

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**KÜÇÜK HÜCRELİ AKCİĞER KANSERİ İLE KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI
AKCİĞER KANSERİNİN AYIRICI TANISINDA KONTRASTLI BT
GÖRÜNTÜLEMeye *RADiOMICS* VE MAKİNE ÖĞRENMESİNİN KATKISI**

DR. MAİLA ASADULLAYEVA

RADYOLOJİ ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI: DOÇ. DR. SEVTAP DOĞAN

ETİK KURUL ONAY TARİHİ: 12/03/2020 PROJE NO: KÜ GOKAEK-2020/85

2020

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iv
KISALTMALAR DİZELGESİ.....	v
ÇİZELGELER DİZELGESİ.....	vii
ÇİZİMLER DİZELGESİ.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Akciğer kanseri.....	3
2.1.1 Epidemiyoloji.....	3
2.1.2 Risk faktörleri.....	4
2.1.3 Klinik bulgular.....	4
2.1.4 Klasifikasyon.....	5
2.1.5 Evreleme.....	7
2.1.5.1 Küçük Hücreli Akciğer Kanserinde (KHAK) Evreleme.....	7
2.1.5.2 Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde (KHDAK) Evreleme.....	7
2.1.6 Görüntüleme.....	10
2.1.6.1 Göğüs Radyografisi.....	10
2.1.6.2 BT.....	11
2.1.7 Doku Teşhisi.....	12
2.1.8 Biyolojik Tümör Belirteçleri.....	13
2.1.9 Tedavi.....	14
2.1.9.1 KHDAK’de Tedavi Yaklaşımları.....	14
2.1.9.2 KHAK’de Tedavi Yaklaşımları.....	14
2.2 Radiomics.....	15

2.2.1 Görüntünün Elde Edilmesi.....	15
2.2.2 Segmentasyon.....	15
2.2.3 Radiomics Özelliklerinin Çıkarılması.....	16
2.2.4 Radiomics Özelliklerinin Seçimi.....	16
2.2.4.1 Birinci Düzey İstatistiksel (Histogram) Özellikleri.....	16
2.2.4.2 Yüksek Düzey İstatistiksel (Doku) Özellikleri.....	17
2.2.4.2.1 Gray Level Co-occurrence Matrix (GLCM).....	17
2.2.4.2.2 Gray Level Run Length Matrix (GLRLM).....	18
2.2.4.2.3 Neighborhood Gray Tone Difference Matrix (NGTDM).....	19
2. 3 Makine Öğrenmesi.....	20
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	25
3.1 Etik Kurul Onayı, Aydınlatılmış Onam.....	25
3.2 Hasta Toplanması.....	25
3.3 BT Görüntüleme Tekniği.....	26
3.4 Segmentasyon ve Radiomics Özelliklerinin Çıkarılması.....	26
3.5 Makine Öğrenmesinin Uygulanması.....	28
3.6 İstatistiksel Analiz.....	29
4.BULGULAR.....	30
5.TARTIŞMA.....	55
6.SONUÇ VE ÖNERİLER.....	59
7.ÖZET.....	60
8. ABSTRACT.....	61
9.KAYNAKÇA.....	62

TEŞEKKÜR

Radyoloji eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşarak eğitimime katkıda bulunan başta Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakóltesi Radyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ercüment ÇİFTÇİ'ye ve şahsında bölümün tüm öğretim üyelerine; eğitimim boyunca desteklerini esirgemeyen tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma en içten teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık tezimin oluşumunun her aşamasında hiçbir yardımını esirgemeyen Doç. Dr. Sevtap DOĞAN'a, asistan arkadaşlarım Dr. Elmire DERVİŐOĐLU ve Dr. Ceylan ALTINTAŐ TAŐLIÇAY'a gerek uzmanlık tezim için harcadığı zaman ve emek, gerekse de radyoloji eğitimime katkıları sebebi ile çok teşekkür ederim.

Radyoloji Anabilim Dalı'nda beraber çalıştığım tüm teknisyenlere, hemşirelere ve diğer çalışanlara eğitim hayatım boyunca gösterdikleri yardımları ve emekleri için teşekkür ederim.

Çalışmalarım süresince desteklerini esirgemeyen sevgili kızım Fatima ASADULLAYEVA başta olmakla aileme en içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr.Maila ASADULLAYEVA

KISALTMALAR DİZELGESİ

KHAK	Küçük hücreli akciğer kanseri
KHDAK	Küçük hücreli dışı akciğer kanseri
AK	Adenokanser
YHK	Yassı Hücreli Kanser
BT	Bilgisayarlı tomografi
EGFR	Epidermal büyüme faktörü reseptörü
ACTH	Adrenokortikotropik hormon
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
LAP	Lenfadenopati
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
DAG	Difüzyon ağırlıklı görüntüleme
PET/BT	Pozitron emiission tomografi/bilgisayarlı tomografi
CEA	Karsinoembriyonik antijen
NSE	Nöron Spesifik Enolaz
CA19-9	Karbohidrat Antijen 19-9
TPA	Doku polipeptid antijeni
ADH	Antidiüretik hormon
SRT	Stereotaktik radyoterapi
KT	Kemoterapi
RT	Radyoterapi
BCD	Buzlu cam dansitesi
GLCM	Gray level co-ocurrence matrix
GLRLM	Gray level run length matrix
NGTDM	Neighborhood gray tone difference matrix
SVM	Support vector machines
kNN	k-nearest neighborhood
PACS	Picture Archiving Communicating Systems
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine
ROC	Receiver operating characteristic
AUC	Area under the curve

SD

Standart sapma

ML

Makine öğrenme (*Machine learning*)

FCBF

Fast Correlation Based Filter



ÇİZELGELER DİZELGESİ

1. Çizelge. DSÖ 2015 Akciğer Tümörleri Sınıflandırması.....	6
2. Çizelge. KHAK Evrelemesinde İkili Sistem.....	7
3. Çizelge. T faktörü tanımlayıcıları.....	8
4. Çizelge. N faktörü tanımlayıcıları.....	9
5. Çizelge. M faktörü tanımlayıcıları.....	9
6.Çizelge. TNM'ye göre evre grupları.....	10
7. Çizelge. Akciğer kanserinde doku teşhisinin metodları.....	13
8. Çizelge. KHDAK ve KHAK hasta gruplarının demografik özellikleri.....	30
9. Çizelge. AK, YHK ve KHAK hasta gruplarının demografik özellikleri.....	31
10.Çizelge. Filtresiz görüntülerden elde edilen tüm <i>radiomics</i> özellikleri kullanılarak yapılan sınıflandırmada ML algoritmalarının AUC, sınıflandırma doğruluğu, sensitivite ve spesifisite değerleri.....	33
11.Çizelge. Filtresiz görüntülerden elde edilen tüm <i>radiomics</i> özelliklerinden FCBF ile seçilen 4 özellik kullanılarak yapılan sınıflandırmada ML algoritmalarının AUC, sınıflandırma doğruluğu, sensitivite ve spesifisite değerleri.....	34
12.Çizelge. Filtresiz görüntülerden elde edilen tüm <i>radiomics</i> özelliklerinden FCBF ile seçilen 4 özellik, tanımı ve p değerleri.....	36
13.Çizelge. İnce filtreli görüntülerden elde edilen tüm <i>radiomics</i> özellikleri kullanılarak yapılan sınıflandırmada ML algoritmalarının AUC, sınıflandırma doğruluğu, sensitivite ve spesifisite değerleri.....	37
14.Çizelge. İnce filtreli görüntülerden elde edilen tüm <i>radiomics</i> özelliklerinden FCBF ile seçilen 2 özellik kullanılarak yapılan sınıflandırmada ML algoritmalarının AUC, sınıflandırma doğruluğu, sensitivite ve spesifisite değerleri.....	38
15.Çizelge. İnce filtreli görüntülerden elde edilen tüm <i>radiomics</i> özelliklerinden FCBF ile seçilen 2 özellik, tanımı ve p değerleri.....	40
16.Çizelge. Kaba filtreli görüntülerden elde edilen tüm <i>radiomics</i> özellikleri kullanılarak yapılan sınıflandırmada ML algoritmalarının AUC, sınıflandırma doğruluğu, sensitivite ve spesifisite değerleri.....	41

17.Çizelge. Kaba filtreli görüntülerden elde edilen tüm <i>radiomics</i> özelliklerinden FCBF ile seçilen 4 özellik kullanılarak yapılan sınıflandırmada ML algoritmalarının AUC, sınıflandırma doğruluğu, sensitivite ve spesifisite değerleri.....	42
18.Çizelge. Kaba filtreli görüntülerden elde edilen tüm <i>radiomics</i> özelliklerinden FCBF ile seçilen 4 özellik, tanımı ve değerleri.....	44
19.Çizelge. Filtresiz, ince ve kaba filtreli görüntülerden elde edilen tüm <i>radiomics</i> özelliklerinden FCBF ile seçilen 2-4 özellik kullanılarak yapılan ikili sınıflandırmada <i>naive Bayes</i> algoritmasının performansı.....	44
20.Çizelge. Filtresiz, ince ve kaba filtreli görüntülerden elde edilen tüm <i>radiomics</i> özelliklerinden FCBF ile seçilen 2-4 özellik kullanılarak yapılan ikili sınıflandırmada <i>neural network</i> algoritmasının performansı.....	45
21.Çizelge. Üçlü sınıflamada filtreli görüntülerden elde edilen tüm <i>radiomics</i> özellikleri kullanılarak yapılan sınıflandırmada ML algoritmalarının AUC, sınıflandırma doğruluğu, sensitivite ve spesifisite değerler.....	46
22.Çizelge. Üçlü sınıflamada filtreli görüntülerden elde edilen <i>radiomics</i> özelliklerinden FCBF ile seçilen 4 özellik kullanılarak yapılan sınıflandırmada ML algoritmalarının AUC, sınıflandırma doğruluğu, sensitivite ve spesifisite değerleri.....	47
23.Çizelge. Filtresiz görüntülerden elde edilen tüm <i>radiomics</i> özelliklerinden FCBF ile seçilen 4 özellik, tanımı ve p değerleri.....	48
24.Çizelge. Üçlü sınıflamada ince filtreli görüntülerden elde edilen tüm <i>radiomics</i> özellikleri kullanılarak yapılan sınıflandırmada ML algoritmalarının AUC, sınıflandırma doğruluğu, sensitivite ve spesifisite değerleri.....	49
25.Çizelge. Üçlü sınıflamada ince filtreli görüntülerden elde edilen tüm <i>radiomics</i> özelliklerinden FCBF ile seçilen 2 özellik kullanılarak yapılan sınıflandırmada ML algoritmalarının AUC, sınıflandırma doğruluğu, sensitivite ve spesifisite değerleri.....	50
26.Çizelge. İnce filtreli görüntülerden elde edilen tüm <i>radiomics</i> özelliklerinden FCBF ile seçilen 2 özellik, tanımı ve p değerleri.....	51
27.Çizelge. Üçlü sınıflamada kaba filtreli görüntülerden elde edilen tüm <i>radiomics</i> özellikleri kullanılarak yapılan sınıflandırmada ML algoritmalarının AUC, sınıflandırma doğruluğu, sensitivite ve spesifisite değerleri.....	52

28.Çizelge. Üçlü sınıflamada kaba filtreli görüntülerden elde edilen tüm <i>radiomics</i> özelliklerinden FCBF ile seçilen 4 özellik kullanılarak yapılan sınıflandırmada ML algoritmalarının AUC, sınıflandırma doğruluğu, sensitivite ve spesifisite değerleri.....	53
29.Çizelge. Kaba filtreli görüntülerden elde edilen tüm <i>radiomics</i> özelliklerinden FCBF ile seçilen 4 özellik, tanımı ve p değerleri.....	54
30.Çizelge. Filtresiz, ince ve kaba filtreli görüntülerden elde edilen tüm <i>radiomics</i> özelliklerinden FCBF ile seçilen 2-4 özellik kullanılarak yapılan üçlü sınıflandırmada <i>naive Bayes</i> algoritmasının performansı.....	54
31.Çizelge. Filtresiz, ince ve kaba filtreli görüntülerden elde edilen tüm <i>radiomics</i> özelliklerinden FCBF ile seçilen 2-4 özellik kullanılarak yapılan üçlü sınıflandırmada <i>neural network</i> algoritmasının performansı.....	54

ÇİZİMLER DİZELGESİ

1.Çizim. <i>Gray level co-occurrence matrix (GLCM)</i> analizinin şematik çizimi.....	18
2.Çizim. <i>Gray level run length matrix (GLRLM)</i> analizinin şematik çizimi.....	19
3.Çizim. Yukarıda <i>neighborhood gray tone difference matrix</i> ölçümlerinin şematik çizimi.....	20
4.Çizim. SVM'nin basitleştirilmiş çizimi.....	21
5.Çizim. <i>Lojistik regresyon, kNN ve naive Bayes</i> algoritmalarının basitleştirilmiş çizimi.	22
6.Çizim. <i>Decision trees, random forest</i> algoritmalarının basitleştirilmiş çizimi.....	22
7.Çizim. <i>Neural network</i> 'un basitleştirilmiş çizimi.....	23
8.Çizim. İnternal validasyon tekniklerinin basitleştirilmiş çizimi.....	24
9.Çizim. Çalışmamızda olan hasta seçim protokolü.....	26
10.Çizim. AK tanılı hastanın aksiyel planda kontrastlı BT görüntüsünde tümör kesiminin bütün hacmiyle segmentasyonu.....	27
11.Çizim. YHK tanılı hastanın aksiyel planda kontrastlı BT görüntüsünde hava dansitesini içermeycek şekilde tümör kesiminin bütün hacmiyle segmentasyonu.....	27
12.Çizim. KHAK tanılı hastanın aksiyel kontrastlı BT görüntüsünde vasküler yapıları içermeycek şekilde tümör kesiminin bütün hacmiyle segmentasyonu.....	28
13.Çizim. Segmente edilen volümden <i>3D Slicer</i> programının ' <i>radiomics</i> ' eklentisi (mavi ok) ile <i>radiomics</i> özelliklerinin (kırmızı elips ve yeşil dikdörtgen) çıkarılması.....	28
14.Çizim. KHDAK ve KHAK hasta gruplarının cinsiyet oranlarının bar grafiği.....	30
15.Çizim. KHDAK ve KHAK hasta gruplarının yaş değerlerinin kutu grafiği.....	31
16.Çizim. AK, YHK ve KHAK hasta gruplarının cinsiyet oranlarının bar grafiği.....	31
17.Çizim. AK, YHK ve KHAK hasta gruplarının yaş değerlerinin kutu grafiği.....	32
18.Çizim. Filtresiz görüntülerden elde edilen <i>radiomics</i> özelliklerinden FCBF ile seçilen 4 özellik kullanılarak yapılan sınıflandırmada ML algoritmalarının KHDAK ve KHAK saptamasında ROC eğrileri.....	35
19.Çizim. İnce filtreli görüntülerden elde edilen <i>radiomics</i> özelliklerinden FCBF ile seçilen 2 özellik kullanılarak yapılan sınıflandırmada ML algoritmalarının KHDAK ve KHAK saptamasında ROC eğrileri.....	39

20.Çizim. Kaba filtreli görüntülerden elde edilen *radiomics* özelliklerinden FCBF ile seçilen 4 özellik kullanılarak yapılan sınıflandırmada ML algoritmalarının KHDAK ve KHAK saptamasında ROC eğrileri.....43



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Akciğer kanseri dünya çapında en sık teşhis edilen kanser ve kansere bağlı ölümün önde gelen nedenidir.¹

2015 Dünya Sağlık Örgütü Sınıflamasına göre, akciğer kanseri küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) olmak üzere 2 gruba ayrılır. KHAK, akciğer kanserinin en agresif şeklidir ve tüm akciğer kanserlerinin % 15-20'sini oluşturur. Adenokarsinom (AK) ve yassı hücreli karsinom (YHK), akciğer kanseri vakalarının % 70'ini oluşturan KHDAK'nin iki ana histolojik alt tipidir.²

Küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) ve KHDAK hastaları için tedavi seçenekleri farklıdır. Kemoterapi (KT) ve radyoterapi (RT), KHAK hastaları için standart tedavi seçenekleri olarak kabul edilmektedir.³ Cerrahi, KHDAK'nin I-III evresi olan hastalar için tedavi seçimidir.⁴ Son yıllarda, akciğer kanseri tedavisinde immünoterapi ve hedefe yönelik tedaviler kullanılmakta olup akciğer kanserinin doğru sınıflandırılması, hedeflenen tedavi ve klinik yönetimde ilk ve önemli bir adımdır. Prognoz, nüks ve sağkalım oranları ile akciğer kanserinin histolojik alt tipi arasında anlamlı bir ilişki vardır.⁵

Literatürde bilgisayarlı tomografi (BT) morfolojik bulgularına dayanarak, akciğer kanserinin 3 histolojik alt tipinin ayırt edilebildiği gösterilmiştir. Çoğu KHAK merkezi yerleşimli olup kendini mediastinal veya hiler lenfadenopati olarak gösterir.⁶ AK sıklıkla hava bronkogramı ve buzlu cam opasitesi içeren periferik tümörler ile karakterizedir. YHK ise sıklıkla solid kitle ve kalın duvarlı kavite şeklinde karakterize olunur.⁷

Klinik uygulamalarda, BT bulgularının görsel değerlendirmesine dayanarak akciğer kanseri histolojik alt tiplerinin kantitatif farklılaşmasını gerçekleştirmek çok zordur. Bununla birlikte, klinik pratikte BT morfolojik bulgularının görsel değerlendirilmesi radyologun bilgisine ve analitik becerilerine büyük ölçüde bağlıdır.⁸

Doku (*texture*) analizi, görüntü içerisindeki gri seviyelerin, görüntü uzayında dağılımının, olasılıklı veya rastgele özelliklerinin istatistiksel yöntemler kullanılarak ölçülmesidir. İnsan gözünün ayırt edemediği piksel farklılıklarını kantitatif olarak ayırt ederek tümör tiplerini ayırmada önemli katkılar sağlayabilir.⁹

Radiomics vasıtasıyla elde edilen verilerin makine öğrenmesinde kullanılması, son dönemde özellikle malignitelerin tipinin-alt tipinin tespitine ve radyopatolojik tanıya imkan vermesi nedeniyle oldukça popülerdir.

Son birkaç yıldır makine öğrenmesi algoritmaları gibi yapay zekâ uygulamalarının doku analizi parametrelerini kullanarak akciğer kanserlerinin sınıflandırılmasında etkinliğinin giderek arttığı çalışmalar yayımlanmaktadır.

Çalışmamızın amacı kontrastlı BT görüntülerine *texture* analizi yaparak akciğer kanserlerinin tiplerini ayırt etmede kullanılacak doku parametrelerini belirlemek ve makine öğrenmesi ile ayırt edilebilirliğini araştırmaktır.



2.GENEL BİLGİLER

2.1.Akciğer Kanseri

2.1.1 Epidemiyoloji

Dünya çapında akciğer kanseri, kanser insidansı ve mortalitesinin önde gelen nedeni olmaya devam etmekte olup 2018. yılında 2.1 milyon yeni akciğer kanseri vakası ve 1.8 milyon ölüm, yaklaşık 5 (1.8%) kanser ölümünden 1'ini temsil etmektedir.¹⁰ Aynı zamanda dünya çapında kanser ölümünün erkekler arasında birinci ve kadınlar arasında ikinci nedenidir.¹¹

Akciğer kanseri oranları ve eğilimleri, tarihsel sigara içme alışkanlıklarındaki farklılıklar nedeniyle cinsiyet, yaş, ırk/etnik köken, sosyoekonomik durum ve coğrafyaya göre önemli ölçüde değişiklik göstermektedir.¹¹

Erkeklerde akciğer kanseri oranları, ağırlıklı olarak sigara içme alışkanlıklarına bağlı olarak, gelişmiş ülkelerde az gelişmiş ülkelere göre oldukça yüksektir, ancak tütün kontrol politikaları nedeniyle gelişmiş ülkelerdeki erkeklerde genel insidans azalmaktadır.^{11,12}

Akciğer kanseri tanısının ortalama yaş sınırı hem erkekler hem de kadınlar için 70 yıldır.¹¹ Akciğer kanseri, 40 yaşın üzerindeki erkeklerde ve 59 yaşın üzerindeki kadınlarda sıktır.¹³ Bununla birlikte, akciğer kanseri çok genç yetişkinlerde de görülebilir. Vakaların %10'u 55 yaşından küçük hastalarda görülür. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) çalışmalarında, 20-46 yaş arasında görülen genç akciğer kanserlerinin çoğunun AK histolojisine sahip olduğu, kadınlarda, sigara içmeyenlerde daha sık görüldüğü, hastalığın daha ileri bir aşamasında bulunma ihtimalinin daha yüksek olduğunu bildirilmiştir.¹⁴ Genetik faktörlerin bu hasta nüfusunda büyük rol oynadığı düşünülmektedir.¹⁴

Sigara içmeyen hasta popülasyonunda, kadınlarda erkeklere kıyasla akciğer kanseri gelişimi riski daha yüksektir. Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde (KHDAK) epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) mutasyonları ve lepidik özelliğe sahip AK gelişme insidansı kadınlarda yüksektir.^{15,16}

Sigara içen kadınlarda daha sık görülen bazı genetik mutasyonlar (CYP1A1 geninin aşırı ekspresyonu, glutatyon S-transferaz M1 enziminin mutasyonu, p53 tümör baskılayıcı

geninin mutasyonları ve X'e bağı gastrin salan peptid reseptörünün aşırı ekspresyonu), kadınlarda akciğer kanseri gelişimine zemin oluşturmaktadır.^{15,16,17}

Genel olarak, kadınların erkeklere kıyasla akciğer kanseri için bazı benzersiz risk faktörleri vardır ve erkeklerde akciğer kanseri ile karşılaştırıldığında farklı patolojik davranış, sonuç ve prognoza sahiptir.¹⁸

2.1.2 Risk Faktörleri

Sigara, akciğer kanseri etyolojisinde sorumlu başlıca faktördür. Akciğer kanseri hastalarının yaklaşık %90'ı sigara kullanmaktadır. Sigara dumanında 4000'den fazla kimyasal madde bulunur. 60'dan fazlasının kanıtlanmış karsinogen özelliği vardır.¹⁹ Diğer risk faktörleri hava kirliliği, radyasyon, geçirilmiş akciğer hastalığına bağlı sekel lezyonlar, diyet, viral enfeksiyonlar, genetik ve immünolojik faktörlerdir.

2.1.3 Klinik Bulgular

Akciğer kanserine işaret edebilecek klinik belirtiler şunlardır;

- a) solunum sistemi belirtileri: öksürük, hemoptizi, hırıltılı ses veya nefes darlığı.
- b) sistemik belirtiler: kilo kaybı, halsizlik, ateş veya tırnaklarda çomaklaşma.
- c) kanserin kitle etkisine bağlı semptomlar: göğüs ağrısı, kemik ağrısı, superior vena kava sendromu, yutma güçlüğü ve nefes darlığı.²⁰

Tümörün tipine bağı olarak, kanserin lokal invazyonuna bağı olmayan paraneoplastik semptomlar başlangıçta hastalığı dikkat çekebilir.²¹

Paraneoplastik sendromlar; tümörün lokal veya metastatik etkisine bağı olmaksızın, sitokinlerin, antikorların etkisi veya immün sistemin tümöre karşı oluşturduğu immün reaksiyon sonucunda meydana gelen klinik durumlardır. Paraneoplastik sendrom ile tümörün boyutu ve evresi arasında orantısız bir ilişki bulunmamaktadır. Erken evre hastalıkta da ortaya çıkabilmektedir.²² Paraneoplastik sendromlar arasında hiperkalsemi, uygunsuz antidiüretik hormon (ADH) sendromu, ektopik adrenokortikotropik hormon (ACTH) üretimi ve Lambert Eaton myastenia sendromu sayılabilir.

Akciğerin apeksinde lokalize olan Pancoast tümörü, sempatik sinir sisteminin lokal kısmını invaze ederek Horner sendromuna (göz kapağının düşmesi ve aynı tarafta küçük pupil) neden olmaktadır.²⁰

2.1.4 Klasifikasyon

Akciğer, Plevra, Timus ve Kalp Tümörlerinin 2015 Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Sınıflandırması, 2004 DSÖ sınıflandırmasında çok sayıda önemli değişiklikle birlikte yayınlanmıştır.² 2015 DSÖ Sınıflamasına göre, akciğer kanseri KHAK ve KHDAK olmak üzere 2 gruba ayrılır. KHAK, akciğer kanserinin en agresif şeklidir ve tüm akciğer kanserlerinin% 15-20'sini oluşturur. AK ve YHK, akciğer kanseri vakalarının % 70'ini oluşturan KHDAK'nin iki ana histolojik alt türüdür.²

1.Çizelge. DSÖ 2015 Akciğer Tümörleri Sınıflandırması

<p>Adenokarsinom</p> <p>Lepidik adenokarsinom Asiner adenokarsinom Papiller adenokarsinom Mikropapiller adenokarsinom Solid adenokarsinom İnvaziv müsinöz adenokarsinom Mix invaziv müsinöz ve nonmüsinöz adenokarsinom Kolloid adenokarsinom Fetal adenokarsinom Enterik adenokarsinom Minimal invaziv adenokarsinom Nonmüsinöz Müsinöz Preinvaziv lezyonlar Atipik adenomatöz hiperplazi Adenokarsinoma in situ Nonmüsinöz Müsinöz</p>	<p>Sarkomatoid karsinomlar</p> <p>Pleomorfik karsinom Ğösi hücreli karsinom Dev hücreli karsinom Karsinosarkom Pulmoner blastom</p>
<p>Skvamöz hücreli karsinom</p> <p>Keratinize skuamöz hücreli karsinom Nonkeratinize skuamöz hücreli karsinom Bazaloid skuamöz hücreli karsinom Preinvaziv lezyon Skuamöz hücreli karsinoma in situ</p>	<p>Diğer ve sınıflandırılmayan karsinomlar</p> <p>Lenfoepitelyoma benzeri karsinom NUT karsinom</p>
<p>Nöroendokrin tümörler</p> <p>Küçük hücreli karsinom Kombine küçük hücreli karsinom Büyük hücreli nöroendokrin karsinom Kombine büyük hücreli nöroendokrin karsinom Karsinoid tümörler Tipik karsinoid tümör Atipik karsinoid tümör Preinvaziv lezyon Diffüz idiyopatik pulmoner nöroendokrin hücre hiperplazisi</p>	<p>Tükrük bezi tipi tümörler</p> <p>Mukoepidermoid karsinom Adenoid kistik karsinom Epitelyal-miyoepitelyal karsinom Pleomorfik adenom</p>
<p>Büyük hücreli karsinom</p>	<p>Papillomlar</p> <p>Skuamöz hücreli papillom Glandüler papillom Mikst skuamöz ve glandüler papillom</p>
<p>Adenoskuamöz karsinom</p>	<p>Adenomlar</p> <p>Sklerozan pnömositom Alveoler adenom Papiller adenom Müsinöz kistadenom Müköz gland adenomu</p>

2.1.5 Evreleme

Akciğer kanserinin doğru evrelendirilmesi, bu hastaların tedavisinde önemli bir rol oynamaktadır, çünkü ilk tanı anında akciğer kanserinin evrelendirilmesi sağkalımın en önemli göstergesidir.²³

2.1.5.1 Küçük Hücreli Akciğer Kanseri (KHAK) Evreleme

Küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) hastalık derecesine göre, aynı taraftaki hemitoraks ve bölgesel lenf nodları ile sınırlı olan ‘sınırlı hastalık’ ve tolere edilebilir radyasyon alanı ve bu sınırların dışındaki tümörleri tanımlayan ‘yaygın hastalık’ olarak sınıflandırılır.²⁴

2.Çizelge. KHAK Evrelemede İkili Sistem

Sınırlı Hastalık
Primer tümör ile aynı tarafta hiler lenfadenopati
Aynı veya karşı taraf supraklaviküler veya mediastinal lenfadenopati
Atipik hücre içermeyen plevral sıvı
Yaygın Hastalık
Karşı akciğer metastazı
Karaciğer, kemik, beyin metastazı
Plevral sıvıda malign hücre

2.1.5.2 Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri (KHDAK) Evreleme

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) evrelemede tümörün özelliklerinin (T), lenf nodu (N) ve metastaz (M) durumlarının değerlendirildiği TNM evreleme sistemi kullanılmaktadır. En son önerilerle oluşturulan 8. TNM evreleme sistemi 2017 yılında kullanılmaya başlanmıştır.²⁵

3.Çizelge. T faktörü tanımlayıcıları

Tx		Primer tümörün değerlendirilemediği veya balgam ya da bronşiyal yıkama sıvısında malign hücrelerin gösterildiği ancak tümörün bronkoskopi veya görüntüleme yöntemleri ile saptanamadığı durumlar
T0		Primer tümör kanıtı yok
Tis		Karsinoma <i>in situ</i> ¹
T1		Ana bronş tutulumu olmadan akciğer veya visseral plevra ile çevrili, en geniş çapı ≤ 3 cm, bronkoskopik olarak lob bronşundan daha proksimalde invazyon bulgusu olmayan tümör ²
	T1mi	Minimal invaziv adenokarsinom ³
	T1a	Tümörün en geniş çapı ≤ 1 cm ²
	T1b	Tümörün en geniş çapı >1 cm, ≤ 2 cm
	T1c	Tümörün en geniş çapı >2 cm, ≤ 3 cm
T2		Tümörün en geniş çapı >3 cm, ≤ 5 cm veya aşağıdaki özelliklerden en az birine sahip olan tümör ⁴ *Karinayı invaze etmeden, karinaya uzaklığına bakılmaksızın ana bronşu tutan tümör *Visseral plevra invazyonu *Hiler bölgeye uzanan atelektazi veya obstrüktif pnömoni (kısmi veya total atelektazi/pnömoni)
	T2a	Tümörün en geniş çapı >3 cm, ≤ 4 cm
	T2b	Tümörün en geniş çapı >4 cm, ≤ 5 cm
T3		Primer tümörle aynı lobda metastatik nodül/ nodüller Tümörün en geniş çapı >5 - ≤ 7 cm veya aşağıdaki yapılardan birine direkt invazyon varlığı: *Göğüs duvarı (süperior sulkus tümörleri dahil), frenik sinir, pariyetal perikard
T4		Tümörün en geniş çapı >7 cm veya aşağıdaki yapılardan birine invazyon varlığı: *Diyafagma, mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren laringeal sinir, özefagus, vertebra korpusu, karina Primer tümörle aynı akciğerde fakat farklı lobda nodül/nodüller

4.Çizelge. N faktörü tanımlayıcıları

Nx	Bölgesel lenf bezleri değerlendirilemiyor
No	Bölgesel lenf bezi metastazı yok
N1	İpsilateral peribronşiyal ve/veya ipsilateral hiler lenf bezlerine ve/veya intrapulmoner lenf bezlerine metastaz veya direkt invazyon
N2	İpsilateral mediastinal ve/veya subkarinal lenf bezlerine metastaz
N3	Kontralateral mediastinal, kontralateral hiler, ipsilateral veya kontralateral skalen veya supraklaviküler lenf bezlerine metastaz

5.Çizelge. M faktörü tanımlayıcıları

M0		Uzak metastaz yok
		Uzak metastaz var
	M1a	Karşı akciğerde metastatik nodül/ nodüller, plevral veya perikardiyal metastatik nodüller, plevral veya perikardiyal malign efüzyon ¹
	M1b	Tek bir ekstratorasik organda, tek metastaz ²
	M1c	Bir veya birden çok organda multipl ekstratorasik metastaz

¹ Akciğer kanseriyle birlikte olan plevral-perikardiyal efüzyonlar genellikle tümöre bağlı gelişir. Ancak bazen patolojik incelemelerde plevral-perikardiyal sıvıda tümör görülmemektedir. Bu bulgular varsa ve klinik değerlendirme efüzyonun tümörle ilgili olmadığı yönündeyse efüzyon evreleme belirleyicisi olarak kullanılmamalıdır

² Bu durum bölgesel olmayan tek bir uzak lenf bezi metastazını da kapsamaktadır

6.Çizelge. TNM'ye göre evre grupları

	N0	N1	N2	N3	M1a	M1b	M3c
T1a	IA1	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T2b	IA2	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T3c	IA3	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T3	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	IVA	IVA	IVB
T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC	IVA	IVA	IVB

2.1.6 Görüntüleme

Dijital radyografi, BT, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) ve pozitron emission tomografi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT) gibi tıbbi görüntüleme teknolojileri akciğer kanserinde morfolojik ve metabolik bulguların daha iyi karakterizasyonunu sağlamaktadır. Görüntüleme akciğer nodülleri ve kitlelerinin saptanması, benign ve malign lezyonların ayırt edilmesi, akciğer kanserinin evrelerinin ayırt edilmesi, tümör rezektabilitesinin değerlendirilmesi, tedaviye yanıtı değerlendirme ve hastalık tedavisini takiben progresyon veya nüksün tespit edilmesinde önemli rol oynamaktadır.

2.1.6.1 Göğüs Radyografisi

Göğüs radyografisi şüpheli herhangi bir akciğer hastalığının değerlendirilmesinde ilk tercih edilen görüntüleme yöntemidir.²⁶

Akciğer nodüllerinin lokalizasyonuna ve sınırlarının keskin olmasına bağlı olarak, 5 veya 6 mm kadar küçük nodüller bazen göğüs radyografisi ile tanımlanabilir. Aslında akciğer nodüllerinin göğüs grafisinde saptanmasında duyarlılık, özgüllük ve pozitif prediktif değer düşük olarak bildirilmiştir.²⁷

Göğüs radyografisinde nodül karakterizasyonu çok önemlidir. *Corona radiata* olarak adlandırılan spiküle kenar varlığı, yüksek malignite olasılığını gösterir. Ancak round pnömoni ve skar dokusu gibi benign süreçler de benzer görüntüyü oluşturabilir.

Nodüller ve kitleler kavite içerebilir. Malign lezyonlarda kavite tipik olarak kalın duvarlı ve düzensizdir.

Pulmoner lezyonda kalsifikasyonun saptanması özellikle önemlidir, çünkü bazı kalsifikasyon şekilleri nodülün çok yüksek bir olasılıkla benign olduğunu göstermektedir. Lameller konsantrik kalsiyum halkaları, merkezi kalsifikasyon, homojen yoğun kalsifikasyon ve *pop corn* tipi (genellikle hamartomlarda görülen) gibi organize kalsifikasyon kalıplarının hepsi son derece düşük bir malignite olasılığı taşır. Kalsifikasyon içeren nodüllerin hepsi benign değildir. Bazı kalsifikasyon paternleri radyolojik olarak "belirsiz" olarak kabul edilir, yani kalsifiye olmayan bir nodüle kıyasla malignite olasılığını arttırmaz veya azaltmazlar. Bu belirsiz paterne noktasal ince kalsifikasyon ve eksantrik kalsifikasyonlar örnektir.

Malignite şüphesi varsa, ileri değerlendirme için göğüs BT tercih edilir. Göğüs radyografisi nodal ve uzak metastatik evreleme için yeterince duyarlı değildir.²⁸

2.1.6.2 Bilgisayarlı Tomografi

Bilgisayarlı tomografi (BT) akciğer tümörünü değerlendirmek için tercih edilen görüntüleme yöntemidir.²⁶

Ulusal Akciğer Tarama Çalışması, yüksek riskli kişilerde düşük doz toraks BT kullanımı ile akciğer kanseri mortalitesinde %20 ve tüm nedenlere bağlı mortalitede % 6.7 azalma tespit etmiştir.

Bilgisayarlı tomografide (BT) akciğer kanserinin histolojik alt tipleri arasında morfolojik bulgularda fenotipik farklılıklar vardır.

Adenokanserler (AK) genellikle periferik yerleşimli, komşu plevrada retraksiyona neden olan subplevral nodüler görünümde tümörlerdir. Genellikle iyi sınırlıdır, ancak lobule, spiküle veya kötü sınırlı da olabilirler.²⁹ En önemlisi BT görüntülerde lezyonlarda izlenen buzlu cam dansitesinin histolojik olarak kanıtlanmış AK'lerin lepidik bileşeni ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.⁷

Yassı hücreli kanser (YHK), diğer akciğer kanseri tiplerine kıyasla daha yavaş büyüme paternine sahiptir ve esas olarak lokal invazyonla yayılmaktadır. Periferik YHK'lerde

kavitasyon oluşumu tümör boyutu ile doğru orantılıdır. Kavite duvarı genellikle kalın ve düzensiz olma eğilimindedir. Santral yerleşimli YHK lar genellikle ileri evrede tanı alırlar ve tanı aldıkları evrede genelde hiler ve mediastinal yapılara invaze görünümde olurlar. Genellikle, santral yerleşimli YHK'nin en erken radyolojik bulguları atelektazi ve obstrüksiyon sonrası pnömonit ile sonuçlanan bronşiyal tıkanıklıktır.²⁶

Küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) genellikle santral yerleşimli olup mediastinal (vakaların% 92'si) veya hiler (% 84) lenfadenopati (LAP) olarak kendini gösterir.³⁰ Santral yerleşimli KHAK, bir lobun veya tüm akciğerin atelektazisine neden olabilir. Hem primer akciğer tümörü hem de mediastinal LAP bazen tanımlanabilse de, primer akciğer tümörü görüntülenmeden birleşik mediastinal LAP mevcut olabilir.^{30,31,32} İntratumoral kalsifikasyon hastaların % 23'ünde tanımlanmıştır.³³

Hastaların az kısmında (<% 5) KHAK, LAP olmadan periferik nodül olarak kendini gösterebilir.³⁴ Periferik tümörler iyi sınırlı veya spiküle - lobüle kontürlü kitleler şeklinde olur.³⁵ Ödem ve hemorajiye bağlı çevre buzlu cam dansitesi mevcut olabilir.

Primer KHAK'nin az rastlanılan belirtileri arasında interlobüler septanın kalınlaşması olarak ortaya çıkan lenfanjitik karsinomatozis, konsolidasyon ve hava bronkogramları bulunur.³⁶ Ek bulgular arasında postobstruktif pnömoni içeren atelektazi yer almaktadır.^{30,33}

2.1.7 Doku Teşhisi

Histolojik tanı balgam sitolojisi, torasentez, erişilebilir lenf nodu biyopsisi, bronkoskopi, transtorasik iğne aspirasyonu, video yardımcı torakoskopi veya torakotomi ile konabilir.³⁷

7.Çizelge. Akciğer kanserinde doku teşhisinin metodları.³⁸

Metodlar	Yorumlar
Erişilebilir metastaz veya lenf nodunun biyopsisi veya ince iğne aspirasyonu	Ele gelen lenf nodlarının varlığında kullanılır
Konvansiyonel bronkoskopi fırçaları ve yıkamalar	Santral yerleşimli lezyonlar için yüksek sensitivite, periferik lezyonlar için çok daha düşük sensitivite
Bilgisayarlı tomografi eşliğinde transtorasik iğne aspirasyonu	BT' görülebilen periferik lezyonlara yüksek sensitivite, küçük lezyonlar için düşük sensitivite
Transbronşiyal iğne aspirasyonu	Merkezi lezyonlar için endikedir
Elektromanyetik navigasyon bronkoskopi	Periferik lezyonların bronkoskopisi için gelişmiş tanısal verim, çoğu bronkoskopistin becerisinin ötesinde olan ileri eğitim gerektirir
Endobronşiyal ultrason eşliğinde transbronşiyal iğne aspirasyonu	Paratrakeal, subkarinal ve perihilar düğümler için yüksek sensitivite, periferik lezyonlar için daha düşük sensitivite, çoğu bronkoskopistin becerisinin ötesinde olan ileri eğitim gerektirir
Plevral biyopsi	plevral sıvı sitoloji bulguları negatifse kullanılır
Sputum sitolojisi	Santral lezyonlar için endikedir, noninvaziv, bulguların negatif olması durumunda takip testi gerekir
Torasentez (plevral sıvı sitolojisi)	varsa kolayca erişilebilir, ultrason rehberliği verimi artırır ve pnömotoraks riskini azaltır, ikinci örnek tanısal verimi artırır
Video yardımcı göğüs cerrahisi	Küçük, tek, yüksek riskli nodül için kullanılır

2.1.8 Biyolojik Tümör Belirteçleri

Biyolojik belirteçler, tümörün kendisi tarafından veya tümörün oluşumu ve gelişimi nedeniyle organizma yanıtı olarak başka dokularda üretilen maddelerdir. Kan ve plevral sıvı, bronş lavajı, bronkoalveoler lavaj, balgam gibi vücut sıvılarında ölçülebilir. Tümör belirteçlerinin akciğer kanserinde tanı değerini araştırmak amacı ile Karsinoembriyonik antijen (CEA), Nöron Spesifik Enolaz (NSE), CYFRA 21-1, kalsitonin, ferritin, siyalik asit, kreatin kinaz, proteinkinaz C, Karbohidrat Antijen 19-9 (CA19-9), doku polipeptid

antijeni (TPA), ACTH, ADH, bombesin v.b. ile çok sayıda çalışma yapılmıştır. Ancak bir belirteçte olması gereken organ spesifik (akciğer), yalancı negatiflik oranı düşük, özgüllüğü yüksek nitelikler saptanamadığından tanı ve arama amaçlı kullanımları uygun bulunmamıştır.³⁹

2.1.9 Tedavi

Akciğer kanserinin histolojik alt tiplerinin doğru sınıflandırılması tedaviyi belirlemede önemlidir.

Küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) ve KHDAK hastaları için tedavi seçenekleri farklıdır.³

2.1.9.1 KHDAK'de Tedavi Yaklaşımları

Medikal olarak cerrahiye uygun, mediasten invazyonu olmayan non metastatik evre I ve II hastalarda standart tedavi yaklaşımı; cerrahidir.⁴⁰ Komorbiditeleri nedeniyle cerrahiye uygun olmayan ya da cerrahi yaklaşımı kabul etmeyen, periferik yerleşimli lezyonu olan evre I hastalarda stereotaktik radyoterapi (SRT) uygun bir yaklaşımdır. Bu yöntem ile 5 yıllık lokal kontrol oranları %90 olarak bildirilmektedir, akut tedavi toksisite oranları eşlik eden interstisyel akciğer hastalığı bulunan olgular dışında çok düşüktür, interstisyel patoloji durumunda fatal toksisite gelişebilir.⁴¹ Rezeksiyon yapılan tüm patolojik evre II hastalarda, 4 cm ve üzerinde evre IB hastalarda adjuvan KT endikasyonu vardır.⁴² Lokal ileri ve metastatik aşamalarda KT, biyolojik tedavi ve son zamanlarda immünoterapi, hedefe yönelik tedavi endikedir. Lokal ileri hastalık için RT de düşünülmelidir.⁴³

2.1.9.2 KHAK'de Tedavi Yaklaşımları

Cerrahi yaklaşım sadece olguların %2-5'lik kısmında yer alan evre I hastalarda mümkündür.⁴⁴ Toraksa sınırlı hastalık varlığında tedavi hedefi küratiftir ve akselere hiperfraksiyone RT ile birlikte platin bazlı KT (sisplatin + etopozid) uygun yaklaşımdır. Yaygın hastalıkta ise tedavi hedefi palyatiftir. Toraksa sınırlı ve yaygın hastalıkta, kısmi veya tam yanıt durumunda profilaktik kraniyal ışınlama önerilmektedir. Yaygın hastalığı

olan hastalarda sistemik KT ile tam ya da tama yakın yanıt alınan olgularda konsolidatif RT etkinliği kanıtlanmıştır.⁴⁵

2.2 Radiomics

Doku ‘*texture*’ analizi, görüntü içerisindeki gri seviyelerin, görüntü uzayında dağılımının, olasılıklı veya rastgele özelliklerinin istatistiksel yöntemler kullanılarak ölçülmesidir. İnsan gözünün ayırt edemediği piksel farklılıklarını kantitatif olarak ayırt ederek tümör tiplerini ayırmada önemli katkılar sağlayabilir.⁹ *Radiomics* verileri, görüntüleme özelliklerini tümör biyolojisi fenotiplerine uygun olarak tanımlayıcı ve prediktif klinik modeller oluşturmak için kullanılabilir.⁴⁶

Radiomics algoritması, temel olarak birbirini takip eden basamaklardan meydana gelir. Bunlar aşağıdakılardır:

2.2.1 Görüntünün Elde Edilmesi

Görüntü elde edilmesi, *radiomics* uygulanmasında ilk adımdır. Bu adımdaki en büyük zorluklardan biri, rutin klinik uygulamada kullanılan radyasyon dozu, tarama protokolü, rekonstrüksiyon algoritması ve kesit kalınlığı dahil olmak üzere görüntü elde edilme parametrelerindeki geniş varyasyondur.⁴⁶ Değerlendirilecek hasta görüntülerinin benzer protokoller ve kesit kalınlıklarıyla elde edilmiş olması önemli bir noktadır.

2.2.2 Segmentasyon

Bir sonraki adım, tümör segmentasyonudur. Bu süreç, tüm tümörü veya tümör içindeki ilgi bölgelerini (ROI) tanımlamaktır. Bu, kesin kenarları olan solid tümörler için genel olarak bir sorun değildir. Bununla birlikte, tümörler belirsiz sınırlara sahip olduğunda, örneğin periferik buzlu cam dansitesi (BCD), tümör kenarının tanımlanması çok daha karmaşık bir iş haline gelir.⁴⁷ Segmentasyon manuel, yarı otomatik veya otomatik yöntemlerle yapılabilir. Altın standart yöntem konunun uzmanı tarafından yapılan manuel segmentasyondur, fakat manuel segmentasyon son derece zaman alıcıdır.

2.2.3 Radiomics Özelliklerinin Çıkarılması

Onkoloji alanında *radiomics* özelliklerin dahil edilmesinin avantajı oldukça açıktır: kantitatif özellikler daha iyi tümör karakterizasyonuna izin verebilir ve insan gözü ile tespit edilmesi zor olan tümör biyolojisini yansıtan değerli kalıpları nesnel olarak ortaya çıkarabilir. Segmente edilen volümden çeşitli bilgisayar destekli yazılımlarla *radiomics* özellikleri elde edilir. *Radiomics* özellik çıkarma yöntemleri istatistiksel, filtreleme ve morfolojik özelliklerden oluşan üç kategoriye dayanır.⁴⁸

2.2.4 Radiomics Özelliklerinin Seçimi

Büyük miktarda *radiomics* özellik çıkardıktan sonra, bir sonraki adım bu özelliklerin gerçek klinik değerini yakalamaktır. Çıkarılan özelliklerin gerçek potansiyeli henüz tam belirlenmemesine rağmen, kanser tespiti, tanı, prognoz değerlendirmesi ve hatta tedavi yanıtının izlenmesi ile ilişkili oldukları gösterilmiştir.⁴⁶ Bu adımın amacı onkoloji alanında klinik pratikte en yararlı *radiomics* özellikleri seçmektir.

Morfolojik özellikler, bir tümörün fiziksel özelliklerini tanımlamak için kullanılır. Tümörün şekli ve hacmi hakkında ayrıntılı bilgi sağlar.⁴⁶

Filtreleme yaklaşımlarında temel fikir, orijinal dokulu görüntünün bir çeşit doğrusal veya doğrusal olmayan dönüşüme maruz kalması ve bunu takiben doku bilgisi elde etmek için dönüştürülmüş görüntünün istatistiksel analizinin yapılmasıdır. Çalışmalarda genellikle, kullanılan filtrasyon yöntemleri, spasyal filtreleme yöntemleridir.⁴⁸ *Laplacian Gaussian* filtresi, çevredeki alanlardan gelen kenar özelliklerini geliştiren bir uzaysal filtreleme tekniğidir. Bu teknik, tümör ve çevre doku ve dolayısıyla tümör mikroçevresi arasındaki ilişkiyi yansıtabilen tümör kenar karakterizasyonu ile ilgili kantitatif analiz yapılmasını sağlar.⁴⁶

İstatistiksel yöntemlerle hesaplanan özellikler, birinci düzey istatistiksel (histogram) özellikler ve daha yüksek düzey istatistiksel (doku) özellikler olarak sınıflandırılabilir.⁴⁹

2.2.4.1 Birinci Düzey İstatistiksel (Histogram) Özellikleri

Birinci düzey parametreler görüntüdeki gri seviye dağılımını ölçer ve temeli histogramdır.⁵⁰ Histogram tanımlanan lezyon içindeki piksel değerlerinin aralığını ve frekansını görüntüler. Görüntünün minimum, maksimum, ortalama, standart sapma, enerji,

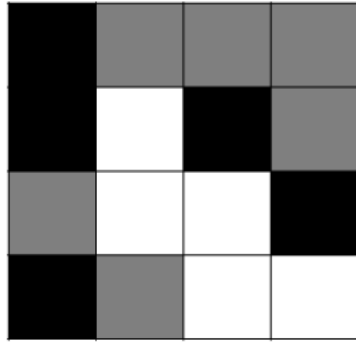
varyans, *entropy* (düzensizlik, rastgelelik), *uniformity* (benzer şekillilik), *kurtosis* (piksel histogramının yassılığı), *skewness* (çarpıklık, asimetri) değerleri gibi gri seviyelerin dağılımı ile ilgili kantitatif parametreleri ölçer. Bu parametrelerden en sık kullanılanları *entropy* ve *uniformity* 'dir. Eğer tüm pikseller aynı gri seviye intensitesinde olursa *uniformity* maksimumdur; homojenliğin ölçüsüdür. Eğer görüntüdeki bir piksel için her bir gri seviye intensitesinde olma ihtimali eşitse *entropy* maksimumdur; heterojenliğin ölçüsüdür. Birinci düzey parametreler piksellerin çevre pikseller ile ilişkisi ve konumu hakkında bilgi içermez.⁹

2.2.4.2 Yüksek Düzey İstatistiksel (Doku) Özellikleri

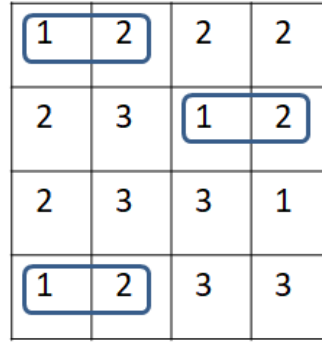
Yüksek düzey istatistiksel özellikler, vokselleri değerlendirirken, çevre vokseller ile ilişkisini de inceler, yani piksel veya vokseller arasındaki istatistiksel ilişkileri açıklar. Yüksek düzey ölçümlerin başlıcaları: *Gray level co-occurrence matrix (GLCM)*, *gray level run length matrix (GLRLM)* ve *neighborhood gray tone difference matrix (NGTDM)* olarak gösterebilir. Bunlardan, *GLRLM* ve *GLCM* ikinci düzey ölçümler olarak da nitelendirilir.⁵⁰

2.2.4.2.1 Gray Level Co-occurrence Matrix (GLCM)

Görüntüdeki voksel veya piksel çiftleri arasındaki ilişkiyi değerlendirir. GLCM görüntüdeki gri düzey kombinasyonunun sayısı, mesafesi ve açısı kullanılarak oluşturulur. GLCM ile küme, korelasyon, kontrast, enerji ve *entropy* özellikleri elde edilebilir. GLCM ölçümleri iki boyutlu görüntülerde 0, 45, 90 ve 135 olmak üzere dört farklı açı boyunca yapılır.



Gri seviye görüntü
a



Numerik gri seviye görüntü
b

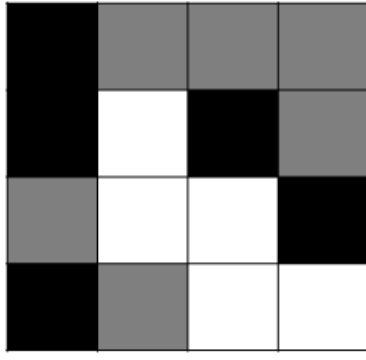
		Komşu		
		1	2	3
Referans	1	0	3	1
	2	0	2	2
	3	2	0	2

Co-occurrence matrix
c

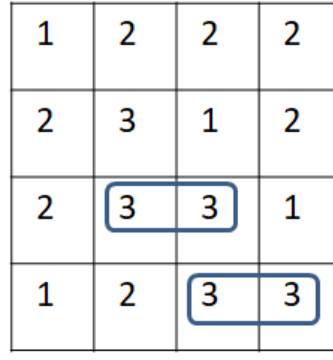
1.Çizim. *Gray level co-occurrence matrix (GLCM)* analizinin şematik çizimi. a) gri seviye görüntü matrisini, b) gri seviyelere karşılık gelen rakamlardan oluşan rakamsal gri seviye görüntü matrisini ve c) soldan sağa horizontal yani 0 derece ile yapılan hesaplama ile elde edilen *co-occurrence* matrisi göstermektedir. Rakamsal görüntü tablosunda soldan sağa 1'den 2'ye geçişler işaretlenmiştir. Görüldüğü gibi 1'den 2'ye geçiş üç keredir. *Co-occurrence* matrisine bakıldığında (dikey sütun referans piksel değerlerini, yatay sütun komşu piksel değerlerini göstermektedir) referans olarak 1 , komşu piksel rakamsal değeri olarak 2 alındığında çember içine alınmış toplam geçiş sayısı görülmektedir.⁵¹

2.2.4.2.2 *Gray Level Run Length Matrix (GLRLM)*

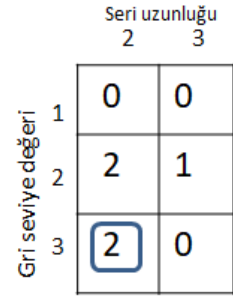
Gri seviyesi aynı olan komşuluklu olarak devam eden piksellerin sayısı üzerinden ölçümler yapar. GLRLM'den *long run emphasis*, *short run emphasis*, *run length non-uniformity*, *gray level non-uniformity* ve *run percentage* gibi özellikler elde edilebilir. Bu ölçümler iki boyutlu görüntülerde 0, 45, 90 ve 135 olmak üzere dört farklı , üç boyutlu görüntülerde ise 13 farklı açı boyunca tekrarlanır.



Gri seviye görüntü
a



Numerik gri seviye görüntü
b

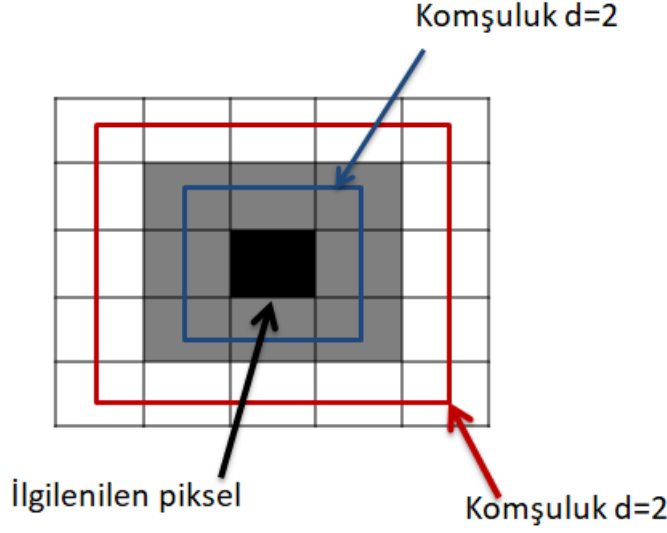


Run length matrix
c

2.Çizim. *Gray level run length matrix (GLRLM)* analizinin şematik çizimi. a) Gri seviye görüntü matrisini, b) gri seviyelere karşılık gelen rakamlardan oluşan rakamsal gri seviye görüntü matrisini ve c) soldan sağa horizontal yani 0 derece ile yapılan hesaplama ile elde edilen *run length* matrisi göstermektedir. Rakamsal görüntü tablosuna bakıldığında; horizontal olarak , soldan sağa 2 adet 3 gri seviye değerinde 2 piksel uzunluğunda seri görülmektedir. *Run length* matrisine bakıldığında buna karşılık gelen çember içine alınmış 2 piksel uzunluğundaki toplam seri sayısı görülmektedir.⁵¹

2.2.4.2.3 Neighborhood Gray Tone Difference Matrix (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. NGTDM'den *busyness*, *complexity* ve *texture strength* gibi özellikler elde edilebilir.

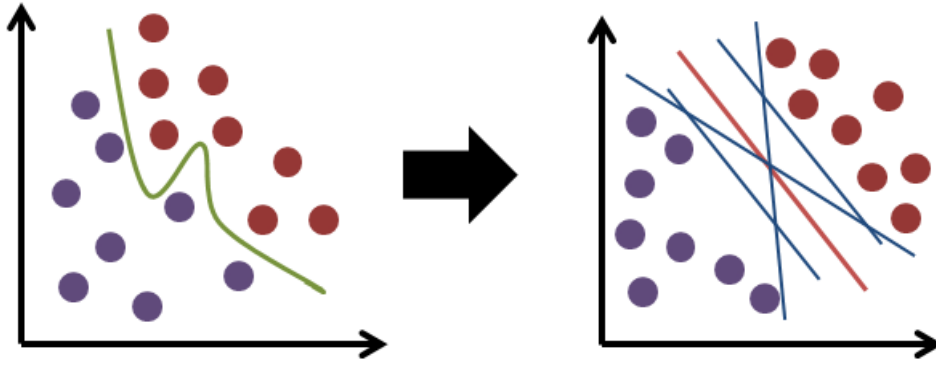


3.Çizim. Yukarıda *neighborhood gray tone difference matrix* ölçümlerinin şematize edilmiş ve sadeleştirilmiş şekli görülmektedir. Ölçümler sırasında ilgilenilen piksel ile kıyaslanacak komşuluk piksel değerlerinin uzaklığı (d) kullanıcı tarafından belirlenebilmektedir.

2. 3 Makine Öğrenmesi

Makine öğrenmesi, yapay zeka uygulamalarının bir alt tipi olup, denetimli ve denetimli olmayan makine öğrenmesi olarak ikiye ayrılır. Denetimli makine öğrenmesinde, algoritma insan etiketli bir veri kümesi üzerinde eğitilerek ardından etiketlenmemiş verilerde sınıflandırma yapar.⁵² En yaygın kullanılan denetimli makine öğrenme (ML) algoritmaları *support vector machines (SVM)*, *logistic regression*, *k-nearest neighborhood (kNN)*, *naive Bayes*, *decision trees*, *random forest* ve *neural network*' dir.

Support vector machines'de (SVM) amaç, veriyi daha yüksek bir boyuta aktararak oluşturacağı en uygun hiperdüzlem yardımıyla iki sınıfı birbirinden ayırmak için en uygun fonksiyonun tahmin edilmesidir. En uygun hiperdüzlem, ilgilenilen durum bir tarafta diğer durumlar bir tarafta olmak üzere, farklı sınıflara ait destek vektörleri arasındaki uzaklığın maksimum olması yoluyla elde edilir. Destek vektörleri ise hiperdüzlemin iki tarafındaki en yakın vektörlerdir (4.Çizim).

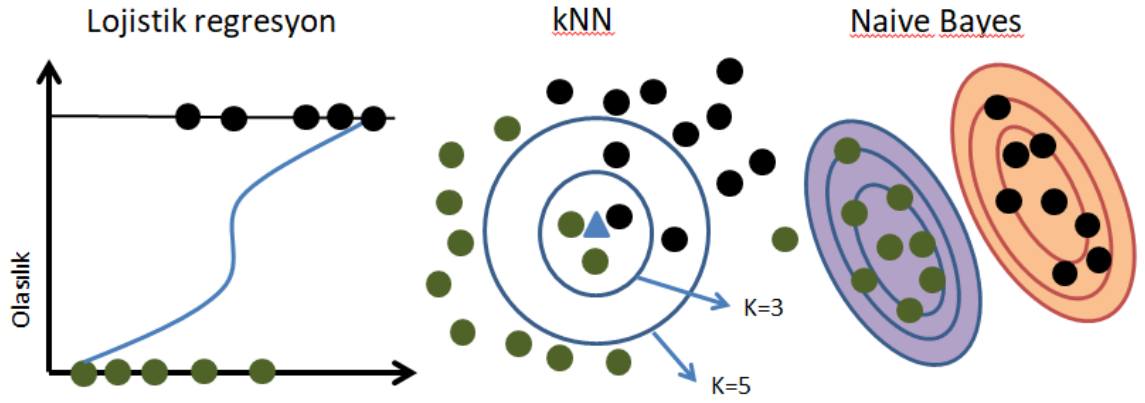


4.Çizim. *SVM* 'nin basitleştirilmiş çizimidir. Algoritma orjinal datayı (soldaki çizim) sınıflara ayıran en uygun düzlem (kırmızı çizgi) ve vektörler (mavi çizgiler) ile farklı bir alana (sağdaki çizim) taşır.

Lojistik regresyon, bir sonucu belirleyen bir veya daha fazla bağımsız değişken bulunan veri kümesini analiz etmek için düzlemde en iyi eğriyi yakalamaya çalışan istatistiksel bir yöntemdir. Sonuç, ikiye bölünmüş bir değişkenle ölçülür. Sadece iki olası sonuç vardır (5.Çizim).

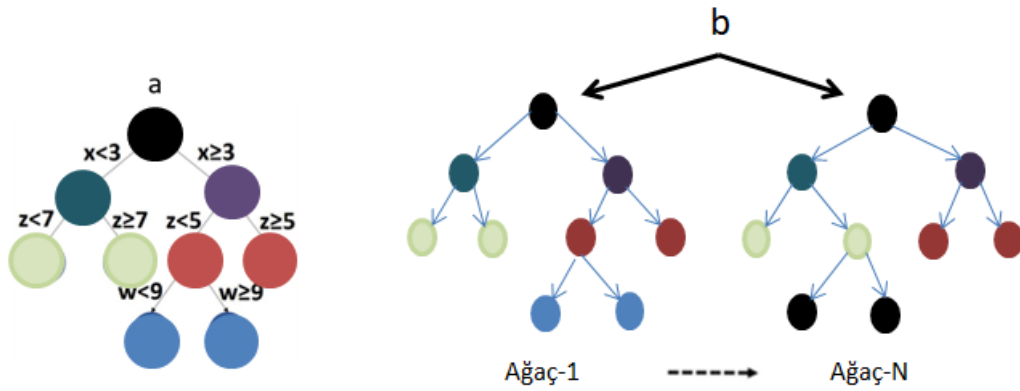
k-nearest neighborhood'de (*kNN*) sınıfı bilinmeyen bir veri, k tane en yakın komşusuna bakılarak komşularının çoğu hangi sınıftaysa o sınıfa dahil edilir (5.Çizim).

Naive Bayes, verileri olasılık ilkeleri ile hesaplayarak sınıflandıran bir sınıflandırma algoritmasıdır. Bir sınıftaki belirli bir özelliğin varlığının başka herhangi bir özelliğin varlığına bağlı olmadığını varsayar (5.Çizim).



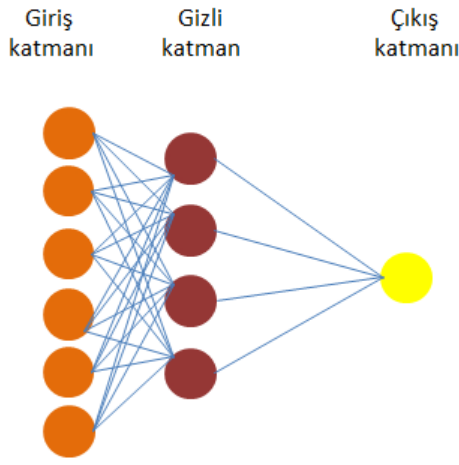
5.Çizim. *Lojistik regresyon*, *kNN* ve *naive Bayes* algoritmalarının basitleştirilmiş çizimi. Siyah ve yeşil daireler farklı grupları temsil etmektedir. *Lojistik regresyon*'da , bir veya daha fazla bağımsız değişkenle elde edilen sonuç belli bir olasılığın üstünyse siyah, altındaysa yeşil grup olarak sınıflandırılır. *kNN*'de en yakın 3 komşu göz önüne alındığında, bilinmeyen nesne (mavi üçgen) yeşil dairelerle temsil edilen sınıfa atanırken, en yakın 5 komşu durumunda siyah daireler sınıfına atanır. *Naive Bayes*, tüm özelliklerin sonuca veya sınıf öngörüsüne eşit katkıda bulunduğunu varsayar. Mavi ve kırmızı çizgiler, farklı sınıflardaki örnekler için farklı olasılık düzeylerini temsil eder.

Neural network algoritmaları, örneklerin sınıflandırılmasında en doğru ve basit karar noktalarını oluşturur ve insanlar için en yorumlanabilir modelleri sağlar. *Decision tree*'de temel alan rastgele orman algoritmaları ise sınıflandırma işlemi sırasında birden fazla karar ağacı kullanarak sınıflandırma değerinin yükseltilmesini hedefler (6.Çizim).



6.Çizim. *Decision trees* (a), *random forest*(b) algoritmalarının basitleştirilmiş çizimi.

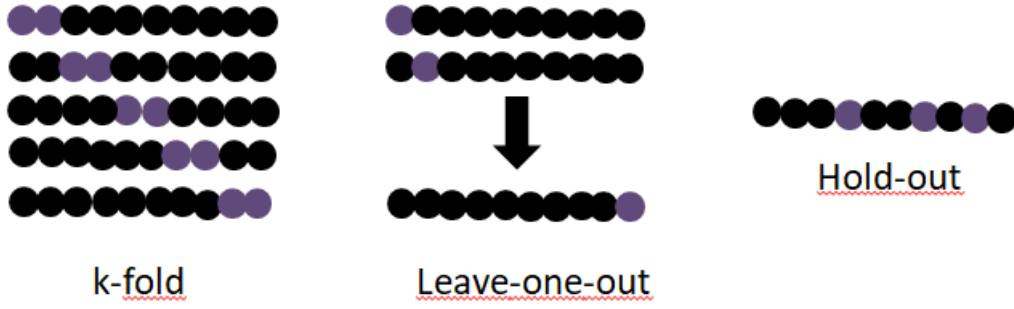
Neural network, girilen verilere göre gizli bir katmanda sınıflandırma için bir fonsiyon üretir ve buna göre çıkış katmanında sonucu verir (7.Çizim).



7.Çizim. *Neural network*'un basitleştirilmiş çizimi.

Segmente edilen görüntüden çıkarılan *radiomics* parametreleri, sınıflandırma için kullanılan verileri oluşturur. *Radiomics* parametre çeşitliliğinin fazla olması ciddi bir problemdir. Parametre sayısı hasta sayısından fazla olduğunda alakasız ve gereksiz özellikler öğrenme algoritmasında hatalara ve karışıklığa neden olur. Bunu önlemek ve öğrenme algoritmasının başarısını arttırmak için özellik azaltma *feature reduction* yöntemleri kullanılmalıdır.⁵³ Özellik azaltma tekrarlanabilirlik analizi, eşdoğrusallık analizi, algoritma tabanlı özellik seçimi ve küme analizi gibi farklı yaklaşımlar kullanılarak yapılabilir. En sık kullanılan algoritma tabanlı özellik seçim yöntemleridir.⁵⁴

Günümüzde *radiomics* sadece bir araştırma alanı olarak kabul edilmektedir. Klinik olarak kullanılabilmesi için, sonuçların bağımsız veri setleri kullanılarak, tercihen farklı bir kurumdan veriler kullanılarak doğrulanması gerekir.⁵⁴ Bu nedenle, makine öğrenme algoritmalarının validasyonu için en değerli yöntem bağımsız eksternal validasyon olarak kabul edilir. Bununla birlikte, küçük ölçekli pilot veya ön çalışmalarda, bu tür bağımsız doğrulama verilerine sahip olmak her zaman mümkün değildir. Bu gibi durumlarda, internal validasyon teknikleri kullanılabilir. Literatürde karşılaşılabilecek en yaygın internal validasyon teknikleri *k-fold cross-validation*, *leave-one-out cross-validation*' ve *holdout* teknikleridir (8.Çizim).⁵⁴



8.Çizim. İnternal validasyon tekniklerinin basitleştirilmiş çizimi. Siyah daireler öğrenme, mor daireler test (validasyon) grubunu göstermektedir. *k-fold cross-validation*'da data seti k sayıda gruba ayrılır ve sırayla her seferinde gruplardan biri test (validasyon) , kalanları öğrenme için kullanılır. *leave-one-out cross-validation*'da data seti toplam sayıya bölünür ve her seferinde sadece bir tanesi test , kalanları öğrenme için kullanılır. *Hold-out* tekniğinde ise tek seferde data setinin 1/3'i test, 2/3'si öğrenme için kullanılır.

Denetimsiz makine öğreniminde algoritmalar, insanlar tarafından bilinmeyen etiketlenmemiş veri kümeleri için gizli kalıpları tanımlar. Derin öğrenme denetimsiz makine öğrenmesinin bir alt tipidir.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1 Etik Kurul Onayı, Aydınlatılmış Onam

Çalışmamız için Kocaeli Üniversitesi girişimsel olmayan klinik araştırmalar komitesinden KÜ GOKAEK-2020/4.22 2020/85 proje numaralı, 12/03/2020 tarihli etik kurul onayı alınmıştır. Çalışmada kullanılan kontrastlı toraks BT görüntüleri başhekimlik onayıyla hastanemizin PACS (Picture Archiving Communicating Systems) iş istasyonundan retrospektif tarama ile elde edilmiştir. Hastalara rutin BT tetkikleri öncesinde yazılı bilgilendirme formu verilmektedir.

3.2 Hasta Toplanması

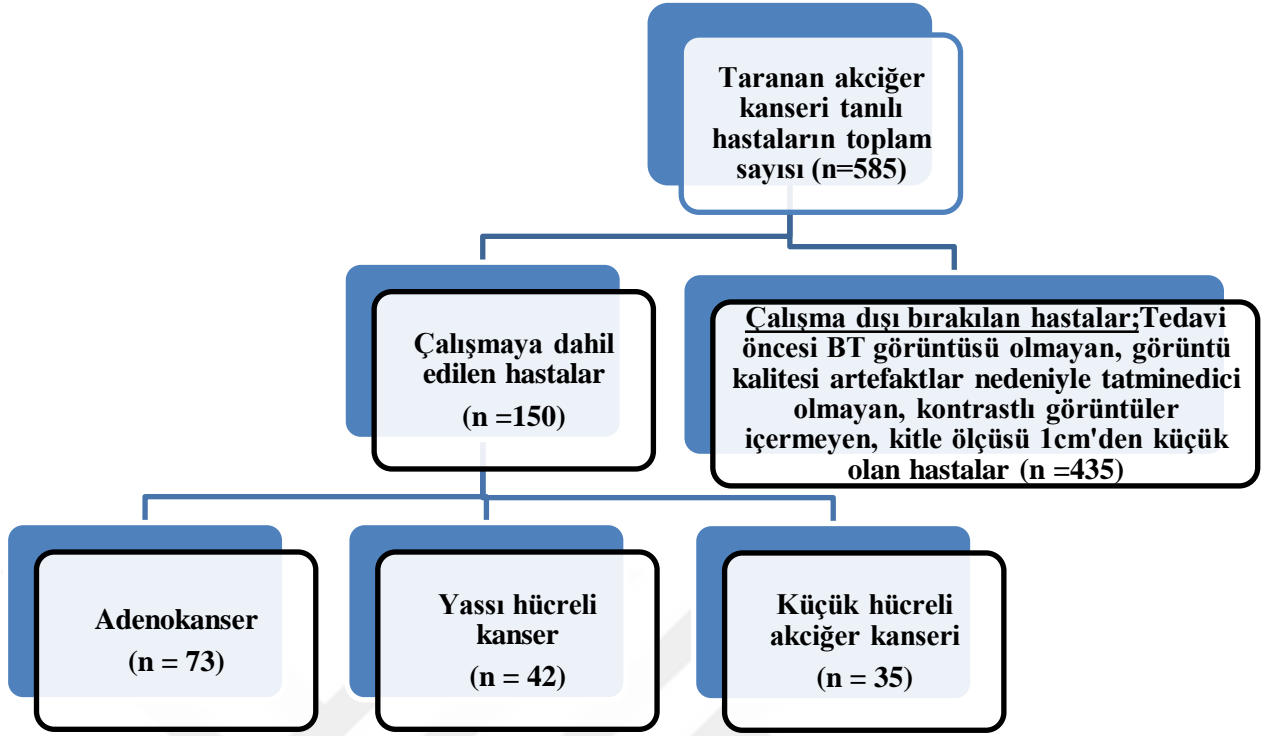
Çalışmamızda 2010-2020 yılları arasında hastanemizin patoloji bölümünde akciğer kanseri tanısı alan hastaların kontrastlı toraks BT görüntüleri retrospektif olarak taranmıştır.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- a) 18 yaş üstü olmak
- b) Patolojik tanısı ve alt tiplemesi olan akciğer kanseri vakaları
- c) Tedavi öncesi kontrastlı toraks BT görüntüsü olması
- d) Görüntülemenin biyopsi öncesi veya biyopsiden 15 gün sonra yapılmış olması

Çalışmadan dışlanma kriterleri:

- a) Patolojik tanı ve alt tiplemesi olmayan vakalar
- b) Tedavi öncesi kontrastlı BT görüntüsü olmaması
- c) Görüntü kalitesinin artefaktlar nedeniyle uygunsuz olması
- d) Lezyon solid kesiminin çapının 1 cm'nin altında olması
- e) Lezyonun çevre atelektaziden ayırımının yapılamaması
- f) Lezyonun çoğunun nekrotik dansitede olması



9. Çizim. Çalışmamızda olan hasta seçim protokolünü özetlemektedir.

3.3 BT Görüntüleme Tekniği

Bilgisayarlı tomografi (BT) görüntüleri merkezimizdeki 64 kesitli (*Toshiba Aquilion Medical Systems, Japan*) ve 16 kesitli (*Toshiba Alexion Medical Systems, Japan*) BT cihazları ile elde edilmiştir. 64 kesitli BT cihazında görüntüleme kullanılan parametreler: *pitch* 0.8-1.5, rotatör zamanı 0.5 sn, tüp voltajı 120 kV, tüp akımı 50-220 mAs (otomatik ekspozur kontrolü ile) ve kesit kalınlığı 1-5 mm. Onaltı kesitli BT incelemede kullanılan parametreler: *pitch* 0.6-1.7, rotatör zamanı 0.75 sn, tüp voltajı 120 kV, tüp akımı 50-300 mAs (otomatik ekspozur kontrolü ile) ve kesit kalınlığı 1-5 mm. İyotlu kontrast madde (*Omnipaque 350; GE Healthcare, Milwaukee, WI*) pompa enjektörü ile 2.5-3.0 ml/sn hızında ve 1ml/kg dozunda uygulanmıştır.

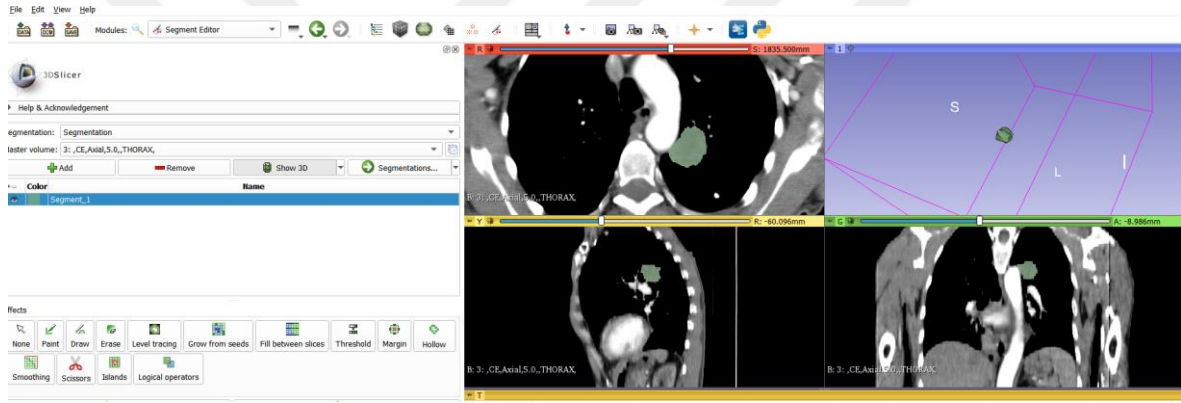
3.4 Segmentasyon ve *Radiomics* Özelliklerinin Çıkarılması

Tedavi öncesi kontrastlı toraks BT görüntüleri DICOM (*Digital Imaging and Communications in Medicine*) formatıyla 3D Slicer 4.10.1 (www.slicer.org) programına hastaların kimlik belgeleri gizlenerek ve klinikleri sansürlenerek yüklendi. Yüklenen

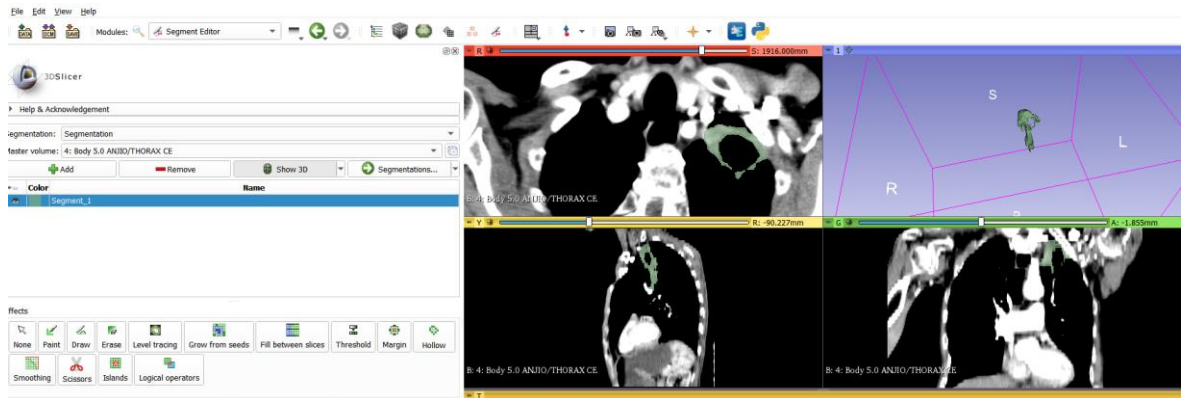
görüntülerden *Laplacian Recursive Gaussian Image Filter* filtresi kullanılarak ince ve kaba (sırasıyla sigma 2 ve 5) filtrasyon görüntüleri elde edildi.

Segmentasyon işlemi tek radyoloji asistanı (M.A) tarafından manuel olarak yapıldı. Segmentasyon işlemi mediasten penceresinde, kalın kesitli (5 mm) aksiyel görüntüler üzerinden vasküler yapılar, kalsifikasyon ve hava dansitesi içermeyecek şekilde tümör kesimi bütün hacmiyle segmente edildi (10, 11, 12. çizim).

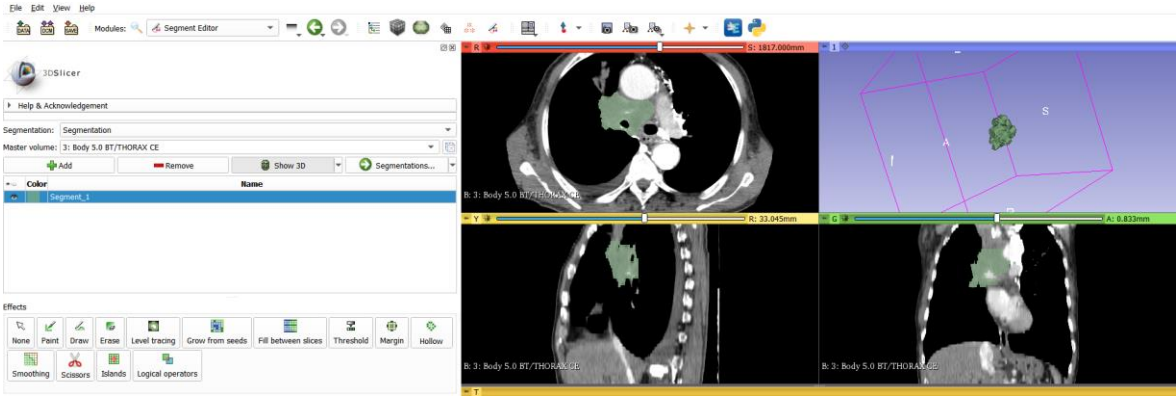
Segmente edilen volümlerden aynı programın '*Radiomics*' eklentisi ile 14 adet şekil tabanlı semantik özellik, 18 adet birinci düzey (histogram), 70 adet ikinci düzey (*GLCM*, *GLRLM*, *GLSZM*, *GLDM*) ve 5 adet yüksek düzey (*NGTDM*) *texture* özellikleri olmak üzere toplam 107 adet *radiomics* parametresi elde edildi (13. çizim).



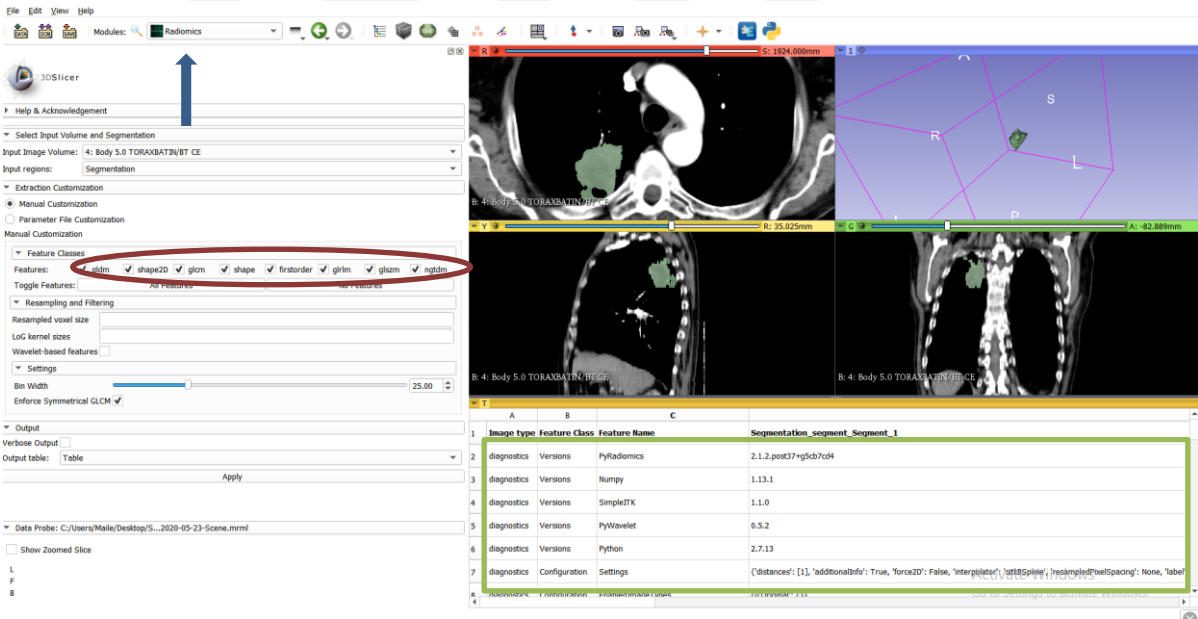
10. Çizim. Adenokanser (AK) tanılı hastanın aksiyel planda kontrastlı BT görüntüsünde tümör kesiminin bütün hacmiyle segmentasyonu.



11. Çizim. Yassı hücreli kanser (YHK) tanılı hastanın aksiyel planda kontrastlı BT görüntüsünde hava dansitesini içermeyecek şekilde tümör kesiminin bütün hacmiyle segmentasyonu.



12. Çizim. Küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) tanılı hastanın aksiyel kontrastlı BT görüntüsünde vasküler yapıları içermeyecek şekilde tümör kesiminin bütün hacmiyle segmentasyonu.



13. Çizim. Segmente edilen volümden 3D Slicer programının 'radiomics' eklentisi (mavi ok) ile radiomics özelliklerinin (kırmızı elips ve yeşil dikdörtgen) çıkarılması.

3.5 Makine Öğrenmesinin Uygulanması

Denetimli makine öğrenme algoritmaları ile sınıflandırma için *Orange data mining* programı versiyon 3.24 (<https://orange.biolab.si/>) kullanıldı.

Filtresiz, ince ve kaba filtre kullanılarak kontrastlı BT görüntülerden elde edilen radiomics özellikleri ayrı ayrı kullanılarak *SVM*, *lojistik regresyon*, *kNN*, *naive Bayes*,

random forest, *decision trees* ve *neural network* algoritmaları ile sınıflandırma yapıldı. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) ve KHAK hasta grubunu ayırmak için ikili sınıflama ve ayrıca AK, YHK ve KHAK hasta grubunu ayırmak için üçlü sınıflama yapıldı.

Özellik azaltma yöntemi olarak algoritma tabanlı *Fast Correlation Based Filter* (FCBF) metodu kullanılarak iki grubu ayırmada en önemli 2 ve 4 özellik seçilerek ayrı ayrı sınıflandırma yapıldı. İnternal validasyon tekniği olarak *stratified 10-fold cross-validation* kullanıldı.

ML algoritmalarının sınıflandırma performansının değerlendirilmesi ve karşılaştırılmasında *receiver operating characteristic* (ROC) analizi, *area under the curve* (AUC), sınıflandırma doğruluğu, sensitivite ve spesifisite değerleri ile yapıldı.

3.6 İstatistiksel Analiz

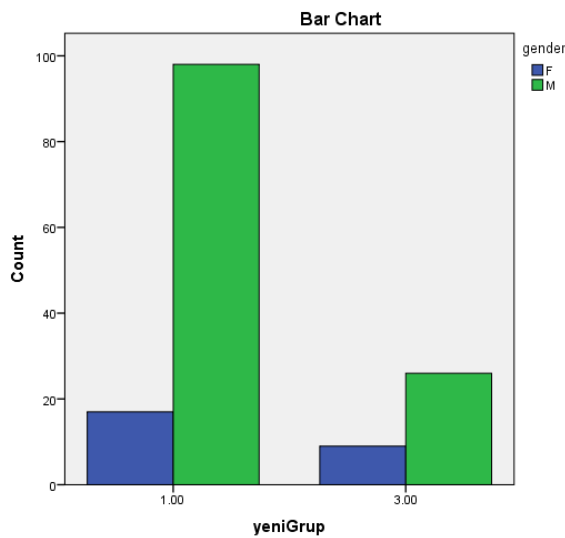
İstatistiksel değerlendirme, *IBM SPSS 20.0* (*SPSS Inc., Chicago, IL, USA*) paket programı ile yapıldı. Normal dağılıma uyan nümerik değişkenler ortalama +/- standart sapma (SD), normal dağılıma uymayanlar medyan (25.-75. persentil) değerleri ile kategorik değişkenler ise frekans (yüzde) ile ifade edildi. Normal dağılıma uygunluk *Shapiro Wilk* Testi ile değerlendirildi. İkili grupların karşılaştırılmasında normal dağılıma uyan nicel değişkenlerin karşılaştırılmasında *student t* test, normal dağılıma uymayanların karşılaştırılmasında *Mann Whitney U* testi kullanıldı. Kategorik değişkenler ise ki-kare testi ile değerlendirildi. Üçlü grupların karşılaştırılmasında normal dağılıma uyan nicel değişkenlerin karşılaştırılmasında *ANOVA* testi, normal dağılıma uymayanların karşılaştırılmasında *Kruskal Wallis* testi kullanıldı. Çalışmadaki tüm istatistiksel analizlerde p değeri 0,05'in altındaki sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İki grup ve üç grup arasında anlamlı çıkan değişkenler için, *receiver operating characteristic* (ROC) analizi yapılarak AUC, sensitivite ve spesifisite hesaplandı.

4. BULGULAR

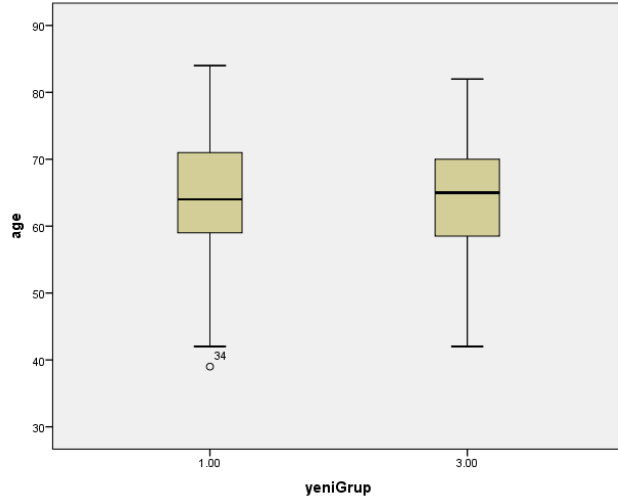
Çalışmaya 39-84 yaş aralığında 26 kadın, 124 erkek hasta olmak üzere toplam 150 hasta dahil edildi. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) ile KHAK hasta grupları karşılaştırıldığında gruplar arasında yaş ($p=0.664$) ve cinsiyet ($p=0.200$) açısından anlamlı fark bulunmadı. Ancak AK, YHK ve KHAK hasta gruplarını karşılaştırıldığında gruplar arasından yaş açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.745$). Cinsiyet açısından karşılaştırmada YHK hasta grubunda kadın oranı diğer iki gruba göre düşük bulundu ($p=0.032$). Hastaların demografik özellikleri 8, 9. çizelgeler ve 14, 15, 16, 17. çizimlerde özetlenmiştir.

8.Çizelge. KHDAK ve KHAK hasta gruplarının demografik özellikleri.

	KHDAK (n=115)	KHAK (n=35)	p değeri
Yaş (Ortalama \pm SD)	64.8 \pm 9.05	63.9 \pm 9.90	0.064
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	17/98	9/26	0.200



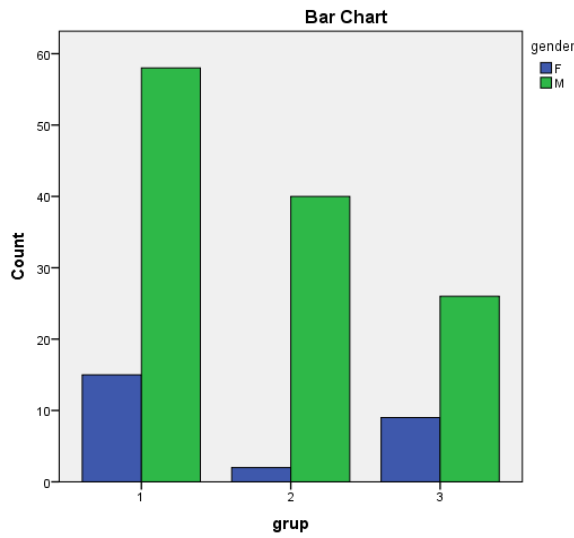
14. Çizim. KHDAK ve KHAK hasta gruplarının cinsiyet oranlarının bar grafiği



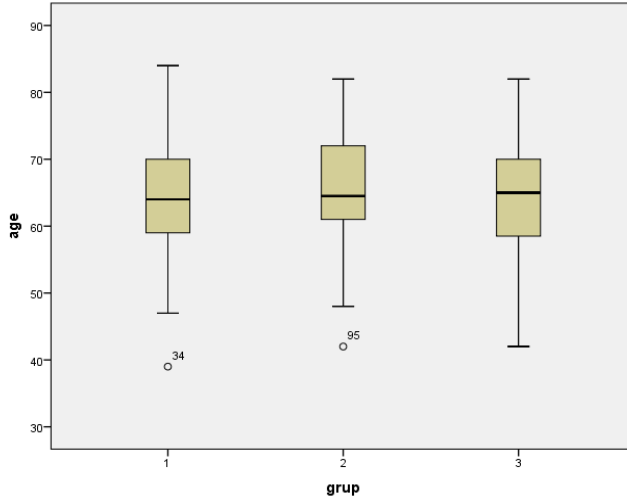
15. Çizim. KHDAK ve KHAK hasta gruplarının yaş değerlerinin kutu grafiği

9. Çizelge. AK, YHK ve KHAK hasta gruplarının demografik özellikleri.

	AK (n=73)	YHK (n=42)	KHAK (n=35)	p değeri
Yaş (Ortalama±SD)	64.4 ± 8.89	65.5 ± 9.39	63.9± 9.90	0.745
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	15/58	2/40	9/26	<0.032



16. Çizim. AK, YHK ve KHAK hasta gruplarının cinsiyet oranlarının bar grafiği



17. Çizim. AK, YHK ve KHAK hasta gruplarının yaş değerlerinin kutu grafiği

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) ve KHAK hasta gruplarının karşılaştırılmasında, filtresiz, ince ve kaba filtreli görüntülerden elde edilen tüm *radiomics* özelliklerinden FCBF ile seçilen 2-4 özellik kullanılarak yapılan ML algoritmalarının sınıflandırma performansı, tüm özellikler kullanılarak yapılan sınıflandırmadan daha yüksek bulundu. Filtresiz, ince ve kaba filtreli görüntülerden elde edilen tüm *radiomics* özellikleri kullanılarak yapılan sınıflandırmada ML algoritmalarının AUC, sınıflandırma doğruluğu, sensitivite ve spesifisite değerleri 10,13 ve 16. çizelgelerde gösterilmiştir.

Filtresiz görüntülerden elde edilen tüm *radiomics* özelliklerinden FCBF ile seçilen 4 özellik (*total energy*, *sphericity*, *maximum*, *minimum*) kullanılarak yapılan sınıflandırmada performansı en yüksek algoritma *naive Bayes* algoritmasıydı. AUC 0.883, doğruluğu % 82, KHDAK'i saptamada sensitivitesi %88, spesifisitesi % 63 bulundu. FCBF ile seçilen 4 özellik kullanılarak yapılan sınıflandırmada ML algoritmalarının AUC, sınıflandırma doğruluğu, sensitivite ve spesifisite değerleri 11. çizelgede, ROC eğrileri 18. Çizimde gösterilmiştir. Seçilen *radiomics* özelliklerinden histogram özelliği olan *total energy* ve *maksimum* KHAK hasta grubunda anlamlı derecede yüksek bulundu (sırasıyla p değeri 0.001 ve 0.003). Seçilen özelliklerin tanımı ve p değerleri 12. çizelgede gösterilmiştir.

10. Çizelge. Filtresiz görüntülerden elde edilen tüm *radiomics* özellikleri kullanılarak yapılan ikili sınıflandırmada (KHDAK ve KHAK) ML algoritmalarının AUC, sınıflandırma doğruluğu, sensitivite ve spesifisite değerleri

ML Algoritması Grup	AUC	Sınıflandırma Doğruluğu (%)	Sensitivite (%)	Spesifite (%)
kNN				
KHDAK	0.691	78	90	37
KHAK	0.691	78	37	90
Tree				
KHDAK	0.597	67	76	37
KHAK	0.597	67	37	76
SVM				
KHDAK	0.806	82	97	31
KHAK	0.806	82	31	97
Random Forest				
KHDAK	0.779	79	91	40
KHAK	0.779	79	40	91
Neural Network				
KHDAK	0.831	83	91	54
KHAK	0.831	83	54	91
Naive Bayes				
KHDAK	0.807	69	67	74
KHAK	0.810	69	74	67
Logistic Regression				
KHDAK	0.784	82	92	49
KHAK	0.784	82	49	92

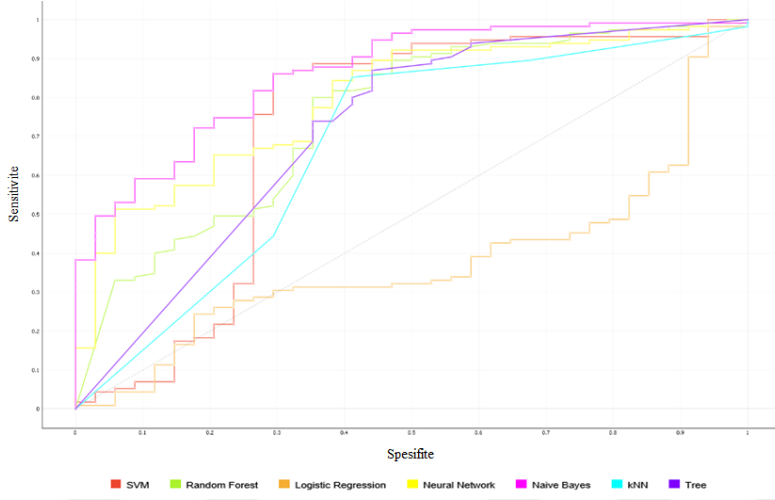
Sınıflamada tüm özellikler kullanılmıştır

11.Çizelge. Filtresiz görüntülerden elde edilen *radiomics* özelliklerinden FCBF ile seçilen 4 özellik kullanılarak yapılan ikili sınıflandırmada (KHDAK ve KHAK) ML algoritmalarının AUC, sınıflandırma doğruluğu, sensitivite ve spesifite değerleri

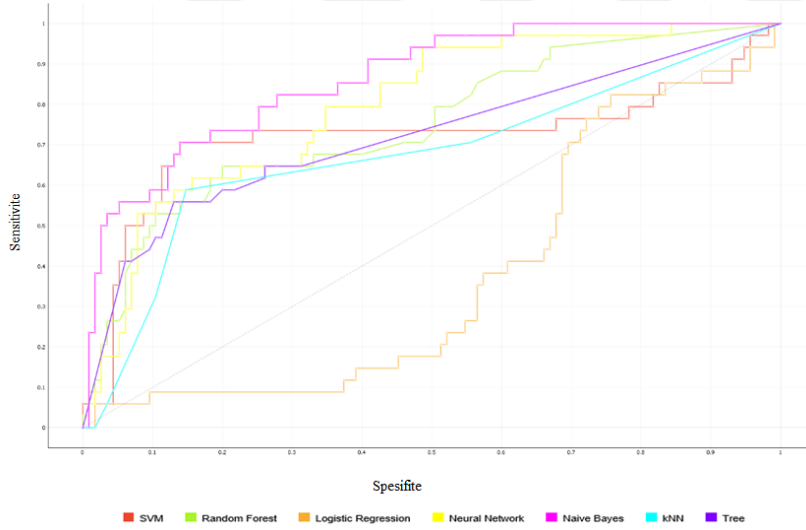
ML Algoritması Grup	AUC	Sınıflandırma Doğruluğu (%)	Sensitivite (%)	Spesifite (%)
kNN				
KHDAK	0.674	77	90	34
KHAK	0.674	77	34	90
Tree				
KHDAK	0.702	79	86	54
KHAK	0.702	79	54	86
SVM				
KHDAK	0.761	82	96	37
KHAK	0.761	82	37	96
Random Forest				
KHDAK	0.767	81	90	51
KHAK	0.767	81	51	90
Neural Network				
KHDAK	0.808	79	93	34
KHAK	0.808	79	34	93
Naive Bayes				
KHDAK	0.883	82	88	63
KHAK	0.883	82	63	88
Logistic Regression				
KHDAK	0.317	71	90	9
KHAK	0.317	71	9	90

Sınıflamada FCBF ile seçilen 4 özellik kullanılmıştır

a)



b)



18.Çizim. Filtresiz görüntülerden elde edilen *radiomics* özelliklerinden FCBF ile seçilen 4 özellik kullanılarak yapılan sınıflandırmada ML algoritmalarının a) KHDAC ve b) KHAK saptamasında ROC eğrileri

12.Çizelge. Filtresiz görüntülerden elde edilen tüm *radiomics* özelliklerinden FCBF ile seçilen 4 özellik, tanımı ve p değerleri.

Radiomics Özelliği	Tanımı	KHDAK	KHAK	p
FO Total energy	Vokselin kübik mm'deki hacmine göre ölçeklenen enerji özelliğinin değeridir	57162768 (15737309-124402572)	300666826 (90334955-411072683)	0.001
Sh Sphericity	Küreselliğin ölçüsüdür	0,585 (0,499-0,634)	0.467 (0,426-0,545)	0.073
FO Maximum	Görüntüdeki maksimum gri seviye değeridir	105 (100-116)	110 (105-129)	0.003
FO Minimum	Görüntüdeki minimum gri seviye değeridir	-54.00 (-63.00- -50.00)	-49.00 (-64.00- -45.00)	0.339

Normal dağılım göstermeyen özelliklerdir; medyan (25.-75. persentil) olarak ifade edilmiştir

İnce filtreli görüntülerden elde edilen tüm *radiomics* özelliklerinden FCBF ile seçilen 2 özellik (*size zone non uniformity*, *elongation*) kullanılarak yapılan sınıflandırmada performansı en yüksek algoritma *naive Bayes* algoritmasıydı. AUC değeri 0.840, doğruluğu % 80, KHDAK'i saptamada sensitivitesi %91, spesifitesi % 43 bulundu. FCBF ile seçilen 2 özellik kullanılarak yapılan sınıflandırmada ML algoritmalarının AUC, sınıflandırma doğruluğu, sensitivite ve spesifisite değerleri 14. çizelgede, ROC eğrileri 19. çizimde gösterilmiştir. Seçilen *radiomics* özelliklerinden yüksek düzey *texture* özelliklerinden *size zone non uniformity* KHAK hasta grubunda anlamlı olarak yüksek, şekil tabanlı özellik olan *elongation* ise düşük bulunmuştur (sırasıyla p değeri 0.001 ve 0.026). Seçilen özelliklerin tanımı ve p değerleri 15.Çizelgede gösterilmiştir.

13.Çizelge. İnce filtreli görüntülerden elde edilen tüm *radiomics* özellikleri kullanılarak yapılan ikili sınıflandırmada (KHDAK ve KHAK) ML algoritmalarının AUC, sınıflandırma doğruluğu, sensitivite ve spesifisite değerleri

ML Algoritması Grup	AUC	Sınıflandırma Doğruluğu (%)	Sensitivite (%)	Spesifite (%)
kNN				
KHDAK	0.645	78	90	37
KHAK	0.645	78	37	90
Tree				
KHDAK	0.670	78	87	49
KHAK	0.670	78	49	87
SVM				
KHDAK	0.768	82	99	26
KHAK	0.768	82	26	99
Random Forest				
KHDAK	0.725	79	91	40
KHAK	0.725	79	40	91
Neural Network				
KHDAK	0.717	80	90	49
KHAK	0.717	80	49	90
Naive Bayes				
KHDAK	0.792	69	63	69
KHAK	0.790	69	69	63
Logistic Regression				
KHDAK	0.590	79	95	29
KHAK	0.590	79	29	95

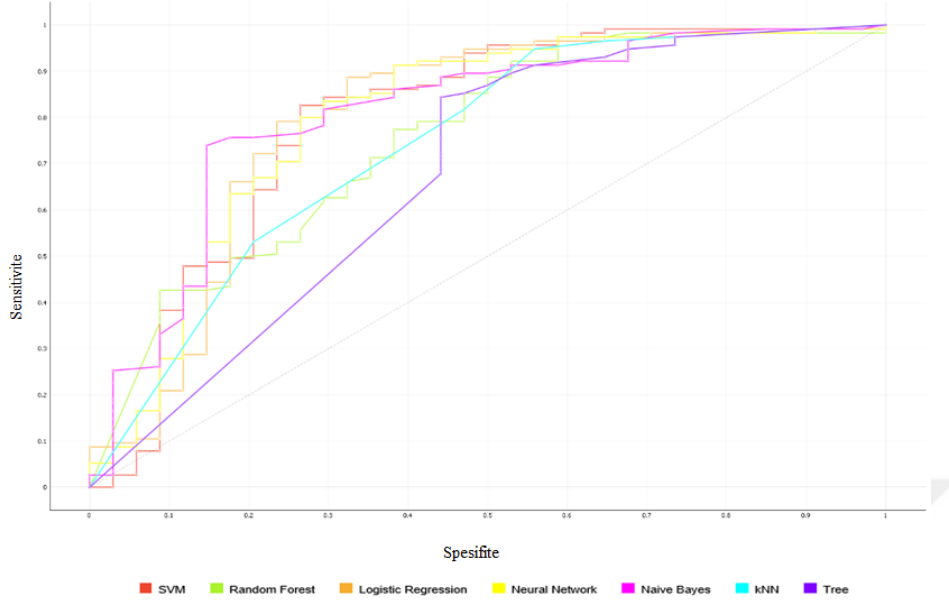
Sınıflamada tüm özellikler kullanılmıştır

14.Çizelge. İnce filtreli görüntülerden elde edilen *radiomics* özelliklerinden FCBF ile seçilen 2 özellik kullanılarak yapılan ikili sınıflandırmada (KHDAK ve KHAK) ML algoritmalarının AUC, sınıflandırma doğruluğu, sensitivite ve spesifisite değerleri

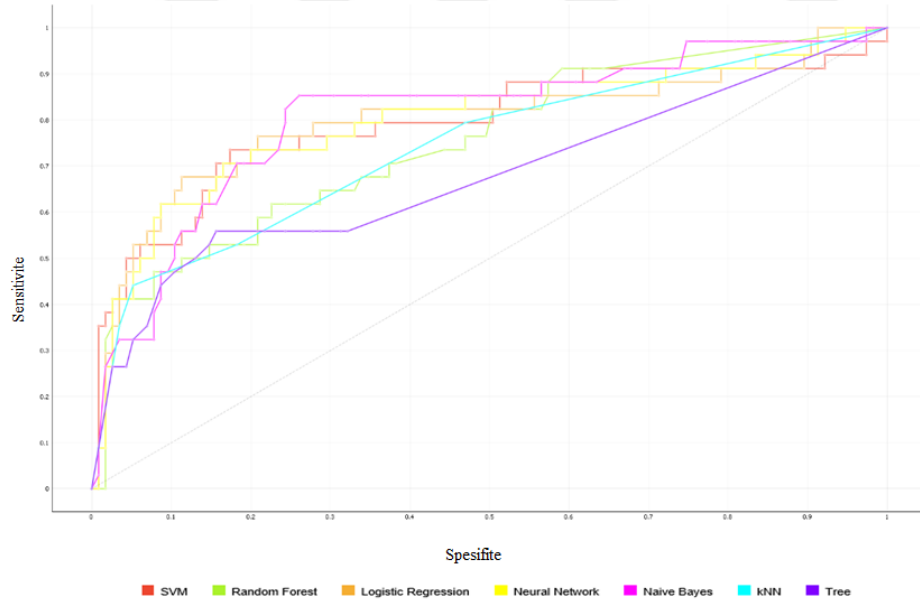
ML Algoritması Grup	AUC	Sınıflandırma Doğruluğu (%)	Sensitivite (%)	Spesifite (%)
kNN				
KHDAK	0.750	83	95	43
KHAK	0.750	83	43	95
Tree				
KHDAK	0.683	79	87	51
1 KHAK	0.683	79	51	87
SVM				
KHDAK	0.804	84	98	37
KHAK	0.804	84	37	98
Random Forest				
KHDAK	0.758	79	89	49
KHAK	0.758	79	49	89
Neural Network				
KHDAK	0.818	83	97	40
KHAK	0.818	83	40	97
Naive Bayes				
KHDAK	0.840	80	91	43
KHAK	0.840	80	43	91
Logistic Regression				
KHDAK	0.832	77	98	8
KHAK	0.832	77	8	98

Sınıflamada FCBF ile seçilen 2 özellik kullanılmıştır

a)



b)



19. Çizim. İnce filtreli görüntülerden elde edilen *radiomics* özelliklerinden FCBF ile seçilen 2 özellik kullanılarak yapılan sınıflandırmada ML algoritmalarının a) KHDAK ve b) KHAK saptamasında ROC eğrileri

15. Çizelge. İnce filtreli görüntülerden elde edilen tüm *radiomics* özelliklerinden FCBF ile seçilen 2 özellik, tanımı ve p değerleri.

Radiomics Özelliği	Tanımı	KHDAK	KHAK	p
GLSZM Size Zone Non Uniformity	Görüntüdeki boyut bölgesi hacimlerinin değişkenliğini ölçer ve düşük değer boyut bölgesi hacimlerinin daha homojen olduğunu gösterir	4,902 (2,538-8,538)	15,22 (6,69-26,80)	<0.0001
*Sh Elongation	İşlemsel nedenlerle dolayı, bu özellik gerçek elongasyonun tersi olarak tanımlanır. Düşük değerler daha elonge şekli gösterir.	0,756 ± 0,135	0,695±0,158	0.026

*Normal dağılım gösteren özellikleri göstermektedir; ortalama ± SD olarak ifade edilmiştir. Diğer özellikler normal dağılım göstermeyen özelliklerdir. medyan (25.-75. persentil) olarak ifade edilmiştir

Kaba filtreli görüntülerden elde edilen tüm *radiomics* özelliklerinden, FCBF ile seçilen 4 özelliği (*major axis length, range, surface area, maximum 2D diameter row*) kullanarak yapılan sınıflandırmada performansı en yüksek algoritma yine *neural network* algoritmasıydı. AUC değeri 0.830, doğruluğu % 83, KHDAK'ı saptamada sensitivitesi %93, spesifisitesi % 51 bulundu. FCBF ile seçilen 4 özellik kullanılarak yapılan sınıflandırmada ML algoritmalarının AUC, sınıflandırma doğruluğu, sensitivite ve spesifisite değerleri 17. çizelgede, ROC eğrileri 20. çizimde gösterilmiştir. Seçilen 4 *radiomics* özelliği KHAK hasta grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu (p 0.001). Seçilen özelliklerin tanımı ve p değerleri 18. çizelgede gösterilmiştir.

16. Çizelge. Kaba filtreli görüntülerden elde edilen tüm *radiomics* özellikleri kullanılarak yapılan ikili sınıflandırmada (KHDAK ve KHAK) ML algoritmalarının AUC, sınıflandırma doğruluğu, sensitivite ve spesifisite değerleri

ML Algoritması Grup	AUC	Sınıflandırma Doğruluğu (%)	Sensitivite (%)	Spesifite (%)
kNN				
KHDAK	0.698	73	86	31
KHAK	0.698	73	31	86
Tree				
KHDAK	0.614	71	79	43
KHAK	0.614	71	43	79
SVM				
KHDAK	0.789	82	96	37
KHAK	0.789	82	37	96
Random Forest				
KHDAK	0.726	80	91	43
KHAK	0.726	80	43	91
Neural Network				
KHDAK	0.771	81	90	51
KHAK	0.771	81	51	90
Naive Bayes				
KHDAK	0.782	67	66	71
KHAK	0.766	67	71	66
Logistic Regression				
KHDAK	0.681	77	91	29
KHAK	0.681	77	29	91

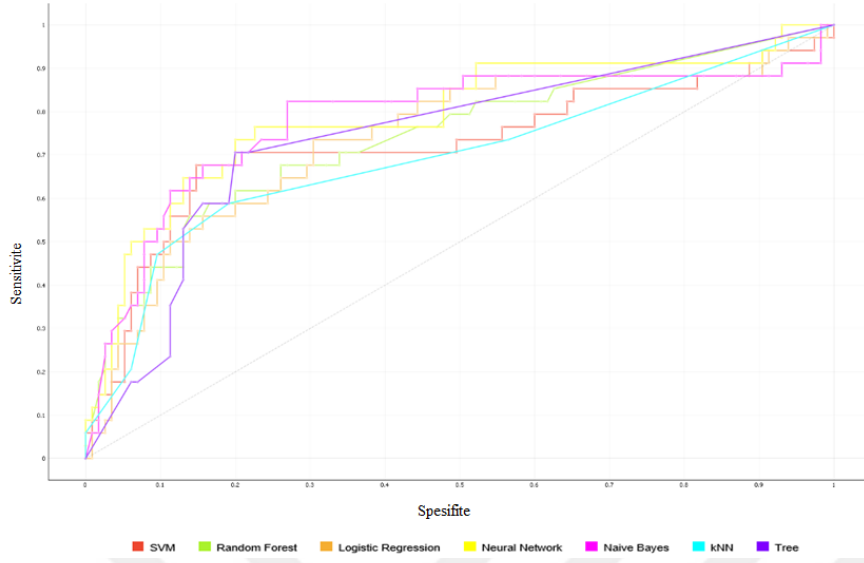
Sınıflamada tüm özellikler kullanılmıştır

17.Çizelge. Kaba filtreli görüntülerden elde edilen *radiomics* özelliklerinden FCBF ile seçilen 4 özellik kullanılarak yapılan ikili sınıflandırmada (KHDAK ve KHAK) ML algoritmalarının AUC, sınıflandırma doğruluğu, sensitivite ve spesifisite değerleri

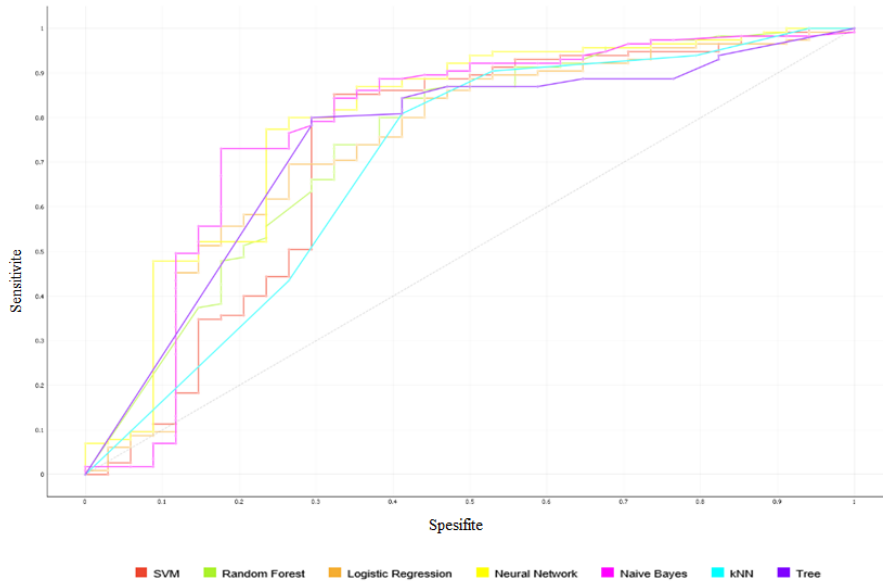
ML Algoritması Grup	AUC	Sınıflandırma Doğruluğu (%)	Sensitivite (%)	Spesifite (%)
kNN				
KHDAK	0.714	81	90	49
KHAK	0.714	81	49	90
Tree				
KHDAK	0.750	79	87	54
KHAK	0.750	79	54	87
SVM				
KHDAK	0.765	81	94	40
KHAK	0.765	81	40	94
Random Forest				
KHDAK	0.764	79	87	54
KHAK	0.764	79	54	87
Neural Network				
KHDAK	0.830	83	93	51
KHAK	0.830	83	51	93
Naive Bayes				
KHDAK	0.817	81	67	69
KHAK	0.817	81	69	67
Logistic Regression				
KHDAK	0.764	80	96	29
KHAK	0.764	80	29	96

Sınıflamada FCBF ile seçilen 4 özellik kullanılmıştır

a)



b)



20.Çizim. Kaba filtreli görüntülerden elde edilen *radiomics* özelliklerinden FCBF ile seçilen 4 özellik kullanılarak yapılan sınıflandırmada *ML* algoritmalarının a) KHDAK ve b) KHAK saptamasında ROC eğrileri

18.Çizelge. Kaba filtreli görüntülerden elde edilen tüm *radiomics* özelliklerinden FCBF ile seçilen 4 özellik, tanımı ve p değerleri.

Radiomics Özelliği	Tanımı	KHDAK	KHAK	p
Sh Major Axis Length	Görüntünün en geniş eksen uzunluğunun verisidir	45.00 (32.45-58.87)	75.00(54.15-95.99)	0.001
FO Range	Görüntüdeki gri değerler aralığını gösterir	19.00 (17.48-21.97)	22.00 (19.41-25.88)	0.001
Sh Surface Area	Yüzey alanını gösterir	7339 (3397-11557)	19904 (10121-33016)	0.001
Sh Maximum 2D Diameter Row	Sagittal planda sütun dilimlerinde tümör yüzeyi ile köşe ağları arası en geniş ikili oklid mesafesi olarak tanımlanır	50.00 (37.39-65.83)	87.00 (61.94-105.65)	0.001

Normal dağılım göstermeyen özelliklerdir; medyan (25.-75. persentil) olarak ifade edilmiştir

Filtresiz, ince ve kaba filtreli görüntülerden elde edilen tüm *radiomics* özelliklerinden FCBF ile seçilen 2-4 özellik kullanılarak yapılan ikili sınıflamada ML algoritmalarından en iyi performansı filtersiz görüntülerde *naive Bayes* algoritması göstermekteydi (AUC 0.883). Veriler 19. ve 20. çizelgelerde özetlenmiştir.

19. Çizelge. Filtresiz, ince ve kaba filtreli görüntülerden elde edilen tüm *radiomics* özelliklerinden *FCBF* ile seçilen 2-4 özellik kullanılarak yapılan ikili sınıflandırmada (KHDAK ve KHAK) *naive Bayes* algoritmasının performansı

	AUC	CA	Sensitifite	Spesifisite
Filtresiz				
KHDAK	0.883	82	88	63
KHAK	0.883	82	63	88
İnce filtre				
KHDAK	0.840	80	91	43
KHAK	0.840	80	43	91
Kaba filtre				
KHDAK	0.817	81	67	69
KHAK	0.817	81	69	67

20.Çizelge. Filtresiz, ince ve kaba filtreli görüntülerden elde edilen tüm *radiomics* özelliklerinden *FCBF* ile seçilen 2-4 özellik kullanılarak yapılan ikili sınıflandırmada (KHDAK ve KHAK) *neural network* algoritmasının performansı

	AUC	CA	Sensitifite	Spesifisite
Filtresiz				
KHDAK	0.808	79	93	34
KHAK	0.808	79	34	93
İnce filtre				
KHDAK	0.818	83	97	40
KHAK	0.818	83	40	97
Kaba filtre				
KHDAK	0.830	83	93	51
KHAK	0.830	83	51	93

Çalışmamızda aynı zamanda AK, YHK ve KHAK hasta grupları ile üçlü sınıflandırma yapıldı. İkili sınıflamada olduğu gibi filtresiz, ince ve kaba filtreli görüntülerden elde edilen tüm *radiomics* özelliklerinden *FCBF* ile seçilen 2-4 özellik kullanılarak yapılan ML algoritmalarının sınıflandırma performansı tüm özellikler kullanılarak yapılan sınıflandırmadan daha yüksek bulundu. Filtresiz, ince ve kaba filtreli görüntülerden elde edilen tüm *radiomics* özellikleri kullanılarak yapılan sınıflandırmada ML algoritmalarının AUC, sınıflandırma doğruluğu, sensitivite ve spesifisite değerleri 21,24 ve 27. çizelgelerde gösterilmiştir. Filtresiz görüntülerden elde edilen tüm *radiomics* özelliklerinden *FCBF* ile seçilen 4 özellik (*major axis length*, *maximum*, *minimum*, *total energy*) kullanılarak yapılan sınıflandırmada performansı en yüksek algoritma *naive Bayes* algoritmasıydı. Adenokanser (AK), YHK ve KHAK AUC değerleri sırasıyla 0.761, 0.692 ve 0.858 bulundu (22. çizelge). Seçilen *radiomics* özelliklerinden histogram özelliği olan *total energy*, *maksimum* ve şekil tabanlı *major axis length* KHAK hasta grubunda diğer gruplara kıyasla anlamlı olarak yüksek bulundu (p değerleri sırasıyla 0.001, 0.013 ve 0.001). Seçilen özelliklerin tanımı ve p değerleri 23. çizelgede gösterilmiştir.

21. Çizelge. Üçlü sınıflamada (AK, YHK ve KHAK) filtresiz görüntülerden elde edilen tüm *radiomics* özellikleri kullanılarak yapılan sınıflandırmada ML algoritmalarının AUC, sınıflandırma doğruluğu, sensitivite ve spesifisite değerleri

ML Algoritması Grup	AUC	Sınıflandırma Doğruluğu (%)	Sensitivite (%)	Spesifite (%)
kNN				
AK	0.528	51	68	34
YHK	0.576	60	12	79
KHAK	0.0.732	77	31	91
Tree				
AK	0.705	65	75	56
YHK	0.634	69	33	82
KHAK	0.695	79	46	90
SVM				
AK	0.705	65	75	56
YHK	0.634	69	33	82
KHAK	0.695	79	46	90
Random Forest				
AK	0.677	61	68	53
YHK	0.511	58	9	77
KHAK	0.759	76	49	84
Neural Network				
AK	0.687	63	66	61
YHK	0.685	69	40	81
KHAK	0.810	81	57	88
Naive Bayes				
AK	0.698	64	40	87
YHK	0.649	62	60	63
KHAK	0.813	77	66	80
Logistic Regression				
AK	0.595	55	73	38
YHK	0.585	64	12	84
KHAK	0.790	83	51	92

Sınıflamada tüm özellikler kullanılmıştır

22. Çizelge. Üçlü sınıflamada (AK, YHK ve KHAK) filtresiz görüntülerden elde edilen *radiomics* özelliklerinden FCBF ile seçilen 4 özellik kullanılarak yapılan sınıflandırmada ML algoritmalarının AUC, sınıflandırma doğruluğu, sensitivite ve spesifite değerleri

ML Algoritması Grup	AUC	Sınıflandırma Doğruluğu (%)	Sensitivite (%)	Spesifite (%)
kNN				
AK	0.528	51	68	34
YHK	0.576	60	12	79
KHAK	0.732	77	31	91
Tree				
AK	0.641	63	60	66
YHK	0.662	66	38	77
KHAK	0.706	73	49	81
SVM				
AK	0.704	65	73	57
YHK	0.703	72	40	84
KHAK	0.795	82	54	90
Random Forest				
AK	0.656	62	66	58
YHK	0.614	69	48	77
KHAK	0.783	80	43	91
Neural Network				
AK	0.693	65	67	62
YHK	0.730	71	43	81
KHAK	0.799	81	57	88
Naive Bayes				
AK	0.761	67	66	68
YHK	0.692	69	43	80
KHAK	0.858	81	63	87
Logistic Regression				
AK	0.333	50	15	83
YHK	0.554	72	56	100
KHAK	0.791	33	86	17

Sınıflamada FCBF ile seçilen 4 özellik kullanılmıştır

23. Çizelge. Filtresiz görüntülerden elde edilen tüm *radiomics* özelliklerinden FCBF ile seçilen 4 özellik, tanımı ve p değerleri.

Radiomics Özelliği	Tanımı	AK	YHK	KHAK	p
Sh Major Axis Length	Görüntünün en geniş eksen uzunluğunun verisidir	42.77 (28.35-54.38)	48.55 (35.99-59.90)	74.78 (54.15-95.99)	0.001
FO Total energy	Vokselin kübik mm'deki hacmine göre ölçeklenen Enerji özelliğinin değeridir	52863019 (12895892-131863359)	61444280 (28094313-122972934)	300666826 (90334955-411072683)	0.001
FO Maximum	Görüntüdeki maksimum gri seviye değeridir	104 (100-118)	105 (101-115)	110 (105-129)	0.013
FO Minimum	Görüntüdeki minimum gri seviye değeridir	-53.00 (-60.50- -46.50)	-54.00 (-65.00- -50.00)	-49.00 (-64.00- -45.00)	0.114

Normal dağılım göstermeyen özelliklerdir; medyan (25.-75. persentil) olarak ifade edilmiştir

İnce filtrelili görüntülerden elde edilen tüm *radiomics* özelliklerinden FCBF ile seçilen 2 özellik (*size zone non uniformity*, *elongation*) kullanılarak yapılan sınıflandırmada performansı en yüksek algoritma *neural network* algoritmasıydı. Adenokanser (AK), YHK ve KHAK AUC değerleri sırasıyla 0.704, 0.655 ve 0.821 bulundu (25. çizelge). Seçilen *radiomics* özelliklerinden yüksek düzey *texture* özelliklerinden *size zone non uniformity* KHAK hasta grubunda anlamlı olarak yüksek, şekil tabanlı özellik olan *elongation* ise düşük bulundu (p değerleri sırasıyla 0.001 ve 0.023). Seçilen özelliklerin tanımı ve p değerleri 26. çizelgede gösterilmiştir.

24. Çizelge. Üçlü sınıflamada (AK, YHK ve KHAK) ince filtreli görüntülerden elde edilen tüm *radiomics* özellikleri kullanılarak yapılan sınıflandırmada ML algoritmalarının AUC, sınıflandırma doğruluğu, sensitivite ve spesifisite değerleri

ML Algoritması Grup	AUC	Sınıflandırma Doğruluğu (%)	Sensitivite (%)	Spesifite (%)
kNN				
AK	0.529	57	75	40
YHK	0.490	64	14	83
KHAK	0.680	76	34	89
Tree				
AK	0.616	62	66	58
YHK	0.521	63	24	79
KHAK	0.674	76	51	83
SVM				
AK	0.655	59	89	31
YHK	0.465	70	48	95
KHAK	0.795	81	46	92
Random Forest				
AK	0.639	58	67	49
YHK	0.545	65	24	81
KHAK	0.718	73	37	84
Neural Network				
AK	0.651	63	64	62
YHK	0.666	68	43	78
KHAK	0.799	78	49	87
Naive Bayes				
AK	0.611	57	36	78
YHK	0.537	63	38	72
KHAK	0.778	68	69	68
Logistic Regression				
AK	0.463	49	84	17
YHK	0.529	69		95
KHAK	0.579	77	29	91

Sınıflamada tüm özellikler kullanılmıştır

25. Çizelge Üçlü sınıflamada (AK, YHK ve KHAK) ince filtreli görüntülerden elde edilen tüm *radiomics* özelliklerinden FCBF ile seçilen 2 özellik kullanılarak yapılan sınıflandırmada ML algoritmalarının AUC, sınıflandırma doğruluğu, sensitivite ve spesifisite değerleri

ML Algoritması Grup	AUC	Sınıflandırma Doğruluğu (%)	Sensitivite (%)	Spesifite (%)
kNN				
AK	0.624	55	67	44
YHK	0.559	63	26	77
KHAK	0.745	82	43	94
Tree				
AK	0.608	55	58	53
YHK	0.601	63	31	75
KHAK	0.727	75	43	85
SVM				
AK	0.707	66	86	47
YHK	0.531	69	17	90
KHAK	0.816	81	49	90
Random Forest				
AK	0.634	63	67	58
YHK	0.594	65	31	79
KHAK	0.782	79	51	87
Neural Network				
AK	0.704	66	84	49
YHK	0.655	69	14	90
KHAK	0.821	83	60	90
Naive Bayes				
AK	0.699	64	74	55
YHK	0.634	68	19	87
KHAK	0.816	77	57	83
Logistic Regression				
AK	0.661	53	96	12
YHK	0.560	72		100
KHAK	0.820	79	23	97

Sınıflamada FCBF ile 2 özellik kullanılmıştır

26. Çizelge. İnce filtreli görüntülerden elde edilen tüm *radiomics* özelliklerinden *FCBF* ile seçilen 2 özellik, tanımı ve p değerleri.

Radiomics Özelliği	Tanımı	AK	YHK	KHAK	p
GLSZM Size Zone Non Uniformity	Görüntüdeki boyut bölgesi hacimlerinin değişkenliğini ölçer ve düşük değer boyut bölgesi hacimlerinin daha homojen olduğunu gösterir	4.375 (2.122-6.693)	6.074 (3.295-10.857)	15.22 (6.69-26.80)	0.001
*Sh Elongation	İşlemsel nedenlerle dolayı, bu özellik gerçek elongasyonun tersi olarak tanımlanır. Düşük değerler daha elonge şekli gösterir.	0.772±0,131	0.728±0,140	0.695±0.158	0.023

*Normal dağılım gösteren özellikleri göstermektedir; ortalama \pm SD olarak ifade edilmiştir. Diğer özellikler normal dağılım göstermeyen özelliklerdir. medyan (25.-75. persentil) olarak ifade edilmiştir

Kaba filtreli görüntülerden elde edilen tüm *radiomics* özelliklerinden *FCBF* ile seçilen 4 özellik (*major axis length, range, run length non uniformity*) kullanılarak yapılan sınıflandırmada performansı en yüksek algoritma *naive Bayes* algoritmasıydı (28. çizelge). Adenokanser (AK), YHK ve KHAK AUC değerleri sırasıyla 0.662, 0.652 ve 0.824 bulundu. Seçilen *radiomics* özellikleri hepsi KHAK hasta grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu (p değerleri 0.001). Seçilen özelliklerin tanımı ve p değerleri 29. çizelgede gösterilmiştir.

27. Çizelge. Üçlü sınıflamada (AK, YHK ve KHAK) kaba filtreli görüntülerden elde edilen tüm *radiomics* özellikleri kullanılarak yapılan sınıflandırmada ML algoritmalarının AUC, sınıflandırma doğruluğu, sensitivite ve spesifisite değerleri

ML Algoritması Grup	AUC	Sınıflandırma Doğruluğu (%)	Sensitivite (%)	Spesifite (%)
kNN				
AK	0.553	53	52	44
YHK	0.471	61	19	78
KHAK	0.659	73	34	85
Tree				
AK	0.649	59	53	65
YHK	0.586	66	43	75
KHAK	0.731	75	51	82
SVM				
AK	0.586	56	89	25
YHK	0.527	69	2	94
KHAK	0.790	81	37	94
Random Forest				
AK	0.601	59	67	51
YHK	0.508	63	21	79
KHAK	0.704	77	46	87
Neural Network				
AK	0.605	49	52	45
YHK	0.556	60	17	77
KHAK	0.742	77	54	83
Naive Bayes				
AK	0.643	59	41	77
YHK	0.589	63	40	71
KHAK	0.776	71	66	73
Logistic Regression				
AK	0.564	54	75	34
YHK	0.522	67	7	90
KHAK	0.686	75	40	86

Sınıflamada tüm özellikler kullanılmıştır

28. Çizelge. Üçlü sınıflamada (AK, YHK ve KHAK) kaba filtreli görüntülerden elde edilen tüm *radiomics* özelliklerinden FCBF ile seçilen 4 özellik kullanılarak yapılan sınıflandırmada ML algoritmalarının AUC, sınıflandırma doğruluğu, sensitivite ve spesifisite değerleri

ML Algoritması Grup	AUC	Sınıflandırma Doğruluğu (%)	Sensitivite (%)	Spesifite (%)
kNN				
AK	0.602	50	66	35
YHK	0.572	60	7	81
KHAK	0.768	79	46	90
Tree				
AK	0.610	60	59	61
YHK	0.520	63	36	74
KHAK	0.719	78	51	86
SVM				
AK	0.723	61	85	39
YHK	0.493	69	5	94
KHAK	0.822	79	51	88
Random Forest				
AK	0.624	54	52	56
YHK	0.493	69	48	94
KHAK	0.822	79	51	88
Neural Network				
AK	0.695	62	82	43
YHK	0.596	70	14	92
KHAK	0.807	79	49	88
Naive Bayes				
AK	0.662	66	59	73
YHK	0.652	70	45	80
KHAK	0.824	76	63	80
Logistic Regression				
AK	0.582	56	85	29
YHK	0.506	72		100
KHAK	0.750	79	51	87

Sınıflamada FCBF ile 4 özellik kullanılmıştır

29. Çizelge. Kaba filtreli görüntülerden elde edilen tüm *radiomics* özelliklerinden FCBF ile seçilen 4 özellik, tanımı ve p değerleri

Radiomics Özelliği	Tanımı	AK	YHK	KHAK	p
Sh Major Axis Length	Görüntünün en geniş eksen uzunluğunun verisidir	43.00(28.35-54.98)	49.00 (36.00-59.90)	75.00 (54.15-95.99)	0.001
FO Range	Görüntüdeki gri değerler aralığını gösterir	20.00 (17.46-21.28)	20.00 (17.38-23.50)	22.00 (19.41-25.88)	0.001
GLRLM Run Length Non Uniformity	Tekrar uzunlukların benzerliğini ölçer. Değerin düşük olması tekrar uzunluklarının benzerliğinin fazla olması anlamına gelir	264 (161-642)	377 (226-510)	1028 (462-2054)	0.001
Sh Surface Area	Yüzey alanını gösterir	6656 (2649-11523)	8659 (4195-11654)	19903 (10120-33016)	0.001

Normal dağılım göstermeyen özelliklerdir; medyan (25.-75. persentil) olarak ifade edilmiştir

Filtresiz, ince ve kaba filtreli görüntülerden elde edilen tüm *radiomics* özelliklerinden FCBF ile seçilen 2-4 özellik kullanılarak yapılan üçlü sınıflamada ML algoritmalarından en iyi performansı filtersiz görüntülerde *naive Bayes* algortiması göstermekteydi (AUC 0.858). Veriler 30 ve 31. çizelgelerde özetlenmiştir.

30. Çizelge. Filtresiz, ince ve kaba filtreli görüntülerden elde edilen tüm *radiomics* özelliklerinden FCBF ile seçilen 2-4 özellik kullanılarak yapılan üçlü sınıflamada (AK, YHK ve KHAK) *naive Bayes* algoritmasının performansı.

	AUC	CA	Sensitifite	Spesifisite
Filtresiz	0.858	81	63	87
İnce filtre	0.816	77	57	83
Kaba filtre	0.824	76	63	80

31. Çizelge. Filtresiz, ince ve kaba filtreli görüntülerden elde edilen tüm *radiomics* özelliklerinden FCBF ile seçilen 2-4 özellik kullanılarak yapılan üçlü sınıflamada (AK, YHK ve KHAK) *neural network* algoritmasının performansı.

	AUC	CA	Sensitifite	Spesifisite
Filtresiz	0.799	81	57	88
İnce filtre	0.821	83	60	90
Kaba filtre	0.807	79	49	88

5.TARTIŞMA

Çalışmamızda kontrastlı BT görüntülerinden elde edilen *radiomics* özellikleri kullanılarak yapılan makine öğrenmesi algoritmalarının akciğer kanserlerinin sınıflandırılmasında etkinliğini araştırdık. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) ile KHAK hasta grupları karşılaştırılarak yapılan ikili sınıflamada ve AK, YHK ve KHAK hasta gruplarını karşılaştıran üçlü sınıflamada ML algoritmalarından en iyi performansı filtresiz görüntülerden elde edilen *radiomics* özelliklerinin kullanıldığı sınıflandırma ile *naive Bayes* algoritması gösterdi (ikili sınıflamada AUC 0.883, üçlü sınıflamada KHAK hasta grubunu diğer gruplardan ayırmada AUC 0.858).

Son birkaç yıldır *ML* algoritmaları gibi yapay zekâ uygulamalarının doku analizi parametrelerini kullanarak akciğer kanserlerinin sınıflandırılmasında etkinliğinin giderek arttığı çalışmalar yayımlanmaktadır. Literatürde çalışmamıza benzer makine öğrenmesi algoritmaları ile akciğer kanser tiplerini sınıflandırmasına ait birçok çalışma bulunmaktadır. Çalışmamız *radiomics* özellikleri kullanılarak 7 *ML* algoritmalarının AK, YHK ve KHAK tiplerini aynı zamanda karşılaştıran üçlü sınıflandırmasında etkinliğini araştıran ilk çalışmadır.

Son yıllarda, akciğer kanseri tedavisinde immünoterapi ve hedefe yönelik tedaviler kullanılmaktadır. Akciğer kanserinin doğru sınıflandırılması, hedefe yönelik tedavi ve klinik yönetimde önemlidir. Prognoz, nüks ve sağkalım oranları ile akciğer kanserinin histolojik alt tipi arasında anlamlı bir ilişki vardır.⁵

Literatürde BT'nin morfolojik bulgularına dayanarak, akciğer kanserinin 3 histolojik alt tipinin ayırt edilebildiği gösterilmiştir. Ancak klinik uygulamalarda, BT bulgularının görsel değerlendirmesine dayanarak akciğer kanseri histolojik alt tiplerinin kantitatif farklılaşmasını gerçekleştirmek çok zordur. Bununla birlikte, klinik pratikte BT morfolojik bulgularının görsel değerlendirilmesi radyologun bilgisine ve analitik becerilerine büyük ölçüde bağlıdır.⁸

Ayrıca, BT eşliğinde iğne biyopsisi histolojik sınıflandırma için önemli bir yöntem olmasına rağmen, invaziv olması, tümörün tümünün değerlendirilememesi ve bazen yeterli doku örneği alınamaması bu yöntemi sınırlandıran en önemli nedenlerdir.⁵⁵

Günümüzde, akciğer kanser tiplerini ayırt etmek için çeşitli biyobelirteçler vardır. Bu biyobelirteçlerle ilgili sorun akciğer kanser alt tiplerini doğru bir şekilde tanımlamak için spesifisite ve sensitifitelerinin yeterli olmaması, invaziv ve maliyetli olmasıdır.

Radiomics analizi, akciğer tümörlerinin tanı ve tedavisinde standart olarak çekilen BT görüntüleri kullanarak yapılabilen, noninvaziv, tümörün tamamının değerlendirilmesine olanak sağlayan, ek maliyet gerektirmeyen bir yöntemdir. Akciğer kanser tiplerinin bu yöntemle erken belirlenmesi seçilecek tedavinin yanı sıra prognoz, nüks ve sağkalımın belirlenmesinde de önemlidir.

Lining E. ve ark.⁸ 97 KHAK, 88 AK ve 93 YHK içeren toplam 278 akciğer kanseri hastasında yaptıkları çalışmada, kontrastsız BT görüntülerinden elde edilen *radiomics* özellikleri kullanılarak SVM ile yapılan makine öğrenmesinde KHDAK ve KHAK, AK ve KHAK, YHK ve KHAK ve AK ve YHK hasta gruplarını ayırmada sırasıyla 0.741, 0,822, 0,665 ve 0.655 *AUC* bildirmişlerdir. Çalışmamızda KHDAK ve KHAK hasta gruplarını karşılaştıran ikili sınıflamada SMV algortiması ile yapılan sınıflamada en iyi performansı filtresiz görüntülerden elde edilen tüm *radiomics* özelliklerinin kullanıldığı sınıflama göstermiş olup (*AUC* 0.808) daha yüksek bulunmuştur. Ancak çalışmamızda filtresiz görüntülerden elde edilen *radiomics* özelliklerinin kullanıldığı sınıflandırma ile *naive Bayes* algortiması daha iyi performans göstermiş olup *AUC* 0.883 bulundu. Ayrıca çalışmamızda AK, YHK ve KHAK hasta gruplarını karşılaştıran üçlü sınıflamada en iyi performansı yine filtresiz görüntülerden elde edilen *radiomics* özelliklerinin kullanıldığı sınıflandırma ile *naive Bayes* algortiması göstermiş olup KHAK hasta grubunu diğer gruplardan ayırma performansı daha iyi bulundu (*AUC* 0.858). Lining E. ve ark.⁵ ayrıca 3 fazlı kontrastlı BT görüntülerden elde edilen *radiomics* özellikleri kullanılarak *naive Bayes*, *logistic regresyon* ve *random forest ML* algoritmaları ile KHAK ve AK, KHAK ve YHK, AK ve YHK hasta gruplarını karşılaştıran bir çalışma yapmışlardır (*AUC* değerleri sırasıyla 0.850-0.857, 0.619-0.664 ve 0.801-0.864). Çalışmada hangi ML algoritmasının iyi performans gösterdiği bildirilmemiştir. Küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) ve YHK hasta gruplarının sınıflandırma performansı düşük bulunmuştur. Çalışmamızda bahsedilen çalışmadan farklı olarak AK, YHK ve KHAK hasta gruplarını karşılaştıran üçlü sınıflama yapılmıştır ve filtresiz görüntülerden elde edilen *radiomics* özelliklerinin kullanıldığı sınıflandırma ile *naive Bayes* algortiması en iyi performansı göstermiş olup KHAK hasta

grubunu diğer gruplardan ayırma performansı daha iyi bulunmuştur (*AUC* 0.858). Bahsedilen çalışmada 3, mevcut çalışmada ise 7 *ML* algoritması kullanılmıştır.

Wu ve ark.⁵⁶ 350 KHDAK hastasının tedavi öncesi BT görüntülerine dayanarak segmente tümörden 440 radyomik özellik çıkarmışlardır. 53 radyomik özelliğin tümör histolojisi ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. YHK ve AK hasta gruplarının sınıflandırmasında 3 *ML* algoritması içerisinde en yüksek performansı *naive Bayes* algoritmasının gösterdiği bulunmuştur (*AUC* 0.72). Seung Hyun Hyun ve ark.⁵⁷ YHK ve AK hasta gruplarını karşılaştırmak için PET BT görüntülerinden elde edilen *radiomics* özelliklerini kullanarak 5 *ML* algoritması ile sınıflandırmaya yapmışlar. En iyi performansı *lojistik regresyon* algoritması göstermiştir (*AUC* 0.859). Bununla birlikte, her iki çalışmada KHAK hasta grubu çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışmamızda ise 7 *ML* algoritması içerisinde *naive Bayes* performansı en iyi algoritma olduğu gösterilmiştir. Tüm çalışmalarda kullanılan *radiomics* özelliklerinin birbirinden farklı olması, özellik azalması için farklı yöntemler kullanılması, farklı validasyon teknikleri kullanılması sonuçlardaki farklılığın muhtemelen nedenidir.

Çalışmamızın bazı kısıtlamaları mevcuttur. Birincisi, çalışmamız retrospektif olduğundan taranan hastaların BT görüntüleri iki ayrı BT cihazı ile yapılmıştır. Değerlendirilecek hasta görüntülerinin benzer protokoller ve kesit kalınlıklarıyla elde edilmiş olması doku analizinin optimizasyonu konusunda önemli bir noktadır. İkinci kısıtlama hasta sayımızın tüm alt sınıflar göz önüne alındığında az olması olabilir. Diğer bir kısıtlama kontrastsız BT görüntülerinin kullanılmamış olması, ayrıca kontrastlı görüntülerin arteriyel veya venoz faz ayırımı yapılmaksızın çalışmaya dahil edilmiş olmasıdır. Dördüncü kısıtlama, çalışmamızda sadece BT görüntüleri kullanılmıştır. PET görüntüleme yönteminin kullanılması sınıflandırma performansını artırabilir. PET tümörün fonksiyonel bilgisini sunabilir ve radyolojik özellikler için yararlı bir tamamlayıcı olabilir. Beşinci kısıtlama, BT görüntülerden yapılan segmentasyonun tek kişi tarafından yapılması ve interoperatör variabilite değerlendirilememesidir. Altıncı kısıtlama, makine öğrenme algoritmalarının performansını değerlendirmede internal validasyon tekniği olarak *10-fold cross-validation* kullanılmasıdır, ayrı bir validasyon grubu kullanılan *hold-out* tekniğine göre daha az idealdir. Yinede, sınırlı sayıda örnek olduğunda, ayrı bir doğrulama veri kümesi kullanmak, veri boyutunu aşırı derecede sınırlandırarak, sınıflandırıcı performansında büyük bir değişime yol açacağından bu teknik tercih edilmiştir. Literatürde

de aynı tekniği kullanan çalışmalar mevcuttur. Ayrıca, ML algortimalarının eksternal bağımsız bir validasyon kohortunda test edilmemesi de önemi bir kısıtlılıktır.

Gelecek çalışmalarda, segmentasyon aşamasının birden fazla kişi tarafından yapılması, tekranabilirliği yüksek olan özelliklerin çalışmaya dahil edilmesi, 1 cm'nin altında olan küçük lezyonlar çalışmaya dahil edilmesi önerilir. Ayrıca görüntülemede tek cihaz ile multifazik kontrastlı BT görüntülerinin kullanarak prospektif, çok merkezli ve hasta sayısının çok olduğu çalışmalar yapılabilir.



6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) ile KHAK hasta grupları karşılaştırılarak yapılan ikili sınıflamada ve AK, YHK ve KHAK hasta gruplarını karşılaştıran üçlü sınıflamada ML algoritmalarından en iyi performansı filtresiz görüntülerden elde edilen *radiomics* özelliklerinin kullanıldığı sınıflandırma ile *naive Bayes* algoritması göstermektedir.

Sonuç olarak, *radiomics* özellikleri akciğer kanseri histolojisinin sınıflandırılmasında güçlü öngörme gücüne sahip olabilir. Genişleyen kohortlar ve görüntü özelliği çıkarma tekniklerini geliştirerek daha yüksek doğruluk elde edilebilir. Bu çalışma, akciğer kanseri histolojisini invazif olmayan bir şekilde tanımlamak ve böylece akciğer kanseri hastaları için tedavi seçeneklerini belirlemek için umut verici bir tanı aracı olarak hizmet edebilir.

Gelecekte prospektif, çok merkezli ve hasta sayısının çok olduğu çalışmalar yapılabilir.

7. ÖZET

Küçük Hücreli Akciğer Kanseri ile Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinin Ayırıcı Tanısında Kontrastlı BT Görüntülemeye *Radiomics* ve Makine Öğrenmesinin Katkısı

Giriş ve Amaç: Akciğer kanserinin doğru sınıflandırılması, tedavi seçenekleri, prognoz, nüks ve sağkalım oranlarını belirlemede önemli bir adımdır. Bu çalışmada, akciğer kanseri tiplerinin ayırımında *radiomics* ve makine öğrenmesinin BT görüntülemeye katkısının araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya retrospektif olarak 150 hasta (73 AK, 42 YHK, 35 KHAK) dahil edildi. Filtresiz, ince ve kaba filtre kullanılarak tedavi öncesi kontrastlı BT görüntülerinden şekil tabanlı, birinci, ikinci ve yüksek düzey texture özellikleri olmak üzere toplam 107 adet *radiomics* özelliği elde edildi. Tüm *radiomics* özellikleri kullanılarak *support vector machine*, *lojistik regresyon*, *k-nearest neighborhood*, *naive Bayes*, *decision tree*, *random forest* ve *neural network* algoritmaları ile sınıflandırma yapıldı. Özellik azaltma yöntemi olarak FCBF metodu, internal validasyon tekniği olarak *stratified 10-fold cross-validation* kullanıldı. Makine öğrenme algoritmalarının sınıflandırma performansı AUC, sensitivite, spesifisite ve doğruluk oranları ile değerlendirildi.

Bulgular: *Naive Bayes* algoritması filtresiz görüntülerden elde edilen *radiomics* özelliklerinin kullanıldığı KHDAK ile KHAK hasta gruplarını karşılaştıran ikili sınıflamada (AUC 0.883, doğruluğu % 82, KHDAK'i saptamada sensitivitesi %88, spesifisitesi % 63) ve AK, YHK ve KHAK hasta gruplarını karşılaştıran üçlü sınıflamada (KHAK hasta grubunu diğer gruplardan ayırmada AUC 0.858, doğruluğu %81, sensitivitesi %63 spesifisitesi %87) en iyi performansı gösterdi.

Sonuç: Kontrastlı BT görüntülerinden elde edilen *radiomics* özellikleri kullanılarak oluşturulan makine öğrenmesi algoritmaları, akciğer kanseri histolojisinin sınıflandırılması için güçlü öngörme gücüne sahip olabilir.

Anahtar Sözcükler: Akciğer kanseri, KHAK, KHDAK, *Radiomics*, Makine öğrenmesi

8. ABSTRACT

The Contribution of Radiomics and Machine Learning to Contrast enhanced CT Imaging in the Differential Diagnosis of Small Cell Lung Cancer and Non-Small Cell Lung Cancer

Introduction and Purpose: The correct classification of lung cancer is an important step in determining treatment options, prognosis, recurrence and survival rates. In this study, it was aimed to investigate the contribution of radiomics and machine learning to CT imaging in differentiating lung cancer types.

Materials and Methods: Total 150 patients (73 AD, 42 SCC, 35 SCLC) were retrospectively included in the study. Unfiltered, fine and coarse filters were used, and a total of 107 radiomics features, including shape-based, first, second, and high-level texture properties, were extracted from contrast enhanced CT images prior to treatment. Classification was made with support vector machine, logistic regression, k-nearest neighborhood, naive Bayes, decision tree, random forest and neural network algorithms using all radiomics features. FCBF method was performed as feature reduction method and stratified 10-fold cross-validation, used as internal validation technique. Classification performance of machine learning algorithms was evaluated with the area under the curve (AUC), sensitivity, specificity and accuracy rates.

Result: The naive Bayes had the highest diagnostic performance in the binary classification comparing NSCLC and SCLC patient groups (AUC 0.883, accuracy 82%, sensitivity 88%, specificity 63% to detect NSCLC). In the triple classification comparing AD, SCC and SCLC patient groups AUC was 0.858 (accuracy 81%, sensitivity 63% specificity 87% in distinguishing SCLC patient group from other groups) using radiomics features obtained from unfiltered images.

Conclusion: By using the radiomics features obtained from contrast enhanced CT images, machine learning algorithms can have strong predictive power for classifying lung cancer histology.

Keywords: Lung cancer, SCLC, NSCLC, Radiomics, Machine learning

6.KAYNAKÇA

- 1.Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2015;65:87–108.
2. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, et al. The 2015 World Health Organization classification of lung tumors: impact of genetic, clinical and radiologic advances since the 2004 classification. *J Thorac Oncol.* 2015;10(9):1243–1260
- 3.Rudin CM, Ismaila N, Hann CL, et al. Treatment of small-cell lung cancer: American Society of Clinical Oncology Endorsement of the American College of Chest Physicians guideline [J] *J Clin Oncol.* 2015;33(34):4106–4111. doi: 10.1200/JCO.2015.63.7918.
- 4.Varela G, Thomas PA. Surgical management of advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Dis* 2014;6 Suppl 2:S217-23
5. E L, Lu L, Li L, Yang H, Schwartz LH, Zhao B. Radiomics for classifying histological subtypes of lung cancer based on multiphasic contrast-enhanced computed tomography. *J Comput Assist Tomogr.*(2019) 43:300–6.
6. Carter BW, Glisson BS, Truong MT, et al. Small cell lung carcinoma: staging, imaging, and treatment considerations. *Radiographics.* 2014; 6:1707–1721
7. Kunihiro Y, Kobayashi T, Tanaka N, et al. High-resolution CT findings of primary lung cancer with cavitation: a comparison between adenocarcinoma and squamous cell carcinoma. *Clin Radiol.* 2016; 11:1126–1131.
8. E L, Lu L, Li L, Yang H, Schwartz LH, Zhao B. Radiomics for classification of lung cancer histological subtypes based on nonenhanced computed tomography. *Acad Radiol.* 2019;26:1245–1252. doi: 10.1016/j.acra.2018.10.013
9. Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. “Radiomics”: Images Are More than Pictures, They Are Data. *Radiology.* 2015; 278(2): 563-577.
10. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68:394–424. doi: 10.3322/caac.21492.

11. Torre LA, Siegel RL, Jemal A. Lung cancer statistics. *Adv Exp Med Biol.* 2016;893:1–19.
12. Youlden DR, Cramb SM, Baade PD. The International Epidemiology of Lung Cancer: geographical distribution and secular trends. *J Thorac Oncol* 2008;3:819-31.
13. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* 2018;68:7-30. 10.3322/caac.21442
14. Arnold BN, Thomas DC, Rosen JE, et al. Lung Cancer in the Very Young: Treatment and Survival in the National Cancer Data Base. *J Thorac Oncol* 2016;11:1121-31. 10.1016/j.jtho.2016.03.023
15. Patel JD. Lung cancer in women. *J Clin Oncol* 2005;23:3212-8. 10.1200/JCO.2005.11.486
16. Planchard D, Loriot Y, Goubar A, et al. Differential expression of biomarkers in men and women. *Semin Oncol* 2009;36:553-65. 10.1053/j.seminoncol.2009.09.004
17. Kligerman S, White C. Epidemiology of lung cancer in women: risk factors, survival, and screening. *AJR Am J Roentgenol* 2011;196:287-95. 10.2214/AJR.10.5412
18. North CM, Christiani DC. Women and lung cancer: what is new? *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2013;25:87-94. 10.1053/j.semtcvs.2013.05.002
19. Müsellim DB. Akciğer Kanserinin Epidemiyolojisi ve Etyolojisi. 2007;113–8.
20. Hom L, Lovly CM, Johnson DH(2015). Chapter 107. Neoplasm of Lung. In Kasper DL; Hauser, SL, Jameson JL, Fauci AS, Longo DL, Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine* (19th ed.) McGraw- Hill. ISBN 978-0-07 180216-1
21. Honnorat J, Antonie JC. Paraneoplastic neurological syndromes. *Orphanet J Rare Dis.* *Biomed Central.*2007;2(1):22.
22. Jackman, D., Johnson BE. Small-cell lung cancer. *Lancet*, 2005. 366: p. 1385-1396.
23. Rami-Porta R, Bolejack V, Giroux DJ, et al. The IASLC lung cancer staging project: the new database to inform the eighth edition of the TNM classification of lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2014;9(11):1618-1624. doi:10.1097/JTO.0000000000000334

24. Stahel RA, Ginsberg R, Havemann K, Hirsch FR, Ihde DC, Jassem J, et al. Staging and prognostic factors in small cell lung cancer: a consensus report. *Lung Cancer*. 1989;5(4–6):119–26.
25. Gürsel Çok. Akciğer Kanserinde TNM Evrelemesi. 2018;1–5.
doi:10.4274/nts.2018.001
26. Patil SS, Godoy MC, Sorensen JI, Marom EM. Lung cancer imaging. *Semin Diagn Pathol*. 2014;31(4):293-305. doi:10.1053/j.semdp.2014.06.007
27. Harders SW. LUCIS: lung cancer imaging studies. *Dan Med J*. 2012;59(11):B4542.
28. McKenna RJ Jr., Libshitz HI, Mountain CE, et al. Roentgenographic evaluation of mediastinal nodes for preoperative assessment in lung cancer. *Chest*. 1985;88(2):206–210.
29. Rosado-de-Christenson ML, Templeton PA, Moran CA. Bronchogenic carcinoma: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics*. 1994;14(2):429–446 [quiz 447–428].
30. Chong S, Lee KS, Chung MJ, Han J, Kwon OJ, Kim TS. Neuroendocrine tumors of the lung: clinical, pathologic, and imaging findings. *RadioGraphics* 2006;26(1):41–57; discussion 57–58
31. Chong S, Lee KS. Spectrum of findings and usefulness of integrated PET/CT in patients with known or suspected neuroendocrine tumors of the lung. *Cancer Imaging* 2007;7:195–201
32. Pearlberg JL, Sandler MA, Lewis JW Jr, Beute GH, Alpern MB. Small-cell bronchogenic carcinoma: CT evaluation. *AJR Am J Roentgenol* 1988;150(2): 265–268.
33. Kurihara Y, Nakajima Y, Ishikawa T. The prevalence and pattern of calcification in primary lung carcinoma as demonstrated by computed tomography [in Japanese]. *Hai Gan* 1993;33(7):1037–1044
34. Gustafsson BI, Kidd M, Chan A, Malfertheiner MV, Modlin IM. Bronchopulmonary neuroendocrine tumors. *Cancer* 2008;113(1):5–21
35. Yabuuchi H, Murayama S, Sakai S et al. Resected peripheral small cell carcinoma of the lung: computed tomographic-histologic correlation. *J Thorac Imaging* 1999;14(2):105–108.

36. Kazawa N, Kitaichi M, Hiraoka M et al. Small cell lung carcinoma: eight types of extension and spread on computed tomography. *J Comput Assist Tomogr* 2006;30(4):653–661
37. Collins LG, Haines C, Perkel R, Enck RE. Lung cancer: diagnosis and management. *Am Fam Physician*. 2007;75(1):56-63.
38. Latimer KM, Mott TF. Lung cancer: diagnosis, treatment principles, and screening. *Am Fam Physician*. 2015;91(4):250-256.
39. Prof. Dr. Günay Aydın Sempozyum Dizisi. Akciğer Kanserlerinde Tanı Yöntemleri No:58 1 Kasım 2007; s. 141-152
40. Howington JA, Blum MG, Chang AC, Balekian AA, Murthy SC. Treatment of stage I and II non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143(5Suppl):e278S-e313S.
41. Louie AV, Palma DA, Dahele M, Rodrigues GB, Senan S. Management of early-stage non-small cell lung cancer using stereotactic ablative radiotherapy: controversies, insights, and changing horizons. *Radiother Oncol* 2015;114:138-147.
42. Heineman DJ, Daniels JM, Schreurs WH. Clinical staging of NSCLC: current evidence and implications for adjuvant chemotherapy. *Ther Adv Med Oncol* 2017;9:599-609.
43. Skříčková J, Kadlec B, Venclíček O, et al. Lung cancer. *Cas Lek Cesk*. 2018;157:226–236.
44. Jett JR, Schild SE, Kesler KA, Kalemkerian GP. Treatment of small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143:e400S-419S.
45. Jeremic B, Shibamoto Y, Nikolic N, et al. Role of radiation therapy in the combined-modality treatment of patients with extensive disease small-cell lung cancer: A randomized study. *J Clin Oncol* 1999;17:2092-2099
46. Lee G, Bak SH, Lee HY. CT Radiomics in thoracic oncology: technique and clinical applications. *Nucl Med Mol Imaging*. 2018;52:91–98. doi: 10.1007/s13139-017-0506-5.

47. Rios Velazquez E, Aerts HJ, Gu Y, Goldgof DB, De Ruyscher D, Dekker A, et al. A semiautomatic CT-based ensemble segmentation of lung tumors: comparison with oncologists' delineations and with the surgical specimen. *Radiother Oncol.* 2012;105:167–73.
48. Parekh V, Jacobs PA. Radiomics : A new application from established techniques. *Expert review of precision medicine and drug development*, 2016 ; vol 1 pp. 207-226.
49. Lee G, Lee HY, Park H, Schiebler ML, van Beek EJ, Ohno Y, et al. Radiomics and its emerging role in lung cancer research, imaging biomarkers and clinical management: state of the art. *Eur J Radiol.* 2017;86:297–307.
50. Lubner MG, Smith AD, Sandrasegaran K, Sahani DV, Pickhardt PJ. CT Texture Analysis: Definitions, Applications, Biologic Correlates, and Challenges. *Radiographics.* 2017;37(5):1483-1503. doi:10.1148/rg.2017170056
51. Andrés Larroza, Vicente Bodí, David Moratal .Texture Analysis in Magnetic Resonance Imaging: Review and Considerations for Future Applications. October 2016. pub.1049261918. doi: 10.5772/64641
52. Sotoudeh H., Shafaat O., Bernstock J.D. Artificial intelligence in the management of glioma: era of personalized medicine. *Front Oncol.* 2019;9:768
53. Fetit AE, Novak J, Peet AC, Arvanitits TN. Three-dimensional textural features of conventional MRI improve diagnostic classification of childhood brain tumours. *NMR Biomed.* 2015;28(9):1174-1184. doi:10.1002/nbm.3353
54. Koçak B, Durmaz ES, Ateş E, Kiliçkesmez Ö. Radiomics with artificial intelligence: a practical guide for beginners. *Diagn Interv Radiol.* (2019) 25:485–95. 10.5152/dir.2019.19321
55. Kirienko M, Cozzi L, Rossi A, et al. Ability of FDG PET and CT radiomics features to differentiate between primary and metastatic lung lesions. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018;45:1649–1660.
56. Wu W, Parmar C, Grossmann P, et al. Exploratory study to identify radiomics classifiers for lung cancer histology. *Front Oncol* 2016;6:71.)

57. Hyun SH, Ahn MS, Koh YW, Lee SJ. A Machine-Learning Approach Using PET-Based Radiomics to Predict the Histological Subtypes of Lung Cancer. *Clinical Nuclear Medicine*. 2019 Dec;44(12):956-960. DOI: 10.1097/rlu.0000000000002810.

