

## НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

**Предмет:** Подобност теме и кандидата **Николе Рељина** за израду докторске дисертације

Одлуком Изборног и Наставно-научног већа Електротехничког факултета Универзитета у Београду бр. 768, од 05.11.2013. године, именовани смо за чланове Комисије за оцену подобности теме и кандидата **Николе Рељина**, дипломираног инжењера, за израду докторске дисертације и научне заснованости теме **„Аутоматско одређивање статуса рецептора хуманог епидермалног фактора раста (HER2) на основу анализе снимака са флуоресцентног микроскопа“**.

На основу материјала приложеног уз Захтев кандидата, Комисија подноси следећи

## ИЗВЕШТАЈ

### 1. Подаци о кандидату

#### 1.1. Биографски подаци и подаци о школовању

Никола Б. Рељин је рођен у Београду 26.08.1977. године где се школовао. Завршио је Математичку гимназију у Београду 1996. године. Дипломирао је на Електротехничком факултету (ЕТФ) Универзитета у Београду по програму петогодишњих студија, на Одсеку за електронику, телекомуникације и аутоматику – Смер за телекомуникације, 2006. године, са средњом оценом студија 8.07 и темом дипломског рада „Претраживање великих база слика применом информационих система“. Докторске студије на Електротехничком факултету Универзитета у Београду, модул Телекомуникације, уписао је 2007. године, где је положио све испите предвиђене наставним планом и програмом са средњом оценом 10,0.

Паралелно са основним и средњим образовањем завршио је основну музичку школу и три разреда средње музичке школе „Станковић“ у Београду, 1995. године. Похађао је и завршио курс *CISCO CNNA*, ниво 1-3, 2006. године.

## Запослење и стручне активности

Током 2001/02 радио је као студент-демонстратор у лабораторији за Општу електротехнику ЕТФ-а у Београду. У школској 2002/03 је радио као професор информатике и програмирања, а 2005/06 као професор акустике, у средњој музичкој школи „Коста Михајловић“ у Земуну.

Од 2003. до 2006. године радио је у организацији *TMS Project*, из Београда, као пројектни инжењер телекомуникација, на пословима развоја, инсталирања и одржавања мултимедијалне и ТВ опреме, претежно за сателитску ТВ Црне Горе.

Током 2006. године радио је у организацији Крстарица д.о.о., из Београда, затим у организацији *Yellow Pages* (2006-07), из Београда, и у организацији *Prodide Co.*, као развојни веб програмер и програмер база података. Поред стандардних програмских језика користи и следеће језике: PHP, Java, C/C++, C#, ASP.NET, Pascal, Visual Basic, Perl, као и SQL и NoSQL базе података.

Од 2007. године запослен је у Високој школи струковних студија за информационе и комуникационе технологије, у Београду, као асистент у настави, за више предмета из области програмирања и рачунарске технике.

## Награде

Освојио је прву награду на Такмичењу младих програмера, у организацији Центра за перманентно образовање „Винча“, Београд, 1994, као и неколико награда за креирање веб страна у периоду 1999-2006.

Носилац је дипломе „Никола Тесла“ за Физику и дипломе „Михајло Петровић-Алас“ за Математику, 1992.

На Међународном такмичењу клавира (у категорији А) на *Concorso Internazionale Pianistico*, у Италији, Cava de' Tirreni, Salerno, 1990, освојио је четврту награду.

Освојио је прву награду (у такмичењу клавира) на 33. фестивалу музичких школа Србије у Пријепољу, 1989. године

### 1.2. Стечено научноистраживачко искуство

Докторске студије модула Телекомуникације, на ЕТФ-у у Београду, уписао је у пролећном семестру школске 2007/08 године. На основу молбе кандидата одобрено је мировање студија за школску 2011/12 годину. Све предвиђене испите (Обрада слике, Обрада мултимедијалних сигнала, Дигитална обрада сигнала, Линеарне и нелинеарне методе анализе сигнала, Неуралне мреже, Индексирање и претраживање мултимедијалних садржаја, Акустика просторија, Акустички дизајн просторија, Комуникологија) кандидат је положио са највишом оценом. Средња оцена студија је 10,00.

Никола Рељин је сарадник Лабораторије за дигиталну обраду слике, телемедицину и мултимедију (IPTM = *Image Processing Telemedicine and Multimedia*) на ЕТФ-у у Београду од 1997. године. Суделовао је у више пројеката.

Значајнији пројекти који су у вези предложене докторске дисертације су:

1. Европски пројекат COST 292 “Semantic Multimodal Analysis of Digital Media” (2004-2008), где је као члан Радне групе 5 радио на индексирању и претраживању великих база дигиталних слика и учествовао у међународном такмичењу TRECVID 2007, <http://www-nlpir.nist.gov/projects/tvpubs/tv.pubs.org.html>, као члан заједничке екипе ЕТФ-а у Београду, Универзитета *Queen Mary*, из Лондона, и Института за информатику и телематику (ITI), из Солуна, на задатку интерактивног претраживања великих база слика, што је описано у раду: Q. Zhang et al. “The COST292 experimental framework for TRECVID 2007”, NIST, TRECVID, 2007,

<http://www-nlpir.nist.gov/projects/tvpubs/tv7.papers/cost292.pdf>,

као и у раду, *Proc. Workshop on Semantic Multimodal Analysis of Digital Media*, COST 292, pp. 97-112, Lyon, France, Nov. 28, 2008

2. Међународна сарадња лабораторије *IPTM* са ЕТФ-а и Департмана за патологију центра за канцер из Познања, Пољска на пројекту "FISH images (HER2) analysis" (2009).
3. Иновациони пројекат „Развој система за дигитализацију медицинских снимака, архивирање у бази података, и претраживање базе података“, број 451-01-00065/2008-01/105 код Министарства за науку и технолошки развој Републике Србије (2008-2010).

Члан је међународног удружења електро- и електронских инжењера (*IEEE*) од 1998. године.

Никола Релјин је своје истраживање усмерио у неколико праваца: Анализа и обрада медицинских сигнала и слика, Обрада мултимедијалних сигнала, Индексирање и претраживање великих база слика, Информационе и комуникационе технологије, Апликативни софтвер, Web сервиси и програмирање.

До сада је као први аутор или коаутор објавио 18 радова који су претежно (15 радова) у вези предложене дисертације, од тога 1 у часопису са СЦИ листе, 1 у међународној монографији, 3 рада у зборницима међународних конференција, 1 рад у домаћем часопису и 12 радова у зборницима домаћих научних скупова. То су следећи радови:

Рад у часопису са СЦИ листе (катеорија M23):

1. G. Zajić, N. Kojić, V. Radosavljević, M. Rudinac, S. Rudinac, **Nikola Reljin**, I. Reljin, B. Reljin, "Accelerating of image retrieval in CBIR system with relevance feedback", *EURASIP Journal of Signal Processing*, Volume 2007 (2007), Article ID 62678, Open access, **IF 1.055 in 2008**. pp. 13 pages

Рад у међународној монографији (M14):

1. B. Reljin, G. Zajic, **Nikola Reljin**, I. Reljin, "Adaptive clustering of image database (ACID) as an efficient tool for improving retrieval in a CBIR system", Part in a textbook *Perspectives on Digital Pathology: Results on the COST Action IC 0604 EUROTELEPATH*, Marcial Garcia-Rojo, Bernd Blobel, Arvydas Laurinavicius (Eds), IOS Press, Series: Studies in Health Technology and Informatics, Vol. 179, ISBN 978-1-61499-085-7 (print), 978-1-61499-086-4 (online), pp. 172-183, 2012, <http://www.ebooks.iospress.nl/publication/22019>

Радови у зборницима међународних конференција (M33):

1. G. Zajić, N. Kojić, **Nikola Reljin**, B. Reljin, „Experiment with reduced feature vector in CBIR system with relevance feedback“, in *Proc. 5th IET Visual Information Engineering 2008 Conference (VIE'08)*, Xi'an, China, 29 July – 01 Aug, 2008, ISSN 0537-9989, pp. 176-181
2. G. Zajić, N. Kojić, **Nikola Reljin**, B. Reljin, "Statistical analysis of feature vector relevance in CBIR system", in *Proc. 18<sup>th</sup> Int. Scientific Conf. on Information, Communication and Energy Systems and Technologies ICEST 2008*, Vol. I, Nish (Serbia), June 25-27, 2008, pp. 117-120
3. M. Jankovic, G. Zajic, V. Radosavljevic, N. Kojic, **Nikola Reljin**, M. Rudinac, S. Rudinac, B. Reljin, "Minor component analysis (MCA) applied to image classification in CBIR system", in *Proc. 8<sup>th</sup> Conf. NEUREL-2006*, <http://neurel.etf.bg.ac.yu>, Belgrade, Serbia, Sept. 25-27, 2006. pp. 11-16

Рад у домаћем часопису (M52):

1. S. Čabarkapa, G. Zajić, M. Pavlović, N. Slavković, **Nikola Reljin**, M. Kragović, „System for digitalization of medical images based on DICOM standard“, *Serbian Journal of Electrical Engineering*, 2009, Vol. 6, No. 3, pp. 409-418.

Радови у зборницима домаћих научних скупова (M63):

1. M. Slavković, M. Paskas, D. Jevtić, B. Reljin, **Nikola Reljin** "Automatizovani algoritam za obradu FISH slika", in *Proc. 19<sup>th</sup> Conf. TELFOR 2011*, Beograd, Srbija, 22-24. Nov., 2011, pp. 623-626

2. **Nikola Reljin**, B. Reljin, „Određivanje statusa HER2/neu na osnovu FISH snimaka“, *17. konferencija YUINFO 2011*, Kopaonik, 6-9. mart 2011, ISSN 978-1-4577-1498-6, <http://www.e-drustvo.org/proceedings/YuInfo2011/html/pdf/265.pdf>, 5 strana
3. **Nikola Reljin**, B. Reljin, „Segmentacija masa u digitalnom mamogramu“, *16. konferencija YUINFO 2010*, Kopaonik, 3-6. mart 2010, <http://www.e-drustvo.org/proceedings/YuInfo2010/html/pdf/116.pdf>, 5 strana
4. **Nikola Reljin**, P. Dejanović, „Računarski sistem za segmentaciju objekata u digitalnom mamogramu“, *15. konferencija YUINFO 2009*, Kopaonik, 8-11. mart 2009, ISBN: 978-86-85525-04-9, <http://www.e-drustvo.org/proceedings/YuInfo2009/html/pdf/195.pdf>, 5 strana
5. G. Zajić, M. Kragović, N. Kojić, S. Čabarkapa, **Nikola Reljin**, M. Pavlović, N. Slavković, „Sistem za digitalizaciju, arhiviranje i pretragu medicinskih slika“, *15. konferencija YUINFO 2009*, Kopaonik, 8-11. mart 2009, <http://www.e-drustvo.org/proceedings/YuInfo2009/html/pdf/135.pdf>, ISBN: 978-86-85525-04-9, 4 strane
6. S. Čabarkapa, G. Zajić, M. Pavlović, N. Slavković, **Nikola Reljin**, M. Kragović, „Sistem za digitalizaciju medicinskih snimaka zasnovan na DICOM standardu“, *Zbornik konf. ETRAN*, 2009, Vrnjačka Banja, 15-18. juni, 2009, pp. EK2.9-1-4.
7. N. Slavković, **Nikola Reljin**, M. Pavlović, N. Kojić, S. Čabarkapa, G. Zajić, M. Kragović, "Implementacija web orijentisanog servisa za obradu medicinskih snimaka", *Konferencija INFOTEH 2009*, Jahorina, 18-20. mart 2009. ISBN-99938-624-2-8, Vol. 8, p. 761-764
8. **Nikola Reljin**, N. Reljin, G. Zajić, V. Đorđević, "Pretraživanje audio baze korišćenjem wavelet deskriptora" *Zbornik 14. konf. YUINFO 2008*, Kopaonik, 9-12. mart, 2008, <http://www.e-drustvo.org/proceedings/YuInfo2008/html/pdf/183.pdf>, 5 strana
9. G. Zajić, N. Kojić, V. Radosavljević, S. Rudinac, M. Rudinac, **Nikola Reljin**, B. Reljin, „Sistem za pretraživanje prethodno klasifikovanih baza slika“, *14. konferencija TELFOR 2006*, Beograd, 21-23 novembar, 2006, str. 478-481
10. S. Rudinac, M. Rudinac, G. Zajić, N. Kojić, V. Radosavljević, **Nikola Reljin**, I. Reljin, „Traženje slika sa željenim objektom primenom CBIR sistema“, *14 Konferencija TELFOR 2006*, Beograd, 21-23 novembar, 2006, str. 482-485.
11. N. Reljin, V. Đorđević, **Nikola Reljin**, „Označavanje i pretraživanje audio baze korišćenjem wavelet deskriptora i neuralne mreže“, *Zbornik 50. konf. ETRAN*, Sveska 1, Beograd, 6-9 juni, 2006, str. 148-151
12. V. Zdravković, **Nikola Reljin**, "Virtuelni roman", *Zbornik skupa Informacione tehnologije*, IT'98, Žabljak, mart, 1998, str. 328-330

Пет радова Николе Рељина су цитирана 16 пута (9 пута од стране других аутора и 7 пута од стране коаутора), и то:

Рад:

M. Jankovic, G. Zajic, V. Radosavljevic, N. Kojic, **Nikola Reljin**, M. Rudinac, S. Rudinac, B. Reljin, "Minor Component Analysis (MCA) Applied to Image Classification in CBIR System", in *Proc. 8<sup>th</sup> Conf. NEUREL-2006*, <http://neurel.etf.bg.ac.yu>, Belgrade, Serbia, Sept. 25-27, 2006. pp. 11-16.

је цитиран 7 пута (4 пута од стране других аутора), у радовима:

1. Jun Ding, "Study on Bias Factors Filtering for NMR-based Metabolomics," Master Thesis, Xiamen University, November 2012, Xiamen, Fujian Province, P. R. China
2. P. D. Pardhi, P. L. Paikrao, D. S. Chaudhari, "Introduction to Query Techniques for Large CBIR Systems," *International Journal of Soft Computing and Engineering (IJSCE)*, ISSN: 2231-2307, Volume-2, Issue-1, March 2012
3. V. Yunita, Y. Herdiyeni, "Klasifikasi Citra Menggunakan Metode Minor Component Analysis pada Sistem Temu Kembali Citra," *Jurnal Ilmiah Ilmu Komputer*, (IPB, Bogor Agricultural University, Indonesia), Vol 8, No 2, 2010.
4. I. Juniawan, "Text Document Classification with Minor Component Analysis," *UT - Computer Science*, (IPB, Bogor Agricultural University, Indonesia), 2009, <http://repository.ipb.ac.id/handle/123456789/13007>
5. B. Reljin, „Brief review of COST Action 292 activities“, in *Proc. 9th Symposium on Neural Network Applications in Electrical Engineering*, NEUREL 2008, pp. 3-6, Belgrade (Serbia), Sept. 25-27, 2008.
6. Stevan Rudinac, Marija Ušćumlić, Maja Rudinac, Goran Zajić, Branimir Reljin, "Global image search vs. regional search in CBIR systems", in *Proc. Conf. WIAMIS 2007*, pp. 001-004, June 2007, Santorini, Greece.
7. Stevan Rudinac, Goran Zajić, Marija Ušćumlić, Maja Rudinac, Branimir Reljin "Comparison of CBIR Systems with Different Number of Feature Vector Components", in *Proc. 2nd Int. Workshop on Semantic Media Adaptation and Personalization*, SMAP 2007, pp. 199-204, London, United Kingdom, December 17-18, 2007

Рад:

G. Zajić, N. Kojić, V. Radosavljević, M. Rudinac, S. Rudinac, **Nikola Reljin**, I. Reljin, B. Reljin, „[Accelerating of Image Retrieval in CBIR System with Relevance Feedback](#)”, *EURASIP Journal of Signal Processing*, Volume 2007 (2007), Article ID 62678, 13 pages.

је цитиран 5 пута (2 пута од стране других аутора), у радовима:

1. C. G. Reddy, GR Babu, PVD Somasekhar, "Content Based Image Retrieval Using 2DPCA", *International Journal of Applied Engineering Research*, ISSN 0973-4562, Volume 5, Number 2 (2010), pp. 195–204, India, 2010
2. T. Vahitov, "Adaptive Fusion of Image Search Results Based on Content", *Scientific Journal "Stochastic Optimisation in Informatics"*, Saint Petersburg State University, Vol. 3, 2007, pp 97-107. (Вахитов А. Т. "Адаптивное слияние результатов поиска изображений по содержанию," Научный журнал "Стохастическая оптимизация в информатике", Санкт-Петербургский государственный университет, 2007. Вып. 3. С. 97-107.)
3. V. Radosavljević, N. Kojić, G. Zajić, B. Reljin, "The use of unlabeled data in image retrieval with relevance feedback", in *Proc. 9<sup>th</sup> Symp. NEUREL-2008*, <http://neurel.etf.bg.ac.yu>, pp. 21-26, Belgrade, Serbia, Sept. 25-27, 2008
4. B. Reljin, „Brief review of COST Action 292 activities“, in *Proc. 9th Symposium on Neural Network Applications in Electrical Engineering*, NEUREL 2008, pp. 3-6, Belgrade (Serbia), Sept. 25-27, 2008
5. Stevan Rudinac, Goran Zajić, Marija Ušćumlic, Maja Rudinac, Branimir Reljin "Comparison of CBIR Systems with Different Number of Feature Vector Components", in *Proc. 2nd Int. Workshop on Semantic Media Adaptation and Personalization*, SMAP 2007, pp. 199-204, London, United Kingdom, December 17-18, 2007

Рад:

G. Zajić, N. Kojić, **Nikola Reljin**, B. Reljin, „Experiment with reduced feature vector in CBIR system with relevance feedback”, in *Proc. 5th IET Visual Information Engineering 2008 Conference (VIE'08)*, Xi'an, China, 29 July – 01 Aug, 2008, ISSN 0537-9989, pp. 176-181

је цитиран у:

1. IG Olaizola, M Quartulli, J Florez, B Sierra, "Trace transform based method for color image domain identification." *arXiv preprint arXiv:1208.3901* (2012)

Рад:

Slobodan Čabarkapa, Goran Zajić, Milan Pavlović, Nikola Slavković, **Nikola Reljin**, Milanko Kragović, „System for digitalization of medical images based on DICOM standard”, *Serbian Journal of Electrical Engineering*, 2009, Vol. 6, No. 3, pp. 409-418

је цитиран у:

1. O. M. Olaniyi, O. Adebayo, R. Jane. "Development of an Electronic Medical Image Archiving System for Health Care in Nigeria." *International Journal of Computer and Information Technology (IJCIT)*, vol. 2, iss. 4, Paper 020425. (<http://ijcit.com/archives/volume2/issue4/Paper020425.pdf>)
2. A. Sagi, A. Sabo, B. Kuljic, and T. Szakall. "Challenges of implementation of intelligent information systems in transforming the healthcare system in the Republic of Serbia." In *Computational Intelligence and Informatics (CINTI), 2012 IEEE 13th International Symposium on*, pp. 289-292. IEEE, 2012

Рад:

**Nikola Reljin**, B. Reljin, „Određivanje statusa HER2/neu na osnovu FISH snimaka“, *17. konferencija YUINFO 2011*, Kopaonik, 6-9. mart 2011, ISSN 978-1-4577-1498-6, <http://www.e-drustvo.org/proceedings/YuInfo2011/html/pdf/265.pdf>, 5 strana

је самоцитиран у раду:

1. M. Slavković, M. Paskaš, D. Jevtić, B. Reljin, Nikola Reljin “Automatizovani algoritam za obradu FISH slika”, in *Proc. 19. Conf TELFOR*, pp. 623-626, Beograd, Srbija, 22-24. Nov., 2011

### 1.3. Оцена подобности кандидата за рад на предложеној теми

Никола Рељин се својим досадашњим радом показао успешним како у стручном и инжењерском домену, тако и на научном пољу. Поседује велико практично искуство као и научне радове који су у директној или посредној вези са предложеном темом докторске дисертације, а који су изазвали пажњу научне и стручне јавности и цитирани су више пута. Својим досадашњим радом и резултатима кандидат је показао да може самостално да се бави истраживањем, тако да је испунио све услове који га квалификују да приступи изради предложене докторске дисертације.

## 2. Предмет и циљ истраживања

Предмет истраживања су анализа, обрада и класификација дигиталних снимака ткива са флуоресцентног микроскопа. Циљ истраживања је развој објективне методе за одређивање HER2 позитивности на основу аутоматске анализе снимака са флуоресцентног микроскопа, што је од изузетног значаја за успешну терапију неких врста канцера, посебно канцера дојке.

У данашње време канцер је други по реду узрочник смрти, одмах иза кардиоваскуларних болести, посебно у развијеним и средње развијеним земљама. Од свих канцера, рак дојке је најзаступљенији (23%), са стопом смртности од 14%, према подацима Светске здравствене организације (WHO, <http://www.who.int/gho/en/>). Рано откривање канцера је од суштинског значаја за успешност лечења и преживљавања.

Здрава ћелија дојке има две копије протеина (гена) познатог као *рецептор хуманог епидермалног фактора раста 2*, HER2 (*Human Epidermal growth factor Receptor 2*), локализована на центромеру хромозома 17 (CEP-17). Овај ген шаље сигнале ћелијама и утиче на њихов раст и деобу. Код канцера дојке у око 25% случајева се у ћелијама појављује абнормално висок износ гена HER2 (што је познато као HER2 појачање) што утиче на неконтролисан раст и деобу ћелија, те настаје тумор. HER2 позитивни тумори су, уобичајено, веома агресивни, брзо напредују, и са фаталним су исходом. Срећна околност је та да је, релативно скоро, пронађено хуманизовано антитело против HER2, познато као *Herceptin* (или *Trastuzumab*), које активира имуни одговор организма и утиче на смањење раста тумора. Терапија *Herceptin*-ом се показала успешном код жена са HER2 позитивним канцером дојке, чак и у поодмаклом стадијуму. Међутим, терапија *Herceptin*-ом је строго усмерена само на случајеве са доказаним HER2 појачањем, а има изузетно изражена нежељена дејства ако се неадекватно користи. Стога је од великог значаја тачно одређивање HER2 позитивности. Постоји неколико техника за одређивање HER2 позитивности, а као прецизна објективна метода данас се користи техника позната као FISH (*Fluorescence In Situ Hybridization*). Додавањем специјалних маркера који се везују за делове ћелија, применом технике флуоресцентне микроскопије, HER2 гени и центромери хромозома CEP-17 се у препарату виде као црвене односно зелене тачке, респективно. У конвенционалној анализи, лекар-патолог посматра микроскопски узорак, проналази јасно диференцирана једра (препоруча је да их има 40-60), броји у њима црвене и зелене тачке и тражи средњу вредност односа обојених тачака HER2/CEP-17. Узорци се класификују као *HER2 позитивни* (за однос HER2/CEP-17 већи од 2.2), *негативни* (за однос мањи од 1.8), и *сумњиви* (ако је однос између 1.8 и 2.2), у ком случају се захтевају додатна испитивања. Мануелно бројање црвених и зелених тачака унутар диференцираних једара је субјективан, дуготрајан и заморан процес за лекара. Методама дигиталне обраде слике и машинског одлучивања се овај поступак може аутоматизовати и објективизовати, што јесте предмет истраживања у овој дисертацији.

При одређивању HER2 позитивности, без обзира да ли се примењује мануелна или аутоматизована метода, јавља се више проблема. Пре свега, микроскопски узорци ткива су коначне дебљине (око 2-4 микрометра) тако да у посматраном узорку долази до преклапања једара што отежава проналажење јасно диференцираних једара. Затим, услед коначне дебљине узорка и неуниформне густине ткива препарата, долази до разлике у осветљености делова препарата, као и до замрљаности снимка, што, такође, отежава диференцијацију једара и разликовање црвених, односно, зелених тачака у видном пољу микроскопа, те су њихова сегментација и бројање отежани. Уједно, зависно од врсте маркера, припреме препарата, и способности везивања маркера за протеине, узорци могу имати разнолик колор садржај, што изазива додатне тешкоће у сегментацији једара и разликовању црвених и зелених тачака. Лекари, на основу искуства, успевају да евалуирају и такве (нетипичне) случајеве, али за машинско (аутоматско) читавање, ово представља велики проблем.

При изради ове докторске дисертације полазни библиографски извори су:

1. Francesco Raimondo, Marios A. Gavrielides, Georgia Karayannopoulou, Kleoniki Lyroudia, Ioannis Pitas, and Ioannis Kostopoulos, "Automated Evaluation of Her-2/neu Status in Breast Tissue From Fluorescent *In Situ* Hybridization Images", *IEEE Trans. Image Processing*, Vol. 14, No. 9, Sept. 2005, pp. 1288-1299.
2. Shishir Shah, "Image enhancement for increased dot-counting efficiency in FISH", *Journal of Microscopy*, Vol. 228, Pt 2 2007, pp. 211–226
3. Yousef Al-Kofahi, Dirk Pad\_eld, and Antti Seppo, "An Automated Algorithm for Cell-Level FISH Dot Counting", *Proc. of SPIE* Vol. 8669, 2013, pp. 866903-1-866903-8
4. Michael Bilous, Mitch Dowsett, Wedad Hanna, Jorma Isola, Annette Lebeau, Aberlardo Moreno, Frédérique Penault-Llorca, Josef Rüschoff, Gorana Tomasic, Marc van de Vijver, „Current Perspectives on HER2 Testing: A Review of National Testing Guidelines“, *Modern Pathology*, 2003;16(2), 173–182
5. Lerner B, Clocksin WF, Dhanjal S, Hulten MA, Bishop CM. Feature representation and signal classification in fluorescence in-situ hybridization image analysis. *IEEE Trans Syst Man Cybern A: Syst Human* 2001;31:655–665
6. Lerner B, Koushnir L, Yeshaya J. Segmentation and classification of dot and non-dotlike fluorescence in situ hybridization signals for automated detection of cytogenetic abnormalities. *IEEE Trans Info Tech Biomed* 2007;11:443–449
7. Christos Sagonas, Ioannis Marras, Ioannis Kasampalidis, Ioannis Pitas, Kleoniki Lyroudia, Georgia Karayannopoulou, "FISH image analysis using a modified radial basis function network", *Biomedical Signal Processing and Control* 8 (2013) 30–40
8. H. Masmoudi, S. Hewitt, N. Petrick, K. Myers, M. Gavrielides, Automated quantitative assessment of her-2/neu immunohistochemical expression in breast cancer, *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 28 (6) (2009) 916–925
9. Tony F. Chan and Luminita A. Vese, "Active Contours Without Edges", *IEEE Trans. Image Processing*, Vol. 10, No. 2, February 2001, 266-277
10. Maksimović, R., Stanković, S. S., Milovanović, D. "Computed tomography image analysis: 3D reconstruction and segmentation applying active contour models - snakes", *International Journal of Medical Informatics*, No. 58-59, pp. 29-37, 2000
11. Pejnović, P., Marković, M. and Stanković, S.: "Shape classification by moment invariants and autoregressive modeling", *International Journal on Pattern Recognition and Artificial Intelligence*, Vol. 15, No. 2, pp. 311-327, 2001
12. B. Reljin, M. Paskas, I. Reljin, K. Konstanty, "Breast cancer evaluation by fluorescent dot detection using combined mathematical morphology and multifractal techniques", *Diagnostic Pathology*, Vol. 6 (S1): S21, 2011, pp. 1-6
13. Nikola Reljin, B. Reljin, „Određivanje statusa HER2/neu na osnovu FISH snimaka“, 17. konferencija YUINFO 2011, Kopaonik, 6-9. mart 2011, ISSN 978-1-4577-1498-6, <http://www.e-drustvo.org/proceedings/YuInfo2011/html/pdf/265.pdf>, 5 strana
14. M. Slavković, M. Paskaš, D. Jevtić, B. Reljin, Nikola Reljin "Automatizovani algoritam za obradu FISH slika", in *Proc. 19<sup>th</sup> Conf. TELFOR 2011*, Beograd, Srbija, 22-24. Nov., 2011, pp. 623-626
15. N. Slavković, Nikola Reljin, M. Pavlović, N. Kojić, S. Čabarkapa, G. Zajić, M. Kragović, "Implementacija web orijentisanog servisa za obradu medicinskih snimaka", *Konferencija INFOTEH 2009*, Jahorina, 18-20. mart 2009. ISBN-99938-624-2-8, Vol. 8, p. 761-764
16. Nikola Reljin, P. Dejanović, „Računarski sistem za segmentaciju objekata u digitalnom mamogramu“, 15. konferencija YUINFO 2009, Kopaonik, 8-11. mart 2009, ISBN: 978-86-85525-04-9, <http://www.e-drustvo.org/proceedings/YuInfo2009/html/pdf/195.pdf>, 5 strana

### 3. Полазне хипотезе

Ова дисертација се бави проучавањем могућности аутоматске евалуације HER2 позитивности, на основу метода дигиталне обраде слике, адаптивног процесирања и машинске класификације узорака. Метода треба да је применљива у општем случају, дакле, без обзира на доминантну колор структуру добијених FISH снимка до које долази услед различитог везивања маркера за протеине. За аутоматску евалуацију HER2 позитивности неопходно је решавање неколико фундаменталних проблема. Најпре, потребно је у снимку извршити сегментацију делова који могу представљати једра. Међу тим кандидатима треба извршити класификацију и одбацили делове који не задовољавају морфолошки критеријум, дакле, треба извршити диференцијацију сегментираних делова на оне који морфолошки

одговарају једрима и остале, а потом селектовати црвене и зелене тачке унутар тако диференцираних једара, пребројати их и одредити њихов однос, тј. одредити HER2 позитивност.

Уобичајена метода евалуације HER2 позитивности је мануелна када лекар-патолог посматра препарат, визуелно бира једра од интереса, у њима проналази црвене и зелене тачке, броји те тачке и тражи њихов однос. Поступак је субјективан, дуготрајан и заморан. Могућа је и полуаутоматска евалуација која подразумева полазну аутоматску сегментацију снимка и издвајање делова који могу представљати једра, а потом њихову субјективну класификацију од стране лекара: потврђивање или одбацавање тих делова. С обзиром да се маркери не везују увек на исти начин за делове препарата, колор садржај флуоресцентног снимка може варирати. У полуаутоматској евалуацији лекар (оператор) треба и може подешавати параметре који утичу на прагове одлучивања и тиме утиче на квалитет сегментације. Овај поступак може обављати или контролисати искусан лекар, а сам поступак је субјективан. Полазна хипотеза у овој дисертацији је да се поступак евалуације HER2 позитивности може обавити аутоматски, дакле, објективно, применом метода дигиталне обраде слике, адаптивног процесирања и машинског одлучивања.

Истраживања у овој дисертацији треба да дају одговоре на неколико питања која су од значаја за аутоматско одређивање HER2 позитивности на основу анализе и обраде дигиталних FISH снимака. У вези тога постављају се три основна питања:

1. Може ли се извршити аутоматска сегментација, у FISH снимку посматраног микроскопског узорка, на делове који могу представљати ћелијска једра?
2. Може ли се извршити аутоматска диференцијација тако сегментираних делова на делове који морфолошки одговарају једрима и на делове које треба одбацити из даље анализе?
3. Може ли се аутоматски одредити однос HER2/CEP-17 унутар јасно диференцираних једара?

С тим у вези наредна питања су:

4. Може ли се аутоматски извршити прецизна сегментација делова од интереса – потенцијалних једара, на FISH снимцима из клиничке праксе, и у случајевима недовољно оштрог и неуниформно осветљеног снимка, као и у случају преклапања једара у видном пољу микроскопа?
5. Могу ли се класификовати сегментирани делови тако да се у даљој анализи користе само они делови који одговарају јасно диференцираним једрима на основу препорука Светске здравствене организације?
6. Могу ли се, унутар тако сегментираних и класификованих једара, аутоматски одредити и пребројати црвене и зелене тачке, које одговарају HER2 гену и центромеру хромозома CEP-17, респективно, независно од основног колор садржаја снимка?

Уколико се позитивно реше постављена питања, одређивање односа HER2/CEP-17, односно, одређивање HER2 позитивности, постаје тривијално.

#### **4. Научне методе истраживања**

У оквиру предложене докторске дисертације биће примењена следећа методологија:

1. Анализа колор садржаја великог броја дигиталних FISH снимака из клиничке праксе, ради утврђивања значајних обележја која се могу користити за карактеризацију HER2 позитивности.
2. Развој метода које ће обезбедити исправно раздвајање делова који могу бити једра од позадине, и у случајевима неуниформне осветљености снимка, до које долази услед

различите густине ткива и коначне дебљине узорка који се посматра. У FISH методи формирања препарата уобичајено се користи маркер познат као DAPI (*diamidino-2-phenylindole*) који се везује за ћелијско једро и под флуоресцентним микроскопом се манифестује као интензивна плава боја. У стандардном колор снимку са три боје (RGB = црвена, зелена и плава) селекција делова снимка који могу да одговарају једрима врши се у каналу плаве боје. Недостатак је тај што се, са једне стране, DAPI не везује равномерно за делове једра, а са друге стране, коначна дебљина узорка ткива доводи до неунормне осветљености снимка, а тиме се отежава сегментација једара – појављују се „рупе“ у деловима снимка који одговарају једру, и долази до преклапања једара. У дисертацији ће се анализирати могућност повезивања сегментираних делова у целине које одговарају једрима. У ту сврху ће се, најпре, применити метода адаптивне еквализације хистограма (*AHE = Adaptive Histogram Equalization*) и контрастно ограничене адаптивне еквализације хистограма (*CLAHE = Contrast Limited AHE*), ради уједначавања ефекта неунормне осветљености узорка. Одређивање прага одлучивања за сегментацију једара и раздвајање од позадине ће се вршити применом *K-means* алгорита.

3. И поред адаптивне еквализације хистограма сегментирани делови могу садржати „рупе“, услед неунормне осветљености снимка и преклапања једара. Стога ће се применити неколико додатних метода за отклањање тог недостатка. Користиће се методе математичке морфологије затварања и отварања, као и метода попуњавања „рупа“ (*hole filling*), уз избор одговарајућих структурних елемената. Пре морфолошке методе попуњавања рупа, на основу позиције и величине „рупа“, вршиће се адаптивно одлучивање да ли је „рупа“ у снимку унутар једра или се налази између слеплених једара и представља позадину. Попуњавају се само „рупе“ које су унутар једара.
4. Одређивање контура делова који могу бити једра (сегментација) ће се вршити применом неколико метода као што су: активне контуре (*snakes*), вододелница (*watershed*), и трансформација растојања (*distance transform*), и одабраће ће се она метода или њихова комбинација која је најпогоднија за решавање овог проблема.
5. Након сегментације извршиће се класификација сегментираних делова, тако да се за даљу анализу задрже само делови који по морфолошким особинама одговарају јасно диференцираним једрима. Користиће се неколико обележја за описивање сегментираних делова и примениће се фази одлучивање. Ћелијска једра су приближно кружног облика и уједначене величине. Стога ће се користити морфолошко обележје познато као *фактор облика* и одбациваће се сегментирани делови који знатније одступају од облика круга. Тиме ће се одбацити и једра која се у снимку јављају по ивицама и која су „одсечена“. Даље, узимаће се у обзир *величина* сегментираних делова у снимку и делови који знатније одступају од средње вредности површине једара ће се одбацивати из даље анализе.
6. Развој алгорита за издвајање црвених и зелених тачака унутар сегментираних и јасно диференцираних једара у FISH снимцима из клиничке праксе, независно од основног колор садржаја снимка. Због различите способности везивања колор маркера за делове једара основни колор садржај снимака варира, што отежава аутоматску евалуацију. Конкретно, тачке које лекар јасно види у снимку као црвене и зелене, без обзира на основни колор садржај снимка, у одговарајућим колор каналима дигиталног снимка се често виде тако да је, нпр. у зеленом каналу снимка црвена тачка интензивнија од зелене, и/или обратно. То доводи до озбиљних тешкоћа и непрецизности при аутоматској класификацији снимака. Стога се, у овој дисертацији, предлаже, најпре, анализа основног колор садржаја унутар сегментираних једара па се колор садржај класификује у једну од три групе: плава, црвена или зелена доминантна боја. На основу те класификације примениће се адаптивно процесирање и методе вештачке

интелигенције како би се црвене и зелене тачке унутар једара јасно селектовале независно од основног колор садржаја снимка.

7. Одређивање HER2 позитивности на FISH снимцима из клиничке праксе и аутоматско класификовање узорка у једну од три класе: HER2 позитиван, HER2 негативан, и сумњив случај који захтева додатна медицинска испитивања.
8. Тестирање алгорита за аутоматско одређивање HER2 позитивности вршиће се поређењем са резултатима које мануелно добија лекар-патолог на истим снимцима.

## **5. Очекивани научни допринос**

Очекује се да резултати истраживања, која ће бити спроведена у овој дисертацији, омогуће прецизно и објективно одређивање HER2 позитивности, што је предуслов за исправну и успешну терапију *Herceptin*-ом, чак и у поодмаклом стадијуму HER2 позитивног канцера дојке. Конкретно, најзначајнији очекивани научни доприноси би били следећи:

1. Развој нове методе на бази дигиталне обраде слике, у циљу прецизне детекције и сегментације делова који могу одговарати ћелијским једрима у посматраном узорку ткива, и раздвајање тих делова од позадине.
2. Развој нове методе, засноване на адаптивном процесирању, машинском учењу и фази одлучивању, за класификацију сегментираних делова и издвајање оних делова који морфолошки одговарају јасно диференцираним једрима.
3. Развој алгорита за препознавање и издвајање обојених тачака – кандидата за делове који одговарају HER2 гену и центромеру хромозома CEP-17, унутар сегментираних и јасно диференцираних једара.
4. Развој нове методе за прецизну класификацију обојених тачака унутар диференцираних једара на делове који одговарају HER2 гену и делове који одговарају центромеру хромозома CEP-17, независно од основног колор садржаја разматраног FISH снимка. Метода је заснована на анализи колор садржаја унутар јасно диференцираних једара, колор класификацији једара, и адаптивном постављању прагова одлучивања за класификацију обојених тачака унутар једара.

Почетни резултати који су у директној вези са предложеном дисертацијом кандидат је објавио у радовима:

**Nikola Reljin**, P. Dejanović, „Računarski sistem za segmentaciju objekata u digitalnom mamogramu“, 15. konferencija YUINFO 2009, Kopaonik, 8-11. mart 2009, ISBN: 978-86-85525-04-9, <http://www.e-drustvo.org/proceedings/YuInfo2009/html/pdf/195.pdf>, 5 strana

**Nikola Reljin**, B. Reljin, „Određivanje statusa HER2/neu na osnovu FISH snimaka“, 17. konferencija YUINFO 2011, Kopaonik, 6-9. mart 2011, ISSN 978-1-4577-1498-6, <http://www.e-drustvo.org/proceedings/YuInfo2011/html/pdf/265.pdf>, 5 strana

M. Slavković, M. Paskas, D. Jevtić, B. Reljin, **Nikola Reljin** “Automatizovani algoritam za obradu FISH slika”, in *Proc. 19<sup>th</sup> Conf. TELFOR 2011*, Beograd, Srbija, 22-24. Nov., 2011, pp. 623-626

**Nikola Reljin**, B. Reljin, „Segmentacija masa u digitalnom mamogramu“, 16. konferencija YUINFO 2010, Kopaonik, 3-6. mart 2010, <http://www.e-drustvo.org/proceedings/YuInfo2010/html/pdf/116.pdf>, 5 strana

Још неки резултати кандидата, који су значајни за истраживања у овој дисертацији, објављени су у радовима:

G. Zajić, N. Kojić, V. Radosavljević, M. Rudinac, S. Rudinac, **Nikola Reljin**, I. Reljin, B. Reljin, “Accelerating of Image Retrieval in CBIR System with Relevance Feedback”, *EURASIP Journal of Signal Processing*, Volume 2007 (2007), Article ID 62678, Open access, **IF 1.055 in 2008**. pp. 13 pages

B. Reljin, G. Zajic, **Nikola Reljin**, I. Reljin, “Adaptive clustering of image database (ACID) as an efficient tool for improving retrieval in a CBIR system”, Part in a textbook *Perspectives on Digital Pathology: Results*

on the COST Action IC 0604 EUROTELEPATH, Marcial Garcia-Rojo, Bernd Blobel, Arvydas Laurinavicius (Eds), IOS Press, Series: Studies in Health Technology and Informatics, Vol. 179, ISBN 978-1-61499-085-7 (print), 978-1-61499-086-4 (online), pp. 172-183, 2012, <http://www.ebooks.iospress.nl/publication/22019>

G. Zajić, N. Kojić, **Nikola Reljin**, B. Reljin, „Experiment with reduced feature vector in CBIR system with relevance feedback”, in *Proc. 5th IET Visual Information Engineering 2008 Conference (VIE'08)*, Xi'an, China, 29 July – 01 Aug, 2008, ISSN 0537-9989, pp. 176-181

G. Zajić, N. Kojić, **Nikola Reljin**, B. Reljin, “Statistical analysis of feature vector relevance in CBIR system”, in *Proc. 18<sup>th</sup> Int. Scientific Conf. on Information, Communication and Energy Systems and Technologies ICEST 2008*, Vol. I, Nish (Serbia), June 25-27, 2008, pp. 117-120

M. Jankovic, G. Zajic, V. Radosavljevic, N. Kojic, **Nikola Reljin**, M. Rudinac, S. Rudinac, B. Reljin, "Minor Component Analysis (MCA) Applied to Image Classification in CBIR System", in *Proc. 8<sup>th</sup> Conf. NEUREL-2006*, <http://neurel.etf.bg.ac.yu>, Belgrade, Serbia, Sept. 25-27, 2006. pp. 11-16

N. Slavković, **Nikola Reljin**, M. Pavlović, N. Kojić, S. Čabarkapa, G. Zajić, M. Kragović, "Implementacija web orijentisanog servisa za obradu medicinskih snimaka", *Konferencija INFOTEH 2009*, Jahorina, 18-20. mart 2009. ISBN-99938-624-2-8, Vol. 8, p. 761-764

## 6. План истраживања и структура рада

При изради предложене дисертације предвиђен је следећи план истраживања:

- Преглед и анализа постојећих метода и алгоритама за објективно одређивање HER2 позитивности, из доступне литературе.
- Развој новог метода за сегментацију делова од интереса – потенцијалних једара, у дигиталним FISH снимцима.
- Развој методе за адаптивно одлучивање који сегментирани делови задовољавају морфолошке критеријуме за јасно диференцирана једра.
- Детекција обојених тачака, унутар јасно диференцираних једара, које одговарају HER2 гену и центромеру хромозома CEP-17 и избор методе за њихову објективну и прецизну класификацију, независно од основног колор садржаја препарата.
- Аутоматско одређивање HER2 позитивности за јасно сегментирана једра, на основу алгоритама развијених у претходним корацима истраживања.
- Тестирање предложене методе на FISH снимцима из клиничке праксе и поређење остварених резултата са мануелном евалуацијом спроведеном на истим снимцима од стране лекара-патолога.
- Анализа и дискусија остварених резултата.

Структура предложене дисертације ће се, углавном, ослањати на предвиђен план истраживања, уз одговарајуће уводно и закључно поглавље, као и прилоге.

## 7. Закључак и предлог

Кандидат **Никола Релјин** је пријавио докторску дисертацију под насловом „**Аутоматско одређивање статуса рецептора хуманог епидермалног фактора раста (HER2) на основу анализе снимака са флуоресцентног микроскопа**“ у складу са Правилником о докторским студијама на Електротехничком факултета Универзитета у Београду, и поднео је сва предвиђена документа. Из достављене документације и библиографије радова кандидата закључујемо да он испуњава све услове за приступање изради докторске дисертације.

У предлогу тезе су јасно и прегледно наведени научни и технички проблеми које треба да разреши предложена докторска дисертација. На основу образложења предмета и циља истраживања, објашњења полазних хипотеза и методологије истраживања, као и очекиваних доприноса и плана истраживања, закључујемо да је предложена тема научно актуелна и да ће резултати истраживања садржати неколико доприноса у области адаптивног процесирања, сегментације слике, препознавања облика, фази одлучивања и аутоматске класификације узорака. У конкретном случају обраде дигиталних снимака са флуоресцентног микроскопа очекује се да добијени резултати нађу примену у савременој медицинској дијагностици.

Предложена тема докторске дисертације припада области Обраде сигнала на Електротехничком факултету Универзитета у Београду.

На основу свега наведеног предлажемо Наставно-научном већу Електротехничког факултета Универзитета у Београду да кандидату **Николи Рељину** одобри израду докторске дисертације под насловом **„Аутоматско одређивање статуса рецептора хуманог епидермалног фактора раста (HER2) на основу анализе снимака са флуоресцентног микроскопа“** и за ментора предлажемо др Срђана Станковића, професора емеритуса Електротехничког факултета Универзитета у Београду.

У Београду, 19.05.2014.

#### ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

---

др Срђан Станковић, професор емеритус  
Универзитет у Београду – Електротехнички факултет

---

др Бранко Ковачевић, редовни професор  
Универзитет у Београду – Електротехнички факултет

---

др Светислав Татић, редовни професор  
Универзитет у Београду – Медицински факултет

---

др Дејан Поповић, редовни професор  
Универзитет у Београду – Електротехнички факултет,  
дописни члан САНУ