

**NASTAVNO NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRDU**

Na sednici **Nastavno-naučnog veća** Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 03.04.2024. godine, broj 19/XXIII-4/3-MIIK, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

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

kandidata dr Marine Popović Krneta, zaposlene na Odeljenju nuklearne medicine, Instituta za onkologiju i radiologiju Srbije. Mentor 1 ove disertacije je prof. dr Dragana Šobić Šaranović, a mentor 2 prof. dr Ljiljana Mijatović Teodorović.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Vera Artiko, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Prof. dr Ivan Marković, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. dr Marija Matić, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
4. N. Sar. dr Jadranka Antić, Univerzitetski klinički centar Srbije
5. Prof. dr Živko Bojović, profesor Fakulteta tehničkih nauka u Novom Sadu

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, komisija za ocenu završene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Naučnom veću Medicinskog fakulteta sledeći

IZVEŠTAJ

A) Prikaz sadržaja doktorske disertacije

Doktorska disertacija dr Marine Popović Krneta napisana je na ukupno 82 strane i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi istraživanja, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 21 tabela i 44 ilustracije. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji, spisak skraćenica korišćenih u tekstu i priloge.

U **uvodu** je najpre dat pregled epidemioloških karakteristika tiroidnog karcinoma pri čemu su istaknuti najvažniji podaci o incidenciji i stopama mortaliteta. Takođe, prikazana je patohistološka klasifikacija pacijenata sa papilarnim tiroidnim karcinomom (PTK) uz analizu njihove najpoznatije molekularne alteracije, mutacije u B-Raf protoonkogenu (engl. *B-Raf proto-oncogene - BRAF*). Opisani su osnovni principi dijagnostike tiroidnog karcinoma koji obuhvataju anamnezu i klinički pregled, procenu funkcije štitaste žlezde, ultrazvučnu dijagnostiku i aspiracionu biopsiju tankom iglom. Navedeni su aktuelni sistemi za

postoperativnu klasifikaciju pacijenata i adekvatno je opisan način utvrđivanja stadijuma bolesti kao i predikcije rizika od recidiva. Opisane su osnove lečenja pacijenata sa PTK uključujući hirurgiju i radiojodnu (RAJ) terapiju. Poseban naglasak stavljen je na aktuelne kontroverze vezane za ove terapijske pristupe pružajući sveobuhvatan uvid u složenost odluka koje se moraju doneti u procesu lečenja PTK. Istaknut je nedostatak jasno definisanih smernica za evaluaciju postoperativnog statusa bolesti, a u sklopu potencijalnog rešenja ovog problema analizirani su sistemi veštačke inteligencije sa fokusom na mašinsko učenje (engl. *Machine Learning*). Opisani su fundamentalni aspekti procesa nadgledanog ML, počevši od pripreme i podele podataka, optimizacije hiperparametara, odabira finalnog ML modela kao i njegove validacije i procene performansi na posebnom skupu podataka. Na kraju, navedena su četiri ML modela korišćena u ovom istraživanju koja obuhvataju: 1) Algoritam K-najbližih suseda (engl. *K-Nearest Neighbors - K-NN*), 2) Metod potpornih vektora (engl. *Support Vector Machines - SVM*), 3) Stablo odlučivanja (engl. *Decision Tree - DT*) i, 4) Logistička regresija (engl. *Logistic Regression - LR*), uz detaljan opis njihovog načina rada na primerima, uz prigodne ilustracije.

U skladu sa prethodno iznetim precizno su definisani sledeći **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; i 4) Uporediti dijagnostičke performanse različitih modela mašinskog učenja kako bi se odredio model koji ima najveću dijagnostičku tačnost.

U poglavlju **materijal i metode** je navedeno da se istraživanje sastoji iz dva dela. Prvi deo predstavlja retrospektivnu studiju, dizajniranu kao studija slučajeva i kontrola (engl. *case-controlle study*), koja je rađena u cilju ispitivanja tačnosti ML modela u predikciji limfonodalnih metastaza kod pacijenata sa PTK. Istraživanje je uključilo 288 ispitanika i sprovedeno je na Institutu za onkologiju i radiologiju Srbije, u periodu od 2015. do 2021. godine. Drugi deo istraživanja je retrospektivno-prospektivna kohortna studija koja je obuhvatila 95 pacijenata i u kojoj je ispitivana tačnost modela ML u predikciji odgovora na RAJ kod pacijenata sa PTK. Za obe studije precizno su navedeni kriterijumi za uključenje i isključenje ispitanika i dat je prikaz obeležja posmatranja koja su bila predmet analize ove doktorske disertacije. Opisana je preoperativna priprema pacijenata uz detaljno objašnjenje hirurške procedure sa fokusom na protokole korišćene za disekciju limfnih nodusa vrata. Takođe, opširno je opisana priprema i postupak sprovođenja radiojodne terapije, a određen je i minimalan period praćenja pacijenata sa preciznom definicijom odgovora na sprovedeno lečenje koji je procenjivan na osnovu dinamičke stratifikacije rizika. U nastavku, dat je prikaz protokola detekcije BRAF mutacije koji obuhvata izolaciju dezoksiribonukleinske kiseline (DNK) iz parafinskih kalupa pacijenata sa PTK, amplifikaciju BRAF gena korišćenjem lančane reakcije polimeraze, sekvenciranje amplifikovane DNK pomoću Sangerove metode, i analizu sekvencionih podataka radi identifikacije mutacije. Opisana je kompletna procedura razvoja i evaluacije ML modela, uz

analizu važnosti prediktora na test setu pomoću metode objašnjivog mašinskog učenja, SHAP (engl. *Shapley Additive Explanations*). Takođe, objašnjen je postupak praktične primene finalnog ML modela kroz proces razvoja *web*-kalkulatora. Dat je prikaz odgovarajućih biblioteka koje su korišćene za kreiranje i implementaciju ML modela a razvijene su koristeći programski jezik *Python*. Prikazani su statistički metodi korišćeni za analizu, uključujući deskriptivnu statistiku, testiranje hipoteza, analizu povezanosti i modelovanje odnosa između varijabli, kao i metode za procenu diskriminatornog potencijala u predikciji odgovora na RAJ terapiju.

Studija je sprovedena u skladu sa Helsinškom deklaracijom, a odobrena je i od strane Etičkog komiteta, Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu (odluka br. 1322/II-11). Svi ispitanici potpisali su informisani pristanak pre uključenja u istraživanje.

Rezultati sprovedenih istraživanja su prikazani na pregledan i sistematičan način uz razumljiv i logično organizovan tekst i prateće tabelarne prikaze i ilustracije.

Diskusija je napisana sveobuhvatno i pregledno, uz prikaz rezultata drugih istraživanja sa uporednim pregledom dobijenih rezultata doktorske disertacije.

Zaključci sažeto prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada. Korišćena **literatura** sadrži spisak od 208 referenci.

B) Provera originalnosti doktorske disertacije

Na osnovu Pravilnika o postupku provere originalnosti doktorskih disertacija koje se brane na Univerzitetu u Beogradu, programom iThenticate izvršena je provera originalnosti doktorske disertacije „Procena tačnosti modela veštačke inteligencije u primeni terapije radioaktivnim jodom i personalizovanom lečenju pacijenata sa papilarnim karcinomom štitaste žlezde”, autora Marine Popović Krneta, sa utvrđenim stepenom podudaranja teksta od 9%. Ovaj stepen podudarnosti posledica je tzv. opštih mesta i podataka, standardnih metodoloških postupaka, ličnih imena, kao i prethodno publikovanih rezultata doktorantkinjinih istraživanja koji su proistekli iz njene disertacije, što je u skladu sa članom 9. Pravilnika („Glasnik Univerziteta u Beogradu“, broj 204/18).

B) Kratak opis postignutih rezultata

Rezultati prve studije u okviru ove doktorske disertacije pokazali su da su limfonodalne metastaze (LNM) u vratu česte (49%), čak i kod pacijenata sa PTK klasifikovanih kao T1-T2, kod kojih je preoperativno isključeno prisustvo LNM (cN0). Centralne LNM bile su prisutne kod 41,4% pacijenata dok su u 25% slučajeva zabeležene lateralne LNM. U cilju identifikacije potencijalnih prediktora LNM korišćenjem univarijantnih logističkih regresionih modela ispitana je povezanost između demografskih, kliničkih i patohistoloških karakteristika tumora i prisustva LNM. Utvrđeno je da su LNM bile češće kod mlađih pacijenata, većih tumora, bilateralnih tumora sa većim brojem tumorskih fokusa, kao i kod pacijenata koji su imali limfovaskularnu invaziju, invaziju tiroidne kapsule i mikroskopsku ekstratiroidnu ekstenziju ($p < 0,05$). Svi ovi prediktori, uključujući pol pacijenata i nivo tireostimulišućeg hormona (TSH) iskorišćeni su za razvoj četiri ML modela.

Poređenjem ML modela na trening setu pacijenata kroz proces 10-struke unakrsne validacije utvrđeno je da je najmanji stepen nadprilagođenja postignut korišćenjem K-NN modela. Na osnovu podataka dobijenih analizom površine ispod ROC krive (engl. *Area Under the Receiver Operating Characteristic Curve* – AUC), svi ispitivani ML modeli postigli su senzitivnost od najmanje 95% dok je najveća specifičnost (28%) postignuta upotrebom K-NN modela koji je i odabran za finalni ML klasifikator. Dalje je K-NN model evaluiran na test setu pacijenata ($n=87$) gde je pokazao AUC vrednost od 72%, senzitivnost od 98% i specifičnost od 27%, dok su pozitivna i negativna prediktivna vrednost (PPV i NPV) iznosile 56 i 93%. Performanse K-NN modela su takođe procenjivane na osnovu parametra F β metrike pri čemu je vrednost F1 i F2 skorova iznosila 72 i 85%. Analizom važnosti prediktora (SHAP) na test setu, utvrđeno je da su starost u trenutku operacije i veličina tumora bile najvažnije karakteristike u predikciji LNM.

U cilju implementacije ML modela u svakodnevnu kliničku praksu, razvijen je *web*-kalkulator, zasnovan na finalnom K-NN modelu. Kalkulator je zatim testiran na demografskim, kliničkim i patohistološkim podacima dobijenim od novih 15 pacijenata, kako bi se procenile njegove performanse u realnim kliničkim okolnostima. 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.

Rezultati druge studije su pokazali da je neadekvatan odgovor na sprovedenu RAJ terapiju zabeležen kod 40% pacijenata, od čega je 20% imalo strukturno inkompletno, 10,5% biohemijski inkompletno i 9,5% neodređen odgovor. Univarijantnim logističkim regresionim modelima identifikovani su patohistološki prediktori terapijskog neuspeha uključujući: veće tumore, bilateralnost, veći broj tumorskih fokusa, ekstenzivnu ekstratiroidnu ekstenziju, i veći odnos broja malignih i ukupno izvađenih limfnih nodusa vrata (engl. *lymph node ratio* – LNR). Dodatno, korišćenjem metodologije ROC krive, utvrđene su granične vrednosti koje pokazuju da veličina tumora iznad 14 mm kao i LNR vrednost preko 0,36 značajno koreliraju sa neadekvatnim odgovorom na terapiju. Takođe, prisustvo udaljenih metastaza, pozitivna stimulisanost antitela na tireoglobulin i više vrednosti stimulanog tireoglobulina ($> 5,98$ ng/ml), su prema rezultatima univarijantne analize, označeni kao prediktori terapijskog neuspeha. Svi navedeni prediktori, zajedno sa starošću i polom pacijenata, patohistološkim podtipom PTK i prisustvom *BRAF* mutacije iskorišćeni su za razvoj četiri ML modela.

Poređenjem ML modela na trening setu pacijenata ($n=67$) kroz proces 6-struke unakrsne validacije utvrđeno je da je najmanji stepen nadprilagođenja postignut korišćenjem K-NN modela. Na osnovu podataka dobijenih analizom površine ispod ROC krive, svi ispitivani ML modeli postigli su senzitivnost od najmanje 95% dok je najveća specifičnost (74%) postignuta upotrebom K-NN modela koji je i odabran za finalni ML klasifikator. Dalje je K-NN model evaluiran na test setu pacijenata ($n=28$) gde je pokazao AUC vrednost od 82%, senzitivnost od 90% i specifičnost od 44%, dok su pozitivna i negativna prediktivna vrednost (PPV i NPV) iznosile 47 i 89%. Analizirane su i vrednosti K-NN modela dobijene na osnovu F β metrike koje su pokazale da je F1 i F2 vrednost iznosila 62 i 76%.

Analizom važnosti prediktora (SHAP) na test setu, utvrđeno je da su vrednost stimulanog tireoglobulina, LNR i prisustvo ekstratiroidne ekstenzije tumora bili najvažniji

prediktori neadekvatnog terapijskog odgovora. Veličina dominantnog tumorskog fokusa (≤ 14 mm) je prema SHAP analizi bila prediktor odličnog odgovora na RAJ terapiju. Iako česta (58%), *BRAF* mutacija kod pacijenata sa PTK nije imala značajan uticaj na ishod sprovedenog lečenja.

D) Usporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Uprkos negativnom nalazu na ultrazvučnoj dijagnostici, u ovom istraživanju je pokazan visok procenat LNM kod pacijenata sa PTK, što je u saglasnosti sa rezultatima drugih studija koje su ispitivale njihovu učestalost u različitim regijama vrata (Zhao i sar., 2019, Heng i sar., 2022). Imajući u vidu čestu pojavu LNM kod cN0 pacijenata, nekoliko studija ispitivalo je ulogu ML modela u dijagnostici regionalnih metastaza u ovoj populaciji, pri čemu je većina bila fokusirana na predikciju metastaza u centralnim limfnim nodusima vrata (Zhu i sar., 2021, Feng i sar., 2022, Yu i sar. 2022). Dominantna metrika kojom su ocenjivane performanse ML modela bila je AUC vrednost koja je u ispitivanim studijama iznosila 75-85%. Postignuta AUC vrednost u ovom istraživanju bila je nešto niža (72%) što je očekivano s obzirom da je ispitivana dijagnostička tačnost ML modela u detekciji i centralnih i lateralnih LNM. Iako je slično istraživanje sprovedeno od strane Huanga i sar. (2022) njihova studija je uključila i pacijente sa preoperativno suspektnim lateralnim LNM. Za razliku od navedene studije u ovom istraživanju je detekcija lateralnih LNM kod cN0 pacijenta bila moguća na osnovu hirurške tehnike koja je obuhvatila proveru limfnog nodusa stražara (Dzodic i sar., 2006., Marković i sar., 2020).

Kako je osnovni cilj ovog istraživanja bila predikcija LNM kod pacijenata koji su prethodnim dijagnostičkim metodama okarakterisani kao cN0, naglasak pri razvoju K-NN modela bio je na postizanju visoke senzitivnosti koja je iznosila 98%. Favorizovanjem visoke senzitivnosti smanjuje se broj lažno negativnih rezultata odnosno smanjuje se mogućnost da se propuste pacijenti sa metastatski izmenjenim limfnim nodusima vrata. Vrednost senzitivnosti u drugim studijama koje su ispitivale prediktivne karakteristike ML modela bila je niža (56-76%), dok je očekivano njihova specifičnost bila viša (67-95%) u odnosu na ovo istraživanje (Zhu i sar., 2021, Feng i sar., 2022, Yu i sar. 2022). Radi sveobuhvatnijeg merenja performansi K-NN modela u ovom istraživanju korišćena je i F_1 metrika, pri čemu je F_1 skor iznosio 72% a F_2 skor 85%. Ova agregaciona metrika kombinuje PPV i senzitivnost čime omogućava sveobuhvatniju analizu matrice konfuzije i sve češće je deo onkoloških istraživanja (Lai i sar., 2022, Alabi i sar., 2020, Alkhadar i sar. 2021).

Jedan od ključnih aspekata jeste svakako i analiza prediktivnih faktora, i određivanje doprinosa koje one imaju u identifikaciji LNM. Na osnovu SHAP vrednosti utvrđena je pozitivna korelacija između mlađeg životnog doba i prisustva LNM koja je pokazana i u drugim studijama i meta-analizama (Ma i sar., 2016, Liu i sar., 2017, Wang i sar., 2018., Wang i sar., 2021). Takođe, među ispitivanim patohistološkim karakteristikama tumora najveći značaj prema SHAP analizi imala je veličina dominantnog tumorskog fokusa što je u skladu sa zaključcima ranije sprovedenih meta-analiza (Ma i sar., 2016, Mao i sar., 2020). Dominantna uloga tumorskog dijametra ogleda se u činjenici da su u ovom istraživanju veći tumori češće pokazivali bilateralnost, invaziju tiroidne kapsule, ekstratiroidnu ekstenziju i limfovaskularnu invaziju.

U cilju veće transparentnosti ML modela i njihove lakše implementacije u kliničku praksu u ovoj studiji razvijen je *web*-kalkulator baziran na odabranom K-NN modelu. Slični *on-line* alati razvijeni su i u drugim studijama (Zhu i sar., 2021, Lai i sar., 2022, Yu i sar., 2022) a prednost ovog istraživanja 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.

U drugom delu ovog istraživanja razvijeni su ML modeli čija je osnovna svrha bila da na osnovu postoperativno dostupnih karakteristika pacijenata sa PTK identifikuju potencijalne prediktore neadekvatnog odgovora na RAJ terapiju. Iako su brojna istraživanja ispitivala pojedinačan značaj prediktivnih faktora rizika u odgovoru na sprovedeno lečenje kod pacijenata sa PTK, mali broj njih je koristio ML modele (Giovanella i sar., 2023, Grani i sar., 2023, Sa i sar., 2024). Neadekvatan odgovor na sprovedeno lečenje u ovom istraživanju zabeležen je u 40% slučajeva a obuhvaćeni su pacijenti sa neodređenom kao i biohemijski i strukturno inkompletnom bolešću, slično kao i u studiji koju su sproveli Grani i sar. (2023). S druge strane Giovanella i sar. (2023) ispitivali su dijagnostičku tačnost ML modela u predikciji strukturno inkompletne bolesti, dok su Sa i sar. (2024) svojim istraživanjem obuhvatili samo pacijente koji ne pokazuju znake perzistentne ili rekurentne bolesti.

Ispitivanjem sveukupnih performansi razvijenog K-NN modela u ovoj studiji utvrđena je AUC vrednost od 82% koja ukazuje na njegovu dobru diskriminacionu sposobnost. Nešto veća AUC vrednost (85%) dobijena je u studiji Sa i sar. (2024) s tim što su oni uključili i pacijente koji su dobili više ciklusa RAJ terapije, pri čemu je broj primenjenih ciklusa korišćen kao prediktivna karakteristika čime je onemogućeno da se prisustvo ili odsustvo perzistentne bolesti procenjuje bez uticaja sprovedenog lečenja. S druge strane, u studiji Giovanelle i sar. (2023), AUC vrednosti ML modela koji je validiran u pet različitih centara iznosile su 61-71%, što treba tumačiti s rezervom, s obzirom da performanse ML modela u ovom istraživanju nisu testirane na posebnom skupu pacijenata.

Najveći doprinos K-NN modela ogleda se u mogućnosti da kroz SHAP analizu identifikuje prediktore čija kombinacija omogućava efikasno grupisanje pacijenata koji imaju veću verovatnoću da loše odgovore na primenjenu RAJ terapiju. U našem istraživanju, najznačajniji prediktori neadekvatnog terapijskog odgovora bili su vrednost stimulisanog tireoglobulina i LNR. Ovi rezultati su u skladu sa literaturnim podacima prema kojima kombinacija postoperativnog tireoglobulina i limfonodalnog statusa igra ključnu ulogu u proceni odgovora na sprovedeno lečenje (Giovanella i sar., 2023, Jeon i sar., 2020, Wen i sar. 2023). Prisustvo ekstratiroidne ekstenzije tumora je na osnovu SHAP vrednosti označeno najznačajnijom patohistološkom karakteristikom, pri čemu je za razliku od univarijantnih logističkih modela ovom analizom i mikroskopska ekstratiroidna ekstenzija bila značajan prediktor lošijeg terapijskog odgovora. Ovakav rezultat u skladu je i sa stratifikacionim sistemom predloženim od strane Američke tiroidne asocijacije (Haugen i sar., 2016) po kom se i mikroskopsko i ekstenzivno ekstratiroidno širenje tumora smatraju bitnim prediktorom na osnovu kog se pacijenti svrstavaju u više grupe rizika.

U ovoj disertaciji u odgovoru na RAJ terapiju ispitivana je i vrednost genetičkog markera *BRAF* V600E. Mutacija *BRAF* gena, je sa učestalošću od oko 60% najčešće zabeležena molekularna alteracija kod pacijenata sa PTK (Agrawal i sar., 2014) a sličan rezultat dobijen je

i u ovoj studiji gde je *BRAF* mutacija detektovana u 58% slučajeva. Poređenjem pacijenata sa odličnim i neadekvatnim odgovorom na RAJ terapiju, u ovom istraživanju nije pokazana statistička značajnost u odnosu na prisustvo *BRAF* mutacije što je potvrđeno i SHAP analizom. Nezavisan uticaj *BRAF* mutacije nije utvrđen ni u istraživanjima koja su direktno ispitivala uticaj ovog gena na ishod sprovedenog lečenja (Henke i sar., 2015, Kowalska i sar., 2017., Pérez-Fernández i sar., 2023).

E) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

Popović Krneta M, Šobić Šaranović D, Mijatović Teodorović L, Krajčinović N, Avramović N, Bojović Ž, Bukumirić Z, Marković I, Rajšić S, Djorović Bazić B, 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)

Popović Krneta M, Šobić Šaranović D, 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. (M52)

F) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „Procena tačnosti modela veštačke inteligencije u primeni terapije radioaktivnim jodom i personalizovanom lečenju pacijenata sa papilarnim karcinomom štitaste žlezde“ dr Marine Popović Krneta, kao prvo ovakvo istraživanje u našoj populaciji, predstavlja originalni naučni doprinos u razumevanju uloge ML modela u predikciji LNM kao i u predikciji odgovora na RAJ terapiju kod pacijenata sa PTK. Imajući u vidu da je rutinska profilaktička disekcija centralne regije vrata kod pacijenata sa PTK klasifikovanih kao cN0, T1-T2 predmet brojnih kontroverzi, a da se profilaktička lateralna disekcija vrata gotovo uopšte ne preporučuje, LNM u ovoj populaciji pacijenata često ostaju neotkrivene. Stoga ova disertacija daje uvid u prediktivni potencijal ML modela koji su obučeni i validirani na individualnim kliničko-patološkim karakteristikama pacijenata sa PTK. Kroz analizu interpretabilnosti ML modela omogućena je identifikacija faktora rizika za LNM, što pruža adekvatniju selekciju pacijenata koji su kandidati za dodatnu funkcionalnu dijagnostiku. Takođe, zahvaljujući niskoj stopi lažno negativnih rezultata, razvijeni ML model sa velikom sigurnošću može identifikovati pacijente bez LNM koji nisu kandidati ni za RAJ terapiju niti za profilaktičku limfonodalnu disekciju, čime se omogućava prilagođavanje terapijskog plana kao i strategije praćenja pacijenata. Kroz razvoj lako dostupnog *web*-kalkulatora ovo istraživanje pokazuje kako se prediktivni ML modeli mogu implementirati u svakodnevnu kliničku praksu. Pored toga, u ovoj disertaciji se kroz primenu ML modela identifikuju prediktori čija kombinacija omogućava efikasno grupisanje pacijenata koji imaju veću verovatnoću da loše odgovore na primenjenu RAJ terapiju čime se omogućava intenziviranje adjuvantnog lečenja u smislu povećanja doze RAJ dok se istovremeno smanjuje potreba za dijagnostičkim i terapijskim intervencijama kod pacijenata sa niskim rizikom.

Ova doktorska disertacija sprovedena je poštujući sva etička, stručna i metodološka načela naučnog istraživanja. Ciljevi istraživanja su konkretni i precizno definisani, naučni

pristup originalan i adekvatno primenjen, sama tema aktuelna i od velikog kliničkog značaja. Rezultati su pregledno i sistematično prikazani, analizirani i protumačeni u poređenju sa dosadašnjim istraživanjima, i iz njih su izvedeni odgovarajući zaključci.

Na osnovu svega navedenog, i imajući u vidu dosadašnji naučni rad kandidata, komisija predlaže Naučnom veću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju dr Marine Popović Krneta i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 12.4.2024.

Članovi Komisije:

Prof. dr Vera Artiko

Prof. dr Ivan Marković

Prof. dr Marija Matić

N. Sar. dr Jadranka Antić

Prof. dr Živko Bojović

Mentori :

Prof. dr Dragana Šobić Šaranović

Prof. dr Ljiljana Mijatović Teodorović
