



T.C.

**AFYONKARAHİSAR SAĞLIK
BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**

TIP FAKÜLTESİ

**GLİOBLASTOM VE SOLİTER BEYİN METASTAZI
AYIRICI TANISINDA KONVANSİYONEL MR
SEKANSLARINDAN OTOMATİK SEGMENTASYONLA
ELDE EDİLEN RADIOMICS VERİLERİ İLE
OLUŞTURULAN YAPAY ZEKA MODELLERİNİN
BAŞARISI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

RADYOLOJİ ANA BİLİM DALI

Arş. Grv. Dr. Emin DEMİREL

T.C.

AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

**GLİOBLASTOM VE SOLİTER BEYİN METASTAZI
AYIRICI TANISINDA KONVANSİYONEL MR
SEKANSLARINDAN OTOMATİK
SEGMENTASYONLA ELDE EDİLEN RADIOMICS
VERİLERİ İLE OLUŞTURULAN YAPAY ZEKA
MODELLERİNİN BAŞARISI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Arş. Grv. Dr. Emin DEMİREL

DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi Çiğdem ÖZER GÖKASLAN

AFYONKARAHİSAR 2020

T.C.
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

Tez Başlığı : GLİOBLASTOM VE SOLİTER BEYİN METASTAZI
AYIRICI TANISINDA KONVANSİYONEL MR SEKANSLARINDAN
OTOMATİK SEGMENTASYONLA ELDE EDİLEN RADIOMICS VERİLERİ
İLE OLUŞTURULAN YAPAY ZEKA MODELLERİNİN BAŞARISI

Tezi Hazırlayan : Arş. Grv. Dr. Emin DEMİREL

Tez Savunma Tarihi: 09.11.2020

Tez Kabul Tarihi :

Tez Danışmanı : Dr. Öğr. Üyesi Çiğdem ÖZER GÖKASLAN

İş bu çalışma jürimiz tarafından RADYOLOJİ ANABİLİM DALI'nda
TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN: Dr. Öğr. Üyesi Çiğdem ÖZER GÖKASLAN

ÜYE: Dr. Öğr. Üyesi Furkan KAYA

ÜYE: Prof. Dr. Uğur TOPRAK

ONAY

DEKAN

Prof. Dr. Necip BECİT

TEŞEKKÜR

Asistanlığım ve tez çalışmam süresince yardım ve desteğini sunan tez danışmanı hocam Dr. Öğr. Üyesi Çiğdem ÖZER GÖKASLAN'a çok teşekkür ederim.

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda asistanlık eğitimimde büyük emekleri olan hocalarım; Radyoloji Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Aylin YÜCEL'e, Doç. Dr. Mehtap BEKER ACAY'a, Dr. Öğr. Üyesi Furkan KAYA'ya, Dr. Öğr. Üyesi Esra ÖZGÜL'e, Dr. Öğr. Üyesi Emre KAÇAR'a çok teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca emeği geçen kıdemlilerime teşekkür ederim.

Varlığımdan huzur ve mutluluk duyduğum Hatice Nur ÖZ'e en içten duygularıyla teşekkür ederim.

Son olarak her şeyden ve herkesten çok beni bugünlere getiren aileme sonsuz teşekkürlerimi ve minnetlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
TABLolar ÇİZELGESİ.....	V
ŞEKİLLER ÇİZELGESİ.....	VI
SİMGELER VE KISALTMALAR	VII
I. GİRİŞ VE AMAÇ	1
II. GENEL BİLGİLER	3
2.1. SANTRAL SİNİR SİSTEMİ TÜMÖRLERİ	3
2.2 GLİOBLASTOM	7
2.2.1 KLİNİK BULGULAR.....	7
2.2.2 GÖRÜNTÜLEME BULGULARI.....	8
2.2.3 TEDAVİ.....	10
2.2.4 AYIRICI TANI.....	11
2.3 METASTAZ.....	11
2.3.1 AKCİĞER KANSERİ METASTAZLARI:	12
2.3.2 MEME KANSERİ METASTAZLARI:	12
2.3.3 MELANOM METASTAZLARI:	13
2.3.4 GASTROİNTESTİNAL SİSTEM METASTAZLARI	13
2.3.5 RENAL HÜCRELİ KARSİNOM METASTAZLARI.....	13
2.3.6 HİSTOPATOLOJİ.....	13
2.3.7 GÖRÜNTÜLEME BULGULARI.....	14
2.3.8 AYIRICI TANI.....	15
2.4. RADİOMİCS – GÖRÜNTÜ DOKUSU (TEXTURE) ANALİZİ	16
2.4.1 BİRİNCİ DERECE İSTATİSTİKLER.....	16
2.4.2 GRİ SEVİYE EŞ OLUŞUM MATRİKS (GLCM)	18

2.4.3 GRİ SEVİYE KOŞU UZUNLUĞU MATRİSİ (GLRLM).....	19
2.4.4 KOMŞULUK GRİ TON FARK MATRİSİ (NGTDM).....	19
2.4.5 GRİ SEVİYE BOYUT BÖLGE MATRİSİ (GLSZM).....	20
2.4.6 MORFOLOJİK GÖRÜNTÜ DOKUSU PARAMETRELERİ.....	21
2.5. YAPAY ZEKA (ARTİFİCİAL INTELLİGENCE).....	21
2.5.1 DENETİMLİ ÖĞRENME.....	22
2.5.2 DENETİMSİZ ÖĞRENME.....	22
2.5.3 GÜÇLENDİRİLMİŞ ÖĞRENME.....	23
2.5.4 ÖZELLİK SEÇİMİ (FEATURE SELECTION).....	23
2.5.5 MODELLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	24
2.5.6 BAYESİAN SINIFLANDIRMA.....	25
2.5.7 YAPAY SİNİR AĞLARI.....	25
2.5.8 DESTEK VEKTÖR MAKİNELERİ.....	26
2.5.9 KARAR AĞAÇLARI VE RASTGELE ORMAN.....	27
2.5.10 LOJİSTİK REGRESYON (LR).....	28
III. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	29
3.1. HASTA ŞEÇİMİ.....	29
3.2. MRG PROTOKOLÜ.....	30
3.3. OTOMATİK SEGMENTASYON.....	30
3.4. RADIOMİCS ÖZELLİKLERİNİN ÇIKARTIMI.....	31
3.5. MAKİNE ÖĞRENMESİ.....	31
3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	32
IV. BULGULAR.....	33
4.1 DEMOGRAFİK BULGULAR.....	33
4.2 MAKİNE MODELLERİNİN BAŞARILARI.....	35
4.2.1 NAİVE BAYES ALGORİTMASININ BAŞARISI.....	35

4.2.2 DERİN NÖRAL AĞ ALGORİTMASININ BAŞARISI.....	36
4.2.3 LOJİSTİK REGRESYON ALGORİTMASININ BAŞARISI	36
4.2.4 DESTEK VEKTÖR MAKİNESİ ALGORİTMASININ BAŞARISI	37
4.2.5. RASTGELE ORMAN ALGORİTMASININ BAŞARISI	38
V. OLGU ÖRNEKLERİ	40
VI. TARTIŞMA	43
VII. SONUÇ	49
VIII. ÖZET	50
IX. SUMMARY	52
X. KAYNAKLAR.....	54
XI. EKLER.....	64
EK 1.....	64

TABLolar ÇİZELGESİ

Tablo I: GBM ve metastaz gruplarındaki hastaların cinsiyet dağılımının karşılaştırılması	34
Tablo II: GBM ve metastaz gruplarındaki hastaların yaş ortalamalarının karşılaştırılması	34
Tablo III: GBM ve metastaz gruplarındaki hastaların lezyon yerleşim lokalizasyonunun karşılaştırılması	35
Tablo IV: Naive Bayes Algoritmasında kullanılan öznitelikler (solda), konfüzyon matrisi (sağda)	35
Tablo V: Nöral Ağ algoritmasında kullanılan öznitelikler (solda), konfüzyon matrisi (sağda)	36
Tablo VI: Lojistik regresyon algoritmasında kullanılan öznitelikler (solda), konfüzyon matrisi (sağda)	37
Tablo VII: Destekçi vektör makinesi algoritmasında kullanılan öznitelikler (solda), konfüzyon matrisi (sağda)	38
Tablo VIII: Destekçi vektör makinesi algoritmasında kullanılan öznitelikler (solda), konfüzyon matrisi (sağda)	38
Tablo IX: Tüm modeller değerlendirme ölçütleri	39

ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

Şekil 1 : Dünya Sağlık Örgütü'nün 2016'da yayınladığı yeni sınıflama sisteminin şematik görünümü.....	6
Şekil 2: Birinci derece istatistiksel değerlendirmeye ait şematik görünüm:.....	17
Şekil 3: Gri Seviye Eş Oluşum Matrikse ait şematik görünüm:.....	18
Şekil 4: Koşu uzunluk matrikse ait şematik görünüm:.....	19
Şekil 5: Komşuluk gri ton fark matriksine ait şematik görünüm.....	20
Şekil 6: GLSZM doku analizi yönteminin bir örnek üzerinde açıklanması	21
Şekil 7: Metastatik beyin lezyonların primer tümörler nedenlerinin sütun grafiği	33
Şekil 8: 37 yaşında erkek hastaya ait sol frontal yerleşimli kitlenin FLAIR AG (A), T2 AG (B), T1 AG (C) postkontrast T1 AG MR bulguları.....	40
Şekil 9: 41 yaşında kadın hastaya primer malign melanoma ait metastatik sol frontal yerleşimli kitlenin FLAIR AG (A), T2 AG (B), T1 AG (C) postkontrast T1 AG MR bulguları	41
Şekil 10: 37 yaşındaki GBM hastasına ait BRAINTUMIA çıktısı.....	42

SİMGELER VE KISALTMALAR

GBM:	Glioblastoma
BT:	Bilgisayarlı Tomografi
MR:	Manyetik Rezonans
MRS:	Manyetik Rezonans Spektroskopi
DAG:	Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme
DTG:	Difüzyon Tensör Görüntüleme
AG:	Ağırlıklı görüntüleme
FLAIR:	Fluid Attenuated Inversion Recovery
SSS:	Santral Sinir Sistemi
ABD:	Amerika Birleşik Devletleri
FOV:	Görüntüleme alanı
DSÖ:	Dünya Sağlık Örgütü
IDH:	İzositrat dehidrogenaz
NOS:	Not otherwise specified
MRG:	Manyetik Rezonans Görüntüleme
GLCM:	Gri seviye eş oluşum matrisi
GLRLM:	Gri seviye koşu uzunluğu matrisi
NGTDM:	Komşuluk gri ton fark matrisi
GLSZM:	Gri Seviye Boyut Bölge Matrisi

MÖ:	Makine öğrenmesi
ROC:	Alıcı İşlem Karakteristikleri
AUC:	Eğri Altında Kalan Alan
CNN:	Konvolüsyonel Sinir Ağları
RNN:	Tekrarlayan Sinir Ağları
ÇKA:	Çok katmanlı algılayıcılar
SVM:	Destek Vektör Makineleri
RF:	Rastgele Orman
LR:	Lojistik Regresyon
NB:	Naive Bayes
ACC:	Doğruluk oranı
F:	F Ölçütü
PRE:	Pozitif Kestirim Değeri
REC:	Duyarlılık
SPE:	Özgüllük
DCE:	Dinamik kontrast zenginleşmesi
DSC:	Dinamik kontrastlı duyarlılık
rCBV:	Göreceli serebral kan hacmi
Cho:	Kolin
NAA:	N asetil aspartat
Cr:	Kreatinin
Ark:	Arkadaşları



I. GİRİŞ VE AMAÇ

Beyinde erişkin dönemde görülen en sık malign lezyonlar metastazlar ve glioblastomalardır. Rutin klinik ve radyolojik olarak bulgularla bu sık görülen iki lezyonun birbirinden ayrılması oldukça zordur ve birçok olguda tanı histopatolojik incelemeler sonrasında konulabilmektedir. Hastanın primer malignitesi olması ve beyinde görülen lezyonların birden fazla olması durumunda metastaz tanısı koymak kolaydır. Ama hastaların neredeyse %25'inde r beyin metastazı soliterdir (1). Ayrıca yüksek grade glial tümör izlenen hastaların yaklaşık %3'ünde malignite öyküsü mevcuttur (2). Konvansiyonel beyin manyetik rezonans (MR) görüntüleme; glioblastoma (GBM) ve metastazlar çoğunlukla benzer sinyal intensitesinde lezyonlar olup kontrastlı görüntülerde de benzer kontrastlanma paternine sahiptirler. Bu nedenle bu iki lezyonun radyolojik olarak ayrılması konvansiyonel yöntemler kullanılarak olguların ancak %65'inde mümkün olabilmektedir (3). Bu iki lezyonun tedavi süreçleri tamamen birbirinden farklı olduğundan bu iki lezyonun invaziv olmayan yöntemler ile ayrılabilmesi önemlidir.

MR görüntüleme tekniklerinin son yıllarda gösterdiği inovasyonlar sayesinde bu iki lezyonun birbirinden ayrılabilmesi için MR Perfüzyon, MR Spektroskopi (MRS), Difüzyon Tensör Görüntüleme (DTG) gibi teknikler üzerinde yapılan çalışmalar her geçen gün artmaktadır. Bu gelişmelerle %97'lere ulaşan başarılarla ulaşılabilmektedir. Bu durum teknolojik açıdan oldukça sevindirici olmakla birlikte, bu teknikler konusunda yetkin teknisyenlerin her yerde bulunmaması, uzun çekim süreleri, uzun post-processing işlemleri, mevcut bulunan her cihazda modalitelerin aktif olarak bulunmaması ve çok yüksek ücretlerle cihazlara eklenebilmesi nedeniyle her olguya bu modalitelerin uygulanabilirliğini oldukça güç kılmaktadır.

MR görüntüleme yeni sekanslar açısından izlenen teknolojik ilerlemenin yanı sıra oluşturulan görüntülerin işlenmesinde de yenilikler mevcuttur.

Gözümüzün gördüğü görüntüden çok daha fazla veri bilgisayarlar tarafından oluşturulabilmektedir. Radiomics, radyografik görüntülerden yüksek verimli niceliksel özellikleri ayıklayan ve çıktı olarak gözün görebileceğinin çok ötesinde birçok kantitatif veriler sunan sistem bütünü olarak tanımlanabilir (4).

Tüm bu teknolojik gelişmelerin ve inovasyonların çok daha ötesinde hızlı gelişen bir başka durum ise veri bilimidir. Yapay zeka ve makine öğrenmesi terimleri her geçen gün karşımıza daha fazla çıkmaktadır. Radyolojinin her alanında özellikle onkoloji alanında makine öğrenme modelleri daha da fazla çalışılmaktadır (5-7).

Biz de çalışmamızda hastaların konvansiyonel MR görüntüleri üzerinden yapay zeka temelli otomatik tümör segmentasyonu ile elde edilen Radiomics verileri üzerinden geliştirilen makine modelleri ile GBM-soliter beyin metastazı ayrımı yapmayı amaçladık.

II. GENEL BİLGİLER

2.1. Santral Sinir Sistemi Tümörleri

Santral sinir sistemi (SSS) tümörleri, primer tümörler ve metastatik tümörler (sekonder tümörler) şeklinde ikiye ayrılabilir. Beyin, metastazların oldukça sık gerçekleştiği bir organ olup tüm metastazların %15-25'inin beyni kapsadığı düşünülmektedir (8-14).

Santral sinir sistemi tümörleri nispeten nadir patolojiler olup, insidansı yaklaşık olarak 15-20/100.000 düzeyindedir (12, 14). Santral sinir sistemi tümörleri Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'de erkeklerde en sık on dördüncü, kadınlarda en sık on beşinci görülen kanser teşhisidir. ABD'de her yıl yaklaşık 52.000 kişide yeni primer beyin tümörü tanısı konulmaktadır. Bu tümörlerin en azından yarısı maligndir ve yüksek mortalite ile ilişkilidir. Gliomlar ABD'de her yıl yaklaşık 13.000 kansere bağlı ölümden sorumludur (12).

Primer veya metastatik beyin tümörlerinde tümörün davranış özellikleri ve histopatolojik özellikleri oldukça farklılık gösterse de genelde karşılaşılan klinik oldukça benzerlik göstermektedir. Hastalar tümörün lokalizasyonuna göre; fokal/jeneralize nöbetler, baş ağrısı, kişilik ve bilişsel değişiklikler, fokal nörolojik bulgular ile başvurabilir. Bununla birlikte hastaların azımsanmayacak bir kısmı da tanı anında spesifik bir semptom göstermez.

SSS tümörlerinin oluşumunda; ailesel hastalıklar, iyonize radyasyon, immünolojik faktörler, nitrozaminler başta olmak üzere çevresel faktörler ve travma gibi çeşitli risk faktörleri mevcuttur. Günümüzde tüm bu risk faktörlerinin onkogenezi tetikleyerek etkilediği görüşü hakimdir. Kanser dönüşüm sürecinde yapılan çalışmalar üç gen sınıfının etkili olduğunu göstermiştir. Bu genler sırasıyla aktive olmuş proto-onkogenler, tümör baskılayıcı genler ve DNA tamir

genleridir. Tümör baskılayıcı genlerden en önemlisi olan, 17. kromozomdaki p53 geninin nöroepitelyal tümörlerin patogeneğinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Normal işlev gösteren p53 geninin glioblastoma hücre serilerini baskıladığı, mutant p53 geninin ise transformasyon gösteren astrositlerin ölümsüzleşmesinde rol oynadığı gösterilmiştir (15).

SSS tümörlerinin sınıflamasında patolojik tanı esastır. Bu amaçla, tümörün çoğunlukta köken aldığı hücre tipi, çoğunlukta olan neoplastik hücre tipi, farklılaşma derecesi ve tümörün lokalizasyonu kullanılır (9). İlk histopatolojik sınıflama 1926 yılında Bailey ve Cushing yapılmıştır (16). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün ilk defa 1979 yılında yayınladığı sınıflama yaygın kabul görmüş ve rutin olarak kullanılan sınıflama haline gelmiştir. Bu sınıflama 1993, 2000 ve 2007 yıllarında gözden geçirilmiş olup, 2016 itibarıyla en güncel versiyonu yayınlanmış olan dördüncü versiyonudur (9, 10, 17, 18).

DSÖ evreleme sisteminde merkezi sinir sistemi tümörleri primer ve metastatik olarak iki ana gruba ayrılmaktadır. Primer tümörler arasında nöroepitelyal tümörler, kranial ve paraspinal sinir tümörleri, meninks tümörleri, sellar bölge tümörleri, germ hücre tümörleri, hematopoietik sistem tümörleri bulunmaktadır (16). Bu gruplar içinde en sık karşılaşılan grup nöroepitelyal tümörler olup, bu grubu astrositik, oligodendrogial, oligoastrositik, ependimal tümörler, koroid pleksus tümörleri, nöronal, mikst nöronal-gliyal, pineal ve embriyonal tümörler teşkil etmektedir (10).

Tümörlerin histolojik derecelendirilmesi biyolojik davranışın öngörülebilmesini sağlar. Klinik açıdan tümör derecesinin belirlenebilmesi tedavi seçimi, adjuvan radyoterapi kararı ve spesifik kemoterapi seçiminde önemli rol oynar (13). Ancak DSÖ sınıflamasında bu evreleme katı bir histolojik evreleme sistemi olmaktan ziyade çok çeşitli neoplazileri içeren bir malignite skalası şeklindedir. Evreyi etkileyen parametreler sellülarite, nükleer atipi, mitotik indeks, tümörde kontrolsüz büyüme lehine bulguların, nekroz veya infiltrasyonun varlığı ile tümör vaskülaritesidir (9, 10). DSÖ sınıflamasında santral sinir sistemi tümörleri grade 1-4 arasında sıralanmıştır.

- **Grade 1:** Düşük proliferasyon gösteren, mikroskopik görünümün normale yakın olan hücreler vardır. Düşük malignite potansiyelli bu tümörlerde genellikle sağkalım oldukça uzundur. Cerrahi rezeksiyon ile kür sağlanması mümkündür.
- **Grade 2:** Görece yavaş büyüyen, komşu dokulara invazyon yapması olası tümörlerdir. Düşük proliferasyona rağmen, cerrahi nüks sıktır. Yüksek evreye progresyon izlenebilir.
- **Grade 3:** Histolojik olarak anaplazi bulunduran, artmış mitotik aktivite ve artmış selülarite gösteren, nükleer pleomorfizm içeren tümörleri tanımlar.
- **Grade 4:** Yüksek mitotik aktivite, neovakülarizasyon ve nekroz içeren yüksek malign potansiyelli pre-postoperatif dönemde hızlı değişim gösteren oldukça fatal tümörleri tanımlar.



Şekil 1 . Dünya Sağlık Örgütü'nün 2016'da yayınladığı yeni sınıflama sisteminin şematik görünümü

2.2 Glioblastom

Glioblastom grade 4, infiltratif gliom tipidir. Anaplastik astrositom histopatolojik özelliklerine ek olarak mikrovasküler proliferasyon veya nekroz (sıklıkla ikisi birlikte) görülmektedir. İntrakranial tümörlerin %12-15'ini ve tüm malign gliomların yaklaşık %80'ini oluşturur. GBM, 45-75 yaşlarında pik yapmakla birlikte her yaşta görülebilir. Küçük çocuklarda çok nadiren görülür.

Başlıca serebral hemisferlerde yerleşim gösteren glioblastomların en sık izlendiği lokalizasyon frontal, en az ise oksipital lob'dur. Beyin sapında yerleşim gösteren glioblastomlar ise sıklıkla çocuklarda izlenmektedir. Serebellar yerleşim ise her yaş grubu için nadirdir (8).

Dünya Sağlık Örgütü'nün 2016'da yayınladığı yeni sınıflama sistemine göre glioblastomlar üç ana başlıkta incelenmiştir. İlk grupta izositrat dehidrogenaz (IDH) wildtype glioblastom yer alır, hastaların yaklaşık %90'ını oluşturan çoğunlukla 60 yaş üzerinde görülen ve glial öncü hücrelerden doğrudan gelişen yapılan ilk histopatolojik incelemede derece IV glioblastom tanısı alan tümörlerdir (10, 19). İkinci grupta sekonder (IDH mutant) glioblastom yer almaktadır. Hastaların yaklaşık %10'unu oluşturan, daha genç hastalarda ortaya çıkan ve öncesinde düşük dereceli bir başka glial tümör öyküsü olan hastalarda gelişir. Üçüncü grupta ise IDH değerlendirilmesi yapılamayan hastalar için kullanılan tanımlanmamış (not otherwise specified; NOS) grubu yer alır (19).

2.2.1 KLİNİK BULGULAR

Glioblastomların neden olduğu belirti ve bulgular hızlı büyümekte olan tümöre, çevresinde oluşturduğu ödeme ve artmış kafa içi basıncına bağlıdır. En yaygın belirtileri baş ağrısı, hafıza kaybı, bulantı ve kusma, fokal nörolojik bulgular, konvülsiyonlar ve hemiparezidir (20).

Lezyonun yerleşim yerine spesifik bulgular fokal nörolojik bulgulara örnek: farklı vücut bölgelerinde motor, duyu, görme ve konuşma defisitleri olabilir. GBM ile ilişkili en sık görülen semptom baş ağrısıdır. Genellikle intermitant olup, sabahları ve fiziksel aktivite ile en şiddetlidir. Yukarıda sayılan semptom ve bulgular dışında hastaların yaklaşık %29'unda nöbet görülür. Kırk yaşından büyük bir hastada yeni gelişen nöbet görülürse aksi beyin tümörü düşünülmelidir (14).

2.2.2 GÖRÜNTÜLEME BULGULARI

Beyin tümörlerinin tanısında ve takibinde kullanılabilecek birçok görüntüleme yöntemi bulunmaktadır (21). Son yıllarda yapısal ve fonksiyonel beyin görüntülemedeki gelişmeler ile tümörün yerleşimi ve biyolojik aktivitesi hakkında daha çok bilgi edinilebilmektedir (11, 21). Görüntüleme yöntemleri tanının yanı sıra tümörün tedaviye yanıtının takibi, tedaviye bağlı değişikliklerin gerçek tümör rekürrensinden ayrımı, progresyon takibi ve intrakraniyal kanama ve herniasyon gibi komplikasyonların değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (11, 21).

Bilgisayarlı tomografinin beyin tümörlerinin tanısında kullanımı, MRG'nin yaygınlaşması ve beyin tümörlerinin tanı ve takibindeki yerinin artmasıyla birlikte giderek azalmıştır. Bununla birlikte bilgisayarlı tomografi (BT) hızlı ve daha kolay erişilebilir olması nedeniyle acil durumların değerlendirilmesinde çoğu kez ilk seçenektir. Ayrıca oligodendrogliom, menenjiyom ve kraniofarinjiyom gibi patolojilerdeki olası kalsifikasyonun saptanması, kemikte sekonder değişikliklerin ve kemik metastazlarının değerlendirilmesi ve BT anjiyografisi ile damar tutulumunun değerlendirilmesinde MRG'ye üstündür. MRG kontrendikasyonu olan hastalarda ise BT tek seçenek görüntüleme olarak yerini korumaktadır (22).

Kontrastsız BT'de izo-hiperdens periferi olan santrali hipodens (nekrotik) kitle şeklinde görülür. İntratümöral hemoraji nadir değildir ve dansitesi

hemorajinin dönemine göre değişir. BT’de kalsifikasyon nadirdir. Lezyon çevresinde belirgin peritümöral ödem izlenir. Kontrastlı BT’de irregüler tarzda periferik kontrastlanma görülür. Santral nekrotik alan kontrast tutmaz. Bazen periferik düzgün halkasal kontrastlanma oluşturabilir (11, 14, 21, 23).

Konvansiyonel kontrastlı MRG, GBM değerlendirmede standart yöntemdir. MR inceleme ise normal nöroanatomiye ve beyin parankimindeki değişiklikleri daha detaylı gösterebilmektedir. Tipik olarak MRG’de serebral hemisferden kaynaklanan büyük, heterojen kitle lezyonu izlenir. Santralinde nekroz içerir. Nekroze alan T1 AG’de beyaz cevhere göre hipointens, T2 AG’de heterojen hiperintens olarak izlenir. Kontrastlı sekanslarda, nekroze alanda kontrast tutulumu izlenmez. Nekroz, GB’nin karakteristik bir özelliğidir, tümördeki hızlı büyüme ve malign davranışı yansıtır.

Periferdeki peritümöral doku ise T1 AG’de beyaz cevhere göre hipointens, T2 AG/FLAIR’da hiperintens olarak görülür. Kan-beyin bariyerinde oluşan değişiklikler dolayısı ile tümöral dokuda belirgin, heterojen, düzensiz kontrast tutulumu olur. Belirgin ve gizli kanama alanları GB’de sık izlenir (3, 11, 22, 23).

Gradient ya da susceptibility ağırlıklı sekanslarda hemorajik alanlarda kan ürünlerine bağlı olarak düşük sinyalli alanlar izlenir (23).

Difüzyon ağırlıklı görüntülerde lezyonun periferindeki kalın ve kontrast tutulumu gösteren tümör dokusunda artmış mitotik aktivite ve hücre proliferasyonu nedeniyle düşük dereceli gliomlara göre daha düşük ADC değerleri izlenebilir (22, 24, 25).

Manyetik rezonans spektroskopisi (MRS); son zamanlarda glioblastomun metabolizmasını yansıtan yeni ve umut vaadedici bir görüntüleme yöntemi olarak ortaya çıkmıştır. MRS ile su ve yağ metabolitleri de dahil olmak üzere hücre içi metabolitlerin ölçümleri yapılarak, enerji metabolizmasının haritası çıkarılabilmekte, hücre zarının lipid metabolizması ve diğer hücre unsurları

tanımlanabilmektedir (26-28). MRS'de ise tümöral dokudaki artmış hücre proliferasyonu buna bağlı hücre membran yapım ve yıkımındaki artış nedeniyle kolinde (Cho) artış, nöronların kaybı nedeniyle normal nöronal belirteç olan N-asetil aspartat (NAA)'da azalma görülürken Cho/NAA ve Cho/Cr oranlarında artış olur. Ayrıca artmış hücre metabolizmasına bağlı anaerobik glikolizin artmasına bağlı laktat birikimi, nekroz nedeniyle de lipid pikinde yükselme görülür (26-28). Bu radyolojik bulguların kombinasyonu glioblastom için oldukça karakteristiktir. Ayrıca bu görüntüleme bulguları, gliomların derecesini ayırt etmede de kullanılabilir.

Tümöre ait artmış damarlanma nedeniyle DSC perfüzyon incelemesinde artmış rCBV değeri ortaya çıkar. Yüksek dereceli gliomlarda rCBV'deki artış düşük dereceli gliomlara göre daha yüksektir. Ayrıca artmış vasküleritenin yanı sıra kapiller düzeydeki permeabilite artışı da DCE permeabilite görüntülemesinde artmış Ktrans, Vp ve Ve değerleri olarak karşımıza çıkar (29, 30).

2.2.3 TEDAVİ

Glioblastomlar, tedavisi oldukça zor olan, yüksek morbidite ve mortaliteye sahip en agresif beyin tümörleridir. Standart tedavi 1970'lerin sonunda cerrahiye takiben radyoterapi olmuştur. Uzun yıllar kemoterapinin yeri tartışmalı kalmıştır. Günümüzde ise, mümkün olan en geniş cerrahi rezeksiyon sonrasında adjuvant radyoterapi ve uygun olan hastalarda kemoterapi uygulaması tercih edilmektedir. Hastaların ortalama yaşam süresi, en gelişmiş tedavi uygulamalarına rağmen 15 ay civarındadır.

Bu tümörler oldukça infiltratif bir kenara sahip olduklarından ve teorik olarak etkilenmemiş görünen bölgedeki beyin dokusu biyopsisi yoluyla tümörün görüntüleme bulgularında izlenen sınırdan 4 cm'ye kadar malign hücrelere sahip oldukları gösterildiğinden, "gros total" rezeksiyon aslında total anlamına gelmemektedir, bu nedenle "supra total" rezeksiyonun denendiği çok sayıda çalışma mevcuttur (31).

2.2.4 AYIRICI TANI

GBM ayırıcı tanısında başlıca lezyonlar metastazlardır. Serebral metastazlar çoğunlukla birden fazla olmakla birlikte, azımsanmayacak oranda soliter metastazlar görülebilmektedir.

Metastazlar çoğu zaman düzgün sınırlı ve yuvarlak/oval şekili olarak izlenir. GBM ve metastazlar her zaman konvansiyonel radyolojik yöntemler ile ayrılamaz. GBM'den farklı olarak metastazlar, histopatolojik olarak peritümöral ödem dokusu içeresine infiltre olmazlar ve bu bulgu da MRS ve DAG gibi manyetik rezonans görüntüleme yöntemleri ile iki lezyonun ayırımında bilgi verebilir (22, 26).

GBM ayırıcı tanısındaki diğer önemli lezyonlar anaplastik astrositomlar, mikst oligodendrogliomlar ve primer SSS lenfomaları olarak sıralanabilir (14, 16). Ayrıca serebral apseler de radyolojik olarak GBM ile karışsa da klinik bulgular çoğunlukla ayırıcıdır.

2.3 METASTAZ

Beyin metastazı; orijinini Merkezi Sinir Sistemi (MSS) dışındaki dokulardan alan primer sistemik kanserlerin sekonder olarak beyine yayılım göstermesi olarak açıklanabilir. Erişkinde en sık metastaz, köken olarak sırasıyla; akciğer, meme, malign melanom, renal hücreli karsinom ve gastrointestinal sistem (GIS) kanserlerinde görülür (32, 33). Akciğer kanseri %60'a varan oranda beyine metastaz yapar.

Çocuklarda beyin metastazı oldukça nadir görülür. En sık lösemi ve lenfoma tanılı hastalarda karşımıza çıkar. Metastatik beyin tümörleri erişkinde

beynin klinik olarak en sık görülen tümörleridir ve yaklaşık olarak yarısından fazlasını oluştururlar (14).

Serebral metastazların gerçek insidansı tam olarak bilinmemekle birlikte malignite olgularının yaklaşık %20-40'ında beyin metastazı gelişmektedir (12, 32). Ülkemizde insidansı tam bilinmesede, ABD'de her yıl yaklaşık 98.000-170.000 yeni hastaya beyin metastazı tanısı konulduğu tahmin edilmektedir (32). Son yıllarda beyin metastazı insidansındaki artış, malignite hastalarındaki uzamış hayatta kalım süresine ve son yıllarda yaygınlaşan tanı testlerine bağlanabilir (34). Beyin metastazı insidansı yaş ile birlikte belirgin olarak artar (32, 34)

Malign melanom, akciğer, meme ve kolon kanserleri multipl metastaz yapma eğilimindeyken, renal hücreli karsinomda çoğunlukla tek metastaz görülmektedir. Beyin metastazlarında yerleşim yeri sıklığı; serebral hemisferler (%80,85), serebellum (%10,15) ve beyin sapı (%3,5) şeklindedir. Tanı konduktan sonra beyine metastaz yapma süresi akciğer kanserlerinde 6-9 ay iken, renal karsinomlarda 1 yıl, kolon kanserlerinde 2 yıl, meme kanserlerinde ise ortalama 3 yıl olarak ölçülmüştür. Beyin metastazı saptanmış hastaların %6-10 kadarında primer maligniteye ait hiçbir bulguya ulaşılamamıştır (12, 14, 32, 33).

2.3.1 AKCIĞER KANSERİ METASTAZLARI:

Beyin metastazlarının en sık kaynağı akciğer kanserleridir. Metastazların %40-50'sinden sorumludur. Bunların da %40'ı küçük hücreli akciğer karsinomudur. Küçük hücreli karsinomların beyin metastazını sevmesinden dolayı henüz beyin metastazı olmayan hastalara dahi radyoterapi uygulanabilir (35). 2 yıldan uzun süre yaşayabilen küçük hücreli akciğer karsinomu tanılı hastaların %80'inde beyine metastaz geliştiği görülmektedir (32, 36, 37).

2.3.2 MEME KANSERİ METASTAZLARI:

Beyin metastazları sıklığı açısından ikinci sırada yer alırlar. Genç ve hormon reseptörü negatif ve HER-2 (insan epidermal büyüme faktörü reseptörü)

olan hastalarda daha sık beyin metastazı görülmektedir. Meme metastazları farklı intrakraniyal kompartmanları aynı anda tutabilirler (38).

2.3.3 MELANOM METASTAZLARI:

Tüm kanser türleri arasında %4 orana sahip olmasına rağmen beyine metastaz yapan maligniteler arasında üçüncü sıradadır (39). Beyin metastazları genellikle multiple ve hemorajik olan malign melanom için metastaz sayısı prognoz açısından oldukça önemlidir.

2.3.4 GASTROİNTESTİNAL SİSTEM METASTAZLARI

Gastrointestinal sistem metastazları posterior fossaya yerleşme eğiliminde olup genellikle soliterdir (40).

2.3.5 RENAL HÜCRELİ KARSİNOM METASTAZLARI

Renal hücreli karsinom da çoğunlukla soliterdir ve beyin metastazı, primer malignite açısından önemli prognostik faktörler arasındadır (40). Bu hastalarda primer tümör beyine metastaz yapmadan önce çoğunlukla; karşı böbrek, lenf nodları, adrenaller, kemikler, karaciğer ve akciğere yayılım göstermiş olur(8, 12, 15, 39-41)

2.3.6 HİSTOPATOLOJİ

Serebral metastatik lezyonlar makroskopik olarak keskin sınırlı, sıklıkla gri beyaz cevher ayırımına yerleşen ve çevresinde beyaz cevherde ödem zonunun izlendiği kitleler şeklinde görülür. Tümör içi hemoraji, koryokarsinom, melanom ve renal hücreli karsinom metastazlarında görece daha sık görülür (41). Melanom metastazları, ileri derecede melanin pigment birikimine ikincil makroskopik olarak kahverengi-siyah renklidir. Mikroskopik olarak metastazlarda, metastatik kitle ve beyin parankimi arasındaki sınır keskindir. Santralinde nekroz içerebilir. Mikroskopik olarak beyin metastazları, primer tümöre benzer histolojik yapılanma

gösterir (42). Beyin parankimini tek hücreli düzeyde infiltrate etmek yerine, Virchow-Robin boşluklarını hücreli gruplar halinde infiltrate ederek, nöroglial doku destrüksiyonu ile birlikte gliosis, inflamasyon ve mikrovasküler proliferasyon gibi reaktif değişikliklere neden olurlar (43). İmmunohistokimyasal analizler, SSS primer ve sekonder tümörlerini birbirinden ayırmada, primeri bilinmeyen beyin metastazlarının primerini ortaya çıkarmada faydalı olabilir (43).

Beyin metastazlarının kendilerine özgü nörolojik bulguları yoktur. KİBAS'ta görülen bulguların yanı sıra, tümör içi hemorajinin neden olduğu bulgular ya da tümörün aşırı beslenmesi nedeniyle beyindeki lokal kan akımının azalmasına bağlı iskemik inme benzeri bulgular da bu hastalarda sıkça görülebilir (41, 44-46).

Semptomlar arasında en sık görülenler KİBAS'a bağlı oluşlardır. Hastaların %50'sinde baş ağrısı başlangıç semptomudur. Bulantı, kusma ve kognitif fonksiyonların azalması da sık görülmektedir. Hastaların %10'unda papilödem, %20'sinde ataksi ve %15'inde epileptik nöbet görülür. Kitlenin yerine ve bası etkisine bağlı olarak kuvvet ve his kaybı da sık başvuru nedenleri arasındadır. Hipofize olan metastazlarda klasik üçlü bulgu (baş ağrısı, görme bozukluğu ve diabetes insipidus) ortaya çıkabilir. Bununla birlikte, multipl metastaza rağmen asemptomatik seyreden ve metastazları takip esnasındaki rutin kontrollerde saptanan hastalar da vardır. Koryokarsinom ve melanom metastazları gibi bazı aşırı ödemli ve hemorajik kitleler ise ani klinik bulgu verebilir ve çok agresif seyredebilirler (41, 44-46).

Olguların %15-20'sinde beyin metastazı primer tümör ile aynı anda (senkron) olarak tespit edilir. Yaklaşık %80 olguda ise beyin metastazı primer tümör tanisi konulduktan sonra (metakron) ortaya çıkar. Nadir vakalarda ise, ilk kliniğe başvuruda primer tümörden önce beyin metastazı tespit edilir (32).

2.3.7 GÖRÜNTÜLEME BULGULARI

Konvansiyonel BT ve MRG, serebral metastaz tanısında en sık kullanılan radyolojik yöntemlerdir. Kontrastsız BT'de metastazlar gri cevhere göre izodens

hafif hiperdens olarak izlenirler. Çevre beyaz cevherde hipodens vazojenik ödem, yeterince büyük boyutlara ulaşmış lezyonlarda görülür. İntratümöral hemoraji görülebilir. Ancak peritümöral beyaz cevher ödemi ve intratümöral hemoraji bulguları mevcut değil ise büyük lezyonlar bile kontrastsız BT görüntülemeye gözden kaçabilir ya da hiç görüntülenemeyebilir.

Kontrastlı BT görüntülemeye ise, lezyonlar belirgin kontrast tutulumu gösterir. Punktat, halkasal ve lezyonun tamamında solid kontrastlanma paternleri mevcut olabilir (36).

Kontrastlı MRG, metastaz tanısında kontrastlı BT'ye göre daha üstündür (11, 36). T1 AG'de izointens-hafif hipointens olarak izlenir. Melanom metastazları ve subakut hemoraji içeren metastatik kitleler, T1 AG'de hiperintens komponentler içerebilir. T2 AG/FLAIR'da lezyonlar genellikle hiperintensdir. Lezyon içerisinde hemoraji mevcut ise kanama zamanın akut, subakut ya da kronik olmasına göre intensite değişikliği gösterebilir. Lezyon çevresindeki peritümöral ödem T2 AG-FLAIR sekanslarda en belirgindir ve hiperintens olarak görülür.

Gradient ya da susceptibility ağırlıklı sekanslarda hemorajik alanlarda kan ürünlerine bağlı olarak düşük sinyalli alanlar izlenir.

Kontrastlı T1 AG'de, lezyonlarda belirgin kontrast tutulumu izlenir. Nodüler, punktata, halkasal kontrastlanma paternleri izlenebilir. Birden fazla lezyon varlığında farklı kontrastlanma paternleri mevcut olabilir (33, 41).

Difüzyon Ağırlıklı Görüntülemeye (DAG), metastazlar difüzyon kısıtlaması gösterebilir. ADC değerleri tümör selülaritesi ile ters orantılı olup, selüler tümörlerde kantitatif ADC değerleri daha düşüktür (36).

MR Spektroskopi (MRS) incelemesinde, metastatik lezyonda kolin piki izlenir ancak peritümöral ödem dokusunda kolin normal seviyededir

2.3.8 AYIRICI TANI

Serebral metastaz ayırıcı tanısında en önemli lezyonlar, primer beyin tümörleri ve serebral apse olarak sayılabilir. Primer beyin tümörlerinden özellikle GBM'nin konvansiyonel radyolojik yöntemler ile soliter metastazdan ayrımı her zaman mümkün olmaz.

Metastazların serebral apse-septik emboli gibi lezyonlardan ayrımında çoğu zaman klinik bulgular yardımcıdır. Radyolojik görüntüleme beyin parankiminde birden fazla lezyon ve hastanın bilinen malignite öyküsü ile birlikte serebral metastaz tanısı koymak kolaydır. Ancak beyinde soliter lezyon varlığında ise radyolojik görüntülerin spesifitesi düşmektedir. Kontrastlı MRG'de, GBM daha düzensiz sınırlı iken, apse ve metastaz düzgün sınırlı ve yuvarlak şekillidir.

2.4. RADİOMİCS – GÖRÜNTÜ DOKUSU (TEXTURE) ANALİZİ

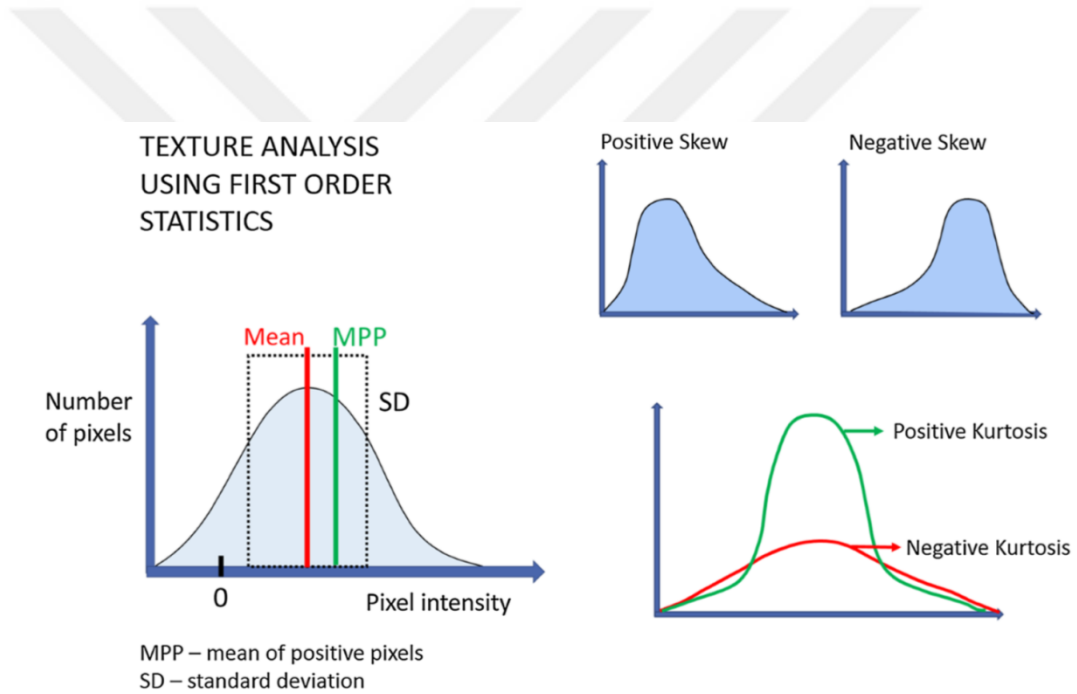
Radyolojik görüntülerden kantitatif parametrik değerler çıkarılarak, görüntüleri çok boyutlu ve veri taramaya uygun hale getiren ve tanıya yardımcı süreçlere kapılar açabilen; görece yeni bir metoddur (47). Radiomics yöntemlerindeki ana fikir, görüntüler içerisindeki gizli, mikro bilgiyi görüntü doku (texture) analizi ve şekil analizi başta olmak üzere ileri analitik yöntemler ile ortaya çıkarmaktır (48). Radiomics uygulamalarının ortaya konmasındaki ana fikir 'hidden information-saklı bilgi' yani elde edilen radyolojik görüntülerde insan gözünün ayırt edebileceğinden daha fazla bilginin bulunmasıdır.

2.4.1 BİRİNCİ DERECE İSTATİSTİKLER

Birinci derece istatistiksel değerlendirme orjinal görüntü piksellerinden hesaplanır. İlgili alandan elde olunan piksel yoğunluk histogramındaki gri değer seviyelerinin frekans dağılımlarını incelemektedir. Bu değerlendirmede ortalama (ortalama gri değer seviyesi), düzensizlik (entropi), standart sapma, çarpıklık (ortalama etrafındaki asimetri seviyesinin ölçüsü, skewness) ve basıklık (histogram düzlüğünün ölçüsü, kurtosis) parametreleri incelenmektedir. Birinci dereceden histogram analizinde, piksellerin uzaysal konumu ve gri değerler arasındaki uzamsal ilişki incelenmez (Şekil 2) (49).

Üst düzey istatistiksel ölçümler, vokselleri değerlendirirken; çevre vokseller ile ilişkisini de hesaba dahil eder. Üst düzey ölçümlerin başlıcaları: “gri seviye eş oluşum matrisi” (GLCM), “gri seviye koşu uzunluğu matrisi” (GLRLM) ve “komşuluk gri ton fark matrisi” (NGTDM) olarak gösterebilir.

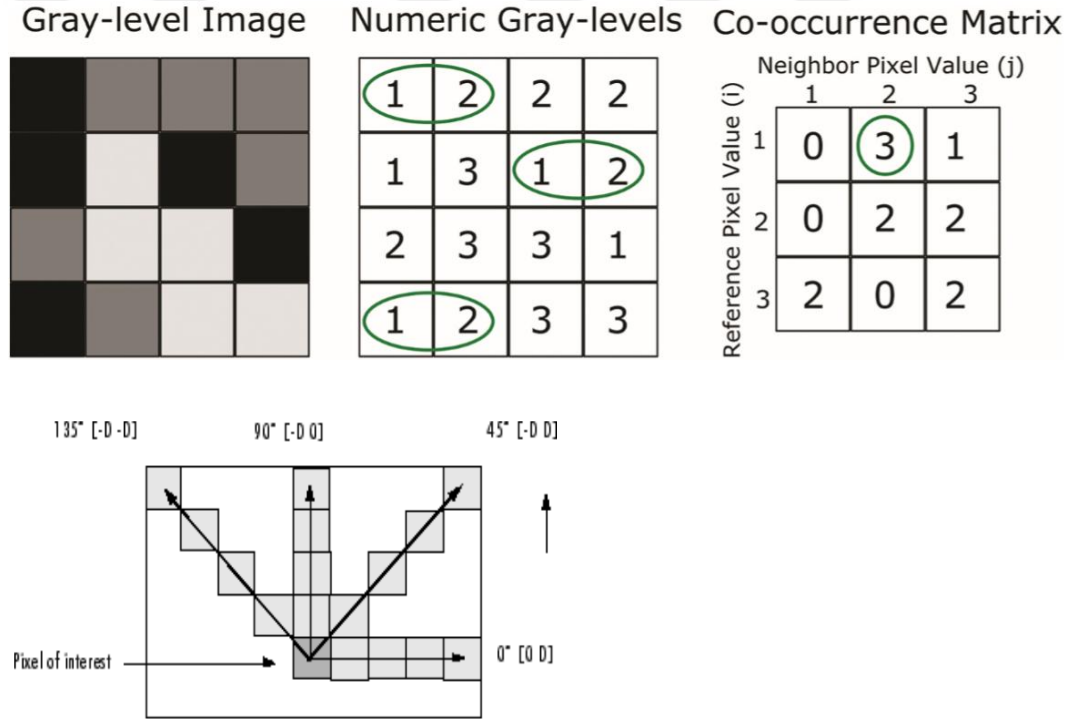
Bu parametrelerden en sık kullanılanları “entropy” ve “uniformity”dir. Entropy görüntüdeki gri seviye intensitelerinin doğal gelişigüzelliğini ölçer. Uniformity ise kabaca entropynin karşıtı gibi düşünülebilir ve gri seviye intensite dağılımının tek düzeleşini yansıtır. Eğer tüm pikseller aynı gri seviye intensitesinde olursa uniformity maksimumdur. Eğer görüntüdeki bir piksel için her bir gri seviye intensitesinde olma ihtimali eşitse, entropy maksimumdur.



Şekil 2. Birinci derece istatistiksel değerlendirmeye ait şematik görünüm:(Sağ) X ekseninin gri seviye değerlerini veya atenuasyonu, y ekseninin oluşma sıklığını temsil ettiği piksel histogramının grafiği. Birinci dereceden parametreler, histogramın ortalama (dikey kırmızı çizgi), histogramın standart sapması (noktalar) ve pozitif piksellerin ortalaması (dikey yeşil çizgi). (Sol üst) Çarpıklığı gösteren örnek histogramlar. Değerler sıfırdan düşük (sağ) olduğunda negatif, değerler sıfırdan büyük (sol) olduğunda pozitif olan çarpıklığı gösterir. (Sağ alt) Basıklığı gösteren örnek histogramlar. Pozitif basıklık değerleri ile sivri uçlu veya daha pikli bir histogram görülür.

2.4.2 GRİ SEVİYE EŞ OLUŞUM MATRİKS (GLCM)

GLCM, bir görüntüdeki veya ROI'deki, voksel çiftleri arasındaki ilişkiyi ve intensite çiftleri arasındaki ilişkiyi değerlendirerek oluşturulur (50) (Şekil 3). Hesaplama, gri seviyedeki dağılım ile benzer dağılımda piksel çiftlerinin ölçülmesine dayanır (51). GLCM'ler 2 boyutlu görüntülerde 0° , 45° , 90° ve 135° lik açılar ile ölçülür (Şekil 4) (52). Bu matriks ile ölçülebilen parametrelerden bazıları, ikinci düzey entropy, ikinci düzey uniformity, toplam entropy, toplam varyans olarak örneklenebilir (50).

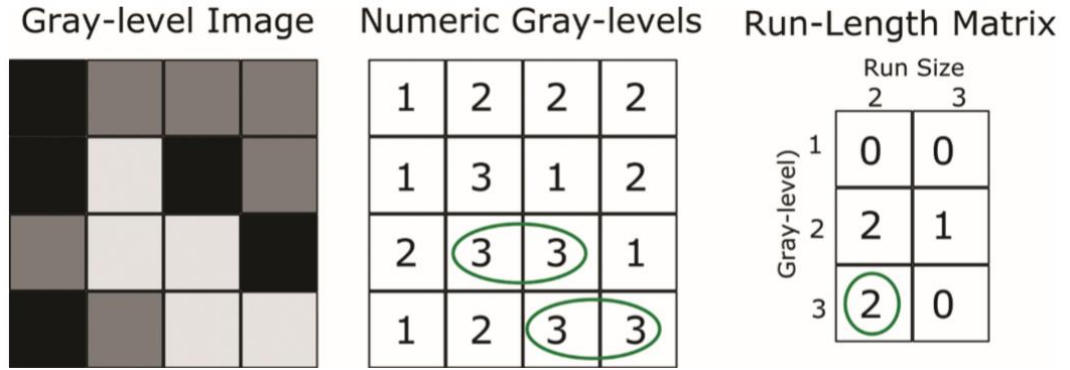


Şekil 5. Gri Seviye Eş Oluşum Matrikse ait şematik görünüm: Üstte basit bir eş oluşum çizimi. Gri seviye görüntü matriksi ve gri seviyelere karşılık gelen rakamlardan oluşan rakamsal gri seviye görüntü matriksi görülmektedir. Soldan sağa horizontal yani 0 derece ile yapılan hesaplama ile elde edilen “eş oluşum matriksi” görülüyor. Rakamsal görüntü tablosunda soldan sağa 1 'den 2 'ye geçişler işaretlenmiştir. Görüldüğü gibi 1 'den 2 'ye geçiş üç keredir. Altta ise farklı açılarla yapılan işleme ait örnek gösterim izlenmektedir.

2.4.3 GRİ SEVİYE KOŞU UZUNLUĞU MATRİSİ (GLRLM)

Gri seviye koşu uzunluğu metodu, farklı uzunlukların gri seviye sayılarının hesaplanmasına dayanır. Bir gri seviye uzunluğu, aynı gri seviye değerine sahip doğrusal bir komşu resim noktaları dizisidir. Gri seviye dizi uzunluğu içindeki resim noktalarının sayısıdır.

GLRLM, aynı gri seviyede piksellerin veya voksellerin, herhangi bir yöne doğru aralıksız devam etme uzunluğunu gösteren bir matristir. GLCM'ye benzer şekilde, GLRLM'de kullanıcı tarafından belirlenebilen veya yazılım tarafından belirlenebilen, 2 boyutlu matriste 0° , 45° , 90° ve 135° olmak üzere değişen 4 adet işlem yönü açısı vardır.

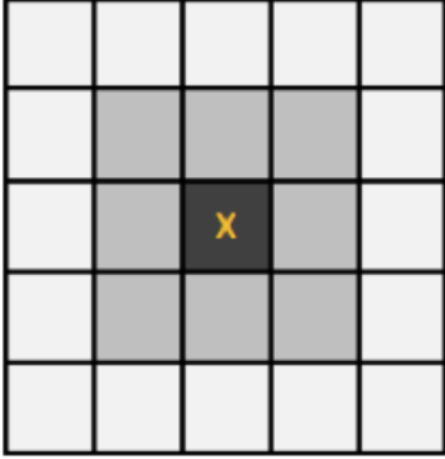


Şekil 6: Koşu uzunluk matrisine ait şematik görünüm: Soldan sağa horizontal yani 0 derece ile yapılan hesaplamalarda elde edilen koşu matrisi çizimi en sağda görülmektedir. Rakamsal görüntü tablosuna bakıldığında; horizontal olarak, soldan sağa, 1 adet 2 gri seviye değerinde 3 piksel uzunluğundaki seri ki bu seri 2 adet 2 seri uzunluğunda seri de içermektedir ve 2 adet 3 gri seviye değerinde 2 piksel uzunluğunda seri görülmektedir. Koşu uzunluk matrisinde gri seviye değerleri ve bu değerlere ait seri uzunlukları görülmektedir.

2.4.4 KOMŞULUK GRİ TON FARK MATRİSİ (NGTDM)

Her görüntü pikselinin gri seviye değeri ile komşuluğundaki piksellerin ortalama gri seviye değerleri arasındaki farkın ölçümü temelli değerlendirme

yapılır. NGTDM'nin amacı insan gözünün değerlendirmesine mümkün olduğunca yakın kantitatif parametrik değerler elde etmektir. Komşuluk gri-ton fark matrisi ton sayısı kadar eleman barındıran doku ile ilgili özellikleri çıkarmamızı sağlayan bir sütun vektördür (76).



Şekil 7. Komşuluk gri ton fark matrisine ait şematik görünüm

2.4.5 GRİ SEVİYE BOYUT BÖLGE MATRİKSİ (GLSZM)

İstatistiksel olarak iki değişkenli şartlı olasılık yoğunluk fonksiyonunun görüntü değerlerinin dağılımından tahmin edilmesidir. Aynı yoğunluk düzeyli her piksel alanın boyutu matrisi temsil eder. Matris boyutuna en büyük alanın büyüklüğüne göre karar verilir.

1	2	3	4
1	3	4	4
3	2	2	2
4	1	4	1

<i>Level</i> <i>g</i>	<i>Size zone, s</i>		
	1	2	3
1	2	1	0
2	1	0	1
3	0	0	1
4	2	0	1

Şekil 8. GLSZM doku analizi yönteminin bir örnek üzerinde açıklanması

2.4.6 MORFOLOJİK GÖRÜNTÜ DOKUSU PARAMETRELERİ

Morfolojik parametreler, lezyonun şeklini araştıran yöntemler sonucunda elde edilir. Örneğin bir lezyonun, şekil olarak düzensizliği fraktal boyutu ile ölçülebilir. Şekil parametreleri pek çok farklı yöntem ile elde edilebilir (62).

2.5. YAPAY ZEKA (ARTİFİCİAL INTELLIGENCE)

Yapay zeka (Artificial Intelligence), bir bilgisayarın az insan müdahalesiyle akıllı davranış modellemesi için kullanılmasını tanımlayan genel bir terimdir. Yapay zeka terimi ilk olarak 1955'te Dartmouth Yaz Yapay Zeka Araştırmaları Projesi'nde John McCarthy tarafından kullanılmıştır.

Makine öğrenmesi (MÖ) terimi ilk kez 1959'da Arthur Samuel tarafından kullanılmış fakat yapay zekadan ayrı bir alan olarak esas gelişimi 1990'lı yıllara denk gelmiştir.

Makine öğrenmesi (MÖ), geçmişte edinilen deneyimleri ya da eldeki verileri kullanarak performansı en iyi hale getirmek için bilgisayarı programlamaktır (53). Bilgisayarların gerçek dünyadan bilgileri tanımlaması ve

bu yeni bilgilere dayanarak bazı görevler için performansını arttırması sağlanır. Makine öğrenmesinde insanın öğrenme yeteneğinin benzerine ulaşmak için bilgisayarlar kullanılır. Bilgisayarlar insanlar gibi muhakeme yeteneği aracılığı ile değil algoritmalar ile öğrenirler (54).

MÖ algoritmaları, temel özellik eğitimi ve tanıma (kümeleme – clustering) ile grup sınıflandırması (sınıflama – classification) için kullanılmıştır. MÖ yöntemlerinin gücü, büyük, gürültülü veya karmaşık veri kümelerinden ayırt edilmesi zor desenleri tespit edebilmesidir (55).

Üç temel yapay öğrenme algoritması vardır:

1. Denetimli öğrenme ("Supervised learning")
2. Süpervize edilmeyen öğrenme ("Unsupervised learning")
3. Güçlendirilmiş öğrenme ("Reinforcement learning")

2.5.1 DENETİMLİ ÖĞRENME

Denetimli öğrenme verilerin etkileşimli sistemlerden alınarak belirli bir düzende organize edilmesidir. Bu öğrenme modelinde girdi (input) ve çıktı (output) bellidir. Genellikle risk tahmini elde etmek için kullanılır.

Denetimli öğrenme bilinen bir çıktı veya hedefi öngörme hedefi ile başlamaktadır. Yeni bir veri örneğini en iyi şekilde tanımlamak için alt gruplar arasında seçim yapmayı ve bilinmeyen bir parametreyi tahmin etmeyi de içeren öngörmeyi içerir.

2.5.2 DENETİMSİZ ÖĞRENME

Denetimsiz öğrenme sınıf bilgisi barındırmayan verilerin içerisindeki grupların irdelenmesidir. Denetimsiz öğrenmede, tahmin edilecek çıktı yoktur. Bunun yerine, verilerde doğal olarak oluşan desenleri veya gruplamaları bulmaya çalışır. Bu, doğası gereği, değerlendirme yapmak için daha zorlu bir görevdir ve

genellikle denetimsiz öğrenme yoluyla öğrenilen bu tür grupların değeri, sonraki denetimli öğrenme görevlerindeki performansı ile değerlendirilebilmektedir.

Yarı denetimli öğrenme diye bir alt grup daha tanımlamak mümkündür, denetimli öğrenmeden farklı olarak algoritma eksik veri içeren bir eğitim seti ile çalışır ve algoritmanın bu setten öğrenmesi beklenir.

2.5.3 GÜÇLENDİRİLMİŞ ÖĞRENME

Güçlendirilmiş öğrenme, burada algoritma deneyime dayanarak belirli bir işlevi en etkin şekilde yerine getirmeyi öğrenir. Çoğunlukla robotik, navigasyon gibi alanlarda ve bilgisayar oyunlarında kullanılır. Algoritma deneme-yanılma yoluyla hangi şartlarda hangi girişimin en iyi sonucu verdiğini öğrenir. Güçlendirilmiş öğrenmenin doğası gereği algoritmalar yanlış kararda cezalandırılıp doğru kararda ödüllendirilirler.

2.5.4 ÖZELLİK SEÇİMİ (FEATURE SELECTION)

Birçok yapı tanıma tekniği orijinal olarak büyük miktardaki alakasız özelliklerle başa çıkacak şekilde tasarlanmadığından, bunları özellik seçme (feature selection) teknikleriyle birleştirmek birçok uygulamada bir gereklilik haline gelmiştir. Özellik seçiminin hedefleri; model performansının aşırı donatılmasını ve geliştirilmesini önlemek, yani denetlenen sınıflandırmada tahmin performansı ve kümelenme durumunda daha iyi kümelenme tespiti sağlamak, düşük maliyetli ve daha hızlı modeller oluşturmak, veriyi oluşturan temel süreçlere bir içgörü kazandırmaktır.

Yapay öğrenmede karar uzayının boyutlarının sayısı hesaplama yükünü belirgin şekilde etkilediği gibi, öngörü modeline olumlu yönde katkı sağlamayan fazla ya da tekrarlayan (birbirleri ile korelasyonları nedeniyle aslında aynı bilgiyi barındıran) değişkenlerin kullanılması, gürültü ve hata olasılığını da artırır. Bu durum robotik sistemler ve güvenliğin önemli olduğu gerçek zamanlı kontrol

sistemlerinde daha önemli bir sorundur. Bununla birlikte klasifikasyon ve tahmin sistemlerinde de sistemin performansına katkı sağlamayan gereksiz ve tekrarlayan verilerin kullanılmasından kaçınılması önerilir. Bu parametrelerin tespit edilip elenmesi süreci boyut küçültme olarak adlandırılır (56).

2.5.5 MODELLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Doğruluk/Hata Oranı; Model başarımının ölçülmesinde kullanılan en popüler ve basit yöntem, modele ait doğruluk (accuracy) oranıdır. Doğru sınıflandırılmış örnek sayısının toplam örnek sayısına oranıdır

Doğru Pozitif Oranı (True Positive Rate), Recall, Duyarlılık, Sensitivite: Pozitif bir test örneğini doğru tespit etme olasılığını gösterir. Doğru sınıflandırılan pozitif örneklerin toplam pozitif örnek sayısına oranıdır

Precision (Pozitif Kestirim Değeri (Positive Predictive Value)): Tespit edilen pozitiflerin kesirinin gerçekte ne kadar doğru olduğunu gösterir. Doğru sınıflandırılan pozitif örneklerin toplam pozitif tahmin edilen örneklere oranına eşittir.

F-ölçüsü (F-measure): Kesinlik (Precision) ve duyarlılık (Recall) performans değerlendirme ölçülerinin harmonik ortalamasıdır ve amaç daha doğru bir ölçüm için her iki ölçünün birlikte ele alınmasını sağlamaktadır. Aşağıdaki gibi formülize edilir;

$$F\text{-ölçüsü} = 2 * \text{Precision} * \text{Recall} / (\text{Precision} + \text{Recall})$$

Alıcı İşlem Karakteristikleri (Receiver Operating Characteristic- ROC) Eğrileri: “y” ekseninde “doğru pozitif oranı ile “x” ekseninde yanlış pozitif oranlarının çizilmesi ile elde edilmektedir. ROC bir tanı testinin performansını değerlendirmek için veya birden fazla tanı testinin performanslarını karşılaştırmak için kullanılabilir. Eğri Altında Kalan Alan (Area Under the Curve, AUC) araştırılan durumu birbirinden ne kadar iyi ayrıldığı ölçen performans ölçüsüdür.

2.5.6 BAYESİAN SINIFLANDIRMA

Bilimsel karar yöntemlerinden biri olan Bayesian yaklaşım, olasılıklı (kesin olmayan) bir bilginin incelenmesine objektif bir bakış açısını esas alır ki, bu yaklaşım bilimsel gerçekten ziyade bilginin aşamalarına odaklanır. Thomas Bayes (1764)'e izafe edilen bu düşüncenin tam olarak ifadesini bulması 1930'lara kadar gecikmiş ve ancak 1970'lerden sonra epidemiyolojik çalışmalarda yer almaya başlamıştır (57).

Çeşitli nedenlerin aynı sonuçları verebildiği durumlarda bazen sonuç bilindiği halde bunun hangi nedenden ileri gelmiş olduğu bilinmeyebilir. Söz konusu sonucun hangi olasılıkla hangi nedenden ortaya çıktığı araştırılmak istendiğinde Bayes Teoremi'nden yararlanır. Bu teorem bir sonucun sebebini bulurken sonucun hangi olasılıkla hangi sebepten kaynaklandığını bulmaya yardımcı olur. Sonuçtan nedene doğru gidilir (57). Bayes yaklaşımın özü, bir hipotezin yeni kanıtlar ışığında nasıl değiştiğini açıklayan matematiksel bir kural sağlamaktır.

Naive Bayes algoritmasının temelinde 'Bayes teoremi' vardır. Bu algoritma olasılıkları hesaplayarak sınıflandırma yapan bir algoritmadır. Bu algoritma veri kümesindeki değerlerin kombinasyonlarını ve frekanslarını hesaplayarak olasılık kümesi oluşturur. Değişkenin değerine bağlı olarak değerlendirilen özniteliklerin bağımsız olduğunu varsayar. Diğer sınıflandırıcılara göre daha kolay öğrenen bir algoritmadır (58).

2.5.7 YAPAY SINİR AĞLARI

Yapay sinir ağları günümüzde en yaygın kullanılan makine öğrenme algoritmalarından biridir. Zamanla sinir ağların diğer algoritmaların doğruluk ve hızda daha iyi performans gösterdiği kesin olarak kanıtlanmıştır. CNN (Konvolüsyonel Sinir Ağları), RNN (Tekrarlayan Sinir Ağları), AutoEncoderlar, Derin Öğrenme vb. gibi pek çok yapay sinir ağı modeli yavaş yavaş veri bilimcileri veya makine öğrenimi uygulayıcıları için yaygın hale gelmiştir. Bu tip

uygulamaları ve sinir ağlarını öğrenme onların kullanım alanlarını ve sınırlarını anlamak için zorunlu hale gelmiştir.

Yapay sinir ağları, insanın ya da diğer canlıların öğrenmesiyle ilgili dış gözlemlerin ötesinde, doğrudan beyin içinde hücresel ölçekteki çalışma mekanizmalarını örnek alarak geliştirilmiştir. Öyle ki nöronlar, aralarındaki bağlantılar ve ateşlemelere ilişkin pek çok kavramın karşılığı yapay sinir ağlarında bulunmaktadır. Yapay sinir ağları makine öğrenmesi gerçekleştirmekle birlikte diğer yaklaşımlardan bir hayli farklıdır. Bilgi ağın kendisinde saklanır, ifade edilebilmesi, gösterilebilmesi pek kolay değildir. Ağdan soyutlanamaz. Örnekle öğrenirler.

Genel olarak yapay sinir ağları tek katmanlı ve çok katmanlı olarak ikiye ayrılmaktadır. Tek katmanlı yapay sinir ağlarında girdi-çıkı olarak tek katman bulunmaktadır. 1958 yılında Frank Rosenblatt tarafından ‘perceptron’ tanımı yapılmıştır. Perceptron modelinde birden fazla temel girdi alınarak bir çıktı üretilir. Eğer girdilerin toplamı eşik değerden küçük ise 0, eşik değere eşit veya büyükse 1 olarak çıktı değeri oluşur (55).

Tek katmanlı algılayıcıların doğrusal olmayan problemlerin çözümünde başarısız olmasının üzerine çok katmanlı algılayıcılar (ÇKA) geliştirilmiştir. ÇKA; bilgi girişinin yapıldığı girdi katmanı, bir veya daha fazla gizli (ara) katman ve bir çıktı katmanından oluşmaktadır. ÇKA’da katmanlar arası ‘ileri ve geri yayılım’ olarak adlandırılan geçişler bulunur. İleri yayılım safhasında, ağın çıktısı ve hata değeri hesaplanır. Geri yayılım safhasında ise hesaplanan hata değerinin minimize edilmesi için katmanlar arası bağlantı ağırlık değerleri güncellenir (59).

2.5.8 DESTEK VEKTÖR MAKİNELERİ

Destek Vektör Makineleri ya da İngilizce literatürdeki ismi ile Support Vector Machine (SVM) sınıflandırma için kullanılan algoritmalarından birisidir. Sınıflandırma için bir düzlemde bulunan iki grup arasında bir sınır çizilerek grupları ayırmak mümkündür. Bu sınırın çizileceği yer ise iki grubun da üyelerine

en uzak olan yer olmalıdır. İşte SVM bu sınırın nasıl çizileceğini belirler. SVM iki grup arasındaki en fazla aralığı (boşluğu) yakaladığı çizgiyi tercih edecektir. Arada ne kadar büyük mesafe varsa başarı oranı da o kadar artar (59, 60). SVM öğrenme metodunda seçilen destek vektörleri genellikle az sayıdadır. Bu nedenle SVM'ler için özellik sayısının eğitim sayısına göre daha büyük olduğu durumlar daha uygundur (59).

2.5.9 KARAR AĞAÇLARI VE RASTGELE ORMAN

Karar ağacı öğrenmesi (decision tree learning) yöntemi, makine öğrenmesi konularından birisidir. Karar ağacı öğrenmesi sırasında, öğrenilen bilgi bir ağaç üzerinde modellenir. Karar ağacı öğrenmesinde, ağacın yaprakları seviyesinde sınıf etiketleri ve bu yapraklara giden ve başlangıçtan çıkan kollar ile de özellikler üzerindeki işlemler ifade edilmektedir (59).

Rastgele Orman (Random Forest-RF): Sınıflandırma işlemi sırasında birden fazla karar ağacı kullanılarak sınıflandırma değerinin yükseltilmesi hedeflenir. Çevremizdeki ormanlara baktığımızda bir ormanda ne kadar çok ağaç varsa orman o kadar sağlam görünür. Rastgele orman sınıflandırıcısında da aynı şekilde, ormandaki ağaç sayısı arttıkça yüksek doğrulukta sonuçlar elde edilir (61). Orijinal veri kümesinden örneklem seçilir, karar düğümünde değişkenler içinden randomize şekilde belli sayıda değişken seçilip karar ağacı oluşturulur. Orijinal veri kümesinden en çok bilgiyi alan değişken saptanıp buradan dallanma sağlanır (62).

RF metodunda sadece sınıflandırma yapılmaz, aynı zamanda değişkenlerin önem derecesi hesaplanır. RF metodunun veri kaybına karşı duyarlılığı düşüktür. Oluşturulan ağaçlarda budama işlemi olmadığı için RF güçlü bir yöntemdir. Hem az sayıda hem de çok sayıda veriyle kullanım için oldukça uygun bir yöntemdir (63).

2.5.10 LOJİSTİK REGRESYON (LR)

LR, bir kriter değişkeni ile bir ya da daha fazla tahmin değişkenleri arasındaki ilişkiyi matematiksel hale dönüştürmede kullanılan istatistiksel bir yöntemdir. Lojistik Regresyon Analizi mümkün olan en az değişken ile bağımlı ve bağımsız değişkenler arasındaki ilişkiyi en iyi uyuma sahip olacak şekilde tanımlayarak uygun bir model oluşturmaktadır. Değişkenler arasındaki ilişkinin lineer olmasını gerektirmez. Yani lojistik regresyon, değişkenler arasında doğrusal olmayan ilişkiyi koruyarak logaritmik dönüştürmelerle ilişki formunu lineer hale getirir (64).



III. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. HASTA ŞEÇİMİ

Çalışmamız Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezinde (eski adı Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi) tek merkezli ve retrospektif olarak yapılmıştır. Çalışmada Ocak 2011-Haziran 2020 tarihleri arasında hastanemiz patoloji kayıtlarında glioblastom ve beyin metastazı tanıları kanıtlanmış hastalar retrospektif olarak tarandı ve medikal bilgileri ile PACS sistemindeki görüntüleri incelendi.

Çalışmamıza dahil etme ve dışlama kriterleri şunlardır:

- Dahil etme kriterleri:

- a) Operasyon öncesi görüntülemesi bulunan hastalar.
- b) Konvansiyonel sekansları uygun ve eksiksiz olan hastalar (T1 AG, T2 AG, T2 FLAIR AG, postkontrast T1 AG)
- c) Patoloji raporunda glioblastom ve beyin metastazı tanıları net olarak belirtilmiş olan hastalar

- Dışlama kriterleri:

- a) Birden fazla lezyonu bulunan hastalar
- b) Patoloji raporu DSÖ 2016 kriterlerine uygun olmayan yada yorumlanamayan hastalar
- c) Belirgin artefaktlı veya çekim kalitesi yetersiz görüntüler
- d) Dış merkeze ait görüntüler

Dahil etme kriterlerine uygun 125 kayıt bulundu. Bunlardan 30 tanesi birden fazla olan lezyon nedeniyle, 6 hasta uygun olmayan patoloji raporu nedeniyle 25 tanesi artefakt ve çekim yetersizliği nedeniyle, 4 hasta dış merkeze ait görüntüler nedeniyle dışlandı.

Yaşları 28 ile 94 arasında değişen 38'i erkek, 22'si kadın toplam 60 hastanın sistemde yer alan verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların 35 tanesinin glioblastom ve 25 tanesinin metastaz tanısı mevcut idi. Metastatik beyin tümörlerinin primer tanıları şöyleydi; akciğer karsinomu (n=12), kolorektal karsinom (n=5), meme kanseri (n=3), renal hücreli karsinom (n=2), malign melanom (n=1) ve primeri bilinmeyen kanser (n=1).

3.2. MRG PROTOKOLÜ

Hastaların çekimleri 1.5 Tesla Philips Intera (Philips Medical Systems; Amsterdam, The Netherlands) ve 1.5 Tesla Siemens Aera (Siemens, Erlangen, Germany) cihazları ile gerçekleştirildi.

Hastaların T1 aksiyel (FOV: 200 mm; matriks: 574x574; kalınlık:2 mm; TE: 4;5 ms; TR: 25 ms); T2 FLAIR (FOV: 200 mm; matriks: 574x574; kalınlık: 2 mm; TE: 105 ms; TR: 9000 ms; inversiyon zamanı:2500ms), T2(FOV: 200 mm; matriks: 574x574; kalınlık: 2 mm; TE: 140 ms; TR: 4200) T1 postkontrast görüntüleri değerlendirildi.

3.3. OTOMATİK SEGMENTASYON

Bern üniversitesi tarafından geliştirilen açık kaynak kodlu, çevrimdışı çalışan BraTumIA isimli programa hastaların anonim hale getirilmiş görüntüleri çevrimdışı ortamda yüklendi (4). Programla hastaların lezyonları nekroz, kontrastlanmayan solid alan, kontrastlanan solid alan ve peritümoral ödem olarak yapay zekâ aracılığıyla 4 farklı segmente ayrıldı. Sonrasında hastalara ait

görüntüler 3DSlicer versiyon 4.11 paket programına yüklendi ve segmentasyon kusurları manüel olarak düzeltildi (3).

Çeşitli doku özelliklerinin karşılaştırılabilir olması için eşit uzaysal çözünürlük ve piksel boyutu gerektirmesi nedeniyle, piksel boyutları yeniden ölçeklendirilmiş ve eşitlenmiştir. Cihazlar arası farklılıkların etkisini en aza düşürmek için görüntü normalizasyonu ve gri seviye diskretizasyonu yapılmıştır.

3.4. RADIOMICS ÖZELLİKLERİNİN ÇIKARTIMI

3DSlicer versiyon 4.11 paket programına ait “Radiomics” eklentisi ile T1 post-kontrast ve T2 AG FLAIR görüntüler üzerinden birinci basamak texture ve histogram özellikleri, “gri seviye eş oluşum matrisi” (GLCM), “gri seviye koşu uzunluğu matrisi” (GLRLM) ve “komşuluk gri ton fark matrisi” (NGTDM) , “gri seviye bağımlılık matrisi” (GLDM) ,” gri seviye boyut bölge matrisi” (GLSZM) ve 2-3 boyutlu şekil özelliklerini içeren toplamda 856 öznelik çıkarıldı (3).

3.5. MAKİNE ÖĞRENMESİ

Açık kaynak kodlu Orange veri madenciliği programı ve Python Sci-Kit Learn kütüphanesi kullanıldı. Aşırı uyum ve eş doğrusallıktan kaçınmak için boyut azaltımı işlemi uygulandı. Bu amaçla Anova, Relieff, SVM algoritmaları uygulandı ve Pearson korelasyon analiz testinde katsayısı 0,8’den daha yüksek korelasyon gösteren parametrelerden sadece bir tanesi dahil edildi.

Sonrasında bu özneliklerle 10 kat çapraz doğrulama metodu kullanılarak Derin Sinir Ağları (CNN), Destek Vektör Makineleri (Support Vector Machine, SVM), Rastgele Orman (Random Forest, RF), Naive Bayes (NB) modellemeleri yapıldı. Model başarıları test edildi.

3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışma sonucu elde edilen veriler veri tabanına kaydedilerek, istatistiksel analizler IBM SPSS Statistics 25.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) paket programında yapıldı ve p düzeyi 0,05'in altında olan sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Sürekli sayısal verilerin istatistiksel değerlendirmesinde normal dağılıma uygunluk Kolmogrov-Smirnov testi, Histogram ve P-P grafikleri ile, varyansların homojenliği varsayımının sağlanıp sağlanmadığı ise Levene testiyle değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler; sürekli değişkenler için normal dağılıma uyması halinde ortalama \pm standart sapma; normal dağılıma uymaması halinde ise medyan değerler ile ifade edildi. Normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenlerin iki düzeyli değişkenlerle karşılaştırılmasında ise Mann-Whitney testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Ki kare analizi/Fisher's exact test ile incelenmiştir. Son olarak sürekli değişkenler arasındaki ilişkiler ise Pearson korelasyon analizi ile değerlendirilmiştir. Bütün analizlerde anlamlılık düzeyi olarak $p < 0,05$ değeri kabul edilmiştir.

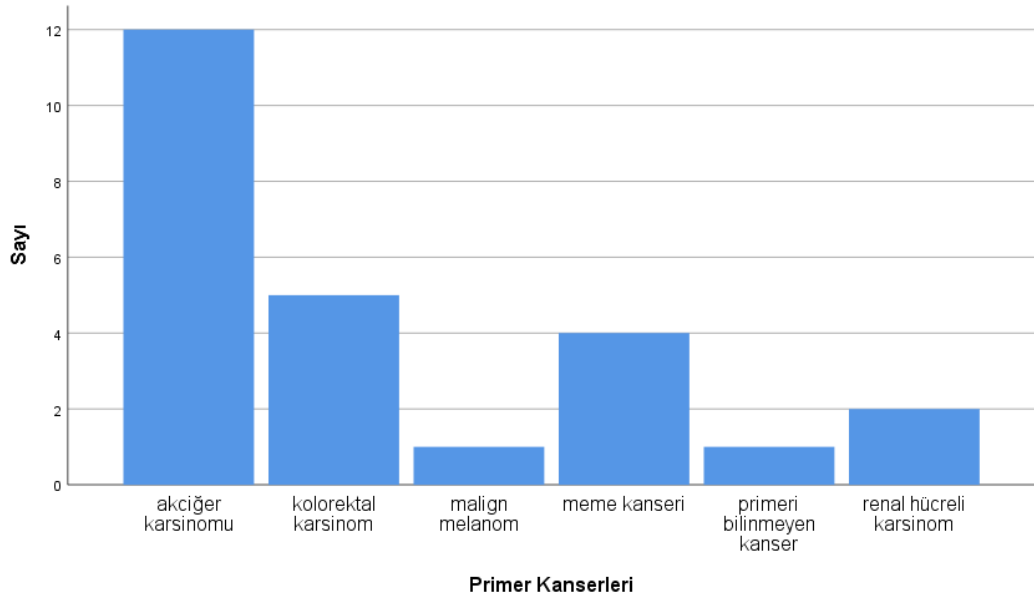
Çalışmamız, üniversitemizin etik kurulu tarafından 21.08.2020 tarihinde onaylanmıştır.

IV. BULGULAR

4.1 DEMOGRAFİK BULGULAR

Çalışmaya yaşları 28 ile 94 arasında değişen 38'i erkek, 22'si kadın toplam 60 hastanın sistemde yer alan verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların 35 tanesinin glioblastom ve 25 tanesinin metastaz tanısı mevcut idi. Metastatik beyin tümörlerinin primer tanıları şöyleydi; akciğer karsinomu (n=12), kolorektal karsinom (n=5), meme kanseri (n=3), renal hücreli karsinom (n=2), malign melanom (n=1) ve primeri bilinmeyen kanser (n=1) (Şekil 8).

Kadın ve erkek hastaların GBM ve metastaz gruplarına dağılımında anlamlı bir fark olup olmadığı ki kare analizi ile değerlendirilmiş ve anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > ,05$) (Tablo 1).



Şekil 9. Metastatik beyin lezyonların primer tümörler nedenlerinin sütun grafiği

Tablo I. GBM ve metastaz gruplarındaki hastaların cinsiyet dağılımının karşılaştırılması

	Grup		Toplam n (%)	χ^2	df	p
	GBM n (%)	Metastaz n (%)				
Cinsiyet				,205	1	0,651
Erkek	23(65,7)	15 (34,3)	38 (63,3)			
Kadın	15 (60)	10 (40)	22 (36,7)			

GBM ve metastaz gruplarındaki hastaların yaş ortalamaları arasında anlamlı bir fark olup olmadığı Student t testi ile karşılaştırılmış ve GBM grubundaki hastaların yaş ortalaması (Ort.= 60,06 SS=15,671) ile metastaz grubundaki hastaların yaş ortalaması (Ort.= 59,64 SS=11,243) arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>,05$) (Tablo 2).

Tablo II. GBM ve metastaz gruplarındaki hastaların yaş ortalamalarının karşılaştırılması

	n	Ort.	SS	t	P
Yaş				,114	,910
GBM	35	60,06	15,671		
Metastaz	25	59,64	11,243		

Lezyon yerleşim lokalizasyonun GBM ve metastaz gruplarına dağılımında anlamlı bir fark olup olmadığı Fisher's Exact analizi ile değerlendirilmiş ve anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>,05$) (Tablo III).

Tablo III. GBM ve metastaz gruplarındaki hastaların lezyon yerleşim lokalizasyonunun karşılaştırılması

	Grup				
	GBM n (%)	Metastaz n (%)	Toplam n (%)	df	p
Yerleşim				1	0,169
Supratentoryal	35(100)	23 (92)	58 (96,7)		
İnfratentoryal	0 (0)	2 (8)	2 (3,3)		

4.2 MAKİNE MODELLERİNİN BAŞARILARI

4.2.1 NAİVE BAYES ALGORİTMASININ BAŞARISI

Naive bayes algoritmasında seçilen en yüksek başarıya sahip öznitelikler ve modelin konfüzyon matrisi çıktısı tabloda gösterilmiştir (Tablo IV). Modelin doğruluk/hata oranı:0.833, pozitif kestirim değeri:0.865, duyarlılık:0.833, özgülük:0.870, F-ölçüsü:0.834, eğri altında kalan alan (AUC):0.969 olarak bulundu (Tablo IX).

Tablo IV. Naive Bayes Algoritmasında kullanılan öznitelikler (solda), konfüzyon matrisi (sağda)

NAİVE BAYES SEÇİLEN ÖZELLİKLER	KONFÜZYON MATRİKSİ			
	TAHMİNİ	GBM	MET	
1. Postkontrast T1 AG kontrastlanan solid tümör majör aks uzunluğu	G E R Ç E K			
2. FLAIR AG kontrastlanmayan solid tümör GLRM nonuniformity		GBM	26	9
3. FLAIR AG ödem sferitesi				
4. Postkontrast T1 AG kontrastlanan solid tümör GLCM ldmn				
5. Postkontrast T1 AG nekroz alanı GLSZM nonuniformity		MET	1	24

4.2.2 DERİN NÖRAL AĞ ALGORİTMASININ BAŞARISI

Nöral ağ algoritmasında seçilen en yüksek başarıya sahip öznitelikler ve modelin konfüzyon matrisi çıktısı tabloda gösterilmiştir (Tablo V). Modelin doğruluk/hata oranı:0.917, pozitif kestirim değeri:0.922, duyarlılık:0.917, özgüllük:0.900, F-ölçüsü:0.917, eğri altında kalan alan (AUC):0.975 olarak bulundu (Tablo IX).

Hem GBM hastalarında, metastaz hastalarında benzer yüksek doğruluk oranı bulundu; sırasıyla 0.886 ve 0,920 olarak hesaplandı.

Tablo V. Nöral Ağ algoritmasında kullanılan öznitelikler (solda), konfüzyon matrisi (sağda)

NÖRAL AĞ SEÇİLEN ÖZELLİKLER	KONFÜZYON MATRİKSİ		
	TAHMİNİ	GBM	MET
1. Postkontrast T1 AG kontrastlanan solid tümör majör aks uzunluğu	G E R Ç E K	31	4
2. FLAIR AG nekroz alanı GLCM difference entropy		4	
3. FLAIR AG ödem sferitesi			
4. FLAIR AG kontrastlanmayan solid tümör cluster tendency		2	23

4.2.3 LOJİSTİK REGRESYON ALGORİTMASININ BAŞARISI

Lojistik regresyon algoritmasında seçilen en yüksek başarıya sahip öznitelikler ve modelin konfüzyon matrisi çıktısı tabloda gösterilmiştir (Tablo VI). Modelin doğruluk/hata oranı:0.867, pozitif kestirim değeri:0.870, duyarlılık:0.867, özgüllük:0.870, F-ölçüsü:0.867, eğri altında kalan alan (AUC):0.955 olarak bulundu (Tablo IX).

Tablo VI. Lojistik regresyon algoritmasında kullanılan öznitelikler (solda),
konfüzyon matrisi (sağda)

LOJİSTİK REGRESYON SEÇİLEN ÖZELLİKLER	KONFÜZYON MATRİKSİ			
	TAHMİNİ	GBM	MET	
1. Postkontrast T1 AG kontrastlanan solid tümör majör aks uzunluğu	G E R Ç E K			
2. Postkontrast T1 AG kontrastlanmayan solid tümör NGTDM contrast		GBM	30	5
3. Postkontrast T1 AG nekroz alanı GLSZM nonuniformity				
4. Postkontrast T1 AG kurtosis		MET	3	22
5. FLAIR AG nekroz alanı GLCM difference entropy				

4.2.4 DESTEK VEKTÖR MAKİNESİ ALGORİTMASININ BAŞARISI

Destekçi vektör makinesi algoritmasında seçilen en yüksek başarıya sahip öznitelikler ve modelin konfüzyon matrisi çıktısı tabloda gösterilmiştir (Tablo VII). Modelin doğruluk/hata oranı:0.901, pozitif kestirim değeri:0.919, duyarlılık:0.900, özgüllük:0.929, F-ölçüsü:0.900, eğri altında kalan alan (AUC):0.974 olarak bulundu (Tablo IX).

Metastaz hastalarının tamamını doğru olarak tanımlayabilen tek algoritma olarak bulundu.

Tablo VII. Destekçi vektör makinesi algoritmasında kullanılan öznelikler (solda), konfüzyon matrisi (sağda)

DESTEKÇİ VEKTÖR MAKİNESİ SEÇİLEN ÖZELLİKLER	KONFÜZYON MATRİKSİ		
	TAHMİNİ	GBM	MET
1. Postkontrast T1 AG kontrastlanan solid tümör majör aks uzunluğu	G E R Ç E K	GBM	29
2. FLAIR AG ödem sferitesi			6
3. FLAIR AG kontrastlanmayan solid tümör cluster tendency			
4. FLAIR AG nekroz alanı GLCM difference entropy		MET	0
			25

4.2.5. RASTGELE ORMAN ALGORİTMASININ BAŞARISI

Rastgele orman algoritmasında seçilen en yüksek başarıya sahip öznelikler ve modelin konfüzyon matrisi çıktısı tabloda gösterilmiştir (Tablo V). Modelin doğruluk/hata oranı:0.867, pozitif kestirim değeri:0.871, duyarlılık:0.867, özgüllük:0.836, F-ölçüsü:0.864, eğri altında kalan alan (AUC):0.954 olarak bulundu (Tablo IX).

Tablo VIII. Destekçi vektör makinesi algoritmasında kullanılan öznelikler (solda), konfüzyon matrisi (sağda)

RASTGELE ORMAN SEÇİLEN ÖZELLİKLER	KONFÜZYON MATRİKSİ		
	TAHMİNİ	GBM	MET
1. Postkontrast T1 AG kontrastlanan solid tümör majör aks uzunluğu	G E R Ç E K	GBM	33
2. Postkontrast T1 AG nekroz alanı GLSZM nonuniformity			2
3. Postkontrast T1 AG kurtosis			
4. FLAIR AG nekroz alanı GLCM difference entropy		MET	6
			19

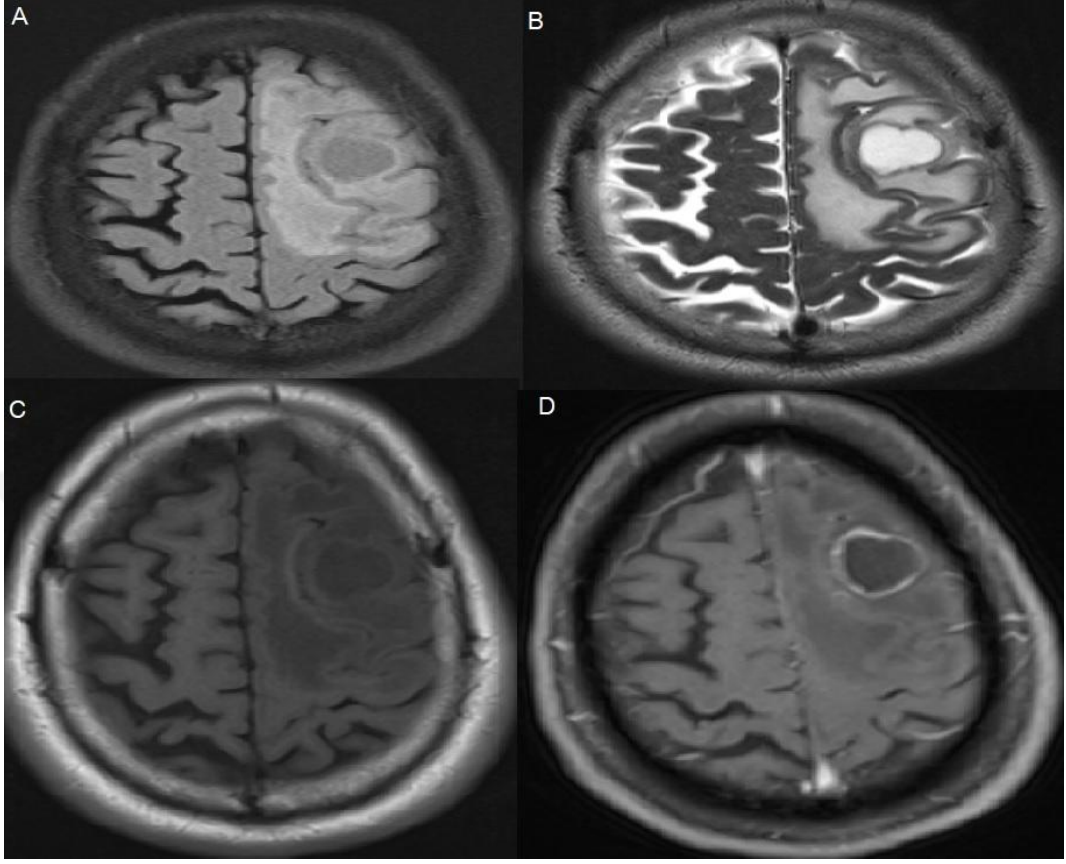
Başarı değerlendirmesinde ana parametre olarak eğri altında kalan alan (AUC) kabul edildiğinde modellerin en başarılıdan en başarısız doğru sıralması tabloda gösterilmiştir.

Tablo IX. Tüm modeller değerlendirme ölçütleri

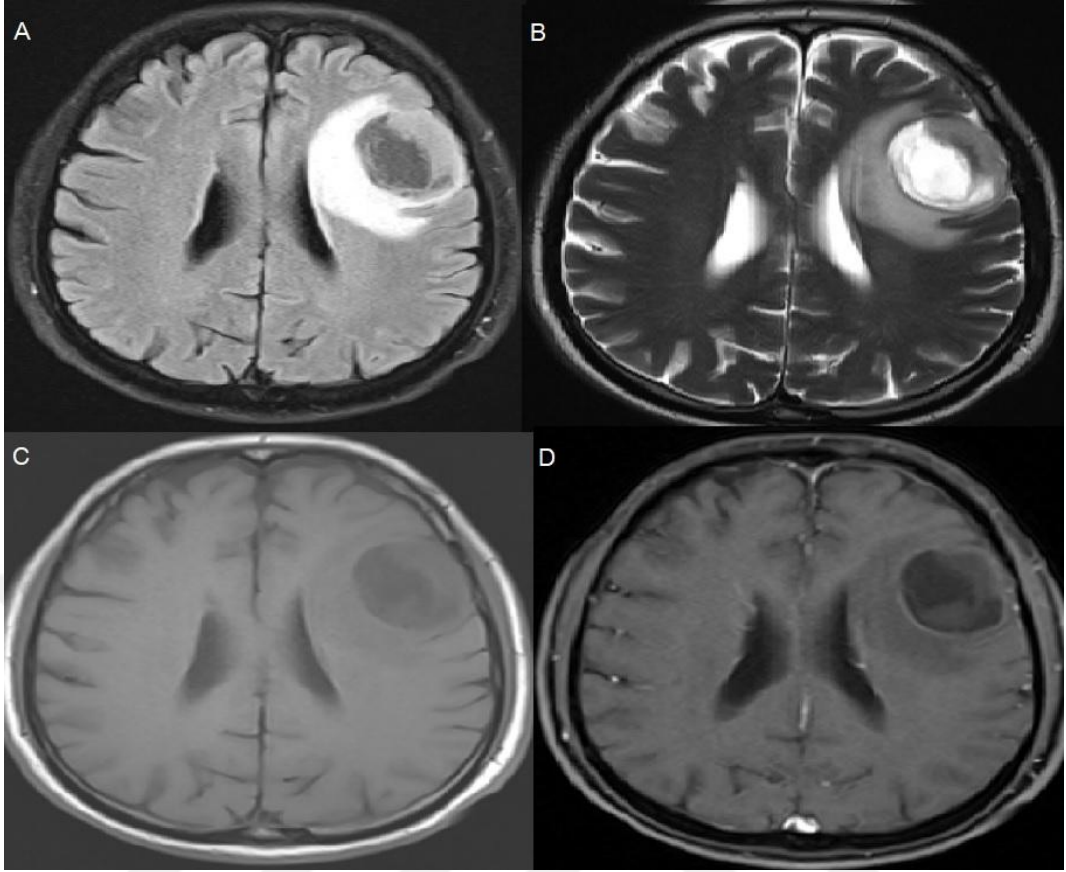
MODEL	AUC	ACC	F	PRE	REC	SPE
NN	0,975	0,917	0,917	0,922	0,917	0,900
SVM	0,974	0,901	0,900	0,919	0,900	0,929
NB	0,969	0,833	0,834	0,865	0,833	0,870
LR	0,955	0,867	0,867	0,870	0,867	0,870
RF	0,954	0,867	0,864	0,871	0,867	0,836

NN: Nöral Ağ, SVM: Destekçi Vektör Makinesi, NB: Naive Bayes, LR: Lojistik Regresyon, RF: Rastgele Orman, AUC: Eğri Altında Kalan Alan, ACC: doğruluk oranı, F: F Ölçütü, PRE: Pozitif Kestirim Değeri, REC: Duyarlılık, SPE: Özgüllük

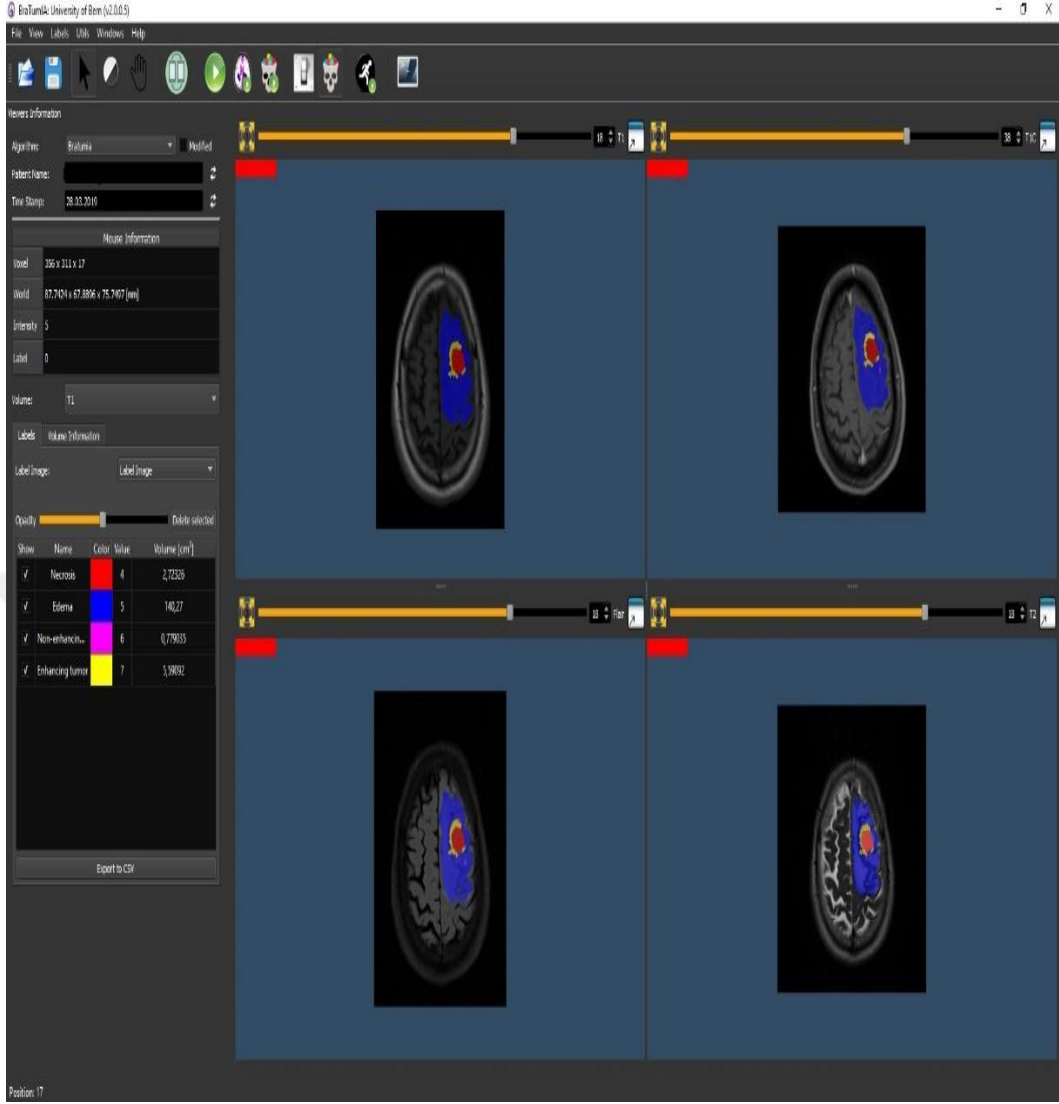
V. OLGU ÖRNEKLERİ



Şekil 10. 37 yaşında erkek hastaya ait sol frontal yerleşimli kitlenin FLAIR AG (A), T2 AG (B), T1 AG (C) postkontrast T1 AG MR bulguları



Şekil 11. 41 yaşında kadın hastaya primer malign melanoma ait metastatik sol frontal yerleşimli kitlenin FLAIR AG (A), T2 AG (B), T1 AG (C) postkontrast T1 AG MR bulguları



Şekil 12. 37 yaşındaki GBM hastasına ait BRAINTUMIA çıktısı

VI. TARTIŞMA

Beynin en sık malign tümörleri olan GBM ve metastaz ayırıcı tanısı özellikle soliter lezyon varlığında bilinen kanıtlanmış malignensi yoksa oldukça zorlayıcıdır. Birbirinden oldukça farklı tedavi süreçleri bulunan bu iki antitenin konvansiyonel görüntüleme bulguları ve klinikleri oldukça benzerdir.

Konvansiyonel MRG, mükemmel yumuşak doku çözünürlüğü ve anatomik yapıları doğru saptayabilmesi nedeniyle beyin tümörlerinin preoperatif değerlendirilmesinde ve tedaviye yanıtın takibinde önemli bir yere sahiptir. Ancak konvansiyonel MRG tetkiki ile tümör selülaritesi, lezyonun gerçek boyutları, histopatolojik tipi ve derecesi (grade) hakkında bilgi sahibi olmak çoğu zaman mümkün olmamaktadır. Bu nedenle özellikle sık görülen GBM ve beyin metastazı gibi lezyonların ayırımı konusunda DAG, MRS, MR Perfüzyon, DTG gibi ileri MRG yöntemleri üzerinde çalışmalar devam etmektedir.

Konvansiyonel görüntülerden yapılan morfolojik ve kantitatif değerlendirmeler üzerine birçok çalışma yapılmıştır. Chen ve arkadaşları (65) T2 uzaması üzerinden yaptıkları kantitatif değerlendirmede 0,869 AUC değeri bulmuşlardır.

Lee ve ark. (66) peritümoral bölgeye yönelik DAG görüntülemde ortalama minimum $1.302 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ADC cut-off değeri için % 82.9 sensitivite ve % 78.9 spesifiteyle bu ayırdımı yapılabildiğini bulmuştur. GBM grubunda belirgin daha düşük minimum ortalama ADC değerleri bulunmuş olup diğer pek çok çalışmada olduğu gibi bu durum GBM'de izlenen peritümoral metastatik süreçlerde izlenen vazojenik ödem bulgularına ek olarak izlenen tümoral hücre infiltrasyonu suçlamıştır.

Wang ve ark. (67) yüksek dereceli glial tümörlerle beyin metastazı ayırdımı için yaptıkları DTG çalışmasında kontrast zenginleşmesi alanından yapılan incelemelerde FA (fraksiyonel anizotropi) için 0.13 kestirim değeri ile %80

sensitivite yüzde %76 spesifite ile tespit edildiğini bildirmiştir. DTG parametrelerinden geliştirdikleri LR modelinde %93 sensitivite ve %88 spesifite elde etmişlerdir. Ayrıca yine benzer şekilde birçok çalışmada benzer şekilde peritümoral alanda metastaz olgularında görece daha belirgin artmış MD (ortalama difüzyon) ve azalmış FA bulunmuştur (24, 68, 69).

Hem dinamik kontrast zenginleşmesi (DCE) hem dinamik kontrastlı duyarlılık (DSC) ağırlıklı perfüzyon görüntüleme bu amaçla çoğu kez kullanılmıştır (70). Blasel ve ark. (71) DSC perfüzyon görüntülemede peritümoral alandan yapılan göreceli serebral kan hacmi (rCBV) ölçümlerinde 1 kestirim değeri için %96 sensitivite ve %64 spesifite ile bu ayırdımı yapabilmişlerdir. Yine burada suçlanan durum da GBM olgularında peritümoral neoplastik hücre infiltrasyonu sonucu gelişen neoanjiyogenezdir.

MR spektroskopisi (MRS) bu amaçla kullanılan en güçlü modalitelerdendir. Tümör biyolojisi hakkında benzersiz metabolik bilgiler sunması nedeniyle tümör görüntülemede oldukça önemli bir yere sahiptir. MRS ile pek çok metabolit saptanabilir, bunlardan en önemlileri arasında hücre zarı proliferasyonunu belirteci olan kolin (Cho) ve nöronal bütünlük belirteci olan N asetil aspartat (NAA) bulunmaktadır. Genellikle kişiler arası farklılığın etkisini azaltmak amacıyla bu metabolitlerin kreatinin (Cr) ile oranları kullanılmaktadır. Server ve ark. (72) yaptıkları multi voksel MRS çalışmada peritümoral alanda yaptıkları ölçümlerde 1.24 kestirim değeri ile Cho/Cr oranı için %100 sensitivite ve %88.9 spesifite bulmuşlardır. Yine aynı çalışmada peritümoral alanda yaptıkları ölçümlerde 1.17 kestirim değeri ile NAA/Cr oranı için %90 sensitivite ve %68.8 spesifite bulmuşlardır.

Literatürdeki çalışmalara bakıldığında ileri MR görüntüleme yöntemleri ile glioblastoma ve soliter metastaz ayırımı başarılı bir şekilde yapılabilmektedir. Gerek uzun çekim süreleri gerek yetişmiş görüntüleme teknisyenleri gerektirmesi gibi kişi bazlı ve bütün cihazlarda ortak olarak bulunmaması, post processing işlemleri gerektirmesi gibi cihaz bazlı kısıtlılıklar nedeniyle tümör görüntülenmesinde ilk çekimde ileri MR görüntüleme modalitelerinin tüm hastalarda kullanılması oldukça zordur.

Radiomics, radyografik görüntülerden yüksek verimli niceliksel özellikleri ayıklayan ve görüntü özelliklerini genomik kalıplara ve klinik çıkışlara ilişkin öngörü modelleri oluşturan bir süreci ifade eder (4). Radiomics temelli, sağkalım tahmini, uzak metastaz tahmini, moleküler özelliklerin sınıflandırılması gibi bir dizi radyoloji modelleri önerilmiştir (7, 73, 74). Radiomics hipoteze göre, tümör içi görüntüleme heterojenliğinin altta yatan genetik heterojenliğin ifadesi olabileceğini unutulmamalıdır (75). Makine öğrenimi, bağımsız tahminler için modeller oluşturarak eğitim verilerine yanıt olarak yinelemeli olarak gelişen geniş bir istatistiksel analiz algoritmaları sınıfından oluşur (76). Hızla gelişen bilgisayar teknolojisi, çok sayıda dijital görüntüde nesne algılama, yerleştirme ve sınıflandırmada makine öğrenimini kullanılmaktadır. Makine öğrenimi, radyoloji alanında kullanımı gittikçe artmaktadır.

GBM radyolojideki radiomics ve yapay zekanın en yoğun kullanıldığı sıcak başlıklardan biridir. Glial tümörlerin derecelendirmesi, sağ kalım analizi, genetik mutasyonların öngörülmesi gibi pek çok konuda her geçen gün yeni çalışmalar eklenmektedir(77-81).

Glioblastoma ve metastaz ayırımına yönelik radiomics ve yapay zeka çalışmaları yapılmaya başlansa da diğer konularda yapılan çalışmalara göre sayısı oldukça azdır. Bununla birlikte sağ kalım tahmini ya da glial tümör derecelendirmesi gibi durumlarda radyoloji son karar mercisi olarak rolü kısıtlıdır. Ama GBM ve metastaz gibi tedavi yaklaşımı birbirinden tamamen farklı olan iki durumda preoperatif tıma yakın doğrulukla öngörebilmek oldukça önemli hale gelmiştir. Güncel klinik pratikte üst düzey merkezlerde ileri nörogörüntüleme merkezlerinde uygulanan gelişmiş görüntüleme metodları ile (MRS, DTG, perfüzyon gibi) bu iki durumun ayırımı oldukça başarılı öngörülebilmektedir. Ama dünyada tüm merkezlerde benzer protokoller hem kişi hem cihaz bağı kısıtlılıklar nedeniyle malasef uygulanamamaktadır.

GBM ve metastaz ayırıcı tanısına yönelik radiomics temelli birkaç adet çalışma mevcuttur. Bae ve ark. (82) 166 eğitim 82 doğrulama kohortu içeren örneklem gruplarında semiotomatik olarak segmente ettikleri kontrastlanan alan ve peritümoral ödem alanları üzerinden radiomics veriler çıkartmışlar sonrasında

geliştirdikleri yapay zeka modellerinde derin nöral ağda 0.956 AUC değeri ile bu ayırdımı yapmayı başarabilmişlerdir.

Chen ve ark. (83) 134 hastalık örneklem grubunda sadece kontrastlan tümör alanın manüel olarak segmentte edip bu alan üzerinden çıkarttıkları radiomics veriler üzerinden geliştirdikleri yapay zeka modellerinde; lojistik regresyon modelinde 0.830 AUC değeri ile bu ayırdımı yapmayı başarabilmişlerdir.

Ortiz-Ramn ve ark. (84) 50 GBM-50 metastazdan oluşan örneklem grubundan postkontrast T1 AG görüntüler manüel segmente edilip radiomics veriler çıkartmışlardır. Diğer çalışmalardan farklı olarak bizim çalışmamızda da olduğu gibi GBM olgularının daha geniş bir yüzey alanını etkilemesi nedeniyle hastaları lezyon boytlarına göre gruplandırđlarında radiomics verileri etkilemediğini bildirmişlerdir. Yine geliştirdikleri yapay zeka modellerinde; destek vektör makinelerinde 0.896 AUC değeri bulmuşlardır.

Dong ve ark. (85) 50 GBM-50 metastazdan oluşan örneklem grubunda peritümoral ödem alanı segmente manüel olarak segmente edilip bu alan üzerinden çıkarttıkları radiomics veriler üzerinden geliştirdikleri yapay zeka modellerinde; model başarıları ayrı ayrı belirtilmese de ortalama 0.75 AUC değeri ile bu ayırdımı yapabildiklerini bildirmişlerdir.

Qian ve ark. (86) 242 GBM ve 170 metastazdan oluşan örneklem grubundan sadece kontrastlan tümör alanın manüel olarak segmentte edip bu alan üzerinden çıkarttıkları radiomics veriler üzerinden geliştirdikleri yapay zeka modellerinde; destek vektör makinelerinde 0.900 AUC değeri bulmuşlardır.

Artzi ve ark. (87) 212 GBM-227 metastaz hastasından oluşan örneklem grubuyla bu konudaki en kapsayıcı araştırma olma konumundadır. Hastaların lezyonları postkontrast T1 AG görüntüler üzerinden otomatik segmente edilmiş olup bu çalışmanın literatürdeki önceki çalışmalara üstünlüğüdür. Bununla birlikte kullandıkları otomatik segmentasyon işleminde sistem kullanıcıya birden fazla segmentasyon senaryosu sunup bunlar arasından seçim şansı sunmaktadır bu

nedenle kısmi de olsa kullanıcı bağımlılığı mevcuttur. Geliştirdikleri yapay zeka modellerinde; destek vektör makinelerinde 0,960 AUC değeri bulmuşlardır.

Radiomics verileri elde edilirken temel amaç yüksek verimli niceliksel özellikler elde edip radyolojik görüntüleri olabildiğince nesnel bir şekilde değerlendirmektir. Güncel literatürdeki pek çok radiomics temelli çalışma manüel segmentasyonla segmente edilmesi nedeniyle bu özelliğini kısmen kaybetmektedir. Araştırmacılar birden fazla kişi ile segmentasyon yapıp değerlendiriciler arası uyumsuz verileri çalışma dışı bıraksada bu durum oldukça zaman alıcıdır. Bu nedenle radiomics temelli araştırmalarda gün geçtikçe otomatik segmentasyon içeren çalışma sayısı artmaktadır. Bu durum ileri mühendislik bilgisi gerektirmesi ve kullanıcı dostu açık kaynak kodlu üçüncü parti yazılımların eksikliği nedeniyle araştırmacılar açısından oldukça zorlayıcıdır. Biz çalışmamızda tamamen ücretsiz ve kullanıcı dostu yazılımlarla otomatik segmentasyon işlemine yapay zeka modelleri geliştirmeyi amaçladık. Bizim kullandığımız BrainTUMIA programı ile biz bu sorumu kısmen aşmayı başardık.

Çalışmamızın en büyük avantajı tamamı açık kaynak kodlu programlar kullanılarak sürdürülmesidir. Literatürde bu konuda otomatik segmentasyon kullanılan tek çalışma Artzi ve ark. (87) tarafından yapılan çalışmadır. Bizim çalışmamızın asıl farkı kitleyi nekroz, kontrastlanmayan solid alan, kontrastlanan solid alan ve peritümoral ödem alanı olarak segmente edip bu 4 alan içinde ayrı ayrı radiomics verileri çıkarmasıdır.

GBM ve soliter beyin metastazına yönelik radiomics temelli yapay zeka modellemelerinde pek çok boyut azaltım metodu kullanılmıştır. Biz de çalışmamızda en çok kullanılan boyut azaltım metodlarını birlikte değerlendirip bütüncül bir seçim stratejisi kullandık. Çalışmaların ek bildiri paketlerine bakıldığında model geliştirmede en sık kullanılan özniteliklerin “GLSZM nonuniformity” ve boyutla ilişkili parametreler olduğu görüldü.

Yapay zeka modellemelerinde pek çok algortitmanın kullanıldığı görüldü genelde en yüksek sınıflandırma başarısına sahip algoritmaların destek vektör

makinelerinin ve derin nöral ağların olduğu görüldü. Bizim çalışmamızda da en başarılı sınıflandıran algoritmalar arasında bu iki algoritma bulunmaktadır.

Çalışmamızda bazı limitasyonlar bulunmaktadır. Bunlardan en önemlisi tek merkezli retrospektif olması, küçük örneklem grubu olmasıdır. Küçük örneklem grubu nedeniyle dış doğrulama için hasta ayıramamıştır, gelecekte eklenebilecek doğrulama kohortu sayesinde daha doğru sonuçlar elde edebileceğimizi düşünmekteyiz. Metastaz grubunun heterojenitesi çok farklı primer maligniteler olması nedeniyle vaka sayının artırılıp altgruplara ayrılması halinde daha fazla bilgi elde edilebilecektir.



VII. SONUÇ

Günümüzde radyoloji pratiğine her geçen gün eklenen teknolojik inovasyonlar sayesinde radyolojik görüntülerden daha fazla bilgi elde etme çabası daha da artmaktadır.

GBM ve soliter beyin metastazının ayırıcı tanısı ulaşılabilirliği en fazla olan konvansiyonel MR sekansları ile yapılması oldukça zordur. Bu amaçla MRS , DTG ve perfüzyon görüntüleme gibi ileri MR görüntüleme metodları sıklıkla kullanılmaktadır.

İleri MR görüntüleme metodlarının kişi ve cihaz ilişkili kısıtlılıkları nedeniyle tüm dünya genelinde uygulanmasında zorluklar mevcuttur.

Gelişen açık kaynak ulaşılabilir görüntü işleme ve yapay zeka araçları sayesinde gün geçtikçe radiomics temelli yapay zeka denemeleri artmaktadır. Çalışmamız ve literatürde bulduğumuz diğer birkaç çalışma GBM ve soliter beyin metastazı ayırıcı tanısında bu sistemlerin kullanıldığı ender çalışmalardır. Sonuçlarımız ve diğer yayınlarda bulunan sonuçlar oldukça umut verici ve yüz güldürücüdür. Gelecekte yapılacak çok merkezli çalışmalarda radiomics ve yapay zekanın yeri daha da sağlamlaşacaktır.

Çalışmamız tamamen ücretsiz ulaşılabilir programlar sayesinde otomatik segmentasyon işlemi uygulanan konvansiyonel tümör görüntülemeye en önemli sekanslar olan postkontrast T1 AG ve T2 FLAIR AG görüntülerin her ikisinde kitlenin 4 ayrı bölgesinden radiomics veriler çıkartması ile literatürde benzersiz bir çalışma niteliğindedir.

VIII. ÖZET

Giriş-Amaç: Biz çalışmamızda hastaların konvansiyonel MR görüntüleri üzerinden yapay zeka temelli otomatik tümör segmentasyonu ile elde edilen Radiomics verileri ile geliştirilen makine modelleri ile glioblastom (GBM)- soliter beyin metastazı ayırımı yapmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmamız Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezinde tek merkezli ve retrospektif olarak yapılmıştır. Çalışmada Ocak 2011-Haziran 2020 tarihleri arasında hastanemiz patoloji kayıtlarında glioblastom ve beyin metastazı tanıları kanıtlanmış hastalar retrospektif olarak tarandı ve medikal bilgileri ile PACS sistemindeki görüntüleri incelendi. Soliter beyin metastazı ve glioblastoma tanıları kanıtlanmış operasyon öncesi kontrastlı beyin MRG tetkiki uygulanmış hastalar dahil edildi. Görüntü kalitesi yetersiz, patoloji raporu uygunsuz hastalar dışlandı. Çalışmaya 35 GBM ve 25 soliter beyin metastazı hastası alındı.

Hastaların T1 ağırlıklı, postkontrast T1 ağırlıklı, T2 ağırlıklı ve T2 fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) ağırlıklı görüntüleri BraTumIA isimli programa hastaların anonimize edilmiş görüntüleri çevrimdışı ortamda yüklendi. Programla hastaların lezyonları nekroz, kontrastlanmayan solid alan, kontrastlanan solid alan ve peritümoral ödem olarak yapay zeka aracılığıyla 4 farklı segmente ayrıldı. Sonrasında segmentasyon kusurları manüel olarak düzeltildi. 3DSlicer versiyon 4.11 paket programına ait “Radiomics” eklentisi ile T1 post-kontrast ve T2 AG FLAIR görüntüler üzerinden radiomics özellikleri çıkartıldı.

Yapay zeka modelleri geliştirmek amacıyla Orange veri madenciliği programı ve Python Sci-Kit Learn kütüphanesi kullanıldı. Aşırı uyum ve eş doğrusallıktan kaçınmak için boyut azaltımı işlemi uygulandı. Sonrasında bu özneliklerle 10 kat çapraz doğrulama metodu kullanılarak Derin Sinir Ağları

(DNN), Destek Vektör Makineleri (Support Vector Machine, SVM), Rastgele Orman (Random Forest, RF), Naive Bayes (NB) modellemeleri yapıldı. Model performansı değerlendirilmesinde doğruluk, sensitivite, spesifite, eğri altında kalan alan (AUC) parametreleri kullanılmıştır.

Bulgular: GBM ve metastaz grupları arasında yaş, cinsiyet ve lokalizasyon açısından bir fark izlenmedi. Geliştirilen makine modellerinde en başarılı sonuçlar nöral ağ ve destek vektör makine algoritmalarında elde edildi. Nöral ağ sınıflandırıcısında; GBM ve metastaz ayırt etmede AUC, doğruluk, F ölçütü, pozitif kestirim değeri, sensitivite, spesifite sırasıyla 0.975 , 0.917, 0.917, 0.922, 0.917, 0.900 bulunmuştur. Destek vektör makine sınıflandırıcısında; GBM ve metastaz ayırt etmede AUC, doğruluk, F ölçütü, pozitif kestirim değeri, sensitivite, spesifite sırasıyla 0,974 , 0,901, 0,900, 0,919, 0,900, 0,929 bulunmuştur.

Sonuç: GBM ve soliter beyin metastazı ayırıcı tanısında radiomics temelli yapay zeka modelleri sadece konvansiyonel sekanslarla cihaz bağımlılığı olmadan yüksek doğrulukla ayırabilmektedir.

Anahtar Kelimeler: radiomics, makine öğrenmesi, glioblastom, metastatik beyin tümörü, texture analiz, otomatik segmentasyon

IX. SUMMARY

Purpose: We aimed to distinguish glioblastoma (GBM) from solitary brain metastasis with machine learning models developed with radiomics data obtained by artificial intelligence-based automatic tumor segmentation over conventional MR images of patients.

Materials and Methods: Our study was conducted in a single center and retrospective at Afyonkarahisar Health Sciences University Health Application and Research Center Hospital. In the study, patients with proven diagnosis of glioblastoma and brain metastasis in the pathology records of our hospital between January 2011 and June 2020 were retrospectively screened and medical records and images in PACS system were examined. We included patients who had undergone pre-operative contrast-enhanced brain MRI and pathologic proven diagnosis. We excluded patients whose image quality was insufficient and whose pathology report was inappropriate. 35 GBM and 25 solitary brain metastasis patients were included in the study.

T1-weighted, post-contrast T1-weighted, T2-weighted and T2 fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) weighted anonymized images of the patients were uploaded to BraTumIA program. With the program, the lesions of the patients were divided into 4 different segments by artificial intelligence as necrosis, non-enhancing solid area, enhancing solid area and peritumoral edema. Subsequently, the segmentation failings were corrected manually. We have extracted radiomics features from T1 post-contrast and T2 AG FLAIR images with the "Radiomics" plug-in of 3DSlicer package program.

Orange data mining program and Python Sci-Kit Learn library were used to develop artificial intelligence models. We applied a dimension reduction process to avoid overfitting and colinearity. Subsequently, Deep Neural Networks (DNN), Support Vector Machine (SVM), Random Forest (RF), Naive Bayes (NB) were modeled using the 10-fold cross-validation method with these features. We used

the accuracy, sensitivity, specificity, and area under the curve (AUC) parameters to evaluate the model performance.

Results: There was no difference between GBM and metastasis groups in terms of age, gender and localization. Among the machine models developed, the most successful results were obtained in neural network and support vector machine algorithms. In the neural network classifier; AUC, accuracy, F measure, positive predictive value, sensitivity, and specificity in distinguishing GBM and metastasis were 0.975, 0.917, 0.917, 0.922, 0.917, and 0.900, respectively. In the support vector machine classifier; AUC, accuracy, F measure, positive predictive value, sensitivity, and specificity in distinguishing GBM from metastasis were 0.974, 0.901, 0.900, 0.919, 0.9900, 0.929, respectively.

Conclusion: In the differential diagnosis of GBM and solitary brain metastases, radiomics-based artificial intelligence models can be distinguished with high accuracy with only conventional sequences without device dependency.

Key Words: radiomics, machine learning, glioblastoma, metastatic brain tumor, texture analysis, automatic segmentation

X. KAYNAKLAR

1. Schiff D. Single brain metastasis. Current Treatment Options in Neurology. 2001;3(1):89-99.
2. Maluf FC, DeAngelis LM, Raizer JJ, Abrey LE. High- grade gliomas in patients with prior systemic malignancies. Cancer. 2002;94(12):3219-24.
3. Maurer MH, Synowitz M, Badakshi H, Lohkamp L, Wüstefeld J, Schäfer M-L, et al., editors. Glioblastoma multiforme versus solitary supratentorial brain metastasis: differentiation based on morphology and magnetic resonance signal characteristics. RÖFo-Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren; 2013: © Georg Thieme Verlag KG.
4. 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. 2012;48(4):441-6.
5. Wibmer A, Hricak H, Gondo T, Matsumoto K, Veeraraghavan H, Fehr D, et al. Haralick texture analysis of prostate MRI: utility for differentiating non-cancerous prostate from prostate cancer and differentiating prostate cancers with different Gleason scores. 2015;25(10):2840-50.
6. Agner SC, Rosen MA, Englander S, Tomaszewski JE, Feldman MD, Zhang P, et al. Computerized image analysis for identifying triple-negative breast cancers and differentiating them from other molecular subtypes of breast cancer on dynamic contrast-enhanced MR images: a feasibility study. 2014;272(1):91-9.
7. Coroller TP, Grossmann P, Hou Y, Velazquez ER, Leijenaar RT, Hermann G, et al. CT-based radiomic signature predicts distant metastasis in lung adenocarcinoma. 2015;114(3):345-50.
8. Kumar V, Cotran RS, Stanley L. Robbins, Robbins basic pathology. Elsevier Science; 2003.

9. Kleihues P, Cavenee WK. Pathology and genetics of tumours of the nervous system: International Agency for Research on Cancer; 2000.
10. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, Von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Acta neuropathologica*. 2016;131(6):803-20.
11. Cha S. Update on brain tumor imaging: from anatomy to physiology. *American Journal of Neuroradiology*. 2006;27(3):475-87.
12. Fisher JL, Schwartzbaum JA, Wrensch M, Wiemels JL. Epidemiology of brain tumors. *Neurologic clinics*. 2007;25(4):867-90.
13. Sheline GE. The importance of distinguishing tumor grade in malignant gliomas: treatment and prognosis. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 1976;1(7-8):781-6.
14. Tonn J-C, Westphal M, Rutka JT, Grossman S. *Neuro-oncology of CNS tumors*: Springer Science & Business Media; 2006.
15. Ohgaki H, Kleihues P. Genetic profile of astrocytic and oligodendroglial gliomas. *Brain tumor pathology*. 2011;28(3):177-83.
16. MacKenzie DJ. A Classification of the Tumours of the Glioma Group on a Histogenetic Basis With a Correlated Study of Prognosis. *Can Med Assoc J*. 1926;16(7):872-5.
17. Kleihues P, Burger PC, Scheithauer BW. The new WHO classification of brain tumours. *Brain pathology*. 1993;3(3):255-68.
18. Kleihues P, Burger PC, Scheithauer BW. *Histological typing of tumours of the central nervous system*: Springer Science & Business Media; 2012.

19. Komori T. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System: The Major Points of Revision. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2017;57(7):301-11.
20. Longo DL. *Harrison's hematology and oncology*: McGraw-Hill Companies, Inc.; 2010.
21. Burger PC, Heinz ER, Shibata T, Kleihues P. Topographic anatomy and CT correlations in the untreated glioblastoma multiforme. *Journal of neurosurgery*. 1988;68(5):698-704.
22. Al-Okaili RN, Krejza J, Wang S, Woo JH, Melhem ER. Advanced MR imaging techniques in the diagnosis of intraaxial brain tumors in adults. *Radiographics*. 2006;26(suppl_1):S173-S89.
23. Chandana SR, Movva S, Arora M, Singh T. Primary brain tumors in adults. *American family physician*. 2008;77(10):1423.
24. Lu S, Ahn D, Johnson G, Cha S. Peritumoral diffusion tensor imaging of high-grade gliomas and metastatic brain tumors. *American Journal of Neuroradiology*. 2003;24(5):937-41.
25. Malayeri AA, El Khouli RH, Zaheer A, Jacobs MA, Corona-Villalobos CP, Kamel IR, et al. Principles and applications of diffusion-weighted imaging in cancer detection, staging, and treatment follow-up. *Radiographics*. 2011;31(6):1773-91.
26. Bulakbasi N, Kocaoglu M, Örs F, Tayfun C, Üçöz T. Combination of single-voxel proton MR spectroscopy and apparent diffusion coefficient calculation in the evaluation of common brain tumors. *American Journal of Neuroradiology*. 2003;24(2):225-33.
27. Villanueva-Meyer JE, Mabray MC, Cha S. Current Clinical Brain Tumor Imaging. *Neurosurgery*. 2017;81(3):397-415.

28. Tsougos I, Svolos P, Kousi E, Fountas K, Theodorou K, Fezoulidis I, et al. Differentiation of glioblastoma multiforme from metastatic brain tumor using proton magnetic resonance spectroscopy, diffusion and perfusion metrics at 3 T. *Cancer imaging*. 2012;12(3):423.
29. Mills S, Du Plessis D, Pal P, Thompson G, Buonacorsi G, Soh C, et al. Mitotic activity in glioblastoma correlates with estimated extravascular extracellular space derived from dynamic contrast-enhanced MR imaging. *American Journal of Neuroradiology*. 2016;37(5):811-7.
30. Taoka T, Kawai H, Nakane T, Hori S, Ochi T, Miyasaka T, et al. Application of histogram analysis for the evaluation of vascular permeability in glioma by the K2 parameter obtained with the dynamic susceptibility contrast method: Comparisons with Ktrans obtained with the dynamic contrast enhance method and cerebral blood volume. *Magnetic Resonance Imaging*. 2016;34(7):896-901.
31. Altieri R, Melcarne A, Soffietti R, Rudá R, Franchino F, Pellerino A, et al. Supratotal Resection of Glioblastoma: Is Less More? *Surgical technology international*. 2019;35:432-40.
32. Patchell RA. The management of brain metastases. *Cancer treatment reviews*. 2003;29(6):533-40.
33. Arnold SM, Patchell RA. Diagnosis and management of brain metastases. *Hematology/Oncology Clinics*. 2001;15(6):1085-108.
34. Gloeckler Ries LA, Reichman ME, Lewis DR, Hankey BF, Edwards BK. Cancer survival and incidence from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program. *The oncologist*. 2003;8(6):541-52.
35. Nugent JL, Bunn PA, Jr., Matthews MJ, Ihde DC, Cohen MH, Gazdar A, et al. CNS metastases in small cell bronchogenic carcinoma: increasing frequency and changing pattern with lengthening survival. *Cancer*. 1979;44(5):1885-93.

36. Young RJ, Sills AK, Brem S, Knopp EA. Neuroimaging of metastatic brain disease. *Neurosurgery*. 2005;57(suppl_5):S4-10-S4-23.
37. Marion DW, Valadka AB, Marshall LF, Kelly DF, Haines SJ. *Neurosurgery: Commentary*. *Neurosurgery*. 2006;58(SUPPL. 3).
38. Evans A, James J, Cornford E, Chan S, Burrell H, Pinder S, et al. Brain metastases from breast cancer: identification of a high-risk group. *Clinical Oncology*. 2004;16(5):345-9.
39. Hacıyakupoğlu E, Oktay K, Olguner SK, Yılmaz DM, Hacıyakupoğlu S. Metastatik Beyin Tümörleri. *Cukurova Medical Journal*. 2014;39(2):191-202.
40. Barnholtz-Sloan JS, Yu C, Sloan AE, Vengoechea J, Wang M, Dignam JJ, et al. A nomogram for individualized estimation of survival among patients with brain metastasis. *Neuro-oncology*. 2012;14(7):910-8.
41. Raizer JJ, Abrey LE. *Brain metastases: Springer Science & Business Media*; 2007.
42. Mohan H. *Textbook of Pathology*, Harsh Mohan, 2010, Jaypee Brothers Medical Publishers (P) LTD: Jaypee brothers Medical Publishers (P) Ltd; 2010.
43. Becher MW, Abel TW, Thompson RC, Weaver KD, Davis LE. Immunohistochemical analysis of metastatic neoplasms of the central nervous system. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. 2006;65(10):935-44.
44. Chang SD, Adler JR. Current treatment of patients with multiple brain metastases. *Neurosurgical focus*. 2000;9(2):1-5.
45. Gavrilovic IT, Posner JB. Brain metastases: epidemiology and pathophysiology. *Journal of neuro-oncology*. 2005;75(1):5-14.
46. Khan RB, DeAngelis LM. Brain metastases. *Cancer neurology in clinical practice: Springer*; 2003. p. 73-86.

47. Kumar V, Gu Y, Basu S, Berglund A, Eschrich SA, Schabath MB, et al. Radiomics: the process and the challenges. *Magnetic resonance imaging*. 2012;30(9):1234-48.
48. Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: images are more than pictures, they are data. *Radiology*. 2016;278(2):563-77.
49. Thomas R, Qin L, Alessandrino F, Sahu S, Guerra PJ, Krajewski KM, et al. A review of the principles of texture analysis and its role in imaging of genitourinary neoplasms. *Abdominal Radiology*. 2018;44:2501-10.
50. 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.
51. Selvarajah S, Kodituwakku S. Analysis and comparison of texture features for content based image retrieval. *Energy*. 2011;1(1).
52. Ashfaq M, Minallah N, Ullah Z, Ahmad AM, Saeed A, Hafeez A. Performance Analysis of Low-Level and High-Level Intuitive Features for Melanoma Detection. *Electronics*. 2019;8(6):672.
53. Alpaydin E. *Introduction to machine learning*: MIT press; 2020.
54. Portugal I, Alencar P, Cowan D. The use of machine learning algorithms in recommender systems: A systematic review. *Expert Systems with Applications*. 2018;97:205-27.
55. Gui C, Chan V. *Machine learning in medicine*. University of Western Ontario Medical Journal. 2017;86(2):76-8.
56. Cunningham P. *Dimension Reduction*, Technical report UCD-CSI-2007-7. University College Dublin. 2007.
57. Rothman K. *Causation and causal inference*. En: Rothman KJ, Greenland S. *Modern Epidemiology*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998.

58. Patil TR. Mrs. SS Sherekar,” Performance Analysis of J48 and J48 Classification Algorithm for Data Classification”. International Journal Of Computer Science And Applications. 2013;6(2).
59. Kotsiantis SB, Zaharakis ID, Pintelas PE. Machine learning: a review of classification and combining techniques. Artificial Intelligence Review. 2006;26(3):159-90.
60. Kotsiantis SB, Zaharakis I, Pintelas P. Supervised machine learning: A review of classification techniques. Emerging artificial intelligence applications in computer engineering. 2007;160(1):3-24.
61. Şeker Ş. İş zekası ve veri madenciliği. 2013.
62. Akman M, Genç Y, Ankarali H. Random forests yöntemi ve sağlık alanında bir uygulama. Türkiye Klinikleri Biyoistatistik Dergisi. 2011;3(1):36-48.
63. Ali J, Khan R, Ahmad N, Maqsood I. Random forests and decision trees. International Journal of Computer Science Issues (IJCSI). 2012;9(5):272.
64. Çokluk Ö. Lojistik regresyon analizi: Kavram ve uygulama. Kuram ve Uygulamada Eğitim Bilimleri. 2010;10(3):1357-407.
65. Chen X, Yin X, Ai L, Chen Q, Li S, Dai J. Differentiation between brain glioblastoma multiforme and solitary metastasis: qualitative and quantitative analysis based on routine MR imaging. American journal of neuroradiology. 2012;33(10):1907-12.
66. Lee EJ, TerBrugge K, Mikulis D, Choi DS, Bae JM, Lee SK, et al. Diagnostic value of peritumoral minimum apparent diffusion coefficient for differentiation of glioblastoma multiforme from solitary metastatic lesions. American Journal of Roentgenology. 2011;196(1):71-6.
67. Wang S, Kim S, Poptani H, Woo J, Mohan S, Jin R, et al. Diagnostic utility of diffusion tensor imaging in differentiating glioblastomas from brain metastases. American Journal of Neuroradiology. 2014;35(5):928-34.

68. Sternberg E, Lipton ML, Burns J. Utility of diffusion tensor imaging in evaluation of the peritumoral region in patients with primary and metastatic brain tumors. *American Journal of Neuroradiology*. 2014;35(3):439-44.
69. Wang W, Steward C, Desmond P. Diffusion tensor imaging in glioblastoma multiforme and brain metastases: the role of p, q, L, and fractional anisotropy. *American Journal of Neuroradiology*. 2009;30(1):203-8.
70. Jung BC, Arevalo- Perez J, Lyo JK, Holodny AI, Karimi S, Young RJ, et al. Comparison of glioblastomas and brain metastases using dynamic contrast enhanced perfusion MRI. *Journal of Neuroimaging*. 2016;26(2):240-6.
71. Blasel S, Jurcoane A, Franz K, Morawe G, Pellikan S, Hattingen E. Elevated peritumoural rCBV values as a mean to differentiate metastases from high-grade gliomas. *Acta Neurochirurgica*. 2010;152(11):1893-9.
72. Server A, Josefsen R, Kulle B, Mæhlen J, Schellhorn T, Gadmar Ø, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy in the distinction of high-grade cerebral gliomas from single metastatic brain tumors. *Acta Radiologica*. 2010;51(3):316-25.
73. Huang Y, Liu Z, He L, Chen X, Pan D, Ma Z, et al. Radiomics signature: a potential biomarker for the prediction of disease-free survival in early-stage (I or II) non—small cell lung cancer. 2016;281(3):947-57.
74. Kickingreder P, Bonekamp D, Nowosielski M, Kratz A, Sill M, Burth S, et al. Radiogenomics of glioblastoma: machine learning–based classification of molecular characteristics by using multiparametric and multiregional MR imaging features. 2016;281(3):907-18.
75. Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak HJR. Radiomics: images are more than pictures, they are data. 2016;278(2):563-77.
76. Russakovsky O, Deng J, Su H, Krause J, Satheesh S, Ma S, et al. Imagenet large scale visual recognition challenge. 2015;115(3):211-52.

77. Lao J, Chen Y, Li Z-C, Li Q, Zhang J, Liu J, et al. A deep learning-based radiomics model for prediction of survival in glioblastoma multiforme. *Scientific reports*. 2017;7(1):1-8.
78. Narang S, Lehrer M, Yang D, Lee J, Rao A. Radiomics in glioblastoma: current status, challenges and potential opportunities. *Transl Cancer Res*. 2016;5(4):383-97.
79. Xi Yb, Guo F, Xu Zl, Li C, Wei W, Tian P, et al. Radiomics signature: a potential biomarker for the prediction of MGMT promoter methylation in glioblastoma. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2018;47(5):1380-7.
80. Kim Y, Cho HH, Kim ST, Park H, Nam D, Kong DS. Radiomics features to distinguish glioblastoma from primary central nervous system lymphoma on multi-parametric MRI. *Neuroradiology*. 2018;60(12):1297-305.
81. Fan Y, Chen C, Zhao F, Tian Z, Wang J, Ma X, et al. Radiomics-Based Machine Learning Technology Enables Better Differentiation Between Glioblastoma and Anaplastic Oligodendroglioma. *Frontiers in oncology*. 2019;9:1164.
82. Bae S, An C, Ahn SS, Kim H, Han K, Kim SW, et al. Robust performance of deep learning for distinguishing glioblastoma from single brain metastasis using radiomic features: model development and validation. *Scientific reports*. 2020;10(1):1-10.
83. Chen C, Ou X, Wang J, Guo W, Ma X. Radiomics-based machine learning in differentiation between glioblastoma and metastatic brain tumors. *Frontiers in oncology*. 2019;9:806.
84. Ortiz-Ramón R, Ruiz-España S, Mollá-Olmos E, Moratal D. Glioblastomas and brain metastases differentiation following an MRI texture analysis-based radiomics approach. *Physica Medica*. 2020;76:44-54.

85. Dong F, Li Q, Jiang B, Zhu X, Zeng Q, Huang P, et al. Differentiation of supratentorial single brain metastasis and glioblastoma by using peri-enhancing oedema region-derived radiomic features and multiple classifiers. *European Radiology*. 2020:1-8.
86. Qian Z, Li Y, Wang Y, Li L, Li R, Wang K, et al. Differentiation of glioblastoma from solitary brain metastases using radiomic machine-learning classifiers. *Cancer Lett*. 2019;451:128-35.
87. Artzi M, Bressler I, Ben Bashat D. Differentiation between glioblastoma, brain metastasis and subtypes using radiomics analysis. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2019;50(2):519-28.

XI. EKLER

EK 1

	<p>T.C. AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU</p>
<p>Birimi : Tıbbi Etik Kurul Başkanlığı Kodu : 2011-KAEK-2 Sayı : 2020/367 Konu : Tıbbi Etik Kurul Kararı</p>	<p>21.08.2020</p>
<p>Sayın; Dr. Öğr. Üyesi Çiğdem ÖZER GÖKASLAN Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji AD AFYONKARAHİSAR</p>	
<p>İlgi: Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 21.08.2020 tarih ve 2020/371 sayılı kararı.</p> <p>Sorumluluğunuzda yürütülecek olan "Glioblastom ve Soliter Beyin Metastazı Ayırıcı Tanısında Konvansiyonel MR Sekanslarından Otomatik Segmentasyonla Elde Edilen Radiomics Verileri ile Oluşturulan Yapay Zeka Modellerinin Başarısı" başlıklı çalışmanıza ilişkin alınan ilgi sayılı Etik Kurul Kararı ekte gönderilmiştir.</p> <p>Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.</p>	
<p>Prof. Dr. Dağistan Tolga ARIÖZ Etik Kurul Başkanı</p> 	
<p>EK: 1-İlgi sayılı karar (1 sayfa)</p>	
<hr/> <p>Ali Çetinkaya kampüsü, Afyon – İzmir Yolu 8.Km 03200 / AFYONKARAHİSAR Ayrıntılı bilgi için irtibat: Bülent ÜNAL Telefon: 0. 272.2463301 – 2463304 Faks: 0. 272.2462707 e-posta: klinikarastirmalar@aku.edu.tr</p>	

T.C.
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

Toplantı Tarihi	21.08.2020	Toplantı Numarası	2020/10	Toplantı Saati	09:00	Etik Kurul Kodu	2011-KAEK-2
-----------------	------------	-------------------	---------	----------------	-------	-----------------	-------------

371- Dr. Öğr. Üyesi Çiğdem ÖZER GÖKASLAN' ın sorumluluğunda yürütülecek olan "Glioblastom ve Soliter Beyin Metastazı Ayırıcı Tanısında Konvansiyonel MR Sekanslarından Otomatik Segmentasyonla Elde Edilen Radiomics Verileri ile Oluşturulan Yapay Zeka Modellerinin Başarısı" konulu Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar için başvuru dosyası incelendi. Araştırma protokolüne uyularak, Sağlık Bakanlığının 13.04.2013 tarih 28617 sayılı Klinik Araştırmalar Hakkındaki Yönetmeliği ve yayımlanan kılavuzlarında belirtilen hususlar dikkate alınarak, sorumluluk araştırmacılara ait olmak üzere araştırmanın yapılmasında etik sakınca olmadığına toplantıya katılan üyelerin **oy birliği** ile karar verildi.

ASLIĞIBİDİR

21.08.2020
Prof. Dr. Dağistan Folga ARIÖZ
Etik Kurul Başkanı

