

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**KARACİĞER METASTAZLARINDA PRİMER TÜMÖR ODAĞINI ÖNGÖRMEDE
'RADIOMİCS' VE 'MAKİNE ÖĞRENMESİ'NİN KATKISI**

**RADYOLOJİ ANA BİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

DR. ABDULLAH YILDIZ

TEZ DANIŞMANI: ÖĞR.ÜYESİ DR. MESUDE TOSUN

ETİK KURUL ONAY TARİHİ:14/05/2020 PROJE NO: KÜ GOKAEK 2020/214

2020

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iv
KISALTMALAR DİZELGESİ.....	v
ÇİZELGELER DİZELGESİ.....	vi
ÇİZİMLER DİZELGESİ.....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. KARACİĞERİN ANATOMİSİ.....	3
2.2. KARACİĞERİN SEGMENTAL ANATOMİSİ	3
2.3. KARACİĞERİN VASKÜLER ANATOMİSİ.....	4
2.4. KARACİĞER TÜMÖRLERİ.....	5
2.4.1. Primer Malign Karaciğer Tümörleri.....	5
2.4.2. Metastatik Karaciğer Tümörleri.....	6
2.5. KARACİĞER TÜMÖRLERİNDE TEDAVİ.....	8
2.6. RADİOMİCS.....	9
2.6.1. İstatistiksel görüntü dokusu (<i>texture</i>) parametreleri.....	9
2.6.1.1. Birinci Düzey İstatistiksel görüntü dokusu (<i>texture</i>) parametreleri.....	11
2.6.1.2. İkinci Düzey Görüntü Dokusu Parametreleri.....	9
2.6.1.3. Yüksek Düzey Görüntü Dokusu Parametreleri.....	11
2.7. MAKİNE ÖĞRENMESİ.....	12
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	17
3.1. Etik Kurul Onayı ve Aydınlatılmış Onam.....	17
3.2. Hasta Toplanması.....	17
3.3. BT Görüntüleme Tekniği.....	18
3.4. Segmentasyon ve Radiomics Özelliklerinin Çıkarılması.....	18
3.5. Makine Öğrenmesinin Uygulanması.....	21
3.6. İstatistiksel Analiz.....	22
4. BULGULAR.....	23
5. TARTIŞMA.....	40
6. SONUÇ.....	43
7. ÖZET.....	44

8.ABSTRACT.....	45
9.KAYNAKÇA.....	46



TEŞEKKÜR

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

Uzmanlık tezimin oluşumunun her aşamasında hiçbir yardımını esirgemeyen Dr.Öğr.Üyesi. Mesude TOSUN'a gerek uzmanlık tezim için harcadığı zaman ve emek, gerekse de radyoloji eğitimime katkıları sebebi ile çok teşekkür ederim.

Radyoloji Anabilim Dalı'nda beraber çalıştığım tüm teknisyenlere, hemşirelere ve diğer çalışanlara eğitim hayatım boyunca gösterdikleri yardımları ve emekleri için teşekkür ederim.
Çalışmalarım süresince desteklerini esirgemeyen aileme en içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr.Abdullah YILDIZ

KISALTMALAR DİZELGESİ

NET	Nöroendokrin Tümör
RCC	Renal Hücreli Karsinom
US	Ultrasonografi
BT	Bilgisayarlı tomografi
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
PET BT	Pozitron Emisyon Tomografisi
ÇKBT	Çok Kesitli Bilgisayarlı Tomografi
VKİ	Vena Kava İnfierior
HSK	Hepatosellüler Karsinom
KSK	Kolanjiosellüler Karsinom
T1A	T1 Ağırlıklı
T2A	T2 Ağırlıklı
GİST	Gastrointestinal Stromal Tümör
DAG	Diffüzyon Ağırlıklı Görüntüleme
GLCM	Gray level co-occurrence matrix
GLRLM	Gray level run lenght matrix
GLSZM	Gray level size zone matrix
GLDM	Gray-Level Dependence Matrix
NGTDM	Neighborhood gray tone diffirence matrix
ML	Makine öğrenme
SVM	Support vector machines
kNN	K-nearest neighborhood
DİCOM	Digital imaging and communications in medicine
PACS	Picture Archiving Communicating Systems
AUC	Area under the curve
ROC	Receiver operating characteristic
FCBF	Fast Correlation Based Filter
CNN	Convolutional Neural Network

ÇİZELGELER DİZELGESİ

1.Çizelge. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri

2.Çizelge. Filtresiz görüntülerden segmente edilen volümlerden elde edilen tüm *radiomics* özellikleri kullanılarak yapılan sınıflamada ML algoritmalarının AUC, sınıflandırma doğruluğu, sensitivite ve spesifite değerleri

3.Çizelge. Filtresiz görüntülerde segmente edilen volümlerden elde edilen *radiomics* özelliklerinden *ANOVA* ile seçilen 10 özelliğin tanımı

4.Çizelge. Filtresiz görüntülerde segmente edilen volümlerden elde edilen *radiomics* özelliklerinden *ANOVA* ile seçilen 10 özelliğin p değerleri

5.Çizelge. Filtresiz görüntülerden segmente edilen volümlerden elde edilen ve *ANOVA* ile seçilen 10 özellik kullanılarak yapılan sınıflamada ML algoritmalarının AUC, sınıflandırma doğruluğu, sensitivite ve spesifite değerleri

6.Çizelge. İnce filtreli görüntülerden segmente edilen volümlerden elde edilen tüm *radiomics* özellikleri kullanılarak yapılan sınıflamada ML algoritmalarının AUC, sınıflandırma doğruluğu, sensitivite ve spesifite değerleri

7.Çizelge. İnce filtreli görüntülerden segmente edilen volümlerden elde edilen *radiomics* özelliklerinden *ReliefF* ile seçilen 15 özelliğin tanımı

8.Çizelge. İnce filtreli görüntülerden segmente edilen volümlerden elde edilen *radiomics* özelliklerinden *ReliefF* ile seçilen 15 özelliğin p değerleri

9.Çizelge. İnce filtreli görüntülerden segmente edilen volümlerden elde edilen *ReliefF* ile seçilen 15 özellik kullanılarak yapılan sınıflamada ML algoritmalarının AUC, sınıflandırma doğruluğu, sensitivite ve spesifite değerleri

10.Çizelge. Kaba filtreli görüntülerden segmente edilen volümlerden elde edilen tüm *radiomics* özellikleri kullanılarak yapılan sınıflamada ML algoritmalarının AUC, sınıflandırma doğruluğu, sensitivite ve spesifite değerleri

11.Çizelge. Kaba filtreli görüntülerde segmente edilen volümlerden elde edilen *radiomics* özelliklerinden *FCBF* ile seçilen 4 özelliğin tanımı

12.Çizelge. Kaba filtreli görüntülerde segmente edilen volümlerden elde edilen *radiomics* özelliklerinden *FCBF* ile seçilen 4 özelliğin p değerleri

13.Çizelge. Kaba filtreli görüntülerden segmente edilen volümlerden elde edilen *FCBF* ile seçilen 4 özellik kullanılarak yapılan sınıflamada ML algoritmalarının AUC, sınıflandırma doğruluğu, sensitivite ve spesifite değerleri

14.Çizelge. Meme kanserini ayırmada lojistik regresyon algoritması ile performans değerleri

15.Çizelge. Meme kanserini ayırmada *naive bayes* algoritması ile performans değerleri



ÇİZİMLER DİZELGESİ

- 1.Çizim. Gray level co-occurrence matrix (GLCM) analizinin şematik çizimi
- 2.Çizim. Sadeleştirilmiş bir “run length matrix” çizimi
- 3.Çizim. “ Neighborhood gray tone difference matrix ” ölçümlerinin şematize edilmiş ve sadeleştirilmiş şekli
- 4.Çizim. SVM basitleştirilmiş çizimi
- 5.Çizim. Lojistik regresyon, kNN ve naive Bayes algoritmalarının basitleştirilmiş çizimi
- 6.Çizim. Karar ağacı ve random forest algoritmalarının basitleştirilmiş çizimi
- 7.Çizim. Neural Network algoritmasının basitleştirilmiş çizimi
- 8.Çizim. Çalışmamızda hasta seçim protokolü
- 9.Çizim. Meme kanseri tanılı hastanın aksiyel kontrastlı BT görüntüsünde kemik yapıyı içermeyecek şekilde metastazın bütün hacmiyle segmentasyonu
- 10.Çizim. Mide kanseri tanılı hastanın aksiyel kontrastlı BT görüntüsünde vasküler yapıyı içermeyecek şekilde metastazın bütün hacmiyle segmentasyonu
- 11.Çizim. Pankreas kanseri tanılı hastanın aksiyel kontrastlı BT görüntüsünde kalsifikasyonu içermeyecek şekilde metastazın bütün hacmiyle segmentasyonu
- 12.Çizim. Segmente edilen volümden 3D Slicer programının ‘Radiomics’ eklentisi ile Radiomics özelliklerinin çıkarılması
- 13.Çizim. 5 hasta grubunun cinsiyet oranlarının bar grafiği
- 14.Çizim. 5 hasta grubunun yaş değerlerinin kutu grafiği
- 15.Çizim. Filtresiz görüntülerden segmente edilen volümlerden elde edilen seçilen ve 10 özellik kullanılarak yapılan sınıflamada grup 5 için ML algoritmalarının ROC eğrisi
- 16.Çizim. İnce filtreli görüntülerden segmente edilen volümlerden elde edilen ve seçilen 15 özellik kullanılarak yapılan sınıflamada grup 5 için ML algoritmalarının ROC eğrisi
- 17.Çizim. Kaba filtreli görüntülerden segmente edilen volümlerden elde edilen ve seçilen 4 özellik kullanılarak yapılan sınıflamada grup 5 için ML algoritmalarının ROC eğrisi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Karaciğer, primer ve metastatik malign tümörlerin sık görüldüğü bir organdır. Metastazlar vücutta lenf nodlarından sonra en sık karaciğerde görülür.¹ Karaciğerin metastatik tümörleri primer karaciğer neoplazilerine göre 18-40 kat daha sık görülmektedir.² En sık karşılaşılan hepatic metastazlar kolorektal kanser kaynaklı olmaktadır. Karaciğere sıklıkla metastaz yapan kolorektal dışı kanserler ise; akciğer kanserleri, pankreas kanserleri, mide kanserleri, meme kanserleri ve primeri belirsiz tümörlerdir.

Metastazların tümü aynı görüntüleme bulgularına sahip olmayıp primer tümörün histopatolojisine, kanlanması, hemoraji, fibrozis veya nekroz içeriğine bağlı olarak farklı radyolojik görünümde olabilmektedirler.^{3,4}

Metastazlar çoğunlukla kontrast sonrası portal venöz fazda karaciğer parankimine göre hipovasküler özelliktedir.^{3,5} Kolon, akciğer, meme ve mide tümör metastazları en sık hipovasküler tümör metastazlarıdır. Hipervasküler metastazlar nöroendokrin Tümörler (NET) (karsinoid, feokromasitoma ve adacık hücreli tümör), renal hücreli karsinom (RCC), tiroid karsinomu, melanoma ve sarkomlarda izlenir. Meme karsinomu ve pankreas adenokarsinomu nadiren hipervasküler metastaz yapabilirler. Bu lezyonlar en iyi geç arteriyel faz görüntülerde izlenirler.^{4,5}

Başka sebeplerle yapılan batin Ultrasonografi(US), Bilgisayarlı Tomografi(BT) ya da Manyetik Rezonans Görüntüleme(MRG)'de karaciğerde saptanan fokal ya da multifokal metastaz olabilecek lezyonlarda lezyon karakterizasyonu açısından biyopsi ve histopatolojik inceleme ya da Pozitron Emisyon Tomografisi(PET BT) gibi görüntüleme yöntemlerine başvurulmaktadır. Bazı durumlarda primer tümör odağı tespit edilemeyebilmektedir.

'Radiomics' dijital medikal görüntülerin işlenebilir kantitatif verilere dönüştürülmesi işlemidir.⁶ Ana hedefi görüntülerdeki 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. Rutinde kullanılan Çok Kesitli Bilgisayarlı Tomografi(ÇKBT) görüntülerinden elde edilebilir.

Yapay zeka uygulamalarının bir alt tipi olan makine öğrenmesi ise '*radiomics*' ile elde edilen birçok kantitatif parametre arasından karaciğer metastazlarında en önemli olanlarını seçerek primer tümör odağını belirlemede önemli katkılar sağlayabilir.

Çalışmamızın amacı primer tümörü bilinen (kolon, akciğer, pankreas, mide ve meme kanseri) ve intravenöz (IV) kontrastlı BT'de hipovasküler karaciğer metastazı bulunan hastaların metastaz özelliklerine bakılarak primer tümör odağı bilinmeyen ve karaciğerde US, BT, MRG ya da PET BT incelemede ağırlıklı rastlantısal bir ya da birden fazla hipovasküler lezyonu bulunan olgularda primer tümör odağını öngörebilmektir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. KARACİĞERİN ANATOMİSİ

Karaciğer sağ üst kadranda Glisson kapsülü ile çevrili en büyük viseral organdır. Diyafragma tarafından toraks boşluğundan ayrılır. Özofagusun abdominal parçası, mide, duodenum, sağ kolik fleksura, sağ böbrek, sağ sürrenal bez, safra kesesi ile yakın komşuluk göstermektedir. Normal boyut ve şeklinin birçok varyasyonları bulunmaktadır. Örneğin hepatomegali ile karışabilen ve sıklıkla kadınlarda görülen Riedel lobu, karaciğerin sağ lobunun kaudal uzanımıdır. Ayrıca sol lobun değişik derecelerde batın sol tarafına uzanması da diğer bir varyasyon örneğidir.

Vena kava inferior (VKİ) fossası, safra kesesi fossası ve diyafragma ile direk teması olan çıplak alanlar (Bare area) dışında karaciğer periton ile sarılıdır.⁷

Portal hilus karaciğerin alt yüzeyinde olup içerisinde sağ ve sol hepatik kanallar, hepatik arterin sağ ve sol dalı, portal ven, sempatik ve parasempatik sinir lifleri ve lenf nodları bulunur.

Karaciğeri ve safra kesesini drene eden lenfatikler portal hilusdaki lenf nodlarına, oradan da çölyak lenf nodlarına drene olurlar.⁸

2.2. KARACİĞERİN SEGMENTAL ANATOMİSİ

Karaciğerin segmental anatomisinin bilinmesi lezyon lokalizasyonunun daha iyi tariflenmesini sağlar. Bu nedenle karaciğer, vasküler yapıları temel alınarak segmentlere ayrılmıştır.⁹

Couinoud 1957'de, Bismuth 1982'de hepatik ven ve portal ven dağılımına göre karaciğer segment ve subsegmentlerini tariflemişlerdir.¹⁰ Orta hepatik ven, VKİ ve safra kesesini birleştiren düzlem ile karaciğer sağ ve sol loblara ayrılır.

Sol lob, sol hepatik ven ile medial ve lateral olarak ikiye ayrılır. Bu segmentler ise horizontal seyirli portal ven ile subsegmentlere ayrılırlar. Segment II ve segment III sol lobun lateral parçasını oluşturur ve falsiform ligamentin solunda yer alırlar. Segment IV sol lobun medial

parçasını oluşturur ve falsiform ligamentinin sağındadır. Kranial parçası segment IVa, kaudal parçası segment IVb'dir. Sağ lob, sağ hepatik ven ile anterior ve posterior subsegmentine, portal ven ile süperior ve inferior subsegmentine ayrılır. Segment V, sağ lobun anterior-inferior subsegmentini, segment VI sağ lobun posterior-inferior subsegmentini, segment VII, sağ lobun posterior-süperior subsegmentini, segment VIII sağ lobun anterior süperior segmentini oluşturur.⁹

I: Kaudat lob

II: Sol lob lateral süperior subsegment

III: Sol lob lateral inferior subsegment

IVa: Sol lob mediyal süperior subsegment

IVb: Sol lob mediyal inferior subsegment

V: Sağ lob ön inferior subsegment

VI: Sağ lob arka inferior subsegment

VII: Sağ lob arka süperior subsegment

VIII: Sağ lob arka süperior subsegment

2.3. KARACİĞERİN VASKÜLER ANATOMİSİ

Karaciğerin kan ihtiyacının yaklaşık %75'ini portal ven sağlarken, %25 ini hepatik arter sağlamaktadır.

Ana hepatik arter klasik olarak çölyak trunkustan kaynaklanır ve arteria hepatica propria dalı ile bu dalın da sağ ve sol hepatik arter dallarını vermesi klasik hepatik arter dallanmasıdır. Popülasyonda %55-%60 oranında görülür. %40-%45 oranında ise hepatik arter varyasyonları görülmektedir. En sık görülen varyasyonlar sağ hepatik arterin süperior mezenterik arterden köken alması ve sol hepatik arterin sol gastrik arterden çıkmasıdır.¹¹

Portal ven, pankreas boynu posteriorunda yer almakta olup çoğu insanda splenik ven ile süperior mezenterik venin birleşmesiyle meydana gelmektedir. Portal ven, karaciğer hilusu düzeyinde sağ ve sol olarak iki ana dalına ayrılır. Bu dallanma portal triad içerisinde hepatik arter dalı ve biliyer kanalikül ile beraber seyir göstererek hepatik sinüzoidlere dökülünceye dek devam eder.¹²

2.4. KARACİĞER TÜMÖRLERİ

Karaciğer lenf nodlarından sonra vücutta en sık metastaz alan organdır. Bu çalışmaya metastatik karaciğer tümörleri olan hastalar alınmıştır.

2.4.1. Primer Malign Karaciğer Tümörleri

Hepatoselüler Karsinom (HSK)

Hepatoselüler karsinom, karaciğerin en sık görülen primer malign tümörü olup dünyadaki en yaygın beşinci kanserdir ve kansere bağlı ölümlerde üçüncü sıradadır.¹³ Etyolojide; siroz, hepatit B ve C enfeksiyonları, Wilson hastalığı, alfa 1 antitripsin eksikliği, anabolik steroid kullanımı ve aflatoksin bulunmaktadır. %80 oranında sirotik karaciğer zemininden ortaya çıkar.^{14,1}

Üç tip gelişim paterni bulunur.¹⁵

- Soliter tümör (%50).
- Diffüz infiltratif (%30-35).
- Çok sayıda nodüller (%16-20)

Diffüz infiltratif tip en çok sirotik hastalarda görülür.¹ İntrahepatik ve perihepatik vasküler tümör invazyonu %6.5-%44 oranında görülür.¹⁵ Nodüler HSK %50-80 oranında kapsüllüdür. Kapsülsüz olanlar kötü sınırlıdır.¹⁶

US'de değişik ekolarda izlenebilir. Ancak 5 cm den küçük olanlar genelde hipoeoik görülürler. Tümör stroması yetersiz olduğu için kanama ve nekroz sık görülür. Ayrıca yağ, tümöral sekresyon, fibrozis ve amorf kalsifikasyon içerebilir. Bu nedenle büyük lezyonlar daha heterojen görünümündedir.¹⁷

BT'de genelde hipodens olarak izlenir. Kontrast madde enjeksiyonu sonrası tümör büyüklüğü, vaskülaritesi ve nekroz miktarına bağlı olarak hızlı ve geçici boyanma gösterir. MRG' de T1A görüntülerde izointens, hipointens, hiperintens olabilir. %50 vakada izo-hiperintens görünüm bildirilmiştir. T2A sekanslarda ise genelde hiperintens olarak izlenir. Kontrast madde enjeksiyonundan sonra arteriyal fazda kontrast tutan lezyon, portal venöz fazda ise kontrast bırakır ve geç fazda ise kapsüller boyanma gösterir.¹⁸

Kolanjiosellüler karsinom(KSK)

Karaciğerin en sık ikinci primer malign tümörüdür.¹⁹ İntrahepatik yada ekstrahepatik safra kanalı epitelinden kaynaklanır. İntrahepatik safra kanallarından kaynaklananlar santral ve periferik yerleşimli olabilir. Sağ ve sol ana hepatik safra kanallarının birleşim yerinden köken alanlar 'Klatskin tümörü' olarak adlandırılırlar. KSK için başlıca risk faktörleri biliyer atrezi ve diğer safra kanalı anomalileri, intrahepatik kolelitiyazis, primer sklerozan kolanjit, paraziter enfeksiyonlar (Clonorchis sinensis), thorotrast maruziyetidir. KSK bol miktarda fibröz stroma içeren sklerozan hipovasküler adenokarsinomlardır.²⁰

Klinik olarak dalgalanmalarla seyreden ağrısız tıkanma sarılığı görülür. Periferik yerleşimli olanlarda ise sarılık nadirdir ve bunlarda iştahsızlık, kilo kaybı, karın ağrısı ve ele gelen kitle görülür.¹⁵

Periferik yerleşimli KSK US görüntülemeye izoekoik, hipoeoik ve hiperekoik olabilir. Safra kanalı dilatasyonu izlenebilir. BT incelemede izodens olan tümörün gösterilmesi zordur ve kapsüler çentiklenme görülebilir. Kontrast madde verildikten sonra geç fazda (20. dakika) kontrast tutulumu olur.¹⁵ Fokal ya da generalize safra kanalı dilatasyonu tümörü lokalize etmeye yardımcı olabilir. MRG'de tümör T1A görüntülerde hipointens, T2A görüntülerde hiperintens olup kontrastlanma paterni BT'dekine benzerdir.²¹

2.4.2. Metastatik Karaciğer Tümörleri

Karaciğerin en sık görülen malign tümörü metastazlardır.¹ Çoğunlukla gastrointestinal sistem kaynaklı metastazlar görülürken her türlü primer malign tümör karaciğere metastaz yapabilir. Kolorektal kanserlerde metastaz portal ven yolu ile olurken diğer metastazlar hepatik arter yolu ile olmaktadır.^{22,15}

Karaciğer metastazları sıklıkla multifokal lezyonlar şeklinde görülürken bazen tek soliter lezyon ya da birleşen lezyonlar olarak görülebilir.²³ Fonksiyonel hepatosit ve safra kanalı içermezler. Primer tümörün doku komponentine göre hipovasküler hipervasküler ya da kistik olabilirler.²⁴

Kolon, akciğer ve mide karsinomları sıklıkla hipovasküler metastaz yaparken; RCC, melanom, tiroid kanseri ve karsinoid tümörler sıklıkla hipervasküler metastaz yaparlar. Meme

kanseri hipo ya da hipervasküler metastaz yapabilir. Kistik metastazlar sıklıkla kistik malign tümörlerden kaynaklanır. Gastorintestinal stromal tümör(GİST), malign melanom, karsinoid ve leiomyosarkom gibi solid kitlelerin de kistik metastazları görülebilir.²⁴

Tüm karaciğer metastazları ağırlıklı olarak areteryel kan akımı ile beslenir. Kontrast madde enjeksiyonu sonrası metastazlar değişik fazlarda karakteristik özellikler gösterir.

Çevresel halka benzeri perilezyonal kontrastlanma arteryel fazda karaciğer metastazlarında karakteristik bir bulgudur. Hiper ve hipovasküler metastazlarda da görülen bir bulgu olup tümörün periferel vaskülarizasyonu ile ters orantılı korelasyon gösterir.²⁵

Periferel düşük dansiteli alan bulgusu veya periferel wash out bulgusu hiper ve hipovasküler metastazlarda portal venöz faz ya da denge fazında görülen bir bulgudur. Lezyonun merkezine göre daha hipodens olarak izlenen çevresel rim tarzında kontrastlanmayı ifade eder. Malign lezyonlar için spesifitesi %100 olup (HSK,KSK, metastazlar) metastazlar için sensitivitesi düşüktür(%24.5).²⁶

US nin metastaz saptamada sensitivitesi düşüktür (yaklaşık %69).²⁷ US incelemede metastazlar hiperekoik, hipoekoik, hedef görünümü, kalsifiye, kistik yada solid olarak izlenebilirler. Metastazın orjinini belirlemede görüntüleme bulguları spesifik değildir. Aynı hücre tipinin metastazları farklı görünümde olabileceği gibi farklı hücre tiplerinin metastazları aynı görünümleri verebilir. Ancak bazı özellikler belirli grup tümörlerde görülmektedir. Hedef görünümü nonspesifik olup akciğer ve kolorektal tümörlerde daha sıklıkla izlenmektedir.²⁸ Son yıllarda yapılan çalışmalarda kontrastlı US incelemenin metastaz saptamada sensitivitesinin oldukça yüksek olduğu gösterilmiş olup (%91) kontrastlı BT inceleme ile neredeyse eşit hatta daha üstün olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.^{29,30} Ülkemizde kullanımı oldukça kısıtlıdır.

Multifazik BT karaciğer metastazlarını belirlemede %92 lere ulaşan oranda sensitivitesi ile güvenilir bir yöntemdir.³¹ Karaciğer metastazlarınının çoğu hipovasküler metastazlar olup en iyi portal venöz fazda (kontrast sonrası yaklaşık 60.saniye) hipoatenü lezyonlar olarak izlenir.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda erken arteryel (kontrast sonrası 10-20 .saniye) ve geç arteryel faz (kontrast sonrası 25-30.saniye) görüntülerin hipovasküler metastazların tespitinde ekstra bilgi sağlamadığı gösterilmiştir.^{32,31} Yine de hiper ve hipovasküler metastazlar arteryel fazda değişken derecelerde kontrastlanabilir. Honda ve ark. çalışmasında portal venöz faz ve kontrastsız BT ye geç arteryel fazın eklenmesinin özellikle 1 cm den küçük metastazları saptama olasılığını artırdığını göstermiştir.³³ Denge fazında (kontrast sonrası 100.saniye)

metastazlar daha az görünür ya da hiç görünmez hale gelirler.³⁴ Görüntülemeye eklenmesinin bu hastalarda katkısı olmayıp önerilmez.³²

MRG, özellikle küçük boyuttaki (≤ 1 cm) karaciğer metastazlarının saptanmasında ve karakterize edilmesinde sensitivitesi ve spesifitesi en yüksek metod olarak kabul edilmektedir.^{4,5} Hepatobiliyer kontrast maddeler ve Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme(DAG) özellikle küçük boyuttaki bu metastazların saptanmasında sensitiviteyi arttırmaktadır.³⁵ Hepatobiliyer fazda sağlıklı karaciğer belirgin kontrast tutarak hiperintens, hem hipovasküler hem de hipervasküler metastazlar ise fonksiyone hepatosit veya safra yolu içermediğinden kontrast tutulumu göstermeyerek hipointens izlenmektedir. Sonuç olarak sağlıklı parankim-tümör kontrastı artmakta dolayısıyla da metastazların saptanabilirliği artmaktadır.³⁵

Metastazların çoğunluğu T2A'da orta derecede hiperintens izlenirler. Ancak kistik metastazlar (müsinöz over, pankreas veya kolon tümörü, GIST) veya NET metastazları T2A'da belirgin hiperintens izlenebilmektedir.⁵ Hipovasküler metastazlar sıklıkla geç arteryel fazda periferik kesintisiz halkasal, geç portal venöz fazda ise perilezyonel veya hedef tarzı kontrast tutulumu gösterirler.⁴ Hipervasküler metastazlar; NET (karsinoid, feokromasitoma ve adacık hücreli tümör), RCC, tiroid karsinomu, melanoma ve sarkoma en iyi geç arteryel faz görüntülerde izlenirler.⁵

2.5. KARACİĞER TÜMÖRLERİNDE TEDAVİ

Karaciğer tümörlerinde klasik olarak kullanılan cerrahi ve sistemik kemoterapinin yanı sıra son yıllarda yaygınlaşan girişimsel tedavi seçenekleri de bulunmaktadır. Tümörlerin karaciğere sınırlı olduğu durumlarda cerrahi, yaygın olduğu durumlarda ise sistemik kemoterapi tercih edilir. Girişimsel yöntemler tümörün karaciğere sınırlı olduğu durumlarda küratif, yaygın olduğu durumlarda ise tümör yükünü azaltmak amacıyla kullanılmaktadır.

2.6 RADIOMİCS

Radiomics radyolojik görüntülerden kantitatif parametrik değerler çıkarılarak, görüntüleri çok boyutlu ve veri taramaya uygun hale getiren ve tanıya yardımcı süreçlere potansiyel öncülük eden; görece yeni bir methodur.⁶ Basitçe medikal görüntülerden sayısız kantitatif özellik çıkarma işlemidir.⁶

Radiomics algoritması, temel olarak birbirini takip eden basamaklardan meydana gelir. Görüntü elde edilmesi *radiomics* analizinin ilk basamağıdır. Ardından görüntünün ilgilenilen kısmının segmentasyonuna geçilir. *Radiomics* özellikler segmente edilen volümden elde edileceği için en kritik aşamadır. Altın standart yöntem uzmanı tarafından yapılan manuel segmentasyondur.^{6,37}

Segmente edilen volümden bilgisayar destekli yazılımlarla *radiomics* özellikleri çıkartılır. *Radiomics* özellikler başlıca ‘semantik’ ve ‘agnostik’ olmak üzere ikiye ayrılır.⁶

Semantik özellikler, radyologlar tarafından lezyonları tanımlamak için kullanılan boyut ve şekil gibi morfolojik özelliklerin kantitatif karşılığıdır.⁶

Agnostik özellikler ise insan gözünün ayırtedemediği gri seviyelerin görüntü uzayındaki dağılımını ve birbiri ile ilişkisini analiz eden kantitatif doku (*texture*) parametreleridir.⁶ En sık kullanılan istatistiksel doku parametreleridir.³⁶

2.6.1. İstatistiksel görüntü dokusu (*texture*) parametreleri

İstatistiksel görüntü doku analizi, görüntü içerisindeki gri seviyelerin görüntü uzayında olasılıklı veya rastgele dağılımının istatistiksel yöntemler ile ölçülmesidir. Birinci düzey, ikinci düzey ve yüksek düzey görüntü doku parametreleri olmak üzere gruplara ayrılmaktadır.³⁶

2.6.1.1. Birinci Düzey İstatistiksel görüntü dokusu (*texture*) parametreleri

Temel olarak belirlenen alana ait piksel intensitesi histogramında gri seviye dağılım sıklığını değerlendirir.³⁸ Histogram bazlı verilerdir. Birinci düzey histogram bazlı veriler, piksellerin konumu ve çevre pikseller ile ilişkisi hakkında bilgi içermez. 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. Tüm pikseller aynı gri seviye intensitesinde olursa ‘uniformity’ maksimumdur; homojenliğin ölçüsüdür. Görüntüdeki bir piksel için her bir gri seviye intensitesinde olma ihtimali eşitse ‘entropy’ maksimumdur; heterojenliğin ölçüsüdür. “Entropy” ve “uniformity” en sık kullanılan parametrelerdir.

2.6.1.2. İkinci Düzey Görüntü Dokusu Parametreleri

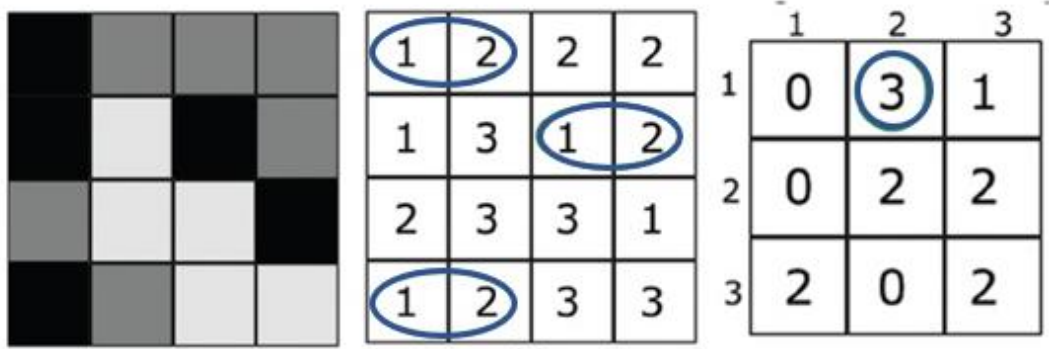
İkinci düzey parametreler piksel veya vokseller arasındaki istatistiksel ilişkileri açıklar. Pikseller arasındaki ilişkiyi, gri seviye geçiş özelliklerini, pikseller arasındaki komşuluk özelliklerini değerlendirir. Başlıca parametreleri gray level co-occurrence matrix (GLCM), gray

level run length matrix (GLRLM), gray level size zone matrix (GLSZM) ve Gray-Level Dependence Matrix (GLDM) parametreleridir.³⁸

Gray level co-occurrence matrix (GLCM)

GLCM, bir görüntüdeki veya ROI'deki, voksel çiftleri arasındaki ilişkiyi ve intensite çiftleri arasındaki ilişkiyi değerlendirerek oluşturulur. Hesaplama, gri seviyedeki dağılım ile benzer dağılımda piksel çiftlerinin ölçülmesine dayanır (1. Çizim). GLCM ölçümleri iki boyutlu görüntülerde 0, 45, 90 ve 135 olmak üzere dört farklı açı boyunca yapılır.

gri seviye görüntü matrisi rakamsal gri seviye görüntü matrisi co-occurrence matrisi

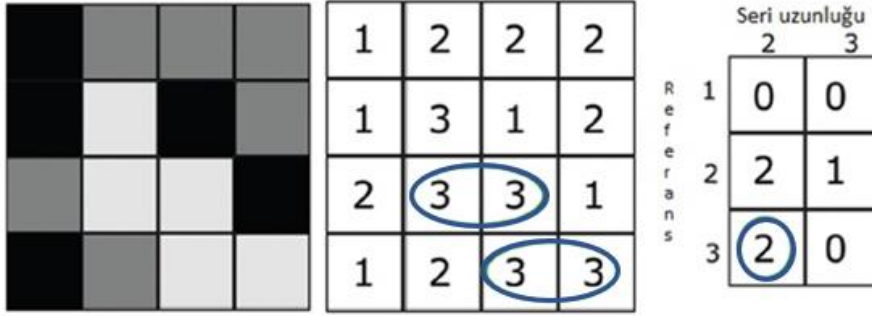


1.Çizim. Gray level co-occurrence matrix (GLCM) analizinin şematik çizimi. a) Gri seviye görüntü, b) gri seviyelere karşılık gelen rakamlardan oluşan rakamsal gri seviye görüntü matrisini ve c) soldan sağa horizontal yani 0 derece ile yapılan hesaplama ile elde edilen 'co-occurrence' matrisi göstermektedir. Rakamsal görüntü tablosunda soldan sağa 1'den 2'ye geçişler işaretlenmiştir. Görüldüğü gibi 1'den 2'ye geçiş üç keredir. 'Co-occurrence' matrikse bakıldığında (dikey sütun referans piksel değerlerini, yatay sütun komşu piksel değerlerini göstermektedir) referans olarak 1, komşu piksel rakamsal değeri olarak 2 alındığında çember içine alınmış toplam geçiş sayısı görülmektedir.³⁹

Gray level run length matrix (GLRLM)

GLRLM, aynı gri seviyedeki piksellerin veya voksellerin, herhangi bir yöne doğru aralıksız devam etme uzunluğunu gösteren bir matristir (2. Çizim).⁴⁴ Bu ölçümler iki boyutlu görüntülerde 0, 45, 90 ve 135 olmak üzere dört farklı, üç boyutlu görüntülerde ise 13 farklı açı boyunca tekrarlanır.

Gri seviye görüntü matrisi Rakamsal gri seviye görüntü matrisi Run length matrix



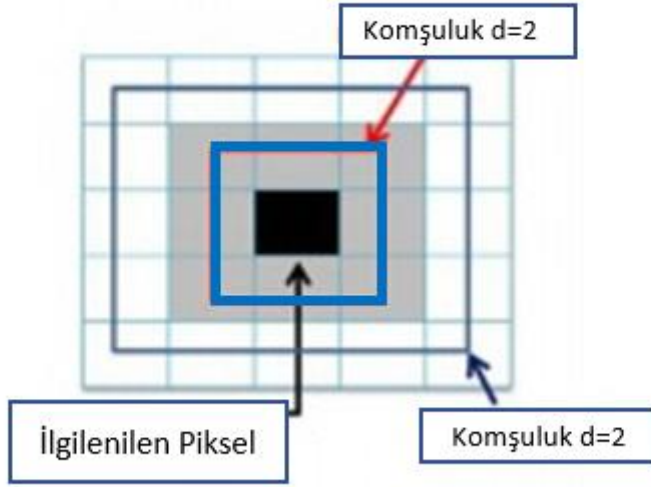
2. Çizim. Sadeleştirilmiş bir “run length matrix” çizimi. Soldan sağa horizontal yani 0 derece ile yapılan hesaplamalarda elde edilen “run length matrix” en sağda görülmektedir. Rakamsal görüntü tablosuna bakıldığında; horizontal olarak , soldan sağa, 1 adet 2 gri seviye değerinde 3 piksel uzunluğundaki seri ki bu seri 2 adet 2 seri uzunluğunda seri de içermektedir ve 2 adet 3 gri seviye değerinde 2 piksel uzunluğunda seri görülmektedir. “Run length matrix”te gri seviye değerleri ve bu değerlere ait seri uzunlukları görülmektedir.³⁹

2.6.1.3 Yüksek Düzey Görüntü Dokusu Parametreleri

Yüksek düzey parametreler genellikle üç veya daha fazla piksel veya voksel arasındaki ilişkileri göz önünde bulunduran matrislere dayanır. Komşu voksellerle ilişkiyi dikkate alarak vokselleri kendi lokalizasyonlarında değerlendirme avantajına sahiptir. En sık kullanılan neighborhood gray tone difference matrix (NGTDM) parametreleridir.⁴⁰

Neighborhood gray tone difference matrix (NGTDM)

Her görüntü pikselinin gri seviye değeri ile komşuluğundaki piksellerin ortalama gri seviye değerleri arasındaki farkın ölçümü temelli değerlendirme yapılır (3. Çizim). NGTDM'nin amacı insan gözünün değerlendirmesine mümkün olduğunca yakın kantitatif parametrik değerler elde etmektir.³⁶



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

Segmente edilen görüntülerde uygulanan filtrasyon yönteminin temel amacı orijinal dokulu görüntünün bir çeşit doğrusal ya da doğrusal olmayan dönüşüme maruz kalması ve bunu takiben doku bilgisi elde etmek için dönüştürülmüş görüntünün istatistiksel analizinin yapılmasıdır. Genelde çalışmalarda kullanılan filtrasyon yöntemleri spasyal filtrasyon yöntemleridir.³⁶ Çalışmamızda kullandığımız Laplacian Gaussian filtrasyon tekniği çevredeki alanlardan gelen kenar özelliklerini geliştiren bir uzaysal filtreleme tekniğidir. Bu teknikte tümör ve çevre doku arasındaki ilişkiyi yansıtabilen tümör kenar karakterizasyonu ile ilgili kantitatif analiz yapılması sağlanır.³⁶

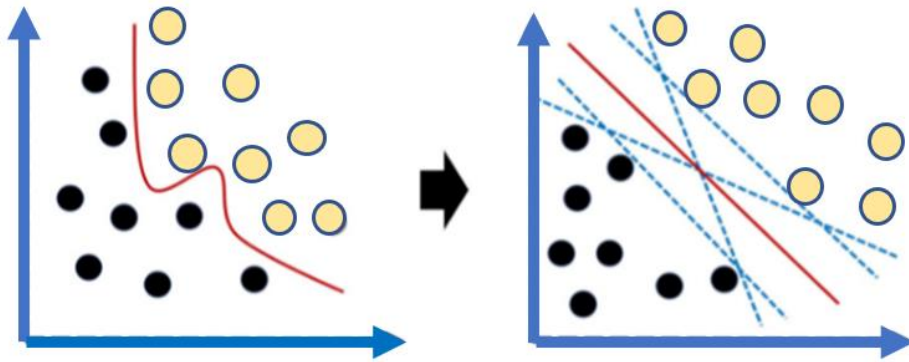
2.7. MAKİNE ÖĞRENMESİ

Makine öğrenmesi yapay zeka uygulamalarının bir alt tipidir. Denetimli ve denetimli olmayan makine öğrenmesi olarak ikiye ayrılır.⁴¹

Denetimli makine öğrenmesinde, algoritma insan etiketli bir veri kümesi üzerinde eğitilir, ardından etiketlenmemiş verilerde sınıflandırma yapar.⁴¹

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. En uygun hiperdüzlem, ilgilenilen durum bir tarafta diğer durumlar bir tarafta olmak üzere, farklı sınıflara ait destek vektörleri arasındaki uzaklığın maksimum olması yoluyla elde edilir. Destek vektörleri ise hiperdüzlemin iki tarafındaki en yakın vektörlerdir (4. Çizim).⁴³

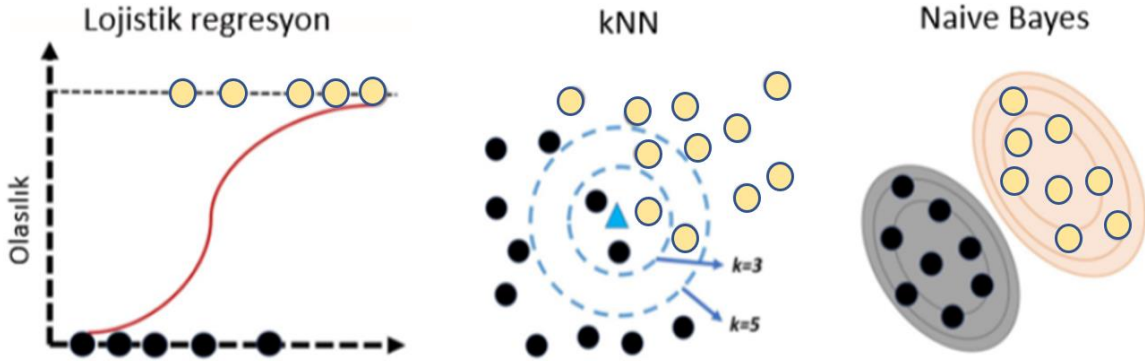


4. Çizim. SVM basitleştirilmiş çizimi Algoritma orjinal datayı (soldaki çizim) sınıfları ayıran optimal düzlem (kırmızı çizgi) ve vektörler (mavi kesikli çizgiler) ile farklı bir alana (sağdaki çizim) taşır.

Lojistik regresyon, bir sonucu belirleyen bir veya daha fazla bağımsız değişken bulunan veri kümesini analiz etmek için düzlemde en iyi eğriyi yakalamaya çalışan istatistiksel bir yöntemdir. Sonuç, ikiye bölünmüş bir değişkenle ölçülür. Sadece iki olası sonuç vardır (5. Çizim)⁴³

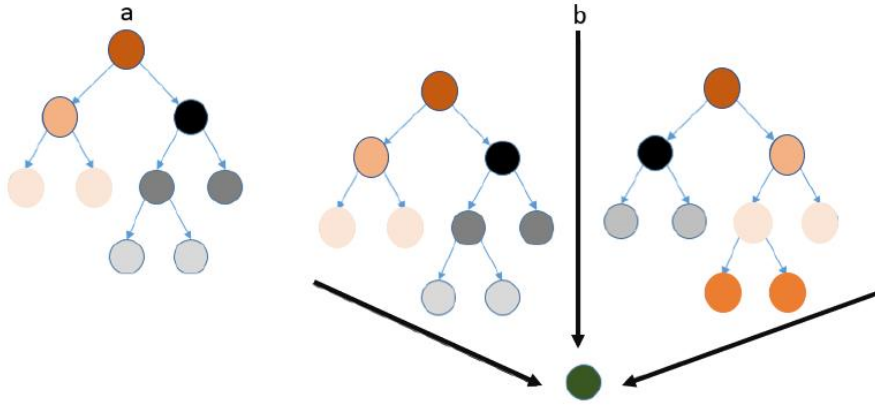
kNN'de sınıfı bilinmeyen bir veri, k tane en yakın komşusuna bakılarak komşularının çoğu hangi sınıftaysa o sınıfa dahil edilir(5. Çizim).⁴³

Naive Bayes, verileri olasılık ilkeleri ile hesaplayarak sınıflandıran bir sınıflandırma algoritmasıdır. Bir sınıftaki belirli bir özelliğin varlığının başka herhangi bir özelliğin varlığına bağlı olmadığını varsayar(5. Çizim).⁴³



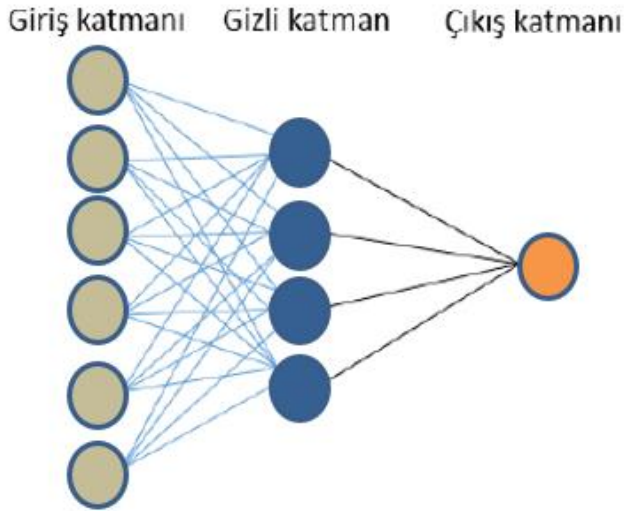
5. Çizim. Lojistik regresyon, kNN ve naive Bayes algoritmalarının basitleştirilmiş çizimi. Turuncu ve siyah daireler farklı grupları temsil etmektedir. Lojistik regresyonda, bir veya daha fazla bağımsız değişkenle elde edilen sonuç belli bir olasılığın üstünde ise sarı, altında ise siyah grup olarak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

Karar ağacı algoritmaları, örneklerin sınıflandırılmasında en doğru ve basit karar noktalarını oluşturur ve insanlar için en yorumlanabilir modelleri sağlar.⁴³ Karar ağaçlarını temel alan *random forest* algoritmaları ise sınıflandırma işlemi sırasında birden fazla karar ağacı kullanarak sınıflandırma değerinin yükseltilmesini hedefler (6. Çizim).⁴¹



6. 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 (7. çizim).⁴¹



7. Çizim. Neural Network algoritmasının basitleştirilmiş çizimi

Segmente edilen görüntüden çıkarılan *Radiomics* parametreleri, sınıflandırma için kullanılan verileri oluşturur. *Radiomics* parametre çeşitliliğinin fazla olması ciddi bir problemdir. Parametre sayısı hasta sayısından fazla olduğunda alakasız ve gereksiz özellikler öğrenme algoritmasında hatalara ve karışıklığa neden olur. Bunu önlemek ve öğrenme algoritmasının başarısını arttırmak için özellik azaltma '*feature reduction*' yöntemleri kullanılmalıdır.⁴²

Özellik azaltma tekrarlanabilirlik analizi, eşdoğrusallık analizi , algoritma tabanlı özellik seçimi ve küme analizi gibi farklı yaklaşımlar kullanılarak yapılabilir.⁴³ En sık kullanılan yöntemler *ReliefF* ve *FCBF (Fast Correlation Based Filter)* gibi algoritma tabanlı özellik azaltma yöntemleridir.⁴³

Günümüzde *radiomics* yalnızca araştırma alanı olarak kabul edilmekte olup klinik olarak kullanılabilmesi için sonuçların bağımsız veri setleri kullanılarak tercihen farklı bir kurumdan veriler kullanılarak doğrulanması gerekir.⁴³ Bu nedenle makine öğrenmesi algoritmalarının validasyonu için en değerli yöntem bağımsız eksternal validasyon yöntemi olarak kabul edilir. Ancak küçük ölçekli pilot ya da ön çalışmalarda bu tür bağımsız doğrulama verilerine sahip olmak her zaman mümkün değildir. Bu gibi durumlarda internal validasyon teknikleri kullanılabilir. Literatürde en sık kullanılan internal validasyon teknikleri k-katlamalı çapraz validasyon (k-fold cross-validation), birini dışarda bırakmalı çapraz validasyon (leave one out cross-validation) ve ayırma (hold-out) teknikleridir.⁴³

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1 Etik Kurul Onayı , Aydınlatılmış Onam

Çalışmamız için Kocaeli Üniversitesi girişimsel olmayan klinik araştırmalar komitesinden KÜ GOKAEK-2020/2.14 2020/40 proje numaralı, 13/02/2020 tarihli etik kurul onayı alınmıştır. Çalışmada kullanılan kontrastlı batın BT görüntüleri başhekimlik onayıyla hastanemizin PACS (Picture Archiving Communicating Systems) iş istasyonundan retrospektif tarama ile elde edilmiştir. Hastalara rutin BT tetkikleri öncesinde yazılı bilgilendirme formu verilmektedir.

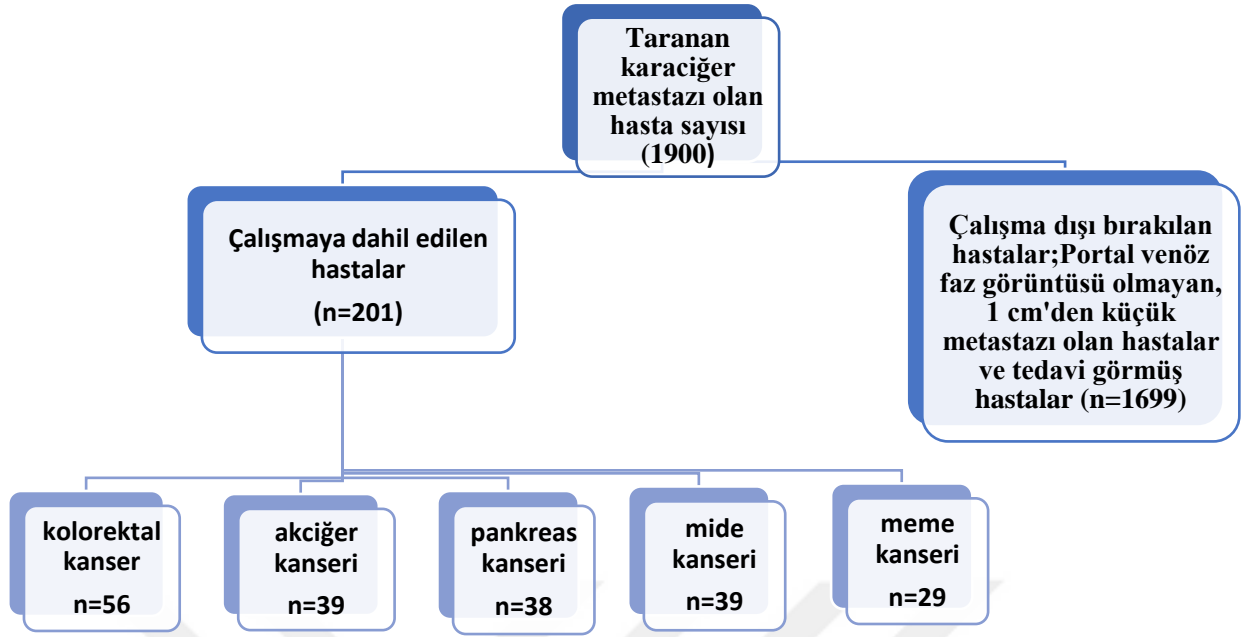
3.2 Hasta Toplanması

Çalışmamızda 2009-2020 yılları arasında hastanemiz patoloji bölümünde karaciğer metastazı tanısı alan ve primer tümör odağı(kolorektal, akciğer, pankreas, mide ve meme ca) bilinen hastaların kontrastlı batın BT görüntüleri retrospektif olarak taranmıştır.

Tedavi öncesi ilk tanı anında metastazı olan ya da tedavi almadığı dönemde takiplerinde yeni gelişen metastazı ya da metastazları olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Uygun protokol (portal venöz faz) görüntüleri olmayan hastalar, 1 cm den küçük metastazı olan hastalar ve karaciğer metastazlarının radiomics özelliklerini etkileyebilecek (kemoterapi, immünoterapi, hormonoterapi vs.) tedaviler uygulanan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

8. çizimde mevcut çalışma için olan hasta seçim protokolünü özetlemektedir.



8. Çizim. Çalışmamızda hasta seçim protokolü

3.3 BT Görüntüleme Tekniği

BT görüntüleri merkezimizdeki 64 kesitli BT (Toshiba Aquilion Medical Systems , Japan) ve 16 kesitli Toshiba Alexion Medical Systems , Japan) cihazları ile elde edilmiştir. 64 kesitli BT cihazında görüntüleme kullanılan parametreler pitch 0.8-1.5, rotatör zamanı 0.5 sn, tüp voltajı 120kV ve tüp akımı: 50-220mAs (otomatik ekspozur kontrolü ile) ve kesit kalınlığı 1-5 mmdir. 16 kesitli BT cihazında görüntüleme kullanılan parametreler pitch 0.6-1.7, rotatör zamanı 0.75 sn, tüp voltajı 120kV ve tüp akımı: 50-300 mAs (otomatik ekspozur kontrolü ile) ve kesit kalınlığı 1-5 mmdir. İyotlu kontrast madde (Omnipaque 350; .GE Healthcare, Milwaukee, WI) pompa enjektörü ile 2.5-3 ml/sn hızında olmakla 1ml/kg dozunda uygulanmıştır.

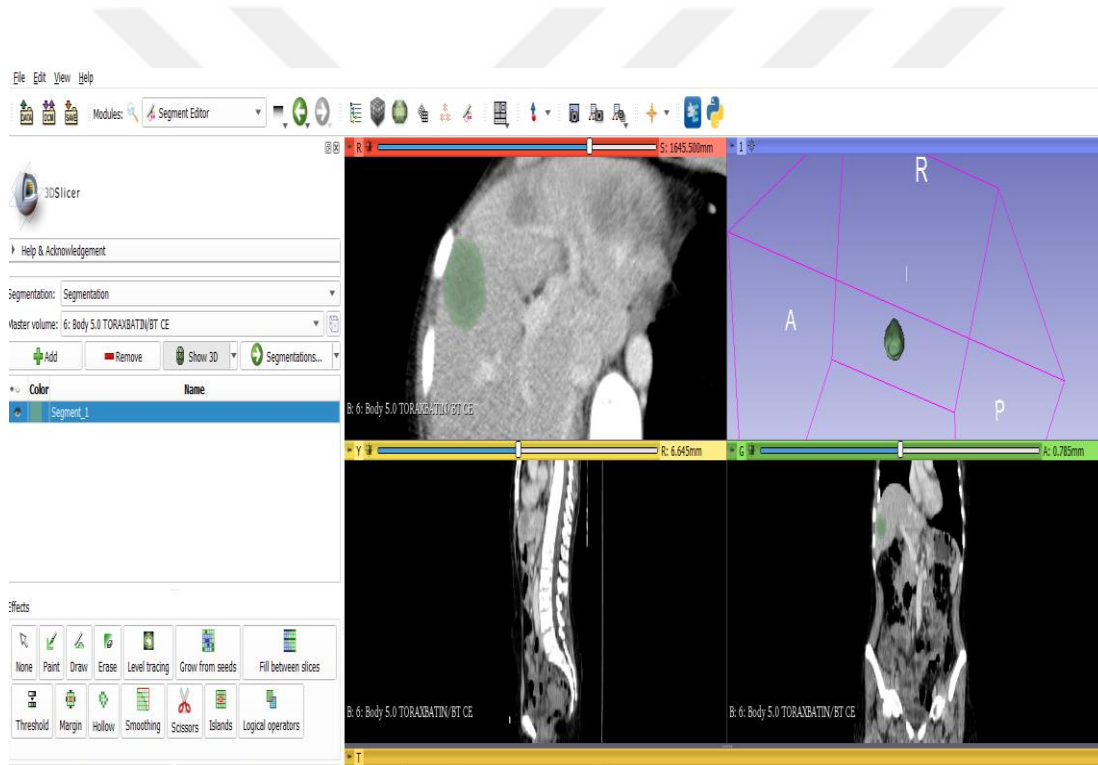
3.4 Segmentasyon ve Radiomics Özelliklerinin Çıkarılması

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

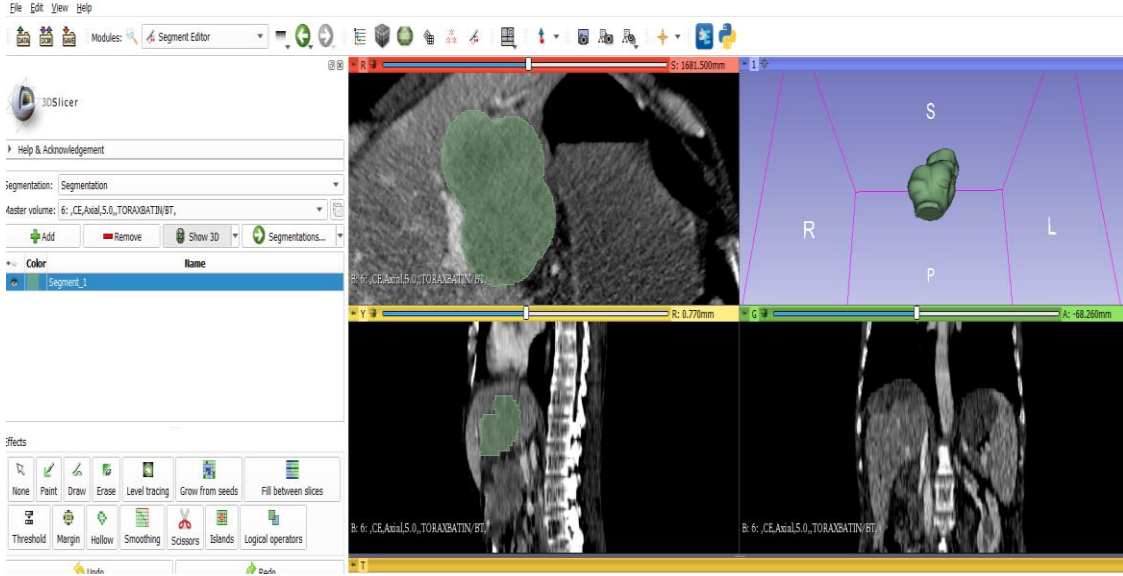
görüntülerden **Laplacian Recursive Gaussian İmage Filter** filtresi kullanılarak ince ve kaba (sırasıyla sigma 0.5 ve 2.5) filtrasyon görüntüleri elde edildi.

Segmentasyon işlemi tek radyoloji asistanı (A.Y) tarafından manuel olarak yapıldı. Segmentasyon işlemi mediasten penceresinde, kalın kesitli (5mm) aksiyel görüntüler üzerinden vasküler yapılar, kalsifikasyon ve hava dansitesi içermeyecek şekilde tümör kesimi bütün hacmiyle segmente edildi (9-10-11. Çizim).

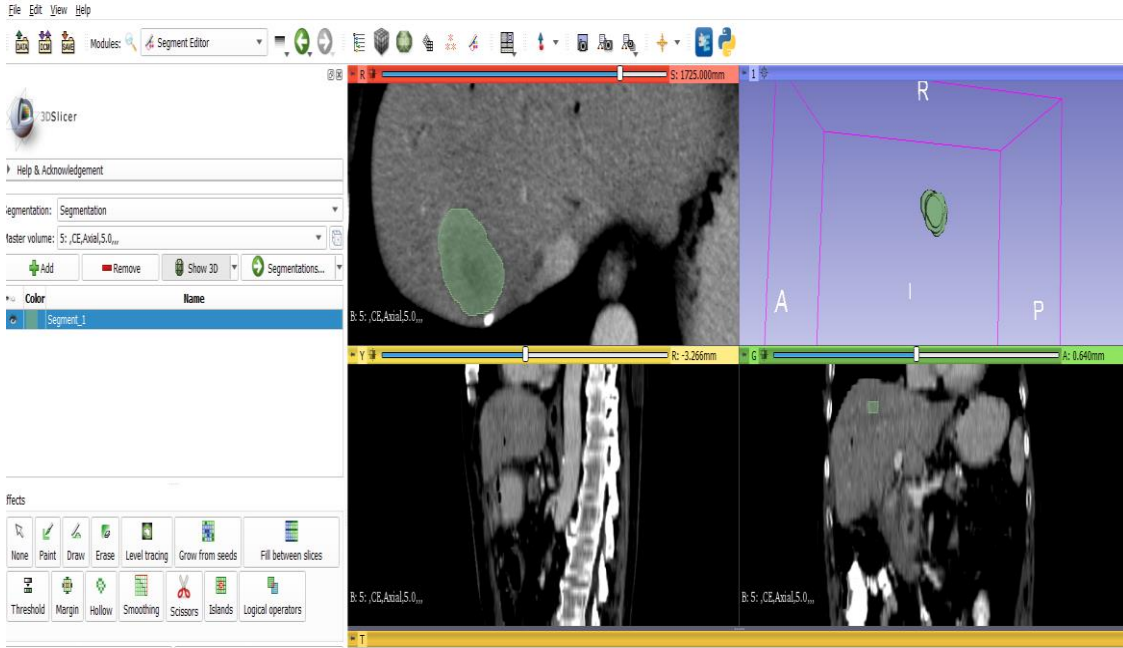
Segmente edilen volümlerden aynı programın '*Radiomics*' eklentisi ile 14 adet şekil tabanlı semantik özellik, 18 adet birinci düzey (histogram), 70 adet ikinci düzey (GLCM, GLRLM, GLSZM, GLDM) ve 5 adet yüksek düzey (NGTDM) *texture* özellikleri olmak üzere toplam 107 adet *radiomics* parametresi elde edildi (12. Çizim).



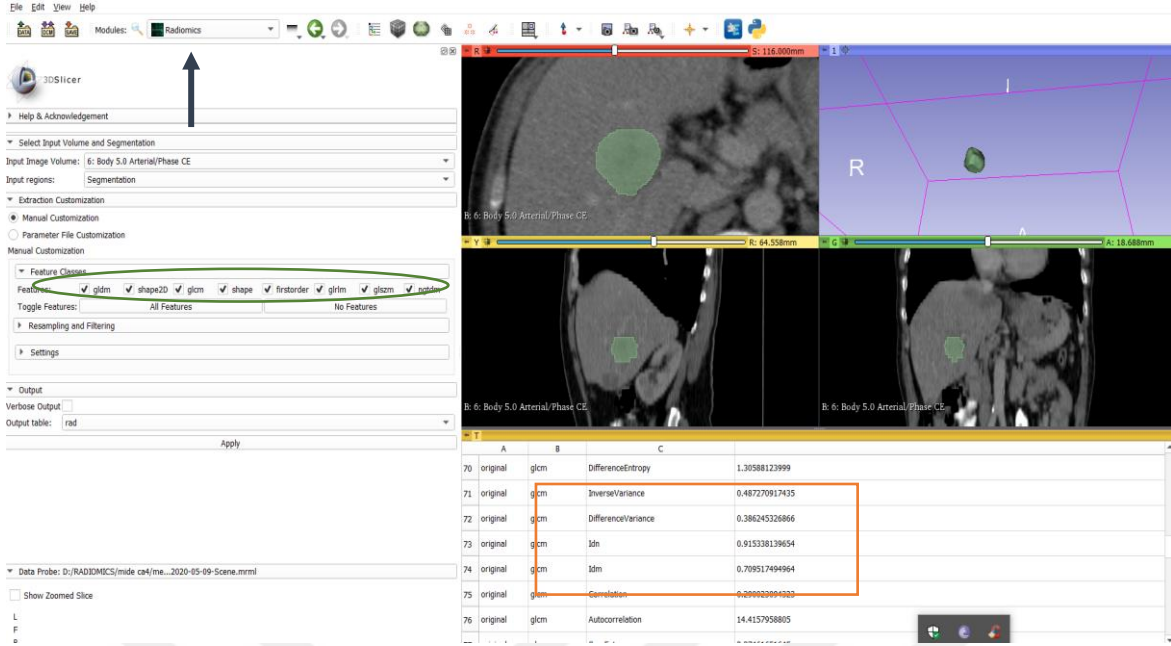
9. Çizim. Meme kanseri tanılı hastanın aksiyel kontrastlı BT görüntüsünde kemik yapıyı içermeyecek şekilde metastazın bütün hacmiyle segmentasyonu.



10. Çizim. Mide kanseri tanı hastanın aksiyel kontrastlı BT görüntüsünde vasküler yapıyı içermeyecek şekilde metastazın bütün hacmiyle segmentasyonu.



11. Çizim. Pankreas kanseri tanı hastanın aksiyel kontrastlı BT görüntüsünde kalsifikasyonu içermeyecek şekilde metastazın bütün hacmiyle segmentasyonu.



12. Çizim. Segmente edilen volümden 3D Slicer programının ‘Radiomics’ eklentisi (lacivert ok) ile Radiomics özelliklerinin (yeşil elips ve turuncu dikdörtgen) çıkarılması.

3.5 Makine Öğrenmesinin Uygulanması

Denetimli makine öğrenme algoritmaları ile sınıflandırma için ‘Orange data mining’ programı versiyon 3.24 (<https://orange.biolab.si/>) kullanıldı.²⁷

Filtresiz, ince ve kaba filtre kullanılarak elde edilen radiomics özellikleri ayrı ayrı kullanılarak 7 ayrı makine öğrenmesi(*SVM*, *lojistik regresyon*, *kNN*, *naive Bayes*, *karar ağaçları*, *random forest* ve *nöral network*) algoritmaları ile sınıflandırma yapıldı.

Filtresiz BT görüntüleri üzerinden elde edilen radiomics özellikleri kullanılarak yapılan makine öğrenmesinde özellik azaltma yöntemi olarak algoritma tabanlı ANOVA metodu kullanılarak beş grubu ayırmada en önemli 10 özellik seçildi ve sınıflandırma yapıldı.

İnce Filtre uygulandıktan sonra elde edilen radiomics özellikleri kullanılarak yapılan makine öğrenmesinde özellik azaltma yöntemi olarak algoritma tabanlı *ReliefF* metodu kullanılarak beş grubu ayırmada en önemli 15 özellik seçildi ve sınıflandırma yapıldı.

Kaba filtre uygulandıktan sonra elde edilen radiomics özellikleri kullanılarak yapılan makine öğrenmesinde özellik azaltma yöntemi olarak algoritma tabanlı *FCBF* (*Fast Correlation Based*

Filter) metodu kullanılarak beş gruba ayırmada en önemli 4 özellik seçildi ve sınıflandırma yapıldı.

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

ML algoritmalarının sınıflandırma performansının değerlendirilmesi ROC analizi, area under the curve (AUC), sınıflandırma doğruluğu , sensitivite ve spesifite değerleri ile yapıldı.

3.6 İstatistiksel Analiz

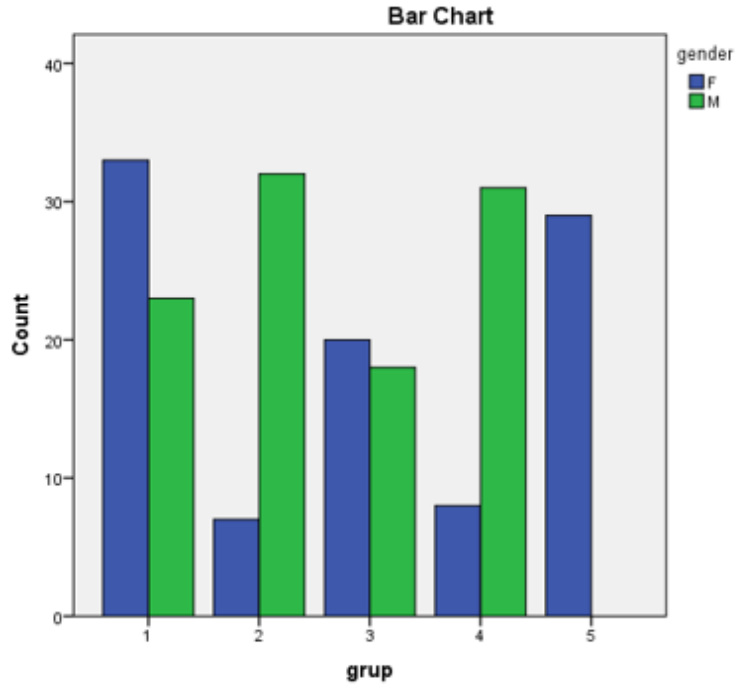
İstatistiksel değerlendirme, IBM SPSS 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programı ile yapıldı. Normal dağılıma uyan milimetrik değişkenler ortalama +/- standart sapma (SD), normal dağılıma uymayanlar medyan (25.-75. persentil) değerleri ile kategorik değişkenler ise frekans (yüzde) ile ifade edildi. Normal dağılıma uygunluk Shapiro Wilk Testi ile değerlendirildi. Nicel değişkenlerin karşılaştırılmasında Anova Testi kullanıldı. Kategorik değişkenler ise ki-kare testi ile değerlendirildi. 5li grup karşılaştırmasında normal dağılıma uyan değişkenlerin karşılaştırılmasında Anova Testi, normal dağılıma uymayanların karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi kullanıldı. Çalışmadaki tüm istatistiksel analizlerde p değeri 0,05'in altındaki sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. 5 grup arasında anlamlı çıkan değişkenler için, receiver operating characteristic (ROC) analizi yapılarak AUC (Area under the curve), sensitivite ve spesifite hesaplandı.

4. BULGULAR

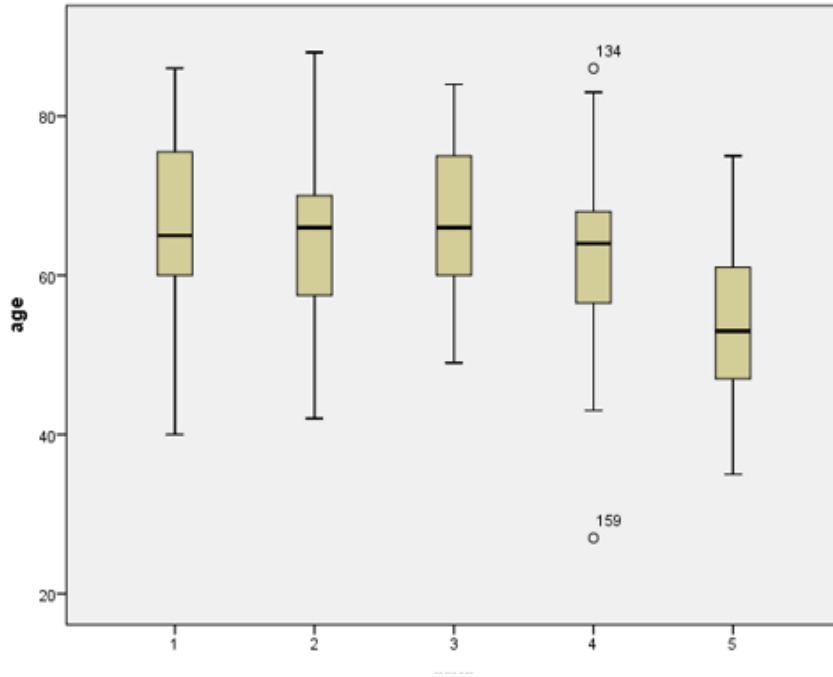
Çalışmaya 27-88 yaş aralığında 97 kadın 104 erkek hasta olmak üzere toplam 201 hasta dahil edildi. Grup 1 kolorektal kanser, Grup 2 akciğer kanseri, Grup 3 pankreas kanseri, Grup 4 mide kanseri, Grup 5 meme kanseri olarak sınıflandırıldı. Gruplar arasında kadın erkek oranı arasında anlamlı fark vardı($p<0.001$). 1., 3. ve 5. grupta kadın oranı ; 2. ve 4. grupta erkek oranı daha fazlaydı. gruplar arasında yaş açısından anlamlı farklılık vardı ($p<0.001$). Meme kanseri grubunun yaş ortalaması diğer gruplara göre anlamlı derecede düşüktü. Hastaların demografik özellikleri 1.çizelgede, 13.ve 14.çizimde özetlenmiştir.

1.Çizelge. 5 hasta grubunun demografik özellikleri.

	Grup 1 (n=56)	Grup 2 (n=39)	Grup 3 (n=38)	Grup 4 (n=39)	Grup 5 (n=29)	p değeri
Yaş (Ortalama±SD)	66.13 ± 11.04	64.95 ± 10.21	67.03 ± 9.98	62.87 ± 11.96	53.86 ± 10.63	< 0.001
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	33/23	7/32	20/18	8/31	29/0	< 0.001



13. Çizim. 5 hasta grubunun cinsiyet oranlarının bar grafiği



14. Çizim. 5 hasta grubunun yaş değerlerinin kutu grafiği

Filtresiz görüntülerden elde edilen tüm *radiomics* özelliklerinden *ANOVA* ile seçilen 10 özellik kullanılarak yapılan sınıflandırmada ML algoritmalarının performansı tüm özellikler kullanılarak yapılan sınıflandırmadan daha yüksek bulundu.

Radiomics özelliklerinin tümü kullanılarak yapılan sınıflandırmada ML algoritmalarının performansları 2. çizelgede gösterilmiştir..

Tüm *radiomics* özelliklerinden *ANOVA* ile seçilen 10 özelliğin tanımı 3. çizelgede, p değerleri 4. çizelgede gösterilmiş olup özelliklerin tümünde 5.grubun değerleri diğer gruplardan anlamlı derecede farklıydı. Bu özellikler kullanılarak yapılan sınıflandırmada performansı en yüksek algoritma Lojistik Regresyon algoritmasıydı (Grup 1 için AUC 0.705, Grup 2 için AUC 0.665, Grup 3 için AUC 0.660, Grup 4 için AUC 0.662, Grup 5 için AUC 0.933). Grup 5 de sensitivitesi %86, spesifitesi %95, doğruluğu %94 olarak bulundu. Tüm ML algoritmalarının özellik azaltma yöntemi ile performans değerleri 5.çizelgede gösterilmiştir.

Tüm algoritmalar sınıflandırmada en iyi performansı grup 5 i diğer gruplardan ayırmada göstermiş olup 15.çizimde grup 5 için ML algoritmalarının ROC eğrisi gösterilmiştir.

2. Çizelge. Filtresiz görüntülerden segmente edilen volümlerden elde edilen tüm *Radiomics* özellikleri kullanılarak yapılan sınıflamada ML algoritmalarının AUC, sınıflandırma doğruluğu, sensitivite ve spesifite değerleri

ML Algoritması Gruplar	AUC	Sınıflandırma Doğruluğu (%)	Sensitivite (%)	Spesifite (%)
kNN				
Grup 1	0.671	65	51	71
Grup 2	0.603	76	30	87
Grup 3	0.708	75	39	83
Grup 4	0.613	72	10	87
Grup 5	0.919	90	68	93
Tree				
Grup 1	0.484	57	33	66
Grup 2	0.646	75	23	88
Grup 3	0.475	68	13	80
Grup 4	0.588	72	33	82
Grup 5	0.777	88	55	93
SVM				
Grup 1	0.722	67	66	68
Grup 2	0.632	71	30	80
Grup 3	0.625	72	18	85
Grup 4	0.669	74	07	90
Grup 5	0.929	94	72	97
Random Forest				
Grup 1	0.667	68	51	75
Grup 2	0.560	68	28	77
Grup 3	0.511	65	13	77
Grup 4	0.631	76	20	90
Grup 5	0.889	92	65	97
Neural Network				
Grup 1	0.698	70	44	80
Grup 2	0.600	72	30	82
Grup 3	0.648	71	26	82
Grup 4	0.722	77	48	84
Grup 5	0.904	93	68	97
Naive Bayes				
Grup 1	0.675	69	28	84
Grup 2	0.701	67	53	70
Grup 3	0.622	72	15	85
Grup 4	0.603	75	28	87
Grup 5	0.867	87	65	91
Logistic Regression				
Grup 1	0.715	69	57	73
Grup 2	0.649	65	51	69
Grup 3	0.643	80	10	96
Grup 4	0.607	79	23	93
Grup 5	0.906	94	82	95

Sınıflamada tüm özellikler kullanılmıştır

Grup 1: kolorektal kanser Grup 2: akciğer kanseri Grup 3: pankreas kanseri Grup 4: mide kanseri Grup 5: meme kanseri

3. Çizelge. Filtresiz görüntülerde segmente edilen volümlerden elde edilen *radiomics* özelliklerinden ANOVA ile seçilen 10 özelliğin tanımı

<u>Radiomics Özelliği</u>	<u>Tanımı</u>
<u>FO Kurtosis</u>	Histogram eğrisindeki tepeleşmedir. Yüksek olması dağılımın ağırlıklı olarak eğrinin kuyruğunda, düşük olması mean değeri çevresinde daha yoğun olduğu anlamına gelir.
<u>GLDM Large Dependence High Gray Level Emphasis</u>	Daha yüksek gri seviye değerleri ile geniş bağımlılığın ortak dağılımının ölçüsüdür.
<u>SH Major Axis Length</u>	Görüntünün en geniş eksen uzunluğunun verisidir.
<u>FO Range</u>	Görüntüdeki parlaklık değerlerinin aralığıdır.
<u>GLSZM Gray Level Variance</u>	Görüntülerde gri level yoğunluğundaki değişikliğin ölçüsüdür.
<u>GLCM Autocorrelation</u>	Görüntünün kalınlık ve inceliğinin büyüklüğünün ölçüsüdür.
<u>SH Sphericity</u>	Tümör bölgesinin sınırlarının yuvarlaklığının ölçüsüdür.
<u>GLCM Joint Average</u>	Dağılımın gri seviye yoğunluğunun ortalamasıdır.
<u>GLCM Sum Average</u>	Yüksek ve düşük yoğunluklu çiftlerin oluşumu arasındaki ilişkinin ölçüsüdür.
<u>GLDM High Gray Level Emphasis</u>	Daha yüksek gri seviye değerlerinin dağılımının ölçüsüdür.

4. Çizelge. Filtresiz görüntülerde segmente edilen volümlerden elde edilen *radiomics* özelliklerinden ANOVA ile seçilen 10 özelliğin p değerleri

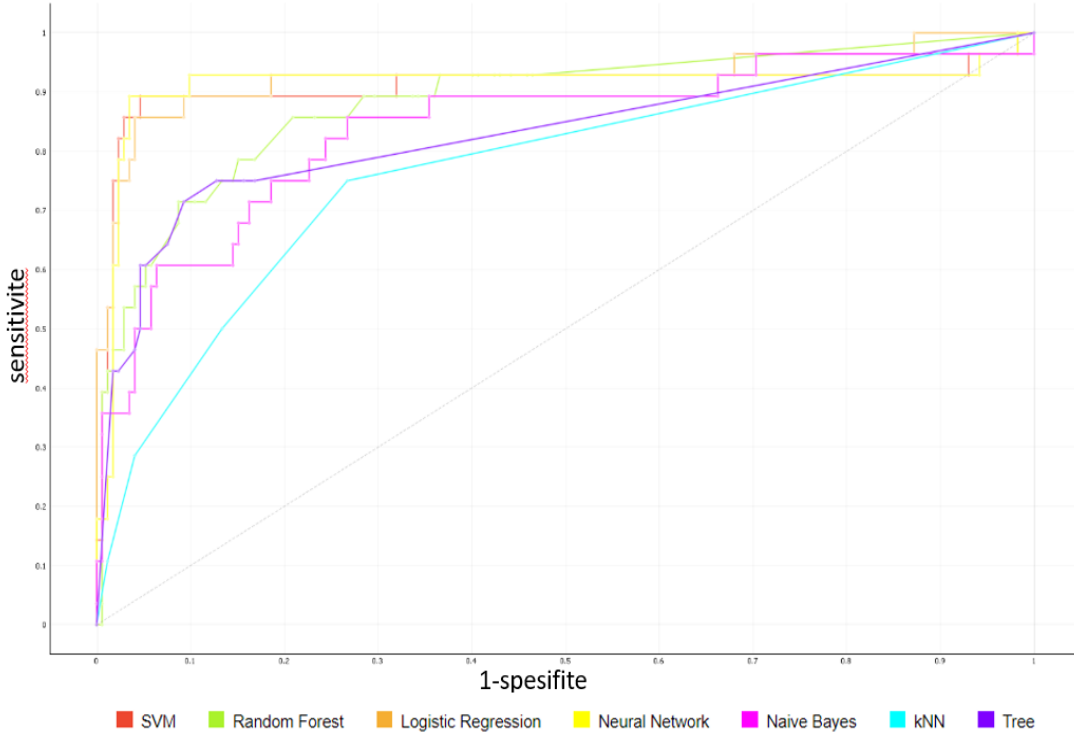
<u>Radiomics Özelliği</u>	<u>Grup 1</u>	<u>Grup 2</u>	<u>Grup 3</u>	<u>Grup 4</u>	<u>Grup 5</u>	<u>p</u>
<u>FO Kurtosis</u>	2.96 (2.76-3.23)	3.24 (2.79-3.48)	2.90 (2.68-3.27)	2.99 (2.90-3.19)	4.03 (2.90-3.19)	0.001
<u>GLDM Large Dependence High Gray Level Emphasis</u>	1736 (1181-2540)	1394 (953-1641)	1181 (939-1762)	1643 (968-2169)	3006 (1818-3572)	0.001
<u>SH Major Axis Length</u>	0.24 (0.17-0.33)	0.33 (0.26-0.41)	0.33 (0.25-0.42)	0.26 (0.20-0.38)	0.48 (0.36-0.62)	0.001
<u>FO Range</u>	136 (115-167)	117 (92-134)	116 (101-148)	122 (97.00-135)	156 (132-209)	0.001
<u>GLSZM Gray Level Variance</u>	2.51 (2.06-3.21)	2.02 (1.83-2.49)	2.20 (1.71-2.77)	2.10 (1.65-2.48)	3.06 (2.16-4.76)	0.001
<u>GLCM Autocorrelation</u>	13.17 (9.22-17.60)	9.44 (8.07-12.73)	10.58 (8.08-13.45)	9.65 (7.44-14.26)	16.06 (11.31-25.09)	0.001
<u>SH Sphericity</u>	0.75 (0.73-0.77)	0.75 (0.72-0.77)	0.76 (0.73-0.78)	0.75 (0.72-0.77)	0.69 (0.64-0.73)	0.001
<u>GLCM Joint Average</u>	3.60 (3.00-4.67)	3.05 (2.79-3.55)	3.22 (2.80-3.62)	3.07 (2.71-3.74)	3.98 (3.34-4.97)	0.001
<u>GLCM Sum Average</u>	7.20 (6.00-8.34)	6.10 (5.59-7.10)	6.44 (5.61-7.25)	6.15 (5.42-7.48)	7.96 (6.68-9.95)	0.001
<u>GLDM High Gray Level Emphasis</u>	14.13 (9.79-18.77)	10.47 (8.74-13.76)	11.52 (9.11-15.05)	10.28 (8.28-15.34)	16.76 (12.25-26.00)	0.001

5. Çizelge. Filtresiz görüntülerden segmente edilen volümlerden elde edilen ve ANOVA ile seçilen 10 özellik kullanılarak yapılan sınıflamada ML algoritmalarının AUC, sınıflandırma doğruluğu, sensitivite ve spesifite değerleri

ML Algoritması Gruplar	AUC	Sınıflandırma Doğruluğu (%)	Sensitivite (%)	Spesifite (%)
kNN				
Grup 1	0.580	60	51	64
Grup 2	0.585	69	25	80
Grup 3	0.605	76	26	87
Grup 4	0.572	72	76	87
Grup 5	0.793	83	34	91
Tree				
Grup 1	0.569	61	39	70
Grup 2	0.579	71	20	83
Grup 3	0.487	69	15	82
Grup 4	0.609	72	30	82
Grup 5	0.835	90	62	95
SVM				
Grup 1	0.703	65	66	65
Grup 2	0.610	0	20	82
Grup 3	0.606	75	13	89
Grup 4	0.562	73	15	87
Grup 5	0.931	95	82	97
Random Forest				
Grup 1	0.640	64	50	70
Grup 2	0.605	73	28	83
Grup 3	0.564	73	34	82
Grup 4	0.556	74	23	86
Grup 5	0.894	90	51	97
Neural Network				
Grup 1	0.678	64	46	71
Grup 2	0.671	69	15	82
Grup 3	0.571	70	18	82
Grup 4	0.636	71	17	83
Grup 5	0.923	95	86	96
Naive Bayes				
Grup 1	0.662	68	37	80
Grup 2	0.655	69	35	77
Grup 3	0.551	70	15	82
Grup 4	0.581	76	23	89
Grup 5	0.861	84	68	87
Logistic Regression				
Grup 1	0.705	64	67	63
Grup 2	0.665	70	35	79
Grup 3	0.660	78	15	93
Grup 4	0.662	76	05	93
Grup 5	0.933	94	86	95

Sınıflamada özellik azaltma yöntemi kullanılmıştır.

Grup 1: kolorektal kanser Grup 2: akciğer kanseri Grup 3: pankreas kanseri Grup 4: mide kanseri Grup 5: meme kanseri



15. Çizim. Filtresiz görüntülerden segmente edilen volümlerden elde edilen ve seçilen 10 özellik kullanılarak yapılan sınıflamada grup 5 için ML algoritmalarının ROC eğrisi

İnce filtrelili görüntülerden elde edilen tüm *radiomics* özelliklerinden *ReliefF* ile seçilen 15 özellik kullanılarak yapılan sınıflandırmada ML algoritmalarının performansı tüm özellikler kullanılarak yapılan sınıflandırmadan daha yüksek bulunmuştur.

Radiomics özelliklerinin tümü kullanılarak yapılan sınıflandırmada ML algoritmalarının performansları 6. çizelgede gösterilmiştir.

Tüm *radiomics* özelliklerinden *ReliefF* ile seçilen 15 özelliğin tanımı 7. çizelgede, p değerleri 8. çizelgede gösterilmiş olup bu özelliklerin çoğunda 5.grubun değerleri anlamlı derecede farklıydı. Bu özellikler kullanılarak yapılan sınıflandırmada performansı en yüksek algoritma Lojistik Regresyon algoritmasıydı (Grup 1 için AUC 0.718, Grup 2 için AUC 0.619, Grup 3 için AUC 0.626, Grup 4 için AUC 0.612, Grup 5 için AUC 0.943). Grup 5 de sensitivitesi %79, spesifitesi %97, doğruluğu %94 olarak bulundu. Tüm ML algoritmalarının özellik azaltma yöntemi ile performans değerleri 9. çizelgede gösterilmiştir.

Tüm algoritmalar sınıflandırmada en iyi performansı grup 5 i diğer gruplardan ayırmada göstermiş olup 16. çizimde grup 5 için ML algoritmalarının ROC eğrisi gösterilmiştir.

6. Çizelge. İnce filtreli görüntülerden segmente edilen volümlerden elde edilen tüm *Radiomics* özellikleri kullanılarak yapılan sınıflamada ML algoritmalarının AUC, sınıflandırma doğruluğu, sensitivite ve spesifite değerleri

ML Algoritması Gruplar	AUC	Sınıflandırma Doğruluğu (%)	Sensitivite (%)	Spesifite (%)
kNN				
Grup 1	0.692	64	58	66
Grup 2	0.547	70	25	81
Grup 3	0.697	76	28	87
Grup 4	0.578	76	12	91
Grup 5	0.905	93	75	95
Tree				
Grup 1	0.693	72	39	85
Grup 2	0.546	63	28	72
Grup 3	0.460	69	15	81
Grup 4	0.571	71	25	82
Grup 5	0.874	88	58	93
SVM				
Grup 1	0.642	58	76	51
Grup 2	0.596	77	02	95
Grup 3	0.652	69	26	79
Grup 4	0.553	77	0	96
Grup 5	0.957	96	86	97
Random Forest				
Grup 1	0.636	63	39	73
Grup 2	0.522	66	15	78
Grup 3	0.617	71	28	81
Grup 4	0.647	74	20	87
Grup 5	0.901	92	75	95
Neural Network				
Grup 1	0.618	65	44	73
Grup 2	0.481	72	15	85
Grup 3	0.537	68	18	79
Grup 4	0.630	71	28	82
Grup 5	0.929	95	82	97
Naive Bayes				
Grup 1	0.609	67	07	91
Grup 2	0.565	62	12	74
Grup 3	0.588	67	13	80
Grup 4	0.590	68	25	79
Grup 5	0.861	78	72	79
Logistic Regression				
Grup 1	0.669	55	64	51
Grup 2	0.582	71	23	83
Grup 3	0.556	78	0	96
Grup 4	0.615	75	07	91
Grup 5	0.927	92	86	93

Sınıflamada tüm özellikler kullanılmıştır

*Grup 1: kolorektal kanser Grup 2: akciğer kanseri Grup 3: pankreas kanseri:
Grup 4: mide kanseri Grup 5: meme kanseri*

7. Çizelge. İnce filtreli görüntülerde segmente edilen volümlerden elde edilen *radiomics* özelliklerinden *ReliefF* ile seçilen 15 özelliğin tanımı

<u>Radiomics Özelliği</u>	<u>Tanımı</u>
<u>FO Kurtosis</u>	<u>Histogram eğrisindeki tepeleşmedir. Yüksek olması dağılımın ağırlıklı olarak eğrinin kuyruğunda , düşük olması mean değeri çevresinde daha yoğun olduğu anlamına gelir.</u>
<u>GLDM Large Dependence High Gray Level Emphasis</u>	Daha yüksek gri seviye değerleri ile geniş bağımlılığın ortak dağılımının ölçüsüdür.
<u>SH Major Axis Length</u>	Görüntünün en geniş eksen uzunluğunun verisidir.
<u>SH Maximum 3D Diameter</u>	Tümör yüzeyi ile köşe ağları arası en geniş ikili <u>öklid</u> mesafesi olarak tanımlanır.
<u>SH Maximum 2D Diameter Row</u>	<u>Sagittal planda sütun dilimlerinde tümör yüzeyi ile köşe ağları arası en geniş ikili öklid mesafesi olarak tanımlanır.</u>
<u>SH Maximum 2D Diameter Column</u>	<u>Koronal planda sıra dilimlerinde tümör yüzeyi ile köşe ağları arası en geniş ikili öklid mesafesi olarak tanımlanır.</u>
<u>SH Maximum 2D Diameter Slice</u>	<u>Aksiye planda sıra-sütunlarda tümör yüzeyi ile köşe ağları arası en geniş ikili öklid mesafesi olarak tanımlanır.</u>
<u>GLRLM Run Entropy</u>	Gri seviyelerin dağılımında belirsizlik ve <u>rastgeleliğin ölçüsüdür. Yüksek olması daha fazla heterojeniteyi ifade eder.</u>
<u>SH Minor Axis Length</u>	Görüntünün ikinci en geniş eksen uzunluğunun verisidir.
<u>SH Surface Volume Ratio</u>	Yüzey alanının volüme <u>oranıdır. Düşük olması daha kompakt(küre benzeri) şekile işaret eder.</u>
<u>GLDM Dependence Variance</u>	Görüntüdeki bağımlı boyutların <u>değişkenliğinin ölçümüdür.</u>
<u>GLRLM Long Run High Gray Level Emphasis</u>	Daha yüksek gri seviye değerleri ile <u>takrar uzunluklarının dağılım aralığının ölçüsüdür.</u>
<u>SH Least Axis Length</u>	Görüntünün en küçük eksen uzunluğunun verisidir.
<u>GLDM Dependence Entropy</u>	<u>Heterojeniteyi gösterir.</u>
<u>GLDM Gray Level Variance</u>	Görüntüdeki gri seviyelerin <u>değişkenliğinin ölçüsüdür.</u>

8. Çizelge. İnce filtreli görüntülerde segmente edilen volümlerden elde edilen *radiomics* özelliklerinden *ReliefF* ile seçilen 15 özelliğin p değerleri

<u>Radiomics Özelliği</u>	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5	p
<u>FO Kurtosis</u>	3.89 (3.41-4.23)	3.89 (3.59-4.31)	3.85 (3.40-4.22)	3.91 (3.53-4.07)	5.24 (4.68-5.73)	0.001
<u>GLDM Large Dependence High Gray Level Emphasis</u>	2002 (1399-2653)	1587 (1069-2467)	1533 (1052-2131)	1970 (1194-2495)	4618 (3362-5749)	0.001
<u>SH Major Axis Length</u>	32.89 (25.46-49.34)	24.91 (19.66-32.08)	27.28 (20.95-33.38)	32.54 (22.17-45.72)	22.27 (18.76-26.39)	0.001
<u>SH Maximum 3D Diameter</u>	41.26 (31.29-59.67)	29.35 (24.76-39.88)	32.79 (25.99-39.85)	42.63 (26.78-53.46)	28.41 (23.74-32.35)	0.001
<u>SH Maximum 2D Diameter Row</u>	39.33 (28.26-56.35)	28.41 (21.98-36.44)	28.74 (23.36-36.51)	37.33 (24.80-49.15)	24.04 (19.40-24.00)	0.001
<u>SH Maximum 2D Diameter Column</u>	38.96 (29.96-56.64)	27.59 (22.98-38.45)	31.87 (23.57-36.56)	39.21 (25.53-52.43)	24.93 (19.92-29.92)	0.001
<u>SH Maximum 2D Diameter Slice</u>	37.10 (28.09-55.71)	26.87 (21.96-34.62)	29.52 (22.15-37.95)	38.15 (24.46-43.92)	24.74 (21.04-31.00)	0.001
<u>*GLRLM Run Entropy</u>	3.351 ± 0.235	3.208 ± 0.278	3.223 ± 0.295	3.241 ± 0.236	3.708 ± 0.291	0.001
<u>SH Minor Axis Length</u>	29.79 (21.69-43.50)	21.40 (16.81-27.54)	20.95 (17.65-28.68)	29.26 (18.47-37.20)	17.78 (15.32-23.00)	0.001
<u>SH Surface Volume Ratio</u>	0.24 (0.17-0.33)	0.33 (0.26-0.41)	0.33 (0.25-0.42)	0.26 (0.20-0.38)	0.48 (0.36-0.62)	0.001
<u>*GLDM Dependence Variance</u>	9.683 ± 3.869	10.541 ± 3.854	9.488 ± 3.750	10.029 ± 3.467	12.428 ± 5.068	0.023
<u>GLRLM Long Run High Gray Level Emphasis</u>	96.01 (65.23-128)	74.27 (45.26-110)	64.28 (46.58-98.90)	76.13 (52.39-113)	200 (141-148)	0.001
<u>SH Least Axis Length</u>	25.61 (18.60-35.33)	18.40 (13.34-22.57)	18.28 (13.83-23.44)	22.43 (13.66-29.74)	15.05 (8.83-19.21)	0.001
<u>GLDM Dependence Entropy</u>	5.47 (5.34-5.57)	5.40 (5.16-5.52)	5.30 (5.15-5.49)	5.38 (5.23-5.52)	5.80 (5.64-6.00)	0.001
<u>GLDM Gray Level Variance</u>	1.87 (1.09-2.86)	1.26 (1.00-2.34)	1.60 (0.88-2.63)	1.75 (0.94-2.21)	3.16 (1.61-6.66)	0.001

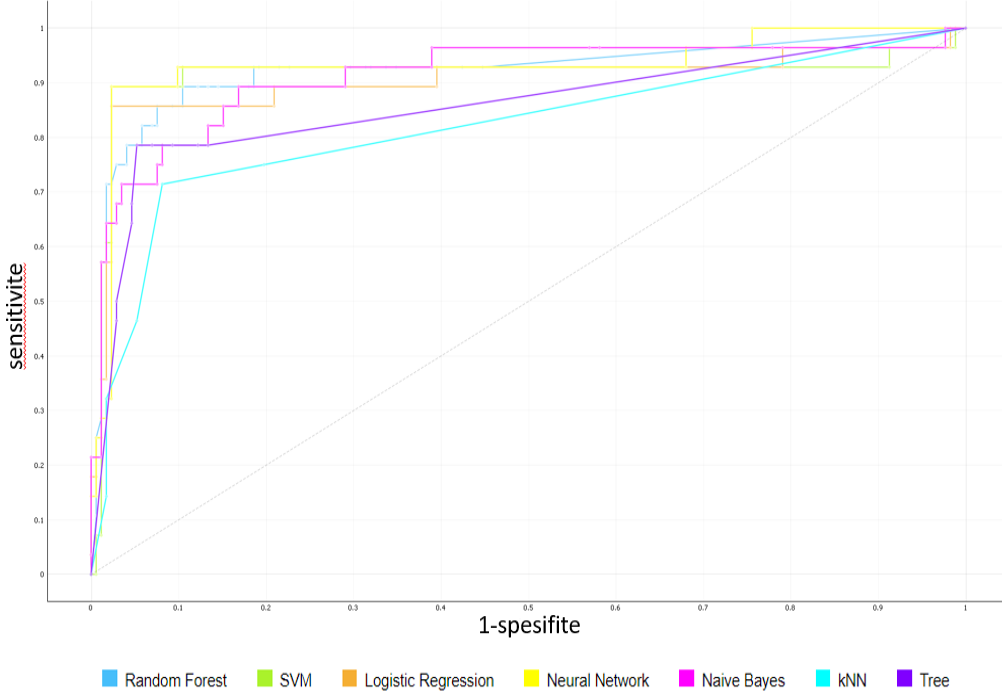
* Normal dağılım gösteren özellikleri göstermektedir; ortalama ± SD olarak ifade edilmiştir. Diğer özellikler normal dağılım göstermeyen özelliklerdir; medyan (25.-75. persentil) olarak ifade edilmiştir.

9. Çizelge. İnce filtreli görüntülerden segmente edilen volümlerden elde edilen *ReliefF* ile seçilen 15 özellik kullanılarak yapılan sınıflamada ML algoritmalarının AUC, sınıflandırma doğruluğu, sensitivite ve spesifite değerleri

ML Algoritması Gruplar	AUC	Sınıflandırma Doğruluğu (%)	Sensitivite (%)	Spesifite (%)
kNN				
Grup 1	0.550	57	41	63
Grup 2	0.529	63	12	75
Grup 3	0.631	73	23	85
Grup 4	0.421	71	02	87
Grup 5	0.834	88	55	94
Tree				
Grup 1	0.530	60	32	71
Grup 2	0.461	67	17	79
Grup 3	0.515	74	15	87
Grup 4	0.449	64	17	75
Grup 5	0.859	91	68	94
SVM				
Grup 1	0.708	60	71	56
Grup 2	0.603	78	10	94
Grup 3	0.715	71	39	78
Grup 4	0.638	78	0	96
Grup 5	0.935	96	89	97
Random Forest				
Grup 1	0.651	66	42	75
Grup 2	0.518	69	17	81
Grup 3	0.694	68	23	78
Grup 4	0.524	71	15	84
Grup 5	0.946	94	82	96
Neural Network				
Grup 1	0.720	70	60	73
Grup 2	0.561	72	25	83
Grup 3	0.672	74	28	84
Grup 4	0.616	75	23	87
Grup 5	0.945	95	82	97
Naive Bayes				
Grup 1	0.645	63	33	74
Grup 2	0.535	66	17	78
Grup 3	0.653	66	34	74
Grup 4	0.546	75	0	93
Grup 5	0.945	92	89	93
Logistic Regression				
Grup 1	0.718	68	55	73
Grup 2	0.619	71	33	80
Grup 3	0.626	72	18	84
Grup 4	0.612	77	25	89
Grup 5	0.943	94	79	97

Sınıflamada özellik azaltma yöntemi kullanılmıştır

*Grup1: kolorektal kanser Grup2: akciğer kanseri Grup3: pankreas kanseri
Grup4: mide kanseri Grup 5: meme kanseri*



16. Çizim. İnce filtreli görüntülerden segmente edilen volümlerden elde edilen seçilen ve 15 özellik kullanılarak yapılan sınıflamada grup 5 için ML algoritmalarının ROC eğrisi

Kaba filtreli görüntülerden elde edilen tüm *radiomics* özelliklerinden *FCBF* ile seçilen 4 özellik kullanılarak yapılan sınıflandırmada ML algoritmalarının performansı tüm özellikler kullanılarak yapılan sınıflandırmadan daha yüksek bulunmuştur.

Radiomics özelliklerinin tümü kullanılarak yapılan sınıflandırmada ML algoritmalarının performansları 10.çizelgede gösterilmiştir.

Tüm *radiomics* özelliklerinden *FCBF* ile seçilen 4 özelliğin tanımı 11.çizelgede, p değerleri 12.çizelgede gösterilmiş olup bu özelliklerden 3'ünde 5.grubun değerleri diğerlerinden anlamlı derecede farklıydı. *FO Maximum* özelliğinde gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p:0.146$). Bu özellikler kullanılarak yapılan sınıflandırmada 5 grubun metastazını ayırmada performansı en yüksek algoritma *Naive Bayes* algoritmasıydı (Grup 1 için AUC 0.714, Grup 2 için AUC 0.634, Grup 3 için AUC 0.711, Grup 4 için AUC 0.572, Grup 5 için AUC 0.977). Grup 5 de sensitivitesi %86, spesifitesi %94, doğruluğu %93 bulundu. Tüm ML algoritmalarının özellik azaltma yöntemi ile performans değerleri 13.çizelgede gösterilmiştir.

Tüm algoritmalar sınıflandırmada en iyi performansı grup 5 i diğer gruplardan ayırmada göstermiş olup 17.çizimde grup 5 için ML algoritmalarının ROC eğrisi gösterilmiştir.

10. Çizelge. Kaba filtreli görüntülerden segmente edilen volümlerden elde edilen tüm *Radiomics* özellikleri kullanılarak yapılan sınıflamada ML algoritmalarının AUC, sınıflandırma doğruluğu, sensitivite ve spesifite değerleri

ML Algoritması Gruplar	AUC	Sınıflandırma Doğruluğu (%)	Sensitivite (%)	Spesifite (%)
kNN				
Grup 1	0.550	59	44	65
Grup 2	0.601	73	35	82
Grup 3	0.563	67	21	77
Grup 4	0.551	71	17	84
Grup 5	0.465	82	03	95
Tree				
Grup 1	0.616	66	55	71
Grup 2	0.482	67	20	79
Grup 3	0.602	77	28	88
Grup 4	0.509	73	20	86
Grup 5	0.827	89	58	94
SVM				
Grup 1	0.696	69	58	73
Grup 2	0.562	76	12	91
Grup 3	0.716	75	47	82
Grup 4	0.689	79	38	89
Grup 5	0.935	92	75	94
Random Forest				
Grup 1	0.603	66	48	73
Grup 2	0.555	70	15	83
Grup 3	0.721	75	42	83
Grup 4	0.588	76	28	87
Grup 5	0.901	92	72	95
Neural Network				
Grup 1	0.681	70	50	78
Grup 2	0.582	73	25	85
Grup 3	0.690	74	39	82
Grup 4	0.618	73	28	83
Grup 5	0.933	90	65	94
Naive Bayes				
Grup 1	0.666	71	28	88
Grup 2	0.594	75	23	87
Grup 3	0.675	73	36	81
Grup 4	0.646	68	38	75
Grup 5	0.952	90	86	90
Logistic Regression				
Grup 1	0.681	67	46	75
Grup 2	0.533	68	38	75
Grup 3	0.663	77	15	92
Grup 4	0.730	76	25	88
Grup 5	0.865	90	79	92

Sınıflamada tüm özellikler kullanılmıştır

*Grup1:kolorektal kanserGrup2:akciğer kanseri Grup 3:pankreas kanseri
Grup 4:mide kanseri Grup5:meme kanseri*

11. Çizelge. Kaba filtreli görüntülerde segmente edilen volümlerden elde edilen *radiomics* özelliklerinden *FCBF* ile seçilen 4 özelliğin tanımı

<u>Radiomics Özelliği</u>	<u>Tanımı</u>
<u>GLRLM Run Length NonUniformity Normalized</u>	Tekrar uzunlukları arasındaki benzerliğin ölçüsünün <u>normalize</u> formudur.
<u>SH Mesh Volume</u>	Toplam tümör volümünü gösterir.
<u>SH Sphericity</u>	Tümör bölgesinin sınırlarının yuvarlaklığının ölçüsüdür.
<u>FO Maximum</u>	Görüntüdeki maksimum gri seviye yoğunluğunun ölçüsüdür.

12. Çizelge. Kaba filtreli görüntülerde segmente edilen volümlerden elde edilen *radiomics* özelliklerinden *FCBF* ile seçilen 4 özelliğin p değerleri

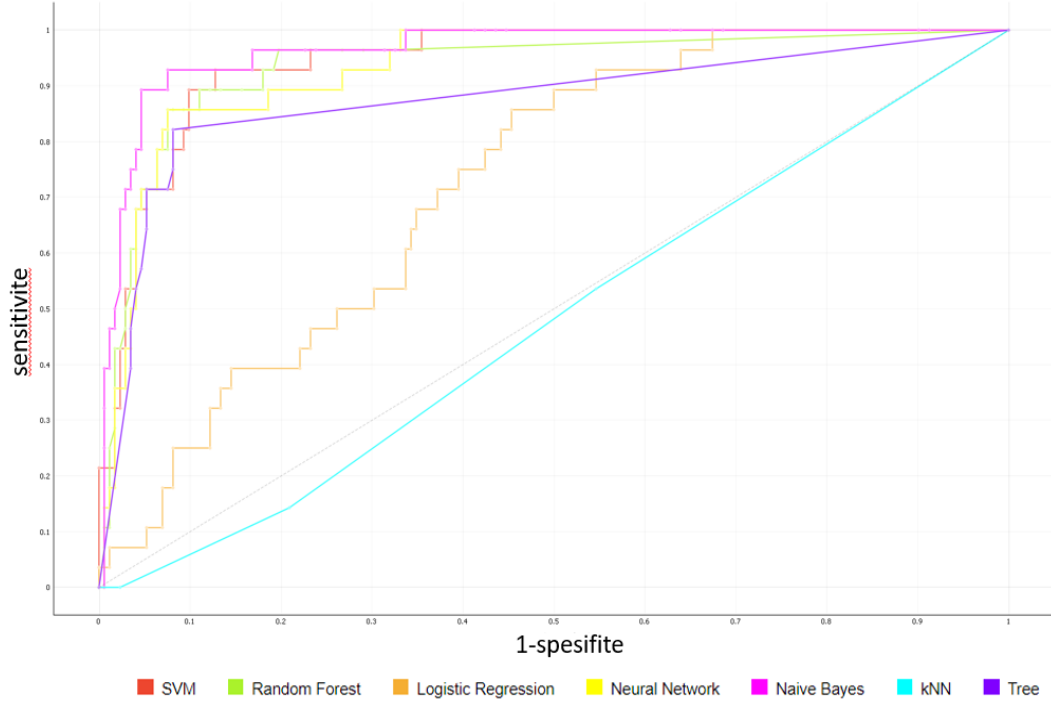
<u>Radiomics Özelliği</u>	<u>Grup 1</u>	<u>Grup 2</u>	<u>Grup 3</u>	<u>Grup 4</u>	<u>Grup 5</u>	<u>p</u>
<u>GLRLM Run Length NonUniformity Normalized</u>	0.241 (0.219-0.277)	0.263 (0.218-0.336)	0.283 (0.262-0.332)	0.263 (0.244-0.321)	0.137 (0.115-0.162)	0.001
<u>SH Mesh Volume</u>	17203 (7563-57569)	6235 (3325-13362)	6818 (3804-15254)	14.281 (4993-31631)	3504 (1763-7900)	0.001
<u>SH Sphericity</u>	0.754 (0.732-0.777)	0.758 (0.723-0.775)	0.761 (0.737-0.780)	0.753 (0.724-0.777)	0.690 (0.640-0.730)	0.001
<u>FO Maximum</u>	3.99 (3.14-5.35)	3.40 (2.89-4.14)	4.00 (3.02-4.85)	3.43 (2.84-4.62)	3.64 (2.96-4.77)	0.146

13. Çizelge. Kaba filtreli görüntülerden segmente edilen volümlerden elde edilen *FCBF* ile seçilen 4 özellik kullanılarak yapılan sınıflamada ML algoritmalarının AUC, sınıflandırma doğruluğu, sensitivite ve spesifite değerleri

ML Algoritması Gruplar	AUC	Sınıflandırma Doğruluğu (%)	Sensitivite (%)	Spesifite (%)
kNN				
Grup 1	0.583	63	46	69
Grup 2	0.573	69	23	80
Grup 3	0.551	74	31	84
Grup 4	0.575	70	17	83
Grup 5	0.494	78	10	90
Tree				
Grup 1	0.611	61	51	65
Grup 2	0.571	72	17	85
Grup 3	0.636	75	31	85
Grup 4	0.512	73	17	87
Grup 5	0.880	90	65	94
SVM				
Grup 1	0.680	62	69	59
Grup 2	0.556	77	02	95
Grup 3	0.719	73	50	78
Grup 4	0.600	77	02	95
Grup 5	0.959	90	72	93
Random Forest				
Grup 1	0.619	66	41	75
Grup 2	0.591	71	25	82
Grup 3	0.755	76	44	83
Grup 4	0.523	73	15	87
Grup 5	0.938	90	75	93
NeuralNetwork				
Grup 1	0.678	60	53	63
Grup 2	0.625	73	07	88
Grup 3	0.699	75	42	82
Grup 4	0.567	75	10	90
Grup 5	0.949	90	75	93
Naive Bayes				
Grup 1	0.714	67	50	73
Grup 2	0.634	69	28	79
Grup 3	0.711	75	34	85
Grup 4	0.572	75	10	90
Grup 5	0.977	93	86	94
Logistic Regression				
Grup 1	0.685	67	58	70
Grup 2	0.525	79	0	98
Grup 3	0.624	66	42	72
Grup 4	0.546	79	05	97
Grup 5	0.744	71	48	75

Sınıflamada özellik azaltma yöntemi kullanılmıştır

Grup1: kolorektal kanser Grup2: akciğer kanseri Grup3: pankreas kanseri Grup4: mide kanseri Grup 5: meme kanseri



17. Çizim. Kaba filtrelı görüntülerden segmente edilen volümlerden elde edilen ve seçilen 4 özellik kullanılarak yapılan sınıflamada grup 5 için ML algoritmalarının ROC eğrisi

Tüm sınıflandırmalarda meme kanseri metastazı diğer gruplardan daha yüksek doğrulukla ayrılmıştır ve sınıflandırmada en yüksek performansı lojistik regresyon ve *naive bayes* göstermiştir. Meme kanserini ayırmada tüm sınıflandırmalar için *feature reduction* (özellik azaltma) yöntemi ile lojistik regresyon ve *naive bayes* algoritmalarının performansları sırasıyla 14. ve 15. çizelgede gösterilmiştir.

14. Çizelge. Meme kanserini ayırmada lojistik regresyon algoritması ile performans değerleri

KULLANILAN ÖZELLİKLER	AUC	Sınıflandırma Doğruluğu (%)	Sensitivite (%)	Spesifite (%)
FİLTRESİZ	0.933	94	86	95
İNCE FİLTRELİ	0.943	94	79	97
KABA FİLTRELİ	0.744	71	48	75

15. Çizelge. Meme kanserini ayırmada *naive bayes* algoritması ile performans değerleri

KULLANILAN ÖZELLİKLER	AUC	Sınıflandırma Doğruluğu (%)	Sensitivite (%)	Spesifite (%)
FİLTRESİZ	0.861	84	68	87
İNCE FİLTRELİ	0.945	92	89	93
KABA FİLTRELİ	0.977	93	86	94



5. TARTIŞMA

Çalışmamızda kolorektal, akciğer, pankreas, mide ve meme kanseri tanısı olan ve karaciğer metastazı bulunan olgularda primer tümör odağını öngörmede BT görüntülerinden elde edilen radiomics özellikleri kullanılarak yapılan makine öğrenmesinde tüm ML algoritmaları meme kanseri metastazını diğer gruplardan ayırmada en iyi performansı gösterdi. Meme kanseri metastazını diğer gruplardan ayırmada 7 ayrı ML algoritması arasında performansı en yüksek olan *naive bayes* algoritmasıydı. Kaba filtreli görüntülerden elde edilen özellikler ile yaptığı sınıflandırma 0.977 AUC değeri ile en iyi sınıflandırmaydı. Filtresiz ve ince filtreli görüntülerde performansı en yüksek algoritma ise lojistik regresyon algoritmasıydı (sırasıyla AUC:0.933; AUC:0.943). Sınıflandırmaya en çok katkısı olan *texture* parametreleri filtersizde GLCM, ince filtrelide GLDM, kaba filtrelide GLRLM ve birinci düzey istatistiksel doku parametreleriydi. Karaciğer metastazlarında primer tümör odağını öngörme amaçlı *radiomics* özellikleri kullanılarak yapılan makine öğrenmesi algoritmalarını karşılaştıran ilk çalışmadır.

Farklı primer tümör orjinli hipodens karaciğer metastazlarının BT görünüşleri oldukça benzer olup primer tümör ayırımı çıplak gözle çoğu zaman yapılamamaktadır.⁴⁵ Karaciğer metastazı tespit edildikten sonra primer tümör odağını belirlemek amacıyla meme, pelvik bölge ve rektumu içeren fizik muayene, temel laboratuvar testleri, tümör markerları, görüntüleme yöntemleri (US, BT, MRG, PET BT) gibi oldukça geniş bir tarama yapılmakta olup bazen odak bulunamamaktadır.⁴⁵ Primer tümör odağının bilinmesi ise hastanın tedavisini düzenlemede en önemli parametrelerden biridir. PET BT incelemesi ya da metastaza yönelik tru cut biyopsi ve histopatolojik inceleme primer tümör tanısı için sıklıkla başvuru yöntemleri olup zaman ve maliyet kaybına neden olmaktadır. Ayrıca biyopsi invaziv bir işlem olup sonrasında bazı komplikasyonlar (kanama, enfeksiyon vs) görülebilmektedir. Bununla birlikte örneğin elde edilmesine ve tümörün heterojenitesine bağlı yanlış tanı konabilir.⁴⁶

Tüm bu ek yöntemlere rağmen bazen primer tümör odağının saptanamadığı durumlar da karşımıza çıkabilen sorunlardır.

Radiomics analizi karaciğer metastazlarının tanı ve tedavisinde standart olarak kullanılan mevcut BT görüntüleri üzerinden yapılabilen ,tümörün tamamının değerlendirilmesine olanak sağlayan, ek maliyeti olmayan noninvaziv bir yöntemdir. Primer tümör odağını ek bir yöntem gerektirmeden elde edilen *radiomics* özellikleri ve makine öğrenmesi algoritmaları kullanılarak öngörebilmek hasta prognozu ve surveyi açısından önemlidir.

Son yıllarda *radiomics* ve makine öğrenmesi çalışmaları oldukça popüler olup özellikle nöroradyolojide daha sık olmak üzere tüm modalitelerde çalışmalar yaygınlaşmaktadır. Karaciğerde ise güncel çalışmalarda *texture* analizi özellikle benign-malign lezyonların ayırımında kullanılmaktadır. Bu çalışmalarda daha çok MRG kullanılmakta olup BT görüntüleri daha az sıklıkla kullanılmaktadır.

Çalışmamıza kısmen benzer nitelikte olan Ben Cohen ve ark.larının⁴⁵ melanom, meme kanseri, kolorektal kanser ve pankreatik kanser tanılı ve karaciğer metastazı olan 100 hasta (31 melanom, 43 kolorektal kanser, 33 pankreas kanseri, 35 meme kanseri) ve 192 lezyon ile yaptığı çalışmadır. Bu çalışmada kontrastsız ve portal venöz faz BT görüntülerinin her ikisine de *texture* özellikleri ve deep learning metodu olan CNN özellikleri seçilerek SVM makine öğrenmesi ile primer tümör doğruluğu araştırılmıştır. Seçilen ya da çıkartılan tüm özellikler ile her hasta için oluşturulan 3 ana yeterlilik klasmanının hangisinde olabileceği öngörülmüştür. 29 hasta 50 lezyon otomatize amaçlanan sistem ile 71 hasta 142 lezyon 2 uzman radyolog tarafından manuel segmentasyon ile kategorize edilmiş olup uzman performansları kategorize etmede düşük bulunmuştur. (%42 ve %33). Otomatize amaçlanan sistem performansı ise 2. ve 3. ana yeterlilik klasmanında %83 ve %99 ile umut vaat eden sonuçlar sağlamıştır. Metastazların ayırımında sistemin performansı uzman performansından daha başarılı sonuçlar göstermiştir. Bizim çalışmamızda daha geniş bir hasta grubunda (201 hasta) hipovasküler metastazların en iyi seçilip değerlendirilebildiği portal venöz faz BT görüntüleri kullanılmış olup kontrastsız BT görüntülerini kullanmadık. 7 farklı makine öğrenmesinin metastazları ayırmada en başarılı performansı gösterdiği *radiomics* özellikleri algoritma tabanlı yöntemler ile seçilerek yalnız SVM değil 7 ayrı ML algoritmasının performans verileri kaydedilmiştir. Bu yönüyle daha geniş kapsamlı bir çalışma olarak değerlendirilebilir.

Stocker ve ark.⁴⁷ nonsirotik karaciğerde malign-benign lezyon ayırımında arteriyel faz MRG lerde HCC'yi benign hepatosellüler tümörlerden ayırmada *texture* parametrelerinden istatistiksel olarak en anlamlı bulunan GLRLM gri seviye histogram parametresi ve kullanılan lojistik regresyon algoritması ile en yüksek sensitivite, spesifite ve AUC değerleri bildirmişlerdir. Oyama ve ark.⁴⁸ kontrastsız yağ baskılı 3D T1A MRG ler kullanarak HCC, metastaz ve hemanjiomu karakterize etmede *radiomics* parametreleri ve *neural network* makine öğrenmesi algoritmasını kullanmışlardır. HCC ve metastazı ayırmada %92, HCC ile hemanjiomu ayırmada %90, hemanjiom ve metastazı ayırmada %73 doğruluk bildirmişlerdir.

Çalışmamız ile benzer amaçla ve nitelikte yapılan çalışmalar beyin metastazları için yapılmıştır. Ortiz Ramon ve ark.⁴⁹ beyin metastazı olan akciğer kanseri meme kanseri ve melanom hastalarında yaptıkları çalışmada beyin MRG de metastazların *texture* özelliklerini ve makine öğrenmesi algortiması olarak *random forest* yöntemi kullanarak primer tümöre göre metastazları sınıflandırmışlardır. Primer tümör gruplarının metastazlarını üçlü ve ikili olarak kendi aralarında seçilen *texture* özellikleriyle karşılaştırmış olup performansı en yüksek sonuçları ikili grup karşılaştırmasında akciğer kanseri metastazını meme kanseri ve melanom metastazından ayırmada elde etmişlerdir (AUC >0.9). Beyin metastazlarında yapılan diğer bir çalışmada Kniep ve ark.⁵⁰ 5 farklı primer tümörü (küçük hücreli akciğer kanseri, küçük hücreli dışı akciğer kanseri, meme kanseri, melanom ve gastrointestinal kanseri) olup beyin metastazı olan toplamda 189 hasta ve MRG ile yapılan çalışmada *radiomics* veri tabanlı *random forest* ML algoritması kullanarak makine öğrenmesi yapmıştır. Üç metastaz grubunu içeren sınıflamada yaş cinsiyet ve görüntü özellikleri kullanılarak, küçük hücreli akciğer kanseri, meme kanseri ve melanom metastazını ayırmada AUC değerleri sırasıyla 0.89, 0.86 ve 0.83 olarak bulunmuştur. Beş metastaz grubu arasındaki sınıflamada AUC değerleri en düşük 0.64 ile küçük hücreli dışı akciğer kanseri; en yüksek 0.82 ile melanom bulunmuştur. Mevcut çalışmamızda da karaciğer metastazı olan 5 farklı primer tümörü bulunan hastalarda *radiomics* özellikleri ile *random forest* in da içinde bulunduğu 7 ayrı ML algoritmasının performans değerleri elde edilmiştir. Meme kanseri metastazını ayırmada filtresiz ve ince filtreli görüntülerde lojistik regresyon, kaba filtreli görüntülerde *naive bayes* ML algoritmalarının performansı anlamlı yüksek bulunmuştur (AUC>0.9).

Çalışmamızın bazı kısıtlamaları mevcut olup bunlardan biri hasta sayısının az olmasıdır. 1900 karaciğer metastazı olan hasta taramamıza rağmen çekim parametreleri ve gruplara dağılımın benzer olması nedeni ile çalışmamıza 201 hasta dahil ettik. Diğer bir kısıtlılık çalışmamızda yalnızca portal venöz faz BT görüntüleri kullanılmıştır. Kontrastsız ya da geç arteriyel faz görüntülerin de kullanılması daha yararlı sonuçlar sunabilir. BT görüntülerinden yapılan segmentasyonun tek kişi tarafından yapılması da çalışmamızın kısıtlılıklarındandır. Çalışmamızda biri 16 kesit diğeri 64 kesitli olmak üzere 2 farklı BT cihazı ile elde edilen görüntüler dahil edilmiştir. Makine öğrenme algoritmalarının performansını değerlendirmede internal validasyon tekniği olarak 10-fold cross-validation kullanılması yine bir validasyon grubu olan hold-out tekniğine göre daha az idealdir. Yine de sınırlı sayıda örnek olduğunda ayrı bir doğrulama veri kümesi kullanmak veri boyutunu aşırı sınırlandırıp sınıflandırıcı performansında büyük bir değişime yol açacağından bu teknik tercih edilmiştir. ML

algoritmalarının eksternal bağımsız bir validasyon kohortunda test edilmemesi de önemli bir kısıtlılıktır.

Daha fazla hasta grubuyla ve çok fazlı (kontrastsız, arteriyel, portal ve geç faz) görüntüleri içeren BT tetkiki ya da MRG nin farklı sekansları kullanılarak 2 radyolog tarafından segmente edilerek yapılacak benzer çalışmalar yeni ve ek sonuçlar sunabilir. Ayrıca çalışmaya hipervasküler ya da kistik metastazı olan primer tümörler de eklenip prospektif olarak tek BT cihazı ile daha geniş bir hasta grubu ile yapılacak bir çalışma da klinik pratiğe ek katkılar sağlayabilir.

6. SONUÇ

Günümüzde karaciğerde metastatik lezyon saptandığında primer tümör odağını bulmak için çok sayıda laboratuvar testi, fizik muayene ve görüntüleme yöntemine başvurulmaktadır. Alternatif olarak biopsi ile odak belirlenebilmektedir. Çalışmamızda portal venöz fazda elde edilen BT görüntüleri kullanılarak karaciğer metastazlarının primer tümör orijinini noninvaziv olarak *radiomics* özellikleri kullanarak makine öğrenmesi yöntemiyle kategorize edilme olasılığını araştırdık. Primer tümör odağı bilinmeyen olgularda performansı yüksek algoritmaların kullanılması muayene ve tedavide öncelik verilmesi gereken odak için yardımcı olabilir. Taranan 5 grupta, özellikle meme kanserini saptamada ve dışlamada *radiomics* tabanlı makine öğrenmesiyle elde ettiğimiz sonuçlar primer tümör odağını öngörmede umut verici olup gelecekte tanı aracı olarak hizmet verebilir.

7.ÖZET

Karaciğer Metastazlarında Primer Tümör Odağını Öngörmeye ‘Radiomics’ ve Makine Öğrenmesinin Katkısı

Giriş ve Amaç: Karaciğer metastazı tespit edildikten sonra primer tümör odağını belirlemek amacıyla çok sayıda görüntüleme, fizik muayene, labarotuar testleri yapılmasına rağmen bazen odak bulunamamaktadır.Bu çalışmada karaciğer metastazları üzerinden primer tümör odağını öngörmeye *radiomics* ve makine öğrenmesinin katkısını araştırmak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız retrospektif olup primer tümörü kolorektal, akciğer, pankreas, mide ve meme kanseri olan karaciğer metastazı bulunan 201 hasta dahil edildi. Portal venöz faz BT görüntülerinden şekil tabanlı ve birinci, ikinci ve yüksek düzey *texture* özellikleri olmak üzere toplam 107 adet *radiomics* özelliği elde edildi. Filtreleme yöntemi olarak Laplacian Gaussian tekniği kullanıldı. Radiomics özellikleri kullanılarak *support vector machine*, lojistik regresyon, *kNN*, *naive bayes*, *decision tree*, *random forest* ve *neural network* algoritmaları ile sınıflandırma yapıldı. Özellik azaltma yöntemi olarak filtresiz görüntülerde *anova*, ince filtreli görüntülerde *reliefF*, kaba filtreli görüntülerde *fcfb* metodu kullanıldı. İnternal validasyon tekniği olarak *stratified-10 fold cross-validation* kullanıldı. Makine öğrenmesi algoritmalarının sınıflandırma performansı *area under the curve*(AUC), sensitivite, spesifite ve doğruluk oranları ile değerlendirildi.

Bulgular: Meme kanseri metastazını diğer gruplardan ayırmada tüm ML lerin performansı anlamlı yüksek bulunmuş olup (AUC >0.9) performansı en yüksek algoritma kaba filtreli görüntülerde özellik azaltma yöntemi kullanılarak *naive bayes* algoritmasıydı (AUC:0.977).

Sonuç: Karaciğer metastazlarında özellikle meme kanserini saptamada ve dışlamada *radiomics* tabanlı ML ile elde ettiğimiz sonuçlar primer tümör odağını öngörmeye umut verici olup gelecekte tanı aracı olarak hizmet verebilir.

Anahtar Sözcükler: Karaciğer metastazı, Primer tümör, Makine Öğrenmesi, *Radiomic*

8.ABSTRACT

Contribution of ‘Radiomics’ and Machine Learning in Predicting Primer Tumor Site in Liver Metastases

Introduction and purpose: After liver metastasis have been detected, sometimes primary tumor can't be determined, although many imaging techniques, physical examination and laboratory tests are performed. In this study, we aimed to investigate the contribution of radiomics and machine learning to predict primary tumor sites

Materials and methods: 201 patients with primary tumor (colorectal, lung, pancreas, stomach and breast cancer) liver metastasis were included in this retrospective study. A total of 107 radiomics features, including shape-based, first, second and higher-order textural features, were extracted from portal venous phase CT images. Laplacian Gaussian technique was used as a filtering method. Classifications were made with support vector machine, logistic regression, kNN, naive bayes, decision tree, random forest and neural network using radiomics features. As feature reduction method, anova was used for unfiltered images, reliefF was used for thin-filtered images and fcbf was used for coarse-filtered images. Stratified 10 fold cross-validation was used as an internal validation technique. The machine learning algorithms were evaluated with the area under the curve (AUC), sensitivity, specificity, and accuracy rates.

Results: In separating breast cancer metastases from other groups the performance of all MLs was found to be significantly high (AUC >0.9) and the algorithm with the highest performance was naive bayes algorithm using feature reduction method in coarse filter images.

Conclusion: The results we obtained with radiomics-based ML in distinguishing liver metastases, especially in detecting and excluding breast cancer, are promising in predicting primary tumor focus and may serve as diagnostic tools in the future.

Keywords: Liver Metastasis, Primary Tumor, Machine Learning, Radiomics

7. KAYNAKLAR

1. Shamsi K, Schepper A. Focal hepatic lesions. In : Medical imaging of focal liver lesions : a clinico-radiologic approach Elsevier Science B. V. 1994;57-89.
2. Khursheed Imam, David A. Bluemke, MR imaging in the evaluation of hepatic metastases, *Magn. Reson. Imaging Clin. North Am.* 8 (4) (2000) 741–756.
3. Fowler KJ, Brown JJ, Narra VR. Magnetic resonance imaging of focal liver lesions: approach to imaging diagnosis. *Hepatology* 2011; 54: 2227-37
4. Gore RM, Thakrar KH, Wenzke DR, Newmark GM, Mehta UK, Berlin JW. That liver lesion on MDCT in the oncology patient: is it important? *Cancer Imaging* 2012; 12: 373-84
5. Coenegrachts K. Magnetic resonance imaging of the liver: New imaging strategies for evaluating focal liver lesions. *World J Radiol* 2009; 1: 72-85.
6. Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. “Radiomics” : Images Are More than Pictures, They Are Data. *Radiology.* 2015; 278(2): 563-577.
7. Dahnert W. Liver, bile ducts, pancreas and spleen. In: Grayson TH radiology review manuel (2 nd ed) Wilkins Co. 1993;417-462.
8. Snell RS. Accessory organs of the Gastrointestinal Tract In: *Clinical Anatomy for medical Students.* 5 th. edition 1995; 216-221.
9. Proskop M, Galanski M. Georg. *Spiral and multislice computed tomography of the body* (1st ed). Thieme Velay Gearmany 2003: 405-475.
10. Ohashi I, Ina H, Okada Y, et al. Segmental anatomy of the liver under the right diaphragmatic dome: evaluation with axial CT. *Radiology* 1996; 200: 779-783.
11. Song SY, Chung JW, Yin YH, Jae HJ, Kim HC, Jeon UB, et al. Celiac axis and common hepatic artery variations in 5002 patients: systematic analysis with spiral CT and DSA. *Radiology.* 2010;255(1):278-88
12. Gray H. *Anatomy, Descriptive and Surgical.* 16th ed.. Philadelphia, USA, Lea Brothers, 1901; 619.
13. Kalva SP, Thabet A, Wicky S. Recent advances in transarterial therapy of primary and secondary liver malignancies. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc.* 2008;28(1):101- 17

14. El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology*. 2007;132(7):2557-76.
15. Blemke DA, Soyer P, Fishman EK. Spiral CT evaluation of liver tumors. In Fishman EK, Jeffrey RB .(Eds) *Spiral CT : Principles, Techniques. and Clinical Applications* (1st ed). Raven Press Ltd. New York 1995:25-43.
16. Tarantino L, Francica G, Sordelli I. Diagnosis of benign and malignnant portal vein thrombosis in cirrhotic patients with hepatocellüler carcinoma: color Doppler US, contrast-enhanced US and fine-needle biopsy. *Abdominal Imaging* 2006;31:537-544.
17. Noguchi S, Yamamoto R, Tatsuta M et all. Cell features and paterns in fineneedle aspirates of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1986;58:321-328.
18. Vogl TJ, Stupavsky A, Pegios W et al. HCC evaluation with dynamic and static gadobentate dimeglumine enhanced. MR with histologic correlation. *Radiology* 1997;205:721-728.
19. Fernandez MP, Redvanly RD. Primary hepatic malignant neoplasms. *Radiologic Clinics of North America* 1998; 36: 333-348.
20. Fallon M. Hepatic Tumors In: Goldman L, Benett JC. *Cecil Textbook of Medicine*, 21st edition. Saunders Company 2000; 819-821.
21. Webb WR, Brant WH, Helms CA. Liver. In : Bralow L (ed) *Fundamentals of body CT* (2nd ed) WB Saunders Co. 1991;139-153.
22. Foley WD, Jochem RJ. Computed tomography: Focal and diffuse liver disease. *Radiologic Clinics of North America*. 1991;29:1213-1233.
23. Alvin C. Silva, et al., MR imaging of hypervascular liver masses: a review of current techniques 1, *Radiographics* 29 (2) (2009) 385–402.
24. Lincke, T., & Zech, C. J. (2017). Liver metastases: Detection and staging. *European Journal of Radiology*.
25. Noboru Terayama, et al., Peritumoral rim enhancement of liver metastasis: hemodynamics observed on single-level dynamic CT during hepatic arteriography and histopathologic correlation, *J. Comput. Assist. Tomogr.* 26 (6) (2002) 975–980.
26. Ahmed-Emad Mahfouz, Bernd Hamm, Karl-Jurgen Wolf, Peripheral washout: a signof malignancy on dynamic gadolinium-enhanced MR images of focal liver lesions,*Radiology* 190 (1) (1994) 49–52.

27. Thomas. Albrecht, Detection and characterisation of liver metastases, *Enhancing the Role of Ultrasound with Contrast Agents*, Springer Milan, 2006, pp. 53–67.
28. Lee PJ. Glycogen storage disease type I: pathophysiology of liver adenomas. *European Journal of Pediatrics* 2002; 161: 46-49.
29. Christoph F. Dietrich, et al., Assessment of metastatic liver disease in patients with primary extrahepatic tumors by contrast-enhanced sonography versus CT & MRI, *World J. Gastroenterol.* 12 (11) (2006) 1699–1705.
30. Larsen Lars Peter Skovgaard, et al., Can contrast-enhanced ultrasonography replace multidetector-computed tomography in the detection of liver metastases from colorectal cancer? *Eur. J. Radiol.* 69 (2) (2009) 308–313.
31. Philippe Soyer, et al., Detection of hypovascular hepatic metastases at triple-phase helical CT: sensitivity of phases and comparison with surgical and histopathologic findings 1, *Radiology* 231 (2) (2004) 413–420.
32. Dennis A. Wicherts, et al., Incremental value of arterial and equilibrium phase compared to hepatic venous phase CT in the preoperative staging of colorectal liver metastases: an evaluation with different reference standards, *Eur. J. Radiol.* 77 (2) (2011) 305–311.
33. Yukiko Honda, et al., Re-evaluation of detectability of liver metastases by contrast-enhanced CT: added value of hepatic arterial phase imaging, *Jpn. J. Radiol.* 32 (8)(2014) 467–475.
34. Gregory T. Sica, Hoon Ji, R. Pablo, Ros CT and MR imaging of hepatic metastases, *Am. J. Roentgenol.* 174 (3) (2000) 691–698.
35. Francisco FA, de Araújo AL, Oliveira Neto JA, Parente DB. Hepatobiliary contrast agents: differential diagnosis of focal hepatic lesions, pitfalls and other indications. *Radiol Bras* 2014; 47: 301-9.
36. Parekh V, Jacobs PA. “Radiomics”: A new application from established techniques. *Expert review of precision medicine and drug development*, 2016; vol 1 pp.: 207-226.
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. Meghan GL, Andrew DS, Kumar S, Dushyant DS, Pickhardt PJ. CT Texture Analysis: Definitions, Applications, Biologic Correlates, and Challenges. *Radiographics* .2017; 37(5): 1483-1503.
39. Texture Analysis in Magnetic Resonance Imaging: Review and Considerations for Future Applications
40. CT Texture Analysis: Definitions, Applications, Biologic Correlates, and Challenges1
41. Sotoudeh H, Shafaat O, Bernstock JD ve ark. Artificial intelligence in the management of glioma:era of personalized medicine. *Front Oncol*. 2019;9:768.
42. Three-dimensional textural features of conventional MRI improve diagnostic classification of childhood brain tumours
43. 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.
44. 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
45. Ben-Cohen, A., Klang, E., Diamant, I., Rozendorn, N., Raskin, S. P., Konen, E., ... Greenspan, H. (2017). CT Image-based Decision Support System for Categorization of Liver Metastases Into Primary Cancer Sites. *Academic Radiology*, 24(12), 1501–1509.
46. D.C. Rockey, S.H. Caldwell, Z.D. Goodman, R.C. Nelson, A.D. Smith, American Association for the Study of Liver Diseases Liver biopsy *Hepatology*, 49 (3) (2009), pp. 1017-1044
47. Stocker, D., Marquez, H. P., Wagner, M. W., Raptis, D. A., Clavien, P.-A., Boss, A., ... Wurnig, M. C. (2018). MRI texture analysis for differentiation of malignant and benign hepatocellular tumors in the non-cirrhotic liver. *Heliyon*, 4(11), e00987.
48. Oyama, A., Hiraoka, Y., Obayashi, I. et al. Hepatic tumor classification using texture and topology analysis of non-contrast-enhanced three-dimensional T1-weighted MR images with a radiomics approach. *Sci Rep* 9, 8764 (2019).

49. Ortiz-Ramón, R., Larroza, A., Ruiz-España, S., Arana, E., & Moratal, D. (2018). Classifying brain metastases by their primary site of origin using a radiomics approach based on texture analysis: a feasibility study. *European Radiology*
50. Kniep, H. C., Madesta, F., Schneider, T., Hanning, U., Schönfeld, M. H., Schön, G., ... Gellissen, S. (2018). Radiomics of Brain MRI: Utility in Prediction of Metastatic Tumor Type. *Radiology*, 180946.



