

Oral Kanserin Erken Tanısında Yapay Zekâ Uygulamaları

Artificial Intelligence Applications for the Early Diagnosis of Oral Cancer

Nezaket Ezgi ÖZER¹

<https://orcid.org/0000-0002-5733-0954>

Betul KARACA²

<https://orcid.org/0000-0003-3123-3272>

Pelin GÜNERİ²

<https://orcid.org/0000-0001-9423-9191>

¹ Alsancak Ağız ve Dış Sağlığı Merkezi, İzmir

² Ege Üniversitesi Dış Hekimliği Fakültesi, Ağız Dış ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı, İzmir

Atıf/Citation: Özer, N.E., Karaca, B., Güneri, P., (2022). Oral Kanserin Erken Tanısında Yapay Zekâ Uygulamaları. Ege Üniversitesi Dış Hekimliği Fakültesi Dergisi, 2022; DİJİTAL DİŞ HEKİMLİĞİ ÖZEL SAYI, 19-26.

ÖZ

Oral kanserin erken tanısı, hastalığın morbidite ve mortalite oranlarının azaltılması, sağ kalım oranlarının ve bireylerin yaşam kalitesinin iyileştirmesinde en etkili araçtır. Kapsamlı baş ve boyun muayenesi, oral dokuların görsel incelemesi ve palpasyonu içeren konvansiyonel klinik muayenenin tek başına lezyonların histopatolojik tanısını öngörmek için yeterli olmadığı bilinmektedir. Bu nedenle, klinik muayenenin etkinliğini artıracak, oral potansiyel olarak malign düzensizliklerin ve oral kanser lezyonlarının saptanmasını ve tanısını kolaylaştıracak yardımcı araçlarının geliştirilmesine ihtiyaç vardır. Son yıllarda görüntü analizi ve tanısal teknolojilerde yaşanan hızlı ve devrimsel nitelikteki gelişmeler sayesinde ağız içi fotoğraflar, omiks teknolojileri, ışık esaslı görüntüleme sistemleri ile birleştirilen yapay zekâ uygulamaları bu amaçla kullanılabilecek araçlar olarak öne çıkmaktadır. Bu sistemlerin oral kanserlerin prognozu ve tedavi sonuçlarının öngörülmesi, lenf nodu tutulumunun saptanması, oral mukozal lezyonların sınıflandırılması, malign ve malign transformasyon potansiyeli olan lezyonların ayırıcı tanısı gibi birçok farklı alanda kullanılabileceği düşünülmektedir. Bu derlemenin amacı, oral mukozal lezyonların otomatik tanısı ve sınıflandırılması amacıyla geliştirilmiş çeşitli yapay zekâ teknolojilerini tanıtmak ve bu sistemlerin oral kanserlerin erken tanısında sağlayacağı potansiyel faydaları değerlendirmektir.

Anahtar Kelimeler: Oral kanser, erken tanı, yapay zekâ, makine öğrenimi, derin öğrenme

ABSTRACT

Early diagnosis of oral cancer is the most effective approach to reduce the morbidity and mortality rates of the disease and to improve survival rates and individuals' quality of life. The clinical examination including a detailed head and neck examination, visual inspection of oral tissues and palpation alone is not sufficient to predict the nature of the oral mucosal lesions.

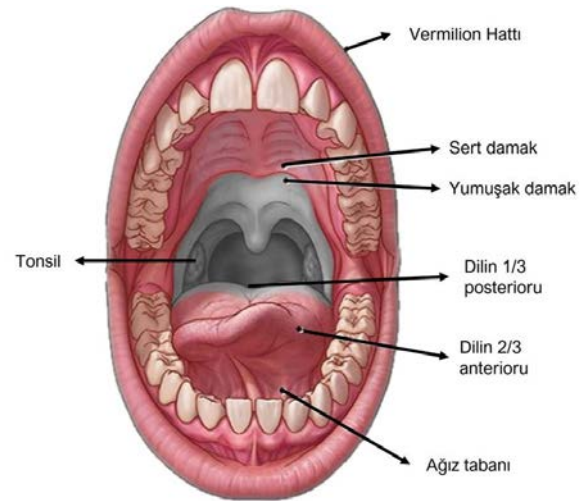
Therefore, there is a need to develop complementary diagnostic tools that will increase the efficiency of clinical examination and facilitate the detection and diagnosis of oral potentially malignant disorders and oral cancer lesions. Thanks to advancements in image analysis and diagnostic technologies, artificial intelligence (AI)-based systems combined with intraoral images, optical images, and new omics technologies draw attention as convenient diagnostic tools. AI applications were used in several studies to predict prognosis and treatment outcomes of oral cancer, to determine lymph node involvement, to classify oral mucosal lesions and for differential diagnosis of malignant and malignant transformation potential lesions. This review aims to introduce various artificial intelligence technologies developed for the automated detection and classification of oral mucosal lesions and to evaluate the potential benefits of early diagnosis of oral cancer.

Keywords: Oral cancer, early diagnosis, artificial intelligence, machine learning, deep learning

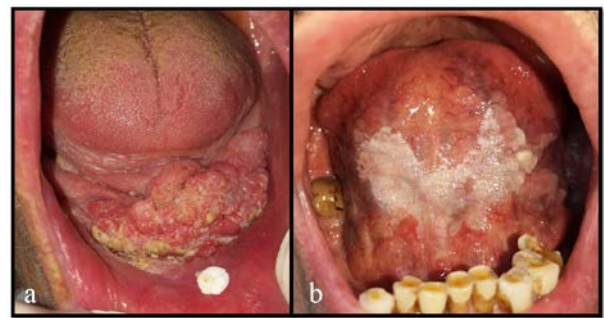
GİRİŞ

Dudak, bukkal mukoza, sert damak, ağız tabanı, dilin ön 2/3 bölümü, alt ve üst dişler etrafındaki diş etinde gelişen malign lezyonlar “oral kanser” olarak tanımlanmaktadır. “Orofarengeal kanser” terimi ise dilin arka 1/3 bölümü, tonsiller ve yumuşak damakta görülen malign lezyonları ifade etmektedir (Resim 1).¹ Oral ve orofarengeal kanserlerin yaklaşık %90’ını oral mukozadan gelişen skuamöz hücreli karsinom (SHK) oluşturmaktadır.² Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı’nın verilerine göre, 2020 yılında dünya genelinde 377,713 kişi oral kanser tanısı almış, oral kanser ile ilişkili ölümlerin sayısı ise 177,757 olarak bildirilmiştir.³ Hastalığın prognozunu, morbidite ve mortalite oranlarını etkileyen en önemli faktörlerden biri tanı sırasında tümörün evresidir.¹ Bununla birlikte, teknolojik ilerlemeler ile paralel olarak tanı ve tedavi yöntemlerinde kaydedilen gelişmelere rağmen, oral kanserlerin 1/3’ü lezyon dokulara yayıldıktan sonra (evre 3 veya evre 4 olduğunda) tanı almaktadır ve 5 yıllık sağ kalım oranı halen yaklaşık %50 civarındadır.^{1,4} Oral kanserlerin tedavisi çoğunlukla servikal lenf diseksiyonu ve flep rekonstrüksiyonunun eşlik ettiği cerrahi rezeksiyon, kemoterapi, radyoterapi veya bunların kombinasyonlarından oluşmaktadır. Ancak bu komplike tedavi yöntemlerinin çiğneme, yutma ve konuşma gücü, çene ve dil hareketlerinin kısıtlılığı, kronik ağrı, ileri derecede şekil bozukluğu ve bu komplikasyonlara eşlik eden psikososyal bozukluklar gibi istenmeyen yan etkileri de bulunmaktadır.⁵ Oral SHK’nin patogenezinde genetik yatkınlık ve çevresel karsinojenlere maruziyet arasındaki etkileşim sonucunda meydana gelen bir dizi moleküler değişiklik yer almaktadır.⁵ Oral mukozada meydana gelen malign transformasyon sırasında oral potansiyel olarak malign düzensizlik (OPMD) olarak tanımlanan lezyonlar gelişebilmekte ve bu lezyonlarda izlenen hücresel değişiklikler lezyonları kanser oluşumuna normal dokulardan daha yatkın hale getirmektedir (Resim 2).⁶ OPMD’lerin malign transformasyon potansiyelleri klinik alt tiplerine göre %0,13 ile %85 arasında değişmektedir.⁷ Epitelyal displazi varlığı ve derecesi, lezyonun anatomik lokasyonu, boyutu ve yüzey özellikleri, hastanın sistemik hastalıkları ve bu nedenle kullanılan ilaçlar OPMD’lerin malign transformasyon riskinin değerlendirilmesinde önemli olan diğer değişkenlerdir. Bununla beraber, birçok OPMD ve erken dönem malign lezyonların asemptomatik oldukları ya da spesifik olmayan semptomlara neden oldukları bildirilmektedir. Bu durum ise klinik görünimleri şüphe yaratmayan ancak malign transformasyon potansiyeli olan lezyonların tanı almasını geciktirmekte ve tedavi prognozunu etkilemektedir.⁵ OPMD’lerin periyodik takibi ve displazi açısından değerlendirilmesi lezyonlarla ilişkili olası bir malign transformasyonun erken fark edilmesinde kritik öneme sahiptir.⁷ Diş hekimlerinin hastaların tütün ve alkol

tüketim alışkanlıkları, genetik yatkınlık, immünsüpresyon ve enfeksiyon gibi oral kanserler açısından potansiyel risk faktörü olan durumları tanınması ve değerlendirmesi, hastalığın erken tanısı için oldukça önemlidir. Oral lezyon taramalarında kullanılan temel yöntem, kapsamlı bir baş ve boyun muayenesi, uygun aydınlatma altında görsel inceleme ve palpasyon yoluyla oral mukozanın değerlendirilmesi olarak tanımlanmıştır.⁸ Ancak oral SHK lezyonlarının sıklıkla hastalığın ileri evrelerinde tanı aldığı ve bu olguların %30’undan fazlasının hastalığın tanısından önceki üç sene içinde oral kanser yönünden taranmış olduğu göz önünde bulundurulduğunda, klinik muayenenin tek başına oral mukozal lezyonların histopatolojik tanısını öngörmek için yeterli olmadığı görülmektedir.⁹ Bu nedenle, klinik muayenenin etkinliğini artıracak ve oral mukozal lezyonların saptanmasını ve tanısını kolaylaştıracak yardımcı araçların geliştirilmesine ihtiyaç vardır.



Resim 1. Oral kavite (pembe) ve orofarenks (gri).



Resim 2. Alt anterior alveolar krette verrüköz, irregüler, mikst özellikte oral SHK lezyonu (a), dilin ventral yüzeyinde beyaz plak şeklinde lezyon (lökoplaki) (OPMD) (b).

OPMD ve oral kanserlerin tanısı ve değerlendirilmesinde klinik etkinliğin artırılması amacıyla oral eksfoliyatif sitoloji, vital doku boyama ve ışık esaslı

sistemlerden yararlanılmaktadır. Oral eksfoliyatif sitoloji, oral mukozanın tüm katmanlarından bir fırça yardımıyla toplanan epitel hücrelerinin ışık mikroskobu altında morfolojik olarak incelenmesi esasına dayanır.¹⁰ Klinik olarak benign özellikler taşıyan lezyonların biyopsi ihtiyacını değerlendirmek amacıyla uygulanan hızlı, ucuz ve hasta tarafından kolaylıkla tolere edilebilen bir yardımcı tanı aracıdır.¹¹ Bununla birlikte, literatürde eksfoliyatif sitolojinin displazi ve OSHK lezyonlarının tanısındaki etkinliğinin değerlendirildiği çalışmalarda yöntemin duyarlılık (sensitivite) ve özgüllük (spesifite) değerlerine yönelik çelişkili sonuçlar bildirilmiştir.¹² Toluidin mavisi (TB), enflamatuvar, rejeneratif veya neoplastik dokular gibi hızlı hücre bölünmesi gösteren dokulara ve DNA değişiklikleri sergileyen bölgelere bağlanan metakromatik özellikte bir vital doku boyasıdır.¹⁰ TB ile boyama yönteminin tanısallık güvenilirliğinin boyama sırasında uygulanan yöntem, kullanılan solüsyonun kalitesine ve uygulayan kişinin deneyimine bağlı olarak değiştiği ve yöntemin sensitivite ve spesifite değerlerinin çok geniş bir aralıkta yer aldığı bildirilmektedir.^{13,15} Oral neoplazilerin gelişimi sırasında dokularda meydana gelen anormal metabolik ve yapısal değişiklikler, dokunun optik özelliklerinin değişmesine neden olmaktadır. Işık esaslı tanı sistemleri şüpheli oral mukozal dokuların farklı ışık veya enerji biçimlerine maruz kaldıklarında değişen soğurma ve yansıtma profilleri ortaya çıkarabileceği varsayımına dayanmaktadır.¹⁴ Otofloresans ve kemilüminesans optik görüntüleme yöntemleri düşük spesifite oranları, biyopsi alanı seçimindeki hatalar ve yüksek maliyet nedeniyle rutin klinik pratikte yaygın şekilde kullanılmamaktadır.¹⁵ Dar bant görüntüleme (DBG; narrow band imaging-NBI) ise oral kanser ve oral liken planus lezyonlarının optik biyopsisinde kullanılan, girişimsel olmayan ve sensitivitesi yüksek bir görüntüleme yöntemidir. Konvansiyonel intraoral muayene ve beyaz ışık endoskopisi ile karşılaştırıldığında, DBG'nin hatalı pozitif ve negatif oranlarını anlamlı şekilde azalttığı bildirilmiştir.¹⁶ Son yıllarda ise oral kanserlerin erken tanısında kullanılabilecek yapay zekâ ile entegre olarak geliştirilen yardımcı tanı araçları öne çıkmaktadır.¹⁷

Yapay zekâ (YZ)

Yapay zekâ (YZ), akıl yürütme, planlama, problem çözme gibi insanlara ait bilişsel özellikleri taklit edebilme yeteneğidir.¹⁸ Bu alanda kaydedilen gelişmeler sayesinde milyonlarca insan günlük işlerini daha verimli şekilde ve daha kısa sürede yapabilmektedir.^{19,20} YZ ile entegre olan çeşitli bilgisayar ve cihazların geliştirilmesi ve programlanması ile otomatik araba kullanma, hastalık teşhisi, dolandırıcılık takibi, hukuki danışmanlık, matematik teoremlerinin kanıtlanması, fotoğraf, video aracılığıyla veya gerçek zamanlı olarak kişilerin kimlik tespiti ve kontrolü gibi pek çok farklı, karmaşık ve insana özgü fonksiyon bu sistemler tarafından gerçekleştirilebilmektedir.^{17,21} Günümüzde son teknoloji doğal dil

modellerinin metinsel çıktıları, insan tarafından yazılan metinler ile YZ tarafından oluşturulmuş metinler arasında ayırım yapılmasını zorlaştıracak kadar mükemmelleşmiştir.²⁰ YZ sistemleri temel olarak geleneksel makine öğrenimi (Traditional Machine Learning-TML) ve derin öğrenme (Deep Learning-DL) olarak ikiye ayrılmaktadır.¹⁷

Makine öğrenimi (Machine learning- ML)

YZ'nin bir alt dalı olan makine öğrenimi (ML) farklı problemleri çözmek, büyük miktarda veriyi bilgiye dönüştürmek için algoritmaların kullanımına odaklanır ve bir algoritmanın bilgiyi öğrenme ve programlanmış bir talimat olmadan, veri içindeki kalıplardan çıkarımlar yapma yeteneğini ifade eder.¹⁸ ML'de matematiksel bir modelin oluşturulması sırasında bilgisayar sistemlerine yardımcı olmak için doğru bir şekilde kategorize edilmiş veri girdileri ve yapılandırılmış hiyerarşik öğrenme ağları gerekmektedir.^{19,20}

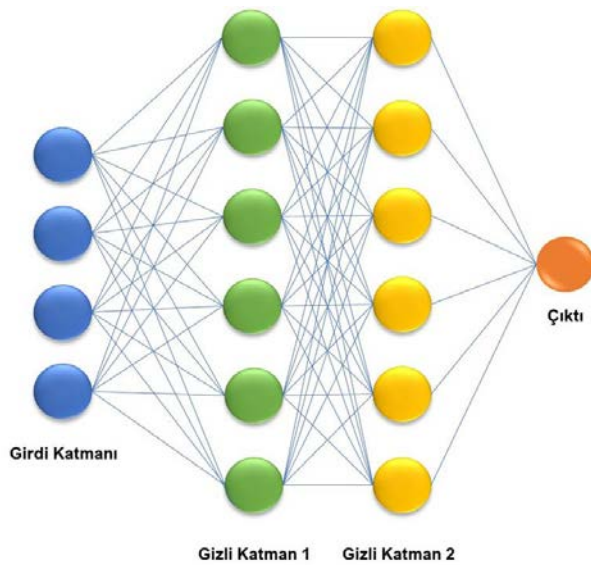
Yapay sinir ağları (Artificial neural networks-ANNs)

İnsan beynindeki nöronlardan esinlenen bu sistem, veri işleme ve örüntü oluşturmada insan beyinin fonksiyonlarını taklit ederek karar verme sürecine katkıda bulunabilen, doğrusal olmayan (non-linear) matematiksel bir modeldir.²¹ Yapay sinir ağları (Artificial Neural Networks-ANNs), özellikle dil ve görüntü gibi karmaşık verilerin işlenmesinde klasik ML algoritmalarından daha iyi performans göstermektedir. ANNs'ye bir dizi matematiksel direktif verildiğinde, herhangi bir fonksiyona ilişkin çıkarım yapabilir ve herhangi bir girdiyi (çürümüş bir dişin radyografik görüntüsü gibi) belirli bir çıktıyla ("çürük diş" gibi) eşleştirebilir.²⁰ Yapay sinir ağlarının ortaya çıkışı, otomatik özellik çıkarabilme özelliğine sahip çok katmanlı ANNs ile karakterize derin öğrenmenin (deep learning- DL) yolunu açmıştır.

Derin öğrenme (Deep learning-DL)

DL sistemleri veri girdisini öğrenmek, anlamak ve çıktı ile ilişkilendirebilmek için çok katmanlı ANNs yapılarına sahip doğrusal olmayan işlem birimlerini kullanmaktadır (Resim 3).²² Bu sistemde katmanların sayısı arttıkça, modelin derinliği ve performansı da artmaktadır.¹⁷ Görüntü ve konuşma tanıma teknolojilerinin yanı sıra, potansiyel ilaç moleküllerinin aktivitesi ve non-coding DNA'daki mutasyonların gen ekspresyonu ve bu gen ekspresyonlarının hastalıklar üzerindeki etkilerinin saptanması, parçacık hızlandırıcı verilerin analiz edilmesi, beyin devrelerinin yeniden yapılandırılması gibi birçok farklı alanda DL'nin diğer ML sistemlerinden daha iyi performans gösterdiği bildirilmiştir.²³ DL, bir görüntüdeki kenar, köşe, şekil ve desenler gibi farklı özellikleri tanıyabilmesi sayesinde görüntü ağırlıklı veri analizleri için kullanışlı bir teknoloji olarak kabul edilmektedir.²⁰ Bu sistemler görüntü analizi için ihtiyaç

duyulan zaman ve enerjiyi azaltmanın yanında, otomatik tanı için önemli özelliklerin öne çıkarılması/düzeltilmesi sayesinde görüntü yorumlama etkinliğinin artırılmasına da katkıda bulunurlar.²⁴ *Fuzzy expert*, Bayes ağı (*Bayesian network*), ANNs ve hibrid zekâ sistemleri gibi YZ sistemleri farklı medikal uygulamalarda kullanılmaktadır.²⁴ Bu alanda en çok çalışılan ML modeli ise öğrenilmiş bilgi ve depolanmış veriden bilgi türeten sınırlı bellek tipi (*limited memory type*) sistemlerdir.²⁵ YZ'nin medikal kullanımı arasında elektronik hasta kayıt uygulamaları, ANNs temelli klinik karar destek sistemleri gibi sanal uygulamaların yanında, robotların asiste ettiği operasyonların gerçekleştirilmesi, akıllı protezlerin üretilmesi gibi fiziksel uygulamalar da yer almaktadır.²⁴



Resim 3. Derin öğrenme iş akışı.

YZ teknolojileri, insan gözü tarafından fark edilemeyen minör değişiklikleri tespit edebilmekte, farklı kaynaklardan elde edilen verileri (genomiks, radiomiks, histolojik, demografik veriler) bir araya getirerek tanı süreçlerini iyileştirilebilmekte ve klinik karar verme süreçlerine rehberlik edebilmektedir. Özellikle konvolüsyonel sinir ağlarının (*convolutional neural network-CNN*) geliştirilmesi, kanser tanısı, tedavi planlaması, tedavi sonuçlarının takibi ve değerlendirilmesi gibi alanlarda klinisyenler açısından faydalı sonuçlar ortaya koymuştur.^{26,27} YZ'nin medikal görüntülemeye uygulanabilmesi işlem öncesi (*pre-processing*), segmentasyon ve işlem sonrası (*post-processing*) süreçlerinden oluşan 3 temel aşamada gerçekleştirilmektedir. *Pre-processing* aşamasında ham görüntülerdeki gürültünün (*noise*) azaltılması amacıyla gereksiz bilgilerin eliminasyonu gerçekleştirilirken, segmentasyon işlemi ilgilenilen bölgenin (*region of interest-ROI*) tanımlanması ve sınırlarının çizilmesini içerir. *Post-processing* aşamasının amacı ise ilgilenilen bölgenin yapısal

özelliklerinin hedeflenmesi ve çıkartılmasıdır. Bu işlemler, CNN'ler, tekrarlayan sinir ağları (*recurrent neural networks-RNN*) ve çok ölçekli CNN'ler (MCNN) gibi tekniklerle gerçekleştirilebilmektedir.¹⁷ YZ uygulamalarının onkoloji alanında özellikle meme, prostat ve akciğer kanserlerinde tarama ve risk değerlendirmesinde başarılı olduğu bildirilmiştir.^{27-29,31} DL sistemlerinin melanom tanısında insan gözlemcilerden daha üstün performans sergilediği, YZ temelli tanı teknolojilerinin rutin rahim ağzı kanseri taraması sırasında sabit odaklı bir kamera ile çekilen rahim ağzı görüntülerini kullanarak prekanser/kanser olgularını yüksek doğruluk oranları ile belirleyebildikleri gösterilmiştir.^{30,32}

Oral kanser tanısında yapay zekâ uygulamaları

Oral mukozal lezyonların ayırıcı tanısı amacıyla geliştirilmiş YZ temelli klinik karar destek sistemleri kanser taramasında, şüpheli mukozal değişikliklerin sınıflandırılmasında, doku tanısında (*tissue diagnostics*), lenf nodu tutulumunun değerlendirilmesinde, gen ekspresyon analizinde ve mikrobiyom profillemeye kullanılabilmektedir.^{25,33-36} Lojistik regresyon, destek vektör makinesi (SVM), karar ağaçları (*decision trees*) ve Bayes ağları oral kanser çalışmalarında en sık kullanılan ML algoritmaları arasında yer almaktadır.⁷ OPMD'lerin malign transformasyonunun, oral kanserlerin lenf nodu metastazının, tedavi yanıtının ve hastalık prognozunun tahmin edilmesinde ML temelli algoritmaların etkinliğinin araştırıldığı sistematik bir derlemede, doğruluk oranları malign transformasyon için %89 ile %97, servikal lenf nodu metastazı için %78 ile %91, tedavi yanıtı için %64 ile %100 ve prognoz için %71 ile %99 değerleri arasında bildirilmiştir.⁷ Moleküler belirteçleri kullanan modeller, malign transformasyon, tedavi yanıtı ve prognoz tahmininde daha iyi performans sergilemişlerdir.⁷ Klinik olarak gözlenebilir mukozal değişikliklerin yanı sıra, OPMD ve erken dönem oral SHK lezyonları genellikle asemptomatiktir veya hafif şiddette belirtilere neden olmaktadır. Bununla birlikte, malignite veya artmış malignite riski ile ilişkili olabilecek belirti ve semptomların varlığı, hekim veya hasta tarafından yanlış yorumlanırsa lezyonun geç tanı almasına neden olabilmektedir.⁸ Bu nedenle, toplumun genelinde yapılan kanser taramaları erken tanı için önemli bir fırsat olarak kabul edilmektedir.³⁷

Oral kanser taramaları

Kanser taramalarında YZ uygulamalarının kullanımı, hızlandırılmış iş akışı ve konvansiyonel yöntemlerin aksine, gözlemciye bağlı yorgunluğun elimine edilmesi ve tek bir pikseldeki değişikliğin dahi kısa sürede tespit edilebilmesi sayesinde erken tanı olasılığını artırmaktadır.²⁵ Uzman hekimler ile farklı YZ modellerinin karşılaştırıldığı bir olgu-kontrol çalışmasında 84 oral kanserli ve 87 sağlıklı bireyin sosyodemografik bulguları, sigara ve alkol alışkanlıkları ve genomik verileri girdi değişkenleri olarak kullanılmıştır. Oral kanser

gelişme riskinin değerlendirilmesinde her iki YZ modelinin de uzman hekimlerden daha iyi performans gösterdiği saptanmıştır.³⁸ Benzer şekilde, Wang ve ark. şüpheli oral lezyonları olan 266 hastanın verilerini kullanarak OPMD'lerin malign transformasyon riskinin öngörebilmesinin amaçlandığı kişiselleştirilmiş bir ML algoritması geliştirmişlerdir. Sunulan modelin, yüksek sensitivite ve spesifite değerleriyle düşük ve yüksek riskli lezyonlar arasında ayırım yapabildiği ve oral kanser gelişme riskini öngörebildiği belirtilmiştir.³⁹

Tele-sağlık

Sağlık hizmetlerine ulaşımı kısıtlı olan kırsal bölgelerde hemşire, pratisyen hekim, diş hekimi gibi uzman olmayan sağlık çalışanlarının cep telefonlarına entegre edilmiş YZ destekli uygulamaların, oral kanser taramalarında etkin bir şekilde kullanılabileceği düşünülmektedir.⁴⁰ Bu amaçla, sınırlı altyapıya sahip bölgelerde yaşayan yüksek riskli popülasyonlarda oral kanser taramasında kullanılması amacıyla akıllı telefona entegre edilmiş, otofloresans ve beyaz ışık görüntüleme sistemlerini birleştiren DL destekli bir prob geliştirilmiştir. Bu prob ile elde edilen 170 görüntü çifti, algoritmanın yardımıyla %81 ile %95 arasında değişen sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif prediktif değerler ile sınıflandırılabilmiştir.⁴¹ Song ve ark. ise 5025 hastadan dual-modaliteli mobil ağız tarama cihazı ile elde edilen verileri kullanarak OPMD ile malign lezyonları normal/benign varyantlarından ayırabilen bir akıllı telefon uygulaması geliştirmişlerdir. Bu uygulamanın %81 doğruluk oranı ile yaklaşık 300 milisaniyede söz konusu lezyonları ayırt edebildiği bildirilmiştir.⁴²

Diğer yardımcı görüntüleme yöntemleri ile karşılaştırıldığında, fotoğrafların kullanılması kolay ulaşılabilir, hızlı ve kullanışlı olması gibi avantajlarıyla öne çıkmaktadır. Bunun yanında, kullanılan kamera, ışıklandırma ve çözünürlüğe bağlı olarak fotoğrafların görüntü kalitesi farklılık gösterebilmektedir.⁴³ Lin ve ark. cep telefonu ile çekilmiş ağız içi fotoğrafları yeniden örnekleme (*resampling*) metodunu kullanarak 5 farklı kategoride sınıflandırmış ve oral kanser teşhisi amacıyla geliştirilmiş bir DL ağı olan HRNet'in etkinliğini araştırmışlardır. Sonuç olarak lezyonun merkezde konumlandırıldığı ağız içi görüntülerinin DL algoritmasının performansını etkili bir şekilde arttırdığını bildirmişlerdir.⁴⁴ Fu ve ark. ağız içi fotoğraflarda oral SHK'yi algılamak amacıyla kademeli CNN kullanan otomatik bir DL algoritması geliştirmişlerdir. Oral SHK tanılı lezyonlar ve sağlıklı mukozaya ait 44,906 fotoğraf kullanılarak eğitilen algoritmanın oral SHK lezyonlarını %95 sensitivite ve %89 spesifite oranları ile algılayabildiği belirlenmiştir.⁴⁵ Ağız içi fotoğraflar kullanarak oral SHK ve OPMD'lerin tanılanması ve sınıflandırılmasında CNN algoritmalarının performansının değerlendirildiği güncel bir çalışmada ise, algoritmaların pratisyen hekimlere oranla daha başarılı olduğu ve uzman hekimlere yakın performans gösterdikleri

bulunmuştur.⁴⁶ Oral kavite dudaklar, dişler, bukkal mukoza gibi anatomik yapılar ile çevrili olması nedeniyle istenilen kalitede ağız içi fotoğraf elde etmek güçtür.⁴⁷ DL sistemlerini eğitmek amacıyla kullanılan fotoğrafların lezyon çeşitliliğini ve heterojenitesini doğru şekilde yansıtmadığı durumlarda, algoritmanın oral lezyonların tanısında isabetli tahminlerde bulunması da zorlaşmaktadır.²²

Histoloji-sitoloji-patoloji

YZ teknolojileri otomasyon ve nicelleştirme basamakları ile gözlemciye bağlı özneliği ortadan kaldırarak tanıya katkıda bulunmaktadır. Araştırma-cılar, doku örneğini taramak ve biyopsi örneklerinin yüksek çözünürlüklü görüntülerini elde edebilmek için iPad Mini'yi optikler, LED aydınlatma ve Bluetooth kontrollü motorlarla birleştiren bir mobil mikroskop geliştirmişlerdir.⁴⁸ Görüntülerin değerlendirilmesinde altın standart olarak kabul edilen histoloji, sitoloji ve uzaktan yapılan patolojik değerlendirme arasındaki uyumun yüksek olması, bu cihazın özellikle taşrada ve uzman bulunmayan sağlık kuruluşlarında tarama etkinliğini artırabileceğini ve daha gelişmiş merkezlere sevk edilmesi gereken hastaların belirlenmesinde faydalı olabileceğini göstermektedir.⁴⁸

Prognoz tahmini

Genomiks, proteomiks gibi birçok yeni omiks teknolojisinin literatüre tanıtılması kanser ile ilişkili büyük miktarlarda veri toplanmasını sağlamıştır. OPMD ve oral kanserler ile ilişkili omiks araştırmalarında, YZ uygulamaları prognostik tahmin modelleri, lenf nodu tutulumunun değerlendirilmesi, insan papillomavirus (HPV) ile ilişkili biyobelirteçler, transkriptomik ve metabolik işaretlerin tespit edilmesinde kullanılmaktadır.¹⁷

Klinik, patolojik ve genetik verilerin birlikte işlenemediği YZ uygulamalarının geliştirilmesiyle hastalıkların prognozu daha isabetli olarak öngörülelebilmektedir. 334 ileri evre oral SHK hastasından elde edilen klinik, patolojik ve genetik verilerin kullanıldığı bir çalışmada, hastanın demografik verileri, kişisel alışkanlıkları, primer kanser bölgesi, tümörün T ve N evreleri, histopatolojik ve cerrahi bulgular ile tümör doku örneklerinden elde edilen 44 kanserle ilişkili gen profilleri ML temelli algoritmaya öğretilmiştir. Söz konusu klinik, patolojik ve genetik veriler kullanılarak oluşturulan tahmin modeli, sadece klinik ve patolojik verilerin kullanıldığı modelden daha üstün performans göstermiştir.⁴⁹ Exarchos ve ark. hastalığın remisyonunu takiben oral SHK lezyonlarının nüks etme, büyüme ve ilerleme olasılığını öngörebilmek amacıyla klinik ve radyolojik muayene bulguları ve gen ekspresyon verilerini içeren çok parametrelili bir karar destek sistemi geliştirmişlerdir. Bu sisteme, dinamik bayes ağı kullanarak hastaların genomik verileri ve hastalık takip programı da eklenmiştir. Sonuç olarak, geliştirilen sistemin %86 doğruluk oranı ile yüksek/düşük nüks riski

olan hastaları belirleyerek, her hasta için kişiselleştirilmiş bir tedavi planı oluşturmaya yardımcı olduğu bildirilmiştir.⁵⁰ Diğer bir çalışmada ise, *fuzzy* sinir ağıları (FNN) kullanılarak, oral lökoplaki hastalarında apoptotik ve proliferatif belirteçlerin varlığı ile HPV enfeksiyonu arasındaki ilişki araştırılmıştır. Girdi değişkenleri olarak, oral lökoplaki lezyonu olan 21 hastaya ait klinik ve immünohisto-kimyasal değerlendirme bulguları, karakteristik özellikler, tütün ve alkol kullanım alışkanlıkları kaydedilmiştir. Çıktı değişkeni ise HPV enfeksiyonunun varlığı veya yokluğu olarak belirlenmiştir. Geliştirilen yöntemle HPV enfeksiyonunun sağ kalım oranları ile ilişkili olduğu, sigara kullanan oral lökoplaki hastalarında HPV pozitifliği ile birlikte hücre nükleer antijen proliferasyonunun görüldüğü bildirilmiştir.⁵¹

SVM sınıflandırıcılar kullanılarak oral SHK doku örneklerinde uzun non-coding RNA'lar, mikroRNA'lar ve mesajcı (*messenger*) RNA'lar arasındaki düzenleyici ilişkinin araştırıldığı bir olgu-kontrol çalışmasında, bu sistemin biyoinformatik analizler kullanarak transkriptomik biyobelirteçleri tanımlayabildiği görülmüştür. Böylelikle, bu sistemin oral SHK tedavisinde kullanılmak üzere potansiyel biyolojik hedefleri tespit edebildiği ortaya konmuştur.⁵² Song ve ark. malign transformasyon sırasında seviyeleri değişen metabolitleri ve farklılaşmış metabolik yolları belirlemek amacıyla 124 sağlıklı, 124 premalign lezyonlu ve 125 oral kanserli hastadan toplanan tükürük numunelerini ileten polimer sprey iyonizasyon kütle spektrometresi ile inceledikleri çalışmalarında, ML algoritmasının spektrometre ölçümlerini kullanarak OSHK ve premalign lezyonları %86,7 doğruluk oranıyla sağlıklı mukozadan ayırabildiğini bildirilmişlerdir.⁵³

Literatürdeki birçok çalışma YZ temelli sistemlerin oral kanser lezyonları için uygun bir yardımcı tanı aracı olarak kullanılabileceğini "kanıtlamak" üzere tasarlanmıştır. Çalışmaların büyük bir çoğunluğu retrospektiftir ve az sayıda hastaya ait sınırlı veri kullanılmıştır. Bu araştırma tasarımı "aşırı öğrenme"ye neden olmaktadır ve mevcut veri setinden elde edilen sonuçlar farklı veri setlerinde tekrarlanamamaktadır.⁵⁴ Bununla beraber, YZ temelli sistemlerin oral onkoloji ve medikal onkolojinin diğer branşlarında tanısallık bir araç olarak değerlendiren birçok çalışmada söz konusu sistemlerin tekrarlanabilirliği ve genellenebilirliği test edilmemiştir.²⁵ YZ

temelli sistemlerin öğrenme gücünün en üst seviyeye ulaşabilmesi için büyük ölçekli veri tabanlarına ve uygun şekilde etiketlenmiş büyük miktarda verinin biriktirilmesine ihtiyaç vardır.^{55,56} Bu veri tabanları oluşturulurken hasta mahremiyeti dikkate alınmalı ve veri güvenliği sağlanmalıdır.⁵⁷

Karar verme aşamalarının karmaşıklığı ve anlaşılmasının zorluğu nedeniyle birçok ML ve DL algoritması "kara kutu" olarak tanımlanmaktadır. İşleme çok sayıda parametrenin dâhil edilmesi, bu sistemlerinin verileri analiz etme ve karar verme süreçlerinin anlaşılmasını daha da zorlaştırmaktadır.⁵⁶ Kohort çalışmalarda algoritmayı eğitmek için kullanılan verilerin gruplar arasında homojen dağılmaması da algoritmanın performansını ve çalışma sonuçlarının güvenilirliğini olumsuz olarak etkilemektedir.⁵⁷ Bu bulgular, YZ temelli sistemlerin validasyon ve kalifikasyonunun sağlanması için iyi kurulanmış klinik çalışmalara ve daha büyük popülasyonlara uygulanabilecek algoritmaların geliştirilmesi gereksinimini ortaya koymaktadır.⁵⁴

SONUÇ

YZ temelli sistemlerde yaşanan hızlı ve devrimsel nitelikteki gelişmeler, OPMD ve oral kanser lezyonlarının tanısallık yaklaşımları ve tarama stratejileri için yeni fırsatlar yaratmaktadır. Çalışmalar veriye dayalı çıkarımlar yapabilen YZ temelli sistemlerin oral kanser tanısında güvenilir, objektif ve bazı durumlarda insan gözlemcilerden daha başarılı olduğunu göstermiştir. Bununla beraber, henüz başlangıç veya geliştirilme aşamasında olan bu teknolojilerin kanser taramalarında ve OPMD'lerin kanser riskini öngörmeye geniş kullanım alanı bulabilmesi için genellenebilir ve tekrarlanabilir nitelikte gelişmiş sistemlere ihtiyaç vardır.

OPMD ve erken dönem oral SHK lezyonlarının uzman olmayan sağlık çalışanları tarafından tespit edilmesinin zorluğu göz önünde bulundurulduğunda, tele-sağlık teknolojileri ile entegre edilen YZ sistemleri oral lezyonların başlangıç değerlendirilmesinde kullanılabilecek, hastalığın erken tanınmasını ve zamanında tedavi edilmesini sağlayabilecek yeni bir yardımcı yöntem olarak öne çıkmaktadır. Bu sistemlerin özellikle sağlık hizmetlerine sınırlı erişimi olan kırsal/uzak bölgelerde yaşayan yüksek riskli popülasyonların kanser taramalarında fayda sağlayacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. van der Waal I, de Bree R, Brakenhoff R, Coebegh JW. Early diagnosis in primary oral cancer: Is it possible? *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2011; 16, e300-305.
2. Speight PM, Farthing PM. The pathology of oral cancer. *Br Dent J* 2018; 225: 841-847.
3. International Agency for Research on Cancer 2020. GLOBOCAN 2020. Available online: <https://gco.iarc.fr/today/onlineanalysis-table?> (accessed on 08 September 2022).
4. Chen SW, Zhang Q, Guo ZM, Chen WK, Liu WW, Chen YF, et al. Trends in clinical features and survival of oral cavity cancer: fifty years of experience with 3,362 consecutive cases from a single institution. *Cancer Manag Res* 2018; 10: 4523-4535.
5. Ferro A, Kotecha S, Fan K. Machine learning in point-of-care automated classification of oral potentially malignant and malignant disorders: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2022 13; 12(1): 13797.

6. Warnakulasuriya S, Johnson NW, van der Waal I. Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. *J Oral Pathol Med* 2007; 36: 575–580.
7. Adeoye J, Koohi-Moghadam M, Lo AWI, Tsang RK, Chow VLY, Zheng LW et al. Deep learning predicts the malignant-transformation-free survival of oral potentially malignant disorders. *Cancers (Basel)* 2021; 13(23): 6054.
8. Güneri P, Epstein JB. Late stage diagnosis of oral cancer: components and possible solutions. *Oral Oncol* 2014; 50: 1131–1136.
9. Epstein JB, Güneri P, Boyacioglu H, Abt E. The limitations of the clinical oral examination in detecting dysplastic oral lesions and oral squamous cell carcinoma. *J Am Dent Assoc* 2012; 143:1332–1342.
10. Güneri P, Epstein JB, Kaya A, Veral A, Kazandı A, Boyacioglu H. The utility of toluidine blue staining and brush cytology as adjuncts in clinical examination of suspicious oral mucosal lesions. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2011; 40:155–61.
11. Mehrotra R, Mishra S, Singh M, Singh M. The efficacy of oral brush biopsy with computer-assisted analysis in identifying precancerous and cancerous lesions. *Head Neck Oncol* 2011; 3:39.
12. Rethman MP, Carpenter W, Cohen EEW et al. Evidence-based clinical recommendations regarding screening for oral squamous cell carcinomas. *J Am Dent Assoc* 2010;141: 509–20.
13. Epstein JB, Feldman R, Dolor RJ, Porter SR. The utility of toluidine chloride rinse in the diagnosis of recurrent or second primary cancers in patients with prior upper aerodigestive tract cancer. *Head Neck* 2003; 25: 911-921.
14. Rashid A, Warnakulasuriya S. The use of light-based (optical) detection systems as adjuncts in the detection of oral cancer and oral potentially malignant disorders: a systematic review. *J Oral Pathol Med*. 2015;44: 307–28.
15. Piazza C, Bon FD, Peretti G, Nicolai P. 'Biologic endoscopy': optimization of upper aerodigestive tract cancer evaluation. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2011; 19: 67–76.
16. Piazza C, Bon FD, Paderno A, Grazioli P, Perotti P, Barbieri D. The diagnostic value of narrow band imaging in different oral and oropharyngeal subsites. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2016; 273: 3347–3353.
17. Ilhan B, Guneri P, Wilder-Smith P. The contribution of artificial intelligence to reducing the diagnostic delay in oral cancer. *Oral Oncol* 2021; 116: 105254.
18. García-Pola M, Pons-Fuster E, Suárez-Fernández C, Seoane-Romero J, Romero-Méndez A, López-Jornet P. Role of artificial intelligence in the early diagnosis of oral cancer. A scoping review. *Cancers* 2021; 13: 4600.
19. Ilhan B, Lin K, Guneri P, Wilder-Smith P. Improving Oral Cancer Outcomes with Imaging and Artificial Intelligence. *J Dent Res* 2020; 99: 241-248.
20. Schwendicke F, Samek W, Krois J. Artificial intelligence in dentistry: chances and challenges. *J Dent Res* 2020; 99: 769-774.
21. Ahmad Z, Rahim S, Zubair M, Abdul-Ghafar J. Artificial intelligence (AI) in medicine, current applications and future role with special emphasis on its potential and promise in pathology: present and future impact, obstacles including costs and acceptance among pathologists, practical and philosophical considerations. A comprehensive review. *Diagn Pathol* 2021; 16: 24.
22. Al-Rawi N, Sultan A, Rajai B, Shuaeeb H, Alnajjar M, Alketbi M, Mohammad Y, Shetty SR, Mashrah MA. The Effectiveness of Artificial Intelligence in Detection of Oral Cancer. *Int Dent J* 2022;72(4):436-447.
23. LeCun Y, Bengio Y, Hinton G. Deep learning. *Nature* 2015; 28: 436-444.
24. Amisha Malik P, Pathania M, Rathaur VK. Overview of artificial intelligence in medicine. *J Family Med Prim Care* 2019; 8: 2328–2331.
25. Kar A, Wreesmann VB, Shwetha V, Thakur S, Rao VUS, Arakeri G, et al. Improvement of oral cancer screening quality and reach: The promise of artificial intelligence. *J Oral Pathol Med* 2020; 49: 727–730.
26. Xu B, Wang N, Chen T, Li M. Empirical evaluation of rectified activations in convolutional network. *arXiv* 2015; <https://arxiv.org/abs/1505.00853>.
27. Kourou K, Exarchos TP, Exarchos KP, Karamouzis MV, Fotiadis DI. Machine learning applications in cancer prognosis and prediction. *Comput Struct Biotechnol J* 2014; 13: 8–17.
28. Abbasi J. Artificial Intelligence improves breast cancer screening in study. *JAMA* 2020; 323: 499.
29. Christie JR, Lang P, Zelko LM, Palma DA, Abdelrazek M, Mattonen SA. Artificial intelligence in lung cancer: bridging the gap between computational power and clinical decision-making. *Can Assoc Radiol J* 2021; 72: 86-97.
30. Esteva A, Kuprel B, Novoa RA, Ko J, Swetter SM, Blau HM, et al. Dermatologist level classification of skin cancer with deep neural networks. *Nature* 2017; 542: 115–118.
31. McKinney SM, Sieniek M, Godbole V, Godwin J, Antropova N, Ashrafian H, et al. International evaluation of an AI system for breast cancer screening. *Nature* 2020; 577: 89–94.
32. Hu L, Bell D, Antani S, Xue Z, Yu K, Horning MP, et al. An observational study of deep learning and automated evaluation of cervical images for cancer screening. *J Natl Cancer Inst* 2019; 111: 923–932.

33. Thiem DGE, Römer P, Gielisch M, Al-Nawas B, Schlüter M, Plaß B, et al. Hyperspectral imaging and artificial intelligence to detect oral malignancy - part 1 - automated tissue classification of oral muscle, fat and mucosa using a light-weight 6-layer deep neural network. *Head Face Med* 2021; 17: 38.
34. Kann BH, Hicks DF, Payabvash S, Mahajan A, Du J, Gupta V, et al. Multi-institutional validation of deep learning for pretreatment identification of extranodal extension in head and neck squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2020; 38: 1304-1411.
35. Chen MY, Chen JW, Wu LW, Huang KC, Chen JY, Wu WS, et al. Carcinogenesis of male oral submucous fibrosis alters salivary microbiomes. *J Dent Res* 2021; 100: 397-405.
36. Alabi RO, Almangush A, Elmusrati M, Mäkitie AA. Deep Machine Learning for Oral Cancer: From Precise Diagnosis to Precision Medicine. *Front Oral Health* 2022; 2: 794248.
37. Warnakulasuriya S, Kerr AR. Oral Cancer Screening: Past, Present, and Future. *J Dent Res* 2021; 100: 1313-1320.
38. Rosma MD, Sameemii AK, Basir A, Mazlipahiv IS, Norzaidi MD. The use of artificial intelligence to identify people at risk of oral cancer: empirical evidence in Malaysian University. *Int J Sci Res Edu* 2010; 3: 10-20.
39. Wang X, Yang J, Wei C, Zhou G, Wu L, Gao Q, et al. A personalized computational model predicts cancer risk level of oral potentially malignant disorders and its web application for promotion of non-invasive screening. *J Oral Pathol Med* 2020; 49: 417-426.
40. de Almeida Geraldino R, Rezende LVML, da-Silva CQ, Almeida JCF. Remote diagnosis of traumatic dental injuries using digital photographs captured via a mobile phone. *Dent Traumatol* 2017; 33: 350-357.
41. Uthoff RD, Song B, Sunny S, Patrick S, Suresh A, Kolur T, et al. Point-of-care, smartphone-based, dual-modality, dual-view, oral cancer screening device with neural network classification for low-resource communities. *PLoS ONE* 2018; 13: e0207493.
42. Song B, Sunny S, Li S, Gurushanth K, Mendonca P, Mukhia N, et al. Mobile-based oral cancer classification for point-of-care screening. *J Biomed Opt* 2021; 26: 065003.
43. Haron N, Zain RB, Nabillah WM, Saleh A, Kallarakkal TG, Ramanathan A, et al. Mobile phone imaging in low resource settings for early detection of oral cancer and concordance with clinical oral examination. *Telemed J E Health* 2017; 23: 192-199.
44. Lin H, Chen H, Weng L, Shao J, Lin J. Automatic detection of oral cancer in smartphone-based images using deep learning for early diagnosis. *J Biomed Opt* 2021; 26: 086007.
45. Fu Q, Chen Y, Li Z, Jing Q, Hu C, Liu H, et al. A deep learning algorithm for detection of oral cavity squamous cell carcinoma from photographic images: A retrospective study. *Clinical Medicine* 2020; 27: 100558.
46. Warin K, Limprasert W, Suebnukarn S, Jinaporntham S, Jantana P, Vicharueang S. AI-based analysis of oral lesions using novel deep convolutional neural networks for early detection of oral cancer. *PLoS One* 2022; 17: e0273508.
47. Kim JS, Kim BG, Hwang SH. Efficacy of artificial intelligence-assisted discrimination of oral cancerous lesions from normal mucosa based on the oral mucosal image: a systematic review and meta-analysis. *Cancers (Basel)* 2022; 14: 3499.
48. Skandarajah A, Sunny SP, Guppur P, Reber CD, D'Ambrosio MV, Raghavan N, et al. Mobile microscopy as a screening tool for oral cancer in India: a pilot study. *PLoS ONE* 2017; 12: e0188440.
49. Tseng YJ, Wang HY, Lin TW, Lu JJ, Hsieh CH, Liao CT. Development of a machine learning model for survival risk stratification of patients with advanced oral cancer. *JAMA Netw Open* 2020; 3: e2011768.
50. Exarchos K, Goletsis Y, Fotiadis D. A multiscale and multiparametric approach for modeling the progression of oral cancer. *BMC Med Inform Decis Mak* 2012; 12: 136-150.
51. Campisi G, Di Fede O, Giovannelli L, Capra G, Greco I, Calvino F, et al. Use of fuzzy neural networks in modeling relationships of HPV infection with apoptotic and proliferation markers in potentially malignant oral lesions. *Oral Oncol* 2005; 41: 994-1004.
52. Li S, Chen X, Liu X, Yu Y, Pan H, Haak R, et al. Complex integrated analysis of lncRNAs-miRNAs-mRNAs in oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 2017; 73: 1-9.
53. Song X, Yang X, Narayanan R, Shankar V, Ethiraj S, Wang X, et al. Oral squamous cell carcinoma diagnosed from saliva metabolic profiling. *Proc Natl Acad Sci USA* 2020; 117: 16167-16173.
54. Briganti G, Le Moine O. Artificial intelligence in medicine: Today and tomorrow. *Front Med* 2020; 7: 27.
55. Gurses BO, Sener E, Guneri P. Deep learning for automated detection and numbering of permanent teeth on panoramic images. *Dentomaxillofac Radiol* 2022; 51: 20220128.
56. Shimizu H, Nakayama KI. Artificial intelligence in oncology. *Cancer Sci* 2020; 111: 1452-1460.
57. Chiesa-Estomba CM, Graña M, Medela A, Sistiaga-Suarez JA, Lechien JR, Calvo-Henriquez C, et al. Machine learning algorithms as a computer-assisted decision tool for oral cancer prognosis and management decisions: a systematic review. *ORL* 2022; 84: 278-288.