



**T.C. İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**KEMORADYOTERAPİ ALAN AKCİĞER KANSERİ HASTALARINDA PET/BT
İLE BT DESEN ANALİZİ KARŞILAŞTIRILMASI: TÜMÖRÜN TEDAVİYE
YANITINI ÖNGÖREBİLİR MİYİZ?**

**UZMANLIK TEZİ
DR. NİLUFAR GASIMLI**

TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. ŞÜKRÜ MEHMET ERTÜRK

İSTANBUL 2023

ÖNSÖZ

Bu çalışma boyunca danışmanım olması yanı sıra fikirleri, bilgisi ve deneyimiyle bana her konuda yol gösteren değerli hocam Prof. Dr. Şükrü Mehmet Ertürk'e teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca engin bilgi ve tecrübeleri ile bana büyük katkılar sağlayan değerli hocalarım; başta Radyoloji Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Serra SENCER olmak üzere; Prof. Dr. Bülent ACUNAŞ, Prof. Dr. Atadan TUNACI, Prof. Dr. Arzu Armağan POYANLI, Prof. Dr. Memduh DURSUN, Prof. Dr. Artür SALMASLIOĞLU, Prof. Dr. Barış Bakır, Doç. Dr. M. Gülbiz KARTAL, Doç. Dr. Ravza YILMAZ, Doç. Dr. Zühal BAYRAMOĞLU ve Doç. Dr. Mesut BULAKÇI, ve Dr. Öğr. Üyesi Mehmet BARBUROĞLU'na teşekkür eder ve saygılarımı sunarım.

Tez çalışmam ve uzmanlık eğitimi boyunca desteklerinden dolayı İstanbul Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'na başta Dr. Öğr. Üyesi Emine Göknur IŞIK, Patoloji Anabilim Dalı'na başta Dr. Öğr. Üyesi Doğu Vuralı BAKKALOĞLU, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'na başta Yandal Uzm. Öğr. Dr. Melin Aydan Ahmed olmak üzere tüm hocalarımıza ve asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Radyoloji uzmanlık eğitimi gibi zorlu süreci güzel hale getiren, aile gibi olduğumuz değerli asistan arkadaşlarıma sevgilerimi ve şükranlarımı sunuyorum.

Hayatımın her anında sevgisini ve desteğini hissettiğim, gücümü aldığı sevgili babam Abbas Gasımov, canım annem Saima Gasımova, kardeşlerim Pari Gasımlı ve Fidan Gasımlı, ayrıca yol arkadaşım Şamil Süleymanov'a minnettarım.

Dr. Nilufar Gasımlı

İstanbul 2023

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	2
İÇİNDEKİLER.....	3
ŞEKİL LİSTESİ.....	5
TABLO LİSTESİ	6
KISALTMALAR	7
ÖZET	1
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 AKCİĞERİN ANATOMİSİ, FİZYOLOJİSİ VE HİSTOLOJİSİ	2
2.1.1. Akciğerlerin embriyolojisi.....	4
2.2 Akciğer kanseri.....	6
2.2.1. <i>Epidemiyolojisi</i>	6
2.2.2. <i>Risk faktörleri</i>	6
2.2.3. <i>Genetik</i>	8
2.2.4. <i>Sınıflandırılması</i> :.....	11
2.2.5. <i>Histopatolojisi</i>	12
2.2.6. <i>Tanı</i> :	13
2.2.7. <i>Eyreleme ve yaklaşım</i>	15
2.2.8. <i>PET-BT ve BT</i>	18
2.2.9. <i>Prognoz</i>	18
2.2.10. <i>Tedavi</i>	19
2.3. Radyomiks hipotezi ve makine öğrenmesi	19
2.3.1. <i>Radyomikste tümör heterojenitesi</i>	19
2.3.2. <i>Akciğer kanserinde tümör heterojenitesi</i>	20

2.3.3. Radyomiks hipotezi ve doku (texture) analizi.....	21
2.3.3.1. Görüntü elde edilmesi.....	24
2.3.3.2. Preprocessing (ön işleme)	25
2.3.3.3. Segmentasyon	25
2.3.3.4 Özellik çıkarma ve seçme	26
2.3.3.5. Makine öğrenmesi	29
3. MATERYAL VE METOD.....	33
3.1. Çalışma Grubu.....	33
3.2. BT Görüntüleme Protokolü.....	34
3.3. Tekstür(doku) analizi protokolü	35
3.4. Özellik Seçme ve Sınıflandırma	47
3.5. İstatistiksel Analiz.....	51
4. BULGULAR.....	52
4.1. Tanımlayıcı Bulgular	52
4.2. Tekstür analizi bulguları	56
4.2.1. BT tekstür analizi bulguları	56
4.3. Makine Öğrenmesi Modelleri ile Sınıflandırma ve Model Performans Değerlendirme	60
5. TARTIŞMA.....	66
6. KAYNAKLAR.....	70
7. EKLER	77
ETİK KURUL KARARI	77
.....	77
8. ÖZGEÇMİŞ	80

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Radyomiks analiz basamakları ⁸²	22
Şekil 2. Plevra veya mediasten tabanlı tümörlerde otomatik segmentasyonda zorluk örneği	26
Şekil 3. Radyomiks özellikleri kalkülasyonu	29
Şekil 4. Yapay zeka metodları. SMV-support vector machine, RF-random forest algorithm, GBM-gradient boosting machines, XGB-XGboost ⁹⁴	30
Şekil 5. A) SVM'nin basitleştirilmiş çizimi. Algoritma orijinal datayı (soldaki çizim) en uygun vektör (mavi çizgi) ve düzlemle (kırmızı çizgi) farklı bir alana (sağdaki çizim) taşır. Siyah ve turuncu daireler farklı sınıfları temsil etmektedir. B) Lojistik regresyonun basitleştirilmiş çizimi bu algoritma, örnekleri ikili sınıflara ayırmak için lojistik fonksiyonu kullanır ⁸³	31
Şekil 6. Radyomiks analizi iş akımı (makine öğrenmesi) ve özelliiksiz metod (derin öğrenme) ⁹⁰	31
Şekil 7. BT (Aquilion ONE GENESIS, Canon Medical Systems)	34
Şekil 8. OLEA Sphere uygulamasında sağ akciğer üst lob yerleşimli santral kitlenin Toraks BT görüntüleri üzerinde serbest elle çizilmiş ROI örneği.....	36
Şekil 9 . OLEA Sphere uygulamasında sol akciğer periferik yerleşimli kitlenin Toraks BT görüntüleri üzerinde serbest elle çizilmiş ROI örneği.....	37
Şekil 10. OLEA Sphere uygulamasında sağ akciğer periferik yerleşimli kitlenin Toraks BT görüntüleri üzerinde serbest elle çizilmiş ROI örneği.....	38
Şekil 11. OLEA Sphere uygulamasında sağ akciğer üst lob posterior yerleşimli periferik kitlenin Toraks BT görüntüleri üzerinde serbest elle çizilmiş ROI örneği.	39
Şekil 12. Çalışmaya dahil edilen hastaların cinsiyet dağılımı.....	53
Şekil 13 .Hastaların yaş dağılımı.....	53
Şekil 14. Lezyonların histolojik alttipi.	54
Şekil 15. Çalışmaya dahil edilen hastaların tedaviye yanıt karşılaştırılması.	55
Şekil 16. BT radiomics özelliklerinin Logistic regression (LR) algoritması ile ROC eğrisi ...	62
Şekil 17. BT radiomics özelliklerinin SVM algoritması ile ROC eğrisi.....	63
Şekil 18. BT radiomics özelliklerinin Naive-Bayes algoritması ile ROC eğrisi.....	64
Şekil 19. BT radiomics özelliklerinin kNN algoritması ile ROC eğrisi.....	65

TABLO LİSTESİ

Tablo 1 .Akciğer kanserinde doku tanısı metodları. ⁵⁶	14
Tablo 2 .TNM sınıflamasında tümör evrelemesi ^{58,59}	15
Tablo 3. TNM sınıflamasında lenf nodu evrelemesi ^{58,59}	16
Tablo 4. TNM sınıflamasında metastaz evrelemesi ^{58,59}	17
Tablo 5. TNM sınıflamasına göre klinik evreleme ^{58,59}	17
Tablo 6. Radiomics analiz aşamaları ⁸⁰	21
Tablo 7. Radiomicste kullanılan terimler ⁸¹	22
Tablo 8. Görüntü ön işleme (preprocessing) adımları ⁸¹	25
Tablo 9. Radiomics özellikleri sınıflması ⁸¹	27
Tablo 10. Olea sphere uygulamasından aynı hasta için çıkarılan özniteliklerin tablosu (hasta 2).....	40
Tablo 11. BT,grupta wrapper tabanlı ardışık öznitelik seçim algoritması (recursive feature elimination support vector machines SVM-RFE) kullanılarak seçilen özellikler.....	48
Tablo 12. Yanıtlı ve yanıtsız grupta anlamlı farklılık gösteren radiomics özellikleri.....	49
Tablo 13. Wrapper tarafından seçilen öznitelikler (standartize veriler).....	57
Tablo 14. Seçilmiş BT radiomics özelliklerinin LR ,SVM, NB, kNN modellerinde tanısal performans değerlendirmesi.....	61

KISALTMALAR

TA: Tekstür analiz

AJCC: American Joint Commitee on Cancer

PET-BT: Pozitron Emisyon Tomografisi-Bilgisayarlı Tomografi

ROI: Region of interest

USG: Ultrasonografi

BT: Bilgisayarlı Tomografi

MR: Manyetik Rezonans

LOG: Laplacian of Gaussian

ICC: Intraclass correlation coefficient

MÖ: Makine öğrenmesi

ORT: Ortalama

SS: Standart Sapma

LN: Lenf nodu

Met: Metastaz

EGFR: epitelyal growth faktör reseptör

ÖZET

KEMORADYOTERAPİ ALAN EVRE III-IV AKCİĞER KANSERİ HASTALARINDA PET/BT İLE BT DESEN ANALİZİ KARŞILAŞTIRILMASI: TÜMÖRÜN TEDAVİYE YANITINI ÖNGÖREBİLİR MİYİZ?

GİRİŞ VE AMAÇ: Akciğer kanseri, kadınlarda ve erkeklerde kansere bağlı ölümlerin en sık nedenidir. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri tüm akciğer kanseri türlerinin %85-90'nı oluşturmaktadır. Bilgisayarlı tomografi tanı anında ve evrelemeye yardımcı olarak kullanılmaktadır. Bilgisayar bazlı imaj analizi bilgisayarlı tomografinin lezyon saptama ve benign-malign lezyon ayırımını değerlendirmede tanısal değerini yükseltme amaçlı kullanmak için önerilmektedir. Eşlik eden tümörüçi nekroz, kanama, miksoid değişiklikler lezyonda dansite değişikliklerine neden olmaktadır. Tekstür (doku) analizi metoduyla lezyondaki düşük dansiteli alanlar saptanabilir ve lezyoniçi dansite farklılıkları ölçülebilir. Bu sayede tümörüçi heterojenite tespit edilebilir. Bu özellikler lezyonun agresifliği ile ilişkili olup, doku analizi yardımıyla tümörün diğer biyolojik özelliklerinin tespiti yapılabilmektedir. Bu araştırmanın amacı küçük hücreli dışı akciğer kanseri doku analizi özellikleri ile lezyonun PET/BT incelemede tedaviye yanıtı arasındaki korelasyonu ortaya koymaktır. Bu da akciğer kanserlerinin tanı anında prognozunu belirlemeğe ve tedaviye yanıtını öngörmeye yardımcı olacaktır.

MATERYAL VE METOD: 2020-2023 yılları arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesinde biyopsi ile küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanısı almış ,Radyoloji Anabilim Dalı'nda toraks BT görüntülemesi yapılan 106 hastanın görüntüleri retrospektif olarak değerlendirildi. BT kesitleri retrospektif olarak iki radyolog tarafından değerlendirildi. Operasyon uygulanması nedeniyle kontrol PET/BT incelemede kemoradyoterapiye metabolik yanıtı değerlendirilemeyen hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Tekstür analizi için iki radyolog tarafından, Canon firmasına ait 'OLEA' yazılımı üzerinden serbest el region of interest (ROI) yerleştirilerek volümetrik segmentasyonları yapıldı. Görüntüler normalize edilerek, aykırı pikseller ± 3 sigma tekniği ile çıkarıldı. Pikseller yeniden şekillendirildi, gri seviyeler diskretize edildi. Ayrıca görüntülere sırasıyla 2 mm, 4 mm ve 6mm kerneller ile Laplacian of Gaussian filtreleri uygulandı. Tekstür analizi

paramterelerinden tedaviye yanıtı ve yanıtı olmayan grupta istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösteren özellikler saptandı. Olea yazılımında olan Pyradiomics tabanlı öz nitelikler çıkarıldı. Veriler standardize edildi. Öz nitelik seçilimi aşamasında, intra-class correlations(ICC) analizi (threshold 0.75) ile tekrarlanabilir öz nitelikler seçildi. Pearson korelasyon katsayılarına göre birbiri ile 0.7'den fazla korelasyon göstermeyen öz nitelikler üçüncü aşamaya alındı. Son aşamada wrapper tabanlı ardışık öz nitelik seçim algoritması (AÖS) kullanılarak öz nitelikler seçildi. Wrapper 7 öz nitelik seçti. Support vector machine(SVM), Logistic Regression(LR), Naive-Bayes (NB), k-Nearest Neighbors (kNN) algoritmaları kullanılarak modeller oluşturuldu. Çift katmanlı çapraz validasyon tekniği ile modellerin optimizasyonu sonrasında validasyonu yapıldı. İç katmanda 5-katlı validasyon mevcut olup modelin hiperparametreleri optimize edildi. Dış katmanda ise yine 5 katlı validasyon mevcut olup optimize modellerin doğrulaması yapıldı. Sonuçlar elde edildi.

BULGULAR: Çalışmaya evre III-IV akciğer tanısı almış BT görüntülemesi yapılan ve histopatolojik olarak verifiye; 104 hasta dahil edildi (82 hasta tedaviye parsiyel veya tam yanıt vermiş olup yanıtı kabul edildi. 24 hastanın tedaviye yanıtı stabil veya progresse olup tedaviye yanıtı olmayan olarak kabul edildi). Her görüntüden 111 öz nitelik (17 shape, 19 first order, 24 GLCM, 5 NGTDM, 16 GLRLM, 16 GLSZM, 14 GLDM) çıkarıldı. BT tekstür analizinde İki gözlemcide yanıtı ve yanıtı olmayan hasta gruplarında 444 adet öz nitelikten 202 öz nitelik uyumlu bulundu. Pearson korelasyonu sonrasında AÖS BT ve LOG filtreli grupta 7 öz nitelik seçti. Pearson korelasyon analizi ve wrapper tabanlı ardışık öz nitelik seçimi sonrasında 7 parametre ile SVM, LR, kNN, NB modellerinde doğruluk oranları hesaplandı. Duyarlılık LR için %54, SVM için %64, NB için %90, kNN için %67 olarak hesaplandı. Özgüllük LR için %69, SVM için %72, NB için %86, kNN için %69 olarak hesaplandı. AUC değeri BT görüntüleri ile oluşturulan SVM ve LR modellerinin doğruluk oranları %72 ve 74 olarak saptandı. kNN modelinin doğruluk oranı %72 ve NB modelinin doğruluk oranı %68 olarak bulundu.

SONUÇ: Akciğer kanseri her iki cinsten kansere bağlı ölümlerin en sık nedenidir. Kadınlarda meme kanserini takiben erkeklerde prostat kanserini takiben en sık görülen kanserdir Akciğer kanserinin görülme sıklığı kadınlarda her 100000’de 52.3 ve erkeklerde her 100000’de 71.3’dür . PET-BT tetkikleri ile kıyaslandığında BT’nin yüksek anatomik detay sağlaması, radyonuklid maruziyetinin bulunmaması pozitif yön olarak öne çıkmaktadır. Tekstür analizi gibi makine öğrenmesi metodları tümör heterojenitesi ve agresifliğini belirlemede ve bu nedenle tümör prognozunu öngörmeye yardımcı olmaktadır. Çalışmamızdan ve benzer çalışmalardan elde edilen sonuçlar sayesinde tekstür analizi incelemesi evre III-IV akciğer kanseri hastalarında prognozda ve tedaviye yanıtı öngörmeye umut vaat etmektedir.

Anahtar sözcükler: Akciğer kanseri, radiomics, tekstür analizi, makine öğrenmesi

SUMMARY

COMPARISON OF PET/CT AND CT TEXTURE ANALYSIS IN PATIENTS WITH STAGE III-IV LUNG CANCER RECEIVING CHEMORADIOOTHERAPY: CAN WE PREDICT THE TREATMENT RESPONSE OF THE TUMOR?

AIM: Lung cancer is the most common cause of cancer-related death in men and women. Non-small cell lung cancer accounts for 85-90% of all lung cancer types. Computed tomography is used at the time of diagnosis and as an aid in staging. Computer-based image analysis is recommended to be used to increase the diagnostic value of computerized tomography in lesion detection and evaluation of benign-malignant lesion differentiation. Accompanying intra-tumor necrosis, bleeding, myxoid changes cause density changes in the lesion. With the texture analysis method, low-density areas in the lesion can be detected and intralesional density differences can be measured. In this way, intra-tumor heterogeneity can be detected. These features are related to the aggressiveness of the lesion, and other biological features of the tumor can be determined with the help of tissue analysis. The aim of this study is to reveal the correlation between the tissue analysis characteristics of non-small cell lung cancer and the response of the lesion to treatment in PET/CT examination. This will help determine the prognosis of lung cancers at the time of diagnosis and predict the response to treatment.

MATERIALS AND METHODS: The images of 106 patients who were diagnosed with non-small cell lung cancer by biopsy in Istanbul University Istanbul Faculty of Medicine between 2020-2023 and underwent thoracic CT imaging in the Department of Radiology were retrospectively evaluated. CT sections were evaluated retrospectively by two radiologists. Patients whose metabolic response to chemoradiotherapy could not be evaluated in the control PET/CT examination due to the operation were not included in the study. For texture analysis, volumetric segmentation was performed by two radiologists by placing a free-hand region of interest (ROI) on Canon's 'OLEA' software. The images were normalized and outlier pixels were removed with ± 3 sigma technique. Pixels reshaped, gray levels discretized. In addition, 2 mm, 4 mm and 6 mm kernels and Laplacian of Gaussian filters were applied to the images, respectively. Statistically significant differences were found in the treatment-responsive and unresponsive groups from the texture analysis parameters. Pyradiomics based features in Olea software have been removed. Data were standardized. In

the feature selection phase, reproducible features were selected with intra-class correlations(ICC) analysis (threshold 0.75). According to the Pearson correlation coefficients, the features that did not correlate more than 0.7 with each other were included in the third stage. At the last stage, the features were selected using the wrapper-based sequential feature selection algorithm (SFS). Wrapper has selected 7 attributes. Models were created using Support vector machine(SVM), Logistic Regression(LR), Naive-Bayes (NB), k-Nearest Neighbors (kNN) algorithms. After the optimization of the models with the double-layered cross-validation technique, validation was performed. The inner layer has 5-fold validation and the hyperparameters of the model have been optimized. In the outer layer, there is also 5-fold validation and the optimized models have been validated. The results have been obtained.

RESULTS: The study included stage III-IV lung diagnosis, CT imaging performed and histopathologically verified; 104 patients were included (82 patients were considered as responding with partial or complete response to treatment. Response of 24 patients was considered as unresponsive with stable or progressive response to treatment). 111 features (17 shapes, 19 first order, 24 GLCM, 5 NGTDM, 16 GLRLM, 16 GLSZM, 14 GLDM) were extracted from each image. In the CT texture analysis, 202 features out of 444 features were found to be compatible in the responding and unresponsive patient groups in two observers. After Pearson correlation, SFS selected 7 features in the CT and LOG filtered group. After Pearson correlation analysis and wrapper-based sequential feature selection, accuracy rates were calculated in SVM, LR, kNN, NB models with 7 parameters. Sensitivity was calculated as 54% for LR, 64% for SVM, 90% for NB, and 67% for kNN. Sensitivity was calculated as 54% for LR, 64% for SVM, 90% for NB, and 67% for kNN. Specificity was calculated as 69% for LR, 72% for SVM, 86% for NB, and 69% for kNN. Accuracy rates of SVM and LR models created with AUC values of CT images were found to be 72 and 74%. The accuracy of the kNN model was 72% and the accuracy of the NB model was 68%.

CONCLUSION: Lung cancer is the most common cause of cancer-related death in both sexes. It is the most common cancer after prostate cancer in men, following breast cancer in women. The incidence of lung cancer is 52.3 per 100000 in women and 71.3 per 100000 in men. Compared to PET-CT examinations, CT provides high anatomical detail and the absence of radionuclide exposure stands out as positive aspects. Machine learning methods such as texture analysis help to determine tumor heterogeneity and aggressiveness and

therefore predict tumor prognosis. Thanks to the results obtained from our study and similar studies, texture analysis examination is promising in predicting the prognosis and response to treatment in stage III-IV lung cancer patients.



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akciğer kanseri,kadınlarda ve erkeklerde kansere bağlı ölümlerin en sık nedenidir. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri tüm akciğer kanseri türlerinin %85-90'nı oluşturmaktadır.

Adenokanser en sık görülen küçük hücreli dışı alttıpidir.İkinci en sık küçük hücreli dışı akciğer kanseri alttıpi skuamöz hücreli karsinomdur. Skuamöz hücreli karsinomun görülme sıklığı son yıllarda gelişmiş ülkelerde sigara kullanımının azalmasına bağlı azalmıştır ¹ .

Bilgisayarlı tomografi tanı anında ve evrelemeye yardımcı olarak kullanılmaktadır. Bilgisayar bazlı imaj analizi bilgisayarlı tomografinin lezyon saptama ve benign-malign lezyon ayırımını değerlendirmede tanısal değerini yükseltme amaçlı kullanmak için önerilmektedir. Eşlik eden tümörüçi nekroz, kanama, miksoid değişiklikler lezyonda dansite değişikliklerine neden olmaktadır. Tekstür (doku) analizi metoduyla lezyondaki düşük dansiteli alanlar saptanabilir ve lezyoniçi dansite farklılıkları ölçülebilir. Bu sayede tümörüçi heterojenite tespit edilebilir. Bu özellikler lezyonun agresifliği ile ilişkili olup, doku analizi yardımıyla tümörün diğer biyolojik özelliklerinin tespiti yapılabilmektedir ² . Bu araştırmanın amacı küçük hücreli dışı akciğer kanseri doku analizi özellikleri ile lezyonun PET/BT incelemede tedaviye yanıtı arasındaki korelasyonu ortaya koymaktır. Bu da akciğer kanserlerinin tanı anında prognozunu belirlemeğe yardımcı olacaktır. Genel olarak hastalığın prognozuna etki eden faktörler, hastalığın evresi ve tanı anında hastanın özellikleridir. (cinsiyet, hastanın genel durumu, kilo kaybı anamnezi, bazı genetik mutasyonlar gibi) Ayrıca tümör hacmi, tümör çapı, lenf nodu sayısı, plevral efüzyon varlığı prognoza etki eden faktörlerdendir. Tümörün T evresi ve sağ/sol lob lokalizasyonunun prognoz ile ilişkisi tespit edilmemiştir ³ .

2. GENEL BİLGİLER

2.1 AKCİĞERİN ANATOMİSİ, FİZYOLOJİSİ VE HİSTOLOJİSİ

Akciğerler toraks yerleşimli olup, solunuma yardımcı olmaktadır. Sağ ve sol akciğer vardır. Akciğerler birbirinden mediasten ile ayrılır. Akciğerler koni veya piramid şekilli organlardır. Akciğerin apeks, bazis, 3 yüzey ve 3 sınırı vardır.

Akciğerin ince üst kısmına apeks adı verilir. Akciğer apeksi klavikulanın yaklaşık 2.5 cm yukarısına kadar uzanım göstermektedir. Akciğerin diyaframa komşu geniş konkav şekilli alt kısmına bazis adı verilir. Her iki akciğerin 3 yüzeyi ve 3 sınırı vardır Her iki akciğerin anterior sınırı sternoklaviküler eklemden başlamakta olup, sağda inferiorda ksifosternal ekleme, solda 4. kostal kartilaja doğru uzanım göstermektedir. Akciğerlerin inferior sınırı midklaviküler hatta 6. kostaya midaksiller hatta 8. kostaya kadar uzanmaktadır. Inferior sınır posteriorda ise 10. torakal vertebra seviyesine kadar uzanmaktadır. Akciğerin posterior sınır inferior sınırın posterior kesiminden apekse kadar uzanmaktadır. C7 vertebra ile T10 vertebra arasını kapsamaktadır. Her iki akciğer fissürlerle segmentlere ayrılmaktadır. Sağ akciğerde horizontal ve oblik fissür adı verilen 2; sol akciğerde oblik fissür adı verilen tek fissür vardır. Sağ akciğer horizontal ve oblik fissürlerle üst, orta ve alt loblara ayrılmaktadır. Sol akciğer oblik fissürle üst ve alt loba ayrılmaktadır⁴

Akciğerlerin 3 yüzeyi vardır. Sternum ve kotlara komşu olan kısmına kostal yüzey adı verilirken; mediasten ve posteriorda vertebralar ile sınırlı olan kısmına mediastinal yüzey adı verilir. Diyafragmatik domun komşu kısmına ise diyafragmatik yüzey adı verilir. Sağ diyafragmatik domun soldan yüksekte olması ve kalbin sola daha fazla basısı nedeniyle sağ akciğer sol akciğerden daha geniş, ancak daha kısadır. Sağ akciğerin ön kenarı daha düzdür, ancak sol akciğerin ön kenarı kardiyak çentik sebebiyle daha düzensizdir. Kardiyak çentik sol akciğer üst lobu ile komşuluk halindedir ve ince, dilşekilli çıkıntı oluşturur. Bu sebeple bu segmente lingular segment adı verilmiştir. ⁵

Akciğer hilusunda ana bronküsler ve vaskülerler, lenfatikler, sinirler akciğere giriş ve çıkış göstermektedir, buna akciğer kökü adı verilir. ⁵

Trakea bifurkasyon hizasında sağ ve sol ana bronşa ayrılır. Sağ ana bronş sola kıyasla daha geniştir. Sağ ana bronş daha vertikal seyir göstererek akciğere girer. Ancak sol ana bronş daha inferolateral seyir gösterir ve arkus aortu inferiordan, özefagusu anteriorndan kat ederek sol akciğer hilusuna girer. Ana bronşlar akciğere girdikten sonra lobar bronşlara ayrılır. Sağda

2 , solda 3 adet lobar bronş vardır. Lobar bronşlar pulmoner segmentleri besleyen segmental bronşlara dallanır. Segmental bronşlar terminal bronşiolle dallanır. Daha periferde doğru gittikçe, respiratuvar bronşiolle, alveolar duktuslar, alveolar keseler gelir⁵.

Akciğerlerin vaskülarizasyonu pulmoner arterlerle sağlanır. Pulmoner trunkus sağ ve sol pulmoner arterlere ayrılır. Pulmoner arterler venöz içerikli kanı akciğere taşır. Sağ pulmoner arter akciğer hilusuna girmeden önce üst lob bronşunu verir. Akciğer içerisinde yine pulmoner arterler lobar ve segmental dallara ayrılır. Pulmoner venler ise oksijenle zengin kanı sol atriuma taşır. Bronkopulmoner segmentleri drene eden venlere intersegmental ven adı verilir. İntersegmental venler superior ve inferior pulmoner venlere drene olur⁵.

Plevranın venöz drenajında ise, visseral plevrayı drene eden venler pulmoner venlere drene olur. Pariyetal plevrayı drene eden venler toraks duvarındaki sistemik venlere drene olur. Bronşial arterler akciğer kökü komşuluğundaki yapıları, visseral plevrayı besler. Sağ ve sol bronşial arterler vardır. Sol bronşial arter genelde torasik aorttan ayrılır; sağ bronşial arter ise superior posterior interkostal arter, torasik aort ile sağ 3. posterior interkostal arter, sol superior bronşial arterden orijin alabilir. Bronşial venler ise bronşial arterlerin beslediği kısımları drene eder. Sağ bronşial ven azygos vene, sol bronşial ven aksesuar hemiazygos ven veya sol superior interkostal vene drene olur⁵.

Akciğerlerin lenfatik drenajı superfisyel ve derin lenfatik pleksus ile sağlanır. Visseral plevra ile akciğer arasında superfisyel lenfatik pleksus yerleşim gösterir ve visseral plevra ile akciğerin lenfatik drenajını sağlar. Pleksusun lenfatikleri akciğer hilusunda yerleşen bronkopulmoner lenf nodlarına drene olur. Derin lenfatik pleksus bronş submukozası ile peribronşial bağ dokusu arasında yerleşim gösterir. Derin pleksus lenfatikleri intrapulmoner lenf nodlarına , onlar da yine hilusta bronkopulmoner lenf nodlarına drene olur⁵.

Akciğerler ve visseral plevranın nervatik innervasyonu akciğer kökündeki pulmoner pleksus ile sağlanır. Parasempatik innervasyonu vagal sinirle, sempatik innervasyonu sempatik pleksusdan sağlanır. Vagal sinirin parasempatik lifleri bronkokonstriksiyona, pulmoner vaskülerlerde azodilatasyona, bronşial bezlerde sekretuar etkiye neden olur. Paravertebral sempatik ganglion ise bronkodilatasyona, pulmoner damarlarda vazokonstriksiyona, bronşial alveollerde inhibisyona neden olur⁵.

Visseral plevra otonom sinir innervasyonu nedeniyle ağrıya hassas değildir. Bunun aksine, paryetal plevra, özellikle kostal plevra somatik interkostal ve frenik sinir innervasyonu nedeniyle ağrıya hassastır. Paryetal plevranın somatik pleksustan innervasyonu nedeniyle

paryetal plevranın iritasyonu spinal korddaki aynı seviyeden innerve olan bölgelerin ağrısı olarak algılanabilir⁵.

Sağ akciğer fissürlerle 3, sol akciğer 2 loba ayrılır. Fissürlerin fazla olması veya olmaması sebebiyle akciğerlerdeki lob sayısı değişkenlik gösterebilir. Bazen ise azygos venin hilus yerine sağ akciğer üst lob apeksini katetmesi nedeniyle ven medialinde azygos lob varyasyonu oluşur⁵.

Toraks boşluğunda iki akciğer arasında, santraldeki kısma mediasten adı verilir. Mediasten mediastinal plevra ile çevrili olup, torasik girimden diyaframa kadar olan alanı kapsar. Anteriorda sternum, posteriorda kotlar ile sınırlıdır. Mediasten mobil bir alan olup, bağ dokusunun gevşekliği ve akciğerlerin elastikiyeti nedeniyle komşu akciğerdeki ve toraks boşluğundaki hava ve basınç değişiklikleri mediastende shifte neden olur. Ayrıca solunumda nefes yollarındaki değişiklikler, kalp atımı ile kalpteki ve büyük damarlardaki değişikliklerden etkilenir. Yaş ilerledikçe mediastinel bağ dokusunun gevşekliği azaldığından mediastinel mobilite de azalır⁵.

Mediasten superior ve inferior mediasten olmak üzere ikiye ayrılır. Superior mediasten torasik girim düzeyinden başlayarak T4-T5 vertebra hizasına kadar devam eder. Superior mediasten vena cava superior, arkus aort, duktus torasikus, özefagus, timüs, vagal sinir, frenik sinirler yer alır. T4-T5 vertebra seviyesinden diyaframa kadar olan kısım inferior mediasten olup, inferior mediasten de kendiliğinde anterior, orta ve posterior mediastene ayrılır. Anterior mediastende timüs, lenf nodları, yağ ve bağ dokusu yer alır. Orta mediastende kalp, perikard, büyük damarlar, azygos ven, ana bronşlar yer alır. Posterior mediastende perikard, özefagus, torasik aort, azygos ve hemiazygos venler, torasik duktus, vagal sinir, sempatik pleksus, splanknik sinirler yer almaktadır⁵.

2.1.1. Akciğerlerin embriyolojisi

Akciğerlerin gelişiminde 5 evre vardır. Embriyonik, psödoglandüler, kanaliküler, sakküler, alveolar evrelerdir. Bunlardan embriyonik evre embriyonik dönemde, psödoglandüler (5-17. haftalar), kanaliküler (16-25. haftalar), sakküler evreler (24-38. haftalar) fetal dönemde, alveolar evre ise postnatal dönemde gelişim göstermektedir. Psödoglandüler evrede terminal bronşloller, kanaliküler evrede respiratuar bronşloller ve alveoler duktuslar, sakküler evrede primitif alveoller, alveoler evrede olgun alveoller gelişir. Embryogenez esnasında akciğerler ön bağırsağın ventral tabanında bir oluk olarak başlar. Buna laringotrakeal oluk adı verilir.

Laringotrakeal oluktan pulmoner epitel ve larenks, trakea ve bronş gelişmektedir. Trakea solunum divertikülünün en kranialinden gelişim gösterir. Trakeanın epiteli endodermden, mezodermi ise splanknik mezodermden gelişir. Embriyonik dönemin yaklaşık 26. gününde (4. hafta) laringotrakeal oluk evajine olarak çıkıntı yapar ve sağ ve sol primordial akciğerler iki bağımsız çıkıntı olarak meydana gelir. Akciğer tomurcukları kaudal ve lateral yönde plevra boşluğunun primordiumu olan perikardiyoperitoneal kanallara doğru büyüme gösterir.

⁶ Özofagotrakeal septum gelişmesiyle solunum sistemi ve sindirim sistemi ayrılır. Bu ayrılma 5. haftada tamamlanmış olur. Ön bağırsağın oluk olarak depresyonu ile çevrelenmiş endoderm divertikülü haline gelir. 5-7. haftada splanknik mezoderm visseral plevrayı oluşturur. Somatik mezoderm ise paryetal plevrayı oluşturur. Arada kalan boşluktan plevra boşluğu oluşur. Splanknik mezodermin amorf yoğunlaşması ile kaudal olarak orta hatta akciğerler iki çıkıntı halinde oluşur. 5. haftada tekrarlayan dikotom olmayan dallanmalar başlar, bronş tomurcuklarının trakea ile bağlantısı ana bronşların primordiumunu oluşturmak için genişler ve nihayetinde 17. haftaya kadar iletilen hava yollarının temeli oluşmuş olur.

⁷ Embriyonik sağ ana bronş sol ana bronştan biraz daha büyüktür ve daha dikey yerleşimlidir. Embriyonik ana bronşlar lobar, segmental ve segmentlerarası dalları oluşturan sekonder bronşlara ayrılır. Sağda superior lobar bronş akciğerin üst lobunu beslerken, alt bronş ikiye ayrılır ve bu bronşlar orta ve alt lobu besler. Solda ise 2 adet bronş akciğerin üst ve alt loblarını besler. 7. haftaya doğru, sağ akciğerde 10 adet ve sol akciğerde 8-9 adet segment bronşu oluşmaya başlar. Psödoglandüler evre 5-17. Haftaları kapsar ve 16. Haftaya kadar hava değişimi yapan periferik kısımlar dışında akciğerin tüm majör elemanları oluşmuş olur. Kanaliküler evrede terminal bronşiol ve bunları oluşturan respiratuvar bronşiolün gelişimi tamamlanmış olur. Bu dönemde ayrıca primordial alveoler duktuslar gelişmeğe başladığından solunum fonksiyonu kazanılmış olur. Terminal kese evresinde (24 hafta- geç fetal dönem arası) daha fazla terminal kese (primordial alveol gelişmiş olur. 26. Haftaya doğru terminal keseler tip 1 pnömositlerle döşenmiş olur. Tip 1 pnömositler endodermal orijinli skuamöz epitel hücreleridir. Tip 2 pnömositler ise surfaktan salgılayan pulmoner epitel hücreleridir. Surfaktanların iç yapısı fosfolipid ve proteindir meydana gelmektedir. Surfaktanlar alveolar kesenin iç duvarını çevreler ve hava ile alveoller arası basıncı azaltır. Surfaktan salınımı 20-22 haftalarda başladığından prematür bebeklerde salınımı oldukça düşüktür. 26-28 haftalara doğru prematür bebeklerde salınım düzeyi solunumu sürdüreilecek miktara ulaşmış olur. Bu nedenle 24-26 haftalarda doğan bebekler hayatta kalabilir, ancak bu bebeklerde Respiratuvar Distres Sendromu (RDS) gelişebilir. Antenatal steroid kullanımı ve postnatal surfaktan

replasman terapisi tedaviye yardımcı olabilir. Tip 2 pnömositlerin maturasyonu ve surfaktan salınımı gebeliğin sonlarına doğru, özellikle son 2 haftaya doğru artmış olur.⁶

2.2 Akciğer kanseri

2.2.1. Epidemiyolojisi

Akciğer kanseri kadınlarda meme kanserinden, erkeklerde prostat kanserinden sonra en sık görülen 2. kanserdir. Her iki cinste kansere bağlı ölümlerin en sık nedenidir. Her iki cinste ortalama tanı yaşı 70 yaştır. Tanı alan hastaların ortalama %53'ü 55-74 yaş arası, %37'si 75 yaş ve üzeridir. Kadınlarda akciğerin kanserinin en sık görüldüğü yaşlar 75-79 yaş, erkeklerde ise 85-89 yaştır. Vakaların yaklaşık %10'u 55 yaş altında görülür. Genç akciğer kanseri hastalarına gelince, 20-46 yaş arası tanı alan hastalar genellikle sigara içmeyen kadın hastalar olup, histolojik subtip olarak bu yaş döneminde genellikle adenokanser görülmekte ve bu grup hastalar genellikle ileri evrede tanı almaktadırlar⁸. Akciğer kanserinin görülme sıklığı kadınlarda her 100000'de 52.3 ve erkeklerde her 100000'de 71.3'dür. 2018'de akciğer kanserine bağlı 1.8 milyon ölüm görülmüştür ki, bu da dünya genelinde kansere bağlı ölümlerin yaklaşık %20'ni teşkil etmektedir⁹. Her iki cinste 44 yaşın altında akciğer kanseri görülme sıklığı nadirdir (%1-8 arası, ortalama % 3)¹⁰. Akciğer kanseri vakalarının yaklaşık %58'i düşük ve orta gelirli ülkelerde görülmektedir¹¹.

2.2.2. Risk faktörleri

Akciğer kanseri insidansı toplumun sigara kullanım eğilimiyle ilişkilidir. Aynı zamanda bazı genetik mutasyonlar, diyetel faktörler, çevresel ve mesleki maruziyet, kronik akciğer hastalıkları risk faktörleri arasında yer almaktadır. Ancak akciğer kanser insidansında jeografik dağılımda, en önemli faktör, aynı zamanda akciğer kanseri mortalitesinde en önemli etiyolojik faktör, tütün kullanımıdır¹¹.

- Tütün kullanımı tüm akciğer kanseri subtiplerinin riskini artırmaktadır. Düzenli sigara içenlerde içmeyenlere göre akciğer kanseri gelişme riski 20-50 kat artmıştır. Aynı zamanda

sigara içiciliğın süresi de belirleyici faktörlerdendir ¹². Aynı zamanda düzenli pasif sigara içiciliğının de riski yaklaşık %20-30 artırdığı gösterilmiştir¹³

- Genetik faktörler: Pozitif aile hikayesi risk faktörleri arasında yer almaktadır.
- Beslenme ve alköl: Bazı çalışmalar meyve ve sebzeden, özellikle lahanagillerden zengin beslenmenin, akciğer kanseri gelişimine karşı etkisi olabileceğini göstermiştir. Lahanagiller isothiocyanat ile zengin olup, isothiocyanatın tütündeki prokanserojen maddelerin aktivasyonunu inhibe ettiği düşünülmektedir. Lahanagillerden zengin beslenmenin özellikle GSTM1 ve GSTT1 pozitif hastalarda akciğer kanseri gelişimini azaltabileceği gösterilmiştir¹⁴. Ayrıca fazla et tüketiminin akciğer kanseri riskini artırdığı düşünülmektedir. Bunun pişme zamanı ortaya çıkan nitrozaminlere bağlı olduğu düşünülüyor¹⁵. Yağdan zengin beslenmeye gelince ise, doymuş yağ yerine poli-doymamış yağ kullanmanın özellikle sigara içicilerde, küçük hücreli ve skuamöz hücreli azaltabileceği gösterilmiştir. Monodoymamış yağlar ile arasında ilişki tespit edilmemiştir¹⁶. Bazı çalışmalar günde 6 fincandan fazla kahve tüketmenin akciğer kanseri gelişimi ile arasında ilişkili olabileceğini göstermiştir. Ancak fazla kahve tüketimi sigara içmeyenlere kıyasla sigara içicilerde daha fazla olduğundan, bunun sonuçlara etkili olabileceği düşünülüyor. Ayrıca birçok popülasyonda, sigara kullanımı ve alköl tüketimi korele olduğundan, alköl kullananlarda akciğer kanseri ilişkisi arasında net korelasyon ortaya konulamamaktadır¹¹
- Kronik enflamasyon: KOAH'ı olan hastalarda akciğer kanseri gelişme riski artmıştır. Birçok çalışmada bunun sigara kullanımından bağımsız olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda tüberküloz anamnezli hastalarda akciğer kanseri gelişme riskinde hafif bir artış mevcuttur¹¹
- İyonize radyasyon: İyonizan radyasyona maruziyet akciğer kanseri gelişim riskini artırmaktadır. Bu risk atom bombası maruziyeti olanlarda ve radyoterapi alan hastalarda gösterilmiştir¹¹.
- Mesleki maruziyet: asbestosis, silikozis, radon, ağır metaller, polisiklik hidrokarbonlar
- Dizel egzozu
- Hava kirliliği

- Bazı durumlarda akciğer kanseri gelişme riski artmıştır. Örneğin, rezeke edilmiş evre 1 akciğer kanseri hastalarında yılda yaklaşık %4 oranında ikinci primer akciğer kanseri gelişme riski vardır¹⁷. Baş boyun kanseri geçirenlerin yaklaşık %4'ünde 5 yıl içerisinde akciğer kanseri gelişebilir¹⁸.

2.2.3. Genetik

Sporadik akciğer kanseri gelişiminde çevresel faktörler ve somatik olayların etkisi vardır.

Genetik faktörler de akciğer kanseri gelişimine katkı sağlamaktadır, ancak şuana kadar akciğer kanseri gelişimine katkıda bulunabilecek sadece birkaç gen tespit edilmiştir.

Monozigot ve dizigot ikizlerde yapılan çalışmalar, genetik faktörlerin akciğer kanseri veya diğer kanserlerin gelişiminde etkisini tespit edebilmeye katkı sağlamaktadır¹⁹. İkizlerde yapılan bir çalışmaya göre, ortak çevresel faktörler ve yaşam biçimi, ve sigara alışkanlığı ailesel paternde akciğer kanseri gelişimine katkı sağlamaktadır²⁰. Başka bir çalışma, ikizlerde genetik faktörlerin anlamlı prognostik değeri olmadığını göstermiştir²¹. Diğer bir çalışmada monozigot ve dizigot ikizlerde 6-7 kat risk artışı olduğunu göstermiştir²²Yapılan çalışmalar genellikle genetik ve çevresel faktörlerin akciğer kanseri gelişiminde kombine etkili olduğunu düşündürmektedir¹⁹.

- Kromozol anomaliler: Akciğer kanserinde allel kaybı, izokromozomi, dengesiz translokasyon, heterozigot kaybı gibi kromozomal anormallikler tespit edilmiştir¹⁹. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarında en sık görülen kromozom anomalisi kapsamlı anösomidir²³. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarının %50'de kromozom 6,7 ve 8 kazanımları görülmekte olup, ayrıca, 5p içeren kazançlar sık görülen başka bir anormalliktir. Ayrıca kromozom 3 ve 9p'de delesyonlar ve 1 ile 3q'de amplifikasyonlar akciğer kanserinde sık görülmektedir¹⁹.
- Onkojenler ve tümör supresör genler: Onkojenlerin ve tümör supresör genlerin kanseri tetiklediği gösterilmiştir. Akciğer kanserinde en sık görülen gen mutasyonları aşağıdakilerdir: EGFR, KRAS, MET, LKB1, BRAF,PIK3CA, ALK, RET, ROS1²⁴
- Epidermal büyüme faktör reseptörü (EGFR) hücre büyümesi ve bölünmesinde yer alır. Akciğer kanserinde EGFR mutasyonları 1993'de tespit edilmiştir¹⁹. EGFR mutasyonları farklı ırklarda farklı oranlarda görülmekte olup, asyalılarda %30 görülmekdeyken, beyazlarda görülme oranı %7'dir²⁵. Diğer çalışmalarda asyalılarda %19-40 arası EGFR mutasyonu olduğu görülmüştür²⁶. EGFR tirozin kinaz mutasyonları arasında en sık tespit

edilen ekzon 19 delesyonudur²⁷. Kazanılmış EGFR mutasyonları sigara içmeyen asyalı kadınlarda sık görülmekte olup, EGFR-hedefe yönelik tedavide yanıt vermektedir¹⁹. EGFR mutasyon durumu primer akciğer tümörü ve karşılık gelen metastazlar arasında değişken oranlarda korelasyon göstermektedir. Ayrıca bu uyumsuzluk en yakın metastatik bölge olan plevral metastazlarda da görülmüştür . Çeşitli çalışmalara göre EFGR mutasyonlarının primer akciğer kanseri ve metastazları arasında uyum oranı %16.2 ile 32.5 arasında değişmektedir ²⁸.

- KRAS: KRAS hücre proliferasyonu ve diferensiasyonuna katkı sağlamaktadır. KRAS gen mutasyonları skuamöz hücreli karsinomda sık değil, ancak adenokarsinomların %15-25’de görülmektedir²⁹. KRAS mutasyonları küçük hüçük hücreli akciğer kanserinde görülmemektedir ³⁰. KRAS mutasyonları genellikle batı toplumunda asya toplumuna kıyasla daha sıktır ve sigara kullanan erkeklerde sigara kullanan kadınlara kıyasla daha sıktır³¹. KRAS mutasyonları genellikle kodon 12 ve 13’deki yanlış anlamlı mutasyonlardır. Daha az sıklıkla kodon 61 mutasyonları görülmektedir³⁰. Birçok çalışmada küçük hücreli dışı akciğer kanseri vakalarında KRAS mutasyonu görülmesinin kısalmış surve ile ilişkili olduğu gösterilmiştir³⁰.
- BRAF: BRAF, serin treonin kinaz olup, küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinin %6-8’inde BRAF mutasyonu görülmektedir¹⁹. BRAF mutasyonu ayrıca melanom, over kanseri, kolorektal kanser, papiller tiroid kanserinde görülmektedir. Yapılan çalışmalarda BRAF mutasyonu pozitif olan akciğer adenokanseri olgularında V600E (%50), G469A (%39), D594G(%11) görülmüştür²⁴.
- MET (c-MET proto-onkojen, HGF reseptör): MET proto-onkojeni EGFR ve hepatosit growth factor (HGF) gibi 7. Kromozomda yerleşim göstermektedir. İlk olarak MET mutasyonu 1997 yılında herediter papiller renal hücreli karsinomda görülmüştür. Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde MET overekspresyonu görülebilir ve aktive formda genellikle EGFR ko-ekspresyonu eşlik eder. Yapılan çalışmalarda en sık görülen MET mutasyonu N375S olup, doğu Asyalılarda %13, beyazlarda %2.6 görülmektedir. Afro-amerikanlarda MET mutasyonu gösterilmemiştir. Ayrıca MET mutasyonları daha çok sigara içen erkeklerde ve skuamöz hücreli karsinomda görülmektedir²⁴.
- LKB1(STK11): LKB1 geni kromozom 19p 13.3 yerleşimli tümör supressör genidir. İlk olarak Peutz Jeghers sendromunda tarif edilmiştir. Genellikle pankreas kanseri dışında

çoğu kanser türünde nadir görülmektedir. Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde de LKB1 mutasyonu görülebilmektedir. Bazı çalışmalarda LKB1 mutasyonu küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarında %17-35 görülmekte olup, asyalılarda %3-7 görülmektedir²⁴.

EGFR'den farklı olarak, akciğer kanseri örneklerinde LKB1 inaktive edici mutasyonlarla birlikte KRAS aktive edici mutasyonlar bulundu³². Sigara içmeye ve KRAS ile ilgili mutasyonların EGFR mutasyonları ile bir-birini dışladığı gösterilmiştir³³. Ayrıca LKB1 mutasyonları adenokarsinomda %34, skuamöz hücreli karsinomda %19 görülmekle, her iki subtipte görülüyor olup, adenokarsinomda daha yaygındır³⁴.

- PIK3CA : PIK3CA hücre büyümesi, proliferasyonu, diferensiasyonunda etkilidir. Kolorektal kanserlerin yaklaşık %30'da PIK3CA mutasyonu görülmektedir. Küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinin %1-3'de PIK3CA mutasyonu tespit edilmiştir. Daha çok skuamöz hücreli karsinomda görülmüştür. PIK3CA hedefe yönelik ilaç terapisinde kullanılabileceği düşünülmektedir²⁴. Yapılan çalışmalarda PI3K inhibitörü kullanmanın EGFR dirençli hastalıklarda tedaviye yardımcı olabileceği gösterilmiştir³⁵.
- ALK: ALK tirozin kinaz reseptörü olup, ilk kez non-Hodgkin lenfomada tespit edilmiştir. EML4-ALK füzyonu literatürde ilk kez 2007'de Soda ve arkadaşları tarafından yeni onkogenik mutant kinaz olarak tanımlanmıştır³⁶. Akciğer tümörlerinin yaklaşık %3 ila 7'de ALK füzyonları izlenmiştir. ²⁴
- RET: RET proto-onkogeni ligandların glial hücre hattından türemiş nörotropik faktör ailesi için bir RTK kodlar. RET sinyali nöral gelişim için gereklidir²⁴. RET mutasyonları genellikle tiroid kanserinde görülmektedir. Sporadik tiroid kanseri olgularının %10 ile 20'de RET füzyonu mevcuttur³⁷. Akciğer kanserinde KIF5B-RET füzyonu küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde asyalı olgularda %2 , Avrupalı olgularda %0.8 oranda tespit edilmiştir. Sigara kullanımı ile KIF5B-RET füzyonu arasındaki ilişki tespit edilememiştir. RET-pozitif tiroid kanserleri, RET inhibitörü olan sorafenibe duyarlıdır. Bu duyarlılık, KIF5B pozitif küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarında ilacın test edilmesi fikrini gündeme getirmektedir³⁸. Ayrıca, RET reseptörü, MET inhibitörü cabozantinib ile hedeflenebilir.
- ROS1: ROS1 insulin reseptör kinazdır. İlk olarak glioblastomda tespit edilmiştir. Daha sonraki çalışmalarda, ROS1 füzyonu küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinin %2'de tespit edilmiştir. Bergethon ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, ROS1 yeniden

düzenlemeleri olan hastaların önemli ölçüde genç olduğu, sigara kullanmama ihtimalinin daha yüksek olduğu, Asya ırkında daha fazla görüldüğü tespit edilmiştir³⁹. Ayrıca aynı çalışmada ROS pozitifliğinin tirozin kinaz inhibitörlerine, özellikle crizotinibe duyarlılıkla ilişkili olduğu, tedaviye hızlı ve kalıcı tam yanıt verebileceğini gösterdiler. Genel olarak, akciğer kanserinde potansiyel tıroapotik hedef olarak ROS1 ve moleküler değışiklikleri, ırklardaki farklılıkları , inhibitör duyarlılıklarını ve direncini. daha fazla araştırmak gerekmektedir.

2.2.4. Sınıflandırılması:

Akciğer kanseri 2 ana histolojik gruba ayrılmaktadır. %15’ni küçük hücreli, %85’ni küçük hücreli dışı akciğer kanseri oluşturmaktadır. Küçük hücreli dışı akciğer kanserleri adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom ve büyük hücreli karsinoma ayrılmaktadır.

- Küçük hücreli akciğer kanseri tüm tipler içerisinde en agresif olan ve en hızlı büyüyen tip olup, sigara kullanımıyla sık ilişkilidir. Genelde hızlı metastaz yapar ve ileri metastatik evrede tanı alır⁴⁰.
- Adenokarsinom en sık görülen küçük hücreli dışı akciğer kanseri subtipi olup, akciğer kanseri vakalarının %40’nı teşkil etmektedir. Diğer subtipler gibi adenokanser de sigara kullananlarda görülmekte olup, ayrıca sigara kullanmayan kadın akciğer kanserinin olgularının da önemli kısmını teşkil etmektedir⁴⁰. Genelde akciğerin periferik kısımlarında görülmekte olup, santral fibrozis ve plevral tagler eşlik etmektedir. Akciğer adenokanseri, glandüler diferensiasyo gösteren ve musin salgılayan malign epitelyal neoplazidir. Tiroid transkriptin faktör (TTF-) ve NapsinA adenokanserlerin %85’de görülmektedir ⁴¹

Adenokarsinoma in situ (eski adıyla bronkoalveolar karsinom) genelde akciğerin multipl alanlarında gelişmekte ve alveolar duvar boyunca yayılım göstermektedir. Göğüs grafisinde pnömoniyle karışabilir ve kadınlarda daha sık görülür⁴⁰

- Skuamöz hücreli karsinom: Akciğer kanseri olgularının %25-30’nu teşkil etmektedir. Genelde akciğerin santral kısımlarında gelişim göstermektedir⁴⁰ Skuamöz hücreli karsinom insidansı son yıllar sigara kullanımındaki azalmaya bağlı azalmıştır. Surveyi adenokanserden daha iyidir⁴¹.

- Büyük hücreli karsinom, en az görülen küçük hücreli dışı akciğer kanseri subtipi olup, küçük hücreli dışı akciğer kanseri olgularının %10-15'ni teşkil etmektedir⁴⁰. Genelde periferik yerleşimli, büyük, nekrotik kitlelerdir⁴¹

2.2.5. Histopatolojisi

Akciğer kanserlerinin yaklaşık %70'i ileri evrede tanı aldığından, genelde inoperable olur ve histopatolojik tanısı biyopsi ile konur. Akciğer kanseri küçük hücreli ve küçük hücreli dışı olmak üzere, 2 majör gruba ayrılır. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri, kendi içerisinde subtiplere ayrılır. Bu histolojik subtipler tedavi seçimini belirlemek için önemlidir⁴².

- Preinvaziv lezyonlar: Akciğer kanserinde preinvaziv lezyonlar, yüksek riskli hastaların floresan bronkoskopi, spiral veya sarmal bilgisayarlı tomografi (BT) ile tarama kullanılarak akciğer kanserinin erken saptanması ile öne çıkmıştır^{43, 44}. Preinvaziv lezyon kavramları son birkaç onyıda önerülmüştür. 2011 akciğer kanseri sınıflandırmasında, adenokarsinoma in situ yeni bir preinvaziv lezyon olarak eklenmiştir⁴². Genelde yeni tanı küçük hücreli dışı akciğer kanserinin 5 yıllık sağkalım oranı %16 iken, evre 0, karsinoma in situ olarak tanı alanlarda 5 yıllık sağkalım %70'e ulaşmaktadır⁴⁵. Preinvaziv bronşial lezyonların %78'de 3p allel kaybı görülebilir⁴⁶.
- Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2004 akciğer tümörleri revizyonundan bu yana, akciğer tümörleri sınıflandırması skuamöz tümörleri de içermektedir⁴⁷. Skuamöz displazi, sitolojik atipinin ciddiyetine ve bronş epitelinin kalınlığına bağlı olarak hafif, orta ve şiddetli olabilir⁴⁷. Hafif displazide hafif kalınlık artışı ve hafif pleomorfizm, bronş epitelinin alt 1/3 kısmında hücresel düzensizlik vardır. Orta derecede displazide hücresel düzensizlik epitelin alt 2/3 kısmında hücresel düzensizlik vardır ve epitelin alt 1/3 kısmında mitotik figürler görülür. Şiddetli displazide hücresel düzensizlik epitelin üst 1/3'e kadar uzanır ve mitotik figürler alt 2/3 ile sınırlıdır. Karsinoma in situda hücresel düzensizlik epitel yüzeyine yayılmıştır ve tüm epitel katmanı boyunca mitotik figürler mevcuttur⁴⁸. Displaziyi reaktif atipi ile karıştırmamaya dikkat edilmelidir. Submukozal bez tutulumlu karsinoma in situ mikroinvaziv skuamöz hücreli karsinomdan ayrılmalıdır^{49, 50}.

Anjiyojenik skuamöz displazi, akciğer kanseri olmadan, sigara içenlerin yaklaşık %34'de tanımlanmış olup, metaplastik veya displastik skuamöz bronş epiteline bitişik kapiillerlerden oluşan lezyon olarak tanımlanmıştır. Sigara içenlerde bu lezyonun varlığı, anormal mikrovaskülarizasyon paternlerinin karsinogenezin erken aşamasında ortaya çıkabileceğinin düşündürmektedir⁵¹.

- Skuamöz hücreli karsinom, ağırlıklı olarak santral yerleşimli tümörlerdir. Skuamöz farklılaşmayı düşündüren özellikler hücreler arası köprüleşme, skuamöz inci formasyonu, bireysel hücre keratinizasyonudur⁴⁸. Skuamöz hücreli karsinom en sık segmental bronşlarda meydana çıkar ve lobar ve ana bronşa uzanım gösterir⁵². Skuamöz hücreli karsinomun papiller, şeffaf hücreli, küçük hücreli ve bazaloid subtipleri vardır⁵³. Ancak skuamöz hücreli karsinomun subtiplendirilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.
- Adenokarsinom : 2011 IASLC/ATS/ERS sınıflandırması akciğer adenokanseri sınıflandırmasında değişiklikler içerir.^{54, 55}. Önceden bronkoalveolar karsinom olarak adlandırılan lezyonlar artık 5 farklı tümör olarak sınıflandırılmaktadır. AİS (adenokarsinoma in situ) ve MİA (minimal invaziv adenokarsinom) terimleri sınıflamaya dahil edilmiştir. Üçüncüsü, karışık alt tip terimini kullanmak yerine, baskın alt tipe göre sınıflandırma ile kapsamlı histolojik alt tipten kullanılması önerilir. Dördüncüsü, musinöz ve non-musinöz bronkoalveoler karsinomlar ayrı kategoride sınıflandırılmaktadır. Onun yerine musinöz AİS ve MİA terimleri kullanılmaktadır. Musinöz olmayan bronkoalveoler karsinom lepidic predominant adenokanser olarak isimlendirilmelidir. Beşincisi, mikropapiller adenokarsinom, kötü prognozlu yeni bir alt tip olarak kabul edilmektedir^{48,54,55}.

2.2.6. Tanı:

Kesin tanı doku tanısı ile konur. Cerrahi aday olan erken küçük hücreli dışı akciğer kanseri olgularında torakotomi doku tanısı ve evreleme için önerilmektedir. Küçük hücreli akciğer kanseri veya metastatik küçük hücreli dışı akciğer kanseri olduğu varsayılan hastalarda tanı, en uygun ve en az invaziv yöntem kullanılarak konmalıdır⁵⁶.

Tablo 1 .Akciğer kanserinde doku tanısı metodları. ⁵⁶

Tanı yöntemi	Duyarlılık	Özgüllük	Endikasyon	Yorumlar
Balgam sitolojisi(en az 3 örnek)	Santral tümörlerde : 71, Periferik tümörlerde : <50	99	Santral tümörler ve hemoptizi	Noninvazivdir,negatif sonuçta ek tetkik yapmak gerekir.
Torasentez	80	>90	Plevral efüzyon	-
Ulaşılabilir lenf nodundan eksizyonel biyopsi	-	-	Palpabl lenf nodu	-
Fleksibl bronkoscopi,transbronşiyal iğne aspirasyonu ile veya aspirasyonsuz	Santral tümörler: 88 Periferik tümörler: 60-70	90	Santral veya periferik tümör ve mediastinal lenf nodu	Flöroskopik BT yardımı; transbronşial iğne aspirasyonu periferik tümörlerde duyarlılığı artırır.
Transtorasik iğne aspirasyonu	Periferik tümörler: 90	97	Cerrahi adayı olmayan periferik tümörlerde veya transbronşial iğne aspirasyonu yetersizse	Flöroskopik BT yardımı; sitopatoloğun olması tanısal değeri artırır.

Video yardımcı torakosopi	-	-	Küçük periferik tümör(çapı 2 cm'nin altında),plevral tümör, plevral efüzyon	Torakotomi ihtiyacını önleyebilir
Torakotomi	-	-	Sadece rezektabl tümörler	Erken evre küçük hücreli dışı akciğer kanserinin tanı ve tedavisi için önerilir.

Transtorastik ince iğne aspirasyon biyopsisi periferik tümörlerde duyarlılığı bronkoskopiden yüksek olup,en sık komplikasyonu pnömotorakstır (%25-30). Ayrıca işleme bağlı pulmoner hemorrajı görülebilir⁵⁷.

2.2.7. Evreleme ve yaklaşım

Akciğer kanserinin sınıflamasında TNM (tümör lenf nodu metastaz) sınıflaması kullanılmaktadır.

Tablo 2 .TNM sınıflamasında tümör evrelemesi^{58,59}

Tx	Primer tümör balgam örneği veya lavajda malignite hücreleri ile tespit edilmektedir, ancak bronkoskopide veya görüntülemeye tespit edilememektedir.
T0	Primer tümöre ait bulgu yok
Tis	Karsinoma in situ

T1	Tümör boyutu en büyük ekseninde ≤ 3 cm olup, akciğer veya visseral plevra ile çevrilidir, lobar bronştan daha proksimal kesimde doğru bronkospik invazyon kanıtı yoktur.
T1a (mi)	Minimal invaziv adenokarsinom: histopatolojik olarak tümörün invaziv kısmı 5 mm veya altındadır.
T1a ss	Tümör santral hava yollarında yüzeysel yayılım göstermektedir (herhangi bir boyuttadır ancak trakea veya bronşial duvarla sınırlıdır).
T1a	Tümörün boyutu en büyük ekseninde ≤ 1 cm
T1b	Tümörün boyutu en büyük ekseninde > 1 cm ve ≤ 2 cm
T1c	Tümörün boyutu en büyük ekseninde > 2 cm ve ≤ 3 cm
T2	Tümörün boyutu en büyük ekseninde > 3 cm ve ≤ 5 cm olup, aşağıdaki özelliklerden herhangi biri olabilir: karinaya mesafesinden bağımsız ana bronş tutulumu, visseral plevra invazyonu, parsiyel veya tam akciğer atelektazisi veya pnömonit eşlik edebilir.
T2a	Tümörün boyutu en büyük ekseninde > 3 cm ve ≤ 4 cm
T2b	Tümörün boyutu en büyük ekseninde > 4 cm ve ≤ 5 cm
T3	Tümör boyutu en büyük ekseninde > 5 cm ve ≤ 7 cm olup, aşağıdaki yapılardan birine net invazyon mevcuttur: visseral plevra, göğüs duvarı (superior sulkus tümörleri dahil), frenik sinir, paryetal perikard, aynı lobda ayrı tümöral nodül veya nodüller)
T4	Tümör boyutu en büyük ekseninde 5 cm'nin üzerinde olup, aşağıdaki yapılardan birine net invazyon mevcuttur: mediasten, diyafram, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren larengeal sinir, özefagus, vertebra, karina, aynı akciğerde farklı bir lobda tümöral nodül veya nodüller.

Tablo 3. TNM sınıflamasında lenf nodu evrelemesi^{58,59}

Nx	Rejyonel lenf nodları değerlendirilemiyor.
N0	Rejyonel lenf nodu metastazı yok
N1	Doğrudan uzanım dahil olmak üzere ipsilateral peribronşial veya ipsilateral hiler lenf düğümlerinde veya intrapulmoner metastaz
N2	İpsilateral mediastinel veya subkarinal lenf nodları
N3	Kontralateral mediastinel, kontralateral hiler lenf nodu metastazı,

	İpsilateral veya kontralateral skalen kaslarda, supraklaviküler lenf nodlarında tutulum
--	---

Tablo 4. TNM sınıflamasında metastaz evrelemesi^{58,59}

M0	Distant metastaz yok
M1	Distant metastaz var
M1a	Karşı akciğerde ayrı tümöral nodül veya nodüller, malign plevral efüzyon, plevral kalınlaşma veya plevral nodüleriteler, malign perikardiyel efüzyon, perikardiyel kalınlaşma veya perikardiyel nodüleriteler.
M1b	Tek organda tek uzak (ekstratorasik) metastaz.
M1c	Bir veya birden fazla organda multipl (ekstratorasik) metastaz.

Tablo 5. TNM sınıflamasına göre klinik evreleme^{58,59}

Klinik evre	T	N	M
o	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
IIB	T1/T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1/T2	N2	M0
	T3/T4	N2	M0
IIIB	T1/T2	N3	M0
IIIC	T3/T4	N3	M0
IVA	Herhangi T	Herhangi N	M1a/M1b
IVB	Herhangi T	Herhangi N	M1c

TNM sınıflaması en son 2016 yılında güncellenmiştir. 8’ci edisyonda aşağıdaki temel değişiklikler uygulanmıştır.

- Tümör boyutunda 1 cm’lik artışlar temelinde T sınıflamasında değişiklikler: ⁵⁹

- Kısmi veya tam atelektazi ve pnömonit ile sonuçlanan akciğer tümörlerinin gruplandırılması;
- Karinadan uzaklığına bakılmaksızın bir ana bronşu tutan tümörlerin gruplandırılması
- Diyafragmatik invazyonun T sınıflaması açısından yeniden eklenmesi
- Mediastinel plevral invazyonun T sınıflamasından çıkarılması
- Ekstratorasik metastaz sayısı ve yerine bağlı olarak M sınıflamasının farklı tamamlayıcılara bölünmesi

2.2.8. PET-BT ve BT

Bilgisayarlı tomografi ve pozitron emisyon tomografi (PET) ile metastatik akciğer kanseri şüphesi olan hastalarda rutin olarak gerçekleştirilir. Toraks ve üst batin BT tetkikleri ile hiler ve mediastinel lenf nodları, karaciğer ve sürrenal gland tutulumları saptanabilir. Mediastende BT doğruluğu %88 olmasına rağmen, evrelemede PET/BT kullanılmaktadır⁶⁰. Metastatik değerlendirme tamamlandıktan sonra evreleme sınıflandırması yapılır. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri evrelemesinde TNM sistemi (tümör, lenf nodu, metastaz) kullanılırken, küçük hücreli karsinom ipsilateral hemitoraksta sınırlı hastalık veya ipsilateral hemitoraksın ötesinde metastaz yapan yaygın hastalık olarak kategorize edilir⁶¹.

2.2.9. Prognoz

Akciğer kanseri kötü prognozlu olup, hastaların sadece %10-15'i 5 yıl veya daha fazla yaşayabilmektedir⁶². Surveye hücre diferensiasyonu, sigarayı bırakma süresi gibi faktörler etki etmektedir⁶³. 5 yıllık survey evre 1 hastalıkta %55, evre 2 hastalıkta %35, evre 3 hastalıkta %15, evre 4 hastalıkta %5 olarak hesaplanmıştır⁶⁴

Prognostik faktör, tedaviden önce ölçülen, tedaviden bağımsız, hastanın tedavi sonucuna etki edebilecek faktörler olarak tanımlanır. Kanser evrelemesi, 1968 yılından beri uygulanan TNM sınıflaması ile en tekrarlanabilir prognostik faktörlerden biridir⁶⁵. TNM evrelemesinde kullanılan kriterler ayrı ayrı değerlendirildiğinde tek başına prognostik faktördür. Lenf nodu tutulumu cerrahi kararını etkileyen prognostik faktör olup, N3 tutulumu cerrahi için

kontraendikasyondur. Plevral yayılım kötü prognostik faktör olup, TNM 7. Baskıdan itibaren plevral yayılım artık M1a olarak kabul edilmektedir^{58,66}. Ayrıca, Karnofsky skalası ve ECOG (Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu) skalası baz alınarak hasta performans durumu prognostik faktörlerdendir. Tümör subtipi bağımsız bir prognostik faktör olabilir. Yaş majör bir prognostik faktör değildir⁶⁷. Adenokarsinoma in situ, minimal invaziv adenokarsinom, lepidik-predominant adenokarsinom iyi prognozlu iken, mikropapiller predominant ve musin-predominant adenokarsinom kötü prognozludur⁶⁸. Normal lökosit ve nötrofil sayısı, laktat dehidrojenaz (LDH) düzeyi, kalsemi, hemoglobini ve albumini bağımsız olumlu prognostik faktörler olarak sınıflandırılmıştır⁶⁵. P53 normal durumu; EGFR ekspresyonu olmaması; düşük mikrodamar sayısı; düşük VEGF ekspresyonunun daha iyi prognozla ilişkili olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir⁶⁵

2.2.10. Tedavi

Tedavi histolojik tipe ve evreye göre değişmektedir. Evre 1 küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde rezeksiyon+kemoterapi, evre 2’de rezeksiyon+kemoterapi veya rezeksiyon+kemoradyoterapi uygulanmaktadır. Operabl evre 3a hastalara rezeksiyon+preoperativ kemoterapi uygulanmakta olup, inoperabl evre 3a, ayrıca evre 3b ve evre 4 hastalara cerrahi tedavi kullanılmamaktadır. Küçük hücreli akciğer kanserlerine genelde cerrahi tedavi uygulanmamaktadır⁶⁹. Bunun haricinde akciğer kanserinde immunoterapi ve hedefe yönelik tedaviler kullanılabilmektedir.

2.3. Radyomiks hipotezi ve makine öğrenmesi

2.3.1. Radyomikste tümör heterojenitesi

Kanser görüntülemesinde bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), pozitron emisyon tomografisi (PET) gibi modaliteleri kullanılarak elde edilen görüntülerin kantitatif özellikleri kullanılmaktadır. Kanserler vasküler özellikleri, tümör içindeki hücre tipleri nedeniyle heterojen iç yapıya sahiptir⁷⁰.

Tümör heterojenitesini tespit etmede kullanılan yaklaşımda histogram ve histograma dayalı radyomiks özellikler kullanılmaktadır⁷⁰. Tümörler genellikle histoloji, gen ekspresyonu, metastatik ve proliferatif potansiyel dahil olmak üzere intratümoral heterojenite gösterebilir. Tümör içi heterojenite sebebiyle, biyopside alınan doku örnekleri tüm tümörü temsil etmeyebilir ve bu da tedaviye yanıtı etki eder⁷¹.

Tümörler heterojen lezyonlar olup, heterojenite terimi kullanılan görüntüleme modalitelerine göre farklılık göstermektedir. PET görüntülemedeki heterojenite kavramı hipoksi, metabolizma, nekroz gibi tümör özelliklerini temsil eder. BT görüntülemedeki heterojenite tabiri dokudaki hava, su, yağ oranlarının değişkenliği anlamında kullanılır. PET/BT makroskopik olarak tümör içi heterojeniteni saptamakla birlikte metabolik açıdan da bilgi vermektedir⁷².

Tümörler arası ve tümör içi heterojenite vardır. Tümörler arası heterojenite, farklı hastalardaki tümörler arasındaki farklılıkları ifade ederken, tümör içi heterojenite aynı tümör içindeki farklılıklar için kullanılır⁷³.

2.3.2. Akciğer kanserinde tümör heterojenitesi

Akciğer kanserinde histolojik ve hücresel heterojenite birden fazla histolojik subtip içeren tümörlerde gösterilmiştir. Örnek olarak, adenoskuamöz karsinomlar CK7 ve TTF1 gibi adenokansere ait belirteçler ve CK5/6 gibi skuamöz diferansiye belirteçler eksprese edebilir⁷⁴. Ayrıca küçük hücreli ve skuamöz hücreli karsinomlar gibi bazı histolojik subtipler sigara içen kişilerde daha fazla görüldüğünden karsinojenlerin heterojenliği belirlemede rolü olduğunu düşündürmektedir⁷⁴. Bazı çalışmalar, EGFR ve KRAS mutasyonları ile ilgili moleküler/genetik heterojenliği göstermiştir⁷⁵. Akciğer kanserinde temporal genetik/moleküler heterojenite de gösterilmiştir. Bu, primer tümördeki temporal heterojenite veya primer lezyon ile metastazı arasındaki temporal heterojenite ile ilgili olabilir. Bu temporal heterojenite, nüks ve terapötik direncin anlaşılmasında önemlidir. Kemoterapi veya hedefe yönelik tedavide direnç kazanmayla ilgili olarak nüks ve metastaz riskini belirlemede önemi vardır^{76 77 78}.

2.3.3. Radyomiks hipotezi ve doku (texture) analizi

Radyomiks, bilgisayarlı tomografi, pozitron emisyon tomografisi ve manyetik rezonans görüntüleme ile elde edilen tıbbi görüntülerden kantitatif özelliklerin çıkarılması ve analizi anlamına gelir. Kanser görüntülemesinde, mevcut radyolojik görüntüleme niteliksel olup, kantitatif değerlendirme ise tek boyutlu (Solid Tümörlerde Yanıt Değerlendirme Kriterleri-RECIST) veya iki boyutlu uzun eksen ölçümleri yoluyla boyut ölçümleri ile sınırlıdır⁷⁹.

Radyomiks analizinde aşağıdaki aşamalar vardır: 1. Görüntü elde edilmesi ve rekonstrüksiyonu 2. Görüntü segmentasyonu ve işlenmesi 3. Özellik çıkarma 4. Veritabanları ve veri paylaşımı 5. Bilişim analizleri.⁸⁰

Tablo 6. Radyomiks analiz aşamaları⁸⁰

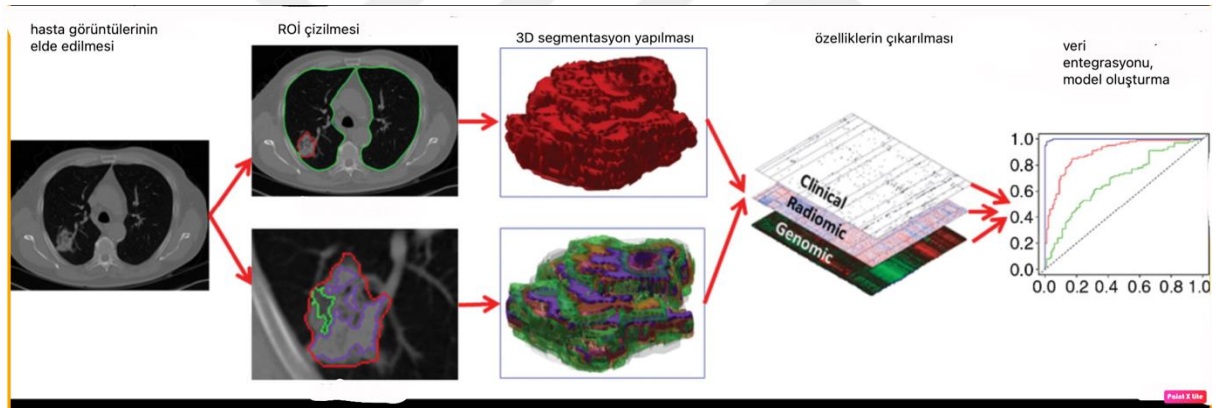
Görüntü toplanması	Görüntü segmentasyonu	Özellik çıkarma	Analiz ve veritabanı oluşturma
BT ve PET-BT	Uzaktan algılanan verinin doğrulanması	Toplanan datanın özelliklerini karakterize etmek	Klinik veya araştırma PACS sistemi
Görüntü toplama	Otomatize etmek	Otomatik veri çıkarmak	Raporların ve görüntü açıklamalarının kaydedilmesi ve paylaşılması
Rekonstrüksiyon	Yeniden elde edilebilir hale getirmek	Bilgilendirici	Klinik, görüntüleme ve genbilimi veritabanının entegrasyonu
Veritabanına imaj depolama	Doğrulamak	Yeniden elde edilebilir hale getirmek	Bilgi analiz
		Gereksiz dataları çıkarma	

--	--	--	--

Radyomiks iş akışı radyologları ve veri görüntüleme bilimcilerini barındıran çok disiplinli analiz metodudur. Önce tümöral ve peritümöral görüntüler işlenir ve segmentasyonu yapılır. İstatiksel modelin performansını iyileştirmek ve fazla uydurmayı azaltmak için, gereksiz olan ve tekrarlanamayan özellikler kaldırılır. Doğrulama (validasyon) yeni verilerdeki model performansını tahmin etmek için gerekli olup, modelin uydurulmasında kullanılmayan verileri kullanarak modelin tahmin performansını ölçmekten oluşur⁸¹

Radyomiks imzanın gelişimini desteklemek için yeterli veri gerekmektedir. Binar sınıflama için radyomiks imzada özellik başına 10-15 veri hedeflenmelidir. Her sınıf veya sonuç eşit oranda veri içermelidir (dengeli veri)⁸¹

Şekil 1. Radyomiks analiz basamakları⁸²



Tablo 7. Radyomikste kullanılan terimler⁸¹

Dengeli veri	Her sınıf veya sonuç yaklaşık olarak benzer miktarda veri örneği içermelidir
Sansürleme	Eksik veriler nedeniyle (örneğin hastanın takibe gelmemesi) time to event bilgileri (tedavi sonucunu gösteren olayın gerçekleşmesine kadar geçen süre) belli olmayan hastalar sansürlenir. Sansür, ölçüm

	veya gözlemin yalnızca kısmen bilindiği durumda kullanılır
Sınıflandırma	Örnekler gruplara veya kategorilere sınıflandırılır
δ -radiomics	Birden daha fazla zamana radiomics uygulayarak özelliklerindeki değişikliğin karakterizasyonu
Gauss dağılımı	Normal dağılım olarak da bilinir
Veri heterojenliği	Hastalık, tedavisi, görüntüleme özellikleri, protokoller gibi hastalar arası veri farklılıkları
Giriş özelliği	Modeli eğitmek için kullanılan özellikler olup, buna radyomiks ve klinik özellikler dahildir
Etiketli veriler	Bir etiket veya sınıfla etiketlenmiş veriler
Meta veriler	Diğer verileri tanımlayan, hakkında bilgi veren veriler
Model	Giriş verilerden hedef özellikleri çıkarabilmek için kullanılan matematiksel algoritm
Çok değişkenli	Çok sayıda özellikler ve değişkenlikler barındırması
Gözlem	Timo-to event analizi (tedavi sonucunu gösteren olayın gerçekleşmesine kadar geçen süre)
Aşırı uydurma	Model eğitim verilerinde iyi performans gösterirken, doğrulama verilerinde zayıf performans gösterir
Radyomik imza	Klinik sonucu tahmin etmek için kullanılan radiomic analizden öğrenilen model
Özyinelemeli	Aynı güncelleme kuralını bir şeye tekrar-tekrar uygulamayı içerir

Düzenleme	Aşırı uydurmayı önlemek için bazı bilgilerin önemini azaltmaktır
10 kuralı	Final radyomiks modelde özellik başına en az 10 örnek olmalıdır
Örnek	Radyomikste genelde hastayı temsil etmek için kullanılan terimdir
Süpervizörlü öğrenme	Modeli eğitmek için etiketli veri kümeleri kullanılır
Hedef özellik	Modelin tahmin etmeğe çalıştığı veri (benign, malign gibi)
Eğitim veri kümesi	Öğrenme algoritması veya istatistiksel modeli eğitmek için kullanılan veri kümesi
Ayar parametreleri	Model davranışını etkileyen, ancak tek bir eğitim setinden değeri belirlenemeyen model parametreleri
Yetersiz uydurma	Model, girilen verideki bazı paternleri yakalayamaz ve bu yetersiz performansa yol açar
Tek değişkenli	Tek bir değişken veya özellik içeren öğrenme modeli
Supervizörsüz (denetimsiz öğrenme)	Etiketlenmemiş veri kümelerindeki paternleri öğrenmek için kullanılan algoritmalar
Doğrulama veri kümesi	Algoritma veya istatistik modelin performansını ölçmek için kullanılan veri kümesi

2.3.3.1. Görüntü elde edilmesi

Radyomiks çalışmalarında genellikle BT kullanılmasına rağmen, MRG ve US incelemelerinden elde edilen veriler de radyomiks analizine dahil edilebilir. BT incelemede daha az hareket artefaktı olması radyomiks inceleme için avantajdır. US ise daha çok

operatöre bağımlıdır⁸¹. Ancak, farklı kurumlarda elde edilen veriler, farklı tetkikler ve farklı rekonstruksiyon yöntemleri nedeniyle radyomiks için sorun teşkil etmektedir^{80,83}. Çünkü bu, piksel veya voksel seviyesinde farklılıklara yol açmaktadır ve altta yatan patolojilerden kaynaklı olmayan sonuçlara neden olabilmektedir^{82,83}. Ancak tüm görüntüleme protokollerini standartize edilmesi zordur

2.3.3.2. Preprocessing (ön işleme)

Kullanılacak görüntüler ekstrakte edilmeden bazı ön işleme aşamalarından geçmelidir. Radyomiks piksel veya voksel boyutu, gri seviye değeri aralığı gibi faktörlere göre değişiklik gösterebilir^{84,85}. Bunları normalize etmek amacıyla bazı yöntemler kullanılmaktadır. Gri seviye değerlerinin normalizasyonu için ± 3 sigma normalizasyonu en yaygın kullanılan yöntemdir⁸⁶. Bu ön işleme adımlarından bazıları radyomiks yazılım programlarında yer almakta olup, MIPAV (Medical image processing, analysis and visualization) gibi bazı açık kaynak araçları radyolojik görüntüleri preprocessing için kullanılabilmektedir⁸³

Tablo 8. Görüntü ön işleme (preprocessing) adımları⁸¹

Sinyal intensitesi normalizasyonu	MRG için önerilir
Gürültü arındırma	Gauss ve Rician gürültüsü olan MRG için önerilir
Bias düzeltilmesi	MRG'nin istenmeyen uzaysal sinyal varyasyonunu düzeltmek için önerilir ⁸⁷
Görüntü interpolasyonu ve yeniden örnekleme	Uniform uzaysal çözünürlüklü veriler oluşturmak için gerekli olabilir ⁸⁸
Haraket düzeltme	PET verileri veya kontrastlı MRG verileri için yararlı olabilir
Görüntü eşikleme	Housfield birimli pikselleri belirli aralığın dışında bırakmak için BT verileri ile kullanılabilir

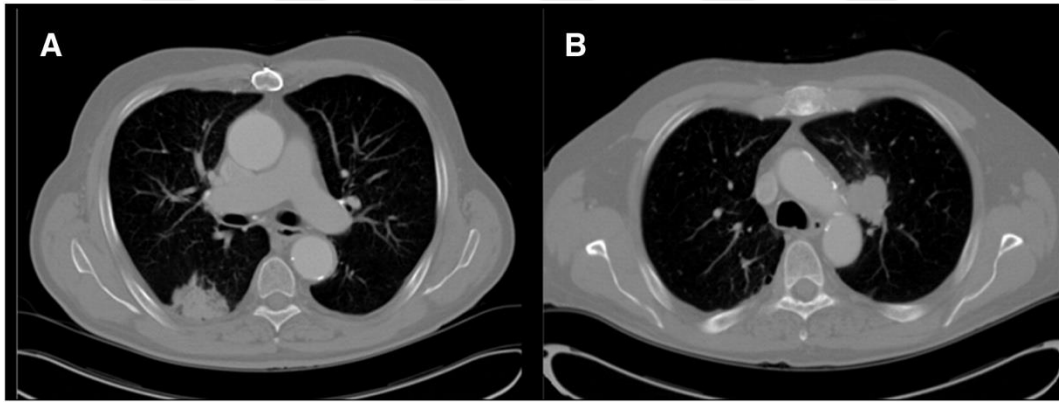
Haraket düzeltme kontrolü akciğer tümörlerinde 4D BT incelemelerde kullanılmıştır⁸⁹. Ancak bu ek işlem, radiomics özelliklerini etkileyebilmektedir.

2.3.3.3. Segmentasyon

Radyomikste en önemli aşama segmentasyon olarak kabul edilir. Sınırları belirsiz tümörlerde segmentasyon işlemi zordur⁸³. Manüel segmentasyon altın standart olarak kabul edilse de, manüel bölümlenmede okuyucular arası yüksek değişkenlik mevcuttur. Bu durumların önüne geçmek için otomatik ve yarı-otomatik yöntemler de kullanılabilmektedir^{80,83}. Segmentasyon işlemi, minimum operatör ile mümkün olduğunca otomatik olmalı, zamandan tasarruf sağlamalı, net ve tekrarlanabilir sonuçlar sağlamalıdır. En yaygın segmentasyon yöntemleri, bölge büyötmeye dayalı yöntemler (tıkla ve büyüt), düzey kümeleri ve grafik kesimleri içerir⁸⁰.

Akciğer kanserlerinde otomatik segmentasyon kullanılabilmektedir. Ancak başarılı olması için tümör homojen olmalı ve plevra veya mediasten tabanlı olmamalıdır. Otomatik segmentasyon evre 1 ve 2 KHDAK hastalarında kullanılmaktadır. Evre 3 ve 4 KHDAK lezyonlarında, buzlu cam opasiteleri, plevra tabanlı lezyonlarda başarılı değildir⁸⁰.

Şekil 2. Plevra veya mediasten tabanlı tümörlerde otomatik segmentasyonda zorluk örneği



2.3.3.4 Özellik çıkarma ve seçme

Radyomikste son aşama özellik çıkarmadır. Özellik çıkarmada semnatik ve agnostik özellikler değerlendirilmektedir. Semantik özelliklerde lezyonun radyolojik özellikleri aittir. Bunlara lezyonun şekli, lokasyonu, vaskülarizasyonu, spiküle olması, nekroz eşlik etmesi gibi özellikler dahildir. Agnostik özellikler radyolojik tanımlamada kullanılmayan kantitatif özelliklerdir. Bunlara histogram, Haralick tekstürü, Laws tekstürü, Laplace dönüşümleri, Minkowski fonksiyonelleri dahildir⁸².

Agnostik özellikler istatistiksel (birinci ve ikinci derece özellikler), dönüşüm bazlı, yapısal analizler gibi gruplara ayrılır⁹⁰.

Tablo 9. Radyomiks özellikleri sınıflması ⁸¹

Özellik tipi	Örnek	Not
Morfolojik	Çap, alan, sphericity	Semantik özellikler genelde tanımlayıcı olup, bazen kantitatif de olabilir.
Yoğunluk	Minimum, maksimum, mean 10. Ve 90. persantiller Skewnes (çarpıklık) Kurtosis (basıklık)	Birinci derece özellikler, bir ROİ içerisinde sinyal intensitesinin dağılım özelliklerini tanımlar. Skewnes (çarpıklık) ortalama ile ilgili dağılım asimetrisini ifade eder, pozitif ve negatif değerleri vardır. Pozitif değerler ortalamanın altında olan piksel sayısının, ortalamanın üstünde olan piksel sayısından daha fazla olduğunu gösterir. Negatif değerler ortalamanın üstünde olan piksel sayısının daha fazla olduğunu gösterir. Kurtosis (basıklık) histogramın göreceli düzlüğünü tanımlar.
Doku (tekstür) özellikleri (yüksek sınıflı istatistiksel özellikler)	Kontrast, korelasyon, entropi, gri dağılım non-uniformluğu	İkinci derece özellikler, komşu pikseller ve vokseller arası spatial heterojeniteyi tanımlar.

Radyomiks özellikleri aşağıdaki gibi gruplara ayrılmaktadır: a) morfolojik, b) istatistik, c) rejyonel, d) model-bazlı, e) iskelet özellikler.⁹¹

A) Morfolojik özelliklerde lezyonun fiziksel özellikleri değerlendirilir. Tümör yüzey alanı triangulasyon yöntemiyle (tümör yüzeyini kaplayan üçgenler çizerek) hesaplanır. Ayrıca hacim ve yoğunluğu değerlendiren tümör kitlesi de morfolojik

özelliklerde değerlendirilir. Gauss laplası tümörü çevreleyen alanlardan marjinal özellikleri geliştiren spatyal filtreleme tekniğidir⁹¹.

- B) İstatiksel özellikler ilk sıra (histogram) özellikler, ikinci sıra özellikler ve yüksek sıra (tekstür) özelliklerine ayrılır⁹¹. İlk sıra özelliklerde (şekil ve histogram özellikleri) piksellerin gri seviyye sıklığının dağılımı değerlendirilir⁹². Şekil özelliklerine compactness (kompaktlığı), sphericity (sferikliği), yüzey/hacim oranı gibi özellikler aittir. Sphericity (sferiklik) çizilen alanın 3boyutlu küreye ne kadar yakın olduğunu ifade eder. Compactness (kompaktlık) çizilen bölgenin kompaktlığını ifade eder. Düzgün sınırlı lezyonlarda düşük değerler görülür⁹¹.

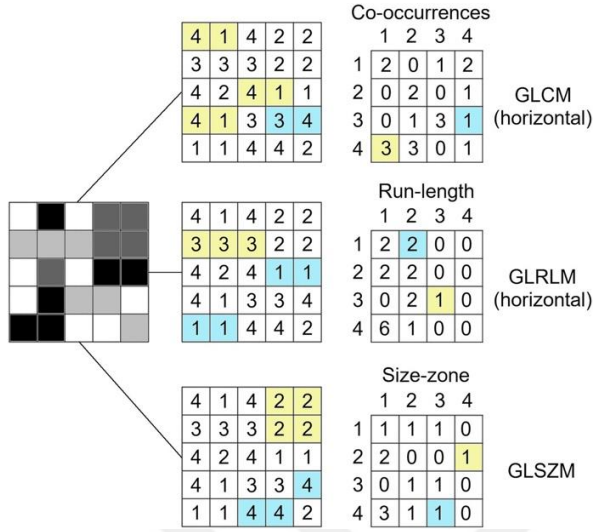
İkinci sıra özellikler, komşu voksellerin ilişkilerine dayanarak, GLCM (gray level co-occurrence matrix), GLRL (gray level run length matrix) ve NGTDM (neighborhood grey-level tone different matrix) adlı matrislerden hesaplanır.

GLCM ile cluster, korelasyon, enerji ve entropi özellikleri çıkarılabilir. GLRL ile long run emphasis (uzun zamanlı vurgulama), short run emphasis (kısa zamanlı vurgulama), gri-seviyye nonuniformluğu, çalışma oranı gibi değerler çıkartılabilir⁹¹.

GLRM ile 16 özellik, GLRLM (gray level run length matrix) ile 24 özellik değerlendirilir. NGTDM, bir mahallede vokselle yerine mahallenin voksel yoğunluk değerlerini kullanır. Otalanmış vokselin gri seviyye değeri ile komşu voksellerin ortalaması arasındaki mutlak farkın toplamını hesaplar⁹¹. NGTDM ile coarseness (intensitedeki spatyal değişim hızı), kontrast (komşu bölgeler arası intensite farkı), busyness (intensitedeki değişikliklerin uzaysal sıklığı) gibi parametreler olmak üzere toplam 5 parametre değerlendirilebilir.

- C) Rejyonel özellikler : Genelde tümör içinde intratümöral heterojenite bulunur. İnatümöral heterojenite, tümör içerisinde benzer gri seviyye yoğunluklarının spatyal dağılımı ile görülebilir. Rejyonel özellikler subregionların sayısını ve tümör içerisinde ne sıklıkla meydana geldiğini gösterir⁹¹.

Şekil 3. Radyomiks özellikleri kalkülasyonu



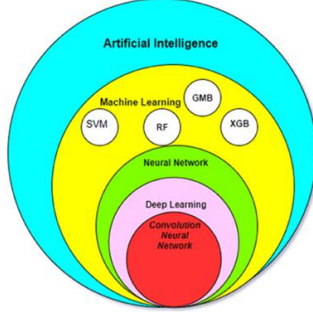
- D) Model bazlı özellikler: Model bazlı analizler, nesne veya şekilleri karakterize etmek için spatial gri seviyyeli bilgileri yorumlamayı amaçlar. Otoregresif modeli model bazlı analizin bir örneği olup, bir pikselin gri seviyesinin 4 komşu pikselin gri seviyelerinin ağırlıklı bir toplamı olduğu fikrine dayanır.
- E) İskelet özellikler: Medial eksen ekstraksiyonu olarak da adlandırılır. Bilgisayarlı şekil analizinde kullanılmaktadır⁹¹

2.3.3.5. Makine öğrenmesi

Radiomics özellikleri seçildikten sonra, bir hastalık veya tümör tipinin yokluğu veya varlığı gibi şüana yönelik parametreleri veya tedaviye yanıt, nüks süresi gibi gelecekteki değişkenleri tahmin etmek için kullanılır.

Hedef bir regresyon modeli veya sınıflandırma modeli tarafından tahmin edilebilir. Yapay zekanın bir alt alanı olan makine öğrenmesi, radiomic özellikler ile hedef değişkenler arasındaki ilişkiyi öğrenir⁹³.

Şekil 4. Yapay zeka metodları. SMV-support vector machine, RF-random forest algorithm, GBM-gradient boosting machines, XGB-XGboost⁹⁴.



Makine öğrenmesi, yapay zeka alt türü olup, verilerdeki kalıpları tanımlayabilen algoritmalar geliştirmeği hedeflemektedir. Bu algoritmalar denetimli ve denetimsiz öğrenme olarak sınıflandırılabilir.⁹⁴

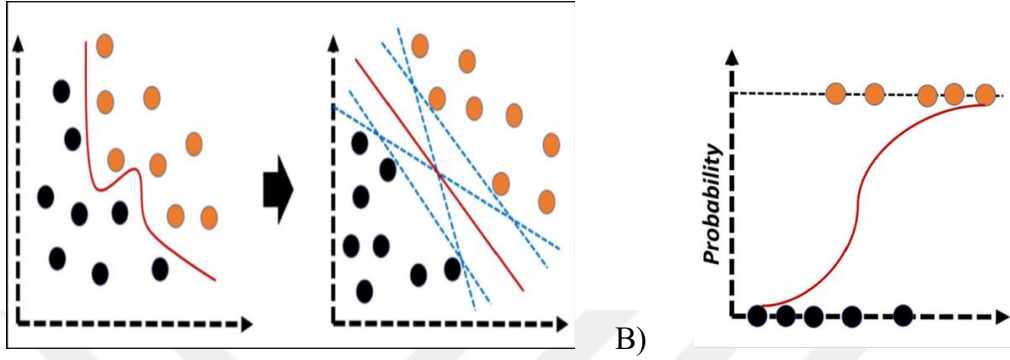
Denetimli makine öğrenmesinde algoritma etiketlenmiş bir veri kümesi üzerinde eğitilir, ardından algoritma etiketlenmemiş veriler üzerinde sınıflandırma veya regresyon sağlar. En yaygın kullanılan denetimli makine öğrenmesi modelleri SVM (support vector machine), naive Bayes, lineer ve lojistik regresyon, random forest modelleridir. Lojistik regresyon, veri setini analiz etmek için en iyi eğriyi yakalamaya çalışan denetimli makine öğrenmesi modelidir.

Denetimsiz makine öğrenmesinde algoritmalar etiketlenmemiş veri kümeleri için gizli kalıpları tanımlar. En yaygın denetimsiz makine öğrenmeleri arasında K-ortalamları, ortalama kaydırma, Gauss modellemesi, hiyerarşik kümeleme bulunmaktadır.

SVM ve random forest yöntemleri nispeten basit denetimli makine öğrenmesi metodlarıdır. SVM sınıflararası ayırım sınırı maksimize edildiğinde iyi sonuçlar gösterir. Random forest yöntemi ise, birden fazla karar ağacı üretip, daha doğru bir tahmin için bu karar ağaçlarını birleştirir. Random forest, en yaygın yapay zeka algoritmalarından biridir ve hem sınıflandırma, hemde regreyon için kullanılabilir⁹⁴.

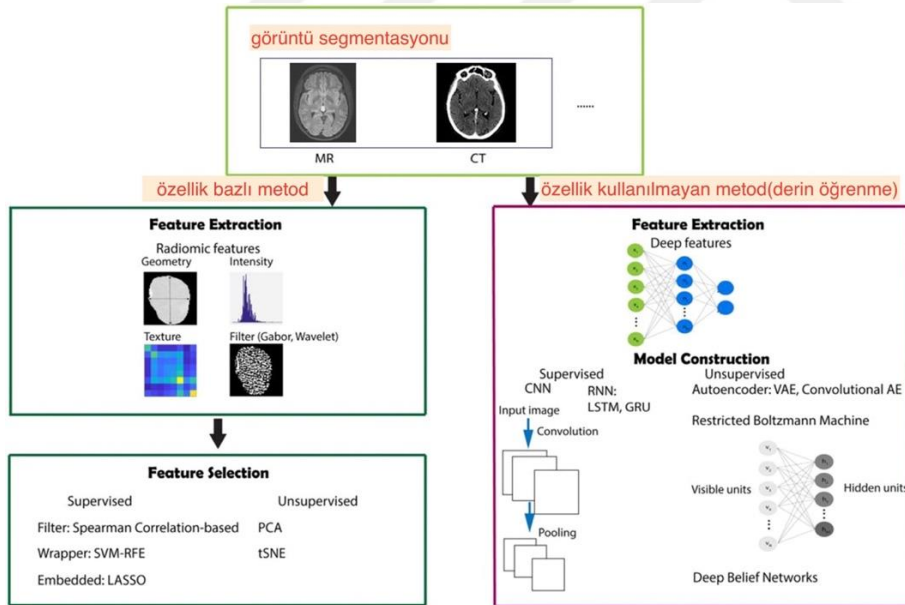
SVM ve ANN (artificial neural network) sık kullanılan algoritmalarındandır. SVM kategorize etme veya sınıflama amaçlı modellerde sık kullanılır. ANN biyolojik sınır ağlarından esinlenmiştir, aşırı uyuma (overfitting) neden olması ve hesaplama süresinin uzun olması gibi limitasyonları vardır⁹⁵. Makine öğrenmesi algoritmaları lineer ve lojistik regresyon problemlerini çözmekte başarılıdır⁹⁶.

Şekil 5. A) SVM'nin basitleştirilmiş çizimi. Algoritma orijinal datayı (soldaki çizim) en uygun vektör (mavi çizgi) ve düzlemle (kırmızı çizgi) farklı bir alana (sağdaki çizim) taşır. Siyah ve turuncu daireler farklı sınıfları temsil etmektedir. B) Lojistik regresyonun basitleştirilmiş çizimi bu algoritma, örnekleri ikili sınıflara ayırmak için lojistik fonksiyonu kullanır ⁸³.



Makine öğrenmesi algoritmaları lineer ve lojistik regresyon problemlerini çözmekte başarılıdır ⁹⁶.

Şekil 6. Radyomiks analizi iş akımı (makine öğrenmesi) ve özelliiksiz metod (derin öğrenme)⁹⁰



Yapay zeka algoritmaları duyarlılık, özgüllük, pozitif/ negatif tahmin değerleri gibi yaygın biyoistatistiksel parametrelerle değerlendirilebilir. Bunların dışında, performans analizi ile de değerlendirme yapılabilir. Sınıflandırma modüllerinin performansını analiz etmek için en yaygın kullanılan istatistiksel testlerden biri ROC (Receiver Operating Characteristic) eğrisidir. Bu model gerçek pozitif ve yanlış pozitif oranlarına bağlıdır. AUC (area under the ROC curve) 0 ile 1 arasında değer almaktadır. Bu sayı 1'e ne kadar yakınsa, sınıflandırma

algoritmasının performansı o kadar iyidir⁹⁴. Duyarlılık modelin pozitif vakayı tahmin etme olasılığını gösterir. Özgüllük modelin etiketli veri içinde negatif olarak etiketlenmiş veriyi doğru tespit etme olasılığını gösterir. Dice score algortimaların performansını değerlendirmek için diğer bir sistem olup, yapay zeka tarafından segmentize görüntüyü insan tarafından segmentize görüntü ile karşılaştırır ve ne kadar benzer olduklarını ölçer⁹⁴



3. MATERİYAL VE METOD

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi (İTF) Radyoloji Anabilim Dalı (AD) Akademik Kurulu ve İTF Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan çalışma öncesinde gerekli izinler alınmıştır. (Tarih 23.09.2022 Karar no: 2022/1220. Kesitsel tipteki çalışma İTF Radyoloji ve Nükleer Tıp ABD'da 2020-2023 tarihleri arasında çekim yapılan hasta görüntülerinden retrospektif olarak gerçekleştirilmiştir.

3.1.Çalışma Grubu

Çalışma, 2020-2023 yılları arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesinde biyopsi ile küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanısı almış, Radyoloji Anabilim Dalı'nda toraks BT görüntülemesi yapılan 106 hastanın görüntüleri retrospektif olarak taranarak çalışma gerçekleştirilmiştir.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

18 yaşından büyük olması

Histopatolojik verifiye, toraks BT görüntülemesi bulunan küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastaları.

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

18 yaşından küçük olması

Görüntülerin artefaklı veya segmentasyona uygun olmaması,

Bilgileri eksik hastalar,

Biyopsi uygulanmayan, dolayısıyla lezyon natürü bilinmeyen hastalar,

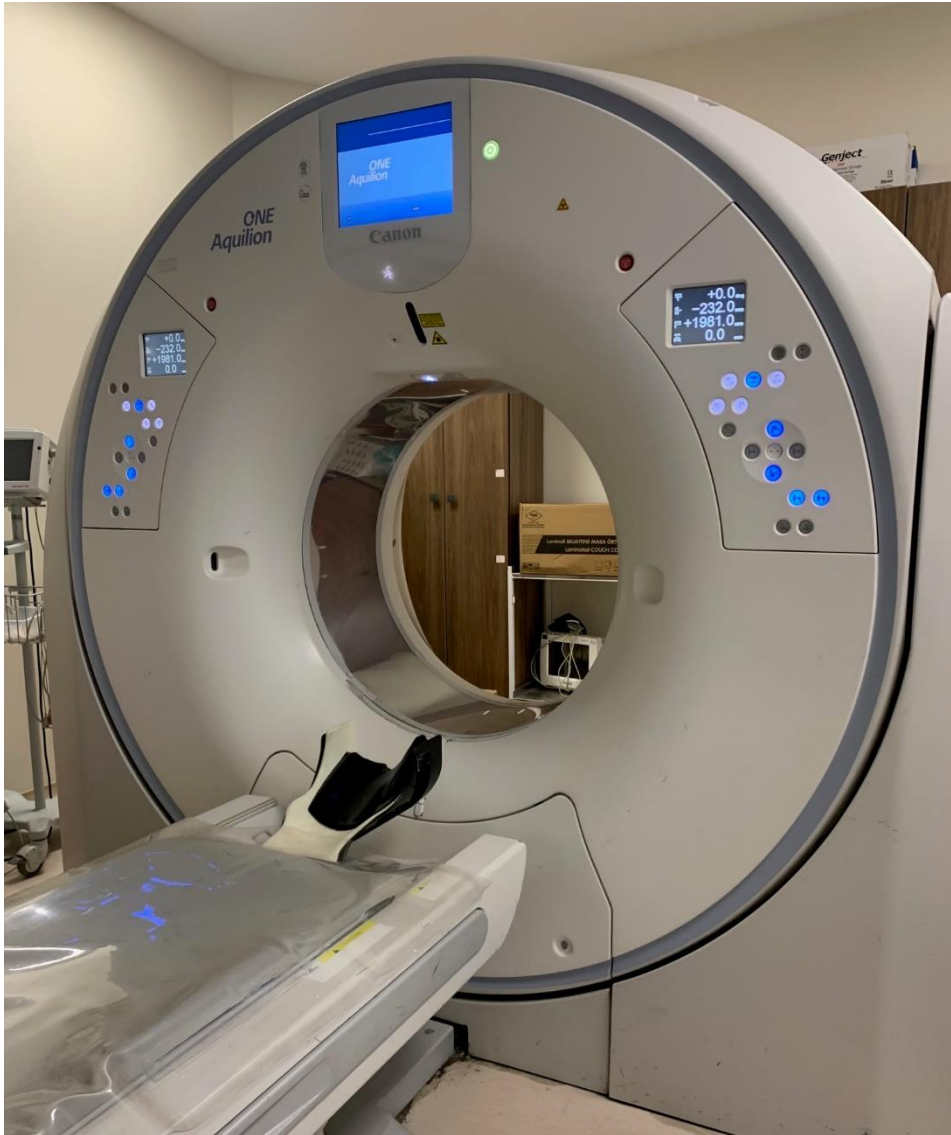
Evre I ve II hastalar,

Operasyon uygulanması nedeniyle kontrol PET/BT incelemede kemoradyoterapiye metabolik yanıtı değerlendirilemeyen hastalar.

3.2.BT Görüntüleme Protokolü

Hastaların preoperatif BT'leri İstanbul Üniversitesi ITF Radyoloji kliniğinde 640 kesitli BT (Aquilion ONE GENESIS, Canon Medical Systems) marka ve model bilgisayarlı tomografide elde edilmiştir. Bilgisayarlı tomografi çekimleri kontrastsız olup sırtüstü pozisyonda aksiyel planda 0,5 mm kesit kalınlığında, 120 kV parametreleri kullanılarak yapıldı. Ölçümlerde pencere aralığı olarak mediasten ve akciğer penceresi seçilmiştir.,

Şekil 7. BT (Aquilion ONE GENESIS, Canon Medical Systems)



3.3. Tekstür(doku) analizi protokolü

Elde edilen BT görüntülerinin OLEA SPHERE 3.0 uygulaması kullanılarak 3 boyutlu segmentasyon işlemi yapılmıştır. İlgili lokalizasyondaki patoloji sonucu bulunan akciğer kanseri lezyonları 2 radyolog tarafından tüm kesitlerde manuel olarak 3D ROI (Region of Interest) ile işaretlenerek 3 boyutlu VOI'ler (Volume of Interest) elde olunmuştur. ROI'ler çizilirken lezyonun heterojenitesini yansıtmaması açısından nekrotik alanların ROI içerisinde kalmasına dikkat edilmiştir. Görüntüler normalize edilerek, aykırı pikseller ± 3 sigma tekniği ile çıkarıldı. Pikseller yeniden şekillendirildi, gri seviyeler diskretize edildi. Ayrıca görüntülere sırasıyla 2mm, 4mm ve 6mm kerneller ile Laplacian of Gaussian filtreleri uygulandı. Segmentasyon sonrasında programın PyRadiomics tabanlı Radiomics modülünde elde edilen volümlerden özellik çıkarmadan önce, tüm olgularda aynı olmak üzere, modülün resampling başlığı altındaki bin width BT'de sabit olarak 0,02 değerinde tutuldu. Bu işlemlerle özellik çıkarmadan önce olgular arasında belirli bir standardizasyon, daha çok sayıda veri ve radiomics veri setinde yüksek boyutluluk yakalamak amaçlandı.

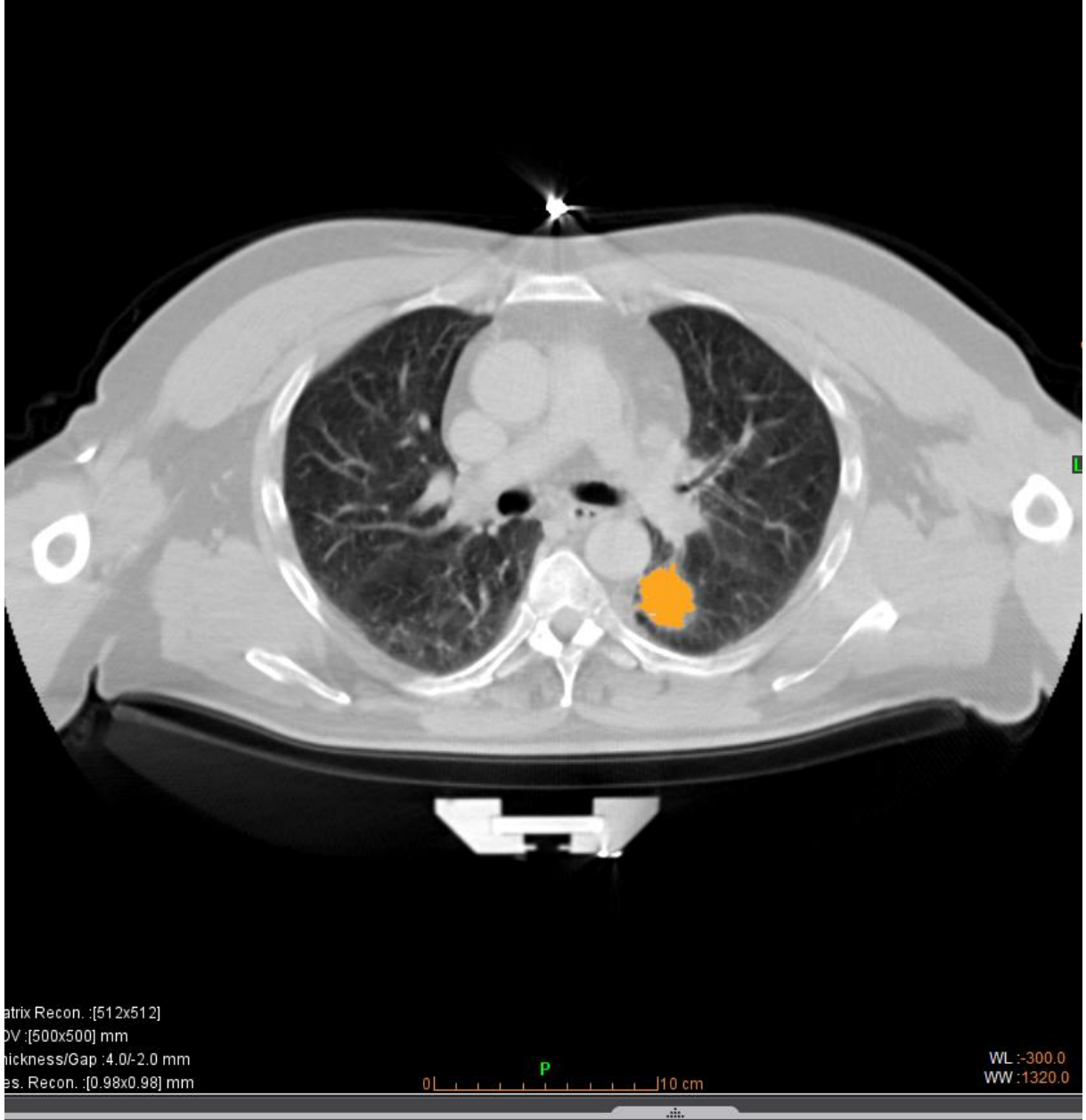
Çizilen ROI'lere ait histogram, GLCM, GLRM, NGTDM, GLZLM matrisleri oluşturularak; birinci, ikinci ve üçüncü dereceden istatistiksel hesaplamalar ile texture özellikleri kantitatif olarak elde edilmiştir.

BT görüntülerine ve LOG filtreli versiyonlarına ait 444 öznitelik çıkarıldı.

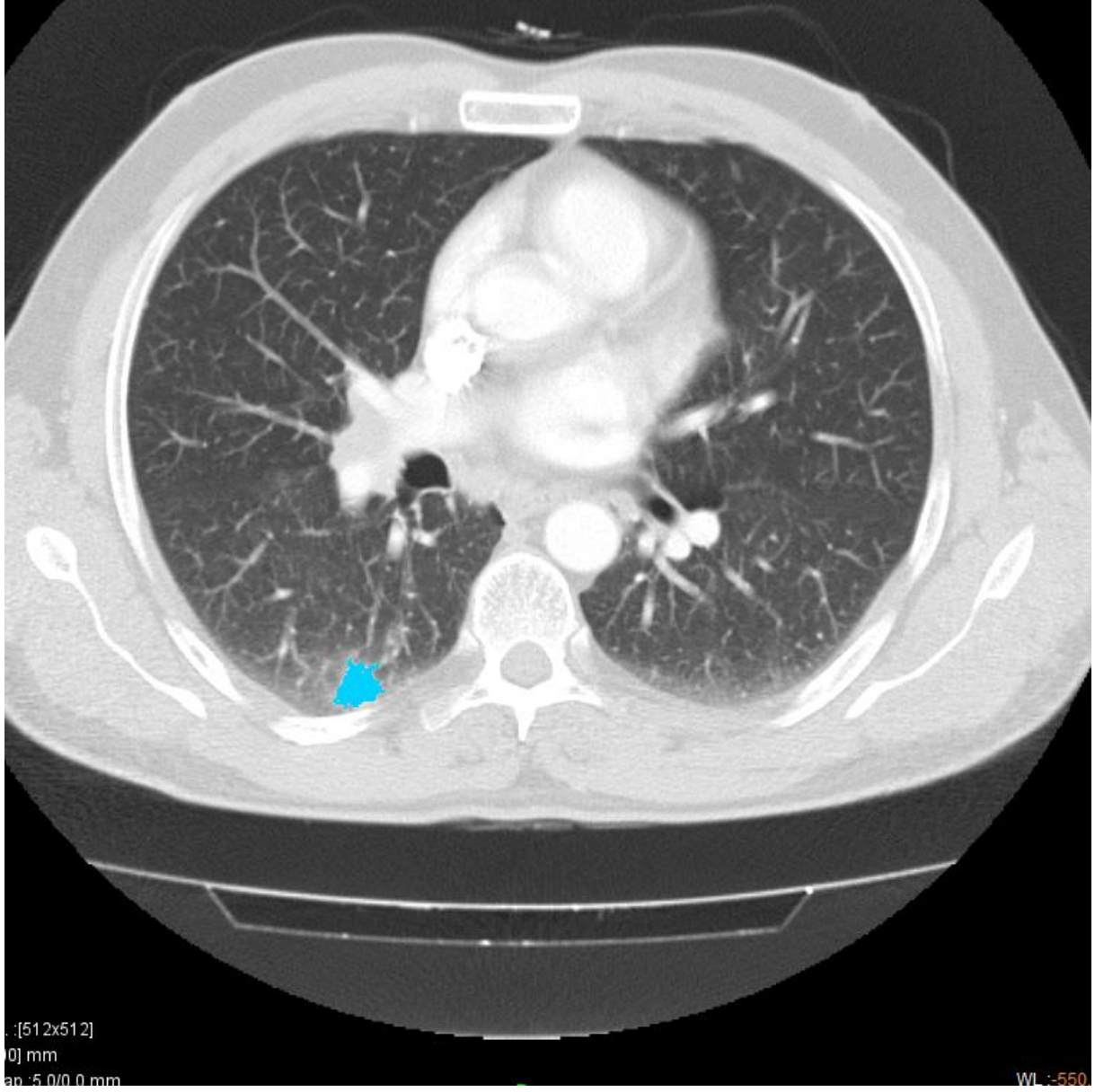
Şekil 8. OLEA Sphere uygulamasında sağ akciğer üst lob yerleşimli santral kitlenin Toraks BT görüntüleri üzerinde serbest elle çizilmiş ROI örneği.



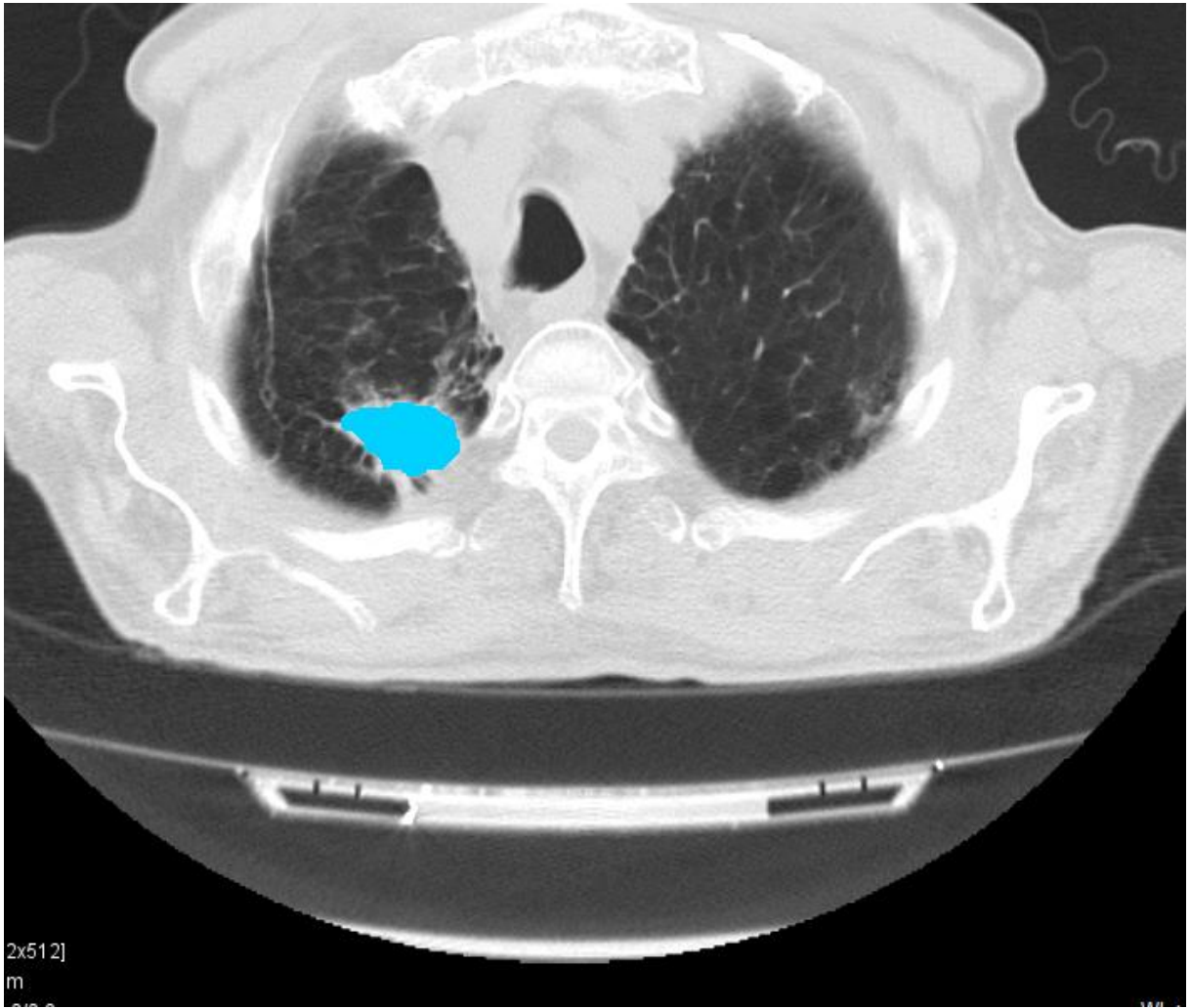
Şekil 9 . OLEA Sphere uygulamasında sol akciğer periferel yerleşimli kitlenin Toraks BT görüntüleri üzerinde serbest elle çizilmiş ROI örneği.



Şekil 10. OLEA Sphere uygulamasında sağ akciğer periferal yerleşimli kitlenin Toraks BT görüntüleri üzerinde serbest elle çizilmiş ROI örneği.



Şekil 11. OLEA Sphere uygulamasında sağ akciğer üst lob posterior yerleşimli periferik kitlenin Toraks BT görüntüleri üzerinde serbest elle çizilmiş ROI örneği.



Tablo 10. Olea sphere uygulamasından aynı hasta için çıkarılan özniteliklerin tablosu (hasta 2)

Patient ID	Patient sex
Study date	20201210
Study description	BT, Toraks
Series time	111611
Series description	Lung 0.5
Features	VOI_1#1
!diagnostics! !Versions! !PyRadiomics!	0+unknown
!diagnostics! !Versions! !Numpy!	1.19.2
!diagnostics! !Versions! !SimpleITK!	2.0.0
!diagnostics! !Versions! !PyWavelet!	1.1.1
!diagnostics! !Versions! !Python!	3.8.5
!diagnostics! !Configuration! !Settings!	{'minimumROIDimensions': 2
!diagnostics! !Configuration! Enabled Image Types	
!diagnostics! !Image-original! !Hash!	987620d1042cf4c9e5cfd3f16ba7d55c847465
!diagnostics! !Image-original! !Dimensionality!	3D
!diagnostics! !Image-original! !Spacing!	(1.3671879768371582
!diagnostics! !Image-original! !Size!	(512
!diagnostics! !Image-original! Mean	-1320.2836544112943
!diagnostics! !Image-original! Minimum	-3024.0
!diagnostics! !Image-original! Maximum	3071.0
!diagnostics! !Mask-original! !Hash!	b0fe75d30b20bd892160e7f3079b9333c76d50b3
!diagnostics! !Mask-original! !Spacing!	(1.3671879768371582
!diagnostics! !Mask-original! !Size!	(512
!diagnostics! !Mask-original! Bounding Box	(184
!diagnostics! !Mask-original! Voxel Number	2013
!diagnostics! !Mask-original! !VolumeNum!	1

!diagnostics! !Mask-original! !CenterOfMassIndex!	(198.43368107302533
!diagnostics! !Mask-original! !CenterOfMass!	(-78.70385703742062
!diagnostics! !Image-interpolated! !Spacing!	(1.0
!diagnostics! !Image-interpolated! !Size!	(48
!diagnostics! !Image-interpolated! Mean	1.015297744295636
!diagnostics! !Image-interpolated! Minimum	0.41031352838783186
!diagnostics! !Image-interpolated! Maximum	2.320781162449667
!diagnostics! !Mask-interpolated! !Spacing!	(1.0
!diagnostics! !Mask-interpolated! !Size!	(48
!diagnostics! !Mask-interpolated! Bounding Box	(7
!diagnostics! !Mask-interpolated! Voxel Number	12235
!diagnostics! !Mask-interpolated! !VolumeNum!	1
!diagnostics! !Mask-interpolated! !CenterOfMassIndex!	(26.447568451164692
!diagnostics! !Mask-interpolated! !CenterOfMass!	(-78.73602553725388
!diagnostics! !Mask-interpolated! Mean	1.2921058321342347
!diagnostics! !Mask-interpolated! Minimum	0.49969548536167463
!diagnostics! !Mask-interpolated! Maximum	1.4929905180503014
Original Shape Mesh Volume	12183.625
Original Shape Voxel Volume	12235.0
Original Shape Surface Area	5124.489127263164
Original Shape Surface Area to Volume Ratio	0.420604633453768
Original Shape Sphericity	0.49967148270267797
Original Shape Compactness 1	0.018738107364008355
Original Shape Compactness 2	0.12475377387697581
Original Shape Spherical Disproportion	2.0013149331458546
Original Shape Maximum 3D Diameter	59.76621118993574
Original Shape Maximum 2D Diameter Slice	33.97057550292606
Original Shape Maximum 2D Diameter Column	59.464274989274024
Original Shape Maximum 2D Diameter Row	53.16013544000805

Original Shape Major Axis Length	46.65117497102876
Original Shape Minor Axis Length	25.5242741037161
Original Shape Least Axis Length	19.912795973902995
Original Shape Elongation	0.5471303588723574
Original Shape Flatness	0.42684446825335504
Original First Order Energy	20757.570664926174
Original First Order Total Energy	20757.570664926174
Original First Order Entropy	4.525370129585304
Original First Order Minimum	0.49969548536167463
Original First Order 10th Percentile	1.0432767237122396
Original First Order 90th Percentile	1.4361292101982768
Original First Order Maximum	1.4929905180503014
Original First Order Mean	1.2921058321342347
Original First Order Median	1.3602801118957497
Original First Order Interquartile Range	0.2001703829685435
Original First Order Range	0.9932950326886267
Original First Order Mean Absolute Deviation	0.13010212199105517
Original First Order Robust Mean Absolute Deviation	0.08769853696659932
Original First Order Root Mean Squared	1.302525623859774
Original First Order Standard Deviation	0.16442481374777437
Original First Order Skewness	-1.4253548619118657
Original First Order Kurtosis	4.62323104289142
Original First Order Variance	0.027035519375990292
Original First Order Uniformity	0.06241199076323242
Original Gray Level Co-occurrence Matrix Autocorrelation	1829.9792039544745
Original Gray Level Co-occurrence Matrix Joint Average	42.21375913492893
Original Gray Level Co-occurrence Matrix Cluster Prominence	238218.12809967084

Original Gray Level Co-occurrence Matrix Cluster Shade	-4844.306725488497
Original Gray Level Co-occurrence Matrix Cluster Tendency	207.5170972586784
Original Gray Level Co-occurrence Matrix Contrast	15.979024835659912
Original Gray Level Co-occurrence Matrix Correlation	0.854395077146619
Original Gray Level Co-occurrence Matrix Difference Average	2.525827049029584
Original Gray Level Co-occurrence Matrix Difference Entropy	2.9646578803965835
Original Gray Level Co-occurrence Matrix Difference Variance	9.353418929652875
Original Gray Level Co-occurrence Matrix Joint Energy	0.016744277124913824
Original Gray Level Co-occurrence Matrix Joint Entropy	7.540254481659062
Original Gray Level Co-occurrence Matrix Informal Measure of Correlation 1	-0.25583461515954914
Original Gray Level Co-occurrence Matrix Informal Measure of Correlation 2	0.9355950080671162
Original Gray Level Co-occurrence Matrix Inverse Difference Moment	0.440490096091503
Original Gray Level Co-occurrence Matrix Maximal Correlation Coefficient	0.8664961305764705
Original Gray Level Co-occurrence Matrix Inverse Difference Moment Normalized	0.9940868700994502
Original Gray Level Co-occurrence Matrix Inverse Difference	0.49693478351631093
Original Gray Level Co-occurrence Matrix Inverse Difference Normalized	0.9557094385358318

Original Gray Level Co-occurrence Matrix Inverse Variance	0.33629917626871136
Original Gray Level Co-occurrence Matrix Maximum Probability	0.06397217289271226
Original Gray Level Co-occurrence Matrix Sum Average	84.42751826985786
Original Gray Level Co-occurrence Matrix Sum Entropy	5.28628676882637
Original Gray Level Co-occurrence Matrix Sum of Squares	55.87403052358458
Original Gray Level Run Length Matrix Short Run Emphasis	0.8618391243382691
Original Gray Level Run Length Matrix Long Run Emphasis	2.3383526988064327
Original Gray Level Run Length Matrix Gray Level Non Uniformity	466.4629478999872
Original Gray Level Run Length Matrix Gray Level Non Uniformity Normalized	0.04884851031417752
Original Gray Level Run Length Matrix Run Length Non Uniformity	6710.794171428079
Original Gray Level Run Length Matrix Run Length Non Uniformity Normalized	0.7022737362074172
Original Gray Level Run Length Matrix Run Percentage	0.7786866178365973
Original Gray Level Run Length Matrix Gray Level Variance	72.95183454158435
Original Gray Level Run Length Matrix Run Variance	0.6709600242598024
Original Gray Level Run Length Matrix Run Entropy	5.534699968159453
Original Gray Level Run Length Matrix Low Gray Level Run Emphasis	0.0010574842648665922

Original Gray Level Run Length Matrix High Gray Level Run Emphasis	1652.3089670588206
Original Gray Level Run Length Matrix Short Run Low Gray Level Emphasis	0.000977593802866993
Original Gray Level Run Length Matrix Short Run High Gray Level Emphasis	1364.86759086154
Original Gray Level Run Length Matrix Long Run Low Gray Level Emphasis	0.0017456540203475493
Original Gray Level Run Length Matrix Long Run High Gray Level Emphasis	4526.747574364562
Original Gray Level Size Zone Matrix Small Area Emphasis	0.6515812344966047
Original Gray Level Size Zone Matrix Large Area Emphasis	2174.226120180618
Original Gray Level Size Zone Matrix Gray Level Non Uniformity	104.87287252518236
Original Gray Level Size Zone Matrix Gray Level Non Uniformity Normalized	0.036426840057374905
Original Gray Level Size Zone Matrix Size Zone Non Uniformity	1135.8433483848557
Original Gray Level Size Zone Matrix Size Zone Non Uniformity Normalized	0.3945270400781021
Original Gray Level Size Zone Matrix Zone Percentage	0.23530854107069882
Original Gray Level Size Zone Matrix Gray Level Variance	68.2418625683028
Original Gray Level Size Zone Matrix Zone Variance	2156.1658344232787
Original Gray Level Size Zone Matrix Zone Entropy	6.8372391041300995
Original Gray Level Size Zone Matrix Low Gray Level Zone Emphasis	0.0017604512538220726

Original Gray Level Size Zone Matrix High Gray Level Zone Emphasis	1196.0024313997917
Original Gray Level Size Zone Matrix Small Area Low Gray Level Emphasis	0.0013038199482528952
Original Gray Level Size Zone Matrix Small Area High Gray Level Emphasis	738.5098128482476
Original Gray Level Size Zone Matrix Large Area Low Gray Level Emphasis	0.9929809533663174
Original Gray Level Size Zone Matrix Large Area High Gray Level Emphasis	4790003.593956235
Original Neighboring Gray Tone Difference Matrix Coarseness	0.0015635760455808229
Original Neighboring Gray Tone Difference Matrix Contrast	0.06983239426308828
Original Neighboring Gray Tone Difference Matrix Busyness	0.2108701126049758
Original Neighboring Gray Tone Difference Matrix Complexity	1728.5451366545378
Original Neighboring Gray Tone Difference Matrix Strength	3.245760303338126
Original Gray Level Dependence Matrix Small Dependence Emphasis	0.207804953221258
Original Gray Level Dependence Matrix Large Dependence Emphasis	80.10044953003678
Original Gray Level Dependence Matrix Gray Level Non Uniformity	763.6107069881488
Original Gray Level Dependence Matrix Dependence Non Uniformity	1065.1363302002453
Original Gray Level Dependence Matrix Dependence Non Uniformity Normalized	0.08705650430733512
Original Gray Level Dependence Matrix Gray Level Variance	67.64660182046553

Original Gray Level Dependence Matrix Dependence Variance	34.48193518530734
Original Gray Level Dependence Matrix Dependence Entropy	7.830883004557555
Original Gray Level Dependence Matrix Low Gray Level Emphasis	0.0009415532859731601
Original Gray Level Dependence Matrix High Gray Level Emphasis	1757.1690232938292
Original Gray Level Dependence Matrix Small Dependence Low Gray Level Emphasis	0.00036003084652853803
Original Gray Level Dependence Matrix Small Dependence High Gray Level Emphasis	257.2897265820161
Original Gray Level Dependence Matrix Large Dependence Low Gray Level Emphasis	0.038826012939103385
Original Gray Level Dependence Matrix Large Dependence High Gray Level Emphasis	174979.68917041275

3.4. Özellik Seçme ve Sınıflandırma

Her olguda BT ve LOG filtreli görüntülerden her biri için 111 öznitelik mevcut olup 2 gözlemcide toplam 888, 102 olguda 90.576 elde edilen veri setinden, wrapper tabanlı ardışık öznitelik seçim algoritması kullanılarak özellikler seçildi. BT ve LOG filtreli grupta sırasıyla 3 ve 4 öznitelik seçti. SVM, LR,kNN, NB olmak üzere 4 ayrı MÖ algoritması ile sınıflandırmaya tabi tutuldu. Çift katmanlı çapraz validasyon tekniği ile modellerin optimizasyonu sonrasında validasyonu yapıldı. İç katmanda 5-katlı validasyon mevcut olup modelin hiperparametreleri optimize edildi. Dış katmanda ise yine 5 katlı validasyon mevcut olup optimize modellerin doğrulaması yapıldı. MÖ modellerinin performans değerlendirmesinde AUC, sensitivite (duyarlılık) ve spesifite(özellik) değerleri kullanıldı.

Tablo 11. BT,grupta wrapper tabanlı ardışık öznitelik seçim algoritması (recursive feature elimination support vector machines SVM-RFE) kullanılarak seçilen özellikler

BT
Original Shape Mesh Volume
Original Shape Surface Area to Volume Ratio
Original First Order Entropy
Log2_Original First Order Minimum
Log2_Original Gray Level Dependence Matrix Large Dependence Low Gray Level Emphasis
Log6_Original First Order 90th Percentile
Log6_Original Gray Level Co-occurrence Matrix Inverse Variance

Tablo 12. Yanıtlı ve yanıtız grupta anlamlı farklılık gösteren radiomics özellikleri

Radiomics özellikleri	1. gözlemci				2.gözlemci		
	Tedaviye yanıt	N	Ort	SS	Ort	SS	
Original Shape Mesh Volume	yanıtlı	82	31901,62652	56695,8347	30482,84705	51994,61399	
	yanıtız	24	17436,56076	16572,88222	18130,57639	17704,77983	
Original Shape Surface Area to Volume Ratio	yanıtlı	82	0,433022057	0,221718906	0,431527329	0,219223812	
	yanıtız	24	0,393182383	0,162525358	0,393126864	0,166606605	

Original First Order Entropy	yanıtlı	82	3,333750514	1,082264503	3,285345764	0,983063211	
	yanıtsız	24	3,57096799	1,018794954	3,658669947	0,991436517	
Log2_Original First Order Minimum	yanıtlı	82	-3,038822325	0,723879926	-3,086200165	0,712206355	
	yanıtsız	24	-3,051470583	0,743112397	-3,06799434	0,736498538	
Log2_Original Gray Level Dependence Matrix Large Dependence Low Gray Level Emphasis	yanıtlı	82	0,017326483	0,061984321	0,014760991	0,051906037	
	yanıtsız	24	0,003147955	0,003649712	0,003093798	0,003458919	

Log6_Original First Order 90th Percentile	yanıtlı	82	-0,417452493	0,810367373	-0,448450173	0,657124799
	yanıtsız	24	-0,423248352	0,440206487	-0,495028683	0,484556382
Log6_Original Gray Level Co-occurrence Matrix Inverse Variance	yanıtlı	82	0,180337616	0,066422598	0,17745026	0,06247661
	yanıtsız	24	0,151701895	0,047449453	0,156841801	0,057524481

3.5.İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler IBM SPSS Statistics 28.0 programı vasıtasıyla yapılmıştır. Çalışma verileri tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma, medyan, minimum, maksimum) ile değerlendirildi. Nicel değişkenlerin ilişkisinin değerlendirilmesinde Pearson ve korelasyon analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak kabul edildi. Bu testler sonucunda lezyonlarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği tespit edilen özelliklerin prediksyon özellikleri Receiver Operating Characteristic (ROC) curve analizi ile incelendi; AUC, duyarlılık ve özgüllük değerleri hesaplandı.

Öznitelik seçilimi aşamasında, intra-class correlations (ICC) analizi ile tekrarlanabilir öznitelikler seçildi. ICC için anlamlılık 0,75 ve üzeri olarak kabul edildi. Pearson korelasyon katsayılarına göre birbiri ile 0.7'den fazla korelasyon göstermeyen öznitelikler üçüncü

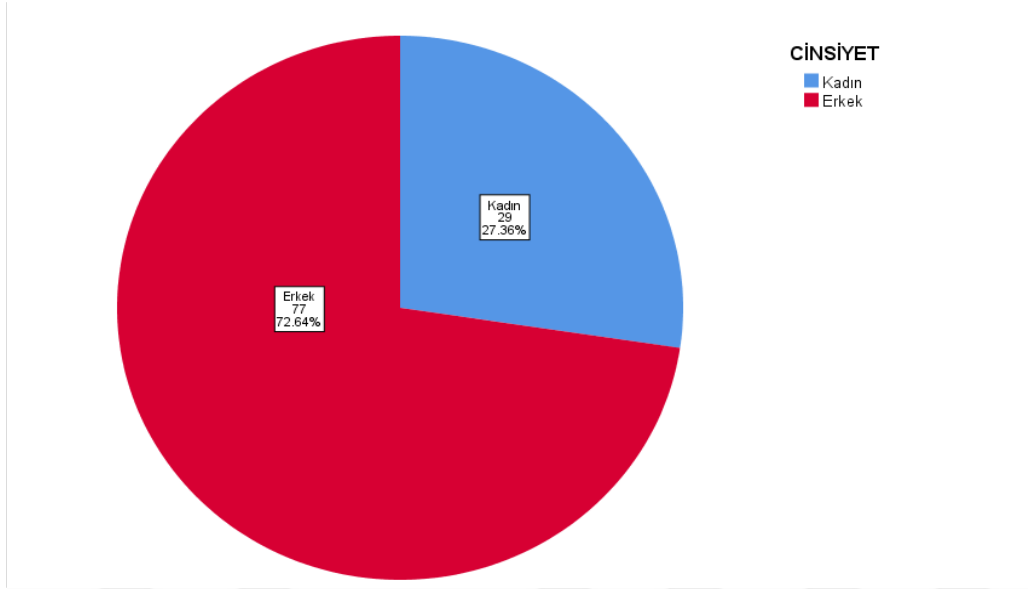
aşamaya alındı. Pearson korelasyon analizi sonrasında birbiri ile korelasyon göstermeyen 16 öz nitelik seçildi. Minör grup ile majör grup arasında 0.3 oran var. SMOTE tekniği ile önce sentetik veri arttırımı yapıldı. Minör majör oranı 0.5 yapıldı. Sonrasında random undersampling yapılarak majör gruptan rastgele elemeler yapıldı. Oran 0.75 oldu Veriler standardize edildi. Son aşamada wrapper tabanlı ardışık öz nitelik seçim algoritması kullanıldı. İleriye dönük, sınıflandırıcısı: lojistik regresyon, 5 katlı cross-validasyon.

Wrapper en son 7 öz nitelik seçti. (Original Shape Mesh Volume, Original Shape Surface Area to Volume Ratio, Original First Order Entropy, LOG2_Original First Order Minimum, LOG2_Original Gray Level Dependence Matrix Large Dependence Low Gray Level Emphasis, LOG6_Original First Order 90th Percentile, LOG6_Original Gray Level Co-occurrence Matrix Inverse Variance) 4 farklı makine öğrenmesi algoritması inşa edildi. Katmanlı cross validation ile doğrulama yapıldı. İç katmanda 5-katlı validasyon mevcut olup modelin hiperparametreleri optimize edildi. Dış katmanda ise yine 5 katlı validasyon mevcut olup optimize modellerin doğrulaması yapıldı. Sonuçlar elde edildi. BT ve LOG filtreli özelliklerin SVM, LR, kNN, NB algoritmalarına göre ROC eğrisi, AUC, sensitivite ve spesifitesi hesaplandı.

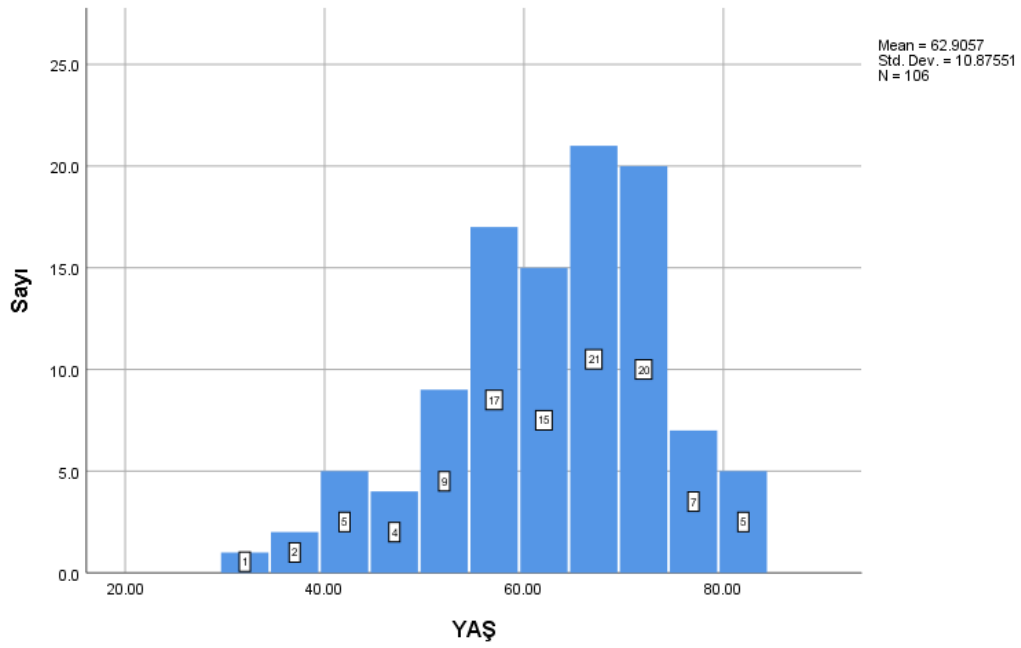
4. BULGULAR

4.1. Tanımlayıcı Bulgular

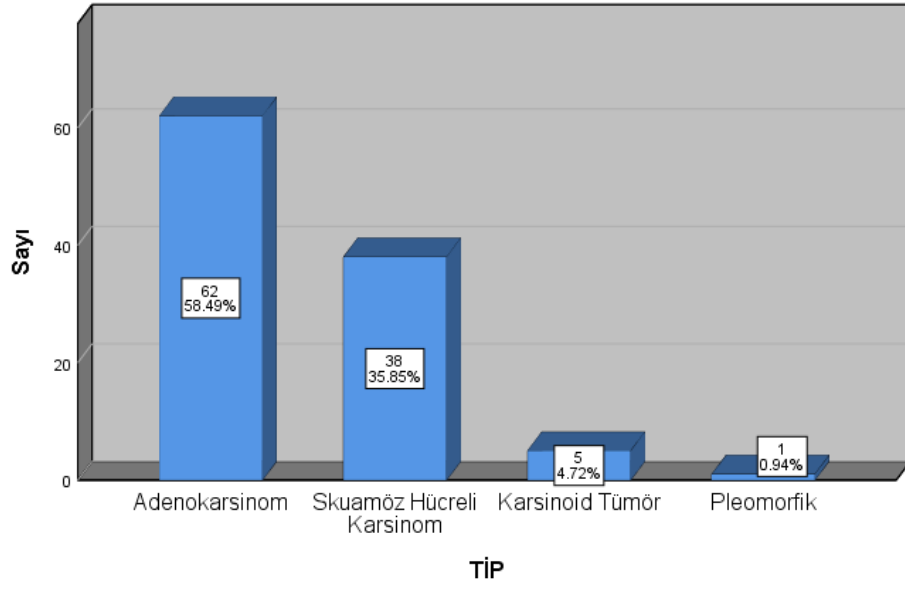
Çalışmaya 77 erkek (%72), 29 kadın (%28) toplam 106 hasta katılmıştır. Hastaların yaşları 38-84 arasında dağılım göstermekte olup ortalama yaş 62.9 olarak saptanmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların histolojik subtipi değerlendirildiğinde, 106 hastadan 62'si (%58.49) adenokarsinom idi. 38 hastada (%35.85) histolojik subtip skuamöz hücreli karsinom idi. 5 hasta (%4.72) karsinoid tümör, 1 hasta (%0.94) pleomorfik karsinom idi. 106 hastadan 82 hasta tedaviye yanıt vermişti (regrese hastalık veya tam yanıt ile uyumlu hastalar). 24 hasta tedaviye yanıt vermemiştir (progrese hastalık veya stabil hastalık)



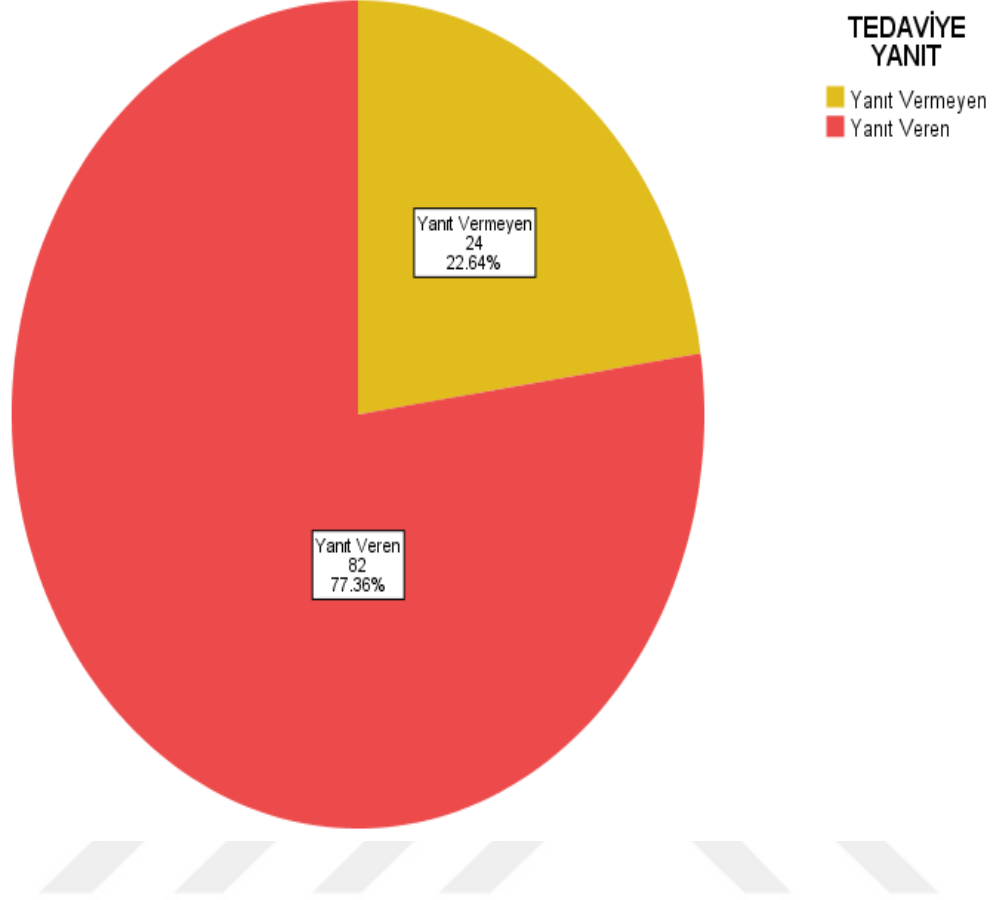
Şekil 12. Çalışmaya dahil edilen hastaların cinsiyet dağılımı



Şekil 13 .Hastaların yaş dağılımı



Şekil 14. Lezyonların histolojik alttipi.



Şekil 15. Çalışmaya dahil edilen hastaların tedaviye yanıt karşılaştırılması.

4.2. Tekstür analizi bulguları

Akciğer lezyonlarına BT ve LOG filtreli görüntülerde çizilen ROI'lere ait histogram, texture özellikleri kantitatif olarak elde edilmiştir. Her bir görüntüden 111 öznitelik (17 shape, 19 first order, 24 GLCM, 5 NGTDM, 16 GLRLM, 16 GLSZM, 14 GLDM) çıkarıldı. Çıkarılan özelliklerin gözlemciler arası korelasyon (ICC) değeri de hesaplandı. Minör grup ile majör grup arasında 0.3 oran var. Tablolarda BT ve LOG filtreli görüntülerindeki ICC korelasyonu olan tekstür analizi özniteliklerinin yanıtı ve yanıtı olmayan hasta gruplarında iki gözlemciye ait ayrı ayrı ortalama, standard sapma değerleri özetlenmiştir. Tekstür analizi ile elde edilen veriler normal dağılıma uymadığı için non-parametrik testler ile değerlendirilmiştir.

4.2.1. BT tekstür analizi bulguları

BT tekstür analizinde iki gözlemciye de responder ve non-responder hasta gruplarında 111 adet öznitelikten (toplam 444) 202 tanesi gözlemciler arasında uyumlu bulunmuştur.

Pearson korelasyonu sonrasında bir-biri ile korelasyon göstermeyen 16 öznitelik seçildi. SMOTE tekniği ile önce sentetik veri artırımı yapıldı. Sonrasında random sampling yapılarak majör gruptan rastgele elemanlar yapıldı. Oran 0.75 oldu. (responder: 54, non-responder: 41). Veriler standartize edildi. Wrapper tabanlı ardışık öznitelik seçim algoritması kullanıldı. Wrapper 7 öznitelik seçti. Çalışmamızda BT görüntüleri ile oluşturulan SVM ve LR modellerinin doğruluk oranları ikisinin de %72 ve 74 olarak saptandı. kNN modelinin doğruluk oranı %72 ve NB modelinin doğruluk oranı %68 olarak bulundu.

Tablolarda responder ve non-responder grupları ayırmakta kullanılabilecek eşik değerlerin tespit edilmesi amacıyla ROC (Receiver Operating Characteristics) analizi yapılmıştır.

Tablo 13. Wrapper tarafından seçilen öznelilikler (standartize veriler)

Original Shape Mesh Volume	Original Shape Surface Area to Volume Ratio	Original First Order Entropy	LOG2_ Original First Order Minimum	LOG2_Original Gray Level Dependence Matrix Large Dependence Low Gray Level Emphasis	LOG6_Origin al First Order 90th Percentile	LOG6_Original Gray Level Co- occurrence Matrix Inverse Variance
0,529703788	-1,11752989	0,686493438	-1,128651706	-0,234880847	0,843196199	0,071563194
-0,415507128	0,523880486	1,076894017	-0,818807576	-0,234376889	-0,173196781	-0,570179302
-0,179817878	1,844567899	1,253863263	-0,580287674	-0,242380585	0,294159005	-0,6455426
-0,535674146	2,870106435	1,631623855	-0,671932578	-0,153699873	-1,761785115	-0,999926638
-0,384661073	1,329550792	0,242527156	-0,667340752	-0,225734154	-0,134839957	-1,073736559
-0,436935207	-0,358366003	-0,542007655	0,135818601	-0,222677788	-1,293648511	-0,326905066
0,493465716	-1,047192308	0,405924941	2,952443164	0,745983171	0,887825558	-2,662421458
-0,394938633	0,198660905	-0,524579401	0,206742156	-0,209115823	-0,83721088	-0,849534284
-0,47811143	-0,00746494	0,303563812	2,303792719	-0,138096193	0,883462848	0,645986579
-0,503611833	0,895029216	-0,966113251	-0,163723762	-0,205600248	0,084453954	-1,343187997
-0,209490475	-0,694625793	-0,193716265	0,438935015	-0,19056672	0,363352028	0,1624174
-0,183022593	0,269888565	0,671716238	-0,051955115	-0,240119992	0,701674767	0,467040911
-0,458758302	1,47225707	1,40369697	-1,03811338	-0,230580338	-1,719886796	-0,172901145
-0,348312432	-0,006225813	0,905295857	-0,412612476	-0,235572562	-0,739459747	-0,474979302
-0,111308839	-0,756974269	0,008411568	-0,176292184	-0,229725181	-0,278143869	-0,431706769
-0,517234103	1,676836493	-2,223765432	0,992444977	0,016084621	0,276908486	-0,403318988
0,651062989	-1,118712377	0,534260807	-0,547634204	-0,235375865	0,871228727	-0,29791062
-0,41571489	-0,256556235	0,549564494	-0,633239597	-0,175350693	-1,605390039	2,197583471
-0,491684657	0,328308317	-0,058881287	0,971860174	-0,148593461	0,319641919	-1,009509725

0,274325245	-1,107281557	0,764973015	-0,557625835	-0,238548978	0,10462563	-0,232597172
-0,454831322	0,128548353	-0,02959105	-0,96565425	-0,240381043	-1,332658513	-0,387822572
0,292339954	-1,163705944	-1,293070827	-0,171963237	-0,165521942	0,420273442	0,357976867
0,278953981	-1,045322313	0,015233742	-0,400132162	-0,203031343	0,847338977	-0,127127091
-0,515300039	1,293780817	-1,563884512	1,345416436	-0,113938046	0,192325719	0,846115666
-0,462322756	-0,142014976	-0,020663396	1,472501431	-0,170528288	0,048667962	0,272939529
-0,464991081	0,288187126	-0,224645176	-0,798632208	-0,233137074	-1,037509468	-0,58680127
-0,495631172	0,605558547	-0,576200581	1,852296784	-0,126715167	0,557864635	0,740268409
-0,477461939	0,822443202	0,572887346	0,103641165	-0,184008138	-0,561343603	-0,648132098
-0,410507617	0,484438795	1,064126537	-0,788585295	-0,234465851	-0,21532865	-0,563096102
-0,353085678	0,031430849	0,917485514	-0,441466975	-0,235487626	-0,699234658	-0,481741935
-0,458042327	0,145953299	-0,032143088	-0,796839975	-0,232383655	-1,188694734	-0,441989739
-0,415940369	0,506042876	1,044162419	-0,799506564	-0,234140352	-0,19585052	-0,565260687
0,337383667	-1,10919485	0,72635637	-0,555953434	-0,238017862	0,232939775	-0,243529347
-0,408664139	0,702613004	0,891795361	-0,785205684	-0,232459557	-0,164687579	-0,68189008
0,602693339	-1,10917256	0,466793593	-0,528460731	-0,23117147	0,86812335	-0,275710836
-0,415067339	0,516926752	1,04265186	-0,796879622	-0,233836766	-0,187394504	-0,576152375
-0,446975121	0,051203395	0,086727381	-0,898891614	-0,227320254	-1,387434304	0,131434089
-0,144403256	-0,283098263	0,314512984	-0,118913193	-0,234522172	0,17402221	-0,016953263
-0,46441721	-0,062133211	0,357553784	1,659199818	-0,146272469	0,337232255	0,986516827
-0,423094805	-0,227095105	0,520468904	-0,285863786	-0,170944439	-1,311022393	2,01406924
-0,135977503	0,179786378	0,456872542	-0,321762468	-0,234282126	-0,072069635	-0,508704556
-0,379052376	0,643531352	0,80204519	-0,711595755	-0,242872784	1,303812941	-0,472961271
-0,512457347	2,408783309	0,916107571	0,735079894	-0,222250802	0,807524515	-0,56715247
-0,179315859	0,0068383	0,785800384	-1,089032649	-0,241174531	-0,933807045	-0,219340578
-0,39700645	0,024990876	-0,778563332	-0,254275305	-0,098222445	-1,338588339	2,624429026
-0,174358092	-0,619307192	0,605376489	-0,58620165	-0,240935056	-0,423787674	-0,667226712
-0,106770163	-0,914563806	0,974337269	-0,585785548	-0,239656329	-2,059244258	0,668912667
0,96049636	-1,008335305	0,311899875	-1,19968469	-0,233636557	0,865145659	-0,178337253
-0,496944706	0,974401007	0,339916264	0,580735385	-0,227729265	-1,156917868	-0,657459026
1,898715576	-0,538213446	0,399211885	-1,174771273	-0,223727181	0,521540187	-0,223541
4,273754753	-1,748000713	-0,993130708	-0,423110255	-0,079851385	0,842369209	-0,680944428
-0,271913765	0,257638189	-1,181451186	0,022306633	-0,225721554	0,385156486	0,234430676
0,274136208	-1,294788761	0,159705875	-1,289066131	-0,213307271	0,902871685	0,604435849
-0,341913701	0,170301633	-2,411629498	0,91260777	-0,049520438	0,382849753	0,856684525
0,706125421	-0,144310547	-1,320841714	-0,765895757	-0,231020658	0,40126455	0,132687382
-0,416877647	0,351847702	-1,666867746	2,033923259	-0,046517475	0,881806829	2,202184057
0,375826624	-1,080698015	-1,081844767	-0,264644382	-0,226819226	0,119882606	0,666257419
-0,352495326	0,162721144	-0,120106674	-0,04066166	-0,216660599	0,823028941	0,06267073
-0,502951987	1,190195845	-0,200027382	0,190754386	-0,141804844	-0,768977071	-0,503949325
0,767721228	-1,293938924	-1,927752957	1,613127837	0,153230419	0,898197829	-0,306652756
-0,298669661	0,632898562	0,978699206	-0,951364868	-0,242072331	0,200653899	-1,029052421
-0,401275837	-0,074884314	0,759095658	-0,064516113	-0,231171694	-0,055270688	0,518358121
-0,511801959	2,423381543	1,144433339	-0,288038974	-0,209398753	0,922446906	-0,554934641

0,425042278	-1,35261724	-0,993130708	-0,158263734	-0,197213453	0,892397373	0,531994373
-0,505177632	0,721591128	0,492585213	-0,110398707	6,123803637	-4,094574665	5,077996395
-0,515741423	1,240251347	1,227534629	-0,423002477	-0,192007441	-2,822171695	0,51059249
0,100905916	-1,10300672	-1,904226676	0,666992695	-0,153312943	0,37615496	0,727724475
-0,156274723	-0,775243034	0,747575379	3,323451363	3,09875329	0,896059123	-0,018391816
-0,427634042	0,007690463	-1,890347747	-0,102199131	-0,235099564	-0,795254425	-0,088860899
7,077711289	-1,899400735	-0,677592909	-0,84520038	-0,222906669	1,031229926	-0,233806215
-0,248216348	-0,192810324	0,688852369	-0,068367635	-0,237592205	0,969816005	-0,18094483
-0,010949708	-0,849591779	-1,862983073	3,374107103	6,602095941	0,896981216	-2,214874327
1,625688806	-1,26660344	0,102037931	-0,255076106	-0,216344266	0,833950327	-0,071138423
-0,380605691	0,077660484	0,913022095	-0,191706081	-0,209128716	0,665668755	0,28439237
-0,348406951	0,239110936	0,370805042	-0,489558461	-0,237511679	0,891108888	-0,529167525
-0,50980191	0,899067323	-1,039394072	0,885532255	-0,021100433	0,379307326	-0,92055812
0,152991012	-0,860127196	0,024984506	-0,621117689	-0,23528996	0,882409502	0,460846681
-0,014490588	-0,938320601	0,244533121	-0,626174561	-0,238317946	0,525695039	0,107531885
-0,383484049	-0,086601799	-0,503811376	-0,145406733	-0,218815339	-0,088963614	-0,858127742
-0,444043718	0,207077525	-1,957863992	1,273314516	-0,158495301	0,011573429	0,436690164
-0,398786253	0,276308625	0,377579413	-0,650263888	-0,23999731	0,405675049	-0,604481869
-0,488969476	0,72658686	0,370944492	1,721173638	-0,138880761	0,903311634	1,404678671
0,239908885	-0,422276713	0,442713055	0,883036229	-0,173700861	0,81183551	0,211579296
-0,533366465	2,55926204	0,659200632	-0,827412726	-0,103357015	-1,228577691	-1,131218237
0,721690672	-1,296619426	0,725590903	-0,731946628	-0,237997731	0,907691693	-0,298047659
0,090871786	-1,073944402	0,007120529	-0,891667194	-0,223075978	-1,79622467	0,25865151
-0,49746545	1,382034876	0,987002569	-0,164912021	0,198301073	0,169264509	-0,038519687
-0,275892463	-0,671185043	-1,549891229	0,582148609	-0,162898612	0,871224749	0,184485386
-0,31154024	-0,433014356	-2,47706264	1,205012016	0,2372023	0,872958212	0,633424183
2,027539962	-1,215931603	-1,232899349	-0,556856393	-0,216474213	0,864262021	0,722493673
-0,366967371	-0,431598329	-0,091089762	1,004763084	-0,206029699	0,875303871	0,312782466
-0,528118008	1,63054965	1,59200024	-1,006680595	-0,108254179	0,043866636	-1,560767736
-0,379914635	1,044203625	1,50482306	-0,84468765	-0,212665266	-2,527064734	2,345489819
0,200782645	-1,126372834	-1,6441118	0,877561989	-0,119600752	0,601109017	0,76083258
0,701311214	-1,09995091	-0,816088731	-0,018249264	-0,061753156	0,83949048	-0,027422512

4.3.Makine Öğrenmesi Modelleri ile Sınıflandırma ve Model Performans Değerlendirme

Çalışmamızda 106 akciğer kanseri hastasında her bir görüntüden 111 öznitelik, BT ve LOG filtreli görüntülerden toplamda 444 öznitelik çıkarıldı. İki gözlemcide yanıtı ve yanıtı olmayan hasta gruplarında 444 adet öznitelikten 202 öznitelik uyumlu bulundu. Pearson korelasyonu sonrasında bir-biri ile korelasyon göstermeyen 16 öznitelik seçildi. SMOTE tekniği ile önce sentetik veri artırımı yapıldı. Minör majör oranı 0.5 yapıldı. Sonrasında random sampling yapılarak majör gruptan rastgele elemanlar yapıldı. Oran 0.75 oldu. (yanıtlı : 54, yanıtı olmayan: 41). Veriler standartize edildi. Wrapper tabanlı ardışık öznitelik seçim algoritması kullanıldı. İleriye dönük, sınıflandırıcısı: lojistik regresyon, 5 katlı cross-validasyon.

Wrapper en son 7 öznitelik seçti.

Original Shape Mesh Volume

Original Shape Surface Area to Volume Ratio

Original First Order Entropy

LOG2_Original First Order Minimum

LOG2_Original Gray Level Dependence Matrix Large Dependence Low Gray Level Emphasis

LOG6_Original First Order 90th Percentile

LOG6_Original Gray Level Co-occurrence Matrix Inverse Variance

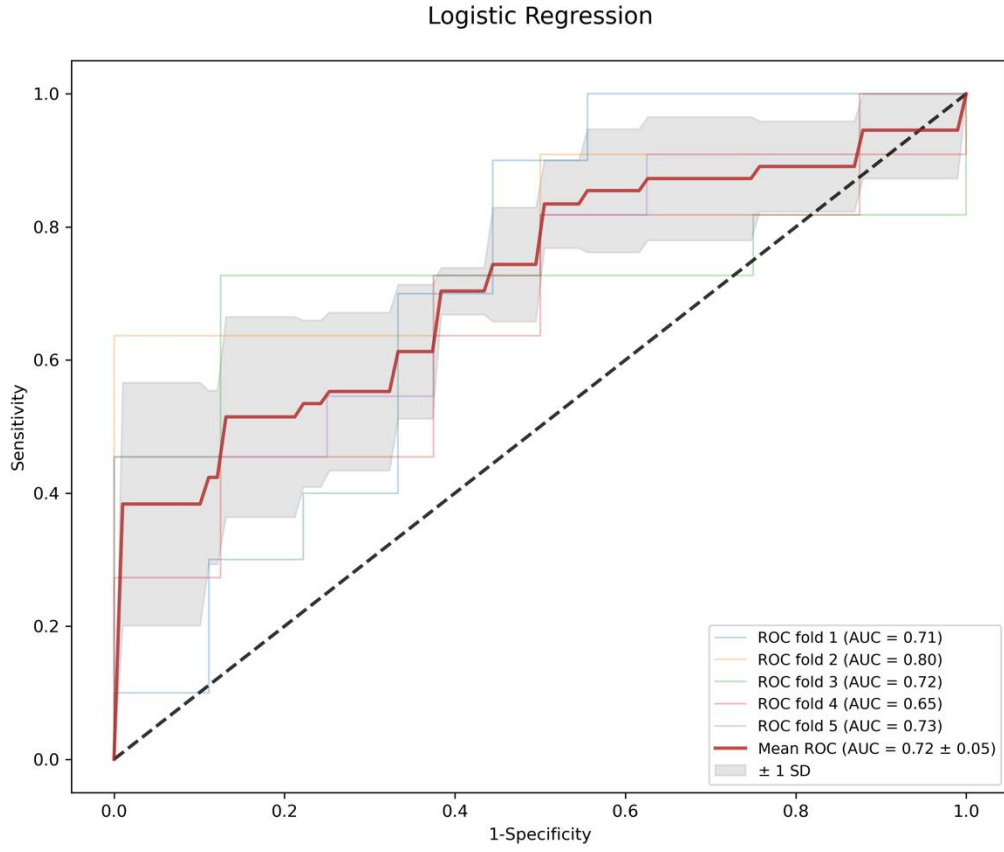
4 farklı makine öğrenmesi algoritması inşa edildi. Katmanlı cross validasyon ile doğrulama yapıldı. İç katmanda 5-katlı validasyon mevcut olup modelin hiperparametreleri optimize edildi. Dış katmanda ise yine 5 katlı validasyon mevcut olup optimize modellerin doğrulaması yapıldı.

Sonuçlar elde edildi.

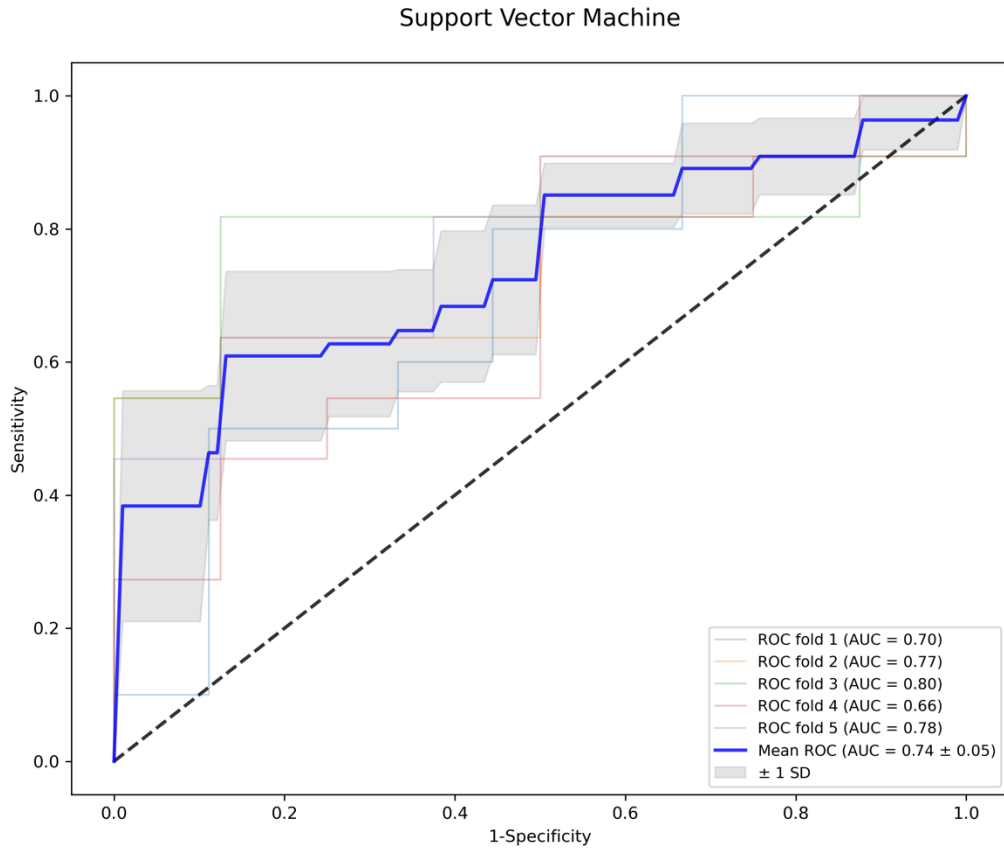
Çalışmamızda BT görüntüleri ile oluşturulan SVM ve LR modellerinin doğruluk oranları ikisinin de %72 ve 74 olarak saptandı. kNN modelinin doğruluk oranı %72 ve NB modelinin doğruluk oranı %68 olarak bulundu.

Tablo 14. Seçilmiş BT radiomics özelliklerinin LR ,SVM, NB, kNN modellerinde tanısal performans değerlendirmesi

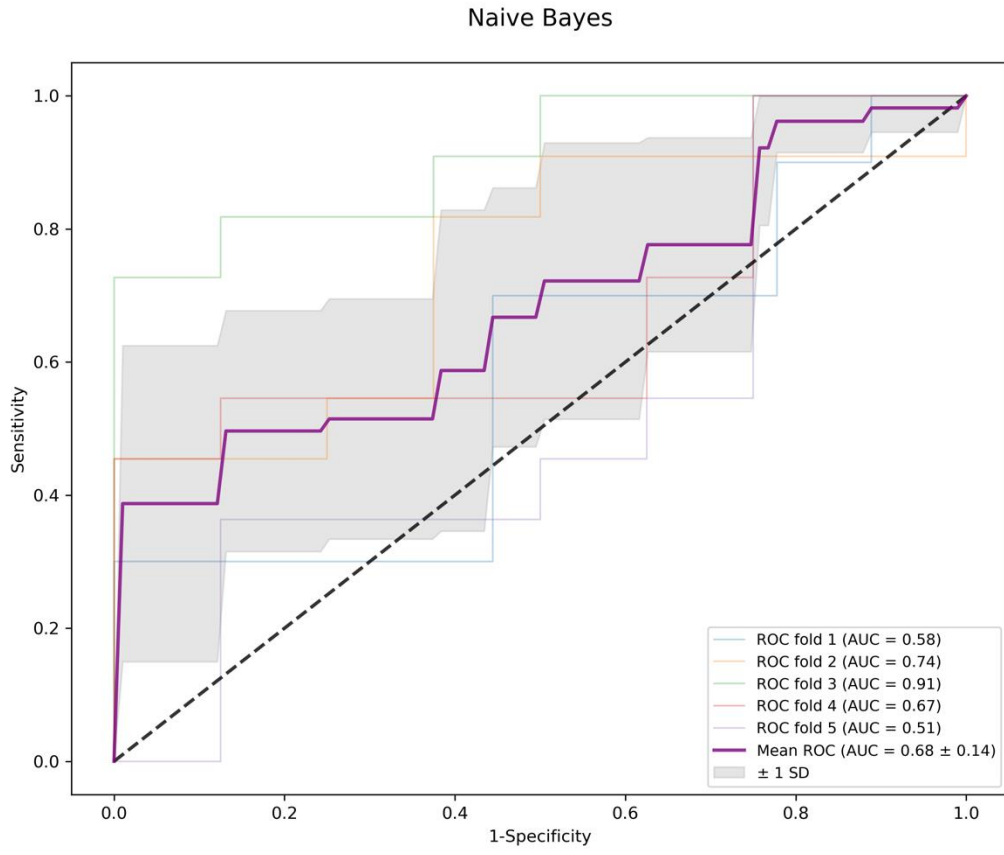
	LR	SVM	NB	kNN
Accuracy	0.66	0.66	0.58	0.60
95CL	0.65	0.65	0.57	0.60
95CL	0.67	0.68	0.59	0.62
Sensitivity (duyarlılık)	0.69	0.72	0.86	0.69
Spesificity (özgüllük)	0.54	0.64	0.90	0.67
Recall	0.76	0.68	0.33	0.55
F1	0.72	0.70	0.48	0.61
AUC	0.72	0.74	0.68	0.72



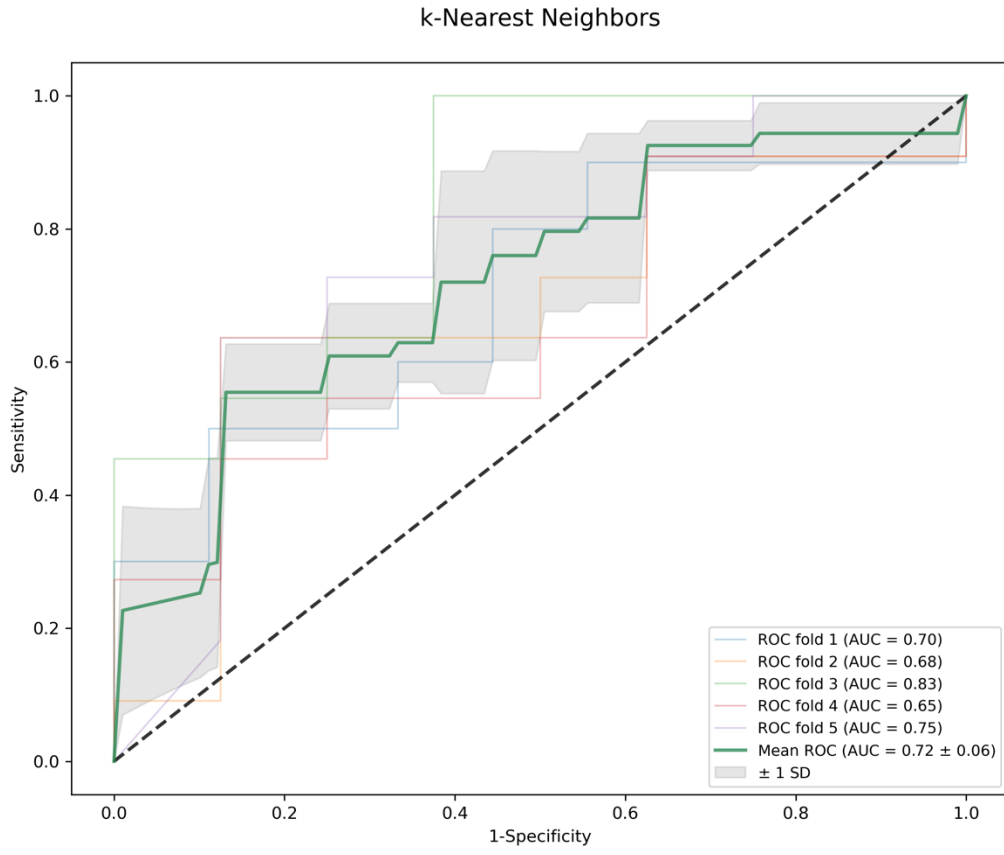
Şekil 16. BT radiomics özelliklerinin Logistic regression (LR) algoritması ile ROC eğrisi



Şekil 17. BT radiomics özelliklerinin SVM algoritması ile ROC eğrisi



Şekil 18. BT radiomics özelliklerinin Naive-Bayes algoritması ile ROC eğrisi



Şekil 19. BT radiomics özelliklerinin kNN algoritması ile ROC eğrisi

5. TARTIŞMA

Histogram özelliklerinden entropy değeri lezyondaki piksel dağılımının rastgeleliliğini ifade eder. Uniformity özelliği ise, Entropy'nin tersidir, tekdüzeliğin bir ifadesidir.

Miles ve ark. yaptığı⁹⁷ retrospektif çalışmada 4 mm yarıçaplı lezyonlarda kurtosis (basıklık) ve entropi parametreleri değerlendirilmiş olup, 4.57'nin üzerinde kurtosis veya entropi değerlerinin kötü sağkalımla ilişkili olduğu gösterilmiştir⁹⁸.

Win ve ark. yaptığı diğer çalışmada BT incelmedeki tümör heterojenliğinin ($P<0.001$), PET heterojenliğinin ($P=0.003$), BT bazlı permeabilitenin ($P=0.002$) ve evrenin ($P<0.001$) önemli sağkalım faktörleri olduğunu göstermiştir⁹⁹.

Andersen ve ark. yaptığı, küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanımlı hastalarda benign ve malign lenf nodu diferensiasyonunda tekstür özellikleri ile ilgili çalışmada, metastatik ve non-metastatik lenf nodları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu gösterilmiştir ($P=0.001$). İkili lojistik regresyon testinde %57 duyarlılık ve %97 özgüllük sonuçları elde edilmiştir. ROC %83 olup, tekrar üretebilme sonuçları mükemmeldi⁹⁷

Trebeschi ve ark.larının küçük hücreli dışı akciğer kanseri metastazlarının immunoterapiye yanıtına ve sağkalıma yönelik yaptığı BT tekstür analizi ve machine learning modelinin tahmin performansı küçük hücreli akciğer kanseri metastazlarında yüksek sonuçlanmıştır. Bu çalışmada da öncekilerle benzer şekilde tümör heterojenitesi ne kadar fazlaysa tanı ve immunoterapiye yanıtın daha iyi olacağı gösterilmiştir. Çalışmada tekstür analizinde başta GLRLM entropy, uniformity olmak üzere birçok parametre anlamlı saptanmıştır¹⁰⁰.

Craigie ve ark. yaptığı çalışmada akciğer kanserinde lenf nodu pozitifliği için log-normalize entropi arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir. 2 veya daha fazla yüksek riskli tekstür analizi bulgularının varlığı mediastinal metastaz açısından anlamlı olabileceği saptanmış olup, kötü sağkalım ile ilişkilidir ($P=0.016$). N3 hastalık için en büyük risk faktörü mediastinel lenf nodu boyutunun 10 mm ve üzeri olmasıdır¹⁰¹.

Andersen ve ark. yaptığı, akciğer kanserinde tekstür analizi ile ilgili çalışmada, normalize uniformity (HR 16.06, CI 95: 3.86–66.79, P-value < .001) ve skewness (HR 1.91, CI 95: 1.33–2.75, P-value < .001) survey için önemli prognostik faktörler olduğu tespit edilmiştir. Bunun haricinde, sigara anamnezi, kurtosis (basıklık), uniformity gibi parametrelerin prognoz ile ilişkisi gösterilmemiştir¹⁰².

Weimiao ve ark. yaptığı çalışmada, akciğer kanseri histolojik subtiplerinde anlamlı olabilecek parametreler çalışılmıştır. Çalışmada AUC değeri 0.66 (CI: 0.57-0.74, p değeri 0.0003) olarak bulunmuştur. Adenokarsinomda 9 öznitelik skuamöz hücreli karsinoma kıyasla daha anlamlı bulunmuştur (GLCM bazlı özellikler: Homogeneity 1 ve 2, Inverse Variance, HLH and LLH wavelet transformed Energy, LLH wavelet transformed Maximum Probability; GLRLM bazlı özellikler: LLH wavelet transformed Long-Run Emphasis and Long-Run High-Gray Level Emphasis). Skuamöz hücreli karsinomda HLH ve LLH wavelet-transformed Run Percentage ve Short-Run Emphasis anlamlı bulunmuştur¹⁰³.

Coroller ve ark. yaptığı çalışmada, akciğer adenokarsinomu distant metastazları için skewness, Gray Level Co Occurrence Matrix- cluster shade, LOG 5 mm 2D skewness özniteliklerinin anlamlı olabileceğini göstermiştir¹⁰⁴.

Faradi ve ark. yaptığı çalışmada, PET/BT incelemede entropy, dissimilarity, coarseness, contrast ve busyness özniteliklerinin tümörün kemoterapiye yanıtta anlamlı olabileceklerini göstermiştir¹⁰⁵.

Cook ve arkadaşlarının yaptığı, küçük hücreli dışı akciğer kanserinde, PET/BT tekstür özelliklerinin tedaviye yanıtta ve prognozu öngörmeye rolü isimli çalışmada, düşük coarseness, yüksek kontrast ve busyness öznitelikli tümörlerin tedaviye daha iyi yanıt verdiğini göstermiştir. Farklı analizlerde tümör coarseness parametresinin, tedaviye yanıtı öngörmeye en önemli öznitelik olduğu ortaya koyulmuştur. Complexity ve diğer parametrelerin, surve katkısı olmadığı gösterilmiştir¹⁰⁶.

Amini ve arkadaşlarının yaptığı, PET/BT füzyon özellikli radyomiks özelliklerinin, küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde prognozu değerlendirmede rolü isimli çalışmada, 39 radyomiks modeli kullanılmıştır. 20 modelde en anlamlı bulunan 10 parametre seçilmiştir. GLDZM özelliklerinden Large Distance High Level Grey Emphasis, NGTDM özelliklerinden busyness, NGLDM özelliklerinden dependance count en uyumlu parametreler arasında yer almaktadır¹⁰⁷.

Çalışmamızda 106 akciğer kanseri hastasında her bir görüntüden 111 öznitelik, toplamda 444 öznitelik çıkarıldı. Öznitelik seçilimi aşamasında, intra-class correlations (ICC) analizi ile tekrarlanabilir öznitelikler seçildi. ICC için anlamlılık 0,75 ve üzeri olarak kabul edildi. Pearson korelasyon katsayılarına göre birbiri ile 0.7'den fazla korelasyon göstermeyen öznitelikler üçüncü aşamaya alındı. Pearson korelasyonu sonrasında bir-biri ile korelasyon

göstermeyen 16 öznitelik seçildi. Minör grup ile majör grup arasında 0.3 oran hesaplandı. SMOTE tekniği ile önce sentetik veri artırımı yapıldı. Sonrasında random sampling yapılarak majör gruptan rastgele elemanlar yapıldı. Oran 0.75 oldu. Veriler standartize edildi. Wrapper tabanlı ardışık öznitelik seçim algoritması kullanıldı. Wrapper en son 7 öznitelik seçti. (Original Shape Mesh Volume, Original Shape Surface Area to Volume Ratio, Original First Order Entropy, LOG2_Original First Order Minimum, LOG2_Original Gray Level Dependence Matrix Large Dependence Low Gray Level Emphasis, LOG6_Original First Order 90th Percentile, LOG6_Original Gray Level Co-occurrence Matrix Inverse Variance)

4 farklı makine öğrenmesi algoritması inşa edildi. Katmanlı cross validation ile doğrulama yapıldı. İç katmanda 5-katlı validasyon mevcut olup modelin hiperparametreleri optimize edildi. Dış katmanda ise yine 5 katlı validasyon mevcut olup optimize modellerin doğrulaması yapıldı. Sonuçlar elde edildi.

Çalışmamızda BT görüntüleri ile oluşturulan SVM ve LR modellerinin doğruluk oranları ikisinin de %72 ve 74 olarak saptandı. kNN modelinin doğruluk oranı %72 ve NB modelinin doğruluk oranı %68 olarak bulundu.

Çalışmamızın kısıtlamaları tek merkezli olması, hasta sayısıydı. Sonuçlar prospektif ve çok merkezli çalışmalar ile geliştirilebilir. Ancak El Naqa ve ark.larının belirttiği üzere radyomiks özellikleri görüntü elde edilme ve parametrelerine göre değişkenlik göstermektedir, bu nedenle standardize edilmiş görüntüleme ve rekonstrüksiyon süreci gerektirmektedir. Farklı merkezlerde farklı görüntü elde etme protokolleri ve farklı yeniden yapılandırma parametrelerinin kullanılıyor olması, görüntüleme ve standardizasyonu güçleştirmektedir.

SONUÇ

Akciğer kanseri her iki cinsten kansere bağlı ölümlerin en sık nedenidir. Kadınlarda meme kanserini takiben erkeklerde prostat kanserini takiben en sık görülen kanserdir Küçük hücreli dışı akciğer kanseri tüm akciğer kanseri türlerinin %85-90'nı oluşturmaktadır. Bilgisayarlı tomografi tanı anında ve evrelemeye yardımcı olarak kullanılmaktadır. PET-BT tetkikleri ile kıyaslandığında BT'nin yüksek anatomik detay sağlaması, radyonuklid maruziyetinin bulunmaması pozitif yön olarak öne çıkmaktadır Bilgisayar bazlı imaj analizi bilgisayarlı tomografinin lezyon saptama ve benign-malign lezyon ayırımını değerlendirmede tanısal değerini yükseltme amaçlı kullanmak için önerilmektedir. Eşlik eden tümörüçi nekroz, kanama, miksoid değişiklikler lezyonda dansite değişikliklerine neden olmaktadır.

Tekstür (doku) analizi metoduyla lezyondaki düşük dansiteli alanlar saptanabilir ve lezyoniçi dansite farklılıkları ölçülebilir. Bu sayede tümörüçi heterojenite tespit edilebilir. Tekstür analizi gibi makine öğrenmesi metodları tümör heterojenitesi ve agresifliğini belirlemede, doku analizi yardımıyla tümörün diğer biyolojik özelliklerinin tespitinde ve bu nedenle tümör prognozunu öngörmeye yardımcı olmaktadır. Çalışmamızdan ve benzer çalışmalardan elde edilen sonuçlar sayesinde tekstür analizi incelemesi evre III-IV akciğer kanseri hastalarında prognozda ve tedaviye yanıtı öngörmeye umut vaat etmektedir.

6. KAYNAKLAR

1. Thai AA, Solomon BJ, Sequist LV, Gainor JF, Heist RS. Lung cancer. *The Lancet* 2021;398(10299):535-554. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00312-3.
2. Ganeshan B, Abaleke S, Young RC, Chatwin CR, Miles KA. Texture analysis of non-small cell lung cancer on unenhanced computed tomography: initial evidence for a relationship with tumour glucose metabolism and stage. *Cancer Imaging* 2010;10(1):137-43. (In eng). DOI: 10.1102/1470-7330.2010.0021.
3. van Laar M, van Amsterdam WAC, van Lindert ASR, de Jong PA, Verhoeff JJC. Prognostic factors for overall survival of stage III non-small cell lung cancer patients on computed tomography: A systematic review and meta-analysis. *Radiotherapy and Oncology* 2020;151:152-175. DOI: 10.1016/j.radonc.2020.07.030.
4. Aung H, Sivakumar A, Gholami S, Venkateswaran S, Gorain B. An overview of the anatomy and physiology of the lung. *Nanotechnology-Based Targeted Drug Delivery Systems for Lung Cancer* 2019:1-20.
5. Moore KL, Dalley, A. F., & Agur, A. . Clinically oriented anatomy (8th ed.). Lippincott Williams and Wilkins.2017.
6. Moore K, Persaud V, Torchia M. *The Developing Human. Clinically Oriented Embryology*2013.
7. Schittny JC. Development of the lung. *Cell Tissue Res* 2017;367(3):427-444. (In eng). DOI: 10.1007/s00441-016-2545-0.
8. de Groot PM, Wu CC, Carter BW, Munden RF. The epidemiology of lung cancer. *Transl Lung Cancer Res* 2018;7(3):220-233. (In eng). DOI: 10.21037/tlcr.2018.05.06.
9. Schabath MB, Cote ML. Cancer Progress and Priorities: Lung Cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 2019;28(10):1563-1579. DOI: 10.1158/1055-9965.Epi-19-0221.
10. Didkowska J, Wojciechowska U, Mańczuk M, Łobaszewski J. Lung cancer epidemiology: contemporary and future challenges worldwide. *Annals of Translational Medicine* 2016;4(8):150. (<https://atm.amegroups.com/article/view/9532>).
11. Malhotra J, Malvezzi M, Negri E, La Vecchia C, Boffetta P. Risk factors for lung cancer worldwide. *European Respiratory Journal* 2016;48(3):889-902. DOI: 10.1183/13993003.00359-2016.
12. Peto R, Lopez AD, Boreham J, Thun M, Heath C, Jr. Mortality from tobacco in developed countries: indirect estimation from national vital statistics. *Lancet* 1992;339(8804):1268-78. (In eng). DOI: 10.1016/0140-6736(92)91600-d.
13. Hackshaw AK, Law MR, Wald NJ. The accumulated evidence on lung cancer and environmental tobacco smoke. *Bmj* 1997;315(7114):980-8. (In eng). DOI: 10.1136/bmj.315.7114.980.
14. Lam TK, Gallicchio L, Lindsley K, et al. Cruciferous vegetable consumption and lung cancer risk: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18(1):184-95. (In eng). DOI: 10.1158/1055-9965.Epi-08-0710.
15. Sinha R, Kulldorff M, Swanson CA, Curtin J, Brownson RC, Alavanja MC. Dietary heterocyclic amines and the risk of lung cancer among Missouri women. *Cancer Res* 2000;60(14):3753-6. (In eng).

16. Yang JJ, Yu D, Takata Y, et al. Dietary Fat Intake and Lung Cancer Risk: A Pooled Analysis. *J Clin Oncol* 2017;35(26):3055-3064. (In eng). DOI: 10.1200/jco.2017.73.3329.
17. Thomas P, Rubinstein L, Group LCS. Cancer recurrence after resection: T1 N0 non-small cell lung cancer. *The Annals of thoracic surgery* 1990;49(2):242-247.
18. Deleyiannis FW, Thomas DB. Risk of lung cancer among patients with head and neck cancer. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery* 1997;116(6):630-636.
19. Kanwal M, Ding XJ, Cao Y. Familial risk for lung cancer. *Oncol Lett* 2017;13(2):535-542. (In eng). DOI: 10.3892/ol.2016.5518.
20. Ahlbom A, Lichtenstein P, Malmström H, Feychting M, Pedersen NL, Hemminki K. Cancer in Twins: Genetic and Nongenetic Familial Risk Factors. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 1997;89(4):287-293. DOI: 10.1093/jnci/89.4.287.
21. Braun MM, Caporaso NE, Hoover RN, Page WF. Genetic component of lung cancer: cohort study of twins. *The Lancet* 1994;344(8920):440-443. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(94\)91770-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(94)91770-1).
22. Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer--analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N Engl J Med* 2000;343(2):78-85. (In eng). DOI: 10.1056/nejm200007133430201.
23. Zochbauer-Muller S, Gazdar AF, Minna JD. Molecular pathogenesis of lung cancer. *Annu Rev Physiol* 2002;64:681-708. (In eng). DOI: 10.1146/annurev.physiol.64.081501.155828.
24. El-Telbany A, Ma PC. Cancer genes in lung cancer: racial disparities: are there any? *Genes Cancer* 2012;3(7-8):467-80. (In eng). DOI: 10.1177/1947601912465177.
25. Zhou W, Christiani DC. East meets West: ethnic differences in epidemiology and clinical behaviors of lung cancer between East Asians and Caucasians. *Chin J Cancer* 2011;30(5):287-92. (In eng). DOI: 10.5732/cjc.011.10106.
26. Kosaka T, Yatabe Y, Endoh H, Kuwano H, Takahashi T, Mitsudomi T. Mutations of the epidermal growth factor receptor gene in lung cancer: biological and clinical implications. *Cancer Res* 2004;64(24):8919-23. (In eng). DOI: 10.1158/0008-5472.Can-04-2818.
27. Ladanyi M, Pao W. Lung adenocarcinoma: guiding EGFR-targeted therapy and beyond. *Mod Pathol* 2008;21 Suppl 2:S16-22. (In eng). DOI: 10.1038/modpathol.3801018.
28. Han HS, Eom DW, Kim JH, et al. EGFR mutation status in primary lung adenocarcinomas and corresponding metastatic lesions: discordance in pleural metastases. *Clin Lung Cancer* 2011;12(6):380-6. (In eng). DOI: 10.1016/j.clcc.2011.02.006.
29. Aviel-Ronen S, Blackhall FH, Shepherd FA, Tsao MS. K-ras mutations in non-small-cell lung carcinoma: a review. *Clin Lung Cancer* 2006;8(1):30-8. (In eng). DOI: 10.3816/CLC.2006.n.030.
30. Westcott PM, To MD. The genetics and biology of KRAS in lung cancer. *Chinese journal of cancer* 2013;32(2):63.
31. Riely GJ, Kris MG, Rosenbaum D, et al. Frequency and distinctive spectrum of KRAS mutations in never smokers with lung adenocarcinoma. *Clinical cancer research* 2008;14(18):5731-5734.
32. Sanchez-Cespedes M, Parrella P, Esteller M, et al. Inactivation of LKB1/STK11 is a common event in adenocarcinomas of the lung. *Cancer research* 2002;62(13):3659-3662.

33. Koivunen J, Kim J, Lee J, et al. Mutations in the LKB1 tumour suppressor are frequently detected in tumours from Caucasian but not Asian lung cancer patients. *British journal of cancer* 2008;99(2):245-252.
34. Ji H, Ramsey MR, Hayes DN, et al. LKB1 modulates lung cancer differentiation and metastasis. *Nature* 2007;448(7155):807-810.
35. Sequist LV, Waltman BA, Dias-Santagata D, et al. Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors. *Science translational medicine* 2011;3(75):75ra26-75ra26.
36. Takeuchi K, Choi YL, Soda M, et al. Multiplex reverse transcription-PCR screening for EML4-ALK fusion transcripts. *Clinical Cancer Research* 2008;14(20):6618-6624.
37. Nikiforov YE. Thyroid carcinoma: molecular pathways and therapeutic targets. *Modern Pathology* 2008;21(2):S37-S43.
38. Lipson D, Capelletti M, Yelensky R, et al. Identification of new ALK and RET gene fusions from colorectal and lung cancer biopsies. *Nature medicine* 2012;18(3):382-384.
39. Bergeth K, Shaw AT, Ou S-HI, et al. ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers. *Journal of clinical oncology* 2012;30(8):863.
40. <https://www.webmd.com/lung-cancer/lung-cancer-types>. Types of lung cancer
41. <https://cbc.org.br/wp-content/uploads/2016/07/072016SCOc.pdf>. Classification and pathology of lung cancer.
42. [https://www.chestmed.theclinics.com/article/S0272-5231\(11\)00080-3/fulltext](https://www.chestmed.theclinics.com/article/S0272-5231(11)00080-3/fulltext). pathology of lung cancer.
43. Edell E, Lam S, Pass H, et al. Detection and localization of intraepithelial neoplasia and invasive carcinoma using fluorescence-reflectance bronchoscopy: an international, multicenter clinical trial. *Journal of Thoracic Oncology* 2009;4(1):49-54.
44. Team NLSTR. The national lung screening trial: overview and study design. *Radiology* 2011;258(1):243.
45. Kennedy TC, McWilliams A, Edell E, et al. Bronchial intraepithelial neoplasia/early central airways lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2007;132(3):221S-233S.
46. Lantuéjoul S, Salameire D, Salon C, Brambilla E. Pulmonary preneoplasia—sequential molecular carcinogenetic events. *Histopathology* 2009;54(1):43-54.
47. Brambilla E, Travis WD, Colby T, Corrin B, Shimosato Y. The new World Health Organization classification of lung tumours. *European respiratory journal* 2001;18(6):1059-1068.
48. Travis WD. Pathology of lung cancer. *Clinics in chest medicine* 2011;23(1):65-81.
49. Sobin L, Travis W, Colby T, Corrin B, Shimosato Y, Brambilla E. Histological typing of lung and pleural tumours: Springer Berlin/Heidelberg, 1999.
50. Travis WD, Brambilla E. Pathology of lung preneoplasia. *Textbook of prevention and detection of early lung cancer* 2006:75-89.
51. Keith RL, Miller YE, Gemmill RM, et al. Angiogenic squamous dysplasia in bronchi of individuals at high risk for lung cancer. *Clinical Cancer Research* 2000;6(5):1616-1625.
52. Melamed MR, Zaman MB, Flehinger BJ, Martini N. Radiologically occult in situ and incipient invasive epidermoid lung cancer: detection by sputum cytology in a survey of asymptomatic cigarette smokers. *The American journal of surgical pathology* 1977;1(1):5-16.

53. Churg A, Johnston WH, Stulbarg M. Small cell squamous and mixed small cell squamous—small cell anaplastic carcinomas of the lung. *The American journal of surgical pathology* 1980;4(3):255-264.
54. Travis W, Brambilla E, Noguchi M, et al. The new IASLC/ATS/ERS international multidisciplinary lung adenocarcinoma classification. *J Thoracic Oncol* 2011;6(2):244-85.
55. Travis WD, Brambilla E, Van Schil P, et al. Paradigm shifts in lung cancer as defined in the new IASLC/ATS/ERS lung adenocarcinoma classification. *Eur Respiratory Soc*; 2011:239-243.
56. Rivera MP, Detterbeck F, Mehta AC. Diagnosis of lung cancer: the guidelines. *Chest* 2003;123(1):129S-136S.
57. Mazzone P, Jain P, Arroliga AC, Matthay RA. Bronchoscopy and needle biopsy techniques for diagnosis and staging of lung cancer. *Clinics in chest medicine* 2002;23(1):137-158.
58. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2016;11(1):39-51. (In eng). DOI: 10.1016/j.jtho.2015.09.009.
59. Carter BW, III JPL, Benveniste MK, et al. Revisions to the TNM Staging of Lung Cancer: Rationale, Significance, and Clinical Application. *RadioGraphics* 2018;38(2):374-391. DOI: 10.1148/rg.2018170081.
60. Guhlmann A, Storck M, Kotzerke J, Moog F, Sunder-Plassmann L, Reske SN. Lymph node staging in non-small cell lung cancer: evaluation by [18F] FDG positron emission tomography (PET). *Thorax* 1997;52(5):438-441.
61. Mountain CF. Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest* 1997;111(6):1710-1717.
62. Beadsmoore CJ, Screaton NJ. Classification, staging and prognosis of lung cancer. *European Journal of Radiology* 2003;45(1):8-17. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0720-048X\(02\)00287-5](https://doi.org/10.1016/S0720-048X(02)00287-5).
63. Yang P. Epidemiology of lung cancer prognosis: quantity and quality of life. *Methods Mol Biol* 2009;471:469-86. (In eng). DOI: 10.1007/978-1-59745-416-2_24.
64. <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/lung-cancer/survival>. survival for lung cancer.
65. Paesmans M. Prognostic and predictive factors for lung cancer. *Breathe* 2012;9(2):112-121. DOI: 10.1183/20734735.006911.
66. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. *Journal of thoracic oncology* 2007;2(8):706-714.
67. Marijon H, Bouyon A, Vignot S, Besse B. Facteurs pronostiques et prédictifs des cancers bronchiques. *Bulletin du cancer* 2009;96(4):391-404.
68. Russell PA, Wainer Z, Wright GM, Daniels M, Conron M, Williams RA. Does lung adenocarcinoma subtype predict patient survival?: A clinicopathologic study based on the new International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary lung adenocarcinoma classification. *Journal of Thoracic Oncology* 2011;6(9):1496-1504.
69. Collins LG, Haines C, Perkel R, Enck RE. Lung cancer: diagnosis and management. *Am Fam Physician* 2007;75(1):56-63. (In eng).

70. Eloyan A, Yue MS, Khachatryan D. Tumor heterogeneity estimation for radiomics in cancer. *Statistics in medicine* 2020;39(30):4704-4723.
71. Michor F, Polyak K. The origins and implications of intratumor heterogeneity. *Cancer prevention research* 2010;3(11):1361-1364.
72. Hatt M, Tixier F, Pierce L, Kinahan PE, Le Rest CC, Visvikis D. Characterization of PET/CT images using texture analysis: the past, the present... any future? *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2017;44(1):151-165. DOI: 10.1007/s00259-016-3427-0.
73. Ramón YCS, Sesé M, Capdevila C, et al. Clinical implications of intratumor heterogeneity: challenges and opportunities. *J Mol Med (Berl)* 2020;98(2):161-177. (In eng). DOI: 10.1007/s00109-020-01874-2.
74. de Sousa VML, Carvalho L. Heterogeneity in lung cancer. *Pathobiology* 2018;85(1-2):96-107.
75. Zhong WZ, Su J, Xu FP, et al. Rare discrepancies in a driver gene alteration within histologically heterogeneous primary lung cancers. *Lung Cancer* 2015;90(2):205-11. (In eng). DOI: 10.1016/j.lungcan.2015.09.007.
76. Kim EY, Cho EN, Park HS, et al. Genetic heterogeneity of actionable genes between primary and metastatic tumor in lung adenocarcinoma. *BMC Cancer* 2016;16(1):27. DOI: 10.1186/s12885-016-2049-z.
77. Luo YH, Chen YM. Influence of chemotherapy on EGFR mutation status. *Transl Lung Cancer Res* 2013;2(6):442-4. (In eng). DOI: 10.3978/j.issn.2218-6751.2013.10.12.
78. Bai H, Wang Z, Chen K, et al. Influence of chemotherapy on EGFR mutation status among patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2012;30(25):3077-83. (In eng). DOI: 10.1200/jco.2011.39.3744.
79. Jaffe CC. Measures of response: RECIST, WHO, and new alternatives. *Journal of Clinical Oncology* 2006;24(20):3245-3251.
80. Kumar V, Gu Y, Basu S, et al. Radiomics: the process and the challenges. *Magnetic Resonance Imaging* 2012;30(9):1234-1248. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mri.2012.06.010>.
81. Shur JD, Doran SJ, Kumar S, et al. Radiomics in oncology: a practical guide. *Radiographics* 2021;41(6):1717-1732.
82. Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: images are more than pictures, they are data. *Radiology* 2016;278(2):563-577.
83. Koçak B, Durmaz EŞ, Ateş E, Kılıçkesmez Ö. Radiomics with artificial intelligence: a practical guide for beginners. *Diagnostic and interventional radiology* 2019;25(6):485.
84. Shafiq-ul-Hassan M, Latifi K, Zhang G, Ullah G, Gillies R, Moros E. Voxel size and gray level normalization of CT radiomic features in lung cancer. *Scientific reports* 2018;8(1):10545.
85. Shafiq-ul-Hassan M, Zhang GG, Latifi K, et al. Intrinsic dependencies of CT radiomic features on voxel size and number of gray levels. *Medical physics* 2017;44(3):1050-1062.
86. Collewet G, Strzelecki M, Mariette F. Influence of MRI acquisition protocols and image intensity normalization methods on texture classification. *Magnetic resonance imaging* 2004;22(1):81-91.
87. Vovk U, Pernus F, Likar B. A review of methods for correction of intensity inhomogeneity in MRI. *IEEE transactions on medical imaging* 2007;26(3):405-421.

88. Larue RT, van Timmeren JE, de Jong EE, et al. Influence of gray level discretization on radiomic feature stability for different CT scanners, tube currents and slice thicknesses: a comprehensive phantom study. *Acta oncologica* 2017;56(11):1544-1553.
89. Du Q, Baine M, Bavitz K, et al. Radiomic feature stability across 4D respiratory phases and its impact on lung tumor prognosis prediction. *PloS one* 2019;14(5):e0216480.
90. Corrias G, Micheletti G, Barberini L, Suri JS, Saba L. Texture analysis imaging “what a clinical radiologist needs to know”. *European Journal of Radiology* 2022;146:110055.
91. Lee G, Bak SH, Lee HY. CT radiomics in thoracic oncology: technique and clinical applications. *Nuclear medicine and molecular imaging* 2018;52:91-98.
92. Lubner MG, Smith AD, Sandrasegaran K, Sahani DV, Pickhardt PJ. CT texture analysis: definitions, applications, biologic correlates, and challenges. *Radiographics* 2017;37(5):1483-1503.
93. Mayerhoefer ME, Materka A, Langs G, et al. Introduction to radiomics. *Journal of Nuclear Medicine* 2020;61(4):488-495.
94. Sotoudeh H, Shafaat O, Bernstock JD, et al. Artificial Intelligence in the Management of Glioma: Era of Personalized Medicine. *Frontiers in Oncology* 2019;9 (Review) (In English). DOI: 10.3389/fonc.2019.00768.
95. Lee EJ, Kim YH, Kim N, Kang DW. Deep into the Brain: Artificial Intelligence in Stroke Imaging. *J Stroke* 2017;19(3):277-285. (In eng). DOI: 10.5853/jos.2017.02054.
96. McBee MP, Awan OA, Colucci AT, et al. Deep Learning in Radiology. *Academic Radiology* 2018;25(11):1472-1480. DOI: 10.1016/j.acra.2018.02.018.
97. Andersen MB, Harders SW, Ganeshan B, Thygesen J, Torp Madsen HH, Rasmussen F. CT texture analysis can help differentiate between malignant and benign lymph nodes in the mediastinum in patients suspected for lung cancer. *Acta radiologica* 2016;57(6):669-676.
98. Miles KA. How to use CT texture analysis for prognostication of non-small cell lung cancer. *Cancer Imaging* 2016;16:1-6.
99. Win T, Miles KA, Janes SM, et al. Tumor Heterogeneity and Permeability as Measured on the CT Component of PET/CT Predict Survival in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer Tumor Heterogeneity. *Clinical Cancer Research* 2013;19(13):3591-3599.
100. Trebeschi S, Kurilova I, Călin AM, et al. Radiomic biomarkers for the prediction of immunotherapy outcome in patients with metastatic non-small cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2017;35(15_suppl):e14520-e14520. DOI: 10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.e14520.
101. Craigie M, Squires J, Miles K. Can CT measures of tumour heterogeneity stratify risk for nodal metastasis in patients with non-small cell lung cancer? *Clinical Radiology* 2017;72(10):899.e1-899.e7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.crad.2017.04.013>.
102. Andersen MB, Harders SW, Thygesen J, Ganeshan B, Torp Madsen HH, Rasmussen F. Potential impact of texture analysis in contrast enhanced CT in non-small cell lung cancer as a marker of survival: A retrospective feasibility study. *Medicine (Baltimore)* 2022;101(48):e31855. (In eng). DOI: 10.1097/md.00000000000031855.
103. Wu W, Parmar C, Grossmann P, et al. Exploratory study to identify radiomics classifiers for lung cancer histology. *Frontiers in oncology* 2016;6:71.
104. Coroller TP, Grossmann P, Hou Y, et al. CT-based radiomic signature predicts distant metastasis in lung adenocarcinoma. *Radiotherapy and Oncology* 2015;114(3):345-350. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2015.02.015>.
105. Manafi-Farid R, Askari E, Shiri I, et al. [18F]FDG-PET/CT Radiomics and Artificial Intelligence in Lung Cancer: Technical Aspects and Potential Clinical Applications.

Seminars in Nuclear Medicine 2022;52(6):759-780. DOI:
<https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2022.04.004>.

106. Cook GJR, Yip C, Siddique M, et al. Are Pretreatment ¹⁸F-FDG PET Tumor Textural Features in Non-Small Cell Lung Cancer Associated with Response and Survival After Chemoradiotherapy? Journal of Nuclear Medicine 2013;54(1):19-26. DOI: 10.2967/jnumed.112.107375.
107. Amini M, Nazari M, Shiri I, et al. Multi-level multi-modality (PET and CT) fusion radiomics: prognostic modeling for non-small cell lung carcinoma. Physics in Medicine & Biology 2021;66(20):205017.

