

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI



AKCİĞERİN SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOMU VE
ADENOKARSİNOMUNUN AYIRICI TANISINDA BT RADIOMICS'İN
ETKİNLİĞİ

UZMANLIK TEZİ
DR. KORAY ÖZ

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. BİLGE ÖZTOPRAK

ÇANAKKALE / 2023

ÖZET	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR	iii
TABLolar LİSTESİ	vi
ŞEKİLLER VE RESİMLER LİSTESİ	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. SOLUNUM SİSTEMİNİN YAPISI	3
2.1.1. Akciğerler	3
2.1.2. Akciğerlerin vasküler yapıları, lenfatikler ve sinirleri	4
2.2. AKCİĞER KANSERİ	5
2.2.1. Epidemiyoloji ve Etiyoloji	5
2.2.2. Klinik bulgular	7
2.2.3. Histopatolojik sınıflama	7
2.2.4. Görüntüleme ve Tanı	14
2.2.5. Evreleme	17
2.3. RADIOMICS VE MAKİNE ÖĞRENMESİ	21
2.3.1. Görüntülerin elde edilmesi	23
2.3.2. Ön işleme ve Segmentasyon	24
2.3.3. Özellik çıkarma	26
2.3.4. Öznitelik seçimi	29
2.3.5. Makine öğrenmesi ile sınıflandırma ve İstatistiksel analiz	29
2.4. 3D SLICER	36
2.5. PYTHON	38
2.6. RADIOMICS'İN ONKOLOJİK KULLANIMI	39
3. GEREÇ VE YÖNTEM	41
3.1. ETİK KURUL ONAYI	41
3.2. HASTALARIN TOPLANMASI	41
3.3. BT GÖRÜNTÜLERİNİN ELDE EDİLMESİ	41
3.4. SEGMENTASYON	41
3.5. ÖZELLİKLERİN ÇIKARILMASI	43
3.6. MAKİNE ÖĞRENMESİNİN UYGULANMSI	46
4. BULGULAR	48
5. TARTIŞMA	58
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	61
7. KAYNAKLAR	62

ÖZET

AKCİĞERİN SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOMU VE ADENOKARSİNOMUNUN AYIRICI TANISINDA BT RADIOMICS'İN ETKİNLİĞİ

Giriş ve Amaç: Toraks BT görüntülerinden elde edilen radiomic veriler, makine öğrenmesi yöntemleri aracılığıyla akciğer kanserinin histopatolojik sınıflamasını bütüncül ve invaziv olmayan bir şekilde değerlendirebilir. Çalışmamızın amacı da akciğer kanserinin en sık görülen iki alt tipi olan adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom ayırımında daha başarılı olan radiomic verilerin tespiti ve bu ayırım yapılır iken filtre kullanımı, farklı özellik azaltma ve makine öğrenmesi yöntemlerinin kombinasyonu ile oluşan modeller ile validasyon yönteminin etkinliklerinin kıyaslanmasıdır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda; akciğer kanseri ile takip edilen ve Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde Ocak 2016 - Mart 2023 tarihleri arasında tedavi öncesi kontrastsız toraks BT görüntüleri hastanemiz PACS arşivinde mevcut olan hastalar retrospektif olarak incelendi. Akciğer kanseri kesin alt tiplmesi yapılmış ve adenokarsinoma ya da skuamöz hücreli karsinom tanısı almış olup toraks BT görüntüleri yarı otomatik segmentasyona elverişli olan 103 olgu tespit edildi. Bu görüntüler DICOM formatıyla ücretsiz 3D Slicer 5.2.1 programına, hastaların kimlik bilgileri ile klinik bilgileri sansürlenerek yüklendi. Ön işleme sürecinden geçirilen görüntüler ayrı ayrı filtresiz ve filtreli olarak yarı otomatik yöntemle segmente edildi. Segmente edilen görüntülerden 3D Slicer programının Radiomics eklentisi ile 107 adet radiomic veri elde edildi. Daha sonra bu verilere Python 3.9.13 versiyonu ile çeşitli özelliğe azaltma ve makine öğrenme metodlarından oluşturulan modeller uygulanarak adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinomu ayırt etmedeki etkinlikleri kıyaslandı.

Bulgular: Çalışmaya 47-83 yaş aralığında 89'u (%86,4) erkek, 14'ü (13,6) kadın ve yaş ortalaması 66,7 olan toplam 103 hasta dahil edildi ve her hasta başına bir lezyon değerlendirmeye alındı. Bu lezyonların 58 tanesi (%56,3) adenokarsinoma iken 45 tanesi (%43,7) skuamöz hücreli karsinomdu ve adenokarsinom tanılı hastaların 47'si erkek 11'i kadın iken skuamöz hücreli karsinom tanılı hastaların 42'si erkek 3'ü kadındı.

Skuamöz hücreli karsinom ve adenokarsinom ayırımında, filtresiz ve anizotropik difüzyon filtresi ile elde edilen Radiomics verileri kıyaslandı. En iyi performans, filtresiz görüntülerden elde edilen 4 radiomic özelliğın (Flatness, Maximum 3D Diameter, Large Dependence High Gray Level Emphasis, Large Area High Gray Level Emphasis) kullanıldığı, SFS özellik seçimi ve Naive Bayes makine öğrenme algoritması ile oluşturulan modelden elde edilmiş olup AUC değeri 0,71'dir. Bu karşın filtreli görüntülerden elde edilen veriler ile en iyi sonuç XGB özellik azaltma yöntemi sonrası uygulanan MLPC algoritmasından elde edilmiş olup bu modelin AUC değerleri 0,59 ile filtresiz verilere göre daha düşük seviyede kaldı.

Sonuç: Akciğer kanseri histopatolojik alt tiplerinin tahmininde non-invaziv ve bütüncül değerlendirme imkanı sunan ve toraks BT görüntülerinden elde edilebilen radiomic veriler daha çok çalışma ile desteklenerek standardize edilir ise rutin klinik uygulamalarda kullanılabilir. Bizim çalışmamızda ise adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinomu ayırt etmede en başarılı yöntem 0,71 AUC değeri ile filtresiz görüntülere uygulanan SFS-Naive Bayes modeli oldu.

Anahtar Kelimeler: Akciğer kanseri, Adenokarsinom, Skuamöz hücreli karsinom, Radiomics, Makine öğrenmesi

SİMGELER ve KISALTMALAR

KHAK: Küçük Hücreli Akciğer Kanseri

KHDAK: Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri

ADK: Adenokarsinom

SHK: Skuamöz Hücreli Karsinom

BHK: Büyük Hücreli Karsinom

NOS: Not Otherwise Specified (başka türlü sınıflanamayan)

NUT: Nuclear Protein in Testis (farklılaşmamış veya az farklılaşmış bir skuamöz hücreli kanser)

TNM: Tumor, Node, Metastasis (tümör, lenf nodu, metastaz)

LAP: Lenfadenopati

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

KT: Kemoterapi

RT: Radyoterapi

PET-BT: Pozitron Emisyon Tomografisi - Bilgisayarlı Tomografi

FDG: F-18 Deoksi-2-Floro-D-Glikoz

SUV: Standardized Uptake Value

SUVmax: Standardized Uptake Value-maximum

BT: Bilgisayarlı Tomografi

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

DCE: Dynamic Contrast Enhanced (dinamik kontrastlı görüntüleme)

CAD: Computer Aided Diagnosis (bilgisayar destekli teşhis)

US: Ultrason

SABR: Stereotactic Ablative Body Radiotherapy (stereotaktik ablatif vücut radyoterapisi)

İİAB: İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi

EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (epidermal büyüme faktör reseptörü)

ALK: Anaplastic Lymphoma Kinase (anaplastik lenfoma kinaz)

KRAS: Kirsten Rat Sarcoma Virus (kirsten sıçan sarkom virüsü)

NCI: National Cancer Institute (ulusal kanser enstitüsü)

QIN: Quantitative Imaging Network (kantitatif görüntüleme ağı)

ROI: Region of Interest

VOI: Volume of Interest

VALSG: The Veterans Administration Lung Study Group

IASLC: International Association for the Study of Lung Cancer

BI-RADS: Breast Imaging Reporting and Data System

Lung-RADS: Lung Imaging Reporting and Data System

NLST: The National Lung Screening Trial

TCGA: The Cancer Genome Atlas (kanser genom atlası)

TCIA: The Cancer Immunome Database (kanser immünom veri tabanı)

GLCM: Gray Level Co-occurrence Matrix

GLRLM: Gray Level Run Length Matrix

GLRLM-SRE ve GLRLM-LRE: Short-Run Emphasis ve Long-Run Emphasis

GLRLM-LGRE ve GLRLM-HGRE: Low Gray-level Run Emphasis ve High Gray-level Run Emphasis

GLRLM-SRLGE ve GLRLM-SRHGE: Short-Run Low Gray-level Emphasis ve Short-Run High Gray-level Emphasis

GLRLM-LRLGE ve GLRLM-LRHGE: Long-Run Low Gray-level Emphasis ve Long-Run High Gray-level Emphasis

GLRLM-GLNUr ve GLRLM-RLNU: Gray-Level Non-Uniformity for run ve Run Length Non-Uniformity

GLRLM-RP: Run Percentage

NGLDM: Neighborhood Gray Level Difference Matrix

AI: Artificial Intelligence (yapay zeka)

ML: Machine Learning (makine öğrenmesi)

SVMs: Support Vector Machines

k-NN: k-Nearest Neighbors

RF: Random Forest

LR: Logistic Regression

MLPC: Multilayer Perceptron

XGBoost: eXtreme Gradient Boosting

GBM: Gradient Boosting Machines

SFS: Sequential Forward Selection (sıralı ileri seçim)

SBS: Sequential Backward Selection (sıralı geri seçim)

RFE: Recursive Feature Elimination (özyinelemeli özellik eleme)

LASSO: Least Absolute Shrinkage and Selection Operator (en az mutlak bzlme ve seim operatr)

SMOTE: Synthetic Minority Oversampling Technique (sentetik azınlık aşıırı rnekleme tekniği)

PLS: Partial Least Square (kısmi en kk kare)

ANOVA: Analysis of Variance (varyans analizi)

PCA: Principal Component Analysis (temel bileşen analizi)

ICA: Independent Component Analysis (bağımsız bileşen analizi)

CBMA: Coordinate Based Meta-Analysis (koordinat tabanlı meta-analiz)

AUC: Area Under the Curve (eęrinin altındaki alan)

ROC: Receiver Operating Characteristic (alıcı işletim karakteristiği)

PACS: Picture Archiving Communicating Systems

DICOM: Digital Imaging and Communications in Medicine

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1: 2021 yılı Dünya Sağlık Örgütü toraks tümörleri sınıflandırılması

Tablo 2: Akciğer kanserinde tanı ve evreleme için kullanılan metodlar

Tablo 3: Akciğer kanser evreleme sisteminde "T" faktörü

Tablo 4: Akciğer kanser evreleme sisteminde "N" faktörü

Tablo 5: Akciğer kanser evreleme sisteminde "M" faktörü

Tablo 6: Akciğer kanseri evre grupları

Tablo 7: Semantik ve agnostik özellikler

Tablo 8: Şekil ve 1.düzyer radiomic parametreler

Tablo 9 - 11: 2. ve daha yüksek düzey radiomic parametreler

Tablo 12: Filtresiz parametrelere uygulanan RFE özellik seçimi sonrası elde edilen makine öğrenmesi yöntemlerine ait AUC, accuracy, precision, recall ve f1-skor değerleri

Tablo 13: Filtresiz parametrelere uygulanan SFS özellik seçimi sonrası elde edilen makine öğrenmesi yöntemlerine ait AUC, accuracy, precision, recall ve f1-skor değerleri

Tablo 14: Filtresiz parametrelere uygulanan XGB özellik seçimi sonrası elde edilen makine öğrenmesi yöntemlerine ait AUC, accuracy, precision, recall ve f1-skor değerleri

Tablo 15: Filtreli parametrelere uygulanan RFE özellik seçimi sonrası elde edilen makine öğrenmesi yöntemlerine ait AUC, accuracy, precision, recall ve f1-skor değerleri

Tablo 16: Filtreli parametrelere uygulanan SFS özellik seçimi sonrası elde edilen makine öğrenmesi yöntemlerine ait AUC, accuracy, precision, recall ve f1-skor değerleri

Tablo 17: Filtreli parametrelere uygulanan XGB özellik seçimi sonrası elde edilen makine öğrenmesi yöntemlerine ait AUC, accuracy, precision, recall ve f1-skor değerleri

ŞEKİLLER ve RESİMLER LİSTESİ

Şekil 1: 2022 yılı Amerika Birleşik Devletleri verilerine ait kanser veriler

Şekil 2: 2020 ve 2021 yılına ait ülkemizdeki ölüm nedenleri ve oranları

Şekil 3: 2020 ve 2021 yılına ait ülkemizdeki kansere bağlı ölüm nedenleri ve oranları

Şekil 4: Tıbbi görüntüleme'deki önemli gelişmelerin tarihçesi

Şekil 5: Geleneksel ve derin öğrenme ile Radiomics'in şematik gösterimi

Şekil 6: Akciğer kanserli hastaların örnek BT görüntüleri ve Radiomic analiz stratejisi

Şekil 7: Ana adımları gösteren radiomic boru hattı

Şekil 8: Radiomic kararlılığı etkileyen faktörler

Şekil 9: GLCM analiz örneği

Şekil 10: GLRLM analiz örneği

Şekil 11: NGLDM analiz örneği

Şekil 12: Tıpta en yaygın kullanılan yapay zeka yöntemleri arasındaki ilişki

Şekil 13: Support vector machines (SVMs) basitleştirilmiş çizimi

Şekil 14: Logistic regression basitleştirilmiş çizimi

Şekil 15: K-nearest neighbors (kNN) basitleştirilmiş çizimi

Şekil 16: Naive Bayes basitleştirilmiş çizimi

Şekil 17: Decision tree ve random forest basitleştirilmiş çizimi

Şekil 18: Bazı internal validasyon yöntemlerinin basitleştirilmiş çizimi

Şekil 19: Makine öğrenimi, veri bilimi ve bilimsel bilgi işlem için standart Python ekosistemi

Şekil 20: Radiomic analiz için iş akış şeması

Şekil 21: Filtresiz görüntü verilerinden, RFE ile elde edilen en ayırt edici 13 özelliğin performans skalası

Şekil 22: Filtresiz parametrelere uygulanan RFE özellik seçimi sonrası elde edilen makine öğrenmesi yöntemlerine ait AUC değerleri

Şekil 23: Filtresiz parametrelere uygulanan SFS özellik seçimi sonrası elde edilen makine öğrenmesi yöntemlerine ait AUC değerleri

Şekil 24: Filtresiz parametrelere uygulanan XGB özellik seçimi sonrası elde edilen makine öğrenmesi yöntemlerine ait AUC değerleri

Şekil 25: Filtreli görüntü verilerinden, RFE ile elde edilen en ayırt edici 13 özelliğin performans skalası

Şekil 26: Filtreli parametrelere uygulanan RFE özellik seçimi sonrası elde edilen makine öğrenmesi yöntemlerine ait AUC değerleri

Şekil 27: Filtreli parametrelere uygulanan SFS özellik seçimi sonrası elde edilen makine öğrenmesi yöntemlerine ait AUC değerleri

Şekil 28: Filtreli parametrelere uygulanan XGB özellik seçimi sonrası elde edilen makine öğrenmesi yöntemlerine ait AUC değerleri

Resim 1: 3D Slicer kullanıcı arayüzü

Resim 2: 3D Slicer modül paneli

Resim 3 - 5: 3D slicer ile yarı otomatik segmentasyon örnekleri



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kanser, vücudun tüm dokularında görülen geniş bir hastalık grubudur. Kanser hastalığı, genel bir terim olup normal sınırlarının ötesinde büyüyen ve daha sonra komşu yapılar ile 82diğer organlara yayılabilen anormal hücreler topluluğudur. Meme kanserinden sonra 2. en sık görülen akciğer kanseri ise son Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre, yaklaşık %18 ile ölüme en çok neden olan kanser türüdür **(1)**.

Akciğer kanseri temelde küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) olmak üzere iki alt gruba ayrılmakta olup yaklaşık %80-85'ini KHDAK oluşturmaktadır. KHDAK'nin sırasıyla en yaygın iki histolojik alt tipi olan adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom tüm akciğer kanseri tiplerinin yaklaşık %70-75'ini oluştururlar **(2)**. Bu iki alt tipin ayrımında halihazırda histolojik ve sitolojik incelemeler temel yöntemdir. Ancak KHDAK hastalarının yarısından fazlasına ileri evrede tanı konulduğundan cerrahi olarak patolojik örnek alınamaz. Bu nedenle ayırıcı tanıda en sık kullanılan yöntem kalın iğne biyopsileri ile yapılan histopatolojik değerlendirmedir. Ancak bu yöntemin invaziv doğası gereği başta pnömotoraks olmak üzere bazı komplikasyonları mevcuttur. Ayrıca bu yöntem zaman ve maliyet açısından da etkinliği sınırlı bir tanısal yöntemdir **(3)**.

Kalın iğne biyopsilerinde lezyonun tamamının değil de bir kısmının örneklenmesi alınan materyalin miktarının da yeterliliğini gerektirmektedir. Çünkü doğru histolojik tipten yanısıra, son yıllarda önem kazanan biyolojik ajanlara yönelik kişiselleştirilmiş tedavi için değerlendirilen genetik mutasyonların tespiti için de yeterli örnekleme gerekmektedir **(4)**. Ayrıca olguların prognozu ile nüks ve sağkalım oranları, akciğer kanseri alt tipi ile yakın ilişkili olduğundan doğru tiplendirme önem kazanmaktadır **(5)**. Akciğer kanserinin doğru tiplenmesinin başka bir önemi ise KHAK ve KHDAK için farklı tedavi yöntemlerinin uygulanacak olmasıdır. KHAK'de özellikle kemoterapi (KT) ve radyoterapi (RT) uygulanırken **(6)**, evre I-IIIa saptanan KHDAK'de operasyon ilk tedavi yöntemidir **(7)**.

Ameliyat edilemeyen hastalarda, histopatolojik tanı ve genetik mutasyonların doğru tespiti; lezyonun boyutuna, lokalizasyonuna, lezyondaki solid komponent miktarına ya da PET/CT incelemelerde tutulum saptanan komponentten biyopsi alınmasına bağlıdır. Örneğin, 612 hastanın BT eşliğinde kalın iğne biyopsisi ile cerrahi patoloji sonuçlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada biyopsi sonuçlarının doğruluğu %83,3 saptanmıştır **(8)**. Bu yüzden kalın iğne biyopsilerinin komplikasyon riskleri ve işlem sonrası hastaların hastanede yatarak tedavi alma gereksinimleri bir tarafa, alınan numunenin doğru ve eksiksiz histopatolojik değerlendirme için yetersiz olması da bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu da daha ucuz, daha az riskli, daha kolay uygulanabilir ve lezyonun bütünüyle değerlendirilebileceği invaziv olmayan tanısal yöntemlere ihtiyacı artırmaktadır. Ancak toraks BT görüntüleri ile akciğer kitlelerinin alt tiplerini tahmin etmeye çalışmak özellikle radyoloğun bilgi ve deneyimine bağlı olmakla birlikte morfolojik bulgularla bunu tahmin edebilmek pek de olası değildir **(5)**.

Tıbbi görüntülemeler, doku özelliklerini non-invaziv olarak değerlendirme kapasitesine sahip olduğundan, tümör dokusunun da tanı ve tedavi takibi ile prognostik değerlendirmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte tümör dokusu hakkındaki değerlendirme makroskobik düzey ile sınırlıdır. İnvaziv yöntemler ise mikroskobik düzeyde değerlendirme için asıl kullanılan yöntemlerdir. Ancak bu yöntem ile lezyonun sadece biyopsi alınan parçası değerlendirilebildiğinden bütüncül değerlendirme yapamaması ya da invaziv olduğu için bazı komplikasyonlara neden olması gibi dezavantajları vardır. Ancak bu alanda tıbbi görüntüler üzerinden nicel bir değerlendirme sunan Radiomics ise henüz klinik kullanıma girmemiş olsa da kanser dokularının bütüncül ve detaylı değerlendirilmesi konusunda geliştirilmesi devam eden bir yöntemdir.

İnsan gözünün bile seçemediği radyolojik verilerin işlenerek tanı, prognoz tayini ve tedavi yanıtı gibi pek çok alanda mümkün olduğunca hatasız, hızlı ve standart yöntemlerin tıpta kullanılmasına olanak sağlayabilecek bir yapay zeka teknolojisi olan Radiomics, bu konuda umut vaat eden bir yöntemdir **(9)**.

Radiomics, rutin bilgisayarlı tomografi görüntülerindeki piksellerin konumlarını ve gri seviye yoğunluk dağılımlarını matematiksel algoritmalar ile değerlendirerek, lezyondaki heterojeniteyi kantifiye eden ve bunu sayısal veriler haline getiren bir tekniktir **(10)**. Elde edilen Radiomics verilerine makine öğrenmesi algoritmalarını uygulayarak akciğer kanserini sınıflandıran çalışmalar giderek yaygınlaşmaktadır. Ayrıca bu alan tanı koyabilme dışında tedavi sonrası yanıt değerlendirme ve prognozu öngörme konularında da araştırılmaktadır. Bu yüzden de yıllar içerisinde onkoloji alanında Radiomics çalışmaları giderek artmaktadır ve veriler olabildiğince standardize edilerek başarı şansının yükseltilmesi amaçlanmaktadır.

Çalışmamızın amacı akciğer kanserinin en sık görülen iki alt tipi olan adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinomun ayrımında daha başarılı olan radiomic verilerin 3 farklı özellik azaltma yöntemine göre ayrı ayrı tespitini yapmak ve bu iki akciğer kanseri alt tipinin ayrımında farklı makine öğrenmesi yöntemlerinin etkinliğinin araştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. SOLUNUM SİSTEMİNİN YAPISI

Solunum sistemi, vücudu oksijenize etmek için bir bütün olarak işlev gören organlardan oluşur. Havanın solunması ile başlayan bu süreç, vücuda oksijenin alınıp karbondioksitin atıldığı akciğerlerde gaz değişimi meydana gelene kadar devam eder.

Solunum sistemi, alt solunum yolu ve üst solunum yolu olarak vokal kordlar seviyesinde ikiye ayrılır.

Üst solunum yolu; solunum sisteminin toraks dışında kalan, özellikle krikoid kıkırdak ve vokal kordlar seviyesi üzerindeki kısmı olup burun boşluğunu, paranasal sinüsleri ve farinks ile larinksin vokal kordlar üzerindeki kısmını içermektedir.

Alt solunum yolu; krikoid kıkırdak ve vokal kordların altındaki solunum sistemi parçası olup larinksin alt kısmını, trakea ve bronşlar ile akciğerleri içermekte olup larinksin alt kısmından başlayarak tersiyer segmental bronşlara kadar goblet hücreli yalancı çok katlı silyalı kolumnar epitel ile döşelidir. Goblet hücreleri, solunan zararlı parçacıkları yakalayarak hava yolunu koruyan ve kayganlaştıran mukusu üretir. Bu tutulan parçacıklar daha sonra epitel hücrelerinin silyaları tarafından üst solunum yollarına doğru itilerek öksürük ile atılır.

Tersiyer segmental bronşlardan daha distale gidildikçe, yüzeyi döşeyen epitel, solunum epitelinden basit silyalı kolumnar epitele dönüşmeye başlar. Bu epitel büyük terminal bronşiolde devam ederek daha küçük terminal bronşiyollerde basit küboidal epitele geçiş yapar. Ek olarak terminal bronşiyollerin duvarlarında bronkokonstriksiyon ve bronkodilatasyonu sağlayan düz kas bulunur. Terminal bronşiyollerin epitelinde bulunan Clara hücreleri ise sürfaktan üretimine katkıda bulunan silyasız kübik hücrelerdir. Basit küboidal epitel ile döşeli olan respiratuar bronşiyollerin duvarları alveollere uzanır ve epiteli, tip I ve tip II pnömositlerden oluşan basit skuamöz epitele dönüşür. Tip I pnömositler gaz değişiminin yapıldığı ince skuamöz hücreler, tip II pnömositler ise sürfaktan üreten daha büyük kübik hücrelerdir.

Plevra; toraks boşluğu ve akciğerleri örten, parietal ve visseral olmak üzere iki tabakalı, ince, seröz bir zar olup iki plevral tabaka arasındaki ince boşluk normal olarak az miktarda plevral sıvı içerir. Akciğerlerin üzerini saran visseral plevralar akciğerlerin içerisine doğru girerek loblar arasındaki fissürleri yapar. Üst ve alt lobları ayıran major fissürler oblik, sağ üst ve orta lobu ayıran minör fissür ise transvers seyirlidir (11).

2.1.1. Akciğerler

Akciğerin temel birimleri olan sekonder pulmoner lobüller 2-3 cm çapında, genellikle poligonal şekilli ve tabanı plevraya oturan yapılardır.

Sekonder pulmoner lobüller, periferik interstisyumdan oluşan septalarla çevrili yapılar olup septalar içerisinde venler ve lenfatik kanallar vardır. Pulmoner arterler ve bronşlar ise sekonder pulmoner lobülün merkezinde olup bunları çevreleyen interstisyuma ise santral veya aksiyel interstisyum adı verilir. Periferik ve santral interstisyumu, sekonder pulmoner lobül içerisindeki intralobüler interstisyumun ince septaları birleştirir. Sekonder pulmoner lobüller genellikle poligonal şekillidir ve tabanı plevraya oturur.

Sekonder pulmoner lobülden daha büyük akciğer birimleri segmentlerdir. Her bir segmentin ayrı bronşu ve arteri vardır, ancak segmentleri ayıran herhangi bir anatomik yapı yoktur. Sağ akciğerde

10, sol akciğerde ise 8 segment vardır. Segmentlerin bir araya gelip visseral plevra ile çevrenmesi ile sağ akciğerde 3, sol akciğerde 2 lob ortaya çıkar.

Sağ akciğerde, üst lobda apikal, anterior ve posterior; orta lobda medial ve lateral; alt lobda ise tepede süperior, tabanda ise anterior, lateral, posterior ve medial olmak üzere 4 tane bazal segment vardır.

Sol akciğerde, sağdaki orta lobun karşılığı üst lobun süperior ve inferior linguler segmentlerdir. Üst lob apikoposterior segment ise sağdaki apikal ve posterior segmentlerin karşılığıdır. Sol alt lobun sağdan tek farkı medial bazal segmentin olmamasıdır.

Hiluslar akciğerin medial yüzeyindeki, pulmoner ligamenti oluşturan plevral yapı ile çevrili mediasten uzantılarıdır. Hilusta anteriordan posteriora doğru sırasıyla pulmoner ven, pulmoner arter ve bronşlar bulunmakla birlikte, frenik sinir, lenfatikler, lenf nodları ve bronşiyal damarlar da mevcuttur. Sol hilusta bir ana bronş, sağ hilusta ise arteryel yapının üst ve altından geçen iki bronş vardır **(11)**.

2.1.2.Akciğerlerin vasküler yapıları, lenfatikler ve sinirleri

Pulmoner trunkus olarak adlandırılan ana pulmoner arter sağ ventrikülden çıkar, sol ve sağ ana pulmoner arterler olarak ikiye ayrılır. Pulmoner arter dalları genellikle bronş dalları boyunca uzanır ve alveollerin etrafında kılcal damarlar haline gelir. Pulmoner venler ise alveolar düzeyde oksijenize olmuş temiz kanı alırlar ve dört dal ile sol atriuma iletirler.

Akciğer parankimini beslemek için oksijenize kan taşıyan bronşiyal arterler sistemik dolaşımın bir parçasıdır ve genellikle solda iki, sağda bir adet bronşiyal arter bulunmaktadır. İki adet sol bronşiyal arter torasik aortadan üst ve alt bronşiyal arter olarak çıkarken sağ bronşiyal arter sağ posterior interkostal arterden ya da doğrudan aortadan çıkar. Bronşiyal venler ise oksijensiz kanı azigos venine taşır.

Pulmoner lenf nodları yerleşim yerlerine göre intrapulmoner, mediastinal ve parietal olarak gruplandırılır. Akciğer içinde gerçek anlamda lenf nodu yoktur ancak bronş bifurkasyonlarında lenfatik hücre kümeleri şeklinde bulunurlar, hilusa yakın kesimlerde ise gerçek lenf nodu görünümü alırlar.

Akciğerin lenf damar sistemi; subplevral, interlobüler, peribronşiyal ve kominikan lenfatiklerden oluşur. Kominikanlar, interlobüler ve peribronşiyal lenfatikleri birleştirirler ve hilusa doğru uzanırlar. Lenfatikler normalde görülmez iken sıvı, malign hücre ve toz partikülleri ile dolduklarında görünür hale gelirler.

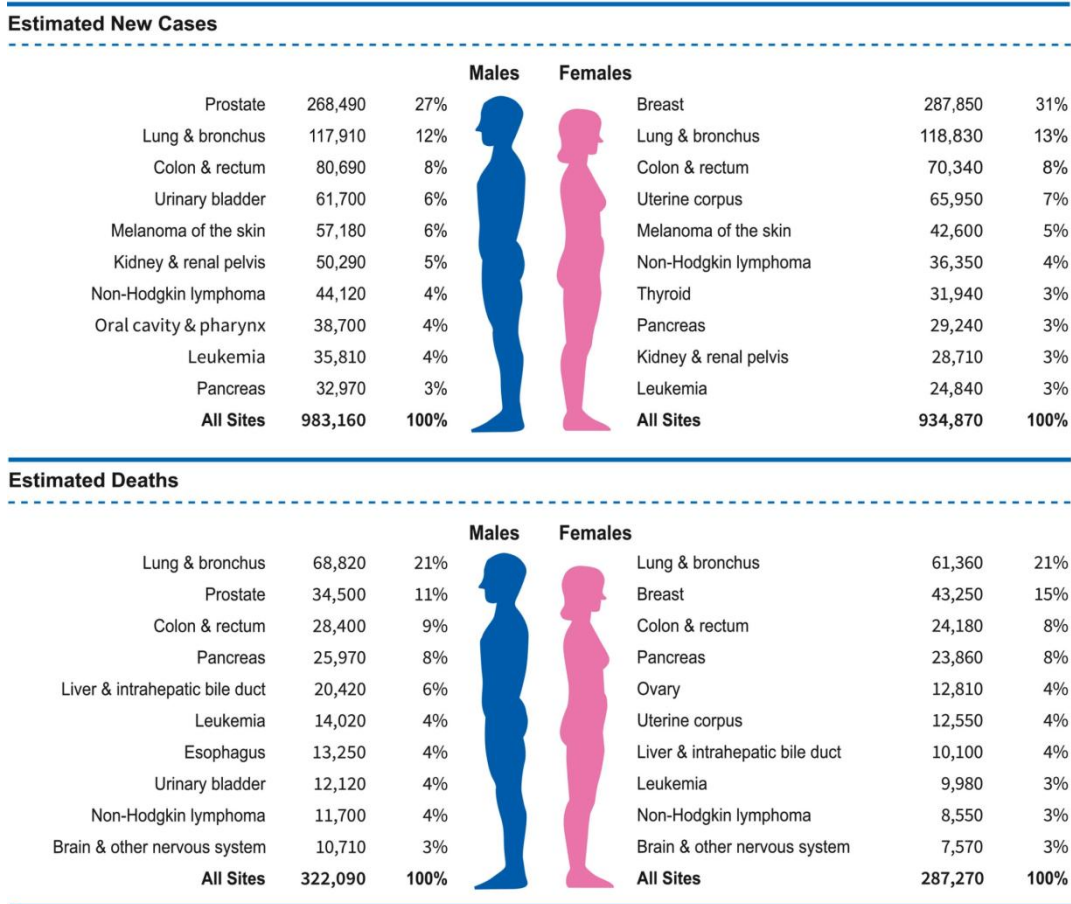
Akciğer; parasempatik ve sempatik innervasyonun kombinasyonu olarak pulmoner pleksus ve frenik sinirden innerve olur. Afferent ve efferent otonom sinir liflerinden oluşan pulmoner pleksus bronşiyal ve vasküler yapılar etrafında dallanır. Parasempatik innervasyon bronşların daralmasına, pulmoner damarların genişlemesine ve salgıların artmasına neden olurken sempatik innervasyon ise bronşların genişlemesine ve pulmoner damarların daralmasına neden olur. C3, C4 ve C5 servikal sinir köklerinden gelen frenik sinir ise fibröz perikard, visseral plevra ve diyaframı innerve eder **(11)**.

2.2. AKCİĞER KANSERİ

2.2.1.Epidemiyoloji ve Etiyoloji

Meme kanseri ve akciğer kanseri 2022 yılı Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre prevalansı en yüksek olan iki kanser türü olup tüm kanserlerin %12,5'ini meme kanseri, %12,2'sini akciğer kanseri oluşturmaktadır (12).

2022 yılı Amerika Birleşik Devletleri verilerine göre yeni tanı kanserlerin erkeklerde %48'ini; akciğer kanseri, prostat kanseri ve kolorektal kanser, kadınlarda ise %51'ini meme kanseri, akciğer kanseri ve kolorektal kanser oluşturmaktadır. Kanserle ilgili en fazla ölüm erkeklerde sırasıyla akciğer, prostat ve kolorektal, kadınlarda ise sırasıyla akciğer, meme ve kolorektal kanserlerden kaynaklanmaktadır (13) (Şekil 1).

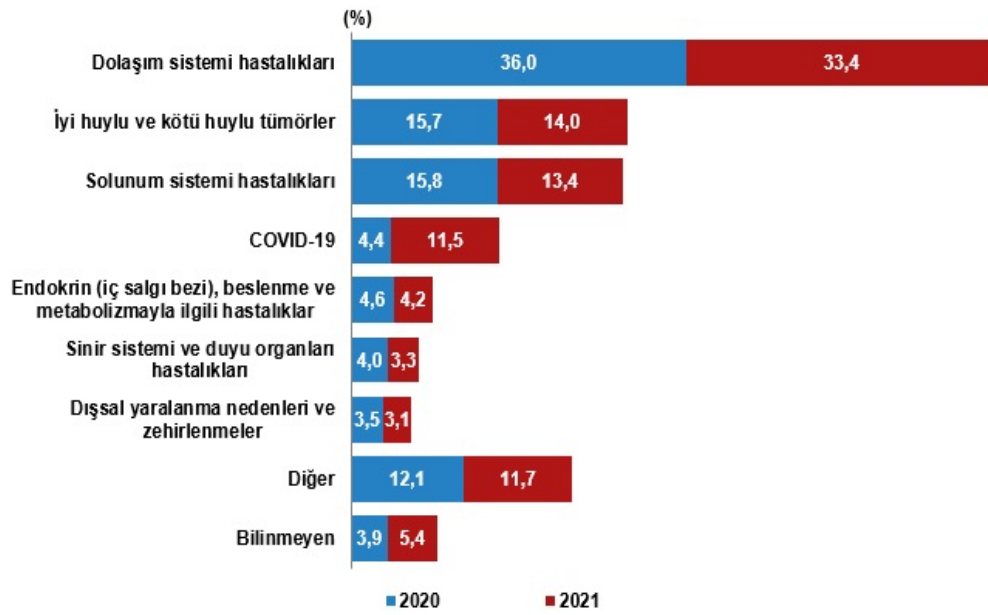


Şekil 1 : 2022 yılı Amerika Birleşik Devletleri verilerine ait değerler

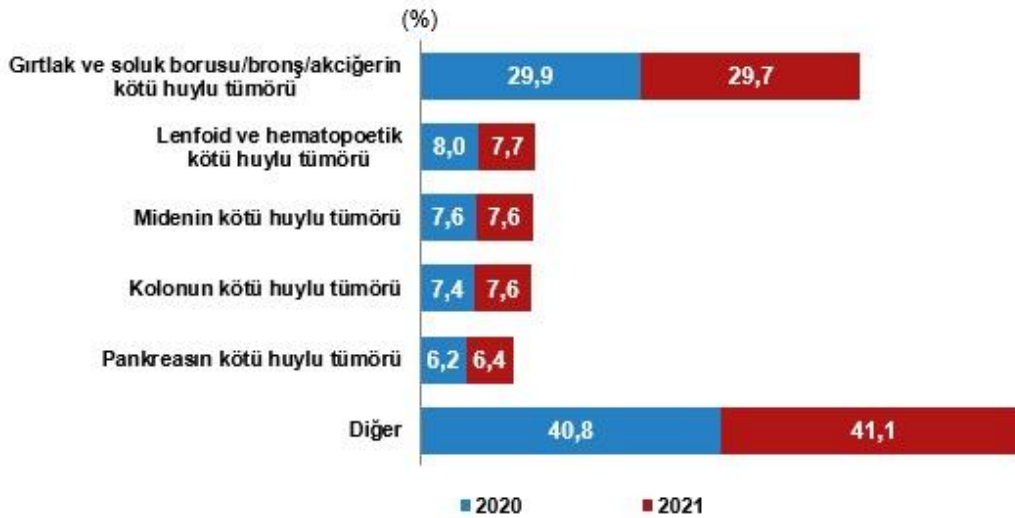
Ekonomik gelişmişlik düzeyine göre yapılan bir çalışmada ise gelişmekte olan ülkelerle karşılaştırıldığında sanayileşmiş ülkelerde erkeklerde kanser ölümlerinde farklılık olmadığı, ancak kadınlarda akciğer kanseri ölüm oranlarının daha yüksek olduğu saptanmıştır. Ayrıca bu çalışmaya göre; gelişmekte olan ülkelerdeki kadınlarda, akciğer kanserinden kaynaklı ölümler meme kanserine bağlı ölümlerin gerisinde kalmaktadır (14).

Ülkemizde kanser insidansı; dünya insidansının üzerinde seyrederken, Avrupa Birliği ülkeleri ve Amerika gibi gelişmişlik düzeyi daha yüksek olan ülkelere oranla hem kadınlarda hem de erkeklerde daha düşük bir hızda olduğu görülmektedir. Ayrıca ülkemizde görülen en sık 5 kanser türünün, dünyadaki ve diğer gelişmiş ülkelerdeki kanser tipleri ile benzerlik gösterdiği görülmektedir. Akciğer kanseri ise ülkemizde erkekler arasında ilk sırada görülen kanser türü iken en son resmi istatistiklere göre kadınlar arasında da 4. sırada yer almakta olup son yıllarda erkeklerde azalma, kadınlarda ise bir miktar artış söz konusudur **(15)**.

Ülkemizdeki ölümler nedenlerine göre incelendiğinde ise 2021 yılında, dolaşım sistemine bağlı ölümlerden sonra, %14,0 ile kansere bağlı ölümler 2. en sık ölüm nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Bunların %29,7'sini oluşturan larinks ve trakea/bronş/akciğerin malign tümörleri ilk sırada yer almaktadır **(16) (Şekil 2 ve 3)**.



Şekil 2: 2020 ve 2021 yılına ait ülkemizdeki ölüm nedenleri ve oranları



Şekil 3: 2020 ve 2021 yılına ait ülkemizdeki kansere bağlı ölüm nedenleri ve oranları

Akciğer kanserlerinin yaklaşık %90'ı tütün ve tütün ürünlerinin kullanımı ile oluşmaktadır ve sigara kullanımının engellenmesi ile akciğer kanserinin %90'a kadar önlenebileceği tahmin edilmektedir. Akciğer kanseri için diğer risk faktörleri arasında; pasif içicilik (sigara), akciğer kanseri yönünden aile öyküsünün varlığı, bazı vitaminler, radon/asbest gibi kimyasallara maruziyet, arsenik gibi endüstriyel ürünlere maruziyet, radyasyon maruziyeti, bazı organik kimyasallar, hava kirliliği, HIV enfeksiyonu ve tüberküloz gibi çoğu önlenbilir nedenler yer almaktadır **(17)**.

Önce erkeklerde, daha sonra kadınlarda olmak üzere akciğer kanser insidansı ve mortalitesi, sigara kullanımı ile ilişkili olarak yıllar içerisinde artmıştır. Ancak tütün kullanımı konusunda kontrol programlarının başlatılması ile akciğer kanseri artış hızında zamanla azalma görülmüştür. Bu durum da gelişmekte olan ülkelere kıyasla sanayileşmiş ülkelerde daha belirgindir **(18)**.

Sigara kullanmayan popülasyonlarda ise oransal olarak kadınlarda, erkeklere kıyasla akciğer kanseri gelişme riski daha fazla **(19)** olup bu grupta epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) mutasyonları ve lepidik özelliğe sahip adenokarsinom gelişme insidansı daha belirgindir **(20)**.

2.2.2.Klinik bulgular

Akciğer kanseri olan hastaların yaklaşık %50'si asemptomatik olabilir iken semptomatik olgularda öksürük ve nefes darlığı gibi akciğer kanserinde sık görülen ancak spesifik olmayan bulgular vardır. Ayrıca santral yerleşen lezyonlar hemoptiziye, periferik yerleşen lezyonlar ise plöretik göğüs ağrısına neden olabilirler. Diğer bir semptomlar grubunu oluşturan paraneoplastik sendromlar ise tümörün evresinden, lokal invaziv ve metastatik etkisinden bağımsız olarak sitokinlerin ve antikörlerin etkisiyle ya da immün reaksiyon sonucunda meydana gelen klinik durumlardır. Bunlar hipokalsemi ve hiperkalsemi, uygunsuz antidiüretik hormon (ADH) sendromu, Cushing sendromu ve karsinoid sendrom gibi endokrin ve metabolik nedenler, Lambert Eaton miyastenik sendrom, polinöropati ve limbik ensefalit gibi nörolojik nedenlerdir **(2)**.

2.2.3.Histopatolojik sınıflama

Akciğer kanserinde daha iyi tedavi stratejileri için patogenetik sınıflama ihtiyacı, daha ayrıntılı immünohistokimyasal ve moleküler testlerin değerlendirilmesini gerekli kılmış, 2015 yılındaki akciğer kanser sınıflaması, 2021 yılı Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) toraks tümörleri sınıflandırılmasında en güncel haline getirilmiştir **(21) (Tablo 1)**.

Epitelyal tümörler	
1-Papillomlar	
· Skuamöz hücreli papillom, NOS	8052/0
· Skuamöz hücreli papillom, inverted	8053/0
· Glandüler papillom	8260/0
· Mikst skuamöz hücreli ve glandüler papillom	8560/0

2-Adenomlar	
· Sklerozan pnömositoma	8832/0
· Alveolar adenom	8251/0
· Papiller adenom	8260/0
· Bronşioler adenom/siliyer mukonodüler papiller tümör	8140/0
· Müsinöz kistadenom	8470/0
· Mukozaal gland adenomu	8480/0
3-Prekürsör glandüler lezyonlar	
· Atipik adenomatöz hiperplazi	8250/0
· Adenokarsinoma in situ	
• Adenokarsinom in situ, non-müsinöz	8250/2
• Adenokarsinom in situ, müsinöz	8253/2
4-Adenokarsinomlar	
· Minimal invaziv adenokarsinom	
• Minimal invaziv adenokarsinom, non-müsinöz	8256/3
• Minimal invaziv adenokarsinom, müsinöz	8257/3
· İnvaziv non müsinöz adenokarsinom	
• Lepidik adenokarsinom	8250/3
• Asiner adenokarsinom	8551/3
• Papiller adenokarsinom	8260/3
• Mikropapiller adenokarsinom	8265/3
• Solid adenokarsinom	8230/3
· İnvaziv müsinöz adenokarsinom	8253/3
• Mikst invaziv müsinöz ve non-müsinöz adenokarsinom	8254/3
• Kolloid adenokarsinom	8480/3
• Fetal adenokarsinom	8333/3
• Adenokarsinom, enterik tip	8144/3

• Adenokarsinom, NOS	8140/3
5-Skuamöz prekürsör lezyonlar	
• İn situ skuamöz hücreli karsinom	8070/2
• Hafif derece skuamöz displazi	8077/0
• Orta derece skuamöz displazi	8077/2
• Şiddetli skuamöz displazi	8077/2
6-Skuamöz hücreli karsinomlar	
• Skuamöz hücreli karsinom, NOS	8070/3
• Skuamöz hücreli karsinom, keratinize	8071/3
• Skuamöz hücreli karsinom, non-keratinize	8072/3
• Bazaloid skuamöz hücreli karsinom	8083/3
• Lenfoepitelyal karsinom	8082/3
7-Büyük hücreli karsinomlar	
• Büyük hücreli karsinom	8012/3
8-Adenoskuamöz karsinomlar	
• Adenoskuamöz karsinom	8560/3
9-Sarkomatoid karsinomlar	
• Pleomorfik karsinom	8022/3
• Dev hücreli karsinom	8031/3
• Spindle hücreli karsinom	8032/3
• Akciğer blastomu	8972/3
• Karsinosarkom	8980/3
10-Diğer epitel tümörleri	
• NUT karsinomu	8023/3
• Torasik SMARCA4 eksikliği olan indiferansiye tümör	8044/3

11-Tükürük bezi tipi tümörler	
· Pleomorfik adenom	8940/0
· Adenoid kistik karsinom	8200/3
· Epitelyal-myoepitelyal karsinom	8562/3
· Mukoepidermoid karsinom	8430/3
· Hyalinize berrak hücreli karsinom	8310/3
· Myoepithelioma	8982/0
· Miyoeptelyal karsinom	8982/3
Akciğer nöroendokrin neoplazmları	
1-Prekürsör lezyon	
· Yaygın idiopatik nöroendokrin hücreli hiperplazisi	8040/0
2-Nöroendokrin tümörler	
· Karsinoid tümör, NOS/nöroendokrin tümör, NOS	8240/3
· Tipik karsinoid/nöroendokrin tümör, grade 1	8240/3
· Atipik karsinoid/nöroendokrin tümör, grade 2	8249/3
3-Nöroendokrin karsinomlar	
· Küçük hücreli karsinom	8041/3
· Kombine küçük hücreli karsinom	8045/3
· Büyük hücreli nöroendokrin karsinom	8013/3
· Kombine büyük hücreli nöroendokrin karsinom	8013/3
Ektopik doku tümörleri	
Melanom	8720/3
Menenjiom	9530/0
Akciğere özgü mezenkimal tümörler	
Pulmoner hamartom	8992/0

Kondrom	9220/0
Diffüz lenfanjiomatozis	9170/3
Pleuropulmoner blastoma	8973/3
İntimal sarkom	9137/3
Konjenital peribronşiyal myofibroblastik tümör	8827/1
EWSR1-CREB1 füzyonlu pulmoner miksoid sarkom	8842/3
PEComatöz tümörler	
· Lenfanjioleiomyomatozis	9174/3
· PEComa, iyi huylu	8714/0
· PEComa, kötü huylu	8714/3
Hematolenfoid tümörler	
MALT lenfoma	9699/3
Diffüz büyük B hücreli lenfoma, NOS	9680/3
Lenfomatoid granülomatozis, NOS	9766/1
Lenfomatoid granülomatozis, grade 1	9766/1
Lenfomatoid granülomatozis, grade 2	9766/1
Lenfomatoid granülomatozis, grade 3	9766/3
İntravasküler büyük B hücreli lenfoma	9712/3
Langerhans hücreli histiositoz	9751/1
Erdheim-Chester hastalığı	9749/3

Tablo 1: 2021 yılı Dünya Sağlık Örgütü toraks tümörleri sınıflandırılması

(2021 DSÖ Torasik Tümörlerin ICD-O Kodları ile Sınıflandırılmasındaki Akciğer Tümörlerinin Listesi; 0; Benign tümörler için / 1; spesifiye edilmemiş, borderline ya da belirsiz davranış için / 2; karsinom in situ ve grade III intraepitelyal neoplazi için / 3; malign tümörlerde primer taraf için, 6; metastatik taraf için kullanılmıştır).

Akciğer kanserlerinin yaklaşık %70'i opere edilemeyecek evrelerde ortaya çıktığından primer veya metastatik akciğer tümörlerinin tanısı genellikle kalın iğne ve ince iğne aspirasyon biyopsileri, balgam, bronşiyal yıkama ve sekresyonlar, bronşiyal fırçalama ve bronkoalveolar lavaj ile konulmaktadır. Bu nedenle, 2011 IASLC/ATS/ERS Akciğer Adenokarsinom Sınıflandırmasında küçük tanısız örneklemelerde geliştirilen yeni sınıflama 2015 DSÖ Sınıflandırmasında benimsenmiştir. Buna göre küçük biyopsi materyalleri ve sitolojik örneklerde küçük hücreli dışı akciğer karsinomunun (KHDAK) doğru tanısı ve spesifik histolojik tiplendirmesi için immünohistokimyasal ve moleküler testlere ihtiyaç vardır, bunun için de olabildiğince fazla doku örneği gereklidir **(22, 23)**.

Kılavuz önerilerine göre klinik yaklaşımda; biyopsi ve sitoloji örneklerinde KHDAK, mümkün olduğunca adenokarsinom (ADK) ve skuamöz hücreli karsinom (SHK) gibi daha spesifik bir tip olarak sınıflandırılmalı, "Küçük hücreli dışı akciğer karsinomu-spesifiye edilemeyen (KHDAK-NOS)" terimi mümkünse daha az ve sadece daha spesifik bir tanı mümkün olmadığında kullanılmalı, büyük hücreli karsinom terimi ise sadece rezeksiyon örneklerinde tanımlanmalıdır. Ayrıca "Skuamöz hücreli olmayan karsinom" terimi klinisyenler tarafından, skuamöz dışı çeşitli histolojik tipler içeren ve benzer şekilde tedavi edilebilecek hasta gruplarını tanımlamak için kullanılmalıdır. Patolojik olarak; morfolojik skuamöz hücre paternleri ya da adenokarsinom paternleri açıkça mevcut ise SHK ve ADK ayrımı yapılmalıdır. Morfolojik olarak skuamöz hücre paternleri mevcut değil ancak p40 (+) ise SHK tanısı konulmalı, morfolojik olarak adenokarsinom paternleri mevcut değil ancak TTF1 (+) ve/veya müsin (+) ise ADK tanısı konulmalıdır. Ayrıca hem TTF-1 hem de p40 (-) olgularda müsin (+) olması adenokarsinom tanısını desteklemektedir **(24)**. KHDAK ayrıca epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR), anaplastik lenfoma kinaz (ALK), Kirsten rat sarcoma virusü (KRAS) ve BRAF gibi genlerdeki mutasyonlara göre de sınıflandırılabilir **(25)**. Fakat bu mutasyonlar çoğunlukla ADK ile ilişkilidir. Örneğin sigara içmeyen gençlerde ve periferik yerleşimli ADK'larda EGFR ya da ALK mutasyonları izlenirken, daha paramediastinal yerleşimli ADK'larda KRAS mutasyonu daha çok görülmektedir.

Diğer yandan özellikle KHDAK'unda gen mutasyonlarının saptanması, hedefle yönelik tedaviler için kilit rol oynamaktadır. Ancak histopatolojik tanımlama ve gen mutasyonlarının tespiti için invaziv yöntemler kullanılmakla birlikte tümörün moleküler heterojenliği nedeniyle biyopsi örnekleri tüm lezyon hakkında bilgi verememektedir.

2.2.3.1. Adenokarsinom (ADK)

Akciğer kanserinin yaklaşık %35-40'ı ile en yaygın histolojik tipi olan ADK; küçük hücre dışı akciğer karsinomları (KHDAK) altında gruplanır. ADK, glandüler doku farklılaşması ya da müsin üretimini farklı patern ve farklılaşma derecelerinde ekspres eder **(26)**.

ADK'lar sıklıkla periferik ve subplevral yerleşim göstermekle birlikte bazen santral veya endobronşial tümör ya da lobar konsolidasyon paterni olarak da karşımıza çıkabilir. Özellikle genç ve sigara içmeyen kadınlarda yeni orta çıkan periferik yerleşimli malign görünümlü nodülün ADK olma olasılığı, diğer KHDAK tiplerine göre daha yüksektir. ADK'lar ayrıca yavaş büyüme özelliği ile diğer histolojik tiplere kıyasla daha küçük boyutlarda tanı alma eğilimindedir. Ancak erken evrelerde dahi metastaz yapabilen bir tümör grubudur.

Preinvaziv ADK lezyonlarından olan atipik adenomatöz hiperplazi; atipik tip II pnömositlerin ve/veya Clara hücrelerinin fokal proliferasyonu ile prezente olurken in situ ADK'da; stromal, vasküler ve plevral invazyon ya da nekroz yoktur. Minimal invaziv ADK; ≤ 3 cm lokalize tümör ve ≤ 5 mm stromal invazyon ile karşımıza çıkar ancak bu alt tipte nekroz ya da lenfatik, vasküler ve plevral invazyon görülmez. Lenfatik, vasküler, plevral invazyon ve nekroz mevcut ise ya da >5 mm stromal

invazyonun görülürse bu alt tip, invaziv ADK olarak sınıflanır. ADK'lar ayrıca subsolid nodül ile karşımıza çıkabilir ve histolojik olarak buzlu cam dansitesi, lepidik büyüme paternine karşılık gelir iken solid komponent invaziv paterne karşılık gelmektedir **(26)**.

2.2.3.2. Skuamöz Hücreli Karsinom (SHK)

Akciğer kanserinin yaklaşık %30-35'ini oluşturan SHK, ADK'dan sonra 2. en sık görülen histolojik tiptir ve SHK'un ADK'dan ayrımı, sitotoksik ve biyolojik ajanlara yanıt farklı olacağından hayati önem taşımaktadır **(27)**.

Genellikle santral yerleşim ve intraluminal obstrüksiyona neden olarak akciğer kollapsına ve/veya obstrüktif pnömoniye yol açarlar. Daha az görülen periferik yerleşimde de benzer mekanizma ile mukosel gibi obstrüktif değişiklikler görülebilir. Ayrıca tümörlerde, desmoplastik reaksiyona veya infiltratif büyümeye bağlı düzensiz sınır görülebilir **(28)**. Santral yerleşimde genellikle ileri evrede tanı alırlar ve tanı aldıklarında genelde hiler ve mediastinal yapılara invazyon vardır. Ancak uzak organ metastazı diğer histolojik tiplere kıyasla daha az görülür.

Primer SHK'da tümöral nekroza sekonder görülen kavitasyon sık bir bulgu olup genellikle kalın ve düzensiz duvarlı olma eğilimindedirler. Ancak bu görünümle metastatik SHK'da da karşılaşılabılır. Ayrıca SHK'da santral skar da izlenebilir **(27)**.

2.2.3.3. Büyük Hücreli Karsinom (BHK)

Akciğer kanserinin yaklaşık %10'unu oluşturan BHK; mikroskopik olarak büyük çekirdekler ve/veya çekirdekçiklerle karakterize olduğundan büyük hücreli karsinom denilmiştir ve diferansiye olmamış malign epitelyal tümör grubunu oluşturur. Yani bu tümörler küçük hücreli karsinomun, glandüler veya skuamöz diferansiasyonun ayırt edici özelliklerinden yoksundur ve yalnızca rezeksiyonla teşhis edilen histolojik tiplerinden biridir **(29)**.

Sigara ile ilişkili, genellikle periferik yerleşimli ve genellikle 4 cm'den büyük kitle ile prezente olurlar **(29)**. Genelde hızlı bir şekilde büyüyen, ayrıca mediasten ve beyne erken metastaz yapma eğilimde olan tümörlerdir **(30)**.

2.2.3.4. Küçük Hücreli Akciğer Kanseri (KHAK)

Akciğer kanserinin yaklaşık %15-20'sini oluşturan KHAK; prezentasyonu, görüntüleme bulguları, tedavi ve prognozunun farklı olması ile KHDAK tiplerinden ayrılır. Ayrıca KHAK; nekroza, superior vena kava infiltrasyonu ve/veya obstrüksiyonuna ve paraneoplastik sendromlara en sık neden olan akciğer kanseri alt tipidir. Hızlı büyüyen, yaygın metastaz yapan, kemoterapi ve radyoterapiye iyi yanıt vermesine rağmen kötü prognozlu ve genellikle rezeke edilemeyen akciğer kanseri alt tipidir **(31)**. Hastaların yaklaşık sadece %5'i potansiyel olarak kütatif evrede (Ia, Ib veya IIa) tanı alırken, geriye kalan büyük çoğunluk ise agresif kemoradyoterapi ya da daha az sıklıkla lobektomi ve mediastinal lenf nodu diseksiyonu ile tedavi edilir **(32)**.

Küçük hücreli akciğer kanserlerinin yaklaşık %90'ı, genellikle bir lobe bronşa veya ana bronşa bitişik olarak santral yerleşimlidir **(33)**. Bu nedenle mediastinal genişleme gösteren hiler/perihiler kitle olarak görülebilirler ancak bazen primer kitle seçilemez. Hatta çok sayıda büyümüş mediastinal lenf nodu nedeniyle lenfoma ile karışabilir.

Spesifik bir belirteç olmamakla birlikte LDH seviyeleri yüksek olan hastalarda genel sağkalım daha düşüktür **(34)**.

KHAK'de 'sınırlı hastalık' tedavisi kemoradyoterapi ile yapılmakta olup tek radyoterapi portuna sığan lezyonlar bu grupta yer almaktadır. Aksi durumlar ise 'yaygın hastalık' olarak sınıflanmakta ve sadece kemoterapi ile tedavi edilmektedir **(35)**.

2.2.4. Görüntüleme ve Tanı

Dijital radyografi, Bilgisayarlı Tomografi (BT), Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ve pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT) gibi tıbbi görüntülemelerdeki gelişmeler akciğer kanserinin morfolojik ve metabolik bulgularını daha iyi karakterize etmemizi sağlar iken bu görüntüleme yöntemlerine akciğer nodülleri ve/veya kitlelerinin saptanmasından evrelemeye ve tedavisi sonrası takibine kadar tüm aşamalarda başvurulmaktadır.

2.2.4.1. Dijital radyografi

Göğüs radyografisi, şüphe halinde ilk tercih edilen görüntüleme yöntemi olmakla birlikte akciğer kanseri alt tiplerini radyografik olarak ayırt etmek neredeyse imkansızdır.

Küçük akciğer kanseri lezyonları, görüntülenmesindeki zorluk ve lezyonun değerlendiren radyolog tarafından görülebilmesi nedeniyle radyografilerde genellikle saptanamaz. Saptanabilmesi için lezyon çapı en az 8-10 mm olmalıdır **(36)**. Lezyonun saptanabilmesi ayrıca tümörün periferik ve santral yerleşimlerine göre oluşturdukları bulgulara bağlıdır. Bu nedenle akciğer kanseri radyolojik açıdan periferik ve santral tip olmak üzere iki gruba ayrılarak incelenebilir. Periferik lezyonlar genellikle yuvarlak nodül ya da kitle şeklinde dansite olarak görülür iken santral lezyonda kitle kenarından akciğer dokusuna doğru fırçamsı uzantılar görülür **(37)**.

Santral lezyonlar, tümör ve lokal lenf nodu tutulumuna bağlı genişlemiş bir hilus olarak görülebilir. Ayrıca bir bronşun tıkanmasına bağlı olarak lobar kollaps da görülebilir ki hiler kitleye bağlı sağ üst lob kollapsı 'Golden S bulgusu' olarak bilinmektedir **(27)**. Erken dönemde ise tıkanma genellikle tam değildir. Bu durumda çek-valf mekanizmasına bağlı olarak distalde obstrüktif havalanma fazlalığı gelişir ve tutulan akciğer kesimini çok şişirerek mediasteni karşıya itebilir. Bu görünüme ise 'boğulmuş (drowned) akciğer' adı verilir **(37)**.

Hava-sıvı seviyesi ile karşımıza çıkan kavitasyon, büyük kitlelerde daha sık görülür. Genellikle ekzantrik yerleşimli, kalın duvarlı (>4 mm) ve iç kenarları nodülasyon gösteren kitlelerdir ve skuamöz hücreli karsinomlarda kavitasyon, diğer tümörlere göre daha sık görülür **(37)**.

Göğüs duvarı invazyonu, bitişik kostada hasar olmadıkça veya göğüs duvarına doğru büyüyen yumuşak doku görülmedikçe radyografilerde genellikle tanınmaz **(27)**.

Plevral efüzyonlar kötü prognozla ilişkili olmasına rağmen, tüm efüzyonlar malign tutulumla bağlı olmayıp venöz obstrüksiyon ya da parapnömonik efüzyon kaynaklıdır **(38)**.

2.2.4.2. Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Bilgisayarlı tomografi (BT), radyografik incelemede malignite lehine kuşkulu bulgular saptanan hastalarda akciğer tümörünü değerlendirmek için tercih edilen modalite olup histolojik alt tipler arasında morfolojik farklılıklar vardır.

Adenokarsinomlar (ADK) genellikle periferik yerleşimli ve iyi sınırlı, komşu plevrada çekintiye neden olabilen subplevral nodüller olarak karşımıza çıkar ancak lobule, spiküle veya kötü sınırlı lezyonlar olarak da görülebilir (39). Ayrıca BT ile tanımlanabilen buzlu cam dansitesinin lepidik büyüme paternine, solid komponentin ise invaziv büyüme paternine karışık geldiği histolojik olarak gösterilmiştir. İnvaziv müsinöz adenokarsinom alt tipi ise konsolidasyon, hava bronkogramları, multifokal subsolid nodül ve/veya kitleler dahil olmak üzere değişik görünüm paternine sahip olabilir (40).

Skvamöz hücreli karsinom (SHK), santral yerleşimli lezyonlar olarak daha sık izlenmekte olup radyolojik bulguları genellikle bronşial tıkanıklığa bağlı atelektazi ve obstrüksiyon sonrası pnömoni (28) iken daha az sıklıkla izlenen periferik yerleşimde ise kavitasyon daha sık görülmektedir ve tümör boyutu ile orantılı olarak tümörün nekrozuna sekonder ortaya çıkar. Kavite duvarı ise genellikle kalın ve düzensiz olma eğilimindedir (41).

Küçük hücreli akciğer karsinomu (KHAK) genellikle santral yerleşimli olup mediastinal yaygın lenf nodu tutulumu lenfoma ile benzer görünümde olabilir (31). Hem primer akciğer tümörü hem de mediastinal LAP ayrı ayrı görülebilse de bazen primer lezyon seçilemeden birleşik mediastinal LAP mevcut olabilir. Ayrıca yine santral yerleşimde bronşial invazyon derecesine göre bir lobda veya tüm akciğerde atelektaziye neden olabilir (33).

Komşu yapılara doğrudan invazyon sık bir bulgu olup hem kompresyon ve/veya tromboz ile hem de doğrudan invazyon ile superior vena cava obstrüksiyonunun en yaygın nedeni KHAK'dur (42). Bu tümörler genellikle hem nekroz hem de kanamanın yaygın olduğu bir kitle lezyonu olarak prezente olurken, nadiren soliter pulmoner nodül olarak ortaya çıkarlar (31) ve lezyon çevresinde ödem ya da hemorajiye bağlı buzlu cam dansitesi mevcut olabilir. Ayrıca KHAK'nin az rastlanılan bulguları arasında lenfanjitik yayılım, konsolidasyon ve hava bronkogramları mevcuttur (43).

2.2.4.3. FDG PET-BT

Glikoz, normal ve anormal hücreler için temel enerji kaynağı olmakla birlikte kanser hücrelerindeki neoanjiogenez ve artmış glikoliz (Warburg etkisi), glikoz alımında artışa neden olur. Bu nedenle de kanser hücreleri, artmış F-18 Deoksi-2-Floro-D-Glikoz (FDG) alımı ile PET-BT'de tespit edilebilmektedir. F-18 FDG, glikoz gibi başlangıçta heksokinaz tarafından fosforillenir ancak daha fazla metabolize edilemez ve hücre içinde hapsolür. Bu da malign hücrelerdeki artmış F-18 FDG tutulumunun PET-BT ile tespit edilmesini sağlar. Burada PET kamera 18F işaretli FDG dağılımı için yüksek hassasiyet sağlarken, bilgisayarlı tomografi (BT) ise hassas anatomik lokalizasyon ve atenüasyon düzeltilmesi sağladığından, PET-BT kombinasyonu çoğu maligniteyi değerlendirmek için en hassas modalite olmuştur (44). Ayrıca fonksiyonel değişiklikler, bilgisayarlı tomografi (BT) görüntülemeye morfolojik olarak belirgin hale gelmeden önce PET-BT görüntüleme ile tespit edebilir.

PET-BT günümüzde özellikle nodal ve uzak metastatik hastalığın değerlendirilmesi ile akciğer kanseri evrelemesinde önemli bir yöntemdir ancak beyin tutulumunda MRG daha duyarlı bir yöntemdir. Bu noktada dikkat edilmesi gereken birkaç husus vardır; adenokarsinoma in situ, düşük dereceli adenokarsinomlar ve minimal invaziv adenokarsinom sıklıkla PET-BT'de yanlış negatif sonuçlara neden olduğundan solid bileşeni 8 mm'den büyük olan subsolid nodüllerde PET-BT ile

değerlendirme önerilir. Ayrıca karsinoid gibi düşük dereceli malignitelerde de yanlış negatif sonuçlar görülebilir. Hastaların yaklaşık %15'inde ise PET-BT ile ölçülen total tümör hacmi, BT'dekinden daha küçük olup TNM evrelemesinin T bileşeni BT'de ölçülmeli ve patolojik evreleme tarafından güncellenmelidir. Ayrıca blooming artefaktı nedeniyle PET-BT'de toraks duvarı veya diyafragma invazyonunu değerlendirmek daha az güvenilirdir **(45)**. Özellikle tüberküloz ve granülomatöz enfeksiyonlar ile sarkoidoz gibi enflamatuvar durumlarda yanlış pozitif sonuçlar görülebilir. Ayrıca bu durumlardaki hipermetabolizma, yüksek dereceli maligniteler ile benzerlik gösterebilir **(46)**.

PET-BT; kemoterapi, radyasyon tedavisi veya kombine tedavilerde, tedaviye yanıtı değerlendirmek için anatomik kriterler yerine metabolik kriterlerin kullanılması ile önemli bir modalite haline gelmiştir. Bu bağlamda atelektaziden kaynaklanan anatomik değişiklikler ve inflamatuvar değişiklikler ile radyasyon sonrası fibrozis gibi durumlarda nüks yada rezidü lezyon değerlendirmek için BT'den daha başarılıdır. Ayrıca tedavi öncesi F-18 FDG'nin tümör tarafından tutulum derecesi, tedavi yanıtını tahmin etmede yararlı olup yüksek tutulum (artmış SUVmax) ile sağkalımın azaldığını gösterilmiştir **(47)**.

2.2.4.4. Perfüzyon BT ve MRG

Perfüzyon; dokunun birim zamandaki kanlanması olup tümörlerde, neoanjiogenez ile orantılı olarak artmış perfüzyon izlenir. Bu durum dinamik kontrastlı görüntüleme (DCE-Dynamic Contrast Enhanced) ile kontrast sonrası lezyonun kontrastlanma paterni ve sinyal-zaman eğrileri değerlendirilerek ortaya konur **(48)**. Kötü perfüze akciğer kanserlerinde, KT ve RT'ye yanıt daha düşük iken lenf nodu metastazı potansiyeli daha yüksektir **(49)**.

2.2.4.5. Biyopsi

Malign akciğer lezyonlarına onkolojik tedavilerin uygulanabilmesi için öncesinde histolojik ya da sitolojik tanıya gereksinim vardır ve bu da lezyonların örneklenmesi gerekliliğini ortaya çıkarmaktadır. Ayrıca hedefe yönelik tedavilerin uygulanabilmesi için gerekli olan moleküler testler de lezyonların örneklenmesini gerektirir. Akciğer lezyonlarının histolojik tanısı için en sık kullanılan yöntemler bronkoskopi ve görüntüleme eşliğinde yapılan transtorasik ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) ya da kalın iğne (tru cut) biyopsilerinden oluşan invaziv yöntemlerdir **(50)**. Bu aşamada daha santral yerleşimli lezyonların örneklenmesinde erişilebilirlik açısından fleksibl bronkoskopinin duyarlılığı yüksek iken periferik lezyonlarda duyarlılığı düşmektedir **(51)**. Periferik lezyonlarda ya da fleksibl bronkoskopi yapılamayan hastalarda ise transtorasik ince ya da kalın iğne biyopsileri, ultrason (USG) ve bilgisayarlı tomografi (BT) eşliğinde yapılabilir **(52)**. Kullanılacak görüntüleme yönteminin seçiminde ise bu yöntemlerin görüntü oluşturma özellikleri önem kazanmakta olup lezyon ile toraks duvarı arasında havalanan akciğer parankimi bulunmayan hastalarda USG kullanılabilir iken akciğer görüntülemeye en iyi modalite olan BT'de böyle bir kısıtlama yoktur. Ancak USG ile biyopsi yapmanın; eş zamanlı değerlendirme yapabilme, düşük maliyet ya da radyasyonun olmaması gibi avantajları vardır **(53)**. Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde sitolojik tanı güvenilir olmasına rağmen daha detaylı histolojik tipleme ve hedefe yönelik tedaviler için moleküler analiz yapmak gerekir **(54)**. Bu da bireyselleştirilmiş tedaviler için tru cut biyopsileri daha değerli kılmaktadır.

Doku tanısında en uygun yöntemin seçilmesi için genellikle göğüs hastalıkları uzmanı, girişimsel radyolog ve/veya göğüs cerrahisi ile birlikte değerlendirme gerekmektedir. Belirgin erken KHDAK olan ve cerrahiye aday hastalarda, tanı ve evreleme için önerilen yöntem torakotomi iken KHAK veya

metastatik KHDAK düşünölen hastalarda, mevcut olan en az invaziv yöntemle tanı konulmalıdır **(55)** (Tablo 2).

Metodlar	Yorumlar
Erişilebilir metastaz ya da lenf nodunun biyopsisi	Ele gelen lenf nodlarının varlığında kullanılır
Konvansiyonel bronkoskopi fırçaları ve yıkamalar	Santral yerleşimli lezyonlar için yüksek sensitivite, periferik lezyonlar için ise daha düşük sensitivite
Bilgisayarlı tomografi eşliğinde transtorasik iğne biyopsisi	Bilgisayarlı tomografide görölebilen periferik lezyonlar için yüksek sensitivite, küçük lezyonlar için ise daha düşük sensitivite
Transbronşiyal iğne aspirasyonu	Santral lezyonlar için endikedir
Elektromanyetik navigasyon bronkoskopi	Periferik lezyonların bronkoskopisi için geliştirilmiş tanısal tetkik
Endobronşiyal ultrason eşliğinde transbronşiyal iğne aspirasyonu	Paratrakeal, subkarinal ve perihiler lenf nodları için yüksek sensitivite, periferik lezyonlar için ise daha düşük sensitivite
Plevral biyopsi	Plevral sıvı sitoloji bulguları negatif ise kullanılır
Sputum sitolojisi	Santral lezyonlar için endike noninvaziv yöntem, bulgular negatif ise takip test gerekir
Plevral sıvı sitolojisi (torasentez)	Ultrason rehberliği verimi artırır iken pnömotoraks riskini azaltır
Video destekli göğüs cerrahisi	Küçük, tek ve yüksek riskli nodül için kullanılır

Tablo 2: Akciğer kanserinde tanı ve evreleme için kullanılan metodlar

2.2.5.Evreleme

Akciğer kanserinde, histolojik tipe yönelik uygun tedavi dışında hastaların sağkalımını belirleyen diğer bir önemli nokta da evrelemedir ve ilk tanı anındaki evre, sağkalımın en önemli belirteçidir **(56)**.

Küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) için VALSG'ın (The Veterans Administration Lung Study Group) iki aşamalı evreleme sistemi 1950'lerin sonlarından beri klinik evrelemede kullanılmakta **(57)** olup 1989 yılında IASLC (International Association for the Study of Lung Cancer) tarafından modifiye edilmiş şekline göre aynı taraf hemitoraks ve bölgesel lenf nodları 'sınırlı hastalık' iken bu sınırların dışı 'yaygın hastalık' olarak sınıflandırılır. Ancak çoğu klinisyen ve klinik çalışmada

kontralateral mediastinal lenf nodu tutulumu 'sınırlı hastalık' olarak kabul edilirken kontralateral supraklaviküler ve hiler lenf nodu tutulumunun sınıflandırması genellikle bu alanların radyoterapi portuna dahil edilebilme becerisine göre belirlenir. 2013'ten beri ise KHAK evrelemesi, KHDAK gibi 2017 yılında en güncel hali yayınlanan IASLC (International Association for the Study of Lung Cancer) 8. TNM versiyonuna göre yapılmaktadır **(31)**.

2.2.5.1. T Faktörü

T faktörü, primer tümörün özelliklerini tanımlamakta olup tümörün boyutu, komşuluk ve invazyon özellikleri ile tümör ilişkili nodüller gibi bulgular dikkate alınır **(58)**.

Tümörün boyutu, solid olsun ya da olmasın en büyük tümör boyutunu gösteren görüntüde (aksiyel, koronal ya da sagittal düzlemde) ölçülmesi önerilir. Subsolid lezyonların hem en büyük ortalama çapları hem de solid komponentin en büyük çapının ölçülmesi gerekir ancak evreleme için yalnızca solid komponentin en büyük çapı kullanılır ve bu çap mediastinal pencereden ziyade bir akciğer parankim penceresi ya da ara pencerede ölçülmelidir **(59)**.

Postobstrüktif periferik atelektazi ya da konsolidasyona neden olan santral tümörlerde ise doğru T evrelemesinde ve radyasyon tedavisi için doğru boyut ölçümünde FDG PET-CT yararlıdır **(60)**.

T faktörü	
Tx	Primer tümörün değerlendirilemediği, Balgam veya bronşiyal yıkama sıvısında malign hücrelerin gösterildiği ancak tümörün bronkoskopi veya görüntüleme yöntemleri ile saptanamadığı durumlar
T0	Primer tümör kanıtı yok
Tis	Karsinoma in situ *1
T1	Ana bronş tutulumu olmadan akciğer veya visseral plevra ile çevrili, en geniş çapı ≤ 3 cm, bronkoskopik olarak lob bronşundan daha proksimalde invazyon bulgusu olmayan tümör *2 <ul style="list-style-type: none"> • T1mi - Minimal invaziv adenokarsinom *3 • T1a - Tümörün en geniş çapı ≤ 1 cm *2 • T1b - Tümörün en geniş çapı > 1 cm, ≤ 2 cm • T1c - Tümörün en geniş çapı > 2 cm, ≤ 3 cm
T2	Tümörün en geniş çapı > 3 cm, ≤ 5 cm veya aşağıdaki özelliklerden en az birine sahip olan tümör *4 *Karinayı invaze etmeden, karinaya uzaklığına bakılmaksızın ana bronşu tutan tümör, *Visseral plevra invazyonu, *Hiler bölgeye uzanan atelektazi veya obstrüktif pnömoni (kısmi veya total atelektazi/pnömoni), <ul style="list-style-type: none"> • T2a - Tümörün en geniş çapı > 3 cm, ≤ 4 cm • T2b - Tümörün en geniş çapı > 4 cm, ≤ 5 cm
T3	Primer tümörle aynı lobda metastatik nodül/ nodüller

	Tümörün en geniş çapı >5 cm, ≤7 cm veya aşağıdaki yapılardan birine direkt invazyon varlığı: *Göğüs duvarı (süperior sulkus tümörleri dahil), frenik sinir, parietal perikard
T4	Tümörün en geniş çapı >7 cm veya aşağıdaki yapılardan birine invazyon varlığı: *Diyafagma, mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren laringeal sinir, özefagus, vertebra korpusu, karina, *Primer tümörle aynı akciğerde fakat farklı lobda nodül ya da nodüller,

Tablo 3: Akciğer kanser evreleme sisteminde “T” faktörü

(1*Tis adenokarsinoma in situ ve skuamöz hücreli karsinoma in situyu kapsar

2*Ana bronşun proksimaline uzanan ve bronşiyal duvara sınırlı invazyon gösteren herhangi bir büyüklükteki yüzeysel tümör yayımı da T1a olarak sınıflandırılır

3*Soliter adenokarsinom (3 cm'den daha büyük boyutta olmayan), lepidik baskın paternli ve herhangi bir odakta 5 mm'den daha büyük boyutta invazyona sahip olmayan

4*Bu özellikleri ile T2 tümör; eğer ≤4 cm veya büyüklüğü belirlenemiyor ise T2a; eğer >4 cm fakat ≤5 cm ise T2b olarak sınıflandırılır) **(61)**.

2.2.5.2. N Faktörü

N faktörü, lenf nodu tutulum durumunu değerlendirmekte olup bunun için FDG PET-BT önemli bir rol oynar. Kan havuzundan daha yüksek FDG tutulumu şüpheli iken karaciğerden daha yüksek tutulum ise nodal metastazlar için oldukça değerlidir. Hastalığın en yüksek patolojik evresini doğrulamak için FDG tutan lenf nodunun endobronşiyal biyopsisi önerilir **(62)**.

N faktörü	
Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	İpsilateral peribronşiyal ve/veya ipsilateral hiler lenf nodlarına ve/veya intrapulmoner lenf nodlarına metastaz veya direkt invazyon
N2	İpsilateral mediastinal ve/veya subkarinal lenf noduna metastaz
N3	Kontralateral mediastinal, kontralateral hiler, ipsilateral ya da kontralateral skalen veya supraklaviküler lenf nodlarına metastaz

Tablo 4: Akciğer kanser evreleme sisteminde “N” faktörü **(61)**.

2.2.5.3. M Faktörü

M faktörü, toraks dışı uzak organ tutulumunu ifade eder. 8. TNM evrelemesi için yapılan değerlendirmede, tek uzak organda tek metastazı olan hastaların prognozunun tek veya çok organda multipl metastazı olan hastalara göre daha iyi olduğu görülerek sınıflama yapılmıştır (63). Bu nedenle de radyoloji raporunda metastatik lezyonların sayısı, en büyük çapı ve tutulan organların sayısı belirtilmelidir (59).

FDG PET-BT diğer yöntemlere göre kemik metastazlarının tanısında daha değerli olduğundan evreleme amacıyla kemik sintigrafisi önerilmemektedir. Adrenal bez, metastatik tutulumun olduğu tek bölge olduğunda ise yanlış pozitiflik riski göz önüne alınarak histolojik tanı önerilir (62).

M faktörü	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var <ul style="list-style-type: none">• M1a - Karşı akciğerde metastatik nodül/nodüller, plevral veya perikardiyal metastatik nodüller veya malign plevral veya perikardiyal efüzyon*1• M1b - Tek bir ekstratorasik organda, tek metastaz*2• M1c - Bir veya birden çok organda multipl ekstratorasik metastaz

Tablo 5: Akciğer kanser evreleme sisteminde "M" faktörü

(1*Akciğer kanseriyle birlikte olan plevral-perikardiyal efüzyonlar genellikle tümöre bağlı gelişir. Ancak bazen patolojik incelemelerde plevral-perikardiyal sıvıda tümör görülmemektedir. Bu bulguların varlığında klinik değerlendirme efüzyonun tümörle ilgili olmadığını düşündürüyorsa efüzyon evreleme belirleyicisi olarak kullanılmamalıdır

2*Bu durum bölgesel olmayan tek bir uzak lenf bezi metastazını da kapsamaktadır (61).

Evre grupları	
Evre 0	TNM: Tis, N0, M0
Evre 1a	TNM: T1, N0, M0 <ul style="list-style-type: none">• 5 yıllık sağkalım: %92'ye kadar
Evre 1b	TNM: T2a, N0, M0 <ul style="list-style-type: none">• 5 yıllık sağkalım: yaklaşık %68
Evre 2a	TNM: T2b, N0, M0 <ul style="list-style-type: none">• 5 yıllık sağkalım: yaklaşık %60
Evre 2b	TNM: T1/T2, N1, M0 veya T3, N0, M0 <ul style="list-style-type: none">• 5 yıllık sağkalım: yaklaşık %53
Evre 3a	TNM: T1/T2, N2, M0 veya T3/T4, N1, M0 veya T4, N0, M0

	<ul style="list-style-type: none"> 5 yıllık sağkalım: yaklaşık %36
Evre 3b	TNM: T1/T2, N3, M0 veya T3/T4, N2, M0 <ul style="list-style-type: none"> 5 yıllık sağkalım: %26
Evre 3c	TNM: T3/T4, N3, M0 <ul style="list-style-type: none"> 5 yıllık sağkalım: %13
Evre 4a	TNM eşdeğeri: M1a/M1b ile herhangi bir T, herhangi bir N <ul style="list-style-type: none"> 5 yıllık sağkalım: %10
Evre 4b	TNM eşdeğeri: M1c ile herhangi bir T, herhangi bir N <ul style="list-style-type: none"> 5 yıllık sağkalım: %0

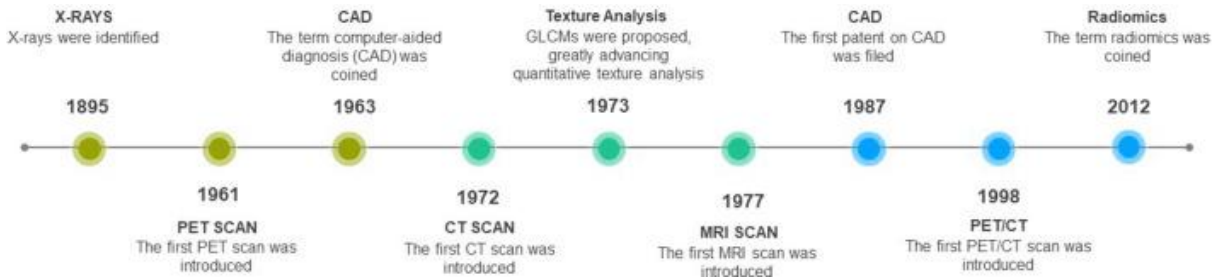
Tablo 6: Akciğer kanseri evre grupları (60).

2.3. RADIOMICS ve MAKİNE ÖĞRENMESİ

Dokuyu daha iyi tanımlamak için dijital veriler içerisindeki bilgilerin matematiksel analizi olarak adlandırılan doku analizi ilk olarak 1948'de Claude Shannon tarafından geliştirilmiştir (64). Yöntem daha sonra özellikle Haralick ve Galloway tarafından, veriler üzerindeki gri seviyeli matris dağılımını değerlendirecek şekilde genişletilmiştir (65, 66) ve tıbbi alanda ilk defa 1970'li yıllarda uygulanmıştır (67). Yöntemin Radiomics ismiyle ilk defa kullanılması ise 2012 yılında olmuş ve 'gelişmiş özellik analizi ile tıbbi görüntülerden daha fazla bilgi çıkarımı' olarak tanımlanmıştır (68).

Doku görüntülemesindeki gri seviye matris dağılımının analizine ek olarak gelişen bilgisayar teknolojisi ile birlikte, şekil tabanlı özellikler de analiz edilebilmiş ve bu durum Radiomics adı verilen yeni bir araştırma alanının gelişmesine yol açmıştır (69). Radiomics terimi, radyolojiye atıfta bulunan "radio-" kelimesinden gelir iken "-omics" soneki, ilk kez insan genetiğinin haritasını belirtmek için kullanılan "genomics" teriminden gelir (70). DNA (genomic), RNA (transcriptomic), proteinler (proteomic) ve metabolitler (metabolomic) gibi biyolojik moleküllerin ayrıntılı karakterizasyonunu tanımlamak için kullanılan "-omic" soneki artık karmaşık yüksek boyutlu veriler üreten diğer tıbbi araştırma alanlarında da kullanılmaktadır (71).

Radiomics şu anda, anatomik/moleküler görüntülerden büyük niceliksel bilgilerin çıkarılması ile elde edilen verilerin biyolojik bilgiler ve klinik son noktalarla ilişkilendirilmesi sürecini tanımlamaktadır.

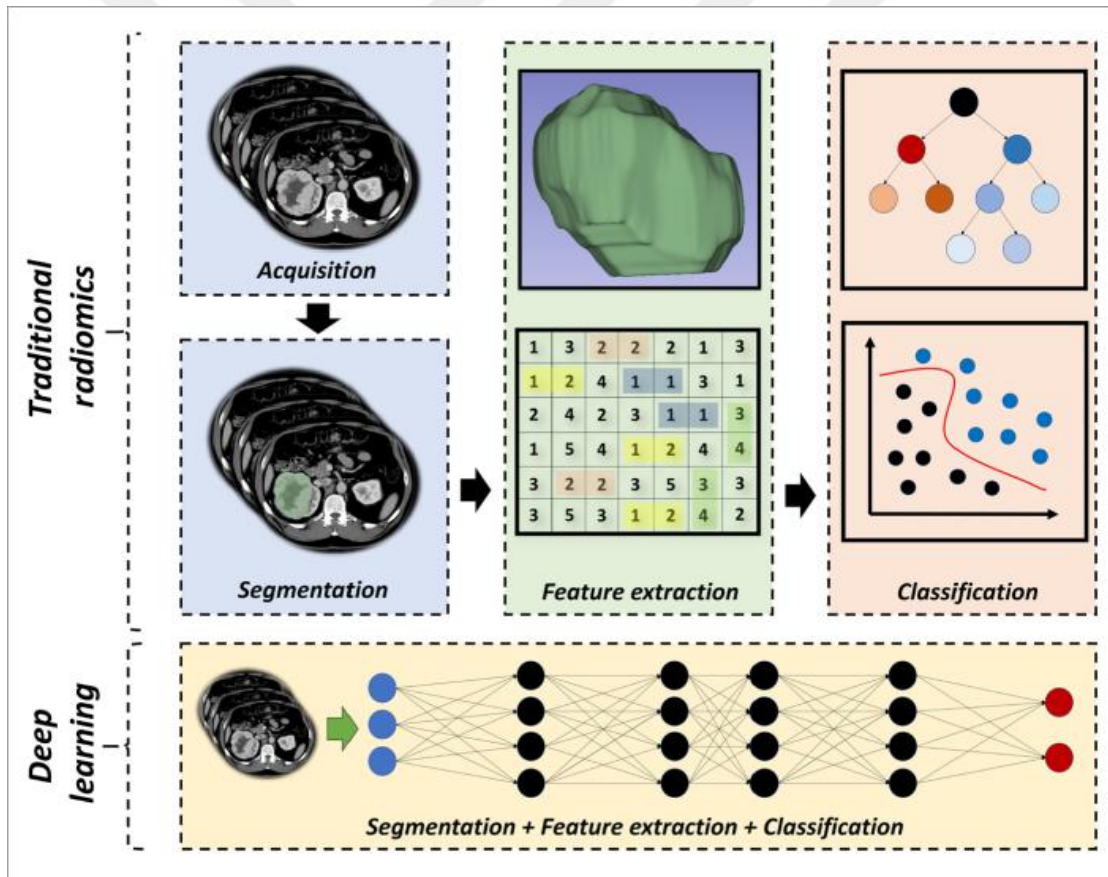


Şekil 4: Tıbbi görüntülemeadaki önemli gelişmelerin tarihçesi (CAD, bilgisayar destekli teşhis; GLCM, gri düzey birlikte oluşum matris; PET, pozitron emisyon tomografisi) (72).

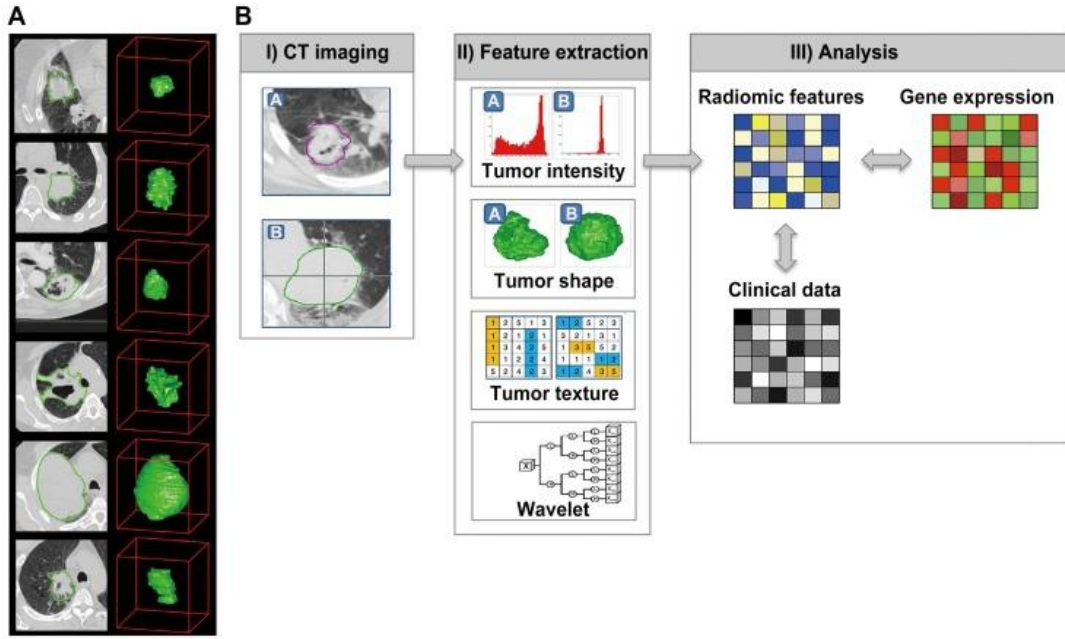
Röntgen, Bilgisayarlı Tomografi (BT), Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG), Nükleer Tıp, Pozitron Emisyon Tomografi (PET) ve Ultrason (US) gibi radyolojik görüntülerin her biri, klinisyenin gözüyle görebildiğinden çok daha fazla "gizli" bilgi içermektedir. Radiomics de nicel görüntü analizleri yoluyla, dijital görüntülerin matematiksel yüksek boyutlu verilere dönüştürülmesini ve görüntülerin altında yatan patofizyolojik bilgilerin saptanabilmesini sağlar (69).

Radiomics, birçok alanda uygulanabilmesine rağmen, Ulusal Kanser Enstitüsü (NCI), Kantitatif Görüntüleme Ağı (QIN) ve NCI Kanser Görüntüleme Programı desteği ile özellikle onkoloji alanında geliştirilmiş olup tümör fenotipi, mikro ortamı ve agresivitesi hakkında, prognoz değerlendirmede ve tedaviye yanıtının izlenmesinde potansiyel biyobelirteç olarak kullanılabilir (69). Bu da tümörlerin biyopsi yoluyla kısmen örneklenmesine kıyasla tanı aşamasından tedavi yanıtına kadarki tüm aşamalarda heterojenitenin kısmen değil tamamen değerlendirilmesi hususunda Radiomics'in daha değerli olabileceğini düşündürmektedir.

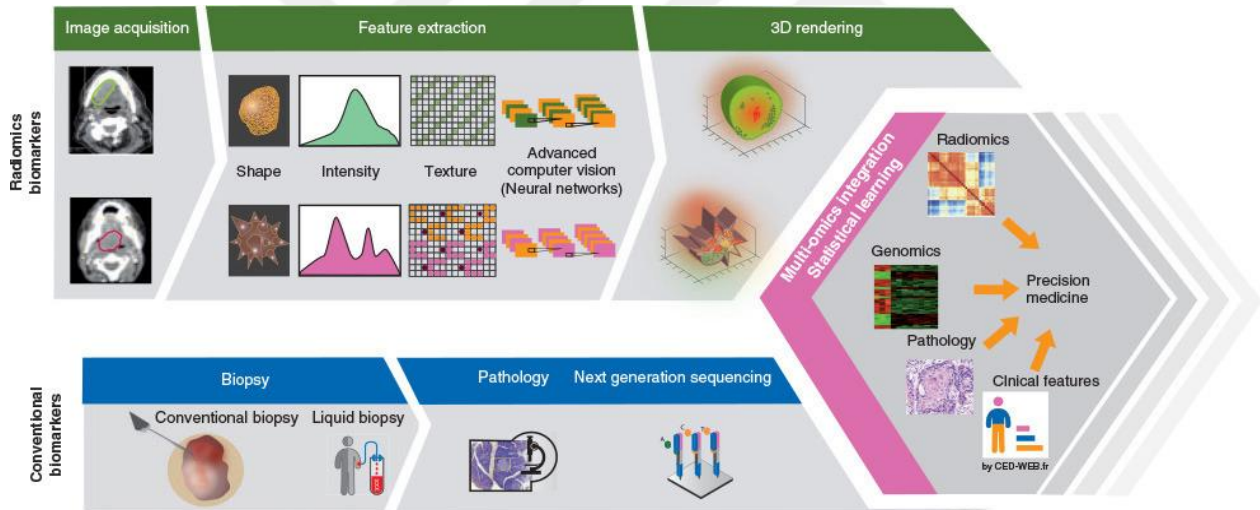
Radiomics; (1) görüntülerin elde edilmesi, (2) ön işleme ve segmentasyon (bilgisayar destekli kontur belirleme), (3) özelliklerin çıkarılması, (4) öznelik seçimi, (5) sınıflandırma algoritmaları ve makine öğreniminden oluşan farklı aşamaları içermektedir (69).



Şekil 5: Geleneksel ve derin öğrenme ile Radiomics'in şematik gösterimi (73).



Şekil 6: (a) Akciğer kanserli hastaların örnek BT görüntüleri, (b) Radiomic analiz stratejisi (74).



Şekil 7: Ana adımları gösteren radiomic boru hattı

Görüntü elde etme ve segmentasyon, özellik çıkarma, üç boyutlu (3B) oluşturma ve istatistiksel öğrenmeden oluşmaktadır. Unutulmaması gereken önemli nokta, radiomic verilerin hassas tıbbi geliştirmek için klinik, patolojik ve genomik verilerle entegre edilmesi gerektiğidir (75).


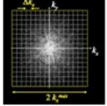
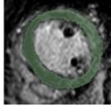

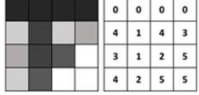
2.3.1. Görüntülerin elde edilmesi

Görüntülerin elde edilmesi, işlemin ilk basamağıdır ve ilk olarak BT'de (68) uygulanmış olup daha sonra MRG, PET ve US görüntüleri de bunun için kullanılmıştır. Bu noktadaki en büyük sorun görüntülerin farklı hastanelerde farklı parametreler, farklı protokoller ya da farklı rekonstrüksiyon algoritmaları ile elde ediliyor olmasıdır. Bu da sonuçlar üzerinde tutarsızlığa neden olabilir (76).

Farklı modaliteler ve farklı görüntüleme parametrelerinin Radiomics sonucu üzerine etkisini araştıran birçok çalışmaya göre; radiomic verilerin yeniden üretilebilirlik ve karşılaştırılabilirliği için görüntüleme protokollerindeki farklılıklara dikkat edilmeli ve optimum parametreler sağlanmalıdır (69, 77).

Bu farklı elde etme ve görüntü işleme tekniklerinin kullanılması görsel değerlendirmede çok dikkate alınmamaktadır ancak Radiomics, piksel/voksel düzeyinde bir işlem olduğundan bu durum büyük bir etki yaratabilir ve doku sınıflandırmasını etkileyebilir. Bu nedenle de bu durumun radiomic analizlerde tutarsızlıklara neden olması Radiomics'in en büyük sorunlarından biri olarak karşımıza çıkmaktadır (78, 79).

Değerlendirilecek görüntülerin benzer protokoller ve kesit kalınlıkları ile elde edilmiş olması önemlidir ancak gerçekçi olmak gerekirse tüm görüntülerin tek tip hale getirilmesi pek de mümkün değildir ve bu problemleri en aza indirebilmek için bazı ön işleme yöntemleri kullanılabilir.

	Robustness	Reproducibility	Classification performance		
	Image acquisition	Reconstruction	Segmentation	Post-processing	Feature extraction
					
MRI	<ul style="list-style-type: none"> Field strength Sequence design Matrix size (acquired) Field of view Slice thickness Acceleration techniques Vendor Contrast timing Movement 	<ul style="list-style-type: none"> Matrix size (reconstructed) Reconstruction technique 	<ul style="list-style-type: none"> Manual 2D Manual 3D Semi-automated 2D Semi-automated 3D Automated 2D Automated 3D Size of the ROI 	<ul style="list-style-type: none"> Image interpolation ('resampling' / 'rescaling') <ul style="list-style-type: none"> Grid alignment Pixel sizing Intensity discretisation ('rebinning') Normalisation 	<ul style="list-style-type: none"> Mathematical formula Post-processing platform
CT	<ul style="list-style-type: none"> Tube voltage Miliamperage Pitch Field of view / pixel spacing Slice thickness Acquisition mode Vendor Contrast timing Movement 	<ul style="list-style-type: none"> Reconstruction matrix Slice thickness Reconstruction kernel Reconstruction technique 	<ul style="list-style-type: none"> Manual 2D Manual 3D Semi-automated 2D Semi-automated 3D Automated 2D Automated 3D Size of the ROI 	<ul style="list-style-type: none"> Image interpolation ('resampling' / 'rescaling') <ul style="list-style-type: none"> Grid alignment Pixel sizing Intensity discretisation ('rebinning') Normalisation 	<ul style="list-style-type: none"> Mathematical formula Post-processing platform
PET	<ul style="list-style-type: none"> Field of view / pixel spacing Slice thickness Injected activity Acquisition time Scan timing Duty cycle Vendor Movement 	<ul style="list-style-type: none"> Reconstruction matrix Slice thickness Reconstruction technique (algorithm, PSF, FOV, subsets, iterations, FWHM) Attenuation correction 	<ul style="list-style-type: none"> Manual 2D Manual 3D Semi-automated 2D Semi-automated 3D Automated 2D Automated 3D Size of the ROI 	<ul style="list-style-type: none"> Image interpolation ('resampling' / 'rescaling') <ul style="list-style-type: none"> Grid alignment Pixel sizing Intensity discretisation ('rebinning') Normalisation 	<ul style="list-style-type: none"> Mathematical formula Post-processing platform

Şekil 8: Radiomic kararlılığı etkileyen faktörler

Radiomic iş akışının her adımındaki teknik faktörlerin özeti, potansiyel olarak radiomic özellik sağlamlığını, tekrar üretilebilirliğini ve sınıflandırma performansını azaltır (80).

2.3.2.Ön işleme ve Segmentasyon

Radiomics'den elde edilen veriler, segmente edilecek görüntülerin birbiri ile standardize olmasından etkilenmekte olup BT görüntülerinde; piksel/voksellerin boyutu ile gri seviye dağılım ve aralığı bunu etkileyen parametreler iken MR görüntülerinde ayrıca sinyal intensite düzensizliği çözülmesi gereken bir diğer sorundur. Çalışmanın standardizasyonu için bu sorunları çözebilecek piksellerin

yeniden örneklenmesi (pixel resampling) ve yanlılık alanı düzeltme (bias field correction) algoritmaları kullanılmalıdır **(73)**. Bunun için; 'linear', 'nearest neighbor', 'cubic B-spline' ya da 'high-resolution cubic spline' gibi piksel yeniden örneklemede kullanılan enterpolasyon yöntemleri geliştirilmiş olup bu yöntemlerle izotropik voksellere yeniden örnekleme yapılabilir. Bu algoritmalar; 'linear' ve 'nearest neighbor' yöntemlerine kıyasla diğer yöntemler görüntü kalitesi iyileştirmede daha başarılıdır **(81)**. Değerlendirmenin izotropik vokseller ile standardize edilmesi özellikle ikinci ve daha yüksek düzey Radiomic özellikler için önemlidir **(82)**. Ayrıca sinyal yoğunluğu düzensizliğini önlemek için 'N3 ve N4 bias correction' algoritmaları **(83)** ve gri seviye değerlerinin normalizasyonu için ± 3 sigma normalizasyonu **(84)** MRG ile yapılan Radiomics'lerde görüntüleme protokolü ve sinyal düzensizliklerinin standardize edilmesinde en sık önerilen ön işleme yöntemleridir.

Segmentasyon öncesinde lezyon kenarları veya farklı gri seviyeleri vurgulamak ve daha geniş bir biyolojik bağını yelpazesi ile ilişkilendirmek için görüntüleri filtrelemek, doku özelliklerini hesaplamadan önce kullanılabilir. Ancak bu yöntem radiomic parametreleri ve sonuçlarını etkileyebileceği için dikkatli olunmalıdır **(9)**.

Filtrelemedeki temel fikir, orijinal görüntülerin doğrusal ya da doğrusal olmayan dönüştürme yöntemleri sonrası istatistiksel analizin yapılmasıdır. Birçok tanımlanmış ve üzerinde çalışılmış ön işleme filtresi mevcut olup bunlar, gürültüyü azaltarak farklı tarayıcıları standardize etme **(85)** ve gözlemciler arası uyumu sağlama **(86)** yani verilerin tekrarlanabilirliği ve genellenebilirliği açısından değerlidir. Bunlardan Gauss filtresi, mean filtresi ve medyan filtresi gibi geleneksel filtreleme yöntemleri, daha fazla kenar bulanıklığı ile ayrıntı kaybına neden olabilirler ancak anizotropik difüzyon filtreleme yöntemleri, görüntüyü yumuşatma ve bölgeler arası kenarları koruma gibi özellikleri ile bu sorunu çözebilir **(87)**. Standart izotropik difüzyon yöntemleri kenar bulanıklığına neden olurken, anizotropik difüzyon yöntemleri, özellikle kenarları korumak için formüle edilmiştir. Bu noktada dikkat edilecek birkaç parametre mevcuttur. Genel bir kural olarak 'conductance (geçirgenlik)' değeri ne kadar düşük olursa, filtre kenarları o kadar güçlü bir şekilde korur iken 'iterations (tekrarlama)' ne kadar yüksek olursa, lezyon sınırlarında o kadar çok yumuşatma olur. Ayrıca Slicer'da görüntüler 3D'dir ve 0.625 'timeStep' en uygun değerlendirme için önerilen değerdir **(88)**.

Segmentasyon ise ilgilenilen lezyon ya da bölgenin (VOI) sınırlarının belirlenmesi işlemi olup özellikler, segmentlere ayrılan lezyona bağlı olarak çıkarıldığı için, segmentasyon yöntemleri, radiomic özelliklerin tekrarlanabilir ve güvenilir olması için önemli olan diğer basamaktır.

Segmentasyon için manuel, yarı otomatik ve otomatik yöntemler kullanılabilir ancak tümör segmentasyonu için altın standart yoktur **(89)**. Kullanılan yöntem ne olursa olsun, belirli zorluklar olacaktır. Birincisi, manuel segmentasyon oldukça zahmetli ve zaman alıcı olup işin uzmanı kişilerce yapılmalıdır. İkincisi, tümörler geometrik nesnelere çok farklı ve çok sayıda morfolojik varyasyona sahiptir. Üçüncüsü ise tümörün sınırları parsiyel volüm etkisi ile bulanık olabilir ve net seçilemeyebilir **(90)**. Ayrıca manuel segmentasyon, okuyucu içi ve okuyucular arası değişikliklere neden olduğundan Radiomics özelliklerin yeniden üretilebilirliğini kısıtlamaktadır. Bunu önlemek için de aktif kontur (yılan) yöntemleri, seviye belirleme (level set) yöntemleri, bölge tabanlı (region based) yöntemler, grafik tabanlı yöntemler ve derin öğrenmeye dayalı yöntemler gibi tanımlanan otomatik ve yarı otomatik yöntemler geliştirilmiştir **(73)**.

Segmentasyon yöntemlerini kıyaslayan bazı çalışmalar yapılmış olup örneğin Parmar ve ark.'nın yarı otomatik bir volümetrik segmentasyon algoritması ve manuel segmentasyon ile hesaplanan radiomic özellikleri kıyasladıkları bir çalışmada, yarı otomatik segmentasyonla üretilen radiomic özelliklerin, manuel segmentasyona kıyasla belirgin daha yüksek tekrarlanabilir ve güvenilir olduğunu bulmuşlardır **(91)**. Başka bir çalışmada 3D-Slicer programı ile CT/PET görüntüleri üzerinden yapılan manuel ve yarı otomatik segmentasyon ile patolojik görüntüler kıyaslandığında,

yarı otomatik yöntemle patolojik maksimum çap arasında daha fazla korelasyon sağlanırken, manuel segmentasyona kıyasla yarı otomatik segmentasyon yapmanın daha az kullanıcı bağımlı ve daha hızlı olduğu sonucuna varılmıştır **(92)**. Kontrastlı MRG ile yapılan başka bir çalışmada ise yarı otomatik segmentasyonun, manuel segmentasyona kıyasla gözlemciler arası değişkenlikte önemli ölçüde azalma sağlayabileceği sonucuna varılmış **(93)** olup bu çalışmalar, tutarlılık ve tekrarlanabilirlik açısından yarı otomatik segmentasyonun potansiyelini göstermiştir.

2.3.3.Özellik çıkarma

Dijital görüntülerden yüksek verimli özelliklerin kantitatif olarak çıkarıldığı Radiomics için en temel aşama olan özellik çıkarma aşamasında amaç bu özelliklerin gerçek klinik değerini ortaya koyabilmektir. Bu bağlamda özelliklerin gerçek potansiyeli henüz tam olarak bilinmemesine rağmen kanserlerin sınıflandırılması, prognozunun değerlendirilmesi ve tedavi takibinde faydalı olabileceği düşünülmektedir **(94)**.

Radiomic özellikler başlıca 'semantik' ve 'agnostik' olmak üzere ikiye ayrılır. Semantik özellikler; radyologlar tarafından lezyonları tanımlamak için kullanılan boyut, şekil, heterojenite ve lokasyon gibi morfolojik özellikleri ifade eden ve prognostik değere sahip olan BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System) ya da Lung-RADS (Lung Imaging Reporting and Data System) gibi birçok sınıflandırma sisteminde kullanılan özelliklerdir. Agnostik özellikler ise insan gözünün ayırt edemediği, görüntü uzayındaki gri seviye dağılımını ve birbiri ile ilişkisini matematiksel olarak değerlendiren kantitatif doku (texture) ve şekil (shape) parametrelerinden oluşan, ayrıca birinci ve daha yüksek düzeyli istatistikler olarak sınıflandırılan özelliklerdir **(69)**. Şekil özelliği; oval, yuvarlak ya da spiküle olarak sınıflandırılan semantik parametreler olarak kullanılmasının yanında, çap ölçümleri (min, max), hacim, yüzey/hacim oranı ve kompaktlık gibi türevleri ile de kullanılmaktadır. Ayrıca agnostik özellik olarak değerlendirilen şekil parametreleri, bazı çalışmalarında tedavi yanıtını değerlendirmede en fazla umut vaat eden özellikler olmuştur **(95, 96) (Tablo 7)**.

Semantik özellikler	Agnostik özellikler
Boyut	Histogram özellikleri
Şekil	Haralick textures
Lokasyon	Laws textures
Vaskülarite	Dalgacıklar
Spiküle kontur	Laplacian dönüşümler
Nekroz	Minkowski fonksiyonları
Parçalı ya da lepidik patern	Fraktal boyutlar

Tablo 7: Semantik ve agnostik özellikler

Özellik çıkarma yöntemleri ayrıca istatistiksel, filtreleme ve morfolojik özelliklerden oluşan başlıca üç kategoride de sınıflandırılabilir olup Radiomics için kullanılan istatistiksel yöntemler birinci düzey ve daha yüksek düzeyli olarak ikiye ayrılır **(97)**.

2.3.3.1. Birinci düzey (histogram) istatistiksel özellikler

Birinci düzey istatistikler, görüntüyü oluşturan piksel/voksellerin gri seviye dağılım aralığını ve frekansını değerlendirir ancak uzaysal dağılımları yani birbiriyle olan ilişkileri hakkında bilgi vermez. Bu özellikler; minimum, maksimum, ortalama, standart sapma, enerji, entropy, uniformity, kurtosis (basıklık), skewness (çarpıklık) değerleri gibi parametreleri içerir. Bu parametrelerden en sık kullanılan entropy; bir piksel için her bir gri seviye intensitesinde olabilmeye ihtimali olup heterojenitenin ölçüsü iken, uniformity; tüm piksellerin aynı gri seviye intensitesinde olma ihtimali, yani homojenitenin ölçüsüdür (69).

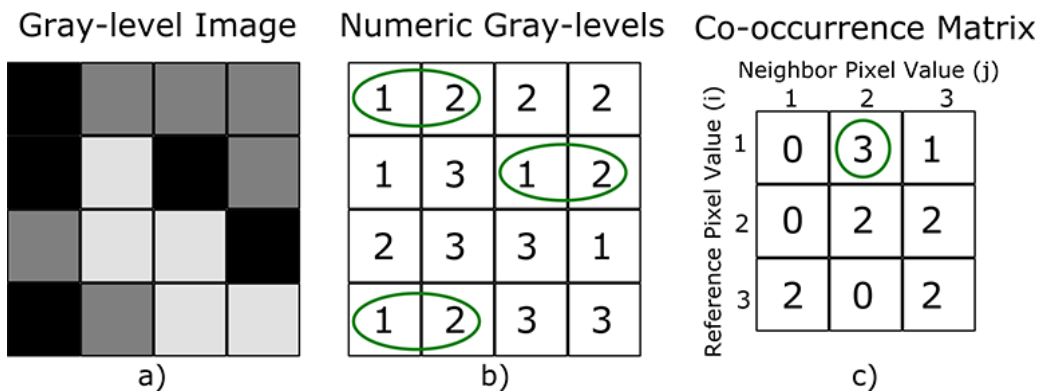
2.3.3.2. İkinci ve daha yüksek düzey (doku) istatistiksel özellikler

İkinci ve daha yüksek düzey istatistikler: Gray Level Co-occurrence Matrix (GLCM), Gray Level Run Length Matrix (GLRLM) ve Neighborhood Gray Level Difference Matrix (NGLDM) gibi görüntüdeki iki ya da daha fazla piksel/vokselin birbiriyle olan ilişkilerini ve ROI içerisindeki doku özelliklerini içerir (98). Bu özellikler tekstür analizi olarak ilk defa 1973'te Haralick ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (65).

2.3.3.2.1. Gray Level Co-occurrence (birlikte oluşum) Matrix (GLCM)

Görüntüdeki piksel çiftlerinin, daha önce belirlenmiş bir mesafe ve açıdaki dağılımlarına ilişkin istatistiksel bilgilerin çıkarıldığı parametre olan GLCM'de, farklı piksel/voksel ayrımları kullanılarak 2B için 4 yönde (yatay, dikey, 45°, 135°), 3B için 13 yönde hesaplama yapılır (97).

GLCM'den gri seviye piksel/voksel çiftlerinin; homojenitesini değerlendiren GLCM-Homogeneity (inverse difference moment), tekdüzeliğini değerlendiren GLCM-Energy (angular second moment/uniformity), lokal varyasyonlarını değerlendiren GLCM-Contrast, lineer bağımlılığını değerlendiren GLCM-Correlation, varyasyonlarını değerlendiren GLCM-Dissimilarity ve rastgele dağılımını değerlendiren GLCM-Entropy gibi parametreler elde edilir (99).

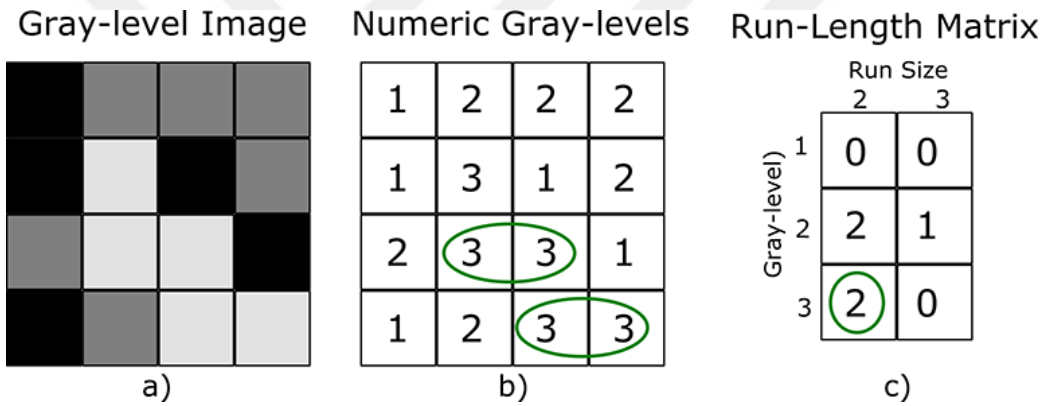


Şekil 9: GLCM analiz örneği. a) gri seviye görüntü matriksini, b) her bir gri seviye tonuna karşılık gelen rakamsal gri seviye görüntü matriksini ve c) soldan sağa yatay geçiş (0 derece) için yapılan hesaplama ile elde edilen co-occurrence matriksini göstermektedir. Örnekte, soldan sağa, 1'den 2'ye geçiş üç kere olmuştur. Bu da co-occurrence matriksinde referans olarak 1'den, yatay komşu olan 2'ye geçişin 3 kere olduğu işaretlenmiştir (100).

2.3.3.2.2. Gray Level Run Length (çalışma uzunluğu) Matrix (GLRLM)

GLRLM, aynı gri seviyedeki piksel/voksellerin, herhangi bir yöne doğru aralıksız kaç tekrar devam ettiğini ölçen parametre olup GLCM'ye kıyasla daha yüksek dereceli istatistiksel bilgileri dikkate almaktadır. Örneğin, yatay yönde aynı gri seviye değerine sahip ardışık üç piksel tekrar ediyorsa, üç uzunlukta bir dizi oluşturur **(100)**.

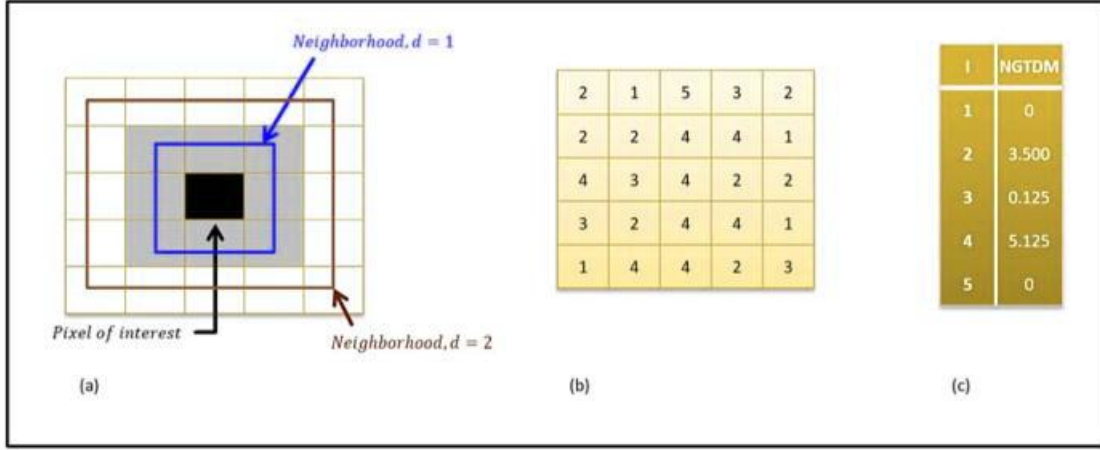
GLRLM'den; bir görüntüdeki kısa veya uzun homojen çalışmaların dağılımını değerlendiren GLRLM-SRE ve GLRLM-LRE (Short-Run Emphasis or Long-Run Emphasis), düşük veya yüksek gri seviye çalışmaların dağılımını değerlendiren GLRLM-LGRE ve GLRLM-HGRE (Low Gray-level Run Emphasis or High Gray-level Run Emphasis), düşük veya yüksek gri düzeyli kısa homojen işlemlerin dağılımını değerlendiren GLRLM-SRLGE ve GLRLM-SRHGE (Short-Run Low Gray-level Emphasis or Short-Run High Gray-level Emphasis), düşük veya yüksek gri düzeyli uzun homojen işlemlerin dağılımını değerlendiren GLRLM-LRLGE ve GLRLM-LRHGE (Long-Run Low Gray-level Emphasis or Long-Run High Gray-level Emphasis), gri seviyelerin tekdüzeliği veya homojen çalışmaların uzunluğunu değerlendiren GLRLM-GLNUr, GLRLM-RLNU (Gray-Level Non-Uniformity for run or Run Length Non-Uniformity) ve çalışmaların homojenitesini ölçen GLRLM-RP (Run Percentage) gibi parametreler türetilmiştir **(101, 102)**.



Şekil 10: GLRLM analiz örneği. a) gri seviye görüntü matrisini, b) her bir gri seviye tonuna karşılık gelen rakamsal gri seviye görüntü matrisini ve c) soldan sağa yatay geçiş (0 derece) için yapılan hesaplama ile elde edilen run-length matrisini göstermektedir. Örnekte soldan sağa, 3 ile numaralandırılan gri seviye değerinde (gray level size), 2 adet 2 piksel uzunluğunda (run size) seri görülmektedir **(100)**.

2.3.3.2.3. Neighborhood Gray Level Difference (komşu gri ton farkı) Matrix (NGLDM)

NGLDM, her bir piksel/vokselin gri seviye değeri ile komşuluğundaki piksel/voksellerin ortalama gri seviye değerleri arasındaki farkı değerlendiren parametredir ve NGLDM'den hesaplanan doku özelliklerinin kantitatif değerleri, dokunun insan gözü ile ayırt edilebilecek görsel özellikleri ile mümkün olduğunca yakından ilişkilendirmek için geliştirilmiştir. **(97)**.



Şekil 11: NGLDM analiz örneği. (a) ilgili piksel ve bununla kıyaslanacak komşuluk piksel değerlerinin uzaklığı (d) kullanıcı tarafından belirlenir, (b) 1'den 5'e kadar değişen değerlerden oluşan 5x5 matris örneği, (c) d=1 için oluşturulmuş NGLDM sütunu

NGLDM'den; lokal uniformitenin kantitatif değerlendirmesi olan 'coarseness' gibi, komşu bölgelerdeki dansite farklılıklarının kantitatif değerlendirmesi olan 'contrast' gibi ya da benzer şekilde ilgili alandaki ani dansite değişikliklerinin yoğunluğunu değerlendiren 'busyness' gibi yüksek düzey parametreler elde edilir. Ayrıca, görüntüdeki uzaysal bilginin karmaşıklığını değerlendiren 'complexity' ve görsel estetiğini değerlendiren 'texture strength' de elde edilebilen kantitatif parametrelerdir (97, 103).

2.3.4.Öznitelik seçimi

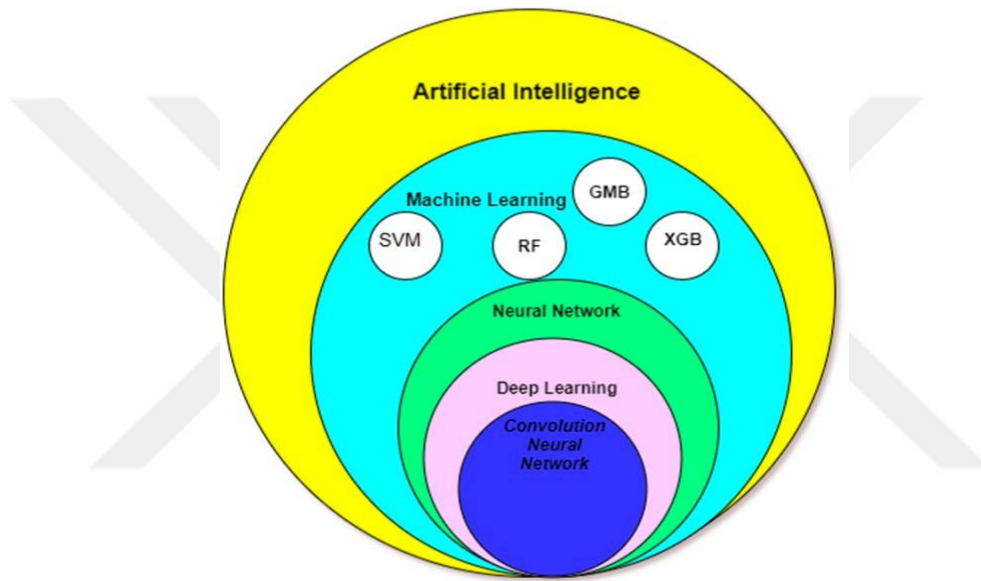
Kıyaslanan grupların sınıflandırılabilmesi için öncelikle gruplar arası ayırt edici sınır değerler tespit edilmelidir. Bunun için de öznitelik sayısı çok fazla değil ise t testi veya korelasyon analizi gibi istatistiksel yöntemler kullanılabilir iken radiomic parametre çeşitliliğinin fazla olması sınıflandırmada hata ve karışıklıklara neden olmaktadır. Bunu aşmak için de sınıflandırma (classification) ve doğrulama (validation) gibi Makine Öğrenmesi Yöntemleri kullanılmalıdır.

2.3.5.Makine öğrenmesi ile sınıflandırma ve İstatistiksel analiz

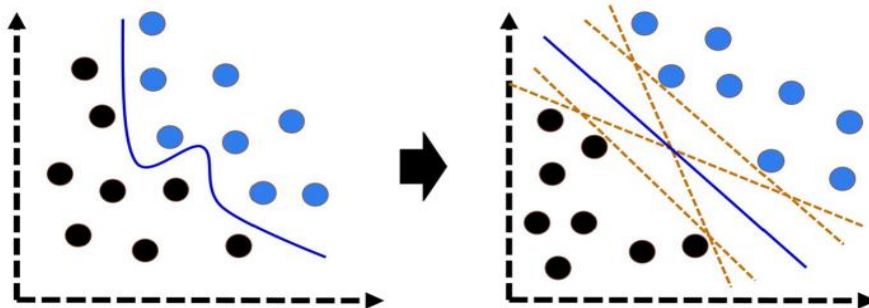
Makine öğrenmesini uygulayabilmek için Python, C++, Octave MATLAB, R, ya da Lua gibi açık kaynaklı programlar kullanılabilir iken ayrıca makine öğrenimi için büyük veri kümeleri barındıran Apache Storm, Spark ve H2O gibi açık kaynak kitaplıklar da mevcuttur. Bu kitaplıklar makine öğrenmesi için kullanılmakta olup Python kitaplıkları en popüler olanlardan biridir (104).

Radiomics, çok fazla miktarda veri barındırdığından, verilerin analizi için geleneksel istatistiksel yöntemlere kıyasla yapay zeka kullanılmalıdır çünkü yapay zeka, çok daha fazla veriyi işleme kapasitesine sahiptir. Diğer taraftan tıbbi alanda yapay zekanın kullanılması aşamasında, yapay zekayı eğitmek ve kullanabilmek için Radiomics verilerine ihtiyaç olup ikisi arasında mutualist bir ilişki vardır (73).

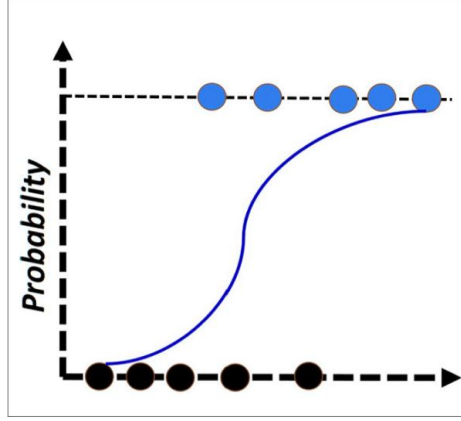
Yapay zekanın öğrenme algoritmalarından birisi olan makine öğrenmesi (machine learning), verilerdeki ayırt edici sınırları tanımlayabilen algoritmaları geliştirmeye yarayan yapay zeka alt türüdür. Bu algoritmalar denetimli ve denetimsiz öğrenme olarak sınıflandırılabilir (105). Bu sınıflamaya göre; denetimli makine öğreniminde algoritmayı eğiten, bizim belirlediğimiz veri kümesidir. Daha sonra bu algortmadan etiketlenmemiş veriler üzerinde sınıflandırma yapması beklenir ancak etiketli veri kümesinin azlığı makine öğrenmesini kısıtlayan bir unsurdur. En yaygın kullanılan denetimli makine öğrenme (ML) algoritmalarından bazıları; destek vektör makineleri (support vector machines; SVMs), lojistik regresyon (logistic regression), k-en yakın komşu (k-nearest neighbors; kNN), naiv Bayes (naive Bayes), karar ağacı (decision trees), rastgele orman (random forest) ve özellikle derin öğrenmede kullanılan nöral ağ (neural network) metodlarıdır (104). Seçilecek algoritma için literatürde net bilgiler olmadığından en mantıklı yaklaşım birden çok yöntemin kullanılarak en başarılı olanın tespit edilmesidir (73).



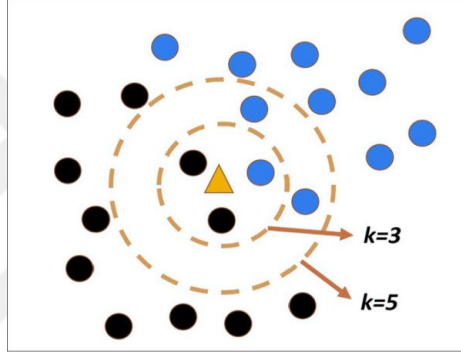
Şekil 12: Tıpta en yaygın kullanılan yapay zeka (AI) yöntemleri arasındaki ilişki. (SMV, Destek Vektör Makinesi; RF, Rastgele orman algoritması; GBM, Gradient Boost Makinaları; XGB, XGBoost) (106).



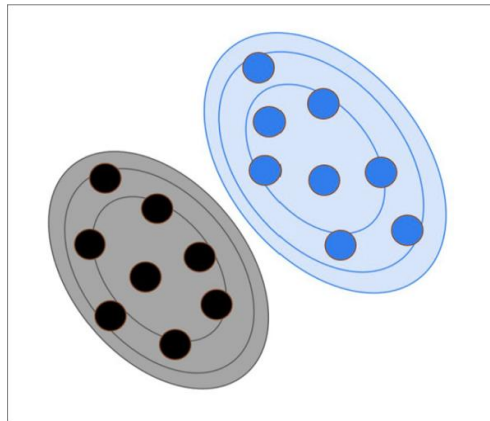
Şekil 13: Support vector machines (SVMs), basitleştirilmiş çizimi; siyah ve mavi daireler farklı sınıfları temsil etmekte olup bu algoritma; orjinal verileri (soldaki resim), daha iyi ayırt edilebilir forma dönüştürür. Sağdaki resimde; verileri ayıran en uygun düzlem mavi çizgi ile, en uygun vektörler ise turuncu çizgiler ile gösterilmiştir (73).



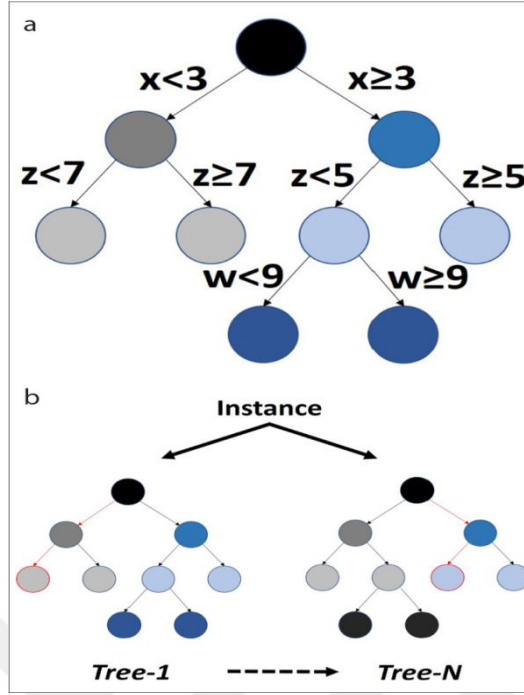
Şekil 14: Logistic regression, basitleştirilmiş çizimi; siyah ve mavi daireler farklı sınıfları temsil etmekte olup bu algorithmada; elde edilen sonuç belirli bir olasılığın üstünde ise mavi, altında ise siyah olarak sınıflandırılır. Yani sadece olası iki sonuç vardır (73).



Şekil 15: K-nearest neighbors (kNN), basitleştirilmiş çizimi; bu algorithmada, sınıfı bilinmeyen bir veri (sarı üçgen), komşularından hangisi daha fazla ise ona sınıfa atanmaktadır (k=3 için siyah sınıfa atanır iken, k=5 için mavi sınıfa atanmaktadır) (73).



Şekil 16: Naive Bayes, basitleştirilmiş çizimi; bu algoritma, olasılıklara göre sınıflama yapan makine öğrenimi algoritması olup verilerin, sonuç ya da sınıf tahminine eşit miktarda katkı sağladığını varsayar ve bir sınıftaki belli bir özelliğin varlığı o sınıftaki başka özelliklere bağlı değildir (Siyah ve mavi daireler farklı sınıfları, siyah ve mavi çizgiler ise bu sınıflardaki farklı olasılık düzeylerini gösterir) (73).



Şekil 17: Decision tree (a) ve random forest (b), basitleştirilmiş çizimi; decision tree (a) algoritmaları, verilerin sınıflandırılmasında en doğru ve basit karar noktalarını oluşturarak insanlar için en yorumlanabilir modelleri sağlar (x,z,w farklı verileri temsil etmektedir). Random forest (b) algoritmaları ise sınıflamanın kararlılık ve genellenebilirliğini artırmak için 'decision tree' algoritmalarını tekrarlar (73).

'Decision trees' algoritmaları, verilerin nasıl sınıflandırılacağına insanlar tarafından belirlenmesi ile diğer algoritmalarından ayrılmaktadır (107).

Radiomic parametre sayısının hasta ya da lezyon sayısından fazla olması, ilk olarak Bellman tarafından boyutsallığın laneti (curse-of-dimensionality) olarak tanımlanan bir soruna neden olur (108). Bu yüzden ilk olarak en gerekli (most relevant) özellikler seçilip, en gereksiz özellikler ve gürültü uygun şekilde ortadan kaldırılabilmeye ise makine öğrenmesi modelinde fazla uyurma (overfitting) ortaya çıkar. Bu da makine öğrenmesinin doğru tahmin başarısını düşürecektir. Bu durumun önüne geçerek makine öğrenmesinin sınıflandırıcı performansını optimize etmek için özellik azaltma (feature reduction) yöntemleri kullanılmalıdır (109, 110, 111).

Özellik azaltma yöntemleri denetimli ve denetimsiz teknikler olarak kabaca ikiye ayrılmakta olup denetimli özellik azaltma yöntemleri; filtre (filter) metodları, sarmalayıcı (wrapper) metodlar ve gömülü (embedded) metodlardan oluşmaktadır (109).

Filtre metodları, özellikler ile hedef arasındaki ilişkiyi dikkate alarak özelliklerin önemini hesaplar ve sonuca göre veri setinde filtreleme yapar. Sonrasında ilgili özellikleri seçerek bir alt küme oluşturur. Filtre metodlarından farklı olarak sarmalayıcı ve gömülü metodlarda özellik seçimi, makine öğrenimi ile gerçekleştirilir. Gömülü metodlarda özellik seçimi, öğrenme algoritmalarının bir parçası iken sarmalayıcı metodlarda seçilen özellik alt kümeleri tahmini sınıflandırma hataları açısından değerlendirilir ve son sınıflandırıcı oluşturulur (112).

T-testleri, varyans analizi (ANOVA) ve Pearson korelasyon katsayısı gibi filtre teknikleri, basit istatistiksel ölçümler (örn. ortalama, varyans, korelasyon katsayıları) kullanır. Ayrıca FCBF, ReliefF

ve Gini indeksi gibi daha farklı filtreleme metodları mevcut olup birbirlerine karşı kesin üstünlükleri yoktur ve daha başarılı sonuçlar elde edebilmek için bu yöntemler kullanılarak biri seçilmelidir **(113)**.

Sarmalayıcı (Wrapper) metodlarda amaç, daha az özellik grubuna sahip, daha iyi ayırt edici performanslı modeller oluşturmaktır. Bunun için kullanılan iki tip arama stratejisi; ileri doğru seçim ile geriye doğru eleme yöntemleridir. Forward/ileri aramada; boş bir öznelik kümesi ile başlanır ve her seferinde yeni öznelikler tek tek eklenerek modelin kalitesi test edilir. Backward/geri aramada; en iyi model bulunana kadar tüm öznelik kümesinden başlayarak adım adım en kötü performans gösteren öznelikler elenir **(114)**. Özellik seçimi konusunda, olası tüm alt küme kombinasyonlarının dikkate alındığı kapsamlı arama yöntemi, tüm olasılıkları denediği için en uygun özellik alt kümesini bulacaktır ancak özellik sayısının çok olduğu durumlarda yüksek hesaplama maliyeti ve zamanı nedeniyle pratik olmayacaktır. Bu durumu aşmak için de sıralı ileri seçim (sequential forward selection, SFS) **(115)** ya da sıralı geri seçim (sequential backward selection, SBS) **(116)** yöntemleri kullanılabilir.

SFS yönteminde ilk başta boş bir küme alınır ve sınıflandırma en iyi düzeye gelene kadar bu boş kümeye özellik eklenir ya da ilk başta belirlenmiş olan sayıda özellik boş kümeye sıralı bir şekilde eklenene kadar işleme devam edilir. SBS yönteminde ise bu işlem tam tersi şekilde tüm özelliklerden sırasıyla özellikler kaldırılarak optimum seviyeye ulaşılır. Bu şekilde SFS ve SBS yöntemleri ile hesaplama süresinde önemli ölçüde iyileştirme sağlanır. Ancak eklenen özelliklerin daha sonra kaldırılamaması ya da kaldırılan özelliklerin de daha sonra eklenememesi "iç içe yerleştirme etkisi (nesting effect)" denilen bir dezavantaja neden olmaktadır **(117)**.

Özyinelemeli özellik eleme (Recursive feature elimination, RFE) yöntemi, ilk olarak eğitim örneklerinin sayısının özellik sayısından çok daha az olduğu, mikrodizi tabanlı kanser sınıflandırmasında başarılı olarak uygulanmış bir gömülü (embedded) yöntemdir. Bu yöntem öncelikle destek vektör makinelerinin (SVM-RFE) bir modeli olarak Guyon ve arkadaşları tarafından önerilen bir özellik azaltma algoritması olup buna göre RFE; özellikleri değerlendirmek için SVM modellerindeki katsayılarından türetilen kriterleri kullanır. Yöntem, istenilen özellik sayısına ulaşana kadar en zayıf özellikleri (veya öznelikleri) ortadan kaldırarak, orijinal veri kümesini temsil edebilecek en iyi alt kümenin belirlenmesini sağlar ve bu işlem özellik kümesinde istenilen sayıda özellik kalana kadar devam eder. Bu yöntemde belirlenmesi gereken bir diğer parametre ise özelliklerin önem puanlarının belirleneceği makine öğrenme yöntemidir **(118)**. SVM-RFE haricinde başka bir çalışmada ise karar ağacı (decision tree) ile oluşturulan model, doğruluk ve süre metrikleri yönünden diğer makine öğrenmesi modellerine kıyasla daha başarılı bulunmuştur **(119)**.

Sarmalayıcı metodlarla karşılaştırıldığında RFE, seçim kriteri olarak eğitim verilerindeki çapraz doğrulamanın etkinliğini kullanmadığından fazla uydurmaya daha az eğilimlidir. Ayrıca eğitim verilerinden tam olarak yararlanabilme ve özellikle çok sayıda aday özellik olduğunda çok daha hızlı model oluşturabilme yeteneğine sahiptir **(118, 120)**.

Diğer sık kullanılan gömülü (embedded) yöntemler ise LASSO (least absolute shrinkage and selection operator), elastik ağ ve PLS (partial least square) teknikleridir. Elastik ağ ve LASSO teknikleri, hem makine öğrenimini hem de özellik azaltma adımlarını bir düzen dahilinde birleştirerek ilgili özelliklerin azaltılmış bir alt kümesini elde ederken **(121)**, PLS tekniğinde, bağımsız ve bağımlı değişkenler arasındaki ilişkiler analiz edilerek özellikler seçilmektedir **(122)**.

Başka bir gruplamaya göre sınıflandırıcılar ensemble ve non-ensemble yöntemler olarak ikiye ayrılmakta olup ensemble yöntemler (AdaBoost, RF, XGBoost gibi), istatistik ve makine öğreniminde non-ensemble (LR, SVM, KNN gibi) yöntemlerden daha iyi tahmin performansı elde etmek için çoklu öğrenme algoritmalarını kullanır **(123, 124)**.

Boosting temelde, zayıf öğrenimin güçlü öğrenime aşamalı olarak dönüştürülme yöntemi olup gradyan artırma (gradient boosting) yönteminde tahmin hataları göz önüne alınarak aşama aşama

yeni ağaçlar oluşturulur ve bu süreç karar verilen ağaç sayısına ulaşıncaya kadar ya da modelde daha fazla gelişme sağlanamayana kadar devam eder **(125)**.

XGBoost (eXtreme Gradient Boosting) yöntemi ise Tianqi Chen ve Carlos Guestrin tarafından gradyan artırma algoritmasının yüksek performanslı hali olarak ilk defa 2016 yılında ortaya atılmış bir çeşit karar ağacı (decision tree) tabanlı algoritma olup elde edilen tüm özelliklerden sınıflandırma için daha önemli olan özellikleri gradyan artırımı yoluyla tahmin eder. Algoritmanın en önemli özellikleri yüksek tahmin performansı, aşırı öğrenmenin önüne geçebilmesi ve bunları hızlı yapabilmesidir. XGBoost, gradient boosting ile aynı prensibi kullandığı halde regülerizasyon, budama ya da boş değerler ile çalışabilmesi gibi farklılıklarıyla daha yüksek tahmin başarısı gösterir ve daha büyük veri setlerinde çalışmak için optimize edilmiştir **(126)**.

Boyut indirgeme veya özellik çıkarma teknikleri olarak da bilinen denetimsiz özellik azaltma teknikleri ise Radiomics özelliklerin doğrusal ve doğrusal olmayan kombinasyonları aracılığıyla optimal özellik kümesini oluşturur **(127)**. Temel bileşen analizi (PCA) ve bağımsız bileşen analizi (ICA) gibi veriye dayalı özellik azaltma yöntemleri ile koordinat tabanlı meta-analizi (CBMA) gibi etki alanı bilgisine dayalı özellik azaltma yöntemleri en bilinen denetimsiz özellik azaltma teknikleridir **(113)**.

Özellik azaltma konusundaki önemli bir soru işareti de elde edilmesi gereken sonuç özellik sayısıdır. Bununla ilgili henüz net bir veri olmamakla birlikte, toplam özellik sayısının yaklaşık onda birinin kullanılması önerilmektedir **(73)**.

Makine öğrenmesi modellerinden sonra verilerin klinik olarak kabul edilebilir olması için sonuçların bağımsız veri setleri ile kıyaslanması ve doğrulanması gerekir ki Radiomics, hali hazırda sadece araştırma alanı olarak kabul görmektedir **(69)**.

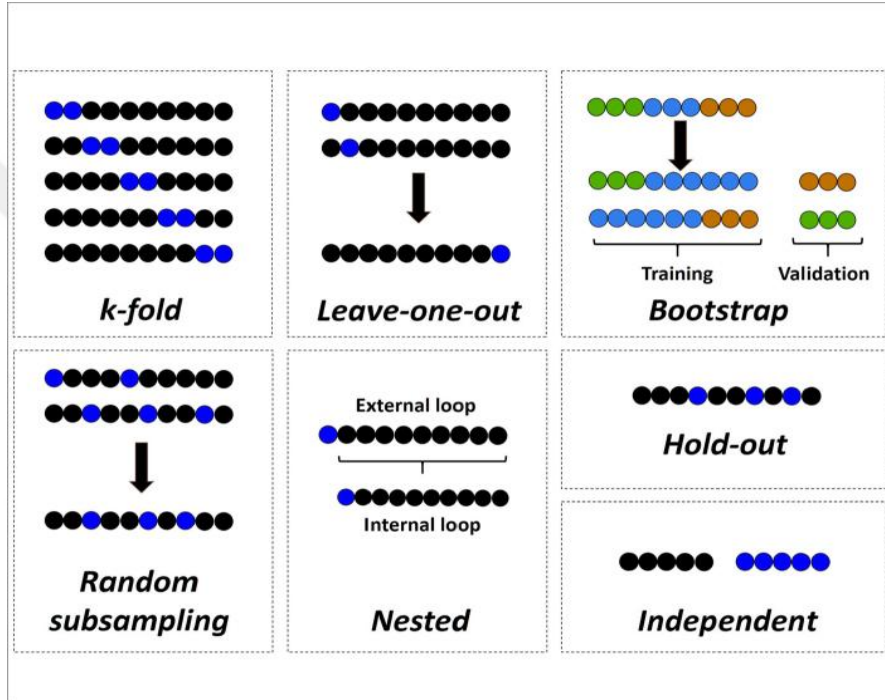
Bir makine öğrenimi modeli geliştirmek için genellikle veri kümesini eğitim verileri ve test verileri olarak rastgele ayırırız. Eğitim verileri, makine öğrenimi modelini eğitmek için kullanılır ve aynı model, modelin performansını değerlendirmek için bağımsız test verileri üzerinde test edilir. Ancak veri sızıntısı olmaması için test verileri eğitim verilerinden bağımsız tutulmalıdır. Eğitim verilerini kullanarak bir makine öğrenimi modelinin geliştirilmesi sırasında, model performansının değerlendirilmesi gerektiğinden çapraz doğrulama (cross-validation) yapılabilir. Basit bir ifadeyle çapraz doğrulama, verilerimizi daha da iyi kullanmamızı sağlar. Diğer taraftan verilerin rastgele dağılımındaki değişikliklerle birlikte modelin doğruluğu da değişir, bu nedenle model için sabit bir doğruluk elde edemeyiz **(128)**.

En değerli doğrulama yöntemi bağımsız doğrulamadır (eksternal validasyon) ancak ilgili Radiomics alanında bunun için henüz yeterli veriler olmayabilir ve bu durumda dahili doğrulama (internal validasyon) yapmak gerekir. En yaygın kullanılan internal validasyon teknikleri ise k-katlı çapraz validasyon (k-fold cross-validation), birini dışarda bırakmalı çapraz validasyon (leave one out cross-validation) ve ayırma (hold-out cross-validation) teknikleri olup bunların dışında tekrarlamalı rastgele alt örnekleme (repeated random subsampling validation) ve iç içe çapraz validasyon (nested cross-validation) gibi daha kompleks yöntemler de mevcuttur **(73)**.

K-katlı çapraz validasyonda; orijinal veri seti eşit olarak k alt gruba bölünür ve her yinelemede bu alt gruplardan birisi doğrulama verisi olarak seçilir iken geri kalan gruplar eğitim verisi olarak seçilir. İşlem, alt gruplardan her biri doğrulama verisi olarak ele alınana kadar tekrarlanır. Modelin doğruluğu ise k-model doğrulama verilerinin ortalama doğruluğu alınarak hesaplanır. Bu modelin artıları düşük sapma görülmesi ve veri setinin tamamı hem eğitim hem de doğrulama için kullanılması iken dengesiz bir veri setinde bu yöntem uygun değildir. Dengesiz bir veri setinde ise tabakalı k-katlı çapraz doğrulama yöntemini kullanmak akıllıca olacaktır. Bu yöntemde veri seti, doğrulama verileri eşit sayıda hedef gruba sahip olacak şekilde k gruba bölünerek, özellikle veri kümesi dengesiz olduğunda, doğrulama veya test verilerinde belirli bir sınıfın fazla olmaması

sağlanır (128). Ancak her iki yöntemde de örneklem sayısının fazla olması daha faydalı olacaktır. Örneklem sayısı az olduğunda ise Monte Carlo çapraz doğrulama olarak da adlandırılan tekrarlamalı rastgele alt örnekleme daha az aşırı uydurma riskinin alınabileceği tutarlı bir yöntem olarak kullanılabilir (129).

Multipl holdout veya tekrarlanan değerlendirme seti olarak da bilinen rastgele alt örnekleme yönteminde veri seti rastgele eğitim ve doğrulamaya bölünür iken alt kümelerin oranı ve iterasyon sayısı kullanıcı tarafından belirlenir. Bu yöntemin avantajı, doğrulama bölümlerinin oranı tekrarlama veya bölüm sayısına bağlı olmayıp, test verilerinin tahminleri eksternal validasyon verilerinin gerçekçi bir tahminini verir (129). Bu yöntemin dezavantajı ise bazı numunelerin, eğitim veya doğrulama için seçilmeme olasılığının olmasıdır.



Şekil 18: Bazı internal validasyon yöntemlerinin basitleştirilmiş çizimi; ‘Hold-out’ yönteminde tek bir veri setinde rastgele seçilen datalar ile validasyon yapılır iken ‘nested cross-validation’ yönteminde; ‘internal loop’ ile özellik seçimi ve model optimizasyonu, ‘eksternal loop’ ile eksternal validasyonu taklit etmek için model doğrulama yapılır (siyah daireler eğitim verilerini, mavi daireler doğrulama verilerini temsil etmektedir) (73).

Sonraki aşama ise sınıflandırıcı performansın değerlendirilmesi olup bunun için de genellikle AUC (area under the curve) değeri kullanılmaktadır. Ancak verilerdeki karmaşıklıklar, AUC’nin sınıflandırıcı performansını önemli ölçüde etkilemektedir (78). Bu yüzden AUC ile değerlendirmeye spesifikite, sensitivite, özgüllük, kesinlik, geri çağırma, F1 ölçümü ya da Matthews korelasyon katsayısı gibi diğer performans değerlendirme yöntemleri de eklenmelidir (73).

2.4. 3D SLICER

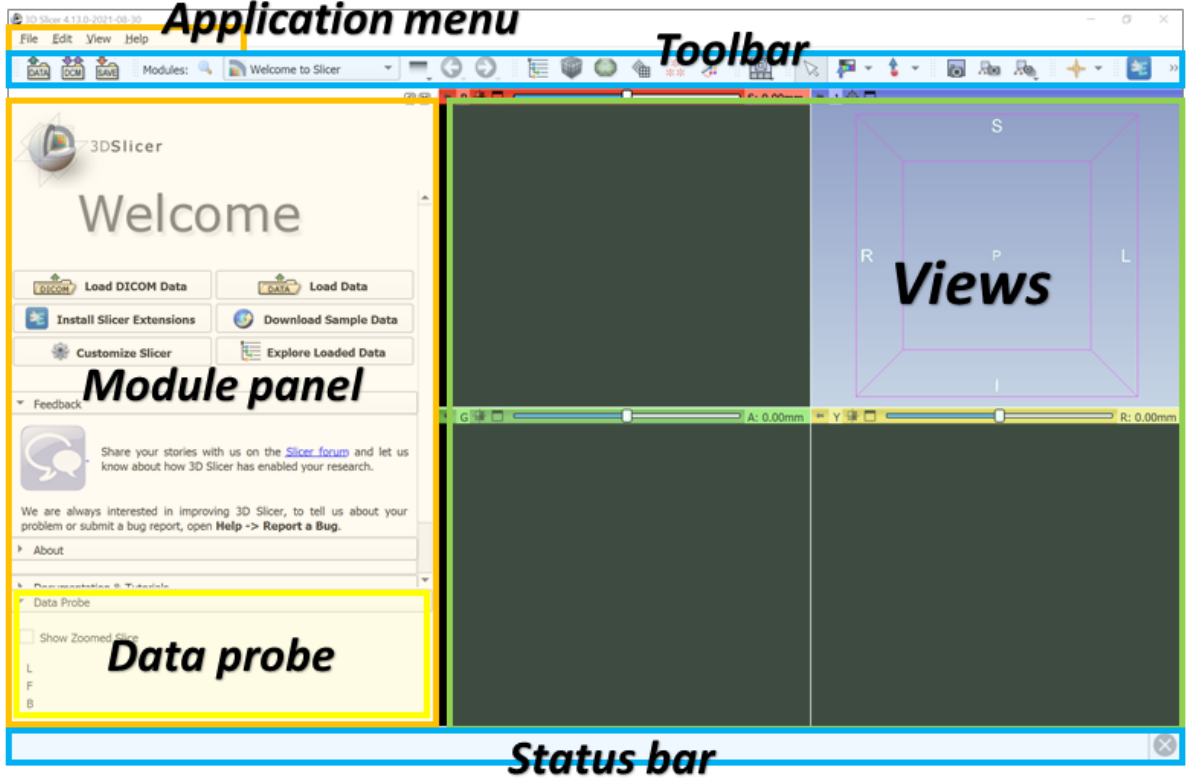
Görüntü görselleştirme, cerrahi navigasyon ve grafik kullanıcı arayüzüne odaklanan birkaç bağımsız projenin bir sonucu olarak ortaya çıkan 3D Slicer yazılımının ilk prototipini 1999 yılında David Gering ortaya atmış **(130)** ve yöntem başlangıçta bir beyin cerrahisi rehberliği, görselleştirme ve analiz sistemi olarak kullanılmıştır **(131)**.

3D Slicer; MRI, CT, US, nükleer tıp ve mikroskopi dahil olmak üzere birçok 2D, 3D, ve 4D tıbbi görüntüleme veri setlerinin görselleştirilmesi ve analizi için kullanılabilen bir açık kaynaklı araştırma yazılım platformudur. Ayrıca 3D slicer özellikleri Python ve C++' programlama sistemleri tarafından da genişletilebilir. Linux, macOS ve Windows gibi işletim sistemlerince desteklenen, kullanımla ilgili herhangi bir kısıtlama olmayan yazılım sisteminin klinik kullanım için onayı yoktur ve araştırma amacıyla kullanılmaktadır **(132)**.

3D Slicer; kullanılacak göreve göre modüler bir çalışma prensibine sahip olup her bir modül, farklı araştırma uygulamaları için tasarlanmış işlevsel birimi oluşturur ve işlevlerine göre gruplandırılır. Slicer'ın temel modülleri, DICOM IO desteği ("DICOM" modülü), hacim işleme ("Volume Rendering" modülü) ve manuel kayıt için uzaysal dönüşümlerin manipülasyonu ("Transforms" modülü) gibi çok çeşitli uygulamalara uygulanabilen modüllerdir. Diğer modül kategorileri ise; görüntüler üzerinde ön işleme aracı olan 'filtreleme modülü', veri kümesindeki bireysel alt bölgeleri belirli özelliklere göre manuel ve yarı otomatik olarak ayırabilen 'segmentasyon modülü' gibi modüllerden oluşmaktadır ve yeni işlevler eklendikçe modül koleksiyonu da genişlemektedir **(133)**.

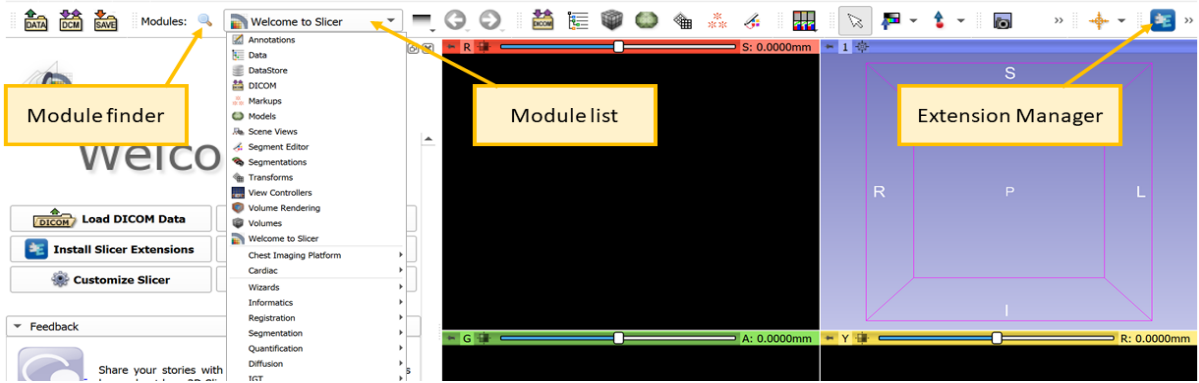
Segment Düzenleyici; Manuel, yarı otomatik (eşikleme, bölge büyütme, enterpolasyon vb.) ve otomatik araçları kullanarak görüntülerden segmentasyonlar oluştururken, segment istatistikleri hacim, yüzey, minimum/maksimum/ortalama yoğunluk, yönlendirilmiş sınırlayıcı kutu, küresellik vb. gibi her segment için yoğunluğu ve geometrik özellikleri hesaplar **(134)**.

3D Slicer, kullanıcılara sunduğu özelliklerin nasıl kullanılacağı konusunda büyük esneklik sağlar. Ancak yeni kullanıcılar için çok sayıda seçenek olması, normal olarak kullanımı karmaşıklaştırabilir. Bu nedenle kullanıcı arayüzünü öğrenmek, kullanım kolaylığı için gereklidir **(Resim 1)**.



Resim 1: 3D Slicer kullanıcı arayüzü

Modül paneli (Module panel); mevcut modülün kullanıcıya sunduğu tüm seçenekleri ve özellikleri görüntüler. Mevcut modül, Modül Seçimi sekmesi kullanılarak seçilebilir. Slicer paketi, 100'den fazla yerleşik modül içerir ve Extensions Manager kullanılarak ek modüller kurulabilir. Ayrıca 'Welcome' paneli ile kendi verilerimizi yükleyebilir ya da 3D Slicer'ın özelliklerini denemek için örnek verileri kullanabiliriz (Resim 2).



Resim 2: Modül paneli

Veri araştırması (Data probe); modül panelinin altında bulunan, fare imlecinin konumuna göre içerik hakkında bilgi görüntülenen alandır. Bu alanda; dilim görünüm bilgisi (dilim görünümün adı, anatomik konumu ve yönü ile dilim aralığı), hacim katman bilgisi (katman tipi, seçilmiş ise katman volüm ismi ve volüme karşılık gelen vksel değeri ve vksel koordinatları) ve segmentasyon bilgisi (katman tipi ve segmentasyon ismi) görülür.

Görüntüleme (Views); Slicer, verileri kullanıcının seçimine göre dilim, 3D, grafik veya tablo olarak çeşitli görünümde görüntülenmektedir.

Uygulama menüsü (Application Menu); bireysel veri kümelerini yükleme ve internetten örnek veri kümelerini indirme işlevleri (DICOM modülünün, DICOM dosyalarından verileri içe aktarmak ve içe aktarılan DICOM verilerinin yüklenmesi için) ile verileri kaydetme seçeneği sunan dosya (file) sekmesi, araç çubuğunda görüntülenen modüller, uygulama yazı tipi boyutu, geçici izin konumu, eklenecek modüllerinin konumu gibi Slicer görünümünü ve davranışını özelleştiren düzenleme (edit) sekmesi ile görünüm (view) sekmesini içerir. Görünüm sekmesinde, Slicer uygulama mağazasından uzantıları yüklemek için 'Extensions Manager' gibi ek pencereleri ve widget'ları göstermeye/gizlemeye yönelik işlevler seçenekleri, uygulamanın olası hatalarla karşılaşma karşılaşmadığını kontrol etmek için 'Error Log' ve yüklenen veriler veya modüllerle etkileşimde bulunmak, araç çubuklarını göstermek/gizlemek veya görünüm düzenini değiştirmek için bir 'Python Console' seçenekleri bulunur.

Araç Çubuğu (Toolbar); yaygın olarak kullanılan işlemlere hızlı erişim sağlar ve modül adlarını aramak veya bir menüden seçim yapmak için seçenekler sunar. Buradaki Modül Seçimi (Module Selection) araç çubuğu, o anda etkin olan "modül" seçmek için kullanılır. Favori modüller (Favorite modules) araç çubuğu ise en sık kullanılan modüllerin bir listesini içerir ve liste, menü kullanılarak özelleştirilebilir. Durum çubuğu; sürmekte olan mevcut işlem gibi uygulama durumunu görüntüleyebilir. Buradaki küçük X simgeleri ise 'Error Log' penceresini görüntülemektedir **(135)**.

2.5. PYTHON

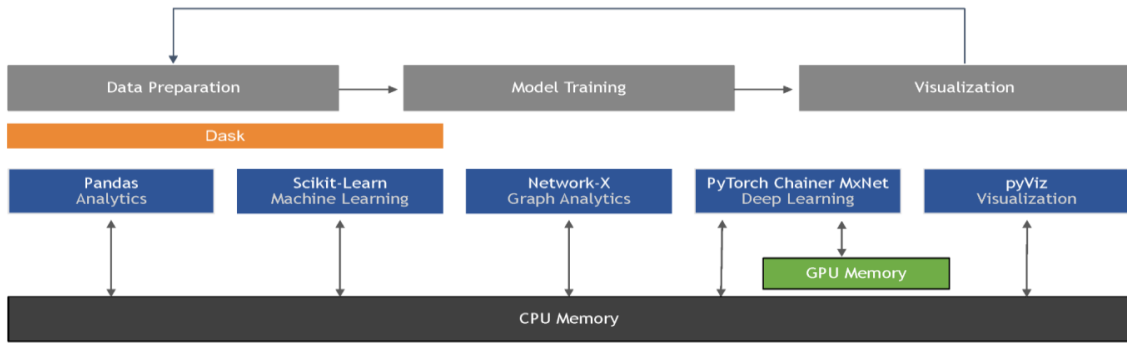
İlk defa 1980'lerin sonlarında ABC programlama dilinin halefi olarak Guido van Rossum tarafından geliştirilmeye başlanan Python, 1991'de Python 0.9.0 olarak piyasaya sürülmüştür **(136)**.

Python, üst düzey, genel amaçlı bir programlama dili olup tasarım felsefesi, off-side kuralı aracılığıyla kodun okunabilirliğini vurgulamaktır. Ayrıca dilin kendi yararlarının yanı sıra, mevcut araçlar ve kitaplıklar etrafındaki topluluk, Python'ı özellikle veri bilimi, makine öğrenimi ve bilimsel hesaplamadaki iş yükleri için kullanılabilir yapmaktadır. Nesne yönelimli programlama ve yapısal programlama tam olarak desteklenir iken özelliklerinin birçoğu işlevsel programlamayı ve görünüş yönelimli programlamayı (meta programlama ve meta nesnelere dahil) da desteklemektedir. Program bunları yaparken tüm işlevselliğini çekirdeğine inşa etmek yerine, modüller aracılığıyla oldukça genişletilebilir olacak şekilde tasarlanmıştır. Bu kompakt modülerlik, onu mevcut uygulamalara programlanabilir arayüzler ekleme aracı olarak özellikle popüler hale getirmiştir.

Python, geliştiricilere kodlama metodolojilerinde bir seçenek sunarken daha basit, daha az karmaşık bir sözdizimi ve dilbilgisi için çabalar. Örneğin Perl'in "bunu yapmanın birden fazla yolu var" sloganının aksine Python, "bunu yapmanın bir - ve tercihen yalnızca bir - bariz yolu olmalı" felsefesini benimser **(137)**. Ayrıca Python'un geliştiricileri erken optimizasyondan kaçınmaya ve netlik pahasına hızla marjinal artışlar sağlayacak CPython referans uygulamasına yönelik yamaları reddetmeye çalışır **(138)**. Hız önemli olduğunda ise bir Python programcısı zaman açısından kritik işlevleri 'C' gibi dillerde yazılmış genişletme modüllerine taşıyabilir. Ayrıca bunun için PyPy ya da Cython da kullanılabilir. PyPy, CPython'un yorumlayıcısının aksine, Python kodunun belirli bölümlerinin daha hızlı çalışmasını sağlayabilen bir tam zamanında (just-in-time, JIT) derleyicidir ve kodu ortalama olarak CPython'dan dört kat daha hızlı çalıştırır.

Çok büyük miktardaki verilerin işlenmesi için yıllar içerisinde kullanımı kolay ve yüksek performanslı araçlara duyulan ihtiyacı artırmaktadır. Bu bağlamda, hesaplama verimliliğini sağlarken kullanım kolaylığı gibi Python'un güçlü yönlerinden yararlanmaya yönelik ayrıca Fortran, C/C++ ya da CUDA

gibi istatistiksel dillerde yazılmış Python kitaplıkları geliştirilmiştir. Ayrıca NumPy ve SciPy gibi kitaplıklar, iş parçacığı gibi Python sınırlamalarını atlamak için mümkün olduğunda C/C++ ya da Fortran uygulamalarını kullanır.



Şekil 19: Makine öğrenimi, veri bilimi ve bilimsel bilgi işlem için standart Python ekosistemi

2.6. RADIOMICS'İN ONKOLOJİK KULLANIMI

Onkoloji alanında BT, MRG ve PET gibi standart görüntüleme yöntemleri genellikle tümörün makroskopik şekil özellikleri ve heterojenitesi ile kontrastlanması gibi basit özellikleri ifade eder ancak görüntüleme bilgileri görünenden çok daha zengindir ve Radiomics'in amacı doku, gelişmiş şekil modelleme ve heterojenlik alanlarını kapsayan yüksek verimli nicel özellikleri analiz edebilmektir. Artan çözünürlük kalitesi, analiz için kullanılabilir milyonlarca vokselleşen üç boyutlu (3D) görüntülerin elde edilmesini sağlarken, daha fazla veri ile daha ayrıntılı hesaplamayı gerektirir. Bu da Radiomics alanında doğal bir gelişime neden olmuştur (75).

Onkolojide radiomic çalışmalar genellikle sınıflandırma ya da bir olay-zaman analizi ve klinik sonuçların tahmini için kullanılmaktadır. Bu uygulamalara, radiomic verilerin tümör biyolojisi hakkında bilgi aktardığı ve radiomic özelliklerin zamansal ve uzaysal heterojenliği yansıtabildiği fikri öncülük etmekte olup bu heterojenite tümörün malignite potansiyeli ve tedavi başarısızlığı ile ilişkilidir. Ayrıca tümör içi heterojenite dinamik bir süreç olup terapötik etkilerle değiştirilebilir. Radiomics de bu heterojenitenin görselleştirilmesi ve değerlendirilmesini sağlayarak onkolojik alanlarda çok değerli bilgiler sağlamaktadır. Radiomic analiz; tespit ve tedavi boyunca rutin olarak alınan görüntülerle tümörün zaman içinde izlenmesine olanak tanıdığından kanserin teşhisi, tedavi stratejisinin seçimi, prognoz ve tedavi cevabının tahmini ile sürveyans için kullanılabilir (139, 140). Ayrıca biyopsi yapılacak lezyonun ve ilgili lezyonun hangi alanından biyopsi yapmanın daha faydalı olacağını belirlemede (75) radyoterapi dozu ayarlama konusunda tedaviye dirençli bölgeleri görselleştirerek doz artışını kolaylaştırmada ve sonuç olarak normal doku toksisitesini azaltmada (141) ve hatta teranostik görüntülemelerde (142) radiomic özellikler kullanılabilir.

Örneğin meme kanseri MR görüntülerine uygulanan Radiomics ile tümör alt tiplerinin ayırt edilebildiği gösterilmiştir (143), akciğer kanserinde yapılan bir çalışmada ise numunelere anjiyogenez ile ilişkili bir belirteç enjekte edilmiş ve boyanan tümör yüzdesi ile BT doku heterojenite özelliklerinin korele olduğu gösterilmiştir (144).

Akciğer kanserlerinde, kantitatif görüntüleme özelliklerinin tümör hipoksisi ile ilişkili olduğunu gösteren (145) ya da prelinik olarak hipoksik değişiklikleri indükleyen doksisisiklin uygulaması ile genetik değişiklikler ve görüntüleme özellikleri arasındaki nedensel ilişkiyi ortaya koyan (146) çalışmalardan yola çıkarak Radiomic değerlendirmenin tümör direncini ve kişiselleştirilmiş tedavi rejimlerine olan ihtiyacı belirlemede yardımcı olabileceği sonucuna varılabilir. Meme MRG ile

yapılan başka bir çalışmada **(147)**, tümör invazyonunun altında yatan mekanizmalardan olan mRNA ve protein ekspresyonunun radiomic fenotiplerle korele olduğu saptanmıştır.

Radiomic özellikler diğer taraftan tümör proliferasyonu öngörebilmektedir. Örneğin meme kanserlerinde TCGA-TCIA verilerinin analizi, protein ve gen ekspresyon seviyelerindeki proliferasyon ile radiomic fenotipler arasında net ilişkiler ortaya koymuştur **(147)**.

Onkolojideki en büyük zorluklardan biri doğru, uygun maliyetli tarama prosedürlerinin geliştirilmesidir. Ulusal Akciğer Kanseri Tarama Çalışmasında (NLST), 53.000 hastanın düşük doz BT'leri radyologlar tarafından yorumlanmış ve BT taramasının mortaliteyi azaltmada faydalı olduğu gösterilmiştir **(148)**. Ancak bu çalışmadaki yüksek yanlış pozitif oranları iyileştirmek için Radiomics, özgüllüğü geliştirme anlamında fayda sağlayabilir ki bu bağlamda yapılan başka bir çalışmada NLST verileri kullanılarak, taramada akciğer kanseri saptanan hastalar, iyi huylu nodülleri olan kişilerle eşleştirilmiş, 1 ve 2 yılda kanserleşecek nodülleri tahmin etmede sırasıyla %80 ve %79 doğruluk oranları saptanmıştır **(149)**.

Kolorektal karsinomda karaciğer metastazları sık görülmekte olup, bu hastalara yönelik yapılan bir çalışmada; kontrastsız hepatik BT taramalarından elde edilen radiomic özellikler, görünüşte hastalısız alanlarda metastazları düşündüren doku anormallikleri göstermiştir **(150)**. Bu da klinik takip ve evreleme süreci ile tedavi gecikmelerini en aza indirme hususunda onkologlara destek sağlamakla birlikte metastazların erken tespiti, tümörün tamamen yok edilmesi şansını artırabilir. Başka bir çalışma akciğer kanserinde radiomic özelliklerin hem uzak metastaz hem de prognostik değerlendirme için kullanılabileceğini, ayrıca bu verilere klinik özelliklerin de eklenmesi ile prognoz tahmin başarısının daha da artacağını göstermiştir **(151)**.

Radiomic özellikler ayrıca hastaların hangi tedavi rejimine daha iyi yanıt vereceğini öngörme ve sağkalım tahmininde kullanılabilir. Örneğin KHDAK ile yapılan bir çalışmada, tedaviden önceki radiomic verilerin mutasyon durumu ve ilişkili gefitinib yanıtını tahmin edebilmiş, ayrıca radiomic tabanlı fenotiplemenin tirozin kinaz inhibitörlerine duyarlı ve dirençli hasta popülasyonları arasında sınıflama yaparak tedavi yanıtını öngörmeye iyileşme sağlamıştır **(152)**. Yeni tanı glioblastomalı hastaların sağkalım tahminine yönelik yapılan bir çalışmada ise bunu tahmin edebilen bir radiomic model tanımlandı **(153)**. Neoadjuvan kemoterapiye olan cevabı öngörme hususunda moleküler değerlendirmelerden daha uygun maliyetli bir yöntem geliştirme hedefiyle yapılan başka bir çalışmada ise meme MR görüntülerinden elde edilen radiomic model, tedavi yanıtını %84 duyarlılık ile saptamıştır. **(154)**.

Tedavi sonrası takip ve değerlendirme alanında yapılan çalışmalardan; BT Radiomics verileri ile yapılan bir çalışmada **(155)** lenfosit artışı olan tümörlerin saptanabileceği ve psödoprogresyon ile gerçek progresyon ayırımının yapılabileceği gösterilmiştir. Ayrıca inflamasyon, yanıt değerlendirmesini zorlaştırabilecek görüntüleme bulgularına neden olabilir. Bu bağlamda fonksiyonel görüntüleme, canlı tümörü ayırt etme konusunda kısmen de olsa fayda sağlayabilir. Bunu daha da geliştirmeyi amaçlayan başka bir çalışma ise stereotaktik ablatif vücut radyoterapisi (SABR) ile tedavi edilen akciğer kanserinin takip BT görüntülerinde ortaya çıkan radyasyona bağlı akciğer hasarı alanlarındaki tümör nüksünü radiomic doku özellikleri ayırt edebilmiştir **(156)**. Renal hücreli kanserler üzerinde yapılan bir çalışmada da gözle görülemeyecek tedaviye bağlı görüntüleme değişikliklerini yakalama olasılığını göstermiştir **(157)**. Bunlar da Radiomics'in, izlemde tedavi değişimi ya da erken tedavi kararı için fayda sağlayabileceğini ortaya koymaktadır.

Radiomic verilerin onkoloji alanındaki bu gelişmeleri ile çok değerli bilgiler elde edilmekle birlikte Radiomics'in rutin uygulamaya girebilmesi için daha fazla iyileştirmeye ve tüm aşamalarda standardizasyon yapılmasına ihtiyacı vardır. Bu anlamda da özellikle veri kalitesi kontrolü, tekrarlanabilirlik, yeniden üretilebilirlik ve sonuçların genelleştirilebilirliği konusunda geliştirilmesi gerekir.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. ETİK KURUL ONAYI

Çalışmamız için 22.02.2023 tarihli ve 2023/04-17 proje karar numaralı etik kurul onayı, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından verildi.

3.2. HASTALARIN TOPLANMASI

Çalışmamızda; akciğer kanseri ile takip edilen ve Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde Ocak 2016 - Mart 2023 tarihleri arasında tedavi öncesi kontrastsız toraks BT görüntüleri hastanemiz PACS (Picture Archiving Communicating Systems) arşivinde mevcut olan hastalar retrospektif olarak incelendi.

Çalışmaya dahil etme kriterleri:

- Akciğer kanseri kesin alt tiplmesi yapılmış ve adenokanser ya da skuamöz hücreli kanser tanısı almış olan olgular
- Tanı aldığı dönemde hastanemiz PACS arşivinde kontrastsız toraks BT görüntüleri mevcut olan olgular
- Hiç tedavi almadan önceki görüntüleri hastanemiz PACS arşivinde bulunan olgular
- Toraks BT görüntüleri yarı otomatik segmentasyona elverişli olan olgular

Çalışmadan dışlama kriterleri:

- Patoloji tanısı primer akciğer adenokanseri ya da skuamöz hücreli kanseri dışında olan olgular
- Hastanemiz PACS arşivinde tedavi öncesi kontrastsız BT görüntüsü olmayan olgular
- Görüntü kalitesi artefaktlar nedeniyle değerlendirmeye uygun olmayan olgular
- Kitlenin çevre yumuşak doku ya da anatomik yapılardan ayırt edilemediği için lezyonları, yarı otomatik segmentasyona elverişsiz olan olgular

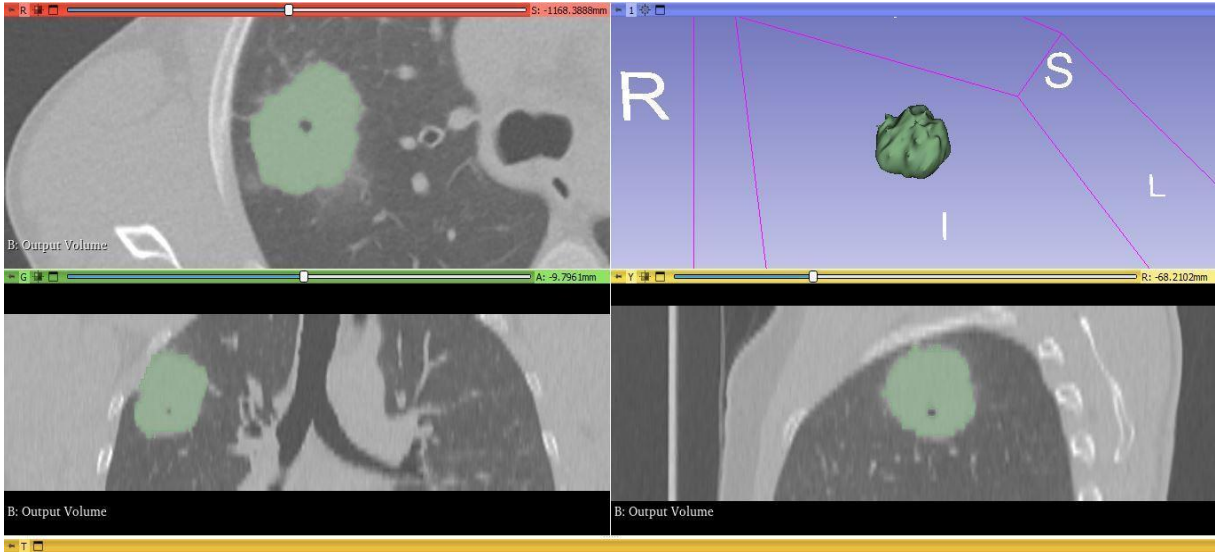
3.3. BT GÖRÜNTÜLERİNİN ELDE EDİLMESİ

Bilgisayarlı tomografi (BT) görüntüleri hastanemizdeki 640 kesitli 2018 model Toshiba Aquilion One (Toshiba Aquilion Medical Systems, Japan) ve 4 kesitli 2006 model Toshiba Asteion One (Toshiba Aquilion Medical Systems, Japan) BT cihazları ile 3 mm veya 5 mm kesit kalınlığında, 80-120 kV tüp voltajıyla ve tüp akımı otomatik ekspozur kontrolü ile belirlenerek kontrastsız olarak elde edildi.

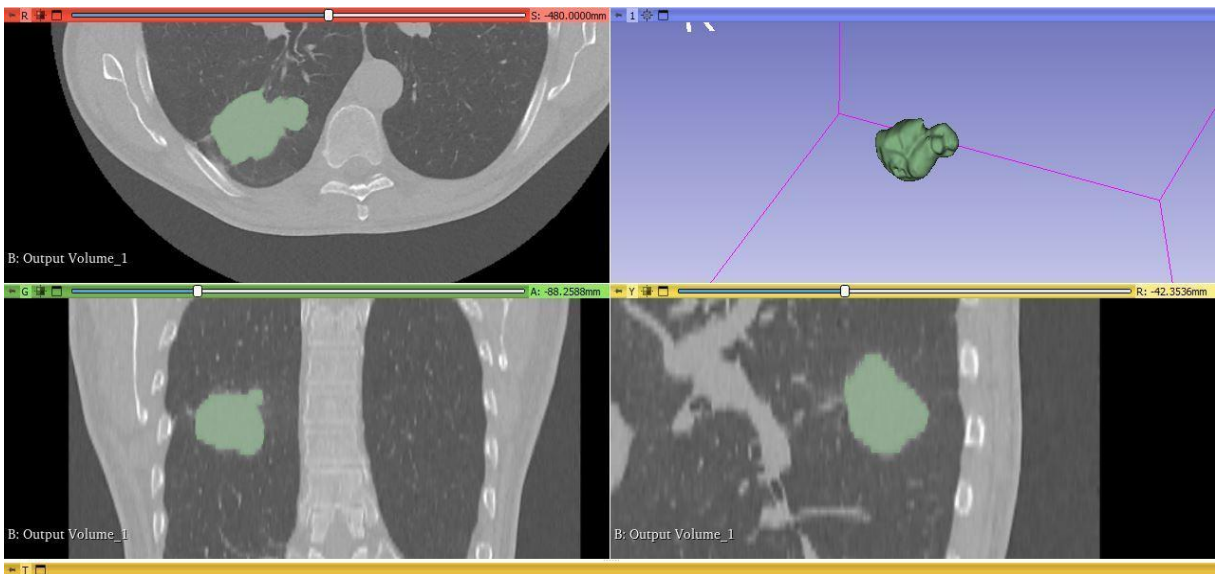
3.4. SEGMENTASYON

Tedavi öncesi elde olunan kontrastsız toraks BT görüntüleri DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine) formatıyla, ücretsiz 3D Slicer 5.2.1 (www.slicer.org) programına, hastaların kimlik bilgileri gizlenerek ve klinikleri sansürlenerek yüklendi. Yüklenen görüntüler, standardizasyonu sağlayabilmek için 'output Pixel Spacing' (0,0,0) değerleri ile 'cubic B-spline'

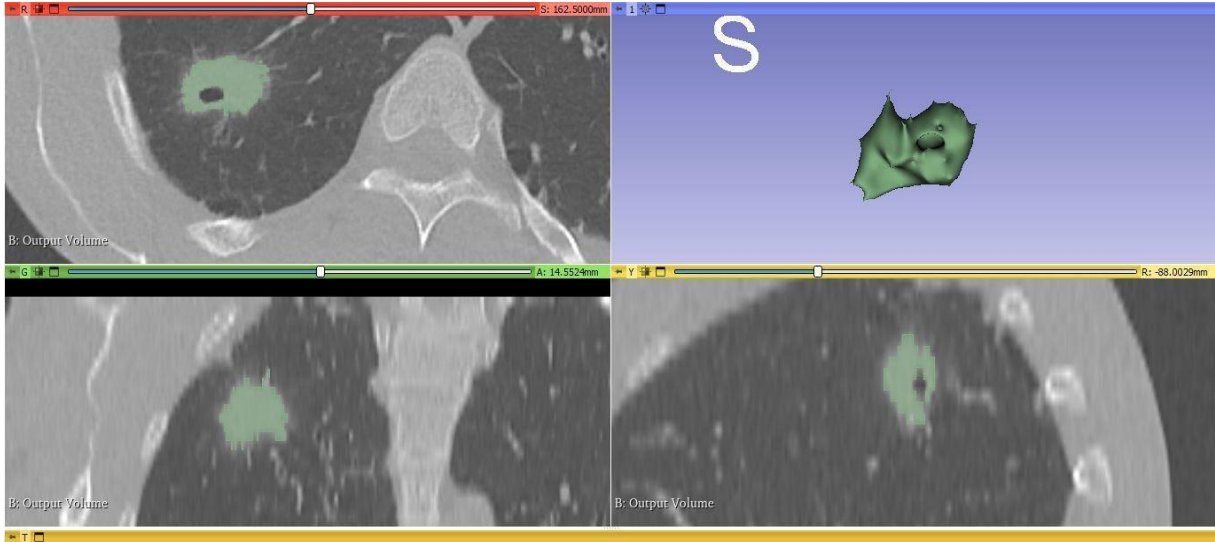
interpolasyonu ve 'resampled voxel size' (1x1x1 mm³) değerleri ile ön işleme s¼recinden geğirildi. Sonrasında ayrı ayrı tüm g¼r¼nt¼ler filtresiz olarak ve 'gradient anisotropic diffusion' filtresi (1 - 1 - 0,625) uygulandıktan sonra hızlı bir 'GrowCut' segmentasyon y¼ntemi olan 'grow from seeds' eklentisi ile segmente edildi. Segmentasyon işlemi aynı kişi (K.¼.) tarafından yarı otomatik y¼ntemle yapıldı. Lezyonların segmentasyonu parankim penceresinde, aksiyel g¼r¼nt¼ler¼zerinden, lezyon dışı vask¼ler yapılar ve atelektatik dokular ile lezyon içerisindeki kaviter ve kalsifik dansiteler ilgili alanın dışında kalacak şekilde, dansite aralığı (editable intensity range); (-200) ile (800) arası değerler seçilerek yapıldı (**Resim 3, 4, 5**). Koronal ve sagittal reformat g¼r¼nt¼lerle lezyonun tüm hacmiyle, 3D segmente edildiği kontrol edildikten sonra ¼zellik çıkarma aşamasına geçildi.



Resim 3: 3D slicer ile yarı otomatik segmentasyon ¼rneęi



Resim 4: 3D slicer ile yarı otomatik segmentasyon ¼rneęi



Resim 5: 3D slicer ile yarı otomatik segmentasyon örneği

3.5. ÖZELLİKLERİN ÇIKARILMASI

Özellik çıkarma, ücretsiz 3D Slicer 5.2.1 (www.slicer.org) programının 'Radiomics' eklentisi ile yapıldı. Bu yöntemle 14 adet şekil tabanlı, 18 adet birinci düzey (histogram) ve 75 adet de ikinci ve daha yüksek düzey texture özellikleri olmak üzere toplam 107 adet Radiomics parametresi elde edildi (**Tablo 8-11**).

Şekil parametreleri	1.düzyey (histogram) parametreler
Elongation	10 Percentile
Flatness	90 Percentile
Least Axis Length	Energy
Major Axis Length	Entropy
Maximum 2D Diameter Column	İnterquartile Range
Maximum 2D Diameter Row	Kurtosis
Maximum 2D Diameter Slice	Maximum
Maximum 3D Diameter	Mean Absolute Deviation
Mesh Volume	Mean
Minor Axis Length	Median
Sphericity	Minimum
Surface Area	Range
Surface Volume Ratio	Robust Mean Absolute Deviation

Voxel Volume	Root Mean Squared
	Skewness
	Total Energy
	Uniformity
	Variance

Tablo 8: Şekil ve 1.düzyer radiomic parametreler

glcm parametreleri	gldm parametreleri
Autocorrelation	Dependent Entropy
Cluster Prominence	Dependence Non Uniformity
Cluster Shade	Dependence Non Uniformity Normalized
Cluster Tendency	Dependence Variance
Contrast	Gray Level Non Uniformity
Correlation	Gray Level Variance
Difference Average	High Gray Level Emphasis
Difference Entropy	Large Dependence Emphasis
Difference Variance	Large Dependence High Gray Level Emphasis
Id	Large Dependence Low Gray Level Emphasis
Idm	Low Gray Level Emphasis
Idmn	Small Dependence Emphasis
Idn	Small Dependence High Gray Level Emphasis
Imc 1	Small Dependence Low Gray Level Emphasis
Imc 2	
Inverse Variance	
Joint Average	
Joint Energy	
Joint Entropy	
MCC	
Maximum Probability	

Sum Average	
Sum Entropy	
Sum Squares	

Tablo 9: 2. ve daha yüksek düzey radiomic parametreler

girm parametreleri	glszm parametreleri
Gray Level Non Uniformity	Gray Level NonUniformity
Gray Level Non Uniformity Normalized	Gray Level Non Uniformity Normalized
Gray Level Variance	Gray Level Variance
High Gray Level Run Emphasis	High Gray Level Zone Emphasis
Long Run Emphasis	Large Area Emphasis
Long Run High Gray Level Emphasis	Large Area High Gray Level Emphasis
Long Run Low Gray Level Emphasis	Large Area Low Gray Level Emphasis
Low Gray Level Run Emphasis	Low Gray Level Zone Emphasis
Run Entropy	Size Zone Non Uniformity
Run Length Non Uniformity	Size Zone Non Uniformity Normalized
Run Length Non Uniformity Normalized	Small Area Emphasis
Run Percentage	Small Area High Gray Level Emphasis
Run Variance	Small Area Low Gray Level Emphasis
Short Run Emphasis	Zone Entropy
Short Run High Gray Level Emphasis	Zone Percentage
Short Run Low Gray Level Emphasis	Zone Variance

Tablo 10: 2. ve daha yüksek düzey radiomic parametreler

ngtdm parametreleri
Busyness
Coarseness
Complexity
Contrast
Strength

Tablo 11: 2. ve daha yüksek düzey radiomic parametreler

3.6. MAKİNE ÖĞRENMESİNİN UYGULANMSI

Denetimli makine öğrenme algoritmaları ile sınıflandırma için Python 3.9.13 (<https://www.python.org/>) versiyonu kullanıldı.

Özellik azaltma yöntemi olarak SFS (Sequential Feature Selection), RFE (Recursive Feature Elimination) ve XGBoost (eXtreme Gradient Boosting) seçim yöntemleri ile sırasıyla 4, 13 ve 32 özellik seçildi.

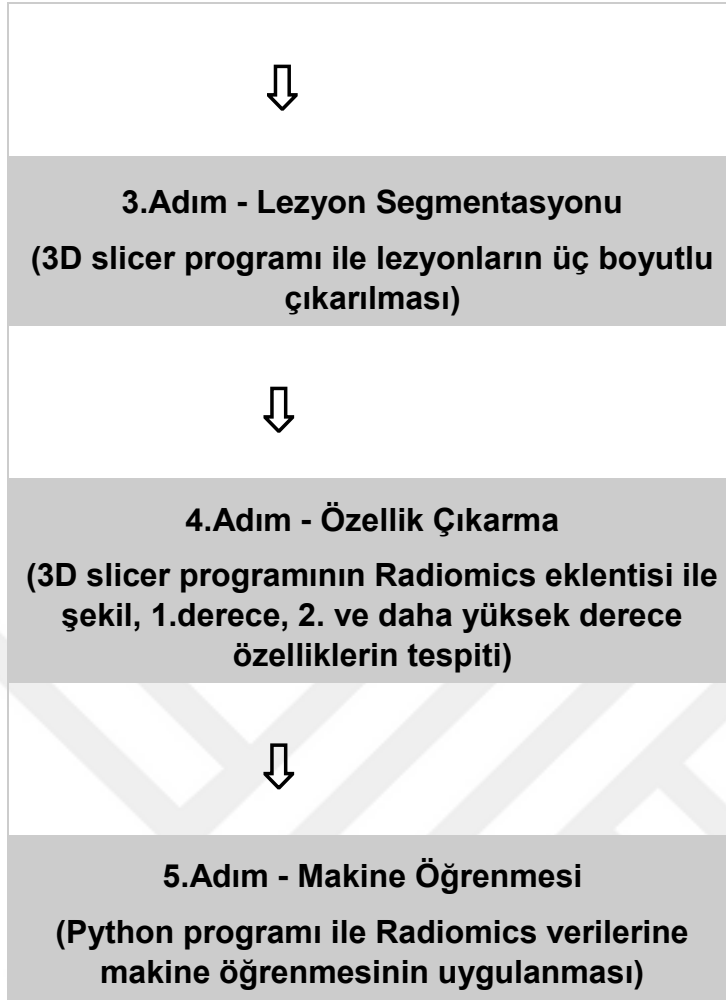
Filtresiz ve gradient anizotropik difüzyon filtreli Radiomics verileri ayrı ayrı olarak; XGBoost Classifier, Naive Bayes, Random Forest, Support Vector Machine, K Nearest Neighbors, Logistic Regression, MLP Classifier ve Decision Tree makine öğrenmesi algoritmaları her bir özellik azaltma yöntemi sonrası ayrı ayrı kullanılarak sınıflandırma yapıldı. Sınıflandırma için %65 hastanın verisi eğitim için, %35 hastanın verisi ise test için kullanıldı. Elde edilen sonuçların validasyonu ise bir çeşit internal validasyon tekniği olan stratified 10-fold cross-validation ile yapıldı.

ML algoritmalarının sınıflandırma performanslarının değerlendirilmesi ve kıyaslanması için ROC (receiver operating characteristic) analizi ve AUC (area under the curve) değerleri ile accuracy, precision, recall ve f1 skor değerleri kullanıldı.

1.Adım - Görüntülerin Elde Edilmesi
(Uygun BT çekim teknikleri ve segmentasyona uygun BT görüntüleri)



2.Adım - Görüntülerin Optimizasyonu
(Rekonstrüksiyon algoritmaları ile tüm görüntülerin standardizasyonu)



Şekil 20: Radiomic analiz için iş akış şeması

4. BULGULAR

Çalışmaya 47-83 yaş aralığında 89'u (%86,4) erkek, 14'ü (13,6) kadın olmak üzere toplam 103 hasta dahil edildi ve her hasta başına bir lezyon değerlendirmeye alındı. Hastaların yaş ortalaması 66,7 ve ortanca değeri 68'di.

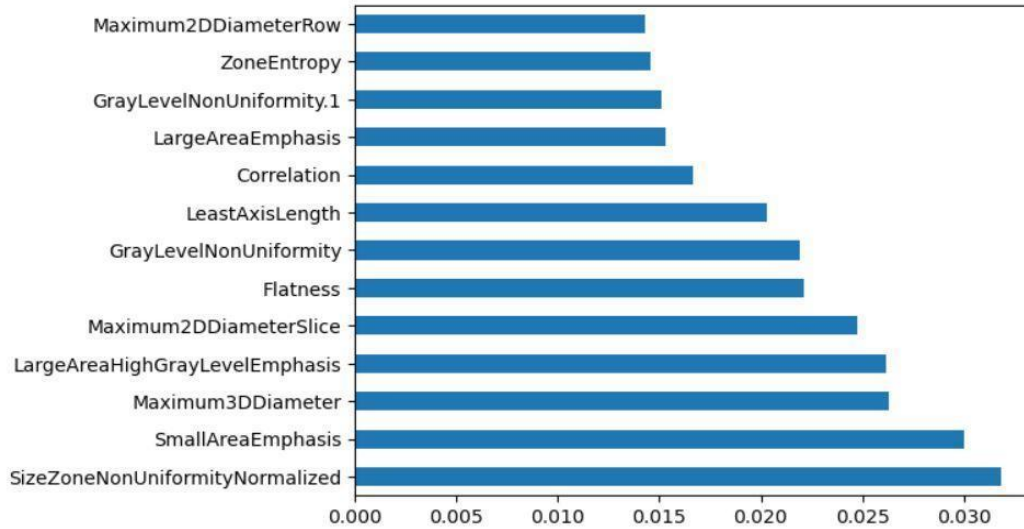
Lezyonların en sık yerleşim yeri 34 hasta ile sağ üst lob iken en nadir yerleşim yeri 4 hasta ile sağ orta lobdu. Bu lezyonların 58 tanesi (%56,3) adenokarsinom iken 45 tanesi (%43,7) skuamöz hücreli karsinomdu.

Adenokarsinom tanılı hastaların 47'si erkek 11'i kadın, yaş ortalamaları ise 65,9 iken skuamöz hücreli karsinom tanılı hastaların 42'si erkek 3'ü kadındı ve yaş ortalamaları 67,8 idi.

Adenokarsinomların en sık iki yerleşim yeri sırasıyla 27 hasta ile sağ üst lob ve 12 hasta ile sol alt lob iken skuamöz hücreli karsinomların en sık iki yerleşim yeri sırasıyla 17 hasta ile sol üst lob ve 13 hasta ile sağ alt lobdu.

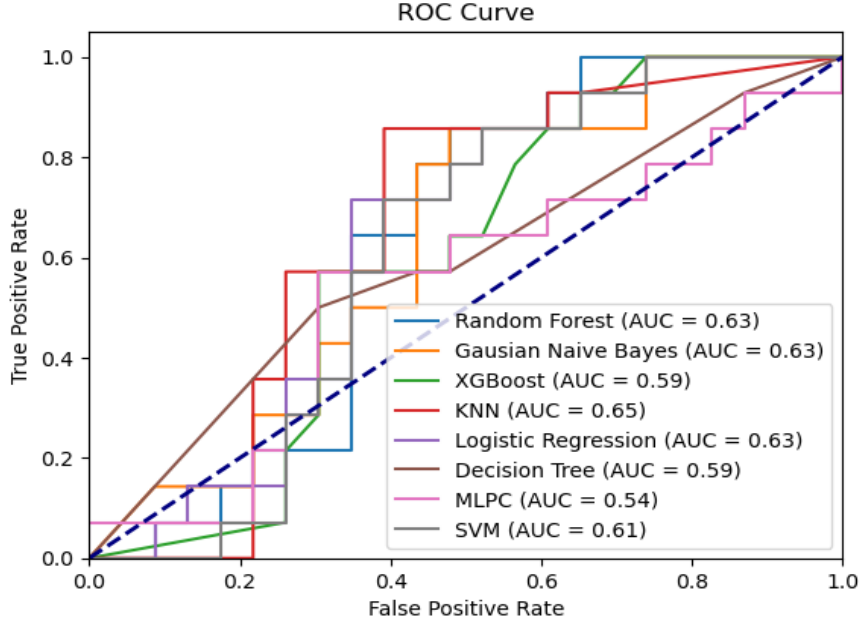
ADK ve SHK ayırımında filtresiz segmente edilen görüntülerden elde edilen Radiomics verilerine 3 farklı özellik azaltma yönteminin her birine yönelik 8 farklı makine öğrenmesi yöntemi kullanılarak performansları karşılaştırıldı.

Filtresiz segmente edilen görüntülerden elde edilen Radiomics verilerine özellik azaltma yöntemi olarak RFE uygulandığında, ADK ile SHK'u ayırt etmede en yüksek UAC değerinin 13 özellik seçilerek elde edildiği saptandı. Bu özellikler şunlardır: Size Zone Non Uniformity Normalized, Small Area Emphasis, Maximum 3D Diameter, Large Dependence High Gray Level Emphasis, Maximum 2D Diameter Slice, Flatness, Gray Level Non Uniformity, Least Axis Length, Correlation, Large Area Emphasis, Gray Level Non Uniformity, Zone Entropy, Maximum 2D Diameter Row (**Şekil 21**).



Şekil 21: Filtresiz görüntü verilerinden, RFE ile elde edilen en ayırt edici 13 özelliğin performans skalası

RFE sonrası uygulanan makine öğrenmesi sonucu en iyi AUC değeri 0,65 ile kNN yönteminde elde edilmiş olup ROC curve eğrileri **şekil 22** ile gösterilmiştir. Ayrıca tüm makine öğrenmesi yöntemlerinin performansları **tablo 12**'de yer almaktadır.



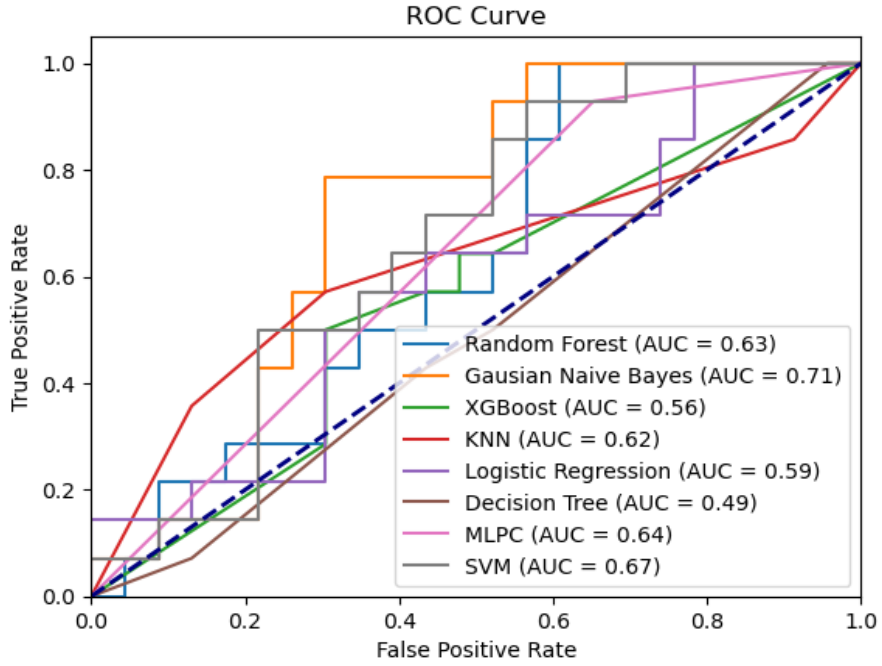
Şekil 22: Filtresiz parametrelere uygulanan RFE özellik seçimi sonrası elde edilen makine öğrenmesi yöntemlerine ait AUC değerleri

ML Algoritmaları	AUC	accuracy	precision	recall	f1-score
Random Forest	0,63	0,59	ADK; 0,68 SHK; 0,47	ADK; 0,68 SHK; 0,47	ADK; 0,68 SHK; 0,47
XGBoost	0,59	0,62	ADK; 0,71 SHK; 0,50	ADK; 0,65 SHK; 0,57	ADK; 0,68 SHK; 0,53
Support Vector Machine	0,61	0,62	ADK; 0,74 SHK; 0,50	ADK; 0,61 SHK; 0,64	ADK; 0,67 SHK; 0,56
Logistic Regression	0,63	0,65	ADK; 0,78 SHK; 0,53	ADK; 0,61 SHK; 0,71	ADK; 0,68 SHK; 0,61
Decision Tree	0,59	0,57	ADK; 0,68 SHK; 0,44	ADK; 0,57 SHK; 0,57	ADK; 0,62 SHK; 0,50
MLPC	0,54	0,65	ADK; 0,73 SHK; 0,53	ADK; 0,70 SHK; 0,57	ADK; 0,71 SHK; 0,55
KNN	0,65	0,68	ADK; 0,82 SHK; 0,55	ADK; 0,61 SHK; 0,79	ADK; 0,70 SHK; 0,65
Naive Bayes	0,63	0,54	ADK; 0,62 SHK; 0,36	ADK; 0,70 SHK; 0,29	ADK; 0,65 SHK; 0,32

Tablo 12: Filtresiz parametrelere uygulanan RFE özellik seçimi sonrası elde edilen makine öğrenmesi yöntemlerine ait AUC, accuracy, precision, recall ve f1-skor değerleri

Filtresiz segmente edilen görüntülerden elde edilen Radiomics verilerine özellik azaltma yöntemi olarak SFS uygulandığında, ADK ile SHK'ü ayırt etmede en yüksek UAC değerinin 4 özellik seçilerek elde edildiği saptandı. Bu özellikler şunlardır: Flatness, Maximum 3D Diameter, Large Dependence High Gray Level Emphasis, Large Area High Gray Level Emphasis.

SFS özellik seçim yöntemi sonrası uygulanan makine öğrenmesi sonucu en iyi AUC değeri 0,71 ile Naive Bayes yönteminde elde edilmiş olup ROC curve eğrileri **şekil 23** ile gösterilmiştir. Ayrıca tüm makine öğrenmesi yöntemlerinin performansları **tablo 13**'te yer almaktadır.



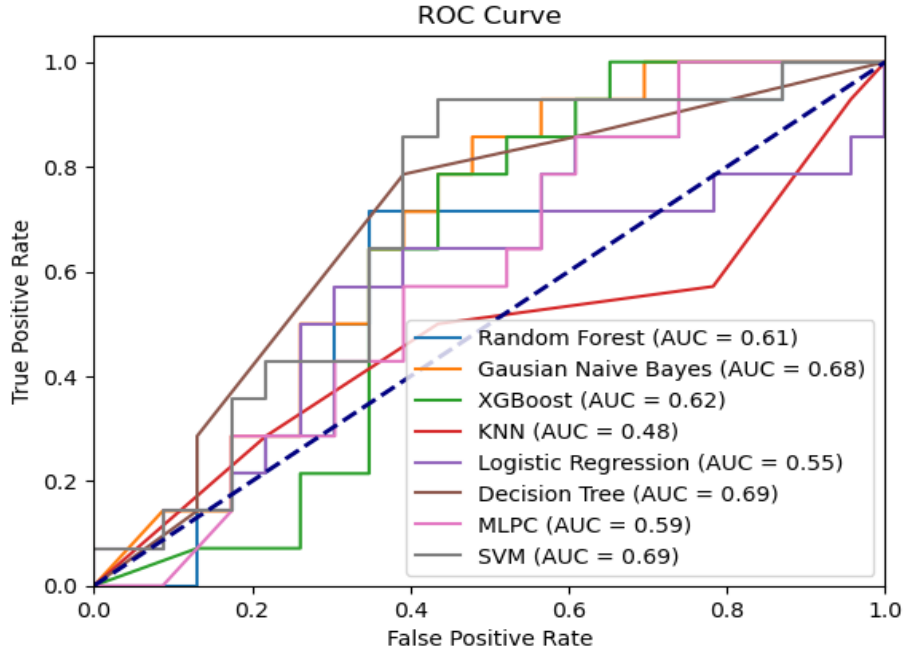
Şekil 23: Filtresiz parametrelere uygulanan SFS özellik seçimi sonrası elde edilen makine öğrenmesi yöntemlerine ait AUC değerleri

ML Algoritmaları	AUC	accuracy	precision	recall	f1-score
Random Forest	0,63	0,57	ADK; 0,68 SHK; 0,44	ADK; 0,57 SHK; 0,57	ADK; 0,62 SHK; 0,50
XGBoost	0,56	0,62	ADK; 0,70 SHK; 0,50	ADK; 0,70 SHK; 0,50	ADK; 0,70 SHK; 0,50
Support Vector Machine	0,67	0,68	ADK; 0,74 SHK; 0,50	ADK; 0,61 SHK; 0,64	ADK; 0,67 SHK; 0,56
Logistic Regression	0,59	0,62	ADK; 0,78 SHK; 0,53	ADK; 0,61 SHK; 0,71	ADK; 0,68 SHK; 0,61
Decision Tree	0,49	0,57	ADK; 0,68 SHK; 0,44	ADK; 0,57 SHK; 0,57	ADK; 0,62 SHK; 0,50
MLPC	0,64	0,57	ADK; 0,73 SHK; 0,53	ADK; 0,70 SHK; 0,57	ADK; 0,71 SHK; 0,55
KNN	0,62	0,65	ADK; 0,82 SHK; 0,55	ADK; 0,61 SHK; 0,79	ADK; 0,70 SHK; 0,65
Naive Bayes	0,71	0,59	ADK; 0,62 SHK; 0,36	ADK; 0,70 SHK; 0,29	ADK; 0,65 SHK; 0,32

Tablo 13: Filtresiz parametrelere uygulanan SFS özellik seçimi sonrası elde edilen makine öğrenmesi yöntemlerine ait AUC, accuracy, precision, recall ve f1-skor değerleri

Filtresiz segmente edilen görüntülerden elde edilen Radiomics verilerine özellik azaltma yöntemi olarak XGB uygulandığında, ADK ile SHK'ü ayırt etmede en yüksek UAC değerinin 32 özellik seçilerek elde edildiği saptandı. Bu özellikler şunlardır: Elongation, Flatness, Maximum 2D Diameter Row, Maximum 2D Diameter Slice, Minor Axis Length, Voxel Volume, Energy, Median, Minimum, Range, Root Mean Squared, Variance, Difference Average, Difference Entropy, Id, JointEnergy, Joint Entropy, Large Dependence Emphasis, Large Dependence High Gray Level Emphasis, Small Dependence High Gray Level Emphasis, Long Run Emphasis, Long Run High Gray Level Emphasis, Long Run Low Gray Level Emphasis, Low Gray Level Run Emphasis, Run Length Non Uniformity, Run Percentage, Short Run Emphasis, High Gray Level Zone Emphasis, Large Area Low Gray Level Emphasis, Size Zone Non Uniformity Normalized, Small Area Low Gray Level Emphasis, Coarseness.

XGB özellik seçim yöntemi sonrası uygulanan makine öğrenmesi sonucu en iyi AUC değeri 0,69 ile Decision Tree ve SVM yöntemlerinde elde edilmiş olup ROC curve eğrileri **şekil 24** ile gösterilmiştir. Ayrıca tüm makine öğrenmesi yöntemlerinin performansları **tablo 14**'te yer almaktadır.



Şekil 24: Filtresiz parametrelere uygulanan XGB özellik seçimi sonrası elde edilen makine öğrenmesi yöntemlerine ait AUC değerleri

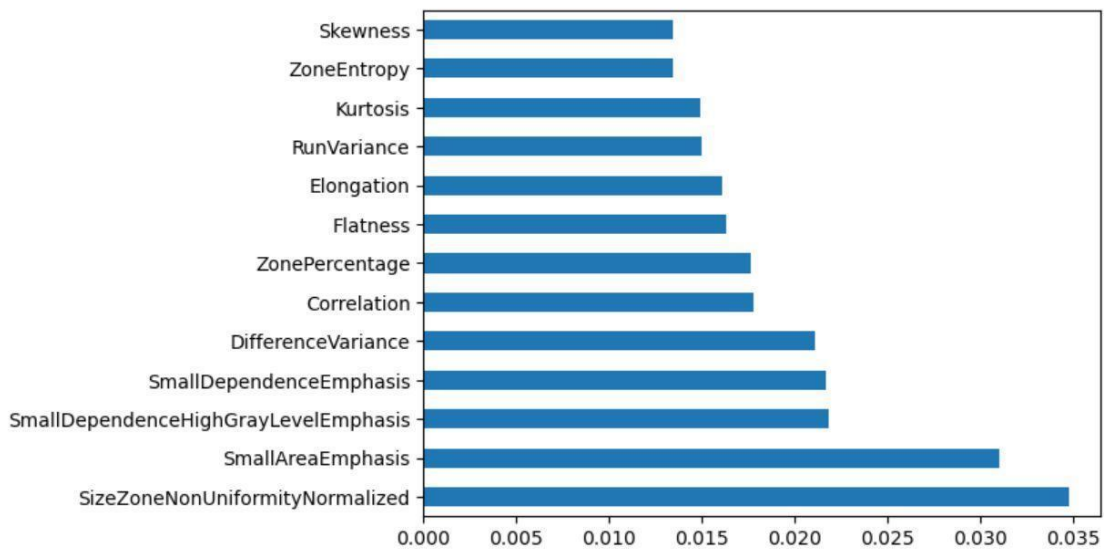
ML Algoritmaları	AUC	accuracy	precision	recall	f1-score
Random Forest	0,61	0,65	ADK; 0,78 SHK; 0,53	ADK; 0,61 SHK; 0,71	ADK; 0,68 SHK; 0,61
XGBoost	0,62	0,62	ADK; 0,71 SHK; 0,50	ADK; 0,65 SHK; 0,57	ADK; 0,68 SHK; 0,53
Support Vector Machine	0,69	0,70	ADK; 0,88 SHK; 0,57	ADK; 0,61 SHK; 0,86	ADK; 0,72 SHK; 0,69
Logistic Regression	0,55	0,62	ADK; 0,70 SHK; 0,50	ADK; 0,70 SHK; 0,50	ADK; 0,70 SHK; 0,50
Decision Tree	0,69	0,65	ADK; 0,65 SHK; 0,57	ADK; 0,87 SHK; 0,29	ADK; 0,75 SHK; 0,38
MLPC	0,59	0,59	ADK; 0,70 SHK; 0,47	ADK; 0,61 SHK; 0,57	ADK; 0,65 SHK; 0,52
KNN	0,48	0,54	ADK; 0,65 SHK; 0,41	ADK; 0,57 SHK; 0,50	ADK; 0,60 SHK; 0,45
Naive Bayes	0,68	0,65	ADK; 0,71 SHK; 0,54	ADK; 0,74 SHK; 0,50	ADK; 0,72 SHK; 0,52

Tablo 14: Filtresiz parametrelere uygulanan XGB özellik seçimi sonrası elde edilen makine öğrenmesi yöntemlerine ait AUC, accuracy, precision, recall ve f1-skor değerleri

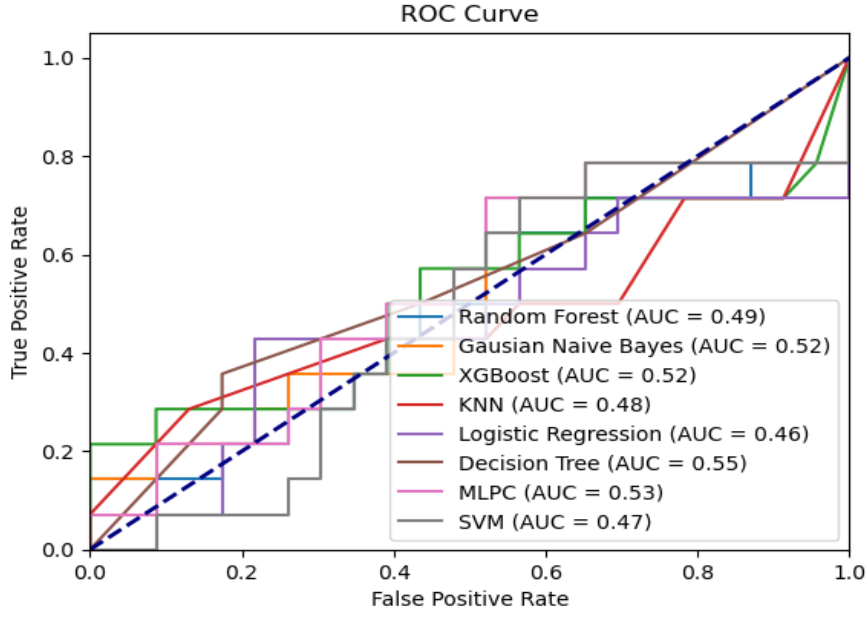
ADK ve SHK ayırımında gradient anizotropik difüzyon filtresi sonrası segmente edilen görüntülerden elde edilen Radiomics verilerine 3 farklı özellik azaltma yönteminin her birine yönelik 8 farklı makine öğrenmesi yöntemi kullanılmış ve performansları karşılaştırılmıştır.

Filtreleme sonrası segmente edilen görüntülerden elde edilen Radiomics verilerine özellik azaltma yöntemi olarak RFE uygulandığında, ADK ile SHK'u ayırt etmede en yüksek UAC değerinin 13 özellik seçilerek elde edildiği saptandı. Bu özellikler şunlardır: Size Zone Non Uniformity Normalized, Small Area Emphasis, Small Dependence High Gray Level Emphasis, Small Dependence Emphasis, Difference Variance, Correlation, Zone Percentage, Flatness, Elongation, Run Variance, Kurtosis, Zone Entropy, Skewness (**Şekil 25**).

RFE sonrası uygulanan makine öğrenmesi sonucu en iyi AUC değeri 0,55 ile Decision Tree yönteminde elde edilmiş olup ROC curve eğrileri **şekil 26** ile gösterilmiştir. Ayrıca tüm makine öğrenmesi yöntemlerinin performansları **tablo 15**'te yer almaktadır.



Şekil 25: Filtreli görüntü verilerinden, RFE ile elde edilen en ayırt edici 13 özelliğin performans skalası



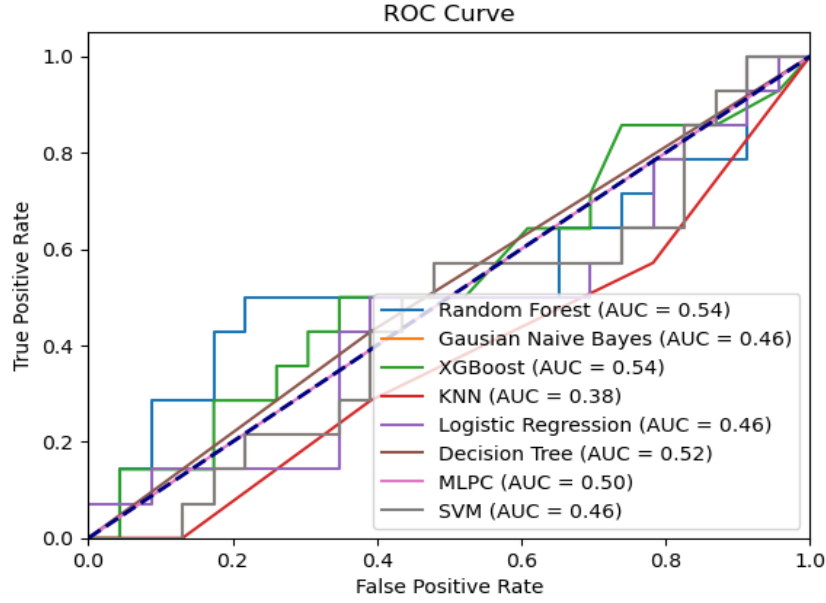
Şekil 26: Filtreli parametrelere uygulanan RFE özellik seçimi sonrası elde edilen makine öğrenmesi yöntemlerine ait AUC değerleri

ML Algoritmaları	AUC	accuracy	precision	recall	f1-score
Random Forest	0,49	0,54	ADK; 0,65 SHK; 0,41	ADK; 0,57 SHK; 0,50	ADK; 0,60 SHK; 0,45
XGBoost	0,52	0,57	ADK; 0,67 SHK; 0,44	ADK; 0,61 SHK; 0,50	ADK; 0,64 SHK; 0,47
Support Vector Machine	0,47	0,54	ADK; 0,64 SHK; 0,40	ADK; 0,61 SHK; 0,43	ADK; 0,62 SHK; 0,41
Logistic Regression	0,46	0,46	ADK; 0,58 SHK; 0,33	ADK; 0,48 SHK; 0,43	ADK; 0,52 SHK; 0,38
Decision Tree	0,55	0,65	ADK; 0,68 SHK; 0,56	ADK; 0,83 SHK; 0,36	ADK; 0,75 SHK; 0,43
MLPC	0,53	0,54	ADK; 0,69 SHK; 0,43	ADK; 0,48 SHK; 0,64	ADK; 0,56 SHK; 0,51
KNN	0,48	0,54	ADK; 0,64 SHK; 0,40	ADK; 0,61 SHK; 0,43	ADK; 0,62 SHK; 0,41
Naive Bayes	0,52	0,51	ADK; 0,65 SHK; 0,40	ADK; 0,48 SHK; 0,57	ADK; 0,55 SHK; 0,47

Tablo 15: Filtreli parametrelere uygulanan RFE özellik seçimi sonrası elde edilen makine öğrenmesi yöntemlerine ait AUC, accuracy, precision, recall ve f1-skor değerleri

Filtreleme sonrası segmente edilen görüntülerden elde edilen Radiomics verilerine özellik azaltma yöntemi olarak SFS uygulandığında, ADK ile SHK'ı ayırt etmede en yüksek UAC değerinin 4 özellik seçilerek elde edildiği saptandı. Bu özellikler şunlardır: Flatness, Maximum 3D Diameter, Large Dependence High Gray Level Emphasis, Large Area High Gray Level Emphasis.

SFS özellik seçim yöntemi sonrası uygulanan makine öğrenmesi sonucu en iyi AUC değeri 0,54 ile Random Forest ve XGB yönteminde elde edilmiş olup ROC curve eğrileri **şekil 27** ile gösterilmiştir. Ayrıca tüm makine öğrenmesi yöntemlerinin performansları **tablo 16**'da yer almaktadır.



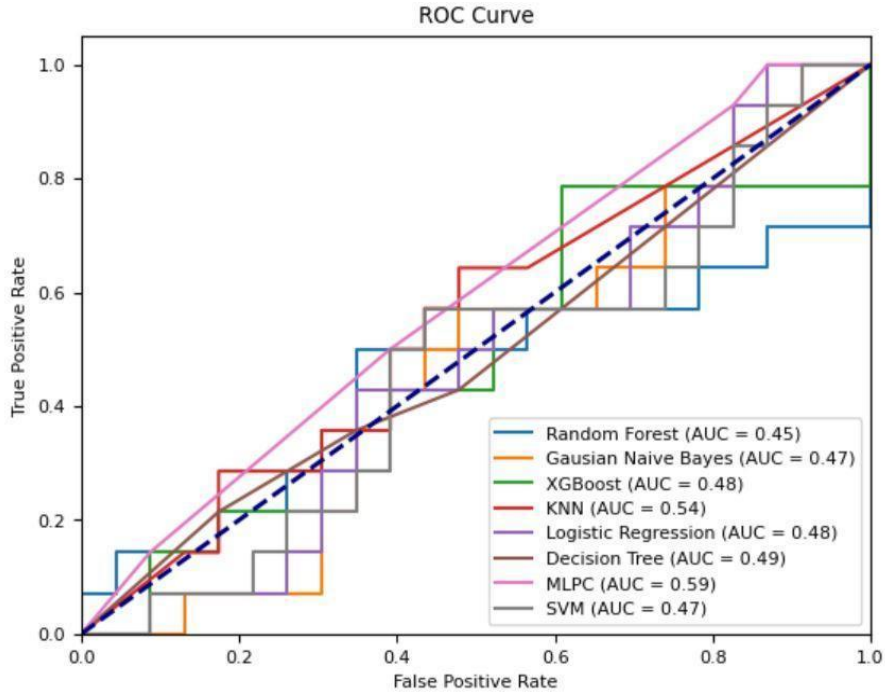
Şekil 27: Filtreli parametrelere uygulanan SFS özellik seçimi sonrası elde edilen makine öğrenmesi yöntemlerine ait AUC değerleri

ML Algoritmaları	AUC	accuracy	precision	recall	f1-score
Random Forest	0,54	0,62	ADK; 0,70 SHK; 0,50	ADK; 0,70 SHK; 0,50	ADK; 0,70 SHK; 0,50
XGBoost	0,54	0,59	ADK; 0,67 SHK; 0,46	ADK; 0,70 SHK; 0,43	ADK; 0,68 SHK; 0,44
Support Vector Machine	0,46	0,49	ADK; 0,58 SHK; 0,27	ADK; 0,65 SHK; 0,21	ADK; 0,61 SHK; 0,24
Logistic Regression	0,46	0,54	ADK; 0,62 SHK; 0,38	ADK; 0,65 SHK; 0,36	ADK; 0,64 SHK; 0,37
Decision Tree	0,52	0,54	ADK; 0,64 SHK; 0,40	ADK; 0,61 SHK; 0,43	ADK; 0,62 SHK; 0,41
MLPC	0,50	0,62	ADK; 0,62 SHK; 0,00	ADK; 1,00 SHK; 0,00	ADK; 0,77 SHK; 0,00
KNN	0,38	0,49	ADK; 0,58 SHK; 0,31	ADK; 0,61 SHK; 0,29	ADK; 0,60 SHK; 0,30
Naive Bayes	0,46	0,54	ADK; 0,60 SHK; 0,29	ADK; 0,78 SHK; 0,14	ADK; 0,68 SHK; 0,19

Tablo 16: Filtreli parametrelere uygulanan SFS özellik seçimi sonrası elde edilen makine öğrenmesi yöntemlerine ait AUC, accuracy, precision, recall ve f1-skor değerleri

Filtreleme sonrası segmente edilen görüntülerden elde edilen Radiomics verilerine özellik azaltma yöntemi olarak XGB uygulandığında, ADK ile SHK'ü ayırt etmede en yüksek UAC değerinin 32 özellik seçilerek elde edildiği saptandı. Bu özellikler şunlardır: Elongation, Flatness, Maximum 2D Diameter Row, Maximum 2D Diameter Slice, Minor Axis Length, Voxel Volume, Energy, Median, Minimum, Range, Root Mean Squared, Variance, Difference Average, Difference Entropy, Id, Joint Energy, JointEntropy, Large Dependence Emphasis, Large Dependence High Gray Level Emphasis, Small Dependence High Gray Level Emphasis, Long Run Emphasis, Long Run High Gray Level Emphasis, Long Run Low Gray Level Emphasis, Low Gray Level Run Emphasis, Run Length Non Uniformity, Run Percentage, Short Run Emphasis, High Gray Level Zone Emphasis, Large Area Low Gray Level Emphasis, Size Zone Non Uniformity Normalized, Small Area Low Gray Level Emphasis, Coarseness.

XGB özellik seçim yöntemi sonrası uygulanan makine öğrenmesi sonucu en iyi AUC değeri 0,59 ile MLPC yönteminde elde edilmiş olup ROC curve eğrileri **şekil 28** ile gösterilmiştir. Ayrıca tüm makine öğrenmesi yöntemlerinin performansları **tablo 17**'de yer almaktadır.



Şekil 28: Filtreli parametrelere uygulanan XGB özellik seçimi sonrası elde edilen makine öğrenmesi yöntemlerine ait AUC değerleri

ML Algoritmaları	AUC	accuracy	precision	recall	f1-score
Random Forest	0,45	0,57	ADK; 0,65 SHK; 0,43	ADK; 0,65 SHK; 0,43	ADK; 0,65 SHK; 0,43
XGBoost	0,48	0,59	ADK; 0,63 SHK; 0,43	ADK; 0,83 SHK; 0,21	ADK; 0,72 SHK; 0,29
Support Vector Machine	0,47	0,49	ADK; 0,58 SHK; 0,27	ADK; 0,65 SHK; 0,21	ADK; 0,61 SHK; 0,24
Logistic Regression	0,48	0,57	ADK; 0,65 SHK; 0,43	ADK; 0,65 SHK; 0,43	ADK; 0,65 SHK; 0,43
Decision Tree	0,49	0,54	ADK; 0,62 SHK; 0,38	ADK; 0,65 SHK; 0,36	ADK; 0,64 SHK; 0,37
MLPC	0,59	0,57	ADK; 0,67 SHK; 0,44	ADK; 0,61 SHK; 0,50	ADK; 0,64 SHK; 0,47
KNN	0,54	0,54	ADK; 0,62 SHK; 0,38	ADK; 0,65 SHK; 0,36	ADK; 0,64 SHK; 0,37
Naive Bayes	0,47	0,46	ADK; 0,55 SHK; 0,12	ADK; 0,70 SHK; 0,07	ADK; 0,62 SHK; 0,09

Tablo 17: Filtreli parametrelere uygulanan XGB özellik seçimi sonrası elde edilen makine öğrenmesi yöntemlerine ait AUC, accuracy, precision, recall ve f1-skor değerleri

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda küçük hücre dışı akciğer kanserinin (KHDAK) en sık görülen iki alt tipi olan skuamöz hücreli karsinom (SHK) ve adenokarsinomu (ADK) ayırt etmede radiomic özellikler ve makine öğrenmesi uygulamasının etkinliğini araştırdık. Buna göre 3 farklı özellik seçim yönteminin her birine uygulanan 8 farklı makine öğrenmesi performansı ile görüntülere uygulanan anizotropik difüzyon filtresinin filtresiz görüntülere göre etkinliğini kıyasladık.

Çalışmamıza göre akciğer SHK ve ADK'unu ayırt etme konusunda en iyi performans, filtresiz görüntülerden elde edilen dört radiomic özelliğin kullanıldığı, SFS özellik seçimi ve Naive Bayes makine öğrenme algoritması ile oluşturulan modelden elde edilmiş olup AUC değeri 0,71'dir. Bu karşın filtreli görüntülerden elde edilen veriler ile en iyi sonuçlar RFE sonrası uygulanan Naive Bayes ve SFS sonrası uygulanan Decision Tree algoritmalarında elde edilmiş olup bu modellerin AUC değerleri 0,52 saptandı. Filtreleme yöntemlerinden Gauss filtresi, mean filtresi ve medyan filtresi gibi geleneksel yöntemler daha fazla kenar bulanıklığı ile ayrıntı kaybına neden olabilirler iken anizotropik difüzyon filtreleme yöntemleri, görüntüyü yumuşatma ve bölgeler arası kenarları koruma gibi özellikleri ile bu sorunu çözebilir **(87)** ancak bu çalışmamızda uyguladığımız anizotropik difüzyon filtresi ile kurulan modellerin performansı, akciğer SHK ve ADK'unu ayırt etme konusunda filtresiz modellere kıyasla çok daha düşük seviyede kaldı.

Akciğer kanserinin tiplendirilmesi konusunda daha önce yapılmış birçok çalışma mevcut olup bu çalışmalar görüntüleme yöntemlerinin, Radiomics ve Makine öğrenmesinin farklı yönlerine odaklanmıştır.

Basu ve arkadaşlarının, 74 KHDAK hastasının BT görüntüleri üzerinden yaptığı çalışma, Adenokarsinom ve Skuamöz Hücreli Karsinomu Radiomics verileri ile ayırt etme yönelik ilk çalışmadır. Bu çalışma 2B ve 3B radiomic özelliklerin ayırt edici başarısına odaklanırken, çeşitli makine öğrenmesi yöntemlerinin karşılaştırmasını yaptı. Ayrıca en etkin modeli oluşturmak için farklı özellik seçme teknikleri (Wrappers ve Relief-F) kullanmış ve sonuçta yaklaşık %68 (0,675 AUC)'lik başarı ile en iyi model doğruluğunu 215 adet 3B radiomic özelliğin kullanıldığı, tamamının birini dışarıda bırak (leave one out) ve çapraz doğrulama (10-fold cross validation) yöntemlerinde elde etmiştir. Ancak yazarlar en iyi performans gösteren özellikleri bildirmediler. Ayrıca 2B ve 3B özellikler arasında doğruluk açısından kesin bir ayırım bulamadılar **(158)**. Daha sonra ADK ile SHK'ü ayırt etmeye yönelik yapılan başka çalışmalardan ayırt etme potansiyeli daha yüksek olan radiomic verileri belirtenler de mevcuttur. Örneğin; Wu ve arkadaşlarının 350 hasta ile yaptığı bir çalışmada öznelik seçme yöntemi olarak Relief-F ve varyantları en yüksek tahmin performansı göstermiş ve bu yöntemlere göre en başarılı 5 özellik seçilmiştir. Bu özelliklerle elde edilen en iyi sınıflandırma performansı ise 0,72 AUC değeri ile Naive Bayes yöntemine ait idi **(159)**. LASSO lojistik regresyon modeli ile en başarılı 5 özelliğin seçilerek, 129 hasta ile yapılan başka bir modelde ise 5 katlı çapraz doğrulama (5-fold cross validation) yapılmış ve bu iki tümör ayırımı için eğitim seti ile doğrulama setinin AUC değerleri sırasıyla 0,90 ve 0,89 saptanarak çok daha başarılı bir şekilde ayırt edilmiştir **(160)**. Junior ve arkadaşları; adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom ve büyük hücreli karsinomdan oluşan üç grubu ayırt etmek için akciğer kanseri BT görüntülerinin radiomic özellikleri kullanıldığında, eğitim grubu ve doğrulama grubunun AUC'lerini sırasıyla 0,71 ve 0,81 bulmuşlardır **(161)**. ADK ve SHK ayırımında 106 hastanın BT görüntüleri üzerinden radiomic ve semantik özellikleri kıyaslayan bir çalışmada ise radiomic model oluşturmada rastgele orman (random forest model, RM) yöntemi kullanılmış; semantik (RM-sem), radiomic (RM-rad) ve tüm özelliklerin kombinasyonu (RM-all) değerlendirilmiştir. Eğitim verilerinde; hem RF-rad hem de RF-all (1 AUC), RF-sem (0,78 AUC) tarafından elde edilen verilerden önemli ölçüde daha yüksek performansa sahipti. Ancak test verilerinde RM-sem modeli (0,82 AUC), RM-rad (0,50 AUC) ve RM-all (0,56 AUC) modellerinde daha ayırt ediciydi **(162)**. KHDAK'nin dört alt tipini ayırt etmeye odaklanan ilk çalışmada ise 317 hasta dahil edilmiş, alt tipler arasındaki hasta sayısı dengesizliğini ortadan

kaldırmak için SMOTE tekniği kullanılmıştır. Bu çalışmada ise on kat çapraz doğrulama (10-fold cross-validation) ile ortalama 0,88 doğruluk elde edilmiştir **(163)**. KHDAK'nin dört alt tipini ayırt etmeye odaklanan 349 hasta ile yapılan başka bir çalışmada ise SMOTE (synthetic minority oversampling technique), $\ell_{2,1}$ -norm minimization ve SVM (support vector machines) algoritmalarını birleştiren SLS modeli denenmiştir. Bu modele göre eğitim setinde 0,89 ve test setinde 0,86 sınıflandırma doğruluğu elde edilmiştir. Ancak dört alt tip arasındaki dengesizliği gidermek için SMOTE tekniği ile hasta sayısı, filtreleme teknikleri ile öznelik sayısında belirgin artış yapılmıştır **(164)**.

Çalışmalar göstermiştir ki özellik azaltma yöntemleri ve makine öğrenmesi yöntemlerinin farklı kombinasyonları ile kurulan modellerin KHDAK alt tiplerini ayırt etmede konusundaki performansları belirgin değişiklik göstermektedir. Bu çalışmalardan anlaşıldığı üzere bu farklılıkların kaynağı ayırt edici modellerin her birinin farklı performans göstermesinin yanında görüntülere uygulanan filtreleme yöntemleri ile sonuçlara uygulanan validasyon teknikleri ve parametreleridir. Diğer taraftan KHDAK'nin diğer alt tiplerinin birbirinden ayrımında da Junior ve arkadaşları ile Patil ve arkadaşlarının **(161, 163)** gösterdiği gibi farklı sonuçlar ortaya çıkmış olup kurgulanan modeller dışında ayırt edilen malignite alt tipleri de performans etkilemektedir. Ayrıca model kurgusunda makine öğrenmesinde kullanılan eğitim verilerinin sayısı arttıkça model performansı da yükselmekte olup daha yüksek hasta sayılarına sahip çalışmalar nispeten daha başarılı sonuçlar elde etmiştir ki Patil ve arkadaşları ile Liu ve arkadaşlarının **(163, 164)** daha yüksek hasta sayısına ek olarak kullandığı yöntem ile hasta sayılarını da artırmış olmaları daha yüksek performans elde etmelerinde büyük bir etken olabilir. Zhu ve arkadaşları **(160)** ise daha az hasta grubu ile benzer performans elde etmeyi başarmışlardır ancak manuel segmentasyon ve farklı radiomic model kullanarak bu sonuçlara ulaşmışlardır. Nitekim Wu ve arkadaşlarının yaptığı (159), ADK ve SHK ayırmaya yönelik çalışma bizim çalışmamız ile benzer sonuçlar ortaya koymuştur ancak biz bu sonuçlara çok daha düşük hasta sayısı ile ulaştık.

Çok fazlı kontrastlı BT görüntülerinden akciğer kanserinin histolojik alt tiplerinin sınıflandırılmasında radiomic yöntemin performansını araştıran 229 hasta ile yapılmış bir çalışmada tüm hastalara kontrastsız ve çift fazlı (arteryel ve venöz) kontrastlı BT uygulanmıştır. Radiomic özelliklerin seçimi için korelasyona dayalı hiyerarşik kümeleme metodu kullanılmış olup küme sayısı keyfi seçilen korelasyon eşiği ile belirlenmiştir. Makine öğrenmesi yöntemleri sonucu en iyi ADK ve SHK, ADK ve KHAK, SHK ve KHAK sınıflandırma performansı (AUC değerleri) sırasıyla; kontrastsız fazda 0.801, 0.857, 0.657; arteryel fazda 0,834, 0,855, 0,619; venöz fazda 0.864, 0.864, 0.664 olarak elde edilmiştir. Bu veriler ışığında da ADK'un SHK ve KHAK'dan daha iyi ayırt edilebildiği sonucu çıkarılmıştır. Ayrıca kontrastlı BT'den elde edilen verilerin ayırt ediciliğinin kontrastsız BT'ye eşit ya da daha iyi saptanmıştır **(165, 166)**. KHAK ve KHDAK'ni sınıflandırmak için 468 hastanın kontrastlı BT görüntüleri üzerinden yapılan bir çalışmada ise görüntülerden elde edilen radiomic verilere hastaların demografik ve klinik verilerini de içeren faktörler entegre edilerek oluşturulan radiomic nomogramın sınıflandırıcı performansı değerlendirilmiştir. Görüntülerden elde edilen radiomic veriler ile eğitim setinde 0,86 ve doğrulama setinde 0,82 AUC değerleri elde edilmiştir. Ancak radiomic nomogram ile eğitim ve doğrulama setinde elde edilen AUC değerleri sırasıyla 0,93 ve 0,94 olarak belirgin daha yüksek bulunmuştur **(167)**.

Linning ve arkadaşları, bizim çalışmamıza kıyasla, daha yüksek hasta sayısı ile çalışma avantajının yanında ayrıca daha iyi performansları kontrast sonrası görüntülerde elde etmiştir **(165, 166)**. Bu da özellikle yarı otomatik segmentasyon kullanılacaksa, lezyonların tümüyle ayırt edilebilme hususunda kontrastlı görüntülerin optimum radiomic verileri elde etmek için daha faydalı olabileceğini göstermektedir. Liu ve arkadaşları ise yüksek hasta sayısı ve kontrastlı görüntülerde daha iyi sonuç elde etmenin yanında radiomic verilere demografik ve klinik verileri de entegre ederek model performansını daha da yükseltmişlerdir **(167)**. Bu da göstermiştir ki sınıflandırıcı performans elimizdeki verileri artırdıkça daha da yükselmektedir.

ADK ile SHK'u ayırt etmeye yönelik 868 hasta ile yapılan çok merkezli, yakın tarihli başka bir çalışmada ise ensemble ve non-ensemble yöntemler ile filtresiz ve dalgacık dönüştürme filtrelerinden elde edilen radiomic veriler kıyaslanmıştır. Buna göre Bagging-AdaBoost-SVM kombinasyonu ile oluşturulan model 0,815 AUC değeri ile en yüksek tahmin performansı göstermiştir. Diğer taraftan filtrelenmiş radiomic veriler, filtresiz verilerden daha başarılı bulunmuştur (p -değeri = 0.0210) **(168)**. Bu çalışmada ise bizim çalışmamızın aksine; üstel, kare, karekök, logaritma, gradyan, yerel ikili desen (LBP) ve sekiz dalgacık dönüşümü (dalgacık-LHL, dalgacık-LHH, dalgacık-HLL, dalgacık-LLH) olmak üzere 14 farklı filtre uygulanarak elde edilen radiomic verilerin filtresiz görüntülere kıyasla daha başarılı olduğu gösterilmiştir. Ancak burada bizim kullandığımız ve ADK ile SHK'u ayırt etme konusunda filtresiz görüntülere göre daha başarısız bir performans gösteren anizotropik difüzyon filtresi başarısı araştırılmamıştır.

Retrospektif tabanlı radiomic çalışmalarda bazı zorluklarla karşılaşıldığı aşikardır. Çünkü görüntüleme yöntemlerinin farklılığına ve görüntüleme parametrelerinin değişkenliğine **(82, 169, 170)** ve hatta görüntü rekonstrüksiyonuna **(171)** bağlı olarak radiomic sonuçların etkilendiğini gösteren başka çalışmalar da mevcuttur. Bu farklı faktörler, retrospektif çalışmalarda performansın etkileneşinin nedenlerinden biri olabilir. Ancak segmentasyon öncesi uygulanan ön işleme süreçleri ile bu sorunlar kısmen de olsa aşılabilir. Hatta bu faktörlerin ne kadar çok optimize edilirse o kadar yüksek performans sağlanabilir.

Çalışmalarda; tümörün anatomik konumu ve derecesi, olgunun sigara içme öyküsü ve obezitesi gibi özelliklerin de çalışmalarda verilere dahil edilmesi sınıflandırıcıların performansı artırılabilir **(172, 173)**. Örnek vermek gerekirse, vücut kitle indeksinin skuamöz karsinom ile ters ancak adenokarsinom ile doğru orantılı olduğunu gösteren bir çalışma mevcuttur **(173)**. Ayrıca genetik heterojeniteyi de hesaba katmak fayda sağlayacaktır ki bu bağlamda gen ekspresyon profillerini ve biyobelirteçleri inceleyen bazı çalışmalar mevcuttur **(174, 175)**. Ancak unutulmamalıdır ki bu yöntemlerin bireysel duyarlılık ve özgüllükleri kanser alt tiplerini doğru bir şekilde tanımlamak için yetersiz kalabilmektedir. Ayrıca bu yöntemlerin kullanılması invaziv ve maliyetli olacaktır. Diğer taraftan klinik özellikleri ve genomik verileri içeren çalışmaların sınıflandırma doğruluğunu artıracığı da bir gerçektir.

Bu veriler ışığında çalışmamızın kısıtlılıkları da mevcuttur. İlk olarak çalışmamızın retrospektif olması görüntülerin optimizasyonunu gerekli kılmaktadır ve bu durum kısmen de olsa segmentasyon öncesi bazı ön işleme metotlarıyla aşılmaya çalışılmıştır. Ancak merkezimizdeki tanı anındaki bazı görüntülerin kontrastsız olması ve bunun segmentasyon aşamasında, özellikle manuel segmentasyon yapılmıyorsa, ayırt edici performansı etkileyecek olması çalışmamızın diğer bir kısıtlılığıdır. Nitekim kontrastlı görüntüler ile yapılan çalışmalarda daha yüksek performanslar elde edilmiştir. Diğer taraftan çalışmamızda; olguların klinik verilerinin ya da genomik verilerinin kullanılmaması, daha iyi performansa sahip birçok çalışmaya kıyasla daha az sayıda hasta verisi kullanılması, BT görüntüleri dışında başka bir görüntüleme metodundan yararlanılmaması diğer kısıtlılıklar olarak karşımıza çıkmaktadır. BT görüntülerden segmentasyonun tek kişi tarafından yapılması ve interobserver variabilite değerlendirilememesi başka bir kısıtlılık sebebi olup kullanıcı bağımlılığını azaltmak için manuel değil yarı otomatik segmentasyon yöntemi tercih edilmiştir. Kullandığımız model performansını değerlendirmek için internal validasyon yapılması da eksternal validasyona kıyasla diğer bir kısıtlılık konusudur ancak hasta sayımızın az olması ve bu konuda henüz eksternal validasyon için bağımsız veri kümelerinin oluşturulmamış olması internal validasyon yapmayı zorunlu kılmıştır.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

103 hastanın kontrastsız toraks BT görüntülerinden retrospektif olarak elde edilen radiomic verilerin ADK ve SHK'ü ayırt etmedeki etkinliğini araştırdığımız çalışmamızda; en başarılı yöntemin 0,71 AUC değeri ile filtresiz görüntülere uygulanan SFS-Naive Bayes modeli olduğunu, filtre sonrası elde edilen radiomic verilerin ADK ve SHK'ü ayırt etmede filtresiz görüntülerden elde edilen verilere kıyasla daha başarısız olduğunu saptadık.

Kullandığımız 8 farklı makine öğrenmesi yöntemi ve 3 farklı özellik azaltma yöntemi ile oluşturulan 24 adet filtresiz ve 24 adet de filtre sonrası modelin ADK ve SHK'ü ayırt etmede her birinin başarısının farklı olduğunu gösterdik. Ayrıca bu modelleri kurgularken en başarılı sonucu elde etmek için ön plana çıkan radiomic parametrelerin ve sayısının değiştiğini ancak ön plana çıkan bu radiomic özellikler genellikle ikinci ve daha yüksek düzey radiomic parametreler olduğunu tespit ettik.

Sonuçta, rutin olarak elde edilen kontrastsız toraks BT görüntülerin Radiomics verileri kullanılarak kurgulanmış bir makine öğrenmesi modeli, ADK ve SHK ayırımında ek bir bilgi sağlayabilir. Bizim çalışmamız ve daha önce bu konuda yapılmış benzer çalışmalar göz önüne alınacak olursa, BT görüntülerinin elde olunma parametrelerinden başlayarak kurulan makine öğrenmesi modeline ve hatta hastaların ek klinik ve genomik bilgilerinin dahil edilip edilmemesine kadar birçok aşama tanısal radiomic tahminleri belirgin olarak etkilemektedir. Ayrıca daha fazla hasta sayısı ve optimize edilerek elde edilmiş radyolojik görüntülerden bağımsız veri kümeleri oluşturulur ve bunlar, radiomic sınıflama için harici bir doğrulama grubu olarak kullanılır ise radiomic sınıflandırma doğruluğu daha da artırılabilir. Bu gelişmeler ışığında da BT Radiomics verileri hem noninvaziv olarak hem de özellikle opere edilemeyecek hastalarda tüm biyopsi yöntemlerinden daha bütüncül bir değerlendirme ile akciğerin adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom ayırımını yaparak daha erken dönemde optimal tedavi imkanı sağlayabilir. Ancak klinik kullanım için bu verilerin, daha çok çalışma ile desteklenmesine ve daha iyi ayırt edici sonuçların elde edilmesine ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
2. Gaillard F, Knipe H, Niknejad M, et al. Lung cancer. Reference article, Radiopaedia.org <https://doi.org/10.53347/rID-1022>
3. Cufer T, Ovcaricek T, O'Brien ME. Systemic therapy of advanced non-small cell lung cancer: major-developments of the last 5-years. *Eur J Cancer* (2013) 49:1216–25. 10.1016/j.ejca.2012.11.021
4. Manegold C. Treatment algorithm in 2014 for advanced non-small cell lung cancer: therapy selection by tumour histology and molecular biology. *Adv Med Sci* (2014) 59:308–13. 10.1016/j.advms.2014.08.008
5. E L, Lu L, Li L, Yang H, Schwartz LH, Zhao B. Radiomics for classifying histological subtypes of lung cancer based on multiphasic contrast-enhanced computed tomography. *J Comput Assist Tomogr.*(2019) 43:300–6
6. Rudin CM, Ismaila N, Hann CL, et al. Treatment of small-cell lung cancer: American Society of Clinical Oncology Endorsement of the American College of Chest Physicians guideline [J] *J Clin Oncol.* 2015;33(34):4106–4111. doi: 10.1200/JCO.2015.63.7918
7. Varela G, Thomas PA. Surgical management of advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Dis* 2014;6 Suppl 2:S217-23
8. Priola AM, Priola SM, Cataldi A, et al. Accuracy of CT-guided transthoracic needle biopsy of lung lesions: Factors affecting diagnostic yield. *Radiol Med* 2007;112:1142-59. 10.1007/s11547-007-0212-y
9. Joshua D. Shur, Simon J. Doran, Santosh Kumar, Derfel ap Dafydd, Kate Downey, James P. B. O'Connor, Nikolaos Papanikolaou, Christina Messiou, Dow-Mu Koh, Matthew R. Orton. Radiomics in Oncology: A Practical Guide. *RadioGraphics*(Oct 1 2021) Vol.41, No.6
10. Ganeshan B, Miles KA. Quantifying tumour heterogeneity with CT. *Cancer Imaging.* 2013;13:140–149
11. <https://www.kenhub.com/en/library/anatomy/the-respiratory-system>
12. <https://www.wcrf.org>
13. Rebecca L. Siegel MPH, Kimberly D. Miller MPH, Hannah E. Fuchs BS, Ahmedin Jemal DVM, PhD. Cancer statistics, 2022. CA: A Cancer Journal for Clinicians, Volume72, Issue1
14. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J and Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*; 2015. DOI: 10.3322/caac.21262
15. https://hsgmdestek.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/yayinlar/raporlar/Akciger_Kanseri_Calistay_Raporu28042016.pdf
16. <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Olum-ve-Olum-Nedeni-Istatistikleri-2021-4571>
17. <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/haberler/akciger-kanseri-farkindalik-ayi-3.html>

18. Youlten D, Cramb S and Baade P. The international epidemiology of lung cancer: Geographic distribution and secular trends. *Journal of Thoracic Oncology*. 2008; 3(8): 819–831. DOI: 10.1097/JTO.0b013e31818020eb
19. Patel JD. Lung cancer in women. *J Clin Oncol* 2005;23:3212-8. 10.1200/JCO.2005.11.486
20. Planchard D, Loriau Y, Goubar A, et al. Differential expression of biomarkers in men and women. *Semin Oncol* 2009;36:553-65. 10.1053/j.seminoncol.2009.09.004
21. WHO Classification of Tumours Editorial Board. *Thoracic Tumours (5th ed)*, International Agency for Research on Cancer, Lyon, France (2021)
22. W.D. Travis, E. Brambilla, M. Noguchi, et al. International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol*, 6 (2011), pp. 244-285
23. K. Thway, A.G. Nicholson, K. Lawson, et al. Primary pulmonary myxoid sarcoma with EWSR1-CREB1 fusion: a new tumor entity. *Am J Surg Pathol*, 35 (2011), pp. 1722-1732
24. Reprinted from WHO Classification of Tumours, Thoracic Tumours, 5th Edition. Travis WD, Al Dayel FH, Bubendorf L, Chung JH, Rekhtman N and Scagliotti G. *Tumours of the lung*, IARC, 2021
25. Mak KS, Gainor JF, Niemierko A, Oh KS, Willers H, Choi NC, et al.. Significance of targeted therapy and genetic alterations in EGFR, ALK, or KRAS on survival in patients with non-small cell lung cancer treated with radiotherapy for brain metastases. *Neuro Oncol*. (2015) 17:296–302. 10.1093/neuonc/nou146
26. Gaillard F, Niknejad M, Sharma R, et al. Adenocarcinoma of the lung. Reference article, Radiopaedia.org <https://doi.org/10.53347/rID-22314>
27. Gaillard F, Niknejad M, Yap J, et al. Squamous cell carcinoma of the lung. Reference article, Radiopaedia.org <https://doi.org/10.53347/rID-22404>
28. Lindell RM, Hartman TE, Swensen SJ et-al. Five-year lung cancer screening experience: CT appearance, growth rate, location, and histologic features of 61 lung cancers. *Radiology*. 2007;242 (2): 555-62. doi:10.1148/radiol.2422052090
29. Gaillard F, Di Muzio B, Hacking C, et al. Large-cell lung cancer. Reference article, Radiopaedia.org <https://doi.org/10.53347/rID-22405>
30. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, et al. WHO classification of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. (4th edition) Lyon, 2015
31. Danaher L, Niknejad M, El-Feky M, et al. Small cell lung cancer. Reference article, Radiopaedia.org <https://doi.org/10.53347/rID-8586>
32. Alvarado-Luna G & Morales-Espinosa D. Treatment for Small Cell Lung Cancer, Where Are We Now?-A Review. *Transl Lung Cancer Res*. 2016;5(1):26-38. doi:10.3978/j.issn.2218-6751.2016.01.13

33. Chong S, Lee K, Chung M, Han J, Kwon O, Kim T. Neuroendocrine Tumors of the Lung: Clinical, Pathologic, and Imaging Findings. *Radiographics*. 2006;26(1):41-57; discussion 57. doi:10.1148/rg.261055057
34. Zhang X, Guo M, Fan J et al. Prognostic Significance of Serum LDH in Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review with Meta-Analysis. *Cancer Biomark*. 2016;16(3):415-23. doi:10.3233/CBM-160580
35. Stahel RA, Ginsberg R, Havemann K, Hirsch FR, Ihde DC, Jassem J, et al. Staging and prognostic factors in small cell lung cancer: a consensus report. *Lung Cancer*. 1989;5(4-6):119-26
36. Kundel HL. Predictive value and threshold detectability of lung tumors. *Radiology*. 1981;139 (1): 25-9
37. Ercan Tuncel, Klinik Radyoloji-2011, ISBN: 9789754208627
38. Churg AM, Myers JL, Tazelaar HD et-al. Thurlbeck's Pathology Of The Lung. Thieme. (2005) ISBN:1588902889
39. Rosado-de-Christenson ML, Templeton PA, Moran CA. Bronchogenic carcinoma: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics*. 1994;14(2):429-446
40. Austin JH, Garg K, Aberle D et-al. Radiologic implications of the 2011 classification of adenocarcinoma of the lung. *Radiology*. 2013;266 (1): 62-71. doi:10.1148/radiol.12120240
41. Patil SS, Godoy MC, Sorensen JI, Marom EM. Lung cancer imaging. *Semin Diagn Pathol*. 2014;31(4):293- 305. doi:10.1053/j.semdp.2014.06.007
42. Collins J, Stern E. *Chest Radiology*. (2008) ISBN: 9780781763141
43. Kazawa N, Kitaichi M, Hiraoka M et al. Small cell lung carcinoma: eight types of extension and spread on computed tomography. *J Comput Assist Tomogr* 2006;30(4):653-661
44. Basu S, Hess S, Nielsen Braad PE, et al. The Basic Principles of FDG-PET/CT Imaging. In: Hess S, Høilund-Carlsen PF. editors. *PET CLINICS, PET CLINICS Contributions of FDG to Modern Medicine, Part I*. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2014;9:355-70
45. Kandathil A, Kay FU, Butt YM, Wachsmann JW, Subramaniam RM. Role of FDG PET/CT in the Eighth Edition of TNM Staging of Non-Small Cell Lung Cancer. (2018) *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 38 (7): 2134-2149. doi:10.1148/rg.2018180060
46. Bennett S. Greenspan. Role of PET/CT for precision medicine in lung cancer: perspective of the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. *Transl Lung Cancer Res*. 2017 Dec; 6(6): 617-620. doi: 10.21037/tlcr.2017.09.01
47. Vilstrup ME, Torigian DA. F-18 Fluorodeoxyglucose in Thoracic Malignancies. In: Hess S, Høilund-Carlsen PF. editors. *PET CLINICS, Contributions of FDG to Modern Medicine, Part I*. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2014;9:391-420

48. O'Connor JP, Tofts PS, Miles KA et al (2011) Dynamic contrast-enhanced imaging techniques: CT and MRI. *Br J Radiol* 84:S112–S120
49. Ohno Y, Koyama H, Fujisawa Y, et al. Dynamic contrast-enhanced perfusion area detector CT for non-small cell lung cancer patients: influence of mathematical models on early prediction capabilities for treatment response and recurrence after chemoradiotherapy. *Eur J Radiol* 2016; 85:176–186
50. Callister ME, Baldwin DR, Akram AR, et al. British Thoracic Society guidelines for the investigation and management of pulmonary nodules. *Thorax* 2015;70 Suppl 2:ii1-ii54. 10.1136/thoraxjnl-2015-207168
51. Schreiber G, McCrory DC. Performance characteristics of different modalities for diagnosis of suspected lung cancer: summary of published evidence. *Chest*. 2003;123(suppl 1):115S–28S. doi: 10.1378/chest.123.1_suppl.115S.
52. Detterbeck FC, Rivera MP. Reliability of needle biopsy of pulmonary nodules to assess the presence of cancer. In: Detterbeck FC, Rivera MP, Socinski MA, Rosenman JG, editors. *Diagnosis and Treatment of Lung Cancer: An Evidence-Based Guide for the Practicing Clinician*. Philadelphia, PA: WB Saunders; 2001. p. 57
53. Middleton WD, Teefey SA, Dahiya N. Ultrasound-guided chest biopsies. *Ultrasound Q* 2006; 22:241–252
54. M.P. Rivera, A.C. Mehta, M.M. Wahidi. Establishing the diagnosis of lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 143 (2013), pp. e142S-e165S
55. Latimer KM, Mott TF. Lung cancer: diagnosis, treatment principles, and screening. *Am Fam Physician*. 2015;91(4):250- 256
56. Rami-Porta R, Bolejack V, Giroux DJ, et al. The IASLC lung cancer staging project: the new database to inform the eighth edition of the TNM classification of lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2014;9(11):1618- 1624. doi:10.1097/JTO.0000000000000334
57. Zelen M. Keynote address on biostatistics and data retrieval. *Cancer Chemother Rep (Part 3)* 1973;4:31–42
58. Rami-Porta R, Bolejack V, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revisions of the T Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2015;10:990- 1003
59. Carter B, Lichtenberger J, Benveniste M et al. Revisions to the TNM Staging of Lung Cancer: Rationale, Significance, and Clinical Application. *Radiographics*. 2018;38(2):374-91. doi:10.1148/rg.2018170081
60. Weerakkody Y, Worsley C, Bell D, et al. Lung cancer (staging - IASLC 8th edition). Reference article, Radiopaedia.org <https://doi.org/10.53347/rID-50570>
61. Gürsel Çok. Akciğer Kanserinde TNM Evrelemesi. 2018;1–5. doi:10.4274/nts.2018.001

62. Kandathil A, Kay F, Butt Y, Wachsmann J, Subramaniam R. Role of FDG PET/CT in the Eighth Edition of TNM Staging of Non-Small Cell Lung Cancer. *Radiographics*. 2018;38(7):2134-49. doi:10.1148/rg.2018180060
63. Eberhardt WE, Mitchell A, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the M Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2015;10:1515- 1522
64. Shannon CE. A mathematical theory of communication. *The Bell System Technical Journal*. 1948 Jul;27(3):379–423
65. Haralick RM, Shanmugam K, Dinstein IH. Textural features for image classification. *IEEE Transactions on Systems, Man and Cybernetics*. 1973;(6):610–621
66. Galloway MM. Texture analysis using gray level run lengths. *Computer graphics and image processing*. 1975;4(2):172–179
67. Sutton RN, Hall EL. Texture measures for automatic classification of pulmonary disease. *IEEE Transactions on Computers*. 1972;(7):667–676
68. Lambin P, Rios-Velazquez E, Leijenaar R, Carvalho S, Van Stiphout RG, Granton P, et al. Radiomics: extracting more information from medical images using advanced feature analysis. *European journal of cancer*. 2012;48(4):441-6
69. Gillies R, Kinahan P, Hricak H. Radiomics: images are more than pictures, they are data. *Radiology* 2016; 278(2):563–577
70. M. Avanzo, J. Stancanello, I. El Naqa. Beyond imaging: The promise of radiomics. *Phys Med*, 38 (2017), pp. 122-139
71. Committee on the Review of Omics-Based Tests for Predicting Patient Outcomes in Clinical Trials, Board on Health Care Services, Board on Health Sciences Policy, Institute of Medicine . *Evolution of Translational Omics: Lessons Learned and the Path Forward*. Micheel CM, Nass SJ, Omenn GS, eds. Washington, DC: National Academies Press
72. William Rogers, Sithin Thulasi Seetha, Turkey A. G. Refaee, Relinde I. Y. Lieveise, Renée W. Y. Granzier, Abdalla Ibrahim, Simon A. Keek, Sebastian Sanduleanu, Sergey P. Primakov, Manon P. L. Beuque, Damiënne Marcus, Alexander M. A. van der Wiel, Fadila Zerka, Cary J. G. Oberije, Janita E van Timmeren, Henry C. Woodruff and Philippe Lambin. Radiomics: from qualitative to quantitative imaging. *Br J Radiol*. 2020; 93(1108): 20190948
73. Koçak B, Durmaz ES, Ateş E, Kiliçkesmez Ö. Radiomics with artificial intelligence: a practical guide for beginners. *Diagn Interv Radiol*. (2019) 25:485–95. 10.5152/dir.2019.19321
74. Aerts HJ, Velazquez ER, Leijenaar RT, Parmar C, Grossmann P, Carvalho S. et al. Decoding tumour phenotype by noninvasive imaging using a quantitative radiomics approach. *Nat Commun*. 2014;5:4006
75. E.J. Limkin, R. Sun, L. Dercle, E.I. Zacharaki, C. Robert, S. Reuzé, A. Schernberg, N. Paragios, E. Deutsch, C. Ferté. Promises and challenges for the implementation of computational medical imaging (radiomics) in oncology. *Annals of Oncology*, Volume 28, Issue 6, June 2017

76. He L, Huang Y, Ma Z, Liang C, Liang C, Liu Z. Effects of contrast-enhancement, reconstruction slice thickness and convolution kernel on the diagnostic performance of radiomics signature in solitary pulmonary nodule. *Sci Rep.* 2016;6:34921
77. Lambin P, Leijenaar RTH, Deist TM, Peerlings J, de Jong EEC, van Timmeren J. et al. Radiomics: the bridge between medical imaging and personalized medicine. *Nat Rev Clin Oncol.* 2017;14:749–62
78. Varghese BA, Cen SY, Hwang DH, Duddalwar VA. Texture analysis of imaging: what radiologists need to know. *AJR Am J Roentgenol.* 2019;212:520–528. doi: 10.2214/AJR.18.20624
79. Buckler AJ, Bresolin L, Dunnick NR, Sullivan DC. A collaborative enterprise for multi-stakeholder participation in the advancement of quantitative imaging. *Radiology.* 2011;258:906–914. doi: 10.1148/radiol.10100799
80. van Timmeren, J., Cester, D., Tanadini-Lang, S. et al. Radiomics in medical imaging—“how-to” guide and critical reflection. *Insights Imaging* 11, 91 (2020)
81. Parker J, Kenyon RV, Troxel DE. Comparison of Interpolating Methods for Image Resampling. *IEEE Trans Med Imaging.* 1983;2(1):31-9 doi: 10.1109/TMI.1983.4307610
82. Leijenaar RT, Nalbantov G, Carvalho S, van Elmpt WJ, Troost EG, Boellaard R, et al. The effect of SUV discretization in quantitative FDG-PET radiomics: the need for standardized methodology in tumor texture analysis. *Sci Rep* (2015) 5:11075. doi:10.1038/srep11075
83. Tustison NJ, Avants BB, Cook PA, et al. N4ITK: improved N3 bias correction. *IEEE Trans Med Imaging.* 2010;29:1310–1320. doi: 10.1109/TMI.2010.2046908
84. Collewet G, Strzelecki M, Mariette F. Influence of MRI acquisition protocols and image intensity normalization methods on texture classification. *Magn Reson Imaging.* 2004;22:81–91. doi: 10.1016/j.mri.2003.09.001
85. Lennartz S, O'Shea A, Parakh A, Persigehl T, Baessler B, Kambadakone A (2022) Robustness of dual-energy CT-derived radiomic features across three different scanner types. *Eur Radiol* 32:1959–1970. 10.1007/s00330-021-08249-2
86. Gitto S, Cuocolo R, Emili I, et al. Effects of interobserver variability on 2D and 3D CT- and MRI-based texture feature reproducibility of cartilaginous bone tumors. *J Digit Imaging.* 2021;34:820–832. doi: 10.1007/s10278-021-00498-3
87. He K., Sun J., Tang X. Guided image filtering. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence.* 2013;35(6):1397–1409. doi: 10.1109/TPAMI.2012.213
88. https://slicer.readthedocs.io/en/latest/user_guide/modules/gradientanisotropicdiffusion.html
89. Kumar V, Gu Y, Basu S, Berglund A, Eschrich SA, Schabath MB. et al. Radiomics: the process and the challenges. *Magn Reson Imaging.* 2012;30:1234–48

90. Zhenyu Liu, Shuo Wang, Di Dong, Jingwei Wei, Cheng Fang, Xuezhi Zhou, Kai Sun, Longfei Li, Bo Li, Meiyun Wang, and Jie Tian. The Applications of Radiomics in Precision Diagnosis and Treatment of Oncology: Opportunities and Challenges. 2019; 9(5): 1303–1322
91. Parmar C, Velazquez ER, Leijenaar R, Jermoumi M, Carvalho S, Mak RH. et al. Robust radiomics feature quantification using semiautomatic volumetric segmentation. PloS one. 2014;9:e102107
92. Emmanuel Rios Velazquez, Çintan Parmar, Muhammed Jermoumi, Raymond H. Mak, Angela van Baardwijk, Fiona M.Fennessy, John H.Lewis, Dirk De Ruysseche, Ron Kikini, Philippe Lambin & Hugo JW L Aerts. Volumetric CT-based segmentation of NSCLC using 3D-Slicer. Scientific Reports volume 3, Article number: 3529;2013
93. Tobias H, Merkle EM, Reiner CS, Davenport MS, Horvath JJ, Sebastian F. et al. Reproducibility of dynamic contrast-enhanced MR imaging. Part II. Comparison of intra- and interobserver variability with manual region of interest placement versus semiautomatic lesion segmentation and histogram analysis. Radiology. 2013;266:812–21
94. Lee G, Bak SH, Lee HY. CT Radiomics in thoracic oncology: technique and clinical applications. Nucl Med Mol Imaging. 2018;52:91–98. doi: 10.1007/s13139-017-0506-5
95. Yang J, Zhang L, Fave X (2016) Uncertainty analysis of quantitative imaging features extracted from contrast-enhanced CT in lung tumors. Comput Med Imaging Graph 48:1– 8
96. Lee JH, Lee HY, Ahn MJ, et al. Volume-based growth tumor kinetics as a prognostic biomarker for patients with EGFR mutant lung adenocarcinoma undergoing EGFR tyrosine kinase inhibitor therapy: a case control study. Cancer Imaging 2016; 16:5
97. Parekh V, Jacobs MA. Radiomics: a new application from established techniques. Expert review of precision medicine and drug development. 2016;1(2):207-26
98. Lubner MG, Smith AD, Sandrasegaran K, Sahani DV, Pickhardt PJ. CT texture analysis: definitions, applications, biologic correlates, and challenges. Radiographics. 2017;37(5):1483-503
99. Holli K, Lääperi A-L, Harrison L, Luukkaala T, Toivonen T, Ryymin P, et al. Characterization of breast cancer types by texture analysis of magnetic resonance images. Academic radiology. 2010;17(2):135-41
100. Andrés Larroza, Vicente Bodí, David Moratal .Texture Analysis in Magnetic Resonance Imaging: Review and Considerations for Future Applications. October 2016.pub.1049261918. doi: 10.5772/64641
101. Chu A, Sehgal CM, Greenleaf JF. Use of gray value distribution of run lengths for texture analysis. Pattern Recognition Letters. 1990;11(6):415–419
102. Dasarathy BV, Holder EB. Image characterizations based on joint gray level—run length distributions. Pattern Recognition Letters. 1991;12(8):497–502
103. Amadasun M, King R. Textural features corresponding to textural properties. IEEE Trans Syst Man Cybern. 1989;19:1264–74

104. Erickson BJ, Korfiatis P, Akkus Z, Kline TL. Machine learning for medical imaging. *Radiographics*. 2017;37:505–515. doi: 10.1148/rg.2017160130
105. McBee MP, Awan OA, Colucci AT, Ghobadi CW, Kadom N, Kansagra AP, et al.. Deep learning in radiology. *Acad Radiol*. (2018) 25:1472–80. 10.1016/j.acra.2018.02.018
106. Sotoudeh H., Shafaat O., Bernstock J.D. Artificial intelligence in the management of glioma: era of personalized medicine. *Front Oncol*. 2019;9:768
107. Rokach L, Maimon O. *Data mining with decision trees: theory and applications*. 2nd ed. Singapore: World Scientific Publishing Company, 2014
108. Bellman, R. (1961). *Adaptive control process: A guided tour*., Princeton University
109. Guyon I, Elisseeff A. An Introduction to Variable and Feature Selection. *Journal of Machine Learning*. 2003;7/8:1157–1182
110. Hua, T. W., & Dougherty, E. (2009). Performance of feature-selection methods in the classification of high-dimension data. *Pattern Recognition*, 42, 409–424
111. J. Weston, A. Elisseeff, B. Scholkopf and M. Tipping, "Use of the zero-norm with linear models and kernel methods", *Journal of Machine Learning Research special Issue on variable and Feature Selection* 3, pp. 1439-1461, 2003
112. Xue-wen Chen, Jong Cheol Jeong. Enhanced recursive feature elimination, *Sixth International Conference on Machine Learning and Applications (ICMLA 2007)*, 10.1109/ICMLA.2007.35
113. Mwangi B, Tian TS, Soares JC. A review of feature reduction techniques in neuroimaging. *Neuroinformatics*. 2014;12:229–244. doi: 10.1007/s12021-013-9204-3
114. Kohavi R, John G. Wrappers for Feature Subset Selection. *Artificial Intelligence*. 1997;97:1–2
115. A.W. Whitney, A direct method of nonparametric measurement selection, *IEEE Trans. Comput.*, 100 (9) (1971), pp. 1100-1103
116. T. Marill, D.M. Green, On the effectiveness of receptors in recognition systems, *IEEE Trans. Inf. Theor.*, 9 (1) (1963), pp. 11-17
117. Bach Hoai Nguyen, Bing Xue, Mengjie Zhan, A survey on swarm intelligence approaches to feature selection in data mining. *Swarm and Evolutionary Computation*, Volume 54, May 2020
118. Guyon I, Weston J, Barnhill S, Vapnik V. Gene selection for cancer classification using support vector machines. *Mach Learn*. 2002;46:389–422
119. Sura Emanet, Gozde Karatas Baydogmus, Onder Demir. Effects of Feature Selection Methods on Machine Learning Based Intrusion Detection System Performance. *DUJE (Dicle University Journal of Engineering)* 12:5 (2021); 743-755
120. K.-B. Duan, J.C. Rajapakse, H. Wang, F. Azuaje. Multiple SVM-RFE for gene selection in cancer classification with expression data, *IEEE Trans. Nano Biosci.*, 4 (2005), pp. 228-234

121. Zou H, Hastie T. Regularization and variable selection via the elastic net. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Statistical Methodology)* 2005;67:301–320
122. Krishnan A, Williams LJ, McIntosh AR, Abdi H. Partial Least Squares (PLS) methods for neuroimaging: A tutorial and review. *Neuroimage*. 2011;56:455–475
123. Polikar, R. (2006). "Ensemble based systems in decision making". *IEEE Circuits and Systems Magazine*. 6 (3): 21–45
124. Rokach, L. (2010). "Ensemble-based classifiers". *Artificial Intelligence Review*. 33 (1–2): 1–39
125. <https://towardsdatascience.com/understanding-gradient-boosting-machines-9be756fe76ab>
126. Tianqi Chen, Carlos Guestrin. XGBoost: A Scalable Tree Boosting System, *Proceedings of the 22nd ACM SIGKDD International Conference on Knowledge Discovery and Data Mining*, August 2016, Pages 785–794, <https://doi.org/10.1145/2939672.2939785>
127. Lee J, Verleysen M. *Nonlinear Dimensionality Reduction*. Springer Publishing Co.; New York, USA: 2007
128. <https://towardsdatascience.com/understanding-8-types-of-cross-validation-80c935a4976d>
129. Q.-S. Xu and Y.-Z. Liang, *Chemom. Intell. Lab. Syst.*, 56 (2001) 1-11
130. Gering DT. *A System for Surgical Planning and Guidance using Image Fusion and Interventional MR*. 1999:106
131. D.T. Gering, A. Nabavi, R. Kikinis, N. Hata, L.J. O'Donnell, W.E. Grimson, et al. An integrated visualization system for surgical planning and guidance using image fusion and an open MR. *J Magn Reson Imaging*, 13 (6) (2001), pp. 967-975
132. https://slicer.readthedocs.io/en/latest/user_guide/about.html
133. Fedorov A, Beichel R, Kalpathy-Cramer J, Finet J, Fillion-Robin JC, Pujol S, et al. (2012). 3D Slicer as an Image Computing Platform for the Quantitative Imaging Network. *Magn Reson Imaging*. 30(9):1323-1341
134. https://slicer.readthedocs.io/en/latest/user_guide/image_segmentation.html
135. https://slicer.readthedocs.io/en/latest/user_guide/user_interface.html
136. Rossum, Guido Van (20 January 2009). "The History of Python: A Brief Timeline of Python". *The History of Python*
137. Peters, Tim (19 August 2004). "PEP 20 – The Zen of Python". *Python Enhancement Proposals*. Python Software Foundation
138. "Python Culture". ebeab. 21 January 2014
139. M.R. Junttila, F.J. de Sauvage. Influence of tumour micro-environment heterogeneity on therapeutic response. *Nature*, 501 (7467) (2013), pp. 346-354

140. James P B O'Connor, Chris J Rose, John C Waterton, Richard A D Carano, Geoff J M Parker, Alan Jackson. Imaging intratumor heterogeneity: role in therapy response, resistance, and clinical outcome. *Clin Cancer Res*, 21 (2) (2015), pp. 249-257
141. Roger Sun, Fanny Orhac, Charlotte Robert, Sylvain Reuzé, Antoine Schernberg, Irène Buvat, Eric Deutsch, Charles Ferté. In Regard to Mattonen. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*, 95 (5) (2016), pp. 1544-1545
142. S.M. Bentzen. Theragnostic imaging for radiation oncology: dose-painting by numbers. *Lancet Oncol*, 6 (2) (2005), pp. 112-117
143. Hui Li, Yitan Zhu, Elizabeth S Burnside, Erich Huang, Karen Drukker, Katherine A Hoadley, Cheng Fan, Suzanne D Conzen, Margarita Zuley, Jose M Net, Elizabeth Sutton, Gary J Whitman, Elizabeth Morris, Charles M Perou, Yuan Ji, Maryellen L Giger. Quantitative MRI radiomics in the prediction of molecular classifications of breast cancer subtypes in the TCGA/TCIA data set. *Npj Breast Cancer*, 2 (2016), p.16012
144. B. Balaji Ganeshan, Sandra Abaleke, Rupert C.D. Young, Christopher R. Chatwin, Kenneth A. Miles. Texture analysis of non-small cell lung cancer on unenhanced computed tomography: initial evidence for a relationship with tumour glucose metabolism and stage. *Cancer Imaging*, 10 (1) (2010), pp. 137-143
145. Olivier Gevaert, Jiajing Xu, Chuong D Hoang, Ann N Leung, Yue Xu, Andrew Quon, Daniel L Rubin, Sandy Napel, Sylvia K Plevritis. Non-small cell lung cancer: identifying prognostic imaging biomarkers by leveraging public gene expression microarray data—methods and preliminary results. *Radiology*, 264 (2) (2012), pp. 387-396
146. Kranthi Marella Panth, Ralph T H Leijenaar, Sara Carvalho, Natasja G Liewes, Ala Yaromina, Ludwig Dubois, Philippe Lambin. Is there a causal relationship between genetic changes and radiomics-based image features? An in vivo preclinical experiment with doxycycline inducible GADD34 tumor cells. *Radiother Oncol*, 116 (3) (2015), pp. 462-466
147. Yitan Zhu, Hui Li, Wentian Guo, Karen Drukker, Li Lan, Maryellen L. Giger, Yuan Ji. Deciphering genomic underpinnings of quantitative MRI-based radiomic phenotypes of invasive breast carcinoma. *Sci Rep*, 5 (2015), p. 17787
148. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med*, 365 (5) (2011), pp. 395-409
149. Samuel Hawkins MS, Hua Wang PhD, Ying Liu MD, Alberto Garcia AA, Olya Stringfield PhD, Henry Krewer BS, Qian Li MD, Dmitry Cherezov MS, Robert A. Gatenby MD, Yoganand Balagurunathan PhD, Dmitry Goldgof PhD, Matthew B. Schabath PhD, Lawrence Hall PhD, Robert J. Gillies PhD. Predicting malignant nodules from screening CT scans. *J Thoracic Oncol* (2016)
150. B. Ganeshan, K.A. Miles, R.C.D. Young, C.R. Chatwin. Texture analysis in non-contrast enhanced CT: impact of malignancy on texture in apparently disease-free areas of the liver. *Eur J Radiol*, 70 (1) (2009), pp. 101-110
151. Thibaud P Coroller, Patrick Grossmann, Ying Hou, Emmanuel Rios Velazquez, Ralph T H Leijenaar, Gretchen Hermann, Philippe Lambin, Benjamin Haibe-Kains, Raymond H Mak, Hugo J W L Aerts. CT-based radiomic signature predicts distant metastasis in lung adenocarcinoma. *Radiother Oncol*, 114 (3) (2015), pp. 345-350

152. Hugo JW, Aerts P, Grossman P, Tan Y, Oxnard G, Rizvi N, Schwartz L, Zhao B. Defining a radiomic response phenotype: a Pilot study using targeted therapy in NSCLC. *Sci Rep* (2016), p. 33860
153. Philipp Kickingereder, Sina Burth, Antje Wick, Michael Götze, Oliver Eidel, Heinz-Peter Schlemmer, Klaus H Maier-Hein, Wolfgang Wick, Martin Bendszus, Alexander Radbruch, David Bonekamp. Radiomic profiling of glioblastoma: identifying an imaging predictor of patient survival with improved performance over established clinical and radiologic risk models. *Radiology*, 280 (3) (2016), pp. 880-889
154. N. Michoux, S. Van den Broeck, L. Lacoste, L. Fellah, C. Galant, M. Berlière, I. Leconte. Texture analysis on MR images helps predicting non-response to NAC in breast cancer. *BMC Cancer*, 15 (2015), p. 574
155. C. Ferté. Dynamic quantitative imaging approaches to identify pseudoprogression in cancer patients treated by immune checkpoints blockers. *Sci Rep Therapeutics* (2015)
156. Sarah A. Mattonen, Shyama Tetar, David A. Palma, Alexander V. Louie, Suresh Senan, Aaron D. Ward. Automated texture analysis for prediction of recurrence after stereotactic ablative radiation therapy for lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 93 (3) (2015), pp. S5-S6
157. Jacob Antunes, Satish Viswanath, Mirabela Rusu, Laia Valls, Christopher Hoimes, Norbert Avril, Anant Madabhushi. Radiomics analysis on FLT-PET/MRI for characterization of early treatment response in renal cell carcinoma: a proof-of-concept study. *Transl Oncol*, 9 (2) (2016), pp. 155-162
158. Basu S, Hall LO, Goldgof DB, Gu Y, Kumar V, Choi J, et al. Developing a classifier model for lung tumors in CT-scan images. *IEEE International Conference on Systems, Man, and Cybernetics (SMC)*, 2011. Anchorage, AK: IEEE (2011). p. 1306–12
159. Wu W, Parmar C, Grossmann P, Quackenbush J, Lambin P, Bussink J, et al. Exploratory study to identify Radiomics classifiers for lung cancer histology. *Front Oncol* 2016; 6 (Suppl 2): 71
160. Zhu, X.; Dong, D.; Chen, Z.; Fang, M.; Zhang, L.; Song, J.; Yu, D.; Zang, Y.; Liu, Z.; Shi, J.; et al. Radiomic signature as a diagnostic factor for histologic subtype classification of non-small cell lung cancer. *Eur. Radiol.* 2018, 28, 2772–2778
161. Junior J, Koenigkam-Santos M, Cipriano F, Fabro A, Azevedo-Marques P. Radiomics-based features for pattern recognition of lung cancer histopathology and metastases. *Comput Meth Progs Bio.* (2018) 159:23–30
162. Bashir, U.; Kawa, B.; Siddique, M.; Mak, S.M.; Nair, A.; Mclean, E.; Bille, A.; Goh, V.; Cook, G. Non-invasive classification of non-small cell lung cancer: A comparison between random forest models utilising radiomic and semantic features. *Br. J. Radiol.* 2019, 92, 20190159
163. Patil R, Mahadevaiah G, Dekker A. An approach toward automatic classification of tumor histopathology of non-small cell lung cancer based on radiomic features. *Tomography*. 2016; 2(4): 374– 377

164. Jian Liu, Jingjing Cui, Fei Liu, Yixuan Yuan, Feng Guo, Guanglei Zhang. Multi-subtype classification model for non-small cell lung cancer based on radiomics: SLS model, *Med Phys*. 2019 Jul;46(7):3091-3100
165. Linning E, Lu L, Li L, Yang H, Schwartz LH, Zhao B. Radiomics for classification of lung cancer histological subtypes based on nonenhanced computed tomography. *Acad Radiol*. (2019) 9:1245–52
166. Linning E, Lu L, Li L, Yang H, Schwartz LH, Zhao B. Radiomics for classifying histological subtypes of lung cancer based on multiphasic contrast-enhanced computed tomography. *J Comput Assist Tomogr*. (2019) 43:300–6
167. Shihe Liu, Shunli Liu, Chuanyu Zhang, Hualong Yu, Xuejun Liu, Yabin Hu, Wenjian Xu, Xiaoyan Tang and Qing Fu. Exploratory Study of a CT Radiomics Model for the Classification of Small Cell Lung Cancer and Non-small-Cell Lung Cancer, *Front Oncol*. 2020 Sep 4;10:1268
168. Fan Song, Xiao Song, Youdan Feng, Guangda Fan, Yangyang Sun, Peng Zhang, Jinkai Li, Fei Liu, Guanglei Zhang. Radiomics feature analysis and model research for predicting histopathological subtypes of non-small cell lung cancer on CT images: A multi-dataset study, *Med Phys*. 2023 Jan 22
169. Alobaidli S, McQuaid S, South C, Prakash V, Evans P, Nisbet A. The role of texture analysis in imaging as an outcome predictor and potential tool in radiotherapy treatment planning. *Br J Radiol* (2014) 87:20140369. doi:10.1259/bjr.20140369
170. Zhao B, Tan Y, Tsai WY, Schwartz LH, Lu L. Exploring variability in CT characterization of tumors: a Preliminary Phantom Study. *Transl Oncol* (2014) 7:88–93. doi:10.1118/1.4793409
171. Galavis PE, Hollensen C, Jallow N, Paliwal B, Jeraj R. Variability of textural features in FDG PET images due to different acquisition modes and reconstruction parameters. *Acta Oncol* (2010) 49:1012–6. doi:10.3109/0284186X.2010.498437
172. Bufill JA. Colorectal cancer: evidence for distinct genetic categories based on proximal or distal tumor location. *Ann Intern Med* (1990) 113:779–88. doi:10.7326/0003-4819-113-10-779
173. Zein El M, Parent ME, Nicolau B, Koushik A, Siemiatycki J, Rousseau MC. Body mass index, lifetime smoking intensity and lung cancer risk. *Int J Cancer* (2013) 133:1721–31. doi:10.1002/ijc.28185
174. Pietanza MC, Ladanyi M. Bringing the genomic landscape of small-cell lung cancer into focus. *Nat Genet* (2012) 44:1074–5. doi:10.1038/ng.2415
175. Montezuma D, Azevedo R, Lopes P et al (2013) A panel of four immunohistochemical markers (CK7, CK20, TTF-1, and p63) allows accurate diagnosis of primary and metastatic lung carcinoma on biopsy specimens. *Virchows Arch* 463:749–754