



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



YÜKSEK LİSANS TEZİ

**İNVAZİV MEME KANSERİ ÖRNEKLERİNDE YAPAY ZEKA
YÖNTEMLERİ KULLANILARAK OTOMATİK MİTOZ TESPİTİ**

Gizem SOLMAZ YILMAZ

Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı

Moleküler Biyoteknoloji ve Genetik Programı

DANIŞMAN

Prof. Dr. Evren ÖNAY UÇAR

II. DANIŞMAN

Doç. Dr. Fatma TOKAT

Ocak, 2023

İSTANBUL

Bu çalışma, 9.01.2023 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, Moleküler Biyoteknoloji ve Genetik Programında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Jürisi

Prof. Dr. Evren ÖNAY UÇAR (Danışman)
İstanbul Üniversitesi
Fen Fakültesi

Doç. Dr. Hüsniye Esra PAŞAOĞLU
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Tıp Fakültesi

Doç. Dr. Cenk KIĞ
İstanbul Üniversitesi
Fen Fakültesi

İntihal Programı Beyanı

20.04.2016 tarihli Resmi Gazete’de yayımlanan Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliğinin 9/2 ve 22/2 maddeleri gereğince; Bu Lisansüstü teze, İstanbul Üniversitesi’nin abonesi olduğu intihal yazılım programı kullanılarak Fen Bilimleri Enstitüsü’nün belirlemiş olduğu ölçütlere uygun rapor alınmıştır.

Proje Destekleri

Bu tez, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yürütücü Sekreterliğinin numaralı projesi ile desteklenmiştir.

Bu tez, numaralı projesi ile desteklenmiştir. |

Tezden Üretilmiş Yayınların Künye Bilgileri

--

ÖNSÖZ

[Yüksek lisans eğitimim ve tez çalışmam boyunca bana her türlü desteği sağlayan, yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen, zamanını ve bilgisini paylaşan tez danışmanım, değerli hocam Prof. Dr. Evren ÖNAY UÇAR'a; patoloji bilgisiyle bana yön gösteren, verilere ulaşmam konusunda bana yardımcı olan ve desteğini her zaman hissettiğim ikinci tez danışmanım, değerli hocam Doç. Dr. Fatma TOKAT'a en içten dileklerimle teşekkür ederim.

Hem iş hayatımda hem de tez çalışmam süresince benden desteğini esirgemeyen, yardıma ihtiyaç duyduğum her an bana yardımcı olan ve sorularımı bıkmadan yanıtlayan başta Engin BOZABA olmak üzere ViraSoft şirketindeki tüm çalışma arkadaşlarıma çok teşekkür ederim.

Her zaman yanımda olan, beni koşulsuz destekleyen, aldığım her kararda arkamda duran ve benim için ellerinden gelenin fazlasını yapmaya çalışan canım annem Hülya SOLMAZ'a ve canım babam Burhanettin SOLMAZ'a; çaresiz hissettiğim her durumda beni motive eden, belki de bu tezin yazılmasında en çok kahrımı çeken buna karşın gerek akademik gerekse manevi anlamda desteğini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili eşim Atakan YILMAZ'a sonsuz teşekkür ederim.]

Ocak 2023

[Gizem SOLMAZ YILMAZ]

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
ŞEKİL LİSTESİ	vii
TABLO LİSTESİ.....	x
SİMGE VE KISALTMA LİSTESİ	xi
ÖZET	xiv
SUMMARY	xvi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL KISIMLAR.....	4
2.1.MEMENİN ANATOMİSİ VE HİSTOLOJİSİ	4
2.2.MEME KANSERİ EPİDEMİYOLOJİSİ.....	6
2.3. MEME KANSERİ ETİYOLOJİSİ VE RİSK FAKTÖRLERİ	8
2.4. MEME KANSERİ TANI YÖNTEMLERİ	10
2.4.1. Fizik (Klinik) Muayene	10
2.4.2. Radyolojik Değerlendirme	11
2.4.3. Biyopsi Yöntemleri	12
2.4.4. Tümör Belirteçleri	13
2.5. TIBBİ PATOLOJİ LABORATUVAR SÜREÇLERİ.....	14
2.6. MEME KANSERİNİN HİSTOPATOLOJİK VE MOLEKÜLER SINIFLANDIRMASI.....	16
2.6.1. Meme Kanserinin Histopatolojik Sınıflandırması.....	16
2.6.2. Meme Kanserinin Moleküler Sınıflandırması	20
2.7. MEME KANSERİNİN EVRELENMESİ.....	21
2.8. MEME KANSERİNİN DERECELENDİRİLMESİ.....	23
2.8.1. Mitoz Tespiti ve Karşılaşılan Zorluklar	28
2.9. DİJİTAL PATOLOJİ VE YAPAY ZEKA	33
2.9.1. Nesne Tespiti	36
2.9.1. 1. YOLOv5 Modelleri.....	40
2.9.1. 2. Hiperparametreler	43
2.9.1. 3. Performans ve Değerlendirme Metrikleri	44

3. MALZEME VE YÖNTEM.....	47
3.1. VERİ KÜMESİ HAZIRLIĞI.....	48
3.2. KULLANILAN MODELLER.....	51
3.3. HİPERPARAMETRELER VE DEĞERLENDİRME METRİKLERİ.....	52
4. BULGULAR.....	53
4.1. YOLOV5 MODELLERİNİN EĞİTİLMESİ VE SONUÇLARIN KARŞILAŞTIRILMASI	53
4.2. YOLOV5 MODELLERİNİN TEST SONUÇLARI	58
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	68
KAYNAKLAR.....	74
EKLER	85
EK 1. ACIBADEM ÜNİVERSİTESİ ETİK KURUL KARARI.....	85
ÖZGEÇMİŞ	87

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 2.1: Memenin anatomik yapısı (Erel ve Atahan, 2019).	4
Şekil 2.2: Memenin histolojik görünümü (Human Protein Atlas, 2022).	5
Şekil 2.3: Terminal duktal-lobüler ünite. TDLU şematik gösterimi (A). Normal bir yetişkin kadında görülen TDLU yapısının mikroskopik görüntüsü (B) (Colins, 2018).	6
Şekil 2.4: GLOBOCAN 2020 dünya genelinde kanser insidansı (A) ve mortalitesi (B).	7
Şekil 2.5: GLOBOCAN 2020 dünya genelinde kadın kanserleri insidansı (A) ve mortalitesi (B).	7
Şekil 2.6: GLOBOCAN 2020 Türkiye kadın kanserleri insidansı (A) ve mortalitesi (B).	8
Şekil 2.7: Meme kanseri gelişiminin başlıca yolları (Ellenson ve Lester, 2018).	10
Şekil 2.8: Dens memeye sahip olan hastanın mamografisi (A,B). Primer tümörü sol memede düzensiz bir kitle olarak gösteren MRG (C,E) ve ultrason görüntüsü (D,F) (Lira França ve diğ., 2017).	12
Şekil 2.9: Patoloji laboratuvarı rutin iş akışı.	14
Şekil 2.10: LKİS (A), DKİS (B) (Ellenson ve Lester, 2018).	17
Şekil 2.11: Düşük dereceli, kribriiform paterne sahip DKİS (A), orta dereceli, nekrozlu kribriiform paterne sahip DKİS (B), yüksek dereceli, nekrozlu solid paterne sahip DKİS (C) (Colins, 2018).	18
Şekil 2.12: İnvaziv duktal karsinom (A), invaziv lobüler karsinom (B) (Johns Hopkins Medicine Pathology, 2022; Ramnani, 2022).	19
Şekil 2.13: Tübüler karsinom (A), müsinöz karsinom (B), medüller karsinom (C) (Ramnani, 2019).	20
Şekil 2.14: Tübül formasyonunun skorlanması. Skor 1 (A), Skor 2 (B), Skor 3 (C) (Van Doijeweert ve diğ., 2021).	25
Şekil 2.15: Nükleer pleomorfizm skorlaması. Skor 1 (A), skor 2 (B), skor 3 (C).	26
Şekil 2.16: H&E boyalı meme kanseri preparatlarından 40x büyütmede alınmış mitoz fazlarının görüntüleri. Çekirdeklerin yoğun bir yığın olarak görünümü (profaz), hiperkromatik çubuk (metafaz), hücrenin iki kutbunda iki özdeş kromozom	

kümesi (anafaz), yeni oluşan hücre zarı ile ayrılmış iki ayrı özdeş kromozom kümesi (telofaz) (İbrahim ve diğ., 2022).....	29
Şekil 2.17: Mitoz fazları ve atipik mitoz.....	31
Şekil 2.18: Atipik mitotik figürler. Tripolar mitoz (A), dört kutuplu mitoz (B), multipolar mitoz (C), lag tip mitoz (D), polar asimetri (E), anafaz köprüsü (F), halka mitoz (G), dağınık mitoz (H) (İbrahim ve diğ., 2022).	32
Şekil 2.19: Mitoz benzeri yapılar. Apoptotik hücreler (A-C), karyoreksis (D,E), doku artefaktı (F), hiperkromatik malign hücreler (G-I), köpüklü makrofajlar (J,K), karyorektik hücreler (L-N), lenfosit (O) (İbrahim ve diğ., 2022).	33
Şekil 2.20: Dijital patoloji iş akışı.....	34
Şekil 2.21: Makine öğrenimi ve derin öğrenme.....	35
Şekil 2.22: CNN mimarisi (Eker ve Duru, 2021).	36
Şekil 2.23: YOLO modeli (Redmon ve diğ., 2016).	39
Şekil 2.24: YOLOv5 mimarisi (Xu, 2021).	41
Şekil 2.25: YOLOv5 modelleri (Dlužnevskij ve diğ., 2021).	42
Şekil 2.26: YOLOv5 modellerinin karşılaştırılması (Gillani ve diğ., 2022).....	42
Şekil 2.27: Öğrenme hızı grafikleri (Belhan, 2021).....	43
Şekil 2.28: Modelin uyum durumları (Belhan, 2021).	44
Şekil 2.29: Hata matrisi.....	45
Şekil 2. 30: IoU hesaplaması.....	46
Şekil 3.1: Modelin eğitim iş akışı.	47
Şekil 3.2: Veri kümesi hazırlık aşamaları.	49
Şekil 3. 3: 512x512 boyutlarındaki görüntülere veri artırımı işlemi uygulanarak eğitim girdileri oluşturulması. Kırmızı kutu içerisinde mitozlar yer almaktadır ve sınıf ID'si 0 olarak gösterilmektedir.....	50
Şekil 3.4: .txt formatındaki anotasyon dosyası örneği.	51
Şekil 4.1: Veri kümesi hazırlığı, eğitim ve test süreci.	53
Şekil 4. 2: En başarılı YOLOv5s modelinin yitim ve metrik grafikleri (eğitim 2). X eksenini döngü sayısını, Y eksenini yitim, kesinlik, duyarlılık ve mAP değerlerini ifade etmektedir.	55

Şekil 4. 3: En başarılı YOLOv5m modelinin yitim ve metrik grafikleri (eğitim 4). X eksenini döngü sayısını, Y eksenini yitim, kesinlik, duyarlılık ve mAP değerlerini ifade etmektedir.	55
Şekil 4. 4: En başarılı YOLOv5l modelinin yitim ve metrik grafikleri (eğitim 9). X eksenini döngü sayısını, Y eksenini yitim, kesinlik, duyarlılık ve mAP değerlerini ifade etmektedir.	56
Şekil 4. 5: En başarılı YOLOv5x modelinin yitim ve metrik grafikleri (eğitim 12). X eksenini döngü sayısını, Y eksenini yitim, kesinlik, duyarlılık ve mAP değerlerini ifade etmektedir.	56
Şekil 4. 6: En başarılı YOLOv5l modelinin yitim ve metrik grafikleri (eğitim 15). X eksenini döngü sayısını, Y eksenini yitim, kesinlik, duyarlılık ve mAP değerlerini ifade etmektedir.	57
Şekil 4. 7: Eğitim 2'nin kesinlik-duyarlılık grafiği. X eksenini duyarlılık, Y eksenini kesinlik değerlerini ifade etmektedir.	58
Şekil 4.8: En yüksek test doğruluğuna sahip YOLOv5x modelinin hata matrisi.	60
Şekil 4.9: 1. örnek referans etiketler.	61
Şekil 4.10: 1. örnek test sonuçları.	62
Şekil 4.11: 2. örnek referans etiketler.	63
Şekil 4.12: 2. örnek test sonuçları.	64
Şekil 4.13: 3. örnek referans etiketler.	65
Şekil 4.14: 3. örnek test sonuçları.	66

TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 2.1: Meme kanserinin histopatolojik sınıflandırılması.....	16
Tablo 2.2: Meme kanserinin moleküler sınıflandırması (Eliyatkin ve diğ., 2015).....	21
Tablo 2.3: Meme kanserinin patolojik TNM evrelemesi (College of American Pathologists, 2022).	22
Tablo 2.4: Nottingham derecelendirme sistemi parametreleri (Eliyatkin ve diğ., 2015).	24
Tablo 2.5: Mitotik skrolama (College of American Pathologists, 2022).	26
Tablo 2.6: YOLOv3, YOLOv4 ve YOLOv5 mimarilerinin karşılaştırılması (Nepal ve Eslamiat, 2022).....	40
Tablo 3.1: Veri kümesindeki hasta bilgileri.	48
Tablo 3.2: Eğitimde kullanılan hiperparametreler.....	52
Tablo 4.1: Modellerin eğitim sonuçları.	54
Tablo 4.2: Modellerin test sonuçları.	59

SİMGE VE KISALTMA LİSTESİ

Simgeler	Açıklama
s	: Küçük ("Small")
m	: Orta ("Medium")
l	: Büyük ("Large")
x	: Ekstra Büyük ("Xlarge")
ms	: Milisaniye
mm	: Milimetre
mm ²	: Milimetre kare
%	: Yüzde
≤	: Küçük eşittir
≥	: Büyük eşittir
>	: Büyüktür
<	: Küçüktür
~	: Yaklaşık

Kısaltmalar	Açıklama
ADAM	: Adaptif Moment Tahmini ("Adaptive Moment Estimation")
ADH	: Atipik Duktal Hiperplazi
AJCC	: Amerikan Kanser Ortak Komitesi ("American Joint Committee On Cancer")
ANN	: Yapay Sinir Ağları ("Artificial Neural Network")
AP	: Ortalama Kesinlik ("Average Precision")
ATADEK	: Acıbadem Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Değerlendirme Kurulu
BI-RADS	: Meme Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi ("Breast Imaging Reporting & Data System")
BRCA1	: Meme Kanseri Gen 1 ("Breast Cancer Gene 1")
BRCA2	: Meme Kanseri Gen 2 ("Breast Cancer Gene 2")
CEA	: Karsinoembriyonik Antijen ("Carcinoembryonic Antigen")
CNN	: Evrişimli Sinir Ağları ("Convolutional Neural Network")
DKİS	: Duktal Karsinoma <i>In Situ</i>
DL	: Derin Öğrenme ("Deep Learning")
DP	: Dijital Patoloji
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ER	: Östrojen Reseptörü ("Estrogen Receptor")
FDA	: Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi ("U.S. Food And Drug Administration")
FN	: Yanlış Negatif ("False Negative")
FP	: Yanlış Pozitif ("False Positive")
GT	: Temel Gerçek ("Ground Truth")
H&E	: Hematoksilen ve Eozin
HER2	: İnsan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü 2 ("Human Epidermal Growth Factor Receptor 2")
HPF	: Büyük Büyütme Alanı ("High Power Field")
HSV	: Renk, Doymunluk, Değer ("Hue, Saturation, Value")
IARC	: Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı ("The International Agency for Research on Cancer")
ICPR	: Uluslararası Patern Tanıma Konferansı ("International Conference on Pattern Recognition")
ID	: Kimlik Numarası ("Identification Number")
İDK	: İnvaziv Duktal Karsinom

İHK	: İmmünohistokimya
İİAB	: İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi
İLK	: İnvaziv Lobüler Karsinom
IoU	: Kesiştirilmiş Bölgeler Ölçütleri ("Intersection Over Union")
LKİS	: Lobüler Karsinoma <i>In Situ</i>
mAP	: Ortalama Kesinlik Ortalaması ("Mean Average Precision")
MICCAI	: Tıbbi Görüntü Hesaplama ve Bilgisayar Destekli Müdahale ("Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention")
ML	: Makine Öğrenimi ("Machine Learning")
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NGS	: Nottingham Derecelendirme Sistemi ("Nottingham Grading System")
NOS	: Not Otherwise Specified
NST	: No Special Type
PIPS	: Philips Intellisite Patoloji Çözümü ("Philips IntelliSite Pathology Solution")
PR	: Progesteron Reseptörü ("Progesterone Receptor")
pTNM	: Patolojik Tümör, Lenf Düğümleri, Metastazlar
SEER	: Gözetim, Epidemiyoloji ve Nihai Sonuç ("The Surveillance, Epidemiology, and End Results")
SGD	: Stokastik Gradyan İnişi ("Stochastic Gradient Descent")
SSD	: Tek Atış Dedektörü ("Single Shot Detectors")
TDLU	: Terminal Duktal-Lobüler Ünite
TIL	: Tümörü İnfiltrate Eden Lenfosit ("Tumor Infiltrating Lymphocytes")
TN	: Doğru Negatif ("True Negative")
TNM	: Tümör, Lenf Düğümleri, Metastazlar ("Tumor, Node, Metastasis")
TP	: Doğru Pozitif ("True Positive")
TP53	: Tümör Protein 53 ("Tumor Protein 53")
TPA	: Doku Polipeptit Antijeni ("Tissue Polypeptide Antigen")
TPS	: Doku Polipeptidine Özgü Antijen ("Tissue Polypeptide Specific Antigen")
UICC	: Uluslararası Kanser Kontrol Birliği ("Union For International Cancer Control")
USG	: Ultrasonografi
WSI	: Tüm Slayt Görüntü ("Whole Slide Image")
YOLO	: Sadece Bir Kez Bak ("You Only Look Once")
YZ	: Yapay Zeka

ÖZET

İNVAZİV MEME KANSERİ ÖRNEKLERİNDE YAPAY ZEKA YÖNTEMLERİ KULLANILARAK OTOMATİK MİTOZ TESPİTİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Gizem SOLMAZ YILMAZ

İstanbul Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı

Danışman : Prof. Dr. Evren ÖNAY UÇAR

II. Danışman : Doç. Dr. Fatma TOKAT

Meme kanseri, dünyada en sık tanı konulan ve kadınlarda mortalitesi en yüksek olan kanser türüdür. Meme kanserinin histolojik derecesi, bu kanserin agresifliğini, hastanın prognozunu ve sağ kalımını belirleyen faktörlerden en önemlisidir. Patoloji uzmanları meme kanserinin histolojik derecelendirmesinde yaygın olarak Nottingham Derecelendirme Sistemini kullanmaktadır. Bu sistemin parametrelerinden biri olan mitotik aktivite, tümörün perifer bölgesinde, mitotik olarak en aktif 10 ardışık büyük büyütme alanındaki mitoz sayısına göre belirlenmekte ve 1, 2, 3 şeklinde skorlanmaktadır. Ancak mitozların morfolojik varyasyonu, mitoz benzeri yapıların varlığı ve preparatlardaki çeşitli artefaktlar nedeniyle, mitozları belirleme ve sayma sürecinde zorluklar yaşayan patoloji uzmanları, hata yapabilmektedir.

Mitoz değerlendirme süreci, patoloji uzmanlarının deneyimine bağlı olarak subjektif ve zaman alıcı bir işlemdir. Subjektif değerlendirmeleri engelleyebilmek için, mitoz tespitine yönelik yeni teknikler geliştirilmektedir. Bu teknikler arasında yapay zeka çalışmaları da yer almaktadır. Yapılan çalışmalar, geleneksel yöntemler veya yapay zeka tabanlı yöntemlerin birçoğunun yavaş, yüksek maliyetli ve düşük performanslı olduğunu göstermektedir. Bu bağlamda, mitoz tespitine yönelik geliştirilecek sistemlerin, yüksek doğrulukta sonuçlar

sunması, halen üzerinde çalışılması ve çözümlenmesi gereken önemli bir problemidir. Yapay zeka uygulamalarının kullanıldığı çalışmalarda veri kümeleri incelendiğinde, veri sayısının çoğu zaman yetersiz kaldığı, görüntü kalitesinin düşük olduğu ve mitoz olmayan görsellerin bu veri kümeleri içinde yer aldığı ortaya çıkmaktadır. Bu sorunun çözümlenebilmesi için, kullanılan veri kümeleri, uzmanların danışmanlığında hazırlanmalıdır.

Bu tez çalışmasının amacı, yapay zeka yöntemleri kullanarak meme kanseri olgularında mitoz tespitine yönelik, yüksek doğrulukta, objektif ve hızlı sonuçlar elde edilmesini sağlayacak yeni bir yöntem geliştirmektir. Bu amaçla öncelikle tez kapsamında kullanılacak veri kümesi, yapay zeka çalışmalarında yaşanan zorluklar dikkate alınarak, Acıbadem Hastanesi Tıbbi Patoloji laboratuvarından elde edilen invaziv meme karsinomu vakaları ile oluşturulmuştur. 50 kadın hastaya ait dijital slayt görüntülerinden yamalar oluşturularak, yeni ve özgün bir veri kümesi hazırlanmıştır. Yapay zeka uygulamalarından biri olan tek aşamalı nesne tespiti için geliştirilmiş YOLOv5 modelleri kullanılarak, hazırlanan özgün veri kümesinde mitoz tespitine yönelik eğitim ve test sonuçlarına ait performanslar değerlendirilmiştir. Bu doğrultuda YOLOv5s, YOLOv5m, YOLOv5l ve YOLOv5x modellerinin her biri, belirlenen hiperparametreler dikkate alınarak eğitilmiş ve test edilmiştir.

Elde edilen bulgular eğitim performansı en yüksek olan modelin 0.913 mAP 0.5 değeri ile YOLOv5s modeli olduğunu, test performansı en yüksek olan modelin ise 0.918 mAP 0.5 değeri ile YOLOv5x modeli olduğunu göstermiştir. Test sonuçları, işleme süresi en hızlı olan modelin YOLOv5s, en yavaş modelin ise YOLOv5x olduğunu ortaya koymuştur. YOLOv5 modelleri performans ve hız açısından değerlendirildiğinde ise, YOLOv5s modelinin diğer YOLOv5 modellerine kıyasla daha iyi performans gösterdiği tespit edilmiştir. İlk kez bu tez kapsamında YOLOv5 modelleri kullanılarak gerçekleştirilen mitoz tespitinin, invaziv meme kanseri olgularının değerlendirilmesinde patolojlara yardımcı olarak kullanılabilme potansiyeli olduğu düşünülmektedir. |

Ocak 2023, |105| sayfa.

Anahtar kelimeler: |Meme kanseri, mitoz tespiti, yapay zeka, veri kümesi, YOLOv5 |

SUMMARY

AUTOMATIC MITOSIS DETECTION USING ARTIFICIAL INTELLIGENCE METHODS IN INVASIVE BREAST CANCER SAMPLES

M.Sc. THESIS

Gizem SOLMAZ YILMAZ

İstanbul University

Institute of Graduate Studies in Sciences

Department of Molecular Biology and Genetics

Supervisor : Prof. Dr. Evren ÖNAY UÇAR

Co-Supervisor : Assoc. Prof. Dr. Fatma TOKAT

Breast cancer is the most commonly diagnosed cancer type in the world and has the highest mortality in women. The histological grade of breast cancer is the most crucial factor determining the aggressiveness of breast cancer, prognosis, and survival of the patient. Pathologists widely use the Nottingham Grading System for histological grading of breast cancer. Mitotic activity, one of the parameters of this system, is determined according to the mitosis count in the ten high-power fields in the mitotically active peripheral region of the tumor and is scored as 1,2,3. The pathologists who have difficulties in identifying and counting mitoses can make mistakes due to the morphological variation of mitoses, the presence of mitotic-like structures, and various artifacts in the glass slides.

The mitosis assessment is subjective and time-consuming, depending on the experience of pathologists. New techniques for mitosis detection are being developed to avoid subjective evaluations. Artificial intelligence studies are among these techniques. Studies show that many of the traditional methods or artificial intelligence-based methods are slow, costly and

low-performing. In this context, it is a significant problem that still needs to be studied and resolved that the systems to be developed for mitosis detection will provide high accuracy results. When the datasets in the studies in which artificial intelligence applications are used are examined, it is revealed that the number of data is often insufficient, the image quality is low and the non-mitotic images are included in these datasets. In order to solve this problem, the datasets should be prepared under the consultancy of experts.

The aim of this study is to develop a new method for the detection of mitosis in breast cancer cases using artificial intelligence methods, which will provide high accuracy, objective and rapid results. For this purpose, first of all, the dataset to be used in the thesis was prepared with invasive breast carcinoma cases obtained from Acıbadem Hospital Medical Pathology Laboratory, taking into account the difficulties in artificial intelligence studies. A new and unique dataset was prepared by creating patches from WSI of 50 female patients. By using YOLOv5 models developed for single-stage object detection, the performances of the training and test results for mitosis detection in the unique dataset were evaluated. Accordingly, each of the YOLOv5s, YOLOv5m, YOLOv5l and YOLOv5x models has been trained and tested considering the specified hyperparameters.

The findings showed that the model with the highest training performance was the YOLOv5s model with 0.913 mAP 0.5, and the model with the highest test performance was the YOLOv5x model with 0.918 mAP 0.5. The test results revealed that the model with the fastest inference time was YOLOv5s, and the slowest model was YOLOv5x. When YOLOv5 models are evaluated in terms of performance and speed, it has been determined that the YOLOv5s model outperformed other YOLOv5 models. Mitosis detection, which was performed for the first time using YOLOv5 models within the scope of this thesis, is thought to have the potential to be used as an aid to pathologists in the evaluation of invasive breast cancer. |

January 2023, |105| pages.

Keywords: |Breast cancer, mitosis detection, artificial intelligence, dataset, YOLOv5 |

1. GİRİŞ

[Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı'nın ("The International Agency for Research on Cancer", IARC) hazırladığı GLOBOCAN 2020 (The Global Cancer Observatory, 2020) raporuna göre, tüm kanser vakalarının %11.7'sini oluşturan meme kanseri, dünyada en sık teşhis edilen kanser türüdür. Bununla birlikte kadınlarda görülen kanserler arasında, meme kanseri %24.5'lik oran ile ilk sırada yer almaktadır. Çok yaygın olarak popülasyonda görülen meme kanserine erken evrelerde tanı konulabilmesi, prognoz ve sağ kalım açısından oldukça önemlidir.

Meme kanseri hastalarının prognozu ve tedavi süreci; histopatolojik ve moleküler tip, evre ve derece gibi parametrelerle doğrudan ilişkilidir. Bu parametrelerden biri olan invaziv meme karsinomlarının derecelendirilmesinde genellikle "Nottingham Derecelendirme Sistemi" ("Nottingham Grading System", NGS) kullanılmaktadır (Huang ve diğ., 2020). NGS'yi oluşturan tübül formasyonu, nükleer pleomorfizm ve mitotik aktivite parametrelerinin her biri 1, 2, 3 olarak skorlanmaktadır ve bu skorların toplamına göre meme kanserinin histolojik derecesi belirlenmektedir. Derecelendirme parametrelerinden biri olan mitotik aktivite, tümörün genellikle perifer bölgesinde mitotik olarak en aktif 10 ardışık büyük büyütme alanındaki ("high power field", HPF) mitoz sayısına göre belirlenmektedir. Açıkça tanımlanabilen mitotik figürler değerlendirilirken; hiperkromatik, karyorektik veya apoptotik çekirdekler sayıma dahil edilmemektedir (İbrahim ve diğ., 2021).

Mitozun evreleri, farklı morfolojik varyasyonlara sahip olan profaz, metafaz, anafaz ve telofazdan oluşmaktadır. Ancak preparatlarda gözlemlenen mitozlar her zaman bu evreleri yansıtmamakta, bazen fazlar arasında geçiş durumunda da bulunabilmektedir. Ek olarak, hücre bölünmesi sırasındaki anormallikler, atipik mitoz olarak tanımlanan mitoz fazlarından farklı morfolojik görünümlere (tripolar mitoz, multipolar vb.) neden olabilmektedir (Donovan ve diğ., 2021). Patoloji uzmanları tarafından gerçekleştirilen görsel değerlendirme sırasında, mitoz ve atipik mitozun morfolojik özelliklerinin, mitoz benzeri yapılardan ayırt edilmesi gerekmektedir. Mitozların morfolojik çeşitliliği ve preparatlardaki çeşitli artefaktlar, mitozları slayt üzerinde tanıma ve sayma işleminde patologların hata yapmasına neden olabilmektedir.

Bu değerlendirme aşaması, patologların deneyimine bağlı olarak subjektif, zaman alıcı ve zor bir sũreçtir (Lashen ve diğ., 2021).

Son yıllardaki teknolojik ilerlemeler doğrultusunda geliştirilen YOLO, R-CNN, FCN, EfficientDet, RetinaNet gibi nesne tespiti, sınıflandırma ve segmentasyon yöntemleri kullanarak, mitoz tespitindeki zorluklara çözümlenebilecek bazı yapay zeka çalışmaları gerçekteştirilmiştir (Roux ve diğ., 2014; Veta ve diğ., 2019; Mahmood ve diğ., 2020; Lafarge ve Koelzer, 2021; Sohail ve diğ., 2021; Çayır ve diğ., 2022). Bu çalışmalarda kullanılan veri kümeleri, “MICCAI-TUPAC 16” , “ICPR MITOSATYPIA- 2014” ve “MIDOG 2021” gibi yarışmalar için hazırlanmış ve araştırmacılarla paylaşılmıştır. Kullanılan veri kümelerinin otomatik mitoz tespitine yönelik yapay zeka sistemlerinin geliştirilmesine çok önemli katkıları olsa da; veri kümesindeki veri sayılarının az olduğu, görüntü kalitesi açasından yetersiz kaldığı ve yanlış pozitif (“false positive”, FP) örnekler bulunduğu tespit edilmiştir (Çayır ve diğ., 2022). Uzman danışmanlığında hazırlanmış yeni veri kümelerinin oluşturulması ve yapay zeka modellerinin geliştirilmesinde kullanılmasının, bu sorunların önüne geçebileceğ en uygun çözüml olduğu vurgulanmıştir.

Bu tez çalışmasının birincil amacı, açık kaynak mitoz veri kümelerindeki eksiklikleri göz önünde bulundurarak, patoloji uzmanı danışmanlığında özgün ve yeni bir mitoz veri kümesi hazırlamaktır. Bu amaç doğrultusunda Acıbadem Üniversitesi, Maslak Hastanesi, Tıbbi Patoloji Laboratuvarı’nda tanı almış 50 invaziv meme karsinomu vakasına ait dijital slayt görüntüleri kullanarak mitoz tespitine yönelik yeni bir veri kümesi hazırlanmıştir. Bu çalışmanın ikincil ve temel amacı ise değerlendirmesi zaman alıcı ve subjektifliği yüksek olan mitoz tespit sürecini, yapay zeka yöntemleri kullanarak daha yüksek doğrulukta, daha objektif ve daha hızlı bir şekilde gerçekteştirebilmektir. Bu çalışmada kullanılan yapay zeka yöntemi aracılığıyla, dijital görüntülerdeki mitozların doğru şekilde tespit edilmesinin sağlanması, tanı sürecindeki hataların ve gözlemciler arası uyumsuzluğun azaltılması hedeflenmektedir.

Literatürde meme kanserinde mitoz tespiti gerçekteştiren bazı yapay zeka modelleri bulunmaktadır (Saha ve diğ., 2018; Sohail ve diğ., 2021; Çayır ve diğ., 2022; Mathew ve diğ., 2022). Mitoz tespitine yönelik bu çalışmalar incelendiğinde, en yeni ve hızlı tek aşamalı nesne tespiti modellerinden biri olan YOLOv5 kullanarak gerçekteştirilmiş, meme kanserinde mitoz tespiti ile ilişkili herhangi bir çalışmanın olmadığı görülmüştir. Bu çalışmanın temel amacı olan yapay zeka yöntemleriyle yüksek doğrulukta otomatik mitoz tespitini

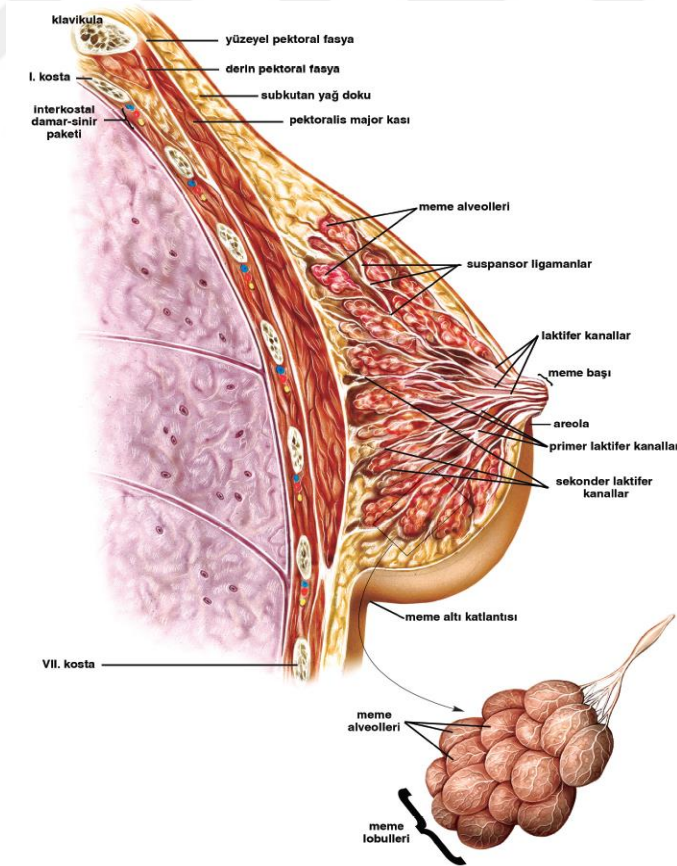
gerçekleştirebilmek amacıyla, yüksek performans göstereceği düşünülen YOLOv5 modeli kullanılmıştır. Bu modelin farklı derinliğe ve karmaşıklığa sahip alt modelleri (YOLOv5s, YOLOv5m, YOLOv5l ve YOLOv5x), tez kapsamında oluşturulan özgün veri kümesi ile eğitilmiş ve test edilmiştir. Her bir modelin eğitimi, belirlenen farklı hiperparametrelerle gerçekleştirilmiştir. Değerlendirme metrikleri olarak ortalama kesinlik ortalaması (“mean average precision”, mAP), kesinlik (“precision”), duyarlılık (“recall”) ve hız kriterleri kullanılmış ve bu kriterlere göre sonuçlar karşılaştırılarak en yüksek performansa sahip model belirlenmiştir. |



2. GENEL KISIMLAR

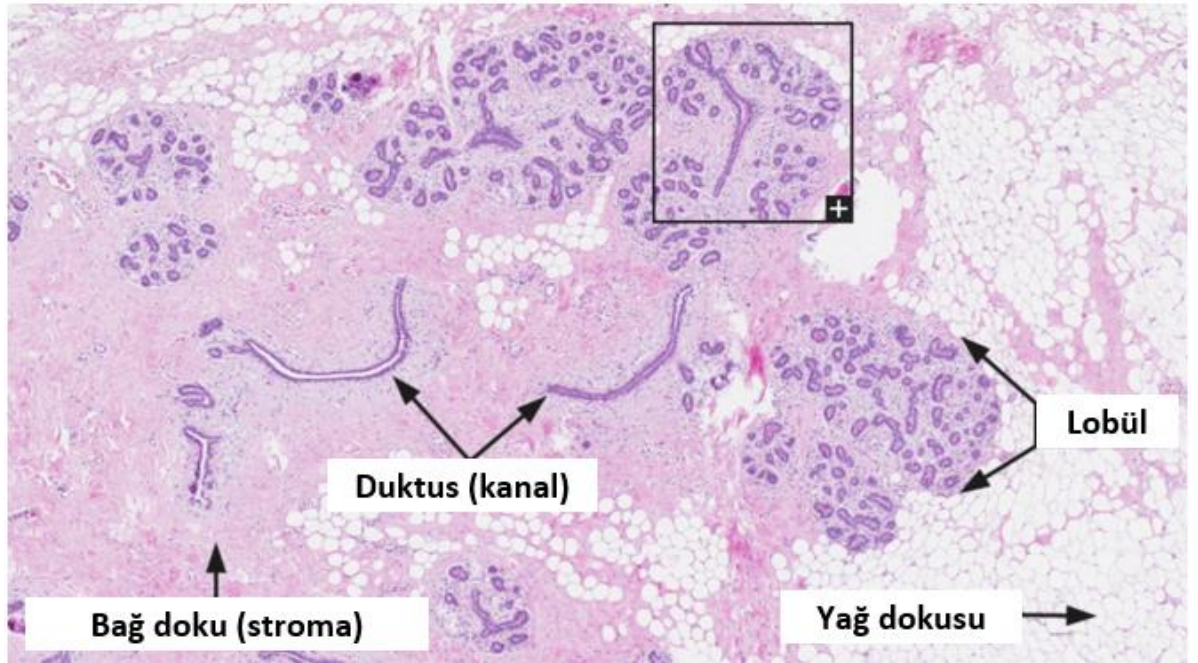
2.1.MEMENİN ANATOMİSİ VE HİSTOLOJİSİ

Memenin temel fonksiyonu, prolaktin ve oksitosin hormonları ile süt üretimini gerçekleştirerek yenidoğan bebeğin beslenmesini sağlamaktadır. Üst iç, üst dış, alt iç ve alt dış kadrardan oluşan meme hacminin çoğunluğu üst dış kadranda bulunur ve aynı zamanda bu kadranda, meme tümörlerinin en sık görüldüğü yer olarak bilinmektedir (Pandya ve Moore, 2011). Meme dokusu; meme bezleri, yağ dokusu ve bağ dokudan meydana gelmektedir (Şekil 2.1). Cooper bağları olarak adlandırılan bağ dokusundaki fibröz yapılar meme bezi içerisinde uzanarak memeye destek sağlamaktadır. Meme tümörlerinde deri üzerindeki portakal kabuğu görünümünün oluşmasına, Cooper bağlarının etkilenmesi neden olmaktadır (Erel ve Atahan, 2019).



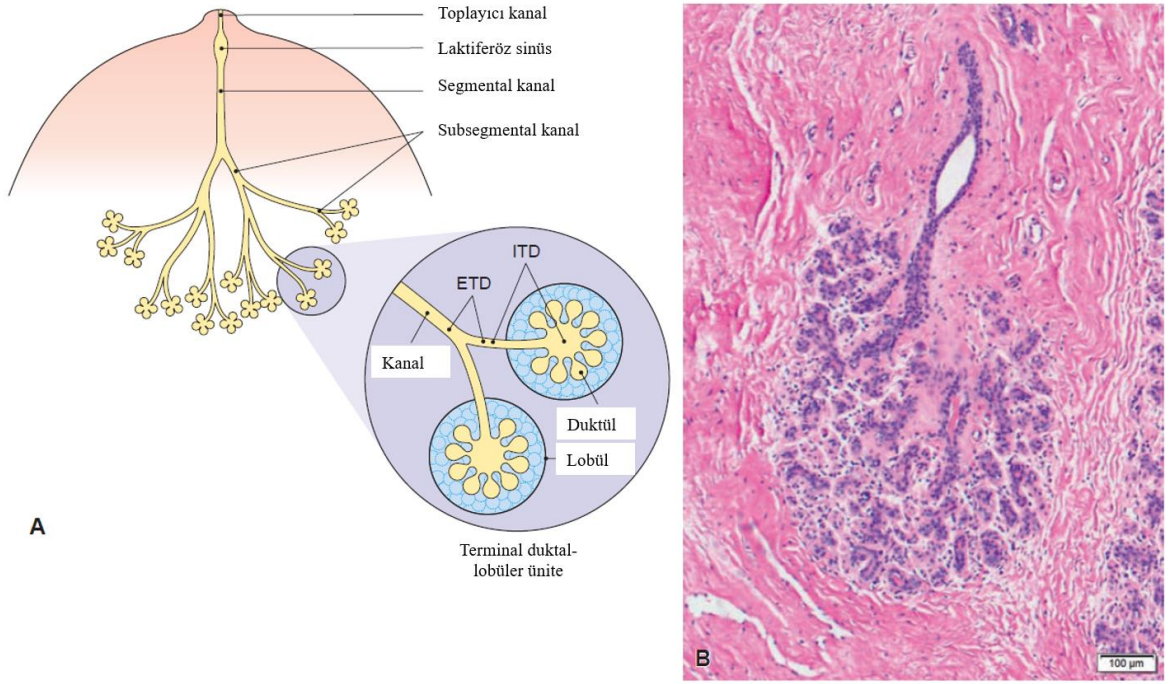
Şekil 2.1: Memenin anatomik yapısı (Erel ve Atahan, 2019).

Meme dokusu epitelyal parankim ve stromadan oluşmaktadır. Meme hacminin yaklaşık olarak %10-15'ini epitelyal parankim oluştururken, geri kalan kısım stromadan meydana gelmektedir. Epitel parankim, süt kanalı (laktiferöz duktus) ile meme başına açılan 15-20 lobdan oluşmakta ve loblar arasındaki boşluk yağ dokusu ile dolu halde bulunmaktadır (Şekil 2.2). Alveoller lobülleri, lobüller de lobları oluşturmaktadır. Anatomik olarak her lob 20-40 lobülde oluşurken, her lobül 10-100 alveolden meydana gelmektedir (Brelje ve Sorenson, 2022).



Şekil 2.2: Memenin histolojik görünümü (Human Protein Atlas, 2022).

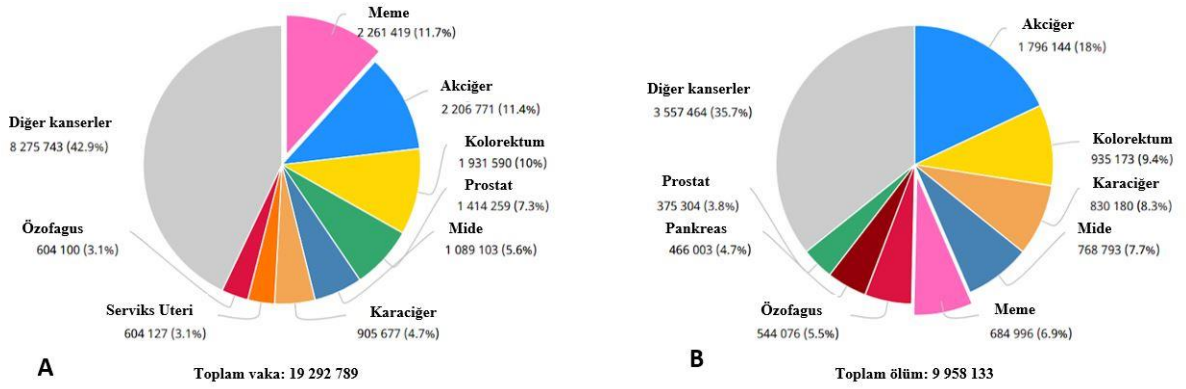
Şekil 2.3'te verilen terminal duktal-lobüler ünite (TDLU), asiniden oluşan lobül ile terminal kanaldan oluşmakta ve meme bezinin salgı bölümünü temsil etmektedir. Memenin tüm duktal-lobüler sistemi, salgı işlevine sahip özel iç epitel hücre tabakası ile kaplıdır ve dış miyoepitelyal hücre tabakası ile çevrilidir. İntralobüler kanallar, ince bağ dokusuyla çevrili bir veya iki kat küboidal hücre ile kaplıdır. Terminal kanallar ise küboidal salgı hücreleri ile kaplı intralobüler kanalların dallarıdır (Brelje ve Sorenson, 2022). Gebelik ve laktasyon sırasında salgılanan hormonlarla bu hücreler farklılaşarak süt salgılayan alveollere dönüşmektedir (Erel ve Atahan, 2019).



Şekil 2.3: Terminal duktal-lobüler ünite. TDLU şematik gösterimi (A). Normal bir yetişkin kadında görülen TDLU yapısının mikroskopik görüntüsü (B) (Colins, 2018).

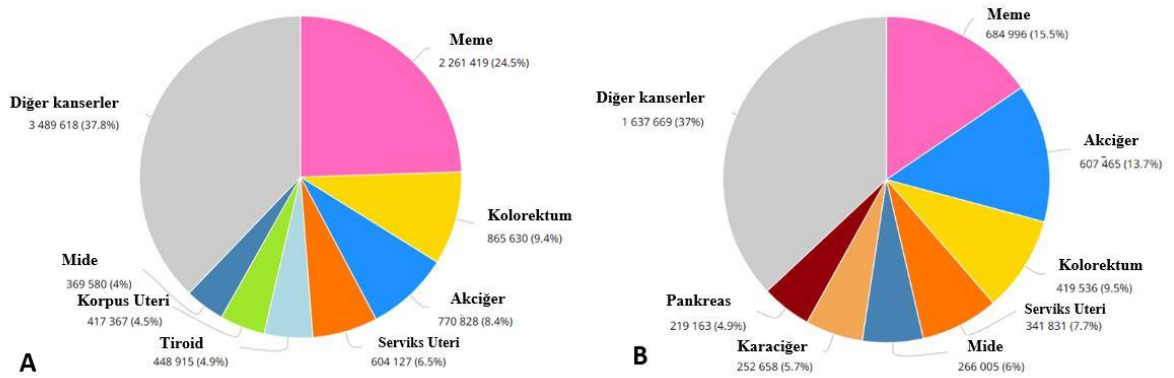
2.2.MEME KANSERİ EPİDEMİYOLOJİSİ

DSÖ Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı tarafından hazırlanan GLOBOCAN 2020 kanser insidansı ve mortalite verilerine göre, dünyada yaklaşık 19.3 milyon yeni kanser vakası tespit edilmiş ve yaklaşık 10 milyon kanser kaynaklı ölüm meydana gelmiştir. Ayrıca kadın ve erkeklerde görülen tüm kanser vakalarının %11.7'sine tekabül eden yaklaşık 2.3 milyon yeni vaka ile meme kanseri, en sık teşhis edilen kanser olarak akciğer kanserinin önüne geçmiştir. Aynı rapora göre dünyada kansere bağlı ölümlerin %6.9'unu meme kanserinin sebep olduğu ölümler oluşturmaktadır (The Global Cancer Observatory, 2020). Küresel kanser vakalarının, %47 oranında artarak 2040'ta 28.4 milyon vakaya ulaşacağı tahmin edilmektedir (Siegel ve diğ., 2020). Şekil 2.4'te görüldüğü üzere, kadın ve erkeklerde görülen kanser vakaları birlikte değerlendirildiğinde dünyada kanser insidansları meme, akciğer, kolorektal, prostat ve mide kanseri şeklinde sıralanırken; kanser türüne göre mortaliteler ise akciğer, kolorektal, karaciğer, mide ve meme kanseri olarak sıralanmaktadır (The Global Cancer Observatory, 2020).



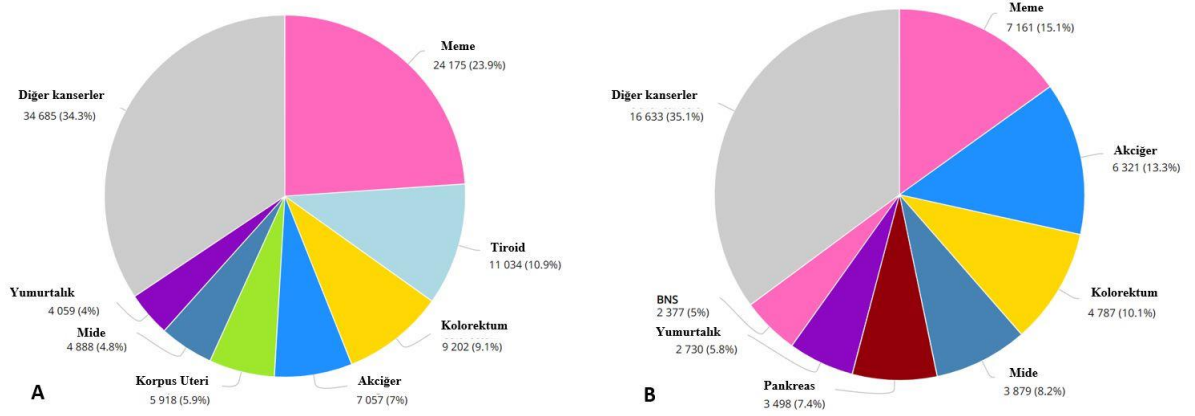
Şekil 2.4: GLOBOCAN 2020 dünya genelinde kanser insidansı (A) ve mortalitesi (B).

Kadınlarda görülen kanser türleri arasında dünyada en sık tanı konulan ve mortalitesi en yüksek olan kanser türünün meme kanseri olduğu bilinmektedir. Şekil 2.5'te görüldüğü üzere dünyada kadın kanserlerinin hem insidansı hem de mortalitesi açısından meme kanseri birinci sırada yer almaktadır (The Global Cancer Observatory, 2020). Kadınlarda görülen 4 kanser vakasından 1'i ve 6 kanser ölümünden 1'i meme kanseri kaynaklıdır. Ülkelerin büyük çoğunluğunda da meme kanseri, insidans ve mortalite açısından yine ilk sırada yer almaktadır (Siegel ve diğ., 2020).



Şekil 2.5: GLOBOCAN 2020 dünya genelinde kadın kanserleri insidansı (A) ve mortalitesi (B).

GLOBOCAN 2020 Türkiye verileri incelendiğinde, kadın kanserlerinin %23.9'unu oluşturan meme kanserinin kadınlarda en sık görülen kanser türü olduğu görülmektedir. Türkiye için kadın kanserlerinde mortalite verilerine bakıldığında ise %15.1'lik bir oranla meme kanseri yine ilk sırada yer almaktadır (Şekil 2.6) (The Global Cancer Observatory, 2020).



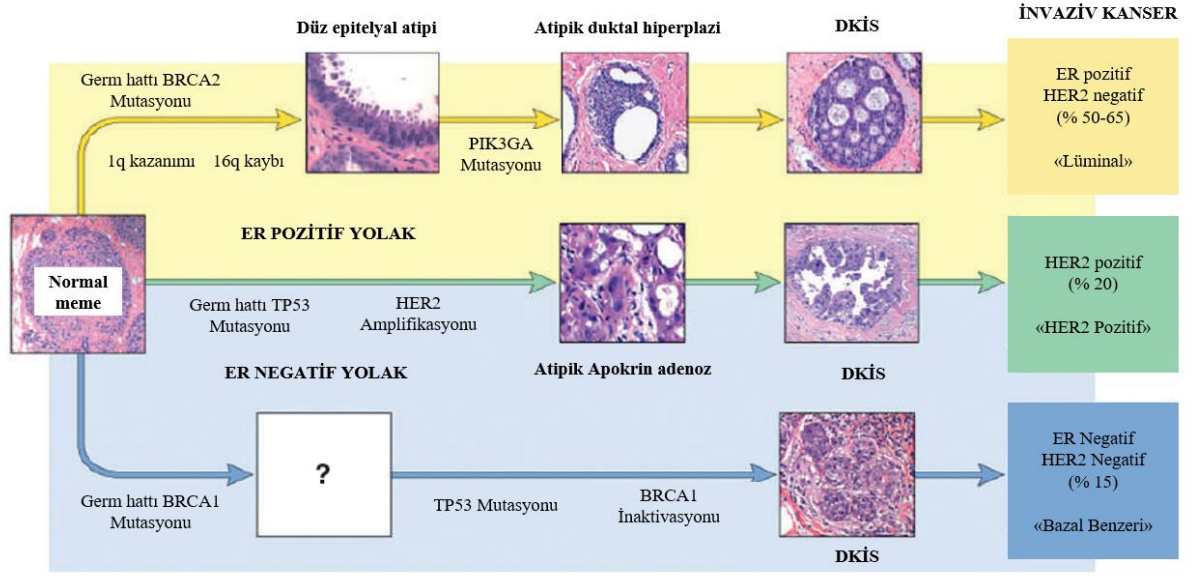
Şekil 2.6: GLOBOCAN 2020 Türkiye kadın kanserleri insidansı (A) ve mortalitesi (B).

2.3. MEME KANSERİ ETİYOLOJİSİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

Meme kanseri için yaş, cinsiyet, aile öyküsü, genetik yatkınlık, çevresel faktörler, etnik köken, menopoz, doğum yaşı, oral kontraseptif kullanımı, hormon tedavisi, obezite, radyasyon maruziyeti, alkol ve sigara tüketimi, fiziksel aktivite, sosyo-ekonomik durum gibi çok sayıda risk faktörü bulunmaktadır (Açıkgöz ve Yıldız, 2017; Ellenson ve Lester, 2018). Meme kanseri vakaları çoğunlukla 50 yaş üstü kadınlarda teşhis edilmektedir ve ilerleyen yaşla birlikte meme kanseri riski artmaktadır. SEER veri tabanı ("The Surveillance, Epidemiology, and End Results Database"; Gözetim, Epidemiyoloji ve Nihai Sonuç Veritabanı), bir kadının meme kanserine yakalanma olasılığının 50-59 yaş arasında %2.4, 60-69 yaş arasında %3.5, 70 yaş ve üzerinde ise %7 olduğunu göstermektedir. Kadınların meme kanserine yakalanma riski, erkeklere kıyasla yaklaşık 100 kat daha fazladır. Bunun en önemli nedeni kadınlarda daha yüksek seviyede östrojen ve progesteron bulunmasıdır. Menopoz sonrasında kadınlarda, dolaşımdaki östrojen ve androjen miktarının meme kanseri riski ile pozitif ilişkili olduğu gösterilmiştir (Admoun ve Mayrovitz, 2022). Bununla birlikte özellikle genetik ve kalıtsal faktörlerin meme kanseri gelişiminde önemli rol oynadığı bilinmektedir. Araştırmalar, birinci derece akrabasında meme kanseri öyküsü bulunan bir kadının meme kanseri riskinin iki katına çıktığını göstermektedir (Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, 2001).

Meme kanseri aile öyküsüne sahip olan kişilerde artan meme kanseri riski, gen anormallikleri ile yakından ilişkilidir. Kalıtsal meme kanseri ile ilişkili gen testi pozitif olan kadınların çoğu,

BRCA1 (“Breast Cancer Gene 1”, Meme Kanseri Gen 1) veya BRCA2 (“Breast Cancer Gene 2”, Meme Kanseri Gen 2) genlerinin patojenik bir varyantına sahiptir. Yapılan prospektif bir çalışmaya göre, kümülatif kanser riski BRCA1 mutasyon taşıyıcılarında %72, BRCA2 mutasyon taşıyıcılarında ise %69 oranındadır. Meme kanseri insidansının BRCA1 mutasyonu taşıyıcıları için 35 yaş ve BRCA2 mutasyon taşıyıcıları için ise 45 yaş ortalamasında olduğu gösterilmiştir. BRCA1 mutasyonu taşıyanlarda, BRCA2 mutasyonu taşıyan kadınlara kıyasla meme kanseri riski yaklaşık %3 daha yüksektir (Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, 2001; Ayer, 2015). BRCA1 ve BRCA2 gen mutasyonları doğrultusunda meme kanseri gelişimine sebep olan başlıca yollar Şekil 2.7’de gösterilmektedir. En yaygın olan BRCA2 yolağı, ER (“Estrogen Receptor”, östrojen reseptörü) pozitif kanserlere yol açmaktadır. Morfolojik açıdan öncü lezyonlar olarak tanımlanan, tümü invaziv ER-pozitif karsinomlarla belirli genomik durumları paylaşan düz epitelyal atipi, atipik duktal hiperplazi (ADH) ve duktal karsinoma *in situ* (DKİS)’yü içerir. Bu tipte kromozom 1 kazanımları, kromozom 16 kayıpları ve PIK3CA mutasyonları görülür. Gen ekspresyonu profiline göre bu kanserler "lüminal" olarak sınıflandırılır. Bu tip, BRCA2 mutasyonları taşıyan bireylerde en yaygın olarak ortaya çıkan kanser türüdür. Daha az yaygın olan tip, gen amplifikasyonu nedeniyle aşırı HER2 (“Human epidermal growth factor receptor 2”, insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2) ekspresyonu yapan kanserlerdir. Bu kanserler, ER-pozitif veya negatif olabilir ve genellikle germ hattı TP53 (“tumor protein 53”, tümör protein 53) mutasyonları ile ilişkilidir. Muhtemel bir öncü lezyon, apokrin DKİS ile aynı özellikleri paylaşan atipik apokrin adenozdur. En az görülen, ancak moleküler olarak en belirgin olan meme kanseri türü, ER, PR (“Progesterone receptor”, progesteron reseptörü) ve HER2-negatif (“üçlü negatif”) olan kanserlerdir. Bu kanser tipi, BRCA1 ve TP53 fonksiyon kaybına sahiptir ve genomik olarak kararsızdır. Üçlü negatif kanserlerin çoğu, gen ekspresyonu profiline göre "bazal benzeri" olarak sınıflandırılır (Ellenson ve Lester, 2018).



Şekil 2.7: Meme kanseri gelişiminin başlıca yolları (Ellenson ve Lester, 2018).

Yapılan çalışmalar obezite, alkol tüketimi, sigara kullanımı, fiziksel hareketsizlik ve hormon tedavisi gibi faktörlerin meme kanseri riskinin artışı ile ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır (Admoun ve Mayrovitz, 2022). Menarş yaşının küçük olması ve geç menopoza da meme kanseri riskini artırmaktadır (Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, 2012). Bununla birlikte çok sayıda çalışma hem multiparitenin hem de emzirmenin meme kanserine karşı koruyucu bir etkiye sahip olduğunu göstermektedir (Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, 2002; Fortner ve diğ., 2019; Admoun ve Mayrovitz, 2022).

2.4. MEME KANSERİ TANI YÖNTEMLERİ

Meme kanseri tanısı klinik muayene, radyolojik değerlendirme, biyopsi ve tümör belirteçlerinin değerlendirilmesinden oluşan standart bir protokol takip edilerek konulmaktadır.

2.4.1. Fizik (Klinik) Muayene

Klinik meme muayenesinde belirgin veya baskın semptomların varlığı önemlidir ve muayene esnasında memede ele gelen kitle ile asimetri durumları değerlendirilmektedir. Memede bulunan kitle çok belirgin veya şüpheli durumda olabileceği gibi, farklı yoğunlukta, hareketli,

dokuya yapışık, ağrılı veya ağrısız, düzenli veya düzensiz sınırlı olabilmektedir. Ayrıca, deride değişiklikler, meme akıntısı, meme ucunda çekilme, memede kızarıklık ve ödem gibi şikayetler görülebilmektedir. Fizik muayene bulguları kitlenin benign veya malign olduğuna karar vermek için tek başına yeterli değildir. Şüpheli görülen durumlarda ileri tetkik olarak radyolojik değerlendirme ve biyopsi yapılması gerekmektedir (Erel ve Atahan, 2019).

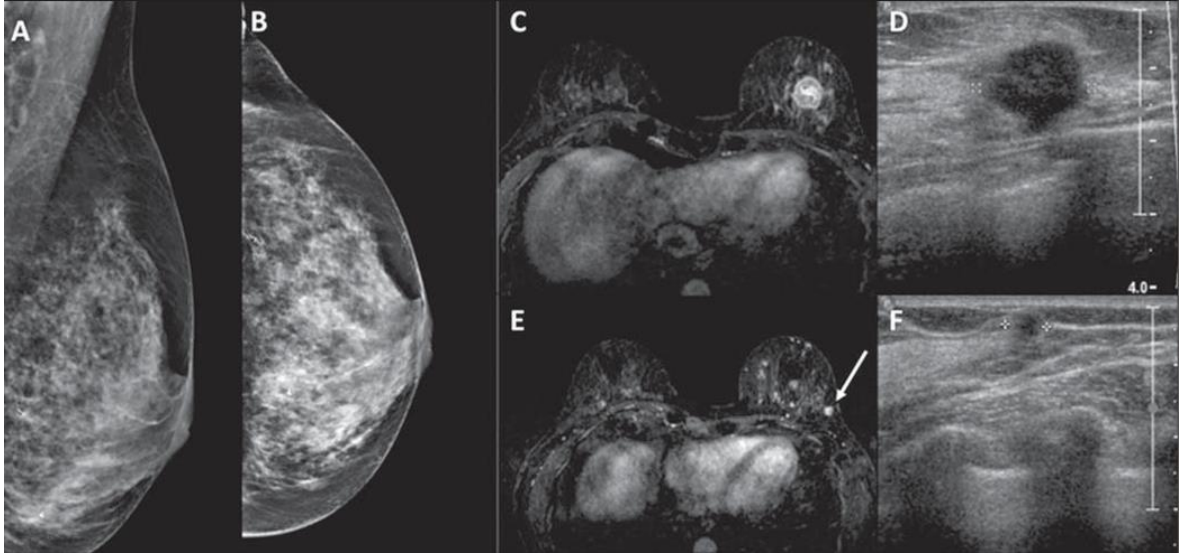
2.4.2. Radyolojik Değerlendirme

Meme kanseri ve diğer meme hastalıkları tanı yöntemleri arasında mamografi, ultrasonografi (USG), duktoskopi, duktografi, manyetik rezonans görüntüleme (MRG), bilgisayar yardımlı tanı ve radyonüklid gibi görüntüleme teknikleri yer almaktadır (Erel ve Atahan, 2019). Mamografi, meme kanserinin erken teşhisi için en yaygın kullanılan tarama yöntemidir ve meme kanseri mortalitesini azaltmada önemli bir rol oynamaktadır. Yapılan bir çalışma, MRG taraması ile meme kanseri hastalarının mortalite oranının %30-40 azaltılabileceğini göstermektedir (Ayer, 2015).

Meme Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi ("Breast Imaging Reporting & Data System", BI-RADS), çoğu ülkede mamografi raporlarında kullanılan bir sistemdir. Meme görüntülerindeki bulgular doğrultusunda BI-RADS kategorileri 0'dan 6'ya kadar toplam 7 kategoride sınıflandırılmaktadır. Mamogramın BI-RADS kategorisinin 0 olması ek inceleme yapılması gerektiğini, 1 olması ise bulguların malignite açısından negatif olduğunu göstermektedir. BI-RADS kategorisinin 2 ve 3 olması, sırasıyla benign lezyon ve büyük olasılıkla benign lezyonu ifade etmektedir. BI-RADS kategorisinin 4 olması şüpheli bulguları, 5 olması yüksek ihtimalle malign lezyonu işaret etmektedir. BI-RADS kategorisinin 6 olması ise biyopsi ile kanıtlanmış malign lezyonu temsil etmektedir (Pesce ve diğ., 2019).

40 yaşın altındaki hastalarda tanı amacıyla ilk başvuru olan görüntüleme yöntemi olan USG, aynı zamanda mamografideki lezyonu tanımlamak amacıyla kullanılmaktadır. Fizik muayenede ele gelen kitlenin solid-kistik ayrımında da yardımcı olmaktadır. USG eşliğinde hastadan biyopsi alınabildiği gibi, apse ve kist drenajı da yapılabilmektedir (Erel ve Atahan, 2019). USG, tümör dokularının morfolojisini ve varyasyon durumunu gözlemlemenin yanı sıra, lezyonların yerini doğru bir şekilde belirlemeye de yardımcı olmaktadır. USG, ses dalgaları ile görüntü oluşturması ve radyasyon içermemesi nedeniyle insan sağlığına zararlı değildir ve her yaş grubu için kullanılabilir (He ve diğ., 2020).

MRG, hastanın yaşı, meme yoğunluğu veya risk durumu farketmeksizin meme kanseri tanısı için kullanılmaktadır (He ve diğ., 2020). Özellikle mamografinin tanı koymada yetersiz kaldığı durumlarda ve meme koruyucu cerrahi veya neoadjuvan tedavi planlanan hastalarda tercih edilmektedir (Erel ve Atahan, 2019). MRG, meme kanseri teşhisi konan kadınlarda, tümörün boyutunu ölçmek ve memedeki diğer tümörlerin tespiti için kullanılmaktadır. Meme kanserine yakalanma riski yüksek olan kadınlar için, yıllık mamografi taramasıyla beraber MRG önerilmektedir (Radhakrishna ve diğ., 2018). Şekil 2.8’de mamografi, MRG ve USG görüntü örnekleri gösterilmektedir.



Şekil 2.8: Dens memeye sahip olan hastanın mamografisi (A,B). Primer tümörü sol memede düzensiz bir kitle olarak gösteren MRG (C,E) ve ultrason görüntüsü (D,F) (Lira França ve diğ., 2017).

2.4.3. Biyopsi Yöntemleri

Meme kanseri tanısına yönelik kullanılan biyopsi yöntemleri: ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB), kalın iğne biyopsisi (kor biyopsi veya “tru-cut”), vakum yardımcı biyopsi, insizyonel ve eksizyonel biyopsidir (Zhang ve diğ., 2013). Ultrason eşliğinde gerçekleştirilen İİAB, meme hastalıklarının tanı ve taramasında kullanılan, hızlı ve uygun maliyetli ilk patolojik yöntemdir. Ancak bu yöntem sitolojik değerlendirme olması nedeniyle meme kanseri teşhisi için her zaman yeterli olmamaktadır (Erel ve Atahan, 2019). Histopatolojik tanı ve immünohistokimyasal değerlendirme için yeterli örnek elde etme yöntemi olan kor biyopsi, hem invaziv kanser ile karsinoma *in situ* ayrımını yapmak için, hem de çok çeşitli meme

tümörlerinin tanısında İİAB'ye alternatif bir yöntem olarak tercih edilmektedir. Kor biyopsi, neoadjuvan tedaviden önce meme kanserinin kesin teşhisini sağlamak için yaygın olarak kullanılan doku biyopsisi yöntemidir (Zhang ve diğ., 2013). Vakum yardımcı biyopsi, İİAB ve kor iğne biyopsisine göre daha yeni bir yöntemdir ve görüntüleme kılavuzluğunda gerçekleştirilen bir biyopsi yaklaşımıdır. Meme dokularındaki zararı en aza indirerek küçük meme lezyonlarının tamamen rezeke edilebilmesine olanak tanır. Patolojik tanı için yeterli doku örneği ile meme kanserinin erken teşhisinde ve benign lezyonların eksizyonunda yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir (Zhang ve diğ., 2013). Meme lezyonlarının değerlendirilmesinde ince ve kalın iğne biyopsileri standart tanı girişimi olmasına rağmen, insizyonel ve eksizyonel biyopsi gibi açık cerrahi yöntemleri özellikle palpe edilemeyen kitlelerin çıkarılması için kullanılmaktadır. İnsizyonel biyopside, meme dokusundaki şüpheli lezyondan bir parça alınırken, eksizyonel biyopside meme dokusunda bulunan lezyonun tamamı etrafındaki sağlam doku ile beraber çıkarılmaktadır (Özmen ve diğ., 2012).

2.4.4. Tümör Belirteçleri

Kanser teşhisi için başvurulmuş görüntüleme ve biyopsi yöntemleri ile karşılaştırıldığında, kan dolaşımındaki belirteçlere yönelik olarak gerçekleştirilen kan testleri kolay sonuç alınabilen, uygun maliyetli, tekrarlanabilir ve girişimsel olmayan testlerdir. Kanser hücreleri tarafından sentezlenen ve kan dolaşımında bulunan spesifik proteinlerin analiz edilmesi, kanserin saptanmasında kullanılan yöntemler arasında yer almaktadır. Kan dolaşımındaki bu proteinler, proliferasyon, invazyon, metastaz, agresiflik, anjiyogenez, onkojenik sinyalleşme ve tümör hücrelerinin immün regülasyonu ile ilişkilidir. Bu nedenle, bazı proteinler kanser tespiti için biyobelirteçler olarak kullanılma potansiyeline sahiptir. Meme kanserinde CA15-3, CA27-29, CA-125, karsinoembriyonik antijen (“carcinoembryonic antigen”, CEA), doku polipeptit antijeni (“tissue polypeptide antigen”, TPA), doku polipeptidine özgü antijen (“tissue polypeptide specific antigen”, TPS), HER2 gibi serum karsinom protein belirteçleri tanımlanmıştır. Bu belirteçler esas olarak, hastalığı ilerlemiş olan hastalarda tedaviye yanıtın izlenmesinde kullanılmaktadır. Bununla birlikte meme kanserinin erken evrede teşhisi için, düşük tanısal duyarlılık veya özgüllük eksikliği nedeniyle, hiçbiri tek başına tarama için kullanılmamaktadır (Li ve diğ., 2020).

2.5. TIBBİ PATOLOJİ LABORATUVAR SÜREÇLERİ

Hastalık bilimi olan patoloji; hücre, doku ve organlardaki yapısal ve işlevsel değişikliklerle ilgilenerek, hücresel ve moleküler düzeydeki bozuklukları inceler. Patoloji laboratuvarları, hastadan alınan doku örneklerinin teknik işlemlerden geçirilerek başta kanser olmak üzere birçok hastalığın ayırıcı ve net tanısı için incelendiği birimlerdir. Ameliyathaneden patoloji laboratuvarına gelen doku örnekleri, laboratuvardaki numune kabul birimi tarafından teslim alındıktan sonra makroskopi, kasetleme, doku takip, gömme, kesit alma ve boyama aşamalarından geçerek, patoloğların mikroskopik incelemesine uygun hale getirilmektedir. Patoloji laboratuvarındaki rutin iş akışı Şekil 2.9’da gösterilmektedir.



Şekil 2.9: Patoloji laboratuvarı rutin iş akışı.

Numune hazırlık sürecinin ilk basamağı olan makroskopi aşamasında doku örneği incelenerek tümör boyutu ölçülmekte, yapısal olarak tanımlanmakta ve tümörün cerrahi sınırlara olan uzaklıkları belirlenmektedir. Yapılan incelemelerin ardından doku örneği küçük parçalara ayrılarak kasetlenmektedir. Kasetlenen dokunun bozulmaması için formaldehit gibi fiksatif bir çözeltiye konulması gerekmektedir. Cerrahi olarak dokunun vücuttan çıkarılmasının ardından otoliz başlamakta ve dokuda bulunan enzimlerin veya mikroorganizmaların miktarına bağlı olarak yavaş ya da hızlı bir şekilde otoliz ilerlemektedir. Otolizi önlemek için kullanılan fiksatifler, dokudaki enzim ve proteinlerin stabilizasyonunu, mikroorganizmaların etkisiz hale getirilmesini ve dokunun mümkün olduğunca *in vivo* koşullara yakın bir durumda bozulmadan kalmasını sağlamaktadır (Day, 2015). Fiksatifin dokuya penetrasyonu, fiksatifin ve doku numunesinin hacmi, sıcaklık, fiksatif konsantrasyonu ve fiksasyon süresi gibi fiksasyonu etkileyen birçok faktör bulunmaktadır (Canene-Adams, 2013). Dokunun fiksasyon işleminin ardından gömme ve kesit alma işlemlerine uygun hale getirilmesi için, doku takip

cihazı kullanılarak alkol (çoğunlukla etanol) ile dokudaki suyun uzaklaştırılması (dehidrasyon) ve ksilen ile dokunun şeffaflaştırılması gerekmektedir. Doku takip işleminin süresi 4-12 saat arasında değişmektedir (Hewitt ve diğ., 2008). Daha sonra doku örneğinin kesit alınabilir duruma gelmesi için doku, parafin gömme maddesi ile muamele edilmektedir. Formalinle fikse edilmiş ve parafine gömülmüş dokulardan mikrotom cihazı ile 3-5 mikrometre kalınlığında kesilen kesitler hematoksislen ve eozin (H&E) ile boyanmaktadır. H&E boyalı doku kesiti, patoloji teşhisinin temel taşı olarak kabul edilmektedir. H&E prosedürü, hücresel bileşenleri kolayca ayırt etmek amacıyla, çekirdeği ve sitoplazmayı zıt renklerde boyamaktadır. Hematoksislen hücre çekirdeğini mavi-mor renkte boyarken, eozin sitoplazmayı pembe renge boyamaktadır. Boyama kalitesi, fiksasyon, dehidrasyon, şeffaflaştırma ve parafine gömme aşamalarını içeren numune hazırlık süreçlerine bağlıdır (Day, 2015). H&E boyaması meme kanseri tanısında doku morfolojisini görünür hale getirmek amacıyla, patologlar tarafından standart boyama yöntemi olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte, birçok benign ve neoplastik lezyonun histolojik karmaşıklığı ve değişken morfolojisi, patologların kanser vakalarını yorumlamasında sorunlara yol açmaktadır (Lerwill, 2004). H&E boyamasına ek olarak kullanılan immünohistokimyasal belirteçler genellikle tedavi kararlarını yönlendirmek, meme kanserinin histopatolojik alt tiplerini belirlemek için ve hem prognostik hem de prediktif faktörler olarak patolojik değerlendirme süreçlerinde kullanılmaktadır. İmmünohistokimyasal boyama, antikorlar kullanılarak hücrelerde veya dokulardaki spesifik antijenleri (protein) tespit etmek için kullanılan bir yöntemdir ve antikorun antijen ilişkisinin ışık mikroskobu ile belirlenmesine olanak sağlamaktadır (Zaha, 2014). İmmünohistokimyasal yöntemlerle değerlendirilecek hedef antijenlerin ekspresyonuna göre nükleer, membranöz ve sitoplazmik boyama paterni görülmektedir. Nükleer boyama paterni hücre çekirdeğinde bulunan antijenler (Ki67, p53, PHH3, ER, PR), membranöz boyama paterni hücre zarında yer alan antijenler (CD antijenlerinin çoğu, HER-2, PD-L1) ve sitoplazmik boyama paterni ise sitoplazmada bulunan antijenler (CD68, TIA-1) için karakteristiktir (Tuffaha ve diğ., 2018).

2.6. MEME KANSERİNİN HİSTOPATOLOJİK VE MOLEKÜLER SINIFLANDIRMASI

2.6.1. Meme Kanserinin Histopatolojik Sınıflandırması

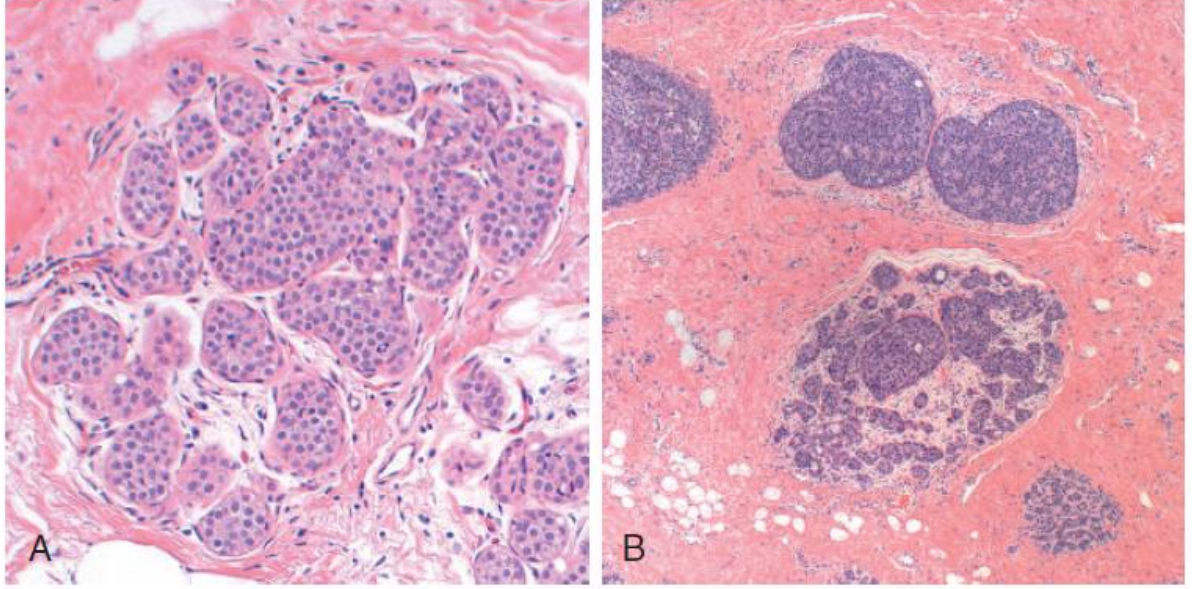
Meme kanseri, ayırt edici histolojik ve biyolojik özelliklere, farklı klinik durum ve tedavi yanıtına sahip heterojen bir hastalıktır (Weigelt ve diğ., 2010). Bağ doku veya epitel yapılardan köken alan meme kanserinin en sık görülen tiplerine epitel yapılar yol açmaktadır. Bu kanserlerin histopatolojik sınıflandırılması, bazal membranı aşp aşmama durumuna göre yapılmaktadır. Bazal membran ile sınırlı kalan meme kanserleri *in situ* karsinom, bazal membranı aşarak yayılım gösteren meme kanserleri ise invaziv veya infiltratif karsinom olarak isimlendirilmektedir (Ellenson ve Lester, 2018). DSÖ tarafından meme kanserlerin morfolojisine göre belirlenen histopatolojik sınıflandırma Tablo 2.1’de yer almaktadır (WHO Classification of Tumours Editorial Board, 2019).

Tablo 2.1: Meme kanserinin histopatolojik sınıflandırılması

İnvaziv Meme Karsinomları	
İnvaziv duktal karsinom (%70-80)	Sekretuar karsinom
İnvaziv lobüler karsinom (%10-15)	İnvaziv papiller karsinom
Tübüler karsinom (~%5)	Asinik hücre karsinomu
Müsinöz karsinom (~%5)	Mukoepidermoid karsinom
Medüller karsinom (~%5)	Polimorföz karsinom
Kribriform karsinom	Onkositik karsinom
Apokrin karsinom	Adenoid kistik karsinom
İnvaziv mikropapiller karsinom	Nöroendokrin karsinom
Metaplastik karsinom	Diğer karsinomlar
<i>In Situ</i> Karsinomlar	
Duktal karsinoma <i>in situ</i>	Lobüler karsinoma <i>in situ</i>

İnvaziv olmayan meme karsinomları, duktal karsinoma *in situ* (DKİS) ve lobüler karsinoma *in situ* (LKİS) olarak isimlendirilen iki morfolojik tipe sahiptir (Şekil 2.10). Duktal ve lobüler terimleri kullanılsa da her iki *in situ* karsinom tipi de terminal duktal-lobüler üniteyi oluşturan hücrelerden köken almaktadır. LKİS genellikle ilgili lobülleri genişletirken, DKİS duktus

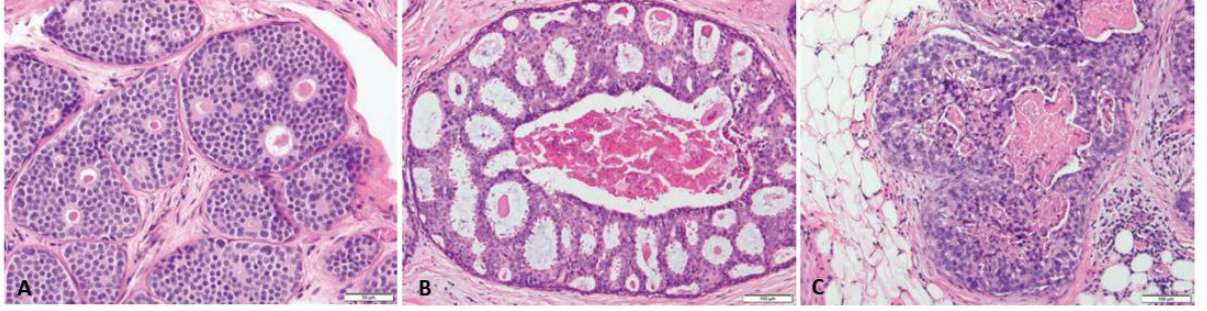
benzeri boşlukları doldurmaktadır. LKİS ve DKİS, bazal membranı aşmamakta ve stroma ile lenfovasküler kanallara invazyon gerçekleştirememektedir (Ellenson ve Lester, 2018).



Şekil 2.10: LKİS (A), DKİS (B) (Ellenson ve Lester, 2018).

DKİS, duktalobüler sistemle sınırlı neoplastik epitel hücrelerin varlığı ile tanımlanır. DKİS'in solid, komedo, kribriform, papiller, mikropapiller gibi çok çeşitli histolojik varyantları mevcuttur. Nükleer atipi, intralüminal nekroz, mitotik aktivite ve kalsifikasyon derecesine bağlı olarak DKİS; düşük, orta ve yüksek dereceli olarak sınıflandırılır (Şekil 2.11). Düşük dereceli DKİS, solid, kribriform, papiller veya mikropapiller patern görünümünde monomorfik epitel hücrelerinin neoplastik proliferasyonu ile karakterizedir. Mitotik figürler nadir olarak görülmekle birlikte, mikrokalsifikasyona sıklıkla rastlanmaktadır. Orta dereceli DKİS, düşük dereceli DKİS'den biraz daha fazla nükleer atipiyeye sahip hücrelerden oluşur ve solid, mikropapiller paternde görülebilir. Kalsifikasyon, mitoz ve nekroz bulundurabilir. Yüksek dereceli DKİS ise genellikle 2 mm'den büyük olup mikropapiller, kribriform veya solid paternde görülmektedir. Çekirdekler yüksek dereceli, belirgin şekilde pleomorfik, düzensiz konturlu ve belirgin nükleollüdür. Bol miktarda mitoz ve komedo nekroz bulundurmaktadır (Makki, 2015; Human Protein Atlas, 2022). DKİS tedavi yöntemleri olarak lezyonu yok etmek için cerrahi müdahale ve radyoterapi kullanılmaktadır. Tamoksifen gibi anti-östrojenik ajanlarla tedavi ise ER-pozitif DKİS'in tekrarlama riskini azaltmak için

uygulanmaktadır. Tedavi edilmediği durumlarda, DKİS vakalarının üçte biri invaziv meme kanserine ilerlemektedir (Ellenson ve Lester, 2018).

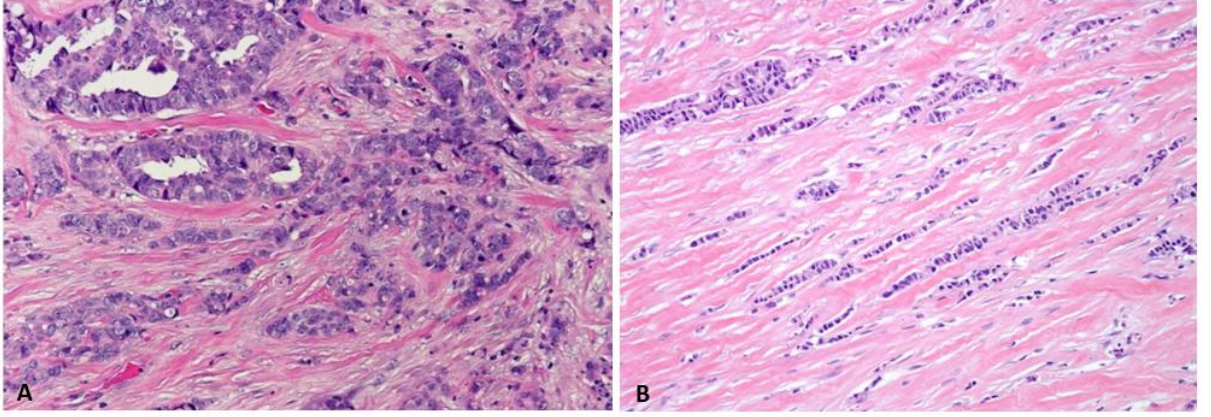


Şekil 2.11: Düşük dereceli, kribriform paterne sahip DKİS (A), orta dereceli, nekrozlu kribriform paterne sahip DKİS (B), yüksek dereceli, nekrozlu solid paterne sahip DKİS (C) (Colins, 2018).

LKİS’de hücreler lobüllerin içinde monomorfik görünümde, yuvarlak nükleuslu ve kümeler halinde görülmektedir. Çoğunlukla rastlantısal olarak saptanan ve DKİS’den farklı olarak nadiren kalsifikasyon içeren *in situ* karsinom tipidir. Mikroskopik olarak, lobüller uniform, yuvarlak, küçük veya orta büyüklükte, normal kromatin veya az hiperkromatik çekirdeklere sahip neoplastik epitel hücreleri tarafından tamamen dolu durumda görülmektedir. Hücrelerde intrasitoplazmik vakuoller görülebilir. Pleomorfizm, mitotik aktivite ve nekroz minimal düzeyde görülmekte veya hiç görülmemektedir. Tedavi yöntemi olarak koruma amaçlı tamoksifen kullanımı, klinik ve radyolojik takip yer almaktadır. LKİS görülen kadınlarda ilerleyen zamanlarda invaziv lobüler karsinom gelişme riski bulunmaktadır (Ellenson ve Lester, 2018; Human Protein Atlas, 2022).

İnvaziv duktal karsinomlar (İDK) geniş bir morfolojik varyasyonda ve heterojen yapıda olup, DKİS varlığında veya yokluğunda stromal invazyon ile birlikte malign duktal proliferasyona sahip olan meme kanserleridir (Şekil 2.12A). Meme kanserlerinin %70-80’ini invaziv duktal karsinom oluşturmaktadır. Bazı İDK’lar özel alt tipler olarak sınıflandırılmaya yetecek kadar ayırt edici morfolojiye sahipken, İDK’ların yaklaşık %75’i belirli histolojik tipler olarak sınıflandırılmaya yetecek kadar morfolojik özellik sergilemez ve genellikle NOS (“not otherwise specified”) veya NST (“no special type”) olarak tanımlanırlar (Makki, 2015). Tümör hücrelerinin boyutu ve şekli değişken olup, değişken derecelerde tübül oluşumu,

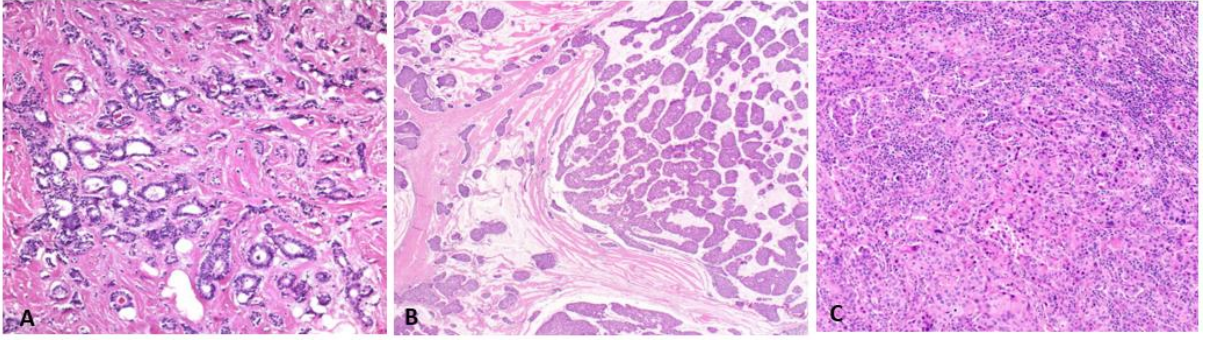
nükleer pleomorfizm ve mitotik aktivite gösterebilmektedir. Stroma miktarı ve görünümü yoğun fibrotikten hücresele kadar değişkendir. Perinöral boşlukların, lenfatik damarların ve kan damarlarının invazyonu görülebilir (Colins, 2018). İnvaziv duktal karsinomların çoğu solid, elle tutulur düzensiz sınırlı kitle görünümünde olup desmoplastik bir yanıt üretir. İnvaziv duktal karsinomların yaklaşık %50-65'i ER-pozitif, %20'si HER2-pozitif ve %15'i ER ve HER2 için negatiftir (Colins, 2018).



Şekil 2.12: İnvaziv duktal karsinom (A), invaziv lobüler karsinom (B) (Johns Hopkins Medicine Pathology, 2022; Ramnani, 2022).

İnvaziv lobüler karsinom (İLK), LKİS'de görülen tümör hücrelerine morfolojik olarak benzeyen hücrelerden oluşur. Stromayı infiltre eden tek tek hücreler veya tek sıra zincir yapıları görülmektedir (Şekil 2.12B). Bu tümörler, tüm meme karsinomlarının %10 ile %15'ini oluşturur. Stroma genellikle periduktal ve perivenöz elastoz alanları ile yoğun fibröz tipte bol miktarda bulunur. Lobüler karsinomun metastaz paterni, diğer meme kanserlerinden farklı olarak sıklıkla beyin omurilik sıvısına, serozal yüzeylere, gastrointestinal sisteme, yumurtalığa, uterusu ve kemik iliğine yayılım gösterir. Neredeyse tüm lobüler karsinomlar hormon reseptörlerini eksprese ederken, HER2 aşırı ekspresyonu nadir olarak görülmektedir. İLK'nın farklı histolojik özelliklere sahip klasik, pleomorfik, histiyositoid, yüzük hücreli, tübülobüler gibi alt tipleri bulunmaktadır (Makki, 2015; Ellenson ve Lester, 2018). Tübüler karsinom, ER-pozitif/HER2-negatif invaziv kanser türlerinden biridir ve mamografide küçük, düzensiz bir kitle olarak saptanır. Tümör hücreleri, tübüller halinde görülür ve düşük dereceli çekirdeklere sahiptir. Lenf nodu metastazları nadirdir ve prognozu yüksektir. Müsinöz (kolloid) karsinom, bol miktarda hücre dışı müsin üreten bir ER-pozitif/HER2-negatif

tümördür. Genişleyen sınırlı bir kitle oluşturan müsin havuzlarının varlığı nedeniyle tümörler genellikle yumuşak ve jelatinimsidir. Medüller karsinomlar, tüm meme kanserlerinin yaklaşık %5'ini oluşturan üçlü negatif kanser türüdür. Bu karsinomlar, görüntülemeye iyi huylu tümörlerden ayırt edilmesi zor olabilen yuvarlak kitleler halinde büyürler. Ağırlıklı olarak T hücrelerinden oluşan belirgin lenfositik infiltratlarla ilişkili büyük anaplastik hücre tabakalarından oluşurlar (Ellenson ve Lester, 2018). Tübüler karsinom, müsinöz karsinom ve medüller karsinoma ait histopatolojik görüntüler Şekil 2.13'te gösterilmektedir.



Şekil 2.13: Tübüler karsinom (A), müsinöz karsinom (B), medüller karsinom (C) (Ramnani, 2019).

2.6.2. Meme Kanserinin Moleküler Sınıflandırması

2000 yılında, mikroarray teknolojisi kullanılarak meme kanserindeki gen ekspresyonu farklılıklarına yönelik yapılan bir çalışma neticesinde, meme kanserinde moleküler sınıflandırmanın yapılması mümkün hale gelmiştir (Perou ve diğ., 2000). Gen ekspresyonu paternine göre meme kanserleri lüminal A, lüminal B, HER2 pozitif ve bazal benzeri olmak üzere farklı moleküler alt gruplara ayrılmıştır (Eliyatkin ve diğ., 2015). Moleküler sınıflandırmaya ait gen ekspresyon paterni ile invaziv meme kanserlerindeki yüzdelik, immün profil, histolojik alt tipler, tedavi yanıtı ve prognoz ilişkisi Tablo 2.2'de verilmiştir.

Tablo 2.2: Meme kanserinin moleküler sınıflandırması (Eliyatkin ve diğ., 2015).

	Lüminal A	Lüminal B	HER-2 Pozitif	Bazal Benzeri
Gen Ekspresyon Paterni	Lüminal sitokeratinlerin ekspresyonu ve hormon reseptörleri ile ilişkili genlerin yüksek ekspresyonu	Lüminal sitokeratinlerin ekspresyonu ve hormon reseptörleri ile ilişkili genlerin orta-düşük ekspresyonu	HER2 yüksek ekspresyonu, ER ile ilişkili genlerin düşük ekspresyonu	Bazal epitelyal ve bazal sitokeratinlerin yüksek ekspresyonu, ER ile ilişkili genlerin düşük ekspresyonu, HER2 düşük ekspresyonu
Yüzdelik	İnvaziv meme kansinomlarının ~%50'si	İnvaziv meme kansinomlarının ~%20'si	İnvaziv meme kansinomlarının ~%15'i	İnvaziv meme kansinomlarının ~%15'i
İmmün profil	ER/PR pozitif HER2 negatif	ER/PR pozitif HER2 pozitif	ER/PR negatif HER2 pozitif	ER/PR negatif HER2 negatif
Histolojik Alt Tipler	Tübüler karsinom, kribriform karsinom, düşük dereceli invaziv duktal karsinom, lobüler karsinom	İnvaziv duktal karsinom, mikropapiller karsinom	Yüksek dereceli invaziv duktal karsinom	Yüksek dereceli invaziv duktal karsinom, metaplastik karsinom, medüller karsinom
Tedavi Yanıtı	Endokrin tedavi yanıtı var. Kemoterapiye değişken yanıt var	Endokrin tedaviye (tamoksifen ve aromataz inhibitörleri) yanıt Lüminal A kadar iyi olmayabilir. Kemoterapiye değişken yanıt var.	Trastuzumaba (Herceptin) cevap var. Antrasiklin grubu kemoterapiye yanıt var.	Endokrin tedaviye veya Herceptine yanıt yok. Platinum grubu kemoterapiye ve PARP inhibitörlerine duyarlıdır.
Prognoz	İyi prognoz	Lüminal A kadar iyi prognoz yok	Genellikle kötü prognoz	Genellikle kötü prognoz

2.7. MEME KANSERİNİN EVRELENMESİ

Meme kanseri için en yaygın kullanılan evreleme sistemi, hem Uluslararası Kanser Kontrol Birliği ("Union for International Cancer Control", UICC) hem de Amerikan Kanser Ortak Komitesi ("American Joint Committee on Cancer", AJCC) tarafından benimsenen TNM (T: tümör, N: lenf düğümleri, M:metastazlar) sistemidir (Colins, 2018). 1940'larda Pierre Denoix'in çalışmasına dayanarak oluşturulmuş olan TNM sistemi, kanserin yayılımını tanımlamak ve evresini belirlemek için dünya çapında kullanılmaktadır. TNM evreleme

sistemi; klinisyenin tedavi planlamasına yardımcı olmak, prognoz ile ilgili öngörü sağlamak, tedavi sonuçlarının değerlendirilmesine ve karşılaştırılmasına yardımcı olmak ve malign tümör araştırmalarına katkıda bulunmak amacıyla kullanılmaktadır (Brierley ve diğ., 2017). TNM evreleme sistemi; klinik evreleme, patolojik evreleme, tedavi sonrası evreleme, tekrarlayan tümör evrelemesi ve otopsi evrelemesi olarak sınıflandırılmaktadır (Amin ve diğ.,2017). Patolojik evreleme, ilk tedavi basamağı cerrahi olan hastaların klinik evrelemesinde kullanılan tüm verilere, ameliyat bulguları ve rezeke edilen numunenin patolojik incelemesine dayanılarak yapılmaktadır (College of American Pathologists, 2022). Tablo 2.3'te meme kanserinin patolojik TNM (pTNM) evrelemesine ait pT, pN ve pM kategorileri yer almaktadır.

Tablo 2.3: Meme kanserinin patolojik TNM evrelemesi (College of American Pathologists, 2022).

pT Kategorisi
pT: Değerlendirilemez
pT0: Primer tümöre ait bulgu yok
pTis (DKİS): Duktal karsinoma <i>in situ</i>
pTis (Paget): Paget hastalığı
pT1mi: En büyük tümör boyutu ≤ 1 mm (mikroinvaziv karsinom)
pT1a: En büyük tümör boyutu > 1 mm fakat ≤ 5 mm
pT1b: En büyük tümör boyutu > 5 mm fakat ≤ 10 mm
pT1c: En büyük tümör boyutu > 10 mm fakat ≤ 20 mm
pT1: En büyük tümör boyutu ≤ 20 mm
pT2: En büyük tümör boyutu > 20 mm fakat ≤ 50 mm
pT3: En büyük tümör boyutu > 50 mm
pT4: Herhangi boyuttaki tümörün göğüs duvarı ve /veya cilt tutulumu (ülserasyon veya deri nodülleri)
pT4a: Göğüs duvarı tutulumu
pT4b: İnflamatuar karsinom özellikleri karşılamayan, cilt ülserasyonu ve /veya nodülleri ve/veya ödem
pT4c: Hem pT4a hem de pT4b varlığı
pT4d: İnflamatuar karsinom
pN Kategorisi
pN: Değerlendirilemez

Tablo 2.3 (devam): Meme kanserinin patolojik TNM evrelemesi

pN0: Bölgesel lenf düğümü metastazı yok veya yalnızca izole tümör hücreleri (“isolated tumor cells”, ITC) var
pN0 (i+): Bölgesel lenf düğümlerinde yalnızca ITC'ler (0.2 mm'den büyük olmayan malign hücre kümeleri) var
pN0 (mol+): RT- PCR ile pozitif moleküler bulgular; ITC yok
pN1mi: Mikrometastazlar (yaklaşık 200 hücre 0.2 mm'den büyük, ancak 2 mm'den büyük değil)
pN1a: 1-3 aksiller lenf düğümünde metastaz, en az bir metastaz 2.0 mm'den büyük
pN1b: ITC'ler hariç ipsilateral internal meme sentinel düğümlerindeki metastazlar
pN1c: Hem pN1a ve hem de pN1b varlığı
pN2a: 4-9 aksiller lenf düğümlerinde metastazlar (2.0 mm'den büyük en az bir tümör birikimi)
pN2b: Klinik olarak saptanan internal meme lenf düğümlerinde metastazlar
pN3a: 10 veya daha fazla aksiller lenf düğümünde metastazlar (2,0 mm'den büyük en az bir tümör birikintisi) veya infraklaviküler (Seviye III aksiller lenf) düğümlerine metastazlar
pN3b: cN2b varlığında pN1a veya pN2a veya pN1b varlığında pN2a
pN3c: İpsilateral supraklaviküler lenf düğümlerinde metastazlar
pM Kategorisi
pM: Değerlendirilemez
pM1: 0,2 mm'den büyük histolojik olarak kanıtlanmış metastazlar

2.8. MEME KANSERİNİN DERECELENDİRİLMESİ

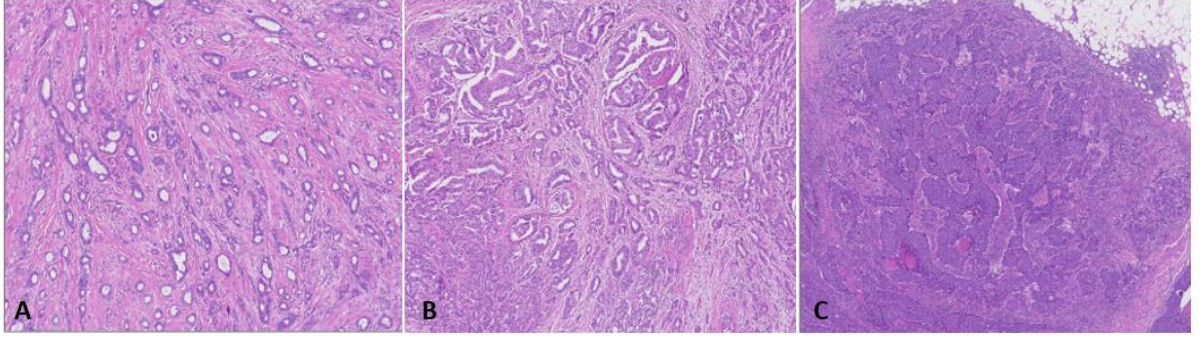
İnvaziv meme kanserlerinin derecelendirilmesi tübül formasyonu, nükleer pleomorfizm ve mitotik aktivite parametrelerine göre ilk olarak Bloom-Richardson tarafından geliştirilmiş olup, sistemin objektifliğini ile tekrarlanabilirliğini sağlamak ve nicel hale getirmek için Elston ve Ellis tarafından revize edilmiştir (Bloom ve Richardson, 1991; Elston ve Ellis, 1991). Nottingham Derecelendirme Sistemi olarak da bilinen Scarff-Bloom-Richardson derecelendirme sisteminin Nottingham (Elston-Ellis) modifikasyonu, uluslararası alanda DSÖ ve AJCC gibi çeşitli meslek kuruluşları tarafından invaziv meme karsinomunun derecelendirilmesi için önerilen derecelendirme sistemidir ve rutin patoloji sürecinde kullanılmaktadır (Rakha ve diğ., 2010). NGS yaygın olarak invaziv duktal karsinom için kullanılmasına rağmen, diğer invaziv meme karsinomlarının derecelendirilmesi için de

kullanılabilmektedir. NGS'nin meme kanseri prognozu ve sağ kalım açısından önemli bir kriter olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir ve patoloji raporunda belirtilmesi gereklilik haline gelmiştir (Colins, 2018). Histolojik derece temel olarak tümör hücrelerinin normal meme hücrelerinden farklılaşma derecesini ifade etmektedir. NGS, tübül formasyonu, nükleer pleomorfizm ve mitotik aktivite şeklinde üç parametrenin semikantitatif bir değerlendirmesidir (Tablo 2.4). NGS'yi oluşturan parametrelerinin her biri 1, 2, 3 olarak skorlanmaktadır ve bu skorların toplamına göre meme kanserinin histolojik derecesi 1, 2, 3 olarak belirlenmektedir (Van Doornijeweert ve diğ., 2021).

Tablo 2.4: Nottingham derecelendirme sistemi parametreleri (Eliyatkin ve diğ., 2015).

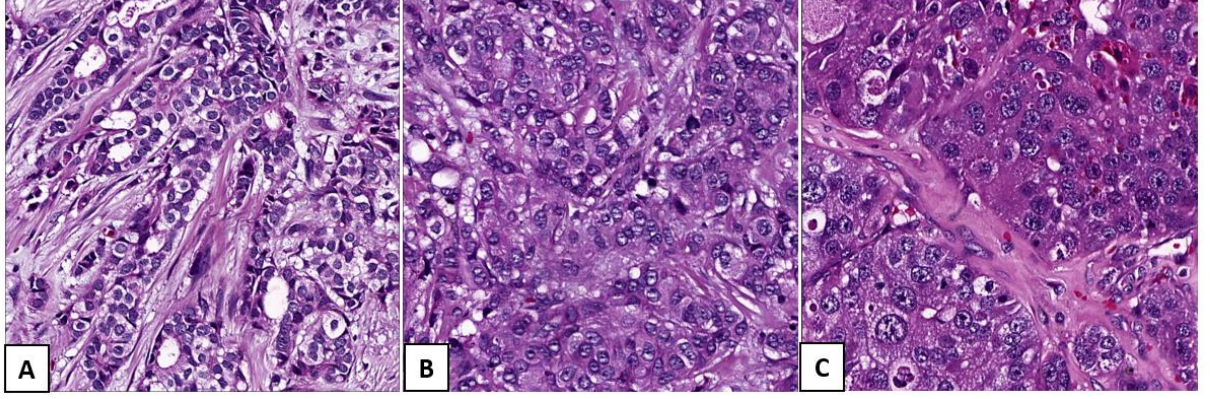
Kriterler	Skor	Tanım
Tübül Formasyonu	1	Tübül oranı invaziv tümörün >%75
	2	Tübül oranı invaziv tümörün %10-75
	3	Tübül oranı invaziv tümörün <%10
Nükleer Pleomorfizm	1	Nükleus şekil ve boyut farkı hafif derecede
	2	Nükleus şekil ve boyut farkı orta derecede
	3	Nükleus şekil ve boyut farkı belirgin derecede
Mitotik Aktivite (Mikroskop alanı 0.212 mm ² için)	1	Mitoz sayısı ≤7
	2	Mitoz sayısı 8-15
	3	Mitoz sayısı ≥16
Histolojik Derece	3-5	Derece 1 (iyi diferansiye)
	6-7	Derece 2 (orta derecede diferansiye)
	8-9	Derece 3 (kötü diferansiye)

Tübül formasyonu için, yalnızca polarize hücreler tarafından çevrelenmiş açık merkezi lümenli yapıların bulunduğu tübüller veya glandüler asiner yapılar değerlendirilmelidir. Tübül formasyonu, tübül alanlarının tüm invaziv tümör bölgesine oranına göre skorlanmaktadır. Şekil 2.14'te görüldüğü üzere tübül formasyonu invaziv tümörün %75'inden fazlaysa skor 1, tübül formasyonu invaziv tümörün %10-75'ini oluşturuyorsa skor 2, tübül formasyonu invaziv tümörün %10'undan azsa skor 3 olarak hesaplanmaktadır. Mikropapiller invaziv karsinomun içten dışa polarizasyon özellikleri kendi başına tübül oluşumu olarak sayılmamaktadır, ancak bu karsinomlarda mikropapiller grupların içinde tübül yapıları bulunabilmektedir (Van Doornijeweert ve diğ., 2021).



Şekil 2.14: Tübül formasyonunun skorlanması. Skor 1 (A), Skor 2 (B), Skor 3 (C) (Van Dooijeweert ve diğ., 2021).

Nükleer pleomorfizm skoru, tümör hücresinin nükleer boyutu ve şeklindeki varyasyonun derecesine göre belirlenmektedir (Huang ve diğ., 2020). En belirgin nükleer değişiklik gösteren tümör hücrelerini içeren alanlar, değerlendirmeye dahil edilmektedir (Eliyatkin ve diğ., 2015). Nükleer boyutun düzenliliği incelenerek ve çevre dokudaki normal epitel hücrelerinin şekli ve boyutu ile karşılaştırılarak nükleer pleomorfizm skoruna karar verilmektedir. Boyut olarak normal epitel hücrelerine benzer olan sadece minimal pleomorfizm gösteren, nükleol ve kromatin paterni belirgin olmayan tümör hücreleri, skor 1 olarak değerlendirilmektedir. Epitel hücrelerinden 1.5-2 kat daha büyük çekirdekli, orta derecede değişkenliğe ve görünür nükleollere sahip tümör hücreleri skor 2 olarak değerlendirilmektedir. Tümör çekirdekleri, boyut olarak epitel hücrelerin 2 katından daha büyük olan, boyut ve şekil bakımından büyük ölçüde değişkenlik gösteren, vesiküler kromatin ve sıklıkla belirgin nükleollere sahipse skor 3 olarak skorlanmaktadır (Van Dooijeweert ve diğ., 2021). Farklı skorlara ait histopatolojik görüntüler Şekil 2.15'te gösterilmektedir.



Şekil 2.15: Nükleer pleomorfizm skorlaması. Skor 1 (A), skor 2 (B), skor 3 (C).

Mitotik aktivite skoru, tümörün periferindeki mitotik olarak en aktif bölgeyi temsil eden 10 ardışık HPF’de bulunan mitotik figürlerin sayısına göre belirlenmektedir. Değerlendirme sırasında yalnızca açıkça tanımlanabilen mitotik figürler sayıma dahil edilmekte ve hiperkromatik, karyorektik veya apoptotik çekirdekler hariç tutulmaktadır. Farklı mikroskopların farklı alanlara sahip olması nedeniyle 10 HPF’ye karşılık gelen alan, 1.25 ile 3.74 mm² arasında değişmektedir. Alan boyutundaki farklılıklar nedeniyle, Tablo 2.5’te de gösterildiği gibi, mikroskoplar için belirlenen “cut-off” değerlerine göre mitotik aktivite skoru belirlenmektedir (İbrahim ve diğ., 2021).

Tablo 2.5: Mitotik skarlama (College of American Pathologists, 2022).

Mikroskop alan çapı (mm)	Alan (mm ²)	10 HPF için toplam mitoz sayısı		
		Skor 1	Skor 2	Skor 3
0.40	0.125	≤4	5-9	≥10
0.41	0.132	≤4	5-9	≥10
0.42	0.139	≤5	6-10	≥11
0.43	0.145	≤5	6-10	≥11
0.44	0.152	≤5	6-11	≥12
0.45	0.159	≤5	6-11	≥12

Tablo 2.5 (devam): Mitotik skarlama

Mikroskop alan çapı (mm)	Alan (mm ²)	10 HPF için toplam mitoz sayısı		
		Skor 1	Skor 2	Skor 3
0.46	0.166	≤6	7-12	≥13
0.47	0.173	≤6	7-12	≥13
0.48	0.181	≤6	7-13	≥14
0.49	0.189	≤6	7-13	≥14
0.50	0.196	≤7	8-14	≥15
0.51	0.204	≤7	8-14	≥15
0.52	0.212	≤7	8-15	≥16
0.53	0.221	≤8	9-16	≥17
0.54	0.229	≤8	9-16	≥17
0.55	0.238	≤8	9-17	≥18
0.56	0.246	≤8	9-17	≥18
0.57	0.255	≤9	10-18	≥19
0.58	0.264	≤9	10-19	≥20
0.59	0.273	≤9	10-19	≥20
0.60	0.283	≤10	11-20	≥21
0.61	0.292	≤10	11-21	≥22
0.62	0.302	≤11	12-22	≥23
0.63	0.312	≤11	12-22	≥23
0.64	0.322	≤11	12-23	≥24
0.65	0.332	≤12	13-24	≥25
0.66	0.342	≤12	13-24	≥25
0.67	0.353	≤12	13-25	≥26
0.68	0.363	≤13	14-26	≥27
0.69	0.374	≤13	14-27	≥28

Kontrolsüz hücre proliferasyonu, kanserin ayırt edici özelliklerinden biri olarak, tümör davranışını belirleyen faktörler arasında yer almaktadır. Hücre proliferasyonu, tümör büyüme

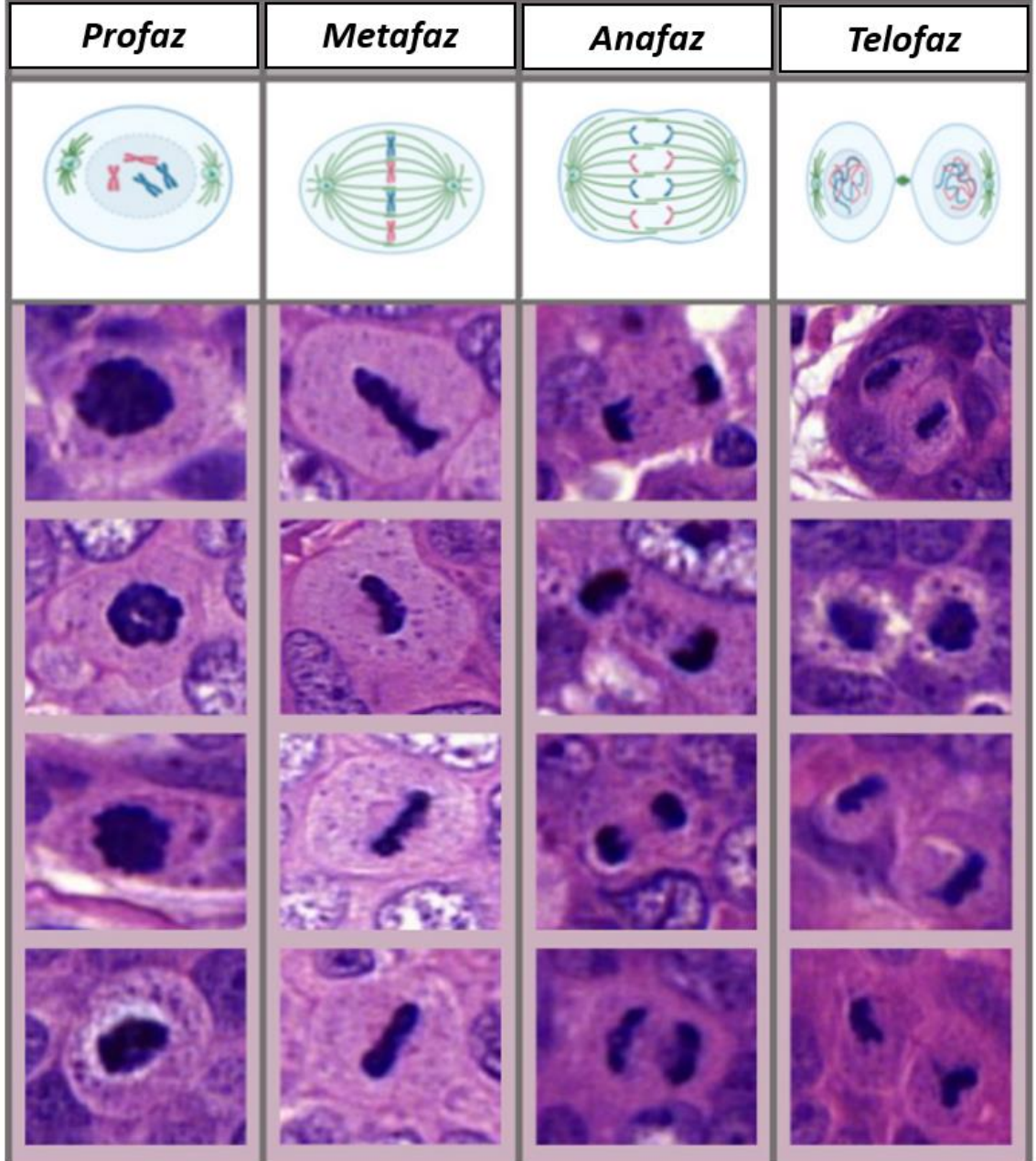
hızını ve tümör agresifliğini temsil etmekle birlikte, tedaviyi yönlendirme açısından da önemli bir rol oynamaktadır (Williams ve Stoeber, 2012). Tümörlerin proliferatif aktivitesini değerlendirmek için kullanılan H&E boyaması üzerinden mitotik sayım yönteminin yanısıra; Ki67, PCNA ve PHH3 immünohistokimyasal (İHK) boyama yöntemleri de bulunmaktadır. Ancak bu yöntemlerin bazı sınırlamaları mevcuttur. Örneğin, Ki67 antijenine yönelik kullanılan MIB1 antikoru, tüm hücre döngüsünü hedeflemektedir. Ki67'nin İHK boyaması, yalnızca hücre bölünmesine bağlı hücreleri değil, aynı zamanda hücre döngüsünün interfaz aşamasındaki hücreleri de işaretlemektedir (İbrahim ve diğ., 2022). Skorumlama metodları, “cut-off” değerleri ve güvenilirlik konusunda fikir birliğinin olmaması, Ki67'nin klinik kullanımını sınırlamaktadır (Yerushalmi ve diğ., 2010). PCNA ise hücre döngüsünün sadece S fazını hedeflemektedir. PHH3, geç G2'den geç anafaza kadar olan süreçte hücrelerde yüksek oranda eksprese edilmektedir ve mitotik hücrelerin belirlenmesi açısından spesifik bir İHK biyobelirteci olarak kullanılabilir. Ancak ek İHK tekniklerinin kullanılma ihtiyacı ve klinik fayda ile ilgili araştırmaların eksikliği nedeniyle, PHH3'ün rutin uygulaması da sınırlıdır (Kim ve diğ., 2017). H&E boyaması ile mitotik figürlerin morfolojik tespiti, tümörün büyüme hızı ve tümör davranışı açısından değerlendirilmesi kolay, hızlı ve basit bir teknik olduğundan, rutin uygulamada en yaygın kullanılan ve kabul edilen yöntemdir. Bu nedenle, histolojik derecelendirme parametrelerinden biri olarak mitotik figürlerin değerlendirilmesi ve skorlanması, meme kanserinin tanı ve prognozunda anahtar faktör kabul edilmektedir (İbrahim ve diğ., 2022).

2.8.1. Mitoz Tespiti ve Karşılaşılan Zorluklar

Mitoz, interfaz (G1, S ve G2) ile G0 fazı arasında gerçekleşen hücre döngüsünün ana fazlarından biridir. 24 saatlik hücre döngüsünde, interfaz aşaması genellikle 18-22 saat sürerken, mitoz yaklaşık 2 saat sürmektedir (Hunt ve diğ., 2011). Kanserli dokuların laboratuvarındaki hazırlık sürecinde fiksasyon aşamasının gecikmesi, birçok hücrenin mitoz fazını tamamlayarak G1 fazına ilerlemesine neden olmakta ve numune mikroskopik olarak incelendiğinde mitozlar tespit edilememektedir. Bu nedenle, meme kanserli dokular da dahil olmak üzere patolojik örneklerin hızlı ve yeterli fiksasyonunun mitotik aktiviteyi doğru bir şekilde değerlendirmek için elzem olduğu kabul edilmektedir (İbrahim ve diğ., 2022).

Mitozun fazları, Şekil 2.16'da görüldüğü üzere farklı morfolojik varyasyonlara sahip olan profaz, metafaz, anafaz ve telofaz evrelerinden oluşmaktadır. Ayrıca, preparatlarda

gözlemlenen mitozlar, fazlar arasında geçiş halinde de bulunabilmektedir. Hücre bölünmesi sırasındaki anormallikler, atipik mitoz (örn., tripolar mitoz) adı verilen normal mitozdan farklı morfolojik görünümlere de neden olabilmektedir (Donovan ve diğ.,2021)



Şekil 2.16: H&E boyalı meme kanseri preparatlarından 40x büyütmede alınmış mitoz fazlarının görüntüleri. Çekirdeklerin yoğun bir yığın olarak görünümü (profaz), hiperkromatik çubuk (metafaz), hücrenin iki kutbunda iki özdeş kromozom kümesi (anafaz), yeni oluşan hücre zarı ile ayrılmış iki ayrı özdeş kromozom kümesi (telofaz) (İbrahim ve diğ., 2022).

Mitozun ilk fazı olan **profazda** kromozomlar, kondensin adı verilen proteinler tarafından uzunluklarının azaltılması ve kalınlıklarının artırılması yoluyla sıkıştırılır (McIntosh, 2016). Nükleolus küçülür ve kaybolur. Sentriyol çifti, hücrenin her bir kutbuna hareket eder ve iğ ipliklerini oluşturmaya başlar. Sentriyoller hareket ettikçe, yıldız benzeri ışınlar halinde yayılan tübülinden oluşan mikrotübül kümeleriyle çevrelenirler (Jordan ve diğ., 2004). Ardından mikrotübüllerin oluşumu ve bunların kopyalanmış kromozomların sentromerlerine bağlanması meydana gelir, bu da düzensiz dış hat üzerinde tüy benzeri çıkıntıların görünümüne neden olur. H&E kesitlerinde, profazdaki mitotik hücreler, nükleer zarın kaybolmasına rağmen yuvarlak nükleer konturunu koruyan, merkezi bir hiperkromatik yoğunlaştırılmış kromatin kütlesi sergilemektedir. Profazı, tipik olarak yuvarlak, yoğun nükleer materyal gösteren apoptotik hücreler ve lenfositlerden ayırt etmek bazen zor olmakla birlikte, profazdaki mitotik hücrelerin karakteristik olarak düzensiz dış hatlar ve tüy benzeri çıkıntılar göstermesi, tanımlanmasını kolaylaştırmaktadır (Jordan ve diğ., 2004).

Metafaz, kromozomların yoğun bir şekilde kıvrılıp çubuk görünümü şeklinde hücrenin orta hattı boyunca sıralandığı mitoz fazıdır. Histolojik olarak, nükleer zar kaybolur ve kromozomlar, hücrenin uzun eksenine dik olarak düzenlenmiş hiperkromatik çubuklar şeklinde hücrenin sitoplazmasında görülür. Metafazdaki mitozlar, pürüzsüz dış konturları sayesinde, homojen bozulmuş DNA kütlesinden oluşan apoptotik hücrelerden ve lenfositlerden daha kolay ayırt edilebilse de; bu mitozlar mitoz benzeri uzun koyu renkli hiperkromatik çekirdeklerle karıştırılabilmektedir. Ayrıca malign hücrelerin ezilme artefaktları ve özellikle kötü fiksasyon bölgelerindeki uzun stromal hücreler, metafaza benzeyen diğer taklitçi yapıları oluşturmaktadır. Metafazı tanımlamanın ve mitoz benzeri figürlerden ayırt etmenin en kesin yolu, yüzeyinde çıkıntı yapan kromozom çubuklarının ve sahip olduğu düzensiz ana hattın incelenmesidir (Donovan ve diğ.,2021).

Histolojik preparatlarda kolayca görülen **anafaz**, metafazdan gelen tek plaka veya kromozom halkasının 2 eşit kardeş kromozom kümesine bölünmesiyle oluşur. Kümeler birbirinden ayrılarak iğ aparatının mikrotübülleri boyunca çekilir. İki kromozom kümesi, hücrenin zıt uçlarına ulaşana kadar, birbirlerinden değişken mesafelerde konumlanır. Kromozom kümeleri arasındaki mesafe farklılıkları, mitoz fazını belirlerken ve mitoz skorlaması için kromozom kümelerini 1 ya da 2 mitoz olarak sayarken, önemli kabul edilir (Donovan ve diğ.,2021). Histolojik olarak, hücrenin iki kutbunda, sağlam bir hücre zarı, eksik bir nükleer zar ve

nükleolus ile daha oval görünen iki özdeş kromozom kümesi olarak görünür. Anafaz, benzersiz morfolojisi nedeniyle tanımlanması kolay olan bir mitoz fazıdır. Anafazı, kromozom gecikmesi, polar asimetri ve köprü oluşturan mitoz gibi atipik mitozlardan ayırt etmek zor olsa da, bu zorluk mitoz evresi olarak tanınmasına engel oluşturmamaktadır (İbrahim ve diğ., 2022).

Mitozun son fazı olan **telofazda**, kromozomlar kromatine dönüşmeye başlar, iğ yapıları parçalanır, nükleer zarlar ve nükleoluslar yeniden oluşur. Ana hücrenin sitoplazması, her biri aynı sayıda ve tipte kromozom içeren iki yavru hücre oluşturmak üzere bölünür. Bu evrede hücre, zarla ayrılmış iki yoğun kromatin kütesi halinde görünmektedir. Histolojik olarak en az görülen mitotik fazdır ve bazı patologlar tarafından iki metafaz olarak yanlış yorumlanabilmektedir. Ancak bu evrede iki kromatin kütesinin yakınlığı ve genel morfolojisi dikkate alınmalıdır (Tabata ve diğ., 2019). Sonuçta telofazı karakteristik morfolojisi sayesinde belirlemek kolaydır. Sitokinez, sitoplazmik bileşenlerin 2 yeni hücreye fiziksel olarak ayrılmasıdır ve telofazdan sonra gerçekleşir. Sitokinez eksikliği çok çekirdekli hücreler oluşmasına neden olabilir (Donovan ve diğ., 2021).

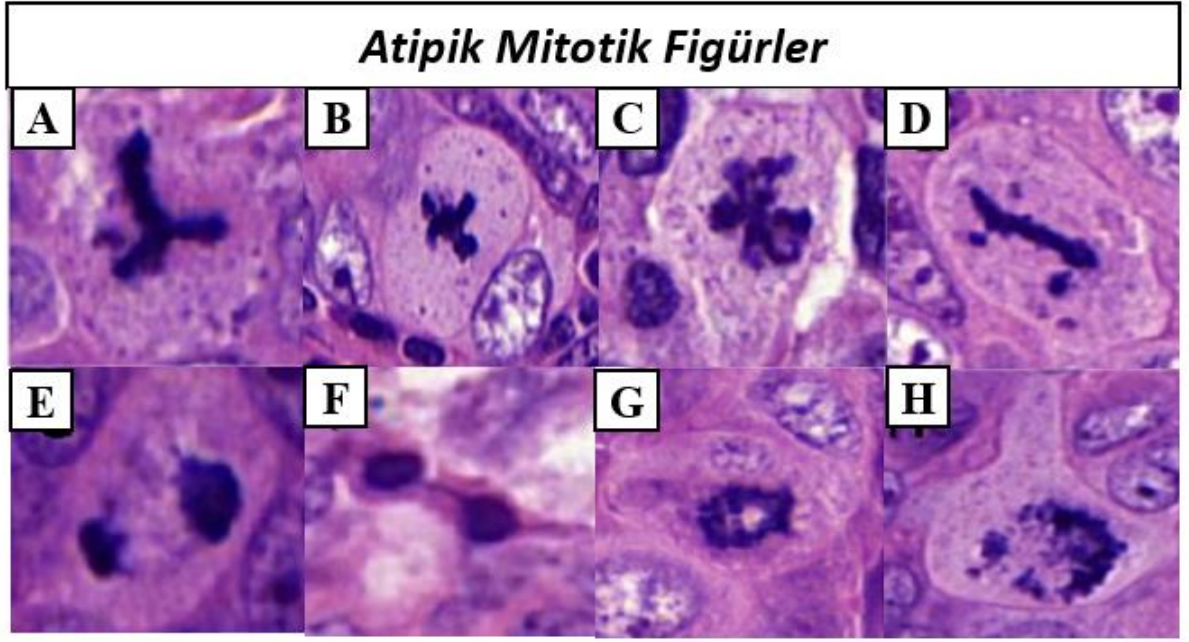
Mitotik hücreler, bazofilik veya eozinofilik olabilen sitoplazmaya sahiptir. Mitotik hücrelerin boyutu, çevresindeki malign hücrelerle yaklaşık olarak aynı veya daha büyüktür. Şekil 2.17’de mitoz fazları ve atipik mitoz örneği gösterilmektedir.



Şekil 2.17: Mitoz fazları ve atipik mitoz.

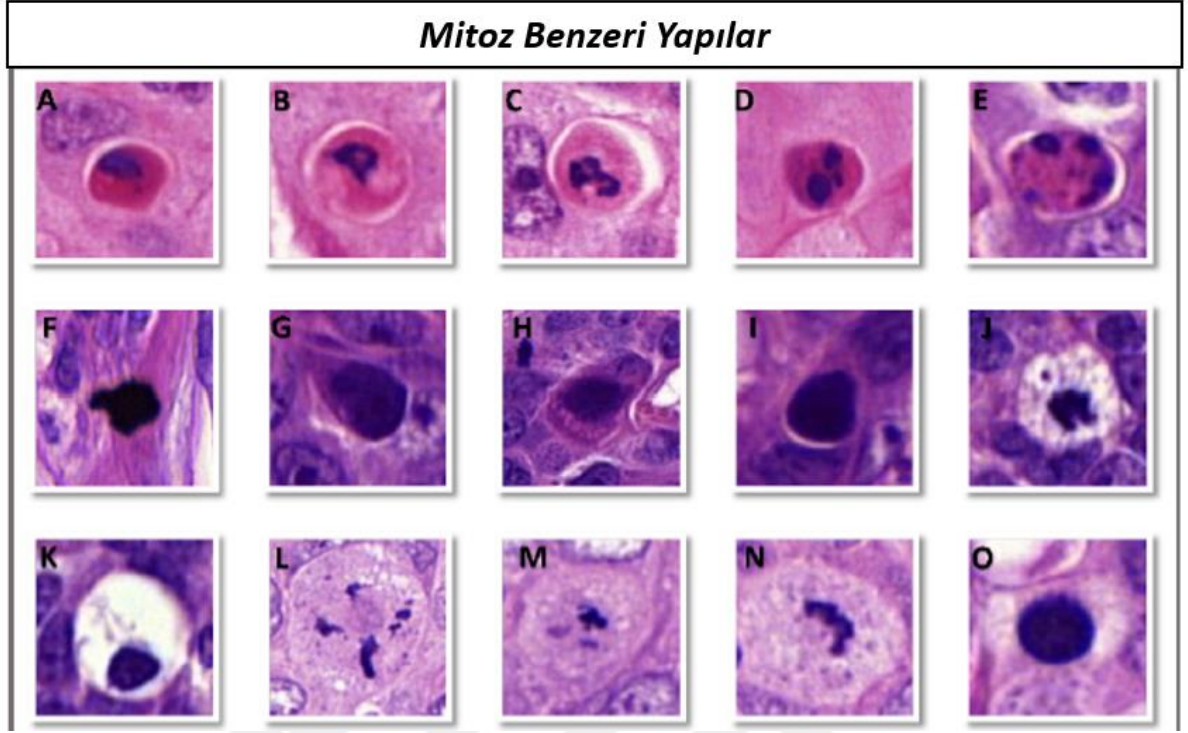
Tüm hücre döngüsü fazları, hücre bölünmesi sürecini kontrol eden, fazlar arası geçişi sağlayan ve anormal mitozu engelleyen birkaç protein tarafından yüksek oranda düzenlenmektedir. Morfolojik olarak atipik mitozların varlığı, tipik mitozun evrelerinden

sapmaları temsil etmektedir. Atipik mitotik figürlere sahip tümörlerin çoğu, bir tür kromozomal instabilite göstermektedir. Sıklıkla yüksek proliferatif ve agresif tümörlerde görülmektedir. Atipik mitozların morfolojik özelliklerinin tanınması, apoptotik ve karyorektik çekirdekler gibi mitotik olmayan hücre taklitçilerinden ayırt edilmesi açısından önemlidir. Atipik mitozlar polar asimetri, kromozomların anormal ayrışması gibi anormalliklerden kaynaklanmaktadır ve mitotik evrelerden farklı morfoloji göstermektedir (Gisselsson, 2008). Şekil 2.18’de atipik mitotik figürlere ait farklı örnekler görülmektedir.



Şekil 2.18: Atipik mitotik figürler. Tripolar mitoz (A), dört kutuplu mitoz (B), multipolar mitoz (C), lag tip mitoz (D), polar asimetri (E), anafaz köprüsü (F), halka mitoz (G), dağınık mitoz (H) (İbrahim ve diğ., 2022).

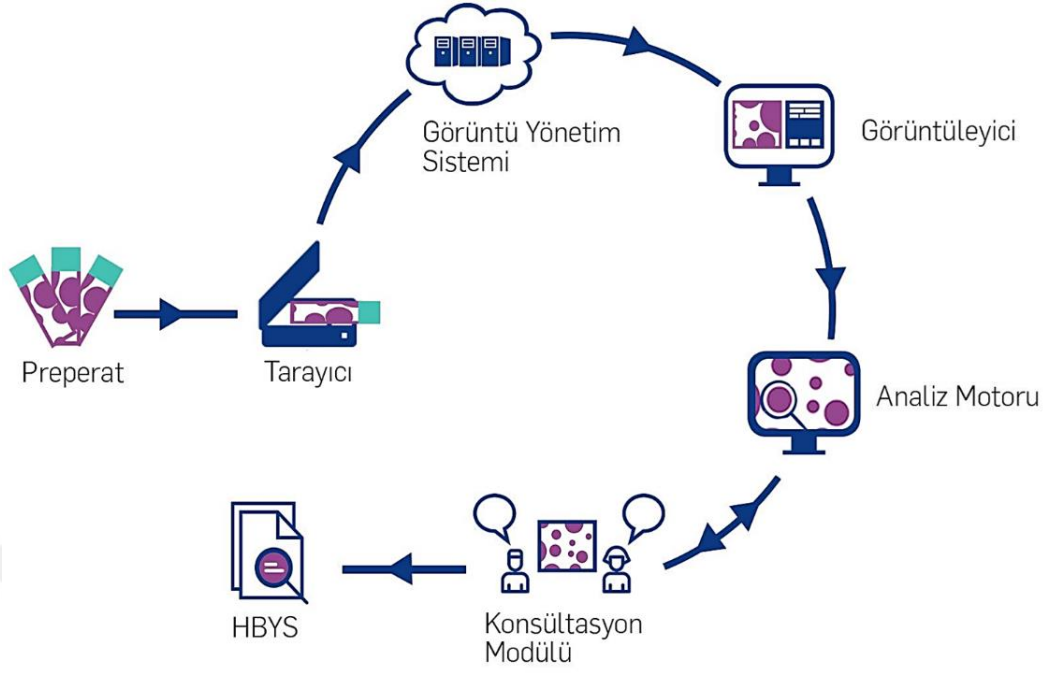
Meme kanserinde mitoz değerlendirmesinin güvenilirliğini etkileyen mitoz benzeri figürler bulunmaktadır. Şekil 2.19’da gösterilen apoptotik hücreler, lenfositler, koyu boyanmış çekirdekler, ezilmiş hücreler, doku artefaktları gibi birçok hücresel morfolojik özellik, histolojik kesitlerdeki mitotik figürlerle karıştırılabilmektedir. H&E ile boyanmış preparatlardaki mitotik figürler, tipik karakteristik özelliklere sahip olsa da, onları taklit eden benzer yapılardan ayırmak zordur ve patologlar tarafından dikkatli bir şekilde değerlendirilmeleri gerekmektedir.



Şekil 2.19: Mitoz benzeri yapılar. Apoptotik hücreler (A-C), karyoreksis (D,E), doku artefaktı (F), hiperkromatik malign hücreler (G-I), köpüklü makrofajlar (J,K), karyorektik hücreler (L-N), lenfosit (O) (İbrahim ve diğ., 2022).

2.9. DİJİTAL PATOLOJİ VE YAPAY ZEKA

Dijital patoloji (DP), gelişmiş slayt tarama teknolojisi kullanılarak histopatoloji cam preparatlarının dijitalleştirilme sürecini ve bu dijital tüm slayt görüntülerinin (“whole slide image”, WSI) tespiti, segmentasyonu, teşhisi ve analizi için kullanılan yapay zeka tabanlı yaklaşımları ifade etmektedir (Bera ve diğ., 2019). 100 yılı aşkın süredir kullanılan mikroskop tabanlı patolojik tanı süreci, dijital patolojideki gelişmeler doğrultusunda değişmektedir. WSI oluşturulması sayesinde tanı süreçleri mikroskoptan bilgisayar ortamına, arşivleme ise preparatların fiziksel arşivlenmesinden dijital görüntülerin dosyalar halinde depolanmasına dönüşmektedir. Bilgisayar sunucularında veya bulut sistemlerinde depolanan dijitalleştirilmiş patolojik görüntülerin internet aracılığıyla transfer edilebilmesi patolojik tanı süreçlerinin ve konsültasyonların, zamandan ve mekândan bağımsız olarak gerçekleştirilmesine olanak tanımaktadır. Şekil 2.20’de patoloji preparatlarından tarayıcı cihazlar ile WSI oluşturulması, görüntü yönetim sisteminde depolanması, görüntüleyici ile dijital görüntülerin incelenmesi, analiz edilmesi, konsültasyon gerçekleştirilmesi ve raporlama aşamaları gösterilmektedir.

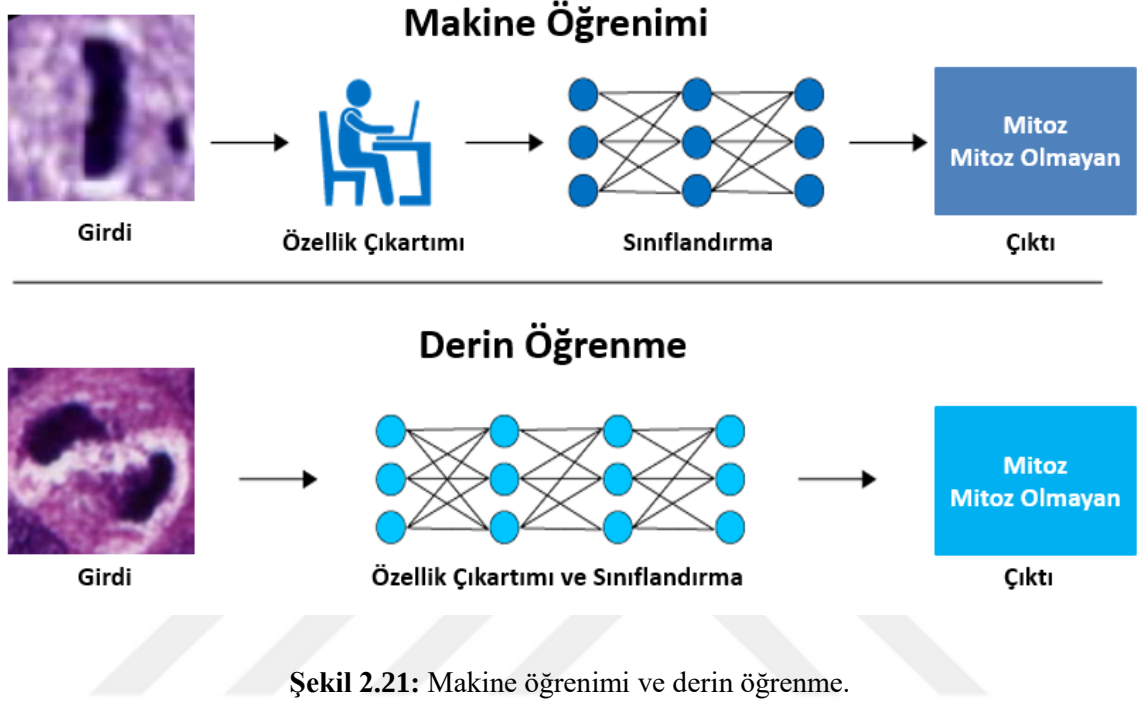


Şekil 2.20: Dijital patoloji iş akışı.

Son 20 yılda WSI teknolojisi, yüksek çözünürlüğe sahip görüntü üretme, tarayıcı kapasitesinde artış, hızlı tarama süreleri, küçük dosya boyutu ve ticarileştirme açılarından hızlı gelişme göstermiştir (Nam ve diğ., 2020). Dijitalleştirilmiş patolojik görüntüler üzerinden tanı koyma sürecinin patoloji rutininde kullanımı için ilk onay, 2017 yılında Philips IntelliSite Patoloji Çözümüne (“Philips IntelliSite Pathology Solution”, PIPS) ABD Gıda ve İlaç Dairesi (“U.S. Food and Drug Administration”, FDA) tarafından verilmiştir (Hanna ve diğ., 2019). Son yıllarda, DP'nin tanısal doğruluğunu geleneksel mikroskopik tanı ile karşılaştıran birçok validasyon çalışması gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmalarda, tüm slayt görüntülerinin tanısal doğruluğu, geleneksel mikroskopi verileri ile teyit edilmiştir (Snead ve diğ., 2016; Mukhopadhyay ve diğ., 2018).

Bilgisayar destekli patoloji veya diğer adıyla **hesaplamalı patoloji**, patolojik görüntüleri yorumlamak için bilgisayar ve yazılımların kullanıldığı, hesaplamalı teşhis sistemi olarak ifade edilmektedir (Niazi ve diğ., 2019). Dijital Patoloji Derneği, hesaplamalı patolojiyi hasta örneklerini analiz ederken patolojik görüntüleri ve meta verileri birleştirmek amacıyla yapay zeka (YZ) yöntemlerini kullanan bir patoloji alanı olarak tanımlamaktadır (Abels ve diğ., 2019). Bilgisayar destekli sistemlerin performansı, yapay zeka ve bilgisayarlı görü

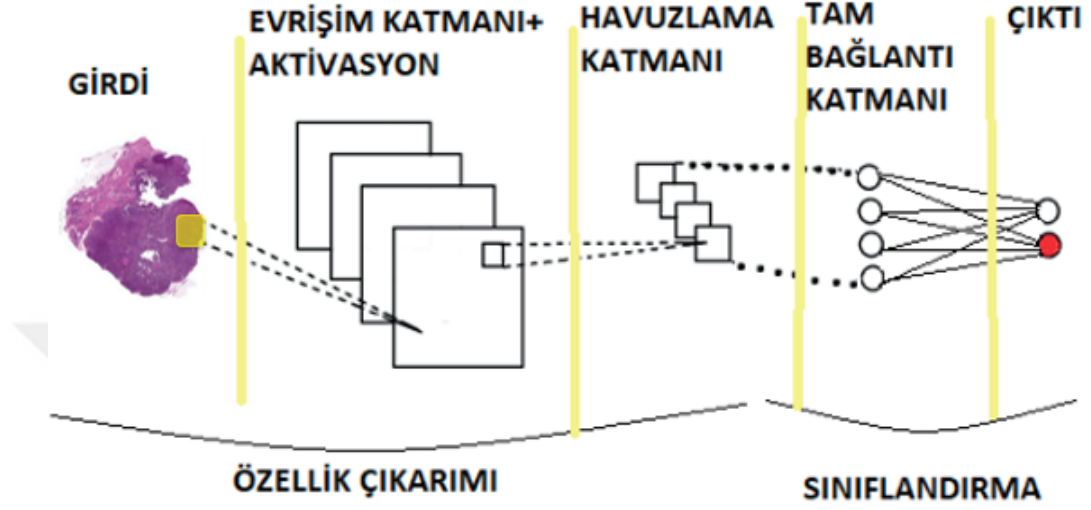
teknolojilerinin gelişmesiyle iyileştirilmektedir. Dijitalleştirilmiş WSI'lar, YZ uygulamaları aracılığıyla bilgisayar destekli patoloji sistemlerinin geliştirilmesini kolaylaştırmaktadır (Nam ve diğ., 2020).



Şekil 2.21: Makine öğrenimi ve derin öğrenme.

Yapay zeka, makinelerin insanlar kadar kabiliyetli işlem yapabilme yeteneği şeklinde tanımlanmaktadır. Makine öğrenimi ("Machine Learning", ML), YZ içinde yer alan algoritmalar ve teknolojiler geliştiren bir alt alandır. 1959'da Arthur Samuel, makine öğrenimini "bilgisayarlara açıkça programlanmadan öğrenme yeteneği veren bir çalışma alanı" olarak tanımlamıştır (Nam ve diğ., 2020). Yapay sinir ağları ("Artificial Neural Network", ANN), biyolojik sinir ağlarından ilham alınarak geliştirilmiş bir öğrenme algoritmasıdır. Makine öğreniminin alt dallarından biri olan derin öğrenme ("deep learning", DL) ise genellikle bir giriş katmanı, bir çıkış katmanı ve birden fazla gizli katman içeren çok sayıda sinir ağı katmanı içermektedir (Şekil 2.21) (Deng and Yu, 2014). Bilgisayar destekli patoloji sistemleri, YZ tekniklerinden özellikle derin öğrenme modelleri kullanılarak tasarlanmaktadır (Nam ve diğ., 2020). Evrişimli sinir ağları ("Convolutional Neural Network", CNN), görsel görüntüleri analiz etmek için kullanılan bir tür derin, ileri beslemeli yapay sinir ağı sistemidir. CNN'ler görsel nitelikler arasındaki tüm özellikleri bulabilmek için, girdileri evrişim filtreleriyle küçük alanlara dönüştüren evrişim katmanı, aktivasyon

katmanı, havuzlama katmanı ve tam bağlantı katmanı kullanmaktadır (Şekil 2.22). CNN algoritmaları, görüntülerin segmentasyonu, sınıflandırılması ve tespit edilmesinde en yaygın kullanılan mimaridir (Eker ve Duru, 2021).



Şekil 2.22: CNN mimarisi (Eker ve Duru, 2021).

Dijital patolojide yapay zekanın klinik kullanımına ilişkin FDA onaylı ilk yapay zeka yazılımı, prostat kanseri teşhisi için geliştirilen “Paige Prostate” yazılımıdır ve 2021 yılında onay almıştır (US Food and Drug Administration, 2021). Son yıllarda meme kanserinde tümörlü bölge tespiti (Cruz-Roa ve diğ., 2017), alt tiplendirme (Couture ve diğ., 2018), çekirdek tespiti (Bozaba ve diğ., 2021), mitoz tespiti (Çayır ve diğ., 2022), tübül tespiti (Tan ve diğ., 2022), nükleer pleomorfizm skorlaması (Iheme ve diğ., 2021), histolojik derecelendirme (Cao ve diğ., 2016), lenf nodu metastazı tespiti (Lu ve diğ., 2021), tümörü infiltre eden lenfosit (“tumor infiltrating lymphocytes”, TIL) tespitine (Le ve diğ., 2020) yönelik gerçekleştirilmiş birçok çalışma literatüre girmiştir. Ancak meme kanseri teşhisine yönelik kullanılan, FDA onaylı bir yapay zeka yazılımı halen bulunmamaktadır.

2.9.1. Nesne Tespiti

Nottingham derecelendirme sisteminin parametrelerinden biri olan mitoz skorunun belirlenmesinde ışık mikroskobu kullanılarak mitoz sayma işlemi gerçekleştirilir. Mitoz sayma işlemi patoloğların deneyimine bağlı olarak, zaman alıcı ve yoğun emek gerektiren zor

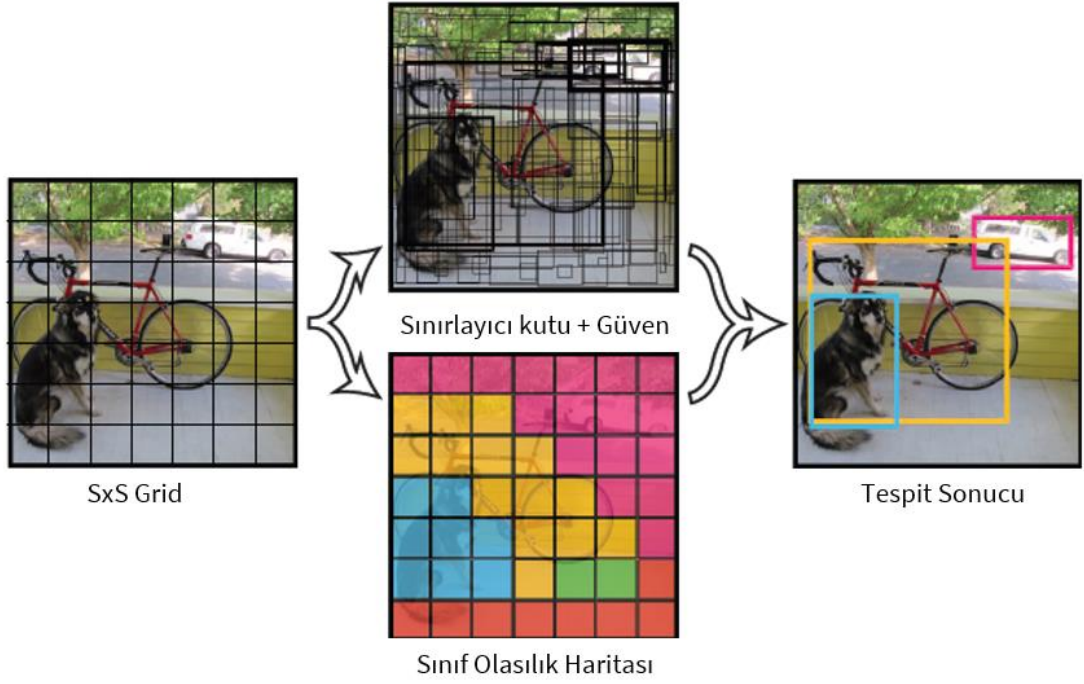
bir süreçtir (İbrahim ve diğ., 2022). Bunun nedeni, patologların genellikle preparatlardaki mitotik ve mitotik olmayan hücreleri ayırt etmek için apoptotik hücreler, hiperkromatik yapılar, deforme olmuş çekirdekler ve lenfositler gibi birçok farklı morfolojik özelliği manuel olarak belirlemek zorunda olmalarıdır. Mitozların morfolojik çeşitliliği, mitoz benzeri yapıların ve artefaktların varlığı; patologların mitozları belirlerken hata yapmasına, ayrıca gözlemciler arası (“inter-observer”) ve gözlemciler içi (“intra-observer”) uyumun düşük olmasına neden olmaktadır. Bu nedenle, mitoz tespit sürecindeki subjektifliği ve patologların yaşadığı bazı zorlukları önlemek için yapay zeka destekli sistemler geliştirilmektedir. Son yıllarda MICCAI (“Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention”, Tıbbi Görüntü Hesaplama ve Bilgisayar Destekli Müdahale) ve ICPR (“International Conference on Pattern Recognition”, Uluslararası Patern Tanıma Konferansı) konferanslarının bir parçası olarak “MICCAI-TUPAC 16”, “ICPR MITOSATYPIA-2014”, “MICCAI-MIDOG 2021” gibi birçok yarışma düzenlenmiş olup, farklı mitoz veri kümeleri birçok araştırmacı ile paylaşılmıştır. Bu yarışmalar, mitoz tespiti için derin öğrenme tabanlı birçok modelin geliştirilmesine aracı olmuştur (Roux ve diğ., 2014; Veta ve diğ., 2019; Mahmood ve diğ., 2020; Lafarge ve Koelzer, 2021; Sohail ve diğ., 2021; Çayır ve diğ., 2022). Mitotik hücrelerin tespitinde ilk zamanlar, doğruluğu düşük ve hesaplama maliyeti yüksek olan geleneksel görüntü işleme teknikleri kullanılmaktaydı (Khan ve diğ., 2013; Tashk ve diğ., 2013; Pourakpour ve Ghassemian, 2015). Son zamanlarda ise bu işlemi gerçekleştirebilecek, yüksek performanslı ve düşük maliyetli derin öğrenme teknikleri geliştirilmektedir (Mahmood ve diğ., 2020; Çayır ve diğ., 2022).

Mitoz tespitinde yakın zamanda kullanılmaya başlayan derin öğrenme modelleri, nesne tespiti algoritmaları üzerine yoğunlaşmaktadır. Nesne tespiti, görüntü üzerinden nesnenin bulunmasını ve sınıflandırılmasını içeren bir derin öğrenme tekniğidir. Nesne tespiti algoritmalarında nesnenin konumu tespit edilir ve sınırlayıcı kutular (“bounding box”) olarak isimlendirilen çerçeveler ile çevrelenir. Nesne tespiti modelleri, tek aşamalı ve iki aşamalı olarak sınıflandırılmaktadır. Tek aşamalı yöntemde, nesne tespiti tek bir sinir ağı tarafından gerçekleştirilmektedir. Bu yöntemde kullanılan sinir ağları, bir görüntüyü girdi olarak alıp sınırlayıcı kutu koordinatlarını ve sınıfını tahmin etmektedir. Tek aşamalı nesne tespiti yöntemlerine örnek olarak ‘Tek Atış Dedektörü’ (“Single Shot Detectors”, SSD) ve ‘Sadece Bir Kez Bak’ (‘You Only Look Once’, YOLO) algoritmaları verilebilir (Lei ve diğ., 2019). Bu yöntem genellikle iki aşamalı yöntemle göre daha hızlıdır, ancak tespit doğruluğunun daha

düşük olduğu bilinmektedir (Ekici, 2020). İki aşamalı tespit yönteminde ise nesnelerin konumunun tespiti ve sınıflandırılması, iki ayrı sinir ağı tarafından gerçekleştirilmektedir. Birinci sinir ağı, nesnelerin konumunu belirlemekte ve nesneleri çevreleyen sınırlayıcı kutuları oluşturmakta kullanılmaktadır. İkinci sinir ağı ise birinci ağın oluşturduğu sınırlayıcı kutuları sınıflandırmakta kullanılmaktadır. Bu iki sinir ağının çıktıları birleştirilerek nesne tespiti gerçekleştirilmektedir (Ekici, 2020). Bu yöntemde her bir bileşenin ayrı ayrı eğitilmesi gerektiğinden, işlem hatları ("pipeline") yavaştır ve optimize edilmesi zordur (Redmon ve diğ., 2016). İki aşamalı yöntem örnekleri olarak "R-CNN", "fast R-CNN", "faster R-CNN" ve "masked R-CNN" algoritmaları gösterilebilir (Pan ve diğ., 2021).

YOLO, nesne tespiti için evrişimli sinir ağını kullanan tek aşamalı bir derin öğrenme algoritmasıdır (Nepal ve Eslamiat, 2022). Bu algoritma, evrişimli sinir ağı ile aynı anda birden çok sınırlayıcı kutuyu ve bu kutuların sınıf olasılıklarını tahmin etmektedir. Diğer nesne tespiti algoritmaları ile karşılaştırıldığında YOLO son derece hızlıdır. Kayan pencere ("sliding window") ve bölge önerisine dayalı tekniklerin ("region proposal-based techniques") aksine, YOLO algoritması eğitim ve test süresi boyunca görüntünün tamamını görerek sınıfları ve bu sınıflar hakkındaki bağlamsal bilgileri dolaylı olarak kodlamaktadır. YOLO, en iyi nesne tespiti yöntemlerinden biri olan fast R-CNN'e kıyasla arka plan ("background") hatalarını 2 kat daha az yapmaktadır (Redmon ve diğ., 2016).

Şekil 2.23'te gösterildiği gibi YOLO algoritması ilk olarak girdi görüntüsünü $S \times S$ boyutlarında grid bölgelerine bölmektedir. Grid içinde bulunan nesneyi tespit etmek ve sınırlayıcı kutu içerisine almak için, her bir grid sinir ağından geçirilmektedir. Gridler sinir ağından geçirilirken nesnenin orta noktası grid içinde kalıyorsa, tespit edilen nesnenin yüksekliği, genişliği, sınıfı ve güven skoru algoritma tarafından hesaplanmaktadır. Bu griddede herhangi bir nesne yoksa güven skoru 0 (sıfır) kabul edilmektedir. Bu griddede nesne olması durumunda ise güven skoru, IoU'ya ("Intersection over Union", Kesiştirilmiş Bölgeler Ölçütleri) eşit olmaktadır (Redmon ve diğ., 2016). Tahmin edilen nesnenin, kutunun konumunun ve grid içinde nesne olup olmadığının ne kadar yanlış düzeyde olduğunu gösteren sınıflandırma, konum ve güven kaybından oluşan üç temel unsur YOLO'un yitim fonksiyonunu ("loss function") oluşturmaktadır (Necmettin, 2022).



Şekil 2.23: YOLO modeli (Redmon ve diğ., 2016).

YOLO algoritmasının genel ağ mimarisi omurga (“backbone”), boyun (“neck”) ve baş (“head”) kısımlarından oluşmaktadır. Omurga bölümü, farklı görüntülere ait görüntü özniteliklerini çıkartan ve toplayan evrişimli bir sinir ağıdır. Boyun bölümü, görüntü özniteliklerini işleyen ve tahmin katmanına ileten bir dizi ağ katmanıdır. Baş bölümü ise görüntü öznitelikleri üzerinden sınırlayıcı kutular oluşturarak tahmin yapan katmandır (Bochkovskiy ve diğ., 2020).

YOLO algoritmasının YOLOv2 (2017), YOLOv3 (2018), YOLOv4 (2020) ve YOLOv5 (2020) isimleri ile bilinen birçok modeli bulunmaktadır. Her bir model, önceki modellere göre hız ve doğruluk açısından iyileştirilmiştir (Gautam, 2022). YOLOv2 algoritmasında, ilk YOLO modelinin doğruluğu artırmak ve aşırı uyum (“overfitting”) sorununu azaltmak için evrişim katmanlarıyla birlikte küme normalizasyonu (“batch normalization”) yapılmıştır. YOLOv3 modelinde, küçük nesnelerin tespitinde zorlanan Darknet-19 omurgası, Darknet-53 ile değiştirilmiştir. Algoritmanın doğruluğunu arttırmak için artık blok (“residual block”), atlama bağlantıları (“skip connections”) ve yukarı örnekleme (“up-sampling”) eklemeleri yapılmıştır. YOLOv4 modelinin omurgası, algoritmanın hızını ve doğruluğunu önemli oranda iyileştiren CSPDarknet53 olarak değiştirilmiştir. YOLOv5 modelinde de YOLOv4’teki gibi

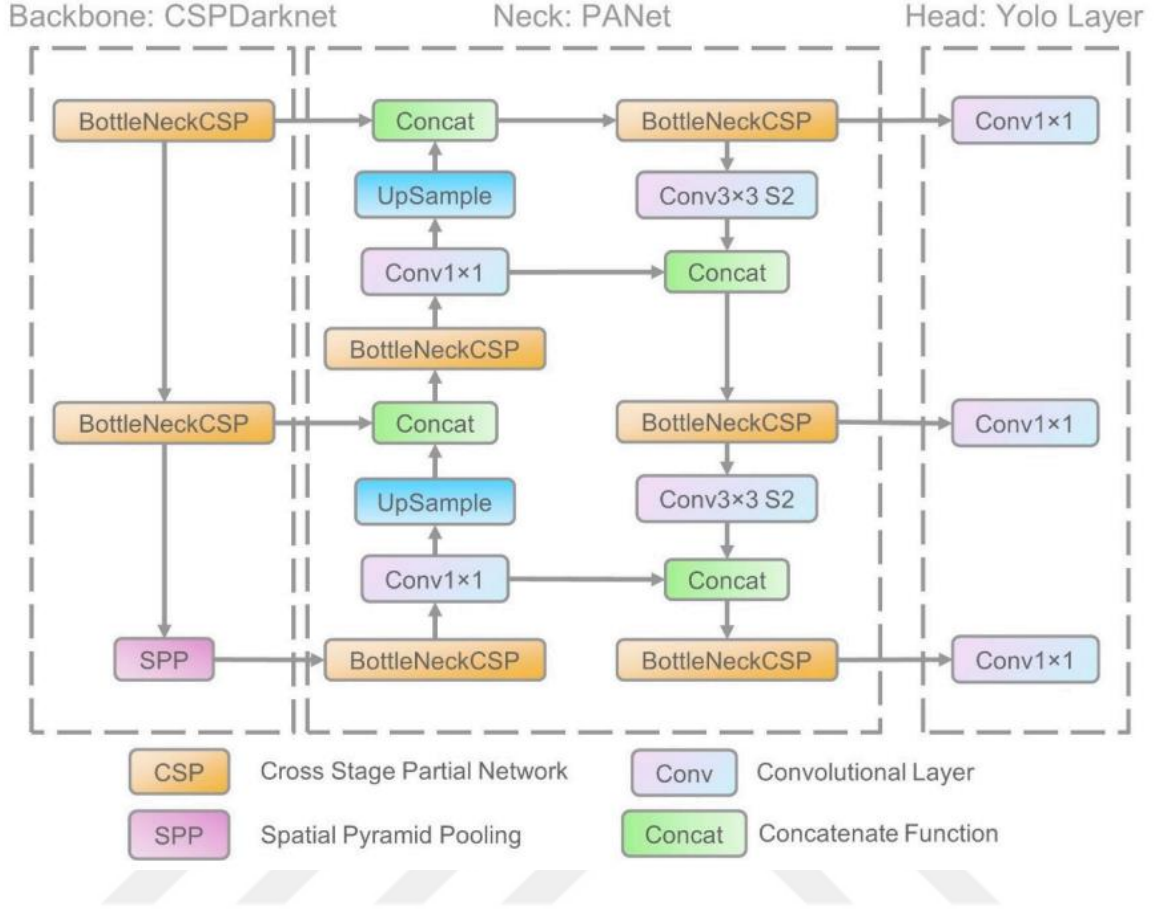
omurga olarak CSPDarknet53 kullanılmıştır. Tablo 2.6'da YOLOv3, YOLOv4 ve YOLOv5 algoritma mimarileri karşılaştırılmaktadır. Tüm algoritmaların baş kısmı aynı iken, omurga, boyun ve yitim fonksiyonu farklılık göstermektedir (Nepal ve Eslamiat, 2022).

Tablo 2.6: YOLOv3, YOLOv4 ve YOLOv5 mimarilerinin karşılaştırılması (Nepal ve Eslamiat, 2022).

	YOLOv3	YOLOv4	YOLOv5
Omurga	Darknet-53	CSPDarknet53	CSPDarknet53
Boyun	FPN	SSP ve PANet	PANet
Baş	YOLO katmanı	YOLO katmanı	YOLO katmanı
Yitim Fonksiyonu	İkili çapraz entropi	İkili çapraz entropi	İkili çapraz entropi ve 'Logits' yitim fonksiyonu

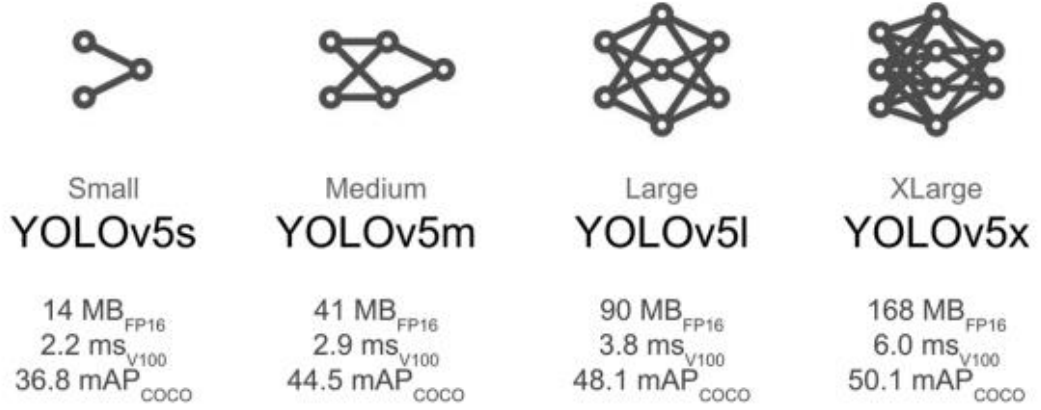
2.9.1. 1. YOLOv5 Modelleri

YOLO modelleri arasında yüksek performans ve doğruluğa sahip en yeni derin öğrenme modeli olarak YOLOv5 algoritması ön plana çıkmaktadır. Bu nedenle bu tez çalışmasında YOLOv5 algoritmasının kullanımı tercih edilmiştir. Bu modelin en büyük avantajlarından biri, açık kaynaklı bir makine öğrenme kütüphanesi olan Pytorch ile yazılmış olmasıdır. YOLOv5, omurga olarak CSPDarknet53, boyun olarak PANet ve baş olarak YOLO katmanından oluşmaktadır. CSPDarknet53, DarkNet-53 ve CSPNet stratejisi ile sinir ağı üzerinden daha fazla gradyan akışına izin vermekte ve görüntüdeki bilgilerden hesaplanabilir bilgi çıkarılmasını sağlamaktadır. PANet, omurga ve baş arasında yer alan katman olup aşağıdan yukarıya ve yukarıdan aşağıya bilgi akışını artırarak, yüksek doğruluk elde etmeyi sağlamaktadır (Nepal ve Eslamiat, 2022). Modelin PANet kısmı, aynı nesnenin farklı boyut ve ölçeklerdeki görüntüleri tanımasına yardımcı olan özellik piramitlerini oluşturmak için kullanılmaktadır. Şekil 2.24'te görüldüğü gibi öznitelik çıkarımı için veriler önce CSPDarknet'e girdi olarak verilmekte, ardından özellik piramiti için PANet'e iletilmekte, son aşamada YOLO katmanı tespit sonuçlarını (sınıf, skor, konum, boyut) çıktı olarak sunmaktadır (Xu, 2021).



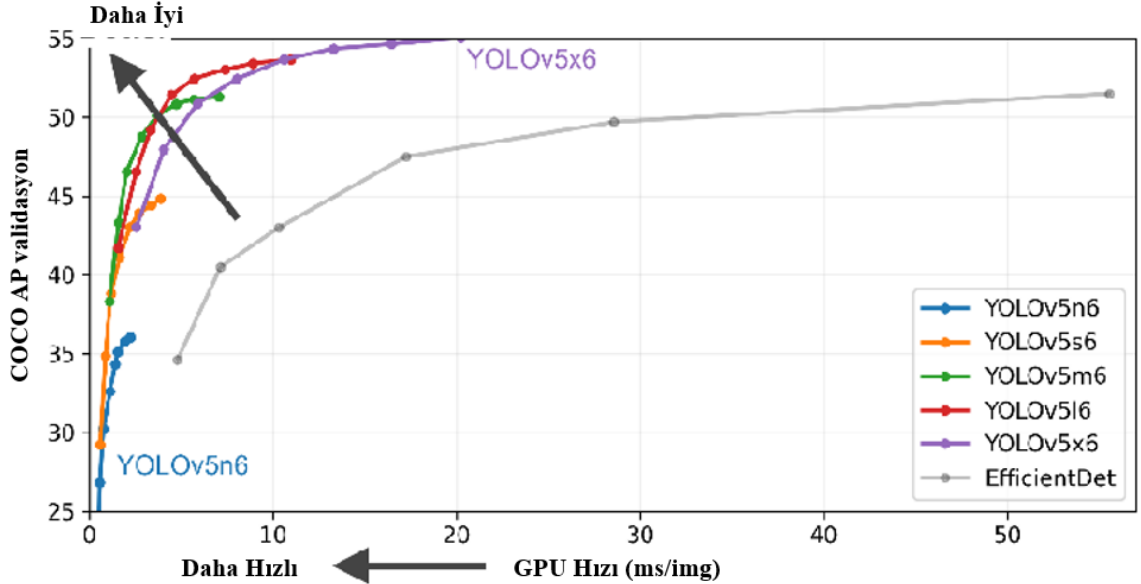
Şekil 2.24: YOLOv5 mimarisi (Xu, 2021).

YOLOv5 modelinin, farklı konfigürasyonlara ve parametre boyutlarına sahip YOLOv5s, YOLOv5m, YOLOv5l ve YOLOv5x olarak isimlendirilen 4 farklı alt modeli bulunmaktadır. YOLOv5s, YOLOv5m, YOLOv5l ve YOLOv5x, sırasıyla küçük (“small”, s), orta (“medium”, m), büyük (“large”, l) ve ekstra büyük (“xlarge”, x) modelleri ifade etmektedir. Bu modellerde karmaşık veri kümelerini çözümleyebilmek için derin sinir ağlarına ihtiyaç duyulmaktadır. Aksi takdirde yetersiz uyum (“underfitting”) durumuyla karşılaşma riski artmaktadır. YOLOv5 bu durumun önüne geçebilmek için aşamalı olarak 4 farklı model sunmaktadır. Her modelin karmaşıklığı, performansı ve genel doğruluğu birbirinden farklılık göstermektedir. Alt modeller karşılaştırıldığında, modellerin boyutunun 14 MB ile 168 MB arasında olduğu, full COCO veri kümesi için mAP değerlerinin 36.8 ile 50.1 arasında değiştiği, Nvidia V100 GPU ile çıkarım süresinin ise 2.2 ile 6.0 milisaniye (ms) arasında olduğu görülmektedir (Şekil 2.25) (Dlužnevskij ve diğ., 2021).



Şekil 2.25: YOLOv5 modelleri (Dlužnevskij ve diğ., 2021).

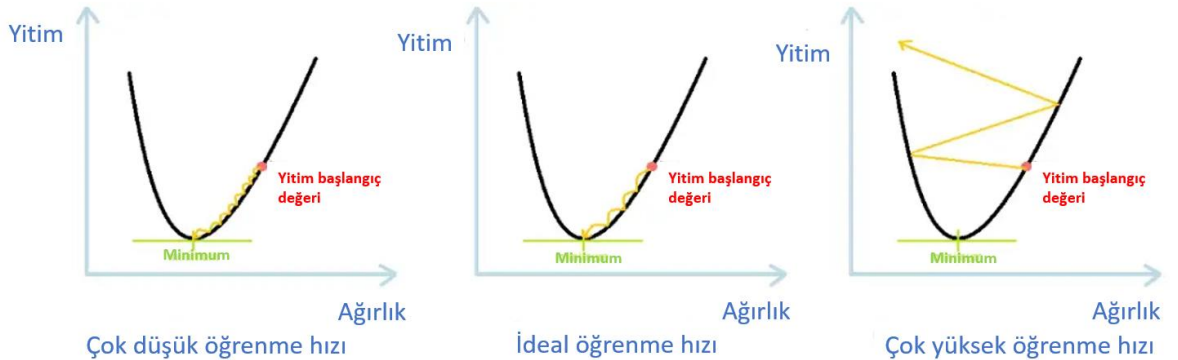
YOLOv5 modelleri arasındaki en basit alt modellerden olan YOLOv5s boyut olarak küçük olmakla birlikte, doğruluk açısından yetersiz kalmaktadır. En karmaşık YOLOv5 modeli olan YOLOv5x'in ise hem en büyük boyutlu, hem de en yüksek doğruluk oranına sahip model olduğu görülmektedir. Şekil 2.26'da görüldüğü üzere, 5 ms'de görüntü başına, YOLOv5s %45 AP ("average precision", ortalama kesinlik) sonucu verirken, YOLOv5x kullanıldığında %48 AP sonucu elde edilmektedir (Gillani ve diğ., 2022).



Şekil 2.26: YOLOv5 modellerinin karşılaştırılması (Gillani ve diğ., 2022).

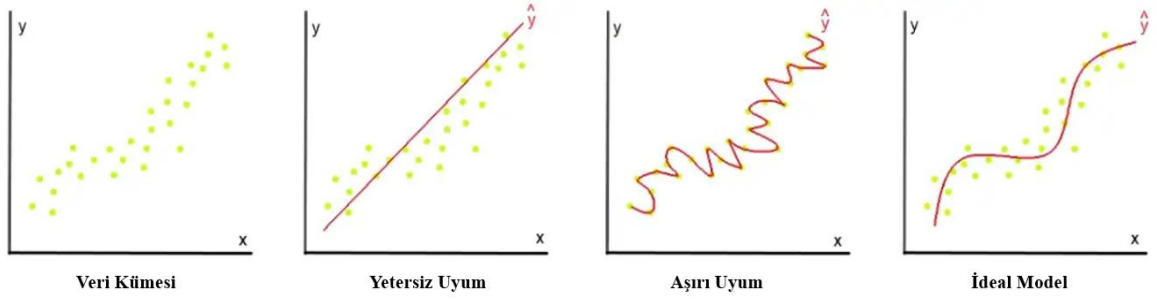
2.9.1. 2. Hiperparametreler

Hiperparametreler, modelin performansını arttıran ve eğitime başlamadan önce belirlenmesi gereken küme boyutu (“batch size”), döngü sayısı (“epoch”), öğrenme hızı (“learning rate”), aktivasyon fonksiyonu, yitim fonksiyonu ve optimizasyon fonksiyonu gibi parametrelerdir. **Küme boyutu**, eğitim sırasında modele tüm veri kümesini tek bir seferde girdi olarak vermek yerine, verileri gruplandırarak parçalara bölmeyi sağlayan bir hiperparamteredir. Eğitim sırasında veri kümesindeki tüm verilerin tek seferde işlenmesi, zaman kaybına ve işlem maliyetinin yüksek olmasına neden olmaktadır. Bu nedenle en optimal sonucu elde edebilmek için, veri kümesi parçalara ayrılarak güncelleme işleminin yapılması tercih edilmektedir. Küme boyutunun belirlenmesinde veri kümesinin büyüklüğü, veri dağılımı ve işlem gücü belirleyici unsurlardır (Belhan, 2021; Brownlee, 2022). Model eğitimi sırasında ilk küme eğitildikten sonra modelin başarısına göre geriye yayılım (“backpropagation”) ile ağırlıklar güncellenmektedir. Bu işlem her eğitim adımında tekrarlanarak en uygun ağırlık değerleri belirlenmekte ve bu eğitim adımları **döngü sayısı** ifade etmektedir (Çarkacı, 2018). Döngü sayısının artırılması yüksek verim sağlayabileceği gibi modelin eğitim verilerini ezberlemesine de sebep olabilmektedir. Döngü sayısının azaltılması ise modelin, istenilen performansa ulaşamamasına neden olabilmektedir. Yitim fonksiyonu üzerinde yitim değerinin minimum olduğu noktaya ulaşmak için atılacak adım büyüklüğü **öğrenme hızı** olarak tanımlanmaktadır. Şekil 2.27’de belirtildiği gibi öğrenme hızının düşük seçilmesi eğitim süresinin uzamasına, yüksek seçilmesi ise ulaşılması hedeflenen minimum noktanın atlanması ve optimum değere ulaşamamasına neden olmaktadır (Belhan, 2021).



Şekil 2.27: Öğrenme hızı grafikleri (Belhan, 2021).

Öğrenme hızı ve momentum, eğitim süresini önemli ölçüde azaltmakta ve modelin performansını artırmaktadır. Yetersiz hiperparametre optimizasyonu, modelin yetersiz uyum (“underfitting”) veya aşırı uyum (“overfitting”) göstermesine sebep olmaktadır. Yetersiz uyum durumunda modelin öğrenemediği, aşırı uyum durumunda ise modelin ezberlediği yorumu çıkarılmaktadır (İsa ve diğ., 2022). Şekil 2.28’de veri kümesinin dağılımı, yetersiz uyum, aşırı uyum ve ideal model durumu gösterilmektedir.



Şekil 2.28: Modelin uyum durumları (Belhan, 2021).

Modellerin gerçek dünya verilerini öğrenebilmesi için türevlenebilir **aktivasyon fonksiyonlarına** ihtiyaç duyulmaktadır. Aktivasyon fonksiyonları kullanılarak, ağırlık ve eşik (“bias”) değerleri ayarlanmaktadır. YOLOv5 modellerinde aktivasyon fonksiyonu olarak Leaky ReLU ve Sigmoid kullanılmaktadır (Jin ve Niu, 2021). Model eğitimindeki hataları en aza indirmek için ise **optimizasyon fonksiyonları** kullanılmaktadır. YOLOv5 modellerinin eğitimi için SGD (Stokastik Gradyan İnişi, “Stochastic Gradient Descent”) ve ADAM (Adaptif Moment Tahmini, “Adaptive Moment Estimation”) optimizasyon fonksiyonları kullanılmaktadır (İsa ve diğ., 2022). **Yitim fonksiyonları** (“loss functions”) ise tahmin edilen değerlerin temel gerçek değerinden ne kadar uzak olduğunu hesaplamak için kullanılmaktadır ve eğitim sırasında yitim değerinin zamanla sifıra yaklaşması beklenmektedir (Seyyarer ve diğ., 2020).

2.9.1. 3. Performans ve Değerlendirme Metrikleri

YOLO gibi nesne tespiti modellerinin eğitim ve test sonuçlarının başarısını ölçmek için kullanılan kesinlik (“precision”), duyarlılık (“recall”) ve mAP gibi metrikler bulunmaktadır. Şekil 2.29’da gösterilen hata matrisinde yer alan değerler kullanılarak belirtilen metrikler hesaplanmaktadır.

Hata Matrisi		Referans	
		Pozitif	Negatif
Tahmin	Pozitif	Doğru Pozitif (TP)	Yanlış Pozitif (FP)
	Negatif	Yanlış Negatif (FN)	Doğru Negatif (TN)

Şekil 2.29: Hata matrisi.

Referans değeri doğru olan nesneyi doğru olarak tahmin etmek doğru pozitif (“TP”), yanlış olarak tespit etmek yanlış pozitif (“FP”) olarak tanımlanırken; referans değeri yanlış olan nesneyi doğru olarak tespit etmek yanlış negatif (“FN”), yanlış olarak tespit etmek doğru negatif (“TN”) olarak tanımlanmaktadır. Nesne tespiti modellerinde girdi görüntüsü için tahmin edilen TP sonuçların, tahmin edilen tüm pozitif değerlerin toplamına bölünmesi ile **kesinlik** (“precision”, P) değeri hesaplanmaktadır (Denklem 2.1). Bu metrik ile modelin yaptığı tahminlerin ne kadarının doğru olduğu belirlenmektedir.

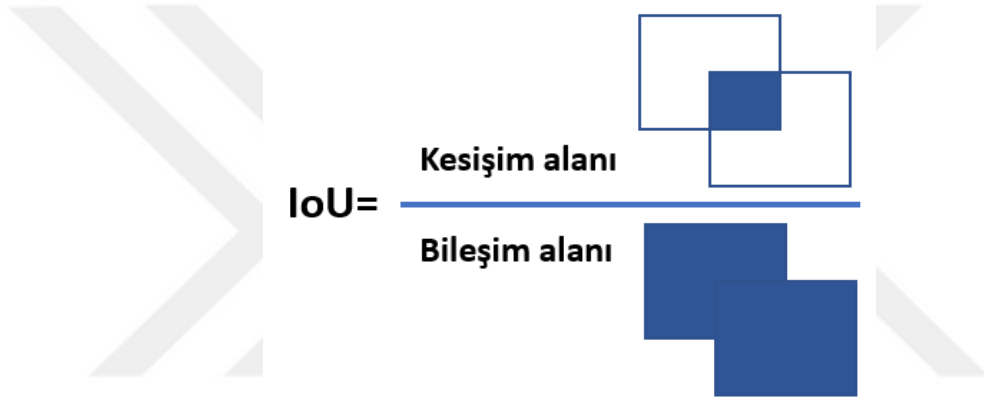
$$Kesinlik = \frac{TP}{TP+FP} \quad (2.1)$$

Nesne tespiti modellerinde girdi görüntüsü için tahmin edilen TP sonuçların, olması gereken tüm pozitif değerlerin toplamına bölünmesi ile **duyarlılık** (“recall”, R) değeri hesaplanmaktadır (Denklem 2.2). Bu metrik, modelin doğru tahmin etmesi gereken nesnelerin ne kadarını doğru tahmin ettiğini belirtmektedir.

$$Duyarlılık = \frac{TP}{TP+FN} \quad (2.2)$$

Kesinlik ve duyarlılık ölçütlerinin, nesne tespitine yönelik derin öğrenme modellerinin başarısını ve performansını tam olarak ifade edememesinden dolayı, nesne tespit modellerinde en önemli başarı kriteri olarak **mAP** değeri hesaplanmaktadır. Her bir nesnenin AP değeri, nesneye ait kesinlik ve duyarlılık grafiklerinin (“precision-recall curve”, “PR curve”) altında kalan alana eşittir. mAP, AP değerlerinin ortalamasını ifade etmektedir. Nesne tespiti modelinin tahminindeki ve temel gerçek (“ground truth”, GT) görüntülerdeki sınırlayıcı

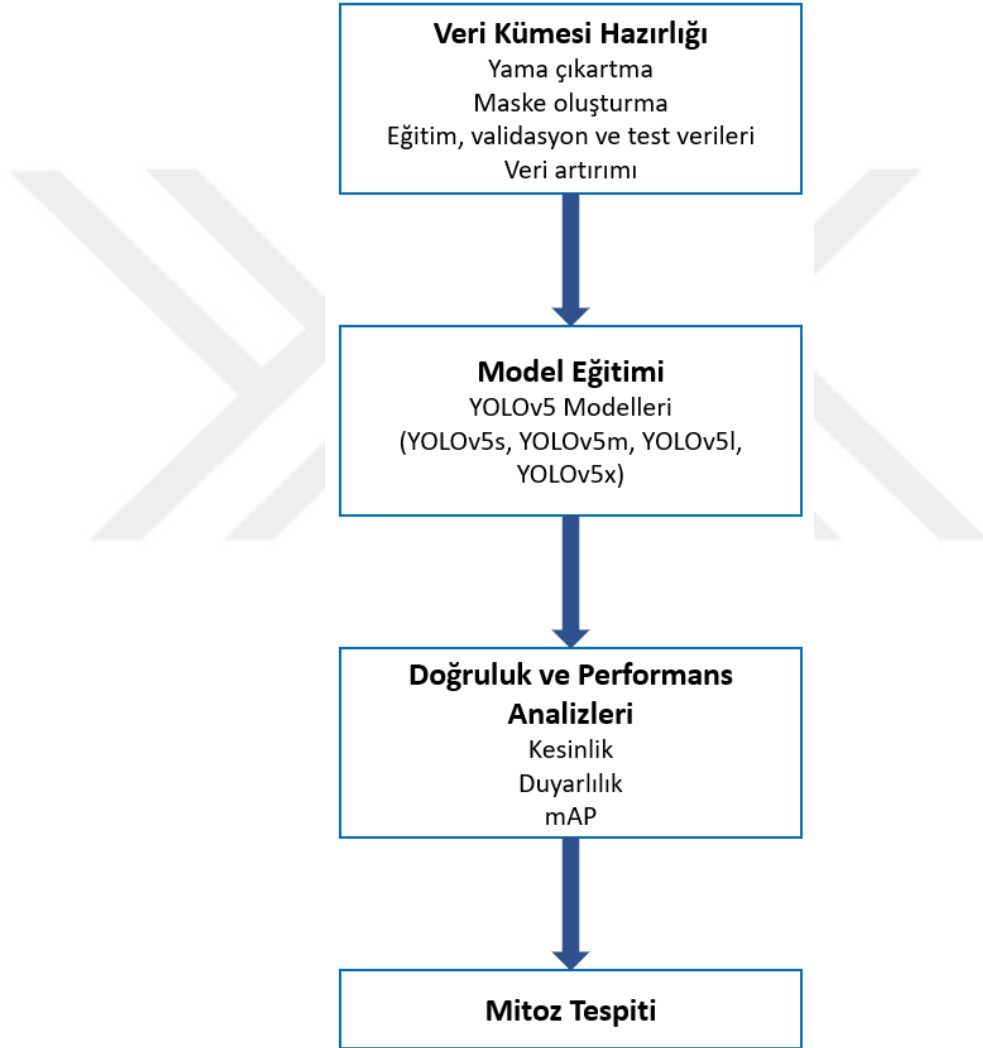
kutular arasındaki benzerlik IoU değeri hesaplanması ile ölçülmektedir (Şekil 2.30). Bu hesaplama iki dikdörtgenin kesişimleri alanının (“intersection”), yine bu iki dikdörtgenin bileşiminin (“union”) alanına bölümü ile yapılmaktadır (Açıl, 2018). mAP 0.5, IoU eşik değeri 0.50 ve üzeri olan sonuçlara dayalı mAP değerini; mAP 0.5:0.95 ise IoU eşik değerinin 0.50 ile 0.95'i arasında her 0.05 adımda bir ölçülerek ortalaması alınan mAP değerini ifade etmektedir. Eğitim sırasında parametreleri güncellemek için IoU tarafından tahmin edilen sınırlayıcı kutular, her yinelemede GT sınırlayıcı kutular ile karşılaştırılmaktadır. Tahmin edilen nesnenin sınırlayıcı kutusuyla GT sınırlayıcı kutusu %50 oranında örtüşüyor ise tahmin, doğru kabul edilmektedir (Tan, 2019).



Şekil 2. 30: IoU hesaplaması.

3. MALZEME VE YÖNTEM

[Tez çalışmasının bu bölümü, veri kümesi hazırlık süreci, kullanılan YOLOv5 modelleri, hiperparametrelerin ve değerlendirme metriklerinin belirlenmesi aşamalarından oluşmaktadır. Model eğitim sürecindeki iş akışı Şekil 3.1’de gösterilmektedir.



Şekil 3.1: Modelin eğitim iş akışı.

3.1. VERİ KÜMESİ HAZIRLIĞI

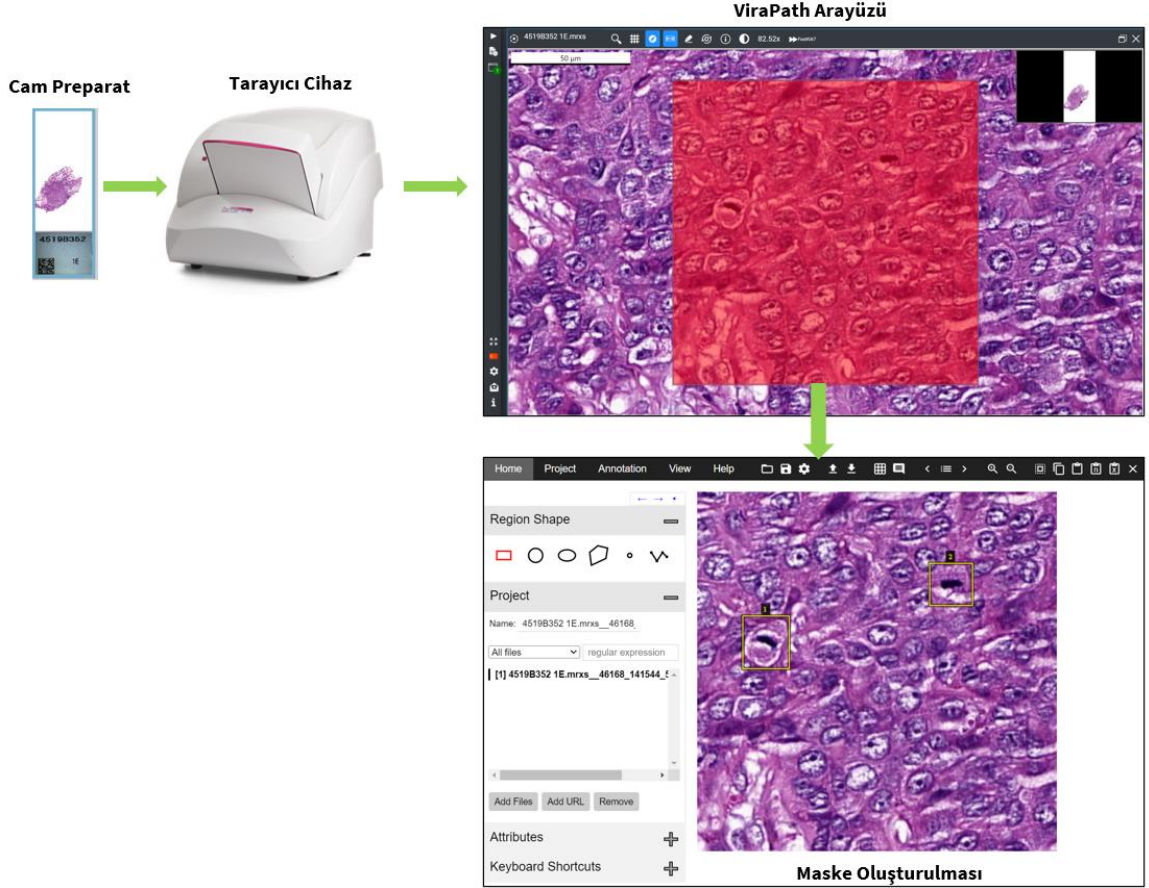
Tez kapsamında model eğitimi ve test süreçlerinde kullanılan veri kümesi, Acıbadem Üniversitesi, Maslak Hastanesi, Tıbbi Patoloji Laboratuvarında 2017-2022 yılları arasında invaziv meme karsinomu tanısı almış, 31-73 yaş aralığında, 50 kadın hastaya ait patoloji preparatları kullanılarak hazırlanmıştır. Hastalara ait yaş, pT evresi ve histolojik derece (tübül formasyonu skoru+nükleer pleomorfizm skoru+mitotik aktivite skoru) bilgileri Tablo 3.1’de verilmiştir. Retrospektif hasta verilerinin kullanılabilmesi için Acıbadem Üniversitesi, Tıbbi Araştırmalar Değerlendirme Kuruluna (“ATADEK”) başvurulmuş ve 2022-17/24 karar numarası ile tez çalışmasının tıbbi etik yönünden uygun olduğu onaylanmıştır.

Tablo 3.1: Veri kümesindeki hasta bilgileri.

Hasta No	Yaş	pT Evresi	Histolojik Derece	Hasta No	Yaş	pT Evresi	Histolojik Derece
1	56	pT2	2 (3+2+1)	26	45	pT1c	3 (3+3+3)
2	31	pT2	3 (3+3+3)	27	38	pT2	3 (3+3+3)
3	50	pT1c	3 (3+3+3)	28	32	pT1c	3 (3+3+3)
4	45	pT2	3 (3+3+3)	29	60	pT2	3 (3+3+3)
5	39	pT1c	3 (3+3+3)	30	43	pT1c	3 (3+3+2)
6	58	pT2	3 (3+3+3)	31	61	pT2	2 (3+2+2)
7	36	pT1c	3 (3+3+2)	32	53	pT1c	3 (3+3+3)
8	31	pT1b	3 (3+3+3)	33	50	pT1c	3 (3+3+2)
9	34	pT2	3 (3+2+3)	34	48	pT3	3 (3+3+3)
10	50	pT1c	3 (3+3+2)	35	36	pT2	3 (3+3+3)
11	39	pT1c	3 (3+3+3)	36	49	pT1b	3 (3+3+3)
12	42	pT1c	3 (3+3+2)	37	48	pT1b	1 (2+2+1)
13	60	pT2	3 (3+3+3)	38	50	pT2	3 (3+3+2)
14	42	pT1c	2 (3+2+1)	39	44	pT1b	2 (3+2+1)
15	44	pT1c	3 (3+3+3)	40	37	pT2	3 (3+2+3)
16	34	pT2	3 (2+3+3)	41	38	pT1c	2 (2+2+2)
17	37	pT2	3 (3+3+3)	42	64	pT2	3 (2+3+3)
18	38	pT1a	2 (3+2+1)	43	43	pT1c	2 (3+3+1)
19	68	pT1a	2 (3+2+1)	44	42	pT2	2 (3+2+1)
20	65	pT2	3 (3+3+3)	45	43	pT2	3 (3+3+3)
21	45	pT1b	2 (2+2+2)	46	73	pT2	3 (3+3+2)
22	35	pT1c	3 (3+3+3)	47	65	pT2	3 (3+3+2)
23	34	pT1c	3 (3+3+3)	48	40	pT1c	3 (3+3+3)
24	65	pT1a	2 (2+2+2)	49	66	pT2	2 (2+2+3)
25	56	pT2	2 (3+2+2)	50	44	pT1b	2 (2+2+2)

Bu çalışma kapsamında incelenen H&E boyalı patoloji preparatları, 3DHitech marka PANNORAMIC 250 Flash III tarayıcı cihaz ile 20x objektif kullanılarak dijitalleştirilmiş ve her bir preparat için “.mrxs” formatında WSI’ler oluşturulmuştur. ViraSoft tarafından

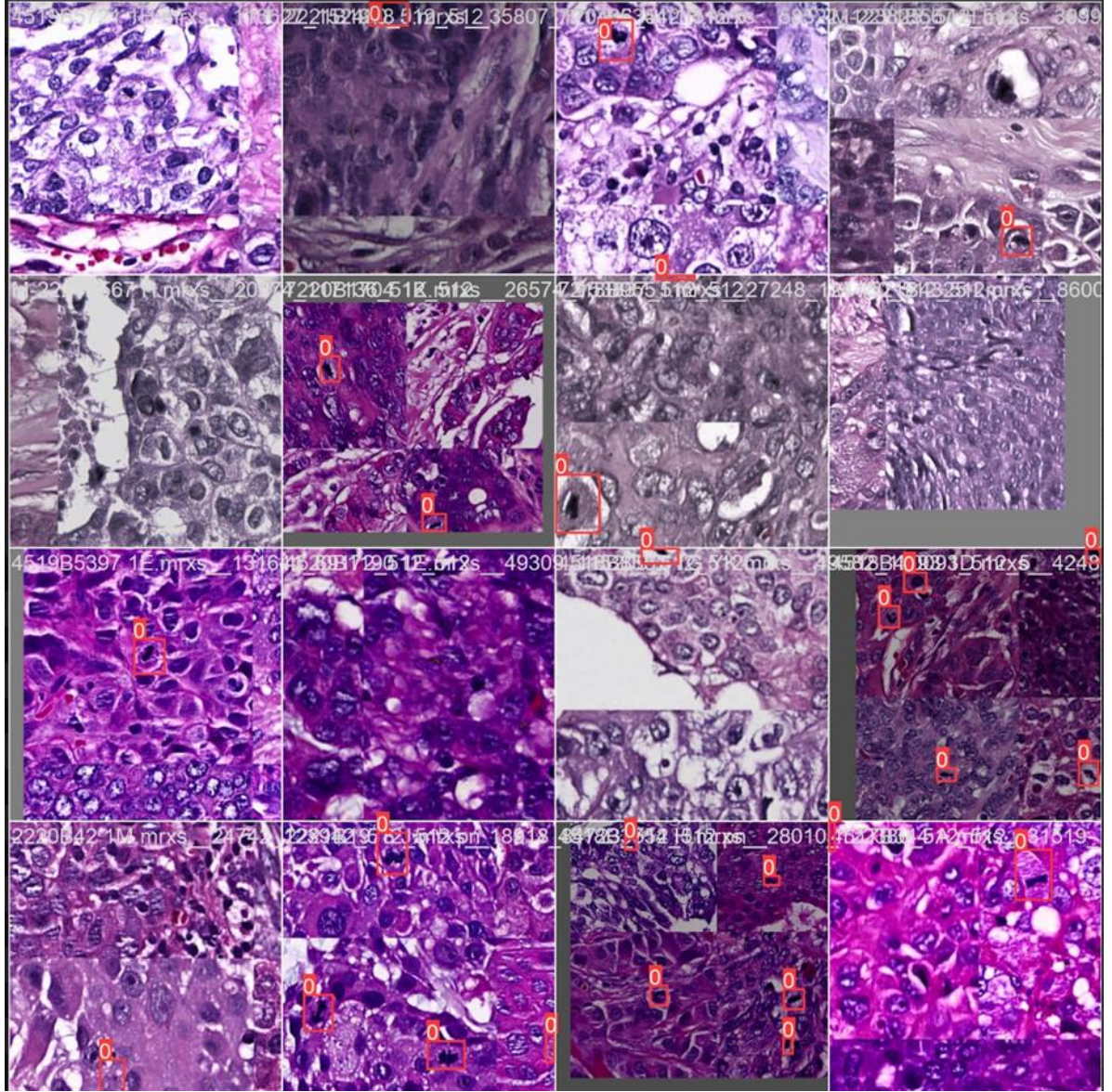
geliştirilmiş dijital slayt görüntüleyicisi olan ViraPath uygulaması kullanılarak, her bir WSI'den mitoz içeren 512x512 boyutlarında 7031 adet yama (“patch”) elde edilmiştir. Ardından VGG Image Annotator uygulaması ile yamalardaki mitozlar işaretlenerek “.json” formatında maskeler oluşturulmuştur. Veri kümesi hazırlık sürecinin aşamaları Şekil 3.2’de özetlenmiştir.



Şekil 3.2: Veri kümesi hazırlık aşamaları.

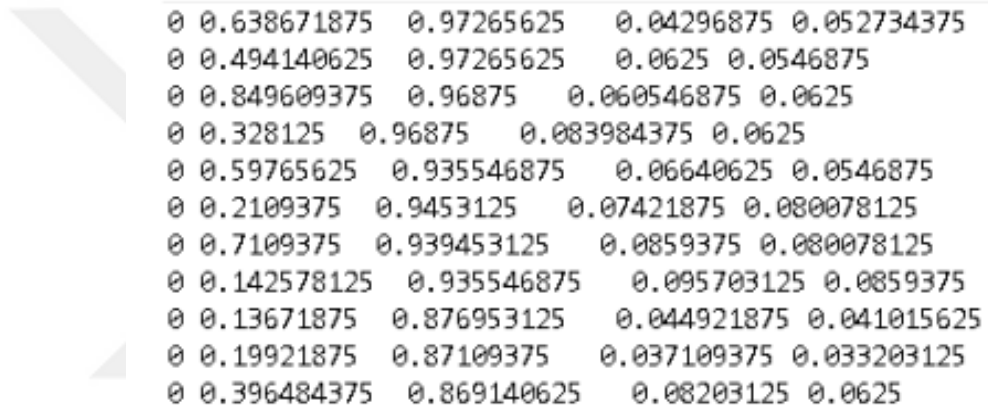
Orijinal görüntüler ve maskelerden oluşan veri kümesinin %80'i eğitim (5625), %10'u validasyon (703) ve %10'u test kümesi (703) olarak rastgele ayrılmıştır. Eğitim veri kümesinde yer alan görüntüler modelin eğitiminde, validasyon veri kümesinde yer alan görüntüler ise modelin eğitimi doğrulamak için kullanılmıştır. Test veri kümesindeki görüntüler, modelin eğitim sürecine dahil edilmemiş ve eğitim süreci bittikten sonra modelin test performansını belirlemek için kullanılmıştır. Oluşturulan mitoz veri kümesinde yer alan eğitim verilerine yatay çevirme (“horizontal flip”), dikey çevirme (“vertical flip”), mozaik

(“mosaic”), ölçekleme (“scaling”) ve HSV (“Hue, Saturation, Value”) şeklinde beş farklı veri artırımı (“data augmentation”) tekniği uygulanmış, böylece eğitim verilerinin çeşitliliği ve miktarı artırılmıştır. Veri artırımı yöntemleriyle, model performansının iyileştirilmesi hedeflenmiştir. Veri artırımı işlemi uygulanan eğitim verilerine ait örnekler Şekil 3.3’te gösterilmiştir.



Şekil 3. 3: 512x512 boyutlarındaki görüntülere veri artırımı işlemi uygulanarak eğitim girdileri oluşturulması. Kırmızı kutu içerisinde mitozlar yer almaktadır ve sınıf ID’si 0 olarak gösterilmektedir.

Tez kapsamında kullanılacak YOLOv5 modellerinin gerekliliklerine uygun olarak veriler “.txt” formatı içerisine sırasıyla, nesnenin sınıf ID’si (“identification number”, kimlik numarası), nesnenin merkez x koordinatının görüntünün genişliğine oranı, nesnenin merkez y koordinatının görüntünün yüksekliğine oranı, nesnenin genişliğinin görüntünün genişliğine oranı, nesnenin yüksekliğinin görüntünün yüksekliğine oranı şeklinde $[0\{centerX/512.0\}\{centerY/512.0\}\{w/512\}\{h/512\}]$ formatında yazılmış ve veri kümesi eğitime hazır hale getirilmiştir. Şekil 3.4’te eğitim görüntüleri için hazırlanan örnek anotasyon dosyası yer almaktadır. Her bir satır bir nesneyi ifade etmektedir. Veri kümesinde nesne olarak sadece mitoz görselleri yer aldığı için bütün nesnelerin ID’si sıfırdır.



```

0 0.638671875 0.97265625 0.04296875 0.052734375
0 0.494140625 0.97265625 0.0625 0.0546875
0 0.849609375 0.96875 0.060546875 0.0625
0 0.328125 0.96875 0.083984375 0.0625
0 0.59765625 0.935546875 0.06640625 0.0546875
0 0.2109375 0.9453125 0.07421875 0.080078125
0 0.7109375 0.939453125 0.0859375 0.080078125
0 0.142578125 0.935546875 0.095703125 0.0859375
0 0.13671875 0.876953125 0.044921875 0.041015625
0 0.19921875 0.87109375 0.037109375 0.033203125
0 0.396484375 0.869140625 0.08203125 0.0625

```

Şekil 3.4: .txt formatındaki anotasyon dosyası örneği.

3.2. KULLANILAN MODELLER

Tez kapsamında, genel kısımlarda (bkz. Bölüm 2.9) ayrıntıları verilen YOLOv5s, YOLOv5m, YOLOv5l ve YOLOv5x alt modelleri kullanılarak, farklı hiperparametre değerleri ile eğitimler gerçekleştirilmiştir. Modellerin eğitim ve test aşamalarında, Google Research tarafından ücretsiz olarak sunulan ve Python kodu çalıştırılmasına olanak tanıyan “Google Colab” uygulaması kullanılmıştır. GPU, CPU ve TPU gibi bilgi işlem kaynaklarına ücretsiz erişim sağlayan “Google Colab”, herhangi bir uygulama kurulumuna ihtiyaç duyulmadan tarayıcı üzerinden kullanılabilir (İsa ve diğ., 2022).

3.3. HİPERPARAMETRELER VE DEĞERLENDİRME METRİKLERİ

Bu tez çalışmasında YOLOv5s, YOLOv5m, YOLOv5l ve YOLOv5x alt modellerinin her biri Tablo 3.2’de yer alan hiperparametreler kullanılarak eğitilmiştir.

Tablo 3.2: Eğitimde kullanılan hiperparametreler.

Hiperparametreler	Değerler
Küme Boyutu (Batch Size)	4, 8, 16
Döngü Sayısı (Epoch)	40
Görüntü Boyutu (Image Size)	512x512 ve 640x640
Momentum	0.937
Öğrenme Oranı (Learning Rate)	0.01
Aktivasyon Fonksiyonları	Leaky ReLU ve Sigmoid
Optimizasyon Fonksiyonu	SGD
Yitim Fonksiyonları (Loss Functions)	Complete IoU Loss ve Focal Loss

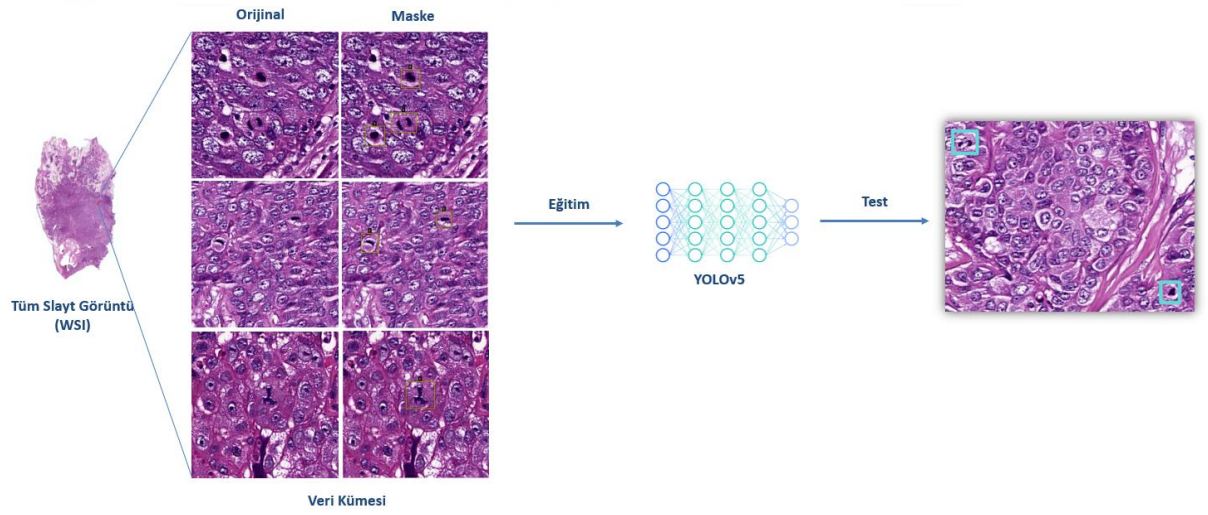
YOLOv5 modellerinde aktivasyon fonksiyonu olarak orta/gizli katmanlarda “Leaky ReLU” ve son tespit katmanında “Sigmoid” kullanılmıştır. Derin öğrenme modellerinde genellikle varsayılan optimizasyon algoritmasının SGD olması nedeniyle bu tez çalışmasında YOLOv5 modelinin eğitimi için de SGD tercih edilmiştir. Yitim fonksiyonları olarak ise “Complete IoU Loss” ve “Focal Loss” kullanılmıştır.

Kesinlik, duyarlılık ve mAP değerlendirme metrikleri aracılığıyla, YOLOv5 alt modellerinin eğitim ve test sonuçlarının başarısı ölçülmüştür. Modellerin eğitim ve test performansları bu metrik değerlerine göre karşılaştırılmış, en iyi eğitim ve test sonuçları belirlenmiştir.

4. BULGULAR

4.1. YOLOV5 MODELLERİNİN EĞİTİLMESİ VE SONUÇLARIN KARŞILAŞTIRILMASI

YOLOv5 modelleri için veri kümesi hazırlığı, eğitim ve test süreci Şekil 4.1’de görselleştirilmiştir.



Şekil 4.1: Veri kümesi hazırlığı, eğitim ve test süreci.

Bu tez çalışmasında Tablo 3.2’de belirtilen farklı hiperparametre değerleri kullanılarak, 16 farklı model eğitimi ve test gerçekleştirilmiştir. Her bir eğitime ait metrik değerler, modelin tahmin ettiği sonuç ve GT sonuçlar arasındaki fark dikkate alınarak hesaplanmış ve Tablo 4.1’de verilmiştir.

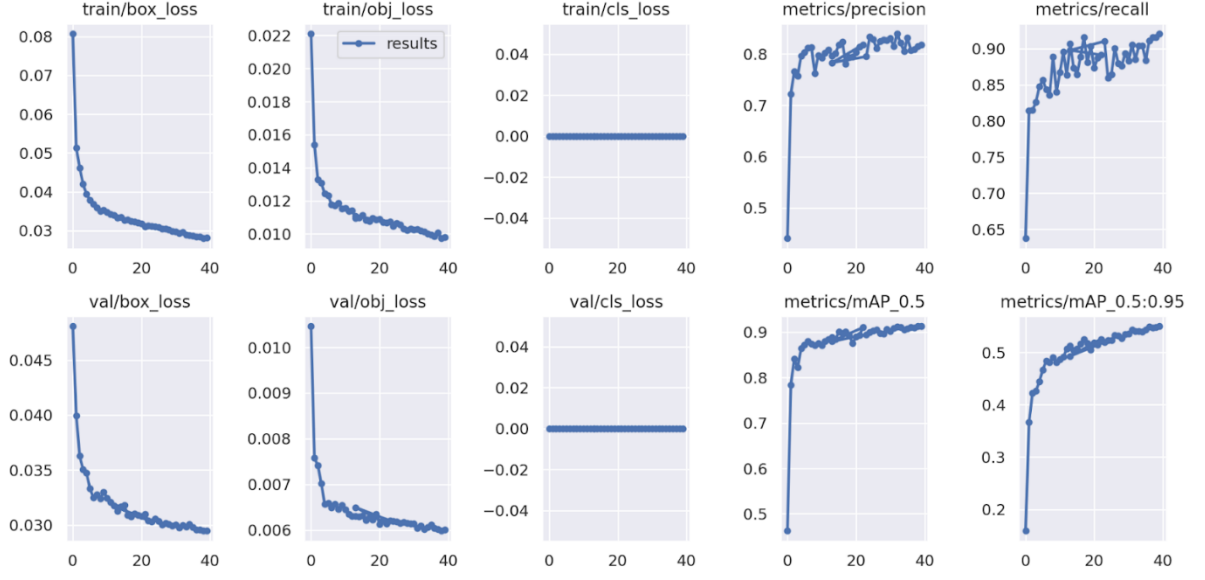
Tablo 4.1: Modellerin eğitim sonuçları.

Eğitim	Küme Boyutu	Görüntü Boyutu	Model	Kesinlik	Duyarlılık	mAP 0.5	mAP 0.5:0.95
1	4	512X512	Yolov5s	0.849	0.871	0.906	0.547
2	8	512X512		0.818	0.921	0.913	0.550
3	16	512X512		0.823	0.901	0.902	0.548
4	4	512X512	Yolov5m	0.831	0.846	0.899	0.552
5	8	512X512		0.830	0.875	0.881	0.546
6	16	512X512		0.821	0.889	0.894	0.555
7	4	512X512	Yolov5l	0.821	0.876	0.896	0.549
8	8	512X512		0.817	0.880	0.899	0.555
9	16	512X512		0.799	0.914	0.905	0.551
10	4	512X512	Yolov5x	0.830	0.864	0.894	0.555
11	8	512X512		0.801	0.905	0.896	0.543
12	16	512X512		0.841	0.861	0.902	0.549
13	8	640x640	Yolov5s	0.829	0.896	0.901	0.540
14	4	640x640	Yolov5m	0.811	0.900	0.898	0.555
15	16	640x640	Yolov5l	0.831	0.876	0.906	0.555
16	16	640x640	Yolov5x	0.845	0.876	0.901	0.545

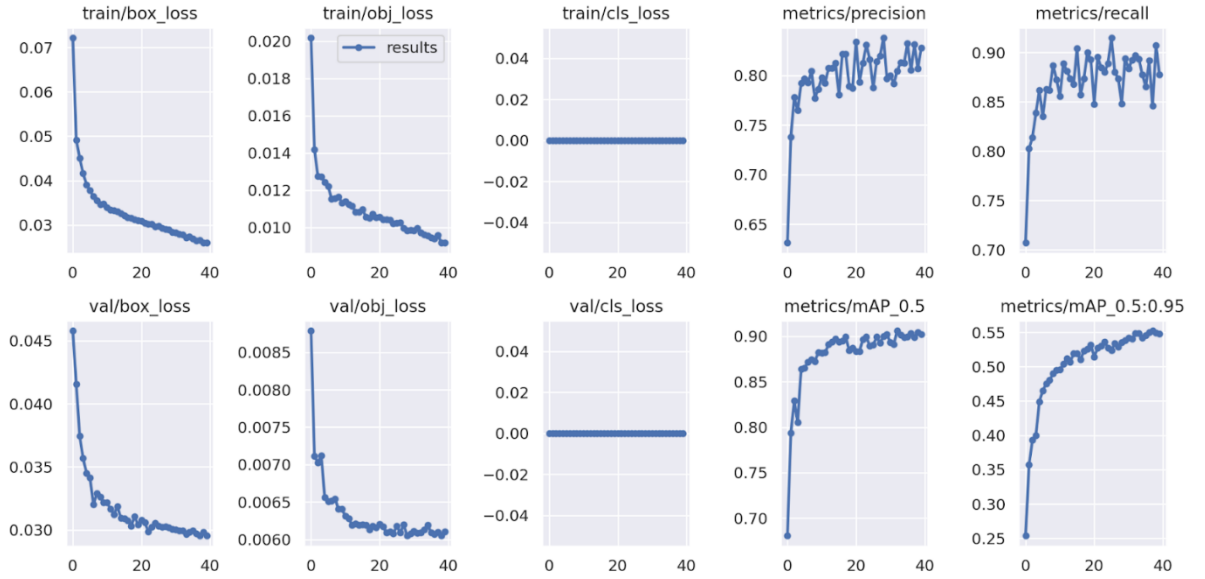
Yapılan tüm eğitimler 40 döngü sayısı ile gerçekleştirilmiştir. Görüntü boyutu 512x512 seçilerek gerçekleştirilen eğitimler için her bir YOLOv5 alt modelinin doğruluğu, mAP 0.5 kriterine göre kendi içinde kıyaslanmıştır. En iyi sonuç mAP değeri 0.913 olarak YOLOv5s alt modelinin kullanıldığı, küme boyutu 8 olan eğitim 2’de elde edilmiştir. YOLOv5m alt modeli için en iyi sonuç 0.899 mAP değeri ile küme boyutu 4 olan eğitim 4’te elde edilmiştir. YOLOv5l modeli için en iyi sonuç 0.905 mAP değeri ile küme boyutu 16 olan eğitim 9’da elde edilmiştir. YOLOv5x alt modeli için ise en iyi sonuç 0.902 mAP değeri ile küme boyutu 16 olan eğitim 12’de elde edilmiştir. mAP 0.5 değerlendirme metriğine göre, en yüksek başarıya sahip bu modellerin kesinlik ve duyarlılık değerlerine bakıldığında;

- YOLOv5s için kesinlik değerinin 0.818 ve duyarlılık değerinin 0.921,
- YOLOv5m için kesinlik değerinin 0.831 ve duyarlılık değerinin 0.846,
- YOLOv5l için kesinlik değerinin 0.799 ve duyarlılık değerinin 0.914,
- YOLOv5x için kesinlik değerinin 0.841 ve duyarlılık değerinin 0.861 olduğu görülmüştür.

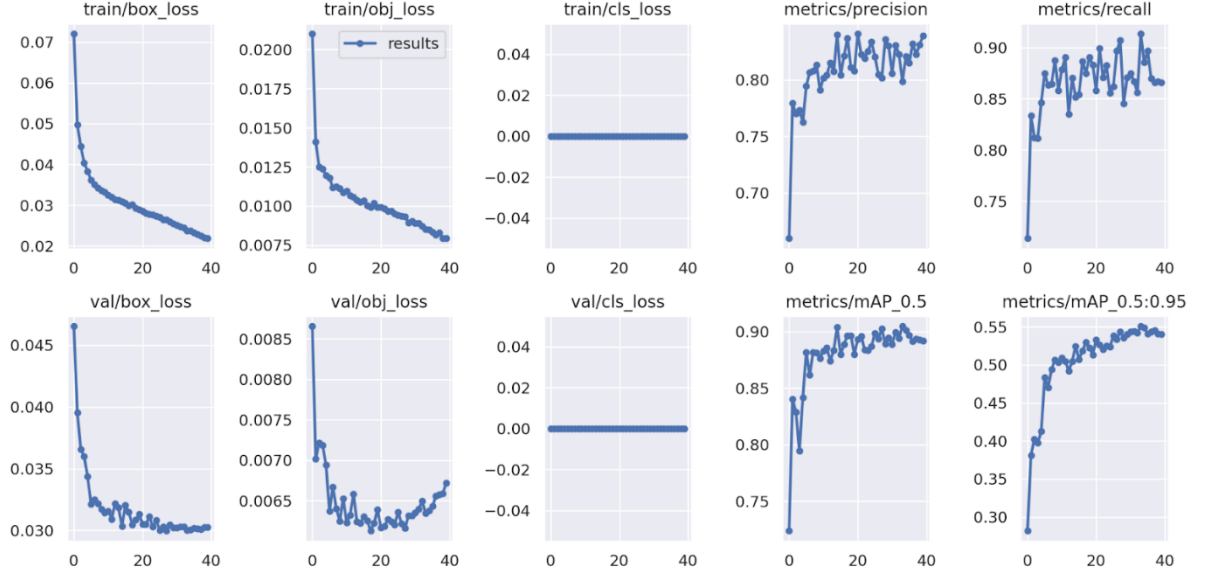
YOLOv5s, YOLOv5m, YOLOv5l ve YOLOv5x alt modellerinin her biri için görüntü boyutu 512x512 seçilerek yapılan eğitim sonucunda en iyi mAP 0.5 değerinin elde edildiği modellerin kesinlik, duyarlılık, mAP ve yitim grafikleri, sırasıyla Şekil 4.2, Şekil 4.3, Şekil 4.4 ve Şekil 4.5’te verilmiştir.



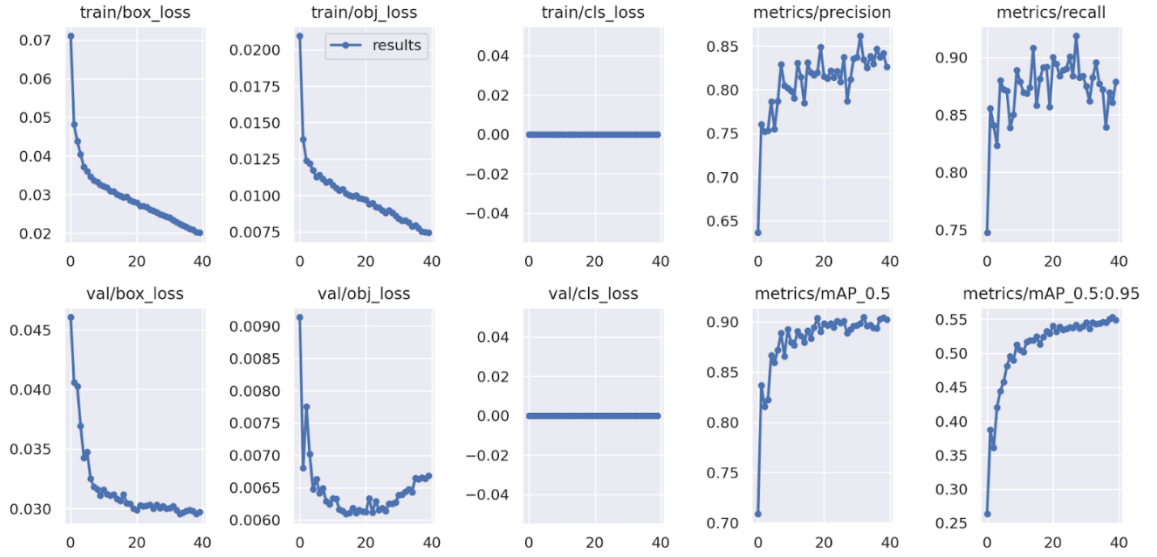
Şekil 4. 2: En başarılı YOLOv5s modelinin yitim ve metrik grafikleri (eğitim 2). X eksenı döngü sayısını, Y eksenı yitim, kesinlik, duyarlılık ve mAP değerlerini ifade etmektedir.



Şekil 4. 3: En başarılı YOLOv5m modelinin yitim ve metrik grafikleri (eğitim 4). X eksenı döngü sayısını, Y eksenı yitim, kesinlik, duyarlılık ve mAP değerlerini ifade etmektedir.



Şekil 4. 4: En başarılı YOLOv5l modelinin yitim ve metrik grafikleri (eğitim 9). X eksenı döngü sayısını, Y eksenı yitim, kesinlik, duyarlılık ve mAP değerlerini ifade etmektedir.

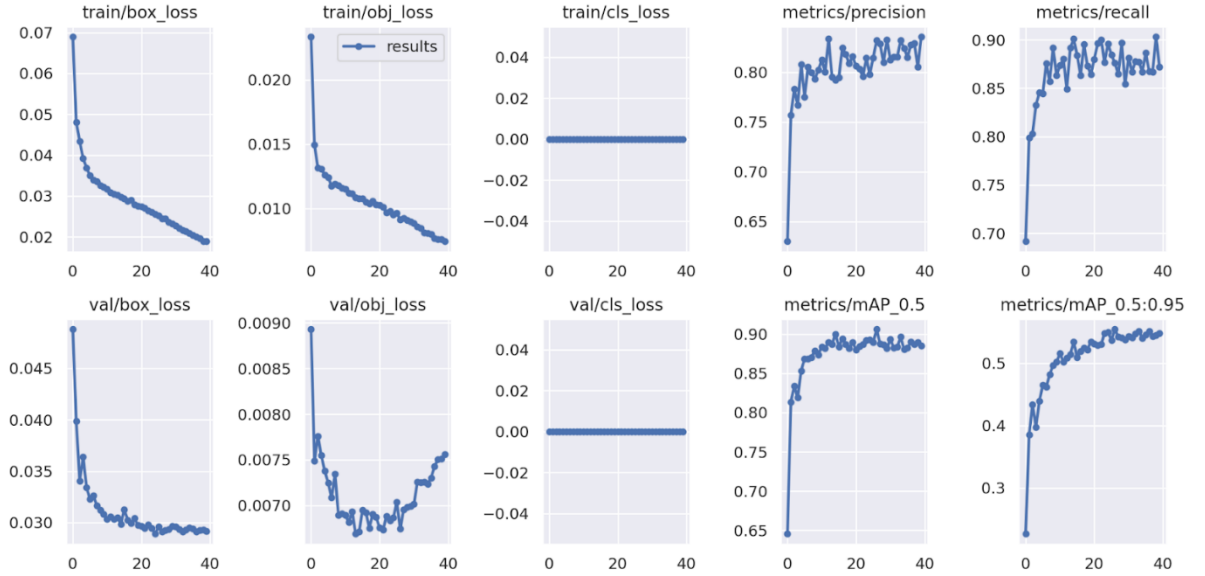


Şekil 4. 5: En başarılı YOLOv5x modelinin yitim ve metrik grafikleri (eğitim 12). X eksenı döngü sayısını, Y eksenı yitim, kesinlik, duyarlılık ve mAP değerlerini ifade etmektedir.

Grafikler incelendiğinde döngü sayısı arttıkça yitim değerinin azaldığı, 30. döngüden itibaren kesinlik ve duyarlılık değerlerinin 0.8 ile 0.9 arasında yavaş öğrenme eğrisine sahip olduğu

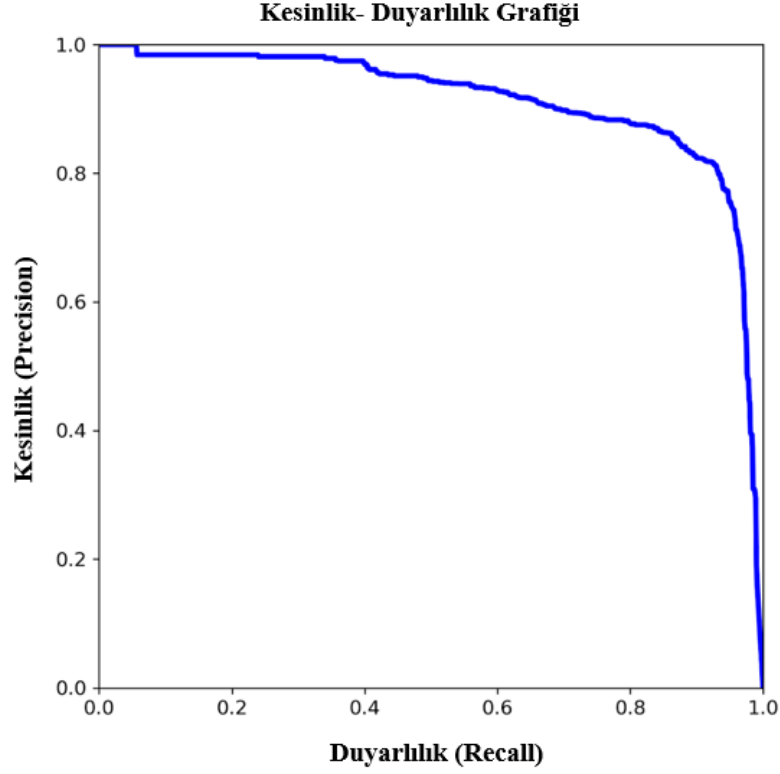
saptanmıştır. Validasyon ve eğitim yitim grafiklerine göre, aşırı öğrenme durumunun olmadığı gözlemlenmiştir.

Görüntü boyutu 512x512 seçilerek gerçekleştirilen eğitimlerde en iyi mAP 0.5 değerine sahip YOLOv5 modellerine ait hiperparametrelerden küme boyutu ve döngü sayısı aynı kalacak şekilde, görüntü boyutu 640x640 olarak değiştirilip farklı eğitimler (Eğitim 13-Eğitim 16) gerçekleştirilmiştir. Bu eğitimlerde elde edilen sonuçlar Tablo 4.1’de sunulmuştur. mAP 0.5 doğruluk kriterine göre YOLOv5s için 0.901, YOLOv5m için 0.898, YOLOv5l için 0.906 ve YOLOv5x için 0.901 değerleri elde edilmiştir. En yüksek mAP 0.5 değerine sahip olan YOLOv5l modeline ait kesinlik, duyarlılık, mAP 0.5 ve yitim grafikleri Şekil 4.6’da verilmiştir. Bu modelin kesinlik değeri 0.831 ve duyarlılık değeri 0.876 olarak belirlenmiştir.



Şekil 4. 6: En başarılı YOLOv5l modelinin yitim ve metrik grafikleri (eğitim 15). X eksenı döngü sayısını, Y eksenı yitim, kesinlik, duyarlılık ve mAP değerlerini ifade etmektedir.

Gerçekleştirilen 16 eğitim kendi içinde karşılaştırıldığında, en yüksek mAP 0.5 değeri ve en yüksek duyarlılık değerinin, küme boyutu 8 ve görüntü boyutu 512x512 hiperparametreleri kullanılarak gerçekleştirilen Eğitim 2, YOLOv5s alt modeline ait olduğu belirlenmiştir. Bu model için mAP 0.5 değeri 0.913, kesinlik değeri 0.818 ve duyarlılık değeri 0.921 olarak hesaplanmıştır. Modele ait kesinlik-duyarlılık grafiği ise Şekil 4.7’de verilmiştir.



Şekil 4. 7: Eğitim 2'nin kesinlik-duyarlılık grafiği. X eksenı duyarlılık, Y eksenı kesinlik değerlerini ifade etmektedir.

Gerçekleştirilen 16 eğitime ait mAP 0.5 doğruluk kriteri göz önünde bulundurulduğunda, elde edilen en düşük değerin 0.881 olması, aslında tüm model eğitimlerinin başarıya ulaştığını göstermektedir. Eğitim sonuçları birlikte değerlendirildiğinde, tüm YOLOv5 alt modellerinin mitoz tespiti probleminin çözümünde kullanılabileceğini ortaya koymaktadır.

4.2. YOLOV5 MODELLERİNİN TEST SONUÇLARI

Eğitimi tamamlanmış YOLOv5s, YOLOv5m, YOLOv5l ve YOLOv5x alt modellerinin, eğitimde kullanılmamış olan test kümesi ile gerçekleştirilen test sonuçları Tablo 4.2'de sunulmuştur. Öncelikle görüntü boyutu 512x512 kullanılarak eğitilmiş modellere ait mAP 0.5 doğruluk kriterine göre, elde edilen en iyi test sonuçları değerlendirilmiştir. YOLOv5s için 0.907 değeri ile test 2, YOLOv5m için 0.916 değeri ile test 6, YOLOv5l için 0.913 değeri ile test 9, YOLOv5x için 0.918 değeri ile test 11'in en başarılı sonuçları ortaya koyduğu belirlenmiştir. mAP 0.5 değerlendirme metriğine göre en yüksek başarıya sahip testlerin kesinlik ve duyarlılık değerlerine bakıldığında;

- YOLOv5s için kesinlik değeri 0.811 ve duyarlılık değeri 0.891,
- YOLOv5m için kesinlik değeri 0.826 ve duyarlılık değeri 0.881,
- YOLOv5l için kesinlik değeri 0.831 ve duyarlılık değeri 0.882,
- YOLOv5x için kesinlik değeri 0.852 ve duyarlılık değeri 0.863 olarak hesaplanmıştır.

mAP 0.5 değerine göre belirlenen en iyi test sonuçlarının kesinlik değerleri karşılaştırıldığında modelin karmaşıklığı arttıkça kesinlik değerinin de arttığı görülmüştür.

Görüntü boyutu olarak 640x640 seçilerek eğitilen modellerin test sonuçları da Tablo 4.2’de sunulmuştur. mAP 0.5 doğruluk kriterine göre YOLOv5s için 0.910, YOLOv5m için 0.915, YOLOv5l için 0.913 ve YOLOv5x için 0.898 değerleri test sonucu olarak elde edilmiştir.

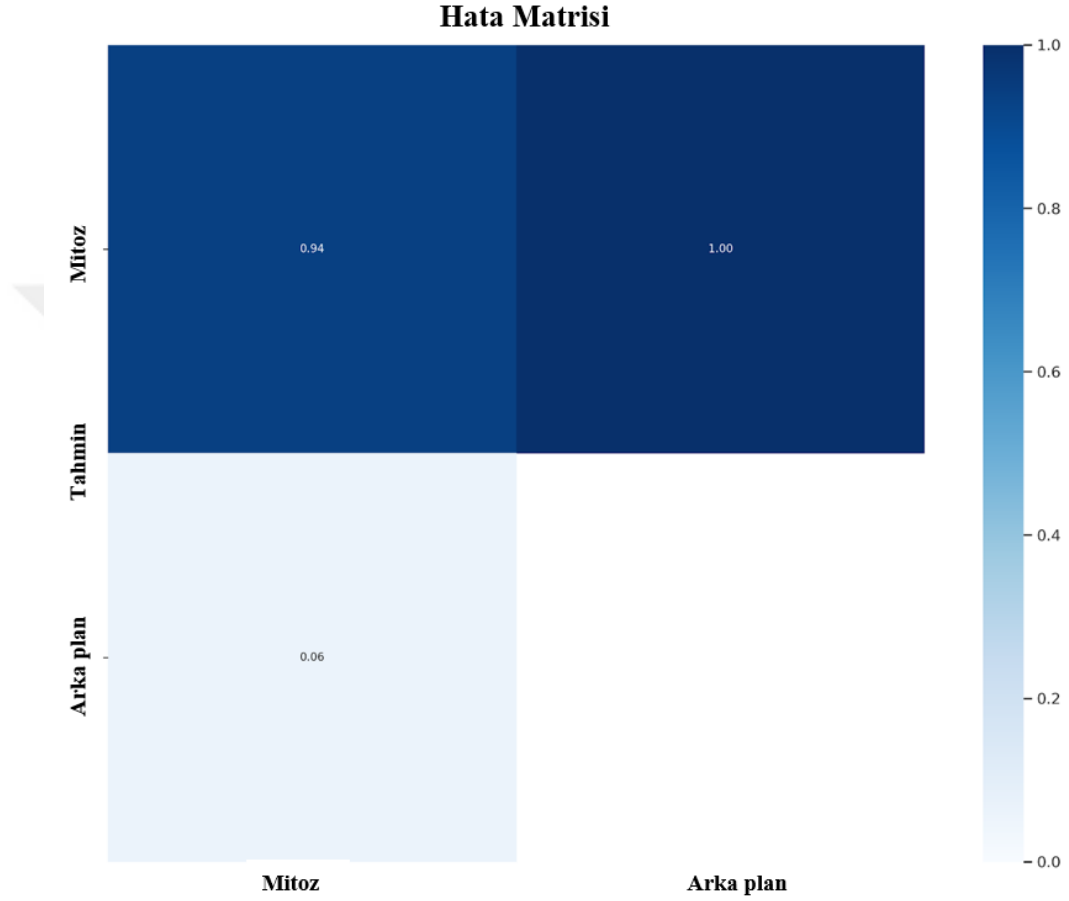
32’li küme (“batch”) ile gerçekleştirilen tüm testler göz önünde bulundurulduğunda her kümenin en hızlı 4.1 ms, en yavaş 55.3 ms’de işlendiği görülmektedir. Tablo 4.2’deki sonuçlar, model karmaşıklığı arttıkça kümelerin işlenme süresinin de arttığını ortaya koymaktadır.

Tablo 4.2: Modellerin test sonuçları.

Test	Model	Kesinlik	Duyarlılık	mAP 0.5	mAP_0.5:0.95	İşlenme Süresi (ms)
1	Yolov5s	0.803	0.899	0.896	0.526	4.1
2		0.811	0.891	0.907	0.537	4.4
3		0.814	0.892	0.905	0.537	4.8
4	Yolov5m	0.857	0.865	0.911	0.539	9.9
5		0.820	0.890	0.908	0.535	10.4
6		0.826	0.881	0.916	0.544	9.8
7	Yolov5l	0.825	0.894	0.912	0.526	17.5
8		0.860	0.860	0.916	0.535	17.8
9		0.831	0.882	0.913	0.541	17.9
10	Yolov5x	0.818	0.898	0.908	0.537	36.1
11		0.852	0.863	0.918	0.539	35.9
12		0.852	0.865	0.913	0.541	35.9
13	Yolov5s	0.810	0.908	0.910	0.543	6.7
14	Yolov5m	0.834	0.877	0.915	0.545	15.3
15	Yolov5l	0.836	0.867	0.913	0.540	28.5
16	Yolov5x	0.839	0.884	0.898	0.534	55.3

Gerçekleştirilen 16 eğitime ait test sonuçlarının tümü karşılaştırıldığında, en yüksek doğruluğun YOLOv5x modeli ile elde edildiği görülmüştür. Bu modelin test sonucuna göre

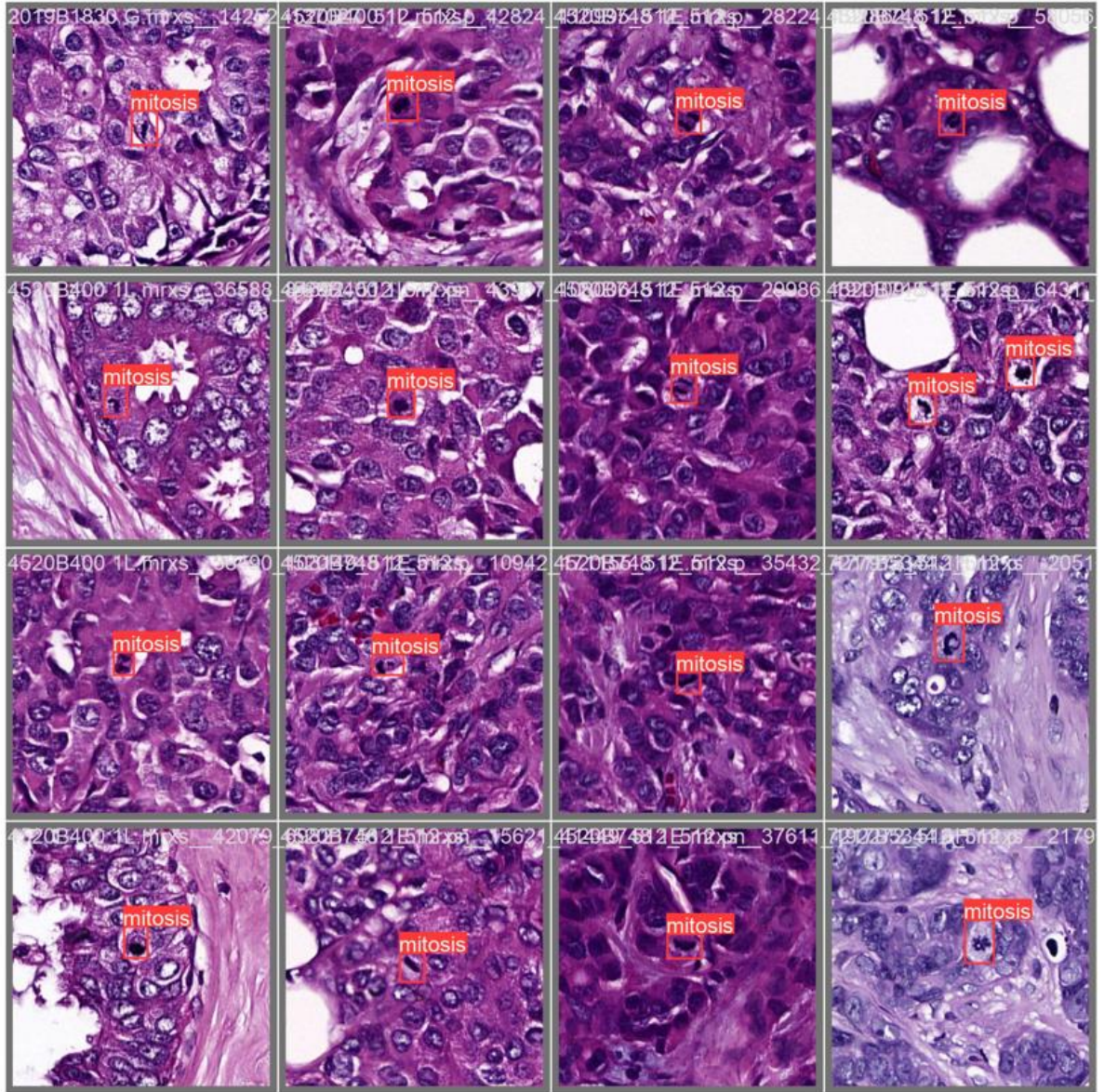
mAP 0.5 değeri 0.918, kesinlik değeri 0.852 ve duyarlılık değeri 0.863 olarak hesaplanmıştır. Bu test sonucuna ait Şekil 4.8’de bulunan hata matrisine göre TP değerinin 0.94 olması, test veri kümesindeki 100 mitoz görüntüsünden 94 tanesinin doğru tahmin edildiğini ifade etmektedir.



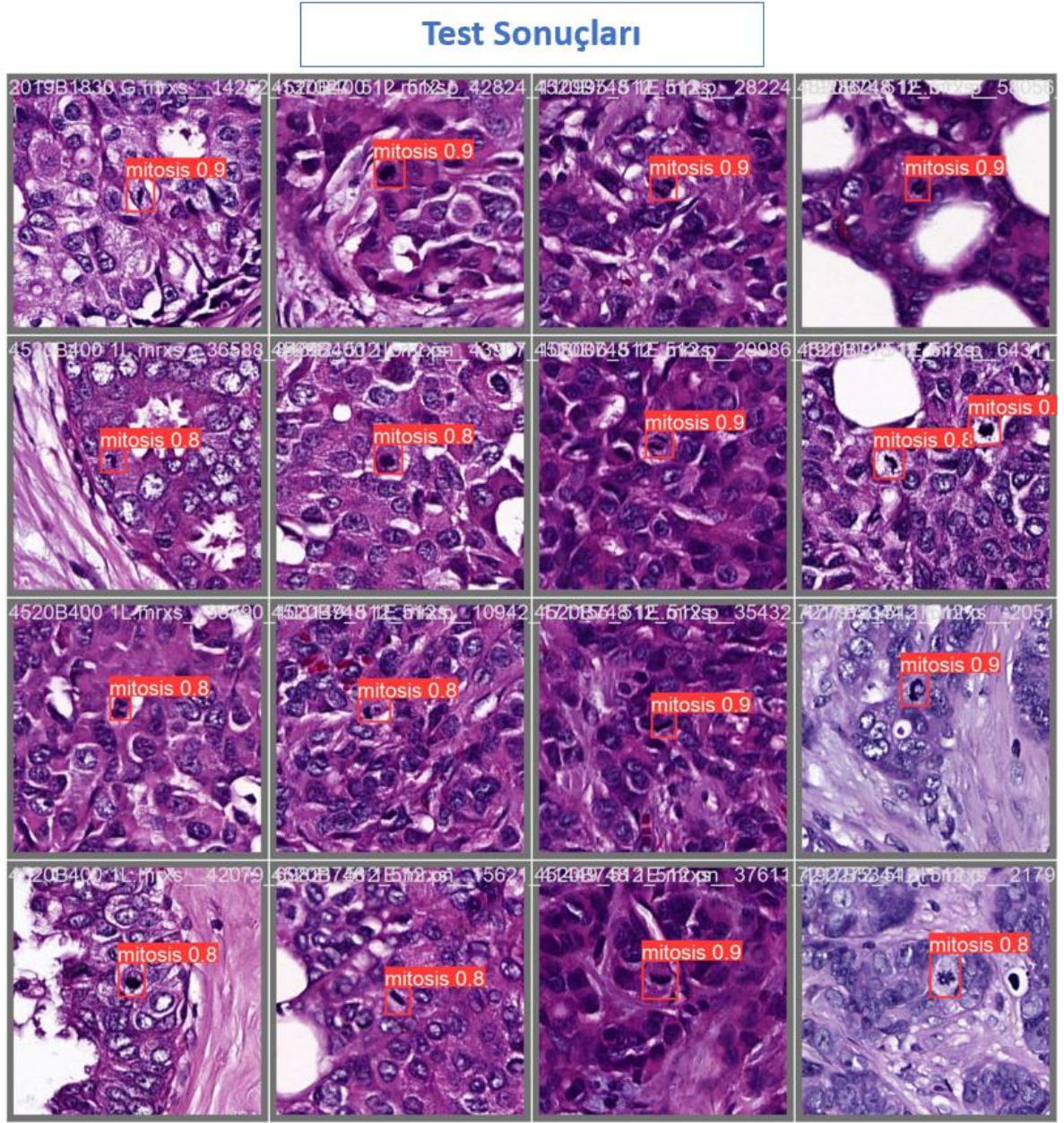
Şekil 4.8: En yüksek test doğruluğuna sahip YOLOv5x modelinin hata matrisi.

Şekil 4.9, Şekil 4.11 ve Şekil 4.13’te test verilerinin referans etiketlerine ait örnekler gösterilmiştir. Şekil 4.10, Şekil 4.12 ve Şekil 4.14’te ise test sonucuna ait örnekler, tahmin edilen sınırlayıcı kutular ve olasılıkları ile birlikte verilmiştir.

Referans Etiketler



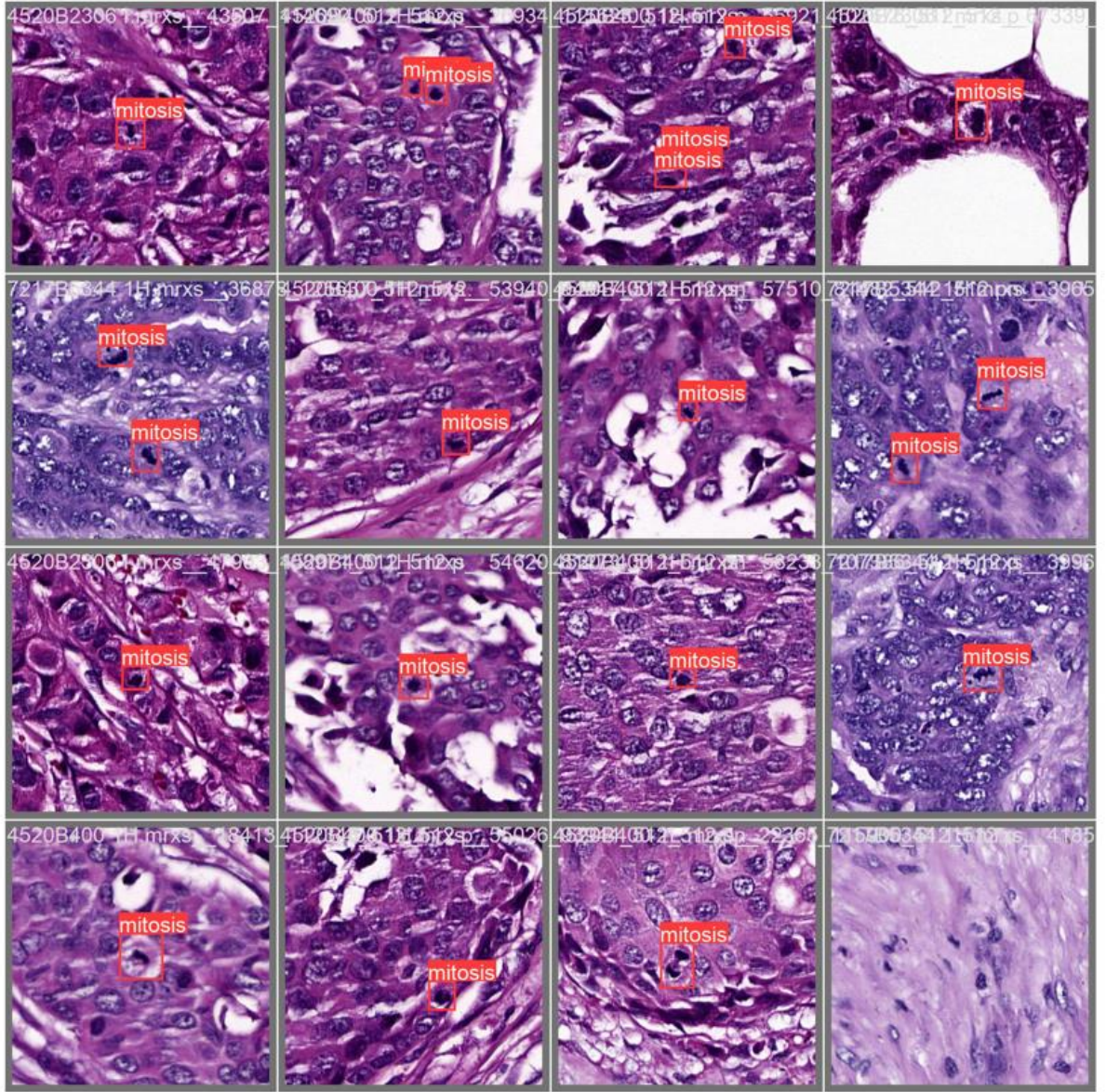
Şekil 4.9: 1. örnek referans etiketler.



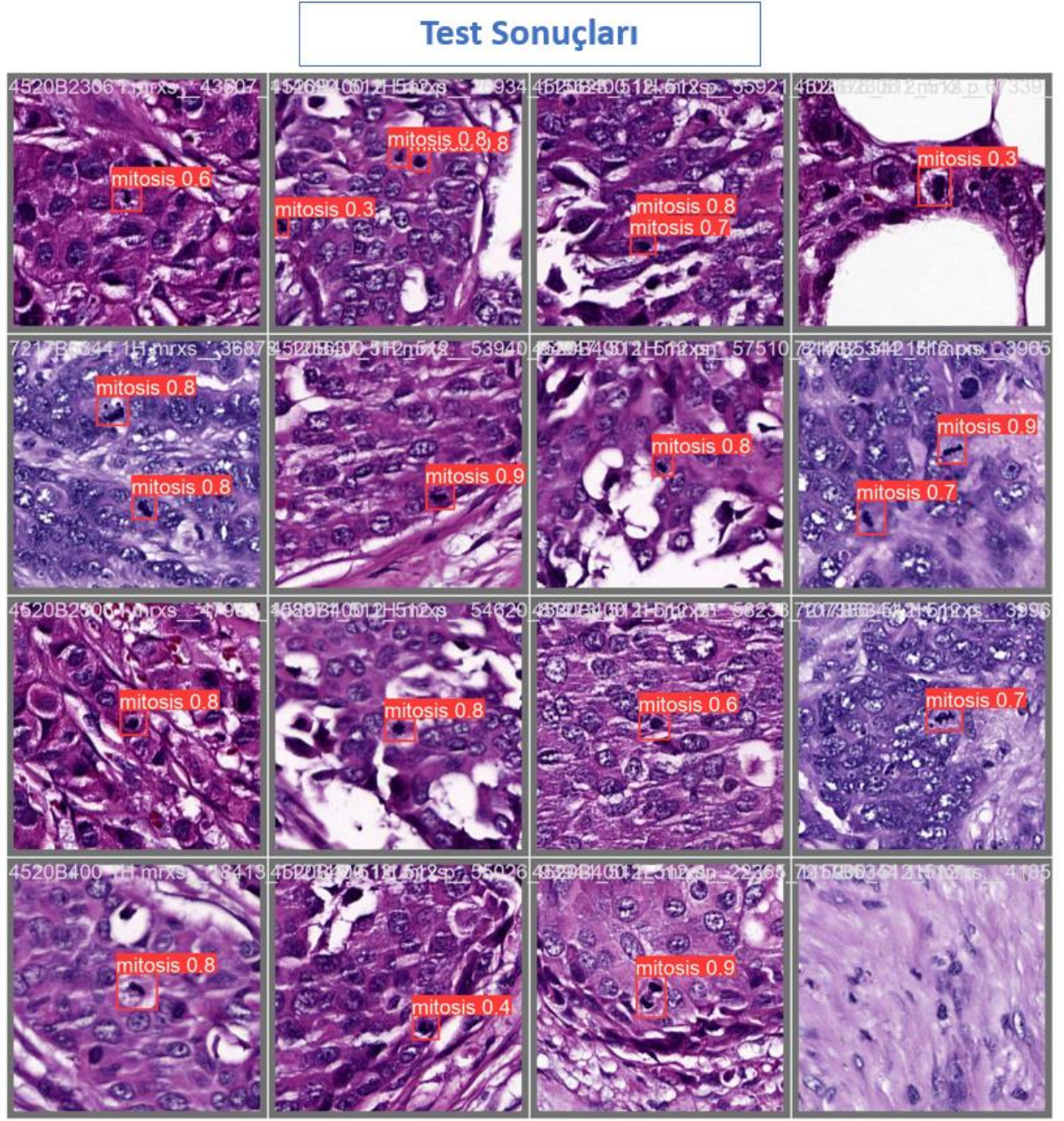
Şekil 4.10: 1. örnek test sonuçları.

Yapılan bu çalışmada Şekil 4.9’da yer alan referans etiketlerin hepsinin, Şekil 4.10’daki test sonucuna göre model tarafından 0.8 ve 0.9 olasılık değerleri ile yüksek olasılıkla tespit edildiği görülmektedir.

Referans Etiketler



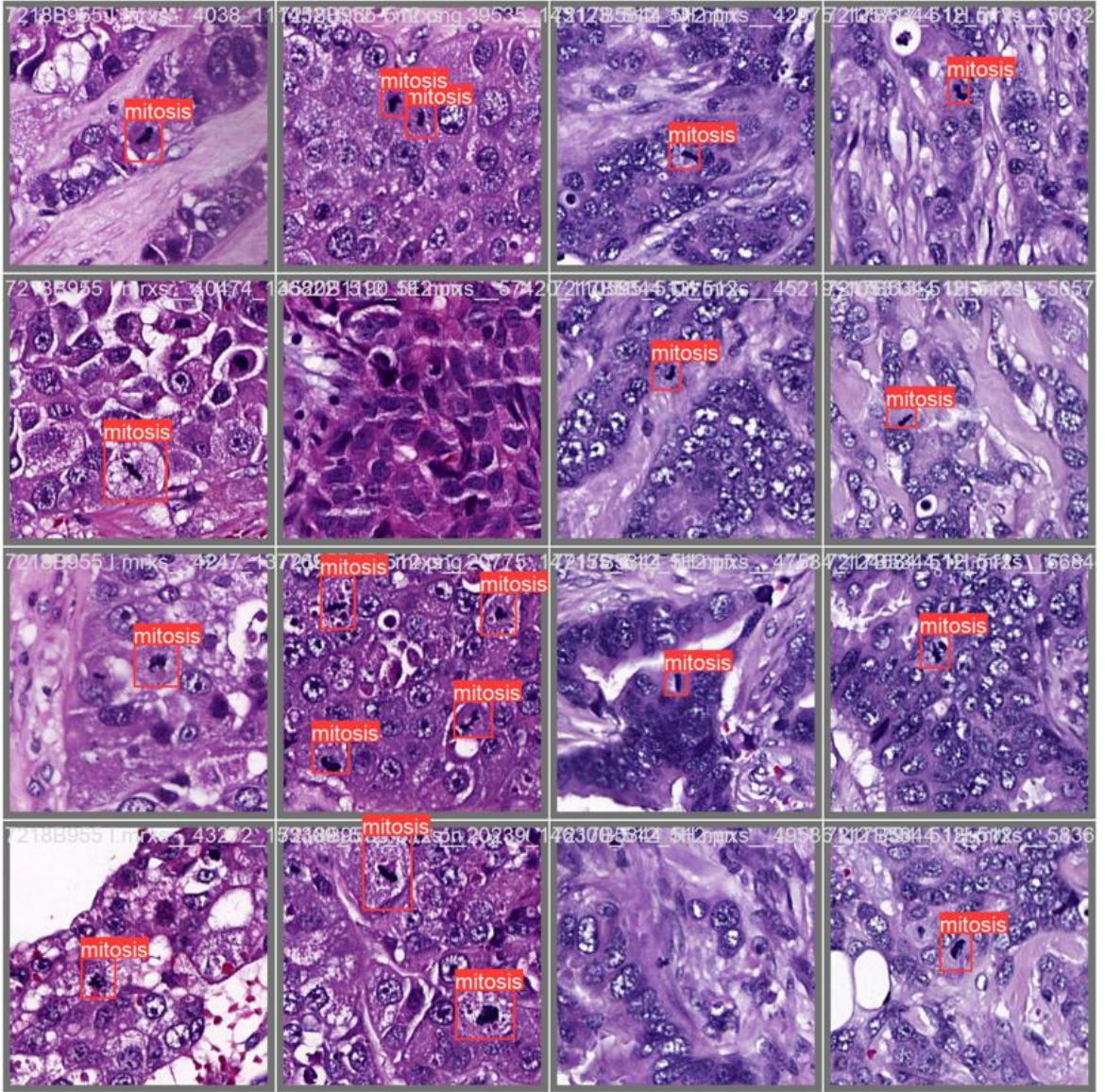
Şekil 4.11: 2. örnek referans etiketler.



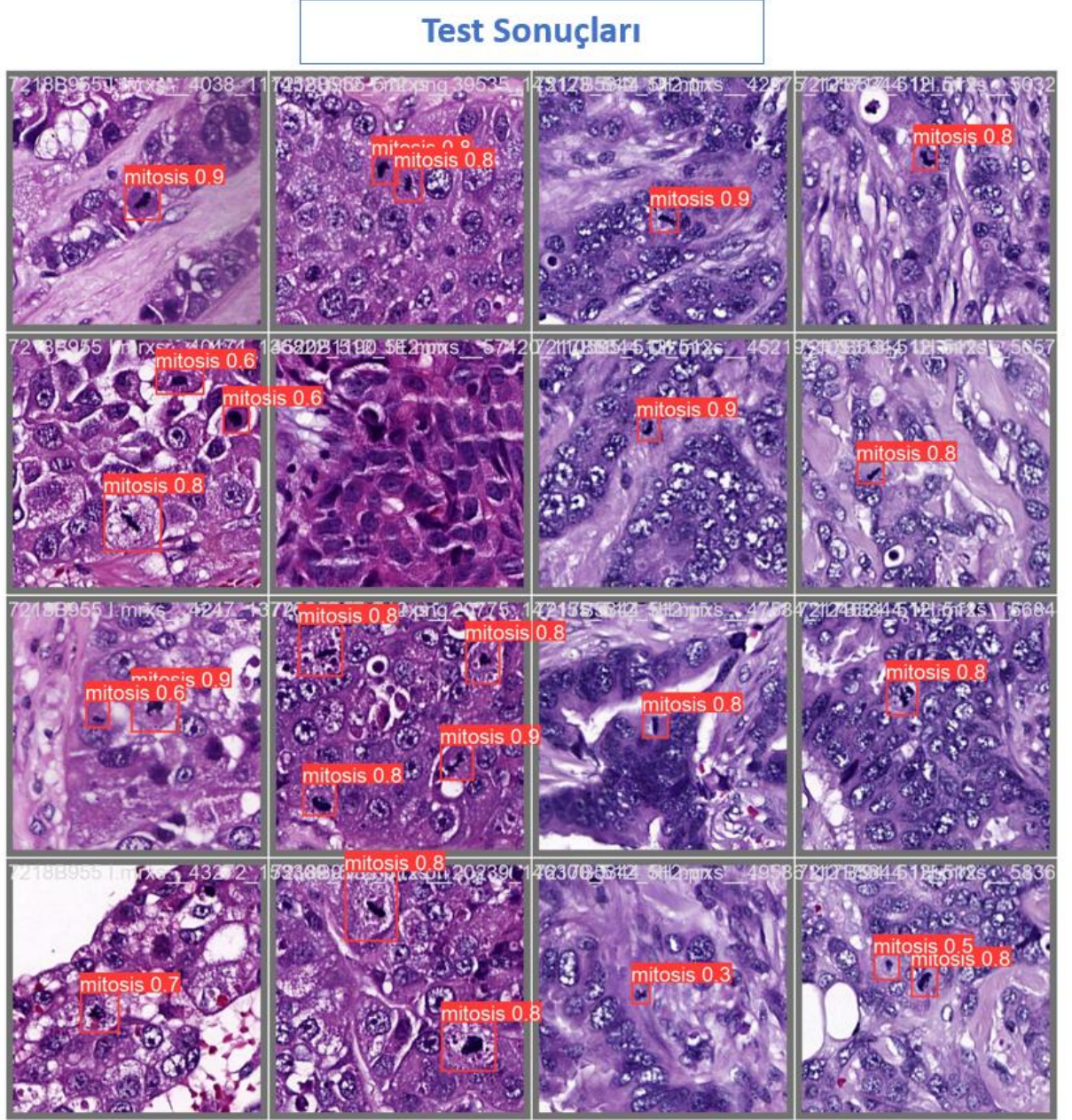
Şekil 4.12: 2. örnek test sonuçları.

Şekil 4.12'deki test sonuçlarına ait görüntüler Şekil 4.11'de yer alan referans görüntülerle karşılaştırıldığında, görüntülerin bir tanesinde yanlış pozitif (FP), bir tanesinde ise yanlış negatif (FN) örnek olduğu görülmektedir. Yanlış pozitif (FP) olarak bulunan mitoz örneği, model tarafından 0.3 olasılık değeri ile düşük olasılıkla tespit edilmiştir. Kullanım senaryosuna göre belirlenen olasılık değeri altında kalan aday mitozlar, değerlendirme dışı bırakılabilmektedir.

Referans Etiketler



Şekil 4.13: 3. örnek referans etiketler.



Şekil 4.14: 3. örnek test sonuçları.

Şekil 4.14'teki test sonuçlarına ait görüntüler Şekil 4.13'te yer alan referans görüntülerle karşılaştırıldığında, görüntülerin 4 tanesinde yanlış pozitif (FP) örneğin olduğu belirlenmiştir. Yanlış pozitif (FP) olarak bulunan mitoz örnekleri, model tarafından 0.3, 0.5 ve 0.6 olasılık değerleriyle tespit edilmiş olup, bu değerlerin tespit edilen gerçek mitoz örneklerinin olasılıklarından daha düşük olduğu görülmüştür.

Eğitim sonuçlarına göre en yüksek doğruluk değerine sahip YOLOv5s modelinin test sonucuna bakıldığında, diğer YOLOv5 alt modellerinin test sonuçlarına kıyasla daha düşük doğruluğa sahip olduğu görülmektedir. Tüm eğitim ve test sonuçları göz önünde bulundurulduğunda en yüksek doğruluğa sahip modeli belirlemek için eğitim sonuçlarının yeterli olmadığı, ancak test veri kümesi üzerinde gerçekleştirilen test sonuçlarının önemli bir kriter olduğu ortaya çıkmaktadır. Gerçekleştirilen 16 test sonucuna ait mAP doğruluk kriteri göz önünde bulundurulduğunda elde edilen en düşük değerin 0.896 olması, aslında tüm testlerin başarılı olduğunu göstermektedir. Bu testlere göre en yüksek test performansına sahip modelin ise YOLOv5x olduğu görülmektedir. |



5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Kanser vakalarının %11.7'sini oluşturan meme kanseri, dünyada en sık teşhis edilen ve kadınlarda mortalitesi en yüksek olan kanser türüdür (The Global Cancer Observatory, 2020). Meme kanserine erken evrelerde tanı konulması, hastanın prognozu ve sağ kalımı açısından önem taşımaktadır. Meme kanseri tanısında kullanılan histolojik derecelendirme sisteminin parametrelerinden biri olan mitotik aktivite skorlaması, güçlü prediktif ve prognostik öneme sahip bir değerlendirme olarak kabul edilmektedir. Rutin patoloji süreçlerinde mitoz tespitinin ve skorlamasının mikroskop yardımıyla manuel sayım şeklinde gerçekleştirilmesi, hem gözlemci içi ("intra-observer") hem de gözlemciler arası ("inter-observer") uyumun düşük olmasına neden olmaktadır (Tabata ve diğ., 2019). Patologların tecrübesi doğrultusunda hata yapma olasılıkları artmakta, sonuçta mitoz tespitinin subjektifliğinin yüksek olmasına sebep olmaktadır. Mitozların belirlenmesinde ve değerlendirilmesinde farklı teknolojilerin kullanımının hata olasılıklarını indirgeyeceği öne sürülmektedir (Balkenhol ve diğ., 2019; Yousif ve diğ., 2021). Bu bağlamda özellikle yapay zeka yöntemleri kullanılarak mitozların otomatik tespiti ve sayımı, patologların objektif sonuçlar elde etmesini sağlayarak karar sürelerini kısaltmaktadır (Pantanowitz ve diğ., 2020; Bertram ve diğ., 2022).

Dijital patoloji ve yapay zeka alanında son yıllardaki hızlı gelişmeler doğrultusunda kanser tespitine yönelik karar destek sistemleri geliştirilmektedir. Bu doğrultuda meme kanserinde tümörlü bölge tespiti (Cruz-Roa ve diğ., 2017), alt tiplendirme (Couture ve diğ., 2018), çekirdek tespiti (Bozaba ve diğ., 2021), mitoz tespiti (Çayır ve diğ., 2022), tübül tespiti (Tan ve diğ., 2022), nükleer pleomorfizm skorlaması (Iheme ve diğ., 2021), histolojik derecelendirme (Cao ve diğ., 2016), lenf nodu metastazı tespiti (Lu ve diğ., 2021), TIL tespiti (Le ve diğ., 2020) gibi çalışmalar gerçekleştirilmektedir. Mitoz tespiti problemine çözüm niteliğinde literatürde birçok çalışma bulunmaktadır. Bu araştırmalarda nesne tespiti, sınıflandırma ve segmentasyon yöntemlerine yönelik farklı derin öğrenme modelleri kullanılarak mitoz tespitindeki sorunlar giderilmeye çalışılmaktadır (Saha ve diğ., 2018; Sohail ve diğ., 2021; Çayır ve diğ., 2022; Mathew ve diğ., 2022). Mitoz tespit probleminin karmaşık doğası nedeniyle, kullanılan tekniklerin çoğu da karmaşık yapıda olmaktadır. Bu karmaşıklık, modellerin yavaş, yüksek maliyetli, düşük performanslı olmasına ve sonuçta rutin patoloji süreçlerinde

kullanılamamasına neden olmaktadır. Bu nedenle çalışma kapsamında maliyeti düşük, hızlı ve tek aşamalı nesne tespiti modeli olan YOLOv5 tercih edilmiştir.

Bu tez çalışması kapsamında YOLOv5 alt modellerinin kullanımı karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiştir. Bu bağlamda öncelikle eğitim ve test süreçlerinde kullanılacak veri kümesinin hazırlığı için, WSI üzerinden yamalar çıkartılarak maskeler oluşturulmuştur. Ardından veri arttırımı teknikleri uygulanarak, veri kümesindeki verilerin çeşitliliği ve miktarları arttırılmıştır. Belirlenen hiperparametreler (bkz. Tablo 3.2) ile gerçekleştirilen eğitim sonuçları doğrultusunda modellerin performans analizleri yapılmıştır. Eğitilen her bir model, test veri kümesi üzerinde test edilerek performans analizi ve hız karşılaştırması gerçekleştirilmiştir. YOLOv5 modellerinin eğitim ve test sonuçlarına ait performansının ölçülmesinde, mAP 0.5 değerlendirme kriteri dikkate alınmıştır. Modellerin eğitim sonuçlarına göre, mAP 0.5 için 0.881-0.913 arasında değişen yüksek doğruluk değerleri elde edilmiştir. En iyi eğitim sonucu ise 0.913 mAP 0.5 değeri ile YOLOv5s alt modeli ile sağlanmıştır. Aynı zamanda mitozları kaçırmama durumunu ifade eden duyarlılık değeri, bu model için 0.921 olarak ölçülmüş ve eğitim gerçekleştirilen tüm modeller arasında elde edilen en yüksek duyarlılık değeri olmuştur. Modellerin test sonuçları incelendiğinde ise mAP 0.5 değerlerinin 0.896-0.918 arasında olduğu görülmüştür. En iyi test sonucu 0.918 mAP 0.5 değeri ile YOLOv5x modeli için elde edilmiştir. Bu model için duyarlılık değeri 0.863 olarak hesaplanmıştır. Tüm test sonuçlarının duyarlılık değerleri karşılaştırıldığında en yüksek mAP 0.5 değeri elde edilen bu modelin, en düşük duyarlılık değerlerinden birine sahip olduğu görülmüştür. 0.908 değeri ile en yüksek duyarlılık değerine sahip model ise YOLOv5s olmuştur. YOLO nesne tespiti modelleri kullanılarak kanser teşhisi üzerine gerçekleştirmiş çalışmalar incelendiğinde, bu modeller ile elde edilen mAP 0.5 değerlerinin 0.730 üzerinde olduğu görülmüştür. Dipu ve diğ. (2021) tarafından MR görüntüleri üzerinden beyin tümörü tespiti çalışmasında YOLOv5 modeli ile mAP 0.5 değeri 0.950, YOLOv3 modeli ile mAP 0.5 değeri 0.843 olarak hesaplanmıştır. Ontor ve diğ. (2022) tarafından rahim ağzı kanseri teşhisi üzerine YOLOv5 alt modelleri ile gerçekleştirilen bir çalışmada, elde edilen mAP 0.5 değerlerinin 0.734-0.826 arasında değiştiği görülmüştür. Tian ve diğ. (2022) tarafından ultrasonografik endoskopi görüntüleri üzerinden pankreas kanseri teşhisi için YOLOv5m modeli kullanılmış ve 0.831 mAP 0.5 değeri elde edilmiştir. Bu tez çalışması kapsamındaki eğitim ve test sonuçları mAP 0.5 performans metriği açısından literatürdeki çalışmalarla karşılaştırıldığında, yüksek doğruluk elde edildiği görülmektedir.

Mitoz tespitine yönelik literatürde yer alan çalışmalar geleneksel veya derin öğrenme yaklaşımlarının kombinasyonuna dayalı modeller ile gerçekleştirilmektedir. Bu çalışmalar; mitozların tanımlanması, segmentasyonu ve sınıflandırılmasına odaklanmaktadır. Farklı mitoz veri kümeleri kullanılarak yapılan bu çalışmalardaki kesinlik değerlerinin 0.280 ile 0.965 arasında değiştiği, duyarlılık değerlerinin ise 0.384 ile 0.952 arasında değiştiği görülmektedir (Pan ve diğ., 2021; Mahmood ve diğ.,2020). Tez kapsamında eğitim ve test için elde edilen kesinlik değerlerinin sırasıyla 0.799 ile 0.849 ve 0.803 ile 0.860 arasında değiştiği görülmektedir. Eğitim ve test için elde edilen duyarlılık değerlerinin ise sırasıyla 0.846 ile 0.921 ve 0.863 ile 0.908 arasında değiştiği ortaya çıkmaktadır. Literatürdeki çalışmalarla karşılaştırıldığında, tez kapsamında kesinlik ve duyarlılık metriklerinin 0.8 üzerinde elde edilmiş olması, modelin başarılı olduğunun bir göstergesi olarak kabul edilmektedir.

YOLOv5 haricindeki YOLO modelleriyle mitoz tespitine yönelik gerçekleştirilmiş sınırlı sayıdaki çalışmada, kesinlik ve duyarlılık değerlerinin tez kapsamında elde edilen değerlerden daha düşük olduğu görülmektedir. Zehra ve diğ. (2022) tarafından YOLOv4 modeli kullanılarak gerçekleştirilen mitoz tespiti çalışmasında kesinlik değerinin 0.746, duyarlılık değerinin ise 0.898 olduğu saptanmıştır. Zhang (2021) tarafından gerçekleştirilen doktora çalışmasında ise YOLOv4 modeli kullanılarak kesinlik değeri 0.760 ve duyarlılık değeri 0.880 elde edilmiştir. Yeni bir model olan YOLOv5 kullanılarak mitoz tespitine yönelik olarak tek aşamada nesne tespitinin gerçekleştirildiği herhangi bir çalışma literatürde bulunmamaktadır. Bu bağlamda YOLOv5 modeli kullanılarak yüksek doğrulukta tek aşamalı mitoz tespiti gerçekleştirilen ilk çalışma olması nedeniyle, yapılan bu tez çalışmasının literatüre önemli katkılar sağlayabileceği düşünülmektedir.

Derin öğrenme modellerinin eğitimi için kullanılan hiperparametrelerden görüntü boyutunun büyütülmesi aracılığıyla modelin, genellikle, daha iyi öğrenme gerçekleştireceği öngörülmektedir (Gülcü ve Kuş, 2019). Ancak yapılan bu tez çalışmasındaki eğitim sonuçları, görüntü boyutunun arttırılmasının her model için öğrenmeyi arttırmadığını ortaya koymaktadır. Görüntü boyutunun 640x640 olması, bu model için daha iyi sonuçların elde edilmesini sağlamamaktadır. Bu sonuç aynı zamanda, modelin mitoz görüntülerini öğrenmesi açısından, 512x512 boyutunun yeterli olduğunun da önemli bir göstergesidir. Bir diğer hiperparametre olan küme boyutunun büyütülmesi ile de çoğunlukla modelin daha iyi öğrenme gerçekleştireceği öngörülmektedir (Kandel ve Castelli, 2020). Ancak bu tez

kapsamında gerçekleştirilen eğitimlere göre küme boyutunun yükseltilmesinin, model doğruluğunu ve performansını her zaman olumlu yönde etkilemediği görülmektedir.

Yapılan çalışmalar YOLOv5 modelinin derinliğinin arttırılmasının, daha yüksek doğrulukta eğitim ve test sonuçları elde edilmesine yardımcı olduğunu ortaya koymaktadır (Liu ve diğ., 2021; Gillani ve diğ., 2022; Mohiyuddin ve diğ., 2022). Elde edilen sonuçlar göz önünde bulundurulduğunda, farklı derinliklere sahip YOLOv5s, YOLOv5m, YOLOv5l ve YOLOv5x alt modellerinin kullanımı, mAP 0.5 değeri açısından çok fark oluşturmamaktadır. Her veri kümesine ve probleme yönelik olarak, modelin öğrenme durumu değişim göstermektedir. Modelin derinleştirilmesi genellikle yetersiz uyum sorununu çözmek için kullanılmaktadır, bu tez çalışmasında kullanılan modellerde yetersiz uyum problemi olmamasına rağmen, sonuçların kıyaslanabilmesi için farklı derinliklere sahip YOLOv5 modelleri denenmiştir. Bu tez çalışması kapsamında elde edilen tüm sonuçlar göz önünde bulundurulduğunda, iki farklı model öne çıkmaktadır. En iyi eğitim modeli YOLOv5s iken, en iyi test modelinin YOLOv5x alt modeli olduğu görülmektedir. Bu bağlamda, literatür bilgilerinden farklı olarak, modelin derinleşmesinin, eğitim ve test doğruluğu açısından her zaman olumlu bir etki yaratmadığı sonucuna ulaşılmaktadır.

Test sonuçları 32'li kümelerin işlenme süresinin 4.1-55.3 ms arasında değiştiğini ve model karmaşıklığı arttıkça bu sürenin de arttığını ortaya koymaktadır. Literatürde yer alan çalışmalarla (Gillani ve diğ., 2022; Kıvrak ve Gürbüz, 2022) uyumlu olarak elde edilen bulgular en hızlı modelin düşük performanslı sistemler için geliştirilmiş olan YOLOv5s modeli olduğunu, en yavaş modelin ise yüksek donanıma sahip sistemler için geliştirilmiş olan YOLOv5x modeli olduğunu göstermektedir. Tez kapsamında elde edilen sonuçlar hem rutinde kullanılabilirlik hem de hız açısından değerlendirildiğinde, YOLOv5s modelinin diğer YOLOv5 modellerinden daha iyi performansa sahip olduğu ortaya çıkmaktadır.

Literatürde yer alan çalışmaların veri kümesi hazırlık süreçleri incelendiğinde en zorlu aşamanın, mitozların belirlenmesi süreci olduğu görülmektedir. Bu nedenle veri kümelerine dahil edilecek mitoz örnekleri birden fazla patoloğun ortak görüşü doğrultusunda belirlenmektedir (Balkenhol ve diğ., 2019; Pantanowitz ve diğ., 2020; Bertram ve diğ., 2022). Dijitalleştirilmiş görüntülerdeki bulanık alanlar veya mitoz figürlerinin morfolojik detaylarının kaybolması, mitozu mitoz benzeri yapılardan ayırt etmeyi zorlaştırmaktadır (İbrahim ve diğ., 2022). WSI teknolojisindeki donanımların geliştirilmesiyle birlikte görüntü

kalitesinin iyileşmesi ve bunun sonucunda tanıyı zorlaştıracı durumların ortadan kalkması öngörülmektedir (Donovan ve diğ., 2021). Açık kaynak mitoz veri kümeleri ve bu veri kümeleri kullanılarak gerçekleştirilen çalışmalar; düşük kaliteli WSI'lerden elde edilen düşük görüntü kalitesine sahip yamalar, numune hazırlama ve boyama süreçlerindeki farklılıklardan kaynaklanan artefakt durumları, veri sayısı ve çeşitliliğinin sınırlılığı gibi birçok eksikliğin sonuçları olumsuz etkileyebildiğini ortaya koymaktadır (Chen ve diğ., 2016; Bertram ve diğ., 2020; Çayır ve diğ., 2022; Mathew ve diğ., 2022). Ayrıca açık kaynak mitoz veri kümelerinde, mitoz olmayan ama veri kümelerinde mitoz olarak tanımlanan çeşitli apoptotik figürler, mitotik olmayan çekirdekler, bulanık ve pembemsi figürlerin bulunduğu da bilinmektedir (Çayır ve diğ., 2022). Açık kaynak mitoz veri kümelerinin güvenilirliğinin düşük olması nedeniyle, patoloji uzmanı danışmanlığında yeni ve özgün bir veri kümesi hazırlanarak, tez çalışması kapsamında mitoz tespitine yönelik analizlerde bu veri kümesi kullanılmıştır. Hazırlanan veri kümesiyle gerçekleştirilen eğitim ve test sonuçlarının yüksek performansa sahip olması, mitoz tespitine yönelik olarak yeterli ve anlamlı bir veri kümesinin hazırlanabildiğini kanıtlamaktadır.

Bu tez çalışması kapsamında oluşturulan referans etiketler ile elde edilen test sonuçları görsel olarak karşılaştırıldığında TP, TN, FP ve FN görüntüler belirlenebilmektedir. Modellerin test sonucunda tespit edilen FP görüntüler incelendiğinde genellikle bunların; profaza benzeyen küçük ve koyu renkli çekirdekler, metafaza benzeyen ancak daha ince ve düz çubuk görünümündeki yapılar, bulanık ("blur") yapılar ve noktasal tanecikli yapılar olduğu görülmektedir. FP oranını azaltabilmek amacıyla hazır yitim fonksiyonlarının yerine, mitozun tırtıklı görünüm, koyuluk, halo gibi karakteristik özelliklerine uygun özel yitim fonksiyonları tanımlanarak bu problem aşılabilir. Ayrıca, FP oranını azaltmak için veri kümesi büyütülerek ve çeşitliliği artırılarak model performansı iyileştirilebilir. Farklı kurum, farklı boya markaları ve farklı tarayıcı cihaz markaları kullanılarak elde edilen görüntüler aracılığıyla veri kümesinin veri çeşitliliği ve sayısı artırılabilir. Ayrıca veri kümesinde yer alan verilerin doğruluğu, birden fazla patoloğun ortak görüşü ile hazırlanarak sağlanabilir.

Son yıllardaki teknolojik gelişmeler ile derin öğrenme modellerinin eğitimi ve büyük verilerin işlenmesi açısından hızlı bir ilerleme yaşanmaktadır. Bu gelişmeler sayesinde mitoz tespitinde yaşanan teknik problemlerin aşılması beklenmektedir. Gerçek zamanlı ve doğruluğu yüksek mitoz tespiti sistemlerinin geliştirilmesi ve bu sistemlerin meme kanserinin patolojik

değerlendirme sürecine entegrasyonunun sağlanması, patoloğların tanı süreçlerinin kolaylaşmasına, hızlanmasına ve subjektifliklerinin azalmasına yardımcı olabilecektir.

Bu çalışma kapsamında eğitimleri ve testleri gerçekleştirilen YOLOv5 modellerinin, çok sayıda patoloğın ortak görüşü ve farklı kurumlardaki verilerin kullanılmasıyla oluşturulacak daha geniş bir veri kümesi ile eğitilip değerlendirilmesi ve farklı kurumlarla klinik validasyon çalışmalarının gerçekleştirilmesi, gelecekte ticari bir ürün haline dönüştürülmesine ve patent alınmasına yardımcı olabilir.

|



KAYNAKLAR

- [Abels, E., Pantanowitz, L., Aeffner, F., Zarella, M. D., van der Laak, J., Bui, M. M., Vemuri, V.N., Parwani, A.V., Gibbs, J., Agosto-Arroyo, E., Beck, Andrew H.B. Kozlowski, C., 2019, Computational pathology definitions, best practices, and recommendations for regulatory guidance: a white paper from the Digital Pathology Association, *The Journal of pathology*, 249(3), 286-294.
- Açıkgöz, A. and Yıldız, E. A., 2017, Meme kanseri etiyolojisi ve risk faktörleri, *Ergoterapi ve Rehabilitasyon Dergisi*, 5(1), 45-56.
- Açıl, S., 2018, *Intersection over Union (IoU) ve Mean Average Precision (MAP) Nedir?*, <https://medium.com/deep-learning-turkiye/intersection-over-union-iou-ve-mean-average-precision-map-nedir-532241ab74a9>, [Ziyaret Tarihi: 4 Aralık 2022]
- Admoun, C. and Mayrovitz, H. N., 2022, *The etiology of breast cancer*, Breast Cancer, In: Mayrovitz, H.N,ed.), Chapter 2, Exon Publications, Brisbane (AU), 21-30.
- Amin M.B., Edge S.B., Greene F.L., Greene, F.L., Byrd, D.R., Brookland, R.K., Washington, M.K., Gershenwald, J.E., Compton, C.C., Hess, K.R., Sullivan, D.C., Jessup, J.M., Brierley, J.D., Gaspar, L.E., Schilsky, R.L., Balch, C.M., Winchester, D.P., Asare, E.A., Madera, M., Gress, D.M. and Meyer, L. R., 2017, *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th ed., Springer, New York.
- Ayer, T., 2015, Inverse optimization for assessing emerging technologies in breast cancer screening, *Annals of operations research*, 230(1), 57-85.
- Balkenhol, M. C. A., Tellez, D., Vreuls, W., Claahsen, P. C., Pinckaers, H., Ciompi, F., Bult, P. and van der Laak, J. A. W. M., 2019, Deep learning assisted mitotic counting for breast cancer, *Laboratory investigation*, 99(11), 1596-1606.
- Belhan, C., 2021, *Makine Öğrenmesi Terminolojisi*, <https://medium.com/deeper-deep-learning-tr/makine-%C3%B6%C4%9Frenmesi-terminolojisi-682c182ce1d5>, [Ziyaret Tarihi: 19 Kasım 2022.
- Bera, K., Schalper, K. A., Rimm, D. L., Velcheti, V. and Madabhushi, A., 2019, Artificial intelligence in digital pathology—new tools for diagnosis and precision oncology, *Nature reviews Clinical oncology*, 16(11), 703-715.
- Bertram, C. A., Aubreville, M., Donovan, T. A., Bartel, A., Wilm, F., Marzahl, C., Assenmacher, C. A., Becker, K., Bennett, M., Corner, S., Cossic, B., Denk, D., Dettwiler, M., Gonzalez, B. G., Gurtner, C., Haverkamp, A. K., Heier, A., Lehmbecker, A., Merz, S., Noland, E. L. and Klopffleisch, R., 2022, Computer-assisted mitotic count using a deep learning-based algorithm improves interobserver reproducibility and accuracy, *Veterinary pathology*, 59(2), 211-226.

- Bertram, C. A., Veta, M., Marzahl, C., Stathonikos, N., Maier, A., Klopffleisch, R. and Aubreville, M., 2020, Are pathologist-defined labels reproducible? Comparison of the TUPAC16 mitotic figure dataset with an alternative set of labels, *Interpretable and Annotation-Efficient Learning for Medical Image Computing*, Springer, 204-213.
- Bloom, H. J. G. and Richardson, W., 1957, Histological grading and prognosis in breast cancer: a study of 1409 cases of which 359 have been followed for 15 years, *British journal of cancer*, 11(3), 359-377.
- Bochkovskiy, A., Wang, C. Y. and Liao, H. Y. M., 2020, Yolov4: Optimal speed and accuracy of object detection, *arXiv*, preprint arXiv:2004.10934.
- Bozaba, E., Solmaz, G., Yazıcı, Ç., Özsoy, G., Tokat, F., Iheme, L. O., Çayır, S., Ayaltı, S., Kayhan, C.K. and İnce, Ü., 2021, Nuclei Detection on Breast Cancer Histopathology Images Using RetinaNet, *29th Signal Processing and Communications Applications Conference (SIU)*, IEEE, 1-4.
- Brelje, T.C. and Sorenson, R.L., 2022, *Female Reproductive System*, <http://www.histologyguide.com/slideview/MH-174a-mammary-gland/18-slide-1.html?x=15704&y=16324&z=4.7>, [Ziyaret Tarihi: 19 Ekim 2022]
- Brierley, J. D., Gospodarowicz, M. K. and Wittekind, C., 2017, *TNM classification of malignant tumours*, John Wiley and Sons.
- Brownlee, J., 2022, *Difference Between a Batch and an Epoch in a Neural Network*, <https://machinelearningmastery.com/difference-between-a-batch-and-an-epoch/>, [Ziyaret Tarihi: 3 Aralık 2022].
- Canene-Adams, K., 2013, Preparation of formalin-fixed paraffin-embedded tissue for immunohistochemistry, *Methods in enzymology*, 533, 225-233.
- Cao, J., Qin, Z., Jing, J., Chen, J. and Wan, T., 2016, An automatic breast cancer grading method in histopathological images based on pixel-, object-, and semantic-level features, *13th International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI)*, IEEE, 1151-1154.
- Chen, H., Dou, Q., Wang, X., Qin, J. and Heng, P. A., 2016, Mitosis detection in breast cancer histology images via deep cascaded networks, *Thirtieth AAAI conference on artificial intelligence*, AAAI, 1160-1166.
- Colins, L.C., 2018, *Breast*, Rosai and Ackerman's Surgical Pathology, In: Goldblum, J. R., Lamps, L. W., McKenney, J., and Myers, J. L, eds.), Chapter 36, 11th ed, Elsevier, Philadelphia, Pennsylvania, 1434-1527.
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, 2012, Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies, *The lancet oncology*, 13(11), 1141-1151.

- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, 2002, Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50 302 women with breast cancer and 96 973 women without the disease, *The lancet*, 360(9328), 187-195.
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, 2001, Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58 209 women with breast cancer and 101 986 women without the disease, *The Lancet*, 358(9291), 1389-1399.
- College of American Pathologists, 2022, *Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Invasive Carcinoma of the Breast*, https://documents.cap.org/protocols/Breast.Invasive_4.7.0.1.REL_CAPCP.pdf, [Ziyaret Tarihi: 5 Aralık 2022]
- Couture, H. D., Williams, L. A., Geradts, J., Nyante, S. J., Butler, E. N., Marron, J. S., Perou, C.M., Troester, M.A. and Niethammer, M., 2018, Image analysis with deep learning to predict breast cancer grade, ER status, histologic subtype, and intrinsic subtype, *NPJ breast cancer*, 4(1), 1-8.
- Cruz-Roa, A., Gilmore, H., Basavanhally, A., Feldman, M., Ganesan, S., Shih, N. N. C., Tomaszewski, J., Gonzalez, F.A. and Madabhushi, A., 2017, Accurate and reproducible invasive breast cancer detection in whole-slide images: A Deep Learning approach for quantifying tumor extent, *Scientific reports*, 7(1), 1-14.
- Çarkacı, N., 2018, *Derin Öğrenme Uygulamalarında En Sık kullanılan Hiper-parametreler*, <https://medium.com/deep-learning-turkiye/derin-ogrenme-uygulamalarinda-en-sik-kullanilan-hiper-parametreler-ece8e9125c4>, [Ziyaret Tarihi: 3 Aralık 2022]
- Çayır, S., Solmaz, G., Kusetogullari, H., Tokat, F., Bozaba, E., Karakaya, S., IHEME, L.O., Tekin, E., Yazıcı, Ç., Özsoy, G., Ayaltı, S., Kayhan, C.K., İnce, Ü., Uzel, B. and Kılıç, O., 2022, MITNET: a novel dataset and a two-stage deep learning approach for mitosis recognition in whole slide images of breast cancer tissue, *Neural Computing and Applications*, 34, 17837-17851.
- Day, C. E., 2015, *Histopathology: Methods and Protocols*, Humana Press, New York, NY.
- Deng, L. and Yu, D., 2014, Deep learning: methods and applications, *Foundations and trends in signal processing*, 7(3-4), 197-387.
- Dipu, N. M., Shohan, S. A. and Salam, K. A., 2021, Brain Tumor Detection Using Various Deep Learning Algorithms, *In 2021 International Conference on Science & Contemporary Technologies*, IEEE, 1-6.
- Dlužnevskij, D., Stefanovic, P. and Ramanauskaite, S., 2021, Investigation of YOLOv5 Efficiency in iPhone Supported Systems, *Baltic Journal of Modern Computing*, 9(3), 333-344.
- Donovan, T. A., Moore, F. M., Bertram, C. A., Luong, R., Bolfa, P., Klopffleisch, R., Tvedten, H., Salas, E.N., Whitley, D.B., Aubreville, M. and Meuten, D. J., 2021, Mitotic

- Figures—Normal, Atypical, and Imposters: A Guide to Identification, *Veterinary pathology*, 58(2), 243-257.
- Eker, A. G. and Duru, N., 2021, Medikal Görüntü İşlemede Derin Öğrenme Uygulamaları, *Acta Infologica*, 5(2), 459-474.
- Ekici, E., 2020, *Deep learning based fruit and vegetable recognition for android pos device*, Yüksek Lisans, İstanbul Teknik Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü.
- Eliyatkin, N., Yalçın, E., Zengel, B., Aktaş, S. and Vardar, E., 2015, Meme Karsinomunda Moleküler Sınıflama: Gelenekselden Yeni Döneme Yolculuk, *Meme Sağlığı Dergisi/Journal of Breast Health*, 11(2), 59-66.
- Ellenson, L.H. and Lester, S.C., 2018, *Female Genital System and Breast*, Robbins Basic Pathology, In: Kumar, V., Abbas, A. K. and Aster, J. C,eds.), Chapter 19, 10th ed, Elsevier, Philadelphia, Pennsylvania, 713-747.
- Elston, C. W. and Ellis, I. O., 1991, Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up, *Histopathology*, 19(5), 403-410.
- Erel, S. and Atahan, M.K., 2019, *Memenin Anatomisi, Fizyolojisi ve Değerlendirilmesi*, Genel cerrahi kitabı, In: Akça, T., Karadeniz Çakmak, G. and Emre, A.U,eds.), Chapter 35, Akademisyen Kitabevi, 1-15.
- Fortner, R. T., Sisti, J., Chai, B., Collins, L. C., Rosner, B., Hankinson, S. E., Tamimi, R.M. and Eliassen, A. H., 2019, Parity, breastfeeding, and breast cancer risk by hormone receptor status and molecular phenotype: results from the Nurses' Health Studies, *Breast Cancer Research*, 21(1), 1-9.
- Gautam, A., 2022, Recent advancements of deep learning in detecting breast cancer: a survey, *Multimedia Systems*, 1-27.
- Gillani, I.S., Munawar, M.R., Talha, M., Azhar, S., Mashkoor, Y., Uddin, M.S. and Zafar, U., 2022, Yolo5, Yolo-x, Yolo-r, Yolo7 Performance Comparison: A Survey, *8th International Conference on Artificial Intelligence and Fuzzy Logic System (AIFZ 2022)*.
- Gisselsson, D., 2008, Classification of chromosome segregation errors in cancer, *Chromosoma*, 117(6), 511-519.
- Gülcü, A. and Kuş, Z., 2019, A Survey of Hyper-parameter Optimization Methods in Convolutional Neural Networks, *Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi*, 7(2), 503-522.
- Hanna, M. G., Reuter, V. E., Samboy, J., England, C., Corsale, L., Fine, S. W., Agaram, N.P., Stamelos, E., Yagi, Y., Hameed, M., Klimstra, D.S. and Sirintrapun, S. J., 2019, Implementation of digital pathology offers clinical and operational increase in efficiency and cost savings, *Archives of pathology and laboratory medicine*, 143(12), 1545-1555.

- He, Z., Chen, Z., Tan, M., Elingarami, S., Liu, Y., Li, T., Deng, Y., He, N., Li, S., Fu, J. And Li, W., 2020, A review on methods for diagnosis of breast cancer cells and tissues, *Cell proliferation*, 53(7), e12822.
- Hewitt, S. M., Lewis, F. A., Cao, Y., Conrad, R. C., Cronin, M., Danenberg, K. D., Goralski, T.J., Langmore, J.P., Raja, R.G., Williams, P.M., Palma, J.F. and Warrington, J. A., 2008, Tissue handling and specimen preparation in surgical pathology: issues concerning the recovery of nucleic acids from formalin-fixed, paraffin-embedded tissue, *Archives of pathology and laboratory medicine*, 132(12), 1929-1935.
- Huang, J., Bay, B. H. and Tan, P. H., 2000, Nuclear morphology in breast cancer: is pleomorphism an illusion?, *Medical hypotheses*, 55(1), 26-28.
- Human Protein Atlas, 2022, *Breast*, <https://v15.proteinatlas.org/learn/dictionary/normal/breast+1>, [Ziyaret Tarihi: 25 Ekim 2022]
- Hunt, T., Nasmyth, K. and Novák, B., 2011, The cell cycle, *Philosophical Transactions of the Royal Society B, Biological Sciences*, 366(1584), 3494-3497.
- Ibrahim, A., Lashen, A., Toss, M., Mihai, R. and Rakha, E., 2022, Assessment of mitotic activity in breast cancer: revisited in the digital pathology era, *Journal of Clinical Pathology*, 75(6), 365-372.
- Ibrahim, A., Lashen, A. G., Katayama, A., Mihai, R., Ball, G., Toss, M. S. and Rakha, E. A., 2021, Defining the area of mitoses counting in invasive breast cancer using whole slide image, *Modern Pathology*, 35, 739–748.
- Iheme, L. O., Solmaz, G., Tokat, F., Çayır, S., Bozaba, E., Yazıcı, Ç., Özsoy, G., Ayaltı, S., Kayhan, C. K. and İnce, Ü., 2021, Patch-Level Nuclear Pleomorphism Scoring Using Convolutional Neural Networks, *International Conference on Computer Analysis of Images and Patterns*, Springer, 185-194.
- Isa, I. S., Rosli, M. S. A., Yusof, U. K., Maruzuki, M. I. F. and Sulaiman, S. N., 2022, Optimizing The Hyperparameter Tuning of YOLOv5 For Underwater Detection, *IEEE Access*, 10, 52818-5283.
- Jin, R. and Niu, Q., 2021, Automatic Fabric Defect Detection Based on an Improved YOLOv5, *Mathematical Problems in Engineering*, 2021, 7321394.
- Johns Hopkins Medicine Pathology, 2022, *There are many types of breast cancers, and correctly identifying each one is important to determine the proper treatment*, <https://pathology.jhu.edu/breast/types-of-breast-cancer>, [Ziyaret Tarihi: 15 Kasım 2022]
- Jordan, M.A. and Wilson, L., 2004, Microtubules as a target for anticancer drugs, *Nat Rev Cancer*, 4(4), 253-265.
- Kandel, I. and Castelli, M., 2020, The effect of batch size on the generalizability of the convolutional neural networks on a histopathology dataset, *ICT express*, 6(4), 312-315.

- Khan, H. U., Raza, B., Shah, M. H., Usama, S. M., Tiwari, P. and Band, S. S., 2023, SMDetector: Small mitotic detector in histopathology images using faster R-CNN with dilated convolutions in backbone model, *Biomedical Signal Processing and Control*, 81, 104414.
- Khan, A. M., ElDaly, H., Rajpoot, N. M., 2013, A gamma-gaussian mixture model for detection of mitotic cells in breast cancer histopathology images. *Journal of pathology informatics*, 4(1), 11.
- Kıvrak, O. and Gürbüz, M. Z., 2022, Performance Comparison of YOLOv3, YOLOv4 and YOLOv5 algorithms: A Case Study for Poultry Recognition, *Avrupa Bilim ve Teknoloji Dergisi*, (38), 392-397.
- Kim, J. Y., Jeong, H. S., Chung, T., Kim, M., Lee, J. H., Jung, W. H. and Koo, J. S., 2017, The value of phosphohistone H3 as a proliferation marker for evaluating invasive breast cancers: A comparative study with Ki67, *Oncotarget*, 8(39), 650-664.
- Kuchenbaecker, K. B., Hopper, J. L., Barnes, D. R. Phillips. KA, Mooij. TM, and Roos-Blom. M., Jervis, S., Leeuwen, F.E., Milne, R.L., Andrieu, N., Goldgar, D.E., Terry, M.B., Rookus, M.A., Easton, D.F., Antoniou, A.C. and the BRCA1 and BRCA2 Cohort Consortium, 2017, Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers, *Jama*, 317(23), 2402-2416.
- Lafarge, M. W. and Koelzer, V. H., 2021, Rotation Invariance and Extensive Data Augmentation: A Strategy for the MItosis DOmain Generalization (MIDOG) Challenge, *International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention*, Springer, 62-67.
- Lashen, A., Ibrahim, A., Katayama, A., Ball, G., Mihai, R., Toss, M. and Rakha, E., 2021, Visual assessment of mitotic figures in breast cancer: a comparative study between light microscopy and whole slide images, *Histopathology*, 79(6), 913–925.
- Le, H., Gupta, R., Hou, L., Abousamra, S., Fassler, D., Torre-Healy, L., Moffitt, R.A., Kurc, T., Samaras, D., Batiste, R., Zhao, T., Rao, A., Dyke, A.L.V., Sharma, A., Bremer, E., Almeida, J.S. and Saltz, J., 2020, Utilizing automated breast cancer detection to identify spatial distributions of tumor-infiltrating lymphocytes in invasive breast cancer, *The American journal of pathology*, 190(7), 1491-1504.
- Lei, H., Liu, S., Xie, H., Kuo, J. Y. and Lei, B., 2019, An improved object detection method for mitosis detection, *41st Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)*, IEEE, 130-133.
- Lerwill, M. F., 2004, Current practical applications of diagnostic immunohistochemistry in breast pathology, *The American journal of surgical pathology*, 28(8), 1076-1091.
- Li, J., Guan, X., Fan, Z., Ching, L. M., Li, Y., Wang, X., Cao, W. M. and Liu, D. X., 2020, Non-invasive biomarkers for early detection of breast cancer, *Cancers*, 12(10), 2767.
- Lira França, L. K., Galvão Vieira Bitencourt, A., Lamartine Souza Paiva, H., Silva, C. B., Pacheco Pereira, N., Paludo, J., Graziano, L., Guatelli, C.S., Souza, J.A. and Ferreira

- Marques, E., 2017, Role of magnetic resonance imaging in the planning of breast cancer treatment strategies: comparison with conventional imaging techniques, *Radiologia Brasileira*, 50(2), 76-81.
- Liu, K., Tang, H., He, S., Yu, Q., Xiong, Y. and Wang, N., 2021, Performance validation of YOLO variants for object detection, *Proceedings of the 2021 International Conference on Bioinformatics and Intelligent Computing*, Association for Computing Machinery, New York, NY, 239-243.
- Lu, M. Y., Williamson, D. F., Chen, T. Y., Chen, R. J., Barbieri, M. and Mahmood, F., 2021, Data-efficient and weakly supervised computational pathology on whole-slide images, *Nature biomedical engineering*, 5(6), 555-570.
- Mahmood, T., Arsalan, M., Owais, M., Lee, M. B. and Park, K. R., 2020, Artificial intelligence-based mitosis detection in breast cancer histopathology images using faster R-CNN and deep CNNs, *Journal of clinical medicine*, 9(3), 749.
- Makki, J., 2015, Diversity of breast carcinoma: histological subtypes and clinical relevance, *Clinical medicine insights: Pathology*, 8, 23-31.
- Mathew, T., Ajith, B., Kini, J. R. and Rajan, J., 2022, Deep learning-based automated mitosis detection in histopathology images for breast cancer grading, *International Journal of Imaging Systems and Technology*, 32, 1192–1208.
- Mathew, T., Kini, J. R. and Rajan, J., 2021, Computational methods for automated mitosis detection in histopathology images: A review, *Biocybernetics and Biomedical Engineering*, 41(1), 64-82.
- McIntosh, J.R., 2016, Mitosis, *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 8(9), a023218.
- Mohiyuddin, A., Basharat, A., Ghani, U., Abbas, S., Naeem, O. B. and Rizwan, M., 2022, Breast tumor detection and classification in mammogram images using modified YOLOv5 network, *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, 2022, 1359019.
- Mukhopadhyay, S., Feldman, M. D., Abels, E., Ashfaq, R., Beltaifa, S., Cacciabeve, N. G., Cathro, H.P., Cheng, L., Cooper, K., Dickey, G.E., Gill R.M., Heaton R.P., Kerstens, R., Lindberg, G.M., Malhotra, R.K., Mandell, J.W., Manlucu, E.D., Mills, A.M., Mills, S.E., Moskaluk, C.A., Nelis, M., Patil, D.T., Przybycin, C.G., Reynolds, J.P., Rubin, B.P., Saboorian, M.H., Salicru, M., Samols, M.A., Sturgis, C.D., Turner, K.O., Wick, M.R., Yoon, J.Y., Zhao, P. and Taylor, C.R., 2018, Whole slide imaging versus microscopy for primary diagnosis in surgical pathology: a multicenter blinded randomized noninferiority study of 1992 cases (pivotal study), *The American journal of surgical pathology*, 42(1), 39-52.
- Nam, S., Chong, Y., Jung, C. K., Kwak, T. Y., Lee, J. Y., Park, J., Rho, M.J. and Go, H., 2020, Introduction to digital pathology and computer-aided pathology, *Journal of pathology and translational medicine*, 54(2), 125-134.

- Necmettin, N., 2022, *Derin öğrenme ile iş güvenliğinde koruyucu gözlük tespiti= Protective glasses detection in occupational safety with deep learning*, Yüksek Lisans, Sakarya Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Nepal, U. and Eslamiat, H., 2022, Comparing YOLOv3, YOLOv4 and YOLOv5 for autonomous landing spot detection in faulty UAVs, *Sensors*, 22(2), 464.
- Niazi, M. K. K., Parwani, A. V. and Gurcan, M. N., 2019, Digital pathology and artificial intelligence, *The lancet oncology*, 20(5), e253-e261.
- Ontor, M. Z. H., Ali, M. M., Hossain, S. S., Nayer, M., Ahmed, K. and Bui, F. M., 2022, YOLO_CC: Deep learning based approach for early stage detection of cervical cancer from cervix images using YOLOv5s model, *In 2022 Second International Conference on Advances in Electrical, Computing, Communication and Sustainable Technologies*, IEEE, 1-5.
- Özmen, V., Cantürk, Z., Çelik, V., Güler, N., Kapkaç, M., Koyuncu, A., Müslümanoğlu, M. and Utkan, Z., 2012, *Meme Hastalıkları Dernekleri Federasyonu (MHDF) Meme Hastalıkları Kitabı*, Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara.
- Pan, X., Lu, Y., Lan, R., Liu, Z., Qin, Z., Wang, H. and Liu, Z., 2021, Mitosis detection techniques in HandE stained breast cancer pathological images: A comprehensive review, *Computers and Electrical Engineering*, 91, 107-138.
- Pandya, S. and Moore, R. G., 2011, Breast development and anatomy, *Clinical obstetrics and gynecology*, 54(1), 91-95.
- Pantanowitz, L., Hartman, D., Qi, Y., Cho, E. Y., Suh, B., Paeng, K., Dhir, R., Michelow, P., Hazelhurst, S., Song, S.Y. and Cho, S. Y. 2020, Accuracy and efficiency of an artificial intelligence tool when counting breast mitoses, *Diagnostic pathology*, 15(1), 1-10.
- Perou, C. M., Sørlie, T., Eisen, M. B., Van De Rijn, M., Jeffrey, S. S., Rees, C. A., Pollack, J.R., Ross, D.T., Johnsen, H., Akslen, L.A., Fluge, Ø., Pergamenschikov, A., Williams, C., Zhu, S.X., Lønning, P.E., Børresen-Dale, A.L., Brown, P.O. and Botstein, D., 2000, Molecular portraits of human breast tumours, *Nature*, 406(6797), 747-752.
- Pesce, K., Orruma, M. B., Hadad, C., Bermúdez Cano, Y., Secco, R., and Cernadas, A., 2019, BI-RADS terminology for mammography reports: What residents need to know, *RadioGraphics*, 39(2), 319-320.
- Radhakrishna, S., Agarwal, S., Parikh, P. M., Kaur, K., Panwar, S., Sharma, S., Dey, A., Saxena, K.K, Chandra, M. and Sud, S., 2018, Role of magnetic resonance imaging in breast cancer management, *South Asian journal of cancer*, 7(02), 69-71.
- Pourakpour, F. and Ghassemian, H., 2015, Automated mitosis detection based on combination of effective textural and morphological features from breast cancer histology slide images, *In 2015 22nd Iranian Conference on Biomedical Engineering (ICBME)*, 269-274.

- Radhakrishna, S., Agarwal, S., Parikh, P. M., Kaur, K., Panwar, S., Sharma, S., Dey, A., Saxena, K.K, Chandra, M. and Sud, S., 2018, Role of magnetic resonance imaging in breast cancer management, *South Asian journal of cancer*, 7(02), 69-71.
- Rakha, E. A., Reis-Filho, J. S., Baehner, F., Dabbs, D. J., Decker, T., Eusebi, V., Fox, S.B., Ichihara, S., Jacquemier, J., Lakhani, S.R., Palacios, J., Richardson, A.L., Schnitt, S.J., Schmitt, F.C., Tan, P.H., Tse, G.M., Badve, S. and Ellis, I. O., 2010, Breast cancer prognostic classification in the molecular era: the role of histological grade. *Breast cancer research*, 12(4), 1-12.
- Ramnani, D.M., 2022, *Infiltrating lobular carcinoma*, <https://www.webpathology.com/image.asp?n=7andCase=292>, [Ziyaret Tarihi: 16 Kasım 2022].
- Ramnani, D.M., 2019, *Breast Carcinomas*, <https://www.webpathology.com/category.asp?category=52>, [Ziyaret Tarihi: 16 Kasım 2022].
- Redmon, J., Divvala, S., Girshick, R. and Farhadi, A., 2016, You only look once: Unified, real-time object detection, *Proceedings of the IEEE conference on computer vision and pattern recognition*, IEEE, 779-788.
- Roux, L., Racoceanu, D., Capron, F., Calvo, J., Attieh, E., Le Naour, G. and Gloaguen, A., 2014, *22nd International Conference on Pattern Recognition*, IPAL Lab, 1-8.
- Saha, M., Chakraborty, C. and Racoceanu, D., 2018, Efficient deep learning model for mitosis detection using breast histopathology images, *Computerized Medical Imaging and Graphics*, 64, 29-40.
- Seyyarer, E., Ayata, F., Uçkan, T. and Karci, A., 2020, Derin Öğrenmede Kullanılan Optimizasyon Algoritmalarının Uygulanması Ve Kiyaslanması, *Computer Science*, 5(2), 90-98.
- Siegel, R. L., Miller, K. D., Fuchs, H. E., and Jemal, A., 2022, Cancer statistics 2020, *CA: a cancer journal for clinicians*, 72(1), 7–33.
- Snead, D. R., Tsang, Y. W., Meskiri, A., Kimani, P. K., Crossman, R., Rajpoot, N. M., Blessing, E., Chen, K., Gopalakrishnan, K., Matthews, P., Momtahan, N., Read-Jones, S., Sah, S., Simmons, E., Sinha, B., Suportama, S., Yeo, Y., El Daly, H. And Cree, I.A., 2016, Validation of digital pathology imaging for primary histopathological diagnosis, *Histopathology*, 68(7), 1063-1072.
- Sohail, A., Khan, A., Wahab, N., Zameer, A. and Khan, S., 2021, A multi-phase deep CNN based mitosis detection framework for breast cancer histopathological images, *Scientific Reports*, 11(1), 1-18.
- Tabata, K., Uraoka, N., Benhamida, J., Hanna, M. G., Sirintrapun, S. J., Gallas, B. D., Gong, O., Rania, G.A., Emoto, K., Matsuda, K.M., Hameed, M.R., Klimstra, David.S. and Yagi, Y., 2019, Validation of mitotic cell quantification via microscopy and multiple whole-slide scanners, *Diagnostic pathology*, 14(65), 1-9.

- Tan, X. J., Mustafa, N., Mashor, M. Y. and Ab Rahman, K. S., 2022, A novel quantitative measurement method for irregular tubules in breast carcinoma, *Engineering Science and Technology, an International Journal*, 31, 101051.
- Tan, R. J., 2019, *Breaking Down Mean Average Precision (mAP)*, <https://towardsdatascience.com/breaking-down-mean-average-precision-map-ae462f623a52>, [Ziyaret Tarihi: 5 Aralık 2022]
- Tashk, A., Helfroush, M. S., Danyali, H. and Akbarzadeh, M., 2013, An automatic mitosis detection method for breast cancer histopathology slide images based on objective and pixel-wise textural features classification, *In The 5th conference on information and knowledge technology*, 406-410.
- The Global Cancer Observatory, 2020, *World*, <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-fact-sheets.pdf>, [Ziyaret Tarihi: 2 Kasım 2020].
- Tian, G., Xu, D., He, Y., Chai, W., Deng, Z., Cheng, C., Jin, X., Wei, G., Zhao, Q. and Jiang, T., 2022, Deep learning for real-time auxiliary diagnosis of pancreatic cancer in endoscopic ultrasonography, *Frontiers in Oncology*, 12, 973652.
- Tuffaha, M. S., Guski, H. and Kristiansen, G., 2018, *Immunohistochemistry in tumor diagnostics*, Immunohistochemistry in tumor diagnostics, In: Tuffaha, M. S., Guski, H. and Kristiansen, G, eds.), Chapter 1, Springer, Cham, 1-9.
- US Food and Drug Administration (FDA), 2021, *Paige Prostate*, https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf20/DEN200080.pdf, [Ziyaret Tarihi: 11 Kasım 2022].
- Van Doornijeweert, C., van Diest, P. J. and Ellis, I. O., 2021, Grading of invasive breast carcinoma: the way forward, *Virchows Archiv*, 1-11.
- Veta, M., Heng, Y. J., Stathonikos, N., Bejnordi, B. E., Beca, F., Wollmann, T., Rohr, K., Shah, M.A., Wang, D., Rousson, M., Hedlund, M., Tellez, D., Ciompi, F., Zerhouni, E., Lanyi, D., Viana, M., Kovalev, V., Liauchuk, V., Phoulady, H.A., Qaiser, T., Graham, S., Rajpoot, N., Sjöblom, E., Molin, J., Paeng, K., Hwang, S., Park, S., Jia, Z., Chang, E.I., Xu, Y., Beck, A.H., van Diest, P.J., Pluim, J.P.W., 2019, Predicting breast tumor proliferation from whole-slide images: the TUPAC16 challenge, *Medical image analysis*, 54, 111-121.
- Weigelt, B., Geyer, F. C. and Reis-Filho, J. S., 2010, Histological types of breast cancer: how special are they?, *Molecular oncology*, 4(3), 192-208.
- WHO Classification of Tumours Editorial Board, 2019, *Breast Tumours*, 5th ed., WHO Classification of Tumours.
- Williams, G. H. and Stoeber, K., 2012, The cell cycle and cancer, *The Journal of pathology*, 226(2), 352-364.

- Xu, R., Lin, H., Lu, K., Cao, L. and Liu, Y., 2021, A forest fire detection system based on ensemble learning, *Forests*, 12(2), 217.
- Yerushalmi, R., Woods, R., Ravdin, P. M., Hayes, M. M. and Gelmon, K. A., 2010, Ki67 in breast cancer: prognostic and predictive potential, *The lancet oncology*, 11(2), 174-183.
- Yousif, M., van Diest, P. J., Laurinavicius, A., Rimm, D., van der Laak, J., Madabhushi, A., Schnitt, S. and Pantanowitz, L., 2021, Artificial intelligence applied to breast pathology, *Virchows Archiv*, 1-19.
- Zaha D. C., 2014, Significance of immunohistochemistry in breast cancer, *World journal of clinical oncology*, 5(3), 382–392.
- Zehra, T., Anjum, S., Mahmood, T., Shams, M., Sultan, B. A., Ahmad, Z., Alsubaie, N. and Ahmed, S., 2022, A Novel Deep Learning-Based Mitosis Recognition Approach and Dataset for Uterine Leiomyosarcoma Histopathology, *Cancers*, 14(15), 3785.
- Zhang, J., 2021, *Mitosis Detection from Pathology Images*, Doctoral Dissertation, The University of Western Ontario.
- Zhang, Y. J., Wei, L., Li, J., Zheng, Y. Q., and Li, X. R., 2013, Status quo and development trend of breast biopsy technology, *Gland surgery*, 2(1), 15-24.
- Zorgani, A., Mohamed, M., Mehmood, I. and Ugail, H., 2022, Deep yolo-based detection of breast cancer mitotic-cells in histopathological images, *International Conference on Medical Imaging and Computer-Aided Diagnosis*, Springer, 335-342.

EKLER

EK 1. ACIBADEM ÜNİVERSİTESİ ETİK KURUL KARARI

 **ACIBADEM**
ÜNİVERSİTESİ

SAYI: ATADEK-2022/17 11.11.2022

KONU: Etik Kurul Kararı

Sayın Doç. Dr. Fatma Tokat, Prof. Dr. Evren Öney Uçar,

Sorumluluğunu yürüttüğünüz **"İnvaziv Meme Kanseri Örneklerinde Yapay Zeka Yöntemleri Kullanılarak Otomatik Mitoz Tespiti"** başlıklı proje 11 Kasım 2022 tarih 2022/17 sayılı ATADEK toplantısında görüşülmüş olup 2022-17/24 karar numarası ile tıbbi etik yönden uygun bulunmuştur.

ACIBADEM MEHMET ALİ AYDINLAR ÜNİVERSİTESİ
TIBBİ ARAŞTIRMALAR DEĞERLENDİRME KURULU (ATADEK)

Etik onay istenen tıbbi araştırmanın başlığı:

İnvaziv Meme Kanseri Örneklerinde Yapay Zeka Yöntemleri Kullanılarak Otomatik Mitoz Tespiti

Etik onay istenen tıbbi araştırmanın yürütücüsü (sorumlusu):

Doç. Dr. Fatma Tokat, Prof. Dr. Evren Öney Uçar

Karar:

Kabul (Etik olarak uygun) (✓)

Revizyon ()*

Etik olarak uygun değil ()**

Toplantı Tarihi: 11.11.2022

Karar Numarası: 2022-17/24

Kurul Üyesi-Unvan Ad-Soyad	İmza	Karara	Karara
		Katılıyorum	Katılmıyorum***
Prof. Dr. Murat BAŞ (Başkan)		()	()
Prof. Dr. Ükke KARABACAK (Başkan Yrd.)		(✓)	()
Prof. Dr. Yasemin ALANAY		(✓)	()
Prof. Dr. Şeyda TÜRK		(✓)	()
Prof. Dr. A. Yiğit ÇAKIROĞLU		()	()
Doç. Dr. Figen DEMİR		()	()
Doç. Dr. Erman AYTAÇ		()	()
Doç. Dr. Fatih ARTVINLİ		()	()
Dr. Öğr. Üyesi Sinem Burcu ERDOĞAN		(✓)	()
Dr. Öğr. Üyesi Zekiye Kübra YILMAZ		(✓)	()
Dr. Öğr. Üyesi Ceren Gülser İLİKAN RASİMOĞLU		(✓)	()
Dr. Öğr. Üyesi Nazlı KESKİN TOKLU		(✓)	()
Melisnaz ÇOLAK		()	()

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler	
Adı Soyadı	Gizem SOLMAZ YILMAZ
Doğum Yeri	
Doğum Tarihi	Tarih girmek için tıklayın veya dokununuz.
Uyruğu	☒ T.C. ☐ Diğer:
E-Posta Adresi	
Web Adresi	

Eğitim Bilgileri	
Lisans	
Üniversite	Marmara Üniversitesi
Fakülte	Mühendislik Fakültesi
Bölümü	Biyomühendislik
Mezuniyet Yılı	12.06.2017

Yüksek Lisans	
Üniversite	İstanbul Üniversitesi
Enstitü Adı	Fen Bilimleri Enstitüsü
Anabilim Dalı	Moleküler Biyoloji ve Genetik
Programı	Moleküler Biyoteknoloji ve Genetik

Makale ve Bildiriler
Tekin, E., Yazıcı, Ç., Kusetogullari, H., Tokat, F., Yavariabdi, A., Iheme, L. O., Çayır, S., Bozaba, E., Solmaz, G., Darbaz, B., Özsoy, G., Ayaltı, S., Kayhan, C.K., İnce, Ü. and Uzel, B., 2023, Tubule-U-Net: a novel dataset and deep learning-based tubule segmentation framework in whole slide images of breast cancer, <i>Scientific Reports</i> , 13, 1-11.
Çayır, S., Solmaz, G., Kusetogullari, H., Tokat, F., Bozaba, E., Karakaya, S., Iheme, L.O., Tekin, E., Yazıcı, Ç., Özsoy, G., Ayaltı, S., Kayhan, C.K., İnce, Ü., Uzel, B. and Kılıç, O., 2022, MITNET: a novel dataset and a two-stage deep learning approach for mitosis recognition in whole slide images of breast cancer tissue, <i>Neural Computing and Applications</i> , 34, 17837-17851.
Iheme, L. O., Solmaz, G., Tokat, F., Çayır, S., Bozaba, E., Yazıcı, Ç., Özsoy, G., Ayaltı, S., Kayhan, C. K. and İnce, Ü., 2021, Patch-Level Nuclear Pleomorphism Scoring Using Convolutional Neural Networks, <i>International Conference on Computer Analysis of Images and Patterns</i> , Springer, 185-194.
Bozaba, E., Solmaz, G., Yazıcı, Ç., Özsoy, G., Tokat, F., Iheme, L. O., Çayır, S.,

Ayaltı, S., Kayhan, C.K. and İnce, Ü., 2021, Nuclei Detection on Breast Cancer Histopathology Images Using RetinaNet, *29th Signal Processing and Communications Applications Conference (SIU)*, IEEE, 1-4.

