

Tübitak 2242
Üniversite Öğrencileri Araştırma Projesi
2022

Projenin Tam Başlığı

TCGA verileri kullanılarak Akciğer Kanseri Tiplerinin
Histopatoloji İmajlarının Denetimsiz Sınıflandırılması
İçin Klinik Destek Mobil Uygulama Geliştirilmesi

Proje Kategorisi - Tematik Alanı

Sağlık - Sağlık ve Biyomedikal Cihaz Teknolojileri

Anahtar Kelimeler

Akciğer Kanseri, Histopatoloji, Mobil Uygulama, Medikal Enformatik, Yapay Zeka

İçindekiler

Özet	3
Giriş	5
Projenin Amacı ve Önemi	6
Projenin İçerdiği Yenilik (Özgünlük) Unsuru	6
Projenin İlgili Olduğu Teknolojik Alan(lar)ı	7
Yöntem ve Teknikler	7
Verilerin Toplanması	7
Açık Kaynaklı Makine Öğrenimi Kütüphaneleri Kullanılarak Yapay Zeka Modelinin Eğitilmesi	7
Mobil Aplikasyon Arayüzü Tasarımı	8
Öğrenme Mekanizmasının Test Edilmesi ve Geri Bildirim Alınması	8
Uygulamanın Yaygınlaştırılması	8
Proje İş-Zaman Çizelgesi	9
Bulgular	9
Sonuç ve Tartışma	10
Kaynaklar	11

Özet

Sıklığı son 20 yıldır dikkat çekici şekilde artan akciğer kanseri pek çok kişinin hayatını tehdit ediyor. Akciğer kanserinin görülme sıklığındaki artışın nedenleri arasında ise başta sigara tüketimi olmak üzere, çevre kirliliği ve havadaki kanserojenler yer alıyor. Akciğer kanserine erken tanı konulduğunda tam tedavi başarısı yüzde 85-90 gibi oldukça yüksek bir oranda seyrediyor. Ancak belirtilerin hasta tarafından önemsenmemesi ve hastalığın sinsi seyretmesi nedeniyle akciğer kanserinin fark edilmesi genellikle ileri evrelerde gerçekleşiyor. Bu nedenle erken tanı için özellikle sigara içen ve 50 yaş üzerinde olan kişilerin yıllık akciğer tarama programlarına katılmaları, inatçı öksürük ve balgamda kan görülmesi gibi durumlarda ise zaman kaybetmeden mutlaka bir hekime başvurmaları gerekiyor.

Akciğer kanseri, normal akciğer hücrelerinin kontrol dışı çoğalarak akciğer içinde tümör oluşturması durumudur.[1] Akciğer kanseri (hem küçük hücreli hem de küçük hücreli olmayan) hem erkeklerde hem de kadınlarda en yaygın ikinci kanserdir.[2] Akciğer kanseri Küçük Hücreli Akciğer Kanseri (SCLC) ve Küçük Hücreli Olmayan Akciğer Kanseri (NSCLC) olarak iki ana sınıfa ayrılır. NSCLC tipi akciğer kanseri, akciğer kanserlerinin yaklaşık %80-85'ini oluşturur.[3] Araştırmamız sırasında kullanacağımız veri setinde yer alacak olan tipler ise Akciğer Adenokarsinomu (LUAD) ve Akciğer Skuamöz Hücreli Karsinomu (LUSC) tipleri.

Patoloji uzmanlarının, yapılan test sonucunda hastada akciğer kanserinin hangi alt tipi bulunduğu dair yorumu tedavi planlamasında önem arz etmektedir. Bazı vakalarda, patoloji uzmanları test sonucu hakkında kesin bir tanı koymakta zorlanabilmektedirler ve diğer ekip arkadaşları ile ortak bir karara varma yolunu tercih edebilmektedirler. Böyle durumlarda, geliştirecek olduğumuz klinik destek mobil aplikasyonu sayesinde dijital ortama aktarılmış olan doku imajları makine öğrenmesi metotlarıyla analizi edilecek ve patoloji uzmanına tanı koymasında yardımcı olunacaktır. Halihazırda klinikte halka açık akciğer kanseri histopatolojik görüntüleriyle eğitilmiş ve klinisyenin kendi mobil telefonunu kullanarak karar desteği alabileceği bir mobil uygulamanın mevcut olmaması önerimizin en özgün yönüdür.

1. Giriş

Dünyadaki tüm kanserlerin yüzde 12,9'unu akciğer kanseri oluşturuyor. Yeni olgu sayısı ise yıllık 1,8 milyonda seyrediyor. Ülkemizde de her yıl 30-40 bin kişiye yeni tanı konulacağı öngörülmüyor. Kanser türlerine bağlı ölümlerde her 5 kanser hastasından biri akciğer kanseri sebebiyle hayatını kaybediyor. Bu kanser türünün görülme sıklığı tüm kanserler arasında erkeklerde ilk sırada, kadınlarda ise ilk 5 içinde yer alıyor. Ülkemizde akciğer kanserinin kadınlarda görülme sıklığı yüz binde 10 iken erkeklerde bu sayı 75'e yükseliyor. Bunun nedeni ise erkeklerde sigara içme oranlarının yüksek olması, endüstriyel işlerde daha fazla çalışmaları ve stres.[4]

LUAD (adenokarsinoma)ve LUSC (skuamoz hücreli) akciğer kanseri hastalarının klinikte tedavisi birden çok klinisyen tarafından yönetilen bir süreçtir. Genelde hastanın şikayetiyle ulaştığı Göğüs Hastalıkları uzmanı hastayı Radyoloji Uzmanına sevk ve sonrasında cerrahi müdahale için Genel Cerrahi uzmanına sevk ile teşhis süreci başlar. Genel Cerrahi uzmanının Patoloji uzmanı tarafından konulan teşhis ile beraber hastayı Tıbbi Onkoloji uzmanına yönlendirmesiyle de tedavi süreci başlar.

Akciğer kanserinde patoloji sonucuna göre hangi akciğer kanseri alt tipinde (LUAD, LUSC) tedavi yürütüleceği belirlendiği için Patoloji uzmanının teşhisi tedavide kritik bir aşamadır. Bu birden çok klinisyenin yürüttüğü süreçte insan hatalarının en aza indirilmesi için Patoloji uzmanlarının teşhiste tereddüt duyduğu noktalarda kolay erişimle destek alabileceği klinik destek yazılımları kanser hastasının geri kalan tedavi sürecinin doğru planlanması açısından kritik önem taşımaktadır.

Patoloji, hastalık bilimi anlamına gelen bir tıp dalıdır. Dokularda ya da hücrelerde meydana gelen hastalıklar, patologların özel olarak istediği testler yardımıyla tespit edilmeye çalışılır. Bu testlerin amacı genel olarak herhangi bir kanserin teşhisi ya da kanserin evresini belirlemede kullanılır. Her alanda olabileceği gibi, hastadan alınan numuneler bazen tamamen doğru olarak analiz edilemeyebilir. Patoloji raporlarında meydana gelebilecek olan yanıltıcı ifadeler eksik bir tedaviye, hatta yanlış bir tedaviye sebebiyet verebilir. Patolojik inceleme sonucunda genellikle hastalığın kesin tanısı konabilmektedir ancak birden fazla hastalığa ait ortak bulguların bir arada bulunduğu olgularda ya da herhangi bir hastalığa özgü bulguların bulunmayıp özgün olmayan değişikliklerin bulunduğu durumlarda tam olarak tanı konulamayabilir. Bu ve benzeri durumlara engel olmak adına geliştireceğimiz mobil uygulama kullanıcı dostu ve taşınabilirliği ile beraber Patoloji uzmanlarına karar verirken yardımcı olması amaçlanmıştır.

1.1. Projenin Amacı ve Önemi

Günümüzde Akciğer kanserinde erken tanı ile ilgili çalışmalar yoğun olarak devam etmektedir. Bugüne kadar yararı kesin olarak kanıtlanmış, yaşam süresini uzattığı gösterilmiş bir tarama yöntemi yoktur. Akciğer kanserinin belirtilerini bilmek ve bu belirtiler varsa, hemen doktora başvurmak önemlidir. Bu noktada yükün büyük bir kısmı Patoloji uzmanlarına kalmaktadır. Değerlendirme aşamasında, Patoloji uzmanlarının ikinci bir görüşe ihtiyaç duyduğu durumlar oluşabilmektedir. Bu ihtiyaca yönelik, araştırmamızda, patoloji uzmanlarının tanı koymakta zorlandığı durumlarda onlara karar-destek mekanizması (ikinci bir görüş) sağlamak ve her uzmanın eşit şartlarda kolaylıkla kullanabileceği bir mobil uygulama oluşturmak amaçlanmaktadır.

1.2. Projenin İçerdiği Yenilik (Özgünlük) Unsuru

Akciğer kanserinde patoloji sonucuna göre hangi akciğer kanseri alt tipinde (LUAD LUSC) tedavi yürütüleceği belirlendiği için Patoloji uzmanının teşhisi tedavide kritik bir aşamadır. Literatürde mikroskopik patoloji görüntü özellikleriyle LUAD ve LUSC -adenokarsinoma ya da skuamoz hücreli- akciğer kanseri prognozunu tahmin eden çalışma[5] mevcut olsa da akciğer kanseri alt tiplerini belirlemeye yardımcı Patoloji uzmanları için mobil bir karar destek uygulaması mevcut olmaması önerimizin özgün yönüdür.

Bu alanda yapılmış araştırmalara örnek vermek gerekirse

- An annotation-free whole-slide training approach to pathological classification of lung cancer types using deep learning[6]
- Lung Cancer: Understanding Its Molecular Pathology and the 2015 WHO Classification[7]

Bu alanda yapılmış birçok araştırma, geliştirilmiş yapay zeka modeli bulunması araştırma konumuzun gerekliliğini kanıtlamakla birlikte; bunların uzmanların kendi cihazlarına yükleyeceği bir mobil arayüzü haline dönüştürülerek histopatoloji resimlerini sınıflandırmak için patoloji uzmanlarının kullanımına sunulmamış olması araştırmamızı özgün kılmaktadır.

1.3. Projenin İlgili Olduğu Teknolojik Alan(lar)ı

Bu projede, akciğer kanserinin skuamöz hücre karsinoması ve adenokarsionum histopatoloji imajlarından oluşan bir model eğitebilmek için derin öğrenme teknolojileri ile geliştirilmiş keras ve tensorflow kütüphaneleri kullanılmıştır. Derin öğrenme teknolojisinin yanı sıra, mobil uygulama geliştirme teknolojilerinden biri olan android studio dan yararlanılmıştır. Tüm bu teknolojiler, proje geliştirme süreci boyunca TCGA platformundaki güncel bilimsel verilere dayanarak kullanılmıştır.

2. Yöntem ve Teknikler

Projemiz 2209A kabulü almış olup 2209A proje yürütücüsü olan MSKU Bilgisayar Mühendisliği öğrencisi Fatih Saraçoğlu tarafından arayüz tasarımları ve proje iş akışları tasarlanmıştır. Fatih Saraçoğlu mezun durumda olduğu için Tübitak arayüzünden proje ekibine eklenmeye izin olmasa da proje ekibimizde yer almaktadır.

2.1. Verilerin Toplanması

Veriler TCGA (The Cancer Genome Atlas) platformundan R programlama dili kullanılarak indirilmiştir.

2.2. Açık Kaynaklı Makine Öğrenimi Kütüphaneleri Kullanılarak Yapay Zeka Modelinin Eğitilmesi

Bu projede Tensorflow Horovod MPI for Python OpenSlide Python kütüphaneleri kullanılarak eğitilmiş bir model Whole-Slide-CNN[8] kullanılması planlanmıştır. Bu model, TCGA'da belirtilen TCGA-LUAD ve TCGA-LUSC tanı slaytları tarafından eğitildi. Bu veri setlerinde normal akciğer slaytları sağlanmadığından, model adenokarsinom (class_id=1) veya skuamöz hücreli karsinom (class_id=2) olarak bir slayt öngörür.

2.3. Mobil Aplikasyon Arayüzü Tasarımı

Makine öğrenme modeli oluşturulduktan sonra amacına hizmet etmesi adına Chaquopy kullanılarak öğrenilen model Android cihazlar için geliştirilecek bir mobil uygulama ile birleştirilecektir. Klinisyenlerin günlük klinikte kullanımının kolay olması amacıyla, sade ve anlaşılması kolay bir arayüz tasarlanacaktır.

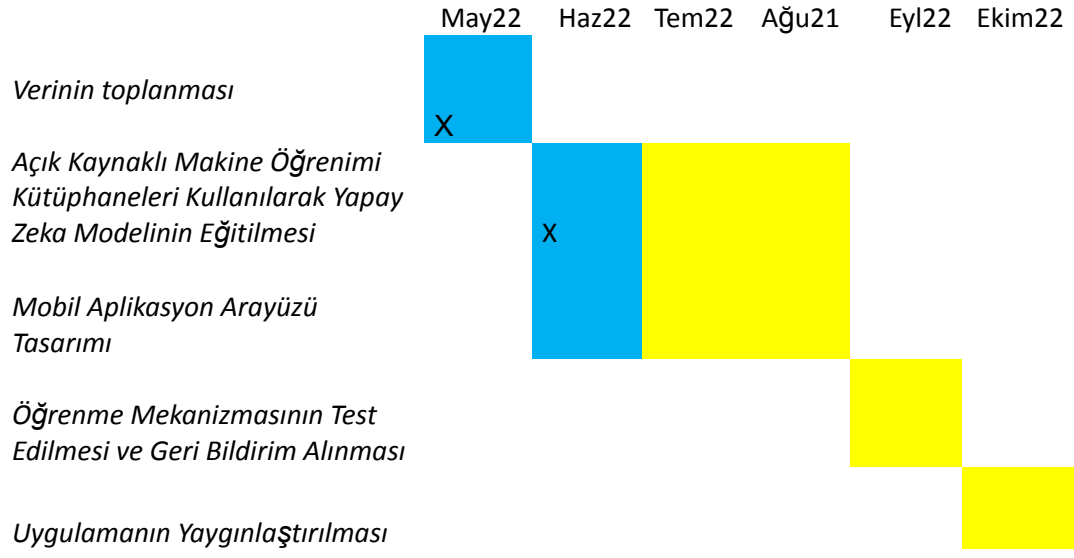
2.4. Öğrenme Mekanizmasının Test Edilmesi ve Geri Bildirim Alınması

Bu aşamada kurulan algoritma ve tasarlanan mobil arayüz hazır hale getirilmiş olacaktır. Mobil uygulamamız Muğla Sıtkı Koçman Tıp fakültesindeki Patoloji uzmanı klinisyenlerle irtibata geçilerek kullanıcı arayüzünün kullanıcı dostu hale getirilebilmesi için geri bildirim alınacaktır. Son kullanıcımız olan klinisyen tarafından uygulamamız başarılı bulunursa 20 gerçek histopatoloji verisi ile sistemin test edilmesi Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi insan araştırmaları etik kuruluna etik kurul başvurusu yapılacaktır. Test edilme aşamasından sonrasında alınan geri bildirimler yardımı ile yazılıma son hali verilecek ve kullanıma hazır hale getirilecektir. Kişisel verileri koruma kanunu (KVKK) kapsamında test verileri tamamen istemci tarafında klinisyenin kendi mobil telefonunda işlenecek ve hiç bir şekilde test verisi SuzekLab sunucularına aktarılmayacaktır.

2.5. Uygulamanın Yaygınlaştırılması

Son aşama olarak, mobil uygulamanın TCGA'den indirilen test imajları üzerinde gerçek zamanlı test edildikten sonra Google Play'de yayınlanması ve sözlü bildirinin hazırlanması planlanmaktadır.

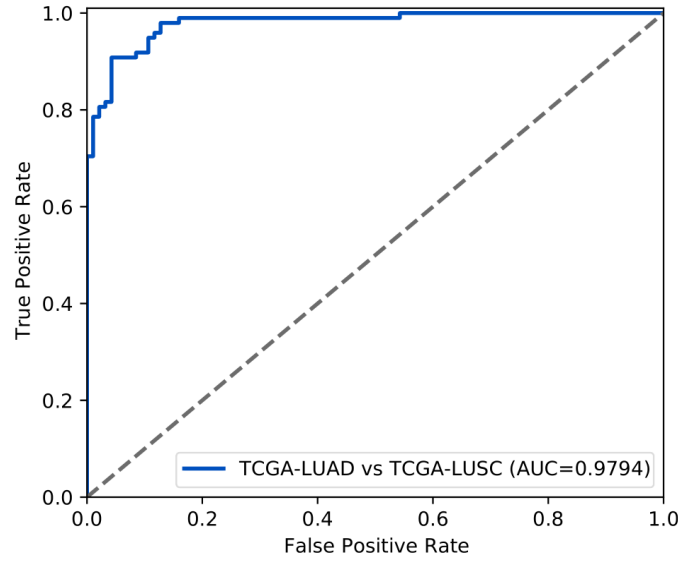
2.6. Proje İş-Zaman Çizelgesi



3. Bulgular

Yapay Zeka modeli için doğrulama sonuçları (n = 192) aşağıdaki gibi listelenmiştir.

- AUC (LUAD vs LUSC) = 0.9794 (95% CI: 0.9635-0.9953)
- Accuracy (LUAD vs LUSC) = 0.9323 (95% CI: 0.8876-0.9600, @threshold = 0.7 for class1, 0.3 for class2)



4. Sonuç ve Tartışma

Veri bilimi projelerinde en doğru modelin hangisi olması gerektiğine karar vermek için iş birimlerinden gelen talepleri iyi değerlendirmemiz gereklidir. Proje çıktılarımızda sadece doğruluk (Accuracy) üzerinden model seçimi yaparsak, bu durum bizi yanıltır.

ROC eğrisinde, gerçek pozitif oran (Hassasiyet), bir parametrenin farklı kesme noktaları için yanlış pozitif oranı (100-Özgüllük) işlevinde çizilir. ROC eğrisindeki her nokta belirli bir karar eşiğine karşılık gelen bir duyarlılık / özgüllük çifti temsil eder. ROC eğrisi altındaki alan (AUC), bir parametrenin iki grubun ne kadar iyi ayırt edilebildiğinin bir ölçüsüdür.

Bir Alıcı Çalışma Karakteristiği (Receiver Operating Characteristic)(ROC) eğrisinde, gerçek pozitif oranı (Hassasiyet), farklı kesme noktaları için yanlış pozitif oranının (100-Özgüllük) fonksiyonunda çizilir. ROC eğrisindeki her nokta belirli bir karar eşiğine karşılık gelen bir duyarlılık / özgüllük çifti temsil eder. Mükemmel ayrımcılıkla (iki dağılımda çakışma olmaz) yapılan bir test, sol üst köşeden geçen bir ROC eğrisine sahiptir (% 100 hassasiyet,% 100 özgüllük). Bu nedenle, ROC eğrisinin sol üst köşeye yaklaştıkça, testin genel doğruluğu artar (Zweig & Campbell, 1993).[9]

5. Kaynaklar

- [1] https://www.solunum.org.tr/TusadData/doc/Akciger_Kanser_Brosur.pdf
- [2] Cancer.org. 2020. <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8703.00.pdf>
- [3] Cancer.org. 2019. What Is Lung Cancer? | Types Of Lung Cancer.
<https://www.cancer.org/cancer/lung-cancer/about/what-is.html>
- [4] <https://www.acibadem.com.tr/hayat/akciger-kanserinde-erken-teshis-cok-onemli/>
- [5] Yu, KH., Zhang, C., Berry, G. et al. Predicting non-small cell lung cancer prognosis by fully automated microscopic pathology image features. Nat Commun 7, 12474 (2016).
- [6] <https://www.nature.com/articles/s41467-021-21467-y>
- [7] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5581350/#:~:text=It%20is%20categorized%20into%20two>
- [8] <https://github.com/aetherAI/whole-slide-cnn>
- [9] <https://veribilimcisi.com/2017/07/18/roc-egrisi-roc-curve/>