativno odstranjenih LN nije bio značajan prediktor terapijskog odgovora, te stoga nije bilo moguće odrediti minimalan broj LN koji je neophodno disekovati radi određivanja optimalnog LNR.

Kada su u našoj studiji pacijenti sa odličnim i neadekvatnim odgovorom poređeni na osnovu patohistoloških karakteristika tumora, statistički značajna razlika uočena je po pitanju ETE, veličine tumora, bilateralnosti kao i broja tumorskih fokusa. Određivanjem prediktivnog značaja ovih varijabli SHAP analizom, pokazano je da najveći uticaj na neadekvatan terapijski odgovor ima prisustvo ETE ( $p=0,029$ ). Uticaj ekstenzivne ETE na prognozu bolesti je dobro poznat, dok još uvek postoje polemike o doprinosu mikroskopske ETE (širenje primarnog tumora na sternotiroidni mišić i/ili peritiroidno tkivo) na klinički ishod od interesa (178–181). Aktuelna, 8. TNM klasifikacija pri određivanju stadijuma bolesti više ne uzima u obzir mikroskopsku ETE uz obrazloženje da je njen uticaj na pojavu recidiva i preživljavanje zanemarljiv (182). S druge strane prema ATA stratifikacionom sistemu mikroskopska ETE se smatra bitnim prediktorom na osnovu kog se pacijenti svrstavaju u srednju kategoriju rizika od recidiva i za njih je potrebno razmotriti dodatnu RAJ terapiju. U našem istraživanju, univarijantna analiza nije pokazala statistički značajnu razliku između terapijskih grupa u odnosu na mikroskopsku ETE ( $p=0,219$ ), dok je SHAP analizom utvrđeno da su i mikroskopska i ekstenzivna ETE bile prediktori lošijeg terapijskog odgovora. Varijacije u nalazima uticaja mikroskopske ETE na terapijski odgovor mogu se objasniti različitim pristupom u sagledavanju varijabli između ML modela i regresionih statističkih metoda. Naime, najveća prednost ML metoda jeste njihova sposobnost da pronađu skrivene, nelinearne obrasce među podacima koji inače ne bi bili prepoznati klasičnim statističkim metodama (125).

Veličina dominantnog tumorskog fokusa smatra se jednim od najznačajnijih prediktivnih i prognostičkih faktora, ali postoje neslaganja u pogledu njene granične vrednosti kojom se mogu pouzdano identifikovati pacijenti sa povoljnijom prognozom bolesti u cilju lečenja manje agresivnim terapijskim pristupom. Prospektivni podaci Nacionalne studijske grupe za kooperativno lečenje tiroidnog karcinoma su pokazali da kod pacijenata sa PTK manjim od 4 cm koji su bez drugih faktora rizika, nema benefita od dodatnog RAJ tretmana nakon hirurgije (42,183). Ovaj stav je podržan i ATA vodičem, po kom se dodatna RAJ terapija ne preporučuje kod pacijenata sa tumorima klasifikovanim kao T1-T2 (77). Međutim, druge studije su pokazale da je preživljavanje bez recidiva bolesti značajno bolje kod pacijenata kod kojih je PTK manji od 2 cm (184–186). Takođe, u našem istraživanju je ROC analizom definisana granična veličina tumora od 14 mm, pri čemu je vrednost od  $\leq 14$  mm bila prediktor odličnog odgovora na RAJ terapiju.

Papilarni tiroidni karcinom često se odlikuje pojavom više od jednog tumorskog fokusa a u našoj studiji multifokalnost je zabeležena kod 45% pacijenata, pri čemu je kod 25% pacijenata broj tumora bio  $\geq 3$ . Prema zaključcima ranije sprovedenih meta-analiza, multifokalnost a naročito kada je udružena sa prisustvom tumora u oba režnja štitaste žlezde, predstavlja važan prediktor rekurentne bolesti (187,188). Udruženost multifokalnih i bilateralnih tumora sa neadekvatnim terapijskim odgovorom pokazan je i u našem istraživanju, mada je sudeći prema SHAP analizi njihov značaj bio manji u odnosu na ostale analizirane ulazne varijable. Ovakav rezultat je očekivan s obzirom da je

meta-analizom utvrđeno da multifokalnost treba sagledati u kontekstu drugih parametara, a naročito u odnosu na veličinu tumora (188).

Prema ATA sistemu stratifikacije, prisustvo agresivnog patohistološkog PTK podtipa poput TC, CC i HN, predstavlja nezavisan faktor kojim se pacijenti svrstavaju u srednju grupu rizika od recidiva što podrazumeva primenu intenzivnijeg terapijskog tretmana (77). Među ovim formama PTK, najčešći je TC podtip koji se javlja kod 3,2-19% pacijenata, što je u skladu i sa rezultatima naše studije gde je učestalost TC podtipa 16,7% (189,190). Prethodne studije su pokazale da TC podtip korelira sa većim dimenzijama tumora, invazijom okolnog tkiva i LNM (190–192). Međutim, istraživanja koja su analizirala uticaj agresivnih PTK podtipova na terapijski odgovor pokazuju da pacijenti sa ovim formama neće nužno imati lošiji terapijski odgovor u odnosu na klasični PTK ukoliko su druge karakteristike pacijenata slične i ukoliko su lečeni na isti način (189,193,194). Univarijantna analiza sprovedena u našem istraživanju je takođe pokazala da poređenjem terapijskih grupa nije utvrđena statistički značajna razlika u odnosu na patohistološke podtipove PTK a u skladu s tim su i rezultati dobijeni SHAP metodom prema kojima ova varijabla ima minimalan efekat na ishod od interesa. Ovi nalazi sugerišu da se patohistološki podtip ne može posmatrati izolovano već je neophodno njegovo razmatranje u kontekstu drugih faktora rizika kako bi se preciznije odredila optimalna terapijska strategija.

Rezultati naše univarijantne analize nisu pokazali statistički značajnu razliku ni kada je odgovor na sprovedenu RAJ terapiju procenjivan na osnovu demografskih karakteristika pacijenata, ali su ove varijable ipak uključene u ML modele s obzirom da je njihov značaj prepoznat u literaturi. Uzevši u obzir ograničenja tradicionalnih statističkih metoda koje predpostavljaju linearne veze između varijabli i ishoda od interesa, naš cilj je bio da ML metodama istražimo postojanje potencijalnih, skrivenih mehanizama koje bi nam omogućile sveobuhvatniji uvid u odnos ispitivanih parametara (125).

Starost pacijenata u trenutku postavljanja dijagnoze predstavlja važan prognostički faktor i DTK je jedini humani malignitet kod kog su godine standardni deo AJCC/TNM sistema klasifikacije. Pacijenti stariji od 55 godina stratifikuju se u višu grupu rizika i pokazuju lošiji DSS (39). S druge strane, ne postoje jasno usaglašeni stavovi o tome kako starost pacijenata utiče na prisustvo perzistentne ili rekurentne bolesti. Iako su pojedine studije pokazale pozitivnu korelaciju između starijeg životnog doba i lošijeg odgovora na sprovedeno lečenje, godine nisu deo ni inicijalne ni dinamičke ATA stratifikacije rizika od recidiva (45,138,139). Poređenjem pacijenata sa odličnim i neadekvatnim odgovorom na RAJ, u našoj studiji nije uočena statistički značajna razlika u odnosu na starost pacijenata što je potvrđeno i SHAP analizom po kojoj je starost rangirana u grupu najmanje značajnih prediktora terapijskog odgovora. Potencijalni uzrok ovakvog rezultata ogleđa se u demografskoj strukturi naše populacije, gde je čak 78% pacijenata mlađe od 55 godina. Ovakva distribucija pacijenata mogla je uticati na sposobnost statističke analize da prepozna starost kao značajan faktor u predikciji terapijskog odgovora.

Rezultati univarijantne analize su pokazali da između dve poređene grupe pacijenata nije postojala statistički značajna razlika ni po pitanju pola. Mada se muški pol smatra indikatorom lošije prognoze, naši podaci pokazuju da se pol ne može koristiti kao nezavisni faktor lošijeg odgovora na sprovedeno lečenje. Nema indicija da je odgovor na RAJ terapiju lošiji kod muškaraca a povezanost pola sa različitim stopama terapijskog odgovora nije uočena ni u studijama koje su istraživale efikasnost ciljanih terapija i imunoterapije kod metastatskog tiroidnog karcinoma (195).

Mutacija *BRAF* gena je sa učestalošću od oko 60% najčešće zabeležena molekularna alteracija kod pacijenata sa PTK (196). Sličan rezultat dobijen je i u našoj studiji gde je *BRAF* mutacija detektovana u 58% slučajeva. Zbog svoje udruženosti sa agresivnijim tumorskim karakteristikama poput ekstenzivne ETE, LNM i udaljenih metastaza, *BRAF* mutacija se smatra snažnim prediktorom terapijskog neuspeha (197–200). Takođe, ranija istraživanja su pokazala da *BRAF* mutacija utiče na regulaciju nekoliko tiroidnih gena koji kodiraju proteine odgovorne za transport i organifikaciju RAJ sugerišući da pacijenti sa mutacijom lošije reaguju na ovu vrstu terapije (37,201). Uzimajući sve navedeno u obzir ATA je predložila uvođenje *BRAF* mutacije u inicijalni sistem stratifikacije rizika od recidiva. Međutim, sami autori su naglasili da ne postoji dovoljno dokaza na osnovu kojih bi se

*BRAF* mutacija mogla smatrati nezavisnim molekularnim markerom te da je treba tumačiti samo u kontekstu drugih kliničko-patoloških faktora rizika (77). Nezavisan uticaj *BRAF* mutacije nije utvrđen ni u istraživanjima koja su direktno ispitivala uticaj ovog gena na ishod sprovedenog lečenja (38,202–204). Poređenjem pacijenata sa odličnim i neadekvatnim odgovorom na RAJ terapiju, u našoj studiji nije pokazana statistička značajnost u odnosu na prisustvo *BRAF* mutacije što je potvrđeno i SHAP analizom. Potencijalni uzrok ovakvog rezultata jeste upravo visoka prevalencija *BRAF* mutacije usled čega je ona često detektovana i kod pacijenata sa odličnim odgovorom na terapiju. Upravo diskrepanca između visoke prevalencije *BRAF* mutacije i relativno malog broja pacijenata sa neadekvatnim odgovorom na RAJ terapiju onemogućava da se utvrdi direktan efekat mutacije na nepovoljniji terapijski odgovor (38).

Ispitivanjem sveukupnih performansi razvijenog K-NN modela na test skupu od 28 pacijenata utvrđena je AUC vrednost od 82% koja ukazuje na njegovu dobru diskriminacionu sposobnost. Nešto veća AUC vrednost (89%) zabeležena je u studiji koju su sprovedli Sa i sar., a u kojoj su ML modeli korišćeni za predikciju biohemijskog ili neodređenog odgovora na RAJ terapiju (205). Međutim, u ovoj studiji je terapijski odgovor određivan i kod pacijenata koji su dobili više ciklusa RAJ terapije, a broj primenjenih ciklusa korišćen je kao ulazna varijabla čime je onemogućeno da se prisustvo ili odsustvo perzistentne bolesti procenjuje bez uticaja sprovedene terapije. Za razliku od njih Giovanella i sar. su testirali DT model u predikciji strukturno inkompletne bolesti u cilju modifikacije RAJ terapije (159). Prema njihovom istraživanju, AUC vrednosti DT modela primenjenog u pet različitim centara iznosile su 61-71%, ali ove rezultate treba tumačiti s rezervom s obzirom da su performanse modela procenjivane samo upotrebom unakrsne validacije bez testiranja modela na odvojenom skupu podataka.

Kako je osnovni cilj našeg istraživanja bila identifikacija pacijenata sa neadekvatnim terapijskim odgovorom, naglasak pri razvoju ML modela bio je na postizanju viših nivoa senzitivnosti, pri čemu je krajnja senzitivnost K-NN modela na test skupu iznosila 90%. Veća senzitivnost omogućava smanjenje broja lažno negativnih rezultata tako da je od 9 pacijenata za koje je modelom predviđen odličan ishod, neadekvatan odgovor na terapiju zabeležen kod jednog pacijenta. Ovi podaci pokazuju da K-NN model u 89% slučajeva tačno predviđa odličan odgovor na RAJ terapiju. S druge strane, 11% pacijenata kod kojih je model predvideo odličan odgovor je neadekvatno odgovorilo na sprovedeno lečenje. Ovaj broj lažno negativnih rezultata se može objasniti malim uzorkom pacijenata što dovodi do toga da su evaluacione metrike podložne većoj varijabilnosti. Takođe, uključivanje u model i onih prediktora koji prema SHAP analizi nisu značajni povećava njegovu složenost, što smanjuje sposobnost generalizacije i vodi lošijim performansama, naročito na malom skupu podataka. Uprkos ovim ograničenjima naš model pokazuje potencijal u identifikaciji pacijenata sa odličnim odgovorom na terapiju. Kako ovi pacijenti imaju nisku stopu recidiva (1-4%), kod njih se uglavnom ne očekuje primena dodatnih terapijskih procedura te stoga nije potrebno dalje intenzivno praćenje (158). Ovo je naročito bitno kada se uzme u obzir da su troškovi praćenja 6-7 puta veći kod pacijenata sa niskim u odnosu na pacijenate sa srednjim i visokim rizikom od recidiva (206). U cilju sveobuhvatnije procene performansi modela, u planu je njegova validacija na većoj, prospektivnoj grupi pacijenata uz uključivanje varijabli koje su SHAP analizom dokazane kao relevantne.

S obzirom da je primarni cilj u razvoju K-NN modela bilo smanjenje broja lažno negativnih rezultata, niža specifičnost i PPV su očekivane. Međutim, PPV na test skupu (47%) je dosta niža u odnosu na trening skup (71%), što se takođe može pripisati veličini uzorka ali i nižoj prevalenci pacijenata sa neadekvatnim terapijskim odgovorom u test skupu (207). Naime, iako poređenjem pacijenata u test i trening skupu nije uočena statistički značajna razlika u odnosu na ishod od interesa, u malim skupovima pacijenata čak i minimalan disbalans među podacima može uticati na efikasnost modela. Posledica manje PPV je i manja vrednost F skorova, iako postizanje F2 skora od 75% sugeriše da model zadržava dobru identifikaciju pozitivnih slučajeva (slučajeva sa neadekvatnim odgovorom).

Najveći doprinos K-NN modela ogleda se u mogućnosti da kroz SHAP analizu utvrdi važnost ispitivanih prediktora i pokaže kojima od njih treba dati prioritet tokom donošenja odluke o RAJ

terapiji. Sličan cilj imale su i studije koje su sproveli Grani i sar. i Giovanella i sar., a u kojima je DT model korišćen za identifikaciju prediktora čija kombinacija omogućava efikasno grupisanje pacijenata koji imaju veću verovatnoću da loše odgovore na primenjenu RAJ terapiju (159,208). Interesantno je da su obe studije ukazale na značaj faktora rizika koji nisu deo standardne ATA klasifikacije naglašavajući da ovaj sistem nije dovoljan u predviđanju postoperativnog statusa bolesti. Ovo je takođe potvrđeno i rezultatima našeg istraživanja gde je K-NN model kao ključne faktore terapijskog neuspeha prepoznao vrednosti sTg i LNR koji nisu deo inicijalne ATA stratifikacije. Dakle, iako performanse K-NN modela treba potvrditi i unaprediti na većim skupovima podataka, njegova senzitivnost od 90% ukazuje na dobru efikasnost u prepoznavanju karakteristika povezanih sa agresivnijim biološkim ponašanjem. Integracijom ovih faktora rizika u proces donošenja odluke omogućava se potencijalno prilagođavanje terapijskog tretmana, najviše u smislu modifikacije terapijske doze.

Naša studija ima nekoliko ograničenja među kojima je jedno od najznačajnijih retrospektivna priroda prikupljanja podataka. Naime, broj nedostajućih podataka za pojedine faktore rizika je bio relativno visok što je rezultiralo njihovim isključenjem iz dalje analize. Ova ograničenja u dostupnosti podataka onemogućila su adekvatnu procenu uticaja tih faktora na prisustvo ishoda od interesa što je konačno moglo rezultirati manjom dijagnostičkom tačnošću odabranog ML modela. Pored toga, u prvom delu istraživanja, ishod od interesa definisan je kao binarna varijabla kojom se definiše prisustvo ili odsustvo LNM kod pacijenata sa PTK bez mogućnosti diferenciranja između centralnih i lateralnih LNM. Na ovaj način nisu uzete u obzir specifične karakteristike pacijenata i tumora koje bi mogle uticati na pojavu jednog od ova dva tipa metastaza. Takođe, intraoperativna detekcija lateralnih LNM rađena je na osnovu rezultata SLN biopsije čije je osnovno ograničenje relativno visoka stopa lažno negativnih rezultata. Ovaj pristup je mogao dovesti do toga da pacijenti sa lateralnim LNM budu pogrešno klasifikovani kao negativni. U drugom delu istraživanja najveća limitacija jeste mala veličina uzorka, kojom se ograničava adekvatna procena performansi ML modela. Drugo ograničenje odnosi se na činjenicu da pri predikciji negativnog odgovora na RAJ terapiju pacijenti sa strukturno inkompletnom bolešću nisu razdvojeni od pacijenata sa neodređenim i biohemijskim odgovorom na terapiju, iako je poznato da oni mogu pokazivati agresivnije biološko ponašanje. I na kraju, kompletno istraživanje je sprovedeno na populaciji pacijenata sa PTK lečenih u okviru jedne institucije (IORS), što smanjuje stepen generalizacije koji se postiže upotrebom ML modela i može uticati na njegovu primenjivost.

## 6. ZAKLJUČCI

1. Na osnovu rezultata istraživanja u kome je određivana dijagnostička tačnost ML modela u predikciji LNM kod pacijenata sa PTK mogu se izvesti sledeći zaključci:
  - LNM kod pacijenata sa PTK klasifikovanih kao cN0, T1-T2 su česte i javljaju se sa učestalošću od 49%, pri čemu su centralne LNM bile prisutne kod 41,4% a lateralne kod 25% pacijenata
  - Univarijantnom analizom identifikovani su prediktori LNM koji obuhvataju starost pacijenta, veličinu tumora, bilateralnost, broj tumorskih fokusa, prisustvo LVI, invaziju tiroidne kapsule i mikroskopsku ETE
  - Poređenjem K-NN, SVM, LR i DT modela na osnovu senzitivnosti, specifičnosti i stepena nadprilagođenja na trening skupu, najbolje performanse postignute su upotrebom K-NN modela optimizovanog za visoku senzitivnost
  - Analizom performansi K-NN modela na test skupu pokazano je da model pokazuje visoku senzitivnost i NPV i da efikasno detektuje pacijente koji nemaju LNM. Zahvaljujući niskoj stopi lažno negativnih rezultata ovaj model identifikuje pacijente koji nisu kandidati za RAJ terapiju niti za profilaktičku limfonodalnu disekciju, čime se omogućava prilagođavanje terapijskog plana kao i strategije praćenja pacijenata
  - Prema rezultatima SHAP analize, starost pacijenata i veličina tumora rangirani su kao najznačajniji prediktori LNM
  - Razvojem *web*-kalkulatora omogućena je implementacija K-NN modela u kliničku praksu
  - Rezultati testiranja K-NN modela pokazuju da je model zadržao visoku senzitivnost i NPV i na novoj grupi pacijenata i da se uspešno može koristiti za donošenje odluka o RAJ terapiji
2. Određivanjem dijagnostičke tačnosti ML modela u predikciji odgovora na RAJ terapiju kod pacijenata sa PTK mogu se izvesti sledeći zaključci:
  - Neadekvatan odgovor na sprovedenu RAJ terapiju zabeležen je kod 40% pacijenata od čega je 20% imalo strukturno inkompletan, 10,5% biohemijski inkompletan i 9,5% neodređen terapijski odgovor
  - Poređenjem K-NN, SVM, LR i DT modela na osnovu senzitivnosti, specifičnosti i stepena nadprilagođenja na trening skupu, najbolje performanse postignute su upotrebom K-NN modela optimizovanog za visoku senzitivnost
  - Vrednosti postoperativnog sTg > 5,98 ng/ml kao i vrednosti LNR > 0,36 bile su povezane sa lošijim odgovorom na sprovedeno lečenje i prema SHAP analizi su rangirane kao najznačajniji prediktori terapijskog neuspeha
  - Poređenjem pacijenata sa neadekvatnim i odličnim terapijskim odgovorom u odnosu na mikroskopsku ETE nije uočena statistički značajna razlika, dok je razlika između ispitivanih terapijskih grupa bila značajna u odnosu na ekstenzivnu ETE
  - Prema SHAP analizi prisustvo i mikroskopske i ekstenzivne ETE je pozitivno koreliralo sa neadekvatnim terapijskim odgovorom i identifikovano je kao najznačajnija varijabla među ispitivanim patohistološkim faktorima rizika
  - Veličina tumora  $\leq 14$  mm bila prediktor odličnog terapijskog odgovora
  - Prisustvo više tumorskih fokusa i bilateralnost su pokazali korelaciju sa neadekvatnim terapijskim odgovorom ali je SHAP analiza pokazala da je njihov značaj bio manji u odnosu na druge ispitivane patohistološke karakteristike

- Poređenjem pacijenata sa neadekvatnim i odličnim terapijskim odgovorom u odnosu na patohistološki podtip tumora nije uočena statistički značajna razlika između ispitivanih grupa
- Prisustvo pozitivnih anti Tg-At bilo je povezano sa lošijim odgovorom na sprovedeno lečenje
- Poređenjem pacijenata sa neadekvatnim i odličnim terapijskim odgovorom u odnosu na pol i starost pacijenata nije uočena statistički značajna razlika između ispitivanih grupa
- *BRAF* V600E mutacija kod pacijenata sa PTK je česta i detektovana u 58% slučajeva
- Poređenjem pacijenata sa neadekvatnim i odličnim terapijskim odgovorom u odnosu na *BRAF* V600E mutaciju nije uočena statistički značajna razlika između ispitivanih grupa
- Analizom ukupnih performansi K-NN modela na test skupu pokazano je da model pokazuje visoku senzitivnost i NPV i da dobro detektuje pacijente za koje je model predvideo odličan odgovor. Na ovaj način model pokazuje potencijal u identifikaciji pacijenta koji ne zahtevaju intenzivno postterapijsko praćenje

Na osnovu svega izvedenog, rezultati ovog istraživanja pokazuju da primena ML modela, kao sistema za podršku, ima potencijal da unapredi kliničko vođenje pacijenata. Pored toga, kroz analizu interpretabilnosti ML modela mogu se identifikovati biološki faktori koji predstavljaju osnovu diferencijalne kliničke prezentacije ili odgovora na sprovedenu terapiju.

## 7. LITERATURA

1. Gimm O. Thyroid cancer. *Cancer Letters*. 2001 Feb;163(2):143–56.
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA A Cancer J Clinicians*. 2021 May;71(3):209–49.
3. Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, Rosenzweig AB, Fleshman JM, Matrisian LM. Projecting Cancer Incidence and Deaths to 2030: The Unexpected Burden of Thyroid, Liver, and Pancreas Cancers in the United States. *Cancer Research*. 2014 Jun 1;74(11):2913–21.
4. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *European Journal of Cancer*. 2013 Apr;49(6):1374–403.
5. Cancer (IARC) TIA for R on. Global Cancer Observatory [Internet]. [cited 2024 Feb 14]. Available from: <https://gco.iarc.fr/>
6. Filetti S, Durante C, Hartl D, Leboulleux S, Locati LD, Newbold K, et al. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2019 Dec;30(12):1856–83.
7. Kitahara CM, Schneider AB. Epidemiology of Thyroid Cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2022 Jul 1;31(7):1284–97.
8. Kitahara CM, Sosa JA. The changing incidence of thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol*. 2016 Nov;12(11):646–53.
9. Dal Maso L, Tavilla A, Pacini F, Serraino D, Van Dijk BAC, Chirlaque MD, et al. Survival of 86,690 patients with thyroid cancer: A population-based study in 29 European countries from EURO CARE-5. *European Journal of Cancer*. 2017 May;77:140–52.
10. Kitahara CM, Sosa JA. Understanding the ever-changing incidence of thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol*. 2020 Nov;16(11):617–8.
11. Pellegriti G, Frasca F, Regalbuto C, Squatrito S, Vigneri R. Worldwide Increasing Incidence of Thyroid Cancer: Update on Epidemiology and Risk Factors. *Journal of Cancer Epidemiology*. 2013;2013:1–10.
12. Durante C, Hegedüs L, Czarniecka A, Paschke R, Russ G, Schmitt F, et al. 2023 European Thyroid Association Clinical Practice Guidelines for thyroid nodule management. *European Thyroid Journal*. 2023 Jun 23;12(5):e230067.
13. Bhatti P, Veiga LHS, Ronckers CM, Sigurdson AJ, Stovall M, Smith SA, et al. Risk of Second Primary Thyroid Cancer after Radiotherapy for a Childhood Cancer in a Large Cohort Study: An Update from the Childhood Cancer Survivor Study. *Radiation Research*. 2010 Dec 3;174(6a):741–52.
14. Yamamoto H, Hayashi K, Scherb H. Association between the detection rate of thyroid cancer and the external radiation dose-rate after the nuclear power plant accidents in Fukushima, Japan. *Medicine*. 2019 Sep;98(37):e17165.
15. Capezzone M, Marchisotta S, Cantara S, Busonero G, Brillì L, Pazaitou-Panayiotou K, et al. Familial non-medullary thyroid carcinoma displays the features of clinical anticipation suggestive of a distinct biological entity. *Endocrine Related Cancer*. 2008 Sep 10;15(4):1075–81.
16. Wang X, Cheng W, Li J, Su A, Wei T, Liu F, et al. Endocrine tumours: Familial nonmedullary thyroid carcinoma is a more aggressive disease: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Endocrinology*. 2015 Jun;172(6):R253–62.
17. Richards ML. Familial Syndromes Associated with Thyroid Cancer in the Era of Personalized Medicine. *Thyroid*. 2010 Jul;20(7):707–13.
18. Singh Ospina N, Iñiguez-Ariza NM, Castro MR. Thyroid nodules: diagnostic evaluation based on thyroid cancer risk assessment. *BMJ*. 2020 Jan 7;16670.



19. McLeod DSA, Watters KF, Carpenter AD, Ladenson PW, Cooper DS, Ding EL. Thyrotropin and Thyroid Cancer Diagnosis: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012 Aug;97(8):2682–92.
20. Haymart MR, Repplinger DJ, Leverson GE, Elson DF, Sippel RS, Jaume JC, et al. Higher Serum Thyroid Stimulating Hormone Level in Thyroid Nodule Patients Is Associated with Greater Risks of Differentiated Thyroid Cancer and Advanced Tumor Stage. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008 Mar 1;93(3):809–14.
21. Mettler FA, Guiberteau MJ. *Essentials of nuclear medicine and molecular imaging*. 7th edition. Philadelphia, PA: Elsevier; 2019. 543 p.
22. Soelberg KK, Bonnema SJ, Brix TH, Hegedüs L. Risk of Malignancy in Thyroid Incidentalomas Detected by <sup>18</sup>F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography: A Systematic Review. *Thyroid*. 2012 Sep;22(9):918–25.
23. Chen Q, Lin M, Wu S. Validating and Comparing C-TIRADS, K-TIRADS and ACR-TIRADS in Stratifying the Malignancy Risk of Thyroid Nodules. *Front Endocrinol*. 2022 Jun 17;13:899575.
24. Leenhardt L, Erdogan MF, Hegedus L, Mandel SJ, Paschke R, Rago T, et al. 2013 European Thyroid Association Guidelines for Cervical Ultrasound Scan and Ultrasound-Guided Techniques in the Postoperative Management of Patients with Thyroid Cancer. *Eur Thyroid J*. 2013;2(3):147–59.
25. Kwak JY, Han KH, Yoon JH, Moon HJ, Son EJ, Park SH, et al. Thyroid Imaging Reporting and Data System for US Features of Nodules: A Step in Establishing Better Stratification of Cancer Risk. *Radiology*. 2011 Sep;260(3):892–9.
26. Russ G, Bonnema SJ, Erdogan MF, Durante C, Ngu R, Leenhardt L. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS. *Eur Thyroid J*. 2017;6(5):225–37.
27. Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid*. 2017 Nov;27(11):1341–6.
28. Baloch ZW, Asa SL, Barletta JA, Ghossein RA, Juhlin CC, Jung CK, et al. Overview of the 2022 WHO Classification of Thyroid Neoplasms. *Endocr Pathol*. 2022 Mar;33(1):27–63.
29. Christofer Juhlin C, Mete O, Baloch ZW. The 2022 WHO classification of thyroid tumors: novel concepts in nomenclature and grading. *Endocrine-Related Cancer*. 2023 Feb 1;30(2):e220293.
30. Baloch Z, LiVolsi VA, Tondon R. Aggressive variants of follicular cell derived thyroid carcinoma; the so called ‘Real Thyroid Carcinomas.’ *J Clin Pathol*. 2013 Sep;66(9):733–43.
31. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016 Jan;26(1):1–133.
32. Nikiforov YE, Nikiforova MN. Molecular genetics and diagnosis of thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol*. 2011 Oct;7(10):569–80.
33. Tan YH, Liu Y, Eu KW, Ang PW, Li WQ, Tellez MS, et al. Detection of BRAF V600E mutation by pyrosequencing. *Pathology*. 2008 Apr;40(3):295–8.
34. Kimura ET, Nikiforova MN, Zhu Z, Knauf JA, Nikiforov YE, Fagin JA. High prevalence of BRAF mutations in thyroid cancer: genetic evidence for constitutive activation of the RET/PTC-RAS-BRAF signaling pathway in papillary thyroid carcinoma. *Cancer Res*. 2003 Apr 1;63(7):1454–7.
35. Adeniran AJ, Zhu Z, Gandhi M, Steward DL, Fidler JP, Giordano TJ, et al. Correlation Between Genetic Alterations and Microscopic Features, Clinical Manifestations, and Prognostic Characteristics of Thyroid Papillary Carcinomas. *American Journal of Surgical Pathology*. 2006 Feb;30(2):216–22.
36. Crispo F, Notarangelo T, Pietrafesa M, Lettini G, Storto G, Sgambato A, et al. BRAF Inhibitors in Thyroid Cancer: Clinical Impact, Mechanisms of Resistance and Future Perspectives. *Cancers*. 2019 Sep 18;11(9):1388.

37. Gulec SA, Ahuja S, Avram AM, Bernet VJ, Bourguet P, Draganescu C, et al. A Joint Statement from the American Thyroid Association, the European Association of Nuclear Medicine, the European Thyroid Association, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging on Current Diagnostic and Theranostic Approaches in the Management of Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2021 Jul 1;31(7):1009–19.
38. Henke LE, Pfeifer JD, Ma C, Perkins SM, DeWees T, El-Mofty S, et al. BRAF mutation is not predictive of long-term outcome in papillary thyroid carcinoma. *Cancer Medicine*. 2015 Jun;4(6):791–9.
39. Tuttle M, Morris LF, Haugen B, Shah J, Sosa JA, Rohren E, et al. *AJCC cancer staging manual*. ed. 2017;8:1–19.
40. Pitoia F, Jerkovich F. Dynamic risk assessment in patients with differentiated thyroid cancer. *Endocrine-Related Cancer*. 2019 Oct;26(10):R553–66.
41. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association (ATA) guidelines taskforce on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2009;19(11):1167–214.
42. Pitoia F, Bueno F, Urciuoli C, Abelleira E, Cross G, Tuttle RM. Outcomes of Patients with Differentiated Thyroid Cancer Risk-Stratified According to the American Thyroid Association and Latin American Thyroid Society Risk of Recurrence Classification Systems. *Thyroid*. 2013 Nov;23(11):1401–7.
43. Vaisman F, Momesso D, Bulzico DA, Pessoa CHCN, Dias F, Corbo R, et al. Spontaneous remission in thyroid cancer patients after biochemical incomplete response to initial therapy. *Clinical Endocrinology*. 2012 Jul;77(1):132–8.
44. Tuttle RM, Tala H, Shah J, Leboeuf R, Ghossein R, Gonen M, et al. Estimating Risk of Recurrence in Differentiated Thyroid Cancer After Total Thyroidectomy and Radioactive Iodine Remnant Ablation: Using Response to Therapy Variables to Modify the Initial Risk Estimates Predicted by the New American Thyroid Association Staging System. *Thyroid*. 2010 Dec;20(12):1341–9.
45. Castagna MG, Maino F, Cipri C, Belardini V, Theodoropoulou A, Cevenini G, et al. Delayed risk stratification, to include the response to initial treatment (surgery and radioiodine ablation), has better outcome predictivity in differentiated thyroid cancer patients. *European Journal of Endocrinology*. 2011 Sep;165(3):441–6.
46. Ciarallo A, Rivera J. Radioactive Iodine Therapy in Differentiated Thyroid Cancer: 2020 Update. *American Journal of Roentgenology*. 2020 Aug;215(2):285–91.
47. Krajewska J, Chmielik E, Jarzab B. Dynamic risk stratification in the follow-up of thyroid cancer: what is still to be discovered in 2017? *Endocrine-Related Cancer*. 2017 Nov;24(11):R387–402.
48. Tuttle RM. Controversial Issues in Thyroid Cancer Management. *J Nucl Med*. 2018 Aug;59(8):1187–94.
49. Cavalheiro BG, Shah JP, Randolph GW, Medina JE, Tufano RP, Zafereo M, et al. Management of Recurrent Well-Differentiated Thyroid Carcinoma in the Neck: A Comprehensive Review. *Cancers*. 2023 Feb 1;15(3):923.
50. Haddad RI, Bischoff L, Ball D, Bernet V, Blomain E, Busaidy NL, et al. Thyroid Carcinoma, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2022 Aug;20(8):925–51.
51. for the German Societies of General and Visceral Surgery; Endocrinology; Nuclear Medicine; Pathology; Radiooncology; Oncological Hematology; and the German Thyroid Cancer Patient Support Organization Ohne Schilddrüse leben e.V., Dralle H, Musholt TJ, Schabram J, Steinmüller T, Frilling A, et al. German Association of Endocrine Surgeons practice guideline for the surgical management of malignant thyroid tumors. *Langenbecks Arch Surg*. 2013 Mar;398(3):347–75.

52. Adam MA, Pura J, Gu L, Dinan MA, Tyler DS, Reed SD, et al. Extent of Surgery for Papillary Thyroid Cancer Is Not Associated With Survival: An Analysis of 61,775 Patients. *Annals of Surgery*. 2014 Oct;260(4):601–7.
53. Barney BM, Hitchcock YJ, Sharma P, Shrieve DC, Tward JD. Overall and cause-specific survival for patients undergoing lobectomy, near-total, or total thyroidectomy for differentiated thyroid cancer. *Head Neck*. 2011 May;33(5):645–9.
54. Abdelgadir Adam M, Pura J, Goffredo P, Dinan MA, Hyslop T, Reed SD, et al. Impact of Extent of Surgery on Survival for Papillary Thyroid Cancer Patients Younger Than 45 Years. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2015 Jan 1;100(1):115–21.
55. Rodriguez Schaap PM, Botti M, Otten RHJ, Dreijerink KMA, Nieveen Van Dijkum EJM, Bonjer HJ, et al. Hemithyroidectomy versus total thyroidectomy for well differentiated T1–2 N0 thyroid cancer: systematic review and meta-analysis. *BJS Open*. 2020 Dec 2;4(6):987–94.
56. Kwon H, Jeon MJ, Kim WG, Park S, Kim M, Song DE, et al. A comparison of lobectomy and total thyroidectomy in patients with papillary thyroid microcarcinoma: a retrospective individual risk factor-matched cohort study. *European Journal of Endocrinology*. 2017 Apr;176(4):371–8.
57. Jeon YW, Gwak HG, Lim ST, Schneider J, Suh YJ. Long-Term Prognosis of Unilateral and Multifocal Papillary Thyroid Microcarcinoma After Unilateral Lobectomy Versus Total Thyroidectomy. *Ann Surg Oncol*. 2019 Sep;26(9):2952–8.
58. Kim MJ, Lee M, Lee GH, Choi HS, Cho SW, Kim S, et al. Extent of surgery did not affect recurrence during 7-years follow-up in papillary thyroid cancer sized 1-4 cm: Preliminary results. *Clinical Endocrinology*. 2017 Jul;87(1):80–6.
59. Kandil E, Krishnan B, Noureldine SI, Yao L, Tufano RP. Hemithyroidectomy: A Meta-Analysis of Postoperative Need for Hormone Replacement and Complications. *ORL*. 2013;75(1):6–17.
60. Hauch A, Al-Qurayshi Z, Randolph G, Kandil E. Total Thyroidectomy is Associated with Increased Risk of Complications for Low- and High-Volume Surgeons. *Ann Surg Oncol*. 2014 Nov;21(12):3844–52.
61. Zulewski H, Giovanella L, Bilz S, Christ E, Haldemann A, Steinert H, et al. Multidisciplinary approach for risk-oriented treatment of low-risk papillary thyroid cancer in Switzerland. *Swiss Med Wkly* [Internet]. 2019 Jan 27 [cited 2023 Nov 10]; Available from: <https://smw.ch/index.php/smw/article/view/2571>
62. Luster M, Aktolun C, Amendoeira I, Barczyński M, Bible KC, Duntas LH, et al. European Perspective on 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: Proceedings of an Interactive International Symposium. *Thyroid*. 2019 Jan;29(1):7–26.
63. Jarzab B, Dedecjus M, Słowińska-Klencka D, Lewiński A, Adamczewski Z, Anielski R, et al. Guidelines of polish national societies diagnostics and treatment of thyroid carcinoma. 2018 update. *Endokrynologia Polska*. 2018 Feb 6;69(1):34–74.
64. Vargas-Pinto S, Romero Arenas MA. Lobectomy Compared to Total Thyroidectomy for Low-Risk Papillary Thyroid Cancer: A Systematic Review. *Journal of Surgical Research*. 2019 Oct;242:244–51.
65. Anda Apiñániz E, Zafon C, Ruiz Rey I, Perdomo C, Pineda J, Alcalde J, et al. The extent of surgery for low-risk 1–4 cm papillary thyroid carcinoma: a catch-22 situation. A retrospective analysis of 497 patients based on the 2015 ATA Guidelines recommendation 35. *Endocrine*. 2020 Dec;70(3):538–43.
66. Agrawal N, Evasovich MR, Kandil E, Noureldine SI, Felger EA, Tufano RP, et al. Indications and extent of central neck dissection for papillary thyroid cancer: An American Head and Neck Society Consensus Statement. *Head & Neck*. 2017 Jul;39(7):1269–79.
67. Kim BY, Choi N, Kim SW, Jeong HS, Chung MK, Son YI. Randomized trial of prophylactic ipsilateral central lymph node dissection in patients with clinically node negative papillary thyroid microcarcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2020 Feb;277(2):569–76.

68. Chen L, Wu YH, Lee CH, Chen HA, Loh EW, Tam KW. Prophylactic Central Neck Dissection for Papillary Thyroid Carcinoma with Clinically Uninvolved Central Neck Lymph Nodes: A Systematic Review and Meta-analysis. *World J Surg.* 2018 Sep;42(9):2846–57.
69. Liu H, Li Y, Mao Y. Local lymph node recurrence after central neck dissection in papillary thyroid cancers: A meta analysis. *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases.* 2019 Nov;136(6):481–7.
70. Ahn Jhyuk, Kwak JH, Yoon SG, Yi JW, Yu HW, Kwon H, et al. A prospective randomized controlled trial to assess the efficacy and safety of prophylactic central compartment lymph node dissection in papillary thyroid carcinoma. *Surgery.* 2022 Jan;171(1):182–9.
71. Ito Y, Onoda N, Okamoto T. The revised clinical practice guidelines on the management of thyroid tumors by the Japan Associations of Endocrine Surgeons: Core questions and recommendations for treatments of thyroid cancer. *Endocr J.* 2020 Jul 28;67(7):669–717.
72. Gonçalves Filho J, Zafereo ME, Ahmad FI, Nixon IJ, Shaha AR, Vander Poorten V, et al. Decision making for the central compartment in differentiated thyroid cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2018 Nov;44(11):1671–8.
73. Liang J, Li Z, Fang F, Yu T, Leone C. Is prophylactic central neck dissection necessary for cN0 differentiated thyroid cancer patients at initial treatment? A meta-analysis of the literature. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2017 Feb;37(1):1–8.
74. Kim SK, Woo JW, Lee JH, Park I, Choe JH, Kim JH, et al. Prophylactic Central Neck Dissection Might Not Be Necessary in Papillary Thyroid Carcinoma: Analysis of 11,569 Cases from a Single Institution. *Journal of the American College of Surgeons.* 2016 May;222(5):853–64.
75. Sippel RS, Robbins SE, Poehls JL, Pitt SC, Chen H, Levenson G, et al. A Randomized Controlled Clinical Trial: No Clear Benefit to Prophylactic Central Neck Dissection in Patients With Clinically Node Negative Papillary Thyroid Cancer. *Annals of Surgery.* 2020 Sep;272(3):496–503.
76. Seo GH, Chai YJ, Choi HJ, Lee KE. Incidence of permanent hypocalcaemia after total thyroidectomy with or without central neck dissection for thyroid carcinoma: a nationwide claim study. *Clinical Endocrinology.* 2016 Sep;85(3):483–7.
77. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2016 Jan;26(1):1–133.
78. Overview | Thyroid cancer: assessment and management | Guidance | NICE [Internet]. NICE; 2022 [cited 2024 Feb 13]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng230>
79. Heng Y, Yang Z, Cao P, Cheng X, Tao L. Lateral Involvement in Different Sized Papillary Thyroid Carcinomas Patients with Central Lymph Node Metastasis: A Multi-Center Analysis. *JCM.* 2022 Aug 24;11(17):4975.
80. Garau LM, Rubello D, Muccioli S, Boni G, Volterrani D, Manca G. The sentinel lymph node biopsy technique in papillary thyroid carcinoma: The issue of false-negative findings. *European Journal of Surgical Oncology.* 2020 Jun;46(6):967–75.
81. Nie X, Tan Z, Ge M. Skip metastasis in papillary thyroid carcinoma is difficult to predict in clinical practice. *BMC Cancer.* 2017 Dec;17(1):702.
82. Xu S, Huang H, Huang Y, Wang X, Xu Z, Liu S, et al. Risk stratification of lateral neck recurrence for patients with pN1a papillary thyroid cancer. *BMC Cancer.* 2022 Dec 1;22(1):1246.
83. So YK, Kim MJ, Kim S, Son YI. Lateral lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma: A systematic review and meta-analysis for prevalence, risk factors, and location. *International Journal of Surgery.* 2018 Feb;50:94–103.
84. Kim Y, Roh JL, Gong G, Cho KJ, Choi SH, Nam SY, et al. Risk Factors for Lateral Neck Recurrence of N0/N1a Papillary Thyroid Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2017 Nov;24(12):3609–16.
85. Lee SK, Kim SH, Hur SM, Choe JH, Kim JH, Kim JS. The Efficacy of Lateral Neck Sentinel Lymph Node Biopsy in Papillary Thyroid Carcinoma. *World J Surg.* 2011 Dec;35(12):2675–82.

86. Markovic I, Goran M, Buta M, Stojiljkovic D, Zegarac M, Milovanovic Z, et al. Sentinel lymph node biopsy in clinically node negative patients with papillary thyroid carcinoma. *J BUON*. 2020 Feb;25(1):376–82.
87. Goran M, Pekmezovic T, Markovic I, Santrac N, Buta M, Gavrilovic D, et al. Lymph node metastases in clinically N0 patients with papillary thyroid microcarcinomas - a single institution experience. *J BUON*. 2017 Feb;22(1):224–31.
88. Giovanella L, editor. *Nuclear Medicine Therapy: Side Effects and Complications* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2019 [cited 2023 Oct 28]. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-17494-1>
89. Dohán O, De La Vieja A, Paroder V, Riedel C, Artani M, Reed M, et al. The Sodium/Iodide Symporter (NIS): Characterization, Regulation, and Medical Significance. *Endocrine Reviews*. 2003 Feb 1;24(1):48–77.
90. Tuttle RM, Ahuja S, Avram AM, Bernet VJ, Bourguet P, Daniels GH, et al. Controversies, Consensus, and Collaboration in the Use of <sup>131</sup>I Therapy in Differentiated Thyroid Cancer: A Joint Statement from the American Thyroid Association, the European Association of Nuclear Medicine, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, and the European Thyroid Association. *Thyroid*. 2019 Apr;29(4):461–70.
91. Avram AM, Zukotynski K, Nadel HR, Giovanella L. Management of Differentiated Thyroid Cancer: The Standard of Care. *J Nucl Med*. 2022 Feb;63(2):189–95.
92. Frangos S, Giannoula E, Exadaktylou P, Iakovou I. Applying thyroid cancer guidelines: a difficult task. *Clin Transl Imaging*. 2021 Jun;9(3):203–7.
93. Frangos S, Iakovou IP, Marlowe RJ, Eftychiou N, Patsali L, Vanezi A, et al. Difficulties in deciding whether to ablate patients with putatively “low–intermediate-risk” differentiated thyroid carcinoma: do guidelines mainly apply in the centres that produce them? Results of a retrospective, two-centre quality assurance study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015 Dec;42(13):2045–55.
94. Verburg FA, Luster M, Giovanella L. Adjuvant post-operative I-131 therapy in differentiated thyroid carcinoma: are the 2015 ATA guidelines an exact science or a dark art? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017 Feb;44(2):183–4.
95. Zerdoud S, Giraudet AL, Leboulleux S, Leenhardt L, Bardet S, Clerc J, et al. Radioactive iodine therapy, molecular imaging and serum biomarkers for differentiated thyroid cancer: 2017 guidelines of the French Societies of Nuclear Medicine, Endocrinology, Pathology, Biology, Endocrine Surgery and Head and Neck Surgery. *Annales d’Endocrinologie*. 2017 Jul;78(3):162–75.
96. Avram AM, Giovanella L, Greenspan B, Lawson SA, Luster M, Van Nostrand D, et al. SNMMI Procedure Standard/EANM Practice Guideline for Nuclear Medicine Evaluation and Therapy of Differentiated Thyroid Cancer: Abbreviated Version. *J Nucl Med*. 2022 Jun;63(6):15N–35N.
97. Lamartina L, Durante C, Filetti S, Cooper DS. Low-Risk Differentiated Thyroid Cancer and Radioiodine Remnant Ablation: A Systematic Review of the Literature. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2015 May;100(5):1748–61.
98. Schvartz C, Bonnetain F, Dabakuyo S, Gauthier M, Cueff A, Fieffé S, et al. Impact on Overall Survival of Radioactive Iodine in Low-Risk Differentiated Thyroid Cancer Patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012 May;97(5):1526–35.
99. Sacks W, Fung CH, Chang JT, Waxman A, Braunstein GD. The Effectiveness of Radioactive Iodine for Treatment of Low-Risk Thyroid Cancer: A Systematic Analysis of the Peer-Reviewed Literature from 1966 to April 2008. *Thyroid*. 2010 Nov;20(11):1235–45.
100. Leboulleux S, Bournaud C, Chougnet CN, Zerdoud S, Al Ghuzlan A, Catargi B, et al. Thyroidectomy without Radioiodine in Patients with Low-Risk Thyroid Cancer. *N Engl J Med*. 2022 Mar 10;386(10):923–32.
101. Lamartina L, Handkiewicz-Junak D. Follow-up of low risk thyroid cancer patients: can we stop follow-up after 5 years of complete remission? *European Journal of Endocrinology*. 2020 May;182(5):D1–16.

102. Pacini F, Fuhrer D, Elisei R, Handkiewicz-Junak D, Leboulleux S, Luster M, et al. 2022 ETA Consensus Statement: What are the indications for post-surgical radioiodine therapy in differentiated thyroid cancer? *European Thyroid Journal* [Internet]. 2022 Feb 1 [cited 2024 Feb 20];11(1). Available from: <https://etj.bioscientifica.com/view/journals/etj/11/1/ETJ-21-0046.xml>
103. Jarząb B, Dedecjus M, Lewiński A, Adamczewski Z, Bakula-Zalewska E, Bałdys-Waligórska A, et al. Diagnosis and treatment of thyroid cancer in adult patients — Recommendations of Polish Scientific Societies and the National Oncological Strategy. 2022 Update [Diagnostyka i leczenie raka tarczycy u chorych dorosłych — Rekomendacje Polskich Towarzystw Naukowych oraz Narodowej Strategii Onkologicznej. Aktualizacja na rok 2022]. *Endokrynol Pol.* 2022 Apr 27;73(2):173–300.
104. Campenni A, Barbaro D, Guzzo M, Capocchetti F, Giovanella L. Personalized management of differentiated thyroid cancer in real life – practical guidance from a multidisciplinary panel of experts. *Endocrine.* 2020 Nov;70(2):280–91.
105. Piccardo A, Siri G, Raffa S, Castellana M, Foppiani L, Bottoni G, et al. How to better stratify the risk of differentiated thyroid carcinomas: the key role of radioactive iodine therapy, age, and gender. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021 Mar;48(3):822–30.
106. Giovanella L, Deandreis D, Vrachimis A, Campenni A, Petranovic Ovcaricek P. Molecular Imaging and Theragnostics of Thyroid Cancers. *Cancers.* 2022 Mar 1;14(5):1272.
107. Algeciras-Schimnich A. Thyroglobulin measurement in the management of patients with differentiated thyroid cancer. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences.* 2018 Apr 3;55(3):205–18.
108. Ain KB. Radioiodine-remnant ablation in low-risk differentiated thyroid cancer: pros. *Endocrine.* 2015 Sep;50(1):61–6.
109. Giovanella L. Radioiodine therapy in differentiated thyroid cancer. There is (still) a great chaos under heaven: is the situation excellent? *Endocrine.* 2023 Feb 8;81(1):47–9.
110. Mintz Y, Brodie R. Introduction to artificial intelligence in medicine. *Minimally Invasive Therapy & Allied Technologies.* 2019 Mar 4;28(2):73–81.
111. Murali N, Kucukkaya A, Petukhova A, Onofrey J, Chapiro J. Supervised Machine Learning in Oncology: A Clinician’s Guide. *Digestive Disease Interventions.* 2020 Mar;04(01):073–81.
112. Lo Vercio L, Amador K, Bannister JJ, Crites S, Gutierrez A, MacDonald ME, et al. Supervised machine learning tools: a tutorial for clinicians. *J Neural Eng.* 2020 Dec 22;17(6):062001.
113. Cuocolo R, Caruso M, Perillo T, Uggia L, Petretta M. Machine Learning in oncology: A clinical appraisal. *Cancer Letters.* 2020 Jul;481:55–62.
114. T. Soni Madhulatha. An Overview on Clustering Methods. *IOSR Journal of Engineering.* 2012 Apr;Vol. 2(4):719–25.
115. Jovel J, Greiner R. An Introduction to Machine Learning Approaches for Biomedical Research. *Front Med.* 2021 Dec 16;8:771607.
116. Marina Popović Krneta, Dragana Šobić Šaranović, Ljiljana Mijatović Teodorović. Prediction of Cervical Lymph Node Metastasis in Papillary Thyroid Carcinoma Using a Machine Learning Approach. *Medical Youth.* 2023;74(6).
117. Maleki F, Ovens K, Najafian K, Forghani B, Reinhold C, Forghani R. Overview of Machine Learning Part 1. *Neuroimaging Clinics of North America.* 2020 Nov;30(4):e17–32.
118. Badillo S, Banfai B, Birzele F, Davydov II, Hutchinson L, Kam-Thong T, et al. An Introduction to Machine Learning. *Clin Pharmacol Ther.* 2020 Apr;107(4):871–85.
119. Li Yang, Abdallah Shami. On Hyperparameter Optimization of Machine Learning Algorithms: Theory and Practice. *Neurocomputing.* 2020;415:295–316.
120. Belle V, Papantonis I. Principles and Practice of Explainable Machine Learning. *Front Big Data.* 2021 Jul 1;4:688969.
121. Lundberg SM, Lee SI. A unified approach to interpreting model predictions. *Advances in neural information processing systems.* 2017;30.
122. Shiv Kumar SKS. Comparative analysis of Manhattan and Euclidean distance metrics using A\* algorithm. *J Res Eng Appl Sci.* 2016;196–8.
123. Vapnik V. *The Nature of Statistical Learning Theory.* (Berlin: Springer); 2013.

124. Cortes C, Vapnik V. Support-vector networks. *Mach Learn.* 1995 Sep;20(3):273–97.
125. Richter AN, Khoshgoftaar TM. A review of statistical and machine learning methods for modeling cancer risk using structured clinical data. *Artificial Intelligence in Medicine.* 2018 Aug;90:1–14.
126. Bertsimas D, Wiberg H. Machine Learning in Oncology: Methods, Applications, and Challenges. *JCO Clinical Cancer Informatics.* 2020 Nov;(4):885–94.
127. Abdallah Shami LY. On Hyperparameter Optimization of Machine Learning Algorithms: Theory and Practice. *Neurocomputing* 415. 2020;295–316.
128. Lever J. Classification evaluation: It is important to understand both what a classification metric expresses and what it hides. *Nature methods.* 2016;13(8):603–5.
129. Huang Y, Mao Y, Xu L, Wen J, Chen G. Exploring risk factors for cervical lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma: construction of a novel population-based predictive model. *BMC Endocr Disord.* 2022 Nov 4;22(1):269.
130. Zhu J, Zheng J, Li L, Huang R, Ren H, Wang D, et al. Application of Machine Learning Algorithms to Predict Central Lymph Node Metastasis in T1-T2, Non-invasive, and Clinically Node Negative Papillary Thyroid Carcinoma. *Front Med.* 2021 Mar 9;8:635771.
131. Wu Y, Rao K, Liu J, Han C, Gong L, Chong Y, et al. Machine Learning Algorithms for the Prediction of Central Lymph Node Metastasis in Patients With Papillary Thyroid Cancer. *Front Endocrinol.* 2020 Oct 21;11:577537.
132. Feng JW, Ye J, Qi GF, Hong LZ, Wang F, Liu SY, et al. A comparative analysis of eight machine learning models for the prediction of lateral lymph node metastasis in patients with papillary thyroid carcinoma. *Front Endocrinol.* 2022 Oct 28;13:1004913.
133. Lai S wei, Fan Y long, Zhu Y hua, Zhang F, Guo Z, Wang B, et al. Machine learning-based dynamic prediction of lateral lymph node metastasis in patients with papillary thyroid cancer. *Front Endocrinol.* 2022 Oct 10;13:1019037.
134. Liu W, Wang S, Xia X, Guo M. A Proposed Heterogeneous Ensemble Algorithm Model for Predicting Central Lymph Node Metastasis in Papillary Thyroid Cancer. *IJGM.* 2022 May;Volume 15:4717–32.
135. Liu LS, Liang J, Li JH, Liu X, Jiang L, Long JX, et al. The incidence and risk factors for central lymph node metastasis in cN0 papillary thyroid microcarcinoma: a meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2017 Mar;274(3):1327–38.
136. Zhang Q, Wang Z, Meng X, Duh QY, Chen G. Predictors for central lymph node metastases in CN0 papillary thyroid microcarcinoma (mPTC): A retrospective analysis of 1304 cases. *Asian Journal of Surgery.* 2019 Apr;42(4):571–6.
137. Wang Y, Deng C, Shu X, Yu P, Wang H, Su X, et al. Risk Factors and a Prediction Model of Lateral Lymph Node Metastasis in CN0 Papillary Thyroid Carcinoma Patients With 1–2 Central Lymph Node Metastases. *Front Endocrinol.* 2021 Oct 15;12:716728.
138. Ma B, Wang Y, Yang S, Ji Q. Predictive factors for central lymph node metastasis in patients with cN0 papillary thyroid carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Surgery.* 2016 Apr;28:153–61.
139. Wang J, Liu J, Pan H, Jiang C, Liu S, Zhu Z, et al. Young age increases the risk of lymph node positivity in papillary thyroid cancer patients: a SEER data-based study. *CMAR.* 2018 Sep;Volume 10:3867–73.
140. Shu X, Tang L, Hu D, Wang Y, Yu P, Yang Z, et al. Prediction Model of Pathologic Central Lymph Node Negativity in cN0 Papillary Thyroid Carcinoma. *Front Oncol.* 2021 Sep 27;11:727984.
141. Xiang Y, Xu Y, Bhandari A, Sindan N, Hirachan S, Yang Q, et al. Serum TSH levels are associated with postoperative recurrence and lymph node metastasis of papillary thyroid carcinoma. *Am J Transl Res.* 2021;13(6):6108–16.
142. Demircioglu ZG. Relationship between Thyroid Stimulating Hormone Level and Aggressive Pathological Features of Papillary Thyroid Cancer. *Sisli Etfal [Internet].* 2022 [cited 2023 Dec 17]; Available from: <https://sislietfaltip.org/jvi.aspx?un=SETB-14554&volume=>

143. Zhou W, Brumpton B, Kabil O, Gudmundsson J, Thorleifsson G, Weinstock J, et al. GWAS of thyroid stimulating hormone highlights pleiotropic effects and inverse association with thyroid cancer. *Nat Commun.* 2020 Aug 7;11(1):3981.
144. Yuan S, Kar S, Vithayathil M, Carter P, Mason AM, Burgess S, et al. Causal associations of thyroid function and dysfunction with overall, breast and thyroid cancer: A two-sample Mendelian randomization study. *Intl Journal of Cancer.* 2020 Oct;147(7):1895–903.
145. Mao J, Zhang Q, Zhang H, Zheng K, Wang R, Wang G. Risk Factors for Lymph Node Metastasis in Papillary Thyroid Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol.* 2020 May 15;11:265.
146. Feng JW, Ye J, Qi GF, Hong LZ, Wang F, Liu SY, et al. LASSO-based machine learning models for the prediction of central lymph node metastasis in clinically negative patients with papillary thyroid carcinoma. *Front Endocrinol.* 2022 Nov 23;13:1030045.
147. Yu Y, Yu Z, Li M, Wang Y, Yan C, Fan J, et al. Model development to predict central lymph node metastasis in cN0 papillary thyroid microcarcinoma by machine learning. *Ann Transl Med.* 2022 Aug;10(16):892–892.
148. Dzodic R. Sentinel Lymph Node Biopsy May Be Used to Support the Decision to Perform Modified Radical Neck Dissection in Differentiated Thyroid Carcinoma. *World j surg.* 2006 May;30(5):841–6.
149. Popović Krneta M, Šobić Šaranović D, Mijatović Teodorović L, Krajčinić N, Avramović N, Bojović Ž, et al. Prediction of Cervical Lymph Node Metastasis in Clinically Node-Negative T1 and T2 Papillary Thyroid Carcinoma Using Supervised Machine Learning Approach. *JCM.* 2023 May 24;12(11):3641.
150. Zhao H, Li H. Meta-analysis of ultrasound for cervical lymph nodes in papillary thyroid cancer: Diagnosis of central and lateral compartment nodal metastases. *European Journal of Radiology.* 2019 Mar;112:14–21.
151. Alabousi M, Alabousi A, Adham S, Pozdnyakov A, Ramadan S, Chaudhari H, et al. Diagnostic Test Accuracy of Ultrasonography vs Computed Tomography for Papillary Thyroid Cancer Cervical Lymph Node Metastasis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2022 Feb 1;148(2):107.
152. Schmidt D, Linke R, Uder M, Kuwert T. Five months' follow-up of patients with and without iodine-positive lymph node metastases of thyroid carcinoma as disclosed by 131I-SPECT/CT at the first radioablation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010 Apr;37(4):699–705.
153. Van Nostrand D, Atkins F, Moreau S, Aiken M, Kulkarni K, Wu JS, et al. Utility of the Radioiodine Whole-Body Retention at 48 Hours for Modifying Empiric Activity of 131-Iodine for the Treatment of Metastatic Well-Differentiated Thyroid Carcinoma. *Thyroid.* 2009 Oct;19(10):1093–8.
154. Dihge L, Vallon-Christersson J, Hegardt C, Saal LH, Häkkinen J, Larsson C, et al. Prediction of Lymph Node Metastasis in Breast Cancer by Gene Expression and Clinicopathological Models: Development and Validation within a Population-Based Cohort. *Clinical Cancer Research.* 2019 Nov 1;25(21):6368–81.
155. Mermoud M, Jourdan E, Gupta R, Bongiovanni M, Tolstonog G, Simon C, et al. Development and validation of a multivariable prediction model for the identification of occult lymph node metastasis in oral squamous cell carcinoma. *Head & Neck.* 2020 Aug;42(8):1811–20.
156. Bur AM, Shew M, New J. Artificial Intelligence for the Otolaryngologist: A State of the Art Review. *Otolaryngol--head neck surg.* 2019 Apr;160(4):603–11.
157. Markantes GK, Karakioulaki M, Papanikolopoulou S, Theodoropoulou A, Markou KB, Vagenakis AG, et al. Improving the prediction of persistent and recurrent differentiated thyroid cancer using the American Thyroid Association 2015 risk stratification system. *Hormones.* 2021 Dec;20(4):761–8.
158. Lamartina L, Grani G, Durante C, Borget I, Filetti S, Schlumberger M. Follow-up of differentiated thyroid cancer – what should (and what should not) be done. *Nat Rev Endocrinol.* 2018 Sep;14(9):538–51.

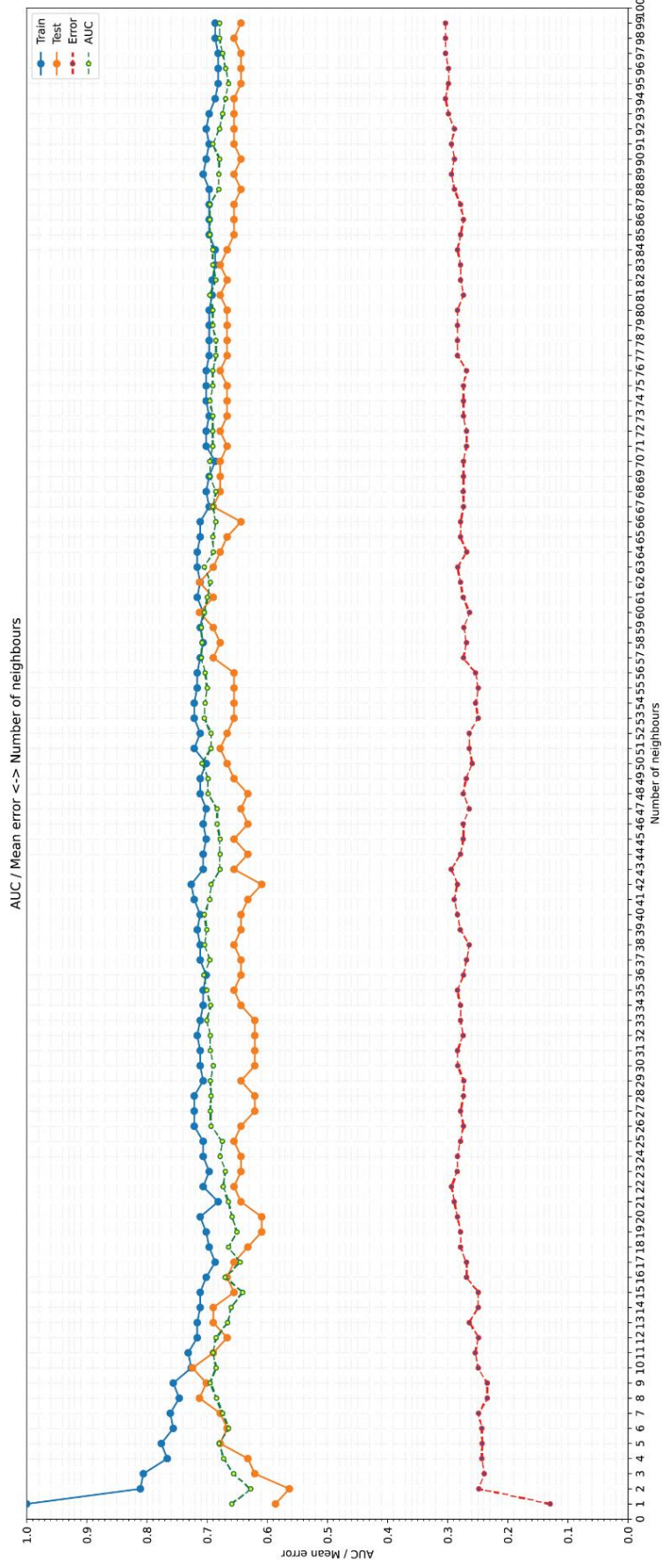


159. Giovanella L, Milan L, Roll W, Weber M, Schenke S, Kreissl M, et al. Postoperative thyroglobulin as a yard-stick for radioiodine therapy: decision tree analysis in a European multicenter series of 1317 patients with differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2023 Jul;50(9):2767–74.
160. Jeon S, Kwon SY, Ryu YJ, Kang SR, Yoo SW, Cho SG, et al. Combined role of lymph node ratio and serum thyroglobulin levels in predicting prognosis of papillary thyroid carcinoma. *Nuclear Medicine Communications*. 2020 Aug;41(8):733–9.
161. Wen R, Zhao M, Chen C, Yang Y, Zhang B. A Novel Nomogram Integrated with Preablation Stimulated Thyroglobulin and Thyroglobulin/Thyroid-Stimulating Hormone Ratio to Predict the Therapeutic Response of Intermediate- and High-Risk Differentiated Thyroid Cancer Patients: a Bi-center Retrospective Study [Internet]. In Review; 2023 Sep [cited 2024 Feb 13]. Available from: <https://www.researchsquare.com/article/rs-3320204/v1>
162. Li Y, Rao M, Zheng C, Huang J, Fang D, Xiong Y, et al. Analysis of factors influencing the clinical outcome after surgery and 131I therapy in patients with moderate-risk thyroid papillary carcinoma. *Front Endocrinol*. 2022 Oct 14;13:1015798.
163. Campenni A, Ruggeri RM, Siracusa M, Comis AD, Romano D, Vento A, et al. Early preablation rhTSH-stimulated thyroglobulin predicts outcome of differentiated thyroid cancer (DTC) patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021 Jul;48(8):2466–75.
164. Webb RC, Howard RS, Stojadinovic A, Gaitonde DY, Wallace MK, Ahmed J, et al. The Utility of Serum Thyroglobulin Measurement at the Time of Remnant Ablation for Predicting Disease-Free Status in Patients with Differentiated Thyroid Cancer: A Meta-Analysis Involving 3947 Patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012 Aug;97(8):2754–63.
165. Jayasekara J, Jonker P, Lin JF, Engelsman AF, Wong MS, Kruijff S, et al. Early postoperative stimulated serum thyroglobulin quantifies risk of recurrence in papillary thyroid cancer. *Surgery*. 2020 Jan;167(1):40–5.
166. Shangguan L, Fang S, Zhang P, Han S, Shen X, Geng Y, et al. Impact factors for the outcome of the first 131I radiotherapy in patients with papillary thyroid carcinoma after total thyroidectomy. *Ann Nucl Med*. 2019 Mar;33(3):177–83.
167. Watanabe K, Uchiyama M, Fukuda K. The outcome of I-131 ablation therapy for intermediate and high-risk differentiated thyroid cancer using a strict definition of successful ablation. *Jpn J Radiol*. 2017 Sep;35(9):505–10.
168. Giovanella L, Feldt-Rasmussen U, Verburg FA, Grebe SK, Plebani M, Clark PM. Thyroglobulin measurement by highly sensitive assays: focus on laboratory challenges. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)* [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2024 Feb 14];53(9). Available from: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/cclm-2014-0813/html>
169. Verburg FA, Luster M, Cupini C, Chiovato L, Duntas L, Elisei R, et al. Implications of Thyroglobulin Antibody Positivity in Patients with Differentiated Thyroid Cancer: A Clinical Position Statement. *Thyroid*. 2013 Oct;23(10):1211–25.
170. Kang IK, Kim K, Park J, Bae JS, Kim JS. Central Lymph Node Ratio Predicts Recurrence in Patients with N1b Papillary Thyroid Carcinoma. *Cancers*. 2022 Jul 28;14(15):3677.
171. Chen L, Zhu Y, Zheng K, Zhang H, Guo H, Zhang L, et al. The presence of cancerous nodules in lymph nodes is a novel indicator of distant metastasis and poor survival in patients with papillary thyroid carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2017 Jun;143(6):1035–42.
172. Sung T, Yoon JH, Song DE, Lee Y, Kim T, Chung K, et al. Prognostic Value of the Number of Retrieved Lymph Nodes in Pathological Nx or N0 Classical Papillary Thyroid Carcinoma. *World j surg*. 2016 Aug;40(8):2043–50.
173. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. *TNM classification of malignant tumours*. John Wiley & Sons; 2017.
174. Parvathareddy SK, Siraj AK, Qadri Z, Ahmed SO, DeVera F, Al-Sobhi S, et al. Lymph node ratio is superior to AJCC N stage for predicting recurrence in papillary thyroid carcinoma. *Endocrine Connections*. 2022 Feb 1;11(2):e210518.

175. Yun C, Xiao J, Cao J, Shao C, Wang L, Zhang W, et al. Lymph node metastases >5 and metastatic lymph node ratio >0.30 of differentiated thyroid cancer predict response to radioactive iodine. *Cancer Medicine*. 2021 Nov;10(21):7610–9.
176. Vas Nunes JH, Clark JR, Gao K, Chua E, Campbell P, Niles N, et al. Prognostic Implications of Lymph Node Yield and Lymph Node Ratio in Papillary Thyroid Carcinoma. *Thyroid*. 2013 Jul;23(7):811–6.
177. Gao W, Zhao T, Liang J, Lin Y. Is the ratio superior to the number of metastatic lymph nodes in addressing the response in patients with papillary thyroid cancer? *Medicine*. 2018 Jan;97(3):e9664.
178. Forleo R, Grani G, Alfò M, Zilioli V, Giubbini R, Zatelli MC, et al. Minimal Extrathyroidal Extension in Predicting 1-Year Outcomes: A Longitudinal Multicenter Study of Low-to-Intermediate-Risk Papillary Thyroid Carcinoma (ITCO#4). *Thyroid*. 2021 Dec 1;31(12):1814–21.
179. Zhang L, Liu J, Wang P, Xue S, Li J, Chen G. Impact of Gross Strap Muscle Invasion on Outcome of Differentiated Thyroid Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol*. 2020 Sep 25;10:1687.
180. Bortz MD, Kuchta K, Winchester DJ, Prinz RA, Moo-Young TA. Extrathyroidal extension predicts negative clinical outcomes in papillary thyroid cancer. *Surgery*. 2021 Jan;169(1):2–6.
181. Danilovic DLS, Castroneves LA, Suemoto CK, Elias LO, Soares IC, Camargo RY, et al. Is There a Difference Between Minimal and Gross Extension into the Strap Muscles for the Risk of Recurrence in Papillary Thyroid Carcinomas? *Thyroid*. 2020 Jul 1;30(7):1008–16.
182. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. *CA A Cancer J Clinicians*. 2017 Mar;67(2):93–9.
183. Jonklaas J, Cooper DS, Ain KB, Bigos T, Brierley JD, Haugen BR, et al. Radioiodine Therapy in Patients with Stage I Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2010 Dec;20(12):1423–4.
184. Tran B, Roshan D, Abraham E, Wang L, Garibotto N, Wykes J, et al. The Prognostic Impact of Tumor Size in Papillary Thyroid Carcinoma is Modified by Age. *Thyroid*. 2018 Aug;28(8):991–6.
185. Shin CH, Roh JL, Song DE, Cho KJ, Choi SH, Nam SY, et al. Prognostic value of tumor size and minimal extrathyroidal extension in papillary thyroid carcinoma. *The American Journal of Surgery*. 2020 Oct;220(4):925–31.
186. Zhang T, Li C, Wen S, Huang D, Sun G, Zhu Y, et al. Effects of tumor size on prognosis in differentiated thyroid carcinoma smaller than 2 cm. *Oncol Lett [Internet]*. 2019 Feb 28 [cited 2024 Feb 15]; Available from: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/ol.2019.10088>
187. Joseph KR, Edirimanne S, Eslick GD. Multifocality as a prognostic factor in thyroid cancer: A meta-analysis. *International Journal of Surgery*. 2018 Feb;50:121–5.
188. Kim H, Kwon H, Moon BI. Association of Multifocality With Prognosis of Papillary Thyroid Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2021 Oct 1;147(10):847.
189. Song E, Jeon MJ, Oh HS, Han M, Lee YM, Kim TY, et al. Do aggressive variants of papillary thyroid carcinoma have worse clinical outcome than classic papillary thyroid carcinoma? *European Journal of Endocrinology*. 2018 Sep;179(3):135–42.
190. Bengul Gunalp, Kursat Okuyucu, Semra Ince, Asli Ayan,, Engin Alagoz. Impact of tall cell variant histology on predicting relapse and changing the management of papillary thyroid carcinoma patients. *Hell J Nucl Med*. 2017;20(2):122–7.
191. Longheu A, Canu GL, Cappellacci F, Erdas E, Medas F, Calò PG. Tall Cell Variant versus Conventional Papillary Thyroid Carcinoma: A Retrospective Analysis in 351 Consecutive Patients. *JCM*. 2020 Dec 28;10(1):70.
192. Nath MC, Erickson LA. Aggressive Variants of Papillary Thyroid Carcinoma: Hobnail, Tall Cell, Columnar, and Solid. *Advances in Anatomic Pathology*. 2018 May;25(3):172–9.

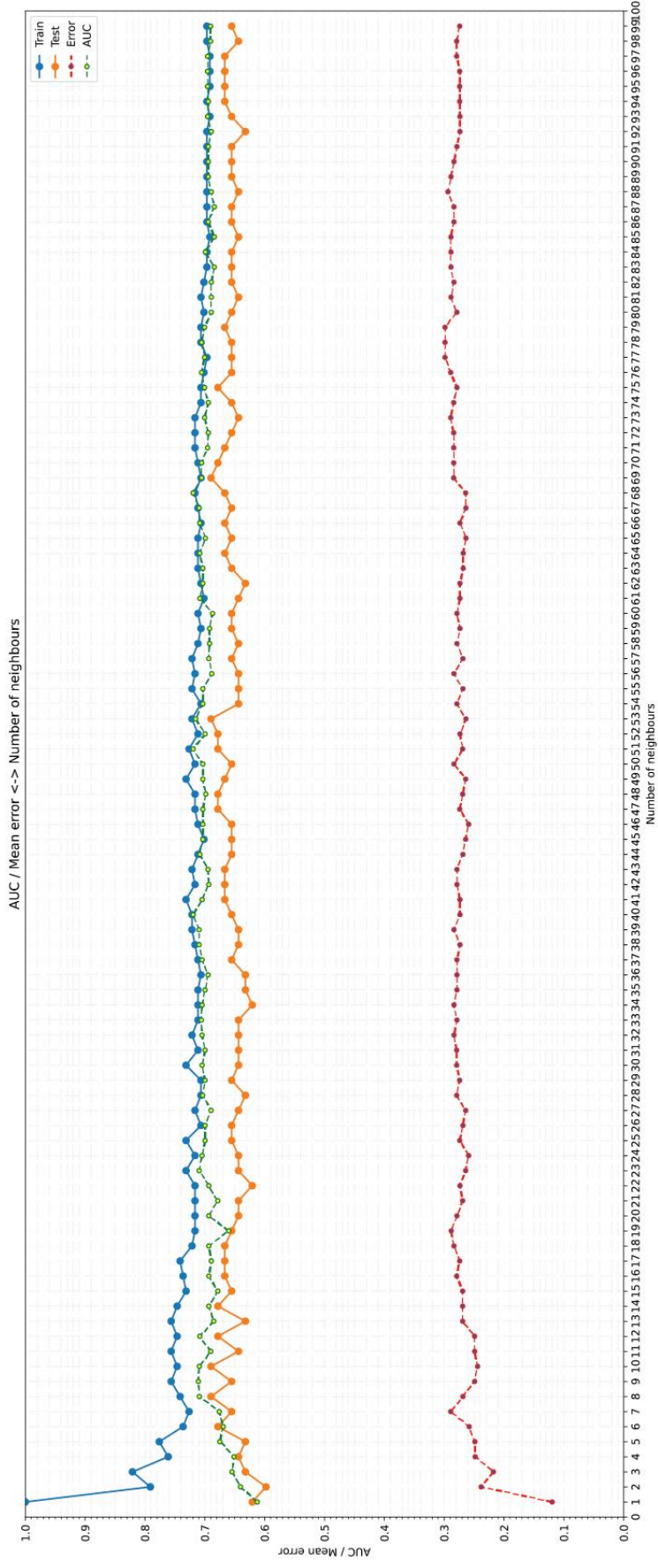
193. Russo M, Malandrino P, Moleti M, Vermiglio F, Violi MA, Marturano I, et al. Tall cell and diffuse sclerosing variants of papillary thyroid cancer: outcome and predicting value of risk stratification methods. *J Endocrinol Invest*. 2017 Nov;40(11):1235–41.
194. Zimmer D, Plitt G, Prendes B, Ku J, Silver N, Lamarre E, et al. Utilizing Dynamic Risk Stratification in Patients With Tall Cell Variant Papillary Thyroid Cancer. *The Laryngoscope*. 2023 Sep;133(9):2430–8.
195. Suteau V, Munier M, Briet C, Rodien P. Sex Bias in Differentiated Thyroid Cancer. *IJMS*. 2021 Nov 30;22(23):12992.
196. Agrawal N, Akbani R, Aksoy BA, Ally A, Arachchi H, Asa SL, et al. Integrated Genomic Characterization of Papillary Thyroid Carcinoma. *Cell*. 2014 Oct;159(3):676–90.
197. Li C, Lee KC, Schneider EB, Zeiger MA. BRAF V600E mutation and its association with clinicopathological features of papillary thyroid cancer: a meta-analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012 Dec 1;97(12):4559–70.
198. De Castro TP, Penha RCC, Buexm LA, De Carvalho FN, Oliveira RDVC, Agarez FV, et al. Molecular Predictors for Advanced Papillary Thyroid Carcinoma Recurrence. *Front Endocrinol*. 2019 Dec 5;10:839.
199. Melo M, Gaspar Da Rocha A, Batista R, Vinagre J, Martins MJ, Costa G, et al. TERT, BRAF, and NRAS in Primary Thyroid Cancer and Metastatic Disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2017 Jun 1;102(6):1898–907.
200. Li G you, Tan H long, Chen P, Hu HY, Liu M, Ou-yang D jie, et al. Predictive Factors for Level V Lymph Node Metastases in Papillary Thyroid Carcinoma with BRAFV600E Mutation and Clinicopathological Features. *CMAR*. 2020 May;Volume 12:3371–8.
201. Fagin JA, Wells SA. Biologic and Clinical Perspectives on Thyroid Cancer. Longo DL, editor. *N Engl J Med*. 2016 Sep 15;375(11):1054–67.
202. Kowalska A, Walczyk A, Kowalik A, Pałyga I, Gąsior-Perczak D, Trybek T, et al. Response to therapy of papillary thyroid cancer of known BRAF status. *Clinical Endocrinology*. 2017 Dec;87(6):815–24.
203. Pérez-Fernández L, Sastre J, Zafón C, Oleaga A, Castelblanco E, Capel I, et al. Validation of dynamic risk stratification and impact of BRAF in risk assessment of thyroid cancer, a nation-wide multicenter study. *Front Endocrinol*. 2023 Jan 13;13:1071775.
204. Zern NK, Clifton-Bligh R, Gill AJ, Aniss A, Sidhu S, Delbridge L, et al. Disease Progression in Papillary Thyroid Cancer with Biochemical Incomplete Response to Initial Therapy. *Ann Surg Oncol*. 2017 Sep;24(9):2611–6.
205. Sa R, Yang T, Zhang Z, Guan F. Random Forest for Predicting Treatment Response to Radioiodine and Thyrotropin Suppression Therapy in Patients With Differentiated Thyroid Cancer But Without Structural Disease. *The Oncologist*. 2024 Jan 5;29(1):e68–80.
206. Wang LY, Roman BR, Migliacci JC, Palmer FL, Tuttle RM, Shaha AR, et al. Cost-effectiveness analysis of papillary thyroid cancer surveillance. *Cancer*. 2015 Dec;121(23):4132–40.
207. Tenny S, Hoffman MR. Prevalence. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cited 2024 Feb 27]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430867/>
208. Grani G, Gentili M, Siciliano F, Albano D, Zilioli V, Morelli S, et al. A Data-Driven Approach to Refine Predictions of Differentiated Thyroid Cancer Outcomes: A Prospective Multicenter Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2023 Jul 14;108(8):1921–8.

# PRILOG 1



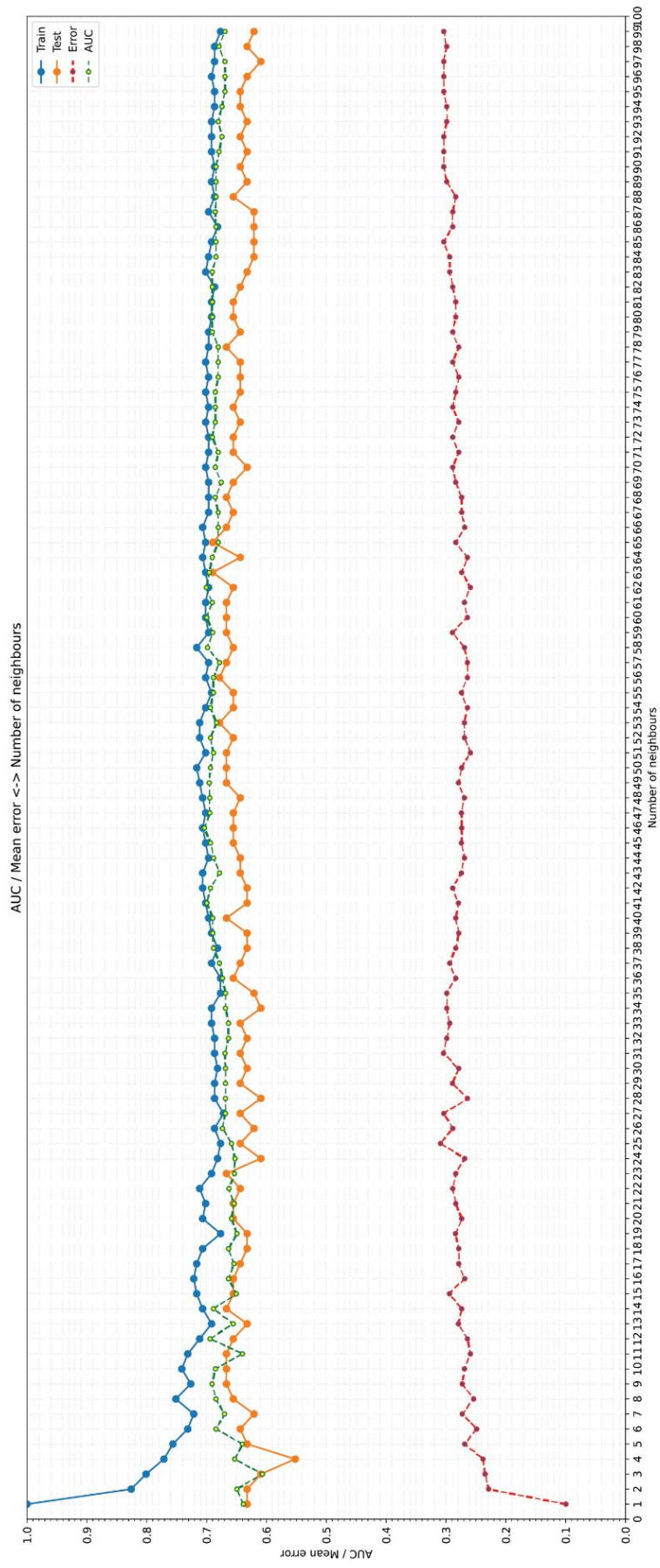
Grafikon 1.  
Krivce učenja za optimizaciju K-NN (K-Nearest Neighbor) model (metrika Euclidean) AUC: (engl. Area Under the Receiver Operating Characteristic Curve)  
Stavka test označava tačnost modela na skupu za validaciju.

## PRILOG 2



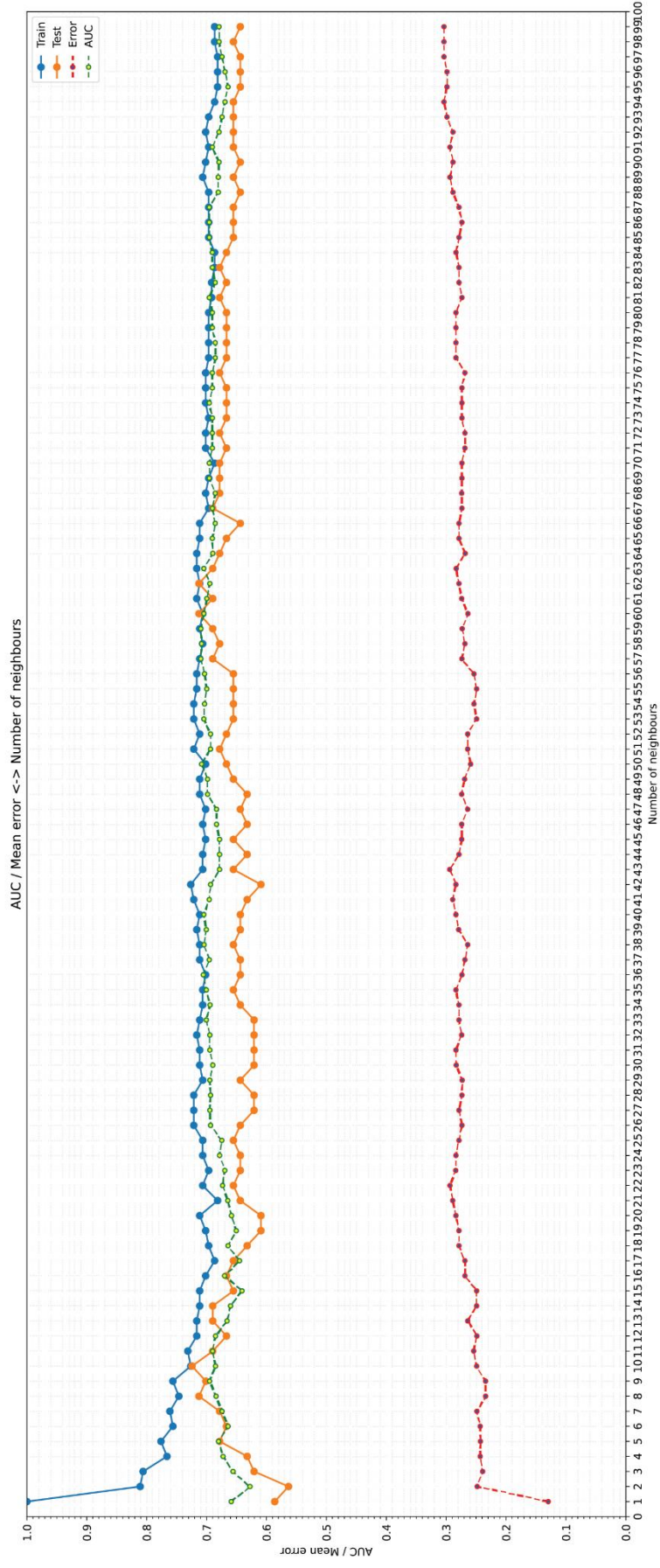
Grafikon 2.  
Krive učenja za optimizaciju K-NN (K-Nearest Neighbor) model (metrika Manhattan) AUC: (engl. Area Under the Receiver Operating Characteristic Curve).  
Stavka test označava tačnost modela na skupu za validaciju.

### PRILOG 3



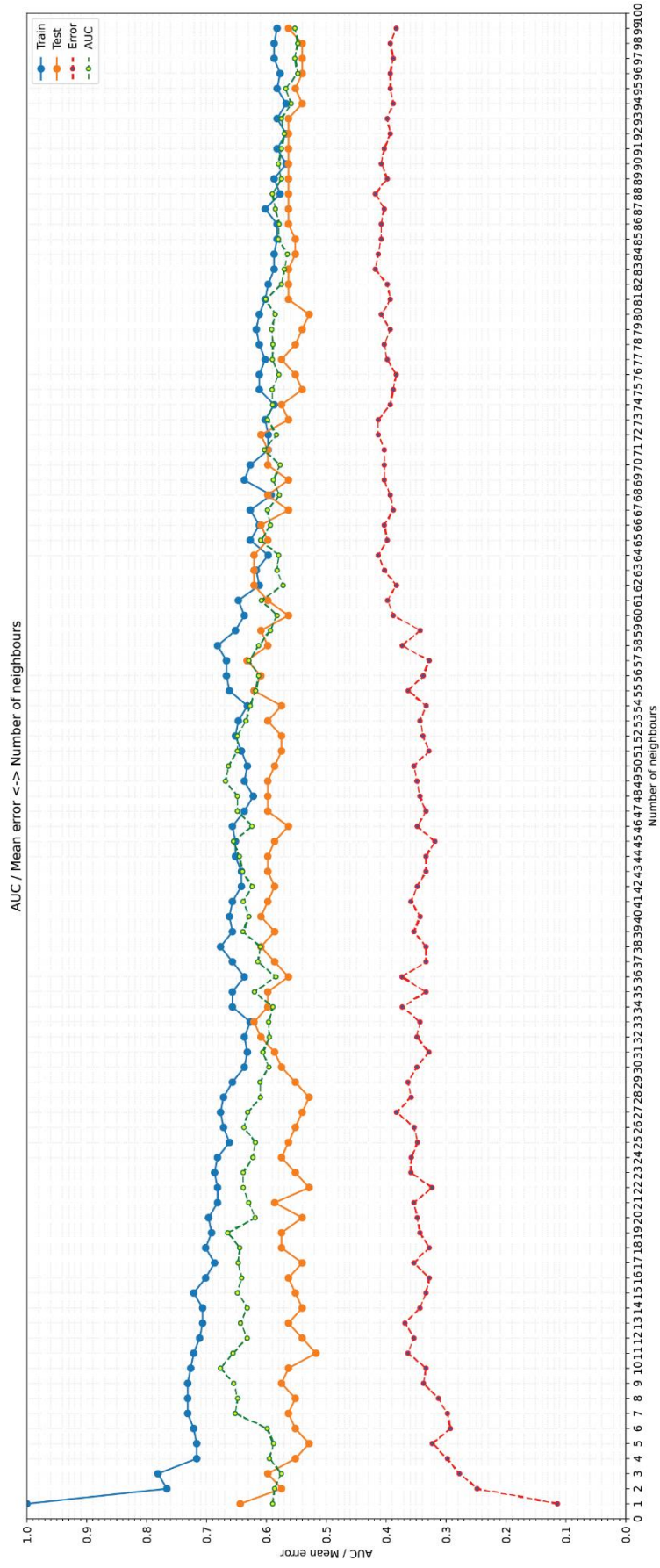
Grafikon 3.  
Krive učejnja za optimizaciju K-NN (K-Nearest Neighbor) model (metrika Chebyshev) AUC: (engl. Area Under the Receiver Operating Characteristic Curve).  
Stavka test označava tačnost modela na skupu za validaciju.

## PRILOG 4



Grafikon 4.  
Krive učenja za optimizaciju K-NN (K-Nearest Neighbor) model (metrika Minkowski) AUC: (engl. Area Under the Receiver Operating Characteristic Curve).  
Stavka test označava tačnost modela na skupu za validaciju.

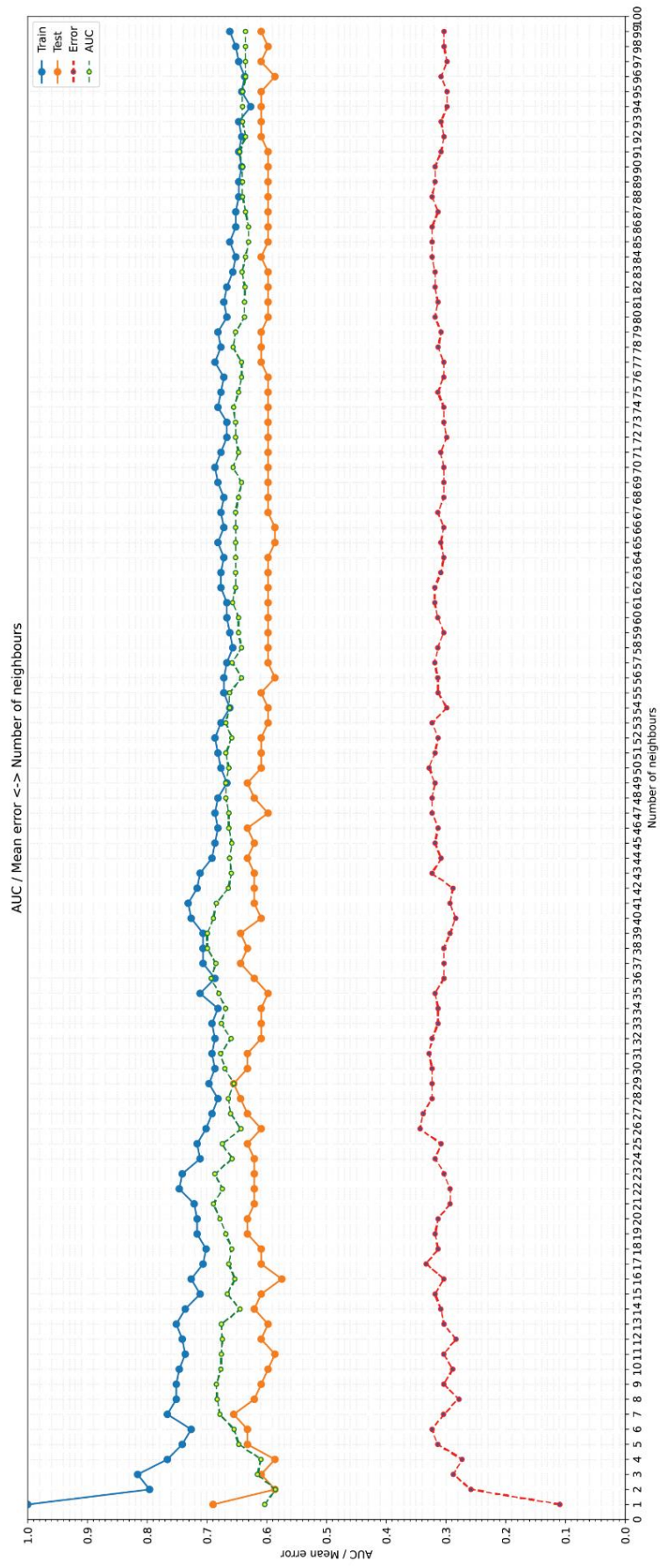
## PRILOG 5



Grafikon 5.  
Krive učenja za optimizaciju K-NN (K-Nearest Neighbor) model (metrika Hamming) AUC: (engl. Area Under the Receiver Operating Characteristic Curve).  
Stavka test označava tačnost modela na skupu za validaciju.

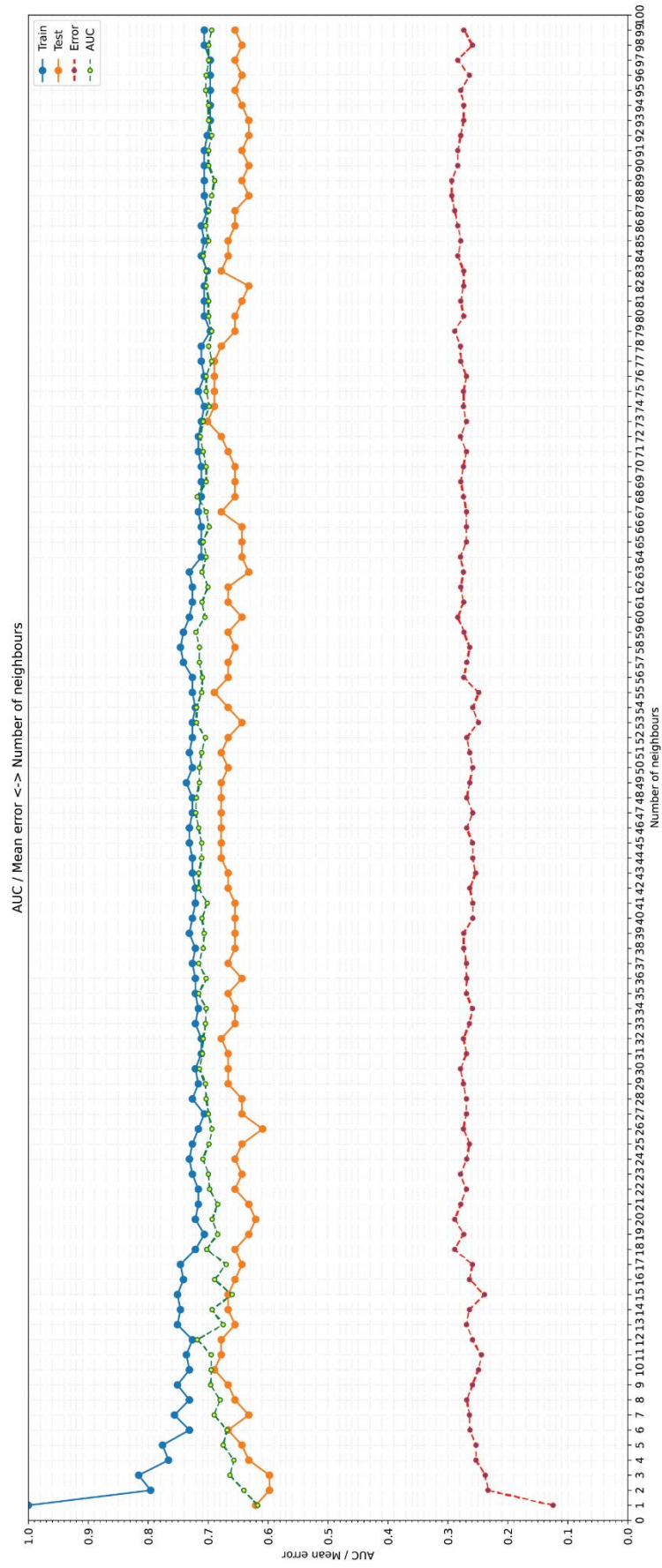


## PRILOG 6



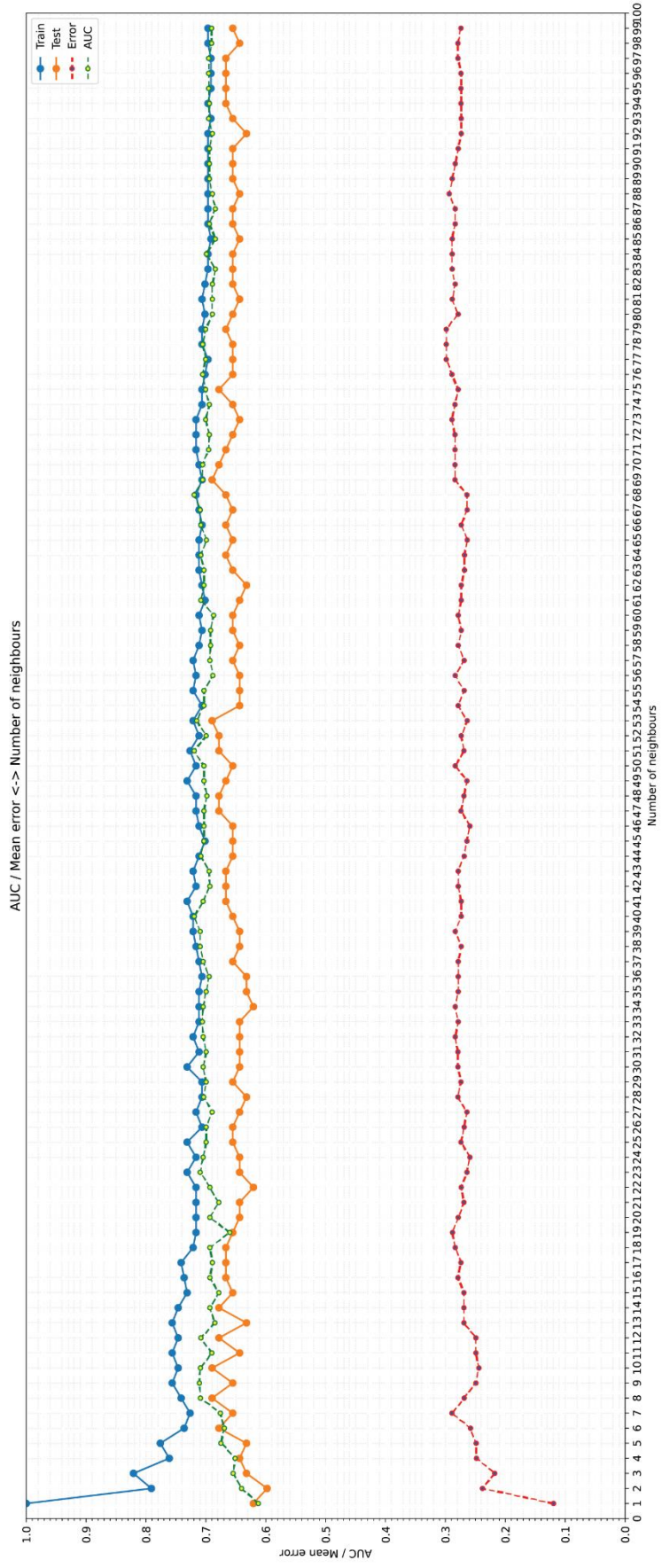
Grafikon 6.  
Krive učenja za optimizaciju K-NN (K-Nearest Neighbor) model (metrika Canberra) AUC: (engl. Area Under the Receiver Operating Characteristic Curve).  
Stavka test označava tačnost modela na skupu za validaciju.

## PRILOG 7



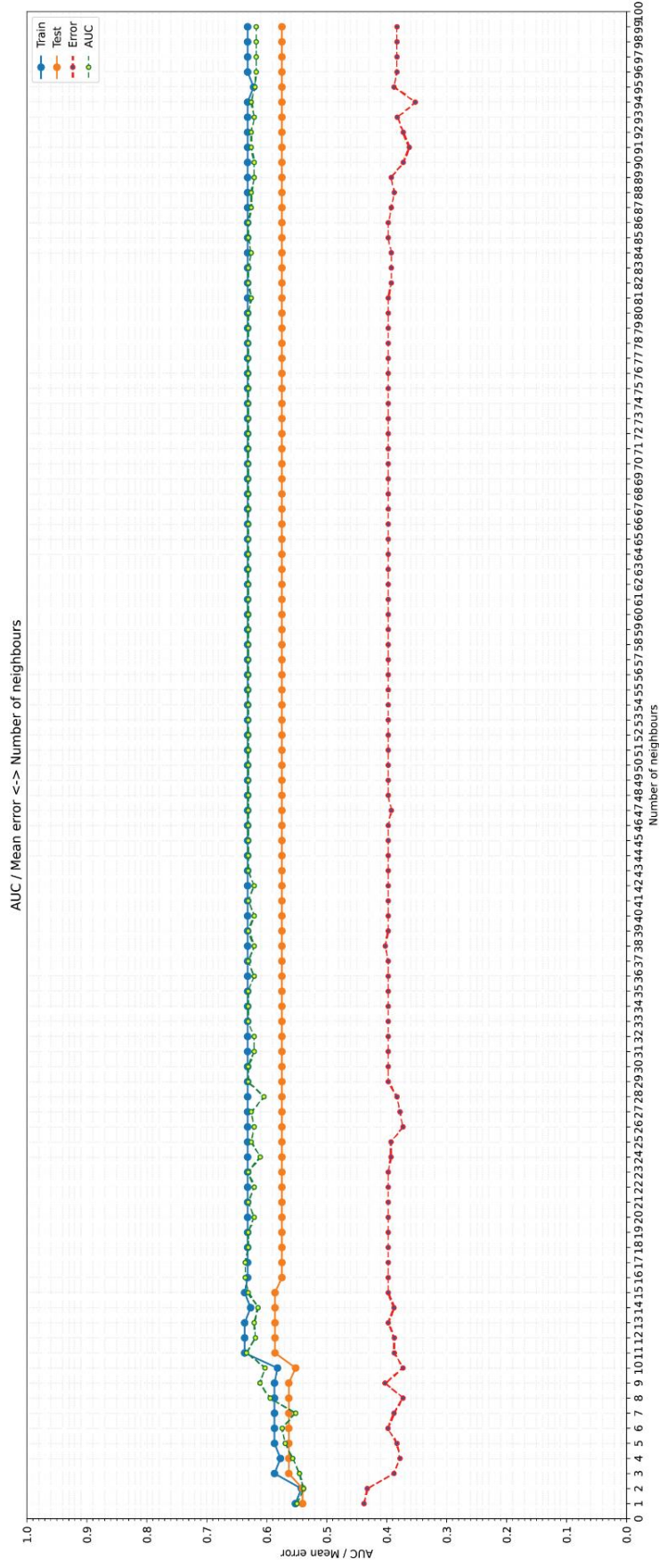
Grafikon 7.  
Krive učenja za optimizaciju K-NN (K-Nearest Neighbor) model (metrika Bray-Curtis) AUC: (engl. Area Under the Receiver Operating Characteristic Curve).  
Stavka test označava tačnost modela na skupu za validaciju.

PRILOG 8



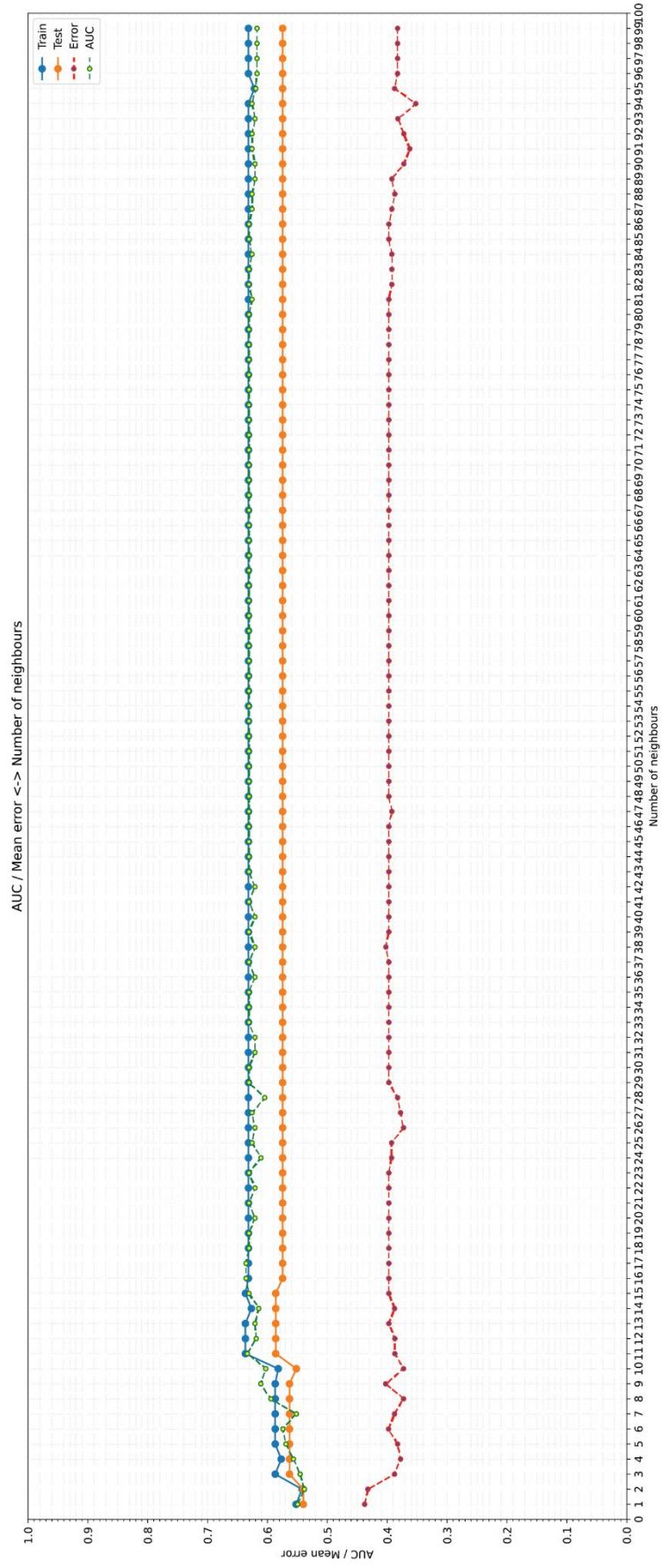
Grafikon 8.  
Krive učenja za optimizaciju K-NN (K-Nearest Neighbor) model (metrika CityBlock) AUC: (engl. Area Under the Receiver Operating Characteristic Curve).  
Stavka test označava tačnost modela na skupu za validaciju.

PRILOG 9



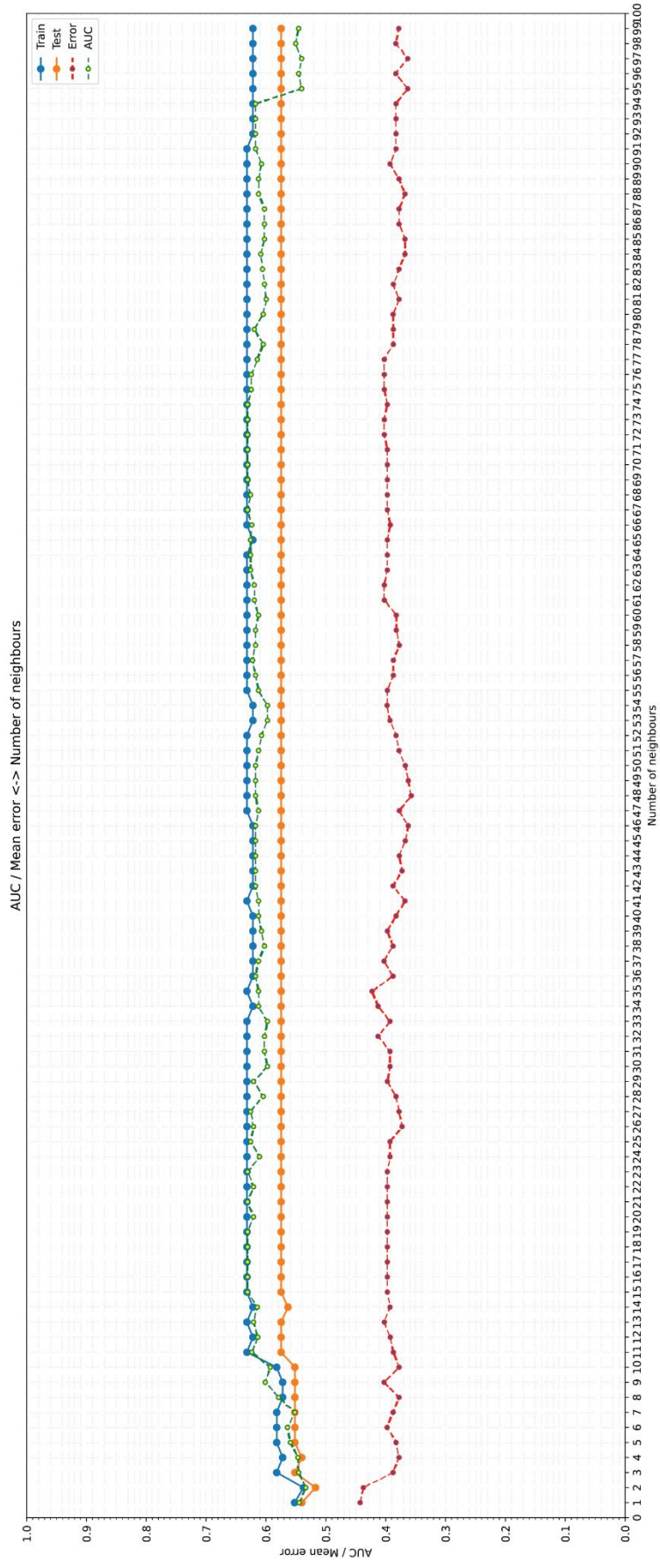
Grafikon 9.  
Krive učenja za optimizaciju K-NN (K-Nearest Neighbor) model (metrika Dice) AUC: (engl. Area Under the Receiver Operating Characteristic Curve).  
Stavka test označava tačnost modela na skupu za validaciju.

# PRILOG 10



Grafikon 10.  
Krive učenja za optimizaciju K-NN (K-Nearest Neighbor) model (metrika Jaccard) AUC: (engl. Area Under the Receiver Operating Characteristic Curve).  
Stavka test označava tačnost modela na skupu za validaciju.

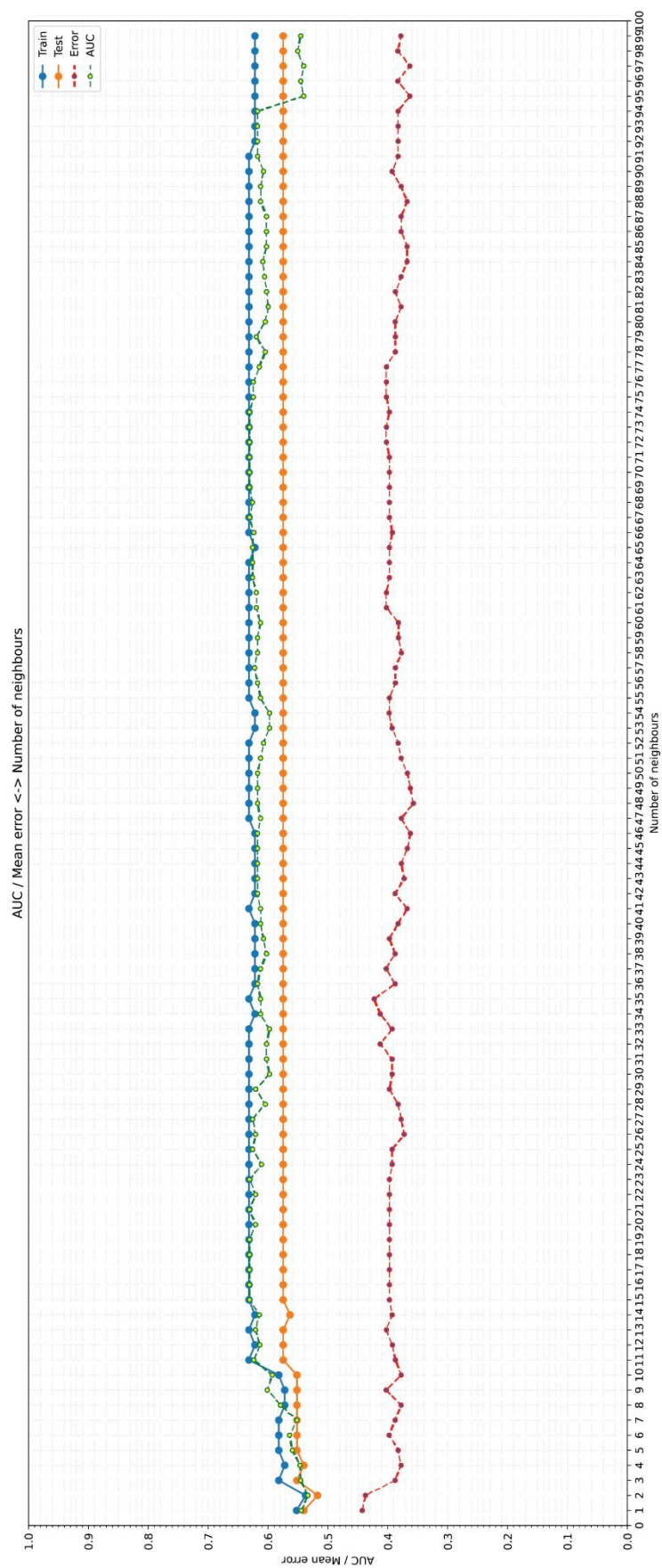
## PRILOG 11



Grafikon 11.

Krive učenja za optimizaciju K-NN (K-Nearest Neighbor) model (metrika Matching coefficient) AUC: (engl. Area Under the Receiver Operating Characteristic Curve). Stavka test označava tačnost modela na skupu za validaciju.

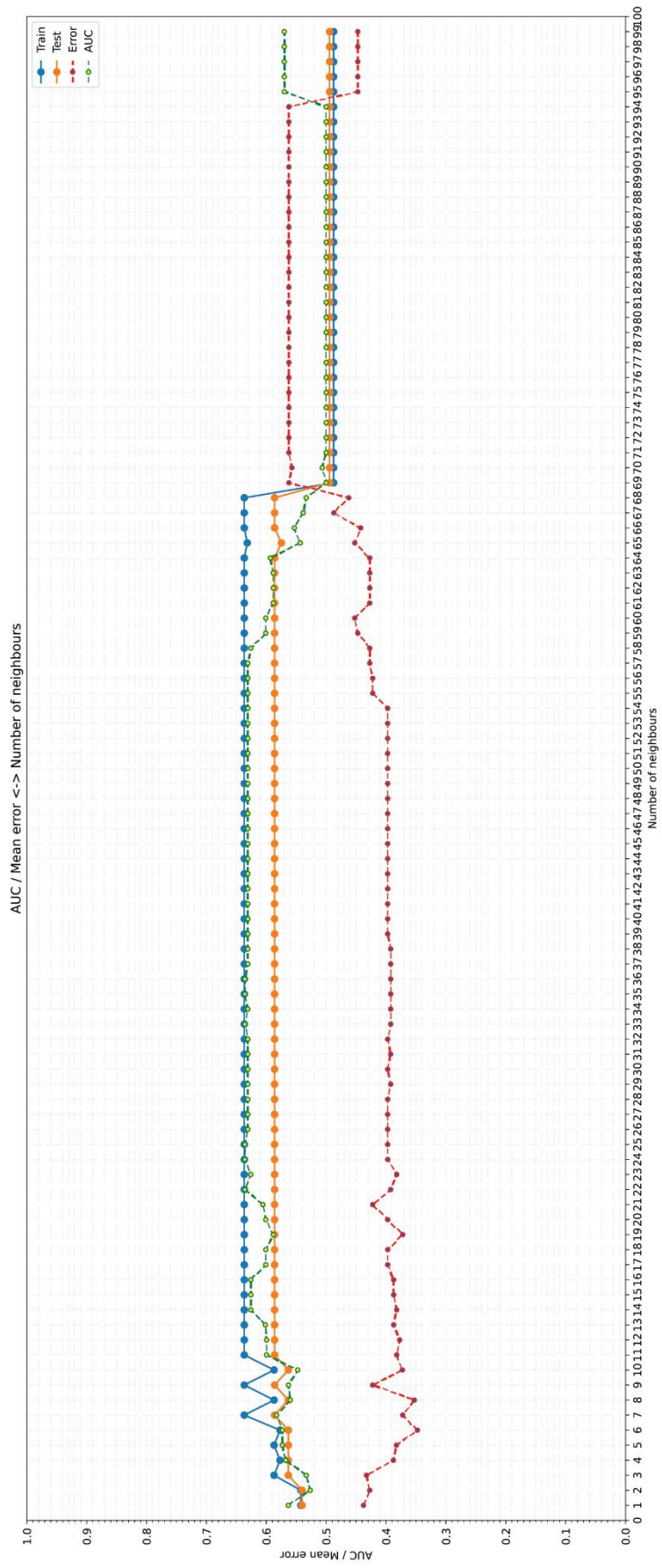
## PRILOG 12



Grafikon 12.

Krive učenja za optimizaciju K-NN (K-Nearest Neighbor) model (metrika Rogers-Tanimoto) AUC: (engl. Area Under the Receiver Operating Characteristic Curve). Stavka test označava tačnost modela na skupu za validaciju.

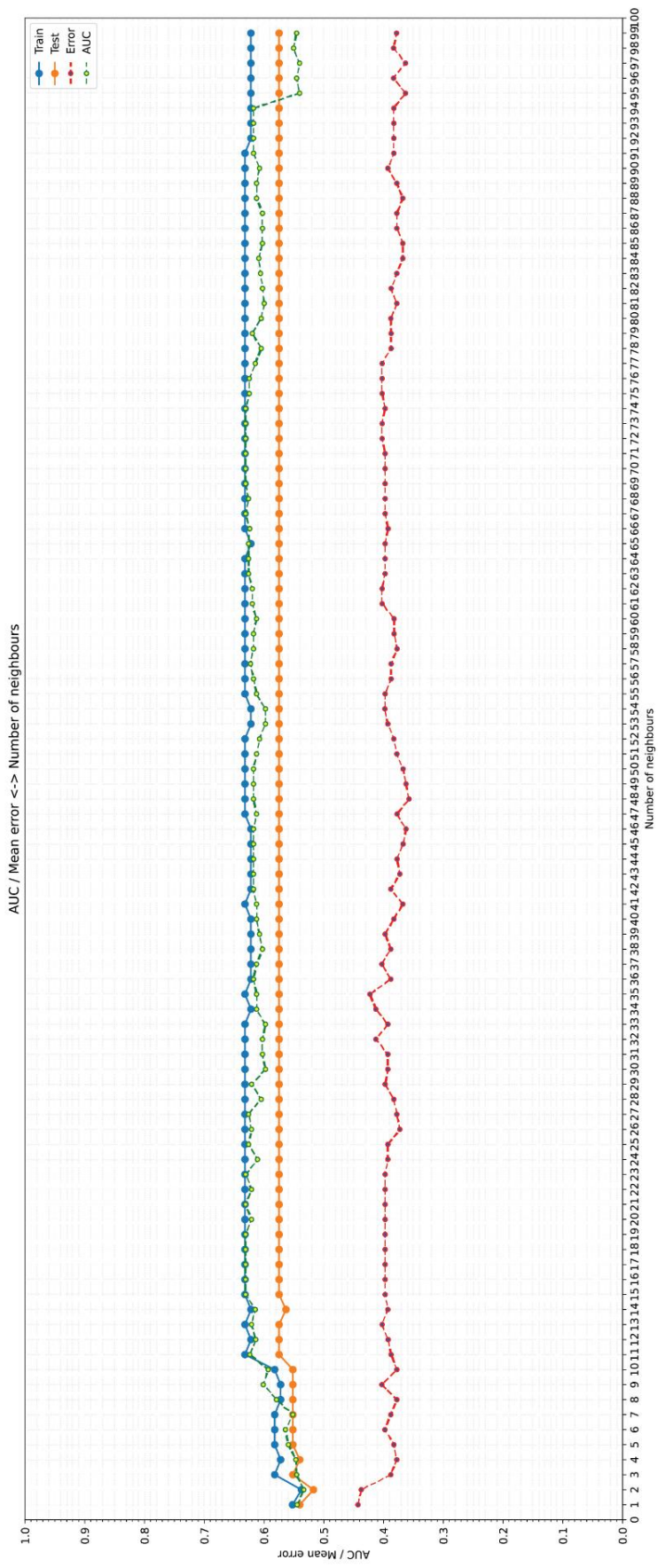
PRILOG 13



Grafikon 13.  
Krive učenja za optimizaciju K-NN (K-Nearest Neighbor) model (metrika Russell-Rao) AUC: (engl. Area Under the Receiver Operating Characteristic Curve).  
Stavka test označava tačnost modela na skupu za validaciju.



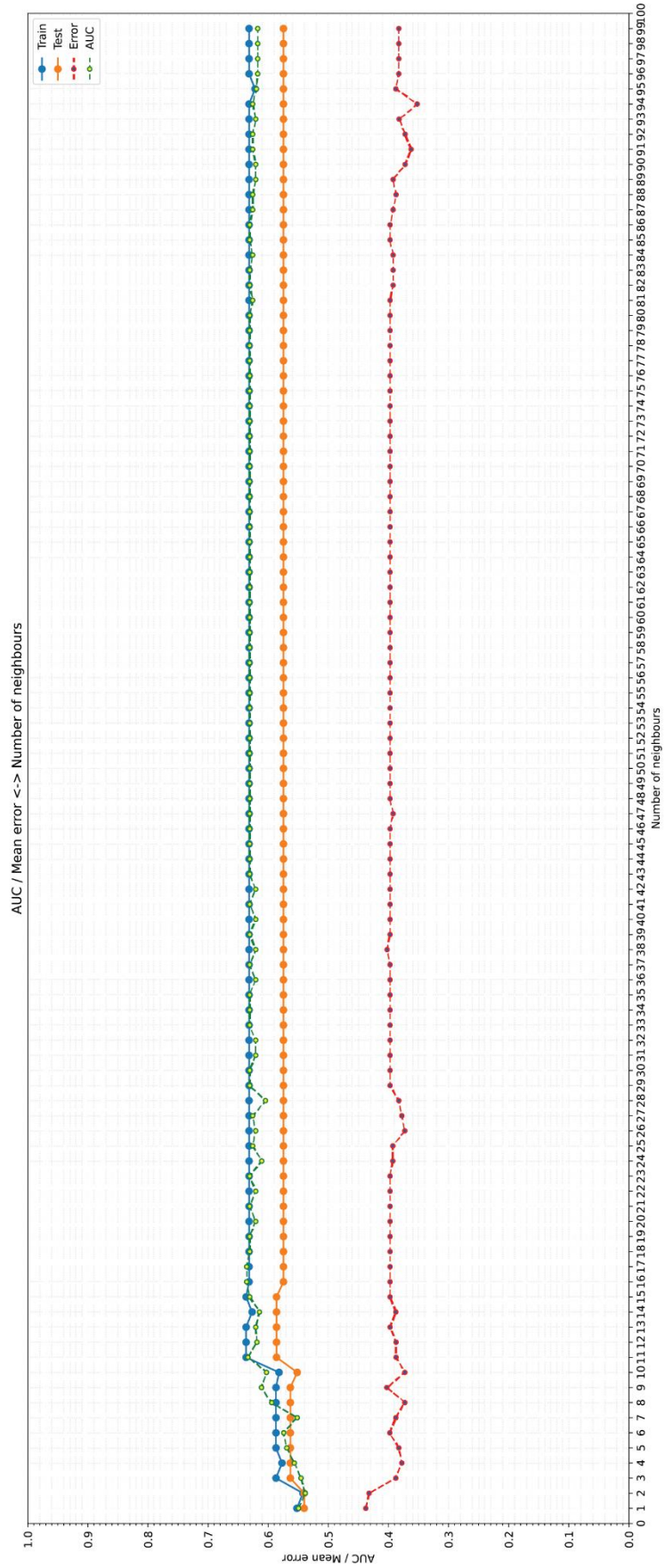
## PRILOG 14



Grafikon 14.

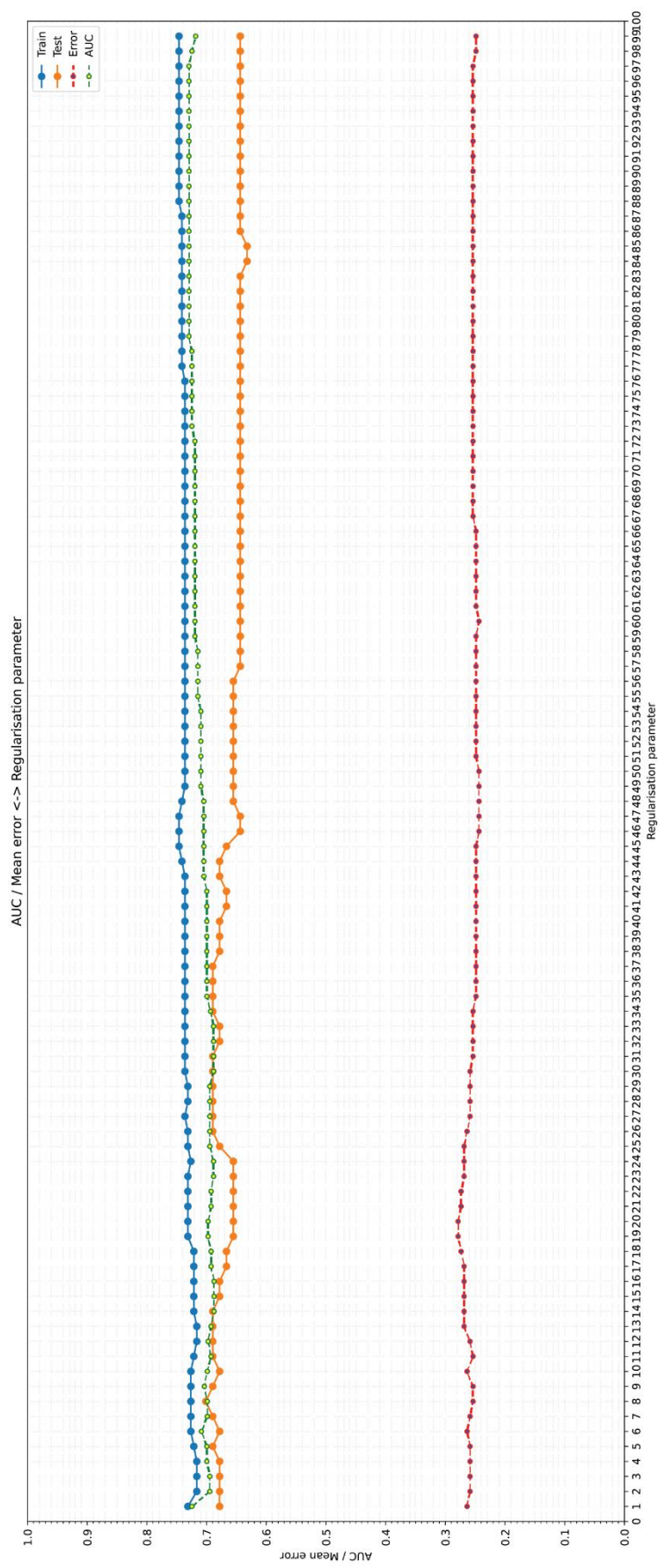
Krive učenja za optimizaciju K-NN (K-Nearest Neighbor) model (metrika Sokal-Michener) AUC: (engl. Area Under the Receiver Operating Characteristic Curve). Stavka test označava tačnost modela na skupu za validaciju.

PRILOG 15



Grafikon 15. Krive učenja za optimizaciju K-NN (K-Nearest Neighbor) model (metrika Sokal-Sneath) AUC: (engl. Area Under the Receiver Operating Characteristic Curve). Stavka test označava tačnost modela na skupu za validaciju.

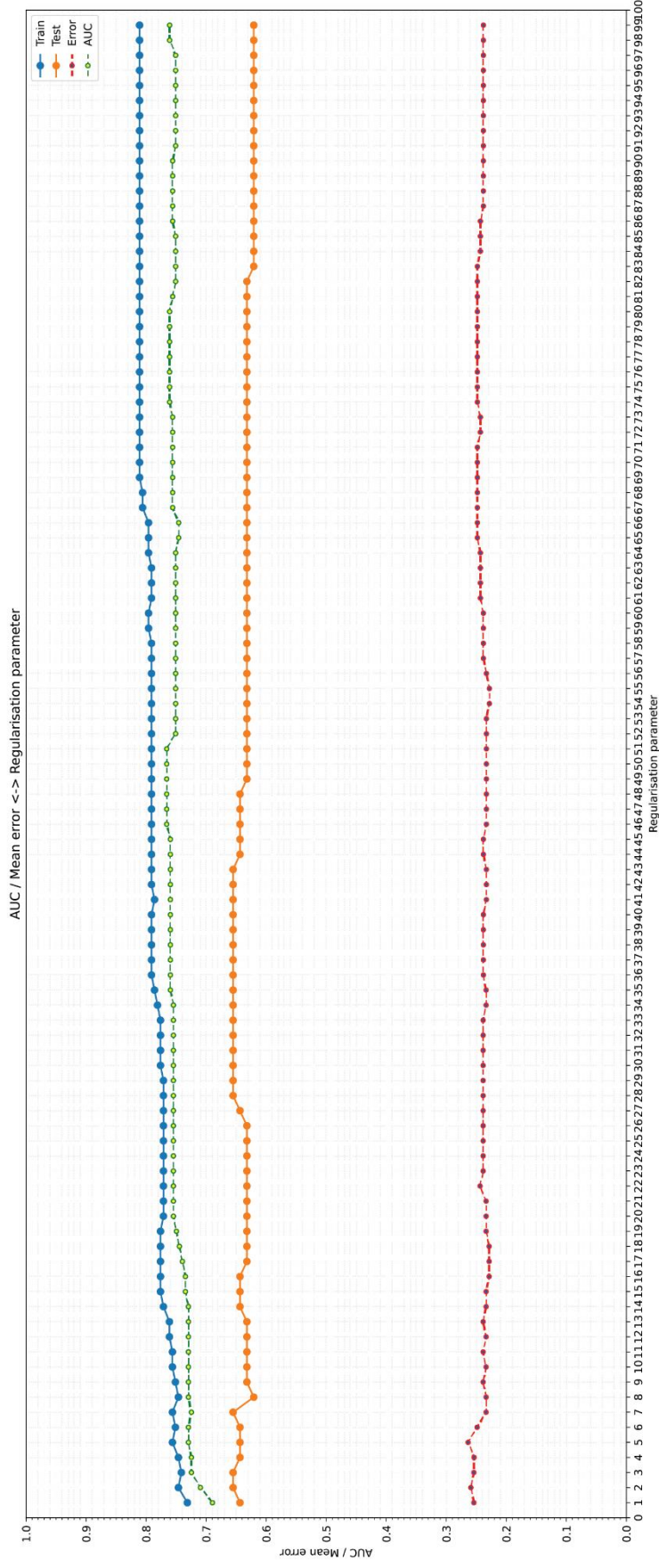
## PRILOG 16



Grafikon 16.

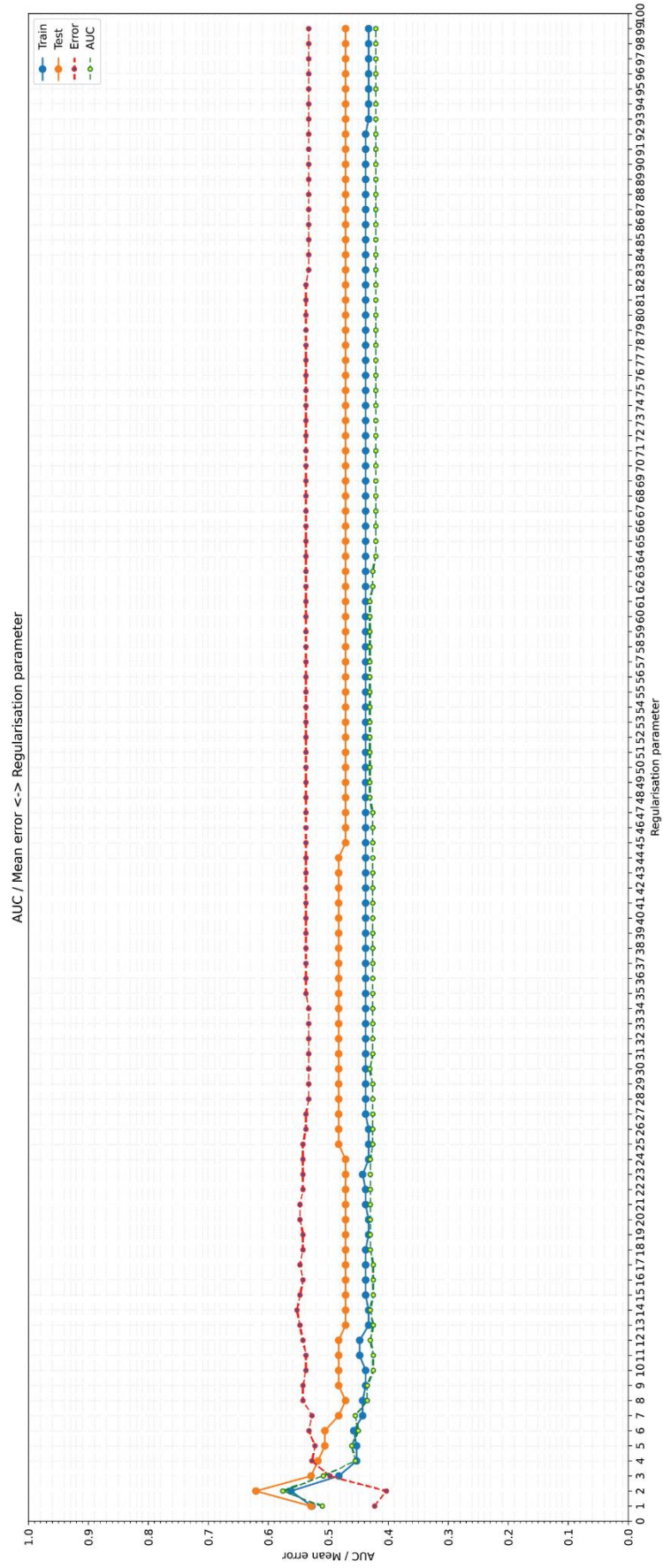
Krive učenja za optimizaciju SVM (Support Vektore Machine) modela (Radial basis function kernel) AUC: (engl. Area Under the Receiver Operating Characteristic Curve) Stavka test označava tačnost modela na skupu za validaciju.

PRILOG 17



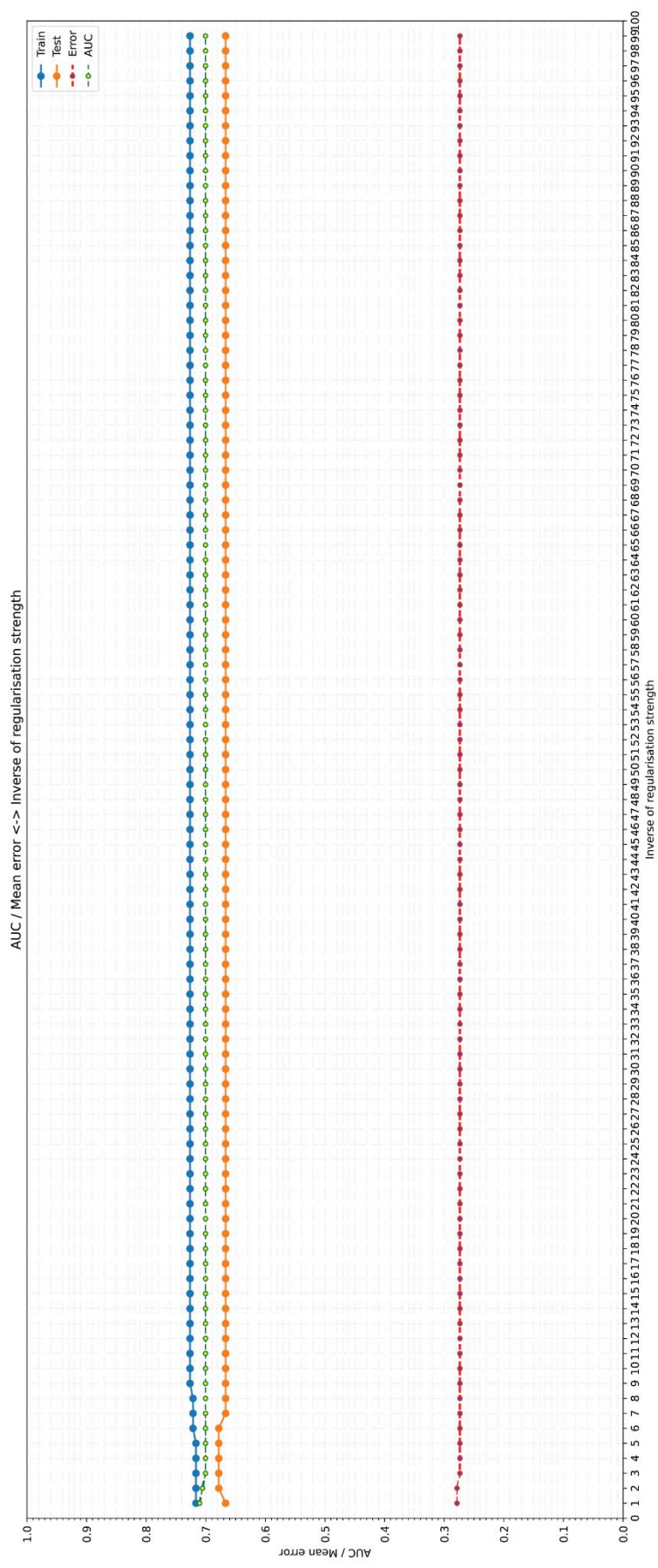
Grafikon 17.  
Krive učenja za optimizaciju SVM (Support Vector Machine) modela (Polinomial kernel) AUC: (engl. Area Under the Receiver Operating Characteristic Curve)  
Stavka test označava tačnost modela na skupu za validaciju.

PRILOG 18



Grafikon 18. Krive učenja za optimizaciju SVM (Support Vector Machine) modela (Sigmoid kernel) AUC: (engl. Area Under the Receiver Operating Characteristic Curve) Stavka test označava tačnost modela na skupu za validaciju.

## PRILOG 19

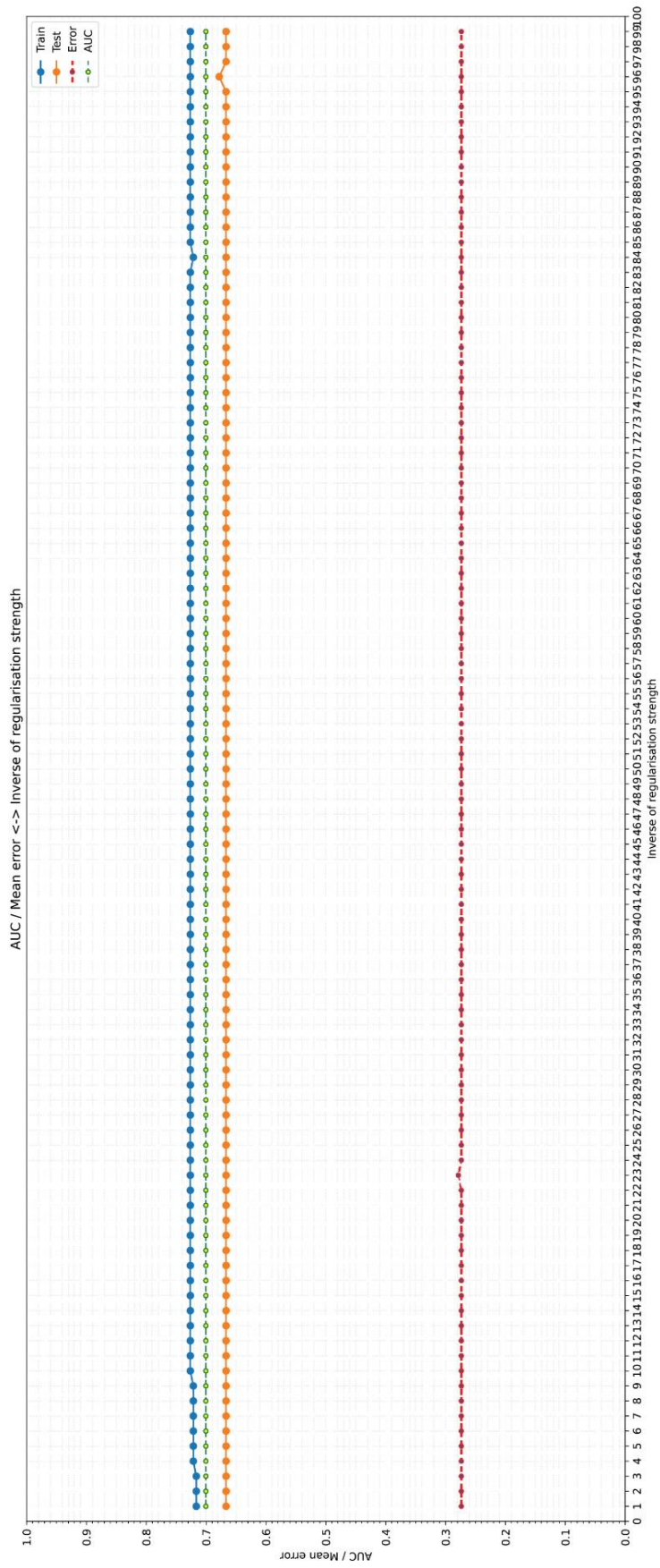


Grafikon 19.

Krive učenja za optimizaciju LR (Logistic Regression) modela (Liblinear solver) AUC: (engl. Area Under the Receiver Operating Characteristic Curve – AUC)

Stavka test označava tačnost modela na skupu za validaciju.

## PRILOG 20

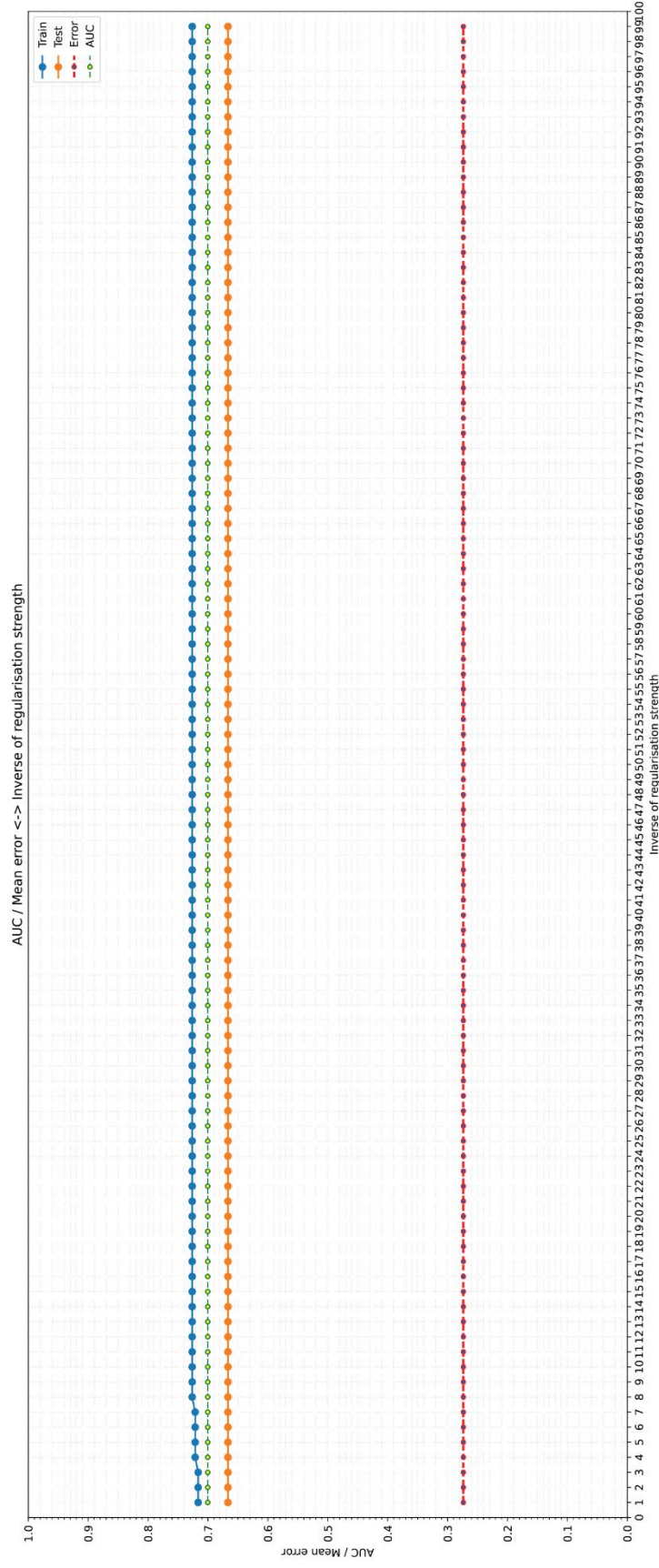


Grafikon 20.

Krive učenja za optimizaciju LR (Logistic Regression) modela (Limited-memory Broyden-Fletcher-Goldfarb-Shanno solver) AUC: (engl. Area Under the Receiver Operating Characteristic Curve – AUC)

Stavka test označava tačnost modela na skupu za validaciju.

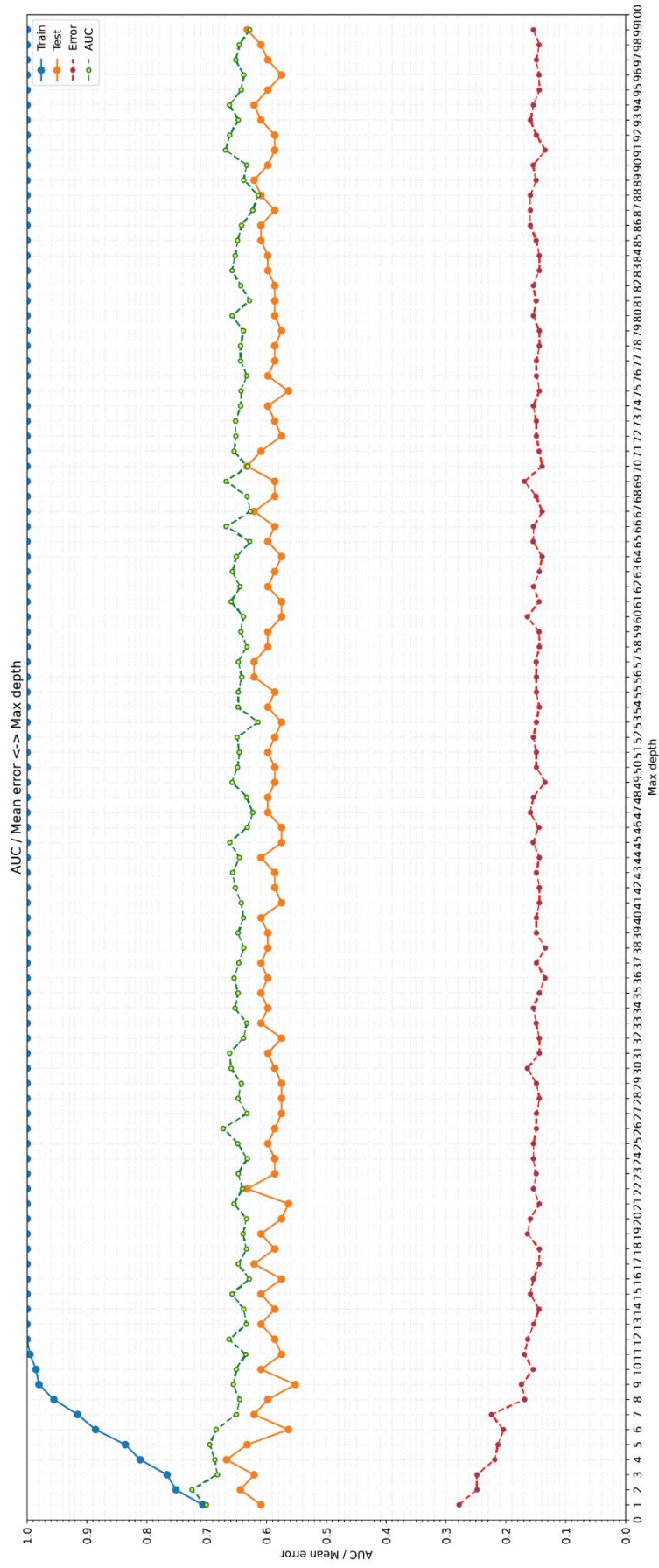
PRILOG 21



Grafikon 21.  
Krive učenja za optimizaciju LR (Logistic Regression) modela (Newton-conjugate gradient method solver) AUC: (engl. Area Under the Receiver Operating Characteristic Curve – AUC)  
Stavka test označava tačnost modela na skupu za validaciju.

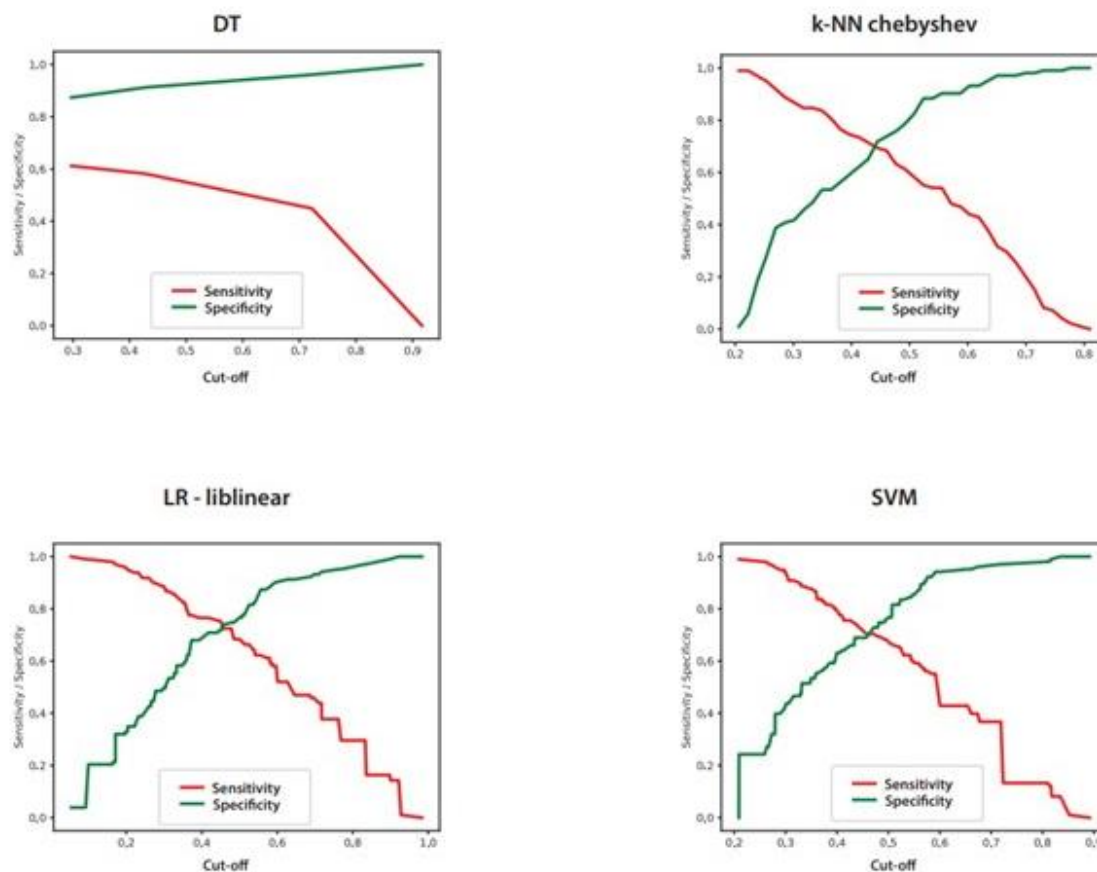


PRILOG 22



PRILOG 23

Grafikon 22.  
 Krive učenja za optimizaciju DT (Decision Tree) modela. AUC: (engl. Area Under the Receiver Operating Characteristic Curve – AUC)  
 Stavka test označava tačnost modela na skupu za validaciju



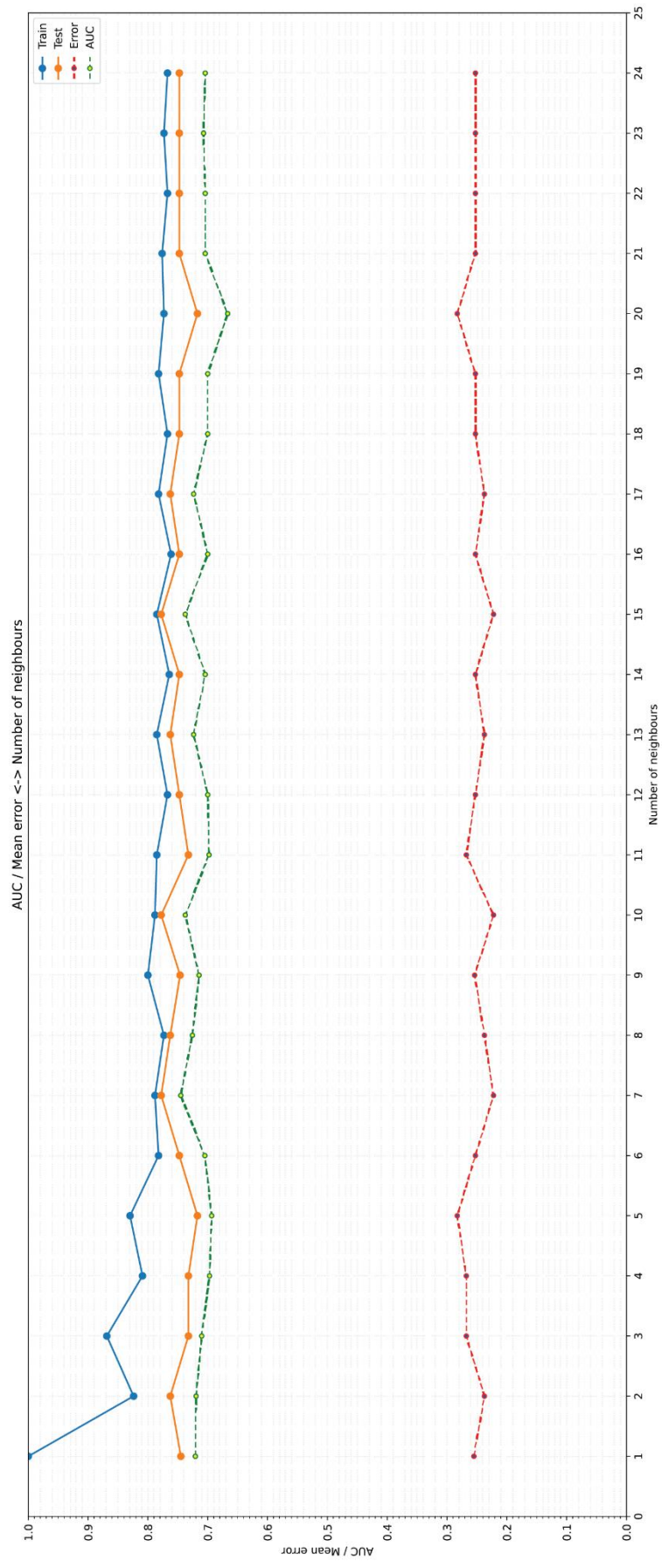
Prilog 23. Krive senzitivnosti i specifičnosti za DT (engl. *Decision Tree*), K-NN (*K-Nearest Neighbors*), LR (engl. *Logistic Regression*) i SVM (*Support Vector Machine*) model

## PRILOG 24

Tabela 1. Uticaj veličine tumora na ostale patohistološke karakteristike

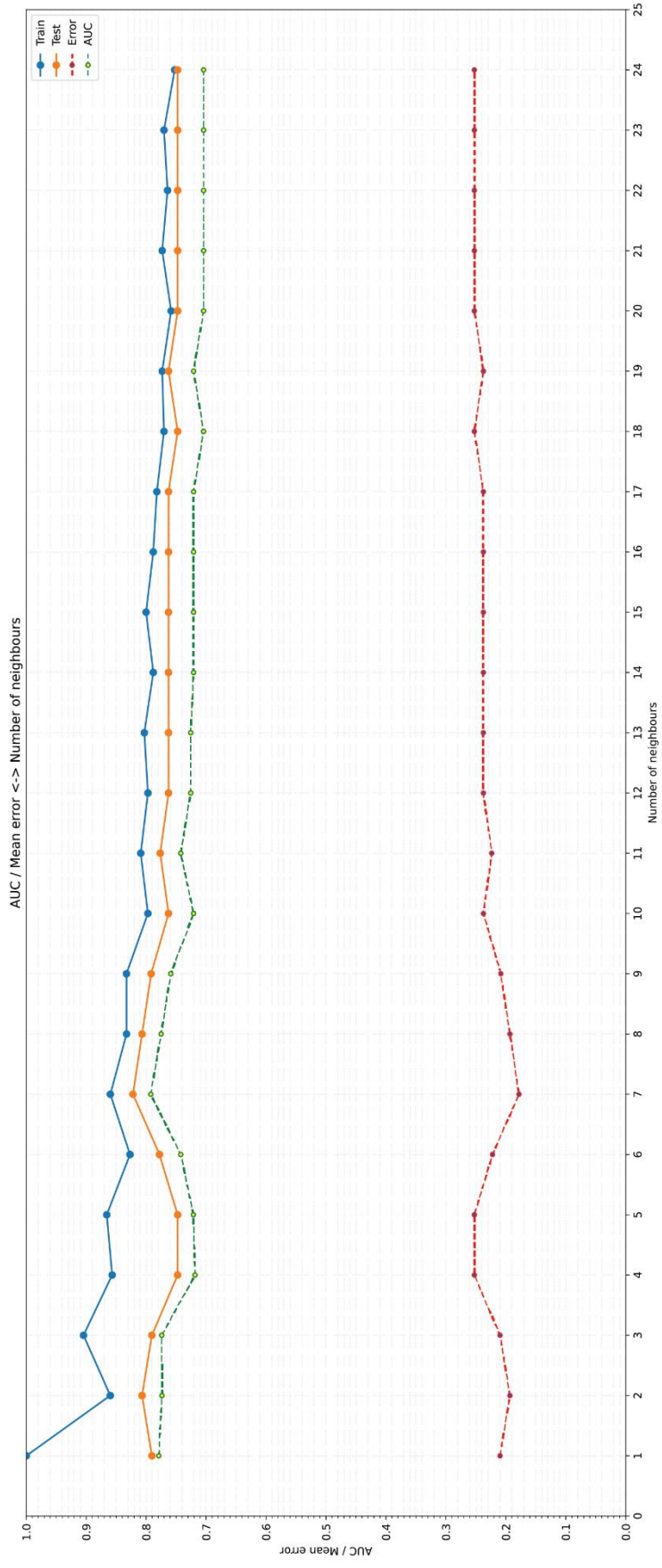
Karakteristika	Najveći fokus, medijana (oseg)	<i>p</i> -vrednost
Broj fokusa		
1	10,0 (1,0-40,0)	0,110
2	9,00 (2,0-35,0)	
≥3	12,5 (1,0-32,0)	
Invazija kapsule ili mikro ETE		
ne	9,0 (1,0-40,0)	<0,001
invazija tiroidne kapsule	10,5 (2,0-35,0)	
mikroskopska ETE	17,0 (4,0-32,0)	
Limfovaskularna invazija		
ne	10,0 (1,0-40,0)	<0,001
da	22 (10,0-35,0)	
Bilateralnost		
ne	10,0 (1,0-40,0)	0,026
da	11,0 (2,5-35,0)	

PRILOG 25



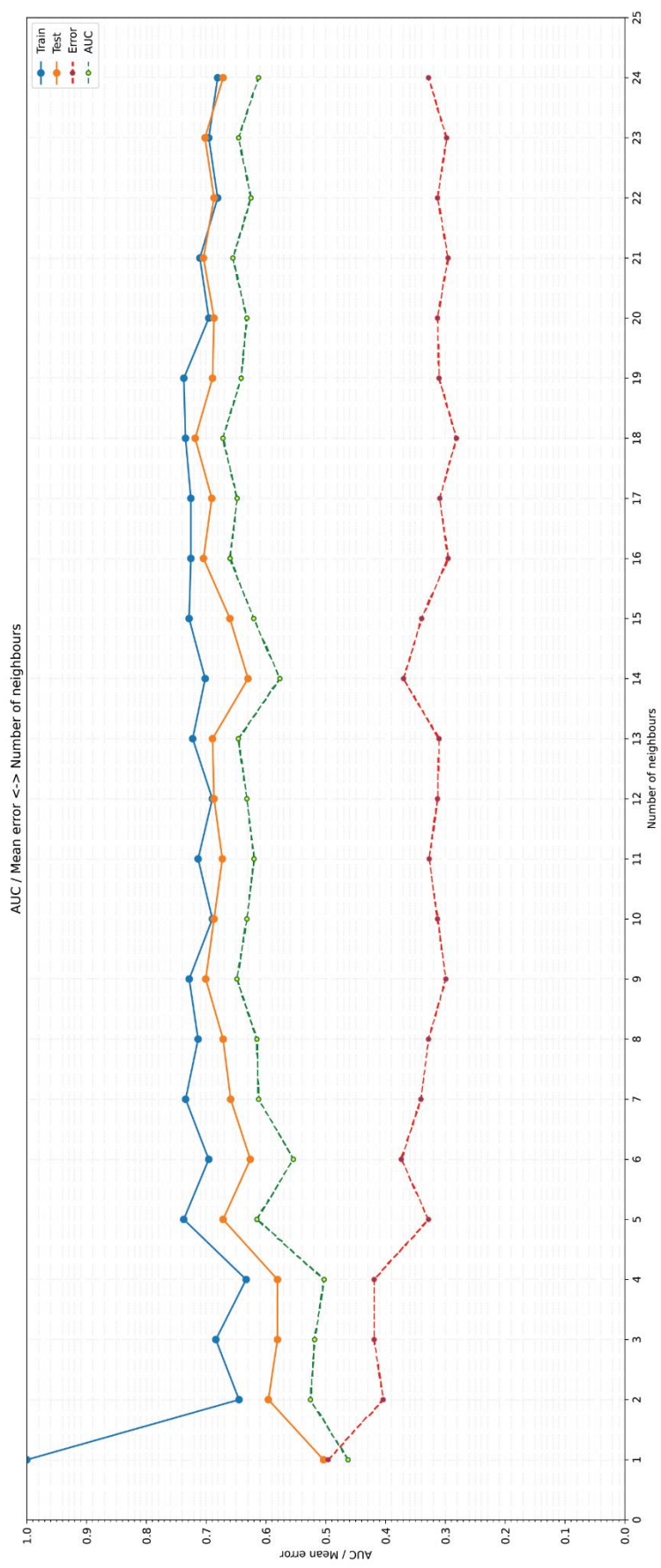
Grafikon 25.  
Krive učenja za optimizaciju K-NN (K-Nearest Neighbor) model (metrika Euclidean) AUC: (engl. Area Under the Receiver Operating Characteristic Curve).  
Stavka test označava tačnost modela na skupu za validaciju

PRILOG 26



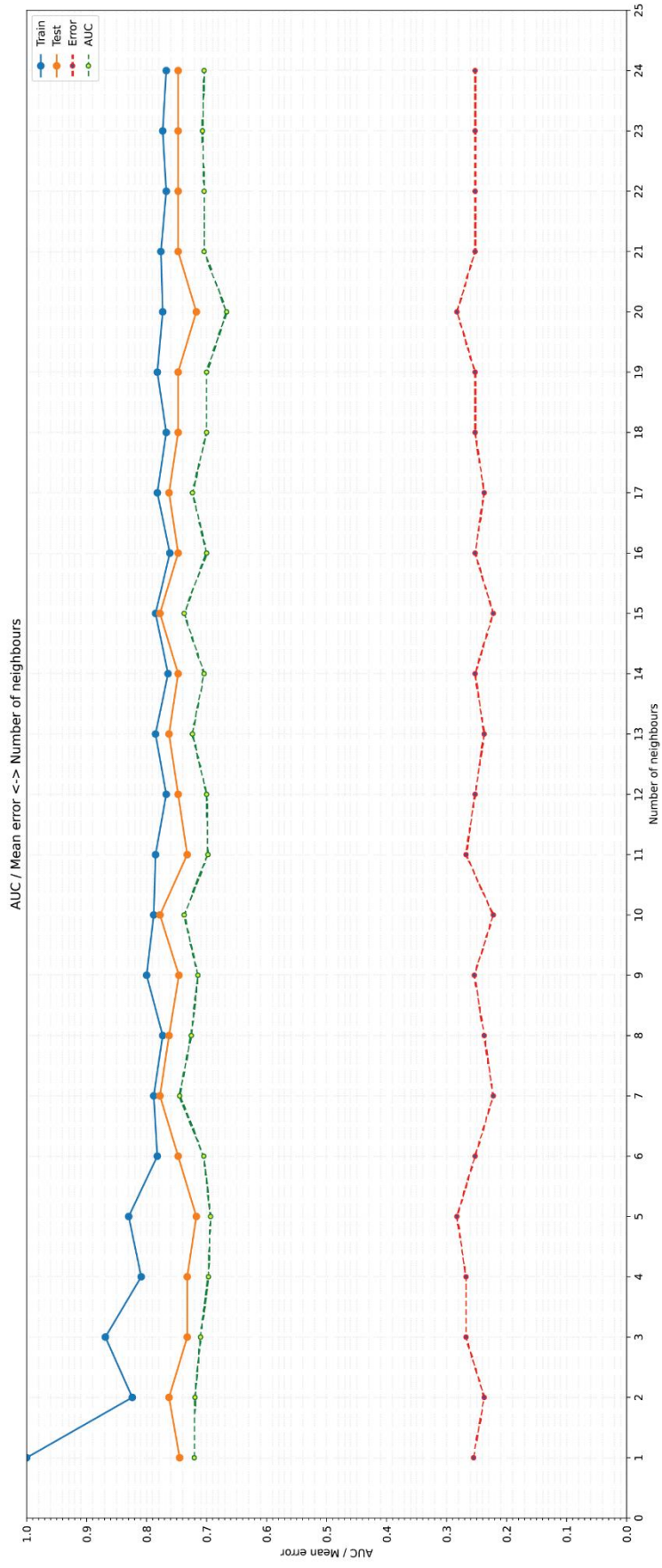
Grafikon 26.  
Krive učenja za optimizaciju K-NN (K-Nearest Neighbor) model (metrika Manhattan)AUC: (engl. Area Under the Receiver Operating Characteristic Curve).  
Stavka test označava tačnost modela na skupu za validaciju

PRILOG 27



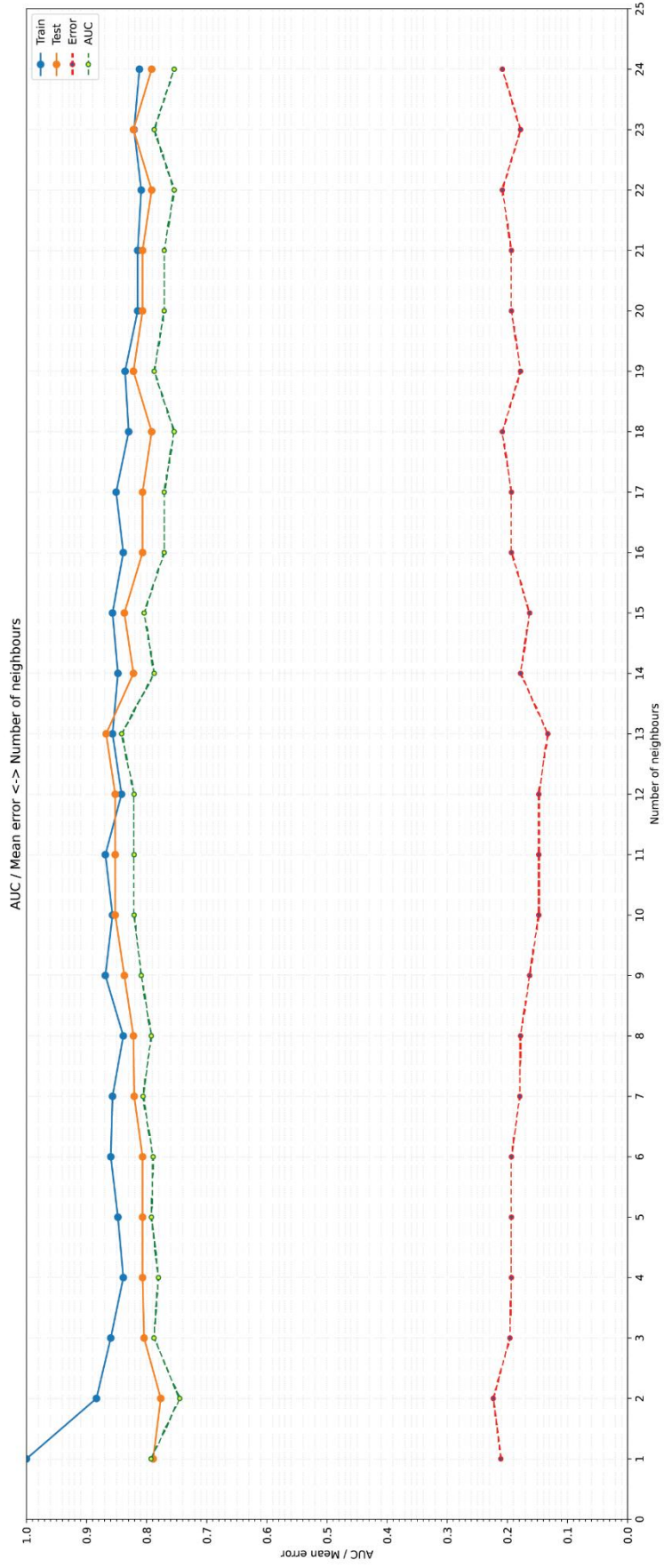
Grafikon 27.  
 Krivc učenja za optimizaciju K-NN (K-Nearest Neighbor) model (metrika Chebyshev) AUC: (engl. Area Under the Receiver Operating Characteristic Curve).  
 Stavka test označava tačnost modela na skupu za validaciju

PRILOG 28



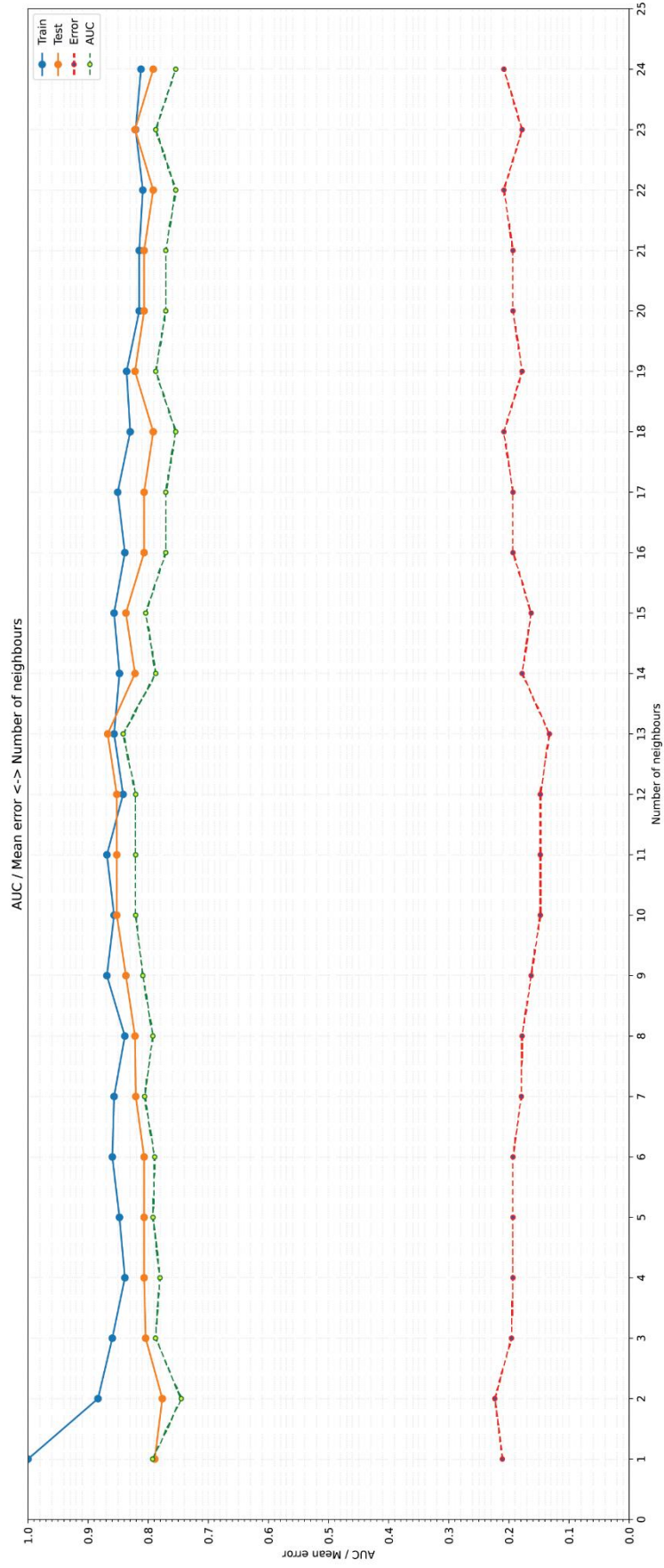
Grafikon 28.  
Krive učenja za optimizaciju K-NN (K-Nearest Neighbor) model (metrika Minkowski) AUC: (engl. Area Under the Receiver Operating Characteristic Curve).  
Stavka test označava tačnost modela na skupu za validaciju

PRILOG 29



Grafikon 29.  
Krive učenja za optimizaciju K-NN (K-Nearest Neighbor) model (metrika Hamming) AUC: (engl. Area Under the Receiver Operating Characteristic Curve).  
Stavka test označava tačnost modela na skupu za validaciju

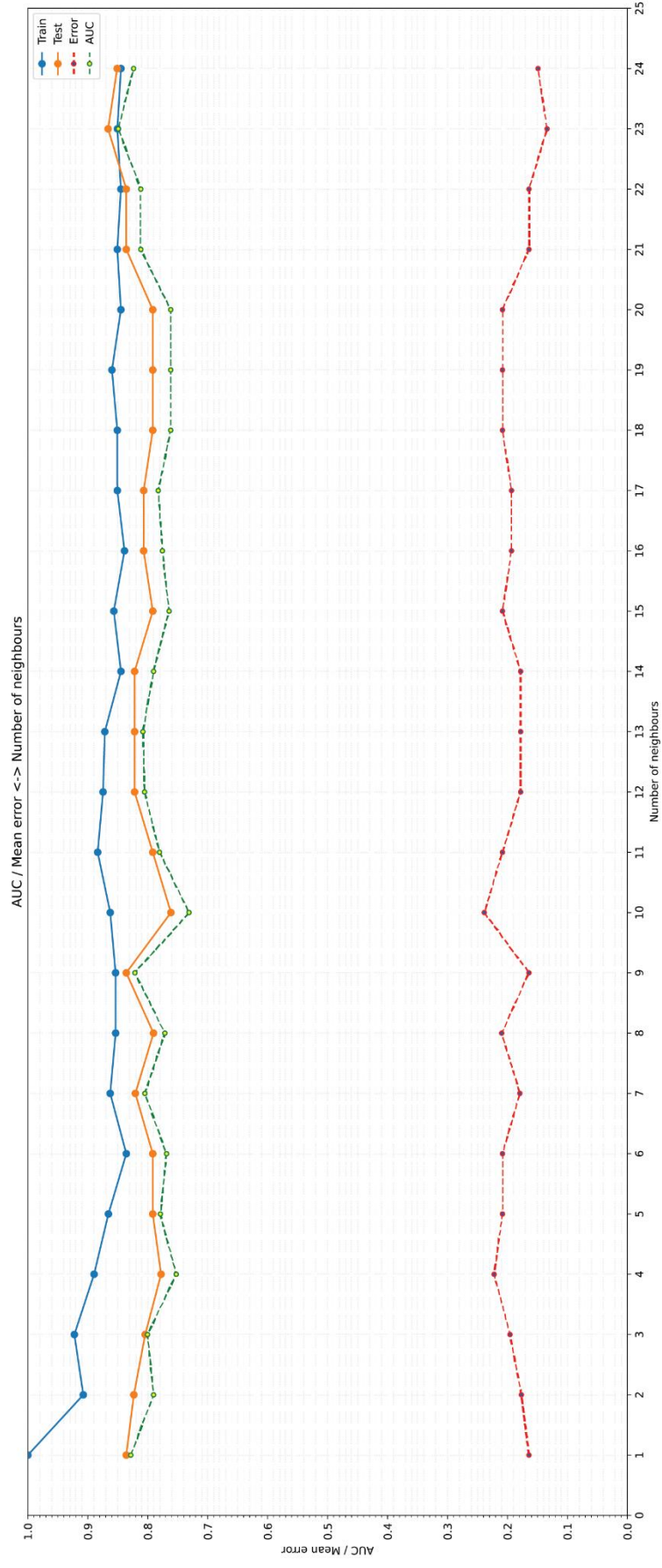
PRILOG 30



Grafikon 30.  
Krive učenja za optimizaciju K-NN (K-Nearest Neighbor) model (metrika Canberra) AUC: (engl. Area Under the Receiver Operating Characteristic Curve).  
Stavka test označava tačnost modela na skupu za validaciju

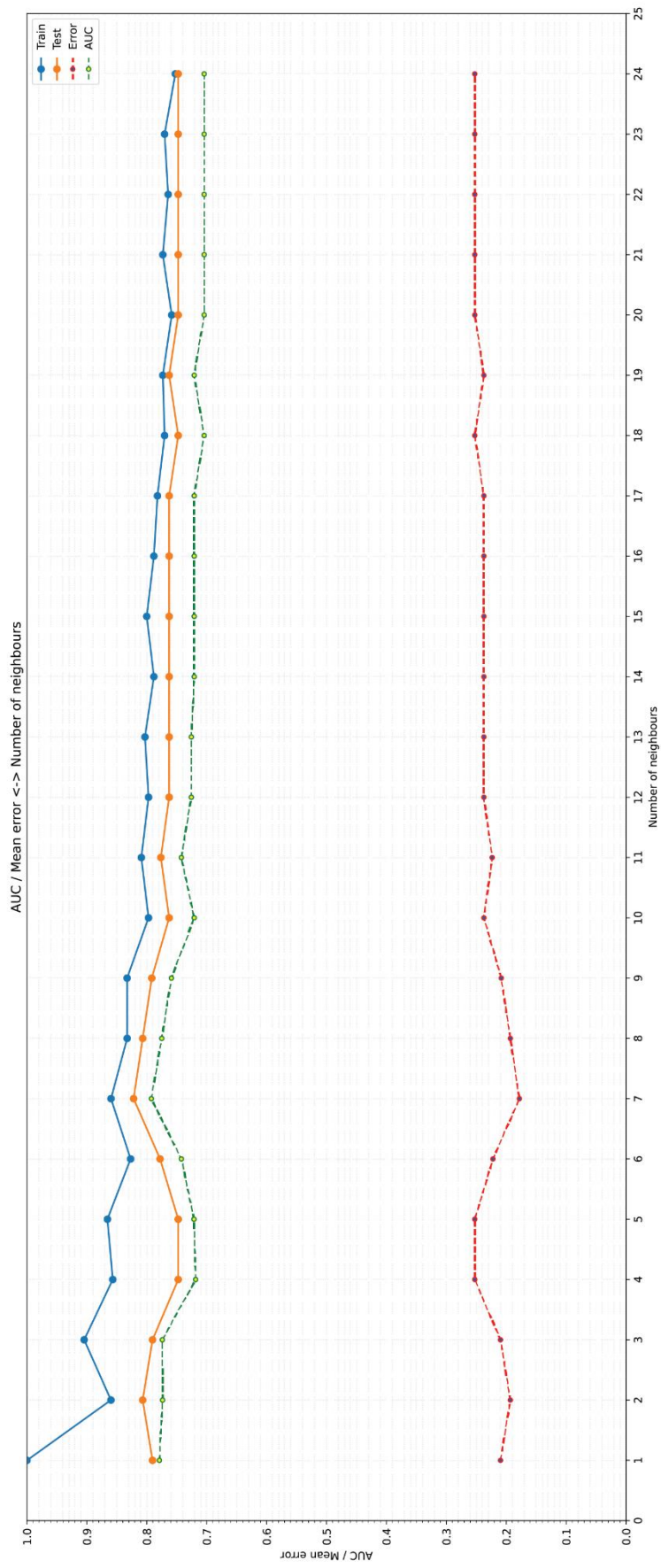


PRILOG 31



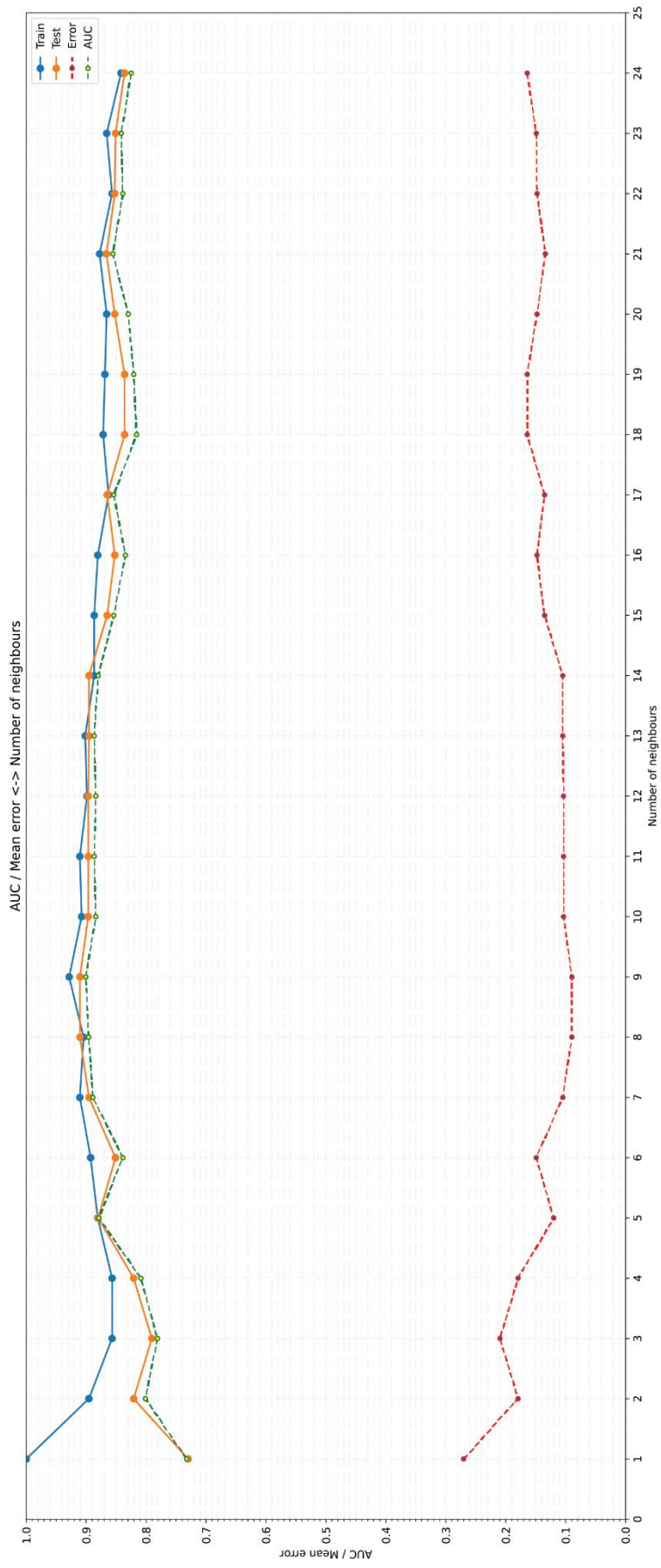
Grafikon 31.  
Krive učenja za optimizaciju K-NN (K-Nearest Neighbor) model (metrika Bray-Curtis) AUC: (engl. Area Under the Receiver Operating Characteristic Curve).  
Stavka test označava tačnost modela na skupu za validaciju

PRILOG 32



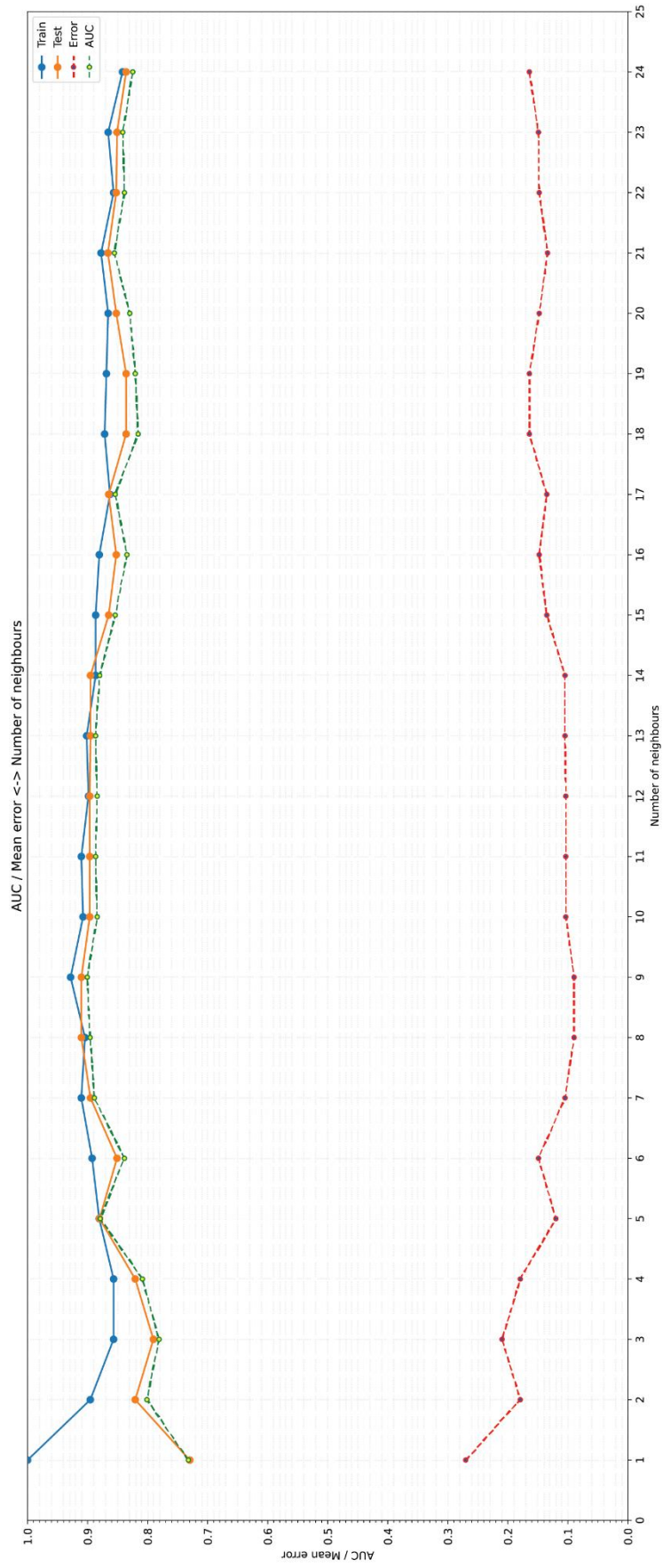
Grafikon 32.  
Krive učenja za optimizaciju K-NN (K-Nearest Neighbor) model (metrika CityBlock) AUC: (engl. Area Under the Receiver Operating Characteristic Curve).  
Stavka test označava tačnost modela na skupu za validaciju

PRILOG 33



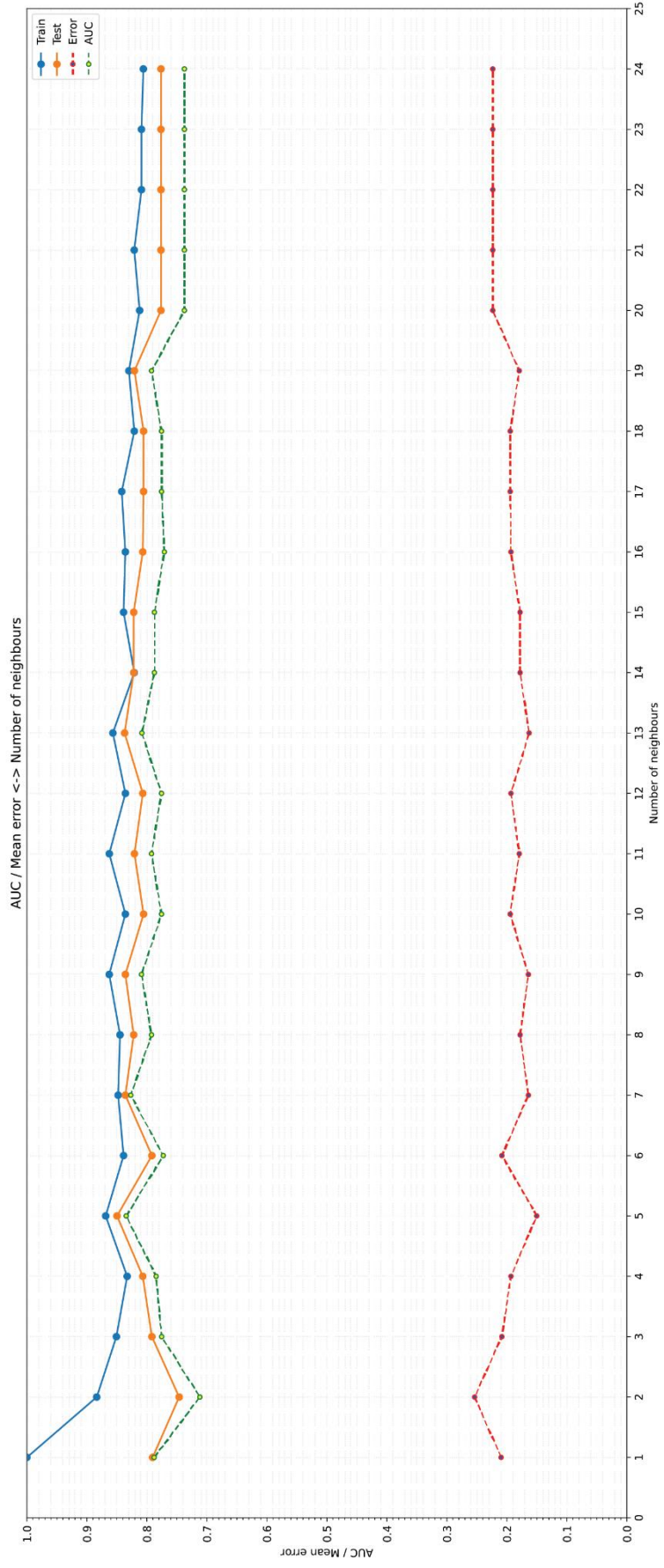
Grafikon 33.  
Krive učenja za optimizaciju K-NN (K-Nearest Neighbor) model (metrika Dice) AUC: (engl. Area Under the Receiver Operating Characteristic Curve).  
Stavka test označava tačnost modela na skupu za validaciju.

PRILOG 34



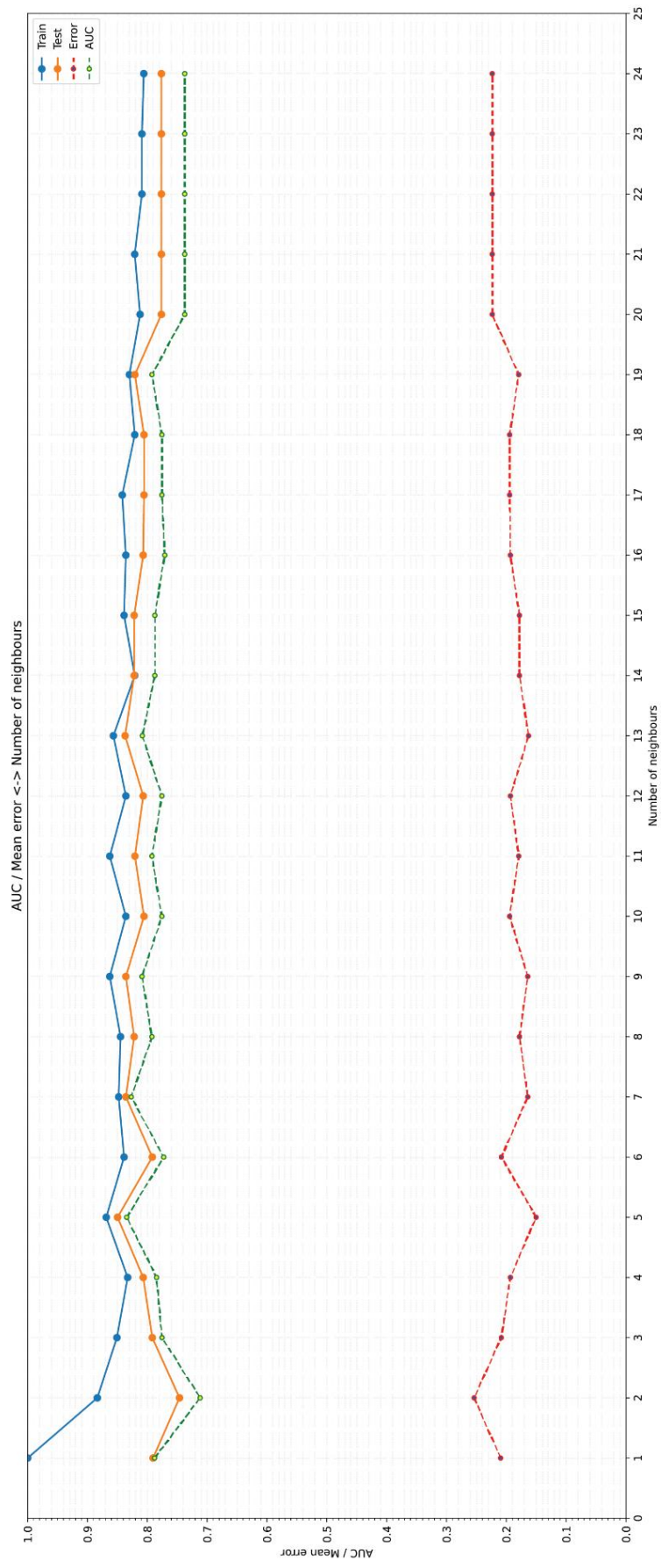
Grafikon 34.  
Krive učenja za optimizaciju K-NN (K-Nearest Neighbor) model (metrika Jaccard) AUC: (engl. Area Under the Receiver Operating Characteristic Curve).  
Stavka test označava tačnost modela na skupu za validaciju.

PRILOG 35



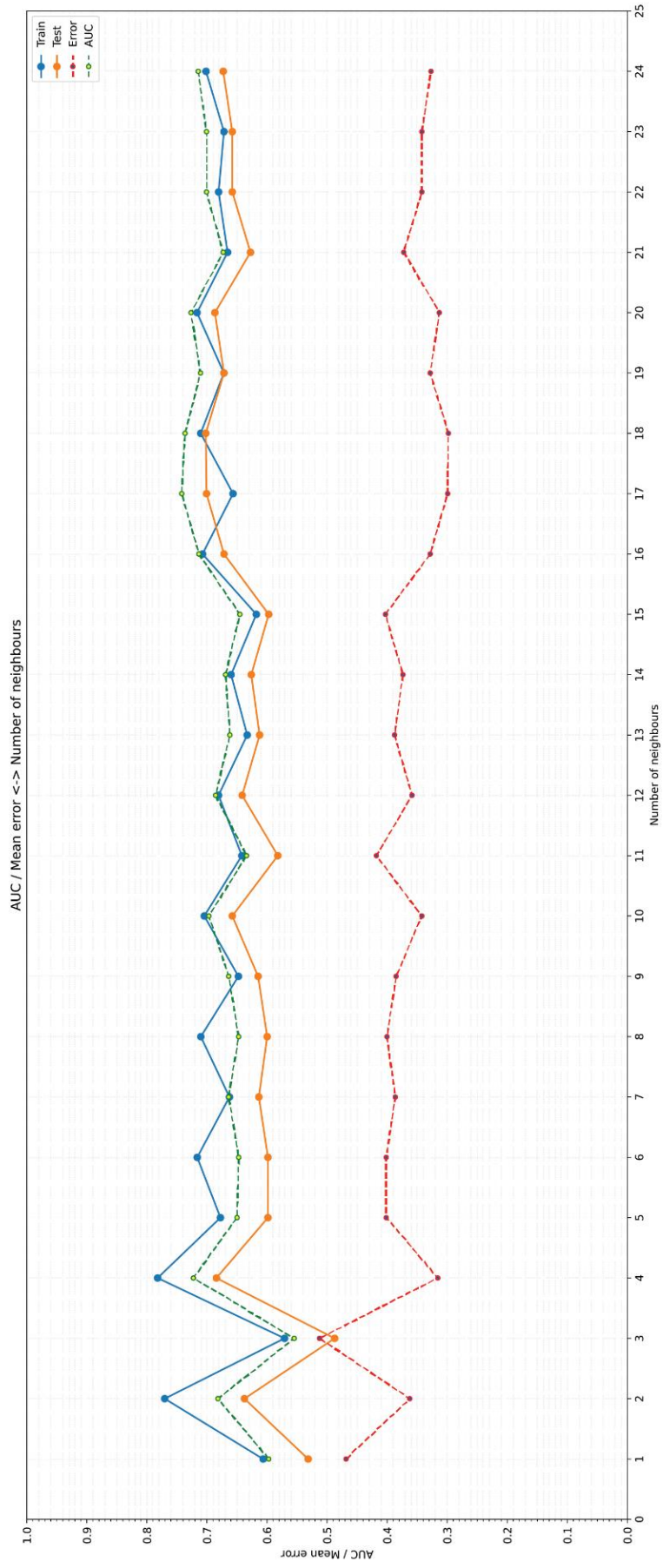
Grafikon 35.  
 Krive učenja za optimizaciju K-NN (K-Nearest Neighbor) model (metrika Matching coefficient) AUC: (engl. Area Under the Receiver Operating Characteristic Curve).  
 Stavka test označava tačnost modela na skupu za validaciju.

PRILOG 36



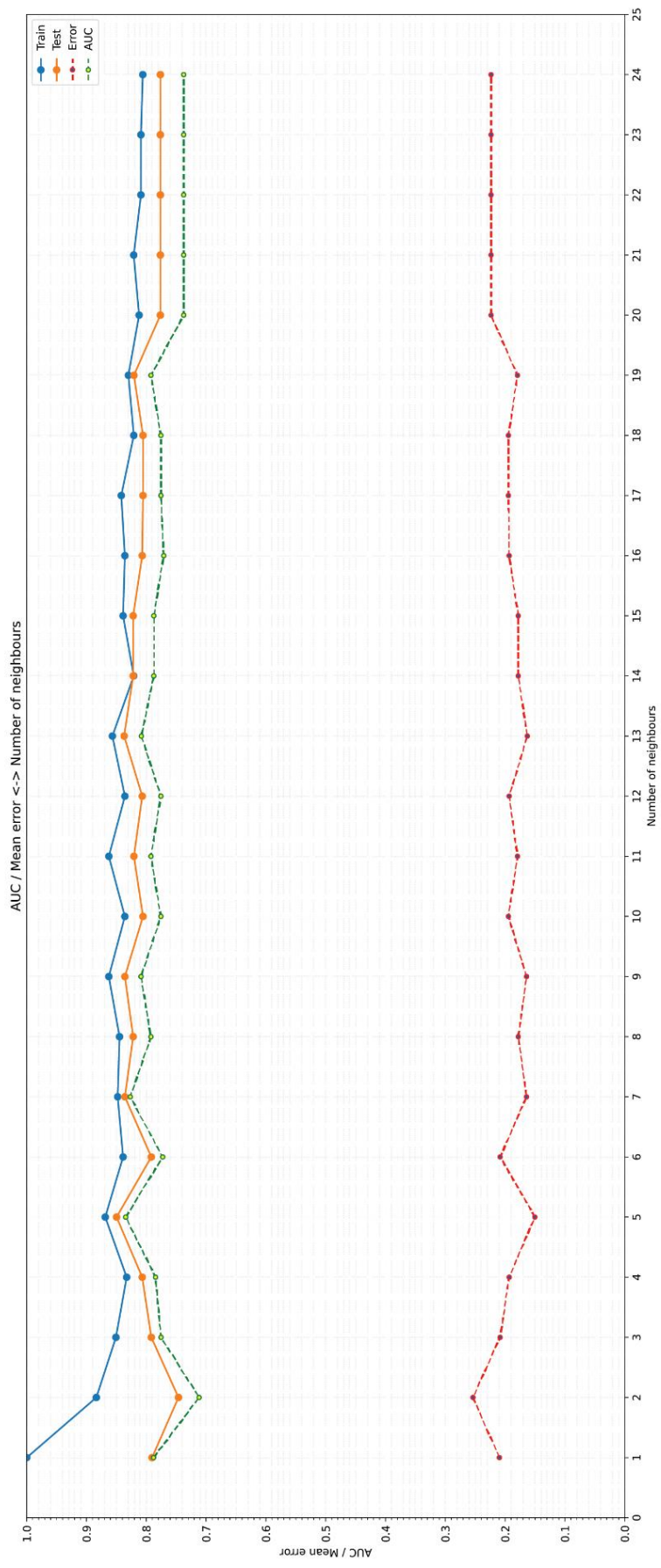
Grafikon 36.  
Krive učenja za optimizaciju K-NN (K-Nearest Neighbor) model (metrika Rogers-Tanimoto) AUC: (engl. Area Under the Receiver Operating Characteristic Curve).  
Stavka test označava tačnost modela na skupu za validaciju.

PRILOG 37



Grafikon 37.  
Krive učenja za optimizaciju K-NN (K-Nearest Neighbor) model (metrika Russell-Rao) AUC: (engl. Area Under the Receiver Operating Characteristic Curve).  
Stavka test označava tačnost modela na skupu za validaciju.

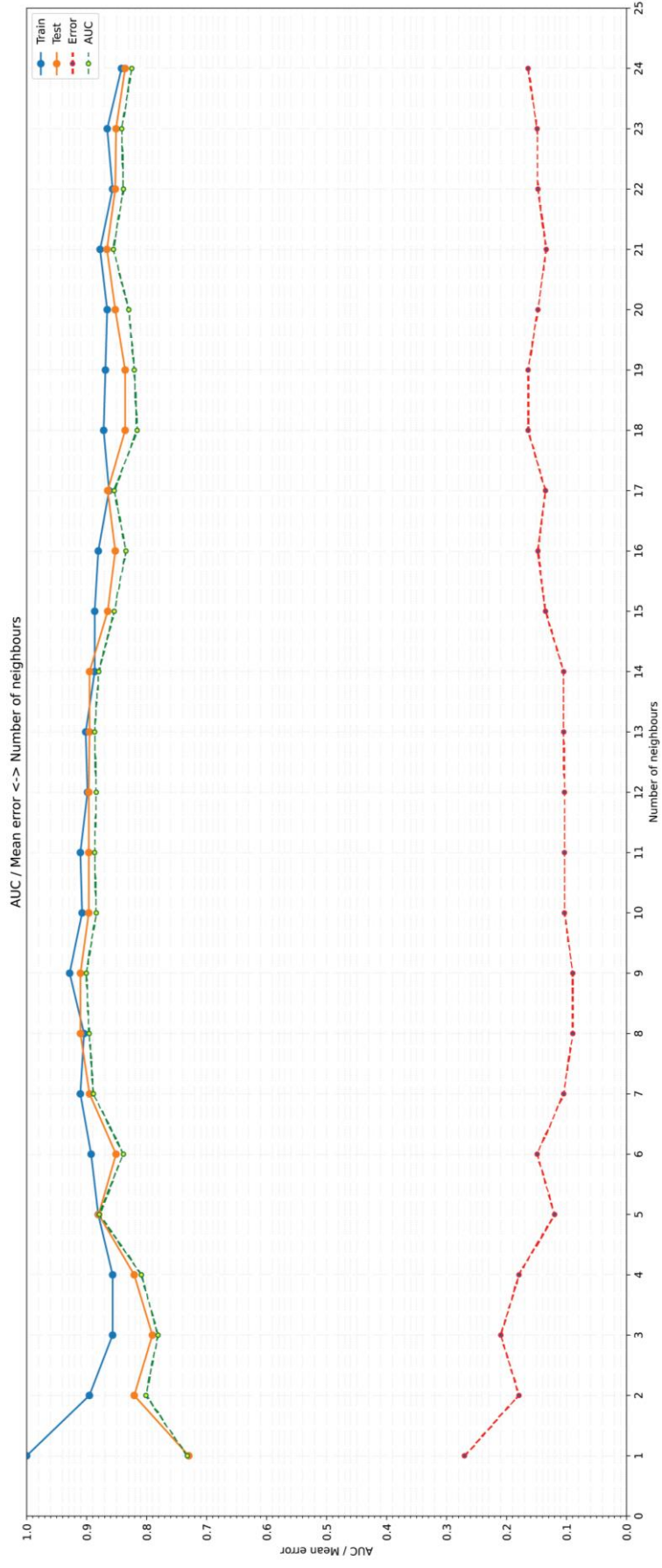
PRILOG 38



Grafikon 38.  
Krive učenja za optimizaciju K-NN (K-Nearest Neighbor) model (metrika Sokal-Mitchener) AUC: (engl. Area Under the Receiver Operating Characteristic Curve).  
Stavka test označava tačnost modela na skupu za validaciju.

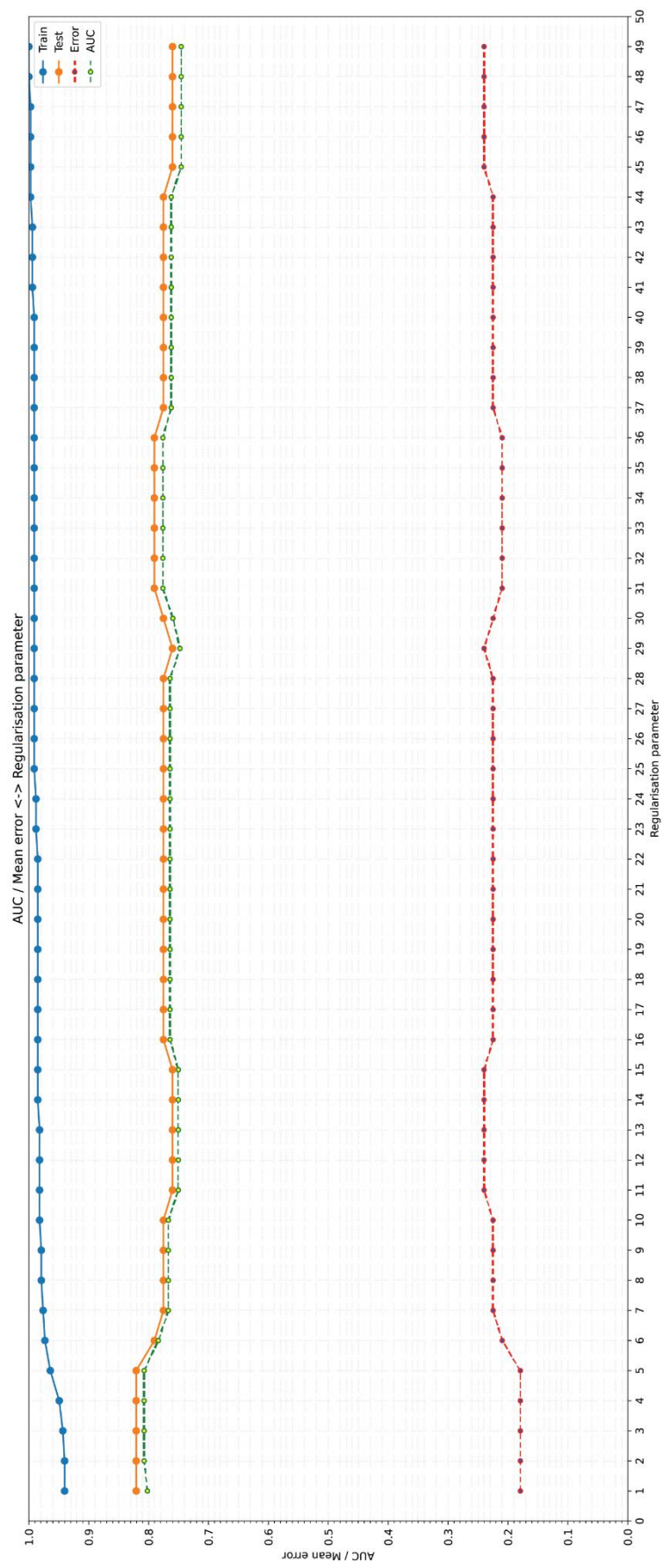


PRILOG 39



Grafikon 39.  
Krive učenja za optimizaciju K-NN (K-Nearest Neighbor) model (metrika Sokal-Sneath) AUC: (engl. Area Under the Receiver Operating Characteristic Curve).  
Stavka test označava tačnost modela na skupu za validaciju.

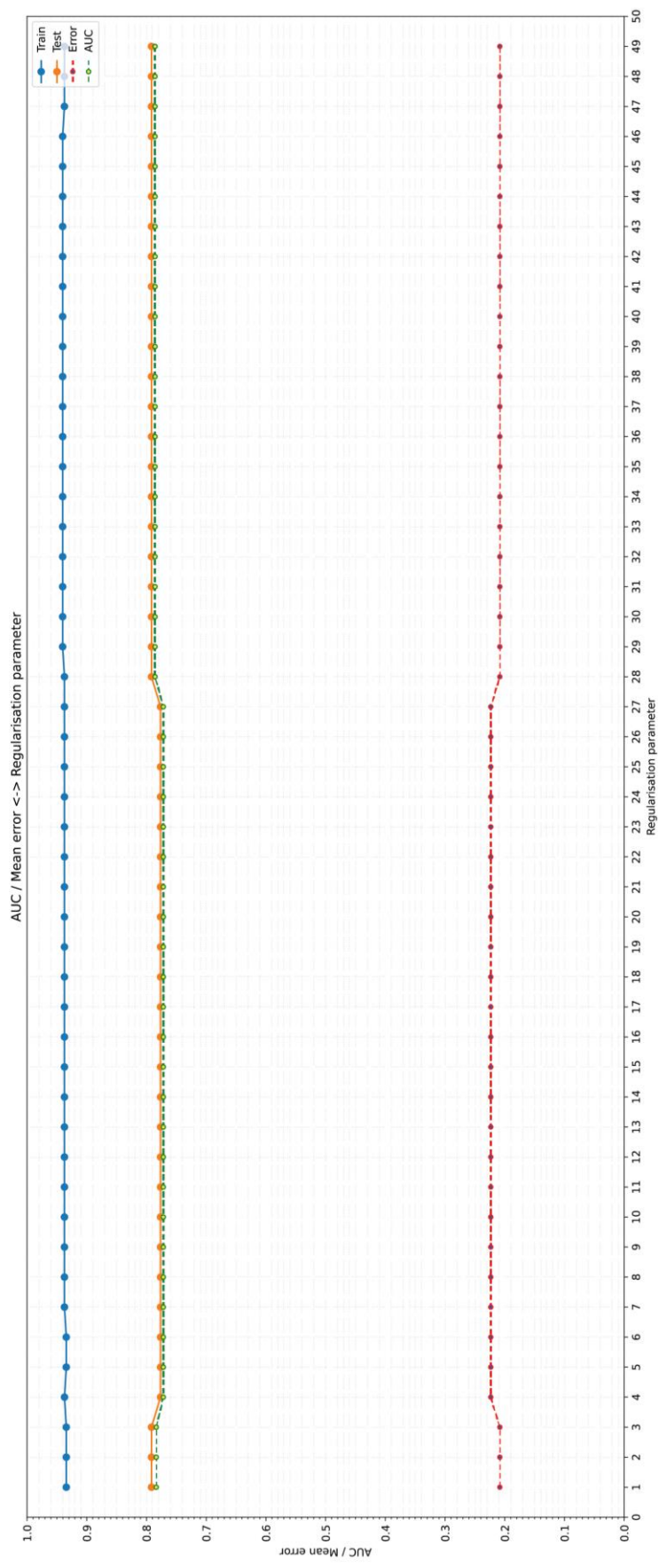
## PRILOG 40



Grafikon 40.

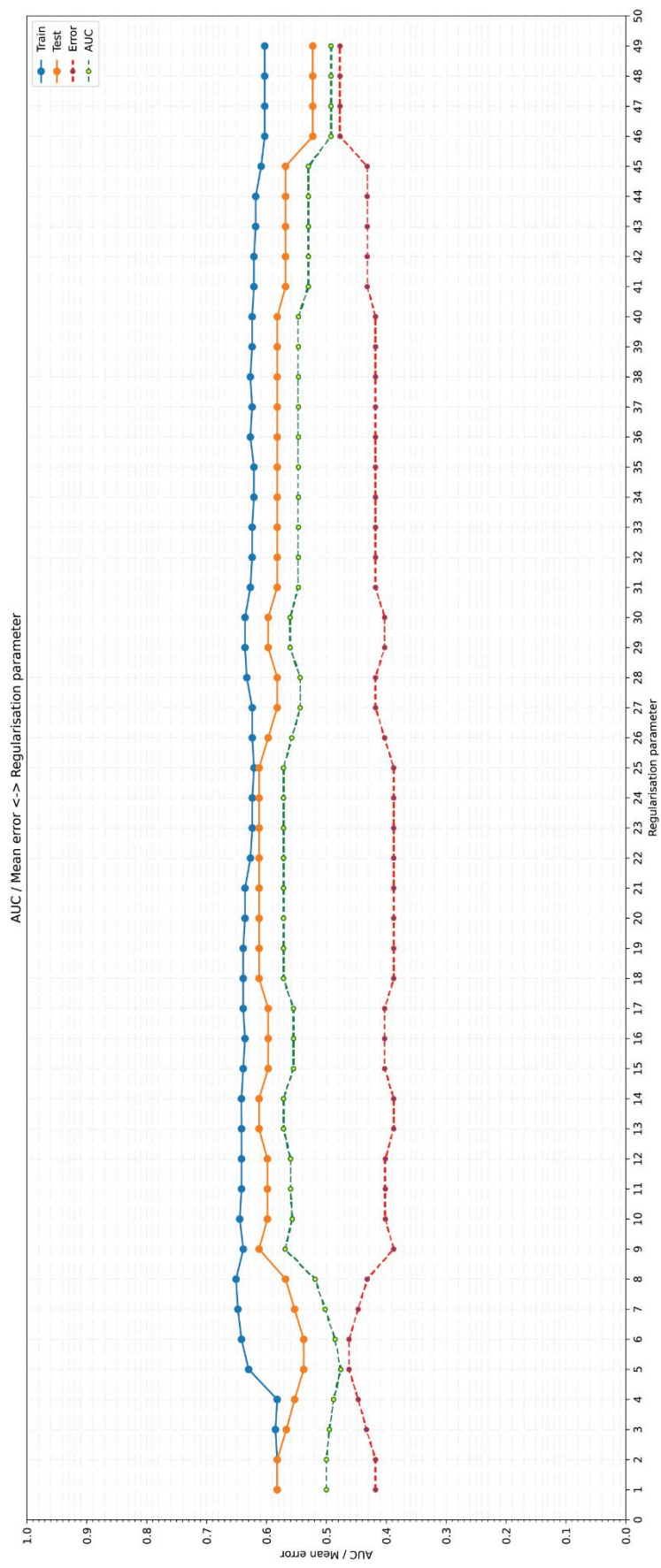
Krive učenja za optimizaciju SVM (Support Vector Machine) modela (Radial basis function kernel) AUC: (engl. Area Under the Receiver Operating Characteristic Curve) Stavka test označava tačnost modela na skupu za validaciju.

## PRILOG 41



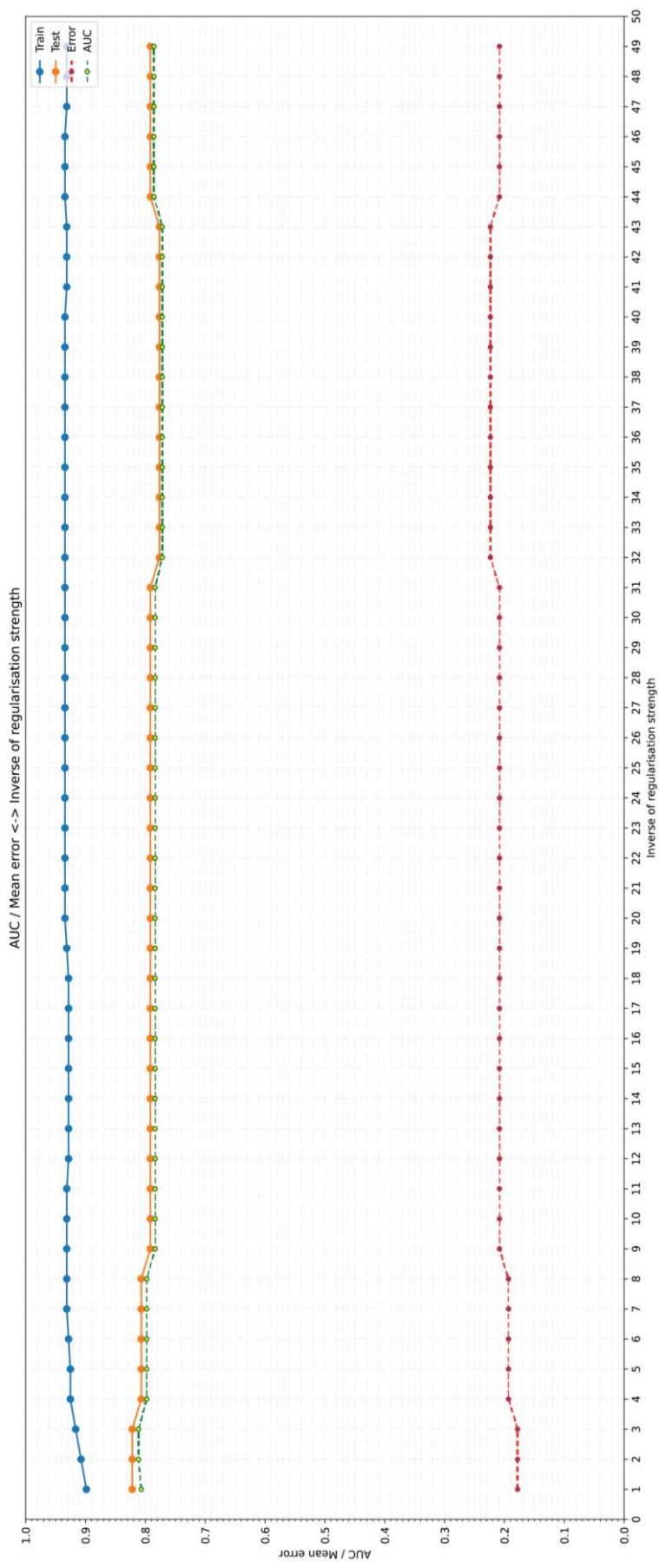
Grafikon 41.  
Krive učenja za optimizaciju SVM (Support Vector Machine) modela (Polinomial kernel) AUC: (engl. Area Under the Receiver Operating Characteristic Curve)  
Stavka test označava tačnost modela na skupu za validaciju.

PRILOG 42



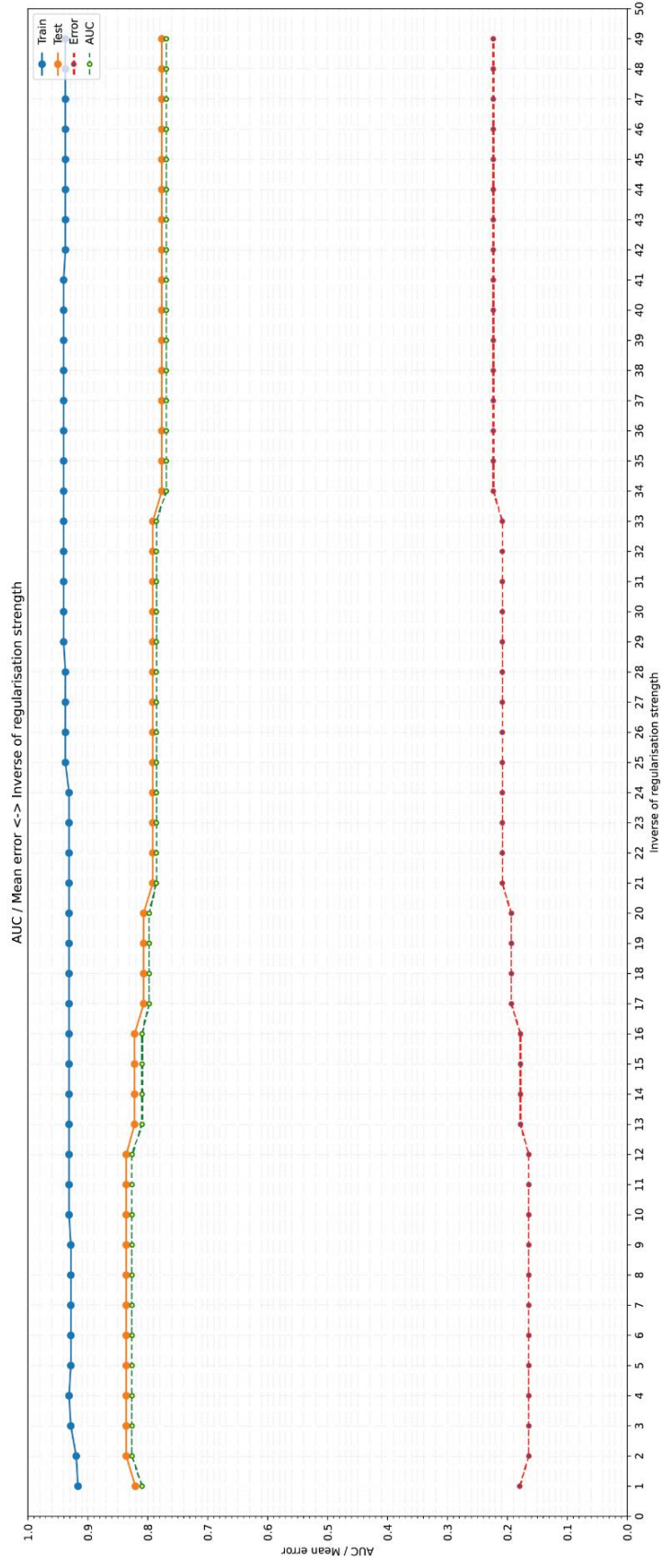
Grafikon 42.  
Krive učenja za optimizaciju SVM (Support Vectore Machine) modela (Sigmoid kernel) AUC: (engl. Area Under the Receiver Operating Characteristic Curve)  
Stavka test označava tačnost modela na skupu za validaciju.

PRILOG 43



Grafikon 43.  
Krive učenja za optimizaciju LR (Logistic Regression) modela (Liblinear solver) AUC: (engl. Area Under the Receiver Operating Characteristic Curve – AUC)  
Stavka test označava tačnost modela na skupu za validaciju.

## PRIOLOG 44



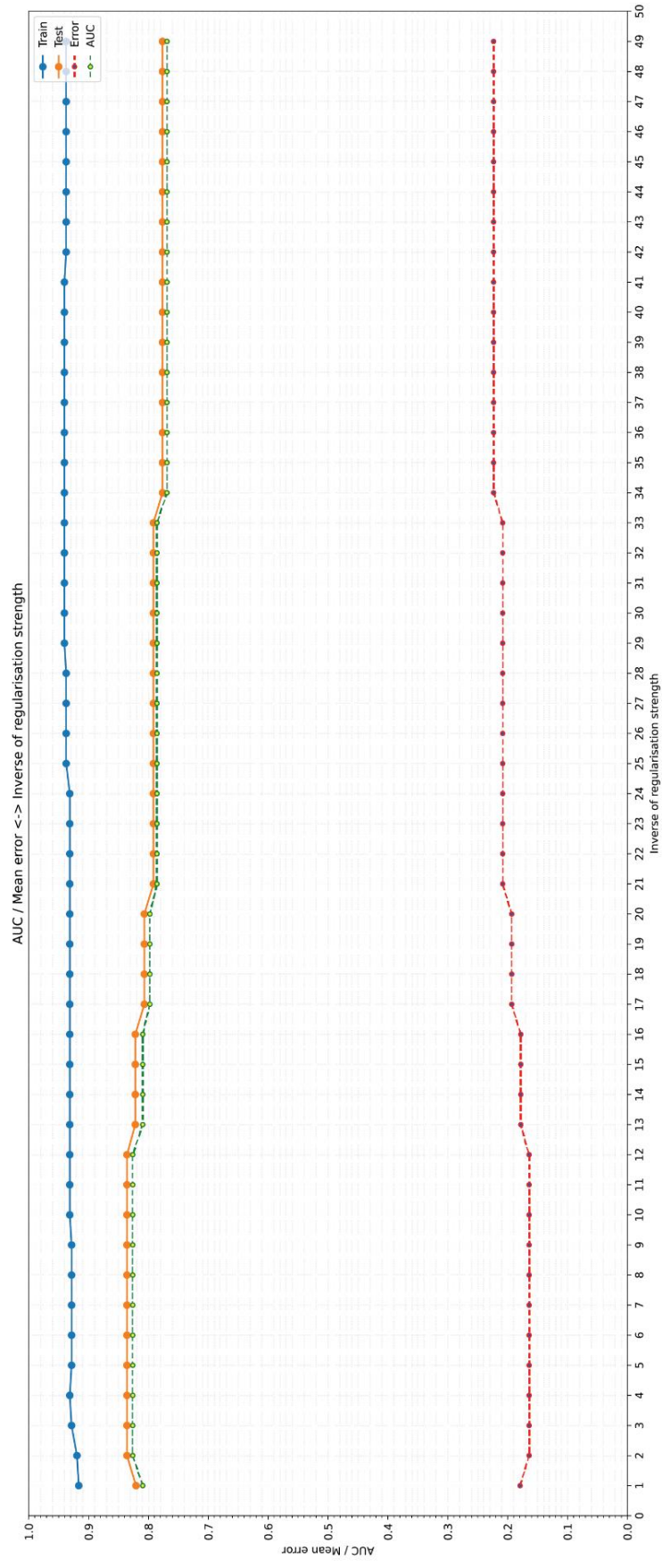
Grafikon 44.

Krive učenja za optimizaciju LR (Logistic Regression) modela (Limited-memory Broyden–Fletcher–Goldfarb–Shanno solver)

AUC: (engl. Area Under the Receiver Operating Characteristic Curve – AUC)

Stavka test označava tačnost modela na skupu za validaciju.

## PRILOG 45



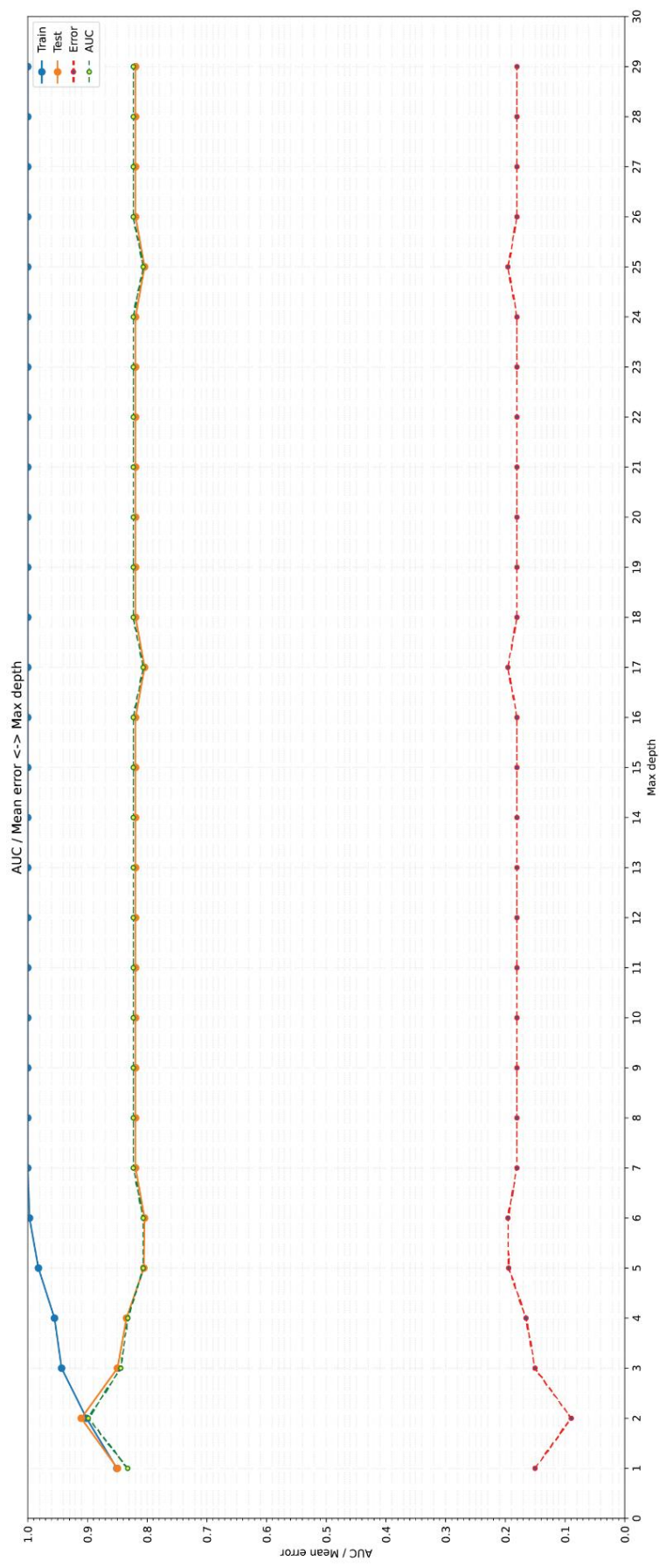
Grafikon 45.

Krive učenja za optimizaciju LR (Logistic Regression) modela (Newton-conjugate gradient method solver)

AUC: (engl. Area Under the Receiver Operating Characteristic Curve – AUC)

Stavka test označava tačnost modela na skupu za validaciju.

PRILOG 46



Grafikon 46.  
Krive učenja za optimizaciju DT (Decision Tree) modela. AUC: (engl. Area Under the Receiver Operating Characteristic Curve – AUC)  
Stavka test označava tačnost modela na skupu za validaciju



### *Spisak skraćenica:*

- **PTK** – papilarni tiroidni karcinom
- **FTK** – folikularni tiroidni karcinom
- **ATK** – anaplastični tiroidni karcinom
- **MTK** – medularni tiroidni karcinom
- **DTK** – dobro diferentovani tiroidni karcinom
- **FNAB** – aspiraciona biopsija tankom iglom (engl. *Fine Needle Aspiration Biopsy*)
- **UZ** – ultrazvuk
- **TSH** – tireostimulišući hormon
- **FT4** – slobodini tiroksin (engl. *Free Thyroxine*)
- **FT3** – slobodni trijodtironin (engl. *Free Triiodothyronine*)
- **TRAB** - antitela na TSH receptor (engl. TSH receptor autoantibodies)
- **TPO** - tiroidna peroksidaza
- **MR** – magnetna rezonanca
- **CT** – kompjuterizovana tomografija (engl. *Computed Tomography*)
- **PET/CT** – pozitronska emisiona tomografija sa kompjuterizovanom tomografijom (engl. *Positron Emission Tomography/Computed Tomography*)
- **ETE** – ekstratiroidna ekstenzija
- **LN** – limfni nodusi
- **TIRADS** – engl. *Thyroid Imaging Reporting and Data System*
- **EU-TIRADS** – engl. *European Thyroid Imaging Reporting and Data System*
- **WHO** – Svetska zdravstvena organizacija (engl. *World Health Organization*)
- **TC** – visoko-ćelijski (eng. *tall-cell*)
- **CC** – kolumnarni (eng. *columnar cell*)
- **HT** – (engl. *hob-nail*)
- **ATA** – Američka tiroidna asocijacija
- **BRAF** – B-Raf protoonkogen (engl. *B-Raf proto-oncogene*)
- **MAP** – mitogenom aktivirana proteinska kinaza
- **RAJ** – <sup>131</sup>I natrijum-jodid-radiojod
- **AJCC** – Američki zajednički odbor za rak (engl. *American Joint Committee for Cancer*)
- **UICC** – Međunarodna unija za borbu protiv raka (engl. *International Union Against Cancer*)
- **DSS** – bolest-specifično preživljavanje (engl. *Disease Specific Survival*)
- **Tg** – tireoglobulin
- **Anti Tg-At** – antitela na tireoglobulin
- **CSM** – kancer specifična smrt (engl. *Cancer-specific mortality – CSM*)
- **OS** – sveukupno preživljavanje (engl. *overall survival - OS*)
- **LNm** – limfonodalne metastaze
- **NCCN** – engl. *National Comprehensive Cancer Network*
- **RLN** – rekurentni laringealni nerv
- **LVI** - limfovaskularna invazija
- **CLND** – centralna limfonodalna disekcija
- **pCLND** – profilaktička limfonodalna disekcija
- **LLND** – lateralna limfonodalna disekcija
- **SLN** – limfni nodus stražar SLN (engl. *sentinel lymph node*)
- **NIS** – natrijum-jod simporter (engl. *NaI simporter*)
- **DFS** – preživljavanje bez bolesti (eng. *disease free survival*)
- **PFS** – preživljavanje bez progresije (engl. *progression free survival*).

- **EANM** – Evropska asocijacija za nuklearnu medicinu (engl. *European Association of Nuclear Medicine*)
- **AI** – veštačka inteligencija (eng. *Artificial Intelligence*)
- **ML** – Mašinsko učenje (eng. *Machine Learning*)
- **SHAP** – eng. *Shapley Additive Explanations*
- **K-NN** – algoritam K- najbližih suseda (engl. *K-Nearest Neighbors*)
- **SNM** – metod potpornih vektora (engl. *Support Vector Machines - SVM*)
- **DT** – stablo odlučivanja (engl. *Decision Tree*)
- **LR** – logistička regresija (engl. *Logistic Regression*)
- **IORS** – Institut za onkologiju i radiologiju Srbije
- **NLR** – odnos neutrofila i limfocita (engl. *Neutrophil-Lymphocyte Ratio – NLR*)
- **PLR** – odnos trombocita i limfocita (engl. *Platelet-Lymphocyte Ratio*)
- **SII** – sistemski index imunološko-inflamatorne reakcije (engl. *systemic immune-inflammation index – SII*)
- **LNR** – eng. *lymph node ratio*
- **sTg** – tireoglobulin u uslovima TSH stimulacije
- **Anti Tg-At** – antitela na tireoglobulin u uslovima TSH stimulacije
- **DNK** – dezoksiribonukleinske kiseline
- **PCR** – lančanu reakciju polimeraze (engl. *polymerase chain reaction*)
- **ddNTP** – dideoksinukleozid trifosfati
- **RBF** – eng. *radial basis function*
- **L-BFGS** – eng. *Limited-memory Broyden-Fletcher-Goldfarb-Shanno*
- **Newton-CG** – eng. *Newton-conjugate gradient method*
- **ROC** – eng. *Receiver Operating Characteristic Curve*
- **AUC** – površina ispod krive (engl. *Area Under the Receiver Operating Characteristic Curve*)
- **TP** – stvarno pozitivan (engl. *true positive*)
- **TN** – stvarno negativan (engl. *true negative*)
- **FP** – lažno pozitivan (engl. *false positive*)
- **FN** – lažno negativan (engl. *false negative*)
- **PPV** – pozitivna prediktivna vrednost
- **NPV** – negativna prediktivna vrednost
- **FPR** – eng. *False positive rate*
- **as** – aritmetička sredina
- **sd** – standardna devijacija

## OBJAVLJENI REZULTATI

### Rad *in extenso* u časopisu sa JCR liste:

1. **Popović Krneta M**, Šobić Šaranović D, Mijatović Teodorović L, Krajčinović N, Avramović N, Bojović Ž, Bukumirić Z, Marković I, Rajšić S, Djorović BB, Artiko V, Karličić M, Tanić M. Prediction of Cervical Lymph Node Metastasis in Clinically Node-Negative T1 and T2 Papillary Thyroid Carcinoma Using Supervised Machine Learning Approach. *J Clin Med.* 2023 24;12(11):3641. doi: 10.3390/jcm12113641. (M22, IF 4,964)

### Pregledni rad u časopisu Medicinski podmladak:

1. **Popović Krneta M**, Šobić Šaranović D, Mijatović Teodorović Lj. Prediction of cervical lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma using a machine learning approach. *Medicinski podmladak* 2023; 74(6); doi: 10.5937/mp74-45824.

## Biografija autora

Marina Popović Krneta rođena je 1989. godine u Novom Pazaru, gde je završila osnovnu školu i gimnaziju. Diplomirala je 2014. godine na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu sa prosečnom ocenom 9,36. Od 2017. godine zaposlena je na Odeljenju nuklearne medicine, Instituta za onkologiju i radiologiju Srbije, dok je specijalistički ispit iz nuklearne medicine položila sa odličnom ocenom u oktobru 2021. godine.

Odlukom Naučnog veća Instituta za onkologiju i radiologiju Srbije u zvanje istraživač pripravnik izabrana je avgusta 2018. godine, a istraživač saradnik septembra 2022. godine. Angažovana je na projektu Ministarstva nauke, tehnološkog razvoja i inovacija Republike Srbije (broj 451-03-47/2023-01/200043). Usavršavanje iz oblasti nuklearno-medicinske onkologije završila je na Evropskom institutu za onkologiju u Milanu.

Član je: Srpskog lekarskog društva (SLD), Srpskog društva istraživača raka (SDIR), Evropskog društva istraživača raka (EACR), Globalne mreže za neuroblastome (Resonance), Srpskog društvo za pedijatrijsku hemato-onkologiju (SERPHO), Evropsko udruženje za nuklearnu medicinu (EANM) i Udruženje nuklearne medicine Srbije.

Dr Popović Krneta je autor i koautor više naučno-istraživačkih radova od kojih 8 radova indeksiranih na SCI listi. Pored toga autor je i koautor 15 izvoda predstavljenih na nacionalnim i međunarodnim naučnim skupovima. Učestvovala je na većem broju kongresa u zemlji i inostranstvu.

## Izjava o autorstvu

Ime i prezime autora: **Marina Popović Krneta**

Broj indeksa: **5801/2016**

### Izjavljujem


da je doktorska disertacija pod naslovom

**Procena tačnosti modela veštačke inteligencije u primeni terapije radioaktivnim jodom i personalizovanom lečenju pacijenata sa papilarnim karcinomom štitaste žlezde**

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada;
- da disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za sticanje druge diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova;
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio/la intelektualnu svojinu drugih lica.

U Beogradu, 12. 4. 2024.

Potpis autora



---

**Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada**

Ime i prezime autora: **Marina Popović Krneta**

Broj indeksa: **5801/2016**

Studijski program: **Biologija tumora i oksidativna oboljenja**

Naslov rada: **Procena tačnosti modela veštačke inteligencije u primeni terapije radioaktivnim jodom i personalizovanom lečenju pacijenata sa papilarnim karcinomom štitaste žlezde**

Mentori: **Prof. dr Dragana Šobić Šaranović, Prof. dr Ljiljana Mijatović Teodorović**

Izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la radi pohranjivanja u **Digitalnom repozitorijumu Univerziteta u Beogradu**.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog naziva doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu

U Beogradu, 12. 4. 2024.

**Potpis autora**



## Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

### **Procena tačnosti modela veštačke inteligencije u primeni terapije radioaktivnim jodom i personalizovanom lečenju pacijenata sa papilarnim karcinomom štitaste žlezde**

koja je moje autorsko delo.

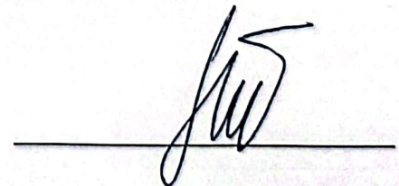
Disertaciju sa svim priložima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje. Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalnom repozitorijumu Univerziteta u Beogradu i dostupnu u otvorenom pristupu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo (CC BY)
2. Autorstvo – nekomercijalno (CC BY-NC)
3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerada (CC BY-NC-ND)
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima (CC BY-NC-SA)
5. Autorstvo – bez prerada (CC BY-ND)
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima (CC BY-SA)

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci. Kratak opis licenci je sastavni deo ove izjave).

U Beogradu, 12. 4. 2024.

Potpis autora



**1. Autorstvo.** Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence, čak i u komercijalne svrhe. Ovo je najslobodnija od svih licenci.

**2. Autorstvo – nekomercijalno.** Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.

**3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerada.** Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela. U odnosu na sve ostale licence, ovom licencom se ograničava najveći obim prava korišćenja dela.

**4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima.** Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada.

**5. Autorstvo – bez prerada.** Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.

**6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima.** Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada. Slična je softverskim licencama, odnosno licencama otvorenog koda.