





TCGA Verilerinden H&E ile Boyanmış Örneklerden Mesane Kanseri Derecelendirmesi

Ali DEĞİRMENÇİ^{1*}  İlyas ÇANKAYA¹  Berrak GÜMÜŞKAYA ÖCAL²  Ömer KARAL¹ 

¹Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Elektrik Elektronik Mühendisliği Bölümü, Ankara, Türkiye

²Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji AD, Ankara, Türkiye

Makale Bilgisi

Araştırma makalesi
Başvuru: 10/01/2023
Düzeltilme: 16/05/2023
Kabul: 17/05/2023

Anahtar Kelimeler

Mesane Kanseri
Histopatoloji
Makine Öğrenimi
Tam Slayt Görüntü (TSG)
Bilgisayar Destekli Tanı (BDT)

Article Info

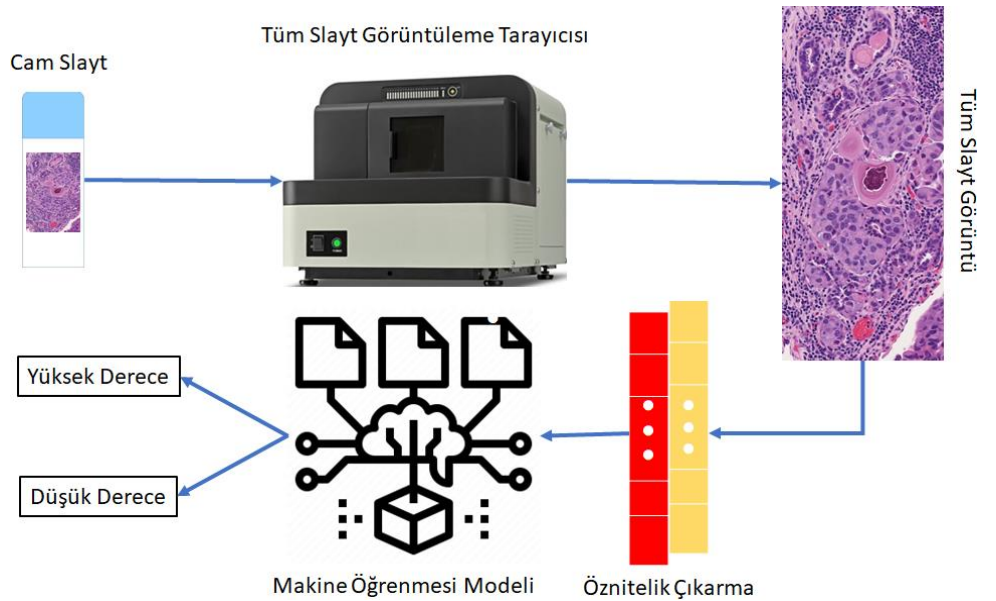
Research article
Received: 10/01/2023
Revision: 16/05/2023
Accepted: 17/05/2023

Keywords

Bladder Cancer
Histopathology
Machine Learning
Whole Slide Image (WSI)
Computer Aided Diagnosis (CAD)

Grafik Özet (Graphical/Tabular Abstract)

Bu çalışmada, mesane kanseri derecesini belirlemek için üç makine öğrenme yönteminin kapsamlı bir karşılaştırması yapılmıştır. / In this study, a comprehensive comparison of three machine learning methods have been performed to determine the grade of the bladder cancer.



Şekil A: Mesane kanseri derecelendirme sistemi / Figure A: Bladder cancer grading system

Önemli noktalar (Highlights)

- TCGA projesindeki WSI görüntülerinden elde edilen özellikler ile mesane kanseri derecelendirmesi yapılmıştır. / Bladder cancer grading was done with the features obtained from the WSI in the TCGA project.
- Modele özgü hiperparametre ayarı ile birlikte 3 farklı makine öğrenme yönteminin detaylı analizi yapılmıştır. / A detailed analysis of 3 different machine learning methods was made, along with the model-specific hyperparameter tuning.
- Tasarlanan bilgisayar destekli tanı aracı ile kararlardaki doğruluğun artması beklenmektedir. / With the designed computer aided diagnostic tool, it is expected that the accuracy in the decisions will increase.

Amaç (Aim): Bu çalışmanın amacı, mesane kanserini derecelendiren bilgisayar destekli bir tanı sistemi tasarlamaktır. / The aim of this study is to design a computer-aided diagnosis system that grades bladder cancer.

Özgünlük (Originality): Bu çalışmada, Naive Bayes, k en yakın komşu ve karar ağacı makine öğrenmesi yöntemleri ile WSI'dan elde edilen öznitelikler kullanılarak mesane kanseri derecelendirmesi yapılmıştır. / In this study, bladder cancer grading was performed using features obtained from WSI using Naive Bayes, k nearest neighbor and decision tree machine learning methods.

Bulgular (Results): Karşılaştırılan yöntemler arasında en yüksek doğruluk değeri %82 ile karar ağacı yönteminde elde edilmiştir. / The highest accuracy value among the compared methods was obtained in the decision tree method with 82%.

Sonuç (Conclusion): Önerilen sistem, mesane kanseri derecelendirmesinde umut verici sonuçlar gösterdi. / The proposed system demonstrated promising results in bladder cancer grading.



TCGA Verilerinden H&E ile Boyanmış Örneklerden Mesane Kanseri Derecelendirmesi

Ali DEĞİRMENÇİ^{1*} İlyas ÇANKAYA¹ Berrak GÜMÜŞKAYA ÖCAL² Ömer KARAL¹

¹Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Elektrik Elektronik Mühendisliği Bölümü, Ankara, Türkiye

²Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji AD, Ankara, Türkiye

Makale Bilgisi

Araştırma makalesi
Başvuru: 10/01/2023
Düzeltilme: 16/05/2023
Kabul: 17/05/2023

Anahtar Kelimeler

Mesane Kanseri
Histopatoloji
Makine Öğrenimi
Tam Slayt Görüntü (TSG)
Bilgisayar Destekli Tanı
(BDT)

Öz

Mesane kanserinin (BC) erken tanısı, hastalığın tedavisi ve seyri için büyük önem taşımaktadır. Tanı için en etkili yöntem, çeşitli işlemlerin uygulandığı doku örneğinin patoloğ tarafından mikroskop altında incelenmesidir. Ancak bu yaklaşım subjektiftir ve patoloğların bilgi ve tecrübesine bağlı olarak değişebilir. Objektifliği artırmak ve patoloğa yardımcı olmak için bu çalışma, tam slayt görüntülerinden (WSI) otomatik mesane ürotelyal karsinom derecelendirmesini sunar. Naive Bayes, k en yakın komşu ve karar ağacı gibi 3 farklı makine öğrenme yöntemi kullanılarak performans karşılaştırması yapılır. Deneysel sonuçlar, karar ağacı yönteminin %82 ile en yüksek performans elde ettiğini ve tanı sırasında patoloğa yardımcı olmak için kullanılabileceğini göstermektedir.

Bladder Cancer Grading from H&E Stained Samples from TCGA Data

Article Info

Research article
Received: 10/01/2023
Revision: 16/05/2023
Accepted: 17/05/2023

Keywords

Bladder Cancer
Histopathology
Machine Learning
Whole Slide Image (WSI)
Computer Aided
Diagnosis (CAD)

Abstract

Early diagnosis of bladder cancer (BC) is of great importance for the treatment and course of the disease. The most effective method for diagnosis is the examination of the tissue sample, on which various procedures are applied, by the pathologist under a microscope. However, this approach is subjective and may vary depending on the knowledge and experience of the pathologists. To increase objectivity and assist the pathologist, this study presents automated bladder urothelial carcinoma grading from whole slide images (WSI). Performance comparisons are made using 3 different machine learning methods such as Naive Bayes, k nearest neighbor, and decision tree. Experimental results show that the decision tree method achieves the highest performance with 82% and can be used to assist the pathologist during diagnosis.

1. GİRİŞ (INTRODUCTION)

İnsan vücudu trilyonlarca hücreden oluşur. Normal koşullarda bu hücreler vücudun normal işlevlerini yerine getirmek için büyür, bölünür, çoğalır ve ölür. Ancak bazen anormal bir şekilde büyümeye ve belirtilen orandan daha fazla bölünmeye başlarlar. Bu, 200'den fazla alt tipi olan kansere neden olur. Anormal hücre büyümesi mesaneden kaynaklanıyorsa buna mesane kanseri (BC) denir. Ürotelyal karsinom (geçiş hücreli karsinom (TCC)) en sık görülen BC tipidir (%95 insidans). Diğer BC tipleri, skuamöz hücreli karsinom (prevalans %1-2), adenokarsinom (prevalans %1) ve küçük hücreli

karsinomdur (sıklık %1'den az). Diğer kanser türlerinde olduğu gibi, çeşitli faktörlere bağlı olarak BC olasılığı artar veya azalır. Örneğin erkeklerde BC oranı kadınlara göre dört kat daha fazladır. Ayrıca, uzun süre sigara içmek, içmeyenlere kıyasla BC alma olasılığını artırır [1, 2].

Patoloğlar, bir hastanın kanser olup olmadığını incelemek ve derecesini belirlemek için mesane dokusundaki hücrelerin özniteliklerini kullanır. Doku örneği milyonlarca hücre içerir ve mikroskop altında manuel olarak analiz edilir. Bu nedenle, çok sayıda cam slaytın mikroskop altında incelenmesini gerektirir ve bu da zaman alıcıdır. Teknolojinin

ilerlemesi ile bilgisayar ortamında tüm slayt görüntüleri (WSI) farklı büyütme seviyelerinde yakalanabilmektedir. Bu, patoloğların mikroskop altında cam slaytları incelemeye gerek kalmadan hastalıkları teşhis etmelerini sağlar.

Son zamanlarda, gelişmiş bilgisayar donanımı ve makine öğrenim tabanlı yöntemlerin her geçen gün daha başarılı sonuçlar vermesi, aykırı değer tespiti [3,4], tıp [5], trafik [6], modelleme [7] gibi farklı alanlara uygulanmasının önünü açmıştır. Ayrıca, WSI'ya erişim kolaylığı ve makine öğrenim tabanlı algoritmaların kullanılabilirliği WSI'dan mesane kanseri ile ilgili çalışmalara olan ilgiyi de artırmıştır. Örneğin, Fuster ve arkadaşları [8], evrimsel sinir ağları (CNN) tabanlı bir derin öğrenme yöntemi kullanarak, kas invaziv olmayan mesane kanseri (NMIBC) hastalarının WSI'larında invaziv kanserli alanlarının tespitini gerçekleştirdi. Khosravi ve arkadaşları [9], Tissue Microarray Database (TMAD) ve The Cancer Genome Atlas (TCGA) gibi kamuya açık veri tabanlarından alınan dijital patoloji görüntülerinde akciğer, meme ve mesane kanserlerinin alt tiplerini ve biyobelirteçlerini sınıflandırmak için CNN_Smoothie adlı CNN tabanlı bir yöntem sundular. Akciğer kanseri alt tipleri için %92, meme kanseri için %91 ve mesane kanseri için ortalama %99 doğruluk elde ettiler. Yin ve arkadaşları [10], Rochester Üniversitesi Tıp Merkezi'nden elde edilen hematoksilen eozin (H&E) boyalı mesane tümörü doku görüntülerinden non-invaziv (evre Ta) ve invaziv (evre T1) BC'yi sınıflandırmak için olasılıksal sinir ağı (PNN), destek vektör makinesi (SVM), lojistik regresyon (LR), uyarlanabilir güçlendirme (Adaboost), rastgele orman (RF) ve çok katmanlı algılayıcı (MLP) gibi 6 farklı makine öğrenme algoritmasının performansını değerlendirdi ve %91-96 arasında değişen doğruluklar elde etti. Jansen ve arkadaşları [11], Hollanda'daki üç farklı hastaneden elde edilen H&E boyalı slaytlardan NMIBC saptanması ve derecelendirilmesi için sinir ağı tabanlı bir yaklaşım sundu. Üç farklı patoloğun görüşleri ile karşılaştırıldığında, önerilen yaklaşımın doğruluğu, düşük dereceli kanserler için %76 ve yüksek dereceli kanserler için %71'dir. Woerl ve arkadaşları [12], Erlangen Üniversitesi Klinik Hastanesi'ndeki TCGA ve Comprehensive Cancer Center Erlangen Metropolitan Area Nuremberg MIBC'den (CCC-EMN) elde edilen histopatolojik slayttan kas invaziv BC'nin (MIBC) moleküler alt tipini tahmin etmek için bir derin öğrenme modeli önerdi. Slaytları inceleyen patoloğlara kıyasla önerilen model daha iyi performans göstermiştir (ROC-AUC: 0.85 ve doğruluk: 0.75). Chen ve arkadaşları [13], Shanghai General Hospital ve

TCGA'dan alınan H&E boyalı WSI görüntülerinden hem mesane kanserini teşhis etmek hem de sağkalımı tahmin etmek için makine öğrenimine dayalı bir yöntem sundu. Deneysel sonuçlara göre, eğitim, test ve dış doğrulama kohortlarında mesane karsinomu tahmini için ROC-AUC puanları sırasıyla %96.3, %89.2 ve %94.1'dir. 1 yıllık, 3 yıllık ve 5 yıllık sağkalım tahmini için ROC-AUC skorları ise sırasıyla %77.7, %83.8 ve %81.3'tür. Lucas ve arkadaşları [14], 1 yıllık ve 5 yıllık NMIBC nüksünü tahmin etmek için hem klinik hem de histopatolojik verileri birleştiren derin öğrenmeye dayalı bir model kullanmıştır. U-net mimarisi kullanılarak histopatolojik slaytların (normal ve kötü huylu) üretelyumu bölütlere ayrılmıştır. ImageNet veri setiyle önceden eğitilmiş VGG16 mimarisine 224 × 224 görüntü parçacıkları (patch) öznitelikler çıkartılmıştır. Gated recurrent unit (GRU) sınıflandırma mimarisine çıkartılan öznitelikler ve klinik veriler birleştirilerek yapılmıştır. Modelin 1 yıl ve 5 yıllık nüksüz hayatta kalmadaki ROC-AUC skorları sırasıyla 0.62 ve 0.76'dir. Tokuyama ve arkadaşları [15], 2 farklı makine öğrenme algoritmasıyla (RF ve SVM) transüretal rezeksiyondan sonraki 2 yıl içinde NMIBC'nin nüksünü tahmin etti. "İlastik" (<https://www.ilastik.org>) ücretsiz yazılımı ile çekirdekler bulunmuş. Bulunan çekirdeklerden birbirine değenler YOLO v3 derin öğrenme modeli kullanılarak ayrılmıştır. "CellProfiler" (<https://cellprofiler.org>) yazılımı kullanılarak bölütleme aşamasında elde edilen çekirdeklerin yapısal ve doku (texture) öznitelikleri çıkartılmıştır. Deneysel sonuçlara göre destek vektör makinesi ile %90 ve rastgele orman metodunda ise %86.7 doğruluk oranları elde edilmiştir. Bhambhani ve arkadaşları [16], mesane kanserinden 5 yıllık hastalığa özgü ve genel sağkalımı tahmin etmede yapay sinir ağları (ANN) ve Cox orantılı tehlikeler (CPH) modelleri yöntemlerinin başarısını karşılaştırmışlardır. Çalışmada yaş, cinsiyet, ırk, tümör boyutu, evre, derece, lenf nodu invazyonu, tümörün yayılma derecesi ve cerrahi müdahale özniteliklerden oluşan 160.000'den fazla hastadan alınan veriler kullanılmıştır. ANN metodunun eğri altındaki alan-alıcı çalışma karakteristikleri (ROC-AUC) performans metriğindeki başarıları hastalığa özgü tahminde 0.80 ve genel sağkalımı tahminde ise 0.81'dir. CPH metodu ise hastalığa özgü tahminde ve genel sağkalımı tahminde ROC-AUC skorları sırasıyla 0.81 ve 0.70'dir. Song ve arkadaşları [17], mesane kanserli hastaların 10 yıllık sağkalımını tahmin etmek için doğrusal regresyon temelli makine öğrenmesi metodu önermişlerdir. Metodun eğitilmesinde popülasyon temelli bir veri seti kullanılmış ve bu veri seti 1228 tane hastanın klinik ve moleküler özniteliklerini içermektedir. Bu

hastalardan 417 tanesinin ölüm nedeni mesane kanserinden kaynaklanmaması veya bilinmemesi sebebiyle çıkartılmıştır. Oluşturulan modelin tahminini en çok etkilen öznelikler yaş, kas invazivliği, p53 yoğunluğu, PTCH LOH pozitifliği ve paket yılı (sigara içme)'dir. Modelin 10 yıllık mesane kanseri hastalığı sağkalımını öngörme başarısı ROC-AUC'de 0.77 ve F1 skoru 0.78'dir. Zheng ve arkadaşları [18], BLCA'nın tanısı ve MIBC hastalığında hayatta kalma tahmininin yapılmasına yönelik olarak derin öğrenme temelli BlcaMIL ve MibcMLP adlı iki model geliştirmiştir. Bu iki modelin eğitilmesi için TCGA'dan 412 BLCA hastasına ait 926 WSI ve doğrulanması için Wuhan Üniversitesi Renmin Hastanesinden 150 BLCA hastasına ait 250 WSI kullanılmıştır. BLCA tanısında kullanılan BlcaMIL modelinin doğruluğu 0.987'dir. Ayrıca, MIBC hastalığında sağkalım öngörmede kullanılan MibcMLP modelinin C-index değerleri sırasıyla iç ve dış doğrulama setlerinde 0.631 ve 0.622 olarak elde edilmiştir. Aynı yazarların bir diğer çalışmasında, H&E boyalı WSI görüntülerindeki tümör-stroma oranı (TSO) makine öğrenmesi metotlarıyla belirlenmiş ve MIBC'de TSO'nun prognostik önemi araştırılmıştır [19]. 133 ve 261 MIBC hastası iki bağımsız kohort üzerinde yapılan deneylerin tek değişkenli ve çok değişkenli Cox regresyon analizleri sonuçlarına göre TSO'nun MIBC hastalığının prognozunda ve karar verilmesinde istatistiksel olarak anlamlı olduğu sonucunu çıkarmışlardır.

Yukarıda belirtilen literatür çalışmaları göz önüne alındığında, mesane kanseri olan hastalarda kanser alt tipi, biyobelirteçler ve sağkalım oranları tahmin edilmektedir. Mevcut araştırmalardan farklı olarak, bu çalışma, tam slayt görüntülerinden yeni bir otomatik mesane ürotelyal karsinom derecelendirmesi sunar. Mesane kanserinin erken teşhisi, hastalığın tedavisi ve seyri için büyük önem taşımaktadır. Mesane kanseri teşhisi için en etkili yöntem, bazı ön işlemlerin uygulandığı doku örneğinin patoloğ tarafından mikroskop altında analiz edilmesidir. Ancak bu yaklaşım subjektiftir ve patoloğdan patoloğa değişebileceği gibi patoloğların bilgi ve tecrübesine bağlı olarak da değişebilmektedir. Önerilen yaklaşım hem patoloğlara yardımcı olmayı hem de objektifliği artırmayı sağlamaktadır. Bu amaç doğrultusunda, mesane kanserinin derecelendirilmesi kapsamında literatürde sıklıkla kullanılan öznelikler araştırılmıştır. Hücrelerdeki yapısal ve istatistiksel özneliklerin mesane kanserinin derecelendirilmesinde oldukça belirleyici olduğu gözlemlenmiştir. Önerilen çalışma kapsamında, TCGA projesindeki BLCA veri setindeki hastalara ait WSI'dan elde edilen alan, uzunluk, standart

sapma, varyans ve üçüncü moment öznelikleri kullanılmıştır. Bu öznelikler kullanılarak üç farklı makine öğrenim tabanlı yöntemlerin (Naive Bayes, karar ağacı ve kNN) mesane kanserinin derecelendirilmesindeki etkisi incelenmiştir. Ayrıca, karar ağacı ve kNN metotlarında detaylı hiperparametre analizi de yapılmıştır. Deneysel sonuçlara göre kullanılan özneliklerle en iyi sonuçlar karar ağacı metoduyla elde edilmiştir.

Çalışmanın geri kalanı şu şekilde organize edilmiştir. Bölüm 2, veri seti hakkında bilgi verilir. 3. bölümde, uygulanan makine öğrenimi yöntemleri açıklanmıştır. 4. bölümde, deneysel sonuçlar değerlendirilmektedir. Son bölümde ise çalışmanın çıktıları ve gelecekte geliştirilmeye açık yönleri verilmiştir.

2. VERİ SETİ (DATA SET)

The The Cancer Genome Atlas (TCGA) projesi kapsamında kanser araştırmalarında kullanılmak üzere veriler toplanmış ve erişim için kamuya açık hale getirilmiştir (<https://portal.gdc.cancer.gov>). Bu nedenle etik kurul raporu gerektirmemektedir. TCGA projesi kapsamında toplan veriler 33 kanser türünü temsil eden 10.000'den fazla tümörden elde edilen moleküler ve klinik bilgileri içerir. Bu çalışma kapsamında kanser türünü/derecesini belirlemek için mesane ürotelyal karsinomuna ait tüm slayt tarama görüntülerinden elde edilen öznelikler kullanılmıştır [20]. Öznelikler alan, uzunluk, standart sapma, varyans ve üçüncü moment olmak üzere 5 tanedir.

3. YÖNTEMER (METHODS)

Bu bölümde, çalışma kapsamında kullanılan üç farklı makine öğrenim tabanlı algoritma tanıtılır.

3.1 Naïve Bayes (Naïve Bayes)

Naïve Bayes sınıflandırıcı, verileri sınıflandırmak için kullanılan olasılık tabanlı bir makine öğrenme modelidir [21]. Adından da anlaşılacağı üzere Naive Bayes sınıflandırıcının prensibi Bayes teoremine dayanmaktadır. Naive olarak adlandırılmasının nedeni, Naive Bayes bir sınıflandırıcı, sınıfın belirli bir özneliğin varlığının başka herhangi bir özneliğin varlığı ile ilgisi olmadığını varsaymasıdır. Yani verideki özneliklerin birbirinden bağımsız olduğunu kabul eder. Ayrıca, Naive Bayes sınıflandırıcıda her özneliğe aynı ağırlık (önem) verilir. Diğer bir ifadeyle, Naive Bayes sınıflandırıcısı, bir sınıftaki belirli bir özneliğin varlığının başka herhangi bir özneliğin varlığıyla ilgili olmadığını varsayar ve

$$P(A|B) = \frac{P(B|A)P(A)}{P(B)} \quad (1)$$

- $P(A|B)$: B olayı verildiğine A olayının koşullu olasılığı
- $P(B|A)$: A olayı verildiğine B olayının koşullu olasılığı
- $P(A)$: A olayının gerçekleşme olasılığı
- $P(B)$: B olayının gerçekleşme olasılığı

ile ifade edilir.

Naive Bayes sınıflandırıcı algoritmasında, her bir veri için her bir durumun olasılığı hesaplanır ve olasılık değeri en yüksek olana göre sınıflandırma yapılır.

3.2 Karar Ağacı (Decision Tree)

Karar ağacı, sınıflandırma problemlerini çözmek için kullanılan denetimli bir makine öğrenim algoritmasıdır [22]. Karar ağacı algoritması, kök düğümü, dalları ve karar düğümlerini içeren bir ağaç şeklinde modellenir. Ağaç yapısı oluşturulurken öznitelikler arasındaki belirsizlik hesaplamaları yapılır. Entropi veya Gini indeksi, ağacın kök düğümünden (dallar vasıtasıyla) karar düğümlerine doğru akan bilgi kazanımının hesaplanmasında kullanılan kriterlerdir. Bilgi kazanımı ile veri setini en iyi iki eşit parçaya bölen öznitelikler belirlenir. Aynı prosedürler dallar için de geçerlidir ve hepsi karar düğümlerinde bir sonuca varmaktadır. Karar ağacı algoritması, model eğitildikten sonra test verisi için oldukça hızlı cevap verir ve veri üzerinde herhangi bir ölçeklendirme gerektirmez.

3.3 k En Yakın Komşu (k Nearest Neighbor)

k en yakın komşu (kNN) algoritması hem sınıflandırma hem de regresyon problemlerinde kullanılan algoritmalarından biridir [23, 24]. Sınıflandırma problemlerinde basit bir yapıya sahip olması ve öğrenme aşaması gerektirmemesi, eksik veriler üzerinde de çalışabilmesi gibi önemli avantajları nedeniyle oldukça tercih edilir. kNN algoritması kullanıcıdan k hiperparametresini alır ve eğitim kümesindeki sorgu noktasına en yakın k veri noktasını bulur. En yakın örneklerin belirlenmesinde ise mesafe metrikleri kullanılmaktadır. k hiperparametresi ile birlikte mesafe metriği kNN algoritmasının performansı belirlemede oldukça kritik öneme sahiptir. Optimum k değerinin belirlenmesi hala bir zorluktur. Küçük k değerleri için, model eğitim verilerine fazla uyum sağlayabilir ve doğrulama

verilerinde yüksek hatalara neden olabilir. Yüksek k değerleri için, model muhtemelen eğitim veya doğrulama verilerinden herhangi birine uymayabilir. Çalışmamızda belirlenen aralıkta k değerleri analiz edilerek optimum k parametresi hesaplanmıştır.

Literatürde genellikle Öklid mesafesi tercih edilmesine rağmen, farklı uygulama alanlarında ihtiyaca bağlı olarak farklı benzerlik ölçütleri de önerilmiştir. Söz konusu benzerlik ölçütlerinin formülleri aşağıda ayrı ayrı detaylı olarak verilmiştir. Formüllerde, x ve y birbirleri ile arasındaki benzerliğin hesaplanacağı örnekleri, i ve j , o örneklerin özniteliklerinin indekslerini, d ise veri setindeki öznitelik sayısını belirtmektedir.

3.3.1 Minkowski Metriği (Minkowski Metric)

Minkowski mesafe metriği Manhattan, Öklid gibi farklı mesafe metriklerinin türetildiği genel bir metrik formülüdür. Denklemdaki p sayısı 1'den daha büyük veya eşit olduğu durumlarda metrik koşullarının tamamını sağlarken, p değeri 1'den küçük olduğunda üçgen eşitsizliği koşulunu sağlamamaktadır. Minkowski

$$d_{Minkowski} = \left(\sum_{i=1}^d |x_i - y_i|^p \right)^{\frac{1}{p}} \quad (2)$$

denklemleri ile ifade edilmektedir.

3.3.2 Manhattan Metriği (Manhattan Metric)

L1-norm, şehir bloğu veya taksi mesafesi olarak da adlandırılan Manhattan mesafesi, Minkowski mesafesinde p 'nin 1'e eşit olduğu durumdur. Öznitelikler arasındaki mutlak farkların toplamını hesaplamaktadır. Manhattan metriği

$$d_{Manhattan} = \sum_{i=1}^d |x_i - y_i| \quad (3)$$

ile tanımlanmaktadır.

3.3.3 Öklid Metriği (Euclidean Metric)

L2-norm olarak da bilinen Öklid mesafe metriği, Minkowski mesafesinde p 'nin 2 ye eşit olduğu özel bir durumdur. Bu metrikte, iki örneğin arasındaki düz çizgi mesafesi Öklid uzayında hesaplanmaktadır. Öklid mesafesi iki örneğin karşılık gelen öznitelikleri arasındaki farkın karelerinin toplamının karekökünü alınmasıyla hesaplanmaktadır. Öklid metriği

$$d_{\text{Öklid}} = \sqrt{\sum_{i=1}^d (x_i - y_i)^2} \quad (4)$$

denklemleri ile ifade edilmektedir.

3.3.4 Kare Öklid Mesafesi (Squared Euclidean Distance)

Kare Öklid mesafesi, metrik olma koşullarından üçgen eşitsizliğini sağlamadığından bir metrik değildir. Karekök Öklid mesafesi basitçe Öklid mesafesinin karekökünün alınmış versiyonudur. Karekök işlemi yapılmadığı için kümeleme Öklid metriğinden daha hızlı yapılmaktadır. Karekök Öklid mesafesi

$$d_{\text{Karekök-Öklid}} = \sum_{i=1}^d (x_i - y_i)^2 \quad (5)$$

ile tanımlanmaktadır.

3.3.5 Chebyshev Metriği (Chebyshev Metric)

Chebyshev metriği literatürde satranç tahtası mesafesi, maksimum metrik veya L_∞ metriği gibi farklı isimlerle de anılır. Bu mesafe metriği, iki örneğin karşılık gelen öznitelikleri arasındaki farkların mutlak değerini bulur ve ardından bu farkların en büyüğüne eşittir. Chebyshev metriği matematiksel olarak

$$d_{\text{Chebyshev}} = \lim_{p \rightarrow \infty} \left(\left(\sum_{i=1}^d |x_i - y_i|^p \right)^{\frac{1}{p}} \right) = \max_i |x_i - y_i| \quad (6)$$

ile ifade edilmektedir.

3.3.6 Bray-Curtis Benzerlik Ölçütü (Bray-Curtis Similarity Measurement)

Bu benzerlik ölçütünde, iki örnekteki karşılık gelen özelliklerin farklılıklarının mutlak değerlerinin toplamına bölünmesiyle uzaklık hesaplanır. Bu benzerlik ölçütünde örneklerdeki tüm öznitelikler pozitif olduğunda, benzerlik ölçüsü 0 ile 1 arasında değişir. Aynı durumda Bray-Curtis benzerlik ölçütünün değeri, örnekler arasındaki benzerlik arttıkça 0'a, benzerlik azaldıkça 1'e yaklaşmaktadır. Bray-Curtis benzerlik ölçütü de metrik koşulların üçgen eşitsizliği koşulunu sağlamadığı için bir metrik değildir. Bray-Curtis benzerlik ölçütü

$$d_{\text{Bray-Curtis}} = \frac{\sum_{i=1}^d |x_i - x_i|}{\sum_{i=1}^d (x_i + x_i)} \quad (7)$$

ile hesaplanmaktadır.

3.3.7 Canberra Metriği (Canberra Metric)

Canberra mesafesi, Manhattan mesafesinin ağırlıklı versiyonudur ve iki örneğin öznitelikleri arasındaki kesirli farkların toplamını hesaplar. Özniteliklerin kesir farkı 0 ve 1 arasında değerler almasına rağmen Canberra mesafesinin değer aralığı 0 ve 1 aralığında değildir. Bu özelliği nedeniyle gereksiz (spam) mail algılama başta olmak üzere aykırı değerlerin tespit edilmesinde kullanılmaktadır. Canberra mesafe metriği

$$d_{\text{Canberra}} = \sum_{i=1}^d \frac{|x_i - y_i|}{|x_i| + |y_i|} \quad (8)$$

eşitliği ile tanımlanmaktadır.

3.3.8 Kosinüs Benzerlik Ölçütü (Cosinus Similarity Measurement)

Kosinüs benzerliği, iki örnek (vektörler) arasındaki mesafeden ziyade açının kosinüsünü kullanmaktadır. Bu benzerlik ölçütünde sıfır ve bir arasında sonuçlar alınmaktadır. Sonuç sıfıra yaklaştıkça benzerlik artmakta, bire yaklaştıkça ise benzerlik azalmaktadır. Sıfır değeri elde edildiğinde maksimum benzerlik, bir değerinde ise minimum benzerlik oluşmaktadır. Bu nedenle, kosinüs benzerlik ölçütü örnekler arasındaki benzerliğin derecesini hesaplamaktadır. Üçgen eşitsizliği koşulunu sağlamadığı için kare Öklid mesafesinde olduğu gibi bir metrik değildir. Kosinüs benzerlik ölçütü

$$D_{\text{Kosinüs}} = 1 - \left(\frac{x_i^T y_i}{\|x_i\| \|y_i\|} \right) \quad (9)$$

denklemleri ile ifade edilmektedir.

3.3.9 Korelasyon Metriği (Correlation Metric)

Korelasyon mesafesi, Pearson korelasyon katsayısından türetilen bir mesafe ölçütüdür. Korelasyon katsayısı, iki örneğin arasındaki doğrusal bağımlılığın derecesinin belirlenmesinde kullanılır. Bu katsayı -1 ile +1 arasında değişen değerler almaktadır. Katsayı sıfıra yaklaştıkça

örnekler arasında doğrusal ilişki azalmamaktadır. Katsayı +1'e yaklaştığında pozitif doğrusal ilişki olmakta, -1'e yaklaştıkça ise negatif doğrusal olmaktadır. İlişkinin düzeyini ise ± 1 'e olan yakınlığı belirlemektedir. Katsayı 0'a eşit olduğunda ilişki yok, ± 1 olduğunda ise mükemmel ilişki şeklinde yorumlanmaktadır. Korelasyon mesafesi

$$D_{Korelasyon} = 1 - \frac{\sum_{i=1}^d (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sqrt{\sum_{i=1}^d (x_i - \bar{x})^2 \sum_{i=1}^d (y_i - \bar{y})^2}} \quad (10)$$

burada,

$$\bar{x} = \sum_{i=1}^d x_i$$

$$\bar{y} = \sum_{i=1}^d y_i$$

denklemleri ile tanımlanmaktadır.

4. DENEYSSEL ANALİZ (EXPERIMENTAL ANALYSIS)

Çalışmanın bu bölümünde makine öğrenim tabanlı algoritmaların TCGA projesi kapsamında toplanan mesane ürotelyal karsinomuna ait tüm slayt tarama görüntüleri üzerindeki performanslarını değerlendirmek için kullanılan metrikler ve analiz sonuçları verilir.

4.1 Performans Metrikleri (Performance Metrics)

Makine öğrenmesi metotlarının başarılarını ölçebilmek ve birbirleriyle karşılaştırmasını yapabilmek için farklı performans metrikleri kullanılmaktadır. Bu metotlardan sınıflandırma problemleri için tasarlanan metotlarının karşılaştırılmasında kullanılan en yaygın performans metrikleri doğruluk, kesinlik, duyarlılık ve F1-skoru'dur. Bu metrikler karmaşıklık matrisinden üretilmiştir ve bu matris Tablo 1'de verilmiştir. Karmaşıklık matrisi, bir sınıflandırma metodunun sonuçlarının veri setindeki gerçek sonuçlarla karşılaştırılarak özet halinde gösterimine olanak sağlamaktadır.

Tablo 1. Sınıflandırma metotları için karmaşıklık matrisi (Complexity matrix for classification methods)

		Gerçek Sınıf	
		Pozitif	Negatif
Öngörülen Sınıf	Pozitif	Doğru Pozitif (DP)	Yanlış Pozitif (YP)
	Negatif	Yanlış Negatif (YN)	Doğru Negatif (DN)

Doğruluk, metot tarafından doğru olarak yapılan tahminlerin veri setindeki tüm örneklerin sayısına bölünmesiyle elde edilir. Doğruluk

$$Doğruluk = \frac{DP + DN}{DP + YP + DN + YN} \quad (11)$$

eşitliği ile ifade edilmektedir.

Duyarlılık, gerçekte pozitif olan örneklerin oransal olarak makine öğrenmesi tarafından ne kadar doğrulukla tahmin edildiğinin bir göstergesidir. Duyarlılık

$$Duyarlılık = \frac{DP}{DP + YN} \quad (12)$$

eşitliği ile gösterilmektedir.

Kesinlik, metodun doğru olarak tahmin ettiği örneklerin gerçekte doğru olan örneklerin sayısına oranlanması ile bulunmaktadır. Kesinlik

$$Kesinlik = \frac{DP}{DP + YP} \quad (13)$$

ile hesaplanmaktadır.

F1-skoru, duyarlılık ve kesinlik performans metriklerinin harmonik ortalaması alınarak bulunmaktadır. Duyarlılık ve kesinliğin tek metrikle analizine olanak sağlamaktadır. F1-skoru

$$F1 - skoru = \frac{2 \times Duyarlılık \times Kesinlik}{Duyarlılık + Kesinlik} \quad (14)$$

biçiminde tanımlanmaktadır.

Makine öğrenim tabanlı algoritmaların analizinde veri seti eğitim ve test setleri olarak ikiye ayrılmaktadır. Eğitim seti ile model oluşturulurken test verisi ile oluşturulan bu modelin başarıları performans metrikleri aracılığıyla belirlenir. Burada eğitim ve test verileri kullanıcı tarafından belirlenen

oranlar dahilinde rastgele olarak ayrılmaktadır. Rastgele ayırım sebebiyle makine öğrenim tabanlı algoritmaları veri setine aşırı uyum veya eksik uyum gösterebilmektedir. Bir diğer ifadeyle, eğitim ve test setlerinin ayırımına bağlı olarak algoritmaların performansı oldukça farklı sonuçlar gösterebilmekte ve yanıltıcı bilgiler üretebilmektedir. Daha gürbüz sonuçlar elde edebilmek için makine öğrenim tabanlı algoritmalarda K -katlı çapraz doğrulama yöntemi kullanılmaktadır. Bu yöntemde veri seti rastgele olarak K tane eşit alt kümeye bölünür ve bunlardan bir tanesi test için ayrılır kalan $K - 1$ tane alt küme ile uygulanan makine öğrenim tabanlı model eğitilir. Eğitilen model ayrılan alt küme ile test edilir. Bu işlem her alt küme için K defa tekrarlanır ve elde edilen performans sonuçlarının ortalaması alınarak uygulanan algoritmanın performansı hesaplanır. K -katlı çapraz doğrulama yönteminde veri setindeki bütün örnekler hem eğitim hem de testte kullanılacağı için metodun performansı hakkında daha gürbüz sonuçlar elde edilir.

4.2 Deneysel Sonuçlar (Experimental Results)

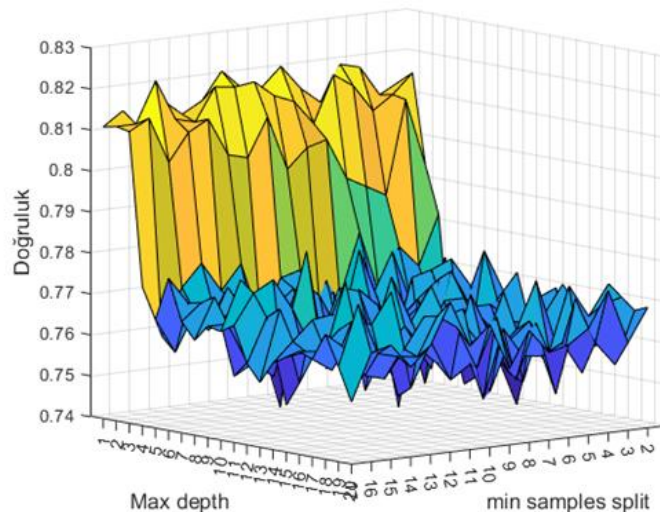
Veri setindeki hastalar yüksek derece ve düşük derece mesane karsinomlarına ait WSI'dan oluşmaktadır. Bu çalışmada üç farklı makine öğrenmesi algoritmasıyla mesane karsinomunun derecesinin tahmini yapılmıştır. Makine öğrenmesi algoritmalarının performansı hiperparametrelere bağlı olarak değişmektedir ve bu hiperparametrelerin kullanılan veri setine göre optimize edilmesi gerekmektedir. Hiperparametre alan algoritmaların analizini kolaylaştırmak için her bir algoritmanın belirlenen hiperparametre aralığındaki doğrulukları kullanılan performans metrikleri ile görselleştirilmiştir.

Gerçekleştirilen çalışmadaki tüm programlar Python 3.8.8 kullanılarak yazılmıştır. Makine öğrenmesi modellerinin uygulanması ve performans sonuçlarının hesaplanmasında Sklearn (1.1.1) ile Numpy (1.22.3) modülleri kullanılmıştır.

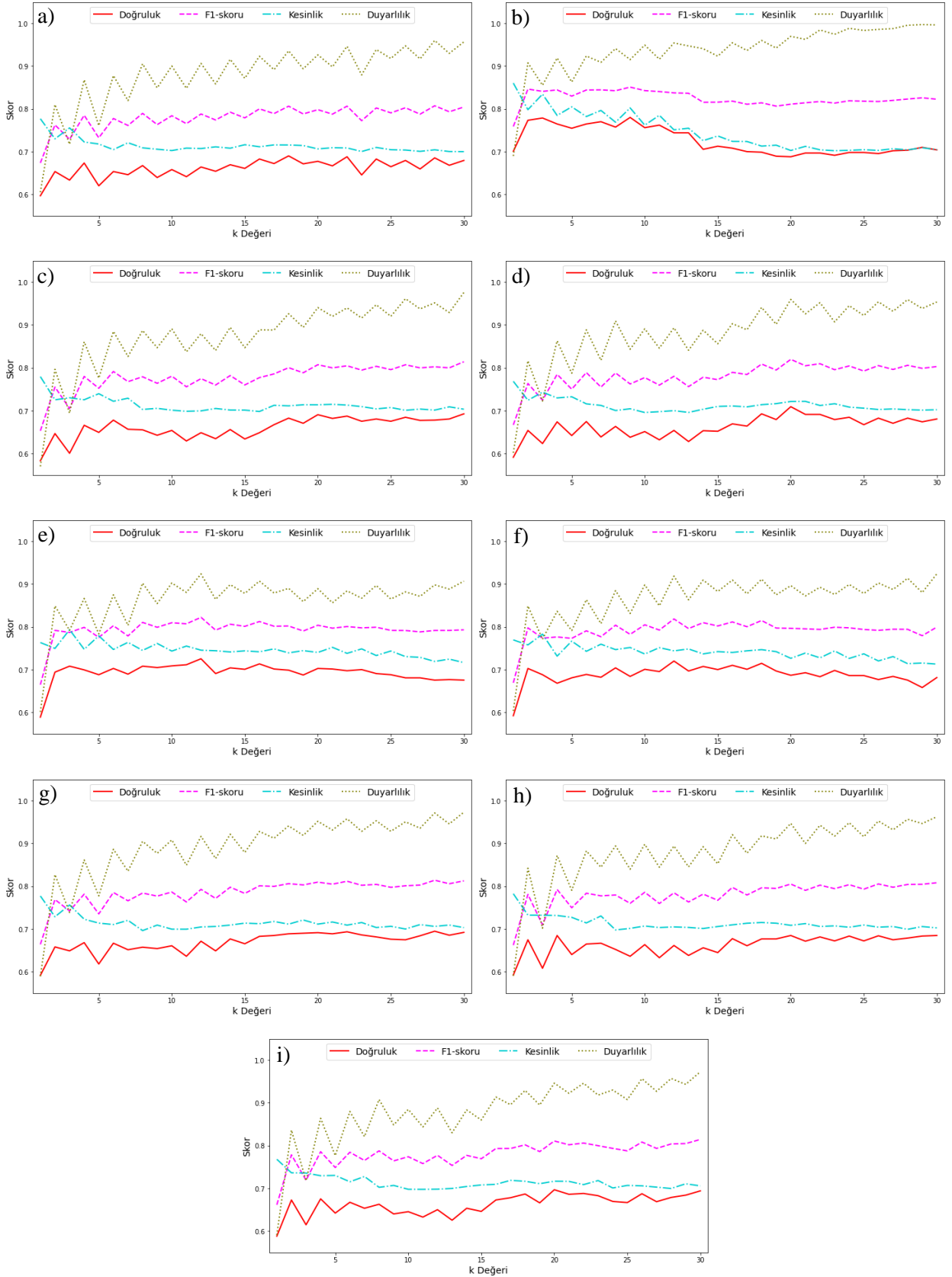
Objektif ve güvenilir sonuçlar elde edebilmek adına algoritmaların performansı belirlenirken K -katlı çapraz doğrulama yöntemi kullanılmış ve K sayısı 5 seçilerek 10 defa tekrarlanmıştır. Elde edilen sonuçların ortalamaları performans olarak verilmiştir.

Naive Bayes sınıflandırıcısı kullanıcı tanımlı hiperparametre almadığı için analiz yapılmamıştır.

Karar ağacı algoritması kapsamında maksimum ağaç derinliği (*max_depth*) ve minimum örnek sayısı (*min_samples_split*) hiperparametrelerinin belirlenen aralıktaki optimal değerleri araştırılmıştır. Optimal *max_depth* hiperparametresinin değeri 1 ile 20 aralığında 1'er artırılarak aranırken, *min_samples_split* hiperparametresinin optimal değeri ise 2 ile 17 aralığında 1'er artırılarak aranmıştır. Yapılan analize ilişkin elde edilen doğruluk oranları Şekil 1'de gösterilmiştir. Şekil 1 dikkatlice incelendiğinde *min_samples_split* hiperparametresinin veri setinde gözle görülür bir etkiye sahip olmadığı, ancak *max_depth* hiperparametresinin düşük değerlerinde (1 - 2) algoritmanın en yüksek doğruluk oranlarını elde ettiği, hatta daha büyük değerlerde performansta gözle görülür kayıplar yaşandığı görülmüştür. Gerçekleştirilen bu analiz sonucunda karar ağacı algoritmasının kullanıcı tanımlı hiperparametreleri *max_depth* ve *min_samples_split* sırasıyla, en yüksek doğruluk oranının elde edildiği, 2 ve 15 olarak seçilmiştir.



Şekil 1. Karar ağacı metodunun doğruluk değeri sonuçları (Accuracy results of the decision tree method)



Şekil 2. Farklı mesafe metrikleri için kNN yönteminde artan k parametresinin doğruluk, duyarlılık, kesinlik ve F1- skorlarına etkisi (a) Bray-Curtis, (b) Canberra, (c) Chebyshev, (d) Kare Öklid, (e) Korelasyon, (f) Kosinüs, (g) Manhattan, (h) Minkowski, (i) Öklid (The effect of increasing k parameter on accuracy, precision, precision and F1- scores in kNN method for different distance metrics (a) Bray-Curtis, (b) Canberra, (c) Chebyshev, (d) Square Euclidean, (e) Correlation, (f) Cosine, (g) Manhattan, (h) Minkowski, (i) Euclidean)

Tablo 2. kNN yönteminde artan k hiperparametresinin farklı mesafe ölçütlerinin doğruluk performans metriği üzerindeki etkisi (The effect of increasing k hyperparameter on the accuracy performance metric of different distance measures in the kNN method)

k	Bray-Curtis	Canberra	Chebyshev	Kare Öklid	Korelasyon	Kosinüs	Manhattan	Minkowski	Öklid
1	0.5967	0.7007	0.5833	0.5913	0.5887	0.5920	0.5913	0.5920	0.5880
2	0.6533	0.7733	0.6467	0.6540	0.6940	0.7027	0.6580	0.6747	0.6727
3	0.6333	0.7787	0.6007	0.6233	0.7080	0.6880	0.6487	0.6080	0.6147
4	0.6733	0.7647	0.6660	0.6740	0.6993	0.6680	0.6680	0.6847	0.6753
5	0.6200	0.7547	0.6493	0.6420	0.6880	0.6807	0.6180	0.6400	0.6420
6	0.6533	0.7647	0.6780	0.6747	0.7027	0.6887	0.6667	0.6647	0.6673
7	0.6460	0.7700	0.6567	0.6387	0.6893	0.6820	0.6513	0.6667	0.6533
8	0.6673	0.7573	0.6553	0.6633	0.7080	0.7040	0.6573	0.6520	0.6627
9	0.6393	0.7800	0.6427	0.6380	0.7047	0.6840	0.6540	0.6360	0.6400
10	0.6580	0.7560	0.6540	0.6513	0.7087	0.7007	0.6607	0.6633	0.6453
11	0.6413	0.7620	0.6293	0.6320	0.7113	0.6953	0.6360	0.6327	0.6327
12	0.6640	0.7440	0.6487	0.6540	0.7253	0.7200	0.6713	0.6613	0.6500
13	0.6540	0.7440	0.6347	0.6280	0.6907	0.6967	0.6487	0.6380	0.6253
14	0.6693	0.7053	0.6560	0.6533	0.7040	0.7073	0.6767	0.6560	0.6533
15	0.6607	0.7127	0.6340	0.6520	0.7007	0.7000	0.6653	0.6447	0.6460
16	0.6827	0.7080	0.6487	0.6693	0.7133	0.7100	0.6827	0.6773	0.6727
17	0.6720	0.7000	0.6673	0.6640	0.7013	0.7007	0.6847	0.6607	0.6780
18	0.6900	0.6987	0.6827	0.6927	0.6987	0.7147	0.6887	0.6767	0.6867
19	0.6713	0.6893	0.6707	0.6793	0.6873	0.6967	0.6900	0.6767	0.6660
20	0.6773	0.6880	0.6907	0.7093	0.7027	0.6867	0.6913	0.6847	0.6967
21	0.6667	0.6967	0.6820	0.6913	0.7013	0.6927	0.6887	0.6713	0.6860
22	0.6880	0.6967	0.6873	0.6913	0.6973	0.6833	0.6933	0.6813	0.6880
23	0.6453	0.6913	0.6753	0.6793	0.7000	0.6980	0.6860	0.6720	0.6827
24	0.6827	0.6980	0.6807	0.6847	0.6907	0.6860	0.6813	0.6833	0.6693
25	0.6647	0.6980	0.6753	0.6673	0.6880	0.6860	0.6760	0.6720	0.6667
26	0.6793	0.6953	0.6847	0.6827	0.6807	0.6767	0.6747	0.6840	0.6873
27	0.6593	0.7020	0.6773	0.6707	0.6807	0.6840	0.6840	0.6747	0.6687
28	0.6853	0.7033	0.6780	0.6827	0.6753	0.6753	0.6947	0.6787	0.6787
29	0.6680	0.7100	0.6807	0.6740	0.6767	0.6580	0.6853	0.6833	0.6840
30	0.6793	0.7040	0.6927	0.6807	0.6753	0.6813	0.6920	0.6847	0.6940

Yöntem bölümünde de belirtildiği üzere kNN algoritmasının performansı en yakın k komşu sayısı ve mesafe metriğine doğrudan bağlıdır. Bundan dolayı kNN ile en iyi performansı elde edebilmek için değişen k değerleri ile farklı mesafe metrikleri eşzamanlı olarak analiz edilmiştir. k değeri 1'den başlayıp 30'a kadar 1'er artırılarak Bray-Curtis, Canberra, Chebyshev, Manhattan, korelasyon, kosinüs, Öklid, Minkowski ve kare Öklid mesafe ölçütleri için elde edilen analiz sonuçları Şekil 2'de ve Tablo 2'de gösterilmiştir. Şekil 2'den de görüleceği üzere, her bir mesafe metriği için k değerinin ardışık olarak artırılması birbirinden farklı doğruluk sonuçları üretmektedir. Örneğin,

Şekil 2(a)'dan Bray-Curtis mesafe metriğinde $k = 18$ için en yüksek doğruluk (0.6900) elde edilirken Şekil 2 (e)'den korelasyon mesafe metriğinde $k = 12$ için en yüksek doğruluk (0.7253) elde edilmektedir. Benzer şekilde Şekil 2 (c)'den Chebyshev mesafe metriğinde $k = 30$ için en yüksek doğruluk (0.6927) elde edilirken Şekil 2 (f)'den kosinüs mesafe metriğinde $k = 12$ için en yüksek doğruluk (0.7200) elde edilmektedir. Benzer şekilde Tablo 2'de her k değerinde en yüksek performans değerlerinin elde edildiği mesafe metriği sonuçları koyu ile belirtilmiştir. Tablo 2'den de görüleceği üzere Canberra mesafe metriği k 'nın 14, 16-23 değerleri haricindeki tüm değerlerinde en yüksek sonuçları

vermiştir. Belirtilen k değerlerinde ise ya ikinci en iyi performansı elde etmiş ya da en iyi performansa oldukça yakın değerler üretmiştir. Sonuç olarak, Şekil 2 ve Tablo 2'den de görüleceği üzere kNN algoritmasının performansı k sayısına oldukça bağlıdır. Ancak, algoritmanın daha hızlı çalışması ve daha az bellek tüketmesi açısından en yüksek performansa oldukça yakın sonuçlar üreten en küçük k değerinin seçilmesi önemlidir. Gerçekleştirilen bu kapsamlı analiz sonucunda, en yüksek doğruluk oranının (0.7800) elde edildiği $k = 9$ ve Canberra mesafe metriğinin mesane kanserinin derecelendirmesinde uygun olduğu değerlendirilmiştir.

Mesane karsinomunun derecelendirilmesinde kullanılan makine öğrenim tabanlı yöntemlere ait sonuçlar ve bu sonuçların hangi parametrelerle elde edildiği Tablo 3'te verilmiştir. Her bir performans metriği için en iyi sonucu üreten algoritma daha koyu gösterilmiştir. En iyi sonuçlar kesinlik metriği hariç karar ağacı algoritmasıyla elde edilmiştir.

Tablo 3. Karşılaştırılan makine öğrenmesi metodlarıyla elde edilen en iyi performans sonuçları
(Best performance results obtained with the benchmarked machine learning methods)

Yöntem	Doğruluk	Duyarlılık	Kesinlik	F1-skoru
Naive Bayes	0.6580	0.6653	0.8132	0.7223
kNN Canberra, $k = 9$	0.7800	0.9153	0.8023	0,8510
Karar ağacı max_depth = 2 min_samples_split = 15	0.8220	0.9752	0.8082	0.88224

Tablo 3'ten de görüleceği üzere, karar ağacı algoritmasının doğruluğu (0.8220) Naive Bayes algoritmasından (0.6580) ve kNN algoritmasından (0.7800) sırasıyla %25 ve %5 daha yüksektir. Benzer şekilde karar ağacı algoritması, duyarlılık ve F1-skoru değerleri açısından da en yüksek sonuçları üretmiştir. Ancak karar ağacı algoritmasının kesinlik değeri (0.8082) Naive Bayes algoritmasının kesinlik (0.8132) değerinden yaklaşık %1 daha düşük hesaplanmıştır. Sonuç olarak, karar ağacı algoritmasının TCGA verilerinden mesane kanserinin derecelendirilmesinde patoloğa yardımcı olmak için kullanılabileceğini göstermektedir.

5. SONUÇLAR (CONCLUSIONS)

Bu çalışmada, hematoksilen eozin ile boyanmış idrar kesesi doku örneklerinin tam slayt tarayıcı görüntülerinden mesane ürotelyal karsinom derecelendirmesini belirlemek için üç farklı makine öğrenim tabanlı algoritma (Naive Bayes, kNN ve karar ağacı) uygulanmış ve mesane kanseri derecelendirmesindeki performansları kapsamlı bir şekilde analiz edilmiştir. En yüksek performansı elde etmek için her bir algoritmanın hiperparametreleri belirli bir aralıkta ızgara araması yapılarak optimal değeri belirlenmiştir. Ayrıca, elde edilen sonuçların daha güvenilir ve sağlam olması için K-katlı çapraz doğrulama ($K = 5$, *iterasyon* =

10 ile) uygulanmıştır. Deneysel sonuçlara göre en yüksek performans %82 doğruluk ile karar ağacı algoritmasından elde edilmiştir. Bu sonuç, karar ağacı algoritmasının mesane kanserinin derecesini belirlemede patoloğa yardımcı olmak için kullanılabileceğini göstermektedir. Gelecek çalışmaları kapsamında mesane ürotelyal karsinomuna ait tüm slayt tarama görüntülerinden farklı öznelikler çıkartılarak mevcut algoritmaların performansı daha da artırılabilir. Ayrıca diğer makine öğrenim tabanlı algoritmalar ile birlikte farklı kanser türlerinin derecelendirmesi gerçekleştirilebilir.

ETİK STANDARTLARIN BEYANI (DECLARATION OF ETHICAL STANDARDS)

Bu makalenin yazarı çalışmalarında kullandıkları materyal ve yöntemlerin etik kurul izni ve/veya yasal-özel bir izin gerektirmediğini beyan ederler.

The author of this article declares that the materials and methods they use in their work do not require ethical committee approval and/or legal-specific permission.

YAZARLARIN KATKILARI (AUTHORS' CONTRIBUTIONS)

Ali DEĞİRMENCİ, İlyas ÇANKAYA, Ömer KARAL ve Berrak GÜMÜŞKAYA: Çalışmanın derlenmesi ve yazımını birlikte yapmışlardır.

Ayrıca yazarlar makalenin tamamını tartışmış ve son halini onaylamışlardır.

Ali DEĞİRMENCİ, İlyas ÇANKAYA, Ömer KARAL ve Berrak GÜMÜŞKAYA compiled and wrote the manuscript together. The authors also discussed and approved the final version of the manuscript.

ÇIKAR ÇATIŞMASI (CONFLICT OF INTEREST)

Bu çalışmada herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

There is no conflict of interest in this study.

KAYNAKLAR (REFERENCES)

- [1] Oosterlinck W, Lobel B, Jakse G, Malmström PU, Stöckle M, Sternberg C. EAU Working Group on Oncological Urology. Guidelines on bladder cancer, European urology. 2002; 41: 105-112.
- [2] American Cancer Society. Cancer Facts & Figures. 2022.
- [3] Degirmenci A, Karal O. Robust Incremental Outlier Detection Approach Based on a New Metric in Data Streams. IEEE Access, 2021; 9: 160347-160360.
- [4] Degirmenci A, Karal O. Efficient density and cluster based incremental outlier detection in data streams. Information Sciences. 2022; 607: 901-920.
- [5] Apaydin M, Yumus M, Degirmenci A, Kesikburun S, Karal O. Deep Convolutional Neural Networks Using U-Net for Automatic Intervertebral Disc Segmentation in Axial MRI. In 2022 Innovations in Intelligent Systems and Applications Conference (ASYU). 2022.
- [6] Esen F, Degirmenci A, Karal O. Implementation of the Object Detection Algorithm (YOLOV3) on FPGA. In 2021 Innovations in Intelligent Systems and Applications Conference (ASYU). 2021.
- [7] Karal O. Robust and optimal epsilon-insensitive Kernel-based regression for general noise models. Engineering Applications of Artificial Intelligence. 2023; 120: 105841.
- [8] Fuster S, Khoraminia F, Kiraz U, Kanwal N, Kvikstad V, Eftestøl T. ... Engan K. Invasive cancerous area detection in Non-Muscle invasive bladder cancer whole slide images. In 2022 IEEE 14th Image, Video, and Multidimensional Signal Processing Workshop (IVMSP). 2022; 1-5.
- [9] Khosravi P, Kazemi E, Imielinski M, Elemento O, Hajirasouliha I. Deep convolutional neural networks enable discrimination of heterogeneous digital pathology images. EBioMedicine, 2018; 27: 317-328.
- [10] Yin PN, Kc K, Wei S, Yu Q, Li R, Haake A.R, ... Cui F. Histopathological distinction of non-invasive and invasive bladder cancers using machine learning approaches. BMC medical informatics and decision making. 2020; 20: 1-11.
- [11] Jansen I, Lucas M, Bosschieter J, de Boer OJ, Meijer SL, van Leeuwen TG, ... Savci-Heijink CD. Automated detection and grading of non-muscle-invasive urothelial cell carcinoma of the bladder. The American journal of pathology. 2020; 190: 1483-1490.
- [12] Woerl AC, Eckstein M, Geiger J, Wagner DC, Daher T, Stenzel P, ... Foersch S. Deep learning predicts molecular subtype of muscle-invasive bladder cancer from conventional histopathological slides. European urology. 2020; 78: 256-264.
- [13] Chen S, Jiang L, Zheng X, Shao J, Wang T, Zhang E, ... Zheng J. Clinical use of machine learning-based pathomics signature for diagnosis and survival prediction of bladder cancer. Cancer science. 2021; 112: 2905-2914.
- [14] Lucas M, Jansen I, van Leeuwen TG, Oddens JR, de Bruin DM, Marquering HA. Deep learning-based recurrence prediction in patients with non-muscle-invasive bladder cancer. European Urology Focus. 2020.
- [15] Tokuyama N, Saito A, Muraoka R, Matsubara S, Hashimoto T, Satake N, ... Ohno Y. Prediction of non-muscle invasive bladder cancer recurrence using machine learning of quantitative nuclear features. Modern Pathology. 2022; 35: 533-538.
- [16] Bhambhvani HP, Zamora A, Shkolyar E, Prado K, Greenberg DR, Kasman AM, ... Shah JB. Development of robust artificial neural networks for prediction of 5-year survival in bladder cancer. In Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations, 2021; 39: 193-e7.
- [17] Song Q, Seigne JD, Schned AR, Kelsey KT, Karagas MR, Hassanpour S. A machine learning approach for long-term prognosis of bladder cancer based on clinical and molecular features. AMIA Summits on Translational Science Proceedings. 2020.
- [18] Zheng Q, Yang R, Ni X, Yang S, Xiong L, Yan D, ... Liu X. Accurate Diagnosis and Survival Prediction of Bladder Cancer Using Deep Learning on Histological Slides. Cancers. 2022; 14: 5807.
- [19] Zheng Q, Jiang Z, Ni X, Yang S, Jiao P, Wu J, ... Liu X. Machine Learning Quantified Tumor-Stroma Ratio Is an Independent Prognosticator

- in Muscle-Invasive Bladder Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023; 24: 2746.
- [20] Değirmenci A. Computer Based Grading of Bladder Carcinoma. Yüksek lisans tezi, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü. 2017.
- [21] Hatipoğlu Ş, Belgrat MA, Degirmenci A, Karal Ö. Prediction of Unemployment Rates in Turkey by k-Nearest Neighbor Regression Analysis. In 2021 Innovations in Intelligent Systems and Applications Conference (ASYU). 2022.
- [22] APAYDIN M, Yumuş M, Değirmenci A, Karal Ö. Evaluation of air temperature with machine learning regression methods using Seoul City meteorological data. *Pamukkale Üniversitesi Mühendislik Bilimleri Dergisi*. 2022; 28: 737-747.
- [23] Degirmenci A, Karal O. iMCOD: Incremental multi-class outlier detection model in data streams. *Knowledge-Based Systems*. 2022; 258: 109950.
- [24] Ozaslan IN, Degirmenci A, Karal O. Tourism Demand Forecasting for Turkey by Using Adaboost Algorithm. In 2022 Innovations in Intelligent Systems and Applications Conference (ASYU). 2022.