T.C.
YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

MEME KANSERLERİNDE PROGNOSTİK FAKTÖRLERİ ÖNGÖRMEDE TÜMÖRÜN DİJİTAL MEME TOMOSENTEZ GÖRÜNTÜLERİNİN DERİN ÖĞRENME İLE ANALİZİ

Elif AYDINGÖZ

YÜKSEK LİSANS TEZİ
Matematik Mühendisliği Anabilim Dalı
Matematik Mühendisliği Programı

Danışman
Dr. Öğr. Üyesi MERT BAL

Temmuz, 2023

T.C.
YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

MEME KANSERLERİNDE PROGNOSTİK FAKTÖRLERİ ÖNGÖRMEDE TÜMÖRÜN DİJİTAL MEME TOMOSENTEZ GÖRÜNTÜLERİNİN DERİN ÖĞRENME İLE ANALİZİ

Elif AYDINGÖZ tarafından hazırlanan tez çalışması 17.07.2023 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Matematik Mühendisliği Anabilim Dalı Matematik Mühendisliği Programı **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Dr. Öğr. Üyesi MERT BAL
Yıldız Teknik Üniversitesi
Danışman

Jüri Üyeleri

Dr. Öğr. Üyesi MERT BAL, Danışman
Yıldız Teknik Üniversitesi _____

Prof. Dr. Fatih TAŞÇI , Üye
Yıldız Teknik Üniversitesi _____

Dr. Öğr. Üyesi MERYEM UZUN PER, Üye
İstanbul Sağlık ve Teknoloji Üniversitesi _____

Danışmanım Dr. Öğr. Üyesi MERT BAL sorumluluğunda tarafımca hazırlanan Meme Kanserlerinde Prognostik Faktörleri Öngörmede Tümörün Dijital Meme Tomosentez Görüntülerinin Derin Öğrenme ile Analizi başlıklı çalışmada veri toplama ve veri kullanımında gerekli yasal izinleri aldığımı, diğer kaynaklardan aldığım bilgileri ana metin ve referanslarda eksiksiz gösterdiğimi, araştırma verilerine ve sonuçlarına ilişkin çarpıtma ve/veya sahtecilik yapmadığımı, çalışmam süresince bilimsel araştırma ve etik ilkelerine uygun davrandığımı beyan ederim. Beyanımın aksinin ispatı halinde her türlü yasal sonucu kabul ederim.

Elif AYDINGÖZ

İmza

Özgür ve güçlü tüm kadınlara

TEŞEKKÜR

Bu çalışmamda engin bilgi ve tecrübelerini, zaman ve mekan gözetmeden her koşulda paylaşan, bana yol gösteren, hatalarımı gösterip daha iyi olmam için yönlendiren, destek veren, dinleyen, beni her zaman motive eden değerli danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi Mert BAL'a, sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Çalışmamda kullandığım tomosentez verilerimi sağlayan Başakşehir Çam ve Sakura Hastanesi'ne ve çalışmam süresince Radyoloji ve Meme Kanseri üzerine sahip oldukları hassas ve kıymetli bilgileri paylaşan Dr. Mehmet Ali Nazlı ve Dr. Meliha Akın'a teşekkürlerimi sunarım.

Aldığım her kararda, attığım her adımda yanımda olan sevgili ailem ve nişanlıma en içten teşekkürlerimi sunarım.

Elif AYDINGÖZ

İÇİNDEKİLER

SİMGE LİSTESİ vii

KISALTMA LİSTESİ viii

ŞEKİL LİSTESİ x

TABLO LİSTESİ xi

ÖZET xii

ABSTRACT xiv

1 GİRİŞ 1

1.1 Literatür Özeti 1

1.2 Tezin Amacı 4

1.3 Orjinal Katkı 5

2 MEME KANSERİ VE TOMOSENTEZ 6

2.1 Meme Kanseri 6

2.2 Tomosentez 6

3 DERİN ÖĞRENME 9

3.1 Tanım 9

3.2 Derin Öğrenme Mimarileri 10

4 PROGNOSTİK FAKTÖRLERİ ÖNGÖRME 14

4.1 Problemin Tanımlanması 14

4.2 Kullanılan Python Kütüphaneleri 14

4.3 Veri Seti 16

4.4 Görüntü Ön İşleme 20

4.5 Veri Arttırımı 20

4.6 Modelin Oluşturulması 21

4.7 Modelin Değerlendirilmesi 26

5 SONUÇ VE ÖNERİLER 44

KAYNAKÇA **46**

TEZDEN ÜRETİLMİŞ YAYINLAR **50**

SİMGE LİSTESİ

log	10 tabanında logaritma fonksiyonu
dim	Matrisin boyuyunu veren fonksiyon

KISALTMA LİSTESİ

2D	Two Dimensional
3D	Tree Dimensional
Adam	Adaptive Moment Estimation
AE	Autoencoders
AUC	Area Under the Curve
CAD	Computer-Aided Design
CEC	Constant Error Carousel
CESM	Kontrastlı Spektral Mamografi
CNN	Convolutional Neural Network
DBT	Digital Breast Tomosynthesis
DCNN	Derin Evrişimli Sinir Ağı
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine
DL	Deep Larning
DM	Digital Mammography
DNN	Dekonvolüsyon Sinir Ağlarından
ER	Östrojen Reseptörü
FBP	Filtered Back Projection
FDR	False Discovery Rate
FFDM	Full Field Digital Mammography
FN	False Negative
FNR	False Negative Rate
FP	False Positive
GBD	Global Burden of Disease Study

HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
LMLO	Left Medio Lateral Oblik
LSTM	Long Short-Term Memory Networks
MCC	Matthews Correlation Coefficient
MIP	Maximal Intensity Projection
ML	Machine Learning
MLP	Multi-Layer Perceptron
NPV	Negative Predictive Value
NumPy	Numerical Python
OpenCV	Open Source Computer Vision)
PIL	The Python Imaging Library
PNG	Portable Network Graphic
PR	Progesteron Reseptörü
RBM	Restricted Boltzmann Machines
ReLU	Rectified Linear Unit
RMLO	Right Medio Lateral Oblik
RNN	Reccurrent Neural Network
ROC	Receiver Operating Characteristic
ROI	Region of Interest
TN	True Negative
TNBC	Triple-Negative Breast Cancer
TNR	True Negative Rate
TP	True Positive
TPR	True Positive Rate
VGG	Visual Geometry Group
YSA	Yapay Sinir Ağı

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1 Bir (a) dijital mamografi ve bir (b) dijital meme tomosentezi elde etme şeması. Memede yalnızca dikey yönde ayrılmış olan dokular, mamogramda üst üste binmiş görünür ve bu da duyarlılık ve özgüllük kaybına neden olur. Bu etki, dijital meme tomosentezinde, her biri farklı bir açıda konumlandırılmış x ışını kaynağı ile elde edilen birkaç projeksiyondan sözde 3 boyutlu bir görüntünün yeniden oluşturulmasıyla iyileştirilir [16]. 7
Şekil 4.1 Tomosentez görüntüsü üzerinde lezyonun daha iyi görünebilmesi ve sınırların çizilebilmesi için histogram eşitleme yöntemi uygulanmıştır 18
Şekil 4.2 Farklı boyutlardaki (normalize edilmemiş) tomosentez törüntüleri . 18
Şekil 4.3 1 ve 0 olarak etiketlenmiş tomosentez görüntüleri 19
Şekil 4.4 VGG19 modeli [42] 23
Şekil 4.5 Kullanılan VGG19 katmanları 24
Şekil 4.6 ResNet50 modeli [43] 25
Şekil 4.7 ER - Karışıklık Matrisi 34
Şekil 4.8 ER - ResNet50 - Değerlendirme Grafikleri 35
Şekil 4.9 ER - VGG19s - Değerlendirme Grafikleri 35
Şekil 4.10 PR - Karışıklık Matrisi 36
Şekil 4.11 PR - VGG19 - Değerlendirme Grafikleri 37
Şekil 4.12 PR - ResNet50 - Değerlendirme Grafikleri 37
Şekil 4.13 HER2 - Karışıklık Matrisi 38
Şekil 4.14 HER2- VGG19 - Değerlendirme Grafikleri 38
Şekil 4.15 HER2 - ResNet50 - Değerlendirme Grafikleri 38
Şekil 4.16 Ki67 - Karışıklık Matrisi 40
Şekil 4.17 Ki67- VGG19 - Değerlendirme Grafikleri 40
Şekil 4.18 Ki67 - ResNet50 - Değerlendirme Grafikleri 40
Şekil 4.19 TNBC - Karışıklık Matrisi 42
Şekil 4.20 TNBC - VGG19 - Değerlendirme Grafikleri 42
Şekil 4.21 TNBC - ResNet50 - Değerlendirme Grafikleri 42

TABLO LİSTESİ

Tablo 4.1 Train Data Seti 16
Tablo 4.2 Test Data Seti 16
Tablo 4.3 Derin öğrenme analizi yapılacak patolojik veriler 17
Tablo 4.4 ResNet50 özelleştirme katmanları 26
Tablo 4.5 Karışıklık Matrisi 27
Tablo 4.6 ER - Değerlendirme Metrikleri 34
Tablo 4.7 PR - Değerlendirme Metrikleri 36
Tablo 4.8 HER2 - Değerlendirme Metrikleri 39
Tablo 4.9 Ki67 - Değerlendirme Metrikleri 41
Tablo 4.10 TNBC - Değerlendirme Metrikleri 43

ÖZET

Meme Kanserlerinde Prognostik Faktörleri Öngörmede Tümörün Dijital Meme Tomosentez Görüntülerinin Derin Öğrenme ile Analizi

Elif AYDINGÖZ

Matematik Mühendisliği Anabilim Dalı
Yüksek Lisans Tezi

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi MERT BAL

Meme kanseri dünya genelinde önemli bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Meme kanseri, kadınlar arasında en sık görülen kanser türü olup, aynı zamanda kansere bağlı ölümlerde de önemli bir paya sahiptir. Meme kanserinin erken teşhisi ve etkili tedavisi için tomosentez gibi gelişmiş görüntüleme teknolojileri ve derin öğrenme yöntemleri kullanılması büyük önem taşımaktadır. Üç boyutlu bir görüntüleme tekniği olan DBT (Dijital Meme Tomosentezi), daha önce tespit edilmemiş kanserleri yakalamada üstün bir yeteneğe sahiptir.

Araştırma kapsamı, malign meme tümörleri üzerinde tomosentez görüntüleri kullanarak patolojik prognostik faktörler öngörülebilir mi analiz etmektir. Bu çalışma ile birlikte tomosentezdeki derin öğrenme analizinin, hızlı prognostik ve öngörücü bilgi sağlayabilen, östrojen reseptörü (ER) durumu, progesteron reseptörü (PR) durumu, HER-2 durumu, Ki-67 proliferasyon indeksi ve üçlü negatif reseptör durumu olmak üzere histoprognotik tümör yapıcıları belirleme potansiyeline sahip olduğunu göstermeyi amaçlıyoruz.

Çalışmamızda kullandığımız tomosentez görüntüleri ve pataloji veriler “Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi” tarafından hastalar anonimleştirilerek sağlanmıştır. Görüntüler üzerinden döndürme, aynalama gibi görüntü ön işleme yöntemleri kullanılarak veri seti çoğaltılmıştır. ResNet50 ve VGG19 tabanlı iki derin öğrenme modeli kullanılmış ve performansları karşılaştırılmıştır. Karşılaştırma için accuracy (doğruluk), loss (kayıp), AUC (area under the curve) gibi metrikler üretilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Derin öğrenme, görüntü ön işleme, meme kanseri, dijital meme tomosentezi, patolojik prognostik faktörler

ABSTRACT

Deep Learning Analysis of Digital Breast Tomosynthesis Images of Tumor to Predict Prognostic Factors in Breast Cancers

Elif AYDINGÖZ

Department of Mathematical Engineering
Master of Science Thesis

Supervisor: Associate Professor Dr. Mert BAL

Breast cancer is an important health problem worldwide. Breast cancer is the most common type of cancer among women, and it also has a significant share in cancer-related deaths. It is of great importance to use advanced imaging technologies such as tomosynthesis and deep learning methods for the early diagnosis and effective treatment of breast cancer. DBT (Digital Breast Tomosynthesis), a three-dimensional imaging technique, has a superior ability to detect previously undetected cancers.

This research scope is to analyze whether pathological prognostic factors can be predicted using tomosynthesis images on malignant breast tumors. In conjunction with this study, deep learning analysis in tomosynthesis can provide rapid prognostic and predictive information for histoprognotic tumorigenicity, including estrogen receptor (ER) status, progesterone receptor (PR) status, HER-2 status, Ki-67 proliferation index, and triple negative receptor status.

The tomosynthesis images and pathology data we used in our study were provided by "Başakşehir Çam and Sakura City Hospital" by anonymizing the patients. The data set was reproduced by using image preprocessing methods such as rotation and mirroring over the images. Two deep learning models based on ResNet50 and VGG19 were used and their performances were compared. For comparison, metrics such as accuracy, loss, AUC (area under the curve) were produced.

Keywords: Deep learning, image preprocessing, breast cancer, digital breast

tomosynthesis, pathological prognostic factors

1
GİRİŞ

1.1 Literatür Özeti

Zhang v.d., önceden eğitilmiş 2D Evrişimli Sinir Ağları (Convolutional Neural Network) (CNN) kullanmamızı sağlayan tam hacimli Dijital Meme Tomosentezi (Digital Breast Tomosynthesis) (DBT) sınıflandırması için yeni bir yaklaşım önermeyi amaçladıkları çalışmalarında özel bir klinik veri seti kullanmışlardır. Bu veri seti 3018 negatif ve 272 malign örnek içermektedir. Her biri 1024 × 1024'lük orijinal DBT dilimleri kullanılmıştır. Hazırlanan veri seti ile AlexNet, ResNet50 ve Xception olmak üzere üç yaygın sınıflandırma ağı test edilmiştir [1].

Buda v.d., meme kanseri taraması için yapay zeka algoritmalarının geliştirilmesini ve değerlendirilmesini kolaylaştırmak için DBT görüntülerinin büyük ölçekli bir veri setini düzenlemek, açıklama eklemek ve kamuya açık hale getirmek; meme kanseri tespiti için temel bir derin öğrenme modeli geliştirmek ve gelecekteki araştırmalar için bir temel olarak hizmet edecek bir veri setini kullanarak bu modeli test etmek amacıyla yaptığı çalışmada 16802 DBT görüntüsü kullanmıştır [2].

Ricciardi v.d., derin evrişimli sinir ağına (DCNN) dayalı, dijital meme tomosentezi açıklamalı muayenelerinde kitle lezyonlarının varlığının/yokluğunun otomatik olarak sınıflandırılması için bilgisayarlı bir algılama sistemi geliştirmek amacıyla bir çalışma yapmıştır. Görüntü düzeyinde (DBT dilimi) çalışan AlexNet ve VGG19 DCNN mimarileri karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada kullanılan DBT veri seti iki farklı hastaneden(H1 ve H2) temin edilen verilerden oluşmuştur [3].

Singh v.d., orijinal olarak Tam Alan Dijital Mammografi (Full Field Digital Mammography) (FFDM) incelemeleri için geliştirilen DL malignite modellerini, mevcut DBT veri miktarının oldukça sınırlı olduğu durumlarda DBT incelemelerine uyarlama yöntemlerine odaklanmışlardır. 3D DBT görüntülerinin büyük boyutunun üstesinden gelmek için, bunun yerine bu 3D hacimlerin maksimum yoğunluk projeksiyonunu (Maximal Intensity Projection) (MIP) dikkate almışlardır. FFDM

görüntülerinin yamaları üzerinde eğitilmiş bir modeli MIP görüntülerinin yamalarına uyarlamanın çeşitli yöntemleri değerlendirilmiş ve karşılaştırmışlardır. Bu sayede histogram eşleştirmenin etki alanı kaymasını azaltma ve uyarlama problemini basitleştirme üzerindeki etkisini de vurgulamışlardır. Çalışmada kullanılan derin öğrenme (Deep Larning) (DL) modeli, 29 katman ve yaklaşık 6 milyon parametre içeren ResNet12 tabanlı bir modeldir [4].

Harron v.d., bir derin öğrenme modeli kullanarak DBT görüntülerini gürültüden arındırmak için bir teknik önermektedir. Düşük doz tam alanlı projeksiyon görüntüleri, meme boyunca çeşitli yönlerde ilerleyen x-ışınları ile çeşitli açılardan elde edilir. Radyasyon dozu azaltıldıkça DBT görüntüsünün gürültü seviyesi artar. Ayrıca, toplanan projeksiyon verilerinden yeniden yapılandırılmış DBT görüntülerinin görüntü performansı, dedektör hassasiyet çözünürlüğü ve x-ışını tüpünün sonlu odaklama noktası gibi doğal görüntüleme sistemi özelliklerinden kaynaklanan gürültü ve bulanıklık artefaktları nedeniyle sıklıkla sınırlıdır. Bulanıklaştırmanın lezyonların saptanabilirliği üzerindeki etkisi net bir şekilde görülebilir. Sonuç olarak, görüntüde parazit giderme veya bozulmuş projeksiyon görüntülerinin geri kazanılması, elde edilen DBT görüntülerinin görüntü özelliklerini iyileştirmek için kritik öneme sahiptir. Eşzamanlı cebirsel yeniden yapılandırma ve toplam varyasyon gibi bir yeniden oluşturma yaklaşımı, yinelemeli bir optimizasyon prosedürü sırasında örtülü olarak gürültü yumuşatma tekniklerini sıklıkla uygular. Filtrelenmiş geri projeksiyon (Filtered Back Projection) (FBP), DBT rekonstrüksiyonu için popüler ve yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. FBP yöntemi, arka projeksiyondan önce genel yüksek frekanslı gürültüyü azaltmak için bir pencereleme tekniğiyle birlikte rampa filtresi gibi bir yüksek geçiren filtre kullanılarak geliştirilmiştir. Ancak, bir rampa filtresi kullanmak görüntünün gürültü seviyesini artıracaktır. Projeksiyonlarda Poisson veya Poisson-Gaussian gürültüsüyle veya DBT'deki görüntü alanı için özel olarak başa çıkmak için yalnızca birkaç yaklaşım önerilmiştir. Son zamanlarda görüntü parazit giderme sorununu çözmek için derin öğrenmeye dayalı birçok gürültü giderme yöntemi önerilmiştir. Bu çalışmada eğitim verileri, açık kaynaklı bir klinik deneme DBT görüntülerini barındıran web sitesi kullanılarak elde edilmiştir. Web sitesinde Monte Carlo röntgeni kullanılarak DBT yöntemiyle taranan ve kalınlıkları 3,5 ile 6 cm arasında değişen toplam 2986 hasta bulunmaktadır [5].

Bevilacqua v.d., meme tomosentez görüntülerini sınıflandırmada radyologları desteklemek için iki farklı çerçeve tartışmuş ve kantitatif olarak karşılaştırmıştır. İlk çerçeve özellik tabanlıdır ve optimize edilmiş Yapay Sinir Ağı (YSA) sınıflandırıcılarına girdi olarak her bir ROI (Region of Interest)'den çıkarılan morfolojik ve dokusal el yapımı özellikleri dikkate alır. İkinci çerçeve, bunun yerine, farklı Evrişimsel Sinir Ağı modelleri kullanarak birkaç özellik kümesini ayıklayan sınıflandırma

performansını değerlendiren otomatik olarak hesaplanan özelliklere dayalı sinirsel olmayan sınıflandırıcıları dikkate alır. Bu çalışmada 16 hastaya meme tomosentez incelemesi yapılmıştır. Tüm hastalar 35-65 yaş arası (ortalama yaş 49.8 ± 9.2) kadınlardır. Özellikle bazı kadınlara birden fazla tomosentez muayenesi yapılarak 39 meme muayenesinden oluşan bir veri setine ulaşılmıştır [6].

Samala v.d., dijital meme tomosentezinde (DBT) kötü huylu ve iyi huylu kitlelerin sınıflandırılması için, ara aşama ince ayar için benzer yardımcı alanlardan gelen verileri kullanan çok aşamalı bir transfer öğrenme yaklaşımı kullanarak derin bir evrişimli sinir ağı geliştirmişlerdir. Toplam 4039 benzersiz ilgi bölgesi (1797 malign ve 2242 benign) olmak üzere DBT, dijital ekran-film mamografi ve dijital mamografiden meme görüntüleme verileri toplanmıştır [7].

Zhang v.d., CNN'lere dayalı bir mamogram ve tomosentez sınıflandırması yaklaşımı önermişlerdir. Hem 2D mamogramları hem de 3D tomosentezi sınıflandırmak için farklı CNN modelleri oluşturulmuştur ve her sınıflandırıcı, biyopsi ve uzman radyologlar tarafından onaylanan iki yıllık negatif mamogram takibinden elde edilen histoloji sonuçları tarafından üretilen doğruluk değerlerine göre değerlendirilmiştir. Sonuçlar, transfer öğrenimi ve veri artırmayı kullanarak oluşturdukları ve optimize ettikleri CNN tabanlı modellerin, mamogramlar ve tomosentez verilerine dayalı olarak otomatik meme kanseri tespiti için iyi bir potansiyele sahip olduğunu göstermiştir [8].

Shimokawa v.d., bilateral meme dokusunun asimetrisini dikkate alan bir teşhis algoritması yerleştirerek meme kanserinin sınıflandırma tahminini iyileştirmek için bir derin öğrenme modeli geliştirmeyi amaçlamışlardır. CNN modelindeki asimetrik farklılıkları araştırmak için iki veri seti oluşturulmuştur; malign bir tümörün (meme kanseri) görüntüsünden ve kontralateral normal memenin görüntüsünden (M/N eşleştirilmiş veri kümesi) oluşan eşleştirilmiş bir veri kümesi ve kanserli olmayan normal meme dokusunun görüntüsünden ve kontralateral normal memenin görüntüsünden oluşan eşleştirilmiş bir veri kümesi (N/N eşleştirilmiş veri kümesi). Bu çalışmaya dahil edilen 173 hastanın her birinden iki görüntü çifti (E/N ve N/N) oluşturulmuş ve toplam 346 çift bilateral meme DBT görüntüsü üretilmiştir. Bu 346 görüntü çifti, eğitim ve doğrulama veri setlerinden oluşturulmuştur [9].

Shimokawa v.d., dijital meme tomosentezinde (DBT) meme kanserinin stromal invazyonunun varlığını tahmin etmek için derin öğrenme tabanlı bir algoritma geliştirmeyi amaçlamışlardır. Çalışmaya 499 hasta (ortalama yaş 50,5, 29 ile 90 yıl) dahil edilmiştir. 499 hasta arasından meme kanseri tanısıyla ameliyat edilen 140 hasta seçilmiştir. Patolojik raporlara göre 140 hasta, invaziv olmayan kanserli 20 hasta ve invaziv kanserli 120 hasta olarak kategorize edilecek şekilde ayrılmıştır. DL modeli

için Xception mimarisi kullanılmak üzere tüm lezyonlar kırpılmış ve 16 bit derinlikte kalan 256 × 256 piksel gri tonlamalı görüntüye yeniden boyutlandırılmıştır [10].

Ahmed v.d., mamogramlarda kanserli bölgeyi tespit etmek, sınıflandırmak ve segmentlere ayırmak için derin öğrenme tabanlı bilgisayar destekli bir sistemin geliştirilmesine odaklanmışlardır. Ayrıca, yüksek yanlış pozitif oranına neden olabilecek gürültüyü, artefaktları ve kas bölgesini ortadan kaldıran ön işleme mekanizması önerilmişlerdir [11].

El-Shazli v.d., DBT artırma ve renkli öznitelik haritasını değiştirilmiş bir derin öğrenme mimarisi (Modified AlexNet) ile bütünleştiren yeni bir bilgisayar destekli çok sınıflı teşhis sistemi önermişlerdir. Önerilen değiştirilmiş derin öğrenme mimarisine çeşitli optimizasyon teknikleri kullanılarak değerlendirilebilmesi ve optimize edilebilmesi için birden fazla yüksek performanslı optimize ediciye sahip bir optimizasyon katmanı dahil edilmiştir. Önerilen model, DBT dilimlerini normal, iyi huylu veya kötü huylu olarak sınıflandırmak için uygulanmıştır. Modeli oluşturmak için çeşitli görüntü işleme algoritmaları uygulanmıştır [12].

1.2 Tezin Amacı

Tomosentez, meme dokusunun 3 boyutlu, kesitsel olarak taranmasını sağlayan gelişmiş bir tıbbi görüntüleme tekniğidir. Memeyi kesitsel olarak taradığından görüntü sayısı geleneksel mamografilere kıyasla daha fazladır. Her bir görüntünün analiz edilme süresi göz önünde bulundurulduğunda, görüntü sayısı ile paralel olarak radyologlar için zaman maliyeti artmaktadır.

Meme kanserinin erken teşhisi ve tedavisi sağkalım oranlarını ciddi bir şekilde arttırmakla beraber hastalık sürecinin gidişatını da etkilemektedir. Bu nedenle meme kanserinin erken teşhisi ve etkili tedavisi için tomosentez gibi gelişmiş görüntüleme teknolojileri ve derin öğrenme yöntemleri ile birlikte kanserin tespiti ve prognozun öngörülebilmesi büyük önem taşımaktadır.

Bu tezin amacı, malign meme tümörlerinde tomosentez görüntüleri üzerinde derin öğrenme kullanarak patolojik prognostik faktörler öngörülebilir mi analiz etmektir.

Bu analiz öngörülebilir çıktısını üretirse, radyologlara zaman avantajı sağlamak ile birlikte tümörleri önceliklendirme ya da patoloji sonuçları raporlanana kadar geçen süreçte tedavi için ön hazırlık oluşturulma gibi avantajlar sağlayabilir.

1.3 Orjinal Katkı

Daha önce literatürde tomosentez görüntüleri kullanılarak histopatolojik prognostik faktörleri öngörebilme üzerine yapılmış bir araştırmanın olmadığı tespit edilmiştir. CESM (Kontrastlı Spektral Mamografi) görüntüleri üzerinde histopatolojik prognostik faktörleri öngörebilme üzerine yapılmış bir çalışma bulunmaktadır. Biz bu çalışma ile birlikte tomosentez görüntülerini kullanarak histopatolojik prognostik faktörleri öngörebilme üzerine bir araştırma yapıyor olacağız.

Araştırma histopatolojik prognostik faktörleri öngörebileceğimiz çıktısını üretebilirse radyologların patoloji verilerini tahminlemesi sağlanabilir ve bu tahminleme zaman ve maliyet avantajı sağlayabilir.

2
MEME KANSERİ VE TOMOSENTEZ

Meme kanserinin erken teşhisi ve etkili tedavisi için tomosentez gibi gelişmiş görüntüleme teknolojileri ve derin öğrenme yöntemleri kullanılması büyük önem taşımaktadır. Bu sayede hastaların yaşam kalitesi arttırılabilir ve sağlık hizmetlerinin etkinliği ve verimliliği iyileştirilebilir.

2.1 Meme Kanseri

Global Burden of Disease Study 2019 (GBD 2019) verilerine göre, meme kanseri dünya genelinde önemli bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Meme kanseri, kadınlar arasında en sık görülen kanser türü olup, aynı zamanda kansere bağlı ölümlerde de önemli bir paya sahiptir.

GBD 2019'a göre:

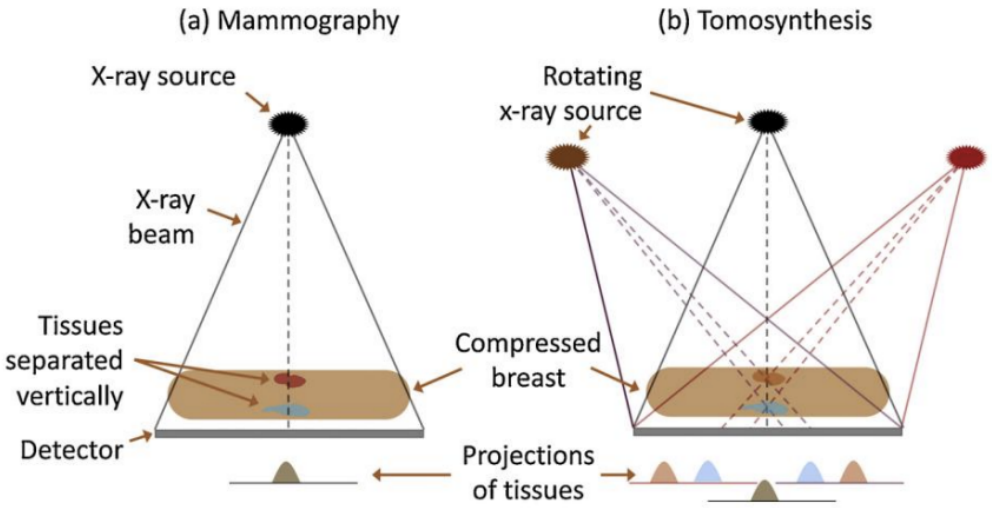
- Meme kanseri, dünya genelinde yaklaşık olarak 2.3 milyon yeni vaka ile en yaygın ikinci kanser türüdür.
- Kadınlarda, meme kanseri vakalarının oranı %24.5 ile en yüksek seviyededir ve bu nedenle kadınlar için büyük bir risk faktörüdür.
- Erkeklerde ise meme kanseri daha az görülse de, erkeklerin yaklaşık %1'inde meme kanserine rastlanmaktadır.

Meme kanseri nedeniyle yaşanan ölümler açısından bakıldığında ise, dünya genelinde yaklaşık 685.000 kişi hayatını kaybetmektedir.

2.2 Tomosentez

Üç boyutlu bir görüntüleme tekniği olan dijital meme tomosentezi, daha önce tespit edilmemiş kanserleri yakalamadaki üstün yeteneği nedeniyle dijital mamografi için

yeni altın standart olarak ortaya çıkmıştır [13]. Farklı açılardan alınan düşük doz X ışınları kullanılarak memenin 3 boyutlu görüntüsünü üreten bir görüntüleme yöntemidir [14, 15]. DBT, meme kanseri taraması için (mamografide olduğu gibi) projeksiyon görüntüleri yerine her meme için birden çok kesitsel dilim sunduğundan performansı da daha yüksektir.



Şekil 2.1 Bir (a) dijital mamografi ve bir (b) dijital meme tomosentezi elde etme şeması. Memede yalnızca dikey yönde ayrılmış olan dokular, mamogramda üst üste binmiş görünür ve bu da duyarlılık ve özgüllük kaybına neden olur. Bu etki, dijital meme tomosentezinde, her biri farklı bir açıda konumlandırılmış x ışını kaynağı ile elde edilen birkaç projeksiyondan sözde 3 boyutlu bir görüntünün yeniden oluşturulmasıyla iyileştirilir [16].

Taramada DBT ile kanser tespiti açısından denemeler umut verici sonuçlar vermesine rağmen, dijital mammografi'ye (Digital Mammography) (DM) kıyasla yorumlama süresinin artması büyük bir dezavantajdır. Gözden geçirilmesi gereken görüntülerin sayısındaki önemli artış nedeniyle, DBT görüntülerinin yorumlanmasının, DM görüntülerini okumak için gereken sürenin yaklaşık iki katına çıktığı tutarlı bir şekilde bildirilmiştir [17].

DBT'nin büyük ölçekli tarama programlarına dahil edilmesi, yalnızca klinik sonuçlar üzerindeki etkisine değil, aynı zamanda okuma süresini azaltacak yöntemlerin getirilmesine de bağlı olacaktır. Bu görüntüleri yorumlamaya yönelik otomatik yöntemler, tarama için DBT'nin tanıtılması potansiyelinde kesinlikle bir etkiye sahip olacaktır. Bu etki iki yönlü olabilir; her şeyden önce, DBT görüntü yığınının bilgisayar destekli daha hızlı gezinmesi, radyoloğun şüpheli bulguları görsel olarak aramak için harcadığı süreyi önemli ölçüde azaltabilir. Ek olarak, DBT görüntülerinin yorumlanmasına yardımcı olmak için bilgisayar yöntemlerinin kullanılması, okuyucular arası varyans azaltılırsa, DBT'nin tarama sırasında hatırlama

oranı üzerindeki etkisinde çalışmalarda görülen değişkenliği azaltabilir [16].

Tomosentez görüntüleri, geleneksel meme görüntüleme yöntemlerine göre daha yüksek çözünürlüğe sahip olduğu için daha ayrıntılı bir görüntüleme sağlar. Derin öğrenme algoritmaları ise, bu ayrıntılı görüntüler üzerinde daha hassas analizler gerçekleştirerek kanserli dokuları tespit etmek için daha uygun bir araç sağlayabilirler. Ayrıca, derin öğrenme algoritmaları sayesinde tomosentez görüntülerindeki çeşitli özellikler (örneğin, kanserli hücrelerin şekilleri ve boyutları) daha iyi analiz edilebilir ve bu da daha doğru bir teşhis imkanı sunar. Bu nedenle, tomosentez görüntüleri üzerinde derin öğrenme kullanımı, meme kanseri teşhisinde ve prognozunda daha etkili bir yaklaşım olabilir. Tomosentez görüntüleri üzerinde derin öğrenme kullanımı, meme kanseri teşhisi için yeni bir yöntem olarak öne çıkmaktadır. Derin öğrenme algoritmalarının tomosentez görüntülerindeki yüksek çözünürlüklü ayrıntıları analiz edebilme kabiliyeti, meme kanseri tespitinde daha yüksek doğruluk oranları sağlayabilir ve erken teşhis için önemli bir araç olabilir.

2.2.1 Çalışma Mantığı

Tomosentez, memenin kesitsel görüntülerini elde etmek için X-ışınlarını kullanan ve daha sonra 3 boyutlu bir hacme dönüştürülen üç boyutlu bir mamogramdır [18].

Tomosentez, X-ışını tüpünü dairesel bir kemer üzerinde hareket ettirerek ve birkaç saniye içinde farklı açılardan bir dizi düşük doz pozlama yaparak gerçekleştirilir. Görüntü alımı, hem standart görünümlerde, orta-yanal-eğik (MLO) hem de kranial-kaudal (CC) ve ayrıca ek görünümlerde yapılabilir. Elde edilen projeksiyon görüntüleri daha sonra incelenmek üzere 1 mm kalınlığında görüntüler halinde yeniden oluşturulur. Yeniden oluşturulmuş görüntülerin toplam sayısı sıkıştırılmış memenin kalınlığına bağlıdır. Örneğin, 60 mm sıkıştırılmış memede, hekimin gözden geçirmesi için 60 görüntü olacaktır [15] [19]. Daha sonra, tüm görüntüler, klasik 2B mamografide olduğu gibi, ince görüntüler üzerine kaydedilen tüm detayların üst üste binmeden temsil edildiği sentezlenmiş bir 2B görüntüyü yeniden oluşturmak için kullanılır [18].

Kombine mod (2D+3D), klinik uygulamada görüntü elde etmek için sıklıkla kullanılır. Combo modunun kullanılması, aynı muayene içinde 2D dijital mamografi ve tomosentez yapılması, radyoloğun iki modalitenin sağladığı bilgileri karşılaştırması ve yorumun doğruluğunu artırması açısından avantaj sağlarken, aynı zamanda artan ışınlama dozu riski nedeniyle hasta. 2D mamografinin tomosentezden sentezlenen 2D görüntülerle değiştirilmesi, ışınlama dozunu neredeyse %50 oranında azaltabilir ve bu, günümüzde yapılan birçok çalışmanın konusudur [20] [21].

3
DERİN ÖĞRENME

Derin öğrenme, 2006 yılında makine öğrenimi araştırmasının bir alt dalı olarak otaya çıkmıştır. Derin yapılandırılmış öğrenme veya hiyerarşik öğrenme olarak da adlandırılmaktadır.

DL'nin radyoloji pratiğindeki en önemli uygulamalarından biri, doku-iskelet anormalliklerinin tespiti ve hastalıkların sınıflandırılmasıydı. Evrişimli sinir ağının en önemli DL algoritmalarından biri olduğu ve göğüs radyografilerindeki anormallikleri ve patolojileri tespit etmede en etkili teknik olduğu kanıtlanmıştır [22].

3.1 Tanım

Derin Öğrenme, makine öğreniminin bir alt kümesi ve yapay zekanın büyük bir alt kümesidir ve makinelerin belirli bilgi türlerini elde etmede ve durumsal bilgi geliştirmede insanları nasıl taklit ettiğini yansıtır [23, 24].

İnsanların göreve özel yazılım programları geliştirmesini gerektirmek yerine DL, yapılandırılmamış meta verileri alır ve sağlanan bilgilere dayalı olarak artan ve öngörülebilir eylemler gerçekleştirmek için kendini eğitir [24, 25].

Makine Öğrenmesi (Machine Learning) (ML)'nin bir alt kümesi olan DL, insan beyninde bulunan bilgi işleme modellerinden esinlenmiştir. DL'nin çalışması için insanlar tarafından tasarlanmış herhangi bir kural gerekmez; bunun yerine, verilen girdiyi belirli etiketlere eşlemek için büyük miktarda veri kullanır. DL, her biri kendilerine beslenen verilerin farklı bir yorumunu sağlayan çok sayıda algoritma katmanı kullanılarak tasarlanmıştır. Geleneksel makine öğrenimi tekniklerini kullanarak sınıflandırma görevini gerçekleştirmek, özellikle ön işleme, özellik çıkarma, akıllı özellik seçimi, öğrenme ve sınıflandırma gibi birkaç sıralı adım gerektirir. Ayrıca, özellik seçiminin ML tekniklerinin performansı üzerinde büyük etkisi vardır. Taraflı özellik seçimi, sınıflar arasında yanlış ayrım yapılmasına neden olabilir. Tersine, DL, geleneksel ML yöntemlerinin aksine, çeşitli görevler için

özellik kümelerinin öğrenimini otomatikleştirme yeteneğine sahiptir. DL, öğrenme ve sınıflandırmanın tek seferde gerçekleştirilmesini sağlar [26].

3.2 Derin Öğrenme Mimarileri

Derin öğrenme yöntemleri için birçok farklı mimari ve model bulunmaktadır. Bu bölümde sık kullanılan derin öğrenme mimarilerinden bahsedilecektir.

3.2.1 Evrişimsel Sinir Ağları

Evrişimsel Sinir Ağları (Convolutional Neural Network) (CNN veya ConvNet), insan özelliği çıkarımına ihtiyaç duymadan doğrudan girdiden öğrenen popüler bir ayrımcı derin öğrenme mimarisidir. CNN, geleneksel YSA benzeri düzenlileştirilmiş Çok Katmanlı Algılayıcılar (Multi-layer Perceptron) (MLP) ağlarının tasarımını geliştirir. CNN'deki her katman, model karmaşıklığını azaltmanın yanı sıra anlamlı bir çıktı için optimum parametreleri dikkate alır. CNN ayrıca, geleneksel bir ağda ortaya çıkabilen aşırı uydurma sorunuyla başa çıkabilen bir "bırakma" kullanır.

CNN'ler, özellikle çeşitli 2D şekillerle başa çıkmak için tasarlanmıştır.Bu nedenle en yaygın kullanıldığı alanlarından başında görsel tanıma, tıbbi görüntü analizi, görüntü bölümleme ve doğal dil işleme gelmektedir. İnsan müdahalesine ihtiyaç duymadan verilen girdi ile temel özellikleri otomatik olarak keşfedebilme yeteneği, onu geleneksel ağlardan daha güçlü kılmaktadır. Öğrenme yeteneklerine göre çeşitli uygulama alanlarında kullanılabilecek CNN'nin çeşitli varyantları mevcuttur; VGG, AlexNet, Xception, Inception, ResNet vb. [27].

3.2.2 Tekrarlayan Sinir Ağları

Tekrarlayan Sinir Ağı (Reccurrent Neural Network) (RNN), giriş verilerindeki zaman veya sıra bağımlılıklarını modellemek için tasarlanmışlardır. Verileri sırayla işleyebilen ve önceki adımlardaki bilgileri hatırlayabilen özel bir yapıya sahip popüler bir sinir ağıdır.

İleri besleme ve CNN'e benzer şekilde, RNN'ler de eğitim girdisinden öğrenir. Fakat önceki aşamaların bilgilerini kullanarak mevcut girdiyi ve çıktıyı pekiştirmelerine izin veren "bellekleri" ile farklılaşırlar. Girdilerin ve çıktıların bağımsız olduğunu kabul eden Dekonvolüsyon Sinir Ağlarından (DNN) farklı olarak, RNN'nin çıktısı dizideki önceki veriler ile ilişkilidir. [27].

RNN'ler, uzun veri dizilerinde bazı zorluklarla karşılaşabilir ve etkinliği azalabilir.

Bunun nedeni, RNN'lerin uzun vadeli bağımlılıkları koruma yeteneklerinin sınırlı olması ve "gradyan kaybolması" veya "gradyan patlaması" gibi sorunlarla karşılaşabilmesidir.

Gradyan kaybolması, RNN'lerin geriye doğru yayılım sırasında çok küçük veya sıfıra yakın gradyanlara sahip olması anlamına gelir. Bu durum, uzun vadeli bağımlılıkları korumayı zorlaştırır, çünkü uzak geçmişteki bilgilerin güncellemeye çok az katkısı olur. Gradyan patlaması ise tam tersine, gradiyanların hızla büyümesi ve ağın istikrarsız hale gelmesi anlamına gelir.

3.2.3 Uzun Kısa Süreli Hafıza Ağları

Uzun Kısa Süreli Hafıza Ağları (Long Short-Term Memory Networks) (LSTM), ilk olarak 1997'de Hochreiter ve Schmidhuber tarafından tanıtılmıştır. LSTM'nin birincil hedefleri, uzun vadeli bağımlılıkları modellemek ve zaman serisi problemleri için en uygun zaman gecikmesini belirlemektir. [28].

Bir LSTM, bir girdi katmanı, bir yinelenen gizli katman ve bir çıktı katmanı olmak üzere üç kapı tarafından yönetilir.

Geleneksel sinir ağlarından farklı olarak gizli katmanın temel birimi bellek bloğudur. Bellek bloğu, geçici durumu ezberleyen kendi kendine bağlantılara sahip bellek hücrelerini ve bloktaki bilgi akışını kontrol etmek için bir çift uyarlanabilir, çoğaltıcı kapılama birimini içerir. Sırasıyla giriş kapısı ve çıkış kapısı olarak adlandırılan iki ek kapı, bloğa giriş ve çıkış aktivasyonlarını kontrol eder. Bellek hücresinin çekirdeği, Sabit Hata Karuseli (Constant Error Carousel) (CEC) olarak adlandırılan, tekrar tekrar kendi kendine bağlanan doğrusal bir birimdir. CEC'nin aktivasyonu hücre durumunu temsil eder. CEC'nin varlığı nedeniyle, çarpımsal kapılar açılıp kapanmayı öğrenebilir ve böylece LSTM, ağ hatasını sabit tutarak yok olan hata problemini çözebilir [29].

3.2.4 Kısıtlanmış (Derin) Boltzman Makineleri

Kısıtlı Boltzmann Makineleri (Restricted Boltzmann Machines) (RBM), görünür bir değişken katmanının dağılımını modellemek için bir gizli ikili değişkenler veya birimler katmanı kullanan olasılıksal bir modeldir. Simetrik olarak birleştirilmiş stokastik ikili birimlerden oluşur. Basit bir derin Boltzmann makinesi, bir sıra halinde bir dizi görünür birim ve çok sayıda gizli birim katmanı içerir. Görünürden gizliye (alt katman) ve gizliden gizliye katmanlar arasındaki bağlantılar yönsüzdür [30].

Bu bağlamda genellikle iki yaklaşım izlenir. İlk olarak, bir RBM, girdilerin dağılımını modellemek için denetimsiz bir şekilde eğitilir (muhtemelen birden fazla RBM

eğitilebilir ve bunları üst üste istifleyebilir [31]. Ardından, RBM iki yoldan biriyle kullanılır: ya gizli katmanı, girdi verilerini gizli katman tarafından verilen temsille değiştirerek önceden işlemek için kullanılır ya da RBM'nin parametreleri, bir ileri beslemeli sinir ağını başlatmak için kullanılır. Her iki durumda da, eldeki denetimli öğrenme problemini çözmek için RBM başka bir öğrenme algoritmasıyla (önceden işlenmiş girdileri kullanan sınıflandırıcı veya sinir ağı) eşleştirilir. Bu yaklaşım ne yazık ki aynı anda her iki hiper parametre setinin (RBM ve diğer öğrenme algoritmasınınkiler) ayarlanmasını gerektirir. Ayrıca, RBM denetimsiz bir şekilde eğitildiğinden, denetlenen görevin çözülmesi gereken doğasına karşı kördür ve gizli katmanı tarafından çıkarılan bilgilerin faydalı olacağına dair hiçbir garanti vermez [32].

Deep Boltzmann'ın makineleri, belirsiz girdileri ele almak için daha iyi bir yol sağlayan yukarıdan aşağıya bir geri bildirim oluşturmak için kullanılabilen yönlendirilmemiş mimarisi nedeniyle oldukça popülerdir [32].

3.2.5 Derin İnanç Ağları

Derin inanç ağları (Deep Belief Network) (DBN), çok sayıda gizli birim katmanına sahip olasılıksal üretken grafik modellerdir. Derin bir inanç ağının temel yapı taşı, kısıtlı Boltzmann makinesi (RBM) olarak bilinen yönlendirilmemiş iki parçalı bir grafik modeldir [33]. Derin inanç ağının inşası, sigmoidal inanç ağına benzer [34].

Derin inanç ağı için öğrenme farklıdır çünkü açgözlü katman katman eğitim tekniğini kullanır. Katman katman eğitimde, alt katmanlar eğitilirken üst katmanların olmadığı varsayılır. 2006 yılında, bu üst katmanların göz ardı edilmediği, ancak bağlı ağırlıkların kullanıldığı yeni bir yaklaşım getirilmiştir [31]. Mevcut katmandaki ağırlıkları daha yüksek katman ağırlıklarından aşamalı olarak çözerek tamamlayıcı bir önceki oluşturmak için bağlı ağırlık kullanımı eski tekniklerden çok daha etkilidir [35].

Özetle, üretken öğrenme teknikleri, tipik olarak keşif analizi yoluyla verilerin yeni bir temsilini oluşturmamıza izin verir. Sonuç olarak, bu derin üretken ağlar, denetimli veya ayrımcı öğrenme görevleri için ön işleme olarak kullanılabilir ve ayrıca denetimsiz temsili öğrenmenin gelişmiş sınıflandırıcı genellemeye izin verebileceği model doğruluğunu sağlar [27].

3.2.6 Derin Oto-Kodlayıcılar

Oto-kodlayıcılar (Autoencoders) (AE), esas olarak girdiyi sıkıştırılmış ve anlamlı bir temsile kodlamak ve ardından yeniden oluşturulan girdinin orijinaline mümkün olduğunca benzer olacak şekilde kodunu çözmek için tasarlanmış belirli bir sinir ağı türüdür. Otomatik kodlayıcılar girdisini yeniden yapılandırmak için eğitilmiş bir sinir ağı olarak tanıtılmıştır. Ana amaçları, denetimsiz bir şekilde, kümeleme gibi çeşitli çıkarımlar için kullanılabilecek verilerin bilgilendirici bir temsilini öğrenmektir. Otomatik kodlayıcılar genel olarak veri boyutunu azaltmak, veri sıkıştırma, veri temsili öğrenimi, görüntü restorasyonu, jeneratif modeller ve anormallik tespiti gibi uygulamalarda yaygın olarak kullanılır. Devasa veri setlerinin boyutsallığını azaltmak için de kullanılan temel bileşen analizi, esasen doğrusal aktivasyon fonksiyonuna sahip tek katmanlı bir AE'ye benzer. Seyrek, gürültü giderici ve büzülmeli gibi düzenli otomatik kodlayıcılar daha sonraki sınıflandırma görevleri için öğrenme temsilleri için yararlıdır, varyasyonel otomatik kodlayıcılar ise aşağıda tartışılan üretici modeller olarak kullanılabilir [27].

4
PROGNOSTİK FAKTÖRLERİ ÖNGÖRME

4.1 Problemin Tanımlanması

Meme kanseri, dünya genelinde kadınlarda en sık görülen kanser türlerinden biridir. Erken teşhis ve etkili tedavi, meme kanseri sağkalım oranlarını önemli ölçüde artırabilir. Çok sayıda gözlemsel çalışma, organize tarama ile mortalitede %40 veya daha fazla azalma olduğunu göstermiştir. Bugüne kadarki en büyük hizmet tarama denemesi 2,8 milyon kadını taramış ve 40 ila 49 yaş arasındakiler de dahil olmak üzere her yaş grubunda Kanada'daki her ilde %40'lık bir ölüm düşüşü sağlamıştır [36]. Bu nedenle, meme kanseri teşhisinde doğru ve güvenilir prognostik faktörlerin belirlenmesi hayati önem taşımaktadır. Prognostik faktörler, tümörün özelliklerini değerlendiren ve hastalığın seyrini tahmin etmeye yardımcı olan biyolojik veya klinik parametrelerdir. Ancak, meme kanserinin karmaşıklığı ve heterojenitesi, prognostik faktörlerin tahmin gücünü sınırlayabilir.

Bu tez çalışmasının amacı, meme kanserlerinde prognostik faktörleri öngörebilmek için tümörün dijital meme tomosentez görüntülerinin derin öğrenme ile analizini gerçekleştirmektir. Bu analiz, tümörlerin özelliklerini belirleyen ve hastalığın seyrini tahmin etmede yardımcı olan önemli faktörleri tanımlamayı hedeflemektedir.

4.2 Kullanılan Python Kütüphaneleri

Yüksek lisans çalışmasında ilk olarak görüntü verilerinin formatının değişitirilmesiyle başlayıp modellerin analiz metrikleri üretilene kadar olan tüm süreçte python sprogramlama dili kullanılmıştır. Çalışmada "3.11.4" versiyonu kullanılmıştır.

4.2.1 Keras

Keras, derin öğrenme modelleri oluşturmak için kullanılan açık kaynaklı bir Python kütüphanesidir.

Bu çalışmada Resnet50, VGG19 gibi derin öğrenme modellerinin oluşturulması, oluşturulan modellere Dense, GlobalMaxPooling2D gibi katmanları eklenmesi, modelin çıktı olarak üreteceği metriklerin tanımlanması gibi birçok alanda Keras kütüphanesi kullanılmıştır.

4.2.2 Matplotlib

Matplotlib, Python'da görselleştirme yapmak için kullanılan popüler bir kütüphanedir.

Bu çalışmada metriklerin grafikleşitirilmesi için Matplotlib kütüphanesi kullanılmıştır.

4.2.3 OpenCV (Open Source Computer Vision)

OpenCV, bilgisayar görüsü, görüntü işleme ve makine öğrenmesi konularında yaygın olarak kullanılan açık kaynaklı bir Python kütüphanesidir.

Bu çalışmada tomosentez verilerinin okunması, yeniden boyutlandırılması, histogram eşitlemesi yapılması gibi birçok alanda kullanılmıştır.

4.2.4 NumPy (Numerical Python)

NumPy (Numerical Python), bilimsel hesaplamalar ve veri işleme konularında yaygın olarak kullanılan açık kaynaklı bir Python kütüphanesidir. Genellikle veri analizi, sayısal hesaplamalar, istatistiksel analiz ve bilimsel araştırmalar gibi alanlarda yaygın olarak kullanılır.

Bu çalışmada veri işleme konusunda kullanılmıştır.

4.2.5 Pydicom

Pydicom, Python dilinde DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine) dosyalarıyla çalışmak için kullanılan bir kütüphanedir. DICOM, medikal görüntülerin, radyoloji raporlarının ve diğer tıbbi verilerin depolanması, iletimi ve işlenmesi için standart bir dosya formatıdır.

Bu çalışmada DICOM formatındaki görüntülerinin PNG (Portable Network Graphic) formatına dönüştürülmesi için kullanılmıştır.

4.3 Veri Seti

Bu çalışmada kullanılan tüm veriler "Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi" tarafından sağlanmıştır. Yerel etik kurul tarafından onaylanmış retrospektif tek merkezli bir çalışmadır. Radyoloji Kliniği'nde biyopsi ile meme kanseri teşhisi konulmuş 43 adet hastaya ait veriler anonimleştirilerek kullanılmıştır.

Tablo 4.1 Train Data Seti

Patolojik Veri	Hasta Sayısı	Görüntü Sayısı
ER	0: 9 ; 1: 34	0: 130 ; 1: 541
PR	0: 10 ; 1: 33	0: 165 ; 1: 507
HER2	0: 32 ; 1: 11	0: 497 ; 1: 173
Ki67	0: 14 ; 1: 29	0: 211 ; 1: 459
TNBC	0: 40 ; 1: 3	0: 624 ; 1: 46

Tablo 4.2 Test Data Seti

Patolojik Veri	Hasta Sayısı	Görüntü Sayısı
ER	0: 8 ; 1: 35	0: 56 ; 1: 233
PR	0: 10 ; 1: 33	0: 71 ; 1: 218
HER2	0: 32 ; 1: 11	0: 214 ; 1: 75
Ki67	0: 13 ; 1: 30	0: 91 ; 1: 198
TNBC	0: 40 ; 1: 3	0: 268 ; 1: 21

Araştırmaya dahil olma kriterleri:

- Tedavi öncesi tomosentez mammografisi çekilen ve biyopsi ile meme kanseri teşhisi konulmuş hastalar
- Histopatolojik olarak subgruplama yapılabilmiş hastalar
- Tümörün tomosentez mammografisinde değerlendirilebilecek netlikte görülebilmesi

Araştırmaya dahil olmama kriterleri:

- T0 (başlangıç), DCIS (Duktal Karsinoma In Situ) tanısı almış hastalar
- Tümörü tomosentez mammografisinde lokalize edilemeyen hastalar
- Patolojik subgruplama yapılamamış hastalar

DCIS, meme duktusundan gelişen kanserdir. Genellikle bazal membranı geçmez, duktusla sınırlıdır. Uzak metastaz yapmaz, fakat duktus boyunca yayılarak meme

başını ve aksiller lenf nodlarını tutabilir. Kolaylıkla tanı konulabilir ve tedavi edilmezse invaziv duktal karsinomaya dönüşebilir [37].

Multisentrik ve multifokal tanılı lezyonlarda en büyük lezyon değerlendirilecektir.

Bu çalışmada her bir patoloji parametresi için (Östrojen Reseptörü (ER) durumu ,Progesteron reseptörü (PR) durumu, HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2), Ki67 ve TNBC (Triple-Negative Breast Cancer) veri setinin %70'i eğitim, %30'u test için kullanılmıştır.

Veri setimizi patoloji verileri ve tomosentez verileri olmak üzere iki aşamada ele alabiliriz.

4.3.1 Patoloji

Patoloji verileri Patoloji Kliniği tarafından hazırlanmıştır.

Her bir lezyon için histopatolojik tanı, östrojen reseptörü durumu, progesteron reseptörü durumu, HER-2 durumu, Ki-67 proliferasyon indeksi elde edilmiştir.

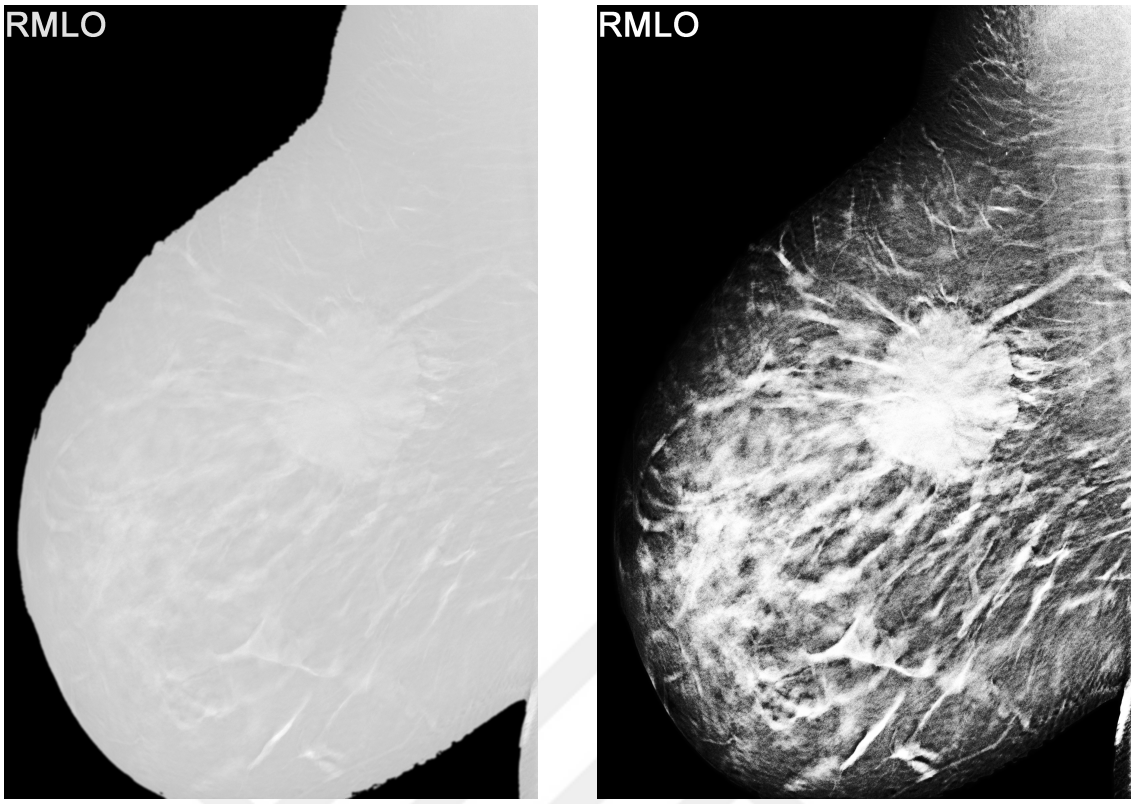
Tablo 4.3 Derin öğrenme analizi yapılacak patolojik veriler

Patolojik Veri	**Alacağı değerler**
Östrojen Reseptörü durumu	1 : pozitif 0: negatif
Progesteron reseptörü durumu	1 : pozitif 0: negatif
HER-2 durumu	0: negatif (skor 0 veya 1) 1: pozitif (skor 3)
Ki-67 proliferasyon indeksi	1: 20% 0: <20%
Üçlü negatif durum	1: ER, PR ve HER-2 negatif 0: ER, PR ve HER-2'den en az birinin pozitif olması

4.3.2 Tomosentez

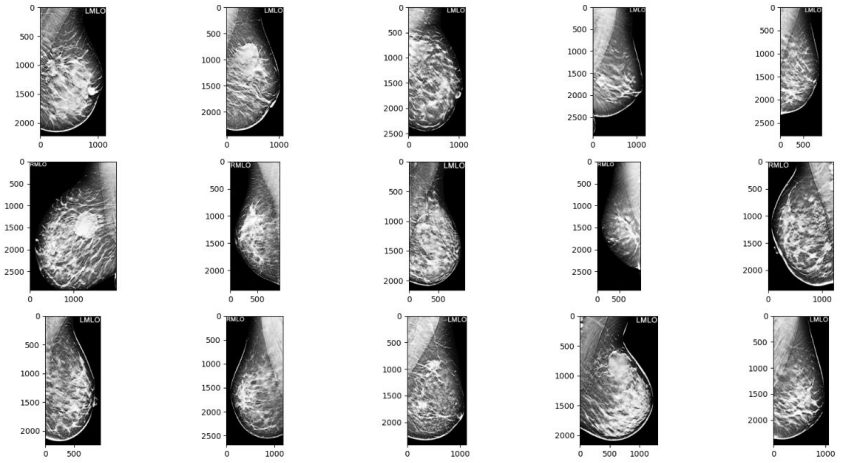
Tomosentez görüntüleri Radyoloji Kliniği tarafından hazırlanmıştır. Her hastanın sağ ve sol memesi için ayrı ayrı tomosentez görüntüleri bulunmaktadır. RMLO (Right Medio Lateral Oblik) sağ memeye ait tomosentez görüntüleri, LMLO (Left Medio Lateral Oblik) ise sol memeye ait tomosentez görüntüleridir. Her lezyon için ilgili memeye ait görüntüler kullanılmıştır.

DBT'de bir memeye ait ortalama 60-80 arası kesit bulunmaktadır. Her kesit bir "dicom" görüntüsüne karşılık gelmektedir.

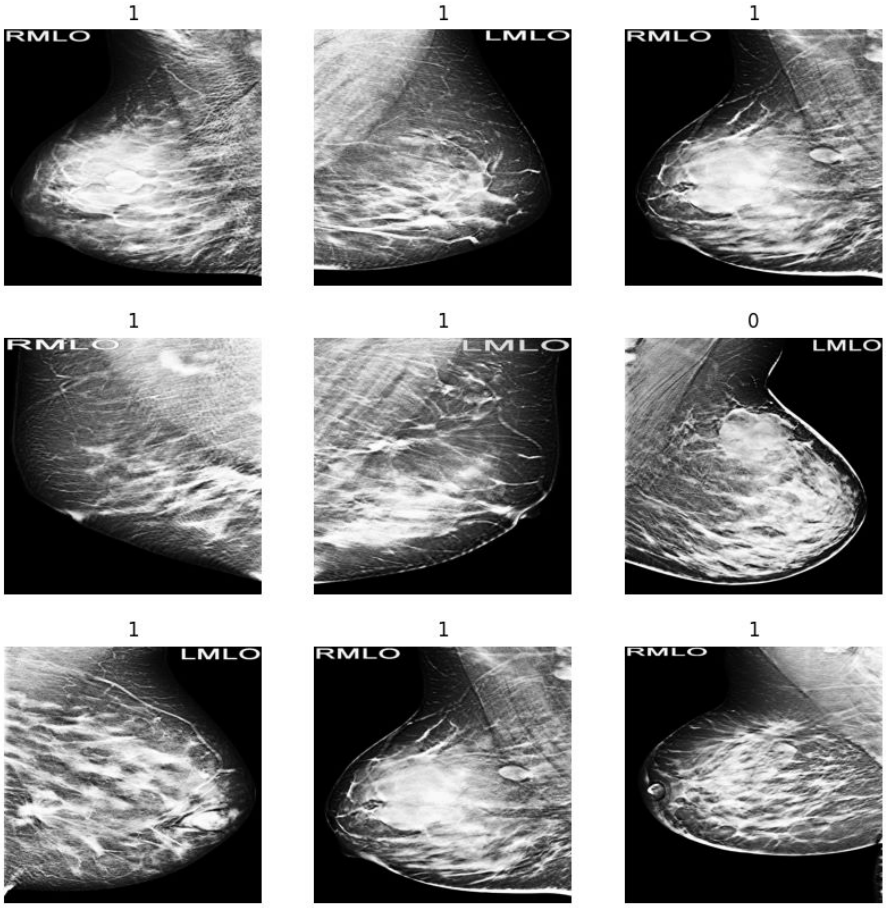


(a) Orginal görüntü **(b)** Histogram eşitleme uyguylanmış görüntü

Şekil 4.1 Tomosentez görüntüsü üzerinde lezyonun daha iyi görünebilmesi ve sınırların çizilebilmesi için histogram eşitleme yöntemi uygulanmıştır



Şekil 4.2 Farklı boyutlardaki (normalize edilmemiş) tomosentez törüntüleri



Şekil 4.3 1 ve 0 olarak etiketlenmiş tomosentez görüntüleri

4.4 Görüntü Ön İşleme

İlk olarak hastalara ait "dicom" formatındaki görüntüler PNG formatına dönüştürülmüştür. Bu dönüşüm görüntü etiketlemede PNG formatında görüntüler kullanılacağı için yapılmıştır.

Dönüşüm işlemi için kullanılan python kütüphaneleri:

- The Python Imaging Library (PIL)
- Pydicom
- NumPy

İkinci olarak histogram eşitleme işlemi kullanılarak görüntüler üzerinde lezyonların daha belirgin hale gelmesi sağlanmıştır. Histogram eşitleme için ilk olarak görüntüler OpenCV kütüphanesi kullanılarak gri tonlamalı hale getirilmiştir. Data sonra "equalizeHist" methodu kullanılarak histogram eşitleme işlemi yapılmıştır.

Görüntü etiketleme işlemi manuel olarak yapılmıştır. Her görüntü Tablo 4.3.'deki "Patolojik Veri" kolonundaki her satıra karşılık gelecek şekilde etiketlenmiştir. Etiketleme işleminde kullanılan kategoriler "Alacağı Değerler" kolonunda belirtilmiştir.

Etiketleme işlemi sonucunda toplam 5 excel verisi üretilmiştir.

4.5 Veri Arttırımı

Çalışmamızda model eğitilmeye başlanmadan önce eğitim veri setinde veri artırma uygulanmıştır. Veri artırma işlemi için Keras kütüphanesine ait "ImageDataGenerator" sınıfı kullanılmıştır.

Veri artırma sırasında verilen parametreler ile birlikte yapılan işlemler;

- rotation_range: Rastgele olarak görüntüyü belirtilen açıda döndürme
- width_shift_range: Görüntüyü yatayda kaydırma
- height_shift_range: Görüntüyü dikeyde kaydırma
- zoom_range: Görüntüyü yakınlaştırma veya uzaklaştırma
- horizontal_flip: Görüntüyü yatayda yansıtma

4.6 Modelin Oluşturulması

Bu çalışmada VGG19 ve ResNet50 olmak üzere iki farklı CNN modeli kullanılarak tahminleme işlemi yapılmış, çıkan sonuçlar karşılaştırılarak yorumlanmıştır.

4.6.1 Evrişimsel Sinir Ağı (CNN) Mimarisi

Bu bölümde bilgisayarlı görü uygulamalarında başarılı sonuçlar üreten ve yaygın olarak kullanılan Evrişimli Sinir Ağı mimarisinden bahsedilecektir.

4.6.1.1 Evrişim Katmanı

Evrişim işlemi, bir filtre (kernel) matrisinin giriş verisi üzerinde kaydırılması ve elemanları çarpılarak toplanmasıdır. Bu işlem, verinin farklı alanlarında lokal özellikleri (örneğin, kenarlar, desenler) belirlemek için kullanılır. Evrişim katmanı, giriş verisini çeşitli filtrelerle tarar ve her bir filtre için bir özellik haritası oluşturur.

Evrişim katmanının temel amacı, verinin lokal özelliklerini çıkarmaktır. Evrişim işlemi, filtrelerin farklı özellikleri yakalayabilmesi için ağırlıklarının öğrenildiği bir süreçtir. Öğrenme süreci boyunca, filtrelerin özellikleri optimize edilir ve daha iyi bir özellik çıkarma yeteneği elde edilir.

Evrişim işleminde filtre matrisinin ağırlıkları, özellik tespiti veya öğrenme süreci sırasında otomatik olarak öğrenilir. Bu ağırlıklar, genellikle eğitim verileri üzerinde gerçekleştirilen eğitim (öğrenme) süreci boyunca optimizasyon algoritmaları kullanılarak ayarlanır.

Ağırlıkların belirlenmesi için genel adımlar; İnitializasyon, İleri Yayılma (Forward Propagation), Hata Hesaplaması, Geri Yayılma (Backpropagation), Optimizasyon Algoritmaları ve İterasyonlar şeklinde sıralanabilir.

Evrişim işlemi sonucunda elde edilen sonuç, son katman değilse bir sonraki katman için girdi olarak verilir. Eğer bu son katman ise çıktı görüntüsünü temsil eder [38].

Denklem 4.1'de görüldüğü gibi, filtre katsayıları (f), görüntüdeki eşit büyüklükteki pencerelerle (w) çarpılır ve toplamları alınarak hesaplanır. Sonuç olarak, ayırt edici üst düzey özelliklere dayalı yeni bir görüntü elde edilir [39][40].

$$w(x,y) * f(x,y) = \sum_{i=-a}^{a} \sum_{j=-b}^{b} w(i,j) f(x+i, y+j) \tag{4.1}$$

4.6.1.2 Havuzlama Katmanı

Havuzlama katmanı, evrişim işlemi sonucunda elde edilen özellik haritalarının boyutunu azaltmak, hesaplama yükünü hafifletmek ve aynı zamanda özelliklerin yatay veya dikey değişikliklere karşı daha dirençli hale gelmesini sağlamak için kullanılır. Havuzlama katmanı, evrişimli sinir ağlarının mimarisinde veri boyutunu azaltmak ve özelliklerin özetini çıkarmak amacıyla yer alır ve CNN'lerde sıkça kullanılan bir katmandır.

En yaygın kullanılan havuzlama yöntemleri, ortalama havuzlama (avgpooling), en yüksek havuzlama (max-pooling) ve toplam havuzlama (sum-pooling) yöntemleridir [41].

4.6.1.3 Tam Bağlı Katman

Tam bağlantılı katman, bir önceki katmandaki tüm nöronların çıkışları ile her bir nöronun çıkışı arasında tam bağlantıların olduğu bir yapıya sahiptir.

Tam bağlı katmanların temel özelliği, tüm girdi nöronlarının (veya nöron çıkışlarının) her bir çıktı nöronuna bağlı olmasıdır. Bu, her girdi nöronunun, katmanın her çıktı nöronuna bağlanmasını ve bu bağlantıların ağırlıklarının öğrenilmesini sağlar. Ağırlıklar, genellikle eğitim sırasında öğrenme algoritmaları kullanılarak belirlenir.

Tam bağlı katmanlar genellikle ağın sonlarında yer alır ve çeşitli görevler için kullanılır. Sınıflandırma problemlerinde, son tam bağlı katman genellikle sınıf etiketlerine karşılık gelen çıkış nöronlarına sahiptir. Regresyon problemlerinde, tek bir çıkış nöronu olabilir ve tahmin edilen değeri temsil edebilir. Bu katmanın yapısı, verilerdeki karmaşık ilişkileri yakalamak ve öğrenilen özelliklerle sonuç üretmek için kullanılır.

$$sof\,tmax(z)_j = \frac{e^{z_j}}{\sum_{k=1}^{k} e^{z_k}}; j = 1, ..., K \tag{4.2}$$

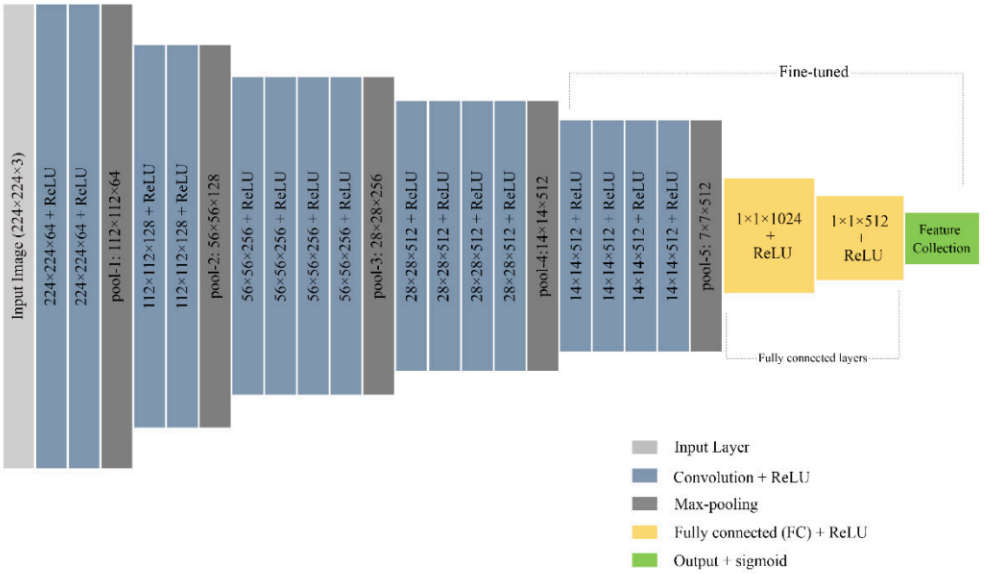
4.6.1.4 ReLU (Rectified Linear Unit) Aktivasyon İşlevi

ReLU, aktivasyon fonksiyonlarının bir türüdür ve özellikle derin öğrenme modellerinde sıkça kullanılan bir katmandır. ReLU katmanı, gelen sinyali belirli bir eşik değerine göre değiştirir ve pozitif değerleri olduğu gibi bırakırken negatif değerleri sıfıra eşitleyerek aktive eder.

$$ReLU(x) = \begin{cases} 0, & x \leq 0 \\ x, & x > 0 \end{cases} \tag{4.3}$$

Burada x, girdi sinyalini temsil eder. Eğer x pozitifse, fonksiyon x değerini çıktı olarak döndürür. Eğer x negatifse, fonksiyon sıfırı çıktı olarak döndürür.

4.6.2 VGG19



Şekil 4.4 VGG19 modeli [42]

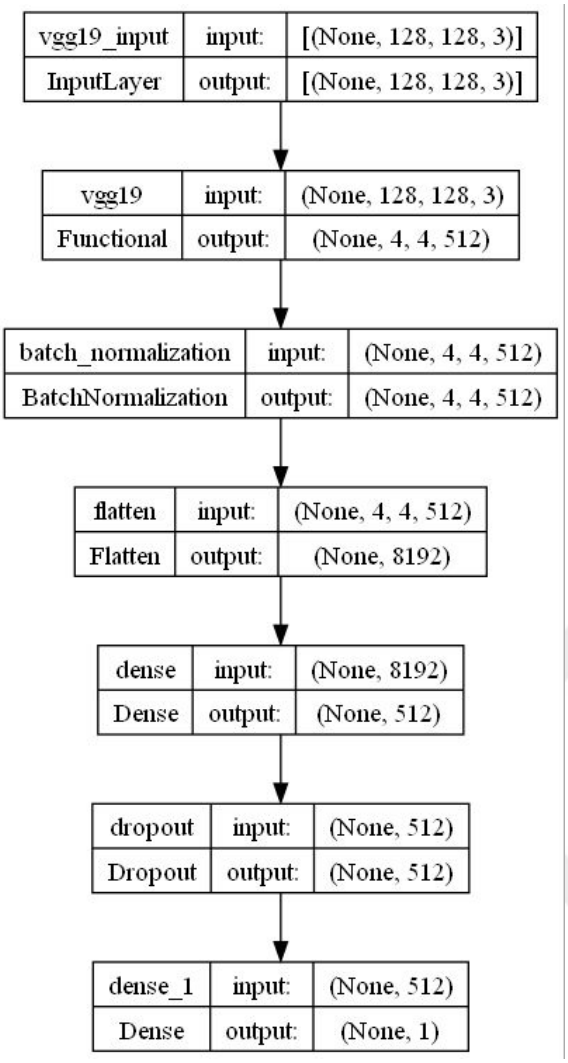
VGG19, Oxford Üniversitesi'nde geliştirilen VGG (Visual Geometry Group) ailesinin 19 katmanlı ve derin öğrenme alanında popüler bir üyesidir.

Bu çalışmada VGG19 modeline ek olarak Şekil 4.5'de göründüğü gibi BatchNormalization, Flatten, Dense, Dropout katmanları kullanılmıştır. Ek olarak modelde Adam (Adaptive Moment Estimation) optimizer kullanılmıştır ve epoch değeri 10 olarak belirlenmiştir.

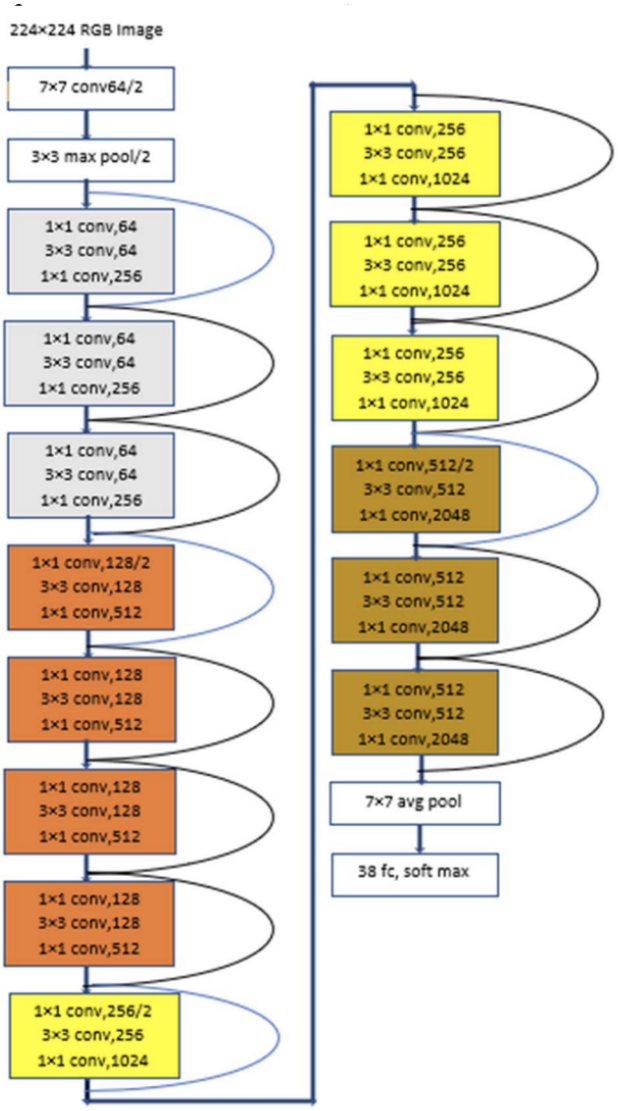
4.6.3 ResNet50

ResNet50, Microsoft Research tarafından geliştirilen ve 2015 yılında tanıtılan ResNet ailesinin 50 katmanlı ve derin öğrenme alanında popüler bir üyesidir.

Bu çalışmada ResNet50 modeline ek olarak Tablo 4.3'de göründüğü şekilde GlobalMaxPooling2D ve 4 adet Dense katmanı kullanılmıştır. Ek olarak modelde Adam



Şekil 4.5 Kullanılan VGG19 katmanları



Şekil 4.6 ResNet50 modeli [43]

(Adaptive Moment Estimation) optimizer 0.0001 olarak kullanılmıştır ve epoch değeri 10 olarak belirlenmiştir.

Tablo 4.4 ResNet50 özelleştirme katmanları

Katman	Çıktı
GlobalMaxPooling2D	(None, 2048)
Dense	(None, 1024)
Dense	(None, 1024)
Dense	(None, 512)
Dense	(None, 2)

Resnet, kısayol veya atlama bağlantısı, n katmanındaki n-2 katmanını hesaba katan evrişimli bir katmandır. Sezgi, sinir ağları çok derinleştiğinde çıktıdaki doğruluğun çok kararlı hale gelmesi ve artmaması gerçeğinden geliyor. Önceki katmandan kalıntıların enjekte edilmesi bu sorunun çözülmesine yardımcı olur. Bir rezidüel blok düşünelim, atlama bağlantısı kesildiğinde aşağıdaki denklemlere sahip oluruz:

$$z_j^{[i]} = \sum_{l=1}^{n_{i-1}} w_{j,l}^{[i]} a_l^{[i-1]} + b_j^{[i]} \rightarrow a_j^{[i]} =^{[i]} (z_j^{[i]}) \tag{4.4}$$

Atlama bağlantısının açık olduğu durumda elimizde:

$$z_j^{[i]} = \sum_{l=1}^{n_{i-1}} w_{j,l}^{[i]} a_l^{[i-1]} + b_j^{[i]} \rightarrow a_j^{[i]} =^{[i]} (z_j^{[i]} + a_j^{[i-2]}) \tag{4.5}$$

Aktivasyon fonksiyonunun doğru seçimi ve $^{[i]}$, $w^{[i]} = 0$, $b^{[i]} = 0$ ile şunu elde edebiliriz: $a^{[i]} = a^{[i-2]}$, artık rezidüel blok kimlik fonksiyonunu öğrenebilir ve bu nedenle sinir ağına zarar vermez. Genellikle $a^{[i]}$ ve $a^{[i-2]}$ aynı şekle sahip olmalı bu nedenle genellikle aynı evrişimi kullanırız. Değilse:

$$\rightarrow a^{[i]} =^{[i]} (z^{[i]} + W_s a^{[i-2]}) \tag{4.6}$$

$$dim(W_s) = [n^{[i]}, n^{[i-2]}] \tag{4.7}$$

Burada W, sab it bir tensör ya da öğrenilmiş bir tensör olabilir.

4.7 Modelin Değerlendirilmesi

Oluşturulan VGG19 ve ResNet50 modelleri ER, PR, HER2, Ki67 ve TNBC olacak şekilde 5 farklı patolojik prognostik faktör için kullanılmıştır.

Bu bölümde her patolojik prognostik faktör için oluşturulan karışıklık matrisi,

sınıflandırma modelleri için kullanılan ölçüler (kesinlik (precision), duyarlılık (recall) v.b) gibi metrikler ve kayıp(loss), doğruluk(accuracy) ve AUC (Area Under the Curve) değerlerine ait grafikler verilmiştir.

4.7.1 Değerlendirme Metrikleri

Derin öğrenme modelinin başarısı çeşitli faktörlere bağlıdır. Modelin başarısını etkileyen ana faktörler; veri kalitesi ve miktarı, veri dengelemesi, model mimari ve hiperparametre ayarları, öznitelik mühendisliği, eğitim süreci, modelin değerlendirilmesi şeklinde sıralanabilir. Derin öğrenme modellerinin değerlendirilmesi, modelin performansını anlamak, hataları tespit etmek ve iyileştirmeler yapmak için önemlidir. Bu bölümde derin öğrenme modelinin performansını değerlendirmek için kullanılan metrikler açıklanacaktır.

4.7.1.1 Karışıklık Matrisi (Confusion Matrix)

Karışıklık matrisi, sınıflandırma problemlerinde sıkça kullanılan, tahmin edilen değerlerin gerçek değerler ile kıyasının yapılabilmesini sağlayan, genellikle 2*2'lik bir tablo ile temsil edilen değerlendirme metriğidir. Çok sınıflı sınıflandırma problemlerinde sınıf sayısına bağlı olarak matrisin boyutu değişmektedir.

İkili sınıflandırma (binary classification) modelleri için 2*2lik karışıklık matrisi Tablo 4.5 ile gösterilmiştir.

Tablo 4.5 Karışıklık Matrisi

	Pozitif Gerçek Durum	**Negatif Gerçek Durum**
Pozitif Tahmin	Gerçek Pozitif (TP)	Yanlış Pozitif(FP)
Negatif Tahmin	Yanlış Nefatif(FN)	Gerçek Negatif(TN)

- Gerçek Pozitif (True Positive) (TP): Gerçeğin pozitif olması ve tahmininde pozitif olarak doğru bilmesi
- Yanlış Pozitif (False Positive) (FP): Gerçek değerin negatif olmasına rağmen tahmin değerinin pozitif olarak kabul etmesi
- Yanlış Negatif (False Negative) (FN): Gerçek değerin pozitif olmasına rağmen tahmin değerinin negatif olarak kabul etmesi
- Gerçek Negatif (True Negative) (TN): Gerçeğin negatif olması ve tahmininde bu negatifliği doğru bilmesi

4.7.1.2 Sensitivity (Hassaslık)

Sensitivity, gerçek pozitif örneklerin toplam gerçek pozitif örnekler üzerindeki oranını ifade eder. Aynı zamanda geri çağırma (recall) veya true positive rate (TPR) olarak da adlandırılır.

Yanlış negatifleri minimize etmeye odaklanır ve asıl pozitifleri kaçırmama riskini azaltır. Özellikle gerçek pozitifleri doğru şekilde tespit etmek ve hatalı negatifleri minimize etmek önemli olduğunda kullanışlı bir metriktir.

Denklem 4.8 ile hesaplanır.

$$Sensitivity = TP/(TP + FN) \tag{4.8}$$

Sensitivity değeri 0 ile 1 arasında olur ve yüksek değerler daha iyi bir performansı gösterir. Özellikle hastalık teşhisi gibi durumlarda yanlış negatiflerin riskini azaltmak için önemlidir.

4.7.1.3 Specificity (Özgüllük)

Specificity, gerçek negatif örneklerin toplam gerçek negatif örnekler üzerindeki oranını ifade eder. Aynı zamanda true negative rate (TNR) olarak da adlandırılır.

Yanlış pozitifleri minimize etmeye odaklanır ve yanlış alarm verme riskini azaltır. Bu metrik, özellikle yanlış pozitifleri en aza indirgemek ve gerçek negatifleri doğru şekilde tespit etmek önemli olduğunda kullanışlıdır.

Denklem 4.9 ile hesaplanır.

$$Specificity = TN/(TN + FP) \tag{4.9}$$

Specificity değeri 0 ile 1 arasında olur ve yüksek değerler daha iyi bir performansı gösterir. Specificity, özellikle yanlış pozitiflerin riskini azaltmak önemli olduğunda kullanılır.

4.7.1.4 Precision (Hassasiyet)

Precision, modelin pozitif olarak tahmin ettiği örneklerin gerçek pozitif örnekler üzerindeki oranını ifade eder.

Yanlış pozitifleri minimize etmeye odaklanır ve yanlış alarm verme riskini azaltır. Bu metrik, asıl pozitifleri doğru şekilde tespit etmek ve hatalı pozitifleri en aza indirmek

önemli olduğunda kullanışlıdır.

Denklem 4.10 ile hesaplanır.

$$Precision = TP/(TP + FP) \tag{4.10}$$

Precision değeri 0 ile 1 arasında olur ve yüksek değerler daha iyi bir performansı gösterir. Yüksek precision değeri, modelin pozitif olarak tahmin ettiği örneklerin gerçek pozitiflerle daha uyumlu olduğunu gösterir. Yanlış pozitifleri azaltmak ve modelin tahminlerinin güvenilirliğini artırmak için önemlidir.

4.7.1.5 Negative Predictive Value (Negatif Tahmin Değeri) (NPV)

Negative Predictive Value, gerçek negatif örneklerin toplam gerçek negatif örnekler üzerindeki oranını ifade eder.

NPV, yanlış negatifleri minimize etmeye odaklanır ve gerçek negatifleri doğru şekilde tespit etme yeteneğini ölçer. Özellikle gerçek negatifleri doğru şekilde belirlemek ve hatalı negatifleri en aza indirmek önemli olduğunda NPV kullanılır.

Denklem 4.11 ile hesaplanır.

$$NPV = TN/(TN + FN) \tag{4.11}$$

NPV değeri 0 ile 1 arasında olur ve yüksek değerler daha iyi bir performansı gösterir. Yüksek NPV değeri, modelin negatif olarak tahmin ettiği örneklerin gerçek negatiflerle daha uyumlu olduğunu gösterir. Özellikle yanlış negatifleri azaltmak ve negatif olarak tahmin edilen örneklerin gerçekten de negatif olduğunu doğrulamak önemli olduğunda kullanılır.

4.7.1.6 False Negative Rate (Yanlış Negatif Oranı) (FNR)

False Negative Rate, gerçek pozitif örneklerin toplam gerçek pozitif örnekler üzerindeki oranını ifade eder.

FNR, yanlış negatifleri ölçmeye odaklanır ve gerçek pozitifleri kaçırma riskini değerlendirir. Bu metrik, gerçek pozitifleri doğru şekilde tespit etme yeteneğini gösterir.

Denklem 4.12 ile hesaplanır.

$$FNR = FN/(FN + TP) \tag{4.12}$$

FNR değeri 0 ile 1 arasında olur ve düşük değerler daha iyi bir performansı gösterir. Düşük FNR değeri, modelin gerçek pozitifleri kaçırma riskini azalttığını gösterir. False Negative Rate, özellikle gerçek pozitifleri doğru şekilde belirleme ve yanlış negatifleri minimize etme önemli olduğunda kullanılır.

4.7.1.7 False Discovery Rate (Yanlış Keşif Oranı) (FDR)

False Discovery Rate,modelin pozitif olarak tahmin ettiği örneklerin içindeki yanlış pozitiforanını ifade eder.

FDR, yanlış pozitifleri minimize etmeye odaklanır ve yanlış alarm verme riskini değerlendirir. Bu metrik, pozitif olarak tahmin edilen örneklerin ne kadarının gerçekten de pozitif olduğunu ölçer.

Denklem 4.13 ile hesaplanır.

$$FDR = FP/(FP + TP) \tag{4.13}$$

FDR değeri 0 ile 1 arasında olur ve düşük değerler daha iyi bir performansı gösterir. Düşük FDR değeri, modelin yanlış pozitifleri minimize ettiğini ve pozitif olarak tahmin ettiği örneklerin çoğunun gerçekten de pozitif olduğunu gösterir. False Discovery Rate, özellikle yanlış pozitifleri en aza indirgeme ve pozitif olarak tahmin edilen örneklerin güvenilirliğini artırma önemli olduğunda kullanılır.

4.7.1.8 Accuracy (Doğruluk)

Accuracy, doğru şekilde sınıflandırılan örneklerin toplam örnekler üzerindeki oranını ifade eder.

Accuracy, modelin genel performansını ölçer ve doğru sınıflandırılan örneklerin yüzdesini gösterir. Bu metrik, sınıflandırma problemlerinde sıklıkla kullanılır.

Denklem 4.14 ile hesaplanır.

$$Accuracy = (TP + TN)/(TP + TN + FP + FN) \tag{4.14}$$

Accuracy değeri 0 ile 1 arasında olur ve yüksek değerler daha iyi bir performansı gösterir. Yüksek accuracy değeri, modelin doğru sınıflandırma yeteneğini yüksek oranda gösterir. Accuracy, dengeli veri setlerinde iyi çalışabilir, ancak dengesiz veri setlerinde yanıltıcı olabilir.

4.7.1.9 F1 skoru

F1 skoru, modelin hassasiyet (precision) ve geri çağırma (recall) metriklerini birleştirerek hesaplanır ve modelin sınıflandırma performansını değerlendirir.

F1 skoru, doğru sınıflandırılan pozitif örnekleriN ve yanlış sınıflandırılan pozitif örneklerin dengesini göz önünde bulundurur. Bu metrik, modelin hem yanlış pozitifleri hem de yanlış negatifleri minimize etme yeteneğini değerlendirir.

Denklem 4.15 ile hesaplanır.

$$F1 = 2 * (precision * recall)/(precision + recall) \tag{4.15}$$

F1 skoru değeri 0 ile 1 arasında olur ve yüksek değerler daha iyi bir performansı gösterir. Yüksek F1 skoru, modelin hem precision hem de recall değerlerini yüksek oranda gösterir. F1 skoru, özellikle dengesiz veri setlerinde, yanlış pozitif ve yanlış negatifleri dikkate alarak modelin performansını dengeli bir şekilde değerlendirmek için kullanışlıdır. Eğer veri setinde sınıflar arasında dengesizlik varsa ve hem yanlış pozitifleri hem de yanlış negatifleri minimize etmek önemliyse, F1 skoru daha uygun bir değerlendirme metriği olabilir.

4.7.1.10 Matthews Correlation Coefficient (Matthews Korelasyon Katsayısı (MCC)

MCC, modelin doğruluğunu, hassasiyetini ve geri çağırmasını tek bir değerde birleştirerek performansı ölçer.

Denklem 4.15 ile hesaplanır.

$$MCC = (TP * TN - FP * FN)/\sqrt{(TP + FP) * (TP + FN) * (TN + FP) * (TN + FN)} \tag{4.16}$$

MCC değeri, -1 ile 1 arasında olur. Yüksek pozitif MCC değerleri, modelin iyi bir

performans gösterdiğini, yüksek negatif MCC değerleri ise modelin düşük performans gösterdiğini gösterir. 0 değeri ise rastgele tahminlemenin olduğunu ifade eder.

MCC, dengesiz veri setlerinde ve nadir sınıfları olan sınıflandırma problemlerinde etkili bir metriktir. Yanlış pozitif ve yanlış negatiflerin etkilerini dikkate alarak modelin performansını değerlendirir.

4.7.1.11 Log Loss (Log Kaybı)

Log loss, tahmin edilen sınıf olasılıklarının gerçek etiketlere ne kadar iyi uyduğunu ölçer.

Log Loss, genellikle iki veya daha fazla sınıfın olduğu çok sınıflı sınıflandırma problemlerinde kullanılır. Bu metrik, sınıf olasılıklarını kullanarak gerçek etiketlerin olasılıklarını tahmin eder.

Denklem 4.17 ile hesaplanır.

$$LogLoss = -1/n * \sum (y * log(y_p) + (1-y) * log(1-y_p)) \tag{4.17}$$

- **n**, toplam örnek sayısı
- **y**, gerçek etiketler
- y_p, tahmin edilen sınıf olasılıkları

Log Loss, tahmin edilen olasılıkların gerçek etiketlere ne kadar yakın olduğunu ölçer. İyi bir modelde, gerçek etiketin olasılığı yüksek olan sınıflar için log loss değeri düşük olurken, gerçek etiketin olasılığı düşük olan sınıflar için log loss değeri yüksek olur. Log Loss, olasılıklara dayalı bir değerlendirme metriği olduğu için doğal olarak olasılıkların kalibrasyonu hakkında bilgi verir. Daha doğru olasılık tahminleri yapan bir model, daha düşük bir log loss değerine sahip olur.

4.7.1.12 Area Under the Curve (AUC)

AUC, Receiver Operating Characteristic (ROC) eğrisinin altında kalan alanı ifade eder.

AUC, modelin sınıflandırma performansını ölçer ve tahmin edilen sınıf olasılıklarının gerçek etiketlere ne kadar iyi uyduğunu değerlendirir. ROC eğrisi, farklı kesme noktaları (thresholds) kullanarak modelin hassasiyet (true positive rate) ve özgüllük (true negative rate) performansını gösterir.

AUC hesaplamak için aşağıdaki adımları izleyebiliriz:

1. Modelin tahminlerini ve gerçek etiketleri kullanarak TPR ve FPR değerlerini hesaplayın.

$$TPR = TP/(TP + FN) \tag{4.18}$$

$$FPR = FP/(FP + TN) \tag{4.19}$$

2. TPR ve FPR değerlerini sıralayın. TPR değerlerine göre sıralama yaparken, FPR değerlerini koruyun.

3. TPR ve FPR değerlerini bir grafikte çizin ve noktaları birleştirin. Bu ROC eğrisini oluşturur.

4. ROC eğrisinin altında kalan alanı hesaplayın. Bu, AUC değerini verir.

AUC, ROC eğrisinin altında kalan alanı ifade eder. AUC değeri 0 ile 1 arasında olur, ve yüksek değerler daha iyi bir performansı gösterir. Tamamen rastgele bir sınıflandırıcı AUC değeri 0.5'e sahip olurken, mükemmel bir sınıflandırıcı AUC değeri 1'e yaklaşır. AUC değeri, sınıflandırma problemlerinde dengesiz veri setleri veya nadir sınıfların olduğu durumlarda özellikle kullanışlıdır. Çünkü AUC, yanlış pozitiflerle yanlış negatifler arasındaki dengeyi göz önünde bulundurarak modelin performansını değerlendirir.

4.7.2 Patolojik Prognostik Faktörler

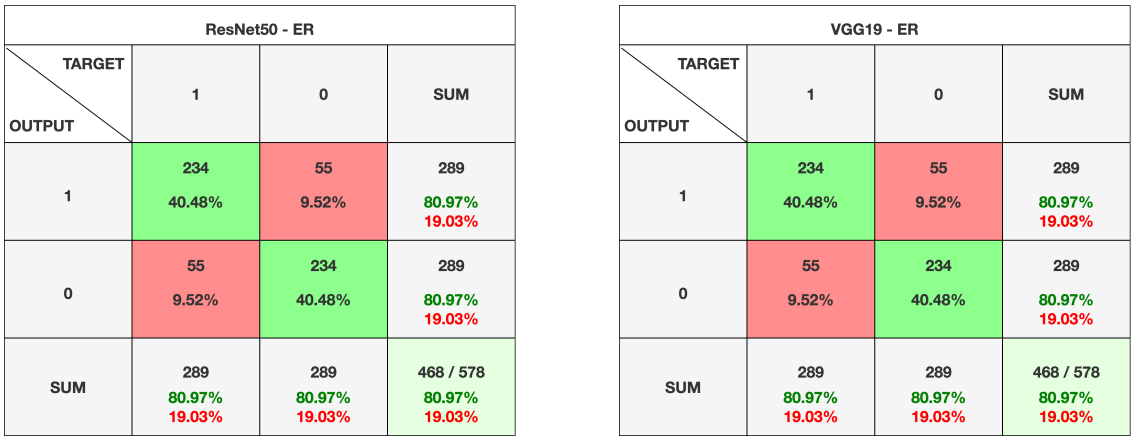
4.7.2.1 ER

ER (Östrojen reseptörü), meme kanseri hücrelerinde bulunan bir protein reseptörüdür. ER pozitif meme kanseri, kanser hücrelerinde ER'in bulunduğu anlamına gelir ve bu tür kanserler östrojen hormonuna bağımlıdır. ER negatif meme kanseri ise kanser hücrelerinde ER'in bulunmadığı veya düşük düzeyde bulunduğu anlamına gelir ve östrojen hormonuna bağımlı değildir.

ER durumu, meme kanserinin tedavi yaklaşımını ve prognozunu etkileyen önemli bir faktördür. ER pozitif meme kanseri hormonal tedaviye yanıt verebilirken, ER negatif meme kanseri genellikle diğer tedavi yöntemleri gerektirir.

ER için ResNet50 ile VGG19 kıyaslandığında ResNet50 daha iyi bir performans göstermiştir.

ResNet50:



(a) ResNet50 **(b)** VGG19

Şekil 4.7 ER - Karışıklık Matrisi

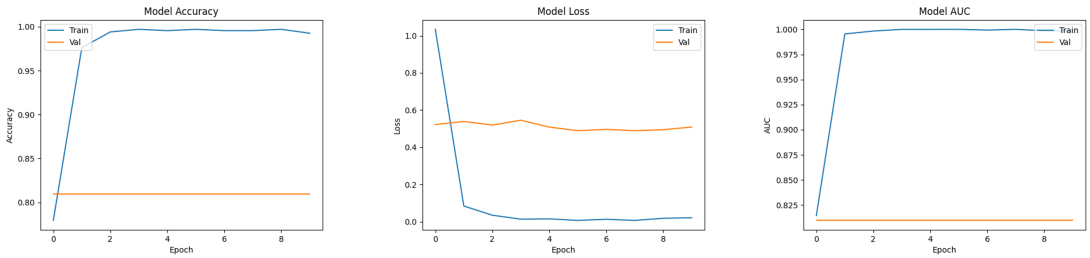
- Loss = 0.5086514353752136
- Test Accuracy = 0.8096885681152344
- Test AUC = 0.8096885681152344

VGG19:

- Loss = 0.6686006784439087
- Test Accuracy = 0.8096885681152344
- Test AUC = 0.8096885681152344

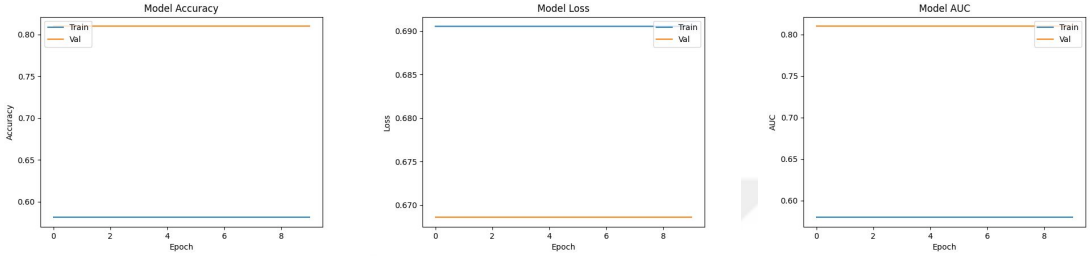
Tablo 4.6 ER - Değerlendirme Metrikleri

Measure	**ResNet50 - ER**	**VGG19 - ER**
Sensitivity	0.8097	0.8097
Specificity	0.8097	0.8097
Precision	0.8097	0.8097
Negative Predictive Value	0.8097	0.8097
False Positive Rate	0.1903	0.1903
False Discovery Rate	0.1903	0.1903
False Negative Rate	0.1903	0.1903
Accuracy	0.8097	0.8097
F1 Score	0.8097	0.8097
Matthews Correlation Coefficient	0.6194	0.6194



(a) Accuracy **(b)** Loss **(c)** AUC

Şekil 4.8 ER - ResNet50 - Değerlendirme Grafikleri



(a) Accuracy **(b)** Loss **(c)** AUC

Şekil 4.9 ER - VGG19s - Değerlendirme Grafikleri

4.7.2.2 PR

Progesteron reseptörü (PR) durumu, meme kanseri hücrelerinde progesteron reseptörünün varlığını veya yokluğunu belirtir. PR pozitif meme kanseri, kanser hücrelerinde PR'in bulunduğu anlamına gelir ve hormonal tedaviye yanıt verme olasılığı daha yüksektir. PR negatif meme kanseri ise kanser hücrelerinde PR'in bulunmadığı anlamına gelir ve hormonal tedaviye genellikle yanıt vermezler.

PR durumu, meme kanseri teşhisi ve tedavi planlamasında önemli bir faktördür ve östrojen reseptörü (ER) durumuyla birlikte değerlendirilir.

PR için ResNet50 ile VGG19 kıyaslandığında VGG19 daha iyi bir performans göstermiştir.

ResNet50:

- Loss = 0.7453312277793884
- Test Accuracy = 0.24221453070640564
- Test AUC = 0.24221456050872803

VGG19:

ResNet50 - PR			
TARGET / OUTPUT	1	0	SUM
1	218 37.72%	71 12.28%	289 75.43% 24.57%
0	71 12.28%	218 37.72%	289 75.43% 24.57%
SUM	289 75.43% 24.57%	289 75.43% 24.57%	436 / 578 75.43% 24.57%

(a) ResNet50

VGG19 - PR			
TARGET / OUTPUT	1	0	SUM
1	219 37.89%	70 12.11%	289 75.78% 24.22%
0	70 12.11%	219 37.89%	289 75.78% 24.22%
SUM	289 75.78% 24.22%	289 75.78% 24.22%	438 / 578 75.78% 24.22%

(b) VGG19

Şekil 4.10 PR - Karışıklık Matrisi

- Loss = 0.6803777813911438
- Test Accuracy = 0.75778543949127
- Test AUC = 0.757785439491272

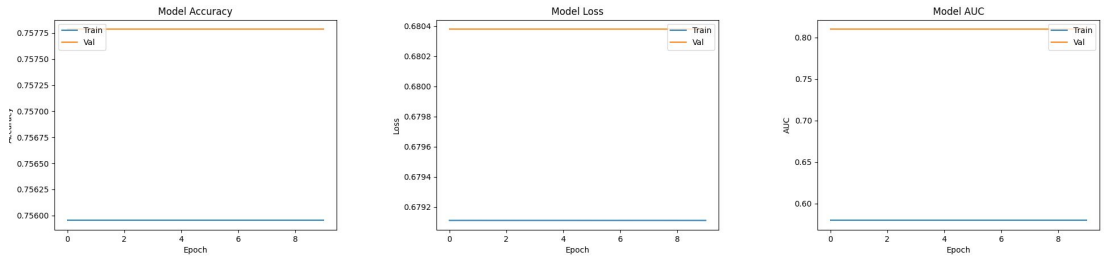
Tablo 4.7 PR - Değerlendirme Metrikleri

Measure	**ResNet50 - PR**	**VGG19 - PR**
Sensitivity	0.7543	0.7578
Specificity	0.7543	0.7578
Precision	0.7543	0.7578
Negative Predictive Value	0.7543	0.7578
False Positive Rate	0.2457	0.2422
False Discovery Rate	0.2457	0.2422
False Negative Rate	0.2457	0.2422
Accuracy	0.7543	0.7578
F1 Score	0.7543	0.7578
Matthews Correlation Coefficient	0.5087	0.5156

4.7.2.3 HER2

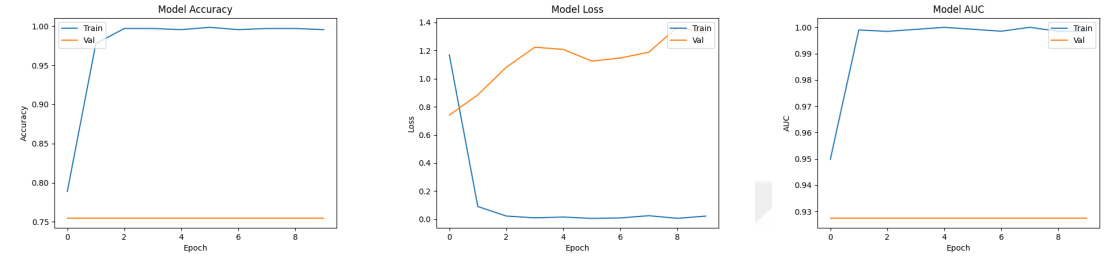
HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2), meme kanseri hücrelerinde aşırı miktarda bulunan bir protein olan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2'yi belirtir. HER2 pozitif meme kanseri, HER2 proteininin aşırı bulunduğu bir durumu ifade eder. Bu tip kanserler hızlı büyüyebilir ve yayılma eğiliminde olabilir ve diğer meme kanseri tiplerine göre daha agresif bir hastalık olarak kabul edilir [44].

HER2 durumu, meme kanserinin alt tipini ve tedavi planını belirlemek için önemli bir faktördür.



(a) accuracy **(b)** Loss **(c)** AUC

Şekil 4.11 PR - VGG19 - Değerlendirme Grafikleri



(a) accuracy **(b)** Loss **(c)** AUC

Şekil 4.12 PR - ResNet50 - Değerlendirme Grafikleri

HER2 için ResNet50 ile VGG19 kıyaslandığında ResNet50 daha iyi bir performans göstermiştir.

ResNet50 :

- Loss = 0.8562324643135071
- Test Accuracy = 0.7404844164848328
- Test AUC = 0.7404844760894775

VGG19:

- Loss = 0.6786128878593445
- Test Accuracy = 0.7370242476463318
- Test AUC = 0.7370242476463318

4.7.2.4 Ki67

Ki-67 proliferasyon indeksi, kanser hücrelerinin büyüme hızını ve çoğalma potansiyelini değerlendirmek için kullanılan bir ölçüttür. Bu indeks, meme kanseri gibi

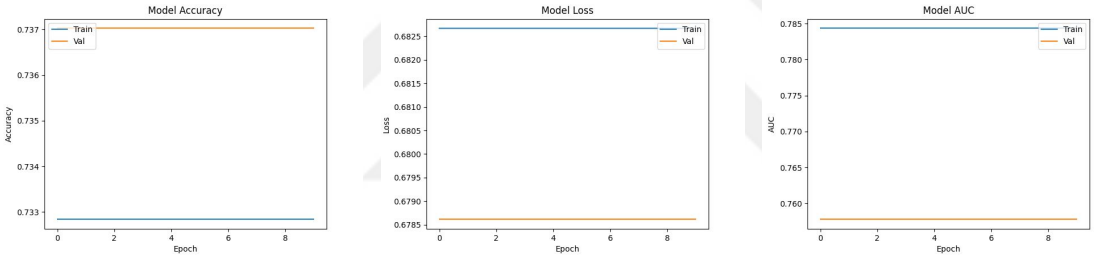
ResNet50 - HER2			
TARGET / OUTPUT	1	0	SUM
1	214 37.02%	75 12.98%	289 74.05% 25.95%
0	75 12.98%	214 37.02%	289 74.05% 25.95%
SUM	289 74.05% 25.95%	289 74.05% 25.95%	428 / 578 74.05% 25.95%

(a) ResNet50

VGG19 - HER2			
TARGET / OUTPUT	1	0	SUM
1	213 36.85%	76 13.15%	289 73.70% 26.30%
0	76 13.15%	213 36.85%	289 73.70% 26.30%
SUM	289 73.70% 26.30%	289 73.70% 26.30%	426 / 578 73.70% 26.30%

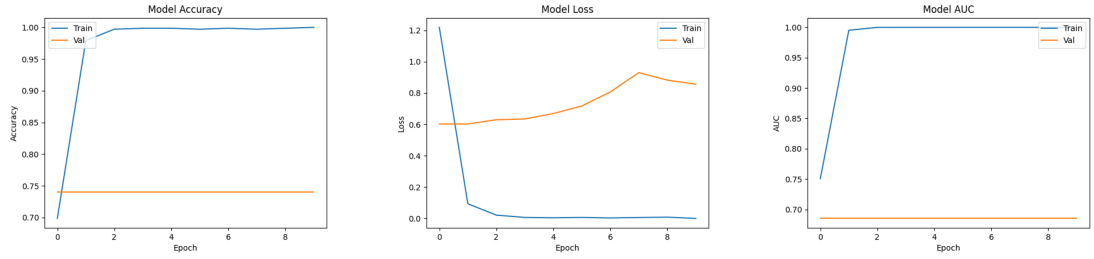
(b) VGG19

Şekil 4.13 HER2 - Karışıklık Matrisi



(a) accuracy **(b)** Loss **(c)** AUC

Şekil 4.14 HER2- VGG19 - Değerlendirme Grafikleri



(a) accuracy **(b)** Loss **(c)** AUC

Şekil 4.15 HER2 - ResNet50 - Değerlendirme Grafikleri

Tablo 4.8 HER2 - Değerlendirme Metrikleri

Measure	**ResNet50 - HER2**	**VGG19 - HER2**
Sensitivity	0.7405	0.7370
Specificity	0.7405	0.7370
Precision	0.7405	0.7370
Negative Predictive Value	0.7405	0.7370
False Positive Rate	0.2595	0.2630
False Discovery Rate	0.2595	0.2630
False Negative Rate	0.2595	0.2630
Accuracy	0.7405	0.7370
F1 Score	0.7405	0.7370
Matthews Correlation Coefficient	0.4810	0.4740

birçok kanser türünde kullanılır. Ki-67 proteininin yüzdesi olarak belirtilir ve yüksek değerler hızlı büyüyen ve yayılan kanser hücrelerini gösterirken, düşük değerler daha yavaş büyüyen kanser hücrelerini işaret eder.

Ki-67 proliferasyon indeksi, meme kanseri hastalarının tedavi planlamasında önemli bir faktördür ve diğer prognostik faktörler ve moleküler alt tiplerle birlikte değerlendirilir.

Ki-67 için ResNet50 ile VGG19 kıyaslandığında VGG19 daha iyi bir doğruluk değeri üretmiştir fakat ResNet50 için loss ve AUC metriği daha iyi performans göstermiştir.

ResNet50:

- Loss = 0.7616059184074402
- Test Accuracy = 0.6851211190223694
- Test AUC = 0.6851211190223694

VGG19:

- Loss = 0.6879676580429077
- Test Accuracy = 0.6885812878608704
- Test AUC = 0.6885813474655151

4.7.2.5 TNBC (Üçlü Negatif Meme Kanseri)

Üçlü negatif meme kanseri (TNBC), meme kanseri hücrelerinde östrojen reseptörü (ER), progesteron reseptörü (PR) ve HER2 proteininin negatif olduğu bir alt tiptir.

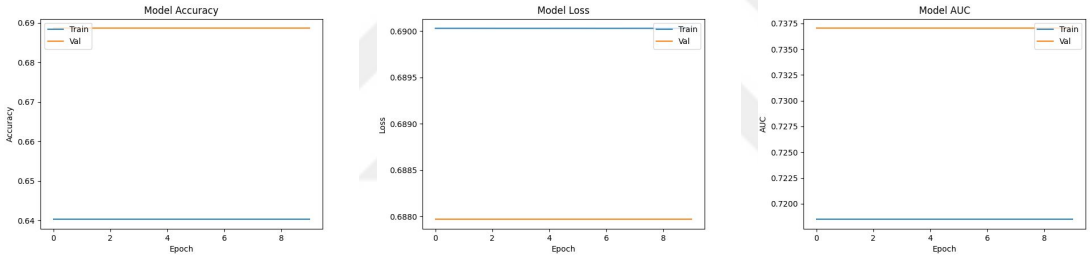
ResNet50 - Ki67			
TARGET / OUTPUT	1	0	SUM
1	198 34.26%	91 15.74%	289 68.51% 31.49%
0	91 15.74%	198 34.26%	289 68.51% 31.49%
SUM	289 68.51% 31.49%	289 68.51% 31.49%	396 / 578 68.51% 31.49%

(a) ResNet50

VGG19 - Ki67			
TARGET / OUTPUT	1	0	SUM
1	199 34.43%	90 15.57%	289 68.86% 31.14%
0	90 15.57%	199 34.43%	289 68.86% 31.14%
SUM	289 68.86% 31.14%	289 68.86% 31.14%	398 / 578 68.86% 31.14%

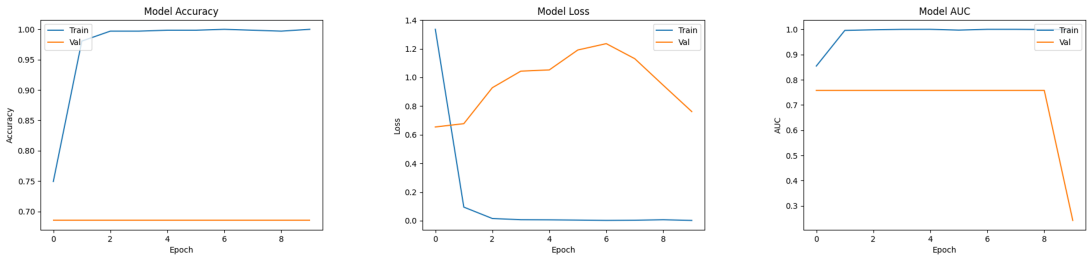
(b) VGG19

Şekil 4.16 Ki67 - Karışıklık Matrisi



(a) accuracy **(b)** Loss **(c)** AUC

Şekil 4.17 Ki67- VGG19 - Değerlendirme Grafikleri



(a) accuracy **(b)** Loss **(c)** AUC

Şekil 4.18 Ki67 - ResNet50 - Değerlendirme Grafikleri

Tablo 4.9 Ki67 - Değerlendirme Metrikleri

Measure	**ResNet50 - Ki67**	**VGG19 - Ki67**
Sensitivity	0.6851	0.6886
Specificity	0.6851	0.6886
Precision	0.6851	0.6886
Negative Predictive Value	0.6851	0.6886
False Positive Rate	0.3149	0.3114
False Discovery Rate	0.3149	0.3114
False Negative Rate	0.3149	0.3114
Accuracy	0.6851	0.6886
F1 Score	0.6851	0.6886
Matthews Correlation Coefficient	0.3702	0.3772

TNBC, meme kanserinin agresif bir formudur ve hormonal veya anti-HER2 tedavilere yanıt verme olasılığı düşüktür. TNBC genellikle hızlı büyür ve yayılma eğilimindedir.

Prognoz genellikle diğer meme kanseri alt tiplerine göre daha kötü olabilir, ancak her TNBC vakası bireysel olarak değerlendirilmelidir ve bazı hastalar tedaviye iyi yanıt verebilir.

TNBC için ResNet50 ile VGG19 kıyaslandığında ResNet50 daha iyi bir performans göstermiştir.

ResNet50 :

- Loss = 0.3558369278907776
- Test Accuracy = 0.9238754510879517
- Test AUC = 0.9238755106925964

VGG19 :

- Loss = 0.5527416467666626
- Test Accuracy = 0.9238754510879517
- Test AUC = 0.9238755106925964

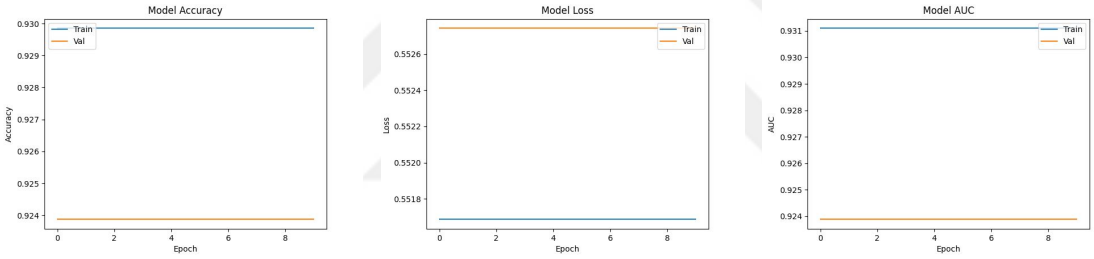
ResNet50 - TNBC			
TARGET / OUTPUT	1	0	SUM
1	276 47.02%	22 3.75%	298 92.62% 7.38%
0	22 3.75%	267 45.49%	289 92.39% 7.61%
SUM	298 92.62% 7.38%	289 92.39% 7.61%	543 / 587 92.50% 7.50%

(a) ResNet50

VGG19 - TNBC			
TARGET / OUTPUT	1	0	SUM
1	276 47.02%	22 3.75%	298 92.62% 7.38%
0	22 3.75%	267 45.49%	289 92.39% 7.61%
SUM	298 92.62% 7.38%	289 92.39% 7.61%	543 / 587 92.50% 7.50%

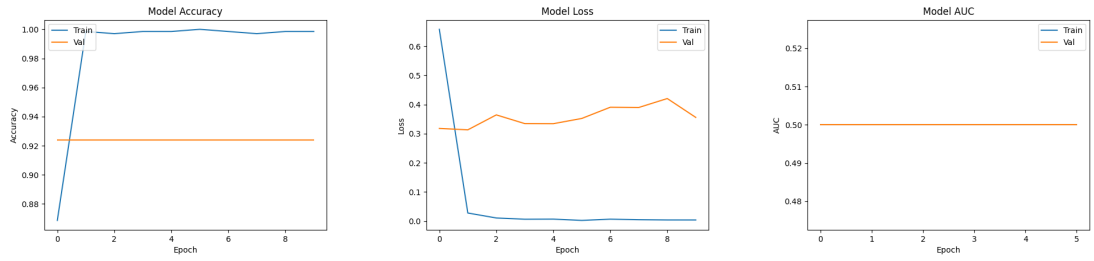
(b) VGG19

Şekil 4.19 TNBC - Karışıklık Matrisi



(a) accuracy **(b)** Loss **(c)** AUC

Şekil 4.20 TNBC - VGG19 - Değerlendirme Grafikleri



(a) accuracy **(b)** Loss **(c)** AUC

Şekil 4.21 TNBC - ResNet50 - Değerlendirme Grafikleri

Tablo 4.10 TNBC - Değerlendirme Metrikleri

Measure	**ResNet50 - TNBC**	**VGG19 - TNBC**
Sensitivity	0.9262	0.9262
Specificity	0.9262	0.9262
Precision	0.9262	0.9262
Negative Predictive Value	0.9262	0.9262
False Positive Rate	0.0738	0.0738
False Discovery Rate	0.0738	0.0738
False Negative Rate	0.0738	0.0738
Accuracy	0.9262	0.9262
F1 Score	0.9262	0.9262
Matthews Correlation Coefficient	0.8523	0.8523

5
SONUÇ VE ÖNERİLER

Meme kanseri kadınlar arasında görülen en sık kanser olup kansere bağlı ölümlerin önemli bir nedenidir. Bu nedenle tüm dünyada genel halk sağlığı sorunu olarak görülmektedir. Kanserin erken teşhisi için ulusal mamografi tarama proğramları geliştirilmiştir. Toplum tabanlı taramalarda çok fazla sayıda hastanın mamografi ve tomosentez görüntüleri elde edilmektedir. Aynı zamanda bu görüntülerin doğru ve etkin bir şekilde değerlendirilmesi önem kazanmaktadır.

Geliştirilmiş mamografi yöntemi olan tomosentez özellikle yoğun değerlendirmesi zor olan memelerde üç boyutlu ve kesitsel görüntüler sağlayarak kanseri erken tanımaya olanak sağlamaktadır. Bu görüntüleri değerlendirmek için radyolog doktorlarda ciddi bir deneyim ve tecrübe gerektirmekte, aynı zamanda yoğun zaman almaktadır. Mamografi ve 3D DBT gibi yöntemlerle elde edilen görüntülerin değerlendirilmesinde derin ögrenme gibi yapay zeka yöntemlerin kullanılması doktorların daha hızlı ve doğru karar almasına katkı sağlayabilir. Bu sayede sağlık hizmetlerinin etkinliği ve verimliliği iyileştirilebilir.

Bu retrospektif çalışmanın amacı, Tomosentez ile meme malign lezyonlarını karakterize etmek için bir derin öğrenme modelinin kullanılıp kullanılamayacağını tanımlamaktı.

Eğitim ve test setleri arasında histolojik derece, östrojen reseptörü (ER) durumu, progesteron reseptörü (PR) durumu, HER-2 durumu, Ki-67 proliferasyon indeksi veya üçlü negatif açısından anlamlı fark yoktu.

Sonuçlarımız, östrojen reseptörü (ER) durumunu karakterize etmek ve üçlü negatif meme kanserlerini (TNBC) ayırt etmek için iyi bir performans gösterdi.

Tümörlerin karakterizasyonu, en iyi yönetimi tanımlamak ve farklı terapötikleri seçmek için esastır. Derin öğrenme ile yapılan analiz, tüm tümörün ve tespit edilen her lezyonun hızlı ve invaziv olmayan bir şekilde çalışılmasına olanak tanır. Bu model, sanal bir biyopsi görevi görebilir ve ayrıca radyologların biyopsilerini ilgi alanlarına

göre hedeflemesine yardımcı olabilir. Tomosentez ve derin öğrenme ile ilgili önceki çalışmalar, meme kitlelerini iyi huylu veya kötü huylu olarak sınıflandırmak için CAD (Domputer-Aided Design) sistemlerinin geliştirilmesine odaklanmıştır.

Çalışmamızın birkaç kısıtlılığı vardır. İlk olarak, derin öğrenme analizi için nispeten az sayıda hastayla tek merkezli retrospektif bir çalışmadır. Bu sınırlamanın üstesinden gelmek için ince ayar ile veri artırma ve transfer öğrenmeyi kullanılabilir.

KAYNAKÇA

[1] Y. Zhang, X. Wang, H. Blanton, G. Liang, X. Xing, N. Jacobs, "2d convolutional neural networks for 3d digital breast tomosynthesis classification," in *2019 IEEE International Conference on Bioinformatics and Biomedicine (BIBM)*, 2019, pp. 1013–1017. DOI: 10.1109/BIBM47256.2019.8983097.

[2] M. Buda *et al.*, "A Data Set and Deep Learning Algorithm for the Detection of Masses and Architectural Distortions in Digital Breast Tomosynthesis Images," *JAMA Network Open*, vol. 4, no. 8, e2119100–e2119100, Aug. 2021, ISSN: 2574-3805. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.19100. eprint: https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/articlepdf/2783046/buda_2021_oi_210568_1628278929.17056.pdf. [Online]. Available: https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.19100.

[3] R. Ricciardi *et al.*, "A deep learning classifier for digital breast tomosynthesis," *Physica Medica*, vol. 83, pp. 184–193, 2021, ISSN: 1120-1797. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2021.03.021. [Online]. Available: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S112017972100137X.

[4] S. Singh *et al.*, "Adaptation of a deep learning malignancy model from full-field digital mammography to digital breast tomosynthesis," in *Medical Imaging 2020: Computer-Aided Diagnosis*, H. K. Hahn, M. A. Mazurowski, Eds., International Society for Optics and Photonics, vol. 11314, SPIE, 2020, p. 1 131 406. DOI: 10.1117/12.2549923. [Online]. Available: https://doi.org/10.1117/12.2549923.

[5] N. A. Harron, N. F. Osman, S. N. Sulaiman, N. K. A. Karim, A. P. Ismail, Z. H. C. Soh, "An ımage denoising model using deep learning for digital breast tomosynthesis ımages," in *2022 IEEE 13th Control and System Graduate Research Colloquium (ICSGRC)*, 2022, pp. 1–6. DOI: 10.1109/ICSGRC55096.2022.9845152.

[6] V. Bevilacqua, A. Brunetti, A. Guerriero, G. F. Trotta, M. Telegrafo, M. Moschetta, "A performance comparison between shallow and deeper neural networks supervised classification of tomosynthesis breast lesions images," *Cognitive Systems Research*, vol. 53, pp. 3–19, 2019, Advanced Intelligent Computing, ISSN: 1389-0417. DOI: https://doi.org/10.1016/j.cogsys.2018.04.011. [Online]. Available: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1389041717302954.

[7] R. K. Samala, H.-P. Chan, L. Hadjiiski, M. A. Helvie, C. D. Richter, K. H. Cha, "Breast cancer diagnosis in digital breast tomosynthesis: Effects of training sample size on multi-stage transfer learning using deep neural nets," *IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol. 38, no. 3, pp. 686–696, 2019. DOI: 10.1109/TMI.2018.2870343.

[8] X. Zhang *et al.*, "Classification of whole mammogram and tomosynthesis ımages using deep convolutional neural networks," *IEEE Transactions on NanoBioscience*, vol. 17, no. 3, pp. 237–242, 2018. DOI: 10.1109/TNB.2018.2845103.

[9] D. Shimokawa *et al.*, "Deep learning model for breast cancer diagnosis based on bilateral asymmetrical detection (bilad) in digital breast tomosynthesis images," *Radiological Physics and Technology*, vol. 16, pp. 20–27, 2023, ISSN: 1865-0341. DOI: https://doi.org/10.1007/s12194-022-00686-y. [Online]. Available: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S112017972100137X.

[10] D. Shimokawa *et al.*, "Deep learning model for predicting the presence of stromal invasion of breast cancer on digital breast tomosynthesis," 2022.

[11] L. Ahmed, M. M. Iqbal, H. Aldabbas, S. Khalid, Y. Saleem, S. Saeed, "Images data practices for semantic segmentation of breast cancer using deep neural network," *Journal of Ambient Intelligence and Humanized Computing*, pp. 1–17, 2020.

[12] A. M. A. El-Shazli, S. M. Youssef, A. H. Soliman, "Intelligent computer-aided model for efficient diagnosis of digital breast tomosynthesis 3d ımaging using deep learning," *Applied Sciences*, vol. 12, no. 11, p. 5736, 2022.

[13] S. Vedantham, A. Karellas, G. R. Vijayaraghavan, D. B. Kopans, "Digital breast tomosynthesis: State of the art," *Radiology*, vol. 277, no. 3, pp. 663–684, 2015.

[14] R. J. Hooley, M. A. Durand, L. E. Philpotts, "Advances in digital breast tomosynthesis," *American Journal of Roentgenology*, vol. 208, no. 2, pp. 256–266, 2017.

[15] M. A. Helvie, "Digital mammography imaging: Breast tomosynthesis and advanced applications," *Radiologic Clinics*, vol. 48, no. 5, pp. 917–929, 2010.

[16] I. Sechopoulos, J. Teuwen, R. Mann, "Artificial intelligence for breast cancer detection in mammography and digital breast tomosynthesis: State of the art," in *Seminars in cancer biology*, Elsevier, vol. 72, 2021, pp. 214–225.

[17] P. Skaane *et al.*, "Comparison of digital mammography alone and digital mammography plus tomosynthesis in a population-based screening program," *Radiology*, vol. 267, no. 1, pp. 47–56, 2013.

[18] J. H. Kleinknecht, A. I. Ciurea, C. A. Ciortea, "Pros and cons for breast cancer screening with tomosynthesis–a review of the literature," *Medicine and Pharmacy Reports*, vol. 93, no. 4, p. 335, 2020.

[19] I. Sechopoulos, "A review of breast tomosynthesis. part ı. the image acquisition process," *Medical physics*, vol. 40, no. 1, p. 014 301, 2013.

[20] T. Nguyen *et al.*, "Overview of digital breast tomosynthesis: Clinical cases, benefits and disadvantages," *Diagnostic and interventional imaging*, vol. 96, no. 9, pp. 843–859, 2015.

[21] R. A. R. El Bakry, "Breast tomosynthesis: A diagnostic addition to screening digital mammography," *The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine*, vol. 49, no. 2, pp. 529–535, 2018.

[22] M. T. Lu, A. Ivanov, T. Mayrhofer, A. Hosny, H. J. Aerts, U. Hoffmann, "Deep learning to assess long-term mortality from chest radiographs," *JAMA network open*, vol. 2, no. 7, e197416–e197416, 2019.

[23] B. Zhao, X. Zhang, H. Li, Z. Yang, "Intelligent fault diagnosis of rolling bearings based on normalized cnn considering data imbalance and variable working conditions," *Knowledge-Based Systems*, vol. 199, p. 105 971, 2020.

[24] J. P. Usuga-Cadavid, S. Lamouri, B. Grabot, A. Fortin, "Using deep learning to value free-form text data for predictive maintenance," *International Journal of Production Research*, vol. 60, no. 14, pp. 4548–4575, 2022.

[25] J. Schwenzow, J. Hartmann, A. Schikowsky, M. Heitmann, "Understanding videos at scale: How to extract insights for business research," *Journal of Business Research*, vol. 123, pp. 367–379, 2021.

[26] Y. LeCun, Y. Bengio, G. Hinton, "Deep learning," *nature*, vol. 521, no. 7553, pp. 436–444, 2015.

[27] I. H. Sarker, "Deep learning: A comprehensive overview on techniques, taxonomy, applications and research directions," *SN Computer Science*, vol. 2, no. 6, p. 420, 2021.

[28] S. Hochreiter, J. Schmidhuber, "Long short-term memory," *Neural computation*, vol. 9, no. 8, pp. 1735–1780, 1997.

[29] R. M. Alguliyev, R. M. Aliguliyev, F. J. Abdullayeva, "The improved lstm and cnn models for ddos attacks prediction in social media," *International Journal of Cyber Warfare and Terrorism (IJCWT)*, vol. 9, no. 1, pp. 1–18, 2019.

[30] R. Salakhutdinov, G. Hinton, "Deep boltzmann machines," in *Proceedings of the Twelth International Conference on Artificial Intelligence and Statistics*, D. van Dyk, M. Welling, Eds., ser. Proceedings of Machine Learning Research, vol. 5, Hilton Clearwater Beach Resort, Clearwater Beach, Florida USA: PMLR, 16–18 Apr 2009, pp. 448–455. [Online]. Available: `https://proceedings.mlr.press/v5/salakhutdinov09a.html`.

[31] G. E. Hinton, S. Osindero, Y.-W. Teh, "A fast learning algorithm for deep belief nets," *Neural computation*, vol. 18, no. 7, pp. 1527–1554, 2006.

[32] R. Salakhutdinov, H. Larochelle, "Efficient learning of deep boltzmann machines," in *Proceedings of the thirteenth international conference on artificial intelligence and statistics*, JMLR Workshop and Conference Proceedings, 2010, pp. 693–700.

[33] R. Salakhutdinov, I. Murray, "On the quantitative analysis of deep belief networks," in *Proceedings of the 25th international conference on Machine learning*, 2008, pp. 872–879.

[34] Y. Bengio *et al.*, "Learning deep architectures for ai," *Foundations and trends® in Machine Learning*, vol. 2, no. 1, pp. 1–127, 2009.

[35] M. Zorzi, A. Testolin, I. P. Stoianov, "Modeling language and cognition with deep unsupervised learning: A tutorial overview," *Frontiers in psychology*, vol. 4, p. 515, 2013.

[36] D. L. Monticciolo *et al.*, "Breast cancer screening recommendations inclusive of all women at average risk: Update from the acr and society of breast ımaging," *Journal of the American College of Radiology*, vol. 18, no. 9, pp. 1280–1288, 2021.

[37] F. Okur, "Meme kanseri risk faktörlerine sahip olma durumu ile mamografi çektirme davranışı arasındaki ilişki: Retrospektif değerlendirme," M.S. thesis, Adnan Menderes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2015.

[38] F. BOZKURT, M. YAĞANOĞLU, "Derin evrişimli sinir ağları kullanarak akciğer x-ray görüntülerinden covıd-19 tespiti," *Veri Bilimi*, vol. 4, no. 2, pp. 1–8, 2021.

[39] L. C. V. Meunier, D. A. Chandy, "Design of convolution neural network for facial emotion recognition," in *2019 2nd International Conference on Signal Processing and Communication (ICSPC)*, IEEE, 2019, pp. 376–379.

[40] M. Umer, I. Ashraf, S. Ullah, A. Mehmood, G. S. Choi, "Covınet: A convolutional neural network approach for predicting covıd-19 from chest x-ray images," *Journal of Ambient Intelligence and Humanized Computing*, pp. 1–13, 2022.

[41] M. Paoletti, J. Haut, J. Plaza, A. Plaza, "Deep learning classifiers for hyperspectral imaging: A review," *ISPRS Journal of Photogrammetry and Remote Sensing*, vol. 158, pp. 279–317, 2019.

[42] R. Mostafiz, M. M. Rahman, A. K. Islam, S. Belkasim, "Focal liver lesion detection in ultrasound image using deep feature fusions and super resolution," *Machine Learning and Knowledge Extraction*, vol. 2, no. 3, p. 10, 2020.

[43] I. Z. Mukti, D. Biswas, "Transfer learning based plant diseases detection using resnet50," in *2019 4th International conference on electrical information and communication technology (EICT)*, IEEE, 2019, pp. 1–6.

[44] S. H. Giordano *et al.*, "Systemic therapy for advanced human epidermal growth factor receptor 2–positive breast cancer: Asco guideline update," *Journal of Clinical Oncology*, vol. 40, no. 23, pp. 2612–2635, 2022.

TEZDEN ÜRETİLMİŞ YAYINLAR

Makale

1. (Kabul Edildi: 06.07.2023) Aydıngöz, E. & Bal, M. (2023). Tomosentez Görüntüleri ile Yapılan Derin Öğrenme Çalışmalarında Kullanılan Görüntü Ön İşleme Yöntemleri Üzerine Bir Literatür Araştırması. European Journal of Science and Technology (DOI: 10.31590/ejosat.1312965)