

## APPLICATION OF CONTEMPORARY COMPUTER METHODS IN LARYNGEAL CANCER DIAGNOSIS AND TREATMENT

### PRIMENA SAVREMENIH RAČUNARSKIH METODA U DIJAGNOSTICI I LEČENJU KARCINOMA LARINKSA

Svetlana Valjarević<sup>1,2</sup>, Milan Jovanović<sup>1,2</sup>, Igor Pantić<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Beograd, Srbija

<sup>2</sup> Kliničko bolnički centar „Zemun“, Beograd, Srbija

<sup>3</sup> Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Institut za medicinsku fiziologiju „Rihard Burijan“, Beograd, Srbija

**Correspondence:** cecamilosevic@gmail.com

#### Abstract

Early detection of disease and accurate assessment of its extent are of paramount importance for the course of treatment and prognosis of larynx cancer. Machine learning and artificial intelligence tools have the potential to accelerate and improve diagnostic procedures in medicine, as well as to predict disease outcomes and response to specific therapies. Computer algorithms can analyze two-dimensional images obtained during procedures such as laryngeal spectroscopy and endoscopy. Radiological images can be evaluated using appropriate algorithms to determine whether the laryngeal tissue is benign or malignantly altered. In recent years, machine learning tools have been developed to determine the precise radiation doses, predict tumor radiosensitivity, as well as the possibility and severity of complications based on radiological image analysis. In the field of pathology, significant progress has been made by creating digital records of histopathological preparations, which can be further analyzed. This allows changes in intercellular interaction and tissue architecture that cannot be detected by conventional microscopic methods to be identified. With innovative computer techniques, it is possible to quantify tissue and cell structure parameters, which are calculated based on mathematical formulas and used to measure structural homogeneity and uniformity in both normal and pathologically altered tissue. Future multidisciplinary research aimed at developing new and innovative biosensors for the detection of discrete morphological changes characteristic of squamous cell carcinoma of the larynx will make a significant contribution to the advancement of diagnosis and treatment in the field of otolaryngology. In the future, the use of artificial intelligence and machine learning could enable the fusion of algorithms that combine data obtained from radiological, endoscopic, and histopathological findings, which could significantly increase the accuracy and precision of diagnosis, facilitate the process of deciding on therapeutic options, and improve the success rate of larynx cancer treatment.

#### Keywords:

laryngeal cancer,  
artificial intelligence,  
machine learning

## Sažetak

Rana detekcija bolesti i tačna procena proširenosti od najvećeg su značaja za tok lečenja i prognozu karcinoma larinksa. Alati bazirani na mašinskom učenju i veštačkoj inteligenciji imaju potencijal da ubrzaju i unaprede dijagnostičke procedure u ovoj oblasti medicine, kao i da predvide ishod bolesti i odgovor na određenu terapiju. Računarskim metodama mogu se analizirati dvodimenzionalni signali dobijeni u toku procedura kao što su spektroskopija i endoskopija larinksa. Sa radioloških snimaka primenom odgovarajućih algoritama dobijaju se procene o tome da li se radi o maligno izmenjenom ili benignom tkivu larinksa. Poslednjih godina razvijaju se i alati mašinskog učenja koji na osnovu analize radioloških slika određuju preciznu dozu zračenja, predviđaju radiosenzitivnost tumora, kao i mogućnost i težinu komplikacija. Na polju patologije postignut je značajan napredak formiranjem digitalnih zapisa histopatoloških preparata koji se potom mogu dodatno analizirati. Na taj način se detektuju promene u međucelijskoj interakciji i arhitekturi tkiva koje se ne mogu otkriti konvencionalnim mikroskopskim metodama. Pomoću inovativnih računarskih tehnika moguće je kvantifikovati veliki broj parametara tkivne i ćelijske strukture. Ovi parametri se mogu izračunati na osnovu kompleksnih matematičkih algoritama i mogu se koristiti za merenje strukturne homogenosti i uniformnosti kako normalnog, tako i patološki izmenjenog tkiva. Buduća multidisciplinarna istraživanja, sa ciljem razvoja novih i inovativnih biosenzora za detekciju diskretnih morfoloških promena karakterističnih za planocelularni karcinom larinksa, daće značajan doprinos unapređenju dijagnostike i lečenja u ovoj oblasti otorinolaringologije. Primena veštačke inteligencije i mašinskog učenja u budućnosti mogla bi da omogući primenu algoritama koji kombinuju podatke dobijene iz radioloških, endoskopskih i histopatoloških nalaza, što može značajno da poveća tačnost i preciznost dijagnoze, da olakša proces odlučivanja o terapijskim mogućnostima i poboljša uspešnost lečenja karcinoma larinksa.

### Ključne reči:

karcinom larinksa,  
veštačka inteligencija,  
mašinsko učenje

## Uvod

Karcinomi larinksa predstavljaju 30 do 40 procenata svih karcinoma glave i vrata, odnosno 2 do 5 procenata svih maligniteta (1, 2). Prosečna starost pacijenata obolelih od ovog karcinoma je 65 godina, sa većom zastupljenošću muškog pola (3). Broj pacijenata sa karcinomom larinksa kontinuirano raste, u najvećem procentu zbog napretka dijagnostičkih i terapijskih modaliteta i povećanja dužine očekivanog životnog veka (4). Najčešći maligni tumor larinksa je planocelularni karcinom, koji je zastupljen sa učestalošću od 95%. Najveći faktor rizika za nastajanje karcinoma larinksa predstavlja konzumiranje cigareta, dok je kombinacija konzumiranja nikotina i alkohola najznačajniji etiološki faktor u obolevanju od ove maligne bolesti (5, 6). Rezultati studija u kojima je *in situ* hibridizacijom humanog papiloma virusa (HPV) E6/E7 iRNK dokazana aktivna transkripcija integrisanog virusa u maligno izmenjenim ćelijama sluznice larinksa, sugerišu da HPV, posebno tip 16, ima ulogu u onkogenezi kod oko 5 do 10% planocelularnih karcinoma larinksa (6). Transformacija normalnog epitela larinksa u prekanerozne lezije i potom u malignitet predstavlja postepen proces u kojem dolazi do kontinuiranih genetskih promena u tkivu, što biva praćeno abnormalnostima u ćelijskoj i tkivnoj arhitekturi. Laringealni epitel prolazi kroz stadijum hipertrofije, hiperplazije, displazije i, konačno, karcinoma. Displazija epitela larinksa prošla je brojne klasifikacije, a po važećoj klasifikaciji Svetske zdravstvene organizacije (SZO) iz 2017. godine može biti lakog i teškog stepena. Displazija lakog stepena u oko 1 do 6% slučajeva

progredira u planocelularni karcinom larinksa, dok displazija teškog stepena progredira u malignitet u 12,5% slučajeva (3, 6). Karcinomi larinksa mogu da zahvate različite subregione larinksa, od čega zavise rani simptomi i znaci, putevi širenja, kao i terapijske mogućnosti. Karcinomi u ranoj fazi imaju značajno bolju prognozu, sa petogodišnjim preživljavanjem do 90% kod T1 i T2 tumora, dok je kod karcinoma u stadijumima T3 i T4 petogodišnje preživljavanje značajno kraće i iznosi od 38 do 54% (7). Kod više od 40% pacijenata maligna bolest dijagnostikuje se u uznapređovalom stadijumu (8). Bolest je u ranoj fazi u velikom procentu izlečiva, sa monoterapijom u vidu hirurškog lečenja ili zračne terapije, sa očuvanjem funkcije larinksa. Uznappedovala faza bolesti zahteva multimodalne načine lečenja, uz uklanjanje celog larinksa i povezana je sa većim morbiditetom i mortalitetom, uz značajno smanjenje kvaliteta života. Iz tog razloga, od najvećeg značaja za tok i prognozu bolesti jesu rana detekcija bolesti i tačna procena proširenosti (9). Cilj ovog mini preglednog rada jeste da prikaže mogućnost primene savremenih računarskih metoda zasnovanih na mašinskom učenju i veštačkoj inteligenciji u dijagnostici i tretmanu karcinoma larinksa. Ovi inovativni alati imaju potencijal da unaprede brzinu i tačnost dijagnostičkih procedura, kao i da olakšaju predviđanje ishoda bolesti i efikasnost terapije.

## Dijagnostika planocelularnog karcinoma larinksa

Postavljanje dijagnoze karcinoma larinksa u

početnom stadijumu obezbeđuje pravovremeno lečenje sa očuvanjem svih funkcija larinksa i brzim oporavkom pacijenta. Prilikom postavljanja dijagnoze uznapredovalih tumora bitno je tačno određivanje lokalne, regionalne i udaljene proširenosti radi određivanja optimalnog izbora modaliteta specifičnog onkološkog lečenja. U tom smislu, neophodna je primena najsavremenijih endoskopskih, radioloških i patohistoloških metoda (10). Otorinolaringološki klinički pregled podrazumeva pregled struktura larinksa vizuelizacijom indirektnom ili direktnom ambulantnom laringoskopijom ili fiberoptičkom endonazalnom laringoskopijom. Videolaringostroboskopijom je moguće videti diskretne promene mukoznog talasa kod početnih stadijuma karcinoma. Ultrazvučnom dijagnostikom dobijaju se podaci o eventualnom prisustvu metastazno izmenjenih limfnih nodusa u vratu, ali se tumorske promene na samom larinksu ovim pregledom praktično ne mogu uočiti (11). Za radiološku procenu proširenosti lezija na larinksu neophodna je radiološka dijagnostika u smislu kompjuterizovane tomografije (CT) sa intravenskim kontrastom, nuklearne magnetne rezonance (NMR) ili pozitronske emisije tomografije (PET). Kompjuterizovana tomografija larinksa i vrata najčešće se koristi u radiološkoj dijagnostici tumora larinksa i u proceni njegove lokalne i lokoregionalne proširenosti (12). U najvećem broju slučajeva CT snimanjem struktura larinksa i vrata dobijaju se podaci koji su kliničarima dovoljni za dalje medicinske odluke i postupke, dok se NMR koristi samo sporadično, kao dopunska metoda. Minimalne tumorske promene mukoze larinksa mogu da budu radiološki nevidljive ili da deluju kao otok ili promena sluznice u vidu inflamacije. Laringomikroskopija u opštoj endotrahealnoj anesteziji predstavlja neophodan dijagnostički korak u smislu vizuelizacije struktura larinksa pod mikroskopskim uvećanjem, a u okviru laringomikroskopije obavezno se uzimaju uzorci tumorskog tkiva ili suspektne izmenjene sluznice larinksa za histopatološku analizu.

Za definitivno postavljanje onkološke dijagnoze neophodna je histopatološka potvrda maligniteta. Makroskopski, planocelularni karcinom larinksa može biti u vidu ravne lezije sluznice sa uzdignutim, neravnim ivicama; egzofitne lezije (najčešće sa centralnom ulceracijom) ili endofitne ulcerozne lezije (6). Mikroskopski, karakteriše ga invazivni rast uz različit stepen skvamozne diferencijacije. Atipija ćelija ogleda se u varijacijama veličine i oblika ćelija, u stepenu njihove keratinizacije, hiperplazije i hiperhromatizacije jedra, kao i u postojanju velikog broja atipičnih mitozu uz prekid bazalne membrane. Prema stepenu diferencijacije malignih ćelija, planocelularni karcinom larinksa deli se na 3 histološka stepena (gradusa): G1 - dobro diferencirani tip, G2 - umereno diferencirani tip i G3 - slabo diferencirani tip. Uznapredovali tumorski rast dovodi do širenja u mišićno i hrskavičavo tkivo, a moguća je i perineuralna i perivaskularna invazija (4). U kliničkom smislu, od izuzetne važnosti je diferenciranje displastičnih lezija od početnog stadijuma karcinoma, procena prisustva malignih ćelija u graničnim preparatima uzetim sa tkiva koje klinički izgleda zdravo, kao i u preparatima

uzetim nakon specifičnog onkološkog lečenja, kada postoji sumnja na recidiv bolesti. Tačno i precizno određivanje prisustva maligniteta neophodno je da bi se planirao obim hirurške resekcije, odredile mogućnosti rekonstrukcije struktura u hipofarinksu i larinksu, a od posebnog značaja za dalji postoperativni onkološki tretman jeste analiza tkiva graničnih preparata. S obzirom na to da se biopsijom sluznice glasnice uzima mala količina materijala, često se može uzeti neadekvatan uzorak, u kome se ne može proceniti intaktnost bazalne membrane. Varijacije u normalnom histološkom izgledu glasnice i inflamatorne promene izazvane laringofaringealnim refluksom, infekcijama, kao i ranijim zračenjem regije vrata dodatno komplikuju interpretaciju histopatološke slike (13). Imunohistohemija pruža dodatne informacije prilikom morfološke analize tkiva i predstavlja neophodnu dopunsku metodu klasičnom histopatološkom pregledu tkiva. Na epitelnim ćelijama planocelularnog karcinoma larinksa nalaze se brojni receptori - CD44, CK5, CK10, CK17, CK18, Ki-67, p 63. Ekspresija citokeratina (CK5, CK17, CK10, CK18), kao i p63 tumorskog proteina prisutna je, međutim, i u maligno izmenjenom i u zdravom tkivu (14-16). Kod visokodiferenciranih karcinoma larinksa, specifične subpopulacije neizmenjenih i tumorskih ćelija relativno se lako razlikuju prema ekspresiji citoplazmatskih markera CK10 i CK18, kao i jedarnih markera Ki-67 i p63. Ipak, kod umereno diferenciranih karcinoma tumorske ćelije su po ekspresiji ovih markera slične tumorski neizmenjenim ćelijama bazalnih slojeva pločastoslojevitog epitela larinksa (15). Na kraju, evaluacija citoarhitekture tkiva umnogome zavisi i od subjektivne procene, znanja i iskustva patologa, tj. podložna je određenom stepenu intra- i interispitivačke varijabilnosti, tako da je primena objektivnih i kvantitativnih računarskih metoda u ovoj oblasti danas ne samo poželjna, već i neophodna.

---

## Mašinsko učenje i neuronske mreže u dijagnostici i lečenju karcinoma larinksa

---

Razvoj informacionih tehnologija uneo je značajne promene u funkcionisanje zdravstvenog sistema - od digitalizacije podataka o pacijentima do mogućnosti analize tih podataka od strane brojnih računarskih algoritama. Od početka 21. veka razvoj veštačke inteligencije postaje intenzivniji i ona sve više počinje da se primenjuje u medicini. Stepenu saglasnosti nalaza dva ili tri računarska programa značajno je veći u odnosu na stepenu saglasnosti zaključaka više nezavisnih stručnjaka iz istih medicinskih oblasti (17), tako da nepristrasnost i objektivnost računarskih metoda predstavljaju njihove najveće prednosti.

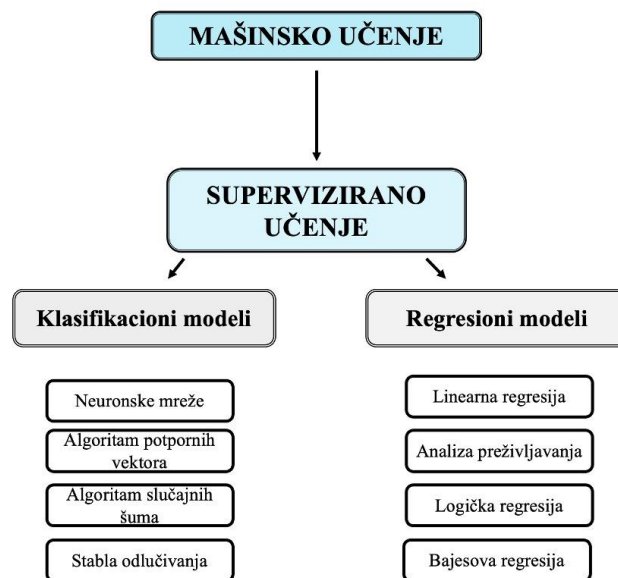
Prema definiciji, veštačka inteligencija (engl. *Artificial Intelligence* - AI) predstavlja sposobnost računarskog sistema da pravilno interpretira unete eksterne podatke, da uči iz tih podataka, kao i da rešava specifične probleme (18). Osnovnu komponentu veštačke inteligencije predstavlja mašinsko učenje (engl. *Machine Learning* - ML). To je oblast u kojoj računari na osnovu dobijenih

primera ili na neki drugi način uče da prepoznaju specifične obrasce organizovanja podataka, što im omogućava sposobnost adekvatnog predviđanja ili klasifikovanja.

Mašinsko učenje bavi se proučavanjem indukcije, tj. uopštavanja informacija dobijenih od određenog broja uzoraka do univerzalnih zaključaka. To podrazumeva da unosom velikog broja podataka učimo računar koji parametri su od značaja za klasifikaciju stanja ili bolesti i omogućavamo njihovo svrstavanje u neku od dijagnostičkih kategorija. Sa većim unosom podataka veća je i verovatnoća da će računar imati veliku prediktivnu moć ili klasifikacionu preciznost. Proces mašinskog učenja najčešće je pod supervizijom, tj. računar uči od poznatih primera u kojima je izvršena asocijacija ulaznih i izlaznih podataka, dok je ređe bez supervizije, te algoritam sam izvodi deduktivne zaključke direktno iz podataka kojima raspolaže. Alati bazirani na mašinskom učenju i veštačkoj inteligenciji imaju potencijal da ubrzaju i unaprede dijagnostičke procedure u medicini, kao i da predvide ishod bolesti i odgovor na određenu terapiju (19).

Duboko učenje (engl. *Deep Learning* - DL) metoda je mašinskog učenja koja omogućava da razvijemo aspekte veštačke inteligencije u smislu predviđanja određenih ishoda na osnovu podataka koje joj stavljamo na raspolaganje. Ova metoda predstavlja skup algoritama zasnovanih na konceptu neuronskih mreža. Veštačke neuronske mreže predstavljaju skup statističkih modela učenja inspirisanih biološkim neuronskim mrežama. To su sistemi međusobno povezanih „neurona“ koji šalju poruke jedni drugima, adaptivni su i sposobni za učenje. Uopšteno govoreći, ovi algoritmi pokušavaju da imitiraju funkcionalnost neurona mozga, što im omogućava da efikasno uče iz primera i potom naučeno primenjuju na nove podatke (20). Neuronske mreže predstavljaju sve važniji alat u medicini i zdravstvu. One medicinskim stručnjacima omogućavaju da analiziraju velike skupove podataka i da iz njih dobijaju ključne informacije koje se koriste za dijagnostiku i terapiju brojnih bolesti, uključujući i maligne bolesti. Karcinom se često kroz koncept neuronskih mreža posmatra kao stohastički, nelinearni dinamički sistem čije lečenje zahteva redovno praćenje i beleženje trenutnog stanja bolesti kao povratnu informaciju za dodatno planiranje i prilagođavanje terapije. U toku dijagnostike i lečenja pacijenata sa karcinomom larinksa mogu se koristiti brojni algoritmi superviziranog mašinskog učenja (**slika 1**).

Mašinski računarski algoritmi prvu primenu u laringologiji imali su u analiziranju fonijatrijskih zapisa i određivanju da li postoje patološke promene u akustičkim karakteristikama glasa (21). Neka istraživanja opisuju savremene metode mašinskog učenja sa potencijalnom primenom u dijagnozi maligniteta sa primarnom lokalizacijom na glasnica na osnovu analize vibrirajućeg mukoznog talasa glasnica (22). Infiltracijom subepitelne struktura karcinomi prekidaju kontinuitet mukoznog talasa, što se može detektovati primenom računarskih metoda. Neki autori navode da algoritmi bazirani na neuronskim mrežama pokazuju preciznost i do 99% u otkrivanju najdiskretnijih akustičkih promena u govornom glasu (20).



**Slika 1.** Modeli mašinskog učenja pod supervizijom koji se mogu koristiti u toku dijagnostike i lečenja karcinoma larinksa.

Poslednjih godina dizajnirane su neuronske mreže koje su analizom podataka dobijenih sa slika videostroboskopije identifikovale T1a karcinome glasnica sa 100% senzitivnošću i specifičnošću (23).

Sa radioloških snimaka, ultrazvučnih nalaza, slika sa kompjuterske tomografije, nuklearne magnetne rezonance i pozitronske emisije tomografije primenom odgovarajućih metoda mašinskog učenja mogu se dobiti specifični radiomički podaci (engl. *radiomic features*), koji se dalje analiziraju od strane računara u cilju procene da li se radi o maligno izmenjenom ili benignom tkivu larinksa. Računarskim algoritmima mogu se analizirati i dvodimenzionalne slike dobijene u toku procedura kao što su spektroskopija, kontaktna endoskopija, konfokalna laserska endomikroskopija ili infracrveno termalno snimanje (24). Analiza teksture radiološke PET i CT slike u pojedinim slučajevima može da predstavlja precizan vodič za ciljanu zračnu terapiju u regiji glave i vrata (engl. *Image-Guiding Radiotherapy* - IGRT), koja postaje osnova savremene radioterapije (25). Mašinsko učenje potencijalno može pomoći u preciznom određivanju doze zračenja na osnovu analiza lokalizacije i volumena tumora, tumorskog mikrookruženja i anatomskih varijacija organa zahvaćenih tumorom (26). Korišćenjem teksturalne analize i drugih metoda za analizu signala lekari teoretski mogu da identifikuju područja grkljana koja su zahvaćena karcinomom i odrede dozu zračenja koja je potrebna za uništavanje kancerogenih ćelija, a da pritom minimalno oštete okolno zdravo tkivo. Razvijaju se i računarski algoritmi koji na osnovu analize CT i PET slika prognoziraju uspešnost radioterapije, tj. predviđaju radiosenzitivnost i mogućnost radiorezistentnosti tumora (27). U onkologiji glave i vrata računarski obrađeni podaci sa slika CT i NMR, kao i modeli zasnovani na njima, potencijalno se mogu koristiti za analizu morfohistoloških karakteristika velikih i malih pljuvačnih žlezda. Računarski algoritmi ove podatke kombinuju sa podacima o neophodnim dozama

zračenja i predviđaju mogućnost i težinu komplikacija u vidu postiradijacione fibroze pljuvačnih žlezda, tj. kserostomije. Po sličnom modelu funkcionišu i kompjuterske metode za određivanje drugih potencijalnih komplikacija povezanih sa zračenjem kao što su osteoradioneleza, radijacijom izazvan miozitis, faringozofagusna stenoza, fibroza, limfedem, hipotireoza, glavobolje, kao i mogućnost sekundarnog karcinoma (28).

Rezultati retrospektivnih studija koje su radiološke CT snimke analizirale metodama dubokog učenja i neuronskim mrežama, a potom poredile rezultate računarskih algoritama sa intraoperativnim i histopatološkim nalazima limfonodusa koji su u toku onkološkog lečenja odstranjeni u toku disekcija vrata, pokazali su visoku dijagnostičku preciznost savremenih računarskih metoda (29). Sa slika kompjuterizovane tomografije vrata metodama dubokog učenja vršene su ekstrakcija, obrada i analiza kvantitativnih podataka i parametara teksturalne analize na osnovu koje su računarski algoritmi sa tačnošću od 85% do 99% mogli da odrede da li su limfni čvorovi patološki izmenjeni ili ne, kao i da odrede da li postoji ekstrakapsularno širenje (30-32). Ograničenja ovih studija ogledaju se, pored ostalog, i u činjenici da je od snimanja vrata kompjuterizovanom tomografijom do disekcije vrata kojom su limfni čvorovi uklanjani, a potom patohistološki analizirani, prošlo više nedelja, a ponekad i meseci, te je moguće da su se limfni čvorovi u međuvremenu patološki izmenili. U svakom slučaju, dopunska analiza i kvantifikacija parametara radioloških slika sofisticiranim računarskim algoritmima potencijalno predstavlja savremen i pouzdan metod za unapređenje preciznosti i tačnosti radiološke dijagnostike (33).

## Upotreba računarskih metoda u cilju analize teksture ćelija i tkiva

Jedna od naučnih oblasti sa najvećom ekspanzijom u medicini jeste upravo analiziranje slika zahvaljujući razvoju savremenih računarskih metoda koje sa uspehom mogu izvršiti kvantifikacije vezane za teksturu, homogenost, kompleksnost i druge parametre dvodimenzionalnog signala. Na polju patologije značajan napredak postignut je usvajanjem koncepta kompjuterske mikroskopije, tj. formiranjem digitalnih zapisa patohistoloških preparata i njihove analize primenom računarskih algoritama. Korišćenjem alata baziranih na AI, tj. mašinskom učenju i neuronskim mrežama, u mogućnosti smo da objektivizujemo i kvantifikujemo promene tkiva koje analiziramo. Podaci o histološkim i citološkim karakteristikama tkiva mogu se dobiti primenom algoritama koji su u mogućnosti da kvantifikuju diskretne promene u teksturi, tj. u teksturalnim obrascima digitalnih mikrografa. Digitalni mikrograf dobija se svetlosnom ili elektronskom mikroskopijom patohistoloških preparata i citoloških razmaza, a zatim se može obraditi kompleksnim algoritmima koji evaluiraju male promene u međućelijskoj interakciji i komunikaciji koje se odražavaju na citoarhitekturu tkiva, a koje nisu

uočljive konvencionalnim mikroskopskim metodama (34).

Poslednjih godina se razvijaju brojne inovativne računarske tehnike koje analiziraju i kvantifikuju promene u strukturi tkiva i ćelija. Jedna od takvih metoda je teksturalna analiza zasnovana na matrici simultanog pojavljivanja sivih vrednosti među različitim rezolucionim jedinicama. Tokom ove metode formira se specijalna matematička matrica intenziteta sivih vrednosti piksela, primenom takozvanog "Gray Level Co-occurrence Matrix" (GLCM) matematičkog algoritma (35). U GLCM algoritmu se svakoj individualnoj rezolucioj jedinici dodeljuje numerička vrednost, imajući u vidu intenzitet sive boje u 8-bitnom formatu. Pomoću GLCM algoritama moguće je kvantifikovati parametre tkivne i ćelijske strukture kao što su teksturalna homogenost, teksturalna uniformnost, kontrast i varijansa. Te promene kvantifikovane su pomoću GLCM parametara kao što su angularni drugi momenat, inverzni momenat razlike, GLCM korelacija i GLCM varijansa (36). Ovi parametri se računaju na osnovu matematičkih formula i potencijalno se mogu koristiti za merenje strukturne homogenosti i uniformnosti kako normalnog, tako i patološki izmenjenog tkiva. Postoje indicije da se ovi teksturalni indikatori mogu upotrebiti za detektovanje diskretnih promena u međućelijskoj interakciji i arhitekturi tkiva koje se ne mogu otkriti konvencionalnim mikroskopskim metodama ni od strane najiskusnijih patologa. Ovo je potencijalno od posebnog značaja u onkologiji, gde postoji moguća primena ove metode u razlikovanju malignih i benignih promena, što može biti od velike pomoći profesionalnom patologu i drugim lekarima prilikom donošenja definitivne dijagnoze. Studije su već ukazale da su GLCM parametri tkiva, ćelija i ćelijskih jedara potencijalno značajni indikatori programirane ćelijske smrti, starenja i drugih fizioloških i patoloških promena (37). Analiza parametara tkiva GLCM metodom dokazala je statistički značajnu razliku između GLCM parametara zdravog tkiva i tkiva planocelularnih karcinoma glave i vrata. Studije su ukazale da se na osnovu računarskih algoritama u pojedinim okolnostima može razlikovati benigno od malignog tkiva (24, 31, 38). U određenim studijama, preciznost razlikovanja ćelija kancera od zdravih ćelija iznosila je i 100% (31, 34). Međutim, iako GLCM analiza predstavlja obećavajuću metodu u dijagnostici karcinoma, postoje i određena ograničenja. Analiza teksture tkiva dobijenog biopsijom i patohistološkom obradom zahtevnija je od analize tkiva koje nije obrađeno zbog poremećaja citoarhitekture i nemogućnosti vizuelizacije određenih morfoloških aspekata tkiva. Osim toga, postoji varijabilnost u rezultatima GLCM kada se primenjuju različiti protokoli mikroskopije i histologije. Analiza tkiva obojenog različitim bojama može da pokaže različite rezultate u smislu prosečnih vrednosti parametara. Razlike u protokolima tokom mikroskopije i digitalne obrade slike (varijacije u kontrastu, ekspoziciji, ravnoteži bele boje) takođe mogu da utiču na dobijene rezultate. Takođe, postoji veliki broj različitih softverskih platformi za analizu GLCM koje daju različite rezultate vrednosti teksturalnih parametara kada se primenjuju na iste regije od interesa unutar mikrografa

(39). Važno je napomenuti i da koncept mašinskog učenja podrazumeva unose izuzetno velikog broja podataka radi treniranja algoritma, što studije čini teško izvodljivim (37).

Dosadašnji istraživački rad u ovoj oblasti ukazuje na činjenicu da primena savremenih računarskih tehnologija značajno smanjuje broj grešaka u dijagnostici i, samim tim, unapređuje efikasnost rada medicinskih službi (40). Ipak, apsolutno i nekritično oslanjanje na računarske tehnologije u medicini u pojedinim slučajevima može da dovede i do nepotpunih ili pogrešnih zaključaka. Da bi se računarski sistemi optimalno koristili, neophodno je da kliničari imaju određen stepen znanja i iskustva iz oblasti informacionih tehnologija. Nerazumevanje načina na koji funkcionišu algoritmi određene aplikacije može kao posledicu da ima netačnu interpretaciju dobijenih rezultata. Iz tog razloga neophodna je saradnja lekara sa stručnjacima iz oblasti računarskih tehnologija, tj. formiranje multidisciplinarnih timova.

## Zaključak

Dijagnostički pristupi bazirani na algoritmima veštačke inteligencije, mašinskog učenja i drugim računarskim metodama i modelima postepeno se implementiraju u proces donošenja medicinskih odluka, naročito u oblasti dijagnostike i lečenja onkoloških pacijenata. Njihove najveće prednosti su mogućnost analize velikog broja podataka u toku minimalnog vremenskog perioda, kao i objektivnost i nepristrasnost informacionih tehnologija u odnosu na nalaze i mišljenja različitih medicinskih eksperata. Primena algoritama mašinskog učenja predstavlja savremen, pouzdan i potpuno neinvazivan način da se uoče promene koje nisu vidljive konvencionalnim mikroskopskim metodama. Buduća multidisciplinarna istraživanja sa ciljem razvoja novih i inovativnih biosenzora za detekciju diskretnih morfoloških promena, karakterističnih za planocelularni karcinom larinksa, daće značajan doprinos unapređenju dijagnostike i lečenja u ovoj oblasti otorinolaringologije. Primena veštačke inteligencije i mašinskog učenja u budućnosti bi mogla da omogući kombinovanje različitih podataka dobijenih iz radioloških, endoskopskih i histoloških nalaza, što može značajno da poveća tačnost i preciznost dijagnoze, olakša proces odlučivanja o terapijskim mogućnostima i poboljša uspešnost onkološkog lečenja.

## Literatura

- Wang JY, Zhang QW, Wen K, Wang C, Ji X, Zhang L. Temporal trends in incidence and mortality rates of laryngeal cancer at the global, regional and national levels, 1990-2017. *BMJ Open*. 2021; 11(10):e050387.
- Lin C, Cheng W, Liu X, Li H, Song Y. The global, regional, national burden of laryngeal cancer and its attributable risk factors (1990-2019) and predictions to 2035. *Eur J Cancer Care*. 2022; 31(6):e13689.
- Mourad M, Jetmore T, Jategaonkar AA, Moubayed S, Moshier E, Urken ML. Epidemiological Trends of Head and Neck Cancer in the United States: A SEER Population Study. *J Oral Maxillofac Surg*. 2017; 75(12):2562-72.
- Dickstein DR, Lehrer EJ, Hsieh K, Hotca A, Jones BM, Powers A, et al. Management of Older Adults with Locally Advanced Head and Neck Cancer. *Cancers (Basel)*. 2022; 14(11):2809.
- Bhattacharyya S, Mandal S, Banerjee S, Mandal GK, Bhowmick AK, Murmu N. Cannabis smoke can be a major risk factor for early-age laryngeal cancer - a molecular signaling-based approach. *Tumour Biol*. 2015; 36(8):6029-36.
- Zidar N, Gale N. Cancer of the Larynx; Pathology and Genetics. In: Boffetta P, Hainaut P, editors. *Encyclopedia of Cancer*, 3rd ed. Academic Press: Elsevier; 2019. p.346-55.
- Marioni G, Marchese-Ragona R, Cartei G, Marchese F, Staffieri A. Current opinion in diagnosis and treatment of laryngeal carcinoma. *Cancer Treat Rev*. 2006; 32(7):504-15.
- Karatzanis AD, Psychogios G, Waldfahrer F, Kapsreiter M, Zenk J, Veegrakis GA, et al. Management of locally advanced laryngeal cancer. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014; 43(1):4.
- Huang Q, Hsueh C, Guo Y, Wu X, Li J, Zhou L. Lack of miR-1246 in small extracellular vesicle blunts tumorigenesis of laryngeal carcinoma cells by regulating Cyclin G2. *IUBMB Life*. 2020; 72(7):1491-503.
- Jovanović MB. Diagnosis of laryngeal carcinoma. *Med Pregl*. 2008; 61(11-12):591-5.
- Ahn D, Kwak JH, Lee GJ, Sohn JH. Ultrasonography for masses of the pharynx and larynx and assessment of laryngeal squamous cell carcinoma. *Auris Nasus Larynx*. 2022; 49(5):868-74.
- Joshi VM, Wadhwa V, Mukherji SK. Imaging in laryngeal cancers. *Indian J Radiol Imaging*. 2012; 22(3):209-26.
- Eckel HE, Simo R, Quer M, Odell E, Paleri V, Klussmann JP, et al. European Laryngological Society position paper on laryngeal dysplasia Part II: diagnosis, treatment, and follow-up. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2021; 278(6):1723-32.
- Sharaf K, Lechner A, Haider SP, Wiebringhaus R, Walz C, Kranz G, et al. Discrimination of cancer stem cell markers ALDH1A1, BCL11B, BMI-1, and CD44 in different tissues of HNSCC patients. *Curr Oncol*. 2021; 28(4):2763-74.
- Arutyunyan IV, Soboleva AG, Gordon KB, Kudashkina DS, Miroshnichenko DA, Polyakov AP, et al. Differential Markers of Subpopulations of Epithelial Cells of the Larynx in Squamous Cell Carcinoma. *Bull Exp Biol Med*. 2022; 173(4):553-9.
- Yi CH, Jim Zhai Q, Wang BY. Updates on immunohistochemical and molecular markers in selected head and neck diagnostic problems. *Arch Pathol Lab Med*. 2017; 141(9):1214-35.
- Khan SU, Islam N, Jan Z, Haseeb K, Ali Shah SI, Hanif M. A machine learning-based approach for the segmentation and classification of malignant cells in breast cytology images using gray level co-occurrence matrix (GLCM) and support vector machine (SVM). *Neural Comp & Applic*. 2022; 34:8365-72.
- Haenlein M, Kaplan A. A brief history of artificial intelligence: on the past, present and future of artificial intelligence. *Calif Manage Rev*. 2019; 61(4):5-14.
- Bassani S, Santonicco N, Eccher A, Scarpa A, Vianini M, Brunelli M, et al. Artificial intelligence in head and neck cancer diagnosis. *J Pathol Inform*. 2022; 13:100153.
- Alsuliman T, Humaidan D, Sliman L. Machine learning and artificial intelligence in the service of medicine: Necessity or potentiality? *Curr Res Transl Med*. 2020; 68(4):245-51.
- Fang SH, Tsao Y, Hsiao MJ, Chen JY, Lai YH, Lin FC, et al. Detection of Pathological Voice Using Cepstrum Vectors: A Deep Learning Approach. *J Voice*. 2019; 33(5):634-41.
- Song CI, Ryu CH, Choi SH, Roh JL, Nam SY, Kim SY. Quantitative evaluation of vocal-fold mucosal irregularities using GLCM-based texture analysis. *Laryngoscope*. 2013; 123(11):E45-E50.
- Crowson MG, Ranisau J, Eskander A, Babier A, Xu B, Kahmke RR, et al. A contemporary review of machine learning in otolaryngology-head and neck surgery. *Laryngoscope*. 2020; 130(1):45-51.
- Mahmood H, Shaban M, Rajpoot N, Khurram SA. Artificial Intelligence-based methods in head and neck cancer diagnosis: an overview. *Br J Cancer*. 2021; 124(12):1934-40.
- Mirestean CC, Pagute O, Buzea C, Iancu RI, Iancu DT. Radiomic Machine Learning and Texture Analysis - New Horizons for

- Head and Neck Oncology. *Maedica (Bucur)*. 2019; 14(2):126-30.
26. Iliadou V, Kakkos I, Karaikos P, Kouloulis V, Platoni K, Zygianni A, et al. Early Prediction of Planning Adaptation Requirement Indication Due to Volumetric Alterations in Head and Neck Cancer Radiotherapy: A Machine Learning Approach. *Cancers (Basel)*. 2022; 14(15):3573.
  27. Tanaka S, Kadoya N, Sugai Y, Umeda M, Ishizawa M, Katsuta Y, et al. A Deep Learning-Based Radiomics Approach to Predict Head and Neck Tumor Regression for Adaptive Radiotherapy. *Sci Rep*. 2022; 12:8899.
  28. Devakumar D, Sunny G, Sasidharan BK, Bowen SR, Nadaraj A, Jeyseelan L, et al. Framework for Machine Learning of CT and PET Radiomics to Predict Local Failure after Radiotherapy in Locally Advanced Head and Neck Cancers. *J Med Phys*. 2021; 46(3):181-8.
  29. Giannitto C, Mercante G, Ammirabile A, Cerri L, De Giorgi T, Lofino L, et al. Radiomics-based machine learning for the diagnosis of lymph node metastases in patients with head and neck cancer: Systematic review. *Head Neck*. 2023; 45(2):482-91.
  30. Sheikh K, Lee SH, Cheng Z, Lakshminarayanan P, Peng L, Han P, et al. Predicting acute radiation induced xerostomia in head and neck Cancer using MR and CT Radiomics of parotid and submandibular glands. *Radiat Oncol*. 2019; 14(1):131.
  31. Santer M, Kloppenburg M, Gottfried TM, Runge A, Schmutzhard J, Vorbach SM, et al. Current Applications of Artificial Intelligence to Classify Cervical Lymph Nodes in Patients with Head and Neck Squamous Cell Carcinoma - A Systematic Review. *Cancers (Basel)*. 2022; 14(21):5397.
  32. Chen L, Dohopolski M, Zhou Z, Wang K, Wang R, Sher D, et al. Attention Guided Lymph Node Malignancy Prediction in Head and Neck Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2021; 110(4):1171-9.
  33. Chen L, Zhou Z, Sher D, Zhang Q, Shah J, Pham NL, et al. Combining many objective radiomics and 3D convolutional neural network through evidential reasoning to predict lymph node metastasis in head and neck cancer. *Phys Med Biol*. 2019; 64(7):075011.
  34. Kann BH, Aneja S, Loganadane GV, Kelly JR, Smith SM, Decker RH, et al. Pretreatment Identification of Head and Neck Cancer Nodal Metastasis and Extranodal Extension Using Deep Learning Neural Networks. *Sci Rep*. 2018; 8(1):14036.
  35. Chinnery T, Arifin A, Tay KY, Leung A, Nichols AC, Palma DA, et al. Utilizing Artificial Intelligence for Head and Neck Cancer Outcomes Prediction From Imaging. *Can Assoc Radiol J*. 2021; 72(1):73-85.
  36. Pantic I, Pantic S, Paunovic J, Perovic M. Nuclear entropy, angular second moment, variance and texture correlation of thymus cortical and medullar lymphocytes: grey level co-occurrence matrix analysis. *An Acad Bras Cienc*. 2013; 85(3):1063-72.
  37. Pantić I, Paunović Pantić J, Radojević-Škodrić S. Application of fractal and textural analysis in medical physiology, pathophysiology and pathology. *Medicinska istraživanja*. 2022; 55(3):43-51.
  38. Valjarević S, Jovanovic MB, Miladinovic N, Cumic J, Dugalic S, Corridon PR, et al. Gray-Level Co-occurrence Matrix Analysis of Nuclear Textural Patterns in Laryngeal Squamous Cell Carcinoma: Focus on Artificial Intelligence Methods. *Microsc Microanal*. 2023; 29(3):1220-7.
  39. Pantic I, Petrovic D, Paunovic J, Vucevic D, Radosavljevic T, Pantic S. Age-related reduction of chromatin fractal dimension in toluidine blue - stained hepatocytes. *Mech Ageing Dev*. 2016; 157:30-4.
  40. Shen Y, Shamout FE, Oliver JR, Witowski J, Kannan K, Park J, et al. Artificial intelligence system reduces false-positive findings in the interpretation of breast ultrasound exams. *Nat Commun*. 2021; 12(1):5645.