Yan Etki Tahminlemede ve Onkolojik Takipte Yapay Zekâ

Artificial Intelligence in Toxicity Prediction and Oncological Follow-up

Melek YAKAR[a]

[a]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi ABD, Eskişehir, TÜRKİYE

Yazışma Adresi/*Correspondence:*
Melek YAKAR
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi ABD, Eskişehir, TÜRKİYE
myakar@ogu.edu.tr

ÖZET Yapay zekâ (YZ), belirli görevleri yerine getirmek için doğrudan insan uyaranları olmadan bilgisayar yazılımı ve algoritmaları kullanarak makinelerde insan benzeri zekâyı taklit etmeye çalışan bilgisayar bilim dalıdır. Makine öğrenmesi (MÖ), önceki örnek veya deneyime dayanarak insan davranışını taklit etmeyi öğrenen veri odaklı algoritmaları kullanan YZ'nın alt birimidir. Derin öğrenme (DÖ) ise bir model oluşturmak için derin sinir ağlarını kullanan bir MÖ tekniğidir. Radyasyon onkolojisindeki ilerlemeler, biriken ve gün geçtikçe artan vakalara ait klinik ve dozimetrik büyük veri, her fraksiyon öncesi yapılan bilgisayarlı tomografi (BT) görüntülemeleri, önemli miktarda veri üretilmesine sebep olmuştur. Çok çeşitli değişkenler ve modellerin yanı sıra tahmin araçlarının geliştirilmesinde standardizasyon eksikliği, mevcut çalışmaların karşılaştırılabilirliğini ve standartlaştırılmasını zorlaştırmaktadır. Toksisite ve prognoz tahmini için YZ modellerinin temel amacı klinik entegrasyon olup, daha fazla veri ile daha standart modeller oluşturulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Radyasyon onkolojisi; yapay zekâ; makine öğrenmesi; derin öğrenme; prognoz; toksisiste

ABSTRACT Artificial intelligence (AI) is the branch of computer science that tries to emulate human-like intelligence in machines by using computer software and algorithms without direct human stimuli to perform specific tasks . Machine learning (ML) is a subunit of AI that uses data-driven algorithms that learn to mimic human behavior based on previous example or experience. Deep learning (DL), on the other hand, is an ML technique that uses deep neural networks to build a model. Advances in radiation oncology, clinical and dosimetric large data on accumulating and increasing cases, computed tomography (CT) imaging performed before each fraction, have led to the production of a significant amount of data. The wide variety of variables and models, as well as the lack of standardization in the development of estimation tools, complicates the comparability and standardization of existing studies. The main purpose of AI models for toxicity and prognosis prediction is clinical integration, and more standard models should be created with more data.

Keywords: Radiation oncology; artificial intelligence; machine learning; deep learning; prognosis; toxicity

Yapay zekâ (YZ), belirli görevleri yerine getirmek için doğrudan insan uyaranları olmadan bilgisayar yazılımı ve algoritmaları kullanarak makinelerde insan benzeri zekâyı taklit etmeye çalışan bilgisayar bilim dalıdır.[1,2] Makine öğrenmesi (MÖ), önceki örnek veya deneyime dayanarak insan davranışını taklit etmeyi öğrenen veri odaklı algoritmaları kullanan YZ'nın alt birimidir.[3] Derin öğrenme (DÖ) ise bir model oluşturmak için derin sinir ağlarını kullanan bir MÖ tekniğidir. Hesaplama gücünün artması ve finansal engellerin azaltılması, en son DÖ alanının doğmasına sebep olmuştur.[4]

Verilerin büyümesi ve paylaşımı, hesaplama gücündeki artışlar ve YZ'de gelişmeler, sağlık hizmetlerinde bir dönüşüm başlatmıştır. Radyasyon onkolojisindeki ilerlemeler, biriken ve gün geçtikçe artan vakalara ait klinik ve dozimetrik big data, her

KAYNAK GÖSTERMEK İÇİN:
Yakar M. Yan etki tahminlemede ve onkolojik takipte yapay zekâ. Gürsel ŞB, Etiz D, editörler. Radyasyon Onkolojisinde Yapay Zekâ. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2022. p.73-9.

fraksiyon öncesi yapılan bilgisayarlı tomografi (BT) görüntülemeleri, önemli miktarda veri üretilmesine sebep olmuştur.

İlk hasta görüşmesinden başlayarak YZ, tedavi sonrası hastalık prognozu ve toksisite tahminlemesine yardımcı olabilir. Onkolojide 'Hangi hastalarda toksisite riski en yüksektir? 've 'Lokal kontrol başarı ve sağkalım olasılığı nedir?' gibi tipik önemli klinik sorular vardır. Bu soruların yanıtları için altın standart klinik çalışmalar olmakla birlikte, klinik çalışmalar masraflı, yavaş ve ulaşılabilir hastalar ile sınırlıdır. Eldeki mevcut veriler kullanılarak, gelecekteki klinik çalışmalar bilinçli bir şekilde daha iyi planlanabilir ve yeni bulgular elde edilebilir. Kanıta dayalı tıp, geniş hasta popülasyonu ile tasarlanmış randomize kontrollü çalışmalara dayanmaktadır. Ancak hassas sonuçların elde edilmesi için araştırılması gereken klinik ve biyolojik parametrelerin sayısı her geçen gün artmaktadır.[5] Hastaların tüm alt popülasyonları için yeni ve ayrı yaklaşımlar gerekmektedir. Klinisyenler, uygun tedavi kombinasyonuna (radyoterapi, kemoterapi, hedefe yönelik tedavi ve immunoterapi) karar vermek için tüm tanı araçlarını kullanmalıdır (radyolojik görüntüleme, metabolik görüntüleme, kan ve genetik testler vs.). Büyük ve heterojen miktarda bir veriyi bir araya getirmek ve doğru modellemeler oluşturmak önemlidir. Onkolojide de klinik kararlara destek sağlamak amacıyla elde olan büyük datayı kullanarak bilgi sunan yeni bir metodoloji olan yapay zekâ kullanılmaya başlanmıştır.[6]

Radyasyon onkolojisinde YZ tekniklerini uygulamak için umut vaat eden bir alan, klinisyen için değerli bir karar destek sistemi olarak toksisiteyi öngörme ve hasta takibidir. Bu bölümde onkoloji hastasında YZ destekli toksisite tahminleme ve hasta takibi değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

RADYASYON ONKOLOJİSİNDE YAN ETKİ TAHMİNLEMEDE YAPAY ZEKÂ

Dünyadaki kanser hastalarının yarısının küratif veya palyatif amaçlı radyoterapi (RT) almaya uygun olduğu tahmin edilmektedir.[7] Yoğunluk ayarlı RT (YART), stereotaktik beden RT (SBRT) ve proton tedavisi (PT) gibi yeni nesil lineer hızlandırıcılar ve modern teknikler, RT'de yüksek uygunluk ve milimetrik hassasiyet seviyeleri sunar. Bununla birlikte, risk altındaki organlar (OAR'ler) olarak tanımlanan hedef bölgeye yakın normal dokular da etkilenebilir ve bu da RT'nin neden olduğu toksisiteye yol açar. Akut toksisite, tedavi sırasında veya tedavinin tamamlanmasından sonraki 3 ay içinde meydana gelir ve genellikle tam iyileşme haftalar ila aylar içinde gerçekleşir. Tersine, fibrozis veya RT ile indüklenen onkogenez gibi geç etkiler genellikle geri döndürülemez ve zamanla ilerleyici olarak kabul edilir. Sonuç olarak, herhangi bir RT tedavisi planlanırken, normal doku komplikasyonlarının olasılığını en aza indirirken, küratif yanıtı en üst düzeye çıkarmak önemlidir. Öte yandan, OAR'lerin korunması lehine, hedef hacmin alması gereken doz riske atılmamalıdır.[8]

Bununla birlikte, farklı RT yan etkileri klinik önemlerine göre değişir, bu nedenle özellikle cerrahi veya kemoterapi (KT) gibi alternatif tedaviler mevcut olduğunda, risklerin doğru bir şekilde tahmin edilmesi zorunludur. Toksisitenin fizyopatolojisi sadece radyasyon dozu ile ilgili değildir, aynı zamanda genetik faktörlere ve tümör mikroçevresine de bağlıdır. Bu nedenle, belirli bir toksisite tipine yatkınlık oluşturan ana faktörlerin belirlenmesi, tedavi planlamasının geliştirilmesine ve hastaları ve klinisyenleri beklenen tedavi toleransı hakkında bilgilendirmeye yardımcı olabilir. Radyoduyarlılık genellikle mekanik veya analitik ve veriye dayalı veya yarı ampirik olarak sınıflandırılabilen normal doku komplikasyon olasılığı (NTCP) modelleri ile incelenir.[9] Analitik modeller, radyasyon ve biyolojik dokular arasındaki etkileşimin basitleştirilmiş bir karakterizasyonuna dayanır ve altta yatan mekanizmaları açık algoritmalarla açıklamaya çalışır. En yaygın analitik modeller Lyman-Kutcher-Burman modelleridir ve genellikle tedavi planlama sistemlerine dahil edilerek, diğer tedavi stratejileri arasında verilen dozun biyolojik optimizasyonuna izin verilir.[10] Bu algoritmalar, genellikle RT'nin neden olduğu gerçek komplikasyonları tahmin etmekte başarısızdır. Öte yandan, veriye dayalı yaklaşımlar, radyasyon ve normal doku arasındaki etkileşimin karmaşık olduğu ve deterministik olarak uygun şekilde temsil edilemeyeceği varsayımına dayanmaktadır. Bu nedenle, bu tür yaklaşımlar, girdi verilerine (özellikler veya bağımsız değişkenler olarak da adlandırılır) ve çıktı verilerine (yanıt veya bağımlı değişkenler olarak da adlandırılır) en iyi uyan modeli belirlemeyi amaçlar. Toksisite tahminlemede kabaca radyasyonun verilmesiyle doğrudan ilgili olan "dozimetrik" (örneğin, doz-volum histogramı (DVH)), hasta ve hastalıkla ilgili değişkenleri (örneğin, cinsiyet, yaş, tümör histolojisi vb) içeren "klinik" ve çeşitli tıbbi görüntülerden çıkarılabilen "görüntü tabanlı" veya "radyomik" özellikler önemlidir. Genel olarak, bu yaklaşımlarda ise , regresyona dayalı teknikler gibi iyi bilinen geleneksel istatistiksel teknikler ve YZ kullanılabilir.[11]

YZ modeli, parametreleri mevcut verilerden öğreneceğinden, veri kümesinin özellikleri çok önemlidir.Eğitim veri seti yetersiz ise, model veri seti dışındaki parametreleri öğrenmede başarısız olur. Eğer veri seti, belirli bir veri

kümesini çok içeriyorsa, ortaya ezberleme veya fazla eğitim ortaya çıkar.[12]

YZ ile toksisite çalışmaları pek çok kanserin RT'sinde araştırılmıştır. Seadnia ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada meme kanseri tanısı ile tüm memeye RT uygulanan 90 vaka dahil edilmiştir. RT öncesi ve sonrasında haftalık termal görüntüleme ile RT 'ye bağlı akut cilt toksisitesi tahminlemesi amaçlanmıştır. Toplam 26 termal tabanlı özellik ile kurulan modelde RT'nin 5. Fraksiyonunda %87 doğruluk oranı ile akut RT dermatiti tahminlemesi yapılmıştır.[13]

Baş boyun kanserlerinde RT'ye bağlı sensorinöral duyu kaybı, kserostomi, beyin nekrozu, trismus ve osteoradyonekroz toksisite tahminlemesi de YZ ile yapılmıştır.[14-19] 47 hastadan elde edilen 94 kohlea CT görüntüsünden elde edilen 490 radiomik özellik ile sensorinoral işitme kaybı tahminlemesi yapılan çalışmada, 10 önemli radiomik özellik belirlenmiştir. Çalışmada MÖ algoritmaları ile %76 doğruluk oranı ile tahminleme yapılmıştır.[14] 784 baş boyun skuamöz hücreli kanser (orofarenks, hipofarenks ve larenks) ile yapılan RTOG 0522 çalışmasında, klinik ve radyolojik görüntü özellikleri (radyomik) ile tahminleme modeli kurulmuştur. 3D rCNN (three-dimensional residual convolutional neural network) ile AUC: 0.84 ve %76 doğruluk oranı ile kserostomi olacak vakalar tahminlenmiştir.[18] Proton tedavisi ve MR kılavuzlu RT gibi yeni RT teknikleriyle doz optimizasyonu yoluyla daha bireyselleştirilmiş tedavilere ve normal dokuların daha iyi korunmasına doğru ilerlemek için radyasyona bağlı ağız kuruluğu mekanizmalarının daha iyi anlaşılması gereklidir. Akut ve geç kserostomi semptomları, kısmen RT sırasında parotis hacminin küçülmesi ile ilgili olan parotis bezlerinin yapısal değişiklikleri ile güçlü bir şekilde ilişkilidir.[19] Parotisler küçüldüğü zaman, tipik olarak yüksek doz bölgesi olan orta hatta doğru kaymakta ve dolayısıyla planlanan doza göre daha yüksek doz almaktadır. Bu nedenle, bu anatomik varyasyonları dikkate alan ve sağlıklı parotis dokusunu en yüksek doz bölgelerinden koruyan kişiselleştirilmiş yeniden planlama stratejileri (adaptif radyoterapi) mümkün olup, bu hacim küçülmesinin tahmini önemlidir.Başka bir çalışmada baş boyun kanseri (orofarenks, lareks, oral kavite, hipofarenks, paranazal sinüs) tanısı ile RT uygulanan 96 vaka ile osteoradyonekroz tahminlemesi yapılmıştır. Klinik ve dozimetrik data ile yapılan çalışmada, lojistik regresyon (LR), support vector machine (SVM), Random forest (RF), Adaptive Boosting (AdaBoost), artificial neural network (ANN) algoritmaları değerlendirilmiş olup, algoritmalara ait doğruluk oranları sırası ile %75, %76, %71, %75 ve %77'dir.[20]

Radyasyon pnömonisi (RP), torasik ışınlama ile ilişkili yaygın, potansiyel olarak doz sınırlayıcı ve klinik olarak anlamlı bir toksisitedir. Eşzamanlı KT'nin artan kullanımı, bu toksisiteyi arttırmakta olup; lokal ileri evre akciğer kanserinde definitif kemoradyoterapi alan hastalarda RP insidansı %15 ila %40 arasındadır.[21] Bu toksisitenin etkisi, steroid başlanması/bağımlılığı ve oksijen desteği gibi önemli morbidite ve yaşam kalitesinin sınırlandırılması ile ilişkilendirilebilir. RP'nin öngörücülerini belirlemeye yönelik önceki çalışmalar, KT kullanımı ve ajanları, doz fraksiyonasyonu, tümör yerleşimi, yaş, akciğerler ve hatta kalple ilgili dozimetrik/hacimsel faktörler gibi faktörlerin önemini göstermiştir. Ancak, dozimetrik kriterlerin optimal eşikleri ve eşikleri ile ilişkili tahmin edicilerin karşılaştırmalı önemi konusunda şu anda bir fikir birliği yoktur. Sınırlı önceki analizler, değişen derecelerde başarı ve klinik fayda ile öngörücü modeller oluşturmaya çalışmış ancak hasta popülasyonundaki heterojenlik ve tedavi teknikleri gibi sorunlar giderilememiştir. YZ algoritmaları ile hem klinik hem dozimetrik ve radyolojik (radyomikler) faktörler ile daha doğru tahminleme yapılabilir. RP gelişiminde risk faktörleri, hasta özellikleri, dozimetrik parametreler ve tedavi özellikleridir ve RP'yi tek bir parametre ile ilişkilendirmek her zaman mümkün değildir. Klinik uygulamada, aynı V_5-V_{60} dozunu veya benzer KT'yi alan tüm hastalarda akciğer hasarı benzer şekilde oluşmaz. RP geliştirecek hastaların öngörülmesi, hastaneye yatışları ve ilaç kullanımını azaltabilir ve toksisite oranlarını azaltarak hastanın yaşam kalitesini artırabilir. Bu aynı zamanda sağlık harcamalarını da azaltabilir. Evre III 197 vaka ile yaplına bir çalışamda 77 klinik ve dozimetrik parametre değerlendirilmiş olup, dokuz önemli değişken (total akciğer V_5, RT öncesi KT sayısı, kontrlateral,ipsilateral ve total akciğer maksimum doz, gros tümör hacmi, tümör boyutu ve asbest maruziyeti) belirlenmiştir. Çalışmada yedi makine öğrenmesi algoritması değerlendirilmiş olup %85 ile en yüksek doğruluk oranı Light Gradient Boosting Machine (LGBM) algoritması ile elde edilmiştir.[22] 203 evre II-III lokal ileri evre akciğer kanseri tanılı vaka ile yapılmış başka bir çalışmada 32 klinik ve dozimetrik özellik değerlendirilmiş olup, akciğer V20, mean akciğer dozu, ösefagus maksimum dozu ve sigara kullanımı önemli değişkenler olarak belirlenmiştir. Bu çalışmada ise en yüksek doğruluk oranı ile tahminleme RF algoritması ile yapılmıştır (AUC: 0.66).[23] Planlama BT'den elde edilen radiomik, dozimetrik ve klinik özelliklerle RP tahminlemesi yapılan bir çalışmada 79 akciğer kanseri tanılı vaka değerlendirilmiştir. 11 radyomik, beş dozimetrik ve iki klinik değişken önemli olarak belirlenmiştir. SVM algoritması ile %90 doğruluk oranına ulaşılmıştır.[24] Beklendiği üzere de-

ğişken sayısı ve çeşitliliği arttıkça doğruluk oranı da artmaktadır.

Doz-toksisite ilişkisinin daha iyi anlaşılması, lokal ileri evre serviks kanseri RT'de lokal kontrolü iyileştirmek için güvenli doz artışı için kritik öneme sahiptir. Eksternal RT (EBRT) ve brakiterapi (BT) (EBRT+BT) kombinasyonu, lokal ileri evre serviks kanseri için kabul görmüş bir tedavi rejimidir. Bununla birlikte, rektum, mesane ve vajina gibi OAR'ler üzerinde RT'ye bağlı toksisite halen bir endişe kaynağıdır. Tedaviden aylar veya yıllar sonra barsak obstrüksüyonu/perforasyonu gibi ciddi yan etkiler ortaya çıkabilir ve hastaların yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyebilir. Bu toksisiteleri önceden tahminleme ile riskli organ dozları ve toksisiste oranları düşürülebilir. Chen ve 42 lokal ileri evre serviks kanseri tanısı ile EBRT ve BT alan vakalarla yaptıkları çalışmada rektum yüzey doz haritaları ile rektal toksisite tahminlemesi yapmıştır. SVM algoritması ile %74.5 doğruluk oranı elde edilmiştir.[25] Çalışmada sadece dozimetrik parametreler kullanılmış olup, klinik parametreler algoritmaya dahil edilmemiş olup bunun da doğruluk oranını düşürdüğü düşünülmektedir.

Tian ve ark. 35 intertisyel brakiterapi uygulanan lokal ileri evre jinekolojik kanseri olan vakada fistül gelişimi tahminleme modeli oluşturmuşlardır. Vakaların yedisinde rektovajinal ve/veya vesikovajinal fistül gelişmiştir. Fistülü olan vaka sayısı azlığı nedeniyle SMOTE (synthetic minority oversampling technique) yöntemi ile eğitim setinde sentetik vaka sayısı arttırılmıştır. Hasta, tümör ve tedavi özellikleri kullanılarak SVM algoritması ile model oluşturulmuş olup, AUC 0.90 'dır.[26] Jinekolojik kanserlerle yapılmış başka bir çalışmada 121 adjuvan RT uygulanan vakada akut hematolojik toksisite tahminlemesi yapılmıştır. Hem klinik hem dozimetrik değişkenlerin değerlendirildiği çalışmada yedi makine öğrenmesi algoritması ile model kurulmuş olup %70 doğruluk oranı ile en yüksek doğruluk oranı SVM ile elde edilmiştir.[27]

Prostat kanseri RT'de YZ ile rektal ve genitoüriner (GÜ) toksisite tahminlemesi yapılmıştır. Lee ve ark. prostat kanseri tanısı ile RT uygulanan 324 vakada SNPs (single nükleotid polimorfizm) kullanarak YZ ile GÜ tokisistesi tahminelemesi yapmıştır, modelin tahminleme performansı AUC: %70'tir.[28] Tomatis ve ark. ise geç rektal kanama tahminlemesi yaptıkları bir çalışmada ANN ile model kurmuş ve AUC: %71 elde etmiştir.[29] Pan ve ark. ise DVH kullanarak prostat SBRT'de mesane ve barsak toksisitesi tahminlemesi yapmışlardır ve sırası ile AUC 0.79 ve 0.64'tür.[30]

YZ ile toksisite tahminlemesi yapılan çalışmalar Tablo 1'de özetlenmiştir.

Çok çeşitli değişkenler ve modellerin yanı sıra tahmin araçlarının geliştirilmesinde standardizasyon eksikliği, mevcut çalışmaların karşılaştırılabilirliğini ve standartlaştırılmasını zorlaştırmaktadır. Toksisite tahmini için YZ modellerinin temel amacı klinik entegrasyon olup, daha fazla data ile daha standart modeller oluşturulmalıdır.

ONKOLOJİK TAKİPTE YAPAY ZEKÂ

YZ, radyasyon onkologlarının definitif tedavi edilen hastaları takip etme şeklini değiştirme potansiyeline sahiptir. Ameliyattan sonra, tümör görüntüleme sırasında kaybolabilir ve tümör belirteçleri hızla normalleşebilir. Bunun aksine, RT'den sonra görüntüleme değişiklikleri (kontrastlanma kaybı, PET tutulumları veya difüzyon kısıtlaması, boyutta azalma gibi) ve tümör belirteçlerinin yanıtı kademelidir. Bu özellikler zaman içinde düzenli olarak izlenir ve klinik deneyimlerle tamamlanan ve terapötik etkinliğin göstergesi kabul edilen değişikliklere göre yanıt değerlendirmesi yapılır. Bu değerlendirmenin yapılabilmesi için zaman gerekmektedir, ancak tedaviye yanıt almayacak vakalar daha erken tahminlenebilirse, ek doz RT ya da ek sistemik tedaviler daha erken gündeme gelebilir bu da onkolojik sonuçların iyileşmesini sağlayabilir. Bu bağlamda, radyoloji alanındaki erken çalışmalar umut vericidir. Radyolojide, bir görüntüyü karakterize etmek için boyut ve şekle, görüntü yoğunluğuna, dokuya, vokseller arasındaki ilişkilere ve bazı karakteristiklere dayanan niceliksel özellikler çıkarılır. YZ algoritmaları, görüntü tabanlı özellikleri biyolojik gözlemler veya klinik sonuçlar ile ilişkilendirmek için kullanılabilir.[31-36]

RT hastalarında yanıt ve sağkalım tahmini için YZ tekniklerinin kullanılması, karar destek sistemlerini daha da geliştirmek ve hastalar için çeşitli tedavi seçeneklerinin göreceli faydalarının objektif bir değerlendirmesini sağlamak için önemli bir fırsattır. Kanser, gelişmiş ülkelerde en yaygın ölüm nedenidir ve yaşlanan popülasyonlarda vaka sayısının daha da artacağı tahmin edilmektedir.[37,38] Bu nedenle kanser araştırmaları, önümüzdeki on yılda hayatların kurtarılması için en önemli öncelik olmaya devam edecektir. Pek çok kanser türü ile ilgili YZ ile prognoz çalışmaları yapılmıştır. Radyoterapi hastalarında yanıt ve sağkalım tahmini için YZ kullanılması, karar destek sistemlerini daha da geliştirmek ve hastalar için çeşitli tedavi seçeneklerinin göreceli faydalarının objektif bir değerlendirmesini sağlamak için önemli bir fırsattır.

72 nazofarenks kanseri tanılı vaka ile yapılan bir prognoz çalışmasında altı farklı makine öğrenmesi algoritması değerlendirilmiştir. Önemli değişkenler olarak yaş, kilo kaybı, başlangıç nötrofil/lenfosit oranı, başlangıç lak-

TABLO 1: Yapay zekâ ile toksisite tahminleme çalışmaları.

Çalışma, yılı	Kanser türü	Hasta Sayısı	Tahminelen Toksisite	Özellik	Yapay Zekâ Yöntemi	Sonuç
Saednia 2020,[13]	Meme	90	Akut dermatit	Radyolojik görüntü	RF	Doğruluk oranı: %87
Abdollahi 2018,[14]	Baş- boyun kanseri (Beyin, nazofarens, parotis ve diğer tümörler)	47	Sensorinöral işitme kaybı	Radyolojik görüntü (Radiomik)	LR	AUC: 0.88 Doğruluk oranı:%76
Men 2019,[18]	Baş- boyun kanseri (orofarenks, hipofarenks, larenks kanseri)	784	Kserostomi	Klinik ve radyolojik özellikler (Radiomik)	3D rCNN	AUC: 0.84, Doğuluk oranı: %76, F-skor: 0.70
Humbert- Vidan 2021, [19]	Baş boyun kanseri (orofarenks, lareks, oral kavite, hipofarenks, paranazal sinüs	96	Mandibula osteoradyonekroz	Klinik ve dozimetrik özellikler	LR, SVM, RF, AdaBoost, ANN	Doğruluk oranı: %75, %76, %71,%75 ve %77
Yakar 2021,[22]	Akciğer kanseri	197	Radyasyon pnömonisi	Klinik ve dozimetrik özellikler	LR, ANN, XGB, SVM, RF, GNB, LGBM	LGBM doğruluk oranı %85 (Confidence interval: 0.73-0.96), %97 sensitivite, %50 spesifisite
Luna 2019,[23]	Akciğer kanseri	203	Radyasyon pnömonisi	Klinik ve dozimetrik özellikler	RF	AUC:0.66
Jiang 2021,[24]	Akciğer kanseri	79	Radyasyon pnömonisi	Klinik ve dozimetrik ve radyomik özellikler	SVM	AUC:0.94, Doğruluk: %90, sensitivite: %80, spesifisite: %95
Chen 2018,[25]	Serviks kanseri	42	Rektal toksisite	Dozimetrik özellikler	SVM	AUC:0.82, Doğruluk: %74, sensitivite: %84, spesifisite: %72
Tian 2019,[26]	Jinekolojik kanserler	35	Fistül	Hasta, tümör ve tedavi özellikleri	SVM	AUC: 0.90, sensitivite : %97, spesifisite: %88
Akçay 2021,[27]	Jinekolojik kanserler	121	Akut hematolojik toksisite	Hasta, tümör ve tedavi özellikleri	SVM	AUC: 0.65, Doğruluk: %70, sensitivite: %71, spesifisite: %66
Pan 2020,[30]	Prostat kanseri	86	Mesane ve rektal toksisite	Dozimetrik özellikler	GBDT, AdaBoost	AUC: 0.79 (mesane toksisitesi) AUC: 0.64 (rektal toksisite)

RF: Random Forest , AUC: Area Under Curve ,LR: Logistik regresyon, 3D rCNN: three-dimensional residual convolutional neural network,SVM: Support Vector Machnine, AdaBoost: Adaptive boosting, ANN: artificial neural network, XGB: eXtreme Gradient Boosting, GNB: Gaussian Naive Bayes, LGBM: Light Gradient Boosting Machine, AUC: area under curve, GBDT: gradient boosting decision tree, AdaBoostig: Adaptive Boosting.

tat dehidrogenaz ve hemoglobin değeri, RT süresi, tümör boyutu, eşzamanlı KT sayısı, T ve N evresi olarak belirlenmiştir. LR, ANN, XGBoost, support-vector clustering(SVC), RF, and GNB algoritmaları arasından en yüksek performans gösteren model GNB olarak belirlenmiş olup doğruluk oranı %88 (CI: 0.68-1) olarak bulunmuştur.[39]

Klinik ve PET-BT'den elde edilen radiomiklerin kullanıldığı bir çalışmada akciğer kanserinde prognoz değerlendirilmesi yapılmış olup, 101 vaka dahil edilmiştir. %67 eğitim ve %33 vaka validasyon ve test için kullanılmıştır. Doğruluk oranı en yüksek algoritma SVM olarak belirlenmiş olup %84 doğruluk (sensitivity 86%, specificity 82%) oranına sahiptir.[40] Prostat kanserinde prognoz tahminlemesi yapılan başka bir çalışmada somatik gen mutasyonları değerlendirilmiş ve SVM ile %66'lık bir doğruluk oranı elde edilmiştir.[41] Sistektomi sonrası mesane kanserinde prognoz değerlendirmesi yapılmış olup toplam 3503 vaka

değerlendirilmiştir. Algoritma ile rekürrens, 1-3 ve 5 yıllık sağkalım oranları %70'in üzerinde sensitivite ve spesifisite ile tahminlenmiştir.[42] 75 mide kanseri tanılı vaka ile yapılan bir çalışmada rekürrens paternleri ve sağkalım tahminlemesi yapılmıştır. Sağkalım, uzak metastaz ve peritoneal metastaz tahminlemesinde doğruluk oranı en yüksek algoritmalar sırası ile GNB (%81), XGBoost (%86) ve RF (%97)'dir.[43] Pham ve ark. ise 143 rektum kanseri tanılı vaka ile yaptıkları çalışmada, 5 yıllık genel sağkalım tahmini ve prognoz açısından DNp73 ekspresyonu keşfetmek için YZ kullanmışlardır. On ayrı CNN algoritması kullanılmış olup, her immunokimyasal görüntü tekrar boyutlandırılmıştır. Algoritma için bu görüntülerin %90'ı eğitimde ve %10'u test data olarak kullanılmış olup, on algoritmanın doğruluk oranları %90-96 arası değişmiştir.[44]

Onkolojik tedavilerde öngörme, tedaviye karar verme sürecinde oldukça önemlidir, çünkü doğru hayatta kalma, tahmini palyatif/küratif tedavi kararını vermede kritiktir. Ayrıca kalan yaşam süresi tahmini, hastaların daha dolu veya daha tatmin edici bir yaşam sürmeleri için bir teşvik olabilir. Ayrıca sağlık sigorta firmaları açısından da cevabı aranan bir sorudur. Sağkalım istatistikleri, onkologlara tedavi kararında yardımcı olur ancak bunlar büyük ve heterojen gruplara ait verilerdir ve spesifik bir hastaya ne olacağını tahminlemede kullanılması çok uygun değildir. Radyoterapi ve KT onkolojik sonuçlarının öngörülmesi için YZ algoritmaları son zamanlarda oldukça dikkat çekmektedir. Kanser tanısı alan vakalarda sağkalımı tahminleme, tedaviyi iyileştirmede, hastaya ve klinisyenlere bilgi sağlamada önem taşımaktadır. Belirli demografik, tümör ve tedavi bilgisine sahip kanser hastaları veri kümesi göz önüne alındığında, hastanın hayatta kalmasının ya da hastalığının nüks etmesinin herhangi bir parametre ile tahmin edilip edilemeyeceği önemli bir konudur. Günümüzde pek çok hastane verileri, dijital ortamda depolamaktadır. Bu büyük veri kümeleri YZ teknikleri ile değerlendirilerek; hastaların tedavi sonuçlarını tahmin etmek, bireyselleştirilmiş hasta tedavisi planlamak, kurumsal performansı iyileştirmek ve sağlık sigorta primlerini düzenlemek mümkün olabilir.

KAYNAKLAR

1. Meyer P, Noblet V, Mazzara C, Lallement A. Survey on deep learning for radiotherapy. Comput Biol Med. 2018;98:126-46. doi: 10.1016/j.compbiomed.2018.05.018.
2. LeCun Y, Bengio Y, Hinton G. Deep learning. Nature. 2015;521(7553):436-44. doi: 10.1038/nature14539.
3. Jarrett D, Stride E, Vallis K, Gooding MJ. Applications and limitations of machine learning in radiation oncology. Br J Radiol. 2019;92(1100):20190001. doi: 10.1259/bjr.20190001.
4. Boldrini L, Bibault JE, Masciocchi C, Shen Y, Bittner MI. Deep learning: a review for the radiation oncologist. Front Oncol. 2019;9:977. doi: 10.3389/fonc.2019.00977.
5. Bibault JE, Giraud P, Burgun A. Big data and machine learning in radiation oncology: state of the art and future prospects. Cancer Lett. 2016;382(1):110-7. doi: 10.1016/j.canlet.2016.05.033.
6. Kohane IS, Drazen JM, Campion EW. A glimpse of the next 100 years in medicine. N Engl J Med. 2012;367(26):2538-9. doi: 10.1056/NEJMe1213371.
7. Citrin DE. Recent developments in radiotherapy. N Engl J Med. 2017;377(11):1065-75. doi: 10.1056/NEJMra1608986.
8. Marks LB, Yorke ED, Jackson A, Ten Haken RK, Constine LS, Eisbruch A, et al. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010;76(3 Suppl):S10-9. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.07.1754.
9. D'Andrea M, Benassi M, Strigari L. Modeling radiotherapy induced normal tissue complications: an overview beyond phenomenological models. Comput Math Methods Med. 2016;2016:2796186. doi: 10.1155/2016/2796186.
10. Deist TM, Dankers FJ, Valdes G, Wijsman R, Hsu I, Oberije C, et al. Erratum: "machine learning algorithms for outcome prediction in (chemo)radiotherapy: an empirical comparison of classifiers". Med Phys. 2019;46:1080-7.
11. Coates J, El Naqa I. Outcome modeling techniques for prostate cancer radiotherapy: data, models, and validation. Phys Med. 2016;32(3):512-20. doi: 10.1016/j.ejmp.2016.02.014.
12. Isaksson LJ, Pepa M, Zaffaroni M, Marvaso G, Alterio D, Volpe S, et al. Machine learning-based models for prediction of toxicity outcomes in radiotherapy. Front Oncol. 2020;10:790. doi: 10.3389/fonc.2020.00790.
13. Saednia K, Tabbarah S, Lagree A, Wu T, Klein J, Garcia E, et al. Quantitative thermal imaging biomarkers to detect acute skin toxicity from breast radiation therapy using supervised machine learning. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2020;106(5):1071-83. doi: 10.1016/j.ijrobp.2019.12.032.
14. Abdollahi H, Mostafaei S, Cheraghi S, Shiri I, Rabi Mahdavi S, Kazemnejad A. Cochlea CT radiomics predicts chemoradiotherapy induced sensorineural hearing loss in head and neck cancer patients: A machine learning and multi-variable modelling study. Phys Med. 2018;45:192-7. doi: 10.1016/j.ejmp.2017.10.008.
15. Carbonara R, Bonomo P, Di Rito A, Didonna V, Gregucci F, Ciliberti MP, et al. Investigation of radiation-induced toxicity in head and neck cancer patients through radiomics and machine learning: a systematic review. J Oncol. 2021;2021:5566508. doi: 10.1155/2021/5566508.
16. Gabryś HS, Buettner F, Sterzing F, Hauswald H, Bangert M. Design and selection of machine learning methods using radiomics and dosiomics for normal tissue complication probability modeling of xerostomia. Front Oncol. 2018;8:35. doi: 10.3389/fonc.2018.00035.
17. Pota M, Scalco E, Sanguineti G, Farneti A, Cattaneo GM, Rizzo G, et al. Early prediction of radiotherapy-induced parotid shrinkage and toxicity based on CT radiomics and fuzzy classification. Artif Intell Med. 2017;81:41-53. doi: 10.1016/j.artmed.2017.03.004.
18. Men K, Geng H, Zhong H, Fan Y, Lin A, Xiao Y. A deep learning model for predicting xerostomia due to radiation therapy for head and neck squamous cell carcinoma in the RTOG 0522 Clinical Trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2019;105(2):440-7. doi: 10.1016/j.ijrobp.2019.06.009.

19. Barker JL Jr, Garden AS, Ang KK, O'Daniel JC, Wang H, Court LE, et al. Quantification of volumetric and geometric changes occurring during fractionated radiotherapy for head-and-neck cancer using an integrated CT/linear accelerator system. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2004;59(4):960-70. doi: 10.1016/j.ijrobp.2003.12.024.
20. Humbert-Vidan L, Patel V, Oksuz I, King AP, Guerrero Urbano T. Comparison of machine learning methods for prediction of osteoradionecrosis incidence in patients with head and neck cancer. Br J Radiol. 2021;94(1120):20200026. doi: 10.1259/bjr.20200026.
21. Ramella S, Trodella L, Mineo TC, Pompeo E, Stimato G, Gaudino D, et al. Adding ipsilateral V20 and V30 to conventional dosimetric constraints predicts radiation pneumonitis in stage IIIA-B NSCLC treated with combined-modality therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010;76(1):110-5. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.01.036.
22. Yakar M, Etiz D, Metintas M, Ak G, Celik O. Prediction of radiation pneumonitis with machine learning in stage III lung cancer: a pilot study. Technol Cancer Res Treat. 2021;20:15330338211016373. doi: 10.1177/15330338211016373.
23. Luna JM, Chao HH, Diffenderfer ES, Valdes G, Chinniah C, Ma G, et al. Predicting radiation pneumonitis in locally advanced stage II-III non-small cell lung cancer using machine learning. Radiother Oncol. 2019;133:106-12. doi: 10.1016/j.radonc.2019.01.003.
24. Jiang W, Song Y, Sun Z, Qiu J, Shi L. Dosimetric factors and radiomics features within different regions of interest in planning CT images for improving the prediction of radiation pneumonitis. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2021;110(4):1161-70. doi: 10.1016/j.ijrobp.2021.01.049.
25. Chen J, Chen H, Zhong Z, Wang Z, Hrycushko B, Zhou L, et al. Investigating rectal toxicity associated dosimetric features with deformable accumulated rectal surface dose maps for cervical cancer radiotherapy. Radiat Oncol. 2018;13(1):125. doi: 10.1186/s13014-018-1068-0.
26. Tian Z, Yen A, Zhou Z, Shen C, Albuquerque K, Hrycushko B. A machine-learning-based prediction model of fistula formation after interstitial brachytherapy for locally advanced gynecological malignancies. Brachytherapy. 2019;18(4):530-8. doi: 10.1016/j.brachy.2019.04.004.
27. Akcay M, Etiz D, Celik O, Ozen A. Evaluation of acute hematological toxicity by machine learning in gynecologic cancers using postoperative radiotherapy. Indian J Cancer. 2022;59(2):178-86. doi: 10.4103/ijc.IJC_666_19.
28. Lee S, Kerns S, Ostrer H, Rosenstein B, Deasy JO, Oh JH. Machine learning on a genome-wide association study to predict late genitourinary toxicity after prostate radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2018;101(1):128-35. doi: 10.1016/j.ijrobp.2018.01.054.
29. Tomatis S, Rancati T, Fiorino C, Vavassori V, Fellin G, Cagna E, et al. Late rectal bleeding after 3D-CRT for prostate cancer: development of a neural-network-based predictive model. Phys Med Biol. 2012;57(5):1399-412. doi: 10.1088/0031-9155/57/5/1399.
30. Pan X, Levin-Epstein R, Huang J, Ruan D, King CR, Kishan AU, et al. Dosimetric predictors of patient-reported toxicity after prostate stereotactic body radiotherapy: analysis of full range of the dose-volume histogram using ensemble machine learning. Radiother Oncol. 2020;148:181-1. doi: 10.1016/j.radonc.2020.04.013.
31. Tseng HH, Luo Y, Cui S, Chien JT, Ten Haken RK, Naqa IE. Deep reinforcement learning for automated radiation adaptation in lung cancer. Med Phys. 2017;44(12):6690-705. doi: 10.1002/mp.12625.
32. Varfalvy N, Piron O, Cyr MF, Dagnault A, Archambault L. Classification of changes occurring in lung patient during radiotherapy using relative γ analysis and hidden Markov models. Med Phys. 2017;44(10):5043-50. doi: 10.1002/mp.12488.
33. Oakden-Rayner L, Carneiro G, Bessen T, Nascimento JC, Bradley AP, Palmer LJ. Precision Radiology: Predicting longevity using feature engineering and deep learning methods in a radiomics framework. Sci Rep. 2017;7(1):1648. doi: 10.1038/s41598-017-01931-w.
34. Lao J, Chen Y, Li ZC, Li Q, Zhang J, Liu J, Zhai G. A Deep learning-based radiomics model for prediction of survival in glioblastoma multiforme. Sci Rep. 2017;7(1):10353. doi: 10.1038/s41598-017-10649-8.
35. Li Z, Wang Y, Yu J, Guo Y, Cao W. Deep Learning based Radiomics (DLR) and its usage in noninvasive IDH1 prediction for low grade glioma. Sci Rep. 2017;7(1):5467. doi: 10.1038/s41598-017-05848-2.
36. Cha KH, Hadjiiski L, Chan HP, Weizer AZ, Alva A, Cohan RH, et al. Bladder cancer treatment response assessment in CT using radiomics with deep- learning. Sci Rep. 2017;7:8738.
37. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. CA Cancer J Clin. 2019;69(1):7-34. doi: 10.3322/caac.21551.
38. DeSantis CE, Miller KD, Dale W, Mohile SG, Cohen HJ, Leach CR, et al. Cancer statistics for adults aged 85 years and older, 2019. CA Cancer J Clin. 2019;69(6):452-67. doi: 10.3322/caac.21577.
39. Akcay M, Etiz D, Celik O, Ozen A. Evaluation of prognosis in nasopharyngeal cancer using machine learning. Technol Cancer Res Treat. 2020;19:1533033820909829. doi: 10.1177/1533033820909829.
40. Sepheri S, Upadhaya T, Desseroit MC, Visvikis D, Le Rest CC, Hatt M. Comparison of machine learning algorithms for building prognostic models in non-small cell lung cancer using clinical and radiomics features from 18F-FDG PET/CT images. J Nucl Med. 2018;59:328.
41. Zhang S, Xu Y, Hui X, Yang F, Hu Y, Shao J, et al. Improvement in prediction of prostate cancer prognosis with somatic mutational signatures. J Cancer. 2017;8(16):3261-7. doi: 10.7150/jca.21261.
42. Hasnain Z, Mason J, Gill K, Miranda G, Gill IS, Kuhn P, et al. Machine learning models for predicting post-cystectomy recurrence and survival in bladder cancer patients. PLoS One. 2019;14(2):e0210976. doi: 10.1371/journal.pone.0210976.
43. Akcay M, Etiz D, Celik O. Prediction of survival and recurrence patterns by machine learning in gastric cancer cases undergoing radiation therapy and chemotherapy. Adv Radiat Oncol. 2020;5(6):1179-87. doi: 10.1016/j.adro.2020.07.007.
44. Pham TD, Fan C, Zhang H, Sun XF. Artificial intelligence-based 5-year survival prediction and prognosis of DNp73 expression in rectal cancer patients. Clin Transl Med. 2020;10(4):e159. doi: 10.1002/ctm2.159.