

Bölüm 5

MİKOZİS FUNGOİDES TANISINDA YARDIMCI BİR ARAÇ OLARAK DERİN ÖĞRENME

Emre Çağatay KÖSE¹

Uğur DİNÇ²

Yasemin Yuyucu KARABULUT³

ÖZET

Amaç: Mikozis Fungoides (MF), kutanöz lenfomaların en sık görülenidir. Bu malign hastalığın teşhisindeki en büyük zorluk, erken evrelerde (benign) inflamatuvar hastalıklardan ayırmaktır. Günümüz bilgisayar teknolojileri, histopatolojik örneklerdeki hücre çekirdeklerini başarılı bir şekilde belirleyip işaretleyebilmektedir. Bu projenin amacı, pratikte çok karşılaşılan klinik bir ihtiyacı (MF için olabildiğince erken tanı koymak) karşılamak için modern bilgisayar tekniklerini uygulamaktır.

Yöntemler: Hematoksilen-Eozin (H-E) ile boyanmış mikrograflarda çekirdeklerin saptanması için bir derin öğrenme (deep learning) modeli kullanılmıştır. Hücre çekirdekleri belirlendikten sonra her bir çekirdeğin renk ve morfometrik özellikleri hesaplanmıştır. Saptanan çekirdekler arasından lenfosit çekirdeklerini ayırtmak için bir çok katmanlı algılayıcı sınıflandırıcı (multi-layer perceptron classifier) kullanılmıştır. MF ve MF dışı hastalıklara ait biyopsilerdeki lenfositlerin nükleer özellikleri, MF yönünde uyaracak atipi özellikleri yönünden karşılaştırılmıştır. MF ve MF dışı lenfositleri sınıflandırmak için bilgisayar destekli bir tanı modeli oluşturmak için rastgele orman sınıflandırıcı (random forest classifier) kullanılmıştır.

Bulgular: Tüm nükleer özellikler, MF ve MF olmayan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı şekilde ($p < 0.05$) farklı saptanmıştır. MF vakalarındaki lenfositlerin çekirdeklerinin genel olarak; daha büyük, daha koyu ve kromatin dağılımı açısından daha heterojen olduğu saptanmıştır. Lenfosit tespit modelinin ortalama %90.5 doğrulukla ve MF tanı modelinin de ortalama %94.2 doğrulukla

¹ Arş. Gör. Dr., Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, emrecgty@hotmail.com

² Stajyer Dr., Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, urdinc@gmail.com

³ Doç. Dr., Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, yykarabulut@yahoo.com.tr

saptamasının bağımsız bir bilgisayar destekli tanı aracı olma potansiyeli vardır. Lenfositleri işaretleyen ve lenfositlerle ilgili tanımlayıcı istatistikler (örneğin sayım, oran, boyut ve renk) sağlayan basit bir lenfosit algılama yazılımı bile patoloğlar için hem rutinde hem de eğitim amaçlı olarak yararlı olabilir. MF tanı modeli, prensip olarak mikrograflar hazırlandıktan sonra başka insan müdahalesi gerektirmez. Mikrografların hazırlanması mutlaka patolojik alan bilgisi gerektirmez. Bununla beraber, hastaların klinik geçmişinin ve diğer teşhis açısından önemli süreçlerin önemi göz önüne alındığında, bu tür bir modeli teşhis için tek başına kullanmak gerçekçi olmayabilir. Böyle bir araç en azından patoloğlar için MF düşündürecek lenfositlerin yüzdesini gösteren ve çekirdeklerin pozisyonlarını gösteren yararlı bilgiler sağlayacaktır. Böylelikle, preparattaki önemli bölgele- rin kaçırılmamasını ve patoloğların zamanını verimli kullanmasını sağlar.

SONUÇ

Literatürde daha önce yapılan çalışmalar MF örneklerindeki az sayıda neoplastik lenfosit çekirdeğine odaklanmıştır. İstatistiksel sonuçlar, H-E ile boyanmış MF örneklerinde sistematik olarak lenfosit çekirdeklerinin çoğuna uygulanır. Böylesi kapsayıcı bir analiz literatürde MF çalışmalarında taradığımız kaynaklarda bir ilktir, gelecekteki çalışmalar metodolojiyi daha fazla veriyle test edebilir.

Bu çalışmada geliştirilen modeller MF için bilgisayar destekli tanı koyma potansiyeline sahiptir. Modeller H-E boyalı mikrograflar için geliştirilmiştir, H-E boyama en kolay ve en yaygın kullanılan histopatolojik boyama yöntemlerinden biridir. Bu, MF için uygun maliyetli ve hızlı tanı konmasını sağlayabilir ve maliyetli ve zaman alıcı immünohistokimyasal boyama yöntemlerine olan ihtiyacı azaltabilir.

KAYNAKLAR

1. Willemze, R., Jaffe, E. S., Burg, G., Cerroni, L., Berti, E., Swerdlow, S. H., et al., FWHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas, *Blood*. 105 (10) (2005) 3768-3785
2. Safee Naraghi, Z., Seirafi, H., Valikhani, M., Farnaghi, F., Kavusi, S., Dowlati, Y., Assessment of histologic criteria in the diagnosis of Mycosis Fungoides, *International journal of dermatology*. 42 (2003) 45-52, doi:10.1046/j.1365-4362.2003.01566.x
3. Gru A. A., Kim J., Pulitzer M., Guitart J., Battistella M., The Use of Central Pathology Review With Digital Slide Scanning in Advanced-stage Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome: A Multi-institutional and International Pathology Study, *Am J Surg Pathol*. 42 (6) (2018) 726-734, doi: 10.1097/PAS.0000000000001041
4. Janowczyk, A., Madabhushi, A., Deep learning for digital pathology image analysis: A comprehensive tutorial with selected use cases, *Journal of pathology informatics*. 7 (2016), doi: 10.4103/2153-3539.186902

5. He, K., Gkioxari, G., Dollár, P., & Girshick, R. (2017, October). Mask r-cnn. In *Computer Vision (ICCV), 2017 IEEE International Conference on* (pp. 2980-2988). IEEE.
6. Zhao, L., Li, K., Wang, M., Yin, J., Zhu, E., Wu, C. et al., Automatic cytoplasm and nuclei segmentation for color cervical smear image using an efficient gap-search MRF, *Computers in biology and medicine*, 71 (2016) 46-56.
7. Brieu, N., Pauly, O., Zimmermann, J., Binnig, G., Schmidt, G, Slide-specific models for segmentation of differently stained digital histopathology whole slide images, In *Medical Imaging 2016: Image Processing* 9784 (2016) 978410
8. Pedregosa, F., Varoquaux, G., Gramfort, A., Michel, V., Thirion, B., Grisel, O. et al, Scikit-learn: Machine learning in Python, *Journal of machine learning research*.12 (2011) 2825-2830
9. Andrade, A. R., Vogado, L. H., de MS Veras, R., Silva, R. R., Araujo, F. H., & Medeiros, F. N, Recent Computational Methods for White Blood Cell Nuclei Segmentation: A Comparative Study, *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 173 (2019) 1-14 doi: 10.1016/j.cmpb.2019.03.001
10. Lessana-Leibowitch, M., Prado, A., Palangie, A., Lamy, F, Flandrin, G, The diagnosis of cutaneous T-cell lymphoma by morphometric evaluation of the cellular infiltrate, using semithin sections, *British Journal of Dermatology*. 110(5) (1984) 511-521
11. van Haselen, C. W., Diederer, P. V., Toonstra, J., van der Putte, S. C., Rademakers, L. H., Faber, J. A., van Vloten, W. A, The small-cell variant of Mycosis Fungoides. A clinicopathological and quantitative electron microscopic study on 14 patients, *Archives of dermatological research*. 290(11) (1998) 583-590
12. McNutt, N. S., Crain, W. R, Quantitative electron microscopic comparison of lymphocyte nuclear contours in Mycosis Fungoides and in benign infiltrates in skin. *Cancer*. 47(4) (1981) 698-709.
13. Meijer, C. J. L. M., Van der Loo, E. M., Van Vloten, W. A., Van der Velde, E. A., Scheffer, E., Cornelisse, C. J, Early diagnosis of Mycosis Fungoides and Sézary's syndrome by morphometric analysis of lymphoid cells in the skin, *Cancer*. 45(11) (1980) 2864-2871.
14. Payne, C. M., Grogan, T. M., Lynch, P. J, An ultrastructural morphometric and immunohistochemical analysis of cutaneous lymphomas and benign lymphocytic infiltrates of skin: Useful criteria for diagnosis, *Archives of dermatology*. 122(10) (1986) 1139-1154.
15. Aiad, H. A., Abdou, A. G., Bashandy, M. A., Said, A. N., Ezz-Elarab, S. S., Zahran, A. A, Computerized nuclear morphometry in the diagnosis of thyroid lesions with predominant follicular pattern, *Ecancermedicalscience*. 3 (2009)
16. Lira, M., Schenka, A. A., Magna, L. A., Cotta, A. C., Cintra, M. L., de Souza, E. M. et al., Diagnostic value of combining immunostaining for CD3 and nuclear morphometry in Mycosis Fungoides. *Journal of clinical pathology*. 61(2) (2008) 209-212.
17. Eder, J., Rogojanu, R., Jerney, W., Erhart, F., Dohnal, A., Kitzwögerer, M. et al., Mast Cells Are Abundant in Primary Cutaneous T-Cell Lymphomas: Results from a Computer-Aided Quantitative Immunohistological Study, *PloS one*. 11(11) (2016) e0163661
18. Madabhushi, A., Lee, G, Image analysis and machine learning in digital pathology: challenges and opportunities, *Medical Image Analysis*. 33 (2016) 170-175.
19. Wang, D., Khosla, A., Gargeya, R., Irshad, H., Beck, A. H, Deep learning for identifying metastatic breast cancer, *arXiv preprint arXiv:1606.05718*. (2016)
20. Cruz-Roa, A., Gilmore, H., Basavanthally, A., Feldman, M., Ganesan, S., Shih, N. N., et al., Accurate and reproducible invasive breast cancer detection in whole-slide images: A Deep Learning approach for quantifying tumor extent, *Scientific reports*. 7 (2017) 46450.
21. Liu, Y., Gadepalli, K., Norouzi, M., Dahl, G. E., Kohlberger, T., et al., Detecting cancer metastases on gigapixel pathology images, *arXiv preprint arXiv:1703.02442*. (2017)

22. Cotta AC, Cintra ML, de Souza EM, Chagas CA, Diagnosis of Mycosis Fungoides: a comparative immunohistochemical study of T-cell markers using a novel anti-CD7 antibody, *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 14(3) (2006) 291-5
23. Alheejaw S, Xu H, Berendt R, Jha N, Mandal M, Novel lymph node segmentation and proliferation index measurement for skin melanoma biopsy images, *Computerized Medical Imaging and Graphics*. 73 (2019) 19-29, <https://doi.org/10.1016/j.compmedimag.2019.01.006>