

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**GLİOBLASTOM IDH MUTASYONUNU SAPTAMADA MR GÖRÜNTÜLEMeye
'RADIOMICS' VE MAKİNE ÖĞRENMESİNİN KATKISI**

DR. ELMİRE DERVİŞOĞLU

**RADYOLOJİ ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANLARI: PROF. DR. GÜR AKANSEL, ÖĞR. ÜYESİ DR. BURCU
ALPARSLAN**

ETİK KURUL ONAY TARİHİ: 13/02/2020 PROJE NO: KÜ GOKAEK 2020/42

2020

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR DİZELGESİ.....	iv
ÇİZELGELER DİZELGESİ.....	vi
ÇİZİMLER DİZELGESİ.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Glioblastom ve IDH Mutasyonu.....	3
2.1.1 Glioblastom Tedavisi ve Tedaviye Yanıtı Etkileyen Moleküler Belirteçler.....	4
2.1.2 Glioblastom Konvansiyonel MRG Bulguları.....	6
2.1.3 Glioblastom MR Spektroskopi Bulguları.....	7
2.1.4 Glioblastom Difüzyon ve Perfüzyon MRG Bulguları.....	8
2.2 Radiomics.....	9
2.2.1 İstatistiksel Görüntü Dokusu 'Texture' Parametreleri.....	10
2.2.1.1 Birinci Düzey İstatistiksel Görüntü Dokusu Parametreleri.....	10
2.2.1.2 İkinci Düzey İstatistiksel Görüntü Dokusu Parametreleri.....	10
2.2.1.3 Yüksek Düzey İstatistiksel Görüntü Dokusu Parametreleri.....	11
2.3 Makine Öğrenmesi.....	13
2.3.1 Denetimli Makine Öğrenme Algoritmaları.....	13
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	17
3.1 Etik Kurul Onayı ve Aydınlatılmış Onam.....	17
3.2 Hasta Toplanması.....	17
3.3 MR Görüntüleme Tekniği.....	18
3.4 MR Görüntülerinin VASARI ile Değerlendirilmesi.....	18

3.5 Segmentasyon ve Radiomics Özelliklerinin Çıkarılması.....	20
3.6 Makine Öğrenmesinin Uygulanması.....	22
3.7 IDH Mutasyonunun Belirlenmesinde Kullanılan İmmünohistokimyasal Yöntem.....	23
3.8 İstatistiksel Analiz.....	23
4.BULGULAR.....	24
5.TARTIŞMA.....	45
6.SONUÇ VE ÖNERİLER.....	48
7.ÖZET.....	49
8. ABSTRACT.....	50
9.KAYNAKÇA.....	51

KISALTMALAR DİZELGESİ

2-HG	2-hidroksiglutarat
ADC	Apparent diffusion coefficient
AUC	Area under the curve
CET	Kontrastlanan tümör (<i>contrast-enhancing tumor</i>)
Cho	Kolin
cIMPACT-NOW	The Consortium to Inform Molecular and Practical Approaches to CNS Tumor Taxonomy
CpG	Sitozin-fosfat-guanin
Cr	Kreatinin
DICOM	Digital imaging and communications in medicine
DNA	Deoksiribo nükleik asit
DSC	Dynamic susceptibility contrast
EANO	European Association of Neuro-Oncology
FLAIR	Fluid attenuation inversion recovery
FO	First order
GABA	Gama aminobütrik asit
GBM	Glioblastom
GLCM	Gray level co-occurrence matrix
GLDM	Gray level dependence matrix
GLRLM	Gray level run length matrix
GLSZM	Gray level size zone matrix
Id	Inverse Difference
IDH	İzositrat dehidrogenaz
Idm	Inverse Difference Moment
Idn	Inverse Difference Normalized
kNN	k-nearest neighborhood
MCC	Maximal Correlation Coefficient
MGMT	Metilguanin metiltransferaz
ML	Makine öğrenme (<i>Machine learning</i>)
MR	Manyetik rezonans

MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
NAA	N-asetil aspartat
NADPH	Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat
nCET	Kontrastlanmayan solid tümör (<i>noncontrast-enhancing tumor</i>)
NGTDM	Neighborhood gray tone difference matrix
PACS	Picture Archiving Communicating Systems
PPM	Parts per million
rCBV	Relatif serebral kan hacmi
ROC	Receiver operating characteristic
RT	Radyoterapi
Sh	Şekil tabanlı semantik özellik
SVM	Support vector machine
T1A	T1-ağırlıklı
T2A	T2-ağırlıklı
T1K+	Postkontrast T1-ağırlıklı
TCIA	Kanser Görüntüleme Arşivi (<i>The Cancer Imaging Archive</i>)
TMZ	Temozolomid
VASARI	Visually AcceSAbLe Rembrandt Images
WHO	Dünya Sağlık Örgütü (<i>World Health Organization</i>)

ÇİZELGELER DİZELGESİ

1. Çizelge. VASARI özellikleri ve skorlaması.....	19
2. Çizelge. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri.....	24
3. Çizelge. VASARI özelliklerinin gruplara göre dağılımı ve p değerleri.....	25
4. Çizelge. VASARI özellikleri kullanılarak yapılan sınıflandırmada ML algoritmalarının performansı.....	27
5. Çizelge. Postkontrast T1A görüntülerden elde edilen istatistiksel olarak anlamlı radiomics özellikleri ve p değerleri.....	28
6. Çizelge. Postkontrast T1A görüntülerden elde edilen istatistiksel olarak anlamlı radiomics özelliklerinin ROC analizi sonuçları.....	28
7. Çizelge. ADC haritasından elde edilen istatistiksel olarak anlamlı radiomics özellikleri ve p değerleri.....	29
8. Çizelge. ADC haritasından elde edilen istatistiksel olarak anlamlı radiomics özelliklerinin ROC analizi sonuçları.....	29
9. Çizelge. T2A görüntülerden elde edilen istatistiksel olarak anlamlı radiomics özellikleri ve p değerleri.....	31
10. Çizelge. T2A görüntülerden elde edilen istatistiksel olarak anlamlı radiomics özelliklerinin ROC analizi sonuçları.....	32
11. Çizelge. T2A görüntülerden elde edilen, IDH-mutant grupta anlamlı derecede yüksek bulunan radiomics özelliklerinin tanımı.....	33
12. Çizelge. T2A görüntülerden elde edilen, IDH-wild tipte anlamlı derecede yüksek bulunan radiomics özelliklerinin tanımı.....	34
13. Çizelge. T2A görüntülerde ödem dışındaki tümör volümünün segmentasyonundan elde edilen radiomics özelliklerinden information gain ile seçilen 5 özellik, tanımı ve p değerleri.....	35
14. Çizelge. T2A görüntülerde ödem dışındaki tümör volümünün segmentasyonundan elde edilen radiomics özellikleri kullanılarak yapılan sınıflandırmada ML algoritmalarının performansı.....	35
15. Çizelge. T2A görüntülerde ödem ile birlikte tüm tümör volümünün segmentasyonundan elde edilen radiomics özelliklerinden information gain ile seçilen 5 özellik, tanımı ve p değerleri.....	36

16. Çizelge. T2A görüntülerde ödem ile birlikte tüm tümör volümünün segmentasyonundan elde edilen radiomics özellikleri kullanılarak yapılan sınıflandırmada ML algoritmalarının performansı.....	36
17. Çizelge. FLAIR görüntülerde ödem dışındaki tümör volümünün segmentasyonundan elde edilen radiomics özelliklerinden information gain ile seçilen 5 özellik, tanımı ve p değerleri.....	37
18. Çizelge. FLAIR görüntülerde ödem dışındaki tümör volümünün segmentasyonundan elde edilen radiomics özellikleri kullanılarak yapılan sınıflandırmada ML algoritmalarının performansı.....	37
19. Çizelge. FLAIR görüntülerde ödem ile birlikte tüm tümör volümünün segmentasyonundan elde edilen radiomics özelliklerinden information gain ile seçilen 5 özellik, tanımı ve p değerleri.....	38
20. Çizelge. FLAIR görüntülerde ödem ile birlikte tüm tümör volümünün segmentasyonundan elde edilen radiomics özellikleri kullanılarak yapılan sınıflandırmada ML algoritmalarının performansı.....	38
21. Çizelge. Postkontrast T1A görüntülerden elde edilen radiomics özelliklerinden information gain ile seçilen 5 özellik, tanımı ve p değerleri.....	39
22. Çizelge. Postkontrast T1A görüntülerden elde edilen radiomics özellikleri kullanılarak yapılan sınıflandırmada ML algoritmalarının performansı.....	39
23. Çizelge. ADC haritası görüntülerinden elde edilen radiomics özelliklerinden information gain ile seçilen 5 özellik, tanımı ve p değerleri.....	40
24. Çizelge. ADC haritası görüntülerinden elde edilen radiomics özellikleri kullanılarak yapılan sınıflandırmada ML algoritmalarının performansı.....	40
25. Çizelge. Tüm segmente edilen volümlerden elde edilen radiomics özelliklerinden information gain ile seçilen 5 özellik, tanımı ve p değerleri.....	41
26. Çizelge. Tüm segmente edilen volümlerden elde edilen Radiomics özellikleri kullanılarak yapılan sınıflandırmada ML algoritmalarının performansı.....	41
27. Çizelge. Naive Bayes algoritmasının VASARI ve tüm sekanslardan elde edilen radiomics özellikleri ile yaptığı sınıflandırma performanslarının karşılaştırılması.....	42
28. Çizelge. İstatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı çıkan Radiomics özelliklerinin tümü kullanılarak yapılan sınıflandırmada ML algoritmalarının performansı.....	43

- 29. Çizelge.** Neural network algoritmasının VASARI ve istatistiksel olarak anlamlı radiomics özellikleri ile yaptığı sınıflandırma performanslarının karşılaştırılması.....44
- 30. Çizelge.** *Naive Bayes* algoritmasının VASARI ve istatistiksel olarak anlamlı radiomics özellikleri ile yaptığı sınıflandırma performanslarının karşılaştırılması.....44



ÇİZİMLER DİZELGESİ

1. Çizim. WHO 2016 diffüz gliom sınıflaması ve cIMPACT-NOW 2018 önerisi.....	3
2. Çizim. Mutant IDH1 ve IDH2 enzimlerinin katalizlediği reaksiyon sonucu 2-HG oluşumu.....	4
3. Çizim. EANO'nun IDH mutasyonu ve MGMT metilasyonuna göre önerdiği GBM tedavi algoritması.....	5
4. Çizim. IDH-mutant GBM tanılı 36 yaş kadın hastanın kontrastlı kranial MR görüntüleri.....	7
5. Çizim. IDH-wild tip GBM tanılı 42 yaş erkek hastanın kontrastlı kranial MR görüntüleri.....	7
6. Çizim. 2-HG MR spektroskopi pikleri ve karıştığı normal beyin metabolitleri.....	8
7. Çizim. GLCM analizinin şematik çizimi.....	10
8. Çizim. GLRLM analizinin şematik çizimi.....	11
9. Çizim. GLSZM analizinin şematik çizimi.....	12
10. Çizim. NGTDM analizinin şematik çizimi.....	12
11. Çizim. SVM basitleştirilmiş çizimi.....	13
12. Çizim. Lojistik regresyon, kNN ve naive Bayes algoritmalarının basitleştirilmiş çizimi.....	14
13. Çizim. Karar ağacı ve random forest algoritmalarının basitleştirilmiş çizimi.....	15
14. Çizim. Neural network algoritmasının basitleştirilmiş çizimi.....	15
15. Çizim. İnternal validasyon tekniklerinin basitleştirilmiş çizimi.....	16
16. Çizim. Mevcut çalışma için olan hasta seçim protokolü.....	17
17. Çizim. IDH-mutant gruptan 36 yaş kadın hastanın kontrastlı kranial MR görüntülerinde örnek VASARI skorlaması.....	20
18. Çizim. IDH-wild tip gruptan 42 yaş erkek hastanın kontrastlı kranial MR görüntülerinde örnek VASARI skorlaması.....	20
19. Çizim. Aksiyel T1K+ ve ADC haritası görüntülerinde kontrastlanan duvarı ile birlikte nekrotik alanı içeren tümör kesiminin bütün hacmiyle segmentasyonu.....	21
20. Çizim. Sagittal T2A ve koronal FLAIR görüntülerde ödem dışındaki tümör kesiminin bütün hacmiyle segmentasyonu.....	21

21. Çizim. Sagital T2A ve koronal FLAIR görüntülerde ödem ile birlikte tüm tümör volümünün bütün hacmiyle segmentasyonu.....	22
22. Çizim. Segmente edilen volümden radiomics özelliklerinin çıkarılması.....	22
23. Çizim. VASARI özelliklerinin bar grafikleri.....	26
24. Çizim. VASARI özellikleri kullanılarak yapılan sınıflandırmada ML algoritmalarının ROC eğrileri, neural network ve naive Bayes algoritmalarının hata matrisleri.....	27
25. Çizim. T2A görüntülerde ödem dışındaki tümör volümünün segmentasyonundan elde edilen radiomics özellikleri kullanılarak yapılan sınıflandırmada ML algoritmalarının ROC eğrileri ve naive Bayes algoritmasının hata matrisi.....	35
26. Çizim. T2A görüntülerde ödem ile birlikte tüm tümör volümünün segmentasyonundan elde edilen radiomics özellikleri kullanılarak yapılan sınıflandırmada ML algoritmalarının ROC eğrileri ve naive Bayes algoritmasının hata matrisi.....	36
27. Çizim. FLAIR görüntülerde ödem dışındaki tümör volümünün segmentasyonundan elde edilen radiomics özellikleri kullanılarak yapılan sınıflandırmada ML algoritmalarının ROC eğrileri ve naive Bayes algoritmasının hata matrisi.....	37
28. Çizim. FLAIR görüntülerde ödem ile birlikte tüm tümör volümünün segmentasyonundan elde edilen radiomics özellikleri kullanılarak yapılan sınıflandırmada ML algoritmalarının ROC eğrileri ve naive Bayes algoritmasının hata matrisi.....	38
29. Çizim. Postkontrast T1A görüntülerden elde edilen radiomics özellikleri kullanılarak yapılan sınıflandırmada ML algoritmalarının ROC eğrileri ve naive Bayes algoritmasının hata matrisi.....	39
30. Çizim. ADC haritası görüntülerinden elde edilen radiomics özellikleri kullanılarak yapılan sınıflandırmada ML algoritmalarının ROC eğrileri, neural network ve naive Bayes algoritmalarının hata matrisleri.....	40
31. Çizim. Tüm segmente edilen volümlerden elde edilen radiomics özellikleri kullanılarak yapılan sınıflandırmada ML algoritmalarının ROC eğrileri ve naive Bayes algoritmasının hata matrisi.....	42

32. Çizim. İstatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı çıkan Radiomics özelliklerinin tümü kullanılarak yapılan sınıflandırmada ML algoritmalarının ROC eğrileri, neural network ve naive Bayes algoritmalarının hata matrisleri.....43



GİRİŞ VE AMAÇ

Glioblastom (GBM) erişkinde en sık görülen ve prognozu en kötü olan primer beyin tümörüdür.¹ Standart tedavisi maksimum rezeksiyon, radyoterapi ve kemoterapidir. Standart tedaviye rağmen ortalama sağkalım 14.6 ay, hastaların % 10'undan daha azında 5 yıldır.²

İzositrat dehidrogenaz (IDH) enzimi gen mutasyonu en önemli bağımsız moleküler prognostik faktördür.³ 2016'da Dünya Sağlık Örgütü (*World Health Organization; WHO*) gliomları IDH-mutant ve mutant olmayan (IDH-wild tip) gliomlar olarak iki gruba ayırmıştır.⁴ IDH-mutant GBM tedaviye daha iyi yanıt verir ve sağkalımı daha uzundur.³ IDH mutasyonu olan hastalarda kontrastlanan kesimle birlikte kontrastlanmayan tümör kısmının da çıkarılması daha iyi prognozla ilişkili iken IDH-wild tip GBM'de sağkalıma anlamlı katkısı olmamaktadır.⁵ Son yıllarda IDH-mutant GBM için hedefe yönelik tedaviler geliştirilmeye çalışılmaktadır.⁶ Bu nedenle GBM'de IDH mutasyonunun belirlenmesi uygun tedavinin seçilmesi açısından da önemlidir.

Günümüzde IDH mutasyonunu belirlemede immünohistokimyasal ve genomik sekans analizi altın standart yöntemlerdir.⁷ Ancak bu yöntemler biyopsi gerektiren, intratümoral heterojenite nedeniyle biyopsi sonucunun yanlış negatif olma ihtimali olan yöntemlerdir ve her merkezde uygulanamamaktadır.⁷ Bununla birlikte beyin tümörlerinin tanı ve takibinde standart olarak kullanılan manyetik rezonans görüntüleme (MRG) noninvaziv bir yöntemdir ve tümörün tamamı bu yöntemle değerlendirilebilir.⁷ Literatürde IDH mutasyonunun öngörmede konvansiyonel ve ileri (difüzyon, perfüzyon, spektroskopi) MRG yöntemleri ile yapılmış birçok çalışma mevcuttur⁷, ancak MRG'de insan gözünün algılayabildiği sinyal farklılıkları sınırlıdır.

'*Radiomics*' dijital medikal görüntülerin işlenebilir kantitatif verilere dönüştürülmesi işlemidir.⁸ Ana hedefi görüntüdeki insan gözünün ayırt edemediği sayısız 'gizli-mikro' bilgiyi ortaya çıkarmaktır. Başlıca elde edilen parameteler görüntü içerisindeki gri seviyelerin görüntü uzayındaki olasılıklı veya rastgele dağılımını ölçen istatistiksel doku '*texture*' parametreleridir.⁸ Rutinde kullanılan konvansiyonel MR görüntülerinden elde edilebilir. Makine öğrenmesi ise *radiomics* ile elde edilen birçok kantitatif parametre arasından IDH mutasyonunu belirlemede en önemlilerini seçerek tümörleri noninvaziv olarak genotiplerine göre sınıflandırmada önemli katkılar sağlayabilir.⁹

Çalışmamızın amacı glioblastomda IDH1 mutasyonunu preoperatif dönemde noninvaziv olarak saptamada konvansiyonel ve difüzyon ağırlıklı MR görüntülemeye *radiomics* ve makine öğrenmesinin katkısını araştırmaktır.



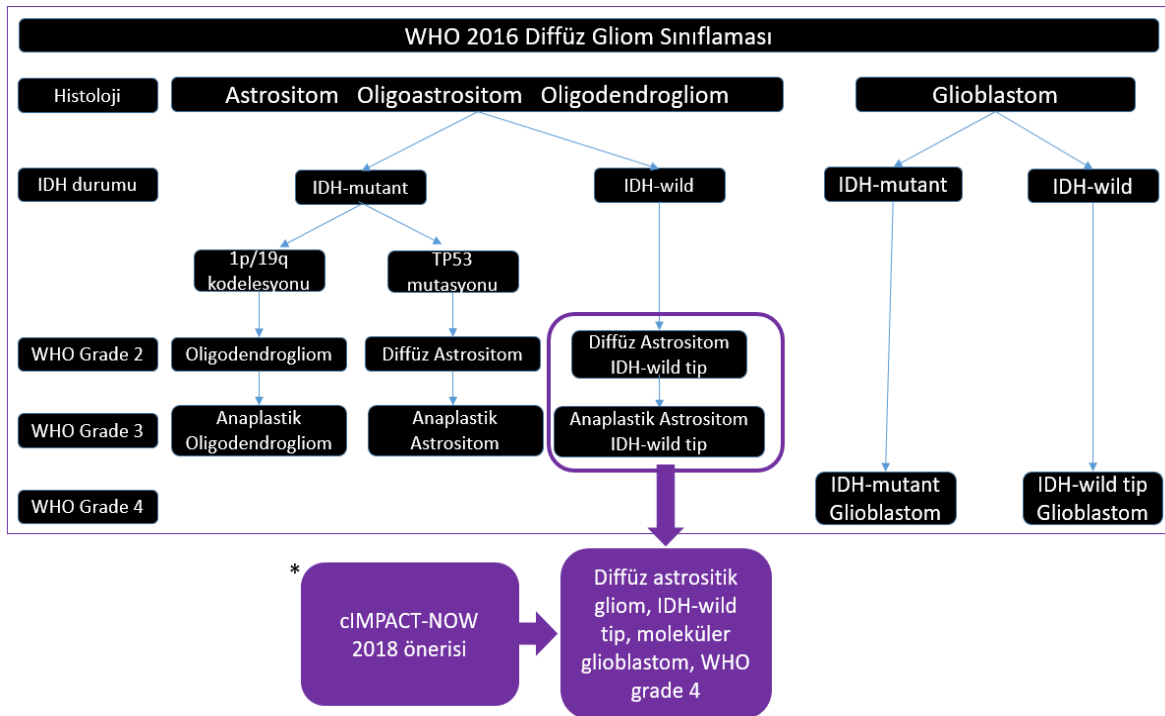
2.GENEL BİLGİLER

2.1 Glioblastom ve IDH Mutasyonu

Glioblastom erişkinde en sık görülen malign primer beyin tümörüdür. Tüm intrakranial tümörlerin % 12-15'ini, astrositik tümörlerin % 50'sini oluşturur.³ Genetik predispozisyon ve çocukluk çağında iyonize radyasyona maruz kalmak GBM gelişimi için kanıtlanmış risk faktörleridir.¹⁰ Nörofibromatosis tip 1, Cowden, Turcot, Lynch and Li-Fraumeni sendromları GBM gelişimi için artmış risk oluşturur.¹¹

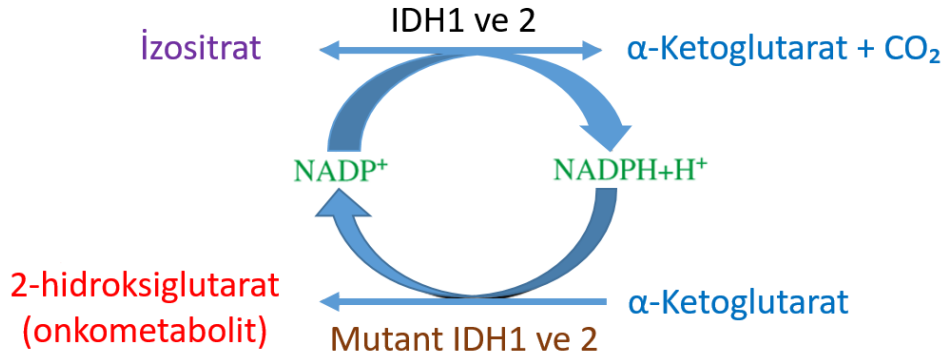
En sık serebral hemisferde subkortikal ve derin beyaz cevheri tutar. Korpus kallozum ve kortikospinal traktlar boyunca kolayca yayılır.¹² Nöbet, fokal nörolojik defisit, mental durum değişikliği ve baş ağrısı en sık görülen semptomlardır.¹¹

2016 yılından önce gliomlar sadece histolojik özelliklerine göre sınıflandırılırken, 2016'da WHO prognostik değeri olan moleküler belirteçleri de sınıflamaya dahil etmiştir.⁴ Bu sınıflamaya göre diffüz gliomlar, en önemli bağımsız moleküler prognostik faktör olan IDH gen mutasyonu içerip içermemesine göre IDH-mutant ve IDH-wild tip gliomlar olarak sınıflandırılmıştır (1.Çizim). 'The Consortium to Inform Molecular and Practical Approaches to CNS Tumor Taxonomy' (cIMPACT-NOW) çalışma komitesi ise 2018 yılında, IDH wild tip grade 2-3 diffüz astrositomların da moleküler GBM olarak adlandırılmasını önermiştir.¹³



1. Çizim. WHO 2016 diffüz gliom sınıflaması ve *cIMPACT-NOW 2018 önerisi.

IDH, sitrik asit siklusunda, izositratın α -ketoglutarata oksidatif dekarboksilasyonunu katalize ederken nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADPH) oluşturan bir enzimdir. Sitozolik (IDH1) ve mitokondral (IDH2) olmak üzere 2 izoformu vardır. IDH1, beyinde oksidatif hasara karşı koruyucu metabolit olan NADPH'ın ana kaynağıdır. IDH gen mutasyonlarının % 85'i IDH1 geninde olur.¹⁴ Mutant IDH enzimi oluşan α -ketoglutaratı NADPH kullanarak bir onkometabolit olan 2-hidroksiglutarata (2-HG) dönüştürür ve böylece onkogenезisin ilk adımı atılmış olur (2. Çizim).



2. Çizim. Mutant IDH1 ve IDH2 enzimlerinin katalizlediği reaksiyon sonucu 2-HG oluşumu.¹⁵

IDH-mutant GBM, klinik olarak sıklıkla sekonder GBM'e karşılık gelir ve tüm GBM olgularının % 10'unu oluşturur. Grade 2 veya 3 diffüz astrositomun malign dejenerasyonu sonucu ortaya çıkar ve daha yavaş seyirlidir. IDH-wild tip GBM'e göre daha genç yaşta (tanı anında medyan yaş 44) görülür ve prognozu daha iyidir. Standart tedavi ile ortalama sağkalım 31 aydır.⁴

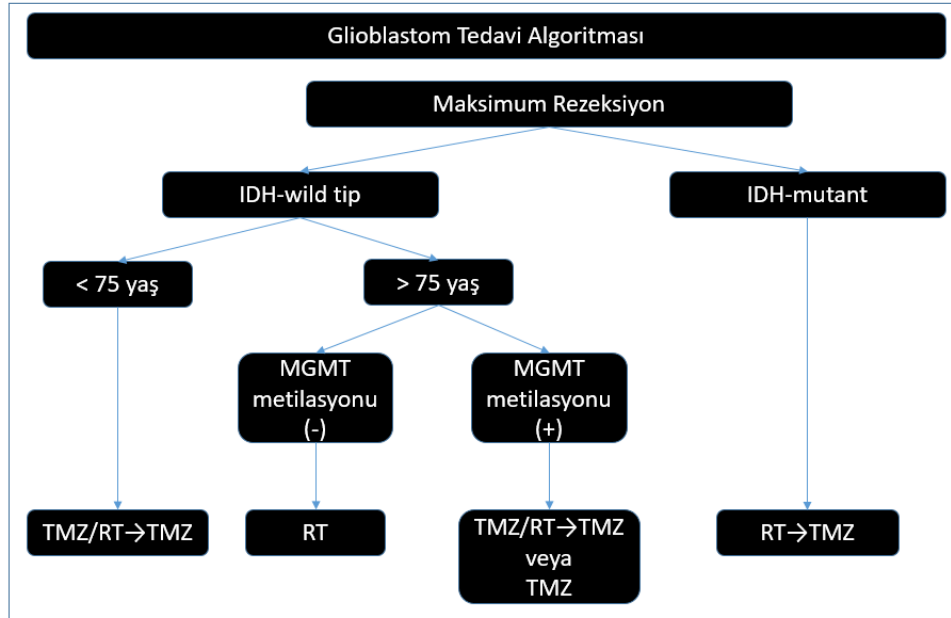
IDH-wild tip GBM, klinik olarak sıklıkla primer (de novo) GBM'e karşılık gelir ve tüm GBM olgularının % 90'ının oluşturur. Tanı anında medyan yaş 62, standart tedaviye rağmen ortalama sağkalım süresi 15 aydır. Erkeklerde daha sık görülür.⁴

2.1.1 Glioblastom Tedavisi ve Tedaviye Yanıtı Etkileyen Moleküler Belirteçler

Günümüzde GBM'in standart tedavisi maksimum rezeksiyon ve ardından radyoterapi (RT) ile birlikte konkomitan ve adjuvan temozolomid (TMZ/RT→TMZ) tedavisidir.¹⁶ TMZ, kan beyin bariyerini geçebilen oral DNA alkilleyici sitotoksik bir ajandır.¹⁶ Tedaviye yanıt ve sağkalımı etkileyen en önemli moleküler belirteçler IDH mutasyonu ve metilguanin metiltransferaz (MGMT) geni promotör bölge metilasyonudur.³

MGMT, DNA onarımında görevli bir enzimdir. Kanser hücrelerindeki yüksek MGMT seviyeleri, alkilleyici ajanlarla tedaviye direnç oluşturur. MGMT geninin promotör bölgesinin metilasyon yoluyla susturulması, MGMT ekspresyonunun azalmasına ve dolayısıyla hücre ölümüne neden olan DNA hasarının onarımının azalmasına neden olur. Sonuç olarak MGMT metilasyonu tümörlerin alkilleyici ajanlara duyarlılığını artırır.³ IDH mutasyonu, genellikle MGMT promotör bölgesinin de bir parçası olduğu sitozin-fosfat-guanin (CpG) hipermetilasyon fenotipine neden olur.¹⁷ IDH-mutant GBM'lerin % 70'inde, IDH-wild tip GBM'lerin ise % 30'unda MGMT promotör metilasyonu görülür.¹⁸

Yang ve ark.¹⁹ 2015 yılında yaptıkları çalışmada, TMZ+RT veya sadece RT tedavisi ile prognozun IDH-mutant ve MGMT metilasyonu içeren GBM hastalarında en iyi, IDH mutasyonu veya MGMT metilasyonundan sadece birini içerenlerde orta, IDH-wild tip, metilasyon içermeyen GBM hastalarında ise en kötü olduğunu göstermiştir. Ayrıca aynı çalışmada TMZ+RT tedavisinin, IDH-wild tip GBM'de sağkalımı sadece RT alan hastalara göre arttırdığı, IDH-mutant GBM'de ise iki tedavi arasında anlamlı fark olmadığını gösterilmiştir. Bu çalışmaya göre IDH-wild tip GBM hastaları RT'ye TMZ tedavisinin eklenmesinden daha çok yarar görmektedir. 3. Çizimde Avrupa Nöroonkoloji Derneğinin (EANO) IDH mutasyonu ve MGMT metilasyonuna göre önerdiği GBM tedavi algoritması gösterilmiştir.¹⁰



3. Çizim. EANO'nun IDH mutasyonu ve MGMT metilasyonuna göre önerdiği GBM tedavi algoritması.¹⁰

Beiko ve ark.⁵ 2014 yılında yaptıkları çalışmada, IDH mutasyonu olan hastalarda kontrastlanan kesimle birlikte kontrastlanmayan tümör kısmının da çıkarılmasının daha iyi prognozla ilişkili olduğunu, IDH-wild tip GBM’de ise sağkalıma anlamlı katkısı olmadığını göstermişlerdir.

Son yıllarda IDH-mutant GBM için hedefe yönelik tedaviler geliştirilmeye çalışılmaktadır.⁶ Bu nedenle IDH mutasyonunun belirlenmesi, prognostik değerinin yanı sıra hasta için en uygun tedavinin seçilmesi açısından da önemlidir.

WHO, tüm GBM hastalarında immünohistokimyasal olarak IDH1 mutasyonu bakılmasını, 55 yaş altında negatif çıkması durumunda ise IDH2 mutasyonuna da bakılmasını önermektedir.¹¹

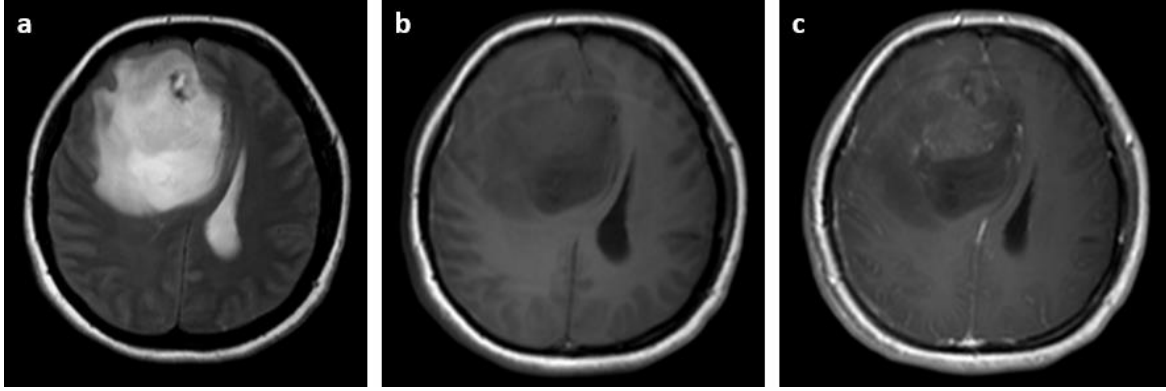
2.1.2 Glioblastom Konvansiyonel MRG Bulguları

GBM, T1 ağırlıklı (T1A) görüntülerde kötü sınırlı mikst sinyal intensitesinde kitle şeklinde görülür. Subakut hemoraji sıktır. T2 ağırlıklı (T2A) ve *Fluid inversion attenuation recovery* (FLAIR) görüntülerde belirsiz tümör sınırları ile birlikte heterojen hiperintensitede kitle ve yaygın vazojenik ödem görülür. Nekroz, kist, değişik evrelerde hemoraji, sıvı/debri seviyeleri ve neovaskülariteden dolayı ‘*flow void*’ ler görülebilir. Kontrast sonrası T1A (T1K+) görüntülerde nekrotik merkezi çevreleyen düzensiz sınırlı halkasal kontrastlanma görülür. Ana kitlenin dışında nodüler, punktat ya da yama tarzı kontrastlanan odaklar komşu yapılara makroskopik tümör uzanımını ifade eder.¹²

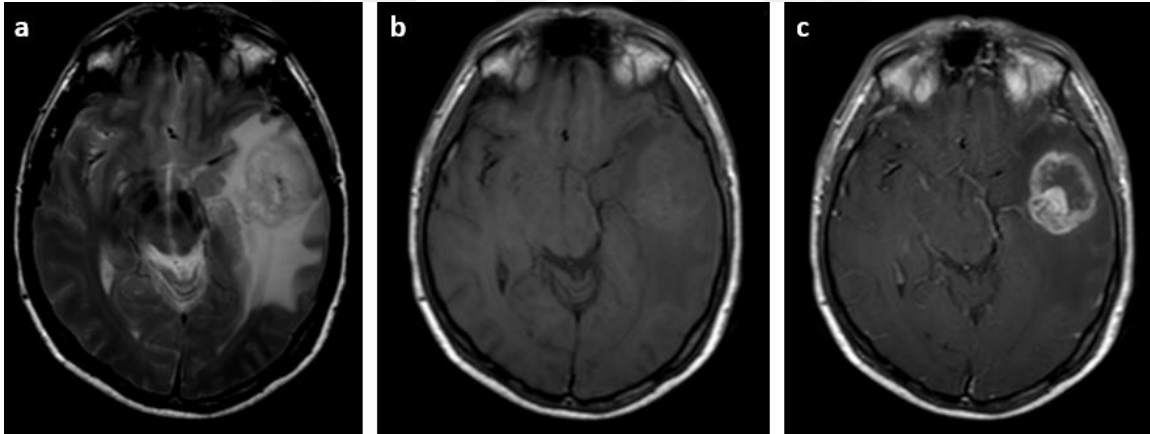
Gliomlardaki MR görüntüleme özelliklerinin değerlendirmesini daha doğru ve tekrarlanabilir hale getirmek için 2008 yılında Kanser Görüntüleme Arşivi (*The Cancer Imaging Archive;TCIA*), görsel olarak erişilebilir Rembrandt Görüntüleri (*Visually Accessible Rembrandt Images;VASARI*) olarak bilinen kapsamlı bir özellik kümesi yayınlamıştır.²⁰ VASARI, tümör lokalizasyonu, morfolojisi, kenar özellikleri ve tümör çevresindeki değişiklikler ile ilgili 30 farklı görüntüleme özelliğini içerir.²¹ VASARI özelliklerinden bazılarının glioblastomda yüksek oranda tekrarlanabilir olduğu, prognoz ve moleküler belirteçler açısından prediktif değeri olduğu gösterilmiştir.^{22,23}

Literatürde konvansiyonel MRG bulguları ile IDH mutasyonu arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda, IDH-mutant GBM’lerin sıklıkla frontal lob yerleşimli olduğu, kontrastlanmayan solid tümör (nCET) oranının IDH-wild tipe göre daha yüksek olduğu, kist ve satellit lezyonların daha sık görüldüğü bildirilmiştir.²⁴

IDH-wild tip GBM'ler ise sıklıkla temporal lob yerleşimlidir ve nekroz oranı IDH-mutant tümörlere göre daha yüksektir.¹ 4. Çizimde IDH-mutant, 5. Çizimde IDH-wild tip GBM örnekleri gösterilmektedir.



4. Çizim. IDH-mutant GBM tanılı 36 yaş kadın hastanın kontrastlı kranial MR görüntüleri. a) T2A, b) prekontrast T1A ve c) postkontrast T1A görüntülerde sağ frontal lob yerleşimli, nCET oranı yüksek kitle lezyon görülmektedir.

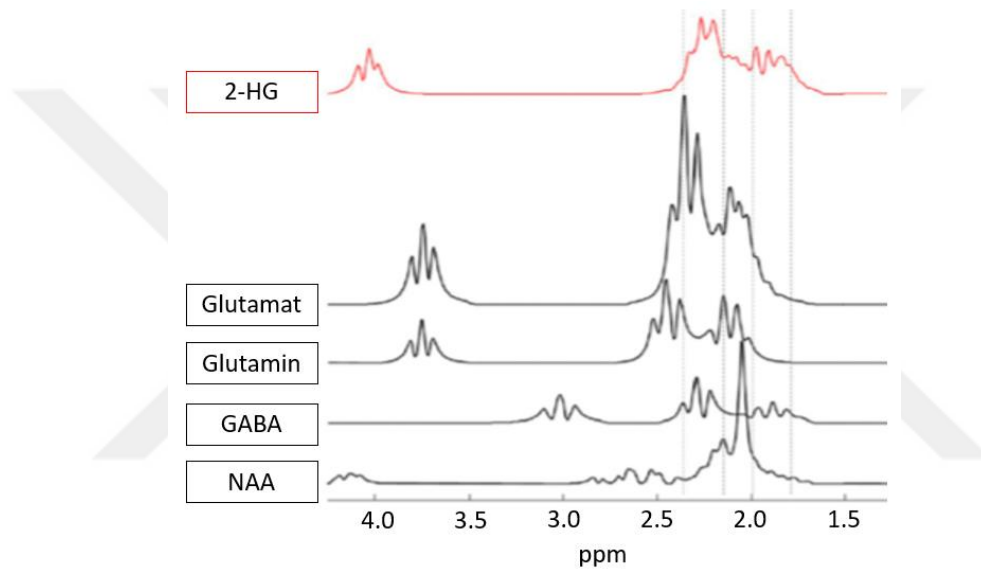


5. Çizim. IDH-wild tip GBM tanılı 42 yaş erkek hastanın kontrastlı kranial MR görüntüleri. a) T2A, b) prekontrast T1A ve c) postkontrast T1A görüntülerde sol temporal lob yerleşimli, santralinde nekrotik alanı olan, halkasal kontrastlanan kitle lezyon ve çevresinde belirgin ödem görülmektedir.

2.1.3 Glioblastom MR Spektroskopisi Bulguları

MR Spektroskopide GBM'de intratümoral artmış kolin (Cho)/kreatinin (Cr) oranı, azalmış N-asetil aspartat (NAA)/Cho oranı ve lipid-laktat piki görülür. Peritümöral ödem alanında da tümör infiltrasyonuna sekonder artmış Cho/Cr oranı, azalmış NAA/Cho oranı ile peritümöral pür vazojenik ödem görülen metastatik tümörlerden ayrımı yapılabilir.²⁵

Normal beyin dokusunda saptanamayacak kadar az miktarda bulunan 2-HG, IDH-mutant GBM'de 100 kat kadar artarak MR spektroskopide belirlenebilir düzeye ulaşır. 2-HG, MR spektroskopide 4.02 ppm, 2.25 ppm ve 1.9 ppm de olmak üzere 3 lokalizasyonda pik yapar.²⁶ En belirgin pik yaptığı 2.25 ppm'de normal beyin metabolitleri olan glutamat, glutamin ve gama aminobütrik asit (GABA) ile üst üste gelmesi rutinde kullanımını sınırlandırmaktadır (6. Çizim). Diagnostik radyolojide kullanılan çoğu MR cihazının manyetik gücü (1,5 Tesla ve 3 Tesla) bu pikleri ayırt etmek için gerekli rezolüsyonu sağlamada yetersiz kalmaktadır. Özel teknikler ve optimizasyon gerektirir.²⁴ Hareket ve manyetik alan inhomojenitesine çok duyarlı olması tekniğin diğer limitasyonlarıdır.²⁷



6. Çizim. 2-HG MR spektroskopi pikleri ve karıştığı normal beyin metabolitleri.²⁶

2.1.4 Glioblastom Difüzyon ve Perfüzyon MRG Bulguları

Difüzyon MRG'de *apparent diffusion coefficient* (ADC) haritasında, GBM'de intratümöral ve peritümöral alanda, selüleriteye bağlı olarak artmış veya azalmış ADC değerleri görülebilir. Literatürde IDH-mutant gliomların, IDH-wild tipe göre daha yüksek ortalama ADC değerlerine sahip olduğunu gösteren çalışmalar vardır.⁷

Dynamic susceptibility contrast (DSC) Perfüzyon MR'da GBM'de intratümöral kontrastlanan kesimde ve peritümöral alanda artmış relatif serebral kan hacmi (rCBV) değerleri görülür.²⁵ Literatürde IDH-mutant gliomların, IDH-wild tipe göre daha düşük rCBV değerlerine sahip olduğunu gösteren çalışmalar vardır.²⁸

2.2 Radiomics

Radiomics, tıbbi görüntüler anlamına gelen ‘radio’ ile çeşitli tıbbi koşulları anlamamıza yardımcı olan genomik ve proteomik gibi alanları temsil eden ‘omics’ terimlerinin kombinasyonundan oluşan görece yeni bir kavramdır.²⁹ Basitçe medikal görüntülerden sayısız kantitatif özellik çıkarma işlemidir.⁸

Görüntü elde edilmesi *radiomics* analizinin ilk basamağıdır. Elde edilmiş radyolojik görüntülerdeki sinyal gürültü oranının değişkenliği sonuçları etkilemektedir. Görüntülerin benzer protokoller ve kesit kalınlıklarıyla elde edilip edilmemesi sonuçları etkileyen diğer bir faktördür.²⁹

Görüntü elde edilirken kullanılan protokol farklılıklarından doğabilecek sorunları azaltmak için analiz öncesi görüntülerin standardize edilmesi gerekir. Standardizasyonda dikkat edilmesi gereken en önemli parametreler piksel veya voksellerin boyutu³⁰, gri seviye sayısı³⁰ ve gri seviye değer aralığıdır.³¹ Ayrıca, MRG'de manyetik alan inhomojenitesine bağlı oluşan sinyal intensite farklılıkları da ortadan kaldırılmalıdır.^{32,33} Gri seviye değerlerinin normalleştirilmesi için ± 3 sigma normalizasyonu en yaygın kullanılan yöntemdir.³⁴ N3 ve N4 bias alan düzeltme algoritmaları, sinyal intensite farklılığını önlemek için yaygın olarak kullanılan tekniklerdir.³³

Görüntü elde edilmesi ve standardizasyonu sonrasında, görüntünün ilgilenilen kısmının segmentasyonuna geçilir. *Radiomics* özellikler segmente edilen volümden çıkarılacağı için en kritik aşamadır. Altın standart yöntem konunun uzmanı tarafından yapılan manuel segmentasyondur, fakat çok zaman alıcı olduğu için otomatik ve yarı otomatik teknikler de geliştirilmiştir.²⁹

Segmente edilen volümden çeşitli bilgisayar destekli yazılımlarla *radiomics* özellikleri çıkartılır. *Radiomics* özellikler başlıca ‘semantik’ ve ‘agnostik’ olmak üzere ikiye ayrılır.⁸

Semantik özellikler, radyologlar tarafından lezyonları tanımlamak için kullanılan boyut ve şekil gibi morfolojik özelliklerin kantitatif karşılığıdır.⁸

Agnostik özellikler ise insan gözünün ayırt edemediği gri seviyelerin görüntü uzayındaki dağılımını ve birbiri ile ilişkisini analiz eden kantitatif doku (*texture*) parametreleridir.⁸ Bu parametrelerden en sık kullanılanı ise istatistiksel doku parametreleridir.³⁵

2.2.1 İstatistiksel Görüntü Dokusu 'Texture' Parametreleri

İstatistiksel görüntü doku analizi, görüntü içerisindeki gri seviyelerin görüntü uzayındaki olasılıklı veya rastgele dağılımının ölçülmesini ifade eder. Birinci düzey, ikinci düzey ve yüksek düzey görüntü doku parametreleri olmak üzere gruplara ayrılır.³⁵

2.2.1.1 Birinci Düzey İstatistiksel Görüntü Dokusu Parametreleri

Birinci düzey parametreler, görüntüdeki gri seviye dağılımını ölçer. Histogram temelli parametrelerdir. Piksellerin çevre pikseller ile ilişkisi ve konumu hakkında bilgi içermez.³⁵ Görüntünün minimum, maksimum, ortalama, ortanca intensite değerleri yanında rasgelelik (*entropy*), tekdüzelik (*uniformity*), histogram eğrisinin çarpıklığı (*skewness*) ve dikliği/basıklığı (*kurtosis*) değerleri gibi gri seviyelerin dağılımı ile ilgili kantitatif parametreleri ölçer.

2.2.1.2 İkinci Düzey İstatistiksel Görüntü Dokusu Parametreleri

İkinci düzey parametreler, görüntüdeki voksel veya piksel çiftleri arasındaki ilişkiyi değerlendiren *gray level co-occurrence matrix* (GLCM) parametreleridir (7. Çizim).³⁶ İki boyutlu görüntülerde 0, 45, 90 ve 135 derece olmak üzere dört farklı açıda, 3 boyutlu görüntülerde 13 farklı açıda değerlendirme yapılır.³⁷



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

2.2.1.3 Yüksek Düzey İstatistiksel Görüntü Dokusu Parametreleri

Yüksek düzey parametreler genellikle üç veya daha fazla piksel veya vokseller arasındaki ilişkileri göz önünde bulunduran matrislere dayanır.³⁶ Bunların başlıcaları *gray level run length matrix* (GLRLM), *gray level size zone matrix* (GLSZM), *Gray level dependence matrix* (GLDM) ve *neighborhood gray tone difference matrix* (NGTDM) parametreleridir.³⁸

GLRLM, aynı gri seviyedeki piksellerin veya voksellerin, herhangi bir yöne doğru aralıksız devam etme uzunluğunu gösteren bir matristir (8. Çizim).³⁷ İnce (*fine*) daha detaylı dokularda kısa seriler, kaba (*coarse*) detayı az olan dokularda uzun seriler daha çoktur.³⁷

'*Short run emphasis*', kısa serilerin dağılımını ölçer ve değerinin büyük olması dokunun daha fazla detaya sahip olması anlamına gelir. '*Long run emphasis*' ise uzun serilerin dağılımını ölçer ve değerinin büyük olması dokunun daha az detaya sahip olması anlamına gelir.



8. Çizim. GLRLM analizinin şematik çizimi. a) Gri seviye görüntü matrisini, b) gri seviyelere karşılık gelen rakamlardan oluşan nümerik gri seviye görüntü matrisini ve c) soldan sağa horizontal yani 0 derece ile yapılan hesaplama ile elde edilen '*run length*' matrisi göstermektedir. Nümerik 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.

GLDM, görüntüdeki gri seviye bağımlılıklarını ölçer. Gri seviye bağımlılığı, merkez vokseline bağlı olan bir mesafe içindeki bağlı voksellerin sayısı olarak tanımlanır. '*Small Dependence Emphasis*' küçük bağımlılıkların dağılımının bir ölçüsüdür ve değerinin büyük olması dokunun daha heterojen olduğunu gösterir. '*Large Dependence Emphasis*' ise büyük bağımlılıkların dağılımının bir ölçüsüdür ve değerinin büyük olması dokunun daha homojen olduğunu gösterir.

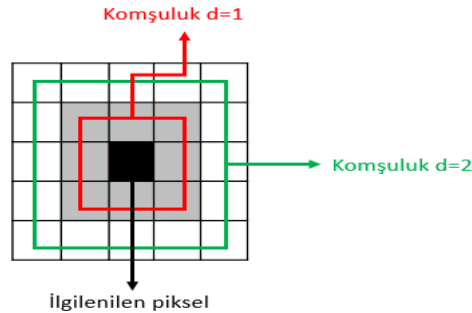
GLSZM, görüntüdeki bitişik piksellerin boyutunu ölçer (9. Çizim).³⁹ Homojen dokularda daha büyük alanlarda aynı gri seviye değerleri vardır.³⁹

'*Small Area Emphasis*', küçük boyutlu bölgelerin dağılımının bir ölçüsüdür ve değerinin büyük olması dokunun daha ince olduğunu gösterir. '*Large Area Emphasis*' ise büyük boyutlu bölgelerin dağılımının bir ölçüsüdür ve değerinin büyük olması dokunun daha kaba olduğunu gösterir.



9. Çizim. GLSZM analizinin şematik çizimi. a) Gri seviye görüntü matrisini, b) gri seviyelere karşılık gelen rakamlardan oluşan nümerik gri seviye görüntü matrisini ve c) *Size Zone* matrisi göstermektedir. Nümerik görüntü tablosuna bakıldığında; 1 adet 3 gri seviye değerinde 5 bitişik piksel görülmektedir. '*Size Zone*' matrisine bakıldığında buna karşılık gelen çember içine alınmış 5 bitişik piksel boyutundaki bölge sayısı görülmektedir.

NGTDM, her görüntü pikselinin gri seviye değeri ile komşuluğundaki piksellerin ortalama gri seviye değerleri arasındaki farkın ölçümü temelli değerlendirme yapar (10. Çizim).³⁸ NGTDM'nin amacı insan gözünün değerlendirmesine mümkün olduğunca yakın kantitatif parametrik değerler elde etmektir.³⁸



10. Çizim. NGTDM analizinin şematik çizimi. 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 tipidir. Denetimli ve denetimli olmayan makine öğrenmesi olarak ikiye ayrılır.⁹

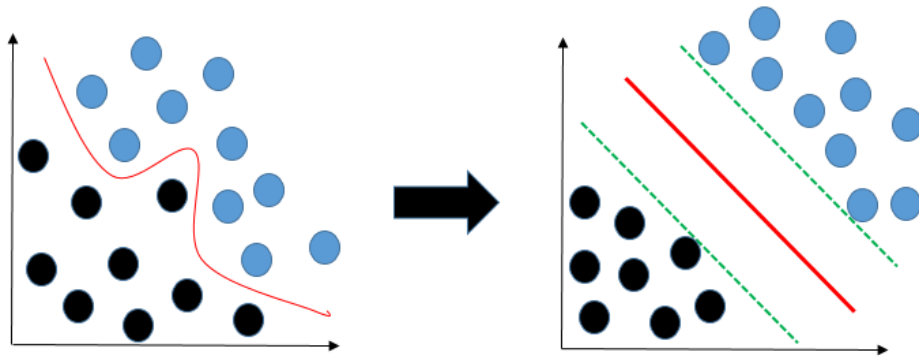
Denetimli makine öğrenmesinde, algoritma insan etiketli bir veri kümesi üzerinde eğitilir, ardından etiketlenmemiş verilerde sınıflandırma yapar.⁹

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

2.3.1 Denetimli Makine Öğrenme Algoritmaları

En yaygın kullanılan denetimli makine öğrenme (ML) algoritmaları destek vektör makineleri (*support vector machines;SVM*), lojistik regresyon (*logistic regression*), k-en yakın komşu (*k-nearest neighborhood;kNN*), naif Bayes (*naive Bayes*), karar ağaçları (*decision trees;tree*), rasgele orman (*random forest*) ve nöral ağ (*neural network*) algoritmalarıdır.

SVM’de amaç, veriyi daha yüksek bir boyuta aktararak oluşturacağı en uygun hiperdüzlem yardımıyla iki sınıfı birbirinden ayırmak için en uygun fonksiyonun tahmin edilmesidir.⁴⁰ 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 (11. Çizim).²⁹

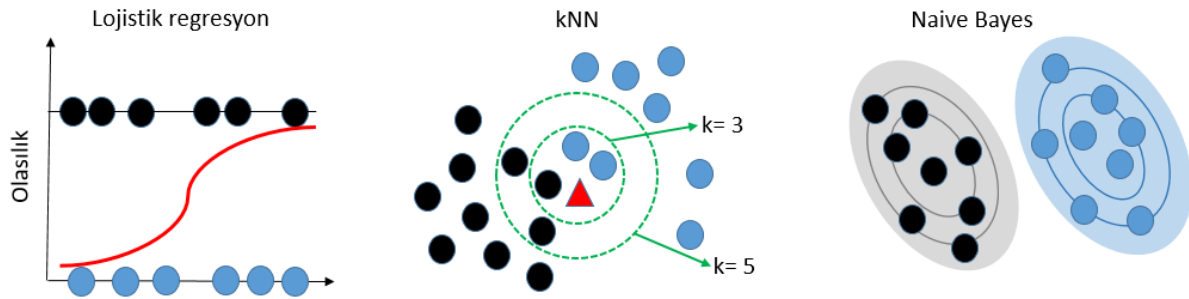


11. Çizim. SVM basitleştirilmiş çizimi. Algoritma orjinal datayı (soldaki çizim) sınıfları ayıran optimal düzlem (kırmızı çizgi) ve vektörler (yeşil kesikli çizgiler) ile farklı bir alana (sağdaki çizim) taşır. Mavi ve siyah daireler farklı grupları temsil etmektedir.²⁹

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 (12. Çizim).²⁹

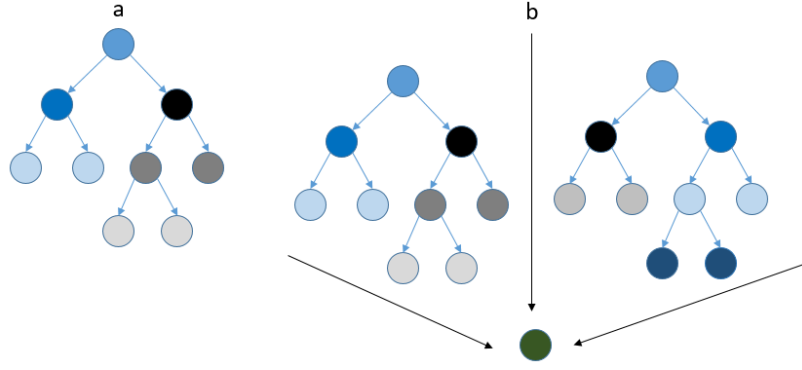
kNN’de sınıfı bilinmeyen bir veri, k tane en yakın komşusuna bakılarak komşularının çoğu hangi sınıftaysa o sınıfa dahil edilir (12. Çizim).²⁹

Naive Bayes, verileri olasılık ilkeleri ile hesaplayarak sınıflandıran bir algoritmadır (12. Çizim).²⁹ Bir sınıftaki belirli bir özelliğin varlığının başka herhangi bir özelliğin varlığına bağlı olmadığını varsayar.⁴¹



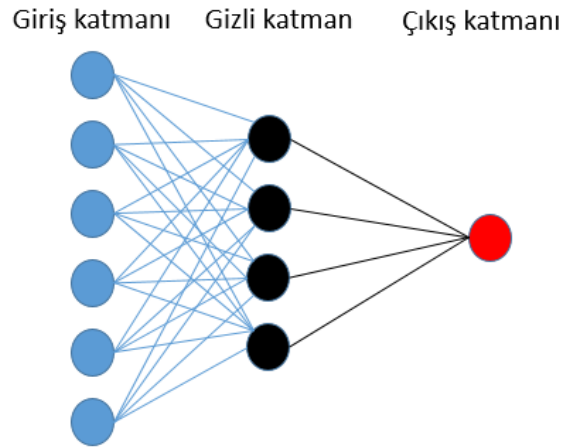
12. Çizim. Lojistik regresyon, kNN ve *naive Bayes* algoritmalarının basitleştirilmiş çizimi. Mavi ve siyah daireler farklı grupları temsil etmektedir. Lojistik regresyonda, bir veya daha fazla bağımsız değişkenle elde edilen sonuç belli bir olasılığın üstündeyse siyah, altındaysa mavi grup olarak sınıflandırılır. kNN’de en yakın 3 komşu göz önüne alındığında, bilinmeyen nesne (kırmızı üçgen) mavi 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. Siyah ve mavi çizgiler, farklı sınıflardaki örnekler için farklı olasılık düzeylerini temsil eder.²⁹

Karar ağacı algoritmaları, örneklerin sınıflandırılmasında en doğru ve basit karar noktalarını oluşturur ve insanlar için en yorumlanabilir modelleri sağlar (13. Çizim).²⁹ Karar ağaçlarını temel alan *random forest* algoritmaları ise sınıflandırma işlemi sırasında birden fazla karar ağacı kullanarak sınıflandırma değerinin yükseltilmesini hedefler (13. Çizim).⁹



13. Çizim. Karar ağacı (a) ve *random forest* (b) algoritmalarının basitleştirilmiş çizimi.

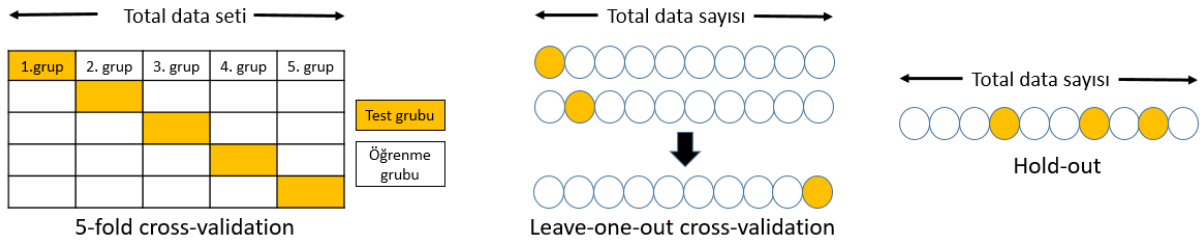
Neural network, girilen verilere göre gizli bir katmanda sınıflandırma için bir fonsiyon üretir ve buna göre çıkış katmanında sonucu verir (14. Çizim).⁹



14. Çizim. *Neural network* algoritmasının basitleştirilmiş çizimi.⁹

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.⁴² Özellik azaltma tekrarlanabilirlik analizi, eşdoğrusallık analizi, algoritma tabanlı özellik seçimi ve küme analizi gibi farklı yaklaşımlar kullanılarak yapılabilir.²⁹ En sık kullanılan yöntemler algoritma tabanlı özellik azaltma yöntemleridir.²⁹

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.²⁹ 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 en yaygın kullanılan internal validasyon teknikleri k-katlamalı çarpaz validasyon (*k-fold cross-validation*), birini dışarda bırakmalı çarpaz validasyon (*leave-one-out cross-validation*) ve ayırma (*hold-out*) teknikleridir (15. Çizim).²⁹



15. Çizim. İnternal validasyon tekniklerinin basitleştirilmiş çizimi. Beyaz kutu ve daireler öğrenme, turuncu kutu ve daireler test (validasyon) grubunu göstermektedir. '*k-fold cross-validation*'da data seti eşit büyüklükte k sayıda gruba (*fold*) ayrılır ve sırayla her seferinde gruplardan biri test, kalanları öğrenme için kullanılır. '*Leave-one-out cross-validation*'da data seti toplam data sayısına bölünür ve her seferinde sadece bir tanesi test , kalanları öğrenme için kullanılır. *Hold-out* tekniğinde ise tek seferde data setinin belli bir kısmı test kalanı öğrenme için kullanılmak üzere rasgele ayrılır.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1 Etik Kurul Onayı , Aydınlatılmış Onam

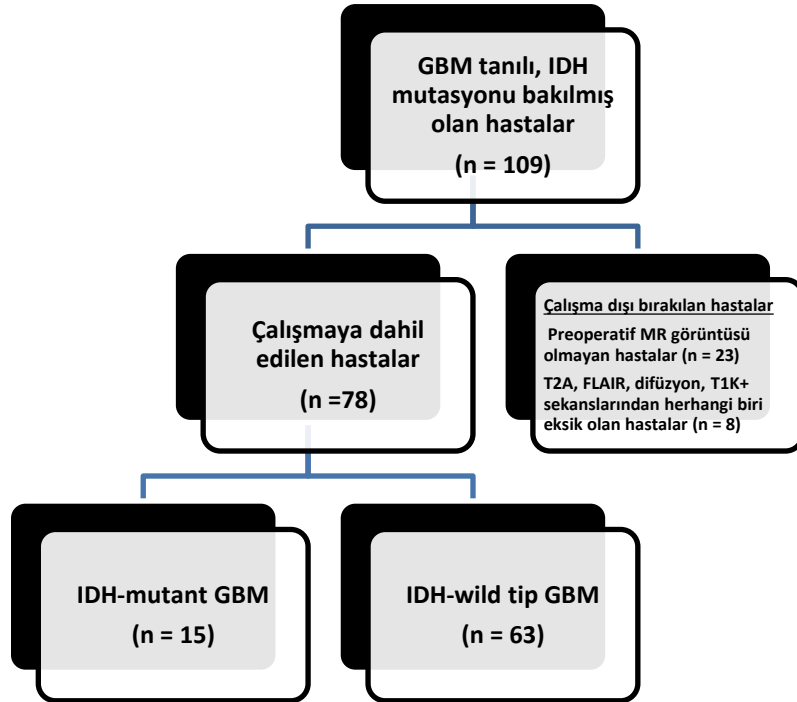
Çalışmamız için Kocaeli Üniversitesi girişimsel olmayan klinik araştırmalar komitesinden KÜ GOKAEK-2020/2.16 2020/42 proje numaralı, 13/02/2020 tarihli etik kurul onayı alındı. Çalışmada kullanılan kontrastlı kranial MR görüntüleri başhekimlik onayıyla hastanemizin PACS (Picture Archiving Communicating Systems) iş istasyonundan retrospektif tarama ile elde edildi. Hastalara rutin MR tetkikleri öncesinde yazılı bilgilendirme formu verilmektedir.

3.2 Hasta Toplanması

Çalışmamızda 2009-2019 yılları arasında hastanemiz patoloji bölümünde GBM tanısı alan ve IDH mutasyonu bakılan hastaların kranial MR görüntüleri retrospektif olarak tarandı.

Preoperatif kontrastlı kranial MR görüntüsü olan, 18 yaş üstü hastalar çalışmaya dahil edildi.

Preoperatif kranial MR görüntüsü olmayan veya T2A, FLAIR, difüzyon, postkontrast T1A sekanslarından herhangi biri eksik olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. 16. Çizim, mevcut çalışma için olan hasta seçim protokolünü özetlemektedir.



16. Çizim. Mevcut çalışma için olan hasta seçim protokolü

3.3 MR Görüntüleme Tekniği

MR görüntüleri merkezimizdeki 1.5 Tesla MRG (Gyroscaan Intera, Philips Medical Systems, Eindhoven , The Netherlands) ve 3 Tesla MRG (Achieva İnterna : Philips Medical Systems , Eindhoven , The Netherlands) cihazları ile 16 kanallı kafa sargısı kullanılarak elde edildi.

1.5 T MRG'de, T2A turbo spin eko görüntüler TE: 100-110 ms, TR: 3500-4600 ms , 5-5.5 mm kesit kalınlığı, 0.5-1 mm kesit aralığı, 200-230 mm FOV, FLAIR görüntüler TE : 140 ms, TR: 11000 ms, TI: 2800 ms, 5-5.5 mm kesit kalınlığı, 0.5-1 mm kesit aralığı, 200-230 mm FOV ile elde edilmiştir. Postkontrast T1A görüntüler kontrast enjeksiyonundan 1 dakika sonra TE: 10-15 ms, TR: 350-600 ms , 5-6 mm kesit kalınlığı, 0.5-1 mm kesit aralığı, 200-230 mm FOV ile elde edilmiştir. Difüzyon ağırlıklı görüntüler ekoplanar görüntüleme tekniği ile TE/TR 80/4000 ms, b değeri olarak 0 ve 1000 s/mm² kullanılarak, 5-6 mm kesit kalınlığı, 0.5-1 mm kesit aralığı, 200-230 mm FOV ile elde edilmiştir.

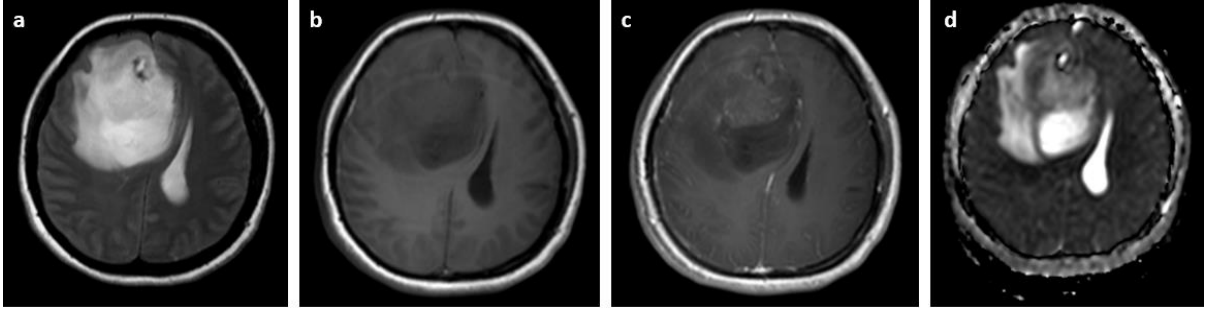
3 T MRG'de, T2A turbo spin eko görüntüler TE: 80 ms, TR: 2500-4000 ms , 5-5.5 mm kesit kalınlığı, 0.5-1 mm kesit aralığı, 200-230 mm FOV, FLAIR görüntüler TE : 122-125 ms, TR: 11000 ms, TI: 2800 ms, 5-5.5 mm kesit kalınlığı, 0.5-1 mm kesit aralığı 200-230 mm FOV ile elde edilmiştir. Postkontrast T1A görüntüler kontrast enjeksiyonundan 1 dakika sonra TE: 10-15 ms, TR: 350-550 ms , 5-6 mm kesit kalınlığı, 0.5-1 mm kesit aralığı, 200-230 mm FOV ile elde edilmiştir. Difüzyon ağırlıklı görüntüler ekoplanar görüntüleme tekniği ile TE/TR 80/4000 ms, b değeri olarak 0 ve 1000 s/mm² kullanılarak, 5-6 mm kesit kalınlığı, 0.5-1 mm kesit aralığı, 200-230 mm FOV ile elde edilmiştir.

3.4 MR Görüntülerinin VASARI ile Değerlendirilmesi

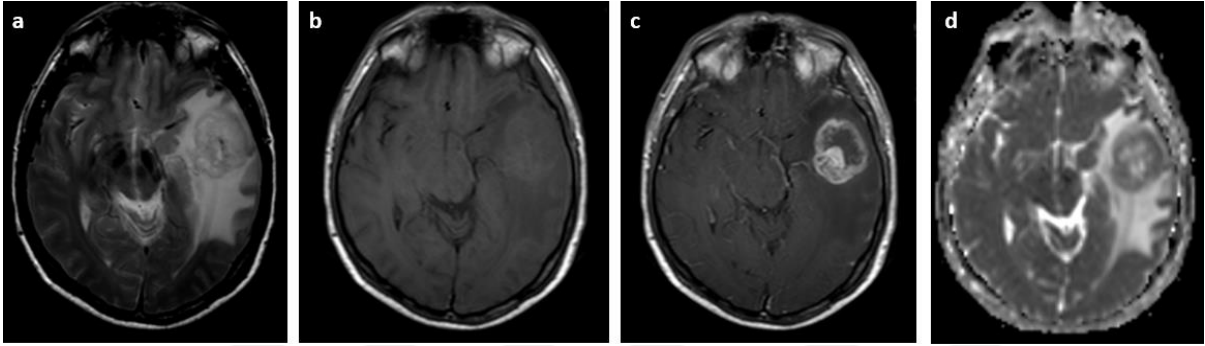
MR görüntülerinin VASARI ile skorlaması T2A, FLAIR, kontrast öncesi ve sonrası T1A ve difüzyon ağırlıklı görüntüler üzerinden, hastaların IDH mutasyon durumu bilinmeden, tek radyoloji asistanı (E.D) tarafından yapıldı. VASARI özelliklerinden literatürde daha önce yapılan çalışmalara göre tekrarlanabilirliği yüksek olan 12 özellik⁴³ TCIA'nın yayınladığı rehberde (Vasari MR Feature Guide v1.1) göre skorlandı (1. Çizelge). 17. Çizimde IDH-mutant hastalardan, 18. çizimde ise IDH-wild tip hastalardan birer tanesinin örnek skorlaması gösterilmiştir.

1.Çizelge. VASARI özellikleri ve skorlaması.

Özellik Numarası	Özelliğin Adı	Özelliğin Tanımı	Skor
F1	Tümör lokalizasyonu	Lezyonun büyük kesiminin olduğu lokalizasyon	1= Frontal 2=Temporal 3= İnsüler 4= Parietal 5= Oksipital 6= Beyin sapı 7= Serebellum
F2	Tümörün tarafı	Lezyonun büyük kesiminin olduğu taraf	1= Sağ 2= Santral/Bilateral 3= Sol
F4	Kontrastlanma kalitesi	Prekontrast görüntülere göre postkontrast görüntülerde kontrastlanmanın ne kadar belirgin olduğu	1= Yok 2= Minimal 3= Belirgin
F5	Kontrastlanan tümör (CET) oranı	Tümörün kontrastlanan kesiminin tüm tümöre oranı (Tüm tümör= CET+ nekroz+ nCET+ödem)	3= < % 5 4= % 6-33 5= % 34-67 6 = %68-95
F6	Kontrastlanmayan solid tümör (nCET) oranı	nCET: T2 hiperintens (BOS'a göre intensitesi daha az), T1 hipointens, kitle etkisi, yapısal distorsiyon veya gri-beyaz cevher ayırımında bulanıklığa neden olan nekroz ve ödem dışında kalan kontrastlanmayan tümör kesimidir.	3= < % 5 4= % 6-33 5= % 34-67 6 = %68-95
F7	Nekroz oranı	İrregüler kontrastlanan duvarın santralinde kalan kesim	2= yok 3= < % 5 4= % 6-33 5= % 34-67
F8	Kist	Düzgün, ince duvarlı BOS ile eş intensitedeki tümör bileşeni	1= yok 2= var
F11	Kontrastlanan kenar kalınlığı	Kontrastlanan kenar yok, onun yerine solid kontrastlanma varsa skor 2 dir.	2= yok (solid) 3= ince (< 3 mm) 4= kalın-nodüler
F12	Kontrastlanan kenarın tanımı	Kontrastlanan kesimin en dış kenar özelliğine göre değerlendirilir	2= iyi sınırlı 3= belirsiz
F14	Ödem oranı	Ödem: T2A da nCET'den daha yüksek, BOS tan daha düşük sinyal intensitededir, yalancı ayak görünümü karakteristiktir.	2= yok 3= < % 5 4= % 6-33 5= % 34-67
F16	Hemoraji	Tümör içindeki T2A hipointens veya T1A hiperintens sinyaller (B ₀ sekansı confirmasyon için kullanılabilir)	1= yok 2= var
F17	Difüzyon özellikleri	Kontrastlanan kesimin ADC haritasındaki görüntüsüne göre değerlendirilir	2= Kolaylaşmış 3= Kısıtlı 4= Mikst



17. Çizim. IDH-mutant gruptan 36 yaş kadın hastanın kontrastlı kranial MR görüntülerinde örnek VASARI skorlaması. Frontal lob yerleşimli (1), sağ tarafta (1), kontrastlanma kalitesi minimal (2), CET oranı %6-33 (4), nCET oranı %33-67 (5), nekroz yok (2), kist yok (1), kontrastlanan kenar yok-solid kontrastlanma (2), kontrastlanan kenarın tanımı belirsiz (3), ödem oranı %6-33 (4), hemoraji var (2), difüzyon özelliği mikst (4). a) T2A, b) prekontrast T1A, c) postkontrast T1A, d) ADC haritası görüntülerini göstermektedir.



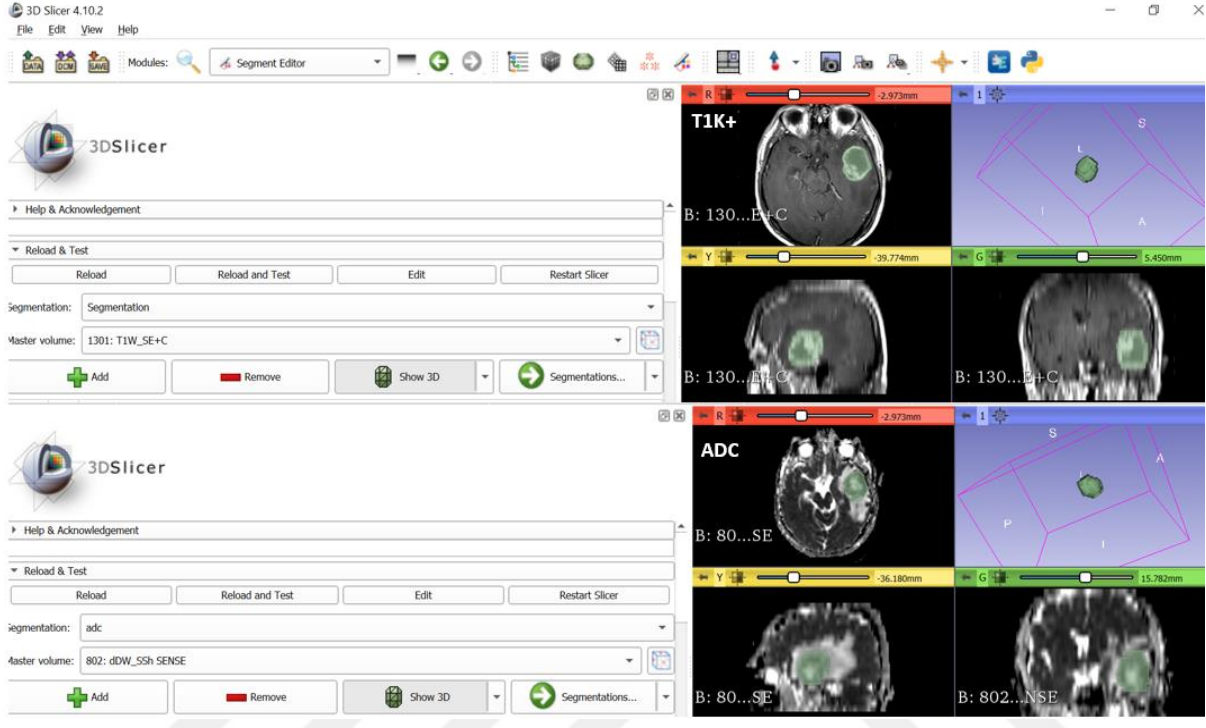
18. Çizim. IDH-wild tip gruptan 42 yaş erkek hastanın kontrastlı kranial MR görüntülerinde örnek VASARI skorlaması. Temporal lob yerleşimli (2), sol tarafta (2), kontrastlanma kalitesi belirgin (3), CET oranı % 6-33 (4), nCET oranı < % 5 (3), nekroz oranı % 6-33 (4), kist yok (1), kontrastlanan kenar kalın-nodüler (4), kontrastlanan kenarın tanımı iyi sınırlı (2), ödem oranı %33-67 (5) hemoraji var (2), difüzyon özelliği kısıtlı (3). a) T2A, b) prekontrast T1A, c) postkontrast T1A, d) ADC haritası görüntülerini göstermektedir.

3.5 Segmentasyon ve Radiomics Özelliklerinin Çıkarılması

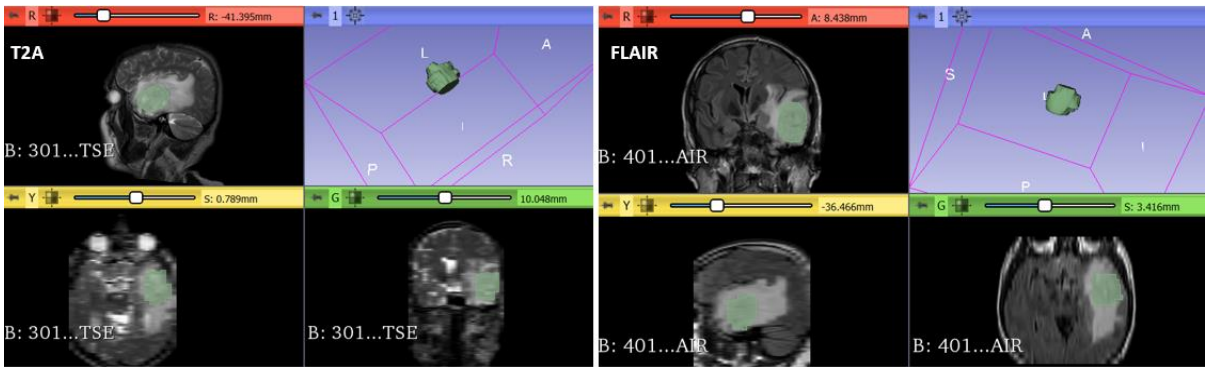
Kontrastlı kranial MR görüntüleri 'DICOM (*Digital Imaging and Communications in Medicine*)' formatıyla 3D Slicer 4.10.2 (www.slicer.org) programına yüklendi. Yüklenen görüntüler ± 3 sigma normalizasyonu ve *N4ITK bias field correction* filtresi kullanılarak standardize edildi. Voksel boyutları $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$ olacak şekilde standardize edildi.

Segmentasyon işlemi tek radyoloji asistanı (E.D) tarafından manuel olarak yapıldı. Aksiyel T1K+ ve ADC haritası görüntülerinde kontrastlanan duvarı ile birlikte nekrotik alanı içeren tümör kesimi bütün hacmiyle segmente edildi (19. Çizim). Sagittal T2A ve koronal FLAIR görüntülerde kontrastlanan kesim, nekroz ve nCET içeren tümör kesimi bütün hacmiyle segmente edildi (20.Çizim). Sagittal T2A ve koronal FLAIR görüntülerde ek olarak tüm tümör volümü (kontrastlanan kesim+ nekroz+ nCET+ödem) ayrıca segmente edildi (21.Çizim).

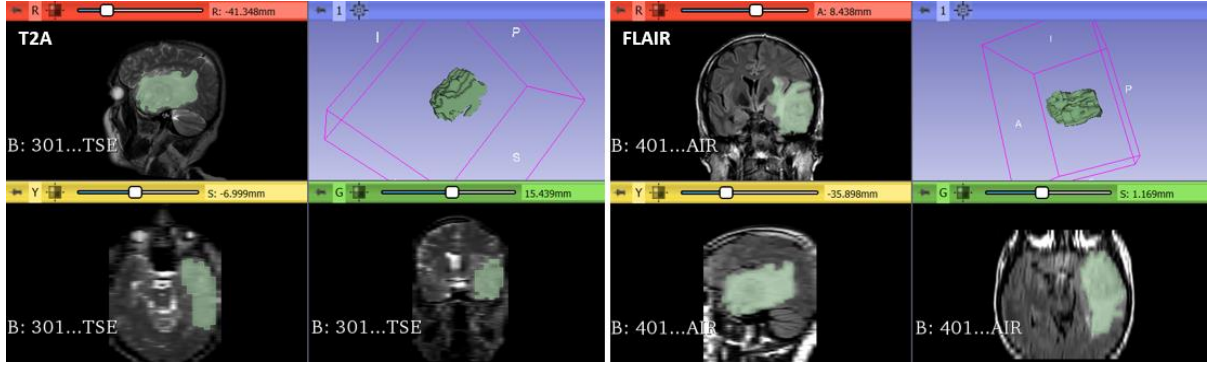
Segmente edilen volümlerin her birinden aynı programın 'Radiomics' eklentisi ile 14 adet şekil tabanlı semantik özellik (Sh), 18 adet birinci düzey (*first order*; FO-histogram), 24 adet ikinci düzey (GLCM) ve 51 adet yüksek düzey (GLRLM, GLSZM, GLDM, NGTDM) *texture* özellikleri olmak üzere toplam 107 adet *radiomics* parametresi elde edildi (22. Çizim).



19. Çizim. Aksiyel T1K+ ve ADC haritası görüntülerinde kontrastlanan duvarı ile birlikte nekrotik alanı içeren tümör kesiminin bütün hacmiyle segmentasyonu.



20. Çizim. Sagittal T2A ve koronal FLAIR görüntülerde ödem dışındaki tümör kesiminin bütün hacmiyle segmentasyonu.



21. Çizim. Sagittal T2A ve koronal FLAIR görüntülerde ödem ile birlikte tüm tümör volümünün bütün hacmiyle segmentasyonu.



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

3.6 Makine Öğrenmesinin Uygulanması

Denetimli makine öğrenme algoritmaları ile sınıflandırma için 'Orange data mining' programı versiyon 3.24 (<https://orange.biolab.si/>) kullanıldı.⁴⁴

VASARI ve radiomics özellikleri ayrı ayrı kullanılarak SVM, lojistik regresyon, kNN, naive Bayes, tree, random forest ve neural network algoritmaları ile sınıflandırma yapıldı. Tüm segmente edilen volümlerden elde edilen radiomics özellikler önce ayrı ayrı (her sekans için 107 özellik), daha sonra aynı anda (642 özellik) kullanılarak sınıflandırma yapıldı.

Özellik azaltma yöntemi olarak algoritma tabanlı information gain metodu⁴⁵ kullanıldı. Bu metod ile iki grubu ayırmada bilgi kazancı en yüksek 5 özellik seçilerek sınıflandırma yapıldı.

Ek olarak, *radiomics* özelliklerinden istatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı fark çıkan özelliklerin tamamı ile ayrıca sınıflandırma yapıldı.

İnternal validasyon tekniği olarak *stratified 10-fold cross-validation* kullanıldı.

3.7 IDH Mutasyonunun Belirlenmesinde Kullanılan İmmünohistokimyasal Yöntem

IDH mutasyonu hastanemiz patoloji bölümünde immünohistokimyasal boyama yöntemi ile belirlendi. Monoklonal anti-mIDH1 antikorunu (DIA-H09; Dianova, Hamburg, Almanya) kullanılarak otomatik immünohistokimyasal boyama yöntemi ile Ventana Benchmark XT kapalı cihazında boyama yapıldı. Tümör hücrelerinde granüler sitoplazmik boyanma izlenen olgular 'IDH1 pozitif (+)', boyanmanın olmadığı olgular 'IDH1 negatif (-)' olarak değerlendirildi.

3.8 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. 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. İki grup arasında anlamlı fark çıkan değişkenler için, *receiver operating characteristic* (ROC) analizi yapılarak eğri altı alan (*area under the curve ;AUC*), sensitivite ve spesifisite hesaplandı. ML algoritmalarının sınıflandırma performansının değerlendirilmesi ROC analizi ile AUC, sınıflandırma doğruluğu, sensitivite ve spesifisite değerleri hesaplanarak yapıldı. VASARI ve *radiomics* özellikleri ile yapılan sınıflandırma performanslarının karşılaştırılmasında McNemar testi kullanıldı. Çalışmadaki tüm istatistiksel analizlerde p değeri 0.05'in altındaki sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 28-79 yaş aralığında 26 kadın 52 erkek hasta olmak üzere toplam 78 hasta dahil edildi. IDH-mutant grubun yaş ortalaması (44.6), IDH-wild tipe (54.8) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü ($p= 0.001$). İki grup arasında cinsiyet açısından anlamlı fark yoktu. Hastaların demografik özellikleri 2. Çizelgede özetlenmiştir.

2. Çizelge. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri.

	IDH-mutant (n=15)	IDH-wild tip (n=63)	p değeri
Yaş (Ortalama±SD)	44.6 ± 10.3	54.8 ± 9.96	0.001
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	5/10	21/42	1.000

VASARI özelliklerinden sadece nCET oranında 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0.028$). IDH-mutant grupta hastaların % 53.3'ünde nCET oranı % 33'ün üstünde iken IDH-wild-tipte % 77.7'sinde % 33'ün altındaydı. Eşik (*cut off*) değeri olarak % 33 alındığında, nCET oranının IDH1 mutasyonunu saptamadaki sensitivitesi %53, spesifisitesi %77, pozitif prediktif değeri (PPD) % 36, negatif prediktif değeri (NPD) % 87, doğruluğu % 73 bulundu.

İki grupta da en sık görülen lokalizasyon frontal lob (IDH-mutant grupta %60, IDH-wild tipte %41.3), ikinci en sık lokalizasyon temporal lobdu (IDH-mutant grupta %27.7, IDH-wild tipte %38.1).

Frontal lob dışı yerleşim ve nCET oranının % 33'ün altında olması özellikleri birlikte kullanıldığında IDH1 mutasyonunu dışlamada negatif prediktif değeri % 84 olarak hesaplandı. Frontal lob dışı yerleşim gösteren ve nCET oranı % 33'ün altında olan 32 hastanın 5 tanesi IDH-mutant hastaydı.

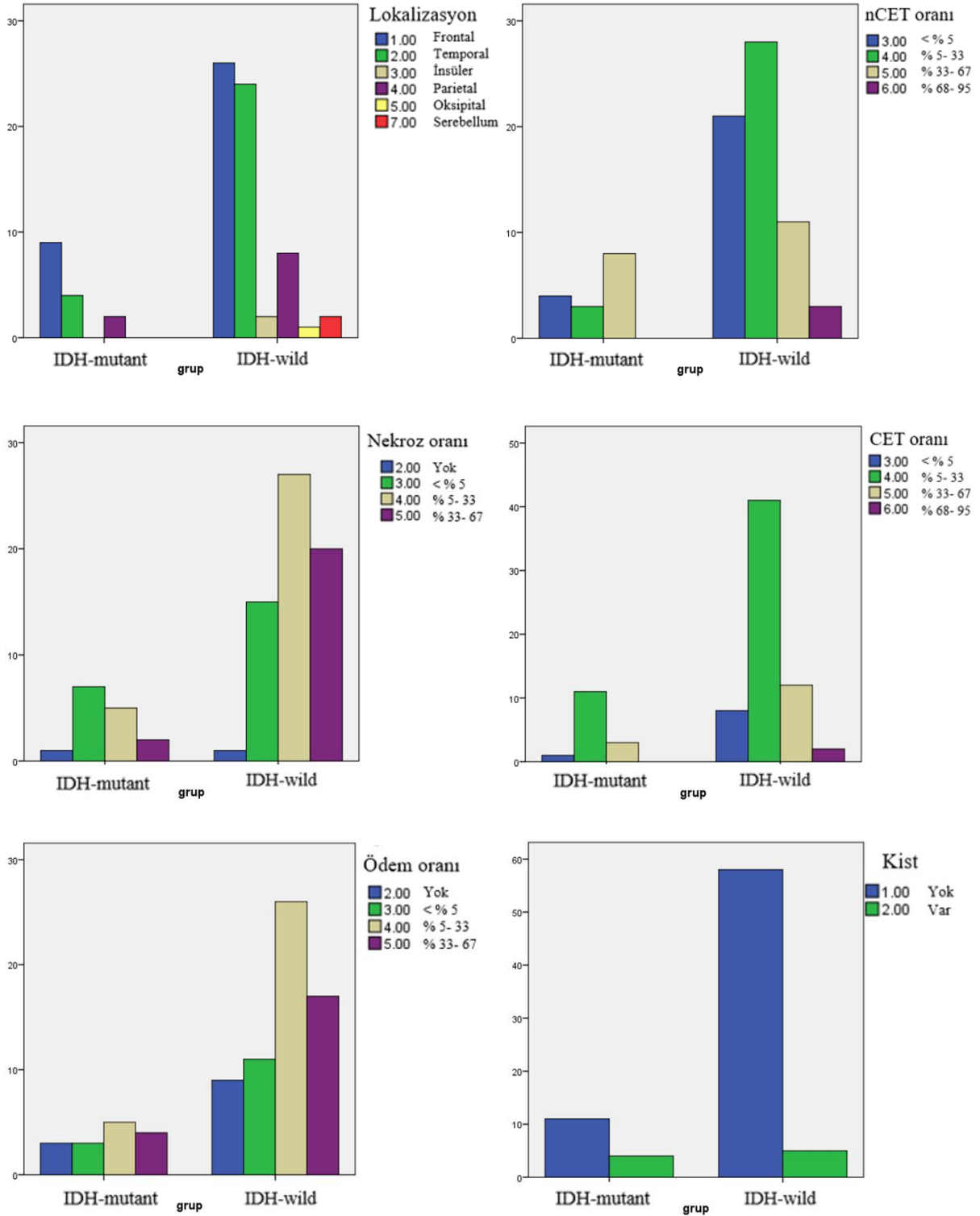
Nekroz oranı, IDH-wild tipte (hastaların % 74.6'sında % 5'in üstünde), mutant gruba (hastaların % 53.4'ünde % 5'in altında) göre daha yüksekti ancak istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.159$).

IDH mutant tümörlerde kist görülme oranı (%26.7), wild tipe (%7.9) göre daha yüksekti , ancak istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.064$).

VASARI özelliklerinin gruplara göre dağılımı 3. Çizelgede özetlenmiş, bar grafikleri 23. Çizimde gösterilmiştir.

3. Çizelge. VASARI özelliklerinin gruplara göre dağılımı ve p değerleri.

Vasari Özelliği	IDH-mutant (n=15)	IDH-wild tip (n=63)	p değeri
Lokalizasyon			0.764
Frontal	9 (%60.0)	26 (%41.3)	
Temporal	4 (%26.7)	24 (%38.1)	
İnsüler	0 (%0.0)	2 (%3.2)	
Parietal	2 (%13.3)	8 (%12.7)	
Oksipital	0 (%0.0)	1 (%1.6)	
Serebellum	0 (%0.0)	2 (%3.2)	
Taraf			0.247
Sağ	11 (%73.3)	34 (%54.0)	
Sol	4 (%26.7)	29 (%46.0)	
Kontrastlanma kalitesi			0.165
Minimal	2 (%13.3)	2 (%3.2)	
Belirgin	13 (%86.7)	61 (%96.8)	
CET oranı			0.804
< %5	1 (%6.7)	8 (%12.7)	
%5-%33	11 (%73.3)	41 (%65.1)	
%34-%67	3 (%20.0)	12 (%19.0)	
%68-%95	0 (%0.0)	2 (%3.2)	
nCET oranı			0.028
< %5	4 (%26.7)	21 (%33.3)	
%5-%33	3 (%20.0)	28 (%44.4)	
%34-%67	8 (%53.3)	11 (%17.5)	
%68-%95	0 (%0.0)	3 (%4.8)	
Nekroz oranı			0.159
Yok	1 (%6.7)	1 (%1.6)	
< %5	7 (%46.7)	15 (%23.8)	
%5-%33	5 (%33.3)	27 (%42.9)	
%34-%67	2 (%13.3)	20 (%31.7)	
Kist			0.064
Var	4 (%26.7)	5 (%7.9)	
Yok	11 (%73.3)	58 (%92.1)	
Kontrastlanan kenar kalınlığı			0.208
Solid	4 (%26.7)	10 (%15.9)	
İnce (<3mm)	10 (%66.7)	36 (%57.1)	
Kalın-nodüler	1 (%6.6)	17 (%27.0)	
Kontrastlanan kenar tanımı			0.165
İyi sınırlı	13 (%86.7)	61 (%96.8)	
Belirsiz	2 (%13.3)	2 (%3.2)	
Ödem oranı			0.920
Yok	3 (%20.0)	9 (%14.2)	
< %5	3 (%20.0)	11 (%17.5)	
%5-%33	5 (%33.3)	26 (%41.3)	
%34-%67	4 (%26.7)	17 (%27.0)	
Hemoraji			0.230
Var	11 (%73.3)	55 (%87.3)	
Yok	4 (%26.7)	8 (%12.7)	
Difüzyon Özellikleri			0.646
Kolaylaşmış	0 (%0.0)	1 (%1.6)	
Kısıtlı	13 (%86.7)	48 (%76.2)	
Mikst	2 (%13.3)	14 (%22.2)	



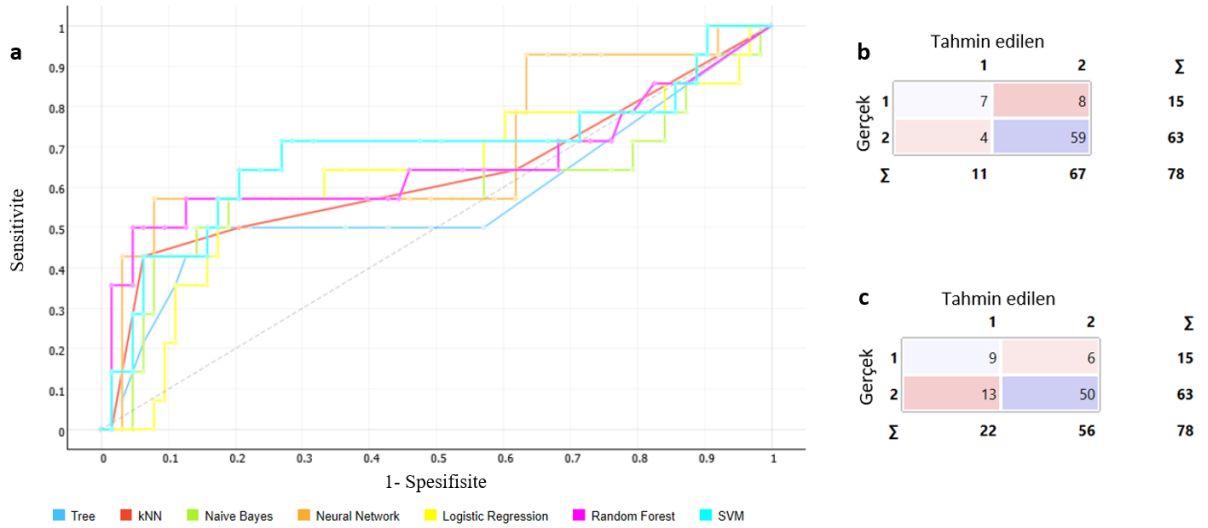
23. Çizim. VASARI özelliklerinin bar grafikleri.

VASARI özellikleri kullanılarak yapılan makine öğrenmesinde ML algoritmalarının IDH mutasyonunu saptamadaki sensitivitesi % 7-60, spesifitesi % 76-97 arasında değişmekteydi. *Neural network* algoritması, *information gain* ile seçilen 5 özelliği (nCET oranı, nekroz oranı, kontrastlanan kenar kalınlığı, lokalizasyon, kist) kullanarak yaptığı sınıflandırmada 0.752

AUC, % 85 doğruluk, % 47 sensitivite ve % 94 spesifisite ile iki grubu sınıflandırmada en iyi performansı gösterdi (4. Çizelge). *Naive Bayes* ise yine aynı özellikleri kullanarak yaptığı sınıflandırma ile IDH mutasyonunu saptamada sensitivitesi en yüksek olan algoritma olarak bulundu (Sensitivite % 60, spesifisite 79, doğruluk % 76, AUC değeri 0.662). ML algoritmalarının AUC, sınıflandırma doğruluğu, sensitivite ve spesifisite değerleri 4. Çizelge özetlenmiş, ROC eğrileri 24. Çizimde gösterilmiştir. *Neural network* ve *naive Bayes* algoritmalarının hata matrisleri (*confusion matrix*) 24. Çizimde gösterilmiştir.

4. Çizelge. VASARI özellikleri kullanılarak yapılan sınıflandırmada ML algoritmalarının performansı.

ML Algoritması	AUC	Doğruluk (%)	Sensitivite (%)	Spesifisite (%)
SVM	0.704	80	7	97
Logistic Regression	0.705	77	7	94
kNN	0.668	85	47	94
Naive Bayes	0.662	76	60	79
Tree	0.615	79	47	87
Random Forest	0.699	85	40	97
Neural Network	0.752	85	47	94



24. Çizim. VASARI özellikleri kullanılarak yapılan sınıflandırmada a) ML algoritmalarının ROC eğrileri, b) *neural network* ve c) *naive Bayes* algoritmalarının hata matrisleri (1= IDH-mutant grup, 2= IDH-wild tip).

Postkontrast T1A görüntülerden elde edilen *radiomics* özelliklerinden histogram özelliği olan ‘*median*’ değeri IDH-mutant grupta, IDH-wild tipe göre anlamlı derecede düşük bulundu ($p=0.025$). Yüksek düzey *texture* özelliklerinden ‘*Small Dependence Low Gray Level Emphasis*’ ve ‘*Short Run Low Gray Level Emphasis*’ IDH-mutant grupta, IDH-wild tipe göre anlamlı derecede yüksek bulundu (5.Çizelge). *Small Dependence Low Gray Level Emphasis*, düşük gri seviye değerlerindeki küçük bağımlılıkların dağılımının ölçüsüdür, heterojeniteyi gösterir. *Short Run Low Gray Level Emphasis* ise düşük gri seviye değerlerindeki kısa serilerin dağılımının ölçüsüdür, ince dokuyu gösterir. İstatistiksel anlamlı özelliklerin ROC analizi sonuçları 6. Çizelgede gösterilmiştir.

5. Çizelge. Postkontrast T1A görüntülerden elde edilen istatistiksel olarak anlamlı *radiomics* özellikleri ve p değerleri.

Radiomics Özelliği	IDH-mutant (n=15)	IDH-wild tip (n= 63)	p değeri
Histogram			
*Median	0.803 ± 0.294	1.019 ± 0.337	0.025
GLDM			
Small Dependence Low Gray Level Emphasis	0.0018 (0.0013-0.0021)	0.0016 (0.0006-0.0018)	0.041
GLRLM			
Short Run Low Gray Level Emphasis	0.0856 (0.0722-0.1561)	0.0743 (0.0356-0.0925)	0.034

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

6. Çizelge. Postkontrast T1A görüntülerden elde edilen istatistiksel olarak anlamlı *radiomics* özelliklerinin ROC analizi sonuçları.

Radiomics Özelliği	AUC	Cut off	Sensitivite	Spesifisite
Histogram				
Median	0.690	0.973	% 73	% 58
GLDM				
Small Dependence Low Gray Level Emphasis	0.671	0.002	% 67	% 54
GLRLM				
Short Run Low Gray Level Emphasis	0.677	0.075	% 73	% 54

ADC haritasından elde edilen *radiomics* özelliklerinden ‘*Large Dependence High Gray Level Emphasis* (yüksek gri seviye değerlerindeki büyük bağımlılıkların dağılımının ölçüsüdür, homojeniteyi gösterir)’, ‘*Long Run High Gray Level Emphasis* (yüksek gri seviye değerlerindeki uzun serilerin dağılımının ölçüsüdür, doku kabalığını gösterir)’, ‘*Gray Level*

Non Uniformity (heterojeniteyi gösterir), *Small Area Emphasis* (doku inceliğini gösterir), *Zone Entropy* (heterojeniteyi gösterir), *Zone Variance* (heterojeniteyi gösterir) değerleri IDH-mutant grupta, *Size Zone Non Uniformity Normalized* (boyut bölgesi hacimlerinin değişkenliğini ölçer ve değerinin düşük olması boyut bölgesi hacimlerinin daha homojen dağıldığını gösterir) değeri ise IDH-wild tipte anlamlı derecede yüksek bulundu (7. Çizelge). İstatistiksel anlamlı özelliklerin ROC analizi sonuçları 8. Çizelgede gösterilmiştir.

7. Çizelge. ADC haritasından elde edilen istatistiksel olarak anlamlı *radiomics* özellikleri ve p değerleri.

Radiomics Özelliği	IDH-mutant (n=15)	IDH-wild tip (n= 63)	p değeri
GLDM			
Large Dependence High Gray Level Emphasis	2582 (2400-2665)	2444 (655-2620)	0.033
GLRLM			
Long Run High Gray Level Emphasis	1424 (822-2477)	811 (410-1639)	0.031
GLSZM			
ZoneVariance	371812177 (99958123-1479779124)	57449401 (0-341898590)	0.005
Size Zone Non Uniformity Normalized	0.333 (0.156-0.500)	0.500 (0.222-1.000)	0.041
Gray Level Non Uniformity	3.400 (1.667-8.200)	1.000 (1.000-4.333)	0.041
Small Area High Gray Level Emphasis	0.098 (0.014-0.336)	0.010 (0.000-0.216)	0.022
Small Area Emphasis	0.098 (0.014-0.336)	0.010 (0.000-0.216)	0.021
Small Area Low Gray Level Emphasis	0.098 (0.014-0.336)	0.010 (0.000-0.216)	0.019
Zone Entropy	1.793 (1.000-2.750)	1.000 (0.000-2.252)	0.040
<i>Normal dağılım göstermeyen özelliklerdir; medyan (25.-75. persentil) olarak ifade edilmiştir.</i>			

8. Çizelge. ADC haritasından elde edilen istatistiksel olarak anlamlı *radiomics* özelliklerinin ROC analizi sonuçları.

Radiomics Özelliği	AUC	Cut off	Sensitivite	Spesifisite
GLDM				
Large Dependence High Gray Level Emphasis	0.678	2500	% 67	% 59
GLRLM				
Long Run High Gray Level Emphasis	0.680	928	% 67	% 58
GLSZM				
ZoneVariance	0.731	111838977	% 73	% 67
Size Zone Non Uniformity Normalized	0.667	0.417	% 73	% 58
Gray Level Non Uniformity	0.661	1.833	% 60	% 64
Small Area High Gray Level Emphasis	0.692	0.015	% 73	% 58
Small Area Emphasis	0.693	0.015	% 73	% 58
Small Area Low Gray Level Emphasis	0.696	0.015	% 73	% 58
Zone Entropy	0.668	1.293	% 73	% 58

T2A görüntülerde ödem ile birlikte tüm tümör volümünün segmentasyonundan elde edilen *radiomics* özelliklerinde iki grup arasında anlamlı fark çıkmadı. Ödem dışındaki tümörü içerecek şekilde yapılan segmentasyonda ise 5 tane histogram , 5 tane ikinci düzey (GLCM), 10 tane GLDM, 6 tane GLRLM, 7 tane GLSZM 1 tane NGTDM olmak üzere 24 tane yüksek düzey *texture* özelliğinde iki grup arasında anlamlı fark vardı (9. Çizelge). Bu özelliklere göre IDH-mutant tümörler, T2A görüntülerde IDH-wild tipe göre daha yüksek sinyalli alanlar içeren ve daha heterojen dokuya sahip tümörler olarak bulundu. İstatistiksel anlamlı özelliklerin ROC analizi sonuçları 10. Çizelgede gösterilmiştir. 11. Çizelgede IDH-mutant grupta yüksek çıkan, 12. Çizelgede ise IDH-wild tipte yüksek çıkan özelliklerin tanımları verilmiştir.

FLAIR görüntülerde ödem ile birlikte tüm tümör volümünün segmentasyonundan elde edilen *radiomics* özelliklerinde iki grup arasında anlamlı fark çıkmazken, ödem dışındaki tümörü içerecek şekilde yapılan segmentasyonda ise sadece histogram parametrelerinden '*kurtosis*' değerinde iki grup arasında anlamlı fark vardı ($p= 0.016$). *Kurtosis*, histogram eğrisinin dikliğinin ölçüsüdür, yüksek değerler dokunun daha heterojen olduğunu gösterir. *Kurtosis* değeri IDH-mutant grupta (4.69 ± 1.82), IDH-wild tipe (3.58 ± 1.29) göre anlamlı derecede yüksekti. AUC değeri 0.701, *cut off* değeri olarak 3.31 alındığında IDH mutasyonunu saptamada sensitivitesi % 80, spesifisitesi % 53 bulundu.

Tüm segmente edilen volümlerden elde edilen *radiomics* özellikleri ayrı ayrı kullanılarak yapılan makine öğrenmesinde, iki grubu sınıflandırmada ADC hariç diğer tüm sekanslarda en iyi performansı *naive Bayes* algoritması gösterdi. T2A görüntülerde ödem dışındaki tümör volümünün segmentasyonundan elde edilen *radiomics* özelliklerinden *information gain* ile seçilen 5 özelliği (13. Çizelge) kullanarak yaptığı sınıflandırma 0.828 AUC, % 72 doğruluk, IDH mutasyonunu saptamada % 73 sensitivite, % 71 spesifisite ile iki grubu ayırmada performansı en yüksek olan sınıflandırmaydı (14. Çizelge). Tüm ML algoritmalarının ROC eğrileri ve *naive Bayes* algoritmasının hata matrisi 25. Çizimde gösterilmiştir.

Naive Bayes algoritmasının, T2A görüntülerde ödem ile birlikte tüm tümör volümünün segmentasyonundan elde edilen *radiomics* özelliklerinden *information gain* ile seçilen 5 özelliği (15. Çizelge) kullanarak yaptığı sınıflandırmanın AUC değeri 0.732, doğruluğu % 73, IDH mutasyonunu saptamadaki sensitivitesi % 60, spesifisitesi % 76 bulundu (16. Çizelge). Tüm ML algoritmalarının ROC eğrileri ve *naive Bayes* algoritmasının hata matrisi 26. Çizimde gösterilmiştir.

9. Çizelge. T2A görüntülerden elde edilen istatistiksel olarak anlamlı *radiomics* özellikleri ve p değerleri.

Radiomics Özelliği	IDH-mutant (n=15)	IDH-wild tip (n= 63)	p değeri
Histogram			
Energy	532339 (102008-966726)	163301 (59169-327668)	0.034
Total Energy	532339 (102008-966726)	163301 (59169-327668)	0.034
*Minimum	-0.358 ± 0.289	-0.132 ± 0.426	0.020
*Range	4.747 ± 1.065	4.044 ± 1.077	0.026
10. percentile	1.338 (1.191-1.444)	1.167 (0.952-1.353)	0.046
GLCM			
JointAverage	1.9999 (1.9997-2.0000)	1.9992 (1.0000-1.9999)	0.003
SumAverage	3.9998 (3.9993-3.9999)	3.9983 (2.0000-3.9997)	0.003
Correlation	0.1756 (0.0509-0.3077)	0.3029 (0.1553-1.000)	0.026
Autocorrelation	3.9996 (3.9998-3.9999)	3.9968 (1.0000-3.9995)	0.003
MCC (Maximal Correlation Coefficient)	0.1557 (0.0385-0.2359)	0.3029 (0.1346-1.0000)	0.007
GLDM			
High Gray Level Emphasis	3.9994 (3.9989-3.9998)	3.9969 (1.0000-3.9994)	0.005
Dependence Entropy	1.1853 (1.1122-1.4103)	1.4189 (1.2246-1.5595)	0.032
Dependence Non Uniformity	50278 (19490-79380)	30671 (11149-56240)	0.038
Gray Level Non Uniformity	72193 (32025-113936)	48377 (21138-81701)	0.049
Dependence Non Uniformity Normalized	0.6855 (0.6086-0.7058)	0.6270 (0.5627-0.6748)	0.033
Large Dependence Emphasis	668 (647-672)	653 (636-665)	0.041
DependenceVariance	11.19 (10.62-14.39)	13.63 (11.81-16.07)	0.041
Large Dependence High Gray Level Emphasis	2673 (2494-2686)	2552 (647-2659)	0.005
Small Dependence Low Gray Level Emphasis	0.0004 (0.0004-0.0006)	0.0005 (0.0005-0.0018)	0.006
Low Gray Level Emphasis	0.2501 (0.2501-0.2503)	0.2508 (0.2502-1.0000)	0.005
GLRLM			
Short Run Low Gray Level Emphasis	0.0214 (0.0195-0.0243)	0.0299 (0.0217-0.0802)	0.004
Low Gray Level Run Emphasis	0.2523 (0.2508-0.2550)	0.2598 (0.2527- 1.0000)	0.005
*Long Run Emphasis	642 ± 340	442 ± 223	0.007
Long Run High Gray Level Emphasis	2615 (846-3049)	1284 (302-2315)	0.004
Run Percentage	0.0526 (0.0495-0.0711)	0.0654 (0.0557-0.0806)	0.038
High Gray Level Run Emphasis	3.9910 (3.9800-3.9967)	3.9606 (1.000-3.9892)	0.005
GLSZM			
Gray Level Variance	0.1875 (0.0900-0.2500)	0.1389 (0.0000-0.2222)	0.045
Gray Level Non Uniformity Normalized	0.6250 (0.5000-0.8200)	0.7222 (0.5556-1.000)	0.045
Size Zone Non Uniformity Normalized	0.3333 (0.1800-0.5000)	0.5000 (0.2500-1.000)	0.037
High Gray Level Zone Emphasis	1.7500 (1.3000-2.5000)	1.5000 (1.0000-2.0000)	0.045
Small Area Emphasis	0.2427 (0.0626-0.5000)	0.0390 (0.0000-0.2227)	0.004
Low Gray Level Zone Emphasis	0.8125 (0.6250-0.9250)	0.8750 (0.7500-1.0000)	0.045
Zone Variance	1193667950 (57881627-1871067150)	86261399 (0-766241009)	0.008
NGTDM			
Strength	0.1441 (0.0365-0.5569)	0.0202 (0.0000-0.5569)	0.007

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

10. Çizelge. T2A görüntülerden elde edilen istatistiksel olarak anlamlı *radiomics* özelliklerinin ROC analizi sonuçları.

Radiomics Özelliği	AUC	Cut off	Sensitivite	Spesifisite
Histogram				
Energy	0.677	259103	% 67	% 64
Total Energy	0.677	259103	% 67	% 64
Minimum	0.654	-0.295	% 67	% 61
Range	0.689	4.091	% 67	% 56
10. percentile	0.667	1.232	% 67	% 61
GLCM				
Joint Average	0.742	1.999	% 73	% 67
Sum Average	0.742	3.999	% 73	% 67
Correlation	0.683	0.238	% 67	% 56
Autocorrelation	0.743	3.999	% 73	% 67
MCC	0.722	0.238	% 80	% 54
GLDM				
High Gray Level Emphasis	0.731	3.999	% 80	% 64
Dependence Entropy	0.679	1.297	% 73	% 66
Dependence Non Uniformity	0.673	36859	% 73	% 64
Gray Level Non Uniformity	0.665	57011	% 73	% 64
Dependence Non Uniformity Normalized	0.678	0.655	% 73	% 64
Large Dependence Emphasis	0.671	659	% 73	% 64
Dependence Variance	0.671	12.6	% 73	% 64
Large Dependence High Gray Level Emphasis	0.733	2638	% 73	% 70
Small Dependence Low Gray Level Emphasis	0.729	0.0005	% 67	% 69
Low Gray Level Emphasis	0.731	0.250	% 73	% 67
GLRLM				
Short Run Low Gray Level Emphasis	0.739	0.022	% 73	% 78
Low Gray Level Run Emphasis	0.732	0.255	% 80	% 66
Long Run Emphasis	0.680	500	% 73	% 66
Long Run High Gray Level Emphasis	0.739	1993	% 73	% 70
Run Percentage	0.673	0.060	% 73	% 64
High Gray Level Run Emphasis	0.732	3.979	% 80	% 66
GLSZM				
Gray Level Variance	0.663	0.149	% 67	% 56
Gray Level Non Uniformity Normalized	0.663	0.701	% 67	% 56
Size Zone Non Uniformity Normalized	0.670	0.437	% 60	% 59
High Gray Level Zone Emphasis	0.663	1.550	% 67	% 56
Small Area Emphasis	0.738	0.058	% 86	% 61
Low Gray Level Zone Emphasis	0.663	0.862	% 67	% 56
Zone Variance	0.717	381685285	% 73	% 68
NGTDM				
Strength	0.721	0.044	% 67	% 61

11. Çizelge. T2A görüntülerden elde edilen, IDH-mutant grupta anlamlı derecede yüksek bulunan *radiomics* özelliklerinin tanımı.

Radiomics Özelliği	Tanımı
Histogram	
Energy	Görüntüdeki voksel değerlerinin büyüklüğünün ölçüsüdür.
Range	Görüntüdeki gri seviye değer aralığıdır.
10. percentile	10. Persentildeki gri seviye değeridir.
GLCM	
Joint Average	Piksel çiftlerinin dağılımının ortalamasını gösterir.
Sum Average	Daha düşük intensite değerine sahip çiftler ile daha yüksek intensite değerine sahip çiftler arasındaki ilişkiyi ölçer.
Autocorrelation	Dokunun inceliğinin ve kabalığının büyüklüğünün bir ölçüsüdür. Yüksek değerler, yüksek gri seviye değerlerine sahip daha fazla çift içeren dokuyu gösterir.
GLDM	
High Gray Level Emphasis	Yüksek gri seviye değerlerinin dağılımının ölçüsüdür.
Dependence Non Uniformity	Görüntüdeki bağımlılığın benzerliğini ölçer. Yüksek değerler heterojen dağılımı gösterir.
Gray Level Non Uniformity	Gri seviye değerlerinin benzerliğinin ölçüsüdür. Yüksek değerler farklılığı gösterir.
Dependence Non Uniformity Normalized	Görüntüdeki bağımlılığın benzerliğini ölçer. Yüksek değerler heterojen dağılımı gösterir.
Large Dependence Emphasis	Büyük bağımlılıkların dağılımının bir ölçüsüdür ve değerinin büyük olması dokunun daha homojen olduğunu gösterir.
Large Dependence High Gray Level Emphasis	Yüksek gri seviye değerlerindeki büyük bağımlılıkların dağılımının ölçüsüdür.
GLRLM	
Long Run Emphasis	Uzun serilerin dağılımını ölçer ve değerinin büyük olması dokunun daha kaba olduğunu göstergesidir.
Long Run High Gray Level Emphasis	Yüksek gri seviye değerlerindeki uzun serilerin dağılımının ölçüsüdür.
High Gray Level Run Emphasis	Yüksek gri seviye serilerinin dağılımının ölçüsüdür.
GLSZM	
Gray Level Variance	Bölgeler içerisindeki gri seviye değerlerinin değişiminin ölçüsüdür.
High Gray Level Zone Emphasis	Yüksek gri seviye değerlerinin bölgeler içerisindeki dağılımının ölçüsüdür.
Small Area Emphasis	Küçük boyutlu bölgelerin dağılımının bir ölçüsüdür ve değerinin büyük olması dokunun daha ince olduğunu gösterir.
Zone Variance	Görüntüdeki bölge boyutlarının değişiminin ölçüsüdür. Yüksek değerler heterojeniteyi gösterir.
NGTDM	
Strength	Görüntüdeki göze çarpan farklılıkların daha belirgin olduğunu gösterir.

Naive Bayes algoritmasının, FLAIR görüntülerde ödem dışındaki tümör volümünün segmentasyonundan elde edilen *radiomics* özelliklerinden *information gain* ile seçilen 5 özelliği (17. Çizelge) kullanarak yaptığı sınıflandırmanın AUC değeri 0.654, doğruluğu % 76, IDH mutasyonunu saptamadaki sensitivitesi % 40, spesifisitesi % 84 bulundu (18. Çizelge). Tüm ML algoritmalarının ROC eğrileri ve *naive Bayes* algoritmasının hata matrisi 27. Çizimde gösterilmiştir.

Naive Bayes algoritmasının, FLAIR görüntülerde ödem ile birlikte tüm tümör volümünün segmentasyonundan elde edilen *radiomics* özelliklerinden *information gain* ile seçilen 5 özelliği (19. Çizelge) kullanarak yaptığı sınıflandırmanın AUC değeri 0.781, doğruluğu % 73, IDH mutasyonunu saptamadaki sensitivitesi % 40, spesifisitesi % 81 bulundu (20. Çizelge). Tüm ML algoritmalarının ROC eğrileri ve *naive Bayes* algoritmasının hata matrisi 28. Çizimde gösterilmiştir.

12. Çizelge. T2A görüntülerden elde edilen, IDH-wild tipte anlamlı derecede yüksek bulunan *radiomics* özelliklerinin tanımı.

Radiomics Özelliği	Tanımı
Histogram	
Minimum	Görüntüdeki minimum gri seviye değeridir.
GLCM	
Correlation	Gri seviye değerlerinin ilgili voksellerle olan doğrusal bağımlılığını gösteren 0 (ilişkisiz) ile 1 (mükemmel korelasyon) arasındaki bir değerdir.
MCC (Maximal Correlation Coefficient)	Doku karmaşıklığının ölçüsüdür.
GLDM	
Dependence Entropy	Görüntüdeki bağımlılık boyutundaki belirsizliği / rasgeleliği ölçer.
Dependence Variance	Görüntüdeki bağımlılık boyutundaki varyansı ölçer.
Small Dependence Low Gray Level Emphasis	Düşük gri seviye değerlerindeki küçük bağımlılıkların dağılımının ölçüsüdür.
Low Gray Level Emphasis	Düşük gri seviye değerlerinin dağılımının ölçüsüdür.
GLRLM	
Short Run Low Gray Level Emphasis	Düşük gri seviye değerlerindeki kısa serilerin dağılımının ölçüsüdür.
Low Gray Level Run Emphasis	Düşük gri seviye serilerinin dağılımının ölçüsüdür.
Run Percentage	Görüntüdeki seri sayısının vokal sayısına oranıdır. Yüksek değerler daha ince dokuyu gösterir.
GLSZM	
Size Zone Non Uniformity Normalized	Boyut bölgesi hacimlerinin değişkenliğini ölçer ve değerinin düşük olması boyut bölgesi hacimlerinin daha homojen dağıldığını gösterir.
Low Gray Level Zone Emphasis	Düşük gri seviye değerlerinin bölgeler içerisindeki dağılımının ölçüsüdür.

Naive Bayes algoritmasının, postkontrast T1A görüntülerden elde edilen *radiomics* özelliklerinden *information gain* ile seçilen 5 özelliği (21. Çizelge) kullanarak yaptığı sınıflandırmanın AUC değeri 0.706, doğruluğu % 69, IDH mutasyonunu saptamadaki sensitivitesi % 40, spesifitesi % 76 bulundu (22. Çizelge). Tüm ML algoritmalarının ROC eğrileri ve *naive Bayes* algoritmasının hata matrisi 29. çizimde gösterilmiştir.

ADC haritası görüntülerinden elde edilen *radiomics* özellikleri kullanılarak yapılan sınıflandırmada en iyi performansı *Neural Network* algoritması gösterdi. *Information gain* ile seçilen 5 özelliği (23. Çizelge) kullanarak yaptığı sınıflandırmanın AUC değeri 0.730, doğruluğu % 79, IDH mutasyonunu saptamadaki sensitivitesi % 27, spesifitesi % 92 bulundu (24. Çizelge). *Naive Bayes* ise yine aynı özellikleri kullanarak yaptığı sınıflandırma ile IDH mutasyonunu saptamada sensitivitesi en yüksek olan algoritma olarak bulundu (Sensitivite % 40, spesifite 67, doğruluk % 62, AUC değeri 0,686). ML algoritmalarının AUC, sınıflandırma doğruluğu, sensitivite ve spesifite değerleri 24. Çizelgede özetlenmiş, ROC eğrileri 30. Çizimde gösterilmiştir. *Neural network* ve *naive Bayes* algoritmalarının hata matrisleri 30. Çizimde gösterilmiştir.

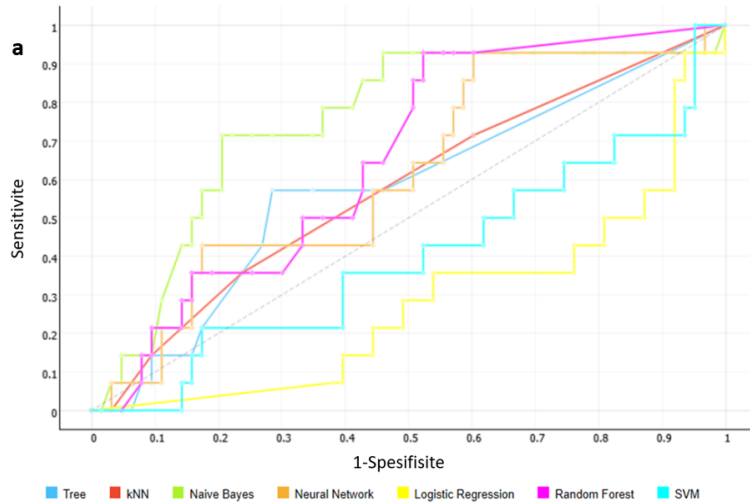
13. Çizelge. T2A görüntülerde ödem dışındaki tümör volümünün segmentasyonundan elde edilen *radiomics* özelliklerinden *information gain* ile seçilen 5 özellik, tanımı ve p değerleri.

Radiomics Özelliği	Tanımı	IDH-mutant	IDH-wild tip	p
GLDM Small Dependence Low Gray Level Emphasis	Düşük gri seviye değerlerindeki küçük bağımlılıkların dağılımının ölçüsüdür.	0.0004 (0.0004-0.0006)	0.0005 (0.0005-0.0018)	0.006
GLSZM Zone Variance	Görüntüdeki bölge boyutlarının değişiminin ölçüsüdür.	1193667950 (57881627-1871067150)	86261399 (0-766241009)	0.008
GLCM Id (Inverse Difference)	Lokal homojenitenin ölçüsüdür.	0.9999 (0.9998-1.0000)	1.0000 (0.9998-1.0000)	0.398
GLCM Idm (Inverse Difference Moment)	Lokal homojenitenin ölçüsüdür.	0.9999 (0.9998-1.0000)	1.0000 (0.9998-1.0000)	0.398
GLCM Idn (Inverse Difference Normalized)	Lokal homojenitenin ölçüsüdür.	1.0000 (0.9999-1.0000)	1.0000 (0.9999-1.0000)	0.398

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

14. Çizelge. T2A görüntülerde ödem dışındaki tümör volümünün segmentasyonundan elde edilen *radiomics* özellikleri kullanılarak yapılan sınıflandırmada ML algoritmalarının performansı.

ML Algoritması	AUC	Doğruluk (%)	Sensitivite (%)	Spesifisite (%)
SVM	0.490	81	0	100
Logistic Regression	0.288	81	0	100
kNN	0.525	75	13	90
Naive Bayes	0.828	72	73	71
Tree	0.633	74	20	87
Random Forest	0.656	75	27	87
Neural Network	0.638	81	0	100



		Tahmin edilen		
		1	2	Σ
Gerçek	1	11	4	15
	2	18	45	63
Σ		29	49	78

25. Çizim. T2A görüntülerde ödem dışındaki tümör volümünün segmentasyonundan elde edilen *radiomics* özellikleri kullanılarak yapılan sınıflandırmada a) ML algoritmalarının ROC eğrileri ve b) *naive Bayes* algoritmasının hata matrisi (1= IDH-mutant grup, 2= IDH-wild tip).

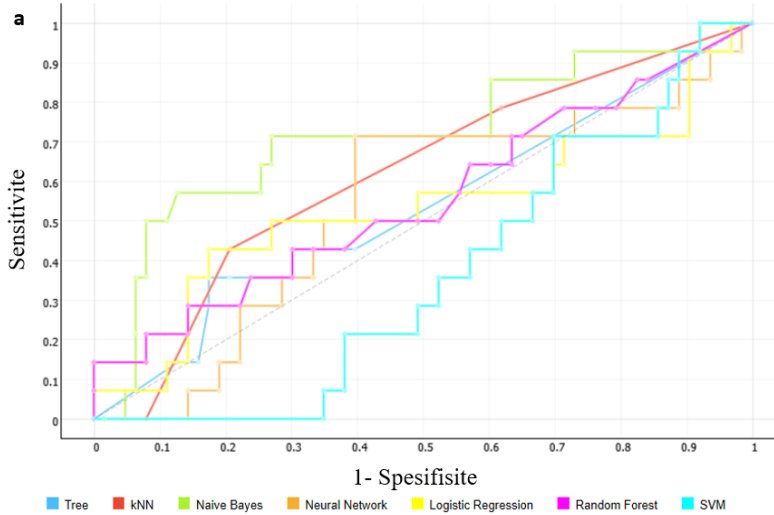
15. Çizelge. T2A görüntülerde ödem ile birlikte tüm tümör volümünün segmentasyonundan elde edilen *radiomics* özelliklerinden *information gain* ile seçilen 5 özellik, tanımı ve p değerleri.

Radiomics Özelliği	Tanımı	IDH-mutant	IDH-wild tip	p
FO Maksimum	Görüntüdeki maksimum gri seviye değeridir.	4.161 (3.825-4.507)	3.764 (3.439-4.450)	0.063
FO 10. percentile	10. Persentildeki gri seviye değeridir.	1.277 (1.191-1.332)	1.153 (0.939-1.309)	0.073
GLRLM Short Run High Gray Level Emphasis	Yüksek gri seviye değerlerindeki kısa serilerin dağılımının ölçüsüdür.	0.302 (0.248-0.338)	0.323 (0.112-0.374)	0.466
GLDM Large Dependence Emphasis	Homojeniteyi gösterir.	667 (645-669)	655 (645-665)	0.251
GLDM Dependence Non Uniformity	Görüntüdeki bağımlılığın benzerliğini ölçer. Yüksek değerler heterojen dağılımı gösterir.	79380 (37477-95874)	63519 (30427-78520)	0.320

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

16. Çizelge. T2A görüntülerde ödem ile birlikte tüm tümör volümünün segmentasyonundan elde edilen *radiomics* özellikleri kullanılarak yapılan sınıflandırmada ML algoritmalarının performansı.

ML Algoritması	AUC	Doğruluk (%)	Sensitivite (%)	Spesifite (%)
SVM	0.482	81	0	100
Logistic Regression	0.576	82	7	100
kNN	0.645	74	0	92
Naive Bayes	0.732	73	60	76
Tree	0.540	74	40	82
Random Forest	0.614	81	13	97
Neural Network	0.581	77	0	95



26. Çizim. T2A görüntülerde ödem ile birlikte tüm tümör volümünün segmentasyonundan elde edilen *radiomics* özellikleri kullanılarak yapılan sınıflandırmada a) ML algoritmalarının ROC eğrileri ve b) *naive Bayes* algoritmasının hata matrisi (1= IDH-mutant grup, 2= IDH-wild tip).

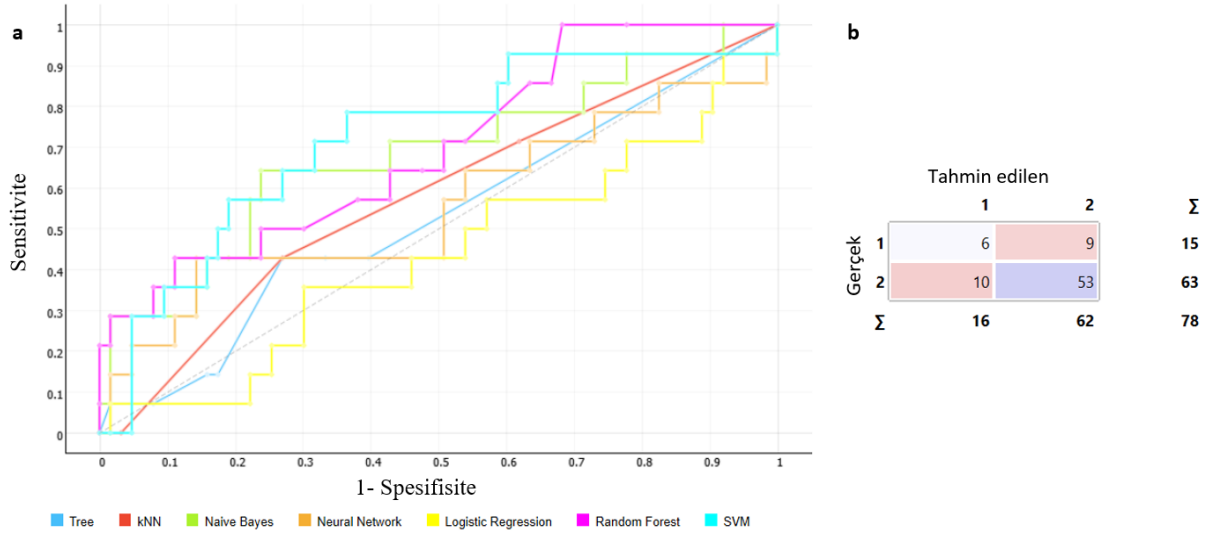
17. Çizelge. FLAIR görüntülerde ödem dışındaki tümör volümünün segmentasyonundan elde edilen *radiomics* özelliklerinden *information gain* ile seçilen 5 özellik, tanımı ve p değerleri.

Radiomics Özelliği	Tanımı	IDH-mutant	IDH-wild tip	p
*FO Skewness	Histogram eğrisinin çarpıklığını gösterir. Negatifse düşük değerlerin, pozitifse yüksek değerlerin fazlalığı söz konusudur.	-0.097 ± 0.826	0.150 ± 0.620	0.198
GLRLM Run Length Non Uniformity Normalized	Seri uzunluklarının benzerliğini ölçer, düşük değerler daha benzer uzunlukları gösterir.	0.043 (0.038-0.063)	0.053 (0.046-0.071)	0.061
GLDM Small Dependence Emphasis	Küçük bağımlılıkların dağılımının ölçüsüdür, heterojeniteyi gösterir.	0.0017 (0.0016-0.0019)	0.0018 (0.0017-0.0019)	0.088
FO Maksimum	Görüntüdeki maksimum gri seviye değeridir.	3.055 (2.862-3.493)	3.298 (2.630-4.059)	0.718
FO Median	Görüntüdeki medyan gri seviye değeridir.	1.751 (1.379-2.024)	1.555 (1.375-1.882)	0.358

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

18. Çizelge. FLAIR görüntülerde ödem dışındaki tümör volümünün segmentasyonundan elde edilen *radiomics* özellikleri kullanılarak yapılan sınıflandırmada ML algoritmalarının performansı.

ML Algoritması	AUC	Doğruluk (%)	Sensitivite (%)	Spesifisite (%)
SVM	0.683	79	0	98
Logistic Regression	0.461	81	0	100
kNN	0.533	78	0	97
Naive Bayes	0.654	76	40	84
Tree	0.489	65	40	71
Random Forest	0.599	82	27	95
Neural Network	0.533	81	13	97



27. Çizim. FLAIR görüntülerde ödem dışındaki tümör volümünün segmentasyonundan elde edilen *radiomics* özellikleri kullanılarak yapılan sınıflandırmada a) ML algoritmalarının ROC eğrileri ve b) *naive Bayes* algoritmasının hata matrisi (1= IDH-mutant grup, 2= IDH-wild tip).

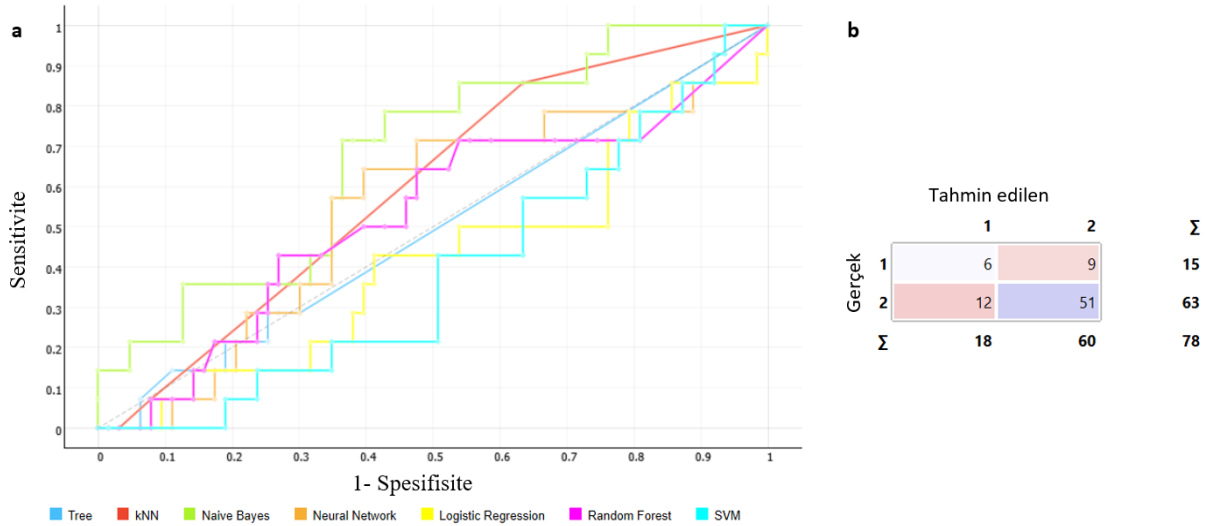
19. Çizelge. FLAIR görüntülerde ödem ile birlikte tüm tümör volümünün segmentasyonundan elde edilen *radiomics* özelliklerinden *information gain* ile seçilen 5 özellik, tanımı ve p değerleri.

Radiomics Özelliği	Tanımı	IDH-mutant	IDH-wild tip	p
*FO 10. percentile	10. Persentildeki gri seviye değeridir.	1.231 ± 0.417	1.091 ± 0.373	0.205
GLRLM Short Run Low Gray Level Emphasis	Düşük gri seviye değerlerindeki kısa serilerin dağılımının ölçüsüdür.	0.047 (0.026-0.088)	0.035 (0.027-0.093)	0.914
*Sh Elongation	İşlemsel nedenlerden dolayı gerçek elongasyonun tersi olarak tanımlanır. Düşük değerler daha elonge şekli gösterir.	0.776 ± 0.063	0.752 ± 0.099	0.247
*FO Median	Görüntüdeki medyan gri seviye değeridir.	1.832 ± 0.567	1.776 ± 0.379	0.643
GLRLM Run Percentage	Görüntüdeki seri sayısının vokselle sayısına oranıdır. Yüksek değerler daha ince dokuyu gösterir.	0.058 (0.052-0.077)	0.061 (0.055-0.076)	0.365

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

20. Çizelge. FLAIR görüntülerde ödem ile birlikte tüm tümör volümünün segmentasyonundan elde edilen *radiomics* özellikleri kullanılarak yapılan sınıflandırmada ML algoritmalarının performansı.

ML Algoritması	AUC	Doğruluk (%)	Sensitivite (%)	Spesifisite (%)
SVM	0.415	81	0	100
Logistic Regression	0.450	81	0	100
kNN	0.539	76	7	92
Naive Bayes	0.781	73	40	81
Tree	0.440	68	13	81
Random Forest	0.564	78	0	97
Neural Network	0.594	77	0	95



28. Çizim. FLAIR görüntülerde ödem ile birlikte tüm tümör volümünün segmentasyonundan elde edilen *radiomics* özellikleri kullanılarak yapılan sınıflandırmada a) ML algoritmalarının ROC eğrileri ve b) *naive Bayes* algoritmasının hata matrisi (1= IDH-mutant grup, 2= IDH-wild tip).

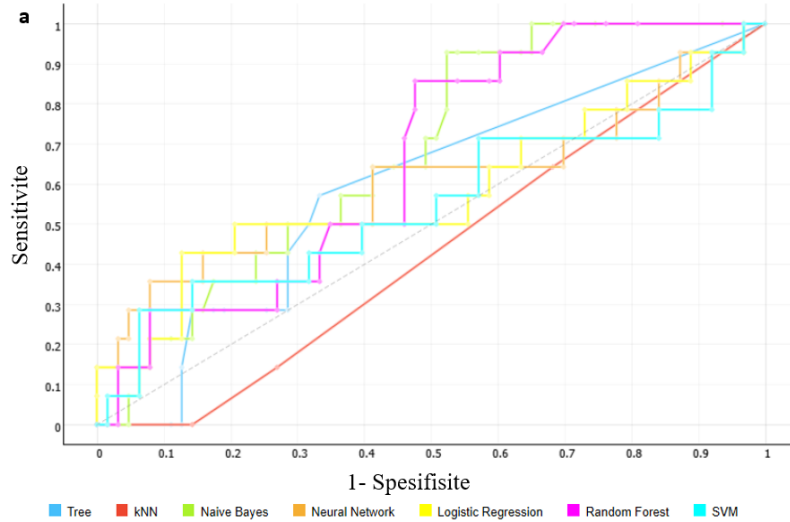
21. Çizelge. Postkontrast T1A görüntülerden elde edilen *radiomics* özelliklerinden *information gain* ile seçilen 5 özellik, tanımı ve p değerleri.

Radiomics Özelliği	Tanımı	IDH-mutant	IDH-wild tip	p
GLSZM Large Area Emphasis	Büyük boyutlu bölgelerin dağılımının ölçüsüdür, değerinin büyük olması dokunun daha kaba olduğunu gösterir	372181264 (52287361-1001975716)	293882449 (100761444-1091773840)	0.399
Sh Flatness	İşlemsel nedenlerden dolayı gerçek düzlüğün tersi olarak tanımlanır. Yüksek değerler daha küresel şekli gösterir.	0.688 (0.589-0.710)	0.645 (0.564-0.736)	0.864
GLSZM Zone Entropy	Heterojeniteyi gösterir.	0.200 (0.100-3.125)	1.000 (0.200-2.565)	0.838
GLSZM Gray Level Non Uniformity	Heterojeniteyi gösterir.	1.000 (1.000-14.13)	1.000 (1.000-6.250)	0.793
NGTDM Strength	Görüntüdeki göze çarpan farklılıkların daha belirgin olduğunu gösterir.	0.018 (0.001-0.100)	0.106 (0.013-0.260)	0.241

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

22. Çizelge. Postkontrast T1A görüntülerden elde edilen *radiomics* özellikleri kullanılarak yapılan sınıflandırmada ML algoritmalarının performansı.

ML Algoritması	AUC	Doğruluk (%)	Sensitivite (%)	Spesifisite (%)
SVM	0.610	79	0	98
Logistic Regression	0.600	81	0	100
kNN	0.524	69	0	86
Naive Bayes	0.706	69	40	76
Tree	0.568	65	27	75
Random Forest	0.567	75	27	87
Neural Network	0.635	82	20	97



29. Çizim. Postkontrast T1A görüntülerden elde edilen *radiomics* özellikleri kullanılarak yapılan sınıflandırmada a) ML algoritmalarının ROC eğrileri ve b) *naive Bayes* algoritmasının hata matrisi (1= IDH-mutant grup, 2= IDH-wild tip).

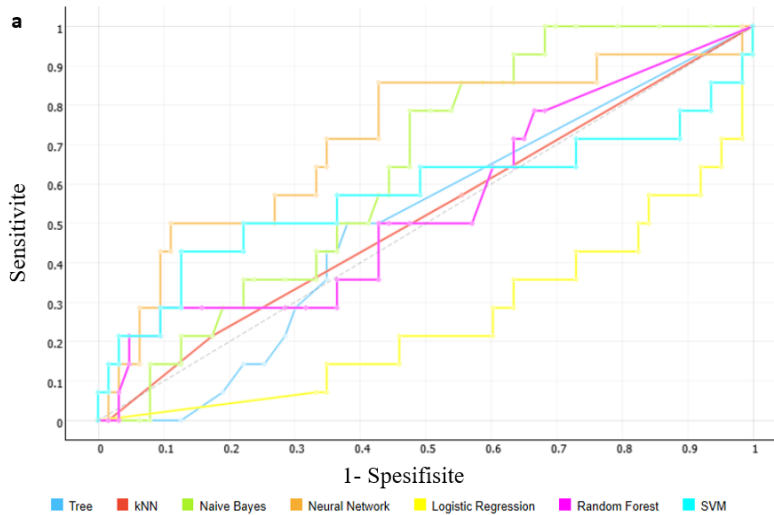
23. Çizelge. ADC haritası görüntülerinden elde edilen *radiomics* özelliklerinden *information gain* ile seçilen 5 özellik, tanımı ve p değerleri.

Radiomics Özelliği	Tanımı	IDH-mutant	IDH-wild tip	p
GLSZM Small Area Low Gray Level Emphasis	Düşük gri seviye değerlerindeki küçük boyutlu bölgelerin dağılımının ölçüsüdür.	0.098 (0.014-0.336)	0.010 (0.000-0.216)	0.019
GLSZM Small Area Emphasis	Küçük boyutlu bölgelerin dağılımının ölçüsüdür, doku inceliğini gösterir.	0.098 (0.014-0.336)	0.010 (0.000-0.216)	0.021
GLSZM Small Area High Gray Level Emphasis	Yüksek gri seviye değerlerindeki küçük boyutlu bölgelerin dağılımının ölçüsüdür.	0.098 (0.014-0.336)	0.010 (0.000-0.216)	0.022
GLSZM Zone Variance	Görüntüdeki bölge boyutlarının değişiminin ölçüsüdür	371812177 (99958123-1479779124)	57449401 (0-341898590)	0.005
GLDM Dependence Non Uniformity Normalized	Görüntüdeki bağımlılığın benzerliğini ölçer. Yüksek değerler heterojen dağılımı gösterir.	0.616 (0.486-0.696)	0.578 (0.521-0.654)	0.169

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

24. Çizelge. ADC haritası görüntülerinden elde edilen *radiomics* özellikleri kullanılarak yapılan sınıflandırmada ML algoritmalarının performansı.

ML Algoritması	AUC	Doğruluk (%)	Sensitivite (%)	Spesifisite (%)
SVM	0.510	79	7	97
Logistic Regression	0.360	81	0	100
kNN	0.462	79	0	98
Naive Bayes	0.686	62	40	67
Tree	0.510	79	7	97
Random Forest	0.610	78	27	90
Neural Network	0.730	79	27	92



30. Çizim. ADC haritası görüntülerinden elde edilen *radiomics* özellikleri kullanılarak yapılan sınıflandırmada a) ML algoritmalarının ROC eğrileri, b) *neural network* ve c) *naive Bayes* algoritmalarının hata matrisleri (1= IDH-mutant grup, 2= IDH-wild tip).

Tüm segmente edilen volümlerden elde edilen *radiomics* özellikleri aynı anda kullanılarak yapılan makine öğrenmesinde ML algoritmalarının IDH mutasyonunu saptamadaki sensitivitesi % 0-60, spesifitesi % 81-100 arasında değişmekteydi. *Naive Bayes* algoritması, *information gain* ile seçilen 5 özelliği kullanarak yaptığı sınıflandırmada 0.855 AUC, % 78 doğruluk, IDH mutasyonunu saptamada % 60 sensitivite ve % 83 spesifite ile iki gruba sınıflandırmada en iyi performansı gösterdi. Seçilen özellikler arasında T2A görüntülerde ödem dışındaki tümör volümünün segmentasyonundan elde edilen 1 adet yüksek düzey (*Small Dependence Low Gray Level Emphasis*), 2 adet birinci düzey özellik (*Total Energy, Energy*), postkontrast T1A görüntüden elde edilen 1 adet şekil tabanlı özellik (*Sphericity*) ve FLAIR görüntülerde ödem dışındaki tümör volümünün segmentasyonundan elde edilen 1 adet yüksek düzey özellik (*Small Area Low Gray Level Emphasis*) vardı (25. Çizelge). ML algoritmalarının AUC, sınıflandırma doğruluğu, sensitivite ve spesifite değerleri 26. Çizelgede özetlenmiş, ROC eğrileri 31. Çizimde gösterilmiştir. *Naive Bayes* algoritmasının hata matrisi 31. Çizimde gösterilmiştir.

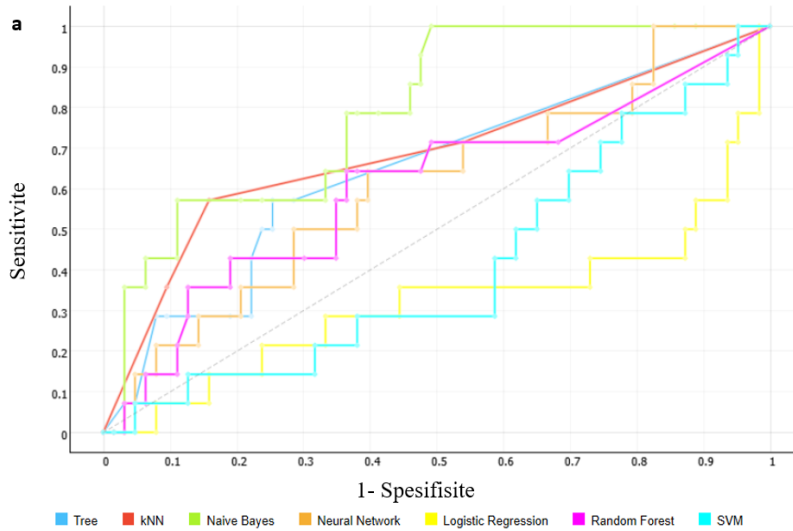
25. Çizelge. Tüm segmente edilen volümlerden elde edilen *radiomics* özelliklerinden *information gain* ile seçilen 5 özellik, tanımı ve p değerleri.

Radiomics Özelliği	Tanımı	IDH-mutant	IDH-wild tip	p
T2A GLDM Small Dependence Low Gray Level Emphasis	Düşük gri seviye değerlerindeki küçük bağımlılıkların dağılımının ölçüsüdür.	0.0004 (0.0004-0.0006)	0.0005 (0.0005-0.0018)	0.006
T2A FO Energy	Görüntüdeki vöksel değerlerinin büyüklüğünün ölçüsüdür.	532339 (102008-966726)	163301 (59169-327668)	0.034
T2A FO Total Energy	Vökselin kübik mm cinsinden hacmi ile ölçeklendirilmiş <i>Energy</i> özelliğinin değeridir.	532339 (102008-966726)	163301 (59169-327668)	0.034
*T1K+ Sh Sphericity	Küreselliğin ölçüsüdür.	0.695 ± 0.069	0.725 ± 0.051	0.058
FLAIR GLSZM Small Area Low Gray Level Emphasis	Düşük gri seviye değerlerindeki küçük bölgelerin dağılımının ölçüsüdür.	0.251 (0-0.441)	0.040 (0-0.284)	0.371

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

26. Çizelge. Tüm segmente edilen volümlerden elde edilen *radiomics* özellikleri kullanılarak yapılan sınıflandırmada ML algoritmalarının performansı.

ML Algoritması	AUC	Doğruluk (%)	Sensitivite (%)	Spesifite (%)
SVM	0.437	79	0	98
Logistic Regression	0.335	81	0	100
kNN	0.727	81	40	91
Naive Bayes	0.855	78	60	83
Tree	0.695	72	33	81
Random Forest	0.680	77	33	87
Neural Network	0.607	79	13	95



		Tahmin edilen		
		1	2	Σ
Gerçek	1	9	6	15
	2	11	52	63
Σ		20	58	78

31. Çizim. Tüm segmente edilen volümlerden elde edilen *radiomics* özellikleri kullanılarak yapılan sınıflandırmada a) ML algoritmalarının ROC eğrileri ve b) *naive Bayes* algoritmasının hata matrisi (1= IDH-mutant grup, 2= IDH-wild tip).

Naive Bayes algoritmasının tüm segmente edilen volümlerden elde edilen *radiomics* özellikleri ile yaptığı sınıflandırma doğruluğu (% 78), VASARI özellikleri ile yaptığı sınıflandırma doğruluğuna (% 76) göre yüksekti, ancak istatistiksel olarak iki sınıflandırma arasında anlamlı fark yoktu (27. Çizelge).

27. Çizelge. *Naive Bayes* algoritmasının VASARI ve tüm sekanslardan elde edilen *radiomics* özellikleri ile yaptığı sınıflandırma performanslarının karşılaştırılması.

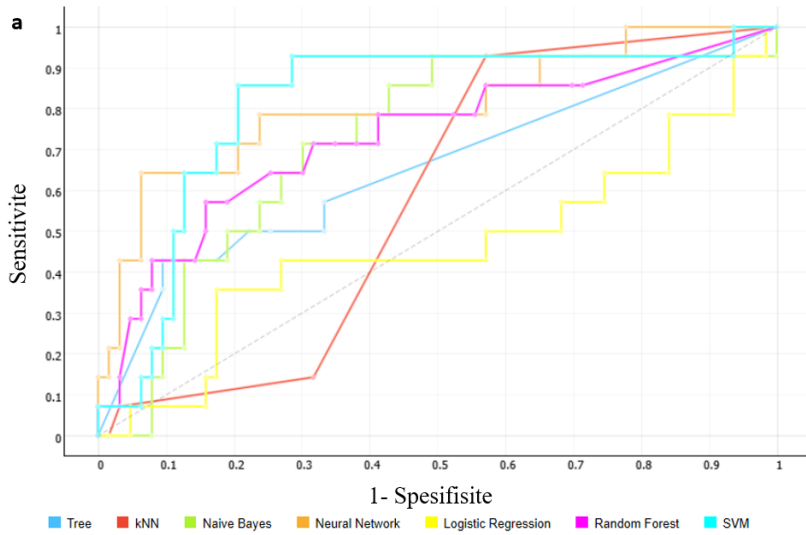
Kullanılan Özellikler	AUC	Doğruluk (%)	Sensitivite (%)	Spesifisite (%)	PPD (%)	NPD (%)	p değeri
VASARI	0.662	76	60	79	41	89	0.850
Tüm sekanslardan elde edilen <i>radiomics</i> özellikleri	0.855	78	60	83	45	90	

İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı çıkan 47 adet *radiomics* özelliğinin tümü kullanılarak yapılan makine öğrenmesinde ML algoritmalarının IDH mutasyonunu saptamadaki sensitivitesi % 7-87, spesifisitesi % 56-100, doğruluğu % 62-87 arasında değişmekteydi. Sınıflandırma performansı en iyi olan algoritma 0.826 AUC, % 87 doğruluk, % 60 sensitivite ve % 94 spesifisite ile *neural network* algoritması olarak bulundu. IDH mutasyonunu saptamada sensitivitesi en yüksek olan algoritma ise *naive Bayes* (Sensitivite % 87, spesifisite %56, doğruluk % 62, AUC değeri 0.737) idi. ML algoritmalarının AUC, sınıflandırma doğruluğu, sensitivite ve spesifisite değerleri 28. Çizelgede özetlenmiş, ROC

eğrileri 32. Çizimde gösterilmiştir. *Neural network* ve *naive Bayes* algoritmalarının hata matrisleri 32. Çizimde gösterilmiştir.

28. Çizelge. İstatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı çıkan *radiomics* özelliklerinin tümü kullanılarak yapılan sınıflandırmada ML algoritmalarının performansı.

ML Algoritması	AUC	Doğruluk (%)	Sensitivite (%)	Spesifisite (%)
SVM	0.855	82	7	100
Logistic Regression	0.511	78	7	95
kNN	0.541	79	7	97
Naive Bayes	0.737	62	87	56
Tree	0.692	78	47	86
Random Forest	0.739	82	27	95
Neural Network	0.826	87	60	94



b

		Tahmin edilen		
		1	2	Σ
Gerçek	1	9	6	15
	2	4	59	63
Σ		13	65	78

c

		Tahmin edilen		
		1	2	Σ
Gerçek	1	13	2	15
	2	28	35	63
Σ		41	37	78

32. Çizim. İstatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı çıkan *radiomics* özelliklerinin tümü kullanılarak yapılan sınıflandırmada a) ML algoritmalarının ROC eğrileri, b) *neural Network* ve c) *naive Bayes* algoritmalarının hata matrisleri (1= IDH-mutant grup, 2= IDH-wild tip).

Neural network algoritmasının, istatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı çıkan *radiomics* özelliklerinin tümü kullanılarak yapılan sınıflandırmada IDH1 mutasyon durumunun saptanmasında pozitif prediktif değeri % 69, negatif prediktif değeri % 91 bulundu. Sınıflandırma doğruluğu (% 87), VASARI özellikleri ile yaptığı sınıflandırma doğruluğuna (% 85) göre yüksekti, ancak istatistiksel olarak iki sınıflandırma arasında anlamlı fark yoktu (29. Çizelge).

29. Çizelge. *Neural network* algoritmasının VASARI ve istatistiksel olarak anlamlı *radiomics* özellikleri ile yaptığı sınıflandırma performanslarının karşılaştırılması.

Kullanılan Özellikler	AUC	Doğruluk (%)	Sensitivite (%)	Spesifisite (%)	PPD (%)	NPD (%)	p değeri
VASARI	0.752	85	47	94	64	88	0.803
İstatistiksel olarak anlamlı <i>radiomics</i> özellikleri	0.826	87	60	94	69	91	

Naive Bayes algoritmasının, istatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı çıkan *radiomics* özelliklerinin tümünü kullanarak yaptığı sınıflandırmanın IDH1 mutasyon durumunun saptanmasında pozitif prediktif değeri % 32, negatif prediktif değeri % 95 bulundu. VASARI özellikleri ile yaptığı sınıflandırmaya göre negatif prediktif değeri ve sensitivitesi anlamlı derecede yüksek, pozitif prediktif değeri ise düşüktü ($p= 0.002$). İki sınıflandırmanın karşılaştırılması 30. Çizelgede gösterilmiştir.

30. Çizelge. *Naive Bayes* algoritmasının VASARI ve istatistiksel olarak anlamlı *radiomics* özellikleri ile yaptığı sınıflandırma performanslarının karşılaştırılması.

Kullanılan Özellikler	AUC	Doğruluk (%)	Sensitivite (%)	Spesifisite (%)	PPD (%)	NPD (%)	p değeri
VASARI	0.662	76	60	79	41	89	0.002
İstatistiksel olarak anlamlı <i>radiomics</i> özellikler	0.737	62	87	56	32	95	

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, GBM'de IDH1 mutant hastaları IDH-wild tipten ayırmada T2A, FLAIR, postkontrast T1A ve ADC haritası görüntülerinden elde edilen *radiomics* özellikleri kullanılarak yapılan makine öğrenmesinin, VASARI skorlaması ile yapılan makine öğrenmesine göre daha doğru sonuçlar verdiği, ancak istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü. ML algoritmalarından *neural network* sınıflandırmada en iyi performansı gösterdi. T2A görüntülerden elde edilen *radiomics* özellikleri sınıflandırmaya en çok katkısı olan özellikler olarak bulundu. *Naive Bayes* algoritması ise IDH1 mutasyonunu saptamada sensitivitesi en yüksek algoritma olarak bulundu. *Radiomics* özellikler ile yaptığı sınıflandırmanın sensitivitesi (% 87), VASARI skorlamasına (% 60) göre anlamlı derecede yüksekti. Çalışmamız, GBM'de IDH1 mutasyonunu öngörmeye *radiomics* özellikleri ile VASARI skorlamasını karşılaştıran ilk çalışmadır. Hem VASARI hem de *radiomics* özellikleri ile yapılan sınıflandırmada makine öğrenmesinin IDH1 mutasyonunun varlığını göstermekten çok dışlamada yararlı olduğu görüldü. *Radiomics* özellikleri kullanılarak yapılan makine öğrenmesinin negatif prediktif değeri, VASARI özellikleri ile yapılabildiğine göre anlamlı derecede yüksekti.

Günümüzde IDH1 mutasyonunu belirlemede immünohistokimyasal yöntemler ve genomik sekans analizi altın standart yöntemlerdir.⁷ Ancak bu yöntemler biyopsi gerektiren, intratümoral heterojenite nedeniyle biyopsi sonucunun yanlış negatif olma ihtimali olan yöntemlerdir ve her merkezde uygulanamamaktadır.⁷ Bununla birlikte *radiomics* analizi ve makine öğrenmesi, beyin tümörlerinin tanı ve takibinde standart olarak çekilen MR görüntüleri kullanılarak yapılabilen, noninvaziv, tümörün tamamının değerlendirilmesine olanak sağlayan ve ek maliyet gerektirmeyen yöntemlerdir. IDH1 mutasyonunun bu yöntemler ile erken dönemde belirlenmesi prognostik değerinin yanı sıra hasta için en uygun tedavinin belirlenmesinde de önemlidir. IDH1 mutasyonunun *radiomics* analizi ve makine öğrenmesi ile yüksek doğrulukla dışlanması ise sadece gerekli olan hastalarda immünohistokimyasal yöntemlere başvurulması ile maliyet ve zamandan önemli ölçüde tasarruf sağlama potansiyeline sahiptir.

Lasocki ve ark.⁴⁶ 5'i IDH-mutant toplam 153 GBM hastasında yaptıkları çalışmada, frontal lob dışı yerleşim gösteren ve nCET oranı % 33'ün altında olan hastalarda, IDH1 mutasyonunun %100 negatif prediktif değer ile dışlanabileceğini bildirmişlerdir. Çalışmamızda ise bu oran % 84 bulunmuştur. Çalışmamızdaki IDH1-mutant hasta sayısının

daha fazla olması bu farklılığın nedeni olabilir. Ek olarak, çalışmamızda *Naive Bayes* algoritmasının radiomics özellikleri ile yaptığı sınıflandırmanın IDH1 mutasyonunu dışlamada negatif prediktif değeri % 95 olarak bulunmuştur. Hsieh ve ark.⁴⁷ ikinci düzey (GLCM) *texture* özelliklerinin kullanıldığı lojistik regresyon algoritması ile yaptıkları sınıflandırmada GBM'de IDH1 mutasyonunu saptamada % 86 sensitivite, % 84 spesifisite, % 85 doğruluk bildirmişlerdir. Ancak bu çalışmada postkontrast T1A görüntülerde tümörün en belirgin görüldüğü tek kesitten elde edilen özellikler kullanılmıştır ve tümörün tamamını yansıtmamaktadır. Çalışmamızda ise postkontrast T1A görüntülerin 3 boyutlu segmentasyonundan elde edilen yüksek düzey *texture* özelliklerinin kullanıldığı sınıflandırmada lojistik regresyon algoritmasının doğruluğu % 81, spesifisitesi % 100, sensitivitesi % 0 bulunmuştur. Lu ve ark.⁴⁸ birinci, ikinci ve yüksek düzey *texture* özelliklerinin kullanıldığı SVM algoritması ile yaptıkları çalışmada GBM'de IDH1 mutasyonunu saptamada % 100 sensitivite, % 88 spesifisite, % 89 doğruluk bildirmişlerdir. Çalışmamızdan farklı olarak T2A, FLAIR, postkontrast T1A ve ADC görüntülerin hepsinde ödem ile birlikte tüm tümörün segmentasyonundan elde edilen özellikler kullanılmıştır. Sınıflandırmaya en çok katkısı olan özelliklerin FLAIR görüntülerden elde edildiğini bildirmişlerdir. Çalışmamızda ise postkontrast T1A ve ADC haritası görüntülerinde ödem çalışmaya dahil edilmemiş, sınıflandırmaya en çok katkısı olan özellikler T2A görüntülerden elde edilmiş ve SVM algoritmasının doğruluğu % 82, sensitivitesi % 7, spesifisitesi % 100 olarak bulunmuştur. Zhang X. ve ark.⁴⁹ grade 2,3,4 gliomlarda GLCM ve *gray-level gradient co-occurrence matrix (GLGCM)* özelliklerinin kullanıldığı SVM algoritması ile yaptıkları çalışmada IDH1 mutasyonunu saptamada % 85 sensitivite, % 78 spesifisite, % 82 doğruluk ve sınıflandırmaya en çok katkısı olan özelliklerin postkontrast T1A ve T2A görüntülerden elde edildiğini bildirmişlerdir. Mevcut çalışmadan farklı olarak grade 2 ve 3 gliomların da çalışmaya dahil edilmesi postkontrast T1A görüntülerden elde edilen özelliklerin daha yararlı olmasının muhtemel nedenidir. Alis ve ark.⁵⁰ grade 3 ve 4 gliomlarda birinci, ikinci ve yüksek düzey *texture* özelliklerinin kullanıldığı *random forest* algoritması ile IDH1 mutasyonunu saptamada % 60 sensitivite, % 100 spesifisite, % 87 doğruluk bildirmişlerdir. Zhang B. ve ark.⁵¹ grade 3 ve 4 gliomlarda *radiomics* özellikler ile birlikte yaş ve cinsiyetin de kullanıldığı *random forest* algoritması ile IDH mutasyonunu saptamada benzer sonuçlar bildirmişlerdir. Mevcut çalışmada ise tüm sekanslardan elde edilen *radiomics* özellikleri kullanıldığında *random forest* algoritmasının sensitivitesi % 33, spesifisitesi % 87, doğruluğu % 77 bulunmuştur. Alis ve ark. iki kişi tarafından yapılan segmentasyondan elde edilen tekrarlanabilirliği yüksek olan özellikleri çalışmaya dahil etmiştir. Zhang B. ve ark. ise

yaptıkları çalışmada hem IDH1 hem IDH2 mutasyonu olan hastaları çalışmaya dahil etmiştir. Bahsedilen tüm çalışmalarda tek ML algoritması ile sınıflandırma yapılmıştır. Çalışmamızda ise SVM, lojistik regresyon, kNN, *naive Bayes*, *tree*, *random forest* ve *neural network* olmak üzere 7 adet ML algoritması ile sınıflandırma yapılmış ve sınıflandırma doğruluğu en yüksek algoritma % 87 doğruluk, % 60 sensitivite, % 94 spesifisite, 0.826 AUC ile *neural network* algoritması olarak bulunmuştur. Tüm çalışmalarda kullanılan *radiomics* özelliklerinin birbirinden farklı olması, özellik azaltma için farklı yöntemler kullanılması, farklı validasyon teknikleri kullanılması sonuçlardaki farklılığın muhtemel nedenidir.

Çalışmamızın bazı eksiklikleri mevcuttur. İlk olarak retrospektif bir çalışmadır ve MR görüntüleri iki farklı manyetik alan gücüne sahip cihaz ile farklı parametreler kullanılarak elde edilmiştir. Farklı parametrelerle elde edilen görüntüler görsel analizi çok etkilememekle birlikte, *radiomics* analizinde farklılıklara neden olmaktadır. IDH-mutant hasta sayısının IDH-wild tipe göre belirgin az olması çalışmamızın en büyük eksikliğidir. Bununla birlikte, bu küçük alt grup IDH mutasyonunun GBM hastalarındaki gerçek prevalansını yansıtmaktadır ve literatürdeki diğer çalışmalar ile benzerdir. MR görüntülerinin VASARI ile değerlendirilmesi ve segmentasyonunun tek kişi tarafından yapılması çalışmamızın diğer bir eksikliğidir. Makine öğrenme algoritmalarının performansını değerlendirmede internal validasyon tekniği olarak ‘*10-fold cross-validation*’ kullanılması, ayrı bir validasyon grubu kullanılan ‘*hold-out*’ tekniğine göre daha az idealdir. Yine de, 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 algoritmalarının eksternal bağımsız bir validasyon kohortunda test edilmemesi de önemli bir eksikliktir. Son olarak, IDH mutasyonunun belirlenmesinde genetik test olmaksızın sadece immunohistokimyasal olarak IDH1 mutasyonuna bakıldığından bazı IDH1 pozitif ve IDH2 pozitif hastalar gözden kaçmış olabilir. Ayrıca GBM genetik olarak heterojen bir tümördür ve IDH mutasyonu dışında MGMT metilasyonu gibi diğer moleküler değişiklikler de görüntüleme bulgularını etkilemektedir. Bu çalışmada sadece IDH1 mutasyonuna odaklanılmıştır.

Gelecek çalışmalarda, VASARI skorlaması ve segmentasyonun birden fazla kişi tarafından yapılması ile tekrarlanabilirliği yüksek olan özelliklerin çalışmaya dahil edildiği, prospektif, çok merkezli, IDH-mutant ve IDH-wild tip hasta sayısının birbirine yakın olduğu daha dengeli gruplar ile çalışmalar yapılabilir. Ayrıca ML algoritmalarının performansı bağımsız eksternal data setlerinde konfirme edilmelidir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

GBM'de IDH1 mutant hastaları IDH-wild tipten ayırmada, konvansiyonel ve difüzyon ağırlıklı MR görüntülerinden elde edilen radiomics özelliklerinin kullanıldığı makine öğrenmesi, VASARI skorlaması ile yapılan makine öğrenmesine göre daha doğru sonuçlar vermiştir, ancak istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. *Radiomics* özelliklerinin kullanıldığı makine öğrenmesinin, IDH1 mutasyonunu saptamada sensitivitesi ise VASARI skorlamasına göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Hem VASARI hem de *radiomics* özellikleri ile yapılan sınıflandırmada makine öğrenmesinin IDH1 mutasyonunun varlığını göstermekten çok dışlamada yararlı olduğu görülmüştür. Günümüzde *radiomics* özellikler ile makine öğrenmesi kullanılarak gliomlarda IDH1 mutasyonunu belirlemeye yönelik yapılan çok sayıda çalışma vardır, ancak kullanılan *radiomics* özelliklerin ve ML algoritmalarının çeşitliliği ve belli bir standardizasyonunun olmaması nedeniyle rutinde kullanılamamaktadır. Prospektif, çok merkezli ve standardize çalışmalar ile değerlendirme gerekmektedir.

7. ÖZET

Glioblastom IDH Mutasyonunu Saptamada MR Görüntülemeye 'Radiomics' ve Makine Öğrenmesinin Katkısı

Giriş ve amaç: İzositrat dehidrogenaz (IDH) mutasyonu glioblastomda en önemli bağımsız moleküler prognostik faktördür. Bu çalışmada, glioblastomda IDH1 mutasyonunu saptamada MR görüntülemeye *radiomics* ve makine öğrenmesinin katkısını araştırmak amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Çalışmaya retrospektif olarak 78 hasta (15 IDH-mutant GBM, 63 IDH-wild tip GBM) dahil edildi. Preoperatif MR görüntüleri *Visually AcceSable Rembrandt Images* (VASARI) skorlaması ile değerlendirildi. T2A, FLAIR, postkontrast T1A ve ADC haritası görüntülerinden şekil tabanlı ve birinci, ikinci ve yüksek düzey *texture* özellikleri olmak üzere toplam 642 adet *radiomics* özelliği elde edildi. VASARI özellikleri ve *radiomics* özellikleri ayrı ayrı 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 *information gain* metodu, internal validasyon tekniği olarak *stratified 10-fold cross-validation* kullanıldı. Makine öğrenme algoritmalarının sınıflandırma performansı *area under the curve* (AUC), sensitivite, spesifisite ve doğruluk oranları ile değerlendirildi. Performans karşılaştırması McNemar testi ile yapıldı. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: *Neural network* algoritması hem VASARI (0.752 AUC, % 85 doğruluk, % 47 sensitivite, % 94 spesifisite) hem de *radiomics* özellikleri (0.826 AUC, % 87 doğruluk, % 60 sensitivite, % 94 spesifisite) ile yapılan sınıflandırmada en iyi performansı gösterdi. İstatistiksel olarak iki sınıflandırma arasında anlamlı fark yoktu ($p=0.803$). *Naive Bayes* algoritmasının ise *radiomics* özellikleri kullanarak yaptığı sınıflandırmanın IDH1 mutasyonunu saptamada sensitivitesi (% 87), VASARI özellikleri ile yaptığı sınıflandırmaya (% 60) göre anlamlı derecede yüksekti ($p= 0.002$).

Sonuç: GBM'de IDH1 mutasyonunun belirlenmesinde *radiomics* özellikler kullanılarak yapılan makine öğrenmesinin sensitivitesi, VASARI skorlamasına kıyasla daha yüksekti.

Anahtar Sözcükler: Glioblastom, IDH1 mutasyonu, Makine öğrenmesi, *Radiomics*, VASARI

8. ABSTRACT

Predicting IDH Mutation in Glioblastoma: Contribution of Radiomics and Machine Learning to MR Imaging

Introduction and purpose: Isocitrate dehydrogenase (IDH) mutation is the most important independent molecular prognostic factor in glioblastoma (GBM). In this study, it was aimed to investigate the contribution of radiomics and machine learning to MR imaging in predicting IDH1 mutation in GBM.

Materials and methods: 78 patients (15 IDH-mutant GBM, 63 IDH-wild type GBM) were included in this retrospective study. Preoperative MR images were evaluated using Visually Accessible Rembrandt Images (VASARI) scoring. A total of 642 radiomics features, including shape-based, first, second and higher-order textural features, were extracted from T2W, FLAIR, post-contrast T1W, and ADC map images. Classifications were made with support vector machine, logistic regression, k-nearest neighborhood, naive Bayes, decision tree, random forest and neural network algorithms using VASARI features and radiomics features separately. Feature reduction was done with information gain method, and stratified 10-fold cross-validation was used as an internal validation technique. The performance of machine learning algorithms was evaluated with the area under the curve (AUC), sensitivity, specificity, and accuracy rates. McNemar's test was used to establish whether the classification with VASARI scoring is significantly different from classification with radiomics features. $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results: The neural network had the highest diagnostic performance in the classification made with both VASARI (0.752 AUC, 85 % accuracy, 47 % sensitivity, 94 % specificity) and radiomics features (0.826 AUC, 87 % accuracy, 60 % sensitivity, 94 % specificity). There was no statistically significant difference between the two classifications ($p = 0.803$). The sensitivity of the naive Bayes algorithm using radiomics features (87 %) in detecting IDH1 mutation was significantly higher than the classification with VASARI features (60%) ($p = 0.002$).

Conclusion: Machine learning using radiomics features showed higher sensitivity compared to VASARI scoring in determining IDH1 mutation in GBM.

Keywords: Glioblastoma, IDH1 mutation, Machine learning, Radiomics, VASARI

9. KAYNAKÇA

1. Fathi KA, Bakas S, Saligheh RH, Davatzikos C. Imaging signatures of glioblastoma molecular characteristics: A radiogenomics review. *J. Magn. Reson. Imaging*. 2019; doi: 10.1002/jmri.26907.
2. Chaddad A, Kucharczyk MJ, Daniel P ve ark. Radiomics in glioblastoma: current status and challenges facing clinical implementation. *Front Oncol*. 2019;9:374.
3. Szopa W, Burley TA, Kramer-Marek G, Kaspera W. Diagnostic and therapeutic biomarkers in glioblastoma: current status and future perspectives. *Biomed Res Int*. 2017;2017:1–13. doi: 10.1155/2017/8013575.
4. The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Acta Neuropathol*. 2016;131:803-820.
5. Beiko J, Suki D, Hess KR ve ark. IDH1 mutant malignant astrocytomas are more amenable to surgical resection and have a survival benefit associated with maximal surgical resection. *Neuro-Oncology*. 2014;16:81–91.
6. Karpel-Massler G, Nguyen TTT, Shang E, Siegelin MD. Novel IDH1-targeted glioma therapies. *CNS Drugs*. 2019;33(12):1155-1166. doi:10.1007/s40263-019-00684-6.
7. Suh CH, Kim HS, Jung SC, Choi CG, Kim SJ. Imaging prediction of isocitrate dehydrogenase (IDH) mutation in patients with glioma: a systemic review and meta-analysis. *Eur Radiol*. 2019;29(2):745-758. doi:10.1007/s00330-018-5608-7.
8. Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. “Radiomics”: images are more than pictures, they are data. *Radiology*. 2015;278(2):563-577.
9. Sotoudeh H, Shafaat O, Bernstock JD ve ark. Artificial intelligence in the management of glioma: era of personalized medicine. *Front Oncol*. 2019;9:768. doi:10.3389/fonc.2019.00768.
10. Weller M, Le Rhun E, Preusser M ve ark. How we treat glioblastoma. *ESMO Open* 2019;4:e000520. doi: 10.1136/esmoopen-2019-000520.
11. Martínez-García M, Álvarez-Linera J, Carrato C ve ark. SEOM clinical guidelines for diagnosis and treatment of glioblastoma (2017). *Clin Transl Oncol*. 2018;20(1):22-28. doi:10.1007/s12094-017-1763-6.

12. Osborn AG. Astrositomlar. Tekşam M, Çakır B, ed. Osborn's Beyin: Görüntüleme, Patoloji ve Anatomi. Ankara: Dünya Tıp Kitabevi. 2015:453-490.
13. Brat DJ, Aldape K, Colman H ve ark. cIMPACT-NOW update 3: recommended diagnostic criteria for "Diffuse astrocytic glioma, IDH-wildtype, with molecular features of glioblastoma, WHO grade IV". *Acta Neuropathol.* 2018;136(5):805-810. doi:10.1007/s00401-018-1913-0
14. Abdullah KG, Adamson C, Brem S. The molecular pathogenesis of glioblastoma. *Glioblastoma.* Elsevier. 2016:21-31.
15. Bhagavan NV, Ha CE. Carbohydrate metabolism I: glycolysis and the tricarboxylic acid cycle. *Essentials of Medical Biochemistry*, 2. Basım. Academic Press. 2015:165-185.
16. Weller M, Van Den Bent M, Tonn JC ve ark. European Association for Neuro-Oncology (EANO) guideline on the diagnosis and treatment of adult astrocytic and oligodendroglial gliomas. *Lancet Oncol.* 2017;18(6):e315-e329. doi:10.1016/S1470-2045(17)30194-8.
17. Turcan S, Rohle D, Goenka A ve ark. IDH1 mutation is sufficient to establish the glioma hypermethylator phenotype. *Nature* 2012;483(7390):479–483.
18. Molinari E, Curran OE, Grant R. Clinical importance of molecular markers of adult diffuse glioma. *Pract Neurol.* 2019;19(5):412-416. doi:10.1136/practneurol-2018-002116.
19. Yang P, Zhang W, Wang Y ve ark. IDH mutation and MGMT promoter methylation in glioblastoma: results of a prospective registry. *Oncotarget.* 2015;6(38):40896-40906. doi:10.18632/oncotarget.5683.
20. Zhou H, Vallières M, Bai HX ve ark. MRI features predict survival and molecular markers in diffuse lower-grade gliomas. *Neuro Oncol.* 2017;19(6):862-870. doi:10.1093/neuonc/now256.
21. Wiki for the VASARI feature set. The National Cancer Institute Web site. Available at <https://wikicancerimagingarchivenet/display/Public/VASARI+Research+Project>. Updated July 25, 2016.
22. Gutman DA, Cooper LA, Hwang SN ve ark. MR imaging predictors of molecular profile and survival: multi-institutional study of the TCGA glioblastoma data set. *Radiology.* 2013;267(2):560–569.

23. Gevaert O, Mitchell LA, Achrol AS ve ark. Glioblastoma multiforme: exploratory radiogenomic analysis by using quantitative image features. *Radiology*. 2014;273(1):168–174.
24. Smits M, Van Den Bent MJ. Imaging Correlates of Adult Glioma Genotypes. *Radiology*. 2017;284(2):316-331. doi:10.1148/radiol.2017151930
25. Tsougos I, Svolos P, Kousi E ve ark. Differentiation of glioblastoma multiforme from metastatic brain tumor using proton magnetic resonance spectroscopy, diffusion and perfusion metrics at 3 T. *Cancer Imaging*. 2012;12(3):423-436. doi:10.1102/1470-7330.2012.0038.
26. Leather T, Jenkinson MD, Das K, Poptani H. Magnetic Resonance Spectroscopy for Detection of 2-Hydroxyglutarate as a Biomarker for IDH Mutation in Gliomas. *Metabolites*. 2017;7(2):29. doi:10.3390/metabo7020029.
27. Verma A, Kumar I, Verma N, Aggarwal P, Ojha R. Magnetic resonance spectroscopy - Revisiting the biochemical and molecular milieu of brain tumors. *BBA Clin*. 2016;5:170-178. doi:10.1016/j.bbaci.2016.04.002
28. Lee S, Choi SH, Ryoo I ve ark. Evaluation of the microenvironmental heterogeneity in high-grade gliomas with IDH1/2 gene mutation using histogram analysis of diffusion-weighted imaging and dynamic-susceptibility contrast perfusion imaging. *J Neurooncol*. 2015;121(1):141-150. doi:10.1007/s11060-014-1614-z.
29. Koçak B, Durmaz EŞ, Ateş E, Kılıçkesmez Ö. Radiomics with artificial intelligence: a practical guide for beginners. *Diagn Interv Radiol*. 2019;25(6):485-495. doi:10.5152/dir.2019.19321.
30. Shafiq-Ul-Hassan M, Zhang GG, Latifi K ve ark. Intrinsic dependencies of CT radiomic features on voxel size and number of gray levels. *Med Phys*. 2017;44:1050–1062.
31. Shafiq-Ul-Hassan M, Latifi K, Zhang G, Ullah G, Gillies R, Moros E. Voxel size and gray level normalization of CT radiomic features in lung cancer. *Sci Rep*. 2018;8:10545.
32. Sled JG, Zijdenbos AP, Evans AC. A nonparametric method for automatic correction of intensity nonuniformity in MRI data. *IEEE Trans Med Imaging* 1998;17:87–97.
33. Tustison NJ, Avants BB, Cook PA ve ark. N4ITK: improved N3 bias correction. *IEEE Trans Med Imaging* 2010;29:1310–1320.

34. Collewet G, Strzelecki M, Mariette F. Influence of MRI acquisition protocols and image intensity normalization methods on texture classification. *Magn Reson Imaging*. 2004;22:81–91.
35. 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.
36. Albregtsen F. “Statistical texture measures computed from gray level cooccurrence matrices” Image Processing Laboratory, Department of Informatics, University of Oslo.2008.
37. Larroza A, Bodí V, Moratal D. Texture analysis in magnetic resonance imaging: review and considerations for future applications. In *Assessment of Cellular and Organ Function and Dysfunction Using Direct and Derived MRI Methodologies*. InTech. Rijeka, Croatia. 2016: pp.;75-106
38. Parekh V, Jacobs MA. Radiomics: a new application from established techniques. *Expert Rev Precis Med Drug Dev*. 2016;1(2):207-226. doi:10.1080/23808993.2016.1164013.
39. Thibault G, Fertil B, Navarro C ve ark. Texture indexes and gray level size zone matrix application to cell nuclei classification. 10th International Conference on Pattern Recognition and Information Processing. 2009.
40. Burges, C. J. "A tutorial on support vector machines for pattern recognition". *Data mining and knowledge discovery*. 1998;2:121-167.
41. Giger ML. Machine Learning in Medical Imaging. *J Am Coll Radiol*. 2018;15:512-520. doi:10.1016/j.jacr.2017.12.028.
42. 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.
43. Yu J, Wang M, Song J, Huang D, Hong X. Potential utility of visually accessible Rembrandt images assessment in brain astrocytoma grading. *J Comput Assist Tomogr*. 2016;40(2):301-306. doi:10.1097/RCT.000000000000035.
44. Demšar J, Curk T, Erjavec A ve ark. Orange: data mining toolbox in Python. *J Mach Learn Res*. 2013;14:2349–2353.

45. Frank E, Hall AM, Witten I. Entropy-based discretization. *Data mining: practical machine learning tools and technique*. Elsevier, 2. Basım. 2016:298-302.
46. Lasocki A, Tsui A, Gaillard F ve ark. Reliability of noncontrast-enhancing tumor as a biomarker of IDH1 mutation status in glioblastoma. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2017;39:170–175.
47. Hsieh KL, Chen CY, Lo CM. Radiomic model for predicting mutations in the isocitrate dehydrogenase gene in glioblastomas. *Oncotarget*. 2017;8(28):45888-45897. doi:10.18632/oncotarget.17585.
48. Lu CF, Hsu FT, Hsieh KL ve ark. Machine Learning-Based Radiomics for Molecular Subtyping of Gliomas. *Clin Cancer Res*. 2018;24(18):4429-4436. doi:10.1158/1078-0432.CCR-17-3445.
49. Zhang X, Tian Q, Wu YX ve ark. IDH mutation assessment of glioma using texture features of multimodal MR images. *Proc. SPIE 10134, Medical Imaging 2017: Computer-Aided Diagnosis*. doi:10.1117/12.2254212
50. Alis D, Bagcilar O, Senli YD ve ark. Machine learning-based quantitative texture analysis of conventional MRI combined with ADC maps for assessment of IDH1 mutation in high-grade gliomas. *Jpn J Radiol*. 2020;38(2):135-143. doi:10.1007/s11604-019-00902-7.
51. Zhang B, Chang K, Ramkissoon S ve ark. Multimodal MRI features predict isocitrate dehydrogenase genotype in high-grade gliomas. *Neuro Oncol*. 2017;19(1):109-117. doi:10.1093/neuonc/now121.