

Patolojide Yapay Zeka: Dost mu? Düşman mı?

Artificial Intelligence in Pathology: Friend or Enemy?

© Selim Sevim¹, © Ezgi Dicle Serbes¹, © Murat Bahadır², © Mustafa Said Kartal³, © Serpil Dizbay Sak¹

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Simplex Bilgi Teknolojileri, Ankara, Türkiye

³Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Sivas, Türkiye

Öz

Yapay zeka teknolojileri son yıllarda hayatın birçok alanında sıkça kullanılmaktadır ve tıp alanında kullanım sıklığı gittikçe artmaktadır. Hastalıklara tanı koyan ve tedavileri şekillendiren bir bilim olan patolojide de, yapay zeka bazlı algoritmalar rutin içerisinde yer bulmaya başlamıştır. Bu teknolojilerin daha sık kullanılmasıyla birlikte, yapay zekanın patoloji özelinde, olumlu ve olumsuz yönleri tartışmaya açık hale gelmiştir. Bu derlemede tıbbi patolojide rutin işleyişin nasıl olduğunu özetlemek, yapay zeka kavramını patoloji perspektifinden mercek altına almak, patoloji ile yapay zeka ilişkisinde olumlu ve olumsuz yönleri değerlendirmek, gelecekte biz patologları nelerin bekliyor olabileceğini irdelemek amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Patoloji, Yapay Zeka, Whole Slide Imaging, Region Of Interest

Abstract

Artificial intelligence technologies have been used frequently in many areas of life in recent years, and the frequency of its' use in the field of medicine is increasing. In medical pathology, which is a specialty that diagnoses diseases and directs patient management, artificial intelligence-based algorithms have started to find a place in the routine practice. With the more frequent use of these technologies, the positive and negative impacts of artificial intelligence in pathology have become open to discussion. In this review, it is aimed to summarize the routine workflow in medical pathology, to examine the concept of artificial intelligence from the perspective of pathology, to evaluate the impact of artificial intelligence on pathology practice, and to assess what may await the future generations of pathologists.

Key Words: Pathology, Artificial Intelligence, Whole Slide Imaging, Region Of Interest

Tıbbi Patoloji Laboratuvarının İşleyişi

Tıbbi patoloji, esas olarak hastalıklara tanı koymayı ve buna bağlı olarak hastanın tedavisini yönlendirmeyi amaçlayan bir bilim dalıdır. Temel bilimler ile klinik bilimlerin kesişme noktasında yer alan bu bilim dalı günümüzde hedefe yönelik tedavi seçeneklerinin de artması ile giderek hasta tanı ve tedavisinde daha da önemli bir yere gelmiştir.

Patolojinin çalışma materyalini ve temel çalışma ilkelerini kısaca açıklayacak olursak, iki önemli temel basamağı vardır. Bunlardan birincisi makroskopik inceleme, ikincisi de mikroskopik

incelemedir. Hastadan alınan biyopsi ya da operasyon materyalleri makroskopik değerlendirmeye kadar geçen sürede, doku bozulmasını önlemek için bir tespit solüsyonu (genellikle %10'luk tamponlu formalin) içerisinde gönderilir. Makroskopik inceleme sırasında hastadan alınan materyaller usulüne uygun şekilde incelenir, saptanan özelliklere ait notlar kaydedilir, fotoğraflar ve önceden mevcut olan uluslararası protokollere göre örneklenir.

Alınan örnekler kasetler içerisinde doku takibi işlemine alınır. Dokunun kesilebilecek şekilde sertleşmesini ve daha

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Serpil Dizbay Sak

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 312 595 81 03 E-posta: sak@medicine.ankara.edu.tr ORCID ID: orcid.org/0000-0003-3666-3095

Geliş Tarihi/Received: 11.11.2022 Kabul Tarihi/Accepted: 23.11.2022

©Telif Hakkı 2022 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



sonra yıllarca saklanabilmesini sağlayan takip işleminden sonra dokular parafin bloklara gömülür ve mikrotom aracılığıyla 4-5 mikrometre kalınlığında doku kesitleri elde edilir. Bu doku kesitleri bir lam üzerine alınır ve çeşitli boyalarla, ilk tercih olarak da genellikle hematoksilin ve eozin (HE) boyası ile boyanır. Lam üzerindeki dokular boyandıktan sonra lamel ya da film ile kapatılır ve mikroskopta bakmaya ve saklanmaya uygun preparatlar elde edilmiş olur. Mikroskopik incelemelerden önce, hastanın kliniği ile ilgili bilgiler hastane bilgi sistemlerinden elde edilir ve mikroskopik inceleme bu bilgiler ışığında yapılır. Bazı olgularda sadece HE boyası aracılığıyla tanı koyulabilirken, bazı olgularda ihtiyaca bağlı ek inceleme olarak histokimyasal boyalar (Giemsa, trikrom, retikülin, Elastic Van Gieson gibi), immünohistokimyasal boyalar ve moleküler incelemeler (*in situ* hibridizasyon, polimeraz zincir reaksiyonuna dayalı yöntemler, yeni nesil sekanslama yöntemleri ile mutasyon analizi vb.) de kullanılabilir. Tüm bu incelemeler sonrasında tanı ve prognostik/prediktif parametreler belirlenerek patoloji raporu hazırlanır. Tedavi buna göre klinisyen tarafından şekillendirilir.

Bir dokudan mikroskopta incelemeye hazır lamaların elde edilmesi yanı sıra tanı verme süreci, prognostik ve prediktif parametrelerin belirlenmesi oldukça uzun, birçok kişinin emeğini isteyen, titizlik gerektiren bir süreçtir. Bu sebeple son yıllarda patoloğların iş yükünü azaltmaya ve tanı doğruluğunu iyileştirmeye çalışan dijital patoloji teknikleri, yapay zeka (YZ) teknolojileri eksponansiyel hızlarla artmaktadır ve rutin kullanıma girmeye başlamıştır.

Yapay Zeka ve Kullanım Alanları

Literatürde "*Artificial intelligence*" olarak bilinen YZ, makinelerin çeşitli görevleri yerine getirebilmesi için insanların bilişsel yeteneklerini ve işlevlerini taklit ettiği öğrenim ve çıkarım yapabilen bilgisayar sistemleridir. Bu terimin gelişim sürecine bakacak olursak, ilk defa 1950 yılında, ikinci dünya savaşı sırasında da birçok hayatın kurtulmasını sağlayan Alan Turing tarafından gündeme gelmiştir. Alan Turing makineler düşünebilir mi sorusuyla yola çıktığı ünlü makalesini yayınlamıştır ve bunun için de düşünmenin ne olduğunu tanımlamamız gerektiğini savunmuştur (1). Sonraki yıllarda kendi adıyla anılan Turing testi geliştirilmiştir. Bu testte soru soran bir insan değerlendirici olarak bulunur ve karşısında cevap veren bir bilgisayar, bir de insan bulunmaktadır (2). Değerlendirici karşısından gelen cevaplara göre, cevap verenin bilgisayar mı, insan mı olduğuna karar vermeye çalışır. Eğer değerlendirici tarafından bilgisayarın insan olduğu düşünülürse, algoritma bu testi geçmiş demektir. Kısaca Turing testi, YZ ve insan davranışlarını inceleyen bir testtir. Bu testi geçen bir algoritma YZ olarak isimlendirilebilir. Bir başka deyişle YZ insan gibi düşünebilmeyi, algılama, mantık kurma, öğrenme, plan yapma gibi insani özelliklere sahip olmayı ve insan davranışlarını taklit etmeyi amaçlar (3).

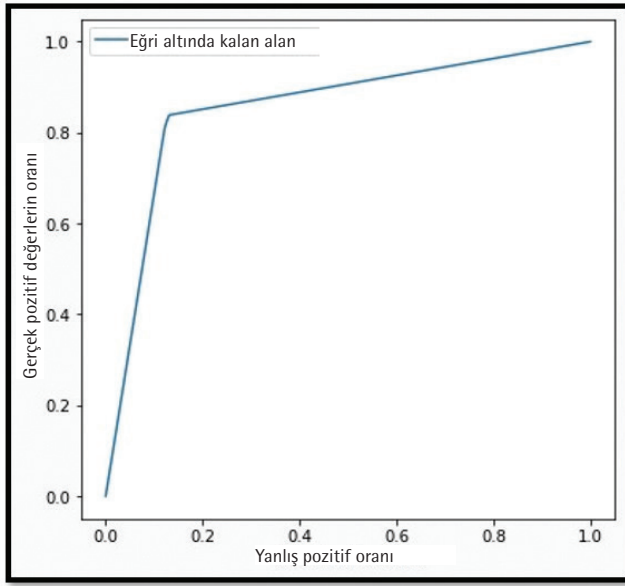
"*Artificial intelligence*" teriminin ilk kullanımı ise 1956'da John McCarthy'nin, Dartmouth College konferansına dayanmaktadır. Bundan sonra YZ kavramı hızla gelişmiştir (3).

Gelişen teknoloji ile hızlı çalışması ve yüksek doğruluk performansı ile derin öğrenme kavramı popülerlik kazanmıştır ve YZ çalışmalarının büyük bir bölümü bu alanda yapılmaktadır. Derin öğrenme insan sinir sisteminin yapısından ve çalışma prensibinden esinlenilerek tasarlanmıştır. Girdi ve çıktı arasındaki ilişkiyi insan denetimi olmadan öğrenerek genelleme yapabilme yeteneğine sahip olan derin öğrenme algoritmaları; algılama, nesne tanıma, segmentasyon ve sınıflandırma görevlerini yerine getirir (3).

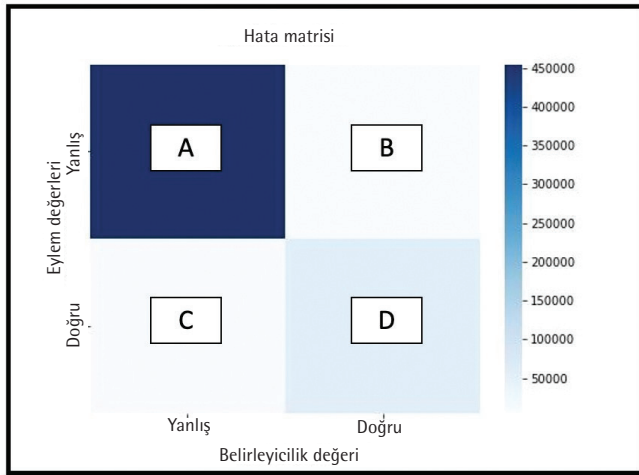
YZ'nin ilk kullanım alanı matematik olmuştur (3). Uzun yıllardır çözülemeyen problemlerin algoritmalar tarafından çözülmesi veya çözülmüş problemlerin daha kısa ve estetik olarak çözüldüğünün fark edilmesi, YZ'nin hayatın diğer alanlarında da kullanımının umut verici olduğunu düşündürmüştür. Günümüzde tarım, uzay araştırmaları, nükleer fizik, kimya, enerji üretimi, hatta sanat gibi birçok alanda kullanılmaktadır (3). Özetleyecek olursak YZ şu an itibarıyla hayatımızın her alanında kullanılmaya başlanılan algoritmalar bütünüdür. YZ tıp alanında ancak son yıllarda duyduğumuz bir terim gibi gelse de tıpta kullanımı 1960 yıllarına kadar dayanmaktadır. Bu yıllarda, senaryo bazlı ELIZA adlı YZ'nin en ünlü alt birimlerinden DOCTOR bir psikoterapist rolündedir (4). 1977'de MYCIN, enfeksiyöz semptomlara göre, olası bakteriyi ve verilebilecek antibiyotikleri tahmin etmeye çalışmıştır (5). 1992'de PATHFINDER, hematopatolojide zor olgulara yardım etmeyi amaçlamıştır (6). Bu örnekler çoğaltılabilir ve günümüzde ivmelenen bir hızla artmaya devam etmektedir.

Patoloji Perspektifinden Yapay Zeka

Patoloji tanılarında morfoloji altın standarttır. Ancak patoloğlar arasında, morfoloji konusunda uyum her alanda istenilen düzeyde değildir. Örnek vermek gerekirse: prostat adenokarsinomalarının derecelendirmesinde kullanılan Gleason sisteminde patoloğlar arası uyum ve Kappa skorları her zaman istendiği kadar yüksek değildir (7). Bu sebeple de Gleason sisteminde olduğu gibi tanı doğruluğunu artıracak algoritmalar üzerine YZ çalışmaları yoğunlaşmış durumdadır (8). YZ algoritmasından çıkan sonuçların performansını değerlendirmek için "area under the curve" (AUC) (Şekil 1), konfüzyon matrisi (Şekil 2), F1 skoru, DICE skoru, Jaccard skoru gibi değerlendirme metodları kullanılır (9,10). Bu metodlarda genel olarak amaç, YZ modelinin tespit etmesi gereken durumları geçerli doğruluk oranında saptaması ve aynı zamanda yanlış tespitlerinin de düşük bir hata payına sahip olmasıdır. Her değerlendirme metodu için başarı eşiği değişebilir. Probleme göre farklı metodlar seçilebilir. Örneğin AUC değerinin yükselmesi algoritmanın tanı yeteneğinin başarılı olduğu anlamına gelmektedir (9).



Şekil 1: AUC değeri, doğru pozitif ve doğru negatifler arasındaki ilişkiyi değerlendirmek ve algoritmanın performansını değerlendirmek için kullanılır. Eğrinin (eğri bu görselde mavi ile temsil edilmiştir) altında kalan alan ne kadar fazlaysa, algoritmanın performansı da o kadar iyi demektir. AUC: Eğri altında kalan alan



Şekil 2: Konfüzyon matrisi de, AUC değeri gibi algoritmanın performansını ortaya koymaya yönelik bir matristir. Burada "ground truth" (bu konu özelinde patoloğların değerlendirimi, "actual values" ile temsil edilmiştir.) ve "prediction" (bu konu özelinde yapay zekanın tahmini, "predicted values" ile temsil edilmiştir) arasındaki tutarlılıklar ortaya konulmaya çalışılır. Patoloğun doğru dediğine, algoritmanın da doğru demesi veya yanlış dediğine, algoritmanın da yanlış demesi istenilen bir sonuçtur. Diğer bir deyişle sayısal değer olarak A ve D kutularında daha yüksek değerlerin olması, patoloğ ve algoritma tahmininin yüksek oranda keşiştiğini ortaya koyar, ki bu algoritmanın performansının iyi olduğu sonucunu oluşturur. Ayrıca bu matris sayesinde yanlış/doğru pozitif ve negatif değerler ortaya konmuş olunur. Bu matristen elden edilen verilerle farklı değerlendirme yöntemleri oluşturulabilir (Duyarlılık, kesinlik, spesifite vb.).

AUC: Eğri altında kalan alan

Patolojide YZ kullanımının mümkün olabilmesi için iyi işleyen konvansiyonel bir patoloji laboratuvarına ve dijital patoloji laboratuvarına ihtiyaç vardır. Bunun için HE lamaları dijitalize edecek optik özellikleri uygun, keskin ve net görüntü kalitesi oluşturan, hızlı tarama yapabilen, uygun miktarda preparat alabilen, otomatize bir tarayıcı gerekmektedir. Ayrıca taranan camların görüntülenmesini sağlayacak bir sistem, ağ, yeterli kapasitede depo alanı, sistemi kullanacak her patoloğ için uygun kontrastta bir ekran gerekmektedir. Ayrıca iyi bir dijital patoloji laboratuvarının kurulması sadece YZ çalışmaları için gerekli değildir, patoloğların uzaktan ve dijital ekran üzerinden birbirleriyle olgu değerlendirebildiği telepatoloji uygulamalarının hayata geçirilmesini sağlayacaktır (11).

Bir mikroskop lamında bulunan görüntünün dijitalize edilerek bilgisayar ekranından izlenmesini sağlayan tüm lam görüntüleme, "tüm slayt görüntüleme" (WSI) (Şekil 3A) teknolojisinin gelişmesi, patolojide YZ'nin giderek gelişmesi için gerekli alt yapıyı sağlamıştır. WSI lam halindeki preparatların çeşitli tarayıcılar yardımıyla dijitalize edilerek dijital görüntüler elde edilmesine dayanmaktadır ve ayrıca Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi WSI teknolojisini primer tanı koyma için uygun bir araç olarak onaylamıştır (11). Dijitalize edilmiş HE görüntüler üzerinden ilgilenecek alanlar da işaretlenebilir ve bu da literatürde "ilgi alanı" (ROI) (Şekil 3B) olarak tanımlanır. WSI bütün taramış dokuyu temsil ederken, ROI'ler bu WSI görüntüsü üzerinde özellikle incelenmek için seçilen alanları temsil eder. ROI işaretlemesi sayesinde, istenilen büyüklükte alanlar seçilebileceği için; mitoz sayısı, Ki67 (Şekil 4) gibi immünohistokimyasal belirteçlerin değerlendirilmesi gibi konularda standardize bir sayım yöntemi oluşturma ihtimali artar (12).

Histopatolojik görüntüler genel olarak diğer görüntü çeşitlerinden farklıdır. Rutin mikroskopik değerlendirmede, boyalarda zaman zaman belli bir standardizasyonun olmaması, tespitte ve takibe bağlı artefaktlar, doku katlantıları görüntü analizini zorlaştırabilmektedir. Bu sebeple, algoritmaya, görüntü ve bilgileri öğretip işin tümünü ona bırakmak yerine, çeşitli aşamalarda kontrol sağlamak ve sonuçtan önce antrenman/ eğitim testleriyle zenginleştirmek standart hale gelmiştir (13). Patolojide genellikle denetlenen (supervised) ve algoritmaya doğruların patoloğlar tarafından öğretildiği YZ teknikleri kullanılmakla birlikte, denetimsiz (unsupervised) öğrenme teknikleri de kullanılabilir. Bu teknikte insan zekası, daha net bir şekilde taklit edilebilme, algoritma kendi kendine de öğrenerek tecrübe edinebilmektedir (14).

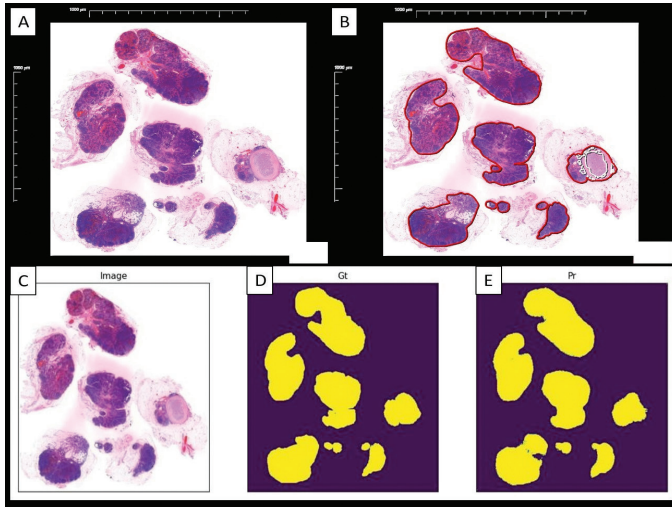
Derin öğrenme, basitçe tanımlamak gerekirse, YZ teriminin kapsadığı alt bir birim olan, bir tür nöral ağ çeşididir (15). Genellikle "evrişimli sinir ağı" adı verilen ağları kullanır. Bu ağların çalışma mantığını özetleyecek olursak, veri girişinin olduğu bir giriş (input) ve veri çıkışının olduğu bir çıkış (output) katmanı

aracılığıyla sonuca varılmış olur. Bu iki katman arasında da esas derin öğrenme algoritmalarının olduğu gizli (hidden) katman bulunmaktadır (Şekil 5) (16). Bu komplike sistemde giriş ve çıkış katmanlarından gelen bilgilerin işleniş biçimi bilindiğinden bu katmanlar "cam kutu" olarak adlandırılır, gizli katmanda ise algoritmanın işleyişi net olarak bilinmediğinden bu katmanı tanımlamak için "kara kutu" terimi kullanılmaktadır. Genellikle patoloğlar tarafından, dijitalize edilmiş lamlar üzerinde işaretlenen küçük görüntü yamaları aracılığıyla, algoritmaya kesin referans (ground truth) tanıtılmaktadır ve algoritmadan bir tahmin alınmaktadır (Şekil 3C-3E). Bu sayede algoritmaya istenilen özelliklerin öğretilmesi amaçlanmaktadır (16).

Algoritmalar eğitilirken, histopatolojik görüntülerin tanıtımı ana olarak 3 düzeyde yapılabilir;

1. WSI düzeyinde (Kanser sınıflaması, tümör segmentasyonu, sağ kalım tahmini sonuçları için daha sık kullanılmaktadır).
2. ROI düzeyinde (Tümör heterojenitesi ve tümör vaskülarizasyonunu göstermek için kullanımı daha sıktır).
3. Hücre düzeyinde (Hücre tipi sınıflandırması, nükleer özelliklerin ortaya konulması için daha sık kullanılmaktadır).

Bir numaradan üç numaraya doğru gidildikçe, eğitim için işaretlenecek alanların sayısı ve hassasiyeti, bu sebeple de



Şekil 3: A) Bu şekilde lenf nodüllerine metastaz yapmış bir papiller tiroid kansinomu olgusu görülmektedir. Mikroskopta değerlendirilen lam halindeki preparatların dijitalize edilmesi sayesinde bu görüntüler, patoloji arşivinde fiziksel bir yer kaplamadan, dijital arşivde saklanabilmektedir. B) Bu şekilde, A kodlu şekildeki lenf nodülleri kırmızı ile, tümör alanları da detaylı bir şekilde beyaz ile işaretlenmiştir. C) Bu şekilde en solda, metastaz alanları da içeren lenf nodüllerine ait bir lamın WSI teknolojisiyle dijitalize edilmiş hali görülmektedir. D) Şekilde patoloğ tarafından işaretlenen lenf nodülü alanları ("ground truth-Gt") izlenmektedir ve bu alanlar, lenf nodülü segmentasyonu yapmaya odaklı bir algoritmaya tanıtılmıştır. E) Son şekilde ise eğitimler sonucunda YZ'nin tahminleri ile oluşan lenf nodülü alanları ("prediction-Pr") izlenmektedir. Sarı ile temsil edilen alanların birbiriyle oldukça örtüşmesi, YZ'nin lenf nodülü segmentasyonunu yüksek bir başarıyla yaptığını ortaya koymuştur

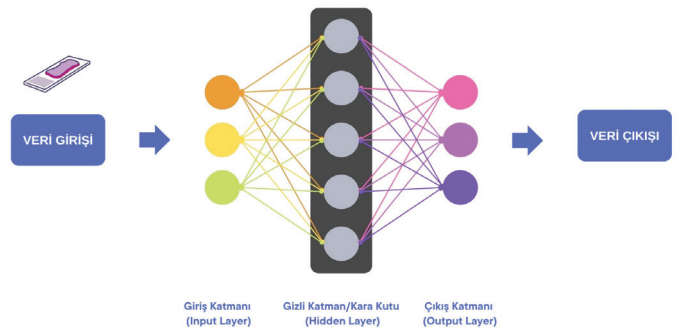
patoloğlar tarafından işaretlenecek olan bu alanlarda harcanan emek artar. Öte yandan görüntü keskinliği de artar (17). O yüzden araştırılması düşünülen konuya göre seçilecek yöntemler de çeşitlilik gösterebilmektedir. Ayrıca tariflenen eğitimler için açık erişimde olan çok sayıda veri tabanı bulunmaktadır ve algoritmalara ne kadar çok eğitim verilirse, o kadar iyi sonuç alınmaktadır (18).

Tıbbi Patoloji Alanında Yapay Zekanın Kullanımına Örnekler

YZ ve derin öğrenme algoritmaları, tariflenen teknikler aracılığıyla birçok farklı organda, çok farklı şekillerde patoloğlara yardımcı olabilmektedir. Bunlara çok sayıda örnek verilebilir.



Şekil 4: Bu şekilde Ki67 immünhistokimyasal boyası yapılmış dijitalize bir preparat görülmektedir. Dijital görüntü üzerinde ROI'ler işaretlenerek, bu alanlar özelinde algoritmaların performansı değerlendirilebilir. Ayrıca işaretlenen alanların büyüklükleri bilindiği için, özellikle sayım gerektiren incelemelerde, çok daha standardize ve hassas sonuçlar elde edilebilir
ROI: İlgili alanı



Şekil 5: Bir CNN'nin basitçe şematize edilmiş hali. Patoloji biliminde, YZ eğitiminde kullanılan ve veriyi sağlayan materyal genellikle HE görüntülerdir. YZ algoritmaları da karmaşık bir iç ağ yapılması sayesinde, kendilerine verilen eğitim/validasyon/test süreçleri doğrultusunda, bir veri çıkarmaya, bir tahminde bulunmaya ve doğru tanıyı bulmaya çalışır
CNN: Evrişimli sinir ağı, YZ: Yapay zeka, HE: Hematoksilen ve eozin

Özetleyecek olursak;

1. Tümörlerde mitoz ve Ki67 sayımı (19),
2. Lenf nodüllerinde tümör metastazı durumunun değerlendirilmesi (19),
3. Tedavi hedeflerinde de sıkça kullanılan tümörü infiltre eden lenfosit yüzdesinin hesaplanması (19),
4. Histopatolojik paternler üzerinden tanı verme ve tanı gruplarını kümeleme (20-22),
5. Histopatolojik görüntüler üzerinden tümörlerin mutasyon profilinin tahmini (23-26),
6. Tümör tiplerini derecelendirme (27),
7. Görüntüleme yöntemleri ile biyopsi yapmadan HE kesitler oluşturma (28),
8. Patoloji bilimi, YZ ve sosyal medyanın harmanlanarak olgulara tanı konulması sürecini kolaylaştırma (29)

YZ'nin patoloji alanında en sık kullanıldığı konulara örnek verilecek olursa:

Birçok kanserde, ameliyat esnasında lenf nodülü diseksiyonu prosedürleri uygulanır ve diseke edilen lenf nodülleri patologlar tarafından incelenir. Lenf nodüllerinde tümör varlığı veya yokluğu hastanın tedavi seçeneklerini şekillendiren önemli parametrelerdendir. Rutin patoloji uygulamaları içerisinde önemli bir yer kaplayan lenf nodüllerinin, metastatik odakları saptamak amacı ile mikroskop aracılığı ile taranması bazen oldukça yorucu olabilir. Bu nedenle, yoğun iş yükü içerisinde, özellikle küçük metastazların mikroskopik incelemede atlanması zaman zaman söz konusu olabilmektedir. Bu sebeple Liu ve ark. (30), LYNA adını verdikleri bir algoritma ile, meme kanseri olan ve lenf nodülü diseksiyonu yapılan hastalarda, lenf nodüllerinde metastaz durumunu değerlendirmiş ve bu çalışmanın sonucunda, AUC değerleri %100'e yakın sonuçlar elde etmişlerdir. Bu çalışmada, olumsuz yön olarak bir olguda algoritma tümör olmayan bir camda tümör olduğunu belirtirken; olumlu yön olarak da 2 lamda patologlar tarafından normal olarak değerlendirilen lenf nodüllerinde mikro metastaz saptamıştır. Bu tür tekniklerin, patologların olgu değerlendirmesi sırasında, onlara yardımcı olabileceği ve yanlış negatif sonuçların da azaltılmasını sağlayabileceği belirtilmiştir. Ayrıca bu çalışmada, algoritmanın fiksasyon problemlerinden, kötü boyanmadan ve hava kabarcıkları gibi artefaktlardan etkilenmemesi, rutin değerlendirmeler sırasında karşımıza çıkan bu problemleri YZ'nin alt edebileceğini düşündürmektedir.

Bir başka çalışmada, Jin ve ark. (21), santral sinir sistemi (SSS) tümörlerinde, patologlar ve YZ arasındaki uyumu değerlendirmiştir. Bunun için *IDH* mutasyonu ve 1p/19q kodelasyonu durumları da bilinen, daha önce patologlar tarafından tanı konulmuş 5 tümör tipi (diffüz astrositom, anaplastik astrositom, oligodendrogliom, anaplastik oligodendrogliom ve

glioblastoma multiforme) YZ algoritmasına tanıtılmıştır. Eğitim aşamasında 267 hastadan, 79.990 yama; test aşamasında 56 hastadan 16.862 yamanın kullanıldığı bu çalışmada, patolog ile YZ arasındaki tanı doğruluğu uyumu %87,5 olarak belirlenmiştir. SSS gibi patoloji için değerlendirmesi nispeten zor bir sistemde alınan bu sonuçlar algoritmaların patolojlara yardımcı olabileceğini öngörmektedir (21).

Bir ileri aşamada ise histopatolojik görüntülerden mutasyon profili tahmini gelmektedir. Hong ve ark. (24), endometrial kanser alt tipleri ve moleküler özelliklerin belirlenip belirlenemeyeceğini araştırmışlardır. Birden fazla algoritmanın kullanıldığı bu çalışmada, "The Cancer Genome Atlas" ve "Clinical Proteomic Tumor Analysis Consortium" veri bankalarından olgular, antrenman/validasyon/test için seçilmişlerdir, hastaların tanıları ve mutasyon profilleri YZ algoritmalarına öğretilmiştir. Daha sonra gerçek olgular ile modeller yeniden test edilmiştir. Sonuçlara göre, farklı algoritmalar ile; histolojik görünüm, gen kopya sayısı değişikliği, mikrosatellit stabilite durumu ve *POLE*, *TP53*, *FAT1*, *ZFH3*, *FGFR2*, *PTEN* mutasyonları konusunda YZ performansları oldukça umut verici bulunmuştur. Bu çalışmada bulunan AUC değerleri 0,755-0,969 arasındadır (24). Qu ve ark.'nın (26) meme kanserlerinde mutasyon profilini araştırdığı çalışmada da benzer şekilde YZ performansı oldukça etkileyici bulunmuştur. Günümüzde hedefe yönelik tedavilerin ne denli sık kullanılmaya başlandığı göz önüne alınırsa, bu tür YZ algoritmaları hastaların tanı süresini kısaltmak, mutasyon analizlerine bağlı maliyetleri azaltmak yönünde umut vermektedir.

Hammouda ve ark.'nın (27) çalışmasında, YZ'ye öğretilen görüntü yamaları büyüdükçe F1 skorunun artışı; Kim ve ark.'nın (31) kolorektal biyopsileri incelediği çalışmada, daha yüksek çözünürlüklü görüntülerin kullanılması ile DICE skoru, Jaccard skorunun yükselişi tespit edilmiştir. Yani algoritmaların beslediği verilerin kalitesi ve büyüklüğü YZ performansını etkilemektedir. Ayrıca Tao ve ark.'nın (22) kemik patolojisini incelediği çalışmada 716.838 yamanın işaretlenmesi, Qu ve ark.'nın (26) çalışmasında toplamda 703.804 eğitim, 140.981 validasyon, 167.530 test yamasının belirlenmesi göz önüne alındığında, YZ algoritmalarının oldukça derin ve yoğun bir öğrenme sürecinden geçtiği görülmektedir. Ayrıca çeşitli çalışmalar göstermiştir ki, standardize bir sayıma ihtiyaç duyulan durumlarda dijital patoloji oldukça önemli bir yerdedir. Sevim ve ark.'nın (32) çalışmasında, Ki67'nin, patologlar tarafından dijital patoloji aracılığıyla sayımı ve otomatik bir sayım programı aracılığıyla sayımı araştırılmıştır. Bu çalışmada, invaziv duktal meme kanserlerinin dijitalize edilmiş preparatlarında, her biri mikroskopta 1 büyük büyütme alanını temsil eden (her biri 0,2 milimetrekare) 3 adet ROI işaretlenmiştir. Bu alanlarda patologlar tarafından yapılan sayımlar ile otomatik sayım programının sonuçları karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak iyi performans gösteren bir otomatik sayım programı, patologlar ile benzer duyarlılıkta sonuçlara ulaşabilmektedir ve patologların rutin iş yükünü

azaltılabilmektedir. Ek olarak bu tür sayım gerektiren durumlarda standardizasyon hastaların tedavilerini de şekillendirmede oldukça önemlidir ve hastalara bu anlamda faydası olabilir (32).

Yapay Zekanın Patoloji Özelinde Faydaları ve Kısıtlılıkları

YZ'nin tıbbi patoloji uygulamalarında avantajlarını özetlemek gerekirse; YZ ile

- Olguular üzerinde harcanan vakit azalabilir,
- Rutin işlemler daha standardize hale gelebilir,
- Emek gerektiren, sıkıcı, zor ve çok titizlik isteyen işlerin sonucuna olumlu katkı sağlanabilir,
- Kişiler arası gözlem farklılıkları azaltılabilir,
- Olguular hakkında prediktif ve prognostik veriler sağlanabilir (33).

YZ patoloji özelinde birçok sahada olumlu özellikleri barındırmaktadır ancak bunun yanında kısıtlılıkları bulunmaktadır ve YZ teknolojisinin gündeme gelmesiyle yeni sorunlar da gündeme gelmiştir. Bir algoritma geliştirilirken, çok sayıda ve geniş veri setine ihtiyaç duyulması, güçlü ve standardize modeller oluşturma ihtiyacı, patoloğlar arasında dijital patoloji açısından tecrübe eksikliği, mali ve ekonomik yükünün günümüzde rutin tanı sürecinden daha pahalı olması bu sınırlılıklara örnek olarak verilebilir (33). Ayrıca YZ yasal düzenleme sınırları içinde kalmalı, kişisel verilerin gizliliğini ihlal etmemeli ve etik bir platformda yer almalıdır (34-36).

YZ'nin eleştirildiği başka bir konu ise, özellikle derin öğrenme algoritmalarının kullanıldığı sistemlerde, algoritmanın karara varırken nasıl bir yol izlediğinin takip edilemediği ve açıklanamadığı "kara kutu" olarak da adlandırılan basamaklar bütünüdür (36).

Yapay zeka bir gün patoloğların yerini alacak mı?

Bu soru, bu konu ile ilgilenen insanların merak ettiği ve düşündüğü bir sorudur. YZ'lerin patoloğların yerini alacağı şimdilik spekülasyon bir savdır, çünkü an itibarı ile bir YZ algoritması çok daha dar sahalarda karar verebilirken, patoloğlar birçok alanda karar verme yetisine ve edindiği bilgileri sentezleme becerisine sahiptir. YZ patoloğlara zaman alan ve hassasiyet gerektiren bazı görevleri yapmakta oldukça yardımcı olabilmektedir. Herhangi bir konuda usta olan patoloğ ve YZ kombinasyonu, bu patoloğun tek başına verdiği kararlardan çok daha hızlı, doğru ve tutarlı sonuçlar verebilmektedir (36). Ancak YZ'nin gelişmesi ile tüm tıp alanında olduğu gibi patoloji alanında da, iş yapma biçiminin evrilerek değişmesi beklenmesi gereken bir süreçtir. Radyolojik görüntüler ile yapılan çalışmalarda bile tümör tiplerinin birbirinden ayırt edilebildiği düşünüldüğünde (37), bundan yirmi yıl sonra patoloji laboratuvarlarının ve patoloji alanında çalışacak olan meslektaşlarımızın günlük rutin iş yapma

biçimlerinin bugün geçerli olan durumdan çok farklı olacağı kaçınılmaz bir gerçektir. Bu nedenle özellikle genç patoloğlar YZ konusunda yapılan çalışmaların mutlaka içerisinde yer almalı ve yeni duruma adaptasyon göstermelidir. Çünkü YZ teknolojisi, patoloğlara oldukça yardımcı olabilmekle birlikte, geliştirilmesi gereken birçok yönü vardır.

Sonuç

YZ patoloğların yerini henüz tamamen almış olmasa da, tüm bu veriler ışığında, YZ teknolojisinden yardım alan patoloğların, bu teknolojiyi kullanmayan patoloğlara kıyasla, işlerini daha hızlı ve doğru olarak yapabilecekleri düşünülebilir. Bu süreç ilerlerken, YZ ve patoloji ilişkisinde, yasal ve etik kuralların da göz önüne alınması ve yasa koyucu otoritelerin bu konudaki yasal alt yapıyı patoloğlar ile birlikte düzenlemesi oldukça önemlidir.

Kaynaklar

- Turing, A. Computing machinery and intelligence (1950). <https://doi.org/10.1093/oso/9780198250791.003.0017>
- Warwick K, Shah H. Passing the Turing Test Does Not Mean the End of Humanity. *Cognit Comput*. 2016;8:409-419.
- Xu Y, Liu X, Cao X, et al. Artificial intelligence: A powerful paradigm for scientific research. *Innovation (Camb)*. 2021;2:100179.
- Chang HY, Jung CK, Woo JI, et al. Artificial Intelligence in Pathology. *J Pathol Transl Med*. 2019;53:1-12.
- Shortliffe EH. Mycin: A Knowledge Based Computer Program Applied to Infectious Diseases. *Proceedings of the Annual Symposium on Computer Application in Medical Care*. 1977;66-69.
- Heckerman DE, Nathwani BN. An evaluation of the diagnostic accuracy of Pathfinder. *Comput Biomed Res*. 1992;25:56-74.
- Ozkan TA, Eruray AT, Cebeci OO, et al. Interobserver variability in Gleason histological grading of prostate cancer. *Scand J Urol*. 2016;50:420-424.
- Bulten W, Pinckaers H, van Boven H, et al. Automated deep-learning system for Gleason grading of prostate cancer using biopsies: a diagnostic study. *Lancet Oncol*. 2020;21:233-241.
- Munir K, Elahi H, Ayub A, et al. Cancer Diagnosis Using Deep Learning: A Bibliographic Review. *Cancers (Basel)*. 2019;11:1235.
- Eelbode T, Bertels J, Berman M, et al. Optimization for Medical Image Segmentation: Theory and Practice When Evaluating With Dice Score or Jaccard Index. *IEEE Trans Med Imaging*. 2020;39:3679-3690.
- Hanna MG, Parwani A, Sirintrapun SJ. Whole Slide Imaging: Technology and Applications. *Adv Anat Pathol*. 2020;27:251-259.
- Wang M, Aung PP, Prieto VG. Standardized Method for Defining a 1-mm² Region of Interest for Calculation of Mitotic Rate on Melanoma Whole Slide Images. *Arch Pathol Lab Med*. 2021;145:1255-1263.
- Komura D, Ishikawa S. Machine learning approaches for pathologic diagnosis. *Virchows Arch*. 2019;475:131-138.
- Roohi A, Faust K, Djuric U, Diamandis P. Unsupervised Machine Learning in Pathology: The Next Frontier. *Surg Pathol Clin*. 2020;13:349-358.
- Wang S, Yang DM, Rong R, et al. Pathology Image Analysis Using Segmentation Deep Learning Algorithms. *Am J Pathol*. 2019;189:1686-1698.
- Jiang Y, Yang M, Wang S, et al. Emerging role of deep learning-based artificial intelligence in tumor pathology. *Cancer Commun (Lond)*. 2020;40:154-166.
- Lee K, Lockhart JH, Xie M, et al. Deep Learning of Histopathology Images at the Single Cell Level. *Front Artif Intell*. 2021;4:754641.

18. Tufail AB, Ma YK, Kaabar MKA, et al. Deep Learning in Cancer Diagnosis and Prognosis Prediction: A Minireview on Challenges, Recent Trends, and Future Directions. *Comput Math Methods Med.* 2021;2021:9025470.
19. Yousif M, van Diest PJ, Laurinavicius A, et al. Artificial intelligence applied to breast pathology. *Virchows Arch.* 2022;480:191-209.
20. Sato N, Uchino E, Kojima R, et al. Evaluation of Kidney Histological Images Using Unsupervised Deep Learning. *Kidney Int Rep.* 2021;6:2445-2454.
21. Jin L, Shi F, Chun Q, et al. Artificial intelligence neuropathologist for glioma classification using deep learning on hematoxylin and eosin stained slide images and molecular markers. *Neuro Oncol.* 2021;23:44-52.
22. Tao Y, Huang X, Tan Y, et al. Qualitative Histopathological Classification of Primary Bone Tumors Using Deep Learning: A Pilot Study. *Front Oncol.* 2021;11:735739.
23. Brück OE, Lallukka-Brück SE, Hohtari HR, et al. Machine Learning of Bone Marrow Histopathology Identifies Genetic and Clinical Determinants in Patients with MDS. *Blood Cancer Discov.* 2021;2:238-249.
24. Hong R, Liu W, DeLair D, et al. Fenyö D. Predicting endometrial cancer subtypes and molecular features from histopathology images using multi-resolution deep learning models. *Cell Rep Med.* 2021;2:100400.
25. Wang X, Zou C, Zhang Y, et al. Prediction of BRCA Gene Mutation in Breast Cancer Based on Deep Learning and Histopathology Images. *Front Genet.* 2021;12:661109.
26. Qu H, Zhou M, Yan Z, et al. Genetic mutation and biological pathway prediction based on whole slide images in breast carcinoma using deep learning. *NPJ Precis Oncol.* 2021;5:87.
27. Hammouda K, Khalifa F, El-Melegy M, et al. A Deep Learning Pipeline for Grade Groups Classification Using Digitized Prostate Biopsy Specimens. *Sensors (Basel).* 2021;21:6708.
28. Li J, Garfinkel J, Zhang X, et al. Biopsy-free in vivo virtual histology of skin using deep learning. *Light Sci Appl.* 2021;10:233.
29. Schaumberg AJ, Juarez-Nicanor WC, Choudhury SJ, et al. Interpretable multimodal deep learning for real-time pan-tissue pan-disease pathology search on social media. *Mod Pathol.* 2020;33:2169-2185.
30. Liu Y, Kohlberger T, Norouzi M, et al. Artificial Intelligence-Based Breast Cancer Nodal Metastasis Detection: Insights Into the Black Box for Pathologists. *Arch Pathol Lab Med.* 2019;143:859-868.
31. Kim H, Yoon H, Thakur N, et al. Deep learning-based histopathological segmentation for whole slide images of colorectal cancer in a compressed domain. *Sci Rep.* 2021;11:22520.
32. Sevim, S, Serbes ED, Ozdogan, G, et al. (2022). Eyeballing and hot-spot counting of Ki67 may misguide therapy in invasive breast carcinoma, NST and the quick fix is automated counting. Oral Paper Presentation, 34th European Congress of Pathology, Basel.
33. Senu S, Erdogan N, Gurbuz YS. (2020). Patolojide Dijital Çağ ve Yapay Zekâ: Temel Bilgiler Digital Era and Artificial Intelligence in Pathology: Basic Information. *Turkish Journal of Medical Sciences.* 2010;40:104-112.
34. Carter SM, Rogers W, Win KT, et al. The ethical, legal and social implications of using artificial intelligence systems in breast cancer care. *Breast.* 2020;49:25-32.
35. Ryan M. In AI We Trust: Ethics, Artificial Intelligence, and Reliability. *Sci Eng Ethics.* 2020;26:2749-2767.
36. Niazi MKK, Parwani AV, Gurcan MN. Digital pathology and artificial intelligence. *Lancet Oncol.* 2019;20:e253-e261.
37. Cangir AK, Orhan K, Kahya Y, et al. A CT-Based Radiomic Signature for the Differentiation of Pulmonary Hamartomas from Carcinoid Tumors. *Diagnostics (Basel).* 2022;12:416.