



**EVRIŞİMSEL SİNİR AĞLARI İLE MEME KANSERİ
MOLEKÜLER ALT TİP SINIFLANDIRMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Kadir ÇIRAY

Danışman

Dr. Öğr Üyesi Ahmet Haşim YURTTAKAL

BİLGİSAYAR ANABİLİM DALI

OCAK 2024

AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

EVİRİŞİMSEL SİNİR AĞLARI İLE MEME KANSERİ
MOLEKÜLER ALT TİP SINIFLANDIRMASI

Kadir ÇIRAY

Danışman

Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Haşim YURTTAKAL

BİLGİSAYAR ANABİLİM DALI

OCAK 2024

TEZ ONAY SAYFASI

Kadir ÇIRAY tarafından hazırlanan “Evrişimsel Sinir Ağları İle Meme Kanseri Moleküler Alt Tip Sınıflandırması” adlı tez çalışması lisansüstü eğitim ve öğretim yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca 26 / 01 / 2024 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından **oy birliği** ile Afyon Kocatepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü **Bilgisayar Anabilim Dalı’nda YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Danışman : Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Haşim YURTTAKAL

Başkan : Doç. Dr. Uçman ERGÜN
Afyon Kocatepe Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi

Üye : Dr. Öğr. Üyesi Enes AYAN
Kırıkkale Üniversitesi, Müh. Ve Doğa Bil. Fakültesi

Üye : Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Haşim YURTTAKAL
Afyon Kocatepe Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi

Afyon Kocatepe Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu’nun
..... /..... /..... tarih ve
..... sayılı kararıyla onaylanmıştır.

.....
Prof. Dr. Bekir YALÇIN
Enstitü Müdürü

BİLİMSEL ETİK BİLDİRİM SAYFASI
Afyon Kocatepe Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü, tez yazım kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içindeki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda ilgili eserlere bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu,
- Atıfta bulunduğum eserlerin tümünü kaynak olarak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı,
- Ve bu tezin herhangi bir bölümünü bu üniversite veya başka bir üniversitede başka bir tez çalışması olarak sunmadığımı

beyan ederim.

26 / 01 / 2024

İmza

Kadir ÇIRAY

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

EVRIŞİMSEL SİNİR AĞLARI İLE MEME KANSERİ MOLEKÜLER ALT TİP SINIFLANDIRMASI

Kadir ÇIRAY

Afyon Kocatepe Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Bilgisayar Anabilim Dalı

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Haşim YURTTAKAL

Meme kanseri ölüm oranı ve yaygınlığı açısından en tehlikeli hastalıklardan birisidir. Heterojen bir hastalık olduğundan doğru sınıflandırılması son derece önem taşımaktadır. Histolojik, morfolojik sınıflandırmanın yanında, son yıllarda moleküler alt-tiplere sınıflandırma çalışmaları da yapılmaya başlamıştır. Moleküler alt tipler hastalığın seyrini etkilediğinden kişiye özgü tedaviler uygulanmaya çalışılmaktadır. Moleküler alt-tiplerinden özellikle üçlü negatif en agresif ve tehlikeli olanıdır. Diğer kanser türlerinde olduğu gibi meme kanserinde de erken teşhis son derece önemlidir. Bu tez çalışmasında DenseNET, Xception ve GoogleNet ön eğitilmiş evrişimsel sinir ağları modelleri (CNN) veri artırma ile birlikte kullanılarak yalnızca MR görüntülerinin piksel bilgileri üzerinden moleküler alt-tip sınıflandırma yapılmıştır. Önerilen yöntem kullanıcıdan bağımsız, hızlı ve otomatik olup MR görüntülerini yüksek başarı oranı ile sınıflandırmaktadır. Hastalığın erken teşhisine imkan sağlayıp, gereksiz biyopsi uygulamalarını azaltarak onkologlara karar destek süreçlerinde fikir vermeyi amaçlamaktadır. Elde edilen sonuçlar ümit vadetmektedir.

2024, ix + 44 sayfa

Anahtar Kelimeler: Meme kanseri, Moleküler alt tip, Evrişimsel sinir ağı, CNN, Öğrenme aktarımı.

ABSTRACT

M.Sc. Thesis

CLASSIFICATION OF BREAST CANCER MOLECULAR SUBTYPES USING CONVOLUTIONAL NEURAL NETWORKS

Kadir ÇIRAY

Afyon Kocatepe University

Graduate School of Natural and Applied Sciences

Department of Computer

Supervisor: Asst. Prof. Ahmet Haşim YURTTAKAL

Breast cancer is one of the most dangerous diseases due to its prevalence and mortality rate. Correct classification of the disease is crucial because its heterogeneous nature. In addition to histological and morphological classification; molecular sub-type classification studies have been gaining momentum in recent years. Since the molecular subtypes affect the course of the disease, personalized treatments are being preferred. Among the molecular subtypes Triple Negative is the most aggressive and dangerous. Early diagnosis is incredibly crucial as in other cancer types. In this study DenseNET, Xception and GoogleNet pre-trained Convolutional neural network (CNN) models have been used to classify molecular subtypes using only MRI images pixel data. Proposed method is independent of user, fast, automated and has produced significant success rate. Study aims to assist oncologists with decision support system, enable early diagnosis and reduce unnecessary biopsies. Obtained results are encouraging

2024, ix + 44 pages

Keywords: Breast cancer, Molecular subtype, Convolutional neural network, Transfer learning

TEŞEKKÜR

Çalışmalarım süresince akademik yönlendirmeleri, motivasyon desteği ve içten yaklaşımını esirgemeyen hocam Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Haşim Yurttakal'a teşekkürü bir borç bilirim. Bu süreçte yorumları ve moral destekleri ile katkıda bulunan iş arkadaşlarım Doç. Dr. Fatih Özdiñ, Öğr.Grv Turgay Taymaz ve Öğr.Grv. Yasin Çiçek'e teşekkür ederim.

Bu araştırma boyunca maddi ve manevi desteklerinden dolayı aileme teşekkür ederim.

Kadir ÇIRAY
Afyonkarahisar 2024

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

	Sayfa
ÖZET	i
ABSTRACT	ii
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER DİZİNİ.....	iv
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	vii
RESİMLER DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ.....	1
1.1 Tezin Amacı ve Özgün Değeri	1
1.2 Tezin Organizasyonu	7
2. LİTERATÜR BİLGİLERİ	8
3. MATERYAL ve METOT	11
3.1 Veri Kümesi.....	11
3.2 Çok Katmanlı Perseptron Altyapısı (Derin Sinir Ağları)	11
3.3 Evrişimsel Sinir Ağları (CNN)	14
3.4 Veri Artırma ve Ön İşleme	16
3.5 Ön Eğitilmiş Ağlar ve İnce Ayar	17
3.5.1 DenseNet201 (Yoğun Ağ)	20
3.5.2 Xception (Derinlemesine Ayrılabilir Evrişim)	23
3.5.3 GoogleNet (Paralel Bitiştirmeli Ağlar).....	23
3.6 Performans Metrikleri.....	24
4. BULGULAR	26
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	36
6. KAYNAKLAR.....	38

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

Simgeler

b	Bias
ℓ	İterasyon Sayısı
$E(\Theta)$	Kayıp Fonksiyonu
$f(x)$	Çıktı
$g(x)$	Aktivasyon Fonksiyonu
I	Katman Girdisi
M	Sınıf Sayısı
m	Tümör Metastaz Durumu
N	Örneklem Sayısı
n	Tümör Lenf Yayılma Derecesi
x	Girdi
w	Katman Ağırlığı
$z(x)$	Aktivasyon Öncesi Ara Çıktı
β	Bozulma Oranı
γ	Momentum
κ	Kernel
O	Katman Çıktısı
o	Özellik Haritası
T	Tümör Büyüklüğü

Kısaltmalar

AUC	ROC Eğrisi Altındaki Alan
CNN	Evrişimsel Sinir Ağları (Convolutional Neural Network)
DCIS	Ductal Carcinoma in Situ
ER	Östrojen Reseptörü
GIF	Grafik Değişim Formatı
GN	Gerçek Negatif
GP	Gerçek Pozitif
HER2	Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü
LCIS	Lobular Carcinoma in Situ
LDA	Lineer Diskriminant Analizi
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
NAC	Neoadjuvan Kemoterapi
PAM50	Mikrodizi50 Tahmin Analizi
PNG	Taşınabilir Ağ Grafikleri (Portable Network Graphics)
PR	Progesteron Reseptörü
ROC	Alıcı İşletim Karakteristik Eğrisi (Receiver Operating Characteristic Curve)
TCIA	Kanser Görüntüleme Arşivi
YN	Yalancı Negatif
YP	Yalancı Pozitif

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 1.1 Meme kanseri evreleri	2
Şekil 3.1 Nöron yapısı ve sinir ağı yapısı.....	12
Şekil 3.2 Veri artırma örnekleri	17
Şekil 3.3 Ön eğitilmiş ağırlar ve Fine Tuning (İnce Ayar).....	18
Şekil 3.4 Çeşitli ön eğitilmiş modellerin doğruluk, işlem grafiği.....	19
Şekil 3.5 ResNet ve DenseNet modellerinde katman birleştirme	20
Şekil 3.6 DenseNet'teki yoğun bağlantılar	21
Şekil 3.7 Başlangıç (Inception) blok yapısı	23



ÇİZELGELER DİZİNİ

	Sayfa
Çizelge 1.1 Moleküler alt tipler ve karakterizasyonu.....	3
Çizelge 3.1 Özelleştirilmiş DenseNet201	22
Çizelge 3.2 Makro karşılık matrisi	25
Çizelge 4.1 Veri kümesinin resim sayılarına göre dağılımı	27
Çizelge 4.2 Modellerin karşılaştırılması	32
Çizelge 4.3 Veri kümesinin hasta sayılarına göre dağılımı.....	33



RESİMLER DİZİNİ

	Sayfa
Resim 4.1 Veri kümesinden örnek görüntüler	26
Resim 4.2 DenseNet-201 doğruluk-kayıp grafiği	28
Resim 4.3 DenseNet-201 karışıklık matrisi	28
Resim 4.4 Xception doğruluk-kayıp Grafiği.....	29
Resim 4.5 Xception karışıklık matrisi.....	30
Resim 4.6 GoogleNet doğruluk-kayıp grafiği.....	31
Resim 4.7 GoogleNet karışıklık matrisi.....	31
Resim 4.8 Xception doğruluk-kayıp Grafiği.....	33
Resim 4.9 Xception karışıklık matrisi.....	34
Resim 4.10 GoogleNet doğruluk-kayıp grafiği.....	34
Resim 4.11 GoogleNet karışıklık matrisi.....	35
Resim 4.12 GoogleNet doğruluk-kayıp grafiği.....	35
Resim 4.13 GoogleNet karışıklık matrisi.....	35

1. GİRİŞ

1.1 Tezin Amacı ve Özgün Değeri

Kadınlarda en fazla ölüme neden olan kanser türlerinden olan meme kanseri, geleneksel tedaviler yıllarca süren araştırmalara rağmen yetersiz kalmaktadır (Jemal vd. 2010). Meme kanseri, değişen klinik görünümleri, kendine özgü patolojik, moleküler alt tipleri ve tedavi yanıtları olan heterojen bir hastalıktır (Carey vd. 2006). Son yüzyılın başlangıcında meme kanseri olan tüm hastalara aynı tedavi prosedürleri uygulanmaktaydı. Ancak zaman içinde benzer kanser tanısı konulan hastaların farklı prognoz gözlemlenmesi ve yeni nesil sekanslama teknolojileri ile tümör içi heterojenliklerin daha iyi anlaşılmasıyla, özelleştirilmiş yeni tedavi hedeflerinin ortaya çıkması için meme kanserinde farklı sınıflandırma çalışmaları hız kazanmıştır. (Zhao vd. 2020). Böylece son zamanlarda kişiye özgü tedavi yaygınlaşmıştır. Histolojik, morfolojik ve yeni nesil yaklaşım olan moleküler sınıflandırma, bunlardan bazılarıdır. Histolojik açıdan sınıflandırmada süt kanallarında gelişen kanserlere duktal kanser (Duktal karsinoma in situ – DCIS), süt bezlerinde gelişen kanserlere lobüler kanser (Lobüler karsinoma in situ – LCIS) denilir. Yayılma potansiyellerine göre değerlendirildiğinde ise, halk arasında yaygın olarak “iyi huylu” ve “kötü huylu” olarak bilinen “in situ form” ve “invaziv form” olarak ikiye ayrılır. Bunlara ek olarak enfeksiyon görüntüsü veren ancak agresif bir prognoza sahip, inflamatuvar meme kanseri adı verilen bir türü daha vardır (Aydiner vd. 2018). Meme kanseri evreleri; tümörün büyüklüğüne (T), lenf bezlerine yayılma derecesine (n) ve diğer dokulara metastaz yapıp yapmamasına (m) göre 5 farklı evreye ayrılmaktadır. Evreleme Evre 0’da kanser hücreleri henüz yağ dokusuna, lenf bezlerine ya da diğer doku ve organlara yayılmamışken Evre 4’te çevre organ ve dokulara yayılmış halidir (Compton vd. 2012). Şekil 1’de meme kanseri evreleri, soldan sağa Evre 0’dan Evre 4’e kadar olacak şekilde sunulmuştur.



Şekil 1.1 Meme kanseri evreleri (İnt. Kyn. 1)

Meme kanserinin teşhis ve tedavisinde, histolojik tip ve evre gibi klasik parametrelerin yanında, östrojen reseptörü (ER), progesteron reseptörü (PR), epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER-2) düzeyleri ve Ki-67 indeksi de prognozu etkileyen diğer faktörler arasında yer almaktadır (Desmedt vd. 2008). Tümör hücresinde çok sayıda ER ve PR reseptörler vardır. Bu reseptörler hormonlar tarafından uyarılarak kanser hücrelerinin büyümesine neden olur. HER-2 reseptörü ise hücre zarında bulunan epidermal büyüme faktör ailesinden bir reseptördür. Tümörün aşırı çoğalması ile doğrudan ilgilidir. Ki-67, tümör içerisindeki proliferatif hücreleri gösterebilen bir antikordur. Ki-67'nin yüksek olduğu tümörler, daha agresif seyretme eğiliminde olup kötü prognoza ve metastaza daha müsaittir (Küçükzeybek vd. 2018).

Meme kanserinin moleküler alt tipleri son yıllarda karakterize edilmiş ve bu taksonomi hala gelişmektedir. Gen ekspresyon araştırmalarıyla dört temel moleküler alt tip belirlenmiştir. Bunlar luminal A, luminal B, insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER2) ile zenginleştirilmiş ve üçlü negatif (Prat ve Perou 2011) Moleküler alt tiplerin hormon reseptör ve Ki-67 ekspresyon durumuna göre sınıflandırılması Luminal A (ER pozitif, PR pozitif veya PR negatif, HER-2 negatif, Ki-67 <index), luminal B (HER-2 negatif veya HER-2 pozitif, ER pozitif, PR pozitif veya PR negatif, HER-2 negatif, Ki-67 $\geq$ index), HER-2 overeksprese (ER negatif, PR negatif, HER-2 pozitif), üçlü negatif (bazal benzeri) (ER negatif, PR negatif, HER-2 negatif) şeklindedir (Yanagawa vd. 2012). Bu alt tiplerin farklı fenotipleri, prognozu, tedavi yanıtları ve hastalığa özgü sağkalımları vardır (Tsoutsou vd. 2017). Hormon reseptörleri pozitif olan hastalarda neo-adjuvan tedaviye kemoterapi veya endokrin tedavi ile başlanabilir. Doğru tedavi için hangi meme kanseri alt tipi ile karşı karşıya olunduğu bilinmelidir (Özmen 2011). Moleküler alt tiplerin kategorize edilişi Çizelge 1.1'de verilmiştir.

Çizelge 1.1 Moleküler alt tipler ve karakterizasyonu

Alt Tip	ER	PR	HER2	Ki-67
Luminal Tipi	+	+/-	-	<14%
ER-PR-HER2 pozitif	+	+	+	≥14%
HER2	-	-	+	≥14%
Üçlü Negatif	-	-	-	≥14%

Bu moleküler sınıflandırmanın yanı sıra son klinik çalışmalarda yeni bir "HER-2 düşük" meme kanseri kavramı önerilmekte ve tedavi planlamasına artık dahil edilmeye başlanmaktadır (Zhang vd. 2022). HER-2 negatif metastatik meme kanserlerinin yaklaşık %60'ı, immünohistokimyasal (IHC) analizde 1+ puan veya IHC puanı 2+ ve üzerinde negatif sonuçlar olarak tanımlanan “HER-2 düşük” seviyelerine sahiptir. Bu “HER-2 düşük” tümörler, prognozu ve sistemik tedavilere duyarlılığı değişen hem hormon reseptörü pozitif hem de hormon reseptörü negatif meme kanserlerini içeren heterojen bir popülasyon oluşturur (Schettini vd 2021). Yapılan çalışmalarda HER2 hedefli tedaviler, bu alt tipe sahip hastalarda klinik sonuçları iyileştirmemişti (Fehrenbacher vd. 2020). Bu nedenle “HER-2” düşük meme kanseri son zamanlara kadar HER2-negatif (HER2-düşük ve HER2-sıfır [IHC skoru 0]) olarak tedavi edilmekte ve hastalar hormon reseptör durumuna göre sınıflandırılmaktaydı (NCCN 2021). Ancak son yapılan Faz III klinik çalışma DESTINYBREAST04 çalışmasında Her2-düşük hastalarda HER2 hedefli bir tedavi ilacı olan Trastuzumab deruxtecan ile bu hasta grubunda standart kemoterapi tedavisine göre hem progresyonsuz sağkalım hem de genel sağkalımda önemli ölçüde artış elde edilebildi (Modi vd. 2022).

Sezgisel olarak yaklaşıldığında yalnızca MRG görüntülerine dayanarak moleküler alt-tip sınıflandırması yapmak olası görülmebilir. Ancak unutulmamalıdır ki insan gözünün görme becerisi ile dijital görüntülerin kaydedilmesi, depolanması ve işlenmesi arasında temel farklılıklar vardır. İnsan gözünün görme yetenekleri, renk derinliği ve çözünürlük açısından önemli parametreler içerir. Ancak, insan gözünün özellikleri genellikle kesin değerlerle ifade edilmez çünkü bu özellikler diğer duyular da olduğu gibi kişiden kişiye değişiklik gösterir.

İnsan gözü, üç tür koni hücresi aracılığıyla renkleri algılar. Bu koni hücreleri, kırmızı, yeşil ve mavi renkleri ayırt eder. Bu nedenle insanlar “trichromat” olarak

sınıflandırılabilirler (Goldstein 1989). Gözleri sağlıklı bir insanın renk derinliği algılama sınırı yaklaşık olarak 32-bit renk derinliğine karşılık gelmektedir. Günümüz dijital görüntülerinde neredeyse standart haline gelmiş olan 32 bit renk derinliği aslında 24 bitlik bir renk derinliğini ifade etmektedir. 8 bit kırmızı, 8 bit yeşil, ve 8 bit mavi. Ara renklerin bu üç rengin birleşimi olarak kodlanması insan gözündeki 3 tip renk reseptörü ile aynıdır. Bu 24 bit, yaklaşık 16.7 milyon renk tonunu ifade eder. 32 bit renk derinliğinin kalan 8 bitlik kısmı alfa değeri yani şeffaflık/opaklık değeridir (Hughes 2014). Özetle, çoğu insanın algılayabileceği renk derinliği 32 bit renk kodlaması seviyesinde veya altındadır. Dolayısıyla kayıpsız bir resimde insan gözünün algılayabileceğinden fazla renk bilgisi bulunmaktadır.

Retina gözdeki ışığı algılayan fotoreseptör hücrelerini içerir. İnsan gözünün merkezindeki sarı nokta (fovea) en yüksek çözünürlüğe sahiptir. Burada, bir milimetre karelik bir alanda yaklaşık 150,000 fotoreseptör bulunabilir. İnsan gözü, iki nokta arasındaki en küçük açıyı ayırt edebilir. Bu, görsel ayırım olarak adlandırılır. Genellikle dakika açısal çözünürlük (arcminute) olarak ölçülür. İnsan gözünün ortalama ayırma yeteneği yaklaşık 1 dakika açısal çözünürlüktür. İnsan görme yetisi büyük oranda zekâ ve deneyim ile beyinde birleştirmeye dayalı olduğundan bu tür veriler anlam olarak yüzeysel kalmaktadır. (Gonzales ve Woods 2002).

Bunun dışında dijital görüntüleme ve insan gözünün algılaması arasında başka farklar da bulunmaktadır. Örneğin insan gözünün parlaklık algısı lineer değil logaritmiktir. Örneğin ay ışıklı bir gecede 1 lüks bir aydınlatma ciddi bir görme değişikliğine sebep olurken, gündüz ışığında 1 lüks değişiklik fark edilmez (İnt.Kyn. 2, Stevens ve Galanter 1957).

Ayrıca insan retinasında sıklıkla renk ve ışık hücrelerinden yoksun, başka bir deyişle kör noktalara rastlanır. İnsan beyni iki gözün görüntülerini birleştirerek, gözü hareket ettirmek yoluyla görülmek istenen yeri kör olmayan bir noktaya getirerek ya da yakın görüntüler ile birleştirerek işler ve bu durum insanlar tarafından hissedilmez. (İnt. Kyn 3).

Bir başka fark ise göz hareketlerinin akıcı hareketler şeklinde değil seğirmeler (sıçrama-

durmalar) şeklinde gerçekleşmesidir. İnsan gözü durduğu sırada görüntüyü algılar, sıçrama sırasında algılaması durur, tekrar durduğunda yine algılamaya devam eder. Aradaki boşluk ise beyinde iki görüntünün birleştirilmesi ile oluşturulur. Bu araştırma açısından belki en önemli fark ise insanlar gördüklerini yorumlarken piksel-piksel değil, görüntüdeki şeklin veya şekillerin dış hatlarına ve hareketlerine odaklanır (İnt.Kyn. 2, Kowler 2011).

Her ne kadar görüntüleme teknolojileri insan görme sınırlarına hizmet etmek için bu sınırlarda tasarlanmış olsalar da dijital görüntülerde her bir pikselin bilgilerinin ayrı ayrı ve tam değerleri ile kaydediliyor olması dijital resimlerde insan gözünün algılayamayacağı detayların var olabileceği anlamına gelmektedir. Alanyazında belirtilen ultrason görüntülerine dayalı sınıflandırma çalışmalarının başarıları da bu görüşü destekler niteliktedir.

Resim sıkıştırma formatlarının ortaya çıkışının temel sebepleri, dosya boyutunu küçültme, depolama alanını azaltma ve veri iletimi sürelerini kısaltma gibi pratik gereksinimlere dayanmaktadır. Resim sıkıştırmasında kullanılan algoritmalar aynı satırda birbirini takip eden aynı renklerin tek seferde kodlanması (GIF) gibi basit ya da çok karmaşık olabilir.

Ayrıca insan gözünün algılayamayacağı ya da çok küçük olacağı için önemsenmeyeceği detayları kaldırarak kaydeden kayıplı sıkıştırma formatları vardır. Uzun yıllardır kullandığımız pek çok resim bu şekilde kayıplı formatlardır. Kayıplı olmasına rağmen bu formatların tercih edilip kullanılmasının sebepleri olarak aşağıdakiler sayılabilir (Husein vd. 2018).

- Kayıplı sıkıştırma, görüntü dosyalarını daha küçük boyutlara indirgeyerek depolama alanını ve iletim maliyetini azaltmada etkilidir. Bu özellik, internet üzerinden dosya paylaşımı, web sayfalarındaki resimlerin hızlı yüklenmesi ve mobil cihazlarda veri kullanımının optimize edilmesi gibi durumlar için önemlidir.
- Daha küçük dosya boyutları, dosyaların daha hızlı yüklenmesini sağlar. Bu, web sayfaları, uygulamalar ve diğer platformlarda kullanıcı deneyimini artırabilir.

- Sosyal medya ve diğer çevrimiçi platformlarda fotoğraf ve video paylaşımının yaygınlaşması, dosya boyutlarının küçültülmesini ve hızlı yüklenmesini önemli kılmıştır. Bu bağlamda, kayıplı sıkıştırma formatları, yüksek görüntü kalitesini koruyarak dosya boyutlarını küçültme ihtiyacını karşılar.
- Mobil cihazlar, kameralar ve diğer cihazlar, sınırlı depolama kapasitesine sahip olabilir. Bu durumda, dosya boyutlarını küçültmek, kullanıcıların daha fazla içerik depolamalarına ve cihazlarını daha verimli kullanmalarına olanak tanır.
- Yavaş internet bağlantıları, büyük dosyaların uzun süreler boyunca indirilmesini zorlaştırabilir. Kayıplı sıkıştırma, daha küçük dosya boyutlarıyla daha hızlı indirmeleri mümkün kılar.
- Birçok profesyonel uygulama, özellikle tıbbi görüntüleme, harita hizmetleri, ve uzaktan algılama gibi alanlarda, yüksek çözünürlük ve kalite gereksinimleriyle birlikte veri transferi ihtiyacını azaltmak için kayıplı sıkıştırma kullanabilir.

Yaygın kullanılan kayıplı resim formatları, JPEG (Joint Photographic Experts Group), WebP, GIF (Graphics Interchange Format) tir. Öte yandan yaygın kullanılan kayıpsız resim sıkıştırma formatları PNG, TIFF (Tagged Image File Format), BMP (Windows Bitmap) kullanılmaktadır.

Bu çalışmada uygun bir sıkıştırma oranına sahip olduğu, kayıpsız olduğu, yaygın bir format olduğu ve sınıflandırma modellerinin tanıyıp kullanabildiği bir format olduğu için png formatı kullanılmıştır. Yapılan çalışmanın literatürdeki benzer çalışmalarla karşılaştırılmasında kolaylık sağlaması için açık erişime sahip DUKE Breast veri kümesi kullanılmıştır. Veri kümesi The Cancer Imaging Archive (TCIA) Public Access web sitesinde erişime sunulmuştur. 922 adet farklı hastaya ait dinamik kontrastlı manyetik rezonans görüntüleri kullanılarak sınıflandırma modelleri test edilmiştir. Sınıflandırmada kullanılan tüm görüntüler, web sitesinde veri kümesiyle birlikte erişime sunulan etiketleme tablosu yardımıyla, sadece tümörlerin görünür olduğu dilimler seçilerek gerçekleştirilmiştir. Görüntüler 512x512 boyutlarında olup 8 bit renk derinliğinde gri renk tonuna sahiptir. Sınıflandırma aşamasına geçmeden önce görüntüler modellere uyumlu olabilmesi için 8 bitlik gri ton, kırmızı yeşil ve mavi kanallarına kopyalanarak 24 bitlik hale getirilerek modellerin girişi özelliklerine ölçeklendirilmiştir. Veriler eğitim ve

kontrol gruplarına ayrıldıktan sonra DenseNet201, Xception ve GoogLeNet ön eğitilmiş ağlar ile sınıflandırılmıştır.

Bu tezde meme kanseri moleküler alt tip tespiti için derin öğrenme yöntemleri kullanılarak karşılaştırmalı bir analiz sunulmuştur. Çalışmada, 1838'de Kuzey Carolina bölgesinde kurulan Duke Üniversitesi araştırma laboratuvarlarında oluşturulan ve son güncelleme tarihi 01.08.2022 olan Duke Breast Cancer veri kümesi kullanılmıştır (Saha vd. 2021). Lezyon yerleri uzman doktor tarafından işaretlenmiş, biyopsi ile doğrulanmış 922 invaziv meme kanseri hastasına eşit, Manyetik Rezonans Görüntüleri öncelikle yapay zeka modellerine uygun hale getirilmek için ön işlemlerden geçirilmiştir. Daha sonra ön eğitilmiş ağ modelleri olan GoogLeNet, Xception ve DenseNet ağları kullanılarak veriler sınıflandırılmıştır.

1.2 Tezin Organizasyonu

Tezin ikinci bölümünde literatürde meme kanseri tespiti ile ilgili yapılmış bilgisayar destekli tanı ve teşhis sistemleri detaylı şekilde incelenmiştir. Üçüncü bölümünde veri kümesi, derin sinir ağları ve evrimsel sinir ağları matematiksel alt yapısıyla birlikte detaylı şekilde sunulmuştur. Ayrıca sınıflandırma işleminde kullanılan GoogLeNet, Xception ve DenseNet modellerine ve öğrenme aktarımına değinilmiştir. Tezin dördüncü bölümünde elde edilen bulgular verilmiştir. Son bölümde tezin sonuçları, tartışma, öneriler ve gelecek çalışmalar sunulmuştur.

2. LİTERATÜR BİLGİLERİ

Bilgisayar teknolojisindeki yaşanan ilerlemeler sayesinde, bilgisayar destekli tanı ve teşhis sistemleri karmaşık klinik zorlukların üstesinden gelmektedir. Son zamanlarda, Evrişimsel Sinir Ağları (CNN) tıbbi görüntüleme analizinde büyük adımlar attı. Temel olarak insan tarafından çıkarılan öznitelik analizine dayanan geleneksel makine öğreniminin aksine, CNN'ler ham veri girişine dayanır ve bilgisayarın giderek daha karmaşık katmanlar ve kendi kendini optimize etme yoluyla otomatik olarak tahmine dayalı istatistiksel modeller oluşturmaya izin verir (LeCun vd. 2015).

Meme Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) görüntüleri üzerinden yapılan başarılı çalışmalardan bazıları şunlardır. Xiong vd. (2020) MRG görüntüleri ile neoadjuvan kemoterapiye (NAC) duyarlı meme kanseri tespiti için klinik ve radyomik özellikleri kullanan bir tahmine dayalı model geliştirdi. Lojistik regresyon modelinin etkinliğini, 63'ü eğitim ve 62 doğrulama için kullanılan toplam 125 hasta verisini içeren özel bir veri setinde değerlendirdiler ve AUC 93,5%'e ulaştılar.

Whitney vd. (2019) luminal A tipi lezyonlarda malign ve benign ayrımı yapmak için bir model önerdi. Çalışmada, bulanık C-ortalamlar yöntemi kullanılarak toplam 654 MRG lezyonu segmentlere ayrılarak 38 radyomik özellik elde edilmiştir. Sonuç olarak, LDA sınıflandırıcısı 72.9%'luk bir AUC değerine ulaştı. Liang vd. (2018), T2-ağırlıklı ve ayrıca kontrastlı T1-ağırlıklı meme kanseri tümörlü görüntüleri kullanarak Ki-67 durumunu tahmin etti. Veri seti 318 hastadan oluşmaktadır. Çıkarılan radyomik özellikler LR ile sınıflandırılmış ve 72% doğruluk elde edilmiştir.

Öte yandan Ma vd. (2018) radyomik ve Ki-67 arasındaki ilişkiyi inceledi. Veri setindeki görüntüler aktif kontur algoritması ile segmentlere ayrıldı. Bu bölümlere ayrılmış görüntülerden toplam 56 radyomik öznitelik çıkarılmıştır. Naive Bayes algoritması sırasıyla %75,7, %76,9, %77,7 ve %77,3 ile doğruluk, özgüllük, duyarlılık ve AUC'de en iyi performansı gösterdi. Öte yandan, Yurttakal vd. Konvolusyonel sinir ağları yöntemi ile meme kanserini sınıflandırma modeli önermişlerdir. Çalışmalarında doğruluk oranı %94.87 (Yurttakal vd. 2021). Couture vd., 2018'de yaptıkları çalışmalarında histopatolojik görüntüler üzerinden moleküler alt tip sınıflandırma, histolojik

sınıflandırma ve evreleme yapmışlardır. Leithner vd., 2019’da 91 hastanın manyetik rezonans görüntülerinden elde ettikleri radyomik özellikler üzerinden moleküler alt tip sınıflandırma yapmışlardır.

Islam vd. 2020, meme kanseri hastalarının kopya sayı değişimi ve gen ifade verilerini çok modlu derin öğrenme yöntemleri ile analiz ederek moleküler alt tür tespiti yapmayı amaçlamışlardır. Yöntemleri iki veri kaynağının birleştirilmesine dayandığı için derin öğrenme veya klasik tek kaynaktan analiz yapan yöntemlerden daha başarılı olduğunu iddia etmişlerdir.

Jiang vd. 2021, meme kanseri moleküler alt türlerini ultrason görüntülerinin derin öğrenme yöntemleri ile sınıflandırmayı amaçlamışlardır. Meme kanserinin 4 moleküler alt türü için %80,07 - %97,02 - %87,94 - %98,83 doğrulukta sınıflandırma elde etmişlerdir. Araştırmacılar çalışmalarını yüksek teşhis doğruluğu olarak nitelendirmişlerdir.

Liu vd. 2022, derin öğrenme yöntemleri ile moleküler alt tür sınıflandırması için histopatoloji görüntüleri ve gen modalite verilerini çok modlu olarak kullanmışlar ve 10 çarpı 10 katlı çapraz doğrulama ile %88,07 doğrulukta sonuç elde etmişlerdir.

Zhang vd. 2021, ülkelerinde en yaygın meme kanseri görüntüleme yöntemi olduğu için ultrason görüntülerinin derin öğrenme yöntemleri ile moleküler alt türlere sınıflandırılmasını amaçlayan bir çalışma gerçekleştirmişlerdir. Ultrason görüntülerinden başarılı bir sınıflandırma gerçekleştirmenin; acılı bir işlem olan biyopsinin gereksiz yere uygulanmasına engel olacağını vurgulayan araştırmacılar %92,86’lık bir doğruluk oranı elde etmişlerdir.

Bunların yanında Jaber vd.2020, tıbbi görüntüleme yöntemleri dışında PAM 50 gibi genetik test sonuçlarının sınıflandırılması için de derin öğrenme yöntemleri kullanılmaktadır.

Gao vd. 2019, çalışmalarında gen ifadesi imzası sonuçlarını kendi geliştirdikleri DeepCC derin öğrenme yöntemi ile analiz ederek kolon ve meme kanseri sınıflandırmalarında başarılı sonuçlar elde etmişlerdir.

Derin öğrenme yöntemleri ile moleküler alt tip sınıflandırma çalışmalarından bir diğeri de Rohani ve Eslahchi 2020 tarihli çalışmasıdır. İkili bu çalışmalarında somatik mutasyon verilerini ağ yayılma yöntemi kullanmışlardır. Çalışmanın sonunda kanser sınıflandırmasında kullanılabilecek 16 yeni kritik gen tespit etmişlerdir.

Kanser alt türü tespitinin önemini gösteren bir başka çalışma da Bissanium vd. 2021 tarihli çalışmasıdır. Ekip bu çalışmalarında meme kanseri moleküler alt türlerinden olan üçlü negatif türünün TNBC alt türlerini sınıflandırmak için gen ifadesi analiz verilerini kullanarak derin öğrenme ile sınıflandırma yoluna gitmişlerdir. BLIA, BLIS, MES ve LAR alt türleri için sırasıyla %29.04, %21.86, %11.68, %17.66 oranlarıyla başarılı bir şekilde sınıflandırılmış ancak %19.76'lık bir bölüm sınıflandırılmamıştır.

Wu ve Hicks ise meme kanseri moleküler türlerinde üçlü negatif alt türünün özellikle tehlike arz etmesinden dolayı üçlü negatif ve diğerleri şeklinde ikili bir sınıflandırma yoluna gitmişler ve sınıflandırma için RNA-Dizi verilerini kullanmışlardır. Analiz yöntemi olarak Destek Vektör Makinesi, K-En Yakın Komşu, Naive Bayes ve Karar Ağacı yöntemlerini kullanmışlar ve bu yöntemler arasında en başarılı sonuçları Destek Vektör Makinesi yöntemi ile elde ettiklerini belirtmişlerdir. Ancak diğer Makine Öğrenmesi yöntemlerinin de araştırılmasını önermişlerdir.

Kanser alt tür sınıflandırmada genetik verileri kullanan bir başka çalışma ise Lin vd. 2020 tarihli çalışmasıdır. mRNA, DNA metilleşme ve kopya sayısı varyasyonu verilerini kullanarak moleküler alt tür sınıflandırması yoluna gitmişlerdir. Kendi geliştirdikleri derin öğrenme modeli DeepMO yöntemini kullanmışlar ve tekli omik analizlere kıyasla daha başarılı sonuçlar elde ettiklerini belirtmişlerdir.

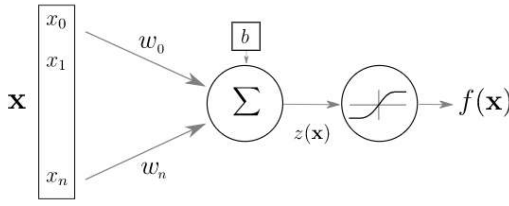
3. MATERYAL ve METOT

3.1 Veri Kümesi

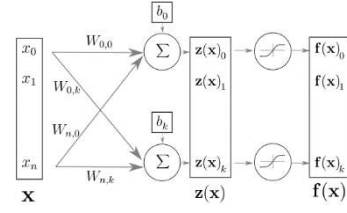
Çalışmanın eğitim aşaması Kanser Görüntüleme Arşivi (TCIA) web sitesinde yayınlanan, akademik araştırmalar için açık erişime sahip Duke Breast Cancer (<https://wiki.cancerimagingarchive.net/pages/viewpage.action?pageId=70226903>) veri kümesi kullanılmıştır. Duke Breast Cancer MRG veri kümesi (Saha vd. 2018), yakın zamanda iki Nobel ödülü sahibi olan 1838'de Kuzey Carolina bölgesinde yerleşik Duke Üniversitesinin araştırma laboratuvarında oluşturulmuştur. Demografik, klinik, patolojik, genomik verilerin yanında tedavi ve sonuçları da barındıran biyopsi ile doğrulanmış 922 invaziv meme kanseri hastasını içermektedir. Yüzüstü pozisyonlarda 1.5T veya 3T tarayıcılar tarafından elde edilen aksiyal meme MRG görüntülerini içerir. Lezyon yerleri uzman doktor tarafından işaretlenmiştir. Veri kümesinde ayrıca 529 görüntüleme özelliği verisi bulunmaktadır. Veri kümesi hakkında daha detaylı bilgiler (<https://sites.duke.edu/mazurowski/resources/breast-cancer-mri-dataset/>) web sitesinde verilmiştir. Bu veri kaynağı 20.02.2024 itibarıyla scholar.google.com sitesine göre 161 araştırmada kullanılmıştır.

3.2 Çok Katmanlı Perseptron Altyapısı (Derin Sinir Ağları)

Derin sinir ağlarının bir diğer adı ileri beslemeli sinir ağlarıdır. Bir sınıflandırıcı için I girdisi için, O ile ifade edilir. Bilgi I 'dan başlayarak hesaplanan fonksiyon üzerinden akar, ara hesaplamalar ile f fonksiyonundan geçerek O çıktı değerine ulaşır. Modelin çıktısının kendisine beslenen geri bildirim bağlantıları yoktur. Model $f(I) = f^{(3)}(f^{(2)}(f^{(1)}(I)))$ şeklinde zincir gibi bağlanmış fonksiyonlardan oluşur. Bu durumda $f^{(1)}$ ağın birinci katmanını (giriş katmanı), $f^{(2)}$ ağın ikinci katmanını (gizli katmanı) oluşturur ve $f^{(3)}$ ise ağın üçüncü katmanını (çıkı katmanı) Sinir ağının giriş ile çıkı katmanı arasında kalan katmanlar gizli katmanlardır. Gizli katmanların sayısı modelin derinliğini verir. Derin sinir ağındaki derinlik kavramı buradan gelmektedir (Goodfellow vd. 2016). Şekil 3.1'de örnek bir nöron yapısı sinir ağı yapısı verilmiştir.



Nöron yapısı



Sinir ağı yapısı

Şekil 3.1 Nöron yapısı ve sinir ağı yapısı

Şekil 1’de, $\mathbf{x} = (x_0, x_1, \dots, x_n)^T$ girdi, $f(\mathbf{x})$ çıktı, $z(\mathbf{x})$ aktivasyon öncesi ara çıktı, $\mathbf{w} = (w_0, w_1, \dots, w_n)^T$ ağırlıkları, b bias ve $g(\mathbf{x})$ aktivasyon fonksiyonunu temsil eder. Nöronlar katmanlı yapıda birleşerek örnek bir sinir ağı yapısını verir. Sinir ağları birbirine bağlı birçok tensör işlemi, bunu takip eden ve doğrusallığı kaldıran transfer dönüşümünü içermektedir. Denklem 3.1’de $f(\mathbf{x})$ fonksiyonu formülü verilmiştir.

$$f(\mathbf{x}) = g(\mathbf{w}^T \mathbf{x} + b) \quad (3.1)$$

Herbir $i = 1, 2, \dots, k$ katmanı $g(\sum_{i=0}^n \mathbf{W}_{i,j}^T \mathbf{x} + \mathbf{b})$ formülasyonu ile kendi girdisini dönüştürerek

$$\mathbf{W} = \begin{bmatrix} W_{0,0} & W_{0,1} & \dots & W_{0,k} \\ W_{1,0} & W_{1,1} & \dots & W_{1,k} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ W_{n,0} & W_{n,1} & \dots & W_{n,k} \end{bmatrix}$$

çıkıya vermektedir. Bu ifade de $\mathbf{b} = (b_0, b_1, \dots, b_k)^T$ tensörleri katmanın nitelikleridir. Katmanın eğitilebilir parametreleri veya ağırlık olarak adlandırılır. Ağı eğitim veri kümesinden öğrendiği bilgilerdir. Eğitim esnasında skaler bir maliyet değeri üretilene dek ileri yayılım devam eder. Tahmin edilen değer ile hedef değer arasındaki fark kayıp değeridir. Geri yayılım algoritması ile ağ içerisinde maliyetten geriye doğru bir bilgi akışı sağlanır. Gradyan tensörlerin değişkenlere göre kısmi türevleri ile elde edilir. Yapılan tüm işlemlerin kısmi türevlenebilir olması nedeniyle ağı kaybının ağı ağırlıklarının her birine göre gradyanı cinsinden hesaplanır (Chollet 2021). Bu sayede ağırlıklar güncellenerek hedef çıktı değerleri elde edilir. Ancak belirtmelidir ki girdi katmanında manuel olarak çıkarılmış özellikler kullanılmaktadır. Ayrıca, özellikler vektörel büyüklükler olduğundan olası konum bilgisini yitirmektedir.

Kayıp Fonksiyon: Kayıp fonksiyon, eğitim sürecinde ağ ağırlıklarının ne kadar iyi ya da zayıf olduğunu tespit edilmesini sağlamaktadır. Çalışmada ağırlıkların kayıp fonksiyon hesabında tanımı Denklem 3.2’de verilen çapraz entropi kullanılacaktır.

$$skor = - \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^M t_{ij} \times \ln y_{ij} \quad (3.2)$$

bu eşitlikte, N örneklem sayısı, M sınıf sayısı, t_{ij} ise i ’nci örneğin j ’nci sınıfa ait olduğunu, y_{ij} , j sınıfı için i örneğinin çıktısını göstermektedir (Bishop ve Nasrabadi 2006).

Optimizasyon: Katmanların ağırlıklarının güncellenmesi optimizasyon algoritması yardımıyla gerçekleştirilmektedir. Yaygın olarak kullanılan optimizasyon algoritmaları Stokastik Gradient Descent with Momentum (SGDM), RMSProp ve Adam optimize edici algoritmalarıdır. Denklem 3.3’de SGDM optimize edici algoritmanın formülü verilmiştir.

$$\theta_{\ell+1} = \theta_{\ell} - \alpha \times \nabla E(\theta_{\ell}) + \gamma \times (\theta_{\ell} - \theta_{\ell-1}) \quad (3.3)$$

Denkleme göre, ℓ iterasyon sayısını, $\alpha > 0$ öğrenme oranını, $E(\theta)$ kayıp fonksiyonu, dolayısıyla $\nabla E(\theta_{\ell})$ kayıp fonksiyonunun gradyanı, γ momentum ifade etmektedir (Murphy 2012). Denklem 3.4’de ise RMSProp ve Adam algoritmalarında kullanılan hareketli ortalamayı gösteren formül verilmiştir.

$$v_{\ell} = \beta_1 \times v_{\ell-1} + (1 - \beta_1) \times [\nabla E(\theta_{\ell})]^2 \quad (3.4)$$

Denkleme göre, β_1 bozulma oranıdır (Murphy 2012). Denklem 3.5’te RMSProb algoritmasının formülü verilmiştir.

$$\theta_{\ell+1} = \theta_{\ell} - \frac{\alpha \times \nabla E(\theta_{\ell})}{\sqrt{v_{\ell}} + \epsilon} \quad (3.5)$$

Burada ε , sıfıra bölünmeyi önlemek için eklenen küçük bir sabittir (Murphy 2012). Adam algoritması ise hem hareketli ortalamaları hem de parametre vektörünü kullanmaktadır (Kingma and Ba 2014). Denklem 3.6’da Adam Algoritmasının formülü verilmiştir.

$$\theta_{\ell+1} = \theta_{\ell} - \frac{\alpha \times m_{\ell}}{\sqrt{v_{\ell}} + \varepsilon} \quad (3.6)$$

3.3 Evrişimsel Sinir Ağları (Convolutional Neural Networks) (CNN)

Evrişimsel sinir ağları, katmanlarında genel matris çarpımı yerine evrişim kullanan sinir ağlarıdır. Derin sinir ağları nitelik uzayındaki global örüntüleri öğrenirken evrişimli katman bölgesel örüntüleri öğrenir. Evrişim 3B tensörler üzerinde işlem yapar. Bu tensörlere nitelik haritası denilir. Genişlik ve yükseklik gibi uzamsal ekseninin yanında bir de derinlik (kanal) vardır. Renkli RGB formatındaki 3 renk olan görüntülerde derinlik 3’tür. Örnek bir evrişimsel sinir ağında bulunan başlıca katmanlar: evrişim katmanı, aktivasyon, havuzlama ve tamamen bağlı katmanlardır (Chollet 2021).

Evrişim katmanı: Evrişim katmanları girdi görüntülerinden özellik haritalarını çıkaran katmandır. Matematiksel olarak evrişim, Denklem 3.7’de tanımlanmaktadır (Goodfellow vd. 2016). Burada I giriş verisi, K kernel, o özellik haritasıdır.

$$O(i, j) = I * K(i, j) = \sum_{x, y} I(x, y) K(i - x, j - y) \quad (3.7)$$

Giriş görüntüsü I ’ya, K filtresinin uygulanması gösteren çapraz korelasyon fonksiyonu Denklem 3.8’de verilmiştir (Goodfellow vd. 2016).

$$S(t) = (I * K)(t) = \sum_{a=-\infty}^{\infty} I(a) K(t - a) \quad (3.8)$$

Evrişim katmanı ile ilgili başlıca parametreler, filtre sayısı, kernel boyutu, adım sayısı ve doldurmadır. Filtreler evrişim katmanındaki derinliktir ve yüksek seviyeli özelliklerdir. Adım sayısı ile doldurma parametreleri de çıktı büyüklüğüne etki eden önemli parametrelerdir. Evrişim katmanı, verilerin önemli bir kısmının çıkarıldığı en önemli katmandır. Evrişim katmanı ile ilgili başlıca hiperparametreler şunlardır (Bengio 2012):

- Filtre Boyutu: Küçük filtreler (3x3, 5x5 gibi) yerel bilgi toplarken, büyük filtreler (11x11, 9x9 gibi) genel bilgileri temsil eder.
- Doldurma: Evrişim işleminde satır ve sütunlara değer ekleme işlemidir. Uzamsal boyutu sabit tutmayı sağlar.
- Adım: Yatay ve dikey ekseninde atlanacak piksel sayısını gösterir.
- Kanal Sayısı: Giriş görüntüsünde kanal sayısıdır. Sonraki aşamalarda evrişim işlemi için kullandığımız filtre sayısına eşittir.

Aktivasyon katmanı: Evrişim doğrusal bir işlemdir. Doğrusal modelleme yapabileceği için sınırlı öğrenme gücüne sahiptir. Aktivasyon katmanları, lineer olmayan özellikler öğretmek için tercih edilmektedir. Aynı zamanda ağırlık güncelleme işleminde gradyan hesabında hatayı geriye yaymada tekrar kullanılacağından dolayı türev alınabilir bir fonksiyon olması büyük önem taşımaktadır (Pratama ve Kang 2021). Türevin sıfıra geldiği noktalarda öğrenmenin gerçekleşmeyeceği, dolayısıyla gradyanların kaybolması soruna oluşacağı düşünöldüğünde, en çok tercih edilen aktivasyon fonksiyonlarının başında Relu gelmektedir.

Havuzlama katmanı: Giriş görüntüsünü yeniden boyutlandırarak özellik haritasını özetler. Geçerli matrisin maksimum değeri ile veya ortalama değerine bağlı olarak yeniden boyutlandırma yapar. Bu sayede daha genel özelliklerin öğrenilmesi ve daha yüksek temsilciler ile temsil edilmesi sağlanır. Bunun yanında özellik haritası boyutunun küçöltölmesi ağın öğrenme sürecini de hızlandıracaktır (Shanmugamani 2018).

Tamamen bağlı katman: Çıkış sayısı belirler. Çok katmanlı ağ yapısındaki katmanlar gibidir. Girdisi bağlı olduğu Havuzlama veya Evrişim Katmanından gelen çıktının yassılaştırılan halidir (Saxe vd. 2013). Tamamen bağlı katmandan geçtikten sonra, son

katman, girdinin belirli bir sınıfta (sınıflandırma) olma olasılıklarını elde etmek için kullanılan softmax aktivasyon fonksiyonunu kullanır.

Evrişimsel sinir ağlarında veriler bir kere kullanılmaz. Tercih edilen ayarlara göre tekrar tekrar kullanılır. Bir epoch tüm veri setinin sinir ağında geri ve ileri bir kez tamamlanması anlamına gelir. Genellikle büyük boyutlara sahip veri setlerinin sinir ağlarından bir kerede geçirilmesi mümkün olmadığından paketler (batch) halinde işlenirler. Her bir paketin sinir ağında bir kez tamamlanmasına ise iteration adı verilir. Epoch sayısı genellikle doğrudan belirtilirken iteration belirtilmez, tercih edilen paket büyüklüğüne (batch size) bağlı olarak ortaya çıkar. (İnt. Kyn. 7, İnt. Kyn. 8, İnt. Kyn. 9).

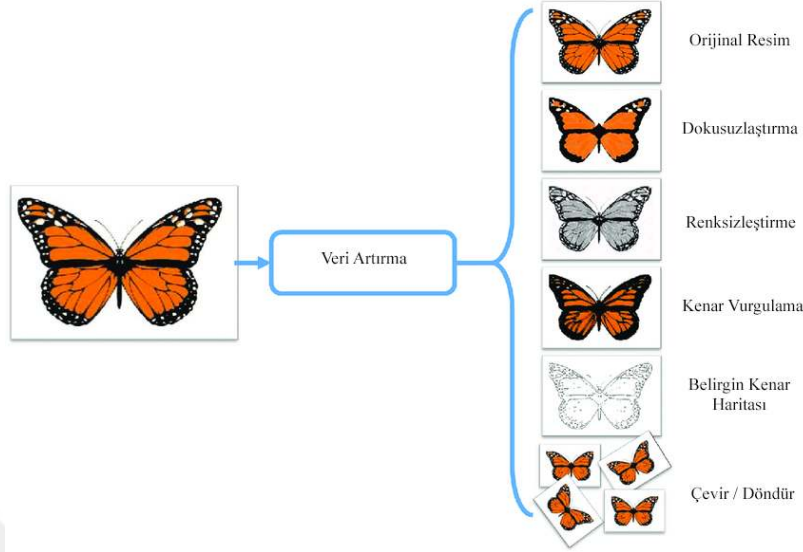
3.4 Veri Artırma ve Ön İşleme

Derin öğrenme yöntemleri, bilişim sistemlerinden elde edilen verilere dayanarak çeşitli sorunları çözmeyi öğrenmesini sağlamaktadır. Derin öğrenme modelinin tasarlanması ve eğitim süreçlerinden yeniliklerden bağımsız olarak veriler sonuçları her zaman etkilemektedir. Sayı olarak az ve temsil gücü zayıf verilerle eğitim, zayıf genelleme sorununa neden olurken, sayı olarak fazla ve temsil gücü yüksek verilerle eğitim, az karmaşık algoritmalarla bile daha yüksek genelleme performansı göstermektedir (Hasanpour vd. 2016).

Derin öğrenme modellerinin sağlamlığını ve doğruluğunu artırmak ve bunların küçük, zayıf temsili veriler üzerinde iyi performans göstermesine olanak tanımak, veri artırmanın ana hedefidir. Etkili veri artırma stratejileri, model karmaşıklığına ilişkin gereksinimleri de azaltarak daha basit derin öğrenme mimarileriyle yüksek genelleme performansı elde edilmesini sağlamaktadır (Mumuni ve Mumuni 2022).

Veri eğitiminde karşılaşılan en büyük sorunlardan birisi aşırı uyumdur. Aşırı uyum, modelin eğitim verileri için doğru tahminler vermesi ancak yeni veriler için vermemesi durumunda ortaya çıkan istenmeyen bir durumdur. Öte yandan, yetersiz uyum, modelin girdi ve çıktı verileri arasında anlamlı bir ilişki belirleyemediği durumlarda ortaya çıkan başka bir hata türüdür. Veri artırma; aşırı uyum, yetersiz uyum ve eğitim görüntülerinin tam ayrıntılarını ezberlemesini önlemeye yardımcı olur (Rebuffi

ve ark. 2021). Şekil 3.2’de örnek bir veri artırma verilmiştir.



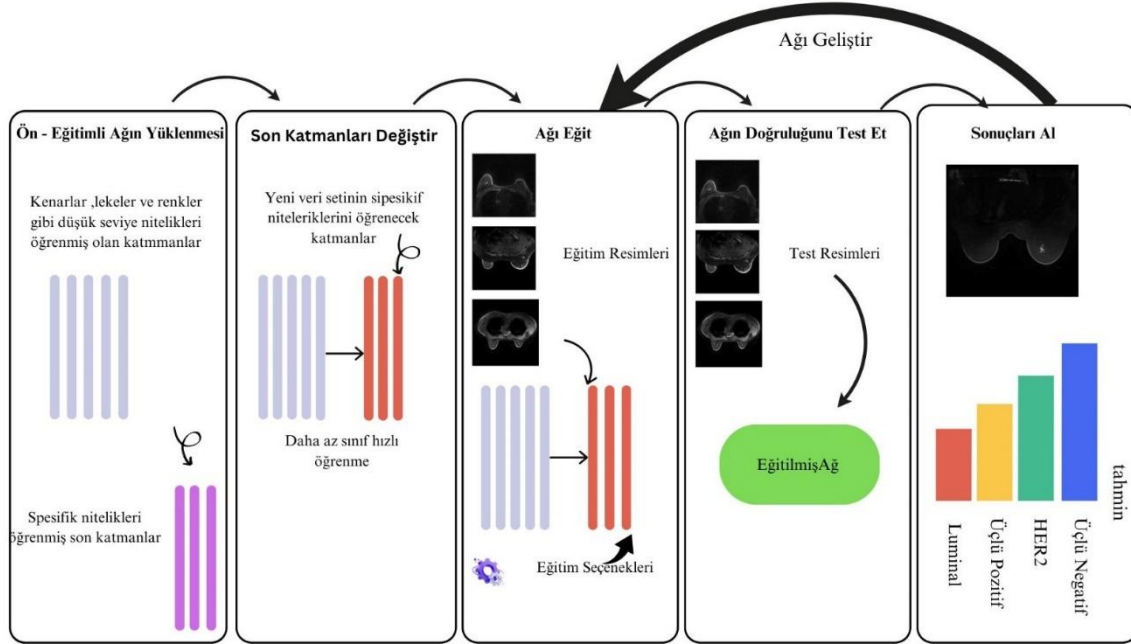
Şekil 3.2 Veri artırma örnekleri.

3.5 Ön Eğitilmiş Ağlar ve Fine Tuning (İnce Ayar)

Önceden eğitilmiş evrimsel sinir ağları çok büyük miktarlarda görsel ile eğitilmiş ve hali hazırda verilen resimleri sınıflandırma kategorilerine ayırabilmektedir. Bu modeller bir milyondan fazla resim ile eğitilmiştir ve resimleri fincan, kalem, klavye gibi günlük araç gereçler ve hayvan türleri gibi 1000 adet nesne kategorisine ayırabilmektedir. Bu ağ geniş bir resim yelpazesi için zengin bir özellik temsilini öğrenmiş durumdadır. Bu ağlar resim girdisi alır ve bu resmin ait olduğu sınıfın etiketi ile doğruluk ihtimalini verir. Bu eğitilmiş ağlar yeni veri setleri ile tekrar eğitilebilir ve yeni kategorileri sınıflandırmada kullanılabilir. Sınıflandırma, adından da anlaşılacağı gibi verilen bir resmin ne olduğunu tahmin etme amacını taşır. Özellik çıkarma, yüksek oranda sınıflandırma başarısı elde etmek ve veri kümesinin maksimum temsiliyetini sağlamak açısından önemlidir. Öğrenme aktarma ise, önceden eğitilmiş sinir ağlarının özelleştirilmesi ile yeni bir görev için yeni sınıflara göre tekrar eğitilmesidir (İnt. Kyn. 5).

Öğrenme aktarımı derin öğrenme uygulamalarında yaygın bir şekilde kullanılır. Önceden eğitilmiş bu ağlar yeni bir görev için eğitimde bir başlangıç noktası olarak kullanılabilir. Bu yöntem genellikle sıfırdan bir sinir ağı oluşturmak ve rasgele ağırlık değerleri ile

başlamaya kıyasla hem daha hızlı hem de daha kolaydır (İnt. Kyn. 5). Şekil 3.3’de örnek bir ön eğitilmiş ağ modeli akış diyagramı verilmiştir.



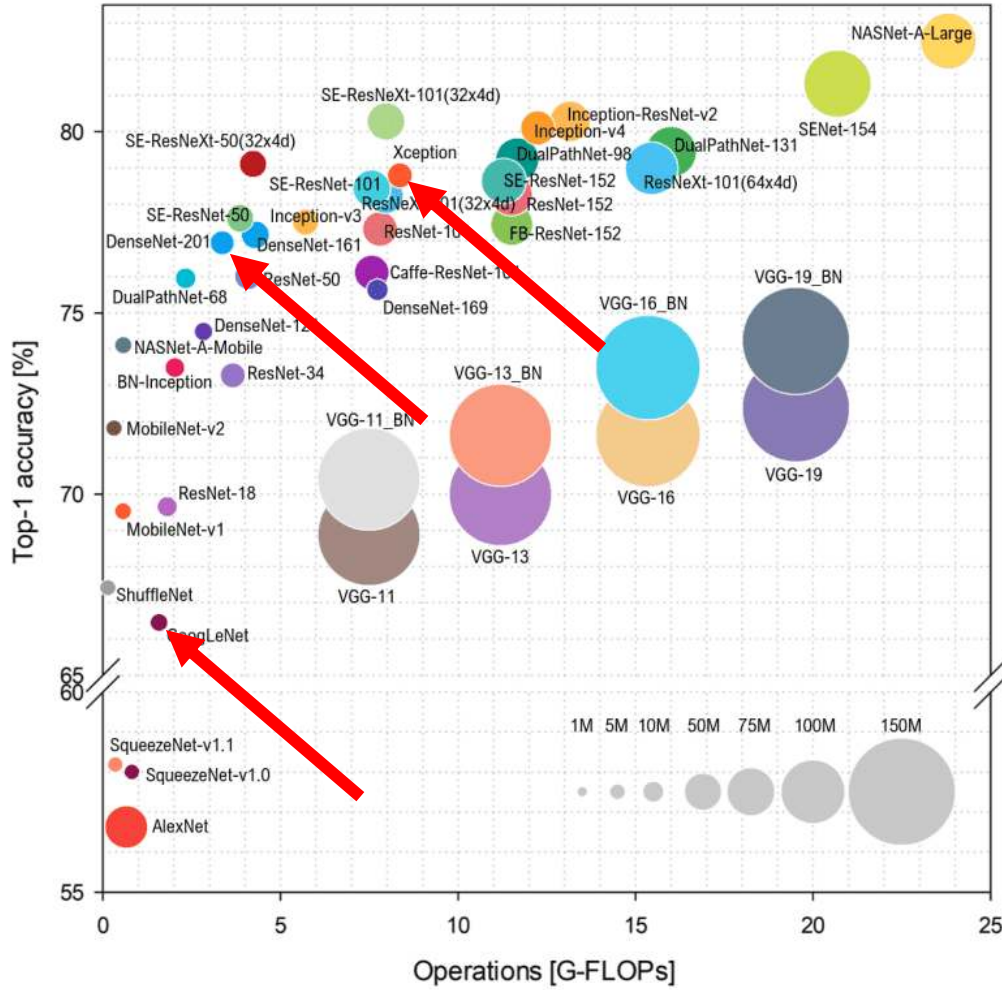
Şekil 3.3 Ön eğitilmiş ağlar ve ince ayar

Önceden eğitilmiş modelin tam bağlı katmanı ve sınıflandırma katmanı modelin belirlediği sınıflar için optimize edilmiş olduğundan bu katmanlar, veri kümemizdeki katmanlara göre baştan oluşturulmuştur. VGG16, VGG19 ResNet50, ResNet101, InceptionV3, Xception, NasNet, MobileNet, DenseNet, InceptionResNet, EfficientNet bilinen ön eğitilmiş evrimsel sinir ağlarından bazılarıdır.

Sinir ağlarının birbirlerine göre üstünlükleri ve zayıflıkları vardır. Sinir ağlarının seçiminde üç ana karakteristik doğruluk, hız ve boyuttur. Kullanılacak ağın seçimi kullanılacak alanda bu üç karakteristiğin önceliğine göre belirlenir. Sınıflandırma doğruluk ve hız ölçümleri genellikle ImageNet veritabanı ile yapılır. Ancak bu sonuçlar farklı görevler ve veri setleri için her zaman aynı başarıyı göstermemektedir (İnt. Kyn. 4).

Kullanılacak CNN modellerin seçimi için çok kesin kriterler bulmak mümkün değildir. Modeldeki katman sayısı, yapı karmaşıklığı, işlem sayısı (flop sayısı) son doğruluk oranları ile lineer bir ilişki göstermemektedir. Düşük karmaşıklık ve işlem sayısı ile yüksek doğruluk veren modeller bulunmaktadır. Ayrıca parametre ayarları her modelde aynı düzeyde sonuç vermemektedir. Model karmaşıklığı ancak bilgisayarın hafıza

kullanım düzeyi için bir gösterge olabilir (Bianco vd. 2018) Modelin eğitilmek istendiği bağlam da göz önüne alınırsa, hangi modelin daha başarılı sonuç vereceğini ön görmek mümkün olmamaktadır. Bu yüzden Bianco vd.’nin araştırmasında verilen doğruluk-işlem sayısı grafiğinde farklı noktalara karşılık gelen 3 model seçilmiştir.



Şekil 3.4 Çeşitli ön eğitilmiş modellerin doğruluk, işlem grafiği (Bianco vd. 2018)

GoogleNet ağının derinliği 22 katman, diskteki boyutu 27MB olup 7 milyon parametreden oluşmaktadır. DenseNet ağının derinliği 201 katman, diskteki boyutu 77MB olup, 20 milyon parametreden oluşmaktadır. Xception ağının derinliği 71 katman, diskteki boyutu 85MB, 22.9 milyon parametreden oluşmaktadır.

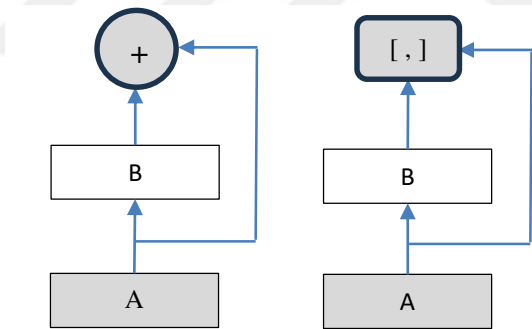
3.5.1 DenseNet201 (Yoğun Ağ) (Huang vd. 2017)

DenseNet ağı derin ağlarda önemli bir dönüm noktası olan ResNet modelinin uzantısı olarak düşünülebilir. ResNet ağı matematikteki fonksiyonlar için Taylor açılımı gibi bir işlevi gidererek daha yüksek dereceli terimlere ayırmaktadır. Katmanların bu şekilde bağlanması kaybolan gradyan problemi olarak bilinen sorunun hafifletmekte ve Gradyanın geriye doğru daha etkili bir şekilde akmasını sağlamaktadır. Denklem 3.9’da $x=0$ noktası için Taylor açılımı, Denklem 3.10’da ise ResNet fonksiyonu verilmiştir.

$$f(x) = f(0) + f'(0)x + \frac{f''(0)}{2!}x^2 + \frac{f'''(0)}{3!}x^3 + \dots \quad (3.9)$$

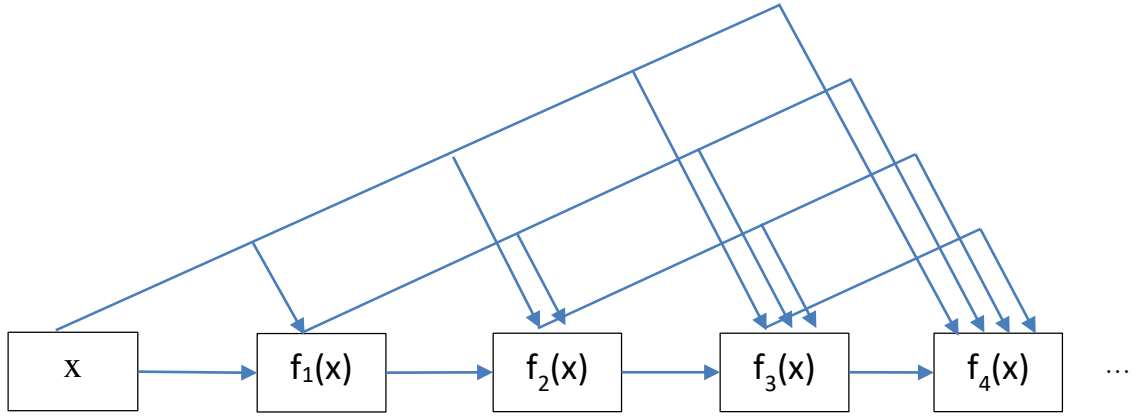
$$f(\mathbf{x}) = \mathbf{x} + g(\mathbf{x}). \quad (3.10)$$

Şekil 3.5’de ise ResNet ve DenseNet modellerinde katman birleştirme şeması verilmiştir.



Şekil 3.5 ResNet(sol) ve DenseNet(sağ) modellerinde katman birleştirme (toplama ve bitleştirme)

DenseNet ağının ResNet modelinden farkı ise katmanları toplama yerine bitleştirme ile birleştirmesidir. Şekil 3.6’da DenseNet’teki yoğun bağlantılar verilmiştir.



Şekil 3.6 DenseNet'teki yoğun bağlantılar.

Şekil 3.6'da DenseNet katmanlarının giderek yoğunlaşan katman bağlantıları görülebilir. Dense (Yoğun) ismi giderek yoğunlaşan bu bağlantı sayılarından gelmektedir. Katman bağlantılarının bu şekilde kullanıldığı katman grupları yoğun bloklar olarak isimlendirilir. Ancak yoğun katmanların arka arkaya eklenmesi kanal sayısını yani katmanlar arasında aktarılan veri yollarını astronomik ölçülerde artıracığından, karmaşıklığı kontrol altında tutma ihtiyacı ortaya çıkmaktadır. Bu artan kanal sayısını bire indirmek için geçiş katmanları kullanılır (Zhang vd. 2023, Huang vd. 2017).

DenseNet ağında veriler RGB formatında 224x224x3 piksel resimlerle eğitilir (Zhang vd. 2023, Huang vd. 2017). Çizelge 3.1'de DenseNet ağının mimari yapısı verilmiştir.

Çizelge 3.1. Özelleştirilmiş DenseNet201

Katmanlar	Çıktı Boyutu	DenseNET – 201
Evrişim	112x112	7x7 Evrişim, Adım2
Havuzlama	56x56	3x3 maksimum havuz, adım 2
Dense Bloğu (1)	56x56	$\begin{bmatrix} 1 & x & 1 \\ 3 & x & 3 \end{bmatrix} \times 6$
Geçiş Katmanı (1)	56x56 28x28	1 x 1 evrişim 2 x 2 ortalama havuz, adım 2
Dense Bloğu (2)	28x28	$\begin{bmatrix} 1 & x & 1 \\ 3 & x & 3 \end{bmatrix} \times 12$
Geçiş Katmanı (2)	28x28 14x14	1 x 1 evrişim 2 x 2 ortalama havuz, adım 2
Dense Bloğu (3)	14x14	$\begin{bmatrix} 1 & x & 1 \\ 3 & x & 3 \end{bmatrix} \times 48$
Geçiş Katmanı (3)	14x14 7x7	1 x 1 evrişim 2 x 2 ortalama havuz, adım 2
Dense Bloğu (4)	7x7	$\begin{bmatrix} 1 & x & 1 \\ 3 & x & 3 \end{bmatrix} \times 32$
Fully Connected	1x1x1000	
Softmax	1x1x1000	
Sınıflandırma Katmanı	1x1x4	

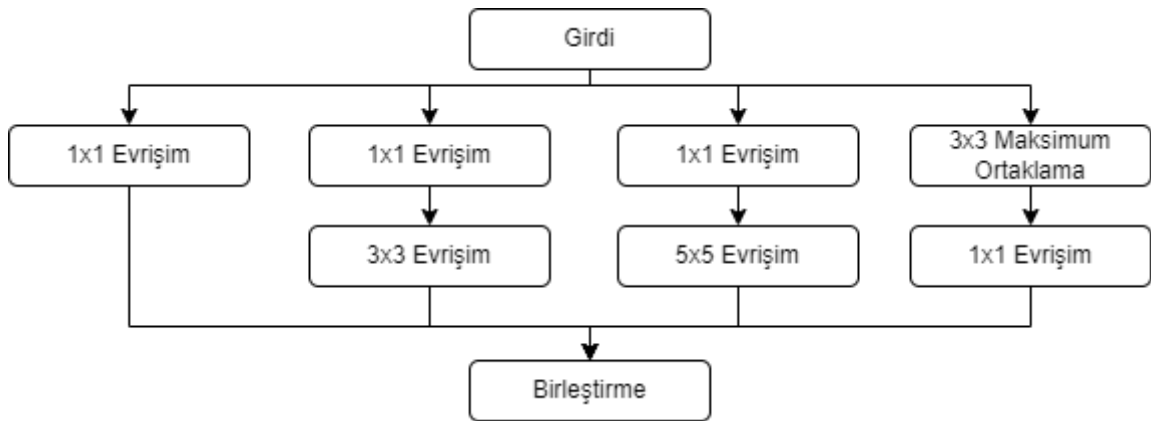
Temel birim "bottleneck block" olarak adlandırılır ve 1x1, 3x3 ve 1x1 boyutlarında evrişimler içerir. Her blok, bir büyüme oranı (growth rate) ile belirlenen katman sayısına sahiptir.

3.5.2 Xception (Derinlemesine Ayrılabilir Evrişim) (Chollet 2017)

Xception, derinlemesine ayırma kullanarak daha az parametre ile aynı veya daha iyi performans elde etmeyi hedefler. Model bu amaca ulaşmak için her evrişim katmanını iki yoldan akacak şekilde tasarlanmıştır: Derinlemesine evrişim ve Noktasal evrişim. Derinlemesine evrişim yolunda tek bir girdi dilimi tek bir çıktı dilimi üretir ve yalnızca uzaysal (en-boy) boyutlarını haritalar. Noktasal evrişim yolunda ise 1x1'lik bir evrişim ile renk kanalları haritalanır. Resimlerin uzaysal ve renk kanallarının ayrı yollardan ilerlemesi ile daha hafif ağırlıklı bir model elde edilir. Toplamda 71 katman içerir. Xception ağında veriler, RGB formatında 299x299x3 piksel resimlerle eğitilir (Vasilev 2019, Chollet 2017).

3.5.3 GoogleNet (Paralel Bitiştirmeli Ağlar) (Szegedy 2015)

Bu modeli ortaya çıkaran fikir kendisinden önce gelen Ağ İçinde Ağ ve Tekrarlanan Bloklar yöntemlerini etkili bir şekilde birleştirmektir. Daha önceki modellerde kullanılan 1x1'den 11x11'e kadar farklı büyüklüklerdeki evrişim çekirdeklerinin kombinasyonlarını kullanma fikrine dayanmaktaydı. Farklı boyutlardaki evrişim çekirdeklerini birleştiren başlangıç (inception) bloklarının temel yapısı Şekil 3.7'de verilmiştir.



Şekil 3.7 Başlangıç (Inception) blok yapısı

Farklı boyutlardaki evrişim çekirdekleri, farklı boyutlardaki özellikleri yakalayan filtreler gibi düşünülebilir. 1x1, 3x3 ve 5x5 evrişim çekirdekleri resimde farklı özellikleri

yakalayacakları için başlangıç blokları farklı boyutlardaki özellikleri yakalamak için verimli bir yöntem oluşturmaktadır.

Başlangıç bloklarındaki kanal sayısı ImageNET veri kümesi üzerinde gerçekleştirilen çok sayıda deneyin sonucunda belirlenmiştir. GoogleNET'in genel yapısı ise incelikte tasarlanmış başlangıç bloklarının seri olarak diğer bloklara bağlanması ile oluşturulmuştur. GoogleNET modelinin ilk versiyonu 22 katman içeriyordu, ancak sonraki versiyonları daha fazla katmana sahip olabilir.

GoogleNet ağına veriler, RGB formatında 224x224x3 piksel resimlerle eğitilir. 224x224 resim boyutu ve 3 renk kanalı GoogleNET ve daha birçok resim sınıflandırma modelinin kullandığı ImageNet veri setinde yaygın olarak kullanılan bir giriş boyutudur (Zhang vd. 2023, Szegedy 2015).

3.6 Performans Metrikleri

Karışıklık matrisi, gerçek sınıflandırma ve tahmin edilen sınıflandırma arasındaki oluşum sayısını kaydeden bir çapraz tablodur. Geliştirilen modelin performans metrikleri de karışıklık matrisi kullanılarak elde edilecektir. Çok sınıflı karışıklık matrisinde, İkili karışıklık matrisinden farklı olarak makro, mikro ve ağırlıklı olmak üzere 3 farklı metrik hesaplama vardır. Makro F1 hesaplamada her sınıf ayrıca Gerçek Pozitif (GP), Gerçek Negatif (GN), Yanlış Pozitif (YP) ve Yanlış Negatif (YN) hesaplanır (Grandini vd. 2020). Çizelge 3.2'de çalışmada A sınıfına göre kullanılacak örnek bir karışıklık matrisi verilmiştir.

Çizelge 3.2. Makro karşılık matrisi.

		Tahmin Edilen Değer			
		A (Luminal A)	B (Luminal B)	C (Her-2 Overeksprese)	D (Üçlü Negatif)
Gerçek Değer	A (Luminal A)	GP-A	YN-A	YN-A	YN-A
	B (Luminal B)	YP-A	GN-A	GN-A	GN-A
	C (Her-2 Overeksprese)	YP-A	GN-A	GN-A	GN-A
	D (Üçlü Negatif)	YP-A	GN-A	GN-A	GN-A

Tablo 2 A sınıfı için Makro Karışıklık matrisi

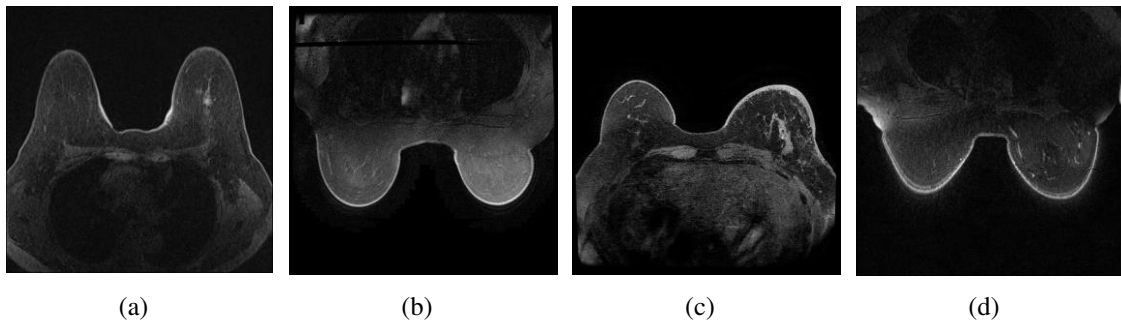
GP (gerçek pozitif) gerçek değer pozitif olduğu ve doğru tahmin edildiği durumlardır, aynı şekilde GN (gerçek negatif) ise gerçek değer negatif olduğu ve doğru tahmin edildiği durumları gösterir. YP (Yalancı Pozitif) gerçek değer negatif olduğu halde pozitif olarak tahmin edilen durumlardır, YN (Yalancı Negatif) ise gerçek değer pozitif iken negatif olarak tahmin edilen durumları göstermektedir. (Grandini vd. 2020).

Duyarlılık, modelin gerçek pozitif değeri tahmin edebilme başarısını ölçerken kesinlik, modelin tahmin edilen pozitif değer o sınıfa ait tüm gözlemler içindeki payını ölçmektedir. Mikro F1 hesaplamada modelin toplam GP, toplam YP ve toplam YN’i dikkate alınarak hesaplanır. Her sınıfı tek tek dikkate almaz, metrikleri global olarak hesaplar (Susmaga 2004). Metrikleri global olarak hesaplarken doğruluk, duyarlılık, kesinlik ve mikro F1 değerleri birbirine eşit olmaktadır. Ağırlıklı F1 hesaplamada ise makro F1’den farklı olarak, her sınıf için gerçek örnek sayısına göre ağırlıklandırılmış ortalamalarını hesaplanmaktadır. Bu nedenle, çalışmada ağırlıklı ve makro F1 yöntemlerine göre metrikler hesaplanacaktır.

4. BULGULAR

Moleküler alt tip tayini immunhistokimyasal yöntemle tümörden yapılan biyopsi materyalinde ya da hastaya uygulanan mastektomi materyalindeki tumor odaklarında immunhistokimyasal yöntemle ve HER2 +2 pozitif olan hastalar için ilaveten Fluoresan in-situ hibridizasyon yöntemiyle belirlenmektedir. Tez çalışmasında Kanser Görüntüleme Arşivi (TCIA) web sitesinde yayınlanan, akademik araştırmalar için açık erişime sahip Duke Breast Cancer (İnt. Kyn. 10). 922 hastaya ait MRG görüntülerinin bulunduğu veri kümesi kullanılmıştır (Clark vd. 2013, Saha vd. 2021, Saha vd. 2018). Derin öğrenme modelinde değerlendirme için hastaların MRG sekanslarından kitlenin görüldüğü kontrast materyali enjeksiyonu (IVKM) sonrası alınan dinamik yağ baskılı flash 3d T1 sekanslarının substraksiyon görüntülerinden DICOM ve portable network graphics (png) formatında görüntüler hazırlanmıştır. Resim 4.1’de veri kümesinden örnek görüntüler sunulmuştur.

Dicom (Digital Imaging and Communications in Medicine), tıbbi dijital görüntüleme ve iletişim anlamına gelmektedir. Tıbbi görüntülerin ve ilgili verilerin farklı tıbbi cihazlar ve kurumlar arasında gerekli kalitede paylaşılabilmesi için format standardıdır. DICOM standardı, Uluslararası Standart Örgütü tarafından ISO 12052 standardı olarak tanınmıştır. Ancak bu format ön eğitilmiş ağlar tarafından tanınmadığı için kayıpsız bir format olan png kullanılmıştır. (İnt.Kyn 6)



Resim 4.1 Veri kümesinden örnek görüntüler (a) Luminal Tipi (b) ER-PR-HER2 Pozitif (c) HER2 (d) Üçlü negatif

Moleküler alt tip sınıflandırma süreci 5. Nesil 2.38 Ghz 3 Çekirdekli işlemci, 16GB RAM, yüksek hızlı M2 NVME SSD sahip kişisel bilgisayar üzerinde gerçekleştirilmiştir.

Görüntüleri sınıflandırmada kullanılan ön eğitilmiş evrişimsel sinir ağı modelleri RGB olmak üzere 3 kanallı görüntüleri sınıflandırmak için eğitilmişlerdir. Meme kanserine ait MRG görüntüleri gri tonlamalı, tek kanallı görüntülerdir. Dolayısıyla veri kümesinde yer alan görüntülerin tek kanalını RGB'nin üç kanalına da kopyalanarak eğitime uygun hale getirildi. Daha sonra veriler her bir sinir ağına uyumlu olacak şekilde ölçeklendirilmiştir.

Veri kümesinin yüzde 70'i eğitim, yüzde 30'u kontrol için resim sayılarına göre rassal olarak eğitim aşamasından önce ayrılmıştır. Veri kümesinin gruplara dağılımına ait sayısal bilgiler Çizelge 4.1'de verilmiştir.

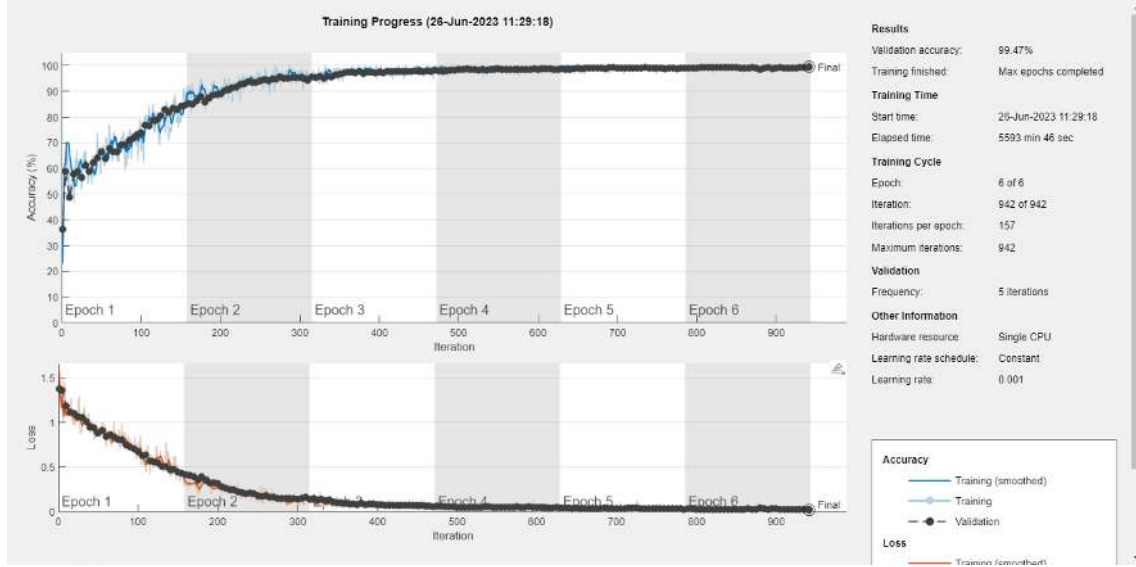
Çizelge 4.1 Veri kümesinin resim sayılarına göre dağılımı

	Eğitim	Kontrol	Toplam
Luminal Tipi	9308	3989	13297
ER-PR-HER2 Pozitif	1838	788	2626
HER2	1485	637	2122
Üçlü Negatif	3121	1338	4459
Toplam	15752	6752	22504

Modelimizde aşırı uyum, yetersiz uyum ve örüntüleri ezberleme gibi sorunları önleyebilmek için veri artırma uygulanmıştır. Verilerimizde X ekseninde -30 ile +30 arasında X ekseninde yer değiştirme, Y ekseninde yer değiştirme ve X ekseninde yansıtma yapılarak veri artırma yapılmıştır.

Sınıflandırma modeli olarak ön eğitilmiş evrişimli sinir ağı modellerinden GoogleNet, Xception ve DenseNet201 modeli denemeler gerçekleştirilmiştir. Bu ön eğitilmiş evrişimsel sinir ağları ImageNet veritabanından [<https://www.image-net.org/>] klavye, fare, kalem ve birçok hayvan gibi 1000 nesne kategorisine ait bir milyondan fazla görüntüyle eğitilmiştir.

DenseNet-201, 201 katman derinliğine sahip evrişimli bir sinir ağıdır. Ağın görüntü giriş boyutu 224 x 224 x 3'tür. Resim 4.2'de doğruluk kayıp grafiği verilmiştir.



Resim 4.2 DenseNet-201 doğruluk-kayıp grafiği

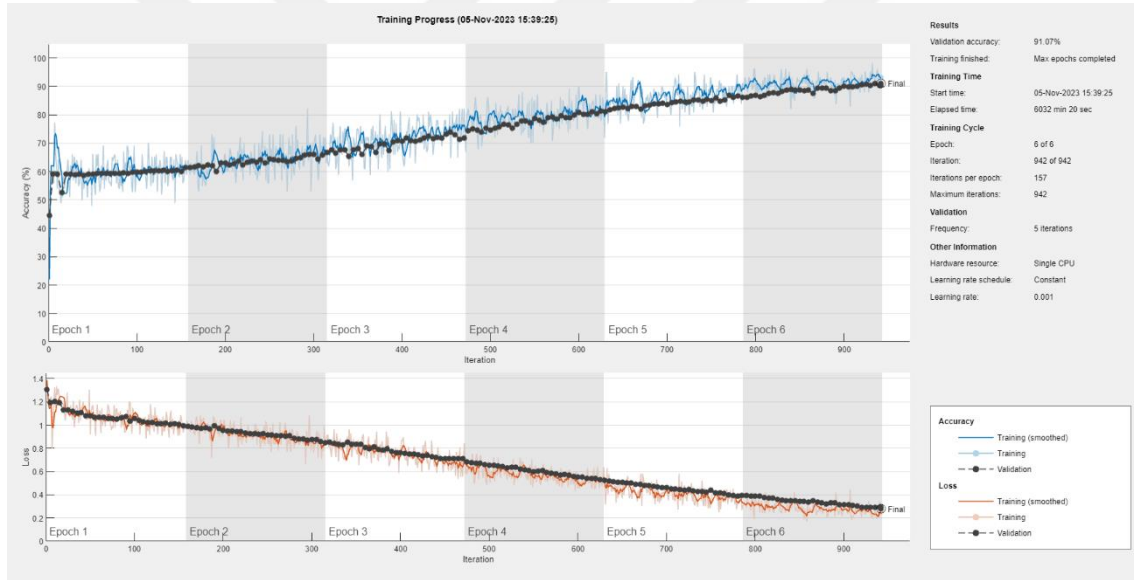
Resme göre mavi çizgiler eğitim doğruluk değerini, turuncu çizgiler kayıp değerini, siyah çizgiler ise kontrol değerlerini göstermektedir. Eğitim 6 epoch, 942 iterasyon, 5593 dk 46sn sürmüştür. Doğruluk sonucu %99.47 olarak elde edilmiştir. Diğer performans metriklerinin hesabı için karışıklık matrisi kullanılmıştır. Resim 4.3'te DenseNet mimarisine ait karışıklık matrisi verilmiştir.

Confusion Matrix						
Output Class	0	3976 58.9%	2 0.0%	3 0.0%	9 0.1%	99.6% 0.4%
	1	2 0.0%	786 11.6%	1 0.0%	4 0.1%	99.1% 0.9%
	2	3 0.0%	0 0.0%	632 9.4%	3 0.0%	99.1% 0.9%
	3	8 0.1%	0 0.0%	1 0.0%	1322 19.6%	99.3% 0.7%
		99.7% 0.3%	99.7% 0.3%	99.2% 0.8%	98.8% 1.2%	99.5% 0.5%
		0	1	2	3	
		Target Class				

Resim 4.3 DenseNet-201 karışıklık matrisi

Resim 4.3'te satırlar sınıflandırma sonunda tahmin edilen çıktı sınıflarını belirtirken, sütunlar gerçek sınıf çıktılarını göstermektedir. Yeşil renk ile belirtilen köşegen değerler her bir sınıfta doğru tahmin edilen örneklem sayılarını göstermektedir. Kırmızı ile belirtilen değerler yanlış sınıflandırmaları göstermektedir. DenseNet ağı ile gerçekleştirilen eğitimde en büyük yanlış tahmin, 9 adet örneklem ile Üçlü Negatif iken Luminal benzeri olarak sınıflandırılmıştır. Bu da %0.1'lik bir hata payına karşılık gelmiştir.

XCeption, 71 katman derinliğine sahip evrişimli bir sinir ağıdır, Ağın görüntü giriş boyutu 299 x 299 x 3'-tür. Resim 4.4'de doğruluk kayıp grafiği verilmiştir.



Resim 4.4 XCeption doğruluk-kayıp grafiği

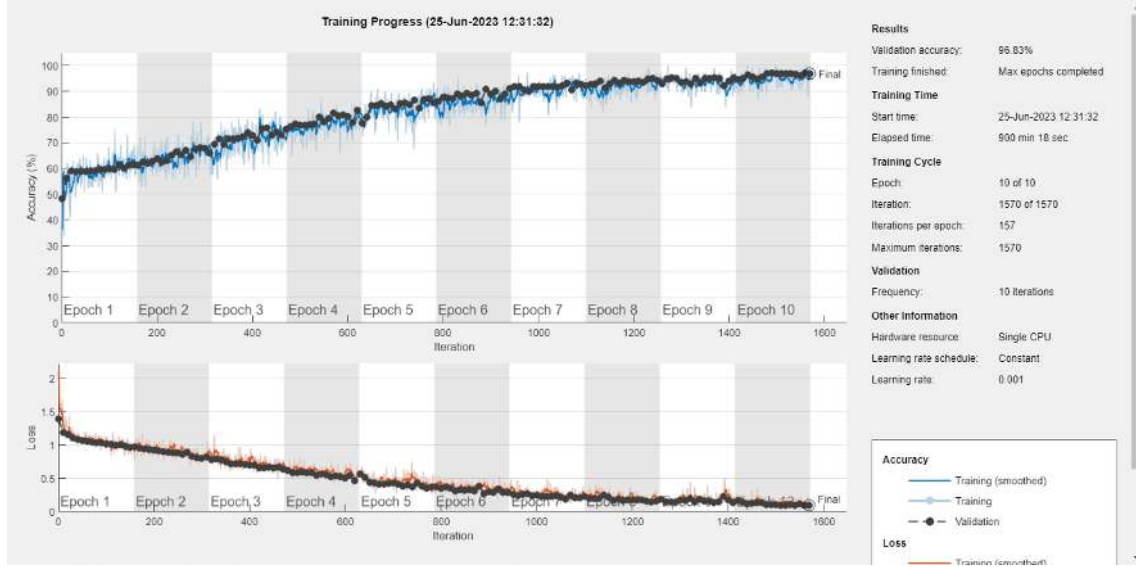
Resme göre mavi çizgiler eğitim doğruluk değerini, turuncu çizgiler kayıp değerini, siyah çizgiler ise kontrol değerlerini göstermektedir. Eğitim 6 epoch, 942 iterasyon, 6032 dk 20sn sürmüştür. Doğruluk sonucu %91.07 olarak elde edilmiştir. Diğer performans metriklerinin hesabı için karışıklık matrisi kullanılmıştır. Resim 4.5 'te XCeption mimarisine ait karışıklık matrisi verilmiştir.

Confusion Matrix					
Output Class	0	1	2	3	
	3865 57.2%	150 2.2%	44 0.7%	190 2.8%	91.0% 9.0%
	39 0.6%	600 8.9%	11 0.2%	13 0.2%	90.5% 9.5%
	27 0.4%	13 0.2%	571 8.5%	22 0.3%	90.2% 9.8%
	58 0.9%	25 0.4%	11 0.2%	1113 16.5%	92.2% 7.8%
		0	1	2	3
		96.9% 3.1%	76.1% 23.9%	89.6% 10.4%	83.2% 16.8%
		Target Class			

Resim 4.5 Xception karışıklık matrisi

Resim 4.5'te satırlar sınıflandırma sonunda tahmin edilen çıktı sınıflarını belirtirken, sütunlar gerçek sınıf çıktılarını göstermektedir. Yeşil renk ile belirtilen köşegen değerler her bir sınıfta doğru tahmin edilen örneklem sayılarını göstermektedir. Kırmızı ile belirtilen değerler yanlış sınıflandırmaları göstermektedir. Xception ağı ile gerçekleştirilen eğitimde en büyük yanlış tahmin, 190 adet örneklem ile Üçlü Negatif iken Luminal benzeri olarak sınıflandırılmıştır. Bu da %2.8'lik bir hata payına karşılık gelmiştir.

GoogleNet, 22 katman derinliğine sahip evrişimli bir sinir ağıdır, Ağın görüntü giriş boyutu 224 x 224 x 3'tür. Resim 4.6'da doğruluk kayıp grafiği verilmiştir.



Resim 4.6 GoogleNet doğruluk-kayıp grafiği

Resme göre mavi çizgiler eğitim doğruluk değerini, turuncu çizgiler kayıp değerini, siyah çizgiler ise kontrol değerlerini göstermektedir. Eğitim 6 epoch, 1570 iterasyon, 900 dk 18 sn sürmüştür. Doğruluk sonucu %96.83 olarak elde edilmiştir. Diğer performans metriklerinin hesabı için karışıklık matrisi kullanılmıştır. Resim 4.7 'de GoogleNet mimarisine ait karışıklık matrisi verilmiştir.

		Confusion Matrix				
Output Class	0	3912 57.9%	50 0.7%	3 0.0%	47 0.7%	97.5% 2.5%
	1	5 0.1%	717 10.6%	0 0.0%	8 0.1%	98.2% 1.8%
	2	21 0.3%	12 0.2%	629 9.3%	3 0.0%	94.6% 5.4%
	3	51 0.8%	9 0.1%	5 0.1%	1280 19.0%	95.2% 4.8%
		98.1% 1.9%	91.0% 9.0%	98.7% 1.3%	95.7% 4.3%	96.8% 3.2%
		Target Class				

Resim 4.7 GoogleNet karışıklık matrisi

Resim 4.7'de satırlar sınıflandırma sonunda tahmin edilen çıktı sınıflarını belirtirken, sütunlar gerçek sınıf çıktılarını göstermektedir. Yeşil renk ile belirtilen köşegen değerler

her bir sınıfta doğru tahmin edilen örneklem sayılarını göstermektedir. Kırmızı ile belirtilen değerler yanlış sınıflandırmaları göstermektedir. GoogleNet ağı ile gerçekleştirilen eğitimde en büyük yanlış tahmin, 51 adet örneklem ile Luminal benzeri iken Üçlü Negatif olarak sınıflandırılmıştır. Bu da %0.8'lik bir hata payına karşılık gelmiştir.

Her 3 model ile gerçekleştirilen test sonucunda, en yüksek yanlış sınıflandırmaların Luminal benzeri örneklem ile Üçlü Negatif örneklem sınıflandırılmasında karşılaştığı tespit edilmiştir. Her bir sınıfa ait doğruluk, kesinlik, hassasiyet ve F1 skor metriklerinin karşılaştırmalı tablosu Çizelge 4.2'de verilmiştir.

Çizelge 4.2 Modellerin karşılaştırılması

<i>Modeller</i>	<i>Sınıflar</i>	<i>Doğruluk</i>	<i>Kesinlik</i>	<i>Hassasiyet</i>	<i>F1 Skor</i>
DenseNet-201	1	% 99,6	1,0	1,0	1,0
	2	% 99,87	0,99	1,0	0,99
	3	% 99,84	0,99	0,99	0,99
	4	% 99,63	0,99	0,99	0,99
GoogleNet	1	% 97,38	0,98	0,98	0,98
	2	% 98,76	0,98	0,91	0,94
	3	% 99,35	0,95	0,99	0,97
	4	% 98,18	0,95	0,96	0,95
Xception	1	% 92,48	0,91	0,97	0,94
	2	% 96,28	0,90	0,76	0,83
	3	% 98,1	0,90	0,90	0,90
	4	% 95,28	0,92	0,83	0,87

Gerçekleştirilen denemelerin sonunda en başarılı sonuçları, sırasıyla Luminal benzeri, Üçlü Pozitif, Her2 ve Üçlü Negatif için sırasıyla %99.6, %99.87, %99.84 ve %99.63 doğruluk oranlarıyla DenseNet201 modeli elde etmiştir. Ayrıca DenseNet201 modeli kesinlik, hassasiyet ve F1 skoru metrikleriyle de Xception ve GoogleNet modellerinden daha yüksek performans göstermiştir.

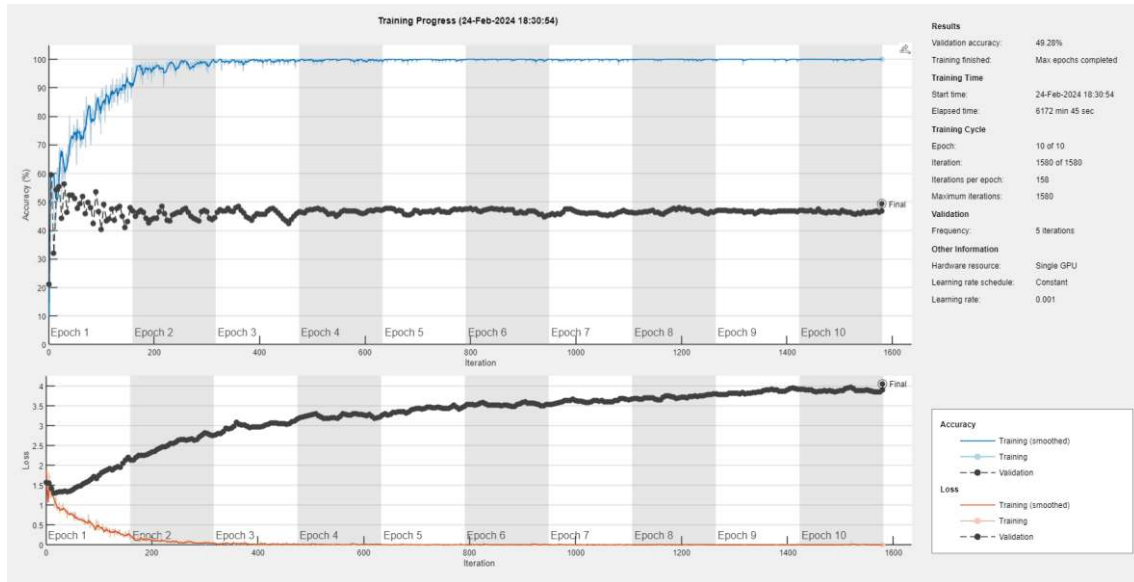
Daha sonraki yapılan denemelerde veri kümesinin yüzde 70'i eğitim, yüzde 30'u kontrol için hastalara göre rassal olarak eğitim aşamasından önce ayrılmıştır. Aynı hastanın birbirlerine yüksek benzerliği olan MRG görüntü dilimlerinin hem eğitim hem test

verilerinde bulunmaması için görüntülerin değil hastaların %70'i-%30'u şeklinde bölünmüştür. Veri kümesinin gruplara dağılımına ait sayısal bilgiler Çizelge 4.1'de verilmiştir.

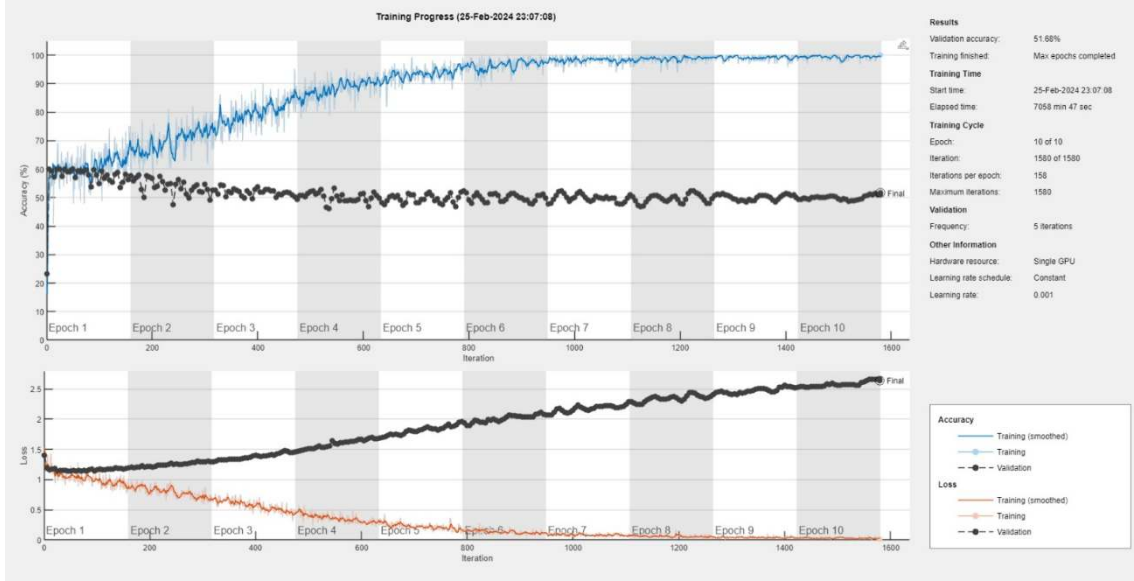
Çizelge 4.3 Veri kümesinin hasta sayılarına göre dağılımı

	Eğitim	Kontrol	Toplam
Luminal Tipi	9280	4017	13297
ER-PR-HER2 Pozitif	1850	776	2626
HER2	1504	618	2122
Üçlü Negatif	3186	1273	4459
Toplam	15820	6684	22504

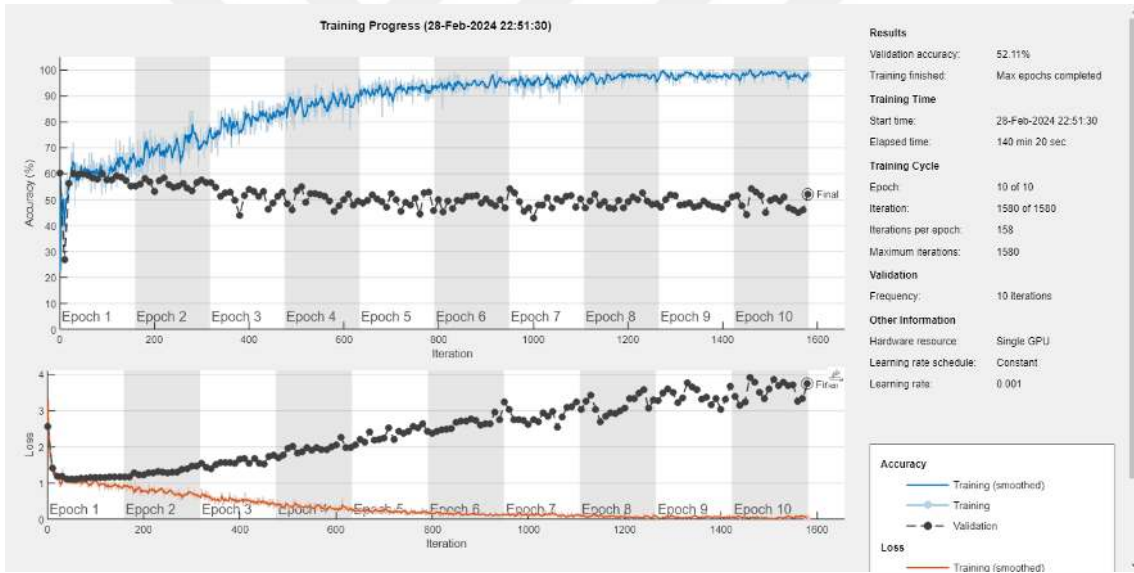
Hasta bazında rassal dağılan veri kümelerinde eğitim süreci aynı algoritmalarla tekrar çalıştırılmıştır. Yeni dağılımlara göre yapılan denemelerde epoch sayısı 10, mini batch sayısı 100, veri artırma, optimizasyon yöntemleri ve hiperparametreler karşılaştırma yapılabilmesi için ilk denemelerde aynı tutulmuştur. Eğitim sürecine ilişkin grafik değişimleri Resim 4.8, Resim 4.9 ve Resim 4.10'da verilmiştir.



Resim 4.8 Hasta bazında DenseNet-201 eğitim süreci



Resim 4.9 Hasta bazında Xception eğitim süreci



Resim 4.10 Hasta bazında GoogleNet eğitim süreci

Çalıştırılan algoritmaların başarı sonuçları için karışıklık matrisi kullanılmıştır. Elde edilen sonuçlar birbirine yakın olmakla birlikte en iyi doğruluk değeri %52.11 ile GoogleNet elde etmiştir. Bu sonuçlar, veri kümesinin seçiminin, eğitim-test gruplarına ayırma yönteminin en az model seçimi kadar doğruluğa etki ettiğini ortaya koymaktadır. Resim 4.11, Resim 4.12 ve Resim 4.13’de üç modele ait karışıklık matrisi verilmiştir.

Confusion Matrix						
Output Class	0	3180 47.6%	577 8.6%	483 7.2%	1097 16.4%	59.6% 40.4%
	1	230 3.4%	25 0.4%	22 0.3%	68 1.0%	7.2% 92.8%
	2	180 2.7%	68 1.0%	4 0.1%	23 0.3%	1.5% 98.5%
	3	427 6.4%	106 1.6%	109 1.6%	85 1.3%	11.7% 88.3%
		79.2% 20.8%	3.2% 96.8%	0.6% 99.4%	6.7% 93.3%	49.3% 50.7%
		Target Class				
		0	1	2	3	

Resim 4.11 Hasta bazında DenseNet-201 karışıklık matrisi

Confusion Matrix						
Output Class	0	3217 48.1%	626 9.4%	423 6.3%	1011 15.1%	61.0% 39.0%
	1	181 2.7%	59 0.9%	58 0.9%	63 0.9%	16.3% 83.7%
	2	90 1.3%	38 0.6%	16 0.2%	35 0.5%	8.9% 91.1%
	3	529 7.9%	53 0.8%	121 1.8%	164 2.5%	18.9% 81.1%
	0	80.1% 19.9%	7.6% 92.4%	2.6% 97.4%	12.9% 87.1%	51.7% 48.3%
	Target Class					

Resim 4.12 Hasta bazında Xception karışıklık matrisi

Confusion Matrix						
Output Class	0	3280 49.1%	654 9.8%	517 7.7%	1035 15.5%	59.8% 40.2%
	1	203 3.0%	23 0.3%	26 0.4%	44 0.7%	7.8% 92.2%
	2	100 1.5%	16 0.2%	12 0.2%	26 0.4%	7.8% 92.2%
	3	434 6.5%	83 1.2%	63 0.9%	168 2.5%	22.5% 77.5%
		81.7% 18.3%	3.0% 97.0%	1.9% 98.1%	13.2% 86.8%	52.1% 47.9%
		Target Class				
		0	1	2	3	

Resim 4.13 Hasta bazında GoogleNet karışıklık matrisi

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Kanser hastalığının tüm türlerinin tehlike arz ettiği yaygın bilinen bir gerçektir. Meme kanseri kadınlarda en yaygın görülen kanser türüdür. Günümüzde kadınların yaklaşık %12'si meme kanseri riski taşımaktadır (Armstrong vd. 2000). Meme kanseri, %21.3 ölüm oranı ile son derece tehlikeli bir hastalıktır (Narod vd. 2015). Son yıllarda meme kanseri tedavisinde moleküler alt türlerin tedavi sürecindeki önemi anlaşılmış ve bu alt türlere özel tedaviler uygulama tercih edilmeye başlamıştır. Alanyazında moleküler alt-tip sınıflandırma çalışmalarına sıkça rastlanmaktadır. Bu çalışmalarda genetik analizler, biyopsi sonuçları ve ultrason gibi farklı testlerin sonuçlarına göre sınıflandırma yöntemleri kullanılmaktadır. Çalışmamızda MRG görüntülerini tercih edilmesinin sebepleri şöyle sıralanabilir: Biyopsi gibi invaziv değildir, genetik testlere kıyasla daha ekonomik ve kolaydır, ultrason görüntülerine kıyasla daha detaylıdır.

Her 3 model ile gerçekleştirilen test sonucunda, en yüksek yanlış sınıflandırmaların Luminal benzeri örneklemeler ile Üçlü Negatif örneklemelerin sınıflandırılmasında karşılaşıldığı tespit edilmiştir.

Meme kanseri moleküler alt tip sınıflandırması uzmanlık gerektiren karmaşık ve zorlu bir süreçtir. Bu tez kapsamında önerilen yöntem otomatik, hızlı ve %99 gibi yüksek bir doğruluk oranı ile meme kanseri moleküler alt tip sınıflandırmasını yapmaktadır. Aynı zamanda biyopsi uygulamalarını azaltmakta olup karar destek süreçlerinde ikinci bir bakış olarak doktorlara yardımcı olmaktadır.

Çalışmanın ilk denemeleri aynı bilgisayar üzerinde aynı veri kümesi ile gerçekleştirildiğinden test süreleri modellerin işlem yoğunluklarını yansıtmaktadır. Bu testlerde GoogleNet 900dk, Xception 6032dk, DenseNet201 5593dk süreyle tamamlanmıştır. Ancak verilerin eğitim ve test gruplarına hasta bazına bölündüğü testlerde zaman sıkışıklığından dolayı farklı teknik özelliklerde 3 farklı bilgisayar üzerinde gerçekleştirildiğinden bu testlerin sürelerinin birbirleriyle karşılaştırılması anlamlı bir sonuç vermeyecektir.

Veri kümesi yakından incelendiğinde bazı sınıflarda veri sayısının az olduğu ve veri

kümesinin dengesiz olduğu görülmüştür. Bu nedenle veri kümesi sadece eğitim ve kontrol olarak 2 gruba ayrılmıştır. Gelecek çalışmalarda veri kümesinin artırılarak dengeli hale getirilmesi durumunda eğitim kontrol ve test olmak üzere üçlü ayırma işlemi yapılması düşünülmektedir.

Veri kümesi resim bazında ayrıldığında algoritmalar çok yüksek başarı oranı elde etmiştir. Aynı hastanın birbirine çok yakın olan ve yüksek benzerlik gösteren dilimlerin rasgele dağıtımda eğitim ve kontrol gruplarında yer almasından dolayı olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle veri kümesi resim yerine hasta bazından rassal olarak eğitim ve kontrol guruplarına ayrılmıştır. Bu denemelerde doğruluk oranında düşüş görülmüştür. Gelecek çalışmalarda hasta bazında ayrılan veri kümesi üzerinden özellik sayılarının artırılması, morfolojik önişlem basamaklarının eklenmesi, yeni nesil transformer modellerinin test edilmesi düşünülmektedir.

6. KAYNAKLAR

- Armstrong K, Eisen A, Weber B, 2000, Assessing the risk of breast cancer, *New England Journal of Medicine*, 342(8), 564–571.
- Aydiner A, Igci A, Soran A (Ed.), 2018, *Breast cancer: a guide to clinical practice*, Springer.
- Bengio Y, 2012, Practical recommendations for gradient-based training of deep architectures. In *Neural networks: Tricks of the trade*, Springer, Berlin, Heidelberg, 437–478.
- Bianco S, Cadene R, Celona L, Napoletano P, 2018, Benchmark analysis of representative deep neural network architectures. *IEEE access*, 6, 64270-64277.
- Bishop C M, Nasrabadi N M, 2006, *Pattern recognition and machine learning* 4(4), 738p, New York: Springer.
- Bissanum R, Chaichulee S, Kamolphiwong R, Navakanitworakul R, Kanokwiroon K, 2021, Molecular classification models for triple negative breast cancer subtype using machine learning, *Journal of Personalized Medicine*, 11(9), 881.
- Carey L A, Perou C M, Livasy C A, Dressler L G, Cowan D, Conway K, Millikan R C, vd., 2006, Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study, *Jama*, 295(21), 2492-2502.
- Chollet F, 2017, Xception: Deep learning with depthwise separable convolutions, In *Proceedings of the IEEE conference on computer vision and pattern recognition* 1251-1258.
- Chollet F, 2021, *Deep learning with Python*. Simon and Schuster.
- Clark K, Vendt B, Smith K, Freymann J, Kirby J, Koppel P vd., The Cancer Imaging Archive (TCIA): Maintaining and Operating a Public Information Repository, *Journal of Digital Imaging*, 26(6), 1045–1057.
- Compton C C, Byrd D R, Garcia-Aguilar J, Kurtzman S H, Olawaiye A, Washington M K (Ed.), 2012, *AJCC cancer staging atlas: a companion to the seventh editions of the AJCC cancer staging manual and handbook*, Springer Science & Business Media.
- Couture H D, Williams L A, Geradts J, Nyante S J, Butler E N, Marron J S vd., 2018, Image analysis with deep learning to predict breast cancer grade, ER status,

- histologic subtype, and intrinsic subtype, NPJ breast cancer, 4(1), 1–8.
- Desmedt C, Haibe-Kains B, Wirapati P, Buyse M, Larsimont D, Bontempi G vd., 2008, Biological processes associated with breast cancer clinical outcome depend on the molecular subtypes, Clinical cancer research, 14(16), 5158–5165.
- Fehrenbacher L, Cecchini R S, Geyer Jr C E, Rastogi P, Costantino J P, Atkins J N vd., 2020, NSABP B-47/NRG oncology phase III randomized trial comparing adjuvant chemotherapy with or without trastuzumab in high-risk invasive breast cancer negative for HER2 by FISH and with IHC 1+ or 2+, Journal of Clinical Oncology, 38(5), 444.
- Gao F, Wang W, Tan M, Zhu L, Zhang Y, Fessler E vd., 2019, DeepCC: a novel deep learning-based framework for cancer molecular subtype classification, Oncogenesis, 8(9), 44.
- Goldstein E B, 1989, Sensation and perception, Wadsworth/Thomson Learning.
- Goodfellow I, Bengio Y, Courville A, 2016, Deep learning, MIT press.
- Grandini M, Bagli E, Visani G, 2020, Metrics for multi-class classification: an overview, arXiv preprint arXiv:2008.05756.
- Hasanpour S H, Rouhani M, Fayyaz M, Sabokrou M, 2016, Lets keep it simple, using simple architectures to outperform deeper and more complex architectures. arXiv preprint arXiv:1608.06037.
- Huang G, Liu Z, Van Der Maaten L, Weinberger K Q, 2017, Densely connected convolutional networks, In Proceedings of the IEEE conference on computer vision and pattern recognition (4700–4708).
- Hughes J F, 2014, *Computer graphics: principles and practice*, Pearson Education.
- Hussain A J, Al-Fayadh A, Radi N, 2018, Image compression techniques: A survey in lossless and lossy algorithms, Neurocomputing, 300, 44–69.
- Islam M M, Huang S, Ajwad R, Chi C, Wang Y, Hu P, 2020, An integrative deep learning framework for classifying molecular subtypes of breast cancer, Computational and structural biotechnology journal, 18, 2185–2199.
- Jaber M I, Song B, Taylor C, Vaske C J, Benz S C, Rabizadeh S vd., 2020, A deep learning image-based intrinsic molecular subtype classifier of breast tumors reveals tumor heterogeneity that may affect survival, Breast Cancer Research, 22, 1–10.

- Jemal A, Center M M, DeSantis C, Ward E M, 2010, Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends, *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention*, 19(8), 1893–1907.
- Jiang M, Zhang D, Tang S C, Luo X M, Chuan Z R, Lv W Z vd., 2021, Deep learning with convolutional neural network in the assessment of breast cancer molecular subtypes based on US images: a multicenter retrospective study, *European Radiology*, 31, 3673–3682.
- Kingma D P, Ba J, 2014, Adam: A method for stochastic optimization, *arXiv preprint arXiv:1412.6980*.
- Kowler E, 2011, Eye movements: The past 25 years, *Vision research*, 51(13), 1457–1483.
- Küçükzeybek B B, Taşkınatan H, Sarı A A, Yiğit S, Ballı G, Demet E T İ T, Küçükzeybek Y, vd., 2018, Östrojen-Progesteron Reseptörü Pozitif ve Aksiller Lenf Nodu Negatif Meme Kanseri Tanılı Hastalarda Ki-67 Proliferasyon İndeksi, *Konuralp Medical Journal*, 10(3), 387–394.
- LeCun Y, Bengio Y, Hinton G, 2015, Deep learning, *Nature*, 521(7553), 436–444.
- Leithner D, Horvat J V, Marino M A, Bernard-Davila B, Jochelson M S, Ochoa-Albiztegui R E vd., 2019, Radiomic signatures with contrast-enhanced magnetic resonance imaging for the assessment of breast cancer receptor status and molecular subtypes: initial results, *Breast Cancer Research*, 21(1), 1–11.
- Liang C, Cheng Z, Huang Y, He L, Chen X, Ma Z vd., 2018, An MRI-based radiomics classifier for preoperative prediction of Ki-67 status in breast cancer, *Academic radiology*, 25(9), 1111–1117.
- Lin Y, Zhang W, Cao H, Li G, Du W, 2020, Classifying breast cancer subtypes using deep neural networks based on multi-omics data, *Genes*, 11(8), 888.
- Liu T, Huang J, Liao T, Pu R, Liu S, Peng Y, 2022, A hybrid deep learning model for predicting molecular subtypes of human breast cancer using multimodal data, *Irbm*, 43(1), 62–74.
- Modi S, Jacot W, Yamashita T, Sohn J, Vidal M, Tokunaga E vd., 2022, Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer, *New England Journal of Medicine*.
- Mumuni A, Mumuni F, 2022, Data augmentation: A comprehensive survey of modern approaches, *Array*, 100258.

- Murphy K P, 2012, Machine learning: a probabilistic perspective, MIT press.
- Narod S A, Iqbal J, Miller A B, 2015, Why have breast cancer mortality rates declined?. *Journal of Cancer Policy*, 5, 8–17.
- Özmen V, 2011, Lokal ileri meme kanseri ve tartışmalı konular, *Meme Sağlığı Dergisi*, *Journal of Breast Health*, 7(4), 191-195.
- Prat A, Perou C M, 2011, Deconstructing the molecular portraits of breast cancer, *Molecular oncology*, 5(1), 5–23.
- Pratama K, Kang D K, 2021, Trainable activation function with differentiable negative side and adaptable rectified point, *Applied Intelligence*, 51(3), 1784–1801.
- Rebuffi S A, Gowal S, Calian D A, Stimberg F, Wiles O, Mann T A, 2021, Data augmentation can improve robustness, *Advances in Neural Information Processing Systems*, 34, 29935–29948.
- Rohani N, Eslahchi C, 2020, Classifying breast cancer molecular subtypes by using deep clustering approach, *Frontiers in genetics*, 11, 1108.
- Saha A, Harowicz M R, Grimm L J, Weng J, Cain E H, Kim C E vd. 2021, Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance images of breast cancer patients with tumor locations, *The Cancer Imaging Archive*.
- Saha A, Harowicz M R, Grimm L J, Kim C E, Ghate S V, Walsh R, Mazurowski M A, 2018, A machine learning approach to radiogenomics of breast cancer: a study of 922 subjects and 529 DCE-MRI features, *British journal of cancer*, 119(4), 508–516.
- Saxe A M, McClelland J L, Ganguli S, 2013, Exact solutions to the nonlinear dynamics of learning in deep linear neural networks, *arXiv preprint arXiv:1312.6120*.
- Schettini F, Chic N, Brasó-Maristany F, Paré L, Pascual T, Conte B vd., 2021, Clinical, pathological, and PAM50 gene expression features of HER2-low breast cancer, *NPJ Breast Cancer*, 7(1), 1–13.
- Shanmugamani R, 2018, *Deep Learning for Computer Vision: Expert techniques to train advanced neural networks using TensorFlow and Keras*, Packt Publishing Ltd.
- Susmaga R, 2004, Confusion matrix visualization, In *Intelligent information processing and web mining*, 107–116, Springer, Berlin, Heidelberg.
- Szegedy C, Liu W, Jia Y, Sermanet P, Reed S, Anguelov D vd., 2015, Going deeper with convolutions, In *Proceedings of the IEEE conference on computer vision and*

pattern recognition, 1–9.

Tsoutsou P G, Vozenin M C, Durham A D, Bourhis J, 2017, How could breast cancer molecular features contribute to locoregional treatment decision making?, *Critical reviews in oncology/hematology*, 110, 43–48.

Vasilev I, 2019, *Advanced Deep Learning with Python: Design and implement advanced next-generation AI solutions using TensorFlow and PyTorch*, Packt Publishing Ltd.

Whitney H M, Taylor N S, Drukker K, Edwards A V, Papaioannou J, Schacht D vd. 2019, Additive benefit of radiomics over size alone in the distinction between benign lesions and luminal a cancers on a large clinical breast MRI dataset, *Academic radiology*, 26(2), 202–209.

Wu J, Hicks C, 2021, Breast cancer type classification using machine learning, *Journal of personalized medicine*, 11(2), 61.

Yanagawa M, Ikemot K, Kawauchi S, Furuya T, Yamamoto S, Oka M, Sasaki K, vd, 2012, Luminal A and luminal B (HER2 negative) subtypes of breast cancer consist of a mixture of tumors with different genotype. *BMC Research Notes*, 5(1), 1–8.

Yurttakal A H, Erbay H, İkizceli T, Karaçavuş S, Biçer C, 2022, Diagnosing breast cancer tumors using stacked ensemble model, *Journal of Intelligent & Fuzzy Systems*, 42(1), 77–85.

Zhang A, Lipton Z C, Li M, Smola A J, 2023, *Dive into deep learning*, Cambridge University Press.

Zhang H, Katerji H, Turner B M, Hicks D G, 2022, HER2-low breast cancers: new opportunities and challenges, *American Journal of Clinical Pathology*, 157(3), 328–336.

Zhang X, Li H, Wang C, Cheng W, Zhu Y, Li D vd., 2021, Evaluating the accuracy of breast cancer and molecular subtype diagnosis by ultrasound image deep learning model, *Frontiers in oncology*, 11.

Zhao S, Zuo W J, Shao Z M, Jiang Y Z, 2020, Molecular subtypes and precision treatment of triple-negative breast cancer, *Annals of translational medicine*, 8(7).

İnternet Kaynakları

1-<http://memecerrahisi.com.tr/meme-kanseri-evreleri/>

2-<https://www.olympus-lifescience.com/en/microscope->

resource/primer/lightandcolor/humanvisionintro/#:~:text=This%20mechanism%20of%20dark%20adaptation,range)%20of%20over%2010%20decades. 14.12.2023

3-<https://www.webmd.com/eye-health/what-to-know-blind-spots-scotoma> 18.12.2023

4-<https://www.mathworks.com/help/deeplearning/ug/transfer-learning-using-pretrained-network.html> 25.11.2023

5-<https://www.mathworks.com/help/deeplearning/ug/pretrained-convolutional-neural-networks.html> 24.11.2023

6-<https://www.dicomstandard.org/>

7-<https://www.mathworks.com/help/deeplearning/ref/trainingoptions.html#bu59f0q-2>

8-<https://deepchecks.com/question/what-is-the-difference-between-epoch-and-iteration/>

9-<https://www.mathworks.com/matlabcentral/answers/503740-what-does-the-iteration-count-exactly-mean-when-training-neural-networks>

10-<https://wiki.cancerimagingarchive.net/pages/viewpage.action?pageId=70226903>

