

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

GLİAL TÜMÖRLERDE MOLEKÜLER BİYOBELİRTEÇLERİ
SAPTAMADA MAKİNE ÖĞRENMESİ VE RADYOMİKSİN
KATKISI

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Dr. Ali Samet TASAK

İZMİR 2024

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

GLİAL TÜMÖRLERDE MOLEKÜLER BİYOBELİRTEÇLERİ
SAPTAMADA MAKİNE ÖĞRENMESİ VE RADYOMİKSİN
KATKISI

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Dr. Ali Samet TASAK

DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ
Prof. Dr. Emel ADA

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
TABLolar LİSTESİ.....	ii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vi
KISALTMALAR LİSTESİ	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT	xii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Glial Tümörler ve Gelişimi.....	3
2.2 Dünya Sağlık Örgütü MSS Tümörleri 2021 Sınıflaması	4
2.3 Erişkin Tip Diffüz Glial Tümörler	7
2.3.1 Astrositom IDH Mutant	10
2.3.2 Oligodendrogliom (IDH-mutant ve 1p/19q-kodelesyonlu).....	12
2.3.3 IDH-Wild Tip Glioblastom	14
2.3.4 DSÖ 2021 Sınıflamasına Göre NOS ve NEC Tanımlamaları	19
2.4 Pediatrik Diffüz Düşük Derece Gliomlar (pLGG)	19
2.4.1 Difüz Astrositom, MYB veya MYBL1 ile İlişkili.....	20
2.4.2 Difüz Düşük Dereceli Gliom, MAPK Yolak Değişiklikleri ile İlişkili	20

2.4.3 Polimorföz Düşük Dereceli Nöroepitelyal Tümör (PLNTY).....	20
2.4.4 Anjiyosentrik glioma	20
2.5 Pediatrik Diffüz Yüksek Dereceli Gliomlar	21
2.5.1 Diffüz hemisferik gliom, H3 G34-mutant.....	21
2.5.2 Diffüz orta hat gliomu, H3 K27-Alterasyonlu.....	21
2.5.3 Diffüz pediatrik tip yüksek dereceli gliom, H3-wild tip ve IDH-wild tip	22
2.5.4 İnfant tip hemisferik glioma	22
2.6 RADYOMİKS.....	23
2.6.1 Radyomiksin Klinik Faydaları.....	23
2.6.2 Radyomiks İş Akışı.....	24
2.6.3 Özellik Çıkarım Aşaması	27
2.7 MAKİNE ÖĞRENMESİ.....	30
2.7.1 Denetimli öğrenme.....	30
2.7.2 Denetimsiz Öğrenme.....	33
2.7.3 Pekiştirmeli Öğrenme	33
3. GEREÇ VE YÖNTEM	34
3.1. Araştırmanın Tipi	34
3.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı.....	34
3.3. Hastaların Seçimi, Dahil Edilme ve Dışlama Kriterleri.....	34

3.4. Araştırma Değişkenleri:	35
3.5. Çalışma Materyali ve Veri Toplama Araçları	36
3.5.1 MR görüntüleme protokolü	36
3.5.2 Glial tümörlerin segmentasyonu ve inceleme yöntemi	37
3.5.3 Doku Analizi	38
3.5.4 Makine Öğrenmesi Aşaması	39
3.6 İstatistiksel analiz	41
3.7 Gerekli İzinler ve Etik Kurul Onayı	41
4. BULGULAR	42
4.1. Hasta Özellikleri	42
4.1.1. EGFR gruplarında demografik ve klinik özellikler	44
4.1.2. P53 gruplarında demografik ve klinik özellikler	45
4.1.3. IDH gruplarında demografik ve klinik özellikler	45
4.1.3. Ki-67 gruplarında demografik ve klinik özellikler	46
4.2 Radyomiks Analizi ve Makine Öğrenmesi Bulguları	48
5. TARTIŞMA	86
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	92
7. KAYNAKÇA	94

8. EKLER.....	103
----------------------	------------

8.1 Etik Kurul Onayı	103
-----------------------------------	------------



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca mesleki bilgi ve deneyimlerinden her zaman faydalanma olanağı bulduğum, tez çalışma sürecimde sabrını, bilgi ve desteğini esirgemeyen değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Emel Ada'ya;

İyi bir eğitim almamız için bilgi ve tecrübelerini bizden esirgemeyen, üzerimde büyük emekleri bulunan başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Ali BALCI olmak üzere Anabilim Dalımızın tüm öğretim üyelerine;

Tanıtmaktan ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma; bölümümüzde birlikte çalıştığımız tüm personel çalışma arkadaşlarıma;

Hayatımın her anında beni sorgusuz destekleyen sevgili aileme;

Yaşadığım her problemde ve zor anlarda bana olan desteğini, sabrını esirgemeyen; hayatımın her anına neşe ve huzur katan sevgili eşim Özüm Sueda TASAK'a;

Her canım sıkıldığında gelip kendini sevdirek beni rahatlatan ve her zaman yanımda olan biricik dostum Kaju'ya;

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ali Samet TASAK

TABLÖLER LİSTESİ

Tablo 1. DSÖ 2021 MSS Tümörleri Sınıflandırmasında Gliomlar.....	6
Tablo 2. Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Demografik ve Klinik özellikleri	43
Tablo 3. EGFR gruplarında demografik ve klinik özellikler	44
Tablo 4. P53 gruplarında demografik ve klinik özellikler	45
Tablo 5. IDH gruplarında demografik ve klinik özellikler	46
Tablo 6. KI67 gruplarında demografik ve klinik özellikler	47
Tablo 7. T2A görüntülerden elde edilen EGFR ile anlamlı ilişki gösteren radyomiks parametreleri ve p değerleri.....	48
Tablo 8. Post kontrast T1A görüntülerden elde edilen EGFR ile anlamlı ilişki gösteren radyomiks parametreleri ve p değerleri	49
Tablo 9. T2A görüntüler ile tümörün segmentasyonundan elde edilen radyomiks verileri kullanarak gerçekleştirilen sınıflandırmada ML algoritmalarının EGFR tahminindeki başarısı.....	49
Tablo 10. T2 modelinin oluşturmada kullanılan radyomiks parametreleri	50
Tablo 11. Post kontrast T1A görüntüler ile tümörün segmentasyonundan elde edilen radyomiks verileri kullanarak gerçekleştirilen sınıflandırmada ML algoritmalarının EGFR tahminindeki başarısı.	50
Tablo 12. Post kontrast T1A modelinin oluşturmada kullanılan radyomiks parametreleri	51
Tablo 13. Post kontrast T1A ve T2A görüntülerden elde edilen radyomiks verilerinin birlikte kullanarak gerçekleştirilen sınıflandırmada ML algoritmalarının EGFR tahminindeki başarısı.	51

Tablo 14. EGFR amplifikasyonu saptamada birleşik (Post kontrast T1A ve T2A birlikte kullanılarak oluşturulan) modelin oluşturulmasında kullanılan radyomiks parametreleri	51
Tablo 15. T2A görüntülerden elde edilen radyomiks parametrelerinin p53 pozitifliği için prediktif değerinin belirlenmesi	54
Tablo 16. Post kontrast T1A görüntülerden elde edilen radyomiks parametrelerinin p53 pozitifliği için prediktif değerinin belirlenmesi	55
Tablo 17. Post kontrast T1A ve T2A görüntülerden elde edilen radyomiks verileri ile gerçekleştirilen sınıflandırmada ML algoritmalarının p53 mutasyonu tahminindeki başarısı.	56
Tablo 18. P53 mutasyonu için T2 ve K+ modelin oluşturulmasında kullanılan radyomiks parametreleri.....	57
Tablo 19. Post kontrast T1A ve T2A görüntülerden elde edilen radyomiks verilerinin birlikte kullanarak gerçekleştirilen sınıflandırmada ML algoritmalarının p53 mutasyonu tahminindeki başarısı.....	57
Tablo 20. P53 mutasyonu saptamada birleşik (Post kontrast T1A ve T2A birlikte kullanılarak oluşturulan) modelin oluşturulmasında kullanılan radyomiks parametreleri	58
Tablo 21. T2A görüntülerden elde edilen radyomiks parametrelerinin IDH pozitifliği için prediktif değerinin belirlenmesi.....	60
Tablo 22. Post kontrast T1A görüntülerden elde edilen radyomiks parametrelerinin IDH pozitifliği için prediktif değerinin belirlenmesi.....	62
Tablo 23. Post kontrast T1A ve T2A görüntülerden elde edilen radyomiks verileri ile gerçekleştirilen sınıflandırmada ML algoritmalarının IDH mutasyonu	

tahminindeki başarısı.....	67
Tablo 24. IDH mutasyonu için T2 ve K+ modelin oluşturulmasında kullanılan radyomiks parametreleri	68
Tablo 25. Post kontrast T1A ve T2A görüntülerden elde edilen radyomiks verilerinin birlikte kullanarak gerçekleştirilen sınıflandırmada ML algoritmalarının IDH mutasyonu tahminindeki başarısı.	69
Tablo 26. IDH mutasyonu saptamada birleşik (Post kontrast T1A ve T2A birlikte kullanılarak oluşturulan) modelin oluşturmasında kullanılan radyomiks parametreleri	69
Tablo 27. T2A görüntülerden elde edilen radyomiks parametrelerinin Ki-67 yüksekliği için prediktif değerinin belirlenmesi	72
Tablo 28. Post kontrast T1A görüntülerden elde edilen radyomiks parametrelerinin Ki-67 yüksekliği için prediktif değerinin belirlenmesi	73
Tablo 29. Post kontrast T1A ve T2A görüntülerden elde edilen radyomiks verileri ile gerçekleştirilen sınıflandırmada ML algoritmalarının Ki-67 değeri tahminindeki başarıları	78
Tablo 30. Ki-67 indeksi için T2 ve K+ modelin oluşturulmasında kullanılan radyomiks parametreleri	78
Tablo 31. Post kontrast T1A ve T2A görüntülerden elde edilen radyomiks verilerinin birlikte kullanarak gerçekleştirilen sınıflandırmada ML algoritmalarının Ki-67 indeksi tahminindeki başarısı	79
Tablo 32. Ki-67 indeksini saptamada birleşik (Post kontrast T1A ve T2A birlikte kullanılarak oluşturulan) modelin oluşturmasında kullanılan radyomiks parametreleri	80

Tablo 33. Glial tümörün derece 1-2-3 ve derece 4 gruplarını ayırmada ML algoritma başarıları	82
Tablo 34. Glial tümörlerini derece 1-2-3 ve derece 4 gruplarını ayırmak için T2 ve K+ modelin oluşturulmasında kullanılan radyomiks parametreleri	83
Tablo 35. Glial tümörlerini derece 1-2-3 ve derece 4 gruplarını sınıflandırmada post kontrast T1A ve T2A görüntülerden elde edilen radyomiks verilerinin birlikte kullanarak gerçekleştirilen sınıflandırmada ML algoritmalarının başarıları	83
Tablo 36. Glial tümörlerini derece 1-2-3 ve derece 4 gruplarını sınıflandırmada birleşik (Post kontrast T1A ve T2A birlikte kullanılarak oluşturulan) modelin oluşturmasında kullanılan radyomiks parametreleri.....	84

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. IDH Enzim ailesi ve hücre metabolizmasındaki rolleri ve IDH mutasyonlarının Krebs döngüsü ve D-2-HG birikimi üzerindeki etkisi	8
Şekil 2. Erişkin Tip Diffüz Gliomların Sınıflandırılması.....	9
Şekil 3. T2-FLAIR Mismatch Bulgusu.....	12
Şekil 4. Oligondendrogliom hastasında aksiyel kontrastsız BT, T1 ağırlıklı (T1A) ve T2 ağırlıklı (T2A) MR görüntüleri.....	14
Şekil 5. Glioblastom, IDH-wild tip (A-FLAIR görüntü, B-Post kontrast T1A görüntü)	17
Şekil 6. Glioblastomda DSC perfüzyon MR ile artmış vaskülaritenin gösterilmesi .	18
Şekil 7. Radyomiks İş Akışına Genel Bakış.....	25
Şekil 8. Radyomik Tekstürel Özelliklerin Hesaplanması	29
Şekil 9. SVM'nin basit çizimi. Sarı ve maviler farklı grupları temsil etmektedir. Bir hiper düzlem oluşturarak iki gruba ayırır.	31
Şekil 10. A. Lojistik Regresyon, B. K-en yakın komşu (KNN), C. <i>Navie Bayes</i> için basit çizim.....	32
Şekil 11. a. Karar ağaçları, b. <i>Random forest</i>	32
Şekil 12. T2A görüntülerde tümör segmentasyonu	37
Şekil 13. Postkontrast T1A görüntülerde tümör segmentasyonu.....	38
Şekil 14. LIFEx 7.6.0 programında özellik çıkarımı öncesi standardizasyon parametreleri	39
Şekil 15. <i>Orange Data Mining</i> program arayüzü.	40
Şekil 16. EGFR amplifikasyonu sınıflandırmada algoritmaların ROC eğrileri (Soldan sağa sırasıyla T2 model, K+ model ve birleşik model).....	53

Şekil 17. P53 mutasyonu sınıflandırmada; A-T2 model, B-K+ model, C-birleşik modele ait ROC eğrileri	59
Şekil 18. IDH mutasyonu sınıflandırmada; A-T2 model, B-K+ model, C-birleşik modele ait ROC eğrileri.	71
Şekil 19. Ki-67 indeksi sınıflandırmada a- T2 modeli, b- K+ model, c- Birleşik model.....	82
Şekil 20. Glial tümörleri derecelendirmede; a- T2 modeli, b- K+ model, c- Birleşik model.....	85



KISALTMALAR LİSTESİ

BT	Bilgisayarlı Tomografi
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
MSS	Merkezi Sinir Sistemi
IDH	İzositrat Dehidrogenaz
EGFR	Epidermal büyüme faktörü reseptörü
NOS	<i>Not Otherwise Specified</i>
NEC	<i>Not Elsewhere Classified</i>
GBM	Glioblastom
TERT	<i>Telomeraz Reverse Transkriptaz</i>
DWI	Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme
ADC	Görünür Difüzyon Katsayısı
MRS	Manyetik Rezonans Spektroskopi
DSC	Dinamik Suseptibilite Kontrast
pLGG	Pediyatrik Diffüz Düşük Derece Gliomlar
PET	Pozitron Emisyon Tomografi
ROI	İlgi Alanı (<i>Region of Interest</i>)
ML	Makine Öğrenmesi
T1A	T1 ağırlıklı
T2A	T2 ağırlıklı
FLAIR	<i>Fluid-attenuated inversion recovery</i>
SVM	<i>Support Vector Machine</i>
kNN	<i>K-Nearest Neighbor</i>
RF	<i>Random Forest</i>
SMOTE	Sentetik Azınlık Aşırı Örnekleme Tekniği
FOV	Field Of View

ÖZET

GLİAL TÜMÖRLERDE MOLEKÜLER BİYOBELİRTEÇLERİ SAPTAMADA MAKİNE ÖĞRENMESİ VE RADYOMİKSİN KATKISI

Giriş-Amaç: Glial tümörler, merkezi sinir sisteminin en yaygın primer tümörleri arasında yer alır ve klinik seyirleri oldukça heterojendir. Bu tümörlerin alt gruplarının doğru bir şekilde sınıflandırılması, hastalığın prognozunu belirlenmesi ve uygun tedavi stratejilerinin planlanması açısından kritik öneme sahiptir. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2021 yılında yayımladığı merkezi sinir sistemi tümör sınıflaması, glial tümörlerin sınıflandırılmasında moleküler biyobelirteçlerin önemini artırmıştır. EGFR amplifikasyonu, p53, IDH mutasyonları ve Ki-67 proliferasyon indeksi gibi moleküler özellikler, tümörlerin biyolojik davranışlarının anlaşılmasında ve prognozlarının belirlenmesinde önemli rol oynar. Radyomiks, tıbbi görüntüleme verilerinden yüksek boyutlu özelliklerin otomatik olarak çıkarılması ve bu verilerin hastalık tanısı, prognozu ve tedavi yönetiminde kullanılmasını sağlayan bir yöntemdir. Glial tümörlerin preoperatif görüntülerinin radyomiks analizi ve makine öğrenmesi ile tümörlerin EGFR amplifikasyonu, p53, IDH mutasyonları ile Ki-67 indeksi gibi moleküler özellikleri arasındaki ilişkiyi değerlendirerek non-invaziv tanı ve tedavi süreçlerine katkı sağlamayı amaçlamaktayız.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda 2015-2022 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı'nda ameliyat olmuş, operasyon öncesi MR görüntülemesi olan ve patolojik tanısı glial tümör olan hastalar retrospektif olarak taranmıştır. Bu tarihler arasında hastanemizde tanı alan 365 hastadan çalışmaya dâhil edilme kriterlerini karşılayan 102 hasta değerlendirilmiştir. Hastaların kontrastlı beyin MR görüntüleri 'LİFEx' yazılım programı üzerinden hem T2A hem de post kontrast T1A serilerde tümörün solid, kontrastlanan ve kistik/nekrotik komponenti boyanarak segmente edilmiş ve radyomiks ölçümleri yapılmıştır. Elde edilen radyomiks verileri ile olguların EGFR, p53, IDH mutasyonları ve Ki-67 indeksleri karşılaştırılıp, istatistiksel analizi gerçekleştirilmiştir. Elde edilen radyomiks verilerini daha dengeli hale getirmek için

SMOTE (Sentetik Azınlık Aşırı Örnekleme Tekniği) kullandık. Radyomiks parametrelerini ayrı ayrı değerlendirmenin yanında başarı oranını artırmak için elde ettiğimiz radyomiks verilerinden makine öğrenmesi sınıflandırma algoritmaları ile modeller geliştirdik. Geliştirdiğimiz modelde T2A görüntülere ait radyomiks verileri kullandıysak T2 model, post kontrast T1A görüntülerden elde edilen radyomiks verilerini kullandıysak K+ model, her iki radyomiks analizlerinden elde edilen verileri kullandığımız modele ise birleşik model adını verdik.

Bulgular: Çalışmamızda histopatolojik olarak glial tümör tanısı alan 44 kadın (%43,1), 58 erkek (%56,9 olmak üzere toplam 102 hasta değerlendirildi. Hastalar preoperatif elde olunan MR görüntüleri ile değerlendirildi. T2A görüntülerden radyomiks analizi ile elde edilen verilerin ROC analizinde; EGFR mutasyonu için 7, p53 mutasyonu için 3, IDH mutasyonu için 21, Ki-67 indeksi için 20 adet radyomiks parametresi anlamlı olarak bulunmuştur. Post kontrast T1 görüntülerden ise ROC analizinde; EGFR amplifikasyonu için 3, p53 mutasyonu için 13, IDH mutasyonu için 70, Ki-67 indeksi için 57 adet radyomiks parametresi anlamlı olarak bulundu. EGFR amplifikasyonu için en başarılı model birleşik modelde *Naive Bayes* sınıflandırıcısı ile oluşturulmuş olup; 0.776 AUC, %73 doğruluk, %80 sensitivite ve %67 spesifite metriklerine sahipti. P53 mutasyonu için en başarılı modelimiz 0.858 AUC değerleri ile birleşik modelde *Naive Bayes* sınıflandırıcısı ile oluşturuldu. IDH mutasyonu için en başarılı modelimiz birleşik modelde RF (*Random Forest*) sınıflandırıcısı ile oluşturulmuş olup; 0,929 AUC, %86 doğruluk, %86 sensitivite ve %86 spesifite değerlerine sahipti. Ki-67 indeksi için en başarılı modelimiz T2 modelde *Naive Bayes* sınıflandırıcısı ile; 0,763 AUC, %70 doğruluk, %76 sensitivite ve %64 spesifite değerlerine sahipti. Glial tümörlerin derece 1-2-3 ve derece 4 olarak sınıflandırılmasında en başarılı modelimiz birleşik modelde RF algoritması ile oluşturulmuş olup; 0,916 AUC, %84 doğruluk, %80 sensitivite ve %88 spesifite değerlerine sahipti. Tüm çalışma içerisinde IDH mutasyon tahmininde RF algoritması kullanılarak geliştirilen birleşik model 0.929 AUC, %86 doğruluk, sensitivite ve spesifite ile tüm çalışmanın en başarılı sonuçlarını verdi. EGFR amplifikasyon tahmini hariç tüm parametrelerde T2A ve post kontrast T1A görüntülerden elde olunan radyomiks parametrelerinin birlikte kullanılmasının

modelin başarısını artırdığını gördük.

Sonuç: Çalışmamız glial tümörlerin moleküler biyobelirteçlerinin tanı, prognoz ve tedavi süreçlerinde kritik bir rol oynadığını, radyomiks analizi ve makine öğrenmesinin bu biyobelirteçlerin non-invaziv bir şekilde tahmin edilmesinde önemli katkılar sağladığını göstermektedir. Makine öğrenmesi algoritmalarından *Naive Bayes* sınıflandırıcısı moleküler biyobelirteçlerin ve glial tümörlerin derecesinin tahmin edilmesinde en başarılı sonuçları sağlamıştır. T2A ve post kontrast T1A görüntülere ait radyomiks parametrelerinin birlikte kullanımı EGFR amplifikasyonu hariç diğer tüm parametrelerde modelin başarısının artmasını sağlamıştır. Radyomiks analizinin klinik pratiğe entegrasyonu, glial tümörlerin non-invaziv tanısında ve moleküler biyobelirteçlerin erken dönemde saptanmasında önemli katkılar sağlayabilir.

Anahtar Sözcükler: glial tümör, moleküler biyobelirteçler, radyomiks

ABSTRACT

THE CONTRIBUTION OF MACHINE LEARNING AND RADIOMICS IN IDENTIFYING MOLECULAR BIOMARKERS IN GLIAL TUMORS

Introduction-Aim: Glial tumors are among the most common primary tumors of the central nervous system and exhibit highly heterogeneous clinical behavior. Accurate classification of their subgroups is critical for determining disease prognosis and planning appropriate treatment strategies. The 2021 World Health Organization (WHO) classification of central nervous system tumors has emphasized the importance of molecular biomarkers in the classification of glial tumors. Molecular features such as EGFR amplification, p53, IDH mutations, and the Ki-67 proliferation index play a significant role in understanding the biological behavior of tumors and determining their prognosis. Radiomics is a method that enables the automatic extraction of high-dimensional features from medical imaging data, facilitating its use in disease diagnosis, prognosis, and treatment management. By performing radiomics analysis of preoperative imaging of glial tumors and integrating machine learning techniques, this study aims to evaluate the relationship between tumor molecular features such as EGFR amplification, p53, IDH mutations, and the Ki-67 index, thereby contributing to non-invasive diagnostic processes.

Materials and Methods: In our study, patients who underwent surgery between 2015 and 2022 at the Department of Neurosurgery, Faculty of Medicine, Dokuz Eylül University, with preoperative MRI imaging and a pathological diagnosis of glial tumors were retrospectively reviewed. Among the 365 patients diagnosed during this period at our hospital, 102 patients who met the inclusion criteria were evaluated. The patients' contrast-enhanced brain MRI images were analyzed using the LifeX software program, where the solid, contrast-enhancing, and cystic/necrotic components of the tumor were segmented in both T2-weighted and post-contrast T1-weighted series. Radiomic measurements were then performed. We

used SMOTE (Synthetic Minority Over-sampling Technique) to make the obtained radiomic data more balanced. The radiomic data obtained were compared with the patients' EGFR amplification, p53, IDH mutations, and Ki-67 indices, and statistical analysis was conducted. Radiomic data obtained were used to develop models with machine learning classification algorithms, and their performances were evaluated.

Results: In our study, a total of 102 patients diagnosed histopathologically with glial tumors were evaluated, comprising 44 females (43.1%) and 58 males (56.9%). The patients were assessed using preoperative MR images. In the ROC analysis of radiomic data obtained from T2-weighted images, significant radiomic parameters were identified as follows: 7 for EGFR mutation, 3 for p53 mutation, 21 for IDH mutation, and 20 for the Ki-67 index. Similarly, in the ROC analysis of radiomic data derived from post-contrast T1-weighted images, significant parameters were identified as: 3 for EGFR amplification, 13 for p53 mutation, 70 for IDH mutation, and 57 for the Ki-67 index.

For EGFR amplification, the most successful model was developed using the Naive Bayes classifier in the combined model, achieving an AUC of 0.776, with 73% accuracy, 80% sensitivity, and 67% specificity. For p53 mutation, the most successful model was obtained with the Naive Bayes classifier in the combined model, with an AUC of 0.858. For IDH mutation, the best-performing model was developed using the Random Forest (RF) classifier in the combined model, yielding an AUC of 0.929, with 86% accuracy, 86% sensitivity, and 86% specificity. For the Ki-67 index, the most successful model was the T2-weighted model using the Naive Bayes classifier, achieving an AUC of 0.763, with 70% accuracy, 76% sensitivity, and 64% specificity. In the classification of glial tumors as grades 1-2-3 versus grade 4, the most successful model was the combined model developed with the Random Forest (RF) algorithm, which achieved an AUC of 0.916, with 84% accuracy, 80% sensitivity, and 88% specificity.

Within the entire study, the combined model using the RF algorithm for predicting IDH mutation achieved the best overall results with an AUC of 0.929, 86% accuracy, and 86% sensitivity and specificity.

Except for EGFR amplification, we observed that the combined use of radiomic parameters obtained from T2-weighted and post-contrast T1-weighted images improved model performance for all parameters.

Conclusion: Our study demonstrates that molecular biomarkers of glial tumors play a critical role in diagnosis, prognosis, and treatment processes, and that radiomics analysis combined with machine learning provides significant contributions to the non-invasive prediction of these biomarkers. Among the machine learning algorithms, the Naive Bayes classifier yielded the most successful results in predicting molecular biomarkers and the grades of glial tumors. The combined use of radiomic parameters derived from T2-weighted (T2A) and post-contrast T1-weighted (T1A) images improved model performance for all parameters except for the EGFR amplification.

The integration of radiomics analysis into clinical practice may significantly enhance the non-invasive diagnosis of glial tumors and the early detection of molecular biomarkers, thus offering valuable contributions to patient management.

Keywords: glial tumor, molecular biomarkers, radiomics

1. GİRİŞ ve AMAÇ:

Glial tümörler, merkezi sinir sisteminin en yaygın primer tümörleri arasında yer alır ve klinik seyirleri oldukça heterojendir. Bu tümörlerin alt gruplarının doğru bir şekilde sınıflandırılması, hastalığın prognozunu belirlenmesi ve uygun tedavi stratejilerinin planlanması açısından kritik öneme sahiptir. Ancak, glial tümörlerin sınıflandırılmasında kullanılan mevcut histopatolojik yöntemler bazı sınırlamalar barındırmaktadır. Bu sınırlamalar arasında invaziv olma, örneklem hatalarına açık olma ve yorumlayıcı farklılıklar gibi faktörler yer alır. Ayrıca, özellikle düşük ve yüksek dereceli glial tümörler arasındaki ayrım, bazı durumlarda mevcut yöntemlerle zorluklar yaratmaktadır[1].

Son yıllarda, non-invaziv görüntüleme teknikleri ve ileri analitik yaklaşımlar, glial tümörlerin sınıflandırılmasında önemli bir potansiyel sunmaktadır. Radyomiks analizi, bu yenilikçi yaklaşımlardan biridir ve tıbbi görüntülerden çok sayıda sayısal özellik çıkarılmasını sağlayarak tümör dokusunun detaylı bir şekilde incelenmesine olanak tanır[2]. Radyomiks, yalnızca geleneksel görüntüleme yöntemleriyle gözlemlenebilen bulguların ötesine geçerek, lezyon heterojenliğinin ve biyolojik karakteristiklerin derinlemesine değerlendirilmesini mümkün kılar. Böylece hem tanı koyma hem de tedavi sürecinde önemli katkılar sunabilir [3].

Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2021 yılında yayımladığı merkezi sinir sistemi tümör sınıflaması, glial tümörlerin sınıflandırılmasında moleküler biyobelirteçlerin önemini artırmıştır. EGFR amplifikasyonu, p53, IDH mutasyonları ve Ki-67 proliferasyon indeksi gibi moleküler özellikler, tümörlerin biyolojik davranışlarının anlaşılmasında ve prognozlarının belirlenmesinde önemli rol oynar[4]. Yeni sınıflama, tümörlerin hem histolojik hem de moleküler özelliklerine dayalı bir yaklaşımı benimseyerek, daha spesifik ve hassas bir değerlendirme sağlamayı hedefler[5], [6]. Ancak, bu yeni sınıflamanın klinik uygulamalara entegrasyonu, ileri görüntüleme ve analiz yöntemlerinin etkin bir şekilde kullanılmasını gerektirir [2].

Çalışmamızda 2015-2022 yılları arasında hastanemiz beyin ve sinir cerrahisi anabilim dalında ameliyat olan, patoloji anabilim dalınca glial tümör tanısı alan hasta grubundan elde edilen görüntülerin radyomiks analizi ve makine öğrenmesi ile tümörlerin derecelerini, EGFR amplifikasyonu, p53, IDH mutasyonları ile Ki-67 indeksi gibi moleküler özellikleri arasındaki ilişkiyi değerlendirerek non-invaziv tanı süreçlerine katkı sağlamayı amaçlamaktayız.



2. GENEL BİLGİLER:

2.1 Glial Tümörler ve Gelişimi

Glial tümörler, merkezi sinir sistemi (MSS) içerisinde glial hücrelerden köken alırlar. Nöroglial hücreler, beyin ve omurilikte nöronların desteklenmesi, korunması ve beslenmesi gibi temel görevleri yerine getirir. Glial tümörler genetik ile çevresel faktörlerin karmaşık etkileşimleri sonucu oluşur. Bu tümörlerin gelişimi, genetik mutasyonlar, epigenetik değişiklikler, mikro çevresel etkiler ve kanser kök hücrelerinin katkısıyla şekillenir. Glial tümörlerin biyolojik heterojenitesi, tümör gelişim mekanizmalarının daha iyi anlaşılmasını gerektirir[5].

Glial tümörlerin gelişiminde genetik mutasyonlar kritik bir rol oynar. Özellikle izositrat dehidrojenaz (IDH) mutasyonları, glial tümörlerin moleküler sınıflandırılmasında önemli bir belirteçtir. IDH mutasyonları hücre metabolizmayı değiştirerek tümör oluşumuna katkı sağlar[5]. Epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) amplifikasyonu, hücre proliferasyonunu artırarak tümör gelişimini destekler[1]. TP53 genindeki mutasyonlar ise hücre döngüsü kontrolünün bozulmasına ve apoptozisin engellenmesine yol açarak kanserojenik süreçleri hızlandırır [6].

Epigenetik modifikasyonlar, glial tümör gelişiminde genetik mutasyonlarla birlikte işlev görür. DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve mikroRNA düzenlemeleri gibi mekanizmalar, gen ekspresyonunu kontrol ederek tümör progresyonunu etkiler. Özellikle tümör baskılayıcı genlerdeki hiper metilasyon, gen susturulmasına ve onkogenik süreçlerin aktifleşmesine neden olur[7].

Glial tümörlerin heterojenitesini açıklayan önemli unsurlardan biri de kanser kök hücreleridir. Bu hücreler, kendini yenileme kapasitesine ve farklılaşma potansiyeline sahiptir. Kanser kök hücreleri, tümör büyümesini sürdürmekle kalmaz, aynı zamanda tedaviye direnç mekanizmalarını da güçlendirir[3].

PI3K/Akt/mTOR ve MAPK/ERK gibi sinyal yolları, hücrel proliferasyonu ve hayatta kalmayı teşvik eden temel mekanizmalardır. Bu yolların aktivasyonu, tümör gelişiminde önemli rol oynar. Özellikle bu sinyal yollarında meydana gelen mutasyonlar veya aşırı aktivasyonlar, glial tümörlerin agresif özelliklerini artırır[8].

Bazı ailesel genetik sendromlar, glial tümörlerin gelişiminde predispozan faktörler olarak görev yapar. Örneğin, TP53 mutasyonlarına bağlı Li-Fraumeni sendromu ve NF1 gen mutasyonuna sahip nörofibromatozis Tip 1, glial tümör gelişme riskini artırır[9].

2.2 Dünya Sağlık Örgütü MSS Tümörleri 2021 Sınıflaması

Dünya Sağlık Örgütü, merkezi sinir sistemi tümörlerinin sınıflandırılmasında 2016 ve 2021 yıllarında önemli güncellemeler yapmıştır. 2016 sınıflaması, histolojik özelliklerin yanı sıra moleküler belirteçleri de entegre ederek "entegre tanı" kavramını tanıtmıştır[5]. Bu yaklaşım, tümörlerin daha doğru sınıflandırılmasını ve prognostik değerlendirmelerin iyileştirilmesini sağlamıştır [4].

DSÖ 2016 sınıflandırmasında ilk kez, moleküler belirteçler (ör. IDH mutasyonu, 1p/19q kodelasyonu) histopatolojik analizle birlikte değerlendirilerek daha kesin tanı sağlanmıştır. Bu, astrositom ve oligodendrogliom gibi alt türlerin ayırımında önemli bir rol oynamıştır [5]. IDH mutant ve IDH wild tip olmak üzere glioblastomlar iki alt tipe ayrılmıştır. Bu ayırım, glioblastomların prognoz ve tedavi yanıtları arasındaki farklılıkları vurgulamıştır [1]. Moleküler bilgiler eksik olduğunda, "Not Otherwise Specified" (NOS) etiketiyle sınıflandırma yapılmıştır[5].

DSÖ 2021 yılında yayımladığı beşinci baskıda ise moleküler patolojideki ilerlemeleri daha da ileriye taşıyarak, DNA metilasyon profillemesi gibi yeni teknolojileri sınıflamaya dahil etmiştir. Bu güncelleme, tümörlerin tanımlanmasında ve derecelendirilmesinde daha hassas ve spesifik kriterler sunarak, tedavi stratejilerinin daha etkin belirlenmesine olanak tanımıştır[5]. DNA metilasyon

profilleri gibi daha ileri moleküler analiz yöntemleri entegre edilerek sınıflamanın doğruluğu artırılmıştır [1],[10]. MSS tümör derecelerinin okunabilirliğini artırmak ve diğer sınıflamalarla uyum sağlamak amacıyla, "WHO Grade IV" yerine "CNS WHO Grade 4" formatına geçilmiştir[4]. Yeni moleküler kriterler geliştirilmiştir. TERT promotör mutasyonları glioblastomların tanımlanmasında önem kazanmıştır. CDKN2A/B homozigot delesyonları özellikle IDH mutant astrositomların kötü prognoz göstergesi olarak eklenmiştir[5]. Pediatrik gliomlar, H3 K27-altere ve MYB/MYBL1 ile ilişkili gliomlar gibi gruplara ayrılmıştır [5]. “Anaplastik” terimi artık kullanılmamaktadır; bu, tümör derecelerinin daha net bir şekilde tanımlanmasını sağlamaktadır[7]. Daha önce “diffüz astrositom, IDH wild tip” olarak sınıflandırılan tümörler, artık glioblastom olarak tanımlanmaktadır. Ek moleküler kriterler (ör. EGFR amplifikasyonu, +7/-10 kromozom anomalisi) bu tanıyı desteklemektedir [5].

2016 sınıflaması, moleküler biyolojiyi tanı sürecine dahil ederek önemli bir paradigma değişikliği yaratmışken, 2021 sınıflaması bu temelleri daha da ileriye taşımıştır. Moleküler belirteçlerin daha geniş kapsamda kullanılması, yalnızca tanı doğruluğunu artırmakla kalmamış, aynı zamanda hastaya özgü tedavi yaklaşımlarını mümkün kılmıştır. Ayrıca, bu gelişmeler patologlar arasındaki değişkenliği azaltarak daha standart bir değerlendirme sağlamıştır [5].

Özellikle, 2021 sınıflamasında gliomlar (**Tablo 1**), moleküler özelliklerine göre daha detaylı alt gruplara ayrılmıştır[4]. Bu, tedavi yaklaşımlarının kişiselleştirilmesine ve hasta sonuçlarının iyileştirilmesine katkı sağlamıştır. Ayrıca, yeni tümör tipleri ve alt tipleri tanımlanmış, bu da klinik pratiğe önemli yenilikler getirmiştir[5].

Tablo 1. DSÖ 2021 MSS Tümörleri Sınıflandırmasında Gliomlar [5]

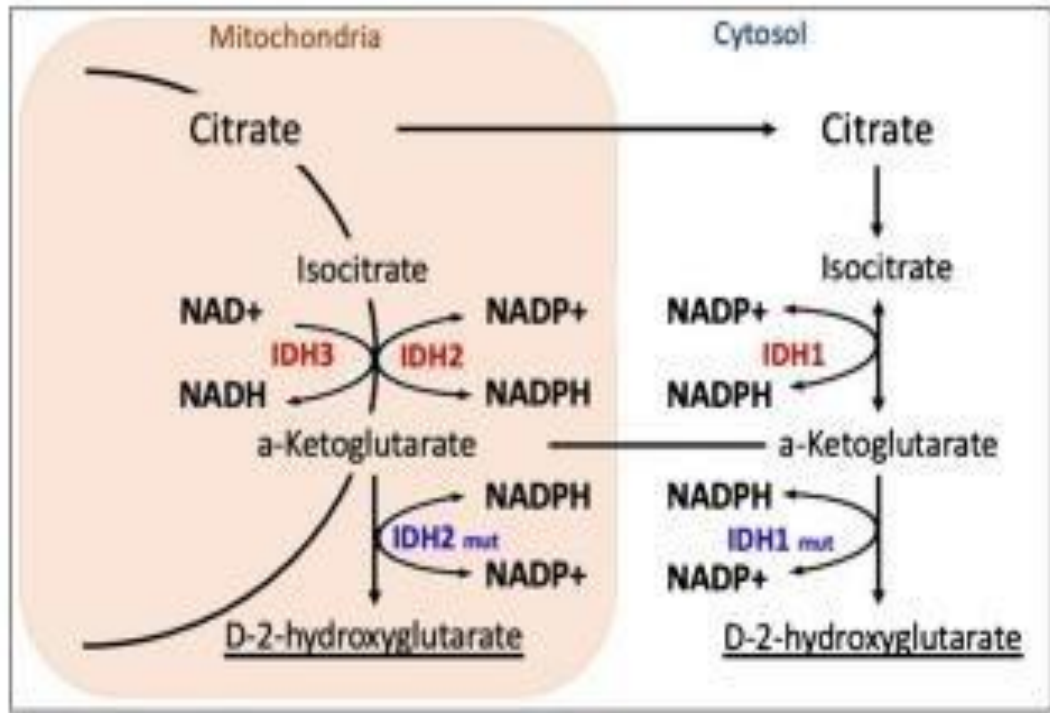
World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System, fifth edition
Gliomas, glioneuronal tumors, and neuronal tumors
Adult-type diffuse gliomas
Astrocytoma, IDH-mutant
Oligodendroglioma, IDH-mutant, and 1p/19q-codeleted
Glioblastoma, IDH-wildtype
Pediatric-type diffuse low-grade gliomas
Diffuse astrocytoma, <i>MYB</i> - or <i>MYBL1</i> -altered
Angiocentric glioma
Polymorphous low-grade neuroepithelial tumor of the young
Diffuse low-grade glioma, MAPK pathway-altered
Pediatric-type diffuse high-grade gliomas
Diffuse midline glioma, H3 K27-altered
Diffuse hemispheric glioma, H3 G34-mutant
Diffuse pediatric-type high-grade glioma, H3-wildtype and IDH-wildtype
Infant-type hemispheric glioma
Circumscribed astrocytic gliomas
Pilocytic astrocytoma
High-grade astrocytoma with piloid features
Pleomorphic xanthoastrocytoma
Subependymal giant cell astrocytoma
Chordoid glioma
Astroblastoma, <i>MN1</i> -altered

2.3 Erişkin Tip Diffüz Glial Tümörler

Erişkin tip diffüz gliomlar, merkezi sinir sistemi tümörlerinin en sık grubunu oluşturmaktadır. Yüksek dereceli gliomlarda 5 yıllık sağkalım oranı %5'in altındadır, ancak düşük dereceli gliomlarda bu oran %80'e kadar ulaşabilir[5]. Gliomların derecesi ve prognozu bakmaksızın oldukça infiltratif ve tedaviye dirençli tümörlerdir[4]. Bu tümörlerin moleküler karakterizasyonunun son zamanlarda daha önemli hale geldiği anlaşılmıştır. Moleküler belirteçlerin prognozu daha iyi tahmin ettiğini ve daha spesifik hastalık gelişimini tahmin etmeye yol gösterdiği anlaşılmıştır[5]. Bunun ötesinde, moleküler sınıflandırmanın histopatolojik sınıflandırmadan daha iyi tedavi seçenekleri ve klinik sonuçlar sağlamasına faydası olacağı düşünülmektedir[7]. DSÖ 2021, MSS tümörlerini tanımlamak için temel moleküler biyobelirteçlerin kullanımını öne alarak, tümör sınıflandırması için morfolojik özelliklere bağımlılığı büyük ölçüde azaltmıştır (Şekil 2) [9].

2021 sınıflamasında tümör derecelendirmesi ve sınıflandırma süreçleri daha net hale getirilmiştir. Moleküler biyobelirteçler, sınıflandırmanın temelini oluştururken, histopatolojik ve moleküler analizler bir arada kullanılarak tümör derecesi belirlenmektedir.

İzositrat dehidrojenaz enzimleri, hücresel metabolizmanın önemli bir parçasıdır ve IDH1 ve IDH2 izoformları sırasıyla sitoplazma ve mitokondride lokalize olur. Bu enzimler, izositratı alfa ketoglutarata (α -KG) dönüştürmek için NADP'yi kofaktör olarak kullanır ve bu süreçte NADPH üretirler. NADPH, antioksidan savunma mekanizmalarının temel bileşeni olan glutatyonun yenilenmesinde ve reaktif oksijen türlerinin detoksifikasyonunda hayati rol oynar (Şekil 1) [5], [11].



Şekil 1. IDH Enzim ailesi ve hücre metabolizmasındaki rolleri ve IDH mutasyonlarının Krebs döngüsü ve D-2-HG birikimi üzerindeki etkisi [11]

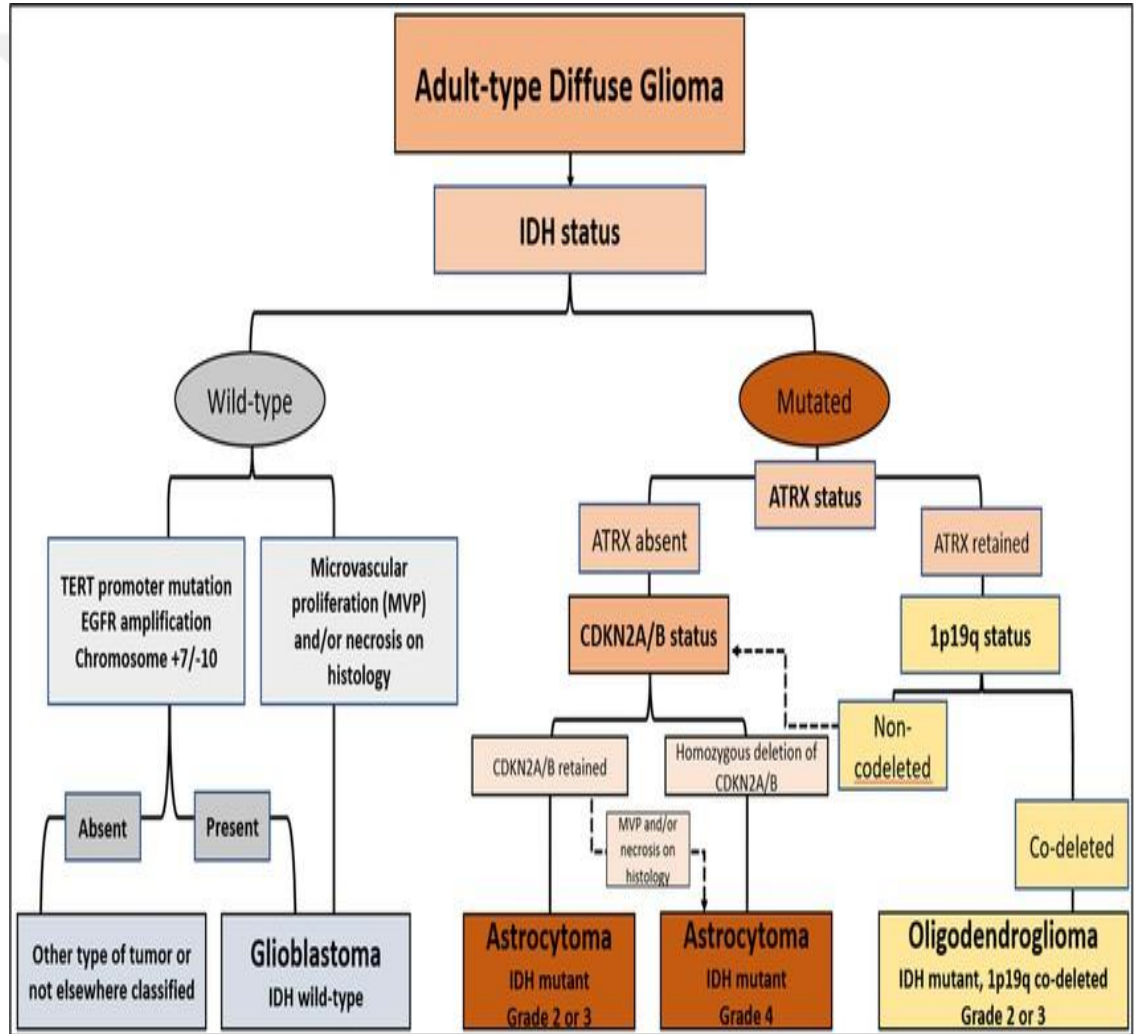
IDH mutasyonları, enzimlerin normal fonksiyonlarını değiştirerek, α-KG yerine D-2-hidroksiglutarat (D-2-HG) adı verilen bir onkometabolitin birikimine neden olur. NADPH'ye bağımlı şekilde D-2-HG üreten bu mutasyonlar, α-KG ile yarışmalı inhibisyona yol açar. Bu inhibisyon, DNA ve histon metilasyonunu düzenleyen dioksijenaz enzimlerini hedef alır ve hücresel epigenetik dengesizliklere neden olur [11].

D-2-HG, CpG adalarında hiper metilasyon paternleri oluşturarak tümör baskılayıcı genlerin susturulmasına yol açar. Örneğin, IDH mutant gliomlar, CpG adası hiper metilasyon fenotipi (G-CIMP) ile karakterizedir. Bu epigenetik değişiklikler, gliomagenezde önemli bir rol oynar ve hücresel farklılaşmayı engelleyerek tümör oluşumuna katkı sağlar[7].

IDH1 R132H mutasyonu, gliomlarla ilişkili tüm IDH mutasyonlarının yaklaşık %90'ını oluşturur ve immünohistokimyasal olarak yüksek hassasiyetle tespit edilebilir[5]. Ancak, 55 yaş altı hastalarda IDH1 R132H mutasyonunun

immünohistokimyasal analizlerle saptanamaması durumunda, IDH1'in diğer mutasyonları ve IDH2 mutasyonlarının moleküler yöntemlerle analiz edilmesi gereklidir [9].

IDH mutant gliomlar genellikle daha iyi prognosis ile ilişkilendirilir. Düşük dereceli IDH mutant gliomlar, yavaş seyirli bir klinik davranış sergilerken, yüksek dereceli IDH mutant gliomlar dahi IDH wild tip gliomlara kıyasla daha uzun progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım sürelerine sahiptir [12].



Şekil 2. Erişkin Tip Diffüz Gliomların Sınıflandırılması [11]

Diffüz gliomların sınıflandırılması, özellikle izositrat dehidrojenaz (IDH1/2) mutasyon durumu ve 1p/19q kodelesyonuna dayalı olarak yapılmakta ve şu üç ana grubu içermektedir: IDH-mutant astrositom; IDH-mutant,1p/19q kodel+ oligodendrogliom; and IDH-wild tip glioblastom[9].

2.3.1 Astrositom IDH Mutant

Astrositomlar, IDH mutasyonu taşıyan ve 1p/19q kodelesyonu olmayan gliomlardır. Bu tümörlerde TP53 mutasyonu ve ATRX kaybı gibi ek genetik değişiklikler yaygındır. Moleküler özellikleri sayesinde, astrositomların düşük ve yüksek dereceli türleri ayırt edilebilmektedir. Düşük dereceli IDH mutant astrositomlar genellikle yavaş bir progresyon gösterir ve 5-10 yıl arasında değişen sağkalım sürelerine sahiptir. Ancak, CDKN2A/B homozigot delesyonu varlığı, astrositomin moleküler olarak derece IV (yüksek dereceli) olarak sınıflandırılmasına yol açar ve bu durum prognozu kötüleştirir[4], [5].

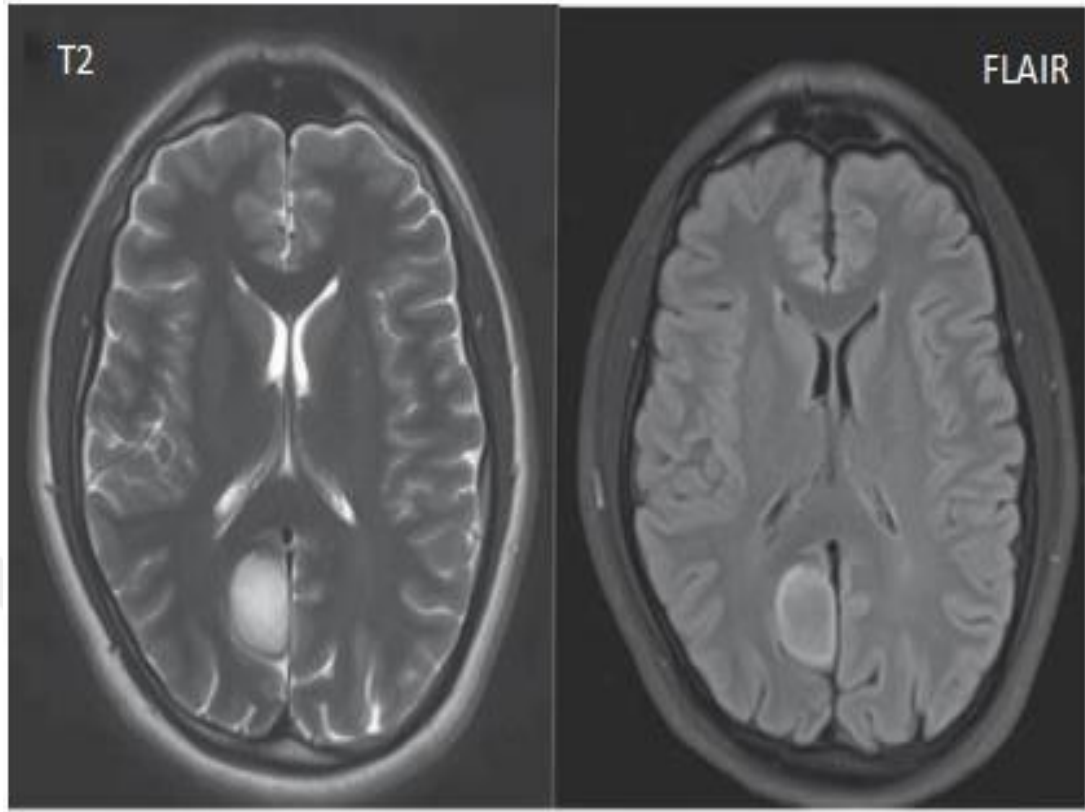
Astrositomların derecelendirilmesi hem moleküler hem de histopatolojik özelliklere dayanır. Düşük dereceli astrositomlarda (derece II) mitotik aktivite sınırlı iken, yüksek dereceli astrositomlarda (derece III ve IV) hücresel yoğunluk artışı, mikrodamar proliferasyonu ve nekroz gibi özellikler gözlemlenir. Moleküler analiz, bu derecelendirmede tamamlayıcı bir rol oynar. Özellikle CDKN2A/B delesyonları, tümörün moleküler bazda derece IV olarak sınıflandırılmasını sağlar ve bu durumda prognoz daha kötüdür[13].

Histopatolojik değerlendirme, hücresel yoğunluk ve mitotik aktiviteye dayanırken, moleküler biyobelirteçlerin analizi tanıyı kesinleştirmede kritik öneme sahiptir. Örneğin, TP53 ve ATRX mutasyonları, astrositomların düşük dereceli alt gruplarında sıklıkla bulunurken, CDKN2A/B delesyonları yüksek dereceli astrositomlarda yaygındır. Klinik yönetimde, cerrahi rezeksiyon ilk seçenektir ve ardından radyoterapi ve temozolomid gibi kemoterapilerle desteklenir [14].

Astrositomların klinik belirtileri arasında baş ağrısı, nöbetler ve fokal

nörolojik semptomlar bulunur. Düşük dereceli astrositomlar genellikle yavaş ilerleyen semptomlarla kendini gösterirken, yüksek dereceli astrositomlarda kitle etkisi daha belirgin olabilir. Görüntüleme bulguları da tanı sürecinde kritik öneme sahiptir. T2 ve FLAIR sekanslarında hiperintens lezyonlar görülürken, düşük dereceli tümörlerde kontrast tutulumu nadir, yüksek dereceli tümörlerde ise heterojen kontrast tutulumu ve nekroz izlenebilir [5], [11].

Özellikle, ‘T2-FLAIR mismatch’ bulgusu, IDH-mutant ve 1p/19q kodelesyonu olmayan astrositomlar için yüksek özgüllüğe sahip bir radyogenomik belirteç olarak kabul edilir. Bu bulgu, T2 ağırlıklı görüntülerde homojen hiperintensite gösteren lezyonların, FLAIR görüntülerinde merkezi hipointensite ve periferik hiperintensite ile karakterize olmasıdır. Yapılan çalışmalarda, T2-FLAIR mismatch bulgusunun (Şekil 3), IDH-mutant ve 1p/19q non-kodel gliomların tanısında %100 özgüllüğe sahip olduğu, ancak duyarlılığının %42 olduğu belirtilmiştir. Bu nedenle, T2-FLAIR mismatch bulgusunun varlığı, özellikle bu moleküler alt tipe sahip astrositomların tanısında önemli bir ipucu sunar. Ancak, bu bulgunun yokluğu, IDH-mutant astrositomların dışlanması için yeterli değildir; çünkü duyarlılığı sınırlıdır. Dolayısıyla, T2-FLAIR mismatch bulgusunun varlığı, IDH-mutant ve 1p/19q non-kodel astrositomların tanısında değerli bir görüntüleme işareti olarak kabul edilirken, yokluğu diğer gliom türlerinin dışlanmasında tek başına belirleyici değildir[15].



Şekil 3. T2-FLAIR Mismatch Bulgusu [15]

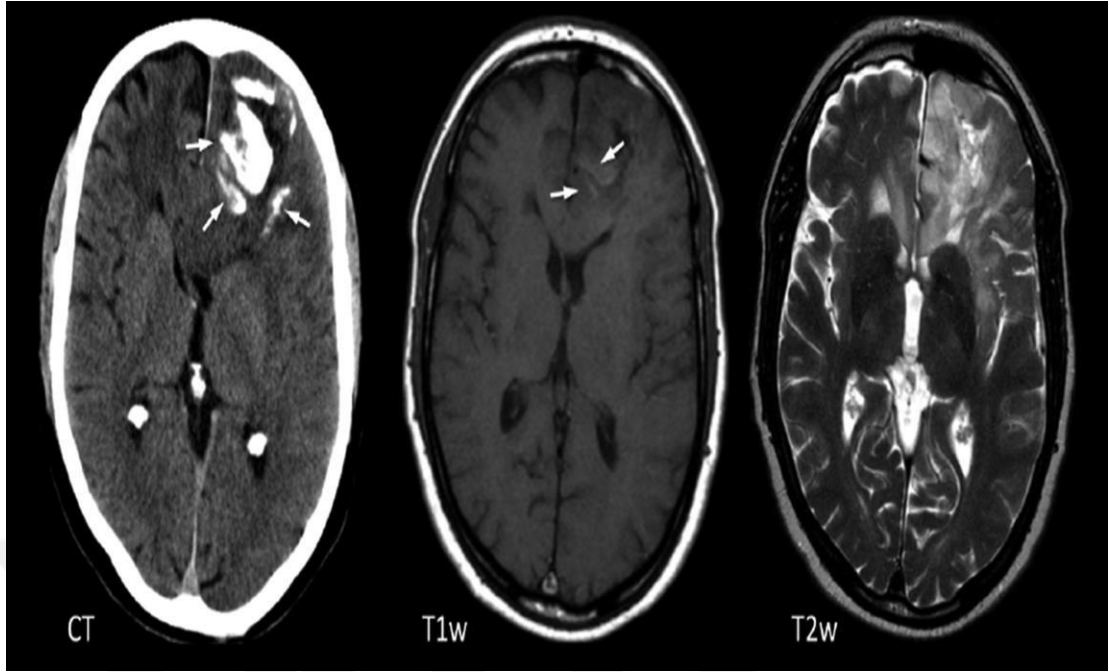
2.3.2 Oligodendrogliom (IDH-mutant ve 1p/19q-kodelesyonlu)

Oligodendrogliomlar, merkezi sinir sisteminin nadir görülen glial tümörlerindendir ve genellikle frontal ve temporal loblarda yerleşirler. Bu tümörler, özellikle genç erişkinlerde ortaya çıkar. Oligodendrogliomlar genellikle yavaş büyüyen tümörlerdir ve bu nedenle semptomlar yıllar içinde kademeli olarak gelişebilir. En yaygın semptom nöbettir; hastaların yaklaşık %50-80'inde ilk belirti olarak nöbetler görülür. Diğer semptomlar arasında baş ağrısı, bilişsel bozukluklar ve fokal nörolojik defisitler bulunur. Tümörün konumu, semptomların türünü ve şiddetini belirlemede önemli bir faktördür[16].

Dünya Sağlık Örgütü'nün 2021 sınıflamasına göre, oligodendrogliom tanısı için IDH mutasyonu ve 1p/19q kodelesyonunun birlikte varlığı gerekmektedir. Bu moleküler belirteçler, tümörün biyolojik davranışını ve tedaviye yanıtını belirlemede kritik öneme sahiptir[17].

Oligodendrogliomların patogeneğinde iki ana moleküler belirteç öne çıkar: IDH1/2 mutasyonları ve 1p/19q kodelesyonu. 1p/19q kodelesyonu, oligodendrogliomların ayırt edici bir genetik göstergesidir. Bu kodelesyon, 1p ve 19q kromozomlarının kaybını ifade eder ve tümör hücrelerinin farklılaşma kapasitesini etkiler[18], [19], [20]. TERT promotör mutasyonları ise hücrelerin telomeraz aktivitesini artırarak tümörün proliferatif potansiyelini güçlendirir. TERT promotör mutasyonu, oligodendrogliomlarda yaygındır ve telomer uzunluğunun korunmasında rol oynar. Bu mutasyon, tümörlerin daha agresif bir fenotip kazanmasına neden olabilir[21]. PIK3CA mutasyonları da oligodendrogliomlarda kötü prognoz ile ilişkilidir ve bu mutasyonlara sahip tümörler daha kısa genel sağkalım sürelerine sahiptir[22].

Görüntüleme yöntemleri, bu tümörlerin tanı ve derecelendirilmesinde önemli bir yer tutar. Oligodendrogliomlar, BT'de tipik olarak hipodens veya izodens kitleler olarak görülür ve yaklaşık %70-90 oranında kalsifikasyon içerirler. Bu kalsifikasyonlar, tümörün tanısında önemli bir ipucu sağlar. Ayrıca, BT'de tümörün kortikal veya subkortikal bölgelerde yerleştiği ve genellikle iyi sınırlı olduğu gözlemlenir. Derece II oligodendrogliomlar, MRG'de genellikle T2 ve FLAIR sekanslarında hiperintens sinyal veren, homojen yapılı ve iyi sınırlı lezyonlar olarak izlenir. Bu tümörlerde kontrast tutulumu genellikle görülmez veya minimal düzeydedir. Ayrıca, hücresel yoğunluğun düşük olması nedeniyle difüzyon kısıtlanması izlenmez ve ADC değerleri yüksektir[23], [24]. Bunun aksine, Derece III oligodendrogliomlar daha heterojen bir yapıya sahiptir. T2 ve FLAIR görüntülerde heterojen sinyaller dikkat çekerken, tümör içinde nekrotik alanlar ve mikro damar proliferasyonuna bağlı düzensizlikler görülebilir[25]. Kontrast tutulumu açısından da belirgin farklar mevcuttur. Derece II oligodendrogliomlarda kontrast tutulumu nadiren görülürken, Derece III tümörlerde heterojen kontrast tutulumu yaygındır. Bu, Derece III tümörlerde kan-beyin bariyerindeki bozulmayı ve artmış vaskülariteyi gösterir. Ayrıca, perfüzyon MRG ile yapılan incelemelerde, Derece III tümörlerde rCBV (bölgesel kan hacmi) değerlerinin belirgin şekilde artmış olduğu gözlenir. Buna karşın, Derece II tümörlerde bu değerler genellikle düşüktür (Şekil 4)[26].



Şekil 4. Oligondendrogliom hastasında aksiyel kontrastsız BT, T1 ağırlıklı (T1A) ve T2 ağırlıklı (T2A) MR görüntüleri [27]

2.3.3 IDH-Wild Tip Glioblastom

Glioblastom (GBM), erişkin tip diffüz gliomların en malign ve en sık görülen formu olup, aynı zamanda merkezi sinir sisteminin en agresif primer tümörleri arasında yer alır. DSÖ 2021 sınıflamasında glioblastom terimi yalnızca IDH-wild tip tümörleri tanımlamak için kullanılmaktadır. IDH-mutant glioblastomlar artık "IDH- mutant astrositom, derece 4" başlığı altında değerlendirilmektedir. Bu ayırım, IDH mutasyonlarının prognostik ve biyolojik önemini vurgularken, IDH-wild tip glioblastomları daha spesifik bir tanımla ele almıştır. DSÖ'nün 2021 sınıflamasına göre IDH-wild tip glioblastom olarak adlandırılan bu tümörler, MSS tümörlerinin yaklaşık %50'sini oluşturur[5]. Yüksek dereceli gliomlar grubuna dahil olan glioblastom, hızlı büyüme, invaziv özellikler ve tedaviye dirençli doğasıyla öne çıkar. Bu nedenle, glioblastom yönetimi multidisipliner bir yaklaşımı gerektirir.

Glioblastomun klinik belirtileri genellikle tümörün büyüklüğüne, konumuna ve yayılma hızına bağlı olarak değişiklik gösterir. Hastalarda sık olarak baş ağrısı, nöbetler, bilişsel bozukluklar, kişilik değişiklikleri ve fokal nörolojik defisitler

görülür. Bu belirtiler hızlı bir şekilde kötüleşebilir ve hastaların yaşam kalitesini ciddi şekilde düşürebilir. Özellikle frontal lobda yerleşen glioblastomlar, bilişsel ve davranışsal değişikliklerle daha sık ilişkilendirilirken, temporal lobdaki tümörler nöbetlerin daha belirgin bir semptom olarak ortaya çıkmasına neden olabilir [5].

DSÖ 2021 sınıflamasına göre, bir tümörün glioblastom olarak tanımlanabilmesi için şu 3 moleküler özelliklerden en az birine sahip olması gereklidir: TERT (*Telomeraz Reverse Transkriptaz*) promotör mutasyonu, EGFR amplifikasyonu, kromozom 7 kazancı ve kromozom 10 kaybı (+7/-10 anöploidi)[5].

TERT promotör mutasyonu, glioblastomlarda en sık görülen moleküler değişikliklerden biridir. Telomeraz aktivitesini artırarak hücresel ölümsüzleşmeye katkı sağlar ve böylece tümör hücrelerinin sınırsız bölünmesine olanak tanır. TERT mutasyonu, genellikle kötü prognozla ilişkilendirilmiş olup, IDH-wild tip glioblastomlarda yaygındır. TERT promotör mutasyonu ayrıca yaşlı hastalarda daha sık görülmekte ve bu hasta grubunda daha agresif bir klinik seyirle ilişkilendirilmektedir[5].

Epidermal büyüme faktörü reseptörü, hücre yüzeyinde bulunan ve hücre proliferasyonu, farklılaşması ve hayatta kalmasında önemli rol oynayan bir reseptördür. Glioblastom biyolojisinde önemli bir rol oynar. EGFR amplifikasyonu, hücresel proliferasyonu, anjiyogenezi ve tümör büyümesini destekler. Glioblastomlarda EGFR amplifikasyonuna ek olarak, EGFRvIII mutasyonu adı verilen bir genetik değişiklik de sıkça gözlenir. EGFRvIII, liganda bağımlı olmayan sürekli aktif bir reseptör izoformu oluşturur. Bu mutasyon, hücre proliferasyonunu artırırken, apoptozis mekanizmalarını baskılar ve tümörün daha agresif bir fenotip kazanmasına neden olur[27]. EGFR hedefli tedaviler (örneğin, EGFR inhibitörleri), glioblastomlarda bu moleküler yolları hedefleyen farmakolojik ajanlar geliştirilmesine olanak sağlamıştır.

DSÖ 2021 sınıflamasında yer alan kromozomal +7/-10 anöploidi, glioblastomların genetik dengesizliklerini yansıtan bir belirteçtir. Bu genetik değişiklik, tümör hücrelerinde kromozom 7'nin kazancı ve kromozom 10'un kaybını içerir. Bu durum, hücresel proliferasyonu artıran MET proto-onkogeninin amplifikasyonuna ve tümör baskılayıcı gen olan PTEN'in kaybına yol açar.

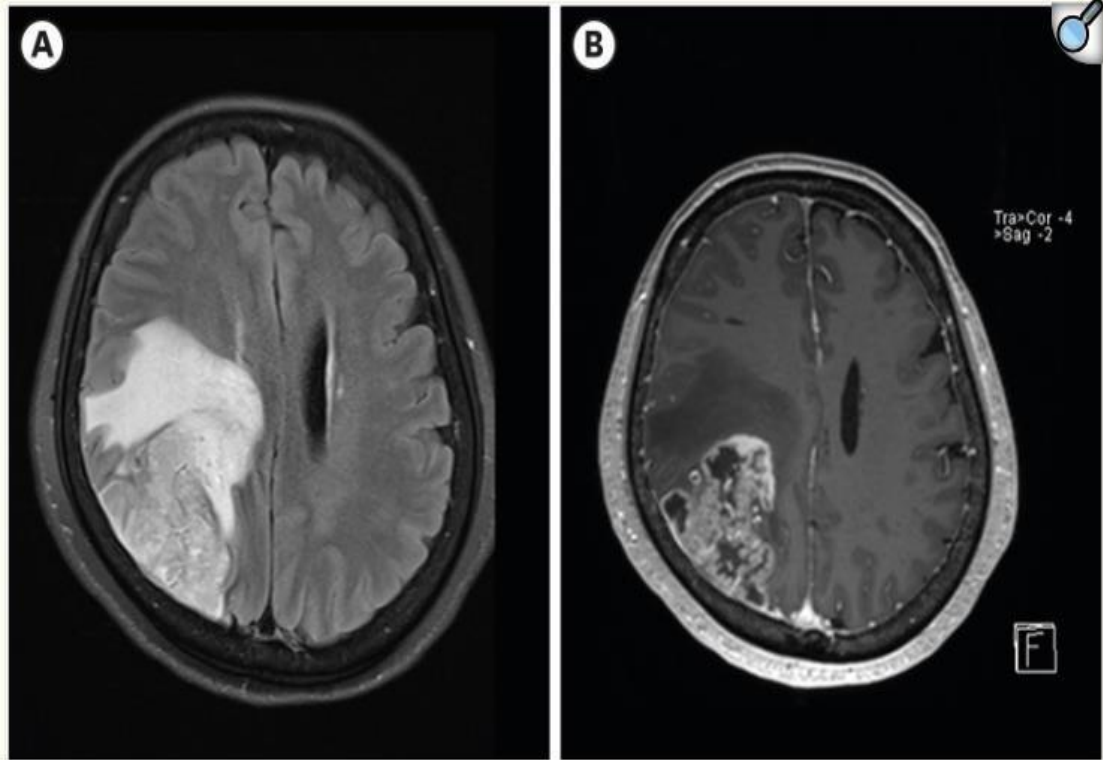
Kromozomal +7/-10 anöploidi, glioblastomların biyolojik agresifliğini ve kötü prognozunu yansıtan önemli bir moleküler kriterdir[28].

Glioblastomların gelişimi, genetik ve epigenetik değişikliklerin bir sonucu olarak karmaşık bir süreçtir. Yukarda tanımlanan 3 mutasyon dışında da bu tümörlerin biyolojik davranışını ve klinik seyrini anlamada kritik öneme sahip başka moleküler belirteçler de bulunmaktadır. Ki-67 proliferasyon indeksi, PTEN mutasyonları ve TP53 mutasyonları gibi genetik değişiklikler en sık rastlanan moleküler özellikler arasındadır[29]. Bunlar dışında, O6-metilguanin-DNA metiltransferaz (MGMT) promotör metilasyonu gibi biyobelirteçler, glioblastomların klinik gidişatı ve tedaviye yanıtında önemli rol oynar[30].

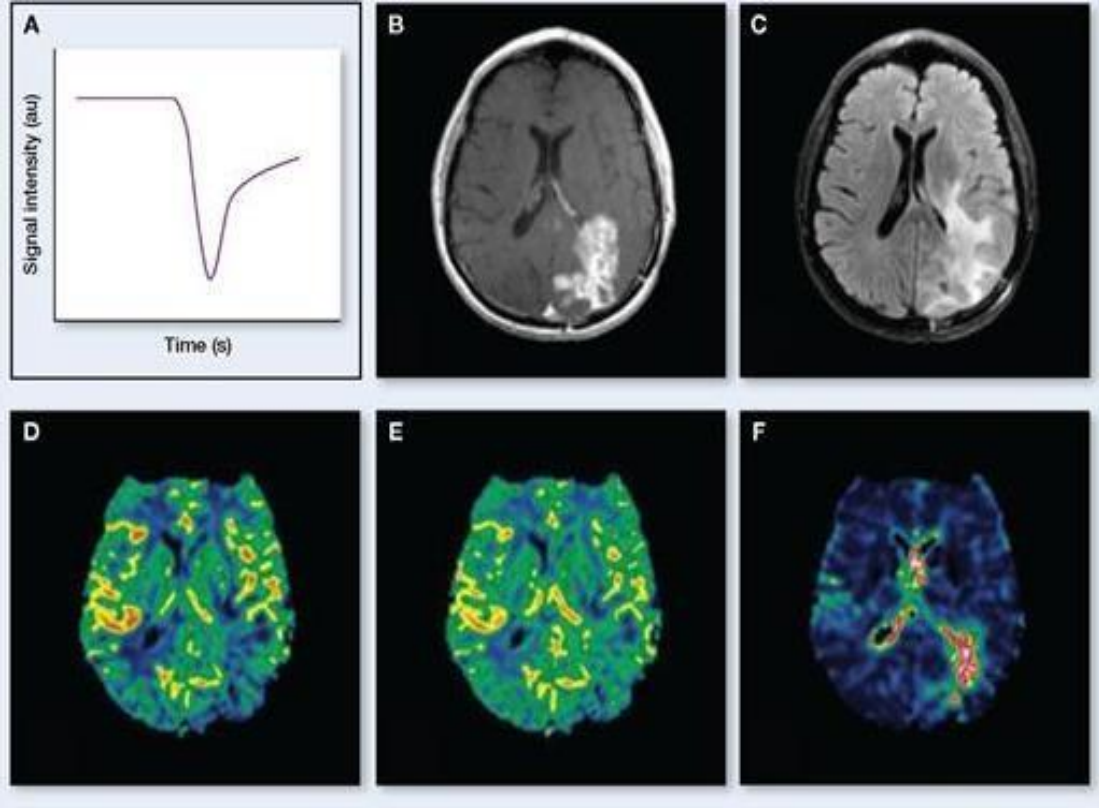
P53, hücre döngüsünün düzenlenmesi ve DNA hasarına yanıt olarak apoptozun indüklenmesinde kilit rol oynayan bir tümör baskılayıcı proteindir. Glioblastomalarda p53 gen mutasyonları yaygındır ve bu mutasyonlar p53 protein fonksiyonunun kaybına yol açar. Sonuç olarak, hücreler DNA hasarına rağmen proliferasyona devam eder ve tümör gelişimi hızlanır. Ki-67, hücre proliferasyonunu gösteren bir nükleer proteindir ve tümörlerin büyüme hızını değerlendirmede kullanılır. Glioblastomalarda yüksek Ki-67 indeksleri, hızlı hücre bölünmesini ve agresif tümör davranışını işaret eder. Bu nedenle, Ki-67 proliferasyon indeksi, glioblastomların histopatolojik değerlendirilmesinde ve tedaviye yanıtın izlenmesinde prognostik bir faktör olarak kullanılır. Yüksek Ki-67 proliferasyon indeksi genellikle kötü prognozla ilişkilendirilmiştir[28]. Sonuç olarak, EGFR, p53 ve Ki-67, glioblastomların biyolojik davranışını ve klinik seyrini anlamada kritik öneme sahip moleküler belirteçlerdir. Bu belirteçlerin analizi, hastalığın tanı, prognoz ve tedavi stratejilerinin belirlenmesinde önemli katkılar sağlar.

Glioblastomların tanı ve izlenmesinde manyetik rezonans görüntüleme (MRG) temel bir rol oynar. Konvansiyonel MRG sekansları, tümörün anatomik detaylarını ve çevre dokularla ilişkisini değerlendirmede kullanılır. T1 ağırlıklı görüntülerde glioblastomlar genellikle hipointens olarak izlenirken, T2 ve FLAIR sekanslarında hiperintens sinyal özellikleri gösterirler (Şekil 5). Bu sekanslar, tümörün boyutunu, ödem varlığını ve peritümöral infiltrasyonu belirlemede kritiktir. Kontrastlı T1 ağırlıklı görüntülerde, glioblastomlar sıklıkla düzensiz, halkasal

kontrast tutulumu sergiler; bu bulgu, tümörün hızlı büyümesi ve nekrotik alanların varlığı ile ilişkilidir. Bu halkasal kontrastlanma paterni, glioblastomların karakteristik özelliklerinden biridir ve tanıda önemli bir ipucu sağlar [31]. İleri MRG teknikleri, glioblastomların biyolojik davranışını daha ayrıntılı değerlendirmede kullanılır. Perfüzyon MRG, tümörün hemodinamik özelliklerini inceleyerek, özellikle dinamik suseptibilite kontrast (DSC) ve arteriyel spin işaretleme (ASL) yöntemleriyle, tümörün vaskülaritesini ve anjiyojenik aktivitesini ortaya koyar. Glioblastomlarda genellikle artmış perfüzyon değerleri saptanır; bu durum, tümörün agresif doğasını ve yüksek vasküler yoğunluğunu yansıtır (Şekil 6) [32].



Şekil 5. Glioblastom, IDH-wild tip (A-FLAIR görüntü, B-Post kontrast T1A görüntü) [31]



Şekil 6. Glioblastomda DSC perfüzyon MR ile artmış vaskülaritenin gösterilmesi[31]

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DWI) ve hesaplanan görünür difüzyon katsayısı (ADC) haritaları, glioblastomların hücresel yoğunluğunu ve mikroyapısal özelliklerini değerlendirir. Yüksek dereceli gliomlar, artmış hücresellik nedeniyle düşük ADC değerleri gösterir; bu bulgu, tümörün malign potansiyelini ve proliferatif aktivitesini yansıtır[32]. MR spektroskopisi (MRS), glioblastomların metabolik profillerini inceleyerek, tümör dokusundaki biyokimyasal değişiklikleri saptar. Glioblastomlarda tipik olarak kolin (Cho) düzeylerinde artış, N-asetil aspartat (NAA) düzeylerinde azalma ve laktat piklerinin varlığı gözlenir; bu metabolik değişiklikler, tümör hücre membran sentezinin ve anaerobik metabolizmanın arttığını gösterir[28]. Bu ileri MRG tekniklerinin kombinasyonu, glioblastomların tanı, evreleme ve tedaviye yanıtının izlenmesinde kapsamlı bir değerlendirme sağlar. Ayrıca, bu yöntemler, glioblastomların moleküler ve genetik özelliklerinin non-invaziv olarak tahmin edilmesinde de yardımcı olabilir; bu da kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkı sunar[33].

2.3.4 DSÖ 2021 Sınıflamasına Göre NOS ve NEC Tanımlamaları

NOS (*Not Otherwise Specified*) terimi, bir tümörün moleküler veya genetik analizi yapılmadığında veya bu analizler yapılsa bile mevcut verilerin tanıyı kesinleştirmek için yeterli olmadığı durumlarda kullanılır. Örneğin, bir glioblastom vakasında IDH mutasyon durumu bilinmiyorsa, bu tümör "Glioblastom, NOS" olarak tanımlanabilir. Bu yaklaşım, sınırlı tanısal veriye sahip merkezlerde tanı konulan hastalar için bir geçici sınıflandırma sunar ve ileri moleküler analizlerin gerekliliğine işaret eder[5]. NOS tanımı, DSÖ 2016 sınıflamasından itibaren uygulanmaya başlanmış ve DSÖ 2021 sınıflamasında da korunmuştur. Ancak, 2021 sınıflaması, moleküler biyobelirteçlerin kullanımını artırdığı için bu tanımlamanın uygulanma sıklığı azalmıştır. Örneğin, IDH mutasyonu veya 1p/19q kodelesyonu gibi belirteçlerin eksik olduğu bir vakada, gliomların doğru alt tipinin belirlenmesi zorlaşabilir ve bu durumda "NOS" etiketi kullanılabilir[29].

NEC (*Not Elsewhere Classified*) terimi, bir tümörün mevcut sınıflama sistemi içinde tam olarak kategorize edilemediği durumlar için kullanılır. Bu genellikle, nadir moleküler özelliklere veya alışılmadık histolojik bulgulara sahip tümörlerde görülür. NEC tanımı, mevcut bilgilerle tanımlanamayan veya yeni tanımlanan tümör alt tiplerini belirtir. Örneğin, bilinen moleküler biyobelirteçler ile eşleşmeyen, ancak yüksek malignite potansiyeli gösteren bir tümör, "Gliom, NEC" olarak tanımlanabilir[27], [28]. NEC tanımlaması, yeni keşfedilen moleküler yolların veya nadir tümör tiplerinin tanınmasında önemli bir köprü görevi görür. Ayrıca, bu tanımlama, tümörlerin doğru tanı ve sınıflandırma için daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyduğunu gösterir.

2.4 Pediatrik Diffüz Düşük Derece Gliomlar (pLGG)

DSÖ 2021 sınıflamasında pLGG'ler, moleküler biyolojiye dayalı yaklaşımlar doğrultusunda histopatolojik ve genetik özelliklerine göre detaylandırılmıştır. Bu

sınıflama, pediatrik gliomların erişkin gliomlarından farklı biyolojik davranışlar sergilediğini ve bu farklılıkların tanı ve tedavi süreçlerini etkilediğini vurgulamaktadır. Bu sınıflandırmada pediatrik diffüz düşük derece gliomlar 4 alt tipe ayrılmıştır[34].

2.4.1 Difüz Astrositom, MYB veya MYBL1 ile İlişkili

MYB ve MYBL1 genlerinde meydana gelen yeniden düzenlemeler, bu tümörlerin karakteristik özelliklerinden biridir. Bu genetik değişiklikler, hücresel proliferasyonu düzenleyerek tümör büyümesini tetikler. Bu tümörler genellikle iyi diferansiye hücrelerden oluşur ve düşük proliferatif bir indeks gösterirler. Yavaş büyüme eğilimi gösterir ve prognozu genellikle iyidir. Cerrahi rezeksiyon çoğu vakada yeterli tedavi sağlayabilir[35].

2.4.2 Difüz Düşük Dereceli Gliom, MAPK Yolak Değişiklikleri ile İlişkili

Diffüz büyüme paterni gösteren bu gliomlar, histolojik olarak düşük malignite potansiyeline sahiptir. MAPK/ERK sinyal yolağında meydana gelen değişiklikler (örneğin, BRAF-V600E mutasyonu veya KIAA1549-BRAF füzyonu), bu tümörlerin biyolojik davranışını belirler[36].

2.4.3 Polimorföz Düşük Dereceli Nöroepitelyal Tümör (PLNTY)

Polimorfik hücre yapısı ile dikkat çeken PLNTY tümörleri, histolojik olarak düşük dereceli bir tümör profili sergiler. Genellikle MAPK yolak aktivasyonu ile ilişkilendirilir. Cerrahi tedavi sonrası genellikle iyi prognoz gösterir ve tedaviye yanıt oranı yüksektir[34].

2.4.4 Anjiyosentrik glioma

Anjiyosentrik glioma, ince ve sitolojik olarak benign özellikler gösteren bipolar hücrelerden oluşan, perivasküler alanlarda (“anjiyosentrik” büyüme) kümelenme eğiliminde olan diffüz bir gliom türüdür. İlk olarak 2007 yılında DSÖ

tümör sınıflamasında ayrı bir tümör tipi olarak tanımlanmıştır. Genellikle çocuklar ve genç erişkinlerde ortaya çıkar. Ortalama tanı yaşı 13'tür. Klinik olarak, uzun süreli ve tedaviye dirençli nöbetlerle kendini gösterir. Son dönem çalışmalarda, anjiosentrik gliomlarda MYB:QKI füzyonunun tipik bir moleküler değişiklik olduğu gösterilmiştir. Anjiosentrik gliomlar genellikle cerrahi rezeksiyon ile tamamen tedavi edilebilir. Bu nedenle, anjiosentrik gliomun prognozu genel olarak oldukça iyidir[5], [34].

2.5 Pediatrik Diffüz Yüksek Dereceli Gliomlar

Pediatrik diffüz yüksek dereceli gliomlar, DSÖ 2021 sınıflamasında ilk defa tanımlanmıştır. İnfantil hemisferik glioma dışındaki bu kategori altındaki tümörlerin tamamı, DSÖ derece 4 olarak sınıflandırılmaktadır. İnfantil hemisferik glioma için henüz kesin bir DSÖ derecesi tanımlanmamıştır. Bu kategoride yer alan tümörlerden difüz orta hat gliomu, H3 K27-alterasyonlu, yeniden adlandırılmıştır. Bunun dışındaki tümörler, DSÖ'nün 2021 sınıflamasında ilk kez tanımlanmış ve pediatrik gliomların moleküler ve klinik özellikleriyle ilgili önemli bir ilerleme sağlamıştır. Bu değişiklikler, tanı süreçlerini standartlaştırmada ve moleküler biyolojiye dayalı yaklaşımların klinik pratiğe entegrasyonunda önemli bir adımı temsil etmektedir[34].

2.5.1 Diffüz hemisferik gliom, H3 G34-mutant

H3 G34 mutasyonu taşıyan tümörlerdir ve genellikle serebral hemisferlerde görülür. DSÖ'nün 2021 yılında yaptığı MSS tümörleri sınıflandırılmasında ilk defa tanımlanan tümör tipidir. H3 G34 mutasyonu, hücresel proliferasyonu ve metastatik potansiyeli artırır. Genellikle daha genç yaş grubunda ortaya çıkar ve kötü prognoz gösterir[34].

2.5.2 Diffüz orta hat gliomu, H3 K27-Alterasyonlu

Difüz orta hat gliomları özellikle çocukluk çağında görülen ve merkezi sinir sisteminin orta hat yapılarında, özellikle beyin sapı, talamus ve omurilikte yerleşen agresif tümörlerdir. Bu tümörler, histon H3 geninde meydana gelen K27M

mutasyonu ile karakterizedir ve bu genetik değişiklik, tümörün biyolojik davranışını ve tedaviye yanıtını önemli ölçüde etkiler. DSÖ'nün 2021 yılında yayımlanan beşinci baskısında, bu tümörler "Difüz Orta Hat Gliomu, H3 K27-alterasyonlu" olarak yeniden adlandırılmıştır. Bu güncelleme, tümörlerin moleküler özelliklerine daha fazla vurgu yaparak, tanı ve tedavi süreçlerinde daha spesifik yaklaşımların benimsenmesini sağlamayı amaçlamaktadır[34]. Klinik olarak, bu tümörler genellikle hızlı progresyon gösterir ve prognozları kötüdür[37].

2.5.3 Diffüz pediatrik tip yüksek dereceli gliom, H3-wild tip ve IDH-wild tip

Difüz pediatrik tip yüksek dereceli gliom, H3-wild tip ve IDH-wild tip, DSÖ 2021 sınıflamasına yeni eklenen bir tümör tipidir. Çocuklarda veya genç erişkinlerde görülebilen, IDH1/2 ya da H3 gen mutasyonlarını içermeyen ve mitotik aktivite gösteren bir diffüz glial tümördür. Bu tümör son derece agresif bir seyir izler ve DSÖ sınıflamasında derece 4 olarak kabul edilir. Tedavi sonrası radyasyona bağlı gliomlar da sıklıkla bu moleküler özelliklere sahip olup, bu grup içerisinde değerlendirilir[5], [36].

2.5.4 İnfant tip hemisferik glioma

İnfant tip hemisferik gliom, DSÖ 2021 sınıflamasında yeni tanımlanan, genellikle bebeklik döneminde görülen nadir bir gliom türüdür. Bu tümörler, genellikle supratentoryal bölgede, özellikle serebral hemisferlerde lokalize olur ve bebeklerin hızlı kafa büyümesi veya fokal nörolojik semptomlarla prezente olabilir[5]. Genellikle NTRK1/2/3 veya ALK gen füzyonları gibi spesifik genetik değişiklikler içerir. Bu moleküler belirteçler, tümörün tanı ve tedavisinde kritik bir rol oynar. NTRK füzyon pozitif gliomlar, hedefe yönelik tedavi seçenekleri ile ilişkilendirilmiş ve bu tedavilerle olumlu yanıtlar alınmıştır[37]. Radyolojik olarak, infant tip hemisferik gliomlar, heterojen kontrast tutulumu ve belirgin kitle etkisi ile karakterizedir. Ancak, bu gliomların mikst solid ve kistik bileşenlere sahip olabileceği bildirilmiştir. Difüzyon ağırlıklı MRG ve spektroskopik gibi ileri görüntüleme yöntemleri, tümör biyolojisinin anlaşılmasına katkıda bulunur[34].

2.6 RADYOMİKS

Radyomiks, tıbbi görüntüleme verilerinden yüksek boyutlu özelliklerin otomatik olarak çıkarılması ve bu verilerin hastalık tanısı, prognozu ve tedavi yönetiminde kullanılmasını sağlayan bir disiplindir. Geleneksel radyolojik değerlendirme, görüntülerin görsel olarak yorumlanmasına dayanırken, radyomiks bu süreci çok daha ileri bir noktaya taşır. Görüntülerde insan gözünün algılayamadığı detayların matematiksel ve istatistiksel yöntemlerle analiz edilmesi, hastalıkların daha iyi anlaşılmasını ve yönetilmesini mümkün kılar. Radyomiks, özellikle onkolojik araştırmalarda, kanserlerin moleküler düzeydeki farklılıklarını anlamada ve tümör biyolojisini daha derinlemesine değerlendirmede önemli bir araç haline gelmiştir. Bunun en büyük etkisi ise DSÖ 2021 sınıflamasında moleküler biyobelirteçlerin öneminin artmasıyla olmuştur[38], [39]. Günümüzde tıbbi görüntüleme, sadece anatomik yapıların değerlendirilmesiyle sınırlı değildir. Fonksiyonel görüntüleme yöntemlerinin yaygınlaşması ve yapay zekâ destekli analizlerin geliştirilmesi, radyomiksin klinik uygulamalarda kullanımını hızlandırmıştır. Örneğin, manyetik rezonans görüntüleme, bilgisayarlı tomografi (BT) ve pozitron emisyon tomografi (PET) gibi yöntemler, radyomiks analizlerinin temel veri kaynaklarını oluşturur. Bu yöntemlerle elde edilen yüksek boyutlu veriler, tümörlerin moleküler özelliklerini, heterojenitesini ve biyolojik davranışını incelemek için kullanılabilir[40], [41], [42].

2.6.1 Radyomiksin Klinik Faydaları

2.6.1.1 Tanı ve Kategorizasyon

Radyomiks, tıbbi görüntülemeden elde edilen verileri kullanarak, tümörlerin moleküler alt tiplerinin ve biyolojik özelliklerinin belirlenmesine olanak tanır. Örneğin, bir glioblastomun IDH mutasyonu taşıyıp taşımadığı radyomik özelliklerle tahmin edilebilir. Bu, invaziv olmayan bir yöntemle tanı süreçlerini destekler[43].

2.6.1.2 Prognostik Değerlendirme

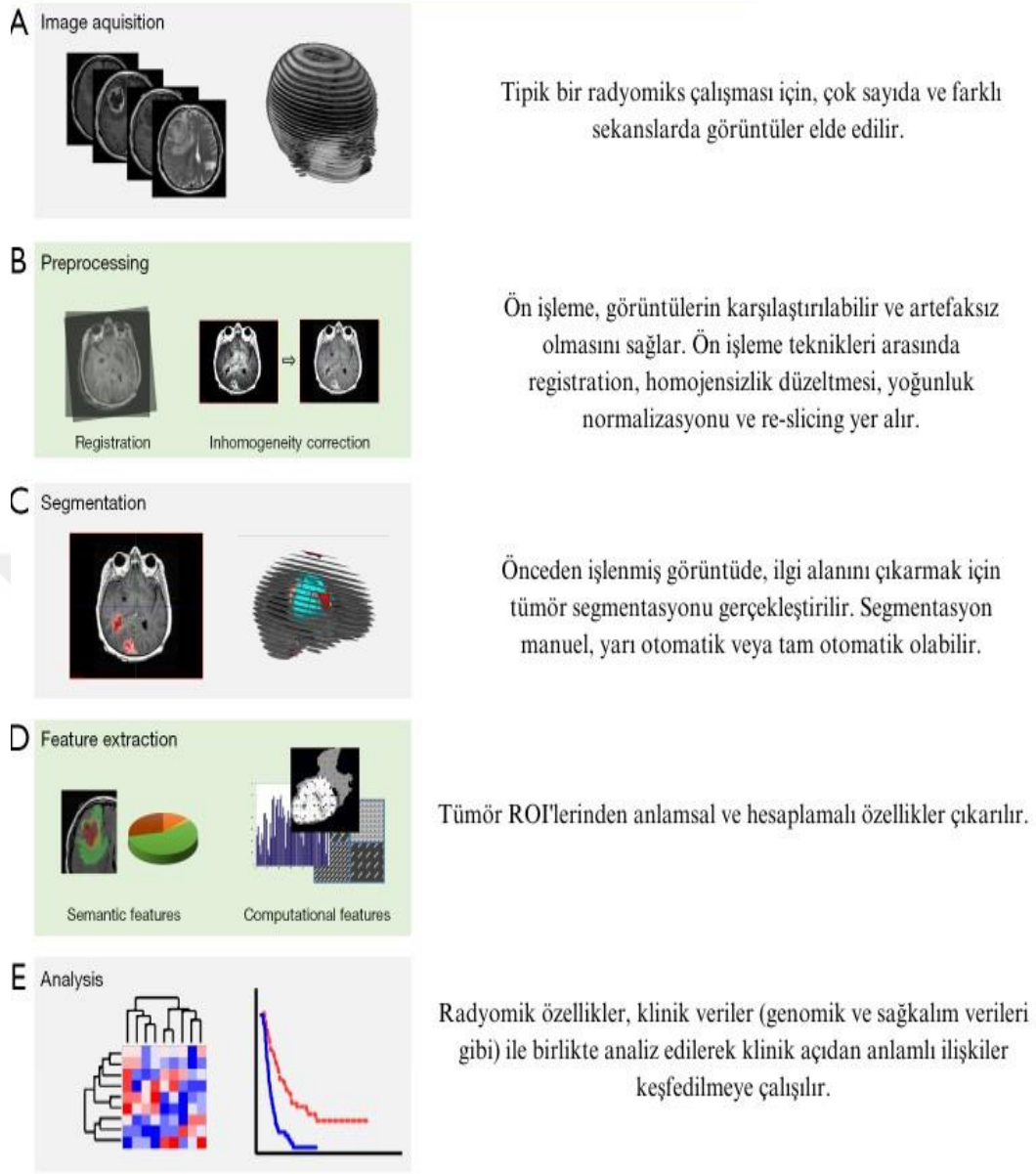
Radyomik özellikler, hastalığın klinik seyrini ve olası prognozunu öngörmede önemli bir rol oynar. Özellikle gliomlarda, tümör heterojenitesinin değerlendirilmesi radyomiks ile daha hassas bir şekilde yapılabilir. Çalışmalar, radyomik özelliklerin, sağkalım süresinin öngörülmesinde ve moleküler biyobelirteçlerle ilişkili olabileceğini göstermiştir[44]

2.6.1.3 Tedaviye Yanıtın Takibi

Tedavi sürecinde tümörlerde meydana gelen değişiklikler, radyomiks aracılığıyla objektif bir şekilde izlenebilir. Örneğin, radyomik analiz, kemoterapi veya radyoterapiye verilen yanıtı değerlendirmek için kullanılabilir ve böylece tedavi stratejilerinin optimize edilmesine yardımcı olur[44], [45], [46].

2.6.2 Radyomiks İş Akışı

Radyomiks analizi, dört temel aşamadan oluşan bir süreçtir: görüntülerin elde edilmesi, ilgi alanı (ROI) segmentasyonunun gerçekleştirilmesi, özelliklerin çıkarılması ve en anlamlı özelliklerin seçilmesidir (Şekil 7)[47].



Şekil 7. Radyomiks İş Akışına Genel Bakış [49]

2.6.2.1 Görüntünün eldesi

Radyomiks analizinin ilk adımı, doğru ve kaliteli görüntü elde edilmesidir. Radyomiks; görüntüleme yöntemlerinden MR, BT, USG (Ultrasonografi), PET-BT gibi birçoğunda kullanılabilir. Bu aşama, radyomiks özelliklerin çıkarılacağı verilerin temelini oluşturur ve analiz sonuçlarının doğruluğunu doğrudan etkiler. Bu nedenle, görüntüleme parametrelerinin standardize edilmesi, özelliklerin tekrarlanabilirliği ve karşılaştırılabilirliği için kritiktir[48]. Bu nedenle bir sonraki basamakta anlatacağımız ön işleme yöntemleri iyi bir radyomiks analizi için gereklidir.

2.6.2.2 Ön İşleme Aşaması

Radyomiks analizinde, ön işleme aşaması elde edilen görüntülerin analiz için uygun hale getirilmesini ve çıkarılan özelliklerin doğruluğunu artırmayı hedefler. Bu aşama, görüntüleme sürecinden kaynaklanan varyasyonları azaltarak, özelliklerin tekrarlanabilirliğini ve klinik uygulamalarda güvenilirliğini sağlar[48]. Tıbbi görüntülerin boyut ve oryantasyon farkları, radyomiks analizlerde uyumsuzluğa yol açabilir. Geometrik standardizasyon, bu sorunları ortadan kaldırmayı hedefler. Bunun için genellikle görüntü yeniden örnekleme (*Resampling*) dediğimiz, tüm görüntülerin aynı vokselle boyutuna ve çözünürlüğe getirilmesini sağlayan yöntem kullanılır[44]. Buna ek olarak her hastada elde edilen görüntüler aynı cihaz olmasına rağmen manyetik alan inhomojenitesi bağlı olarak sinyal farklılıkları oluşmasına neden olmaktadır ve bunların da giderilmesi gerekmektedir. Gidermek için gri seviye değerlerinin normalleştirilmesi kullanılır[49].

2.6.2.3 Segmentasyon Aşaması

Radyomiks analizinde segmentasyon, ilgi alanının (ROI) tıbbi görüntülerden ayrıştırılarak analiz edilecek alanın belirlenmesi sürecidir. Bu aşama, çıkarılan özelliklerin doğruluğu ve tekrarlanabilirliği açısından kritik öneme sahiptir. Segmentasyon, tümörün hacmi, yapısı ve heterojenliği gibi detayların incelenmesini sağlar ve radyomiks iş akışında temel bir adımdır. Radyomiks analizde kullanılan segmentasyon yöntemleri üç farklı şekilde yapılabilir: manuel segmentasyon, yarı otomatik segmentasyon ve otomatik segmentasyon. Manuel segmentasyon, radyologlar veya uzmanlar tarafından hedef bölgenin elle seçilmesiyle gerçekleştirilir. Avantajı, uzman görüşüne dayalı olduğu için yüksek doğruluk sunabilir. Dezavantajı ise zaman alıcıdır, kullanıcılar arasında değişkenlik gösterebilir ve büyük veri setlerinde uygulanabilirliği sınırlıdır. Yarı otomatik segmentasyon, kullanıcı girdisini yazılım algoritmalarıyla birleştirir. Bu yöntem, manuel segmentasyonun doğruluğunu korurken işlem süresini kısaltmayı hedefler. Avantajı, kullanıcı girdisine dayalı olarak hızlı sonuçlar sağlar. Dezavantajı ise sonuçlar, algoritmanın hassasiyetine ve kullanıcı deneyimine bağlı olarak değişebilir.

Otomatik segmentasyon, yapay zekâ ve derin öğrenme algoritmalarını kullanarak hedef bölgenin tamamen otomatik olarak ayrıştırılmasını sağlar. Avantajı büyük veri setlerinde kolayca uygulanabilir ve zamandan kazanç sağlar. Dezavantajı ise algoritmaların doğruluğu, eğitim veri setlerine bağlıdır ve kompleks vakalar için hatalı sonuçlara neden olabilir[48], [50], [51].

2.6.3 Özellik Çıkarım Aşaması

Radyomiks analizinde, tıbbi görüntülerden elde edilen nicel özellikler tümör fenotiplerini karakterize etmek ve klinik sonuçları öngörmek için temel oluşturur. Bu özellikler morfolojik, histogram, dokusal, model tabanlı, dönüşüm tabanlı, şekil tabanlı özellikler olarak sınıflandırılabilir[50].

2.6.3.1 Morfolojik özellikler

Morfolojik özellikleri, tümörün geometrik özelliklerini tanımlayan metriklerdir. Bunlar arasında hacim, yüzey alanı, küresellik ve kompaktlık gibi parametreler yer alır[52].

2.6.3.2 Histogram özellikler

Histogram özellikleri, genellikle gri seviye değerlerinin genel dağılımını tanımlamak için kullanılır ve ortalama, maksimum, minimum, varyans gibi temel metrikleri içerir. Ayrıca, histogram analizi kapsamında çarpıklık, basıklık, entropi ve homojenlik gibi daha ileri düzey özellikler de değerlendirilir[52], [53].

2.6.3.4 Tekstürel özellikler

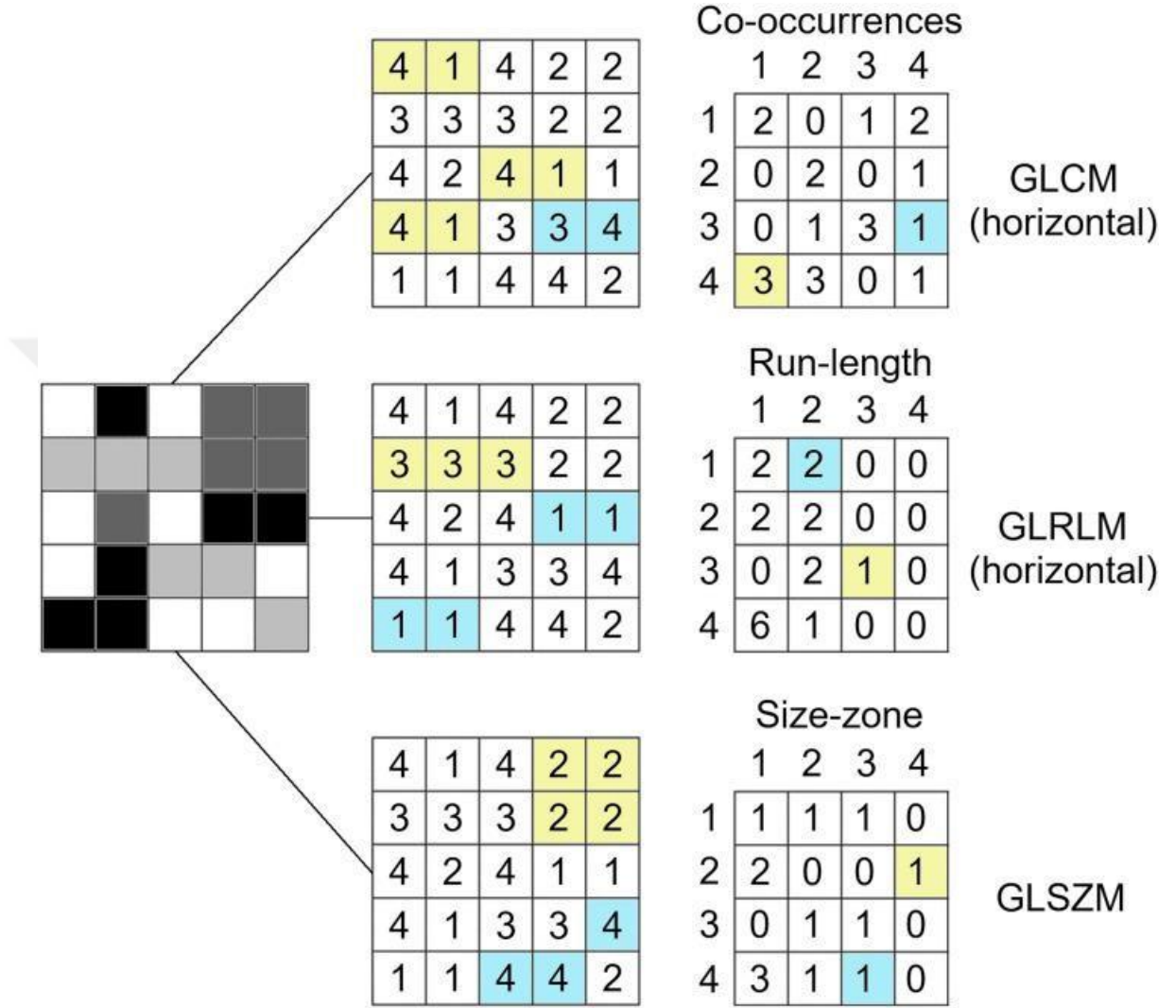
Tekstürel analiz, istatistiksel ve yapısal tekniklere dayalı olarak gri seviyelerin dağılımını değerlendirir (Şekil 8).

- **Mutlak Gradyan (*Absolute Gradient*):** Tekstürel özellikler arasında en basit olan mutlak gradyan, gri seviye yoğunluklarının dalgalanma derecesini ifade eder. Bu, gradyanın ortalaması, varyansı, çarpıklığı ve basıklığı gibi metrikleri içerir.
- **Gray-level co-occurrence matrix (GLCM):** İkinci dereceden gri seviye histogramı olarak bilinen GLCM, entropi, tekdüzelik ve kontrast gibi özellikleri içerir. Bu metrikler, belirli bir mesafede ve yönde tanımlı gri seviye yoğunluklarına sahip voksellerin çiftlerinin ilişkilerini yansıtır.
- **Gray-level size zone matrix (GLSZM):** Bir görüntüdeki gri seviye bölgelerini ölçer. Bir gri seviye bölgesi, aynı gri seviye yoğunluğunu paylaşan bağlı voksellerin sayısı olarak tanımlanır. İki boyutlu (8 komşu piksel) veya üç boyutlu (26 komşu vokseller) olarak hesaplanır.
- **Gray-level run-length matrix (GLRLM):** Aynı gri seviyeye sahip ardışık piksellerin mekansal dağılımını değerlendirir.
- **Gray-level distance zone matrix (GLDZM):** Tekstürel ve morfolojik özelliklerin bir karışımıdır.
- **Neighborhood gray-tone difference matrix (NGTDM):** Bir piksel veya vokselin ortalama gri seviyesi ile çevresindeki komşu piksellerin veya voksellerin ortalama gri seviyesi arasındaki farkların toplamını ifade eder.
- **Neighborhood gray-level dependence matrix (NGLDM):** NGLDM, belirli bir piksel veya vokseller ile komşularının gri seviye ilişkisine dayanır [52], [53].

2.6.3.5 Şekil tabanlı özellikler

Şekil tabanlı özellikler, ilgi alanlarının geometrik özelliklerini değerlendirir.

Bu özellikler, iki ve üç boyutlu çaplar, eksenler ve bunların oranları ile kompaktlık, küresellik ve yoğunluk gibi metrikleri içerir. Bu metrikler, tümörün fiziksel yapısını detaylı bir şekilde analiz etmek için kullanılır[53].



Şekil 8. Radyomik Tekstürel Özelliklerin Hesaplanması

2.8 SENTETİK AZINLIK AŞIRI ÖRNEKLEME TEKNİĞİ (SMOTE)

Makine öğrenmesi ve veri analitiğinde, dengesiz veri kümeleri, model performansını olumsuz etkileyen önemli bir sorundur. SMOTE (Sentetik azınlık aşırı örnekleme tekniği), özellikle azınlık sınıflarının sayısal dengesizliklerini gidermek için kullanılan bir yeniden örnekleme yöntemidir. Bu teknik, azınlık sınıfına ait örneklerin yeni, sentetik veri noktalarını oluşturarak veri kümesindeki sınıflar arasındaki dengesizliği azaltır. SMOTE, azınlık sınıfındaki her veri noktasını ele alır ve en yakın komşuları ile arasındaki özellik uzayında interpolasyon yaparak yeni veri noktaları oluşturur. Böylece, azınlık sınıfının temsiliyeti artırılırken, veri kümesinin çeşitliliği de korunmuş olur. Bu yöntem, özellikle sınıflandırma algoritmalarının azınlık sınıfını daha iyi öğrenmesini ve dolayısıyla genel model başarımını artırmasını sağlar[54].

2.7 MAKİNE ÖĞRENMESİ

Makine öğrenmesi (ML), bilgisayar sistemlerinin veriden öğrenmesini ve açıkça programlanmadan kararlar almasını sağlayan bir yapay zekâ dalıdır. Makine öğrenmesi, tıp alanında kanser teşhisini öngörme gibi görevlerde yüksek doğrulukla kullanılmaktadır. [55], [56]. Makine öğrenmesi 3 alt kategoride incelenebilir. Bunlar:

- 1- Denetimli Öğrenme
- 2- Denetimsiz Öğrenme
- 3- Pekiştirmeli Öğrenme

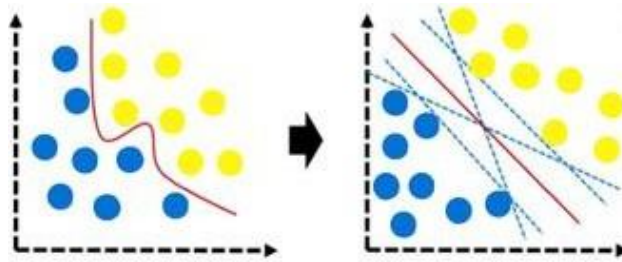
2.7.1 Denetimli öğrenme

Denetimli öğrenme, algoritmaların etiketli veri setleri üzerinde eğitildiği bir makine öğrenmesi türüdür. Bu türde, algoritmalar girdiler ve doğru çıktılar arasındaki ilişkiyi öğrenir. Sınıflandırma ve regresyon gibi görevlerde yaygın olarak

kullanılır. Örneğin; lojistik regresyon, karar ağaçları, naif bayes (*naive bayes*), k-en yakın komşu (KNN), rastgele orman (*random forest*) ve destek vektör makineleri (SVM), nöral ağ (*neural network*), karar ağaçları (*decision trees*) gibi algoritmalar bu kategoride yer alır[57].

Lojistik regresyon, istatistik ve makine öğrenmesi alanlarında yaygın olarak kullanılan bir sınıflandırma algoritmasıdır. Adında "regresyon" geçmesine rağmen, temel amacı sürekli bir değer tahmin etmek yerine, ikili veya çoklu kategorik sonuçları sınıflandırmaktır (Şekil 10). Lojistik regresyon, bağımsız değişkenlerin doğrusal kombinasyonunu kullanarak bir olasılık tahmini yapar. Bu tahmine göre verileri farklı gruplara ayırır[58].

SVM'nin temel amacı, veriyi daha yüksek boyutlu bir uzaya taşıyarak sınıflar arasındaki ayrımı gerçekleştirebilecek en uygun hiper düzlemi belirlemektir. Bu hiper düzlem, iki farklı sınıfa ait veriler arasındaki mesafeyi maksimize edecek şekilde tanımlanır (Şekil 9). Hiper düzlemin belirlenmesinde kritik rol oynayan destek vektörleri, bu düzleme en yakın konumda bulunan veri noktalarını ifade eder. Destek vektörleri, sınıf sınırlarının oluşturulmasında doğrudan etkili olup, modelin öğrenme sürecini yönlendiren temel unsurlardır. Bu yöntem sayesinde sınıflar arasında net bir ayrım sağlanırken, mesafenin maksimize edilmesi modelin genelleme performansını artırır[59].

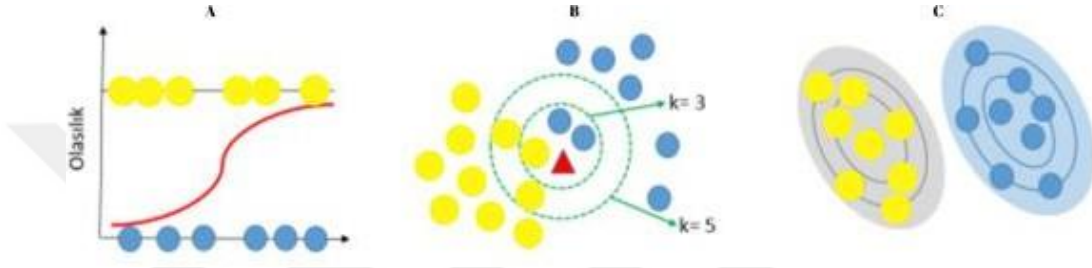


Şekil 9. SVM'nin basit çizimi. Sarı ve maviler farklı grupları temsil etmektedir. Bir hiper düzlem oluşturularak iki gruba ayırır[59].

KNN algoritmasının temel çalışma prensibi, yeni bir veri noktasının sınıfını veya değerini belirlerken, komşu olarak adlandırılan en yakın k veri noktalarının özelliklerini dikkate almasıdır (Şekil 10). Algoritma, mesafe ölçütlerini kullanarak veri noktaları arasındaki benzerlikleri değerlendirir ve en yakın k komşuya göre

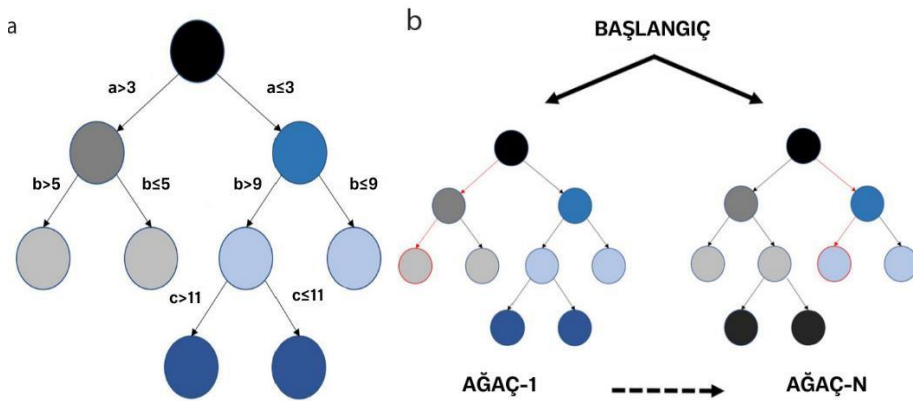
sınıflandırma veya tahmin yapar[60].

Naive Bayes, olasılık teorisi ve *Bayes* teoremi temelinde çalışan basit ama etkili bir makine öğrenmesi algoritmasıdır. Saf (*naive*) olarak adlandırılmasının nedeni algoritmanın özellikler arasında bağımsızlık varsayımına dayanmasıdır. Kısaca verileri olasılık ilkeleri üzerinden gruplara ayırıp, sınıflandırmaya yarayan bir algoritmadır (Şekil 10) [61].



Şekil 10. A. Lojistik Regresyon, B. K-en yakın komşu (KNN), C. *Naive Bayes* için basit çizim. Sarı ve mavi renkler farklı grupları ifade etmektedir. Lojistik regresyonda gruplar belli bir olasılığı altında ve üstünde olmasına göre ikiye ayrılır. KNN’de ise bizim belirlediğimiz k değerine göre en yakın komşuları değerlendirir ve ona göre bir sınıflama yapar. *Naive bayes* ise bir olayın olasılığını mevcut gözlemlere dayalı olarak güncelleyerek bir sınıflandırma yapar[59].

Karar ağaçları, veriyi eğer-öyleyse kurallarına dayalı olarak dallara ayırarak sınıflandırma veya tahmin yapar. *Random Forest*, veriyi analiz etmek için birden fazla karar ağacı oluşturur ve bu ağaçların çıktılarını birleştirerek nihai tahmini yapar (Şekil 11) [61].



Şekil 11. a. Karar ağaçları, b. *Random forest*[59]

Yapay sinir ağıları (*neural networks*), katmanlı bir yapıya sahiptir ve bu katmanlar birbirine bağlı yapay nöronlardan oluşur. Girdi katmanı verinin modele ilk aktarıldığı katmandır. Her bir düğüm bir özelliği temsil eder. Gizli katmanlarda ise aktivasyon fonksiyonları kullanılarak doğrusal olmayan dönüşümler yapılır. Çıktı katmanı modelin son tahminini veren katmandır[62].

2.7.2 Denetimsiz Öğrenme

Denetimsiz öğrenme, etiketlenmemiş veri setleri üzerinde çalışır ve verilerdeki gizli yapıları keşfetmeyi amaçlar [56].

2.7.3 Pekiştirmeli Öğrenme

Pekiştirmeli öğrenme, bir ajan veya sistemin çevresiyle etkileşime girerek ödül veya ceza mekanizmaları aracılığıyla öğrenmesini sağlar. Bu tür, özellikle oyunlar ve robotik gibi alanlarda kullanılır[57].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Tipi:

Çalışma retrospektif olarak gerçekleştirilmiştir. Araştırma tipi kesitsel araştırmadır.

3.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı:

Çalışma; Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda, Ocak 2023- Kasım 2024 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir.

3.3. Hastaların Seçimi, Dahil Edilme ve Dışlama Kriterleri:

Çalışmamızda 2015-2022 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı'nda opere olmuş, operasyon öncesi MR görüntülemesi olan ve patolojik tanısı glial tümör olan hastalar retrospektif olarak taranmıştır. Çalışmaya dâhil edilme ve çalışmadan dışlama kriterleri aşağıda belirtilmiştir.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- 18 yaşından büyük olmak
- Hastanemizde çekilen preoperatif MR görüntülerinin olması
- Histopatolojik olarak glial tümör tanısı olan hastalar

Çalışmadan dışlanma kriterleri:

- Preoperatif MR görüntülerinden T1A post kontrast veya T2A serilerinden en az birinin eksik olması
- Beyin tümörü için biyopsi veya ameliyat geçmişi
- MR görüntülerinde belirgin artefakt olan hastalar

365 hastanın 233'ünün preoperatif MR incelemesinin olmaması veya dış merkez olması, 12 hastanın 2015 yılı öncesinde beyin tümörü operasyonu olması, 5 hastanın MR görüntülerinin belirgin artefaktlı olması, 10 hastanın T1A post kontrast serilerinin olmaması, bir hastanın tanısını 18 yaşından önce almış olması, 2 hastanın daha önceden beyin anevrizması nedeniyle tedavi görmüş olması nedeniyle çalışmadan çıkarılmıştır. Tanımlanan bu hastalar çıkarıldıktan sonra 102 hasta çalışmaya dâhil edilmiştir.

3.4. Araştırma Değişkenleri:

Bağımsız değişkenler:

- Hastanın demografik özellikleri
- Glial tümörün moleküler özellikleri
- Glial tümörün derecesi

Bağımlı değişkenler:

- Glial tümörlerin radyomiks özellikleri: Morfolojik, dokusal(textural), şekil ve histogram özellikleri

3.5. Çalışma Materyali ve Veri Toplama Araçları

3.5.1 MR görüntüleme protokolü

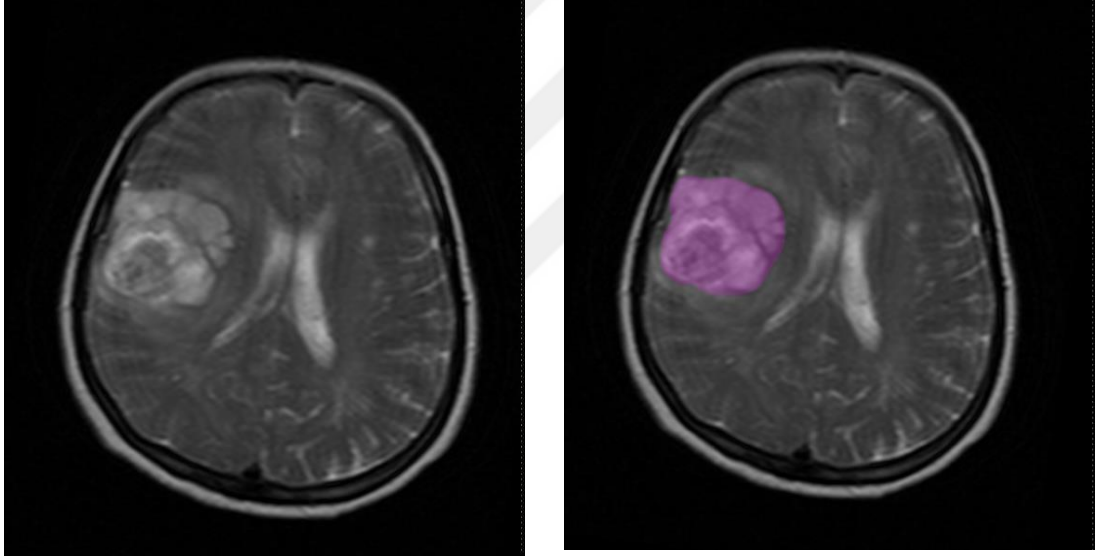
Çalışmaya dahil edilen hastaların MR incelemeleri bölümümüzde bulunan MR ünitesindeki Philips Achieva 1,5 T (Philips Medical Systems, Best, The Netherlands) ve Philips Intera 1,5 T (Philips Medical Systems, Best, The Netherlands) olmak üzere iki ayrı MR cihazı ile gerçekleştirilmiştir. Beyin görüntülemesi için kullanılan rutin MR sekanslarımız aşağıdaki şekildedir:

- Sagittal SE T1A (TR: 520 ms; TE: 12 ms; FOV 225 mm; matris 320x320, kesit kalınlığı: 5 mm)
- Aksiyal FLAIR (TR 11000 ms; TE 130 ms; TI 2800 ms; FOV 230 mm; matris 352x352, kesit kalınlığı: 5 mm)
- Aksiyal DUAL TSE (TR: 2200 ms; TE: 120 ve 7.74 ms; FOV 230 mm; matris 512x512, kesit kalınlığı: 5 mm)
- Aksiyal T1A post kontrast SE (TR: 543 ms; TE: 12 ms; matris: 384x384; FOV: 230 mm; kesit kalınlığı: 5 mm)
- Sagittal T1A post kontrast 3D ISO (TR: 25 ms; TE: 4,58 ms; matris: 224x224; FOV: 239 mm; kesit kalınlığı: 1,1 mm)

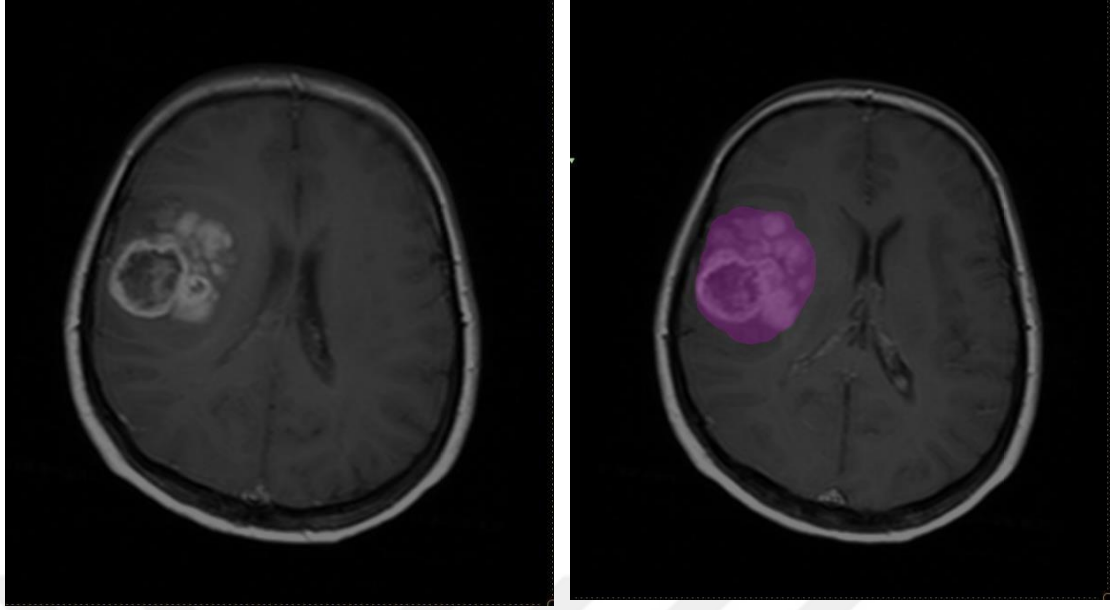
Bölümümüzde yapılan tüm MR incelemelerinden önce; hastaya işlemi ve işlem sırasında ortaya çıkabilecek olası problemlerin açıklandığı yazılı aydınlatılmış onam formu okuduktan sonra onamları alınıp çekim gerçekleştirilmektedir.

3.5.2 Glial tümörlerin segmentasyonu ve inceleme yöntemi

Çalışmamızda hastaların preoperatif olarak hastanemizde elde olunan ilk MR incelemeleri tek radyolog (5 yıllık deneyimi olan) tarafından değerlendirildi. İncelemeye alınan tüm hastaların T2A görüntüleri ve T1A post kontrast görüntüleri anonimize edilerek DICOM formatında harici bir diske kaydedildi. Sonrasında bu görüntüler “LifeX 7.6.0” programına yüklendi. Her iki inceleme sekansı için de tüm kesitlerde ROI’ler çizilerek üç boyutlu (3D) manuel segmentasyon işlemi gerçekleştirildi. Segmentasyon gerçekleştirilirken tümör çevresindeki peritümörel ödem alanı ROI’ye dahil edilmedi. Tümörün solid, nekrotik ve kontrastlanan komponentinin çizilen ROI içerisinde olmasına dikkat edildi (Şekil 9, Şekil 10).



Şekil 12. T2A görüntülerde tümör segmentasyonu

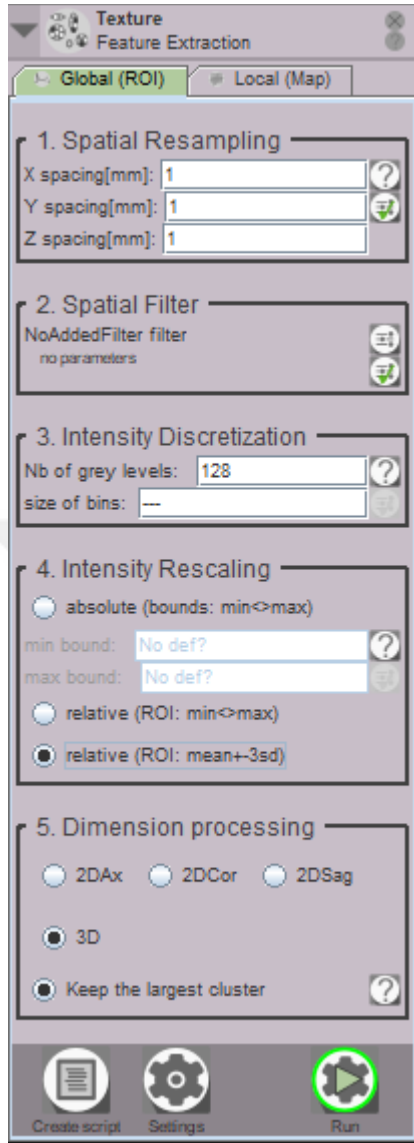


Şekil 13. Postkontrast T1A görüntülerde tümör segmentasyonu

Doku analizi öncesinde ölçümlerin doğruluğunu artırmak amacıyla bir dize standardizasyon işlemi gerçekleştirildi. Bunlar, uzaysal yeniden örnekleme ve gri seviye ayırıştırılmasıdır. Uzaysal yeniden örnekleme yoluyla vokseller 1x1x1 mm boyutuna yeniden örneklendi. ROI içerisindeki gri seviyelerin belirli bir standarda uyarlanması işlemi gri seviye ayırıştırması olarak adlandırılır. Bu yöntem, görüntüdeki istenmeyen gürültüyü azaltarak tümör özelliklerinin daha belirgin hale gelmesini sağlar. Bu çalışmada, gri seviye sayısı 128 olarak seçilmiştir. Segmentasyon için kullanılan ROI'lerin gri seviye normalizasyonu, görüntü yoğunluklarının, ortalama gri seviye değerine ± 3 standart sapma değeri ekleyerek bir aralık bir sunan bir yöntem ile gerçekleştirilmiştir (Şekil 11).

3.5.3 Doku Analizi

Standardizasyon işlemi sonrasında “LifeX 7.6.0” programına entegre olarak bulunan doku analizi yöntemiyle segmente edilen ROI’lerden özellik çıkarımı ile tekstür özellikleri kantitatif olarak elde olundu. T2A ve T1A post kontrast görüntülerin her birinden 164’er tane özellik (47 morfolojik, 61 intensite, 24 GLCM, 11 GLRM, 5 NGTDM, 16 GLSZM) çıkarımı gerçekleştirildi.



Şekil 14. LIFEx 7.6.0 programında özellik çıkarımı öncesi standardizasyon parametreleri

3.5.4 Makine Öğrenmesi Aşaması

Sınıflandırma analizlerinde denetimli makine öğrenmesi algoritmalarının uygulanması için açık kaynak kodlu ‘*Orange Data Mining*’ (Şekil 15) programının 3.38 sürümü kullanıldı (<https://orange.biolab.si/>) [63]. *Orange*, makine öğrenimi için kullanılan ve veri analitiği için özellikler içeren birden fazla sınıflandırma ve

regresyon algoritmasına sahiptir. Orange, *python* kütüphanelerinden oluşur ve bir pencere terminalinde ve *Pycharm*, *Pythonwin* veya *iPython* gibi bütünleşmiş ortamlarda çalışır. Veri okuma, veri tablosu gösterme, veriyi tahmin etme, makine öğrenmesi algoritmalarını karşılaştırma gibi farklı görselleştirme nesneleri kolayca yapılabilir[64].

Şekil 15. *Orange Data Mining* program arayüzü[63].

Özellik seçiminde, algoritma tabanlı ‘*Information Gain*’ yöntemi kullanılmıştır. *Information gain*, belirli bir özelliğin doğru tahminler yapmaya ne

kadar katkıda bulunduğunu anlamamıza yardımcı olur. Daha yüksek bilgi kazancına sahip özellikler daha bilgilendirici olarak kabul edilir ve daha homojen sınıflara sahip düğümlere yol açtıkları için veri kümesini bölmek için tercih edilir. Bu yöntem ile iki grup arasındaki ayrımı en iyi sağlayan bilgi kazancı yüksek ilk 10 özellik seçilmiştir. Bu veri seti üzerinden sınıflandırma işlemi gerçekleştirilmiştir[66].

3.6 İstatistiksel analiz

İstatistik analizler için SPSS 29,0 programı kullanıldı. Tanımlayıcı analizlerden sonra sürekli değişkenlerin normal dağılıp dağılmadığı Kolmogorov- Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile belirlendi. İkili gruplar arasında normal dağılmayan sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı ve sonuçlar ortanca (min-max) değerler olarak sunuldu. Gruplar arasında kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Chi-square ve Fisher's exact test kullanıldı ve sonuçlar sayı (yüzde) olarak sunuldu.

Radyomiks parametrelerinin EGFR, P53 ve IDH pozitifliği ve KI67 yüksekliği için prediktif değeri ROC analizi ile belirlendi. Eğri altında kalan değeri (AUC) için istatistiksel olarak anlamlı olan parametrelerin her biri için kesme değeri ve bu kesme değeri için sensitivite spesifite, PPD ve NPD değerleri hesaplandı. ROC analizinde AUC değerleri %95 güven aralığı (GA) ile sunuldu.

Tüm testlerde $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3.7 Gerekli İzinler ve Etik Kurul Onayı:

Çalışma için Girişimsel Olmayan Çalışmalar Etik Kurul Başkanlığı'na başvuruda bulunarak izinler alınmıştır (karar numarası 2021/22-35). Hastalara ait MR görüntülerinin kullanılabilmesi için Radyoloji Anabilim Dalı'ndan, histopatolojik verilen kullanılabilmesi için Patoloji Anabilim Dalı'ndan, hastalara ait Probel verilerinin kullanımı için başhekimlikten izin alındı.

4. BULGULAR

4.1. Hasta Özellikleri

Çalışmamızda 2015-2022 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi'nde histopatolojik olarak glial tümör tanısı alan 44 kadın (%43,1), 58 erkek (%56,9) olmak üzere toplam 102 hasta değerlendirildi. Hasta yaşları 20-79 arasında değişmektedir. Hastaların yaş ortalaması 59,5 bulundu.

Hastanemiz Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı'nda kitlesel lezyonlarına yönelik ameliyat olan hastaların, sonrasında histopatolojik incelemeleri yapıldı. Yapılan histopatolojik incelemeler sonrası; bir olgu (%1) derece 1, 16 olgu (%15,7) derece 2, 10 olgu (%9,8) derece 3, 75 olgu (%73,5) ise derece 4 glial tümör olarak tanı aldı. Bu olgular DSÖ 2021 sınıflamasına göre düşük dereceli ve yüksek dereceli olmak üzere iki gruba ayrıldı. 102 hastanın 15'i (%14,7) düşük dereceli, 87'si (%85,3) ise yüksek dereceli glial tümör tanısı aldı.

Tanı anında yapılan histopatolojik incelemelerde glial tümörlerin moleküler biyobelirteçlerine de bakıldı. EGFR amplifikasyonu patolojik incelemesi mevcut olan 82 olgunun 46'sında (%56,1) pozitif, p53 mutasyonu 96 olgunun 60'ında (%62,5), IDH mutasyonu ise 102 olgunun 25'inde (%24,5) pozitif bulundu.

Histopatolojik incelemeler sırasında olgularda Ki-67 indeksine de bakıldı ve Ki-67 indeksi 0-100 arasında puanlandı. Ki-67 indeksi kesme değeri için belirli bir standardize yöntem bulunmamaktadır. Ki-67 indeksini belirlemek için %40'lık bir kesme değeri kullandık çünkü bu değer, mevcut çalışmamızda Ki-67 indeksinin medyan değeri idi. Bu kesme değeri sonrasında Ki-67 değeri mevcut olan 94 hastanın 42'sinde (%44,7) düşük, 52'sinde (%55,3) yüksek olarak bulundu (**Tablo 2**).

Tablo 2. Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Demografik ve Klinik özellikleri

Yaş	59,5 (20,0-79,0)
Cinsiyet	
Kadın	44 (43,1)
Erkek	58 (56,9)
Patolojik Derece	
Derece 1	1 (1,0)
Derece 2	16 (15,7)
Derece 3	10 (9,8)
Derece 4	75 (73,5)
DSÖ Sınıflaması (2021)	
Düşük dereceli	15 (14,7)
Yüksek dereceli	87 (85,3)
EGFR (82 hasta)	
Negatif	36 (43,9)
Pozitif	46 (56,1)
P53 (96 hasta)	
Negatif	36 (37,5)
Pozitif	60 (62,5)
IDH	
Negatif	77 (75,5)
Pozitif	25 (24,5)
Kİ-67	
Düşük(ki-67<40)	42 (44,7)
Yüksek(ki-67≥40)	52 (55,3)

4.1.1. EGFR gruplarında demografik ve klinik özellikler

EGFR pozitif ve negatif hastaların ortalama yaş değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu. İki grup arasında kadın ve erkek hasta dağılımları arasında istatistiksel anlamlı fark vardı ($p=0,022$) (Tablo 3). EGFR pozitif grupta erkek hasta oranı kadın hastalara göre daha yüksekti. Gruplar arasında patolojik evre ve glial tümör dereceleri durumları için istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo 3).

Tablo 3. EGFR gruplarında demografik ve klinik özellikler

	EGFR pozitif N=46	EGFR negatif N=36	P değeri
Yaş	61,0 (37,0-77,0)	57,5 (20,0-76,0)	0,154
Cinsiyet			0,022
Kadın	14 (30,4)	20 (55,6)	
Erkek	32 (69,6)	16 (44,4)	
Patolojik derece			0,088
Derece 1	-	-	
Derece 2	4 (8,7)	8 (22,2)	
Derece 3	2 (4,3)	4 (11,1)	
Derece 4	40 (87,0)	24 (66,7)	
Glial tümör			0,076
Düşük dereceli	3 (6,5)	7 (19,4)	
Yüksek dereceli	43 (93,5)	29 (80,6)	

4.1.2. P53 gruplarında demografik ve klinik özellikler

P53 pozitif ve negatif hastaların ortalama yaş değerleri ve kadın erkek cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu (Tablo 4). İki grup arasında glial tümör derecesi ve patolojik evre dağılımları için istatistiksel anlamlı farka rastlandı (sırasıyla $p=0,008$ ve $p=0,013$) (Tablo 4). P53 pozitif hastalarda daha fazla oranda yüksek dereceli tümör saptandı.

Tablo 4. P53 gruplarında demografik ve klinik özellikler

	P53 pozitif N=60	P53 negatif N=36	P değeri
Yaş	58,0 (20,0-79,0)	60,0 (23,0-76,0)	0,898
Cinsiyet			0,558
Kadın	27 (45,0)	14 (38,9)	
Erkek	33 (55,0)	22 (61,1)	
Patolojik derece			0,013
Derece 1	-	-	
Derece 2	4 (6,7)	10 (27,8)	
Derece 3	8 (13,3)	2 (5,6)	
Derece 4	48 (80,0)	24 (66,7)	
Glial tümör			0,008
Düşük dereceli	3 (5,0)	9 (25,0)	
Yüksek dereceli	57 (95,0)	27 (75,0)	

4.1.3. IDH gruplarında demografik ve klinik özellikler

IDH pozitif ve negatif hastaların ortalama yaş değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark varken ($p<0,001$), kadın erkek cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu (Tablo 5). İki grup arasında glial tümör derecesi ve patolojik evre dağılımları için istatistiksel anlamlı farka rastlandı (sırasıyla $p<0,001$ ve $p<0,001$) (Tablo 5). IDH negatif hastalarda yüksek dereceli tümör ve derece 4 hasta oranı IDH pozitif hastalara göre daha fazlaydı (Tablo 5).

Tablo 5. IDH gruplarında demografik ve klinik özellikler

	IDH pozitif N=25	IDH negatif N=77	P değeri
Yaş	44,0 (21,0-68,0)	61,0 (20,0-79,0)	<0,001
Cinsiyet			0,558
Kadın	13 (48,0)	31 (38,9)	
Erkek	12 (52,0)	46 (61,1)	
Patolojik derece			<0,001
Derece 1	0 (0,0)	1 (1,3)	
Derece 2	13 (52,0)	3 (3,9)	
Derece 3	9 (36,0)	1 (1,3)	
Derece 4	3 (12,0)	72 (93,5)	
Glial tümör			<0,001
Düşük dereceli	12 (48,0)	3 (3,9)	
Yüksek dereceli	13 (52,0)	74 (96,1)	

4.1.4. Ki-67 gruplarında demografik ve klinik özellikler

Kİ 67 yüksek ve düşük hastaların ortalanca yaş değerleri ve kadın erkek cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu (Tablo 6). İki grup arasında glial tümör derecesi ve patolojik evre dağılımları için istatistiksel anlamlı farka rastlandı (sırasıyla $p<0,001$ ve $p<0,001$) (Tablo 6). Kİ 67 yüksek hastalarda daha fazla oranda yüksek dereceli tümör ve patolojik derece 4 hasta saptandı.

Tablo 6. KI67 gruplarında demografik ve klinik özellikler

	Ki 67 40 ve üstü N=51	Ki 67 40 altı N=43	P değeri
Yaş	60,5 (20,0-79,0)	55,0 (23,0-77,0)	0,053
Cinsiyet			0,607
Kadın	21 (42,3)	20 (47,6)	
Erkek	30 (57,7)	23 (52,4)	
Patolojik derece			<0,001
Derece 1	1 (1,9)	0 (0,0)	
Derece 2	1 (1,9)	15 (35,7)	
Derece 3	5 (9,6)	5 (11,9)	
Derece 4	44 (86,5)	23 (52,4)	
Glial tümör			<0,001
Düşük dereceli	2 (3,8)	13 (31,0)	
Yüksek dereceli	51 (96,2)	30 (69,0)	

4.2 Radyomiks Analizi ve Makine Öğrenmesi Bulguları

Tablo 7. T2A görüntülerden elde edilen EGFR ile anlamlı ilişki gösteren radyomiks parametreleri ve p değerleri

T2 ölçüm	AUC	P değeri	Cut-off değeri	Sensitivite	Spesifite	PPD	NPD
Morphological RadiusSphereNorm-PeakintensityCoor-PerimeterCoor-2DAxialSmallestDist	0,637 (0,515-0,759)	0,035	0,37	71,1	58,3	68,1	61,8
Morphological RadiusRoiNorm-PeakintensityCoor-PerimeterCoor-2DAxialSmallestDist	0,636 (0,515-0,758)	0,036	0,29	55,6	69,4	69,4	55,6
Intensity-based Minimum intensity	0,634 (0,514-0,754)	0,038	43,51	52,2	75,0	72,7	55,1
Intensity-Histogram 90thPercentile	0,629 (0,502-0,756)	0,046	89,5	76,1	61,1	71,4	66,7
GLCM SumVariance	0,641 (0,519-0,763)	0,029	1581,38	63,0	69,4	72,5	59,5
GLCM ClusterTendency	0,641 (0,519-0,763)	0,029	1581,38	63,0	69,4	72,5	59,5
GLSZM GreyLevel Variance	0,639 (0,519-0,759)	0,032	405,96	63,0	63,9	69,0	57,5

EGFR amplifikasyonu analizinde mutasyon bilgisine sahip olunan 82 hasta üzerinden değerlendirme gerçekleştirildi. T2A görüntülerden peritümöral ödemi dahil etmeden sadece tümörden yapılan ölçümler ile elde edilen radyomiks parametrelerinin EGFR pozitifliği için yapılan ROC analizi sonuçlarına göre; 7 radyomiks parametresi anlamlı olarak bulundu (Tablo 7).

Tablo 8. Post kontrast T1A görüntülerden elde edilen EGFR ile anlamlı ilişki gösteren radyomiks parametreleri ve p değerleri

Post kontrast T1A ölçüm	AUC	P değeri	Cut-off değeri	Sensitivite	Spesifite	PPD	NPD
Intensity Based Minimum Intensity	0,632 (0,511-0,753)	0,041	34,42	73,9	50,0	65,4	60,0
Intensity Based Maximum Intensity	0,653 (0,529-0,776)	0,018	755,43	73,9	63,9	72,3	65,7
Intensity Based Intensity Range	0,641 (0,516-0,765)	0,029	730,36	69,6	63,9	71,1	62,2

Post kontrast T1A görüntülerden peritümöral ödemi dahil etmeden sadece tümörden yapılan ölçümler ile elde edilen radyomiks parametrelerinin EGFR pozitifliği için yapılan ROC analizi sonuçlarına göre; 3 radyomiks parametresi anlamlı olarak bulundu (Tablo 8).

Tablo 9. T2A görüntüler ile tümörün segmentasyonundan elde edilen radyomiks verileri kullanarak gerçekleştirilen sınıflandırmada ML algoritmalarının EGFR tahminindeki başarısı.

T2 Model	AUC	Doğruluk	Sensitivite	Spesifite
kNN	0,639	%61	%53	%69
Lojistic Regresyon	0,522	%54	%49	%60
Naive Bayes	0,776	%73	%80	%67
Neural Network	0,536	%54	%53	%56
Random Forest	0,636	%58	%38	%56
SVM	0,414	%52	%51	%54
Tree	0,564	%58	%42	%73

Tablo 10. T2 modelinin oluşturmasında kullanılan radyomiks parametreleri

T2 Model	
INTENSITY- HISTOGRAM_IntensityHistogram90thPer centile	GLRLM_LongRunsEmphasis
MORPHOLOGICAL_RadiusRoiNorm- MaxIntensityCoor-RoiCentriodCoor-Dst	GLCM_ClusterTendency
INTENSITY- HISTOGRAM_IntensityHistogramRange	INTENSITY- HISTOGRAM_IntensityHistogramMaximumGre yLevel
GLCM_SumVariance	INTENSITY- HISTOGRAM_IntensityHistogramSkewness
INTENSITY-BASED_MinimumIntensity	MORPHOLOGICAL_SurfaceArea

Tablo 11. Post kontrast T1A görüntüler ile tümörün segmentasyonundan elde edilen radyomiks verileri kullanarak gerçekleştirilen sınıflandırmada ML algoritmalarının EGFR tahminindeki başarısı.

K+ Model	AUC	Doğruluk	Sensitivite	Spesifite
kNN	0,538	%54	%52	%57
Lojistic Regresyon	0,422	%45	%37	%52
Naive Bayes	0,543	%60	%68	%52
Neural Network	0,494	%45	%39	%50
Random Forest	0,574	%56	%54	%50
SVM	0,506	%53	%53	%54
Tree	0,542	%52	%37	%67

Tablo 12. Post kontrast T1A modelinin oluşturmasında kullanılan radyomiks parametreleri

K+ Model	
INTENSITY-BASED_MaximumIntensity	INTENSITY-BASED_IntensityRange
INTENSITY-HISTOGRAM_IntensityHistogram75thPercentile	INTENSITY-BASED_50thIntensityPercentile
INTENSITY-BASED_MedianIntensity	INTENSITY-BASED_IntensitySkewness
MORPHOLOGICAL_RadiusSphereNorm-PeakIntensityCoor-RoiCentroidCoor-Dist	INTENSITY-BASED_RootMeanSquareIntensity
INTENSITY-BASED_IntensityBasedMedianAbsoluteDeviation	INTENSITY-BASED_MeanIntensity

Tablo 13. Post kontrast T1A ve T2A görüntülerden elde edilen radyomiks verilerinin birlikte kullanarak gerekleştirilen sınıflandırmada ML algoritmalarının EGFR tahminindeki başarısı.

Birleşik Model	AUC	Doğruluk	Sensitivite	Spesifite
kNN	0,572	%53	%56	%51
Lojistic Regresyon	0,524	%56	%53	%58
Naive Bayes	0,775	%74	%71	%78
Neural Network	0,585	%58	%51	%64
Random Forest	0,674	%61	%64	%67
SVM	0,657	%62	%64	%60
Tree	0,738	%72	%64	%80

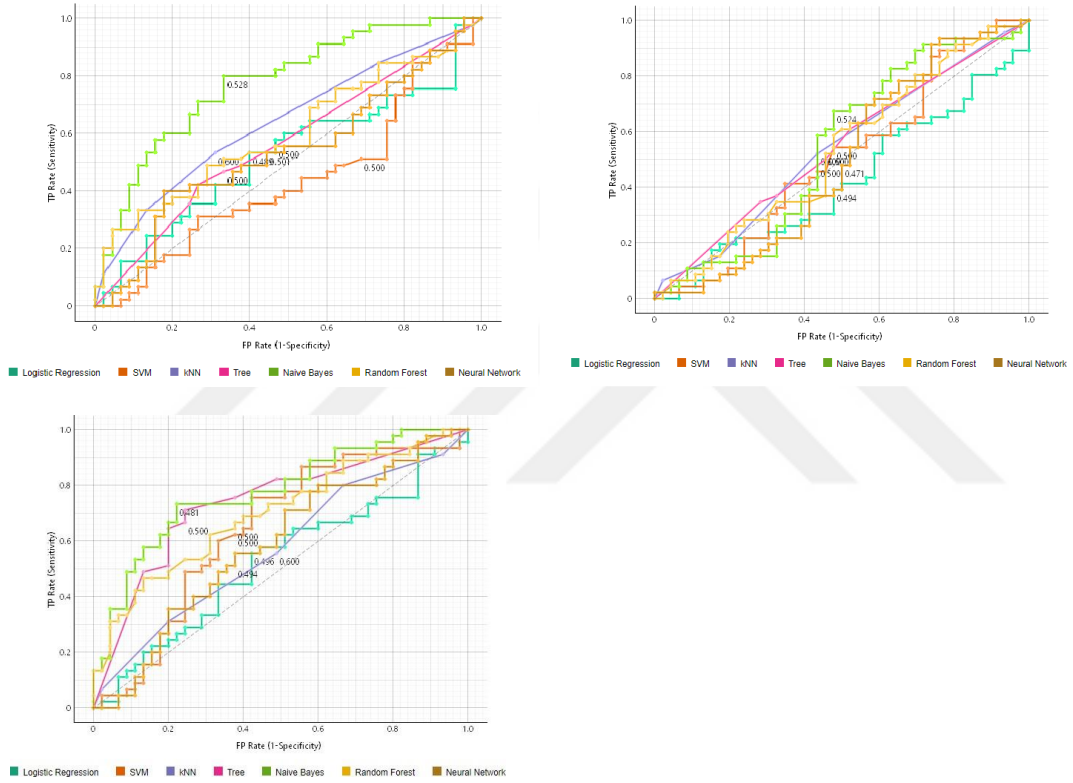
Tablo 14. EGFR amplifikasyonu saptamada birleşik (Post kontrast T1A ve T2A birlikte kullanılarak oluşturulan) modelin oluşturmasında kullanılan radyomiks parametreleri

Birleşik Model	
INTENSITY-HISTOGRAM_IntensityHistogram90thPercentile	GLRLM_LongRunsEmphasis
K+INTENSITY-	GLCM_ClusterTendency

BASED_MaximumIntensity	
GLCM_SumVariance	K+INTENSITY-BASED_IntensityRange
INTENSITY-HISTOGRAM_IntensityHistogramRange	INTENSITY-HISTOGRAM_IntensityHistogramMaximumGreyLevel
K+INTENSITY-BASED_RootMeanSquareIntensity	K+INTENSITY-BASED_MeanIntensity
K+MORPHOLOGICAL_RadiusRoiNorm-PeakIntensityCoor-PerimeterCoor-3DSmallestDist	GLCM_InverseVariance
K+MORPHOLOGICAL_PeakIntensityCoor-RoiCentroidCoor-Dist	K+MORPHOLOGICAL_RadiusSphereNorm-PeakIntensityCoor-RoiCentroidCoor-Dist
K+INTENSITY-HISTOGRAM_IntensityHistogramMean	K+INTENSITY-BASED_IntensityBasedCoefficientOfVariation
K+GLCM_NormalisedInverseDifference	MORPHOLOGICAL_RadiusRoiNorm-CentroidCoor-WCentroidCoor-Dist
MORPHOLOGICAL_Compacity	INTENSITY-BASED_MinimumIntensity

T2A görüntülerde tümörün peritümöral ödemi dahil edilmeden yapılan segmentasyonu ile elde edilen radyomiks parametrelerinin, *information gain* ile seçilen 10 özelliği (Tablo 10) kullanarak yapılan sınıflamada *Naive Bayes* 0,776 AUC, %73 doğruluk, %80 sensitivite ile EGFR amplifikasyonu tahmininde en başarılı olan algoritma olarak saptandı (Tablo 9). Post kontrast T1A görüntülerden tümörün peritümöral ödemi dahil etmeden yapılan segmentasyonu ile elde edilen radyomiks parametrelerinin, *information gain* ile seçilen 10 özelliği (Tablo 12) kullanarak yaptığı sınıflamada *Naive Bayes* 0,543 AUC, %60 doğruluk, %68 spesifite ile en yüksek performansa sahip olan algoritmaydı. Spesifite değerine göre %80’lik oranla ile en başarılı olan karar ağaçları sınıflandırıcısıydı (Tablo 11). T2A ve post kontrast T1A görüntülerden yapılan radyomiks analizleri ile geliştirilen ML algoritmaları T2A görüntülerde daha başarılı olarak saptandı. T2A ve post kontrast T1A görüntülerde elde edilen radyomiks verilerini bir arada değerlendirmenin ML algoritmasının başarısını artırıp artırmayacağını saptamak için birleşik modeller oluşturduk. Bu modelleri oluştururken *information gain* ile post kontrast T1A görüntülerde en ilişkili 10 özellik

ve T2A görüntülerden seçilen en ilişkili 10 özellik (Tablo 14) birlikte kullanılarak sınıflandırma yapıldı. Yapılan sınıflandırma algoritmasında *Naive Bayes* 0.775(Tablo 13) AUC ile T2 modele göre benzer başarıdaydı. Ancak doğruluk, senstivite ve spesifite değerleri açısından birleşik model daha başarılı olarak saptandı. T2 model, K+ model ve birleşik modele ait ROC eğrileri Şekil 16'da gösterilmiştir. Bu eğrilerde AUC alan değerlendirildiğinde tüm modellerde en başarılı algoritmanın *Naive Bayes* olduğu görülmektedir.



Şekil 16. EGFR amplifikasyonu sınıflandırmada algoritmaların ROC eğrileri (Soldan sağa sırasıyla T2 model, K+ model ve birleşik model)

Tablo 15. T2A görüntülerden elde edilen radyomiks parametrelerinin p53 pozitifliği için prediktif değerinin belirlenmesi

T2 ölçüm	AUC	P değeri	Cut-off değeri	Sensitivite	Spesifite	PPD	NPD
Morphological RadiusRoiNorm-CentroidCoor-WCentroidCoor-Dist	0,633 (0,510-0,755)	0,030	0,042	88,3	47,2	73,6	70,8
Morphological RadiusSphereNorm-PeakIntensityCoor-PerimeterCoor-2DAxialSmallestDist	0,629 (0,513-0,744)	0,036	0,441	67,8	55,6	71,4	51,3
Intensity Histogram MaximumHistogramGradient	0,625 (0,508-0,741)	0,041	115,75	48,3	75,0	76,3	46,6

P53 mutasyonu analizinde mutasyon bilgisine sahip olunan 96 hasta üzerinden değerlendirme gerçekleştirildi. T2A görüntülerden peritümöral ödemi dahil etmeden sadece tümörden yapılan ölçümler ile elde edilen radyomiks parametrelerinin p53 pozitifliği için yapılan ROC analizi sonuçlarına göre; 3 radyomiks parametresi anlamlı olarak bulundu (Tablo 15).

Tablo 16. Post kontrast T1A görüntülerden elde edilen radyomiks parametrelerinin p53 pozitifliği için prediktif değerinin belirlenmesi

Post kontrast T1A ölçüm	AUC	P değeri	Cut-off değeri	Sensitivite	Spesifite	PPD	NPD
Morphological approximate volume	0,631 (0,516-0,745)	0,033	47,56	65,0	58,3	72,2	50,0
Morphological volume	0,631 (0,516-0,745)	0,033	47,50	65,0	58,3	72,2	50,0
Morphological voxels counting	0,631(0,516-0,745)	0,033	47564,0	65,0	58,3	72,2	50,0
Morphological surface to volume ratio	0,625(0,509-0,742)	0,040	2,07	63,3	61,1	73,1	50,0
Morphological sphere diameter	0,631(0,516-0,745)	0,033	44,95	65,0	58,3	72,2	50,0
Intensity histogram root mean square	0,626(0,509-0,743)	0,040	0,0006	65,0	55,6	70,9	48,8
GLRLM – Short run low grey level emphasis	0,632(0,512-0,753)	0,030	0,0031	75,0	55,6	73,8	57,1
GLRLM – Grey level non uniformity	0,625(0,510-0,739)	0,042	561,21	75,0	47,2	70,3	53,1
GLRLM – Run length non uniformity	0,625(0,509-0,741)	0,041	37760,55	66,7	55,6	71,4	50,0
NGTDM - Coarseness	0,640(0,527-0,754)	0,022	0,00038	41,7	83,3	80,6	46,2
NGTDM - Busyness	0,625(0,510-0,741)	0,040	0,226	60,0	63,9	73,4	48,9
NGTDM - Strength	0,624(0,508-0,740)	0,043	2,928	58,3	66,7	74,5	49,0
GLSZM – Grey level non uniformity	0,624(0,506-0,742)	0,043	302,73	58,3	66,7	74,5	49,0

Post kontrast T1A görüntülerden peritümöral ödemi dahil etmeden sadece tümörden yapılan ölçümler ile elde edilen radyomiks parametrelerinin p53 pozitifliği için yapılan ROC analizi sonuçlarına göre; 13 radyomiks parametresi anlamlı olarak bulundu. Bunlardan

beş tanesi morfolojik, bir tanesi intensite, yedi tanesi ise tekstürel özelliklere (3 GLRLM, 3 NGTDM, 1 GLSZM) aitti (Tablo 16).

Tablo 17. Post kontrast T1A ve T2A görüntülerden elde edilen radyomiks verileri ile gerçekleştirilen sınıflandırmada ML algoritmalarının p53 mutasyonu tahminindeki başarısı.

T2 Model	AUC	Doğruluk	Sensitivite	Spesifite
kNN	0,678	%60	%58	%63
Lojistic Regresyon	0,637	%57	%83	%31
Naive Bayes	0,778	%74	%73	%75
Neural Network	0,713	%69	%66	%71
Random Forest	0,752	%71	%66	%76
SVM	0,702	%67	%63	%71
Tree	0,649	%63	%63	%63
K+ Model				
kNN	0,634	%62	%62	%62
Lojistic Regresyon	0,540	%51	%45	%57
Naive Bayes	0,719	%66	%73	%58
Neural Network	0,720	%68	%68	%67
Random Forest	0,740	%71	%75	%67
SVM	0,593	%61	%55	%66
Tree	0,619	%64	%63	%65

Tablo 18. P53 mutasyonu için T2 ve K+ modelin oluşturulmasında kullanılan radyomiks parametreleri

T2 Model	
INTENSITY-BASED_IntensityBasedEnergy	MORPHOLOGICAL_PeakIntensityCoor-PerimeterCoor-2DCoronalSmallestDist
MORPHOLOGICAL_RadiusRoiNorm-CentroidCoor-WCentroidCoor-Dist	GLSZM_HighGrayLevelZoneEmphasis
MORPHOLOGICAL_RadiusRoiNorm-MaxIntensityCoor-RoiCentroidCoor-Dist	GLCM_JointMaximum
GLCM_ClusterTendency	GLCM_SumVariance
INTENSITY-HISTOGRAM_IntensityHistogramSkewness	GLCM_InverseDifference
K+ Model	
GLCM_SumAverage	GLCM_JointAverage
INTENSITY-HISTOGRAM_IntensityHistogramEntropyLog10	INTENSITY-HISTOGRAM_IntensityHistogramEntropyLog2
GLCM_SumVariance	GLCM_ClusterTendency
GLCM_Autocorrelation	INTENSITY-BASED_TotalLesonGlycolysis
MORPHOLOGICAL_IntegratedIntensity	INTENSITY-BASED_IntensityBasedCoefficientOfVariation

Tablo 19. Post kontrast T1A ve T2A görüntülerden elde edilen radyomiks verilerinin birlikte kullanarak gerçekleştirilen sınıflandırmada ML algoritmalarının p53 mutasyonu tahminindeki başarısı.

Birleşik Model	AUC	Doğruluk	Sensitivite	Spesifite
kNN	0,644	%58	%56	%59
Lojistic Regresyon	0,552	%48	%61	%34
Naive Bayes	0,858	%77	%71	%83
Neural Network	0,736	%72	%68	%76
Random Forest	0,780	%73	%68	%80
SVM	0,714	%67	%66	%68
Tree	0,556	%56	%51	%61

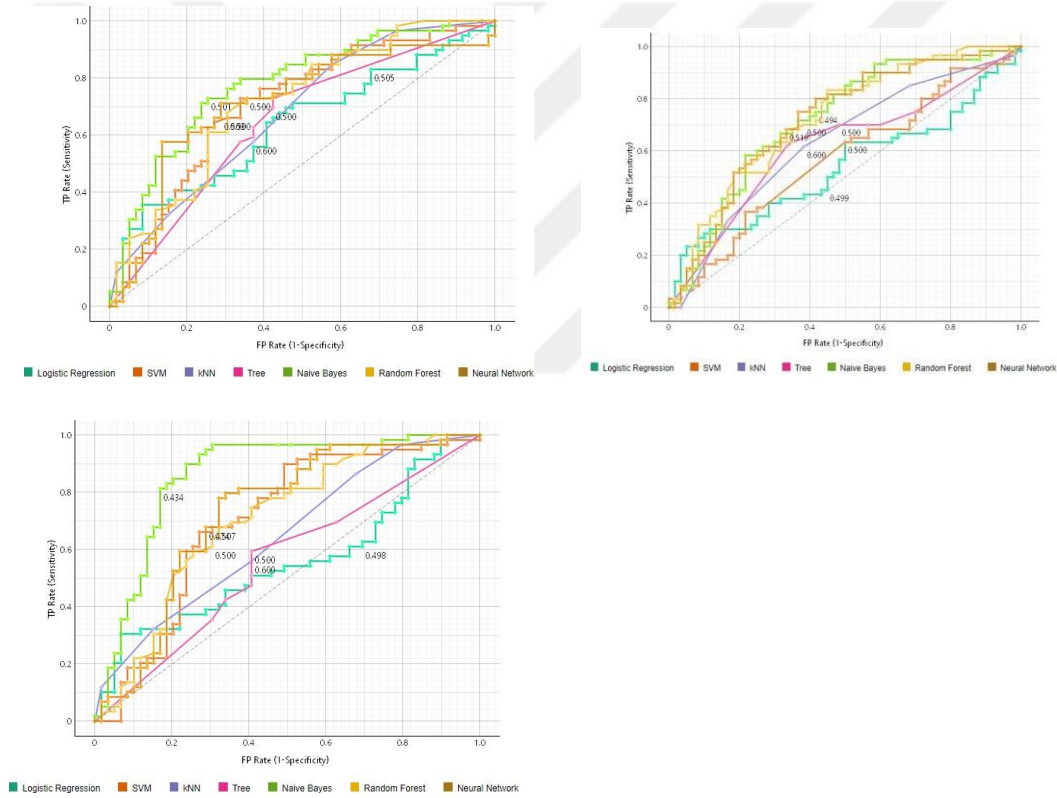
Tablo 20. P53 mutasyonu saptamada birleşik (Post kontrast T1A ve T2A birlikte kullanılarak oluşturulan) modelin oluşturmada kullanılan radyomiks parametreleri

Birleşik Model	
MORPHOLOGICAL_PeakIntensityCoor-PerimeterCoor-2DCoronalSmallestDist	INTENSITY-BASED_IntensityBasedEnergy
INTENSITY-BASED_IntensitySkewness	K+GLCM_Autocorrelation
K+INTENSITY-BASED_IntensityBasedCoefficientOfVariation	GLSZM_HighGrayLevelZoneEmphasis
K+INTENSITY-HISTOGRAM_IntensityHistogramInterquartileRange	MORPHOLOGICAL_RadiusRoiNorm-CentroidCoor-WCentroidCoor-Dist
INTENSITY-HISTOGRAM_IntensityHistogram90thPercentile	INTENSITY-HISTOGRAM_MaximumHistogramGradient
K+NGTDM_Coarseness	GLCM_JointMaximum
K+INTENSITY-BASED_TotalLesionGlycolysis	K+MORPHOLOGICAL_IntegratedIntensity
K+INTENSITY-BASED_IntensitySkewness	K+MORPHOLOGICAL_CentreOfMassShift
K+INTENSITY-HISTOGRAM_IntensityHistogramQuartileCoefficientOfDispersion	INTENSITY-HISTOGRAM_IntensityHistogramSkewness
GLSZM_SmallZoneHighGreyLevelEmphasis	K+GLCM_ClusterTendency

T2A görüntülerde tümörün peritümöral ödemi dahil edilmeden yapılan segmentasyonu ile elde edilen radyomiks parametrelerinin, *information gain* ile seçilen 10 özelliği (Tablo 18) kullanarak yapılan sınıflamada *Naive Bayes* 0,778 AUC, %74 doğruluk ile p53 mutasyonu tahmininde en başarılı olan algoritma olarak saptandı. Ancak sensitivite ve spesifite değerleri ayrı olarak değerlendirildiğinde; sensitivite için %83 ile lojistik regresyon, spesifite için ise %76 ile RF en başarılı sınıflandırıcılardı (Tablo 17). Post kontrast T1A görüntülerden tümörün peritümöral ödemi dahil etmeden yapılan segmentasyonu ile elde edilen radyomiks parametrelerinin, *information gain* ile seçilen 10 özelliği (Tablo 18) kullanarak yaptığı sınıflamada rastgele orman 0,740 AUC, %71 doğruluk, %75 sensitivite, %67 spesifite ile en yüksek performansa sahip olan algoritmaydı (Tablo 17). P53 mutasyon tahmininde de T2A ve post kontrast T1A

görüntülerden yapılan radyomiks analizleri ile geliştirilen ML algoritmaları T2A görüntülerde daha başarılı olarak saptandı.

Birleşik modeli oluştururken *information gain* ile post kontrast T1A görüntülerde en ilişkili 10 özellik ve T2A görüntülerden seçilen en ilişkili 10 özellik (Tablo 20) birlikte kullanılarak sınıflandırma yapıldı. Birleşik model algoritmasında da *Naive Bayes* 0.858 AUC, %77 doğruluk, %71 sensitivite, %83 spesifite ile en başarılı algoritmaydı (Tablo 19). T2A ve post kontrast T1A görüntülerden elde olunan radyomiks verilerini birlikte kullanmanın modelin başarısı artırdığını gördük. T2 model, K+ model ve birleşik modele ait ROC eğrileri Şekil 17’de gösterilmiştir.



Şekil 17. P53 mutasyonu sınıflandırmada; A-T2 model, B-K+ model, C-birleşik modele ait ROC eğrileri

Tablo 21. T2A görüntülerden elde edilen radyomiks parametrelerinin IDH pozitifliği için prediktif değerinin belirlenmesi

T2 ölçüm	AUC	P değeri	Cut-off değeri	Sensitivite	Spesifite	PPD	NPD
IntensityBased Intensity Skewwness	0,665 (0,542-0,789)	0,013	-0,62	68,0	63,6	37,8	86,0
Intensity Histogram Variance	0,636 (0,512-0,759)	0,042	440,82	72,0	54,5	34,0	85, 7
Intensity Histogram Skewness	0,671 (0,543-0,799)	0,011	-0,60	60,0	75,3	44,1	85,3
IntensityHistogram90thPercentile	0,704 (0,588-0,820)	0,002	89,5	72,0	66,2	40,9	87,9
Intensity Histogram Std	0,636 (0,512-0,759)	0,042	21,00	72,0	54,5	34,0	85,7
Intensity Histogram Coefficient Of Variation	0,636 (0,514-0,759)	0,042	0,33	0,80	46,8	32,8	87,8
GLCM Joint Variance	0,670 (0,561-0,779)	0,011	425,86	96,0	44,2	35,8	97,1
GLCM Joint Entropy Log2	0,664 (0,537-0,791)	0,014	10,95	72,0	63,6	39,1	87,5
GLCM Joint Entropy Log10	0,664 (0,537-0,791)	0,014	3,30	72,0	63,6	39,1	87,5
GLCM Sum Entropy	0,632 (0,507-0,758)	0,048	10,91	68,0	67,5	40,5	86,7
GLCM Angular Second Moment	0,633 (0,510-0,755)	0,047	0,0009	68,0	67,5	40,5	86,7

GLCM Contrast	0,632 (0,511-0,754)	0,048	66,31	84,0	44,2	32,8	89,5
GLCM Cluster Shade	0,662 (0,531-0,793)	0,015	-41128,43	56,0	77,9	45,2	84,5
GLRLM Long Runs Emphasis	0,632 (0,513-0,753)	0,048	1,26	92,0	36,4	31,9	93,3
GLRLM Long Run Low Grey Level Emphasis	0,640 (0,515-0,765)	0,036	0,066	56,0	68,8	36,8	82,8
GLRLM Low Grey Level Run Emphasis	0,637 (0,508-0,767)	0,040	0,011	44,0	85,7	50,0	82,5
GLSZM Low Grey Level Zone Emphasis	0,643 (0,528-0,758)	0,033	0,00088	72,0	59,7	36,7	86,8
GLSZM High Gray Level Zone Emphasis	0,675 (0,562-0,789)	0,009	4648,84	88,0	48,1	35,5	92,5
GLSZM Small Zone Low Grey Level Emphasis	0,682 (0,573-0,791)	0,006	0,00057	68,0	70,1	42,5	87,1
GLSZM Small Zone High Grey Level Emphasis	0,666 (0,547-0,785)	0,013	2790,76	64,0	71,4	42,1	85,9
GLSZM Normalised Grey Level Non Uniformity	0,639 (0,520-0,759)	0,037	0,014	80,0	49,4	33,9	88,4

Tablo 22. Post kontrast T1A görüntülerden elde edilen radyomiks parametrelerinin IDH pozitifliği için prediktif değerinin belirlenmesi

Post kontrast T1A ölçüm	AUC	P değeri	Cut-off değeri	Sensitivite	Spesifite	PPD	NPD
Morphological Compacity	0,631 (0,508-0,753)	0,050	18,59	88,0	42,9	33,3	91,7
Mophological Spherical Disproportion	0,631 (0,508-0,753)	0,050	1,45	88,0	42,9	33,3	91,7
Mophological Sphericity	0,631 (0,508-0,753)	0,050	0,69	88,0	42,9	33,3	91,7
Mophological Asphericity	0,631 (0,508-0,753)	0,050	0,45	88,0	42,9	33,3	91,7
Morphological RadiusSphereNorm- MaxIntensityCoor-RoiCentroidCoor-Dist	0,642(0,505-0,779)	0,033	0,95	64,0	72,7	43,2	86,2
Morphological RadiusRoiNorm- MaxIntensityCoor-PerimeterCoor- 3DSmallestDist	0,651 (0,514-0,789)	0,024	0,03	52,0	87,0	56,5	84,8
Morphological MaxIntensityCoor- PerimeterCoor-3DSmallestDist	0,665 (0,532-0,798)	0,013	1,65	60,0	71,4	40,5	84,6
Morphological RadiusSphereNorm- MaxIntensityCoor-PerimeterCoor- 3DSmallestDist	0,639 (0,503-0,775)	0,037	0,047	48,0	87,0	54,5	83,8
Morphological MaxIntensityCoor- PerimeterCoor-2DCoronalSmallestDist	0,654 (0,514-0,795)	0,021	2,60	68,0	70,1	42,5	87,1
Morphological RadiusRoiNorm- MaxIntensityCoor-PerimeterCoor-	0,634 (0,492-0,777)	0,044	0,044	52,0	84,4	50,0	83,3

2DCoronalSmallestDist							
Morphological RadiusSphereNorm- PeakIntensityCoor-PerimeterCoor- 2DAxialSmallestDist	0,665 (0,530-0,799)	0,014	0,46	48,0	83,1	48,0	83,1
Morphological RadiusRoiNorm- PeakIntensityCoor-PerimeterCoor- 2DAxialSmallestDist	0,632 (0,489-0,774)	0,049	0,35	44,0	88,3	55,0	82,9
Intensity Based – Intensity Variance	0,676 (0,554-0,799)	0,008	9712,51	72,0	63,6	39,1	87,5
Intensity Based – Intensity Kurtosis	0,715 (0,585-0,846)	0,001	3,96	52,0	88,3	59,1	85,0
Intensity Based – Standard Deviation	0,676 (0,554-0,799)	0,008	98,55	72,0	63,6	39,1	87,5
Intensity Based – Intensity Interquartile Range	0,703 (0,587-0,820)	0,002	98,07	64,0	72,7	43,2	86,2
Intensity Based Mean Absolute Deviation	0,685 (0,563-0,807)	0,006	80,07	76,0	59,7	38,0	88,5
Intensity Based Robust Mean Absolute Deviation	0,688 (0,565-0,810)	0,005	57,89	80,0	55,8	37,0	89,6
Intensity Based Median Absolute Deviation	0,688 (0,568-0,809)	0,005	73,32	72,0	63,6	39,1	87,5
Intensity Based Coefficient Of Varition	0,702 (0,588-0,817)	0,002	0,22	68,0	70,1	42,5	87,1
Intensity Based Quartile Coefficient Of Dispersion	0,727 (0,614-0,837)	0,001	0,16	88,0	51,9	37,3	93,0
Intensity Based Area Under Curve	0,644 (0,518-0,770)	0,031	1796,64	64,0	64,9	37,2	84,2
Intensity Histogram Variance	0,688 (0,551-0,825)	0,005	396,02	52,0	88,3	59,1	85,0
Intensity Histogram Kurtosis	0,647 (0,516-0,779)	0,027	1,12	60,0	71,4	40,5	84,6

Intensity Histogram 10th Percentile	0,667 (0,535-0,799)	0,012	42,5	60,0	74,0	42,9	85,1
Intensity Histogram 25th Percentile	0,684 (0,563-0,806)	0,006	53,5	60,0	74,0	42,9	85,1
Intensity Histogram 90th Percentile	0,636 (0,498-0,774)	0,042	88,5	52,0	76,6	41,9	83,1
Intensity Histogram Std	0,688 (0,551-0,825)	0,005	19,90	52,0	89,6	61,9	85,2
Intensity Histogram Interquartile Range	0,675 (0,556-0,795)	0,009	23,5	60,0	71,4	40,5	84,6
Intensity Histogram Mean Absolute Deviation	0,682 (0,555-0,808)	0,007	16,21	80,0	55,8	37,0	89,6
Intensity Histogram Robust Mean Absolute Deviation	0,652 (0,522-0,782)	0,023	9,93	56,0	75,3	42,4	84,1
Intensity Histogram Median Absolute Deviation	0,710 (0,592-0,827)	0,002	16,20	88,0	53,2	37,9	93,2
Intensity Histogram Coefficient Of Varition	0,685 (0,547-0,824)	0,006	0,31	52,0	89,6	61,9	85,2
Intensity Histogram Quartile Coefficient Of Dispersion	0,684 (0,565-0,804)	0,006	0,18	60,0	75,3	44,1	85,3
Intensity Histogram Uniformity	0,702 (0,585-0,818)	0,003	0,02	52,0	84,4	50,0	83,3
GLCM Joint Variance	0,737 (0,618-0,855)	0,000	389,04	56,0	84,4	53,8	85,5
GLCM Joint Maximum	0,676 (0,546-0,807)	0,008	0,016	40,0	93,5	66,7	82,8
GLCM Joint Entropy Log2	0,774 (0,667-0,880)	0,000	10,98	72,0	72,7	46,2	88,9
GLCM Joint Entropy Log10	0,774 (0,667-0,880)	0,000	3,20	72,0	72,7	46,2	88,9
GLCM Difference Average	0,792 (0,693-0,890)	0,000	6,13	88,0	64,9	44,9	94,3
GLCM Difference Variance	0,759 (0,642-0,876)	0,000	37,78	72,0	71,4	45,0	88,7
GLCM Difference Entropy	0,746 (0,636-0,856)	0,000	11,16	92,0	49,4	37,1	95,0

GLCM Sum Variance	0,724 (0,604-0,844)	0,001	1468,42	60,0	80,5	50	86,1
GLCM Sum Entropy	0,751 (0,641-0,861)	0,000	10,76	60,0	81,8	51,7	86,3
GLCM Angular Second Moment	0,721 (0,607-0,835)	0,001	0,0011	56,0	79,2	46,7	84,7
GLCM Contrast	0,779(0,670-0,888)	0,000	78,55	88,0	64,9	44,9	94,3
GLCM Dissimilarity	0,792 (0,693-0,890)	0,000	6,13	88,0	64,9	44,9	94,3
GLCM Inverse Difference	0,746 (0,638-0,855)	0,000	0,30	68,0	76,6	48,6	88,1
GLCM Normalised Inverse Difference	0,776 (0,671-0,880)	0,000	0,98	84,0	68,8	46,7	93,0
GLCM Inverse Difference Moment	0,732 (0,621-0,844)	0,000	0,21	64,0	77,9	48,5	87,0
GLCM Normalised Inverse Difference Moment	0,756 (0,641-0,870)	0,000	0,995	84,0	71,4	48,8	93,2
GLCM Inverse Variance	0,725 (0,615-0,836)	0,001	0,21	64,0	79,2	50,0	87,1
GLCM Correlation	0,735 (0,613-0,856)	0,000	0,91	68,0	74,0	45,9	87,0
GLCM Cluster Tendency	0,724 (0,604-0,844)	0,001	1464,63	56,0	84,4	53,8	85,5
GLRLM Short Runs Emphasis	0,717 (0,603-0,832)	0,001	0,95	68,0	70,1	42,5	87,1
GLRLM Long Runs Emphasis	0,678 (0,557-0,799)	0,008	1,34	64,0	66,2	38,1	85,0
GLRLM Short Run High Grey Level Emphasis	0,722 (0,606-0,838)	0,001	4452,18	88,0	58,4	40,7	93,8
GLRLM Long Run High Grey Level Emphasis	0,695 (0,583-0,806)	0,004	5598,54	92,0	41,6	33,8	94,1
GLRLM Run Percentage	0,702(0,585-0,820)	0,002	0,92	72,0	64,9	40,0	87,7

NGTDM Contrast	0,708 (0,592-0,824)	0,002	0,16	84,0	66,2	44,7	92,7
NGTDM Complexity	0,657 (0,527-0,787)	0,019	15359,74	56,0	75,3	42,4	84,1
GLSZM Small Zone Emphasis	0,789 (0,690-0,888)	0,000	0,66	84,0	67,5	45,7	92,9
GLSZM High Gray Level Zone Emphasis	0,662 (0,528-0,796)	0,015	4763,36	52,0	84,4	50,0	83,3
GLSZM Small Zone High Grey Level Emphasis	0,743 (0,624-0,863)	0,000	3269,67	64,0	75,3	45,7	86,6
GLSZM Large Zone High Grey Level Emphasis	0,647 (0,533-0,761)	0,028	84358,28	92,0	37,7	32,4	93,5
GLSZM Normalised Grey Level Non Uniformity	0,663 (0,528-0,798)	0,015	0,015	56,0	80,5	48,3	84,9
GLSZM Zone Size Non Uniformity	0,676 (0,546-0,805)	0,008	7381,71	72,0	58,4	36,0	86,5
GLSZM Normalised Zone Size Non Uniformity	0,824 (0,741-0,908)	0,000	0,41	84,0	71,4	48,8	93,2
GLSZM Zone Percentage	0,745 (0,637-0,854)	0,000	0,38	68,0	76,6	48,6	88,1
GLSZM Zone Size Entropy	0,672 (0,549-0,795)	0,010	8,25	72,0	64,9	40,0	87,7

T2A görüntülerden peritümöral ödemi dahil etmeden sadece tümörden yapılan ölçümler ile elde edilen radyomiks parametrelerinin IDH pozitifliği için yapılan ROC analizi sonuçlarına göre; 21 radyomiks parametresi anlamlı olarak bulundu. Bunlardan altı tanesi intensite, 15 tanesi tanesi ise tekstürel (7 GLCM, 3 GLRLM, 5 GLSZM) özelliklere aitti (Tablo 21).

Post kontrast T1A görüntülerden peritümöral ödemi dahil etmeden sadece tümörden yapılan ölçümler ile elde edilen radyomiks parametrelerinin IDH pozitifliği için yapılan ROC analizi sonuçlarına göre; 70 radyomiks parametresi anlamlı olarak bulundu. Bunlardan 12 tanesi morfolojik, 10 tanesi intensite, 13 tanesi histogram tabanlı, 35 tanesi ise tekstürel özelliklere (19 GLCM, 5 GLRLM, 2 NGTDM, 9 GLSZM) aitti (Tablo 22). Tüm radyomiks verileri içerisinde en başarılı parametre 0.824 AUC ile post kontrast T1A görüntülerden elde edilen '*GLSZM Normalised Zone Size Non Uniformity*' bulundu.

Tablo 23. Post kontrast T1A ve T2A görüntülerden elde edilen radyomiks verileri ile gerçekleştirilen sınıflandırmada ML algoritmalarının IDH mutasyonu tahminindeki başarısı.

T2 Model	AUC	Doğruluk	Sensitivite	Spesifite
kNN	0,720	%68	%74	%62
Lojistic Regresyon	0,637	%66	%71	%62
Naive Bayes	0,830	%75	%86	%65
Neural Network	0,800	%74	%75	%73
Random Forest	0,859	%77	%79	%75
SVM	0,758	%69	%76	%61
Tree	0,781	%75	%76	%74
K+ Model				
kNN	0,758	%67	%73	%61
Lojistic Regresyon	0,849	%77	%77	%77
Naive Bayes	0,817	%73	%78	%69

Neural Network	0,865	%79	%86	%73
Random Forest	0,840	%77	%80	%74
SVM	0,819	%78	%86	%70
Tree	0,776	%73	%69	%77

Tablo 24. IDH mutasyonu için T2 ve K+ modelin oluşturulmasında kullanılan radyomiks parametreleri

T2 Model	
GLCM_JointVariance	INTENSITY-HISTOGRAM_IntensityHistogram90thPercentile
GLSZM_LargeZoneHighGreyLevelEmphasis	GLSZM_HighGrayLevelZoneEmphasis
GLRLM_ShortRunHighGreyLevelEmphasis	GLRLM_RunLengthNonUniformity
MORPHOLOGICAL_voxelsCounting	MORPHOLOGICAL_ApproximateVolume
MORPHOLOGICAL_Volume	MORPHOLOGICAL_SphereDiameter
K+ Model	
GLSZM_NormalisedZoneSizeNonUniformity	GLSZM_SmallZoneEmphasis
GLCM_Dissimilarity	GLCM_DifferenceAverage
GLSZM_SmallZoneHighGreyLevelEmphasis	GLCM_DifferenceVariance
GLCM_NormalisedInverseDifference	GLCM_JointEntropyLog10
GLCM_JointEntropyLog2	NGTDM_Contrast

Tablo 25. Post kontrast T1A ve T2A görüntülerden elde edilen radyomiks verilerinin birlikte kullanarak gerçekleştirilen sınıflandırmada ML algoritmalarının IDH mutasyonu tahminindeki başarısı.

Birleşik Model	AUC	Doğruluk	Sensitivite	Spesifite
kNN	0,706	%63	%70	%55
Lojistic Regresyon	0,735	%67	%71	%62
Naive Bayes	0,872	%80	%83	%76
Neural Network	0,906	%84	%86	%83
Random Forest	0,929	%86	%86	%86
SVM	0,876	%78	%86	%71
Tree	0,771	%79	%79	%79

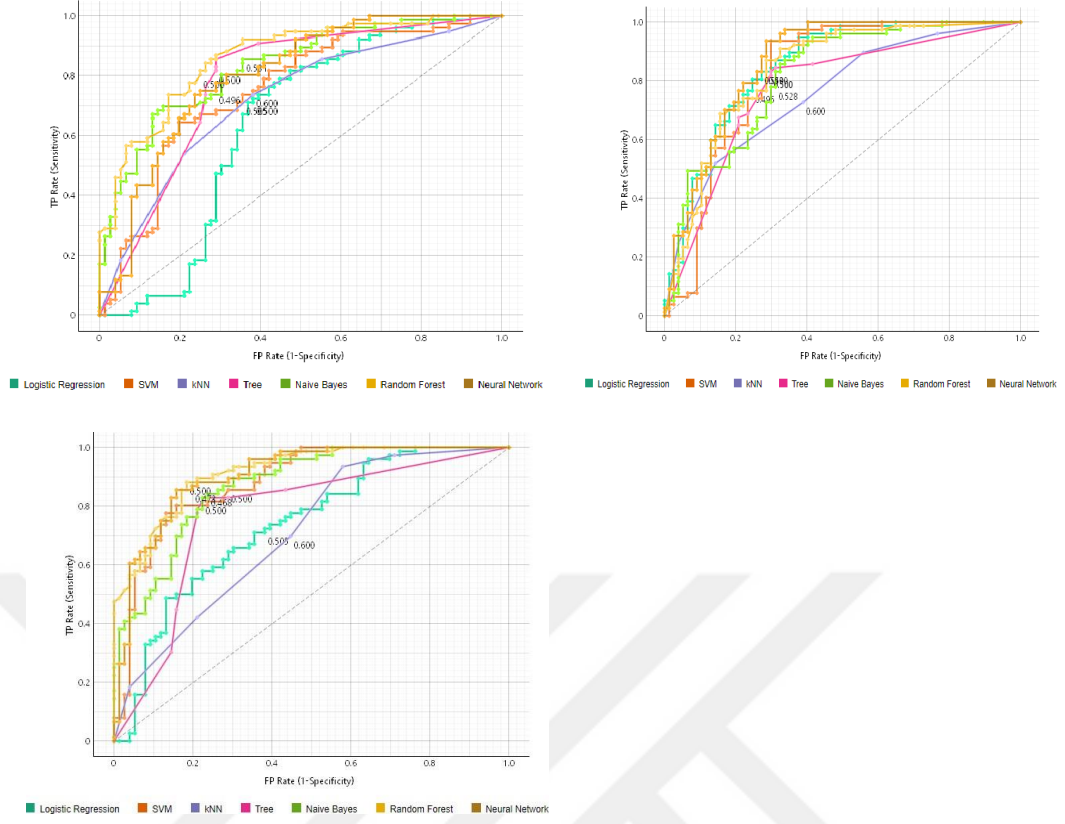
Tablo 26. IDH mutasyonu saptamada birleşik (Post kontrast T1A ve T2A birlikte kullanılarak oluşturulan) modelin oluşturmasında kullanılan radyomiks parametreleri

Birleşik Model	
K+GLSZM_NormalisedZoneSizeNonUniformity	K+GLSZM_SmallZoneHighGreyLevelEmphasis
K+GLCM_Dissimilarity	K+GLCM_DifferenceAverage
K+GLCM_Contrast	K+GLSZM_SmallZoneEmphasis
K+GLCM_NormalisedInverseDifference	K+GLCM_JointEntropyLog10
K+GLCM_JointEntropyLog2	K+GLCM_SumEntropy
GLCM_JointVariance	INTENSITY-HISTOGRAM_IntensityHistogram90thPercentile

GLSZM_SmallZoneLowGreyLevelEmphas s	GLSZM_SmallZoneHighGreyLevelEmphasi s
GLRLM_ShortRunHighGreyLevelEmphasis	GLCM_DifferenceEntropy
GLRLM_RunLengthNonUniformity	GLSZM_HighGrayLevelZoneEmphasis
GLRLM_RunPercentage	GLSZM_LargeZoneHighGreyLevelEmphasi s

T2A görüntülerde tümörün peritümöral ödemi dahil edilmeden yapılan segmentasyonu ile elde edilen radyomiks parametrelerinin, *information gain* ile seçilen 10 özelliği (Tablo 24) kullanarak yapılan sınıflamada RF 0,859 AUC, %77 doğruluk ve %75 spesifite ile IDH mutasyonu tahmininde en başarılı olan algoritma olarak saptandı (Tablo 23). *Naive Bayes* algoritması %86 oran ile en yüksek sensitivite değerine sahipti. Post kontrast T1A görüntülerden tümörün peritümöral ödemi dahil etmeden yapılan segmentasyonu ile elde edilen radyomiks parametrelerinin, *information gain* ile seçilen 10 özelliği (Tablo 24) kullanarak yaptığı sınıflamada *Neural Network* 0,865 AUC, %79 doğruluk ve %86 sensitivite ile en yüksek performansa sahip olan algoritmaydı (Tablo 23). Karar ağaçları algoritması ise %77 spesifite ile bu alanda en yüksek başarıya sahipti. IDH mutasyon tahmininde de T2A ve post kontrast T1A görüntülerden yapılan radyomiks analizleri ile geliştirilen ML algoritmaları post kontrast T1A görüntülerde daha başarılı olarak saptandı.

Birleşik modeli oluştururken *information gain* ile post kontrast T1A görüntülerde en ilişkili 10 özellik ve T2A görüntülerden seçilen en ilişkili 10 özellik (Tablo 26) birlikte kullanılarak sınıflandırma yapıldı. Birleşik modelde RF algoritması 0,929 AUC, %86 doğruluk, sensitivite ve spesifite ile ayrı ayrı gerçekleştirilen diğer iki modele göre daha başarılıydı (Tablo 25). T2 model, K+ model ve birleşik modele ait ROC eğrileri Şekil 18’de gösterilmiştir.



Şekil 18. IDH mutasyonu sınıflandırmada; A-T2 model, B-K+ model, C-birleşik modele ait ROC eğrileri.

Tablo 27. T2A görüntülerden elde edilen radyomiks parametrelerinin Ki-67 yüksekliği için prediktif değerinin belirlenmesi

T2 ölçüm	AUC	P değeri	Cut-off değeri	Sensitivite	Spesifite	PPD	NPD
IntensityBased Intensity Skewwness	0,668 (0,558-0,778)	0,005	-0,27	45,1	83,7	76,7	56,3
IntensityBased Intensity Kurtosis	0,669 (0,561-0,778)	0,005	0,22	37,3	90,7	82,6	54,9
Intensity Based Quartile Coefficient Of Dispersion	0,622 (0,507-0,736)	0,043	0,15	54,9	76,7	73,7	58,9
IntensityHistogram Mean	0,644 (0,530-0,758)	0,016	64,61	68,6	62,8	68,6	62,8
Intensity Histogram Variance	0,675 (0,565-0,785)	0,004	438,53	66,7	72,1	73,9	64,6
Intensity Histogram Skewness	0,654 (0,543-0,765)	0,010	-0,65	84,3	41,9	63,2	69,2
Intensity Histogram Median	0,634 (0,521-0,746)	0,026	66,5	76,5	46,5	62,9	62,5
Intensity Histogram 50th Percentile	0,634 (0,521-0,746)	0,026	66,5	76,5	46,5	62,9	62,5
Intensity Histogram 90th Percentile	0,670 (0,561-0,779)	0,005	88,5	78,4	46,5	63,5	64,5
Intensity Histogram Std	0,675 (0,565-0,785)	0,004	20,94	66,7	72,1	73,9	64,6
Intensity Histogram Median Absolute Deviation	0,623 (0,510-0,736)	0,040	16,40	45,1	81,4	74,2	55,6
Intensity Histogram Coefficient Of Variation	0,676 (0,566-0,786)	0,003	0,32	66,7	72,1	73,9	64,6
Intensity Histogram Minimum Histogram Gradient	0,640 (0,528-0,752)	0,020	-581,25	70,6	53,5	64,3	60,5

GLCM Joint Variance	0,692 (0,586-0,799)	0,001	424,98	52,9	81,4	77,1	59,3
GLCM Cluster Shade	0,636 (0,524-0,748)	0,023	-41128,43	80,4	44,2	63,1	65,5
GLRLM Long Run Low Grey Level Emphasis	0,638 (0,527-0,750)	0,021	0,038	52,9	74,4	71,1	57,1
GLSZM Low Grey Level Zone Emphasis	0,662 (0,553-0,772)	0,007	0,00055	31,4	95,3	88,9	53,9
GLSZM High Gray Level Zone Emphasis	0,641 (0,527-0,755)	0,019	4570,18	58,8	72,1	71,4	59,6
GLSZM Small Zone Low Grey Level Emphasis	0,684 (0,577-0,791)	0,002	0,0005	64,7	65,1	68,8	60,9
GLSZM Large Zone Low Grey Level Emphasis	0,651 (0,541-0,761)	0,012	8,21	58,8	69,8	69,8	58,8

T2A görüntülerden peritümöral ödemi dahil etmeden sadece tümörden yapılan ölçümler ile elde edilen radyomiks parametrelerinin Ki-67 yüksekliği için yapılan ROC analizi sonuçlarına göre; 20 radyomiks parametresi anlamlı olarak bulundu. Bunlardan 3 tanesi intensite, 10 tanesi histogram tabanlı, 7 tanesi tanesi ise tekstürel (3 GLCM, 1 GLRLM, 4 GLSZM) özelliklere aitti (Tablo 27).

Tablo 28. Post kontrast T1A görüntülerden elde edilen radyomiks parametrelerinin Ki-67 yüksekliği için prediktif değerinin belirlenmesi

T2 ölçüm	AUC	P değeri	Cut-off değeri	Sensitivite	Spesifite	PPD	NPD
IntensityBased Intensity Skewwness	0,656 (0,541-0,772)	0,009	-0,21	72,5	65,1	71,2	66,7
IntensityBased Intensity Kurtosis	0,660 (0,548-0,771)	0,008	1,24	66,7	62,8	68,0	61,4
IntensityBased Intesity Quartile Range	0,639 (0,524-0,753)	0,021	76,96	86,3	41,9	63,8	72,0
IntensityBased Robust Mean Absolute Deviation	0,628 (0,512-0,744)	0,033	69,38	70,6	53,5	64,3	60,5

IntensityBased Quartile Coefficient Of Dispersion	0,644 (0,530-0,758)	0,017	0,11	82,4	46,5	64,6	69,0
Intensity Histogram Variance	0,642 (0,530-0,755)	0,018	418,65	82,4	41,9	62,7	66,7
Intensity Histogram Skewness	0,657 (0,542-0,772)	0,009	-0,16	76,5	60,5	69,6	68,4
Intensity Histogram Kurtosis	0,656 (0,543-0,769)	0,010	0,58	60,8	67,4	68,9	59,2
Intensity Histogram Median	0,627 (0,512-0,743)	0,034	65,5	82,4	41,9	62,7	66,7
Intensity Histogram 25th Percentile	0,692 (0,584-0,801)	0,001	51,5	62,7	67,4	69,6	60,4
Intensity Histogram 50th Percentile	0,627 (0,512-0,743)	0,034	65,5	82,4	41,9	62,7	66,7
Intensity Histogram 90th Percentile	0,662 (0,549-0,776)	0,007	90,5	70,6	60,5	67,9	63,4
Intensity Histogram Std	0,642 (0,530-0,755)	0,018	20,46	82,4	41,9	62,7	66,7
Intensity Histogram Interquartile Range	0,672 (0,561-0,783)	0,004	27,5	56,9	76,7	74,4	60,0
Intensity Histogram Mean Absolute Deviation	0,676 (0,568-0,785)	0,003	16,41	58,8	72,1	71,4	59,6
Intensity Histogram Robust Mean Absolute Deviation	0,667 (0,556-0,778)	0,005	11,14	60,8	69,8	70,5	60,0
Intensity Histogram Median Absolute Deviation	0,684 (0,576-0,793)	0,002	16,24	56,9	76,7	74,4	60,0
Intensity Histogram Coefficient Of Variation	0,642 (0,529-0,754)	0,018	0,32	78,4	46,5	63,5	64,5

Intensity Histogram Quartile Coefficient Of Dispersion	0,684 (0,574-0,794)	0,002	0,21	60,8	69,8	70,5	60,0
Intensity Histogram Entropy Log10	0,639 (0,524-0,754)	0,020	1,85	80,4	51,2	66,1	68,8
Intensity Histogram Entropy Log2	0,639 (0,524-0,754)	0,020	6,15	80,4	51,2	66,1	68,8
Intensity Histogram Uniformity	0,644 (0,531-0,757)	0,017	0,018	78,4	51,2	65,6	66,7
GLCM Joint Variance	0,654 (0,540-0,767)	0,010	389,04	88,2	44,2	65,2	76,0
GLCM Joint Entropy Log2	0,699 (0,591-0,807)	0,001	11,01	74,5	60,5	69,1	66,7
GLCM Joint Entropy Log10	0,699 (0,591-0,807)	0,001	3,31	74,5	60,5	69,1	66,7
GLCM Difference Average	0,722 (0,619-0,825)	0,000	6,77	49,0	90,7	86,2	60,0
GLCM Difference Variance	0,697 (0,592-0,803)	0,001	38,55	70,6	58,1	66,7	62,5
GLCM Difference Entropy	0,672 (0,560-0,784)	0,004	10,93	74,5	62,8	70,4	67,5
GLCM Sum Variance	0,658 (0,547-0,770)	0,008	1475,28	86,3	51,2	67,7	75,9
GLCM Sum Entropy	0,682 (0,572-0,792)	0,002	11,01	72,5	67,4	72,5	67,4
GLCM Angular Second Moment	0,648 (0,534-0,762)	0,014	0,001	82,4	53,5	67,7	71,9
GLCM Contrast	0,714 (0,610-0,817)	0,000	92,43	51,0	83,7	78,8	59,0
GLCM Dissimilarity	0,722 (0,619-0,825)	0,000	6,77	49,0	90,7	86,2	60,0
GLCM Inverse Difference	0,688 (0,579-0,797)	0,002	0,29	74,5	60,5	69,1	66,7
GLCM Normalised Inverse Difference	0,705 (0,600-0,811)	0,001	0,96	70,6	65,1	70,6	65,1
GLCM Inverse Difference Moment	0,677 (0,566-0,787)	0,003	0,20	70,6	65,1	70,6	65,1

GLCM Normalised Inverse Difference Moment	0,698 (0,592-0,804)	0,001	0,99	52,9	81,4	77,1	59,3
GLCM Correlation	0,678 (0,570-0,786)	0,003	0,92	80,4	48,8	65,1	67,7
GLCM Inverse Variance	0,681 (0,572-0,790)	0,003	0,21	80,4	51,2	66,1	68,8
GLCM Cluster Tendency	0,658 (0,547-0,770)	0,008	1475,28	86,3	51,2	67,7	75,9
GLCM Cluster Shade	0,632 (0,515-0,749)	0,028	-5930,70	70,6	65,1	70,6	65,1
GLRLM Short Runs Emphasis	0,668 (0,556-0,781)	0,005	0,95	74,5	62,8	70,4	67,5
GLRLM Long Runs Emphasis	0,642 (0,528-0,757)	0,018	1,33	66,7	60,5	66,7	60,5
GLRLM Low Grey Level Run Emphasis	0,634 (0,517-0,751)	0,026	0,0062	76,5	58,1	67,2	66,7
GLRLM Short Run High Grey Level Emphasis	0,726 (0,624-0,828)	0,000	4462,89	60,8	79,1	77,5	63,0
GLRLM Long Run High Grey Level Emphasis	0,664 (0,553-0,774)	0,006	5777,92	62,7	67,4	69,6	60,4
GLRLM Run Percentage	0,657 (0,543-0,770)	0,009	0,92	70,6	65,1	70,6	65,1
GLSZM Small Zone Emphasis	0,725 (0,522-0,827)	0,000	0,67	66,7	69,8	72,3	63,8
GLSZM Low Gray Level Zone Emphasis	0,674 (0,562-0,786)	0,004	0,0006	64,7	72,1	73,3	63,3
GLSZM High Gray Level Zone Emphasis	0,660 (0,545-0,776)	0,008	4894,28	78,4	58,1	69,0	69,4
GLSZM Small Zone Low Gray Level Emphasis	0,676 (0,565-0,788)	0,003	0,0003	66,7	69,8	72,3	63,8

GLSZM Small Zone High Gray Level Emphasis	0,699 (0,591-0,807)	0,001	3360,70	72,5	62,8	69,8	65,9
GLSZM Large Zone Low Grey Level Emphasis	0,621 (0,505-0,737)	0,045	17,03	82,4	44,2	62,7	66,7
GLSZM Large Zone High Grey Level Emphasis	0,634 (0,521-0,747)	0,026	164527,37	66,7	60,5	66,7	60,5
GLSZM Normalised Zone Size Non Uniformity	0,707 (0,602-0,812)	0,001	0,41	72,5	62,8	69,8	65,9
GLSZM Zone Percentage	0,703 (0,597-0,809)	0,001	0,38	76,5	60,5	69,6	68,4
GLSZM Zone Size Entropy	0,701 (0,595-0,808)	0,001	8,23	68,6	67,4	71,4	64,4

Post kontrast T1A görüntülerden peritümöral ödemi dahil etmeden sadece tümörden yapılan ölçümler ile elde edilen radyomiks parametrelerinin Ki-67 yüksekliği için yapılan ROC analizi sonuçlarına göre; 57 radyomiks parametresi anlamlı olarak bulundu. Bunlardan 5 tanesi intensite, 17 tanesi histogram tabanlı, 35 tanesi tanesi ise tekstürel (19 GLCM, 6 GLRLM, 10 GLSZM) özelliklere aitti (Tablo 28).

Tablo 29. Post kontrast T1A ve T2A görüntülerden elde edilen radyomiks verileri ile gerçekleştirilen sınıflandırmada ML algoritmalarının Ki-67 değeri tahminindeki başarıları

T2 Model	AUC	Doğruluk	Sensitivite	Spesifite
kNN	0,598	%57	%54	%60
Lojistic Regresyon	0,673	%61	%68	%54
Naive Bayes	0,754	%72	%72	%72
Neural Network	0,731	%68	%66	%70
Random Forest	0,718	%65	%72	%58
SVM	0,702	%67	%68	%66
Tree	0,613	%58	%56	%60
K+ Model				
kNN	0,697	%66	%72	%60
Lojistic Regresyon	0,650	%65	%66	%64
Naive Bayes	0,716	%70	%74	%66
Neural Network	0,645	%59	%56	%62
Random Forest	0,603	%60	%56	%64
SVM	0,656	%65	%66	%64
Tree	0,571	%51	%46	%56

Tablo 30. Ki-67 indeksi için T2 ve K+ modelin oluşturulmasında kullanılan radyomiks parametreleri

T2 Model	
GLSZM_HighGrayLevelZoneEmphasis	GLSZM_LowGrayLevelZoneEmphasis
INTENSITY-HISTOGRAM_IntensityHistogramCoefficientOfVariation	INTENSITY-BASED_IntensitySkewness
INTENSITY-HISTOGRAM_IntensityHistogramStd	INTENSITY-HISTOGRAM_IntensityHistogramVariance
GLSZM_SmallZoneLowGreyLevelEmphasis	GLCM_JointVariance

MORPHOLOGICAL_PeakIntensityCoor- PerimeterCoor-2DCoronalSmallestDist	INTENSITY- HISTOGRAM_IntensityHistogramRobustMea nAbsoluteDeviation
K+ Model	
GLCM_Autocorrelation	GLCM_InverseDifference
GLCM_DifferenceVariance	GLCM_InverseDifferenceMoment
GLCM_AngularSecondMoment	GLCM_SumAverage
GLCM_Dissimilarity	GLSZM_GreyLevelVariance
GLCM_Correlation	GLCM_DifferenceAverage

Tablo 31. Post kontrast T1A ve T2A görüntülerden elde edilen radyomiks verilerinin birlikte kullanarak gerçekleştirilen sınıflandırmada ML algoritmalarının Ki-67 indeksi tahminindeki başarısı

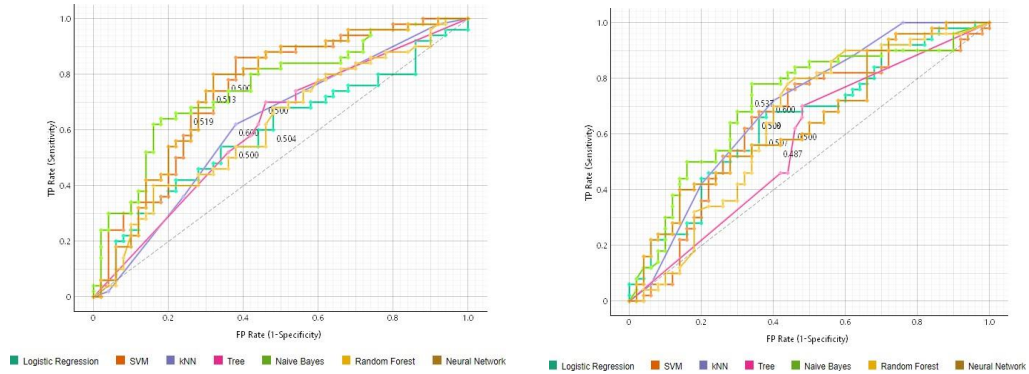
Birleşik Model	AUC	Doğruluk	Sensitivite	Spesifite
kNN	0,682	%66	%74	%58
Lojistic Regresyon	0,666	%59	%62	%56
Naive Bayes	0,763	%70	%76	%64
Neural Network	0,740	%67	%70	%64
Random Forest	0,717	%63	%64	%62
SVM	0,687	%64	%76	%52
Tree	0,654	%67	%74	%60

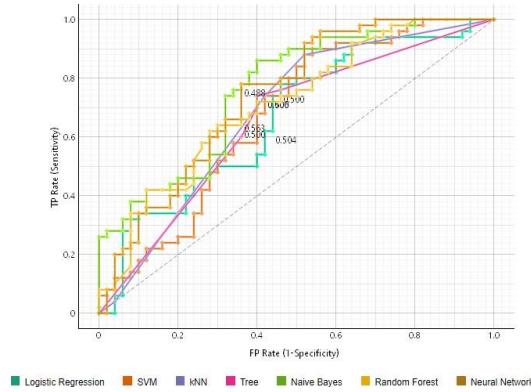
Tablo 32. Ki-67 indeksini saptamada birleşik (Post kontrast T1A ve T2A birlikte kullanılarak oluşturulan) modelin oluşturulmasında kullanılan radyomiks parametreleri

Birleşik Model	
K+GLCM_Correlation	K+GLCM_Dissimilarity
K+GLCM_DifferenceAverage	K+GLCM_NormalisedInverseDifference
K+INTENSITY-HISTOGRAM_IntensityHistogramSkewness	GLSZM_HighGrayLevelZoneEmphasis
GLSZM_LowGrayLevelZoneEmphasis	K+MORPHOLOGICAL_RadiusRoiNorm-MaxIntensityCoor-PerimeterCoor-3DSmallestDist
K+GLCM_Contrast	GLSZM_SmallZoneLowGreyLevelEmphasis
K+GLSZM_SmallZoneEmphasis	INTENSITY-BASED_IntensitySkewness
K+MORPHOLOGICAL_RadiusSphereNorm-MaxIntensityCoor-PerimeterCoor-3DSmallestDist	K+GLCM_DifferenceVariance
GLCM_NormalisedInverseDifference	MORPHOLOGICAL_PeakIntensityCoor-PerimeterCoor-2DCoronalSmallestDist
K+GLCM_AngularSecondMoment	INTENSITY-HISTOGRAM_IntensityHistogramCoefficientOfVariation
INTENSITY-HISTOGRAM_IntensityHistogramStd	INTENSITY-HISTOGRAM_IntensityHistogramVariance

Ki-67 analizinde Ki-67 indeks bilgisine sahip olunan 94 hasta üzerinden değerlendirme gerçekleştirildi. Düşük veya yüksek Ki-67 indeksi belirlemek için açıkça tanımlanmış bir kesme noktası bulunmamaktadır. Bu nedenle önceki çalışmalardan yola çıkarak Ki-67 indeksi için bir kesme noktası belirlerken %40 değerini kullandık[67], [68]. Çünkü bu değer çalışmamızdaki Ki-67 indeksinin medyan değeri idi. Ki-67 indeksini, T2A görüntülerde tümörün peritümöral ödemi dahil edilmeden yapılan segmentasyonu ile elde edilen radyomiks parametrelerinin, *information gain* ile seçilen 10 özelliği (Tablo 30) kullanarak yapılan sınıflamada *Naive Bayes* 0,754 AUC, %72 doğruluk, %72 spesifite, %72 sensitivite ile Ki-67 indeksini sınıflandırmada en başarılı olan algoritma olarak saptandı (Tablo 29). Post kontrast T1A görüntülerden tümörün peritümöral ödemi dahil etmeden yapılan segmentasyonu ile elde edilen radyomiks parametrelerinin, *information gain* ile seçilen 10 özelliği (Tablo 30) kullanarak yaptığı sınıflamada *Naive Bayes* 0,82+ AUC, %70 doğruluk, %74 sensitivite ve %66 spesifite ile en yüksek performansa sahip olan algoritmaydı (Tablo 29). Ki-67 indeksini sınıflandırmada T2A ve post kontrast T1A görüntülerden yapılan radyomiks analizleri ile geliştirilen ML algoritmaları T2A görüntülerde daha başarılı olarak saptandı.

Birleşik modeli oluştururken *information gain* ile post kontrast T1A görüntülerde en ilişkili 10 özellik ve T2A görüntülerden seçilen en ilişkili 10 özellik (Tablo 32) birlikte kullanılarak sınıflandırma yapıldı. Birleşik modelde en başarılı algoritma olan *Naive Bayes* 0,763 AUC ile her iki modelden de daha başarılıydı (Tablo 31). T2 model, K+ model ve birleşik modele ait ROC eğrileri Şekil 19’de gösterilmiştir.





Şekil 19. Ki-67 indeksi sınıflandırmada a- T2 modeli, b- K+ model, c- Birleşik model

Prognozu ve hasta sayısını dikkate aldığımızda derece 1-2-3 tümörleri bir grup, derece 4 tümörleri ayrı bir grup olarak değerlendirip bu iki grubun ayrımında makine öğrenmesi ve radyomiks parametrelerinin başarısını da değerlendirdik. Derece 4 tümör grubunda 75 hasta (%73,5), diğer grupta ise 27 hasta (%26,5) bulunmaktadır.

Tablo 33. Gliyal tümörlerin derece 1-2-3 ve derece 4 gruplarını ayırmada ML algoritma başarıları

T2 Model	AUC	Doğruluk	Sensitivite	Spesifite
kNN	0,654	%62	%57	%66
Lojistic Regresyon	0,618	%57	%72	%43
Naive Bayes	0,819	%79	%78	%80
Neural Network	0,790	%72	%73	%72
Random Forest	0,853	%75	%70	%81
SVM	0,763	%72	%73	%70
Tree	0,739	%72	%70	%73
K+ Model				
kNN	0,775	%72	%79	%65
Lojistic Regresyon	0,857	%78	%75	%81
Naive Bayes	0,849	%78	%67	%89
Neural Network	0,885	%78	%73	%83
Random Forest	0,860	%77	%76	%79
SVM	0,864	%82	%73	%91
Tree	0,792	%74	%71	%77

Tablo 34. Glial tümörlerin derece 1-2-3 ve derece 4 gruplarını ayırmak için T2 ve K+ modelin oluşturulmasında kullanılan radyomiks parametreleri

T2 Model	
GLSZM_LargeZoneHighGreyLevelEmphasis	INTENSITY-HISTOGRAM_IntensityHistogram90thPercentile
INTENSITY-BASED_IntensityBasedCoefficientOfVariation	GLSZM_SmallZoneLowGreyLevelEmphasis
INTENSITY-HISTOGRAM_IntensityHistogramEntropyLog2	INTENSITY-HISTOGRAM_IntensityHistogramEntropyLog10
GLRLM_ShortRunHighGreyLevelEmphasis	GLCM_InverseVariance
GLCM_AngularSecondMoment	GLCM_JointMaximum
K+ Model	
GLCM_JointEntropyLog10	GLCM_JointEntropyLog2
GLCM_Dissimilarity	GLCM_DifferenceAverage
GLCM_DifferenceEntropy	GLCM_SumEntropy
GLSZM_SmallZoneHighGreyLevelEmphasis	GLCM_AngularSecondMoment
INTENSITY-BASED_IntensityBasedQuartileCoefficientOfDispersion	GLCM_NormalisedInverseDifference

Tablo 35. Glial tümörlerin derece 1-2-3 ve derece 4 gruplarını sınıflandırmada post kontrast T1A ve T2A görüntülerden elde edilen radyomiks verilerinin birlikte kullanarak gerçekleştirilen sınıflandırmada ML algoritmalarının başarıları

Birleşik Model	AUC	Doğruluk	Sensitivite	Spesifite
kNN	0,671	%66	%61	%70
Lojistic Regresyon	0,782	%72	%72	%72
Naive Bayes	0,892	%81	%78	%84
Neural Network	0,894	%79	%78	%80
Random Forest	0,916	%84	%80	%88
SVM	0,893	%77	%76	%80
Tree	0,753	%74	%72	%77

Tablo 36. Glial tümörlerini derece 1-2-3 ve derece 4 gruplarını sınıflandırmada birleşik (Post kontrast T1A ve T2A birlikte kullanılarak oluşturulan) modelin oluşturmasında kullanılan radyomiks parametreleri

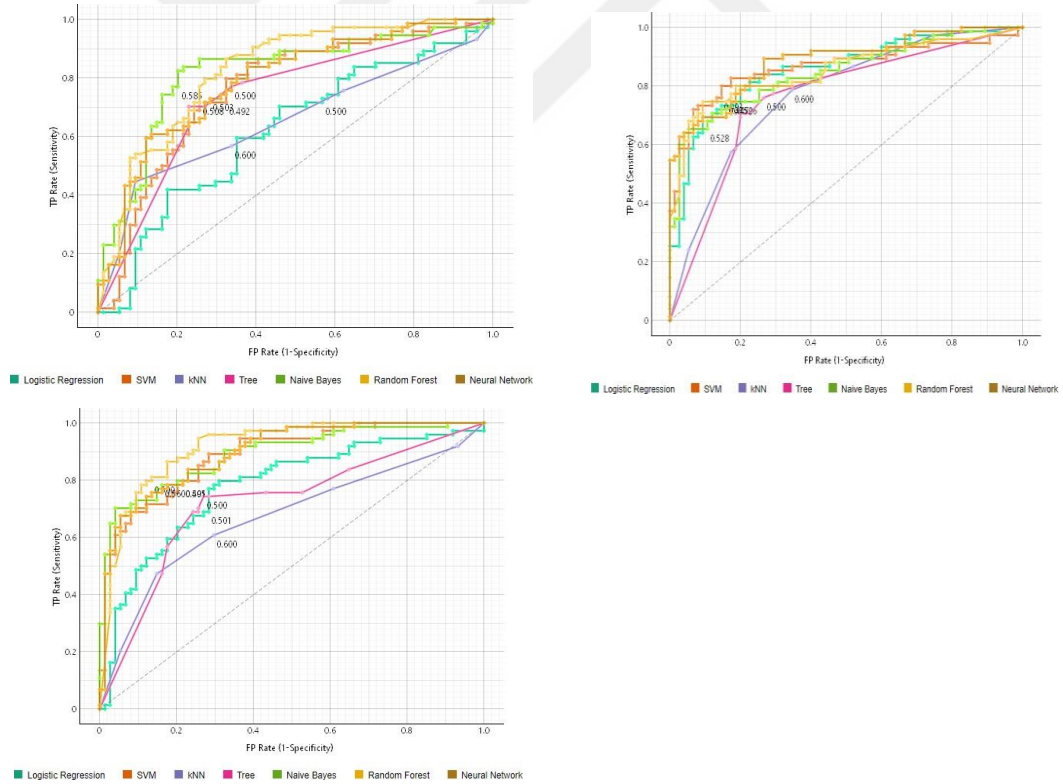
Birleşik Model	
K+GLCM_JointEntropyLog10	K+GLCM_JointEntropyLog2
K+GLCM_Dissimilarity	K+GLCM_DifferenceAverage
K+GLCM_NormalisedInverseDifference	K+GLCM_SumEntropy
K+GLCM_DifferenceEntropy	K+GLCM_InverseDifference
K+GLCM_AngularSecondMoment	K+GLSZM_SmallZoneEmphasis
INTENSITY-HISTOGRAM_IntensityHistogram90thPercentile	INTENSITY-HISTOGRAM_IntensityHistogramMaximumGreyLevel
GLSZM_NormalisedGreyLevelNonUniformity	GLSZM_SmallZoneLowGreyLevelEmphasis
INTENSITY-HISTOGRAM_IntensityHistogramEntropyLog2	INTENSITY-HISTOGRAM_IntensityHistogramEntropyLog10
INTENSITY-HISTOGRAM_IntensityHistogramSkewness	GLRLM_ShortRunHighGreyLevelEmphasis
GLCM_JointVariance	GLSZM_LargeZoneHighGreyLevelEmphasis

Glial tümörleri derece 4 ve derece 1-2-3 olarak iki gruba ayırdıktan sonra T2A görüntülerde tümörün peritümöral ödemi dahil edilmeden yapılan segmentasyonu ile elde edilen radyomiks parametrelerinin, *information gain* ile seçilen 10 özelliği (Tablo 34) kullanarak yapılan sınıflamada RF 0,853 AUC ve %81 spesifite ile Ki-67 indeksini sınıflandırmada en başarılı olan algoritma olarak saptandı. *Naive Bayes* ise %79 doğruluk ve %78 spesifite ile bu metriklerde en başarılı modeldi (Tablo 33).

Post kontrast T1A görüntülerden tümörün peritümöral ödemi dahil etmeden

yapılan segmentasyonu ile elde edilen radyomiks parametrelerinin, *information gain* ile seçilen 10 özelliği (Tablo 34) kullanarak yaptığı sınıflamada *Neural Network* 0,885 AUC ile en yüksek performansa sahip olan algoritmaydı. *SVM* algoritması ise %82 doğruluk ve %91 spesifite, *kNN* algoritması %79 spesifite ile bu metriklerde en yüksek başarıya sahipti. Glial tümörleri derecelendirmek için yapılan sınıflandırmada T2A ve post kontrast T1A görüntülerden yapılan radyomiks analizleri ile geliştirilen ML algoritmaları post kontrast T1A görüntülerde daha başarılı olarak saptandı (Tablo 33).

Birleşik modeli oluştururken *information gain* ile post kontrast T1A görüntülerde en ilişkili 10 özellik ve T2A görüntülerden seçilen en ilişkili 10 özellik (Tablo 36) birlikte kullanılarak sınıflandırma yapıldı. Birleşik modelde en başarılı algoritma olan RF 0,916 AUC, %84 doğruluk, %80 sensitivite ve %88 spesifite ile K+ ve T2 modelden daha başarılıydı (Tablo 35). T2 model, K+ model ve birleşik modele ait ROC eğrileri Şekil 20’de gösterilmiştir.



Şekil 20. Glial tümörleri derecelendirmede; a- T2 modeli, b- K+ model, c- Birleşik model

Tüm çalışma içerisinde IDH mutasyon tahmininde RF algoritması kullanılarak geliştirilen birleşik model 0.929 AUC, %86 doğruluk, sensitivite ve spesifite ile tüm çalışmanın en başarılı sonuçlarını verdi. EGFR amplifikasyonu hariç tüm parametrelerde T2A ve post kontrast T1A görüntülerden elde olunan radyomiks parametrelerinin birlikte kullanılmasının modelin başarısını artırdığını gördük. Çalışmamızın en başarısız modelleri ise EGFR tahmininde kullanılan K+ modellerdi. En fazla 0.543 AUC değerine ulaşabildik. Glial tümörlerin derecelendirilmesinde RF algoritması ile geliştirilen birleşik modelde de 0.916 AUC, %84 doğruluk, %80 sensitivite ve %88 spesifite değerleri ile oldukça başarılı sonuçlar elde ettik.

5. TARTIŞMA

Glial tümörler, merkezi sinir sisteminin en yaygın primer maligniteleri arasında yer almakta olup, yüksek morbidite ve mortalite oranlarıyla dikkat çekmektedir. Özellikle glioblastoma, bu tümörlerin en agresif formu olarak bilinmektedir. Bu tümörlerin heterojen doğası, tanı ve tedavi süreçlerini karmaşıklaştırmakta ve hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir[69]. Glial tümörlerin tanı ve tedavisinde multidisipliner bir yaklaşım esastır. [5].

Glial tümörlerin tanı ve tedavisinde moleküler biyobelirteçler, tümörlerin heterojen doğasını anlamak ve hastalara özel yaklaşımlar geliştirmek açısından büyük önem taşımaktadır. Moleküler biyobelirteçler, yalnızca tümörlerin biyolojik özelliklerini yansıtmakla kalmaz, aynı zamanda tanı, prognoz ve tedaviye yanıtın öngörülmesinde de kritik rol oynar[5]. Glial tümörlerde moleküler biyobelirteçlerin önemi DSÖ 2021 sınıflandırmasında, moleküler biyobelirteçleri daha ön plana çıkarmasından anlaşılabılır. Günümüzde moleküler biyobelirteçleri belirlemek için immünohistokimyasal teknikler ve gen analizleri altın standart olarak kullanılmaktadır. Ancak tüm bu immünohistokimyasal tekniklerin yapılabilmesi için biyopsi ya da cerrahi rezeksiyon gibi invaziv yöntemlerin yapılması gerekmektedir[70]. Radyomiks analizi, standart MR görüntüleri kullanılarak gerçekleştirilebilen, non-invaziv detaylı bir değerlendirme sunan yöntemlerdir[71]. Moleküler biyobelirteçlerin radyomiks analizi ve makine öğrenimi ile yüksek

doğruluk oranıyla dışlanması, immünohistokimyasal doğrulama ihtiyacını azaltarak, yalnızca gerekli durumlarda bu yöntemin kullanılmasını sağlayabilir. Bu da sağlık hizmetlerinde hem maliyetin hem de zamanın daha etkin kullanılmasına katkıda bulunur.

Çalışmamızda glial tümörlerde moleküler biyobelirteçlerin tanı, prognoz ve tedavi stratejilerindeki önemini vurgulamakta, radyomiks analizi ve makine öğrenmesi yöntemleriyle bu biyobelirteçler, glial tümörlerin dereceleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmektedir. Özellikle EGFR amplifikasyonu, p53, IDH mutasyonları ve Ki-67 indeksinin, tümörün biyolojik davranışını anlamada kritik rol oynadığı ve non-invaziv yöntemlerle erken dönemde tespit edilebileceği gösterilmiştir [68]. Gao ve arkadaşlarının 2020 yılında 367 hasta ile, glial tümörlerin derecesini ve moleküler biyobelirteçlerin radyomiks tabanlı makine öğrenmesi ile tahmini için yaptıkları çalışmada hasta görüntülerini sadece post kontrast T1A görüntüler üzerinden değerlendirmişlerdir. Min Gao ve arkadaşları çalışmalarında RF, SVM ve *logistic regresion* olmak üzere 3 makine öğrenmesi algoritması kullanarak glial tümör derecesi, GFAP (glial fibriler asidik protein), S100 mutasyonları ve Ki-67 indeksini öngörmeyi amaçlamışlardır. Glial tümör derecesinin sınıflandırılmasında en iyi performans gösteren *random forest* algoritması ile 0,79 AUC ve %81 doğruluk, %63 sensitivite değerlerine ulaşmışlardır. Gao ve arkadaşları Ki-67 indeksini %5 altı ve üstü olarak iki gruba ayırmıştır. Ki-67 tahmini için geliştirdikleri modellerden RF sınıflandırıcısı 0,85 AUC, %80 doğruluk, %91 sensitivite ve %80 spesifite ile en başarılı model olarak bulunmuştur[72]. Biz çalışmamızda glial tümör derecesini sınıflandırmada T2A, post kontrast T1A görüntülerinden elde edilen radyomiks verilerini ayrı ayrı ve birlikte kullanılması ile 7 farklı (kNN, *logistic regresion*, RF, *naive bayes*, *neural network*, SVM ve karar ağaçları) sınıflandırma algoritması ile çalıştık. Bizim çalışmamızda glial tümör derecesini sınıflandırmada RF algoritması ile geliştirilen birleşik modelde 0.916 AUC %84 doğruluk, %80 sensitivite ve %88 spesifite değerleri ile başarılı sonuçlar elde ettik. Ki-67 indeksi tahmini için ise en yüksek başarıya Naive Bayes ile geliştirilen birleşik modelde 0.763 AUC, %70 doğruluk %76 sensitivite ve %64 spesifite değerleri ile ulaştık. Gao ve arkadaşları Ki-67 indeksi tahmininde bizden daha başarılı, ancak glial tümör derecesi sınıflandırmada ise bizden daha başarısız

sonuçlar elde etmiştir. Bizim çalışmamız ile Gao ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın bizim birden fazla MR sekansı ve daha fazla sınıflandırma algoritması kullanmamız, ancak hasta sayımızın belirgin az olması çıkan küçük farklılıkların sebebi olabilir.

Li ve arkadaşlarının 2017 yılında 270 düşük dereceli (derece 2 ve derece 3) glial tümör hastası ile yaptıkları çalışmada radyomiks analizi ile EGFR amplifikasyonunu ngrmeyi amaçlamışlardır. Radyomiks zelliklerinin çıkartılması için 3.0T MR cihazı ile elde edilen T2A görüntüler kullanmışlardır. Elde edilen radyomiks özelliklerinden EGFR tahmini için lojistik regresyon yöntemi kullanarak geliştirdikleri model 0.90 AUC, %82 doğruluk, %95 sensitivite, %70 spesifite sergilemiştir[73]. Sohn ve arkadaşlarının 2023 yılında yaptıkları çalışmada IDH-wild tip glioblastom hastalarında MR görüntülerinden radyomiks ve makine öğrenmesi ile EGFR amplifikasyonunu ngrmeyi amaçlamışlardır. alışmalarında toplam 190 hasta kullanılmış olup, tüm hastaların ameliyat ncesi MR görüntülerini 3.0T MR cihazı ile elde etmişlerdir. Radyomiks zelliklerinin çıkarımı için konvansiyonel (T2A, T1A, FLAIR ve post kontrast T1A) MR görüntüleri ve perfüzyon MR görüntülerini kullanmışlardır. Elde edilen radyomiks verilerinden özellik seçimini için SHAP (*Shapley Additive Explanitions*) algoritması ile yapmışlardır. Elde edilen veri setinden model oluşturmak için ise üç farklı ağaç tabanlı algoritma kullanmışlardır: *AdaBoost*, *Light Gradient Boosting Machine* ve *ExtraTrees*. Seçilen radyomiks özelliklerini perfüzyon MR haritasından veya konvansiyonel MR sekansları ve bunların kombinasyonu kullanarak model geliştirmişlerdir. EGFR amplifikasyonu tahmininde en yüksek başarıyı K^{trans} haritasından elde ettikleri modelde 0.80 AUC, %77 doğruluk, %88 sensitivite ve %72 spesifite ile sağlamışlardır. Konvansiyonel MR görüntülerinden geliştirilen modelde ise 0.76 AUC, %78 doğruluk, %65 sensitivite ve %85 spesifite değerlerine ulaşmışlardır[74]. Bizim alışmamızda ise EGFR amplifikasyonu tahmininde en başarılı modelimiz Naive Bayes algoritması ile geliştirilen T2 modelimizdi. Bu modelde 0.776 AUC, %73 doğruluk, %80 sensitivite ve %67 spesifite değerlerine ulaştık. Çalışmamızın başarı oranları Li ve arkadaşlarına göre düşük başarılı, Sohn ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadaki geliştirilen modeller ile benzerdir. EGFR tahmini için kullanılan hasta sayımızın (82 hasta) her iki çalışmadan da belirgin az olması Li ve arkadaşlarının sadece derece 2 ve 3 glial tümör, Sohn ve arkadaşlarının sadece IDH wild tip

glioblastom hastalarını çalışmalarında kullanmaları, farklı MR sekansları kullanılması, farklı sınıflandırma yöntemi kullanılması, özellik seçim yöntemlerinin farklı olması sonuçlardaki farklılığın nedeni olabilir.

He ve arkadaşları 2022 yılında 81 glial tümör hastasında çoklu 3.0T cihaz ile elde olunan MR sekanslarından (T1A, T2A, DWI, ADC ve post kontrast T1A) elde ettikleri radyomiks verilerinden geliştirilen modellerin, glial tümörlerin biyobelirteçlerini tahmin etmedeki başarısını araştırmışlardır. Beş farklı MR sekansından *Pyradiomics* yazılımı kullanarak ayrı ayrı 107 özellik çıkarmışlardır. Çıkarılan özelliklerden çok değişkenli lojistik regresyonla elde ettikleri seçilmiş özellikler ile T1A modeli, T2A modeli, post kontrast T1A modeli, DWI modeli, ADC modeli ve birleşik model geliştirmişlerdir. Geliştirilen modeller ile glial tümörlerin IDH, MGMT, TERT mutasyonları ve 1p/19q delesyonlarını tahmin etmeyi amaçlamışlardır. IDH mutasyonunu saptamada birleşik modellerinin başarısı 0.87 AUC ile her bir tek parametrelili modelden daha yüksek performans göstermiştir[75]. Bizim çalışmamızda IDH mutasyonu saptamada birleşik modelimizin 0,929 AUC ile en başarılı (T2 model 0,859 AUC, K+ model 0,830 AUC) model olması He ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile uyumlu olduğunu ve farklı sekanslardan elde edilen radyomiks verilerinin birlikte kullanılmasının geliştirilen modellerinin başarısını artırabileceğini göstermiştir. Feng ve arkadaşlarının 2023 yılında yaptıkları erişkin tip diffüz glial tümörlerde MR görüntüleme verilerine dayalı IDH mutasyonunu tahmin etmek için makine öğrenmesi ve radyomiks kullanımı çalışmalarında 486 hastayı (268 tanesi kendi hastanelerinden, 218 tanesi ise kamuya açık veri tabanından) retrospektif olarak incelemişlerdir. Çalışmaya dahil edilen hastalardan IDH wild tip olanların sayısı 287, IDH mutant olanların sayısı 199'du. Her bir hastanın 1.5T ve 3.0T gücüne sahip iki ayrı MR cihazından elde olunan T1A, T2A, FLAIR ve post kontrast T1A görüntülerini interpolate edip tümör komponenti ve peritümöral ödemi de alarak otomatik olarak segmente etmişlerdir. Segmente edilen görüntülerden radyomiks özelliklerini çıkartıp, özellik seçimi için en az mutlak küçültme ve seçim operatörü cezası (LASSO) algoritması kullanmışlardır. Makine öğrenmesini 7 farklı algoritma (kNN, SVM, RF, *AdaBoost*, *Naive Bayes*, lojistik regresyon, doğrusal ayırıcı analiz) gerçekleştirmişlerdir. Feng ve arkadaşlarının çalışmasında tüm sınıflandırma

algoritmaları içinden tahmin performansı açısından lojistik regresyon 0.920 ile en yüksek AUC'ye, SVM ise %85 ile en yüksek doğruluğa sahipti[76]. Bizim çalışmamızda ise 102 hastanın 25 tanesi IDH mutant, 77 tanesi ise IDH wild tipteydi. Çalışmamızda T2A ve post kontrast T1A görüntüler ayrı ayrı kullanılarak, peritümöral ödemi katmadan sadece tümörün kendisini manuel olarak segmente ederek radyomiks analizi gerçekleştirildi. Ek olarak çalışmamızda 102 hastanın 25 tanesi IDH mutant, 77 tanesi ise IDH wild tipteydi. Ancak SMOTE tekniği ile azınlık sınıf örneğimizi artırarak dengesizliği bozmaya çalıştık. Elde edilen radyomiks verilerinden T2A görüntüler için T2 model, post kontrast T1A görüntüler için K+ model ve her iki sekanstan elde edilen radyomiks verilerinden en anlamlı 10'ar tanesi seçilerek oluşturulan birleşik model geliştirildi. Çalışmamızda RF algoritması ile geliştirilen birleşik modelimizde 0.929 AUC, %86 doğruluk ile başarı gösterip Feng ve arkadaşlarına benzer sonuçlar elde ettik. Geliştirdiğimiz en başarılı model ile Feng ve arkadaşlarının geliştirdiği en başarılı model karşılaştırıldığında benzer başarı oranlarına sahiptik. Feng ve arkadaşlarının IDH mutasyonu açısından daha dengeli bir hasta grubuna sahipti ancak biz de bu dengesizliği SMOTE (sentetik azınlık aşırı örnekleme tekniği) ile gidererek benzer sonuçlar elde ettiğimizi düşünmekteyiz.

Sun ve arkadaşlarının 2020 yılında 92 hasta ile yaptıkları glial tümörlerde Ki-67 ve p53 düzeyleri için radyomiks tabanlı tahmin modelleri çalışmalarında; T1A FLAIR ve T2A TSE görüntülerden tümör ve tümör çevresi alanlara (5/10/15/20 mm) ayıracak şekilde ROI'ler çizerek, lojistik regresyon tabanlı modeller oluşturmuşlar. Çalışmada Ki-67 indeksini %10 altındakiler düşük, %10 ve üzerindeki yüksek olacak şekilde iki sınıfa ayırmışlardır. Sun ve arkadaşlarının Ki-67 indeksi tahmini için en başarılı modelleri 0.773 AUC ile T2A görüntülerden tümörün kor komponentine çizilen ROI ile geliştirilen modeldi. P53 mutasyonu için ise en başarılı modelleri 0.709 AUC ile T2A görüntülerde tümör uzaklığı 10 mm olan peritümöral bölgeden çizilen ROI ile geliştirilen modeldi. Bizim çalışmamızda ise Ki-67 indeksi açısından Naive Bayes sınıflandırıcısı tarafından geliştirilen birleşik modelde 0,763 AUC değerlerine ulaştık. Ki-67 indeksi açısından bulduğumuz sonuçlar Sun ve arkadaşları ile benzerdi. P53 mutasyonu tahmininde ise birleşik modelimizde 0.858 AUC ile başarılı sonuçlar elde ettik. Sun ve arkadaşlarını yaptığı çalışma ile karşılaştırıldığında, çalışmamızda geliştirilen modeller Ki-67 indeksi ve p53

mutasyonu tahmininde az da olsa daha başarılıydı. Aradaki farklılıklar bizim çalışmamızda peritümöral ödemi dahil edilmemesinden, kullanılan sınıflandırma algoritmasının farklı olmasından, Sun ve arkadaşlarının kontrastlı incelemeleri kullanmamış olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardır. İlki çalışmamız retrospektif olarak gerçekleştirilmiş olup bu da hasta seçimini taraflılığa açık hale getirmektedir. Çalışmamızda kullanılan PACS sistemine kayıtlı MR görüntüleri de farklı FOV ve voksel parametrelerine sahipti. Doku analizi ve segmentasyon öncesinde ön işleme yöntemleri (voksel boyutu yeniden örnekleme, gri seviye normalizasyonu ve ayırıştırılması) kullanılarak bu kısıtlılığın çalışmaya olan etkisi minimize edilmeye çalışıldı. Çalışmamızın diğer bir kısıtlılığı ise bazı veri grupları arasındaki dağılımın dengesiz olmasından kaynaklanmaktadır. Ancak SMOTE (sentetik azınlık aşırı örnekleme tekniği) ile azınlık grubu aşırı örnekleyerek bu kısıtlılığın etkisini minimuma indirmeye çalıştık. Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı ise hasta sayımızın az literatürdeki çalışmalara göre az olması ve tek segmentasyonun tek kişi tarafından yapılmasıydı. İleride yapılacak çok merkezli, daha fazla hasta sayısına ve daha dengeli veri gruplarına sahip çalışmalar ile bu kısıtlılıklar giderilebilir.

6.SONUÇ ve ÖNERİLER:

Glial tümörler, dünya genelinde merkezi sinir sistemi tümörleri arasında önemli bir yer tutmakta olup, yüksek mortalite ve morbidite oranlarıyla dikkat çekmektedir. Tanı ve tedavi süreçlerinde karşılaşılan zorluklar, bu tümörlerin heterojen yapısından ve agresif biyolojik davranışlarından kaynaklanmaktadır. Glial tümörlerin doğru sınıflandırılması ve prognozunun belirlenmesi, hastaya özgü tedavi stratejilerinin geliştirilmesi açısından kritik öneme sahiptir. Çalışmamız glial tümörlerin moleküler biyobelirteçlerinin tanı, prognoz ve tedavi süreçlerinde kritik bir rol oynadığını, radyomiks analizi ve makine öğrenmesinin bu biyobelirteçlerin non-invaziv bir şekilde tahmin edilmesinde önemli katkılar sağladığını göstermektedir. Özellikle EGFR amplifikasyonu, p53, IDH mutasyonları ve Ki-67 indeksi gibi biyobelirteçlerin radyomiks özellikleri ilişkisi incelenmiş ve geliştirilen makine öğrenmesi modellerinde belirgin doğruluk oranları elde edilmiştir. Makine öğrenmesi algoritmalarından *Naive Bayes*, *RF* ve *Neural Network* moleküler biyobelirteçlerin ve glial tümörlerin derecesinin tahmin edilmesinde en başarılı sonuçları sağlamışlardır. Radyomiks analizinin klinik pratiğe entegrasyonu, glial tümörlerin non-invaziv tanısında ve moleküler biyobelirteçlerin erken dönemde saptanmasında önemli katkılar sağlayabilir. Ancak tekrarlanabilirliğinin sağlanamaması ve belirli bir standardizasyonun olmaması kliniğe entegrasyon açısından önümüzdeki en büyük engellerdendir. Hasta sayılarının farklı olması, farklı MR cihazları kullanılması, farklı görüntüleme protokolleri, segmentasyon yöntemleri ve radyomiks özelliklerinin çıkarıldığı yazılımlar arasındaki çeşitlilik, sonuçlarda farklılıklara yol açabilmektedir. Ayrıca, özellik seçim metotları, validasyon teknikleri ve hasta gruplarındaki heterojenlik de bu durumu etkileyen faktörlerdir. Radyomiks analizi ve makine öğrenmesinin klinik uygulamalarda güvenilir bir şekilde kullanılabilmesi için prospektif ve çok merkezli çalışmalarda standardizasyonun sağlanması ve kapsamlı doğrulama çalışmalarının yapılması gerekmektedir.

Makine öğrenmesi için kullandığımız, tıp ve tıp dışı birçok alanda kullanılan ‘Orange Data Mining’ programı daha önceki glial tümör çalışmalarında çok fazla kullanılmamıştı. Çalışmamızda geliştirilen modellerin literatürü destekler nitelikte olması ve ‘Orange Data Mining’ programının kod yazmayı gerektirmeyen kolay

kullanımı, hızlı oluşu ve kullanımının basitçe öğrenilebilir olması nedeniyle büyük avantaj sağlamaktadır. Bu nedenle gelecekteki çalışmalarda da daha fazla kullanılabileceğini düşünüyoruz.



7. KAYNAKÇA

- [1] “Classification and pathologic diagnosis of gliomas, glioneuronal tumors, and neuronal tumors - UpToDate.” Accessed: Nov. 30, 2024. [Online]. Available: <https://www.uptodate.com/contents/classification-and-pathologic-diagnosis-of-gliomas-glioneuronal-tumors-and-neuronal-tumors>
- [2] H. ho Cho, S. hak Lee, J. Kim, and H. Park, “Classification of the glioma grading using radiomics analysis,” *PeerJ*, vol. 6, no. 11, 2018, doi: 10.7717/PEERJ.5982.
- [3] A. Chaddad *et al.*, “Radiomics in glioblastoma: Current status and challenges facing clinical implementation,” *Front Oncol*, vol. 9, no. MAY, p. 439037, May 2019, doi: 10.3389/FONC.2019.00374/BIBTEX.
- [4] WHO Classification of Tumours Editorial Board, *Central Nervous System Tumours*, 5th Edition., vol. Volume 6. 2021.
- [5] D. N. Louis *et al.*, “The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary,” *Neuro Oncol*, vol. 23, no. 8, pp. 1231–1251, Aug. 2021, doi: 10.1093/NEUONC/NOAB106.
- [6] H. J. W. L. Aerts *et al.*, “Decoding tumour phenotype by noninvasive imaging using a quantitative radiomics approach,” *Nat Commun*, vol. 5, Jun. 2014, doi: 10.1038/NCOMMS5006.
- [7] J. T. Huse and E. C. Holland, “Targeting brain cancer: advances in the molecular pathology of malignant glioma and medulloblastoma.,” *Nat Rev Cancer*, vol. 10, no. 5, pp. 319–331, May 2010, doi: 10.1038/NRC2818.
- [8] Q. Li, Z. Li, T. Luo, and H. Shi, “Targeting the PI3K/AKT/mTOR and RAF/MEK/ERK pathways for cancer therapy,” *Molecular Biomedicine 2022 3:1*, vol. 3, no. 1, pp. 1–33, Dec. 2022, doi: 10.1186/S43556-022-00110-2.
- [9] M. L. P. Nasrallah, “Glioma Diagnosis and Classification: Illuminating the Gold Standard,” *Lecture Notes in Computer Science (including subseries Lecture Notes in Artificial Intelligence and Lecture Notes in Bioinformatics)*, vol. 12658 LNCS, pp. 3–10, 2021, doi: 10.1007/978-3-030-72084-1_1.
- [10] M. Ranjit, K. Motomura, F. Ohka, T. Wakabayashi, and A. Natsume, “Applicable advances in the molecular pathology of glioblastoma,” *Brain*

- Tumor Pathol*, vol. 32, no. 3, pp. 153–162, Jul. 2015, doi: 10.1007/S10014-015-0224-6/METRICS.
- [11] R. Alshiekh Nasany and M. I. de la Fuente, “Therapies for IDH-Mutant Gliomas,” *Curr Neurol Neurosci Rep*, vol. 23, no. 5, pp. 225–233, May 2023, doi: 10.1007/S11910-023-01265-3.
 - [12] A. Bunevicius, J. Miller, and M. Parsons, “Isocitrate Dehydrogenase, Patient-Reported Outcomes, and Cognitive Functioning of Glioma Patients: a Systematic Review,” *Curr Oncol Rep*, vol. 22, no. 12, pp. 1–10, Dec. 2020, doi: 10.1007/S11912-020-00978-9/METRICS.
 - [13] S. A. Ghisai *et al.*, “JS08.4.A LINEAR GRADING COEFFICIENT REVEALS EMBRYONIC DEVELOPMENT GENE SIGNATURE AS TREATMENT-INDEPENDENT PROGNOSTIC FACTOR IN IDH-MUTANT ASTROCYTOMA,” *Neuro Oncol*, vol. 25, no. Supplement_2, pp. ii11–ii12, Sep. 2023, doi: 10.1093/NEUONC/NOAD137.031.
 - [14] E. Kocakavuk *et al.*, “Radiotherapy is associated with a deletion signature that contributes to poor outcomes in patients with cancer,” *Nature Genetics* 2021 53:7, vol. 53, no. 7, pp. 1088–1096, May 2021, doi: 10.1038/s41588-021-00874-3.
 - [15] M. P. G. Broen *et al.*, “The T2-FLAIR mismatch sign as an imaging marker for non-enhancing IDH-mutant, 1p/19q-intact lower-grade glioma: a validation study,” *Neuro Oncol*, vol. 20, no. 10, pp. 1393–1399, Sep. 2018, doi: 10.1093/NEUONC/NOY048.
 - [16] G. Popescu *et al.*, “Clinical-pathological features and molecular background of oligodendrogliomas,” *Romanian Neurosurgery*, pp. 23–27, Mar. 2022, doi: 10.33962/RONEURO-2022-004.
 - [17] P. Wesseling, M. van den Bent, and A. Perry, “Oligodendroglioma: pathology, molecular mechanisms and markers,” *Acta Neuropathol*, vol. 129, no. 6, pp. 809–827, Jun. 2015, doi: 10.1007/S00401-015-1424-1.
 - [18] M. Padovan, W. Vallentgoed, I. de Heer, G. Lombardi, M. van den Bent, and P. French, “P04.07 The molecular evolution of oligodendrogliomas,” *Neuro Oncol*, vol. 23, no. Supplement_2, pp. ii20–ii20, Sep. 2021, doi: 10.1093/NEUONC/NOAB180.064.

- [19] J. Rincon-Torroella *et al.*, “Current and Future Frontiers of Molecularly Defined Oligodendrogliomas,” *Front Oncol*, vol. 12, Jul. 2022, doi: 10.3389/FONC.2022.934426/PDF.
- [20] F. Varn *et al.*, “PATH-11. THE LONGITUDINAL EVOLUTIONARY TRAJECTORY OF OLIGODENDROGLIOMA IS DRIVEN BY TREATMENT-ASSOCIATED GENETIC ALTERATIONS,” *Neuro Oncol*, vol. 24, no. Supplement_7, pp. vii152–vii152, Nov. 2022, doi: 10.1093/NEUONC/NOAC209.584.
- [21] H. K. Ng, K. K. K. Li, and Z.-F. Shi, “ALTERNATIVE LENGTHENING OF TELOMERES (ALT) IS SEEN IN A PROPORTION OF OLIGODENDROGLIOMAS AND IT IS ASSOCIATED WITH A WORSE PROGNOSIS,” *Neuro Oncol*, vol. 25, no. Supplement_3, pp. iii9–iii9, Sep. 2023, doi: 10.1093/NEUONC/NOAD147.038.
- [22] A. Dono *et al.*, “Molecular, Histological, and Clinical Characteristics of Oligodendrogliomas: A Multi-Institutional Retrospective Study,” *Neurosurgery*, vol. 90, no. 5, pp. 515–522, May 2022, doi: 10.1227/NEU.0000000000001875.
- [23] D. Doig *et al.*, “Characterisation of isocitrate dehydrogenase gene mutant WHO grade 2 and 3 gliomas: MRI predictors of 1p/19q co-deletion and tumour grade,” *Clin Radiol*, vol. 76, no. 10, pp. 785.e9–785.e16, Oct. 2021, doi: 10.1016/j.crad.2021.06.015.
- [24] D. R. Johnson *et al.*, “Genetically Defined Oligodendroglioma Is Characterized by Indistinct Tumor Borders at MRI,” *American Journal of Neuroradiology*, vol. 38, no. 4, pp. 678–684, Apr. 2017, doi: 10.3174/AJNR.A5070.
- [25] O. Aboud *et al.*, “Challenges of imaging interpretation to predict oligodendroglioma grade: a report from the Neuro-Oncology Branch,” *CNS Oncol*, vol. 11, no. 1, Mar. 2022, doi: 10.2217/CNS-2021-0005.
- [26] J. Connelly, M. Prah, and K. Schmainda, “NIMG-36. MR PERFUSION IS A BETTER PREDICTOR OF TUMOR RECURRENCE AND TREATMENT RESPONSE THAN STANDARD MRI IN SOME OLIGODENDROGLIOMA PATIENTS,” *Neuro Oncol*, vol. 24, no.

Supplement_7, pp. vii171–vii171, Nov. 2022, doi: 10.1093/NEUONC/NOAC209.654.

- [27] C. McNamara *et al.*, “2021 WHO classification of tumours of the central nervous system: a review for the neuroradiologist,” *Neuroradiology*, vol. 64, no. 10, pp. 1919–1950, Oct. 2022, doi: 10.1007/S00234-022-03008-6.
- [28] R. L. Wei and X. T. Wei, “Advanced Diagnosis of Glioma by Using Emerging Magnetic Resonance Sequences,” *Front Oncol*, vol. 11, p. 694498, Aug. 2021, doi: 10.3389/FONC.2021.694498/BIBTEX.
- [29] J. J. Otero and A. P. Becker, Eds., “Precision Molecular Pathology of Glioblastoma,” 2021, doi: 10.1007/978-3-030-69170-7.
- [30] L. Jin, S. Guo, X. Zhang, Y. Mo, S. Ke, and C. Duan, “Optimal treatment strategy for adult patients with newly diagnosed glioblastoma: a systematic review and network meta-analysis,” *Neurosurg Rev*, vol. 44, no. 4, pp. 1943–1955, Aug. 2021, doi: 10.1007/S10143-020-01403-2.
- [31] J. Kalpathy-Cramer, E. R. Gerstner, K. E. Emblem, O. C. Andronesi, and B. Rosen, “Advanced Magnetic Resonance Imaging of the Physical Processes in Human Glioblastoma,” *Cancer Res*, vol. 74, no. 17, pp. 4622–4637, Sep. 2014, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-14-0383.
- [32] D. Henssen, F. Meijer, F. A. Verburg, and M. Smits, “Challenges and opportunities for advanced neuroimaging of glioblastoma,” *British Journal of Radiology*, vol. 96, no. 1141, Jan. 2023, doi: 10.1259/BJR.20211232/7458149.
- [33] G. W. Hooper and D. T. Ginat, “MRI radiomics and potential applications to glioblastoma,” *Front Oncol*, vol. 13, p. 1134109, Feb. 2023, doi: 10.3389/FONC.2023.1134109/BIBTEX.
- [34] Y. W. Park *et al.*, “The 2021 WHO Classification for Gliomas and Implications on Imaging Diagnosis: Part 2—Summary of Imaging Findings on Pediatric-Type Diffuse High-Grade Gliomas, Pediatric-Type Diffuse Low-Grade Gliomas, and Circumscribed Astrocytic Gliomas,” *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, vol. 58, no. 3, pp. 690–708, Sep. 2023, doi: 10.1002/JMRI.28740.
- [35] T. A. Bale and M. K. Rosenblum, “The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: An update on pediatric low-grade gliomas and

- glioneuronal tumors,” *Brain Pathology*, vol. 32, no. 4, p. e13060, Jul. 2022, doi: 10.1111/BPA.13060.
- [36] T. Komori, “The molecular framework of pediatric-type diffuse gliomas: shifting toward the revision of the WHO classification of tumors of the central nervous system,” *Brain Tumor Pathol*, vol. 38, no. 1, Jan. 2021, doi: 10.1007/S10014-020-00392-W.
- [37] B. T. Himes, L. Zhang, and D. J. Daniels, “Treatment Strategies in Diffuse Midline Gliomas With the H3K27M Mutation: The Role of Convection-Enhanced Delivery in Overcoming Anatomic Challenges,” *Front Oncol*, vol. 9, no. FEB, 2019, doi: 10.3389/FONC.2019.00031.
- [38] K. Jang, C. Russo, and A. Di Ieva, “Radiomics in gliomas: clinical implications of computational modeling and fractal-based analysis,” *Neuroradiology*, vol. 62, no. 7, pp. 771–790, Jul. 2020, doi: 10.1007/S00234-020-02403-1.
- [39] R. J. Gillies, P. E. Kinahan, and H. Hricak, “Radiomics: Images are more than pictures, they are data,” *Radiology*, vol. 278, no. 2, pp. 563–577, Feb. 2016, doi: 10.1148/RADIOL.2015151169/ASSET/IMAGES/LARGE/RADIOL.2015151169.FIG7.JPEG.
- [40] S. Narang, M. Lehrer, D. Yang, J. Lee, and A. Rao, “Radiomics in glioblastoma: current status, challenges and potential opportunities,” *Transl Cancer Res*, vol. 5, no. 4, pp. 383–397, Aug. 2016, doi: 10.21037/TCR.2016.06.31.
- [41] P. Du, H. Chen, K. Lv, and D. Geng, “A Survey of Radiomics in Precision Diagnosis and Treatment of Adult Gliomas,” *J Clin Med*, vol. 11, no. 13, p. 3802, Jul. 2022, doi: 10.3390/JCM11133802.
- [42] H. ho Cho, S. hak Lee, J. Kim, and H. Park, “Classification of the glioma grading using radiomics analysis,” *PeerJ*, vol. 2018, no. 11, p. e5982, Nov. 2018, doi: 10.7717/PEERJ.5982/SUPP-3.
- [43] A. A. K. Abdel Razek *et al.*, “Clinical applications of artificial intelligence and radiomics in neuro-oncology imaging,” *Insights Imaging*, vol. 12, no. 1, p. 152, Dec. 2021, doi: 10.1186/S13244-021-01102-6.

- [44] A. Shaheen, S. T. Bukhari, M. Nadeem, S. Burigat, U. Bagci, and H. Mohy-ud-Din, "Overall Survival Prediction of Glioma Patients With Multiregional Radiomics," *Front Neurosci*, vol. 16, Jul. 2022, doi: 10.3389/FNINS.2022.911065.
- [45] K. Aftab *et al.*, "Radiomics for precision medicine in glioblastoma," *J Neurooncol*, vol. 156, no. 2, pp. 217–231, Jan. 2022, doi: 10.1007/S11060-021-03933-1.
- [46] Y. Choi *et al.*, "Radiomics may increase the prognostic value for survival in glioblastoma patients when combined with conventional clinical and genetic prognostic models," *Eur Radiol*, vol. 31, no. 4, pp. 2084–2093, Apr. 2021, doi: 10.1007/S00330-020-07335-1/METRICS.
- [47] M. Dağoğlu Kartal and S. Azamat, "Radyomiks Tanımı, Tarihçesi, Kullanım Alanları Ve İş Akışı," *Tıp Bilişimi*, pp. 219–229, Jun. 2021, doi: 10.26650/B/ET07.2021.003.11.
- [48] J. E. van Timmeren, D. Cester, S. Tanadini-Lang, H. Alkadhi, and B. Baessler, "Radiomics in medical imaging—‘how-to’ guide and critical reflection," *Insights Imaging*, vol. 11, no. 1, pp. 1–16, Dec. 2020, doi: 10.1186/S13244-020-00887-2/TABLES/3.
- [49] N. J. Tustison *et al.*, "N4ITK: Improved N3 bias correction," *IEEE Trans Med Imaging*, vol. 29, no. 6, pp. 1310–1320, Jun. 2010, doi: 10.1109/TMI.2010.2046908.
- [50] R. J. Gillies, P. E. Kinahan, and H. Hricak, "Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data," *Radiology*, vol. 278, no. 2, pp. 563–577, Feb. 2016, doi: 10.1148/RADIOL.2015151169.
- [51] P. Lambin *et al.*, "Radiomics: Extracting more information from medical images using advanced feature analysis," *Eur J Cancer*, vol. 48, no. 4, pp. 441–446, Mar. 2012, doi: 10.1016/J.EJCA.2011.11.036.
- [52] H. Fan *et al.*, "Artificial intelligence-based MRI radiomics and radiogenomics in glioma," *Cancer Imaging*, vol. 24, no. 1, p. 36, Dec. 2024, doi: 10.1186/S40644-024-00682-Y.
- [53] M. E. Mayerhoefer *et al.*, "Introduction to Radiomics," *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 61, no. 4, p. 488, Apr. 2020, doi:

10.2967/JNUMED.118.222893.

- [54] A. Fernández, S. García, F. Herrera, and N. V. Chawla, “SMOTE for Learning from Imbalanced Data: Progress and Challenges, Marking the 15-year Anniversary,” *J. Artif. Intell. Res.*, vol. 61, pp. 863–905, Apr. 2018, doi: 10.1613/JAIR.1.11192.
- [55] J. A. M. Sidey-Gibbons and C. J. Sidey-Gibbons, “Machine learning in medicine: a practical introduction,” *BMC Med Res Methodol*, vol. 19, no. 1, Mar. 2019, doi: 10.1186/S12874-019-0681-4.
- [56] C. Janiesch, P. Zschech, and K. Heinrich, “Machine learning and deep learning,” *Electronic Markets*, vol. 31, no. 3, pp. 685–695, Sep. 2021, doi: 10.1007/S12525-021-00475-2.
- [57] Shaveta, “A review on machine learning,” *International Journal of Science and Research Archive*, vol. 9, no. 1, pp. 281–285, May 2023, doi: 10.30574/IJSRA.2023.9.1.0410.
- [58] M. P. LaValley, “Logistic Regression,” *Circulation*, vol. 117, no. 18, pp. 2395–2399, May 2008, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.682658.
- [59] B. Koçak, E. Ş. Durmaz, E. Ateş, and Ö. Kılıçkesmez, “Radiomics with artificial intelligence: a practical guide for beginners,” *Diagnostic and Interventional Radiology*, vol. 25, no. 6, p. 485, Nov. 2019, doi: 10.5152/DIR.2019.19321.
- [60] J. Gou, H. Ma, W. Ou, S. Zeng, Y. Rao, and H. Yang, “A generalized mean distance-based k-nearest neighbor classifier,” *Expert Syst. Appl.*, vol. 115, pp. 356–372, Jan. 2019, doi: 10.1016/J.ESWA.2018.08.021.
- [61] S. Maheswari and R. Pitchai, “Heart Disease Prediction System Using Decision Tree and Naive Bayes Algorithm,” *Curr Med Imaging Rev*, vol. 15 8, no. 8, pp. 712–717, Mar. 2018, doi: 10.2174/1573405614666180322141259.
- [62] J. E. Dayhoff and J. M. DeLeo, “Artificial neural networks,” *Cancer*, vol. 91, no. S8, pp. 1615–1635, 2001, doi: [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(20010415\)91:8+<1615::AID-CNCR1175>3.0.CO;2-L](https://doi.org/10.1002/1097-0142(20010415)91:8+<1615::AID-CNCR1175>3.0.CO;2-L).
- [63] J. Demšar *et al.*, “Orange: Data Mining Toolbox in Python,” *Journal of Machine Learning Research*, vol. 14, pp. 2349–2353, Dec. 2013.

- [64] B. Gladshiya, "Analyzing the risk factors and predicting the learning ability of students during pandemic and comparing machine learning algorithms using orange tool," Jan. 01, 2021. Accessed: Dec. 19, 2024. [Online]. Available: https://www.academia.edu/63502122/Analyzing_the_risk_factors_and_predicting_the_learning_ability_of_students_during_pandemic_and_comparing_machine_learning_algorithms_using_orange_tool
- [65] D. P. Turner, "Sampling Methods in Research Design," *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, vol. 60, no. 1, pp. 8–12, Jan. 2020, doi: 10.1111/HEAD.13707.
- [66] F. Azuaje, I. Witten, and F. E. Witten, "Witten IH, Frank E: Data Mining: Practical Machine Learning Tools and Techniques," *Biomedical Engineering Online - BIOMED ENG ONLINE*, vol. 5, pp. 1–2, Dec. 2006.
- [67] W. Huang *et al.*, "DCE-MRI quantitative transport mapping for noninvasively detecting hypoxia inducible factor-1 α , epidermal growth factor receptor overexpression, and Ki-67 in nasopharyngeal carcinoma patients," *Radiotherapy and Oncology*, vol. 164, pp. 146–154, Nov. 2021, doi: 10.1016/J.RADONC.2021.09.016.
- [68] K. ichi Sakata *et al.*, "Accelerated radiotherapy for T1, 2 glottic carcinoma: analysis of results with KI-67 index," *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*, vol. 47, no. 1, pp. 81–88, Apr. 2000, doi: 10.1016/S0360-3016(00)00409-0.
- [69] H. Fan *et al.*, "Artificial intelligence-based MRI radiomics and radiogenomics in glioma," *Cancer Imaging 2024 24:1*, vol. 24, no. 1, pp. 1–16, Mar. 2024, doi: 10.1186/S40644-024-00682-Y.
- [70] C. H. Suh, H. S. Kim, S. C. Jung, C. G. Choi, and S. J. Kim, "Imaging prediction of isocitrate dehydrogenase (IDH) mutation in patients with glioma: a systemic review and meta-analysis," *Eur Radiol*, vol. 29, no. 2, pp. 745–758, Feb. 2019, doi: 10.1007/S00330-018-5608-7.
- [71] D. N. G. Kasap *et al.*, "Comparison of MRI Sequences to Predict IDH Mutation Status in Gliomas Using Radiomics-Based Machine Learning," *Biomedicines*, vol. 12, no. 4, Apr. 2024, doi: 10.3390/BIOMEDICINES12040725.

- [72] M. Gao, S. Huang, X. Pan, X. Liao, R. Yang, and J. Liu, “Machine Learning-Based Radiomics Predicting Tumor Grades and Expression of Multiple Pathologic Biomarkers in Gliomas,” *Front Oncol*, vol. 10, p. 565183, Sep. 2020, doi: 10.3389/FONC.2020.01676/BIBTEX.
- [73] Y. Li *et al.*, “MRI features can predict EGFR expression in lower grade gliomas: A voxel-based radiomic analysis,” *Eur Radiol*, vol. 28, no. 1, pp. 356–362, Jan. 2018, doi: 10.1007/S00330-017-4964-Z/FIGURES/3.
- [74] B. Sohn *et al.*, “Dynamic contrast-enhanced MRI radiomics model predicts epidermal growth factor receptor amplification in glioblastoma, IDH-wildtype,” *J Neurooncol*, vol. 164, no. 2, pp. 341–351, Sep. 2023, doi: 10.1007/S11060-023-04435-Y/FIGURES/3.
- [75] J. He *et al.*, “Multiparametric MR radiomics in brain glioma: models comparison to predict biomarker status,” *BMC Med Imaging*, vol. 22, no. 1, pp. 1–13, Dec. 2022, doi: 10.1186/S12880-022-00865-8/FIGURES/5.
- [76] H. Zhang *et al.*, “Deep-learning and conventional radiomics to predict IDH genotyping status based on magnetic resonance imaging data in adult diffuse glioma,” *Front Oncol*, vol. 13, p. 1143688, Aug. 2023, doi: 10.3389/FONC.2023.1143688/BIBTEX.

8. EKLER

8.1 Etik Kurul Onayı

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

Sayın Prof.Dr. Emel Ada

Araştırmanıza ilişkin Kurulumuz kararı aşağıda sunulmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederiz.

ETİK KOMİSYONUN ADI	DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
AÇIK ADRES	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2. Kat İnciraltı-İZMİR
TELEFON	0 232 412 22 54-0 232 412 22 58
FAKS	0 232 412 22 43
E-POSTA	goack@deu.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	DOSYA NO:	6508-GOA
	ARAŞTIRMA	UZMANLIK TEZİ ☐ MÜNFERİT ARAŞTIRMA ☐ ÖÇM ☐ YÜKSEKLİSANS ☐ DOKTORA ☒
	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Glial Tümörlerde Makine Öğrenmesi ve Derin Öğrenme ile Radyolojik Tanı, Sağkalımın Tahmin Edilmesi
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI ve UZMANLIK ALANI	Prof.Dr. Emel Ada Radyoloji A.D.
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☐ ÇOK MERKEZLİ ☒

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	Mevcut		Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	ARAŞTIRMA İLE İLGİLİ LİTERATÜR	Mevcut		Türkçe ☐	İngilizce ☒	Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2021/22-35	Tarih:28.07.2021			
	Prof.Dr. Emel Ada'nın sorumlusu olduğu "Gıllal Tümörlerde Makine Öğrenmesi ve Derin Öğrenme ile Radyolojik Tanı, Sağkalımın Tahmin Edilmesi" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, araştırmanın mevcut haliyle etik yönden uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.				
ETİK KURUL BİLGİLERİ					
ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu				
ETİK KURUL ÜYELERİ					
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkili mi?	İmza
Prof.Dr.Mehmet Birhan Yılmaz (Başkan)	Kardiyoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü	Erkek	E ☐ H ☒	
Prof.Dr. Emel Çalıkoğlu (Başkan Yardımcısı)	Preventif Onkoloji	Onkoloji Enstitüsü	Kadın	E ☐ H ☒	
Prof.Dr. Ahmet Okay Çağlayan	Moleküler Tıp	Sağlık Bilimleri Enstitüsü	Erkek	E ☐ H ☒	
Prof.Dr. Suna Asilsoy	Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları	DEÜ Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü	Kadın	E ☐ H ☒	
Doç.Dr.Seher Özyürek	Muskuloskeletal Fizyoterapi	DEÜ Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu	Kadın	E ☐ H ☒	
Doç.Dr.Nil Hocaoglu Aksay	Tıbbi Farmakoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐ H ☒	
Doç.Dr. Meryem Öztürk Manay	Halk Sağlığı Hemşireliği	Hemşirelik Fakültesi Halk Sağlığı Hemşireliği	Kadın	E ☐ H ☒	
Doç.Dr. Aylin Özgen Alpaydın	Göğüs Hastalıkları	DEÜ Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E ☐ H ☒	
Doç.Dr. Aliye Akcalı	Periodontoloji	Diş Hekimliği Fakültesi	Kadın	E ☐ H ☒	
Doç.Dr. Şule Özbilgin	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	DEÜ Tıp Fakültesi Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü	Kadın	E ☐ H ☒	
Dr.Öğr.Üyesi Özlenen Şimşek Papur	Tıbbi Biyoloji ve Genetik	Sağlık Bilimleri Enstitüsü	Kadın	E ☐ H ☒	
Dr.Öğr.Üyesi Tolga Şahin	Spor Yönetim Bilimleri	Necat Hepkon Spor Bilimleri Fakültesi	Erkek	E ☐ H ☒	
Öğr.Gör.Dr.Kıvanç Yüksel	Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Bilişim A.D	Erkek	E ☐ H ☒	

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2021/22-35	Tarih:28.07.2021				
	Prof.Dr. Emel Ada'nın sorumlusu olduğu "Glia Tumorlerinde Makine Öğrenmesi ve Derin Öğrenme ile Radyolojik Tanı, Sağkalımın Tahmin Edilmesi" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmesi araştırmanın mevcut haliyle etik yönden uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.					
ETİK KURUL BİLGİLERİ						
ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu					
ETİK KURUL ÜYELERİ						
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkili mi?		İmza
Prof.Dr. Mehmet Birhan Yılmaz (Başkan)	Kardiyoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr. Emel Çalışkoğlu (Başkan Yardımcısı)	Preventif Onkoloji	Onkoloji Enstitüsü	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr. Ahmet Okay Çağlayan	Moleküler Tıp	Sağlık Bilimleri Enstitüsü	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr. Suna Asilsoy	Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları	DEÜ Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr. Seher Özyürek	Muskuloskeletal Fizyoterapi	DEÜ Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr. Nil Hocaoglu Aksay	Tıbbi Farmakoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr. Meryem Öztürk Haney	Halk Sağlığı Hemşireliği	Hemşirelik Fakültesi Halk Sağlığı Hemşireliği	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr. Aylin Özgen Alpaydın	Göğüs Hastalıkları	DEÜ Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr. Aliye Akcalı	Periodontoloji	Diş Hekimliği Fakültesi	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr. Şule Özbilgin	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	DEÜ Tıp Fakültesi Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü	Kadın	E ☐	H ☒	
Dr.Öğr.Üyesi Özlenen Şimşek Papur	Tıbbi Biyoloji ve Genetik	Sağlık Bilimleri Enstitüsü	Kadın	E ☐	H ☒	
Dr.Öğr.Üyesi Tolga Şahin	Spor Yönetim Bilimleri	Necat Hepkon Spor Bilimleri Fakültesi	Erkek	E ☐	H ☒	
Öğr.Gör.Dr.Kıvanç Yüksel	Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Bilişim A.D	Erkek	E ☐	H ☒	