

**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOMEDİKAL MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI**

**AKCİĞER PET/BT GÖRÜNTÜLERİNDEN KANSER
TANISINA YÖNELİK ÖZ NİTELİK ÇIKARMA ve KLİNİK
PRATİKTE KULLANILABİLİRLİĞİ**

**Hazırlayan
Seyhan KARAÇAVUŞ**

**Danışman
Doç. Dr. Semra İÇER**

Yüksek Lisans Tezi

**Temmuz 2015
KAYSERİ**

**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOMEDİKAL MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI**

**AKCİĞER PET/BT GÖRÜNTÜLERİNDEN KANSER
TANISINA YÖNELİK ÖZ NİTELİK ÇIKARMA ve KLİNİK
PRATİKTE KULLANILABİLİRLİĞİ**

(Yüksek Lisans Tezi)

**Hazırlayan
Seyhan KARAÇAVUŞ**

**Danışman
Doç. Dr. Semra İÇER**

**Temmuz 2015
KAYSERİ**

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK

Bu çalışmadaki tüm bilgilerin, akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda bu kural ve davranışların gerektirdiği gibi, bu çalışmanın özünde olmayan tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı ve referans gösterdiğimi belirtirim.

Adı-Soyadı: Seyhan KARAÇAVUŞ

İmza:

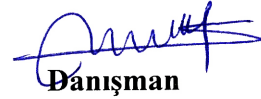


YÖNERGEYE UYGUNLUK

“Akciğer PET/BT Görüntülerinden Kanser Tanısına Yönelik Öznitelik Çıkarma ve Klinik Pratikte Kullanılabilirliği” adlı Yüksek Lisans tezi, Erciyes Üniversitesi Lisansüstü Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi’ne uygun olarak hazırlanmıştır.

Tezi Hazırlayan

Seyhan KARACAVUŞ



Danışman

Doç. Dr. Semra İÇER

Biyomedikal Mühendisliği ABD Başkanı

Prof. Dr. Mehmet Emin YÜKSEL



Doç. Dr. Semra İÇER danışmanlığında Seyhan KARAÇAVUŞ tarafından hazırlanan “**Akciğer PET/BT Görüntülerinden Kanser Tanısına Yönelik Öznitelik Çıkarma ve Klinik Pratikte Kullanılabilirliği**” adlı bu çalışma, jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyomedikal Mühendisliği Anabilim Dalında Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

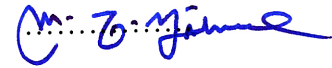
23./07/2015

JÜRİ:

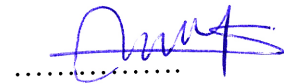
Başkan : Prof.Dr. Mustafa GÜVEN



Üye : Prof.Dr. Mehmet Emin YÜKSEL

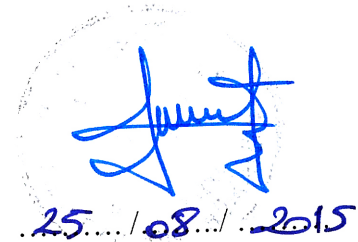


Üye (Tez Danışmanı) : Doç. Dr. Semra İÇER



ONAY:

Bu tezin kabulü Enstitü Yönetim Kurulunun 25/08/2015 tarih ve 2015/35-31 sayılı kararı ile onaylanmıştır.



25/08/2015

Prof. Dr. Kâzım KEŞLİOĞLU

Enstitü Müdürü

ÖNSÖZ / TEŞEKKÜR

Tez çalışmasının belirlenmesi, yürütülmesi ve sonuçlandırılmasında, yakın ilgi ve yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım değerli hocam Doç. Dr. Semra İÇER'e, eğitimim süresince desteğini esirgemeyen sayın Prof. Dr. Musa Hakan ASYALI'ya ve Doç. Dr. Bülent YILMAZ'a, tez çalışmalarım sırasında gösterdiği destekten dolayı Doç. Dr. Eser KAYA'ya teşekkürü bir borç bilirim.

Bu alanda çalışmalara başlamama vesile olan, Yüksek lisans eğitimim boyunca hertürlü desteklerini esirgemeyen Erciyes Üniversitesi Biyomedikal Mühendisliği Bölüm Başkanı sayın Prof. Dr. Mehmet Emin YÜKSEL'e, Biyomedikal Mühendisliği Bölümünün tüm hocalarına, araştırma görevlisi arkadaşlarıma ve diğer çalışanlarıma yürekten teşekkür ederim.

Tabii ki her zaman hep yanımda olan sevgili eşime ve canım kızlarıma da sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Seyhan KARAÇAVUŞ

Kayseri, Temmuz 2015

PET/BT GÖRÜNTÜLERİNDEN ÖZ NİTELİK ÇIKARMA ve KLİNİK PRATİKTE KULLANILABİLİRLİĞİ

Seyhan KARAÇAVUŞ

Erciyes Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü
Yüksek Lisans Tezi, Temmuz 2015
Danışman: Doç. Dr. Semra İÇER

ÖZET

Amaç: Flor 18-Florodeoksiglukoz-Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi (18F-FDG PET/BT), tümör tanısı, evrelemesi, tedaviye cevabın değerlendirilmesi ve prognoz tayininde sık kullanılan bir görüntüleme modalitesidir. Standart Uptake Değer (SUV_{max}), 18F-FDG PET/BT görüntülerinden elde edilen kantitatif parametredir. Çalışmamızın amacı; klinik uygulamalarda kullanılabilecek, 18F-FDG PET/BT imajlarından görüntü işleme yöntemi ile elde edilen, tümör metabolizması ve evresiyle ilişkili olabilecek, tanıya yardımcı yeni kantitatif parametrelerin araştırılmasıdır.

Yöntem: Çalışmaya küçük hücreli dışı akciğer kanseri (NSCLC) tanısı almış 67 hasta dahil edildi. Hastalar klinik evreleri ve tümörün histopatolojik tiplerine göre gruplara ayrıldı. Tüm hastalara evreleme amacıyla tedavi öncesi 18F-FDG PET/BT çalışması yapıldı ve SUV_{max} , SUV_{mean} , metabolik tümör volumü (MTV) ve total lezyon glikoliz (TLG) değerleri hesaplandı. Alınan DICOM görüntülerini analiz etmek üzere geliştirdiğimiz yazılımlar ve MATLAB programı aracılığıyla görüntü işleme yöntemleri kullanılarak tümör heterojenitesini yansıtan kontrast, homojenite, enerji, korelasyon, ortalama, standart sapma, entropi, ortalamadan mutlak sapma (mad), eğiklik (kurtosis) ve sivrilik (skewness) değerleri elde edildi. Bu değerlerin histopatolojik tanı, 18F-FDG PET/BT görüntülerinden hesaplanan metabolik kantitatif parametreler ve klinik evre ile korelasyonu incelendi. Tüm parametrelerin istatistiksel olarak grupları ayırt etme potansiyelleri değerlendirildi.

Bulgular: Tüm hasta grubunda SUV_{max} ile kontrast ($r=-0.4$; $p=0.02$), enerji ($r=-0.4$; $p=0.03$) ve mad ($r=0.4$; $p=0.02$) değerleri arasında orta derecede; MTV ve TLG değerleri ile kontrast ($r=-0.6$; $p<0.001$), homojenite ($r=0.7$; $p<0.001$), enerji ($r=-0.5$;

$p=0.002$), korelasyon ($r=0.6$; $p=0.001$) ve skewness ($r=-0.4$; $p=0.007$) değerleri arasında iyi derecede korelasyon izlendi. Tumor evrelerine göre gruplar arası; enerji ($p=0.04$) ve entropi ($p=0.008$) değerlerinde anlamlı farklılık gözlenirken SUV_{max} , SUV_{mean} , MTV ve TLG değerlerinde anlamlı farklılık gözlenmedi. Tumor tipleri arasında ise SUV_{max} , SUV_{mean} , enerji ve mad değerlerinde anlamlı farklılık bulundu. Histopatolojik incelemede ki-67 ile SUV_{max} , TLG, MTV arasında korelasyon gözlenmezken, kontrast ve korelasyon arasında iyi derecede korelasyon gözlendi ($r=0.7$).

Sonuç: 18F-FDG PET/BT imajlarından, görüntü işleme yöntemleri aracılığıyla elde edilen doku analizi parametreleri, tumorn metabolik özelliklerini yansıtan değerler (SUV_{max} , SUV_{mean} , MTV ve TLG) ile anlamlı korelasyon göstermektedir. Bu yeni parametreler, tumor evresinin ve histopatolojik özelliklerinin, noninvaziv olarak 18F-FDG PET/BT ile belirlenebilmesi açısından yüksek potansiyel değer taşımaktadır.

Anahtar kelimeler: 18F-FDG PET/BT, görüntü işleme, tumor metabolizması, evre

**ASSESSMENT OF RELATIONSHIP BETWEEN TEXTURE ANALYSIS
PARAMETERS OBTAINED ON FDG-PET/CT AND TUMOR METABOLISM
AND HYSTOPATHOLOGICAL FINDINGS IN NSCLC**

Seyhan KARAÇAVUŞ

Erciyes University, Graduate School of Natural and Applied Sciences

MSc. Thesis, July 2015

Supervisors: Doç. Dr. Semra ICER

ABSTRACT

Aim: The purpose of this study is to assess whether parameters obtained using texture analysis in FDG-PET/CT images could be correlated with tumor metabolic parameters (maximum standardized uptake value (SUVmax), metabolic tumor volum (MTV), total lesion glycolysis (TLG)) and hystopathological findings (staging, tumor type and ki-67 index).

Materials and methods: Sixty-seven patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) were evaluated. All patients underwent to 18-F FDG PET/CT study before chemoradiotherapy treatment. Intratumoral 18-F FDG uptake was extracted on the basis of the textural features of PET/CT images using MATLAB software programe. The correlations between the textural parameters and SUVmax, MTV, TLG, tumor TNM stage, type and ki-67 index were analyzed.

Results: Significantly moderate correlations were observed between SUVmax, and contrast ($r=-0.4$; $p=0.02$), energy ($r=-0.4$; $p=0.03$) and mad ($r=0.4$; $p=0.02$). Correlations were also found between MTV,TLG and contrast ($r=-0.6$; $p<0.001$), homogeneity ($r=0.7$; $p<0.001$), energy ($r=-0.5$; $p=0.002$), correlation ($r=0.6$; $p=0.001$) ve skewness ($r=-0.4$; $p=0.007$). While means of the energy and entropy showed significant difference in TNM stage groups, there were no different in the means of the SUVmax, MTV and TLG values. Energy and mad were also significantly difference between in tumor types. There were significantly good correlation between ki-67 index and contrast and correlation ($r=0.7$, $p<0.001$).

Conclusion: Texture analysis of 18-F FDG images has the potential to provide identifying tumor characteristics in NSCLC. It might be used, in addition to SUVmax,

TLG and MTV, as a new tool to assess tumor metabolism, stage, type and histopathological features.

Key words: 18F-FDG PET/BT, texture analysis,, tumor metabolism, stage

İÇİNDEKİLER

PET/BT GÖRÜNTÜLERİNDEN ÖZ NİTELİK ÇIKARMA ve KLİNİK PRATİKTE KULLANILABİLİRLİĞİ

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK	ii
YÖNERGEYE UYGUNLUK.....	iii
ONAY	iv
ÖNSÖZ / TEŞEKKÜR	v
ÖZET.....	vi
ABSTRACT	viii
İÇİNDEKİLER	x
KISALTMALAR	xii
TABLolar LİSTESİ.....	xiii
ŞEKİLLER LİSTESİ	xiv
GİRİŞ	1

BÖLÜM 1 GENEL BİLGİLER

1.1. Akciğer Kanseri.....	7
1.1.1. Etyoloji ve sınıflandırma	8
1.1.2. Evrelendirme	10
1.2. Pozitron Emisyon Tomografisi (PET/BT)	11
1.2.1. Görüntü elde etme.....	11
1.2.2. Görüntü rekonstrüksiyonu.....	14
1.2.3. Atenüasyon düzeltme	17
1.2.4. PET görüntüleme de kullanılan radyonüklidler	19
1.3. Görüntü İşleme.....	18
1.3.1. Görüntü ve Temel Bileşenleri	19
1.3.2. Görüntü işleme	21
1.3.2.1. Segmentasyon	22
1.3.2.2. Doku analizi	26

BÖLÜM 2**YÖNTEM**

2.1. Çalışma grubu	29
2.2. PET/BT çalışması.....	30
2.3. Patolojik inceleme	31
2.4. Öznitelik çıkarımı	32
2.5. İstatistiksel değerlendirme	35

BÖLÜM 3**BULGULAR****BÖLÜM 4****TARTIŞMA - SONUÇ VE ÖNERİLER**

4.1. Tartışma	41
4.2. Sonuç ve Öneriler	45
KAYNAKLAR	46
ÖZGEÇMİŞ.....	54

KISALTMALAR

PET/BT	: Pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi
18F-FDG	: 18 fluoro-2-deoxy-D-glucose
SUV	: Standard uptake value
mCi	: Miliküri
SUV_{mean}	: Ortalama Standard uptake value
SUV_{max}	: Maksimum Standard uptake value
SUV_{min}	: Minimum Standard uptake value
ROI	: Region of interest (ilgi alanı)
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
KHDAK	: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri
MTV	: Metabolik tümör volümü
TLG	: Total lezyon glikoliz
TNM	: Tümör, lenf nodu, metastaz
LOR	: Line of response
PMT	: Photon multiplier tubes (foton çoğaltıcı tüpler)
2-D	: Two dimensional (iki boyutlu)
3-D	: Three dimensional (üç boyutlu)
SPECT	: Single photon emisyon tomography
FBP	: Filtered back projection
TOF	: Time of flight
FOS	: Birinci Dereceden İstatistikler (First Order Statistics)
GLCM	: Gri Seviye Eş-Oluşum Matrisi (Gray Level Co-occurrence Matrix)

TABLULAR LİSTESİ

Tablo 1.1.	Akciğer kanseri türleri	9
Tablo 1.2.	Akciğer kanseri TNM sınıflandırması	10
Tablo 1.3.	TNM sınıflandırmasına göre akciğer kanseri evrelemesi	11
Tablo 1.4.	Pozitron emisyon görüntülemeye en sık kullanılan radyonüklidler	18
Tablo 3.1.	Hastalara ait demografik özellikler ve PET/BT kantitatif verileri (n=67).....	35
Tablo 3.2.	TNM evre, tekstür özellikleri ve metabolik parametreler arasındaki ilişki	37
Tablo 3.3.	Tümör alttiplerine göre doku özellikleri ve metabolik parametreler.	38
Tablo 3.4.	Texture özellikleri, metabolik parametreler ve TNM evrelerinin korelasyonu	39

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.1.	Akciğerlerin yapısı.....	7
Şekil 1.2.	Anhilasyon olayı.....	12
Şekil 1.3.	Anhilasyon olayı sonrası saçılan fotonların oluşturduğu ko-insidans çizgisi (LOR).	12
Şekil 1.4.	a) Gerçek ko-insidans; b) random ko-insidans ve c) scatter ko-insidans çizgileri.	13
Şekil 1.5.	PET sisteminin dedektör yapısı.....	13
Şekil 1.6.	a) PET sisteminde 2D görüntüleme; b) 3D görüntüleme	14
Şekil 1.7.	PET görüntülemeye projeksiyon verilerinin sinogram şeklinde kaydedilmesi.	15
Şekil 1.8.	Time of Flight (TOF) teknolojisine sahip PET sistemlerinde anihilasyon noktası daha iyi lokalize edilir.....	16
Şekil 1.9.	Atenuasyon düzeltmesi sağlamak amacıyla PET dedektörü içine transmisyon görüntüleme için yerleştirilmiş kaynaklar (yeşil noktalar).	17
Şekil 1.10.	PET7BT görüntüleme.	17
Şekil 1.11.	Görüntü pikselleri ve aldıkları değerler.	19
Şekil 1.12.	Görüntünün örnekleme ile elde edilen sayısal görüntünün matrisel içeriği.	19
Şekil 1.13.	Görüntü işleme algoritması	20
Şekil 1.14.	Üç yöntem için örnek segmentasyon sonuçları	24
Şekil 1.15.	Seçilmiş bulunan ilgi alanı üzerinden birinci derece istatistiklerin hesaplanması.	25
Şekil 1.16.	0, 45 ve 90 derecelik komşuluklar için GLCM matrislerinin hesaplanması bir örnek üzerinde gösterilmektedir.	27
Şekil 1.17.	0, 45, 90, 135 derecelik komşuluklar için GLCM matrislerinin hesaplanmasının küçük bir örnek üzerinde gösterilmesi.	28
Şekil 2.1.	Sol akciğerde epidermoid ca tanısı alan ve çok sayıda lenf nodları olan hastada MTV ve TLG değerlerinin hesaplanması için belirlenen ilgi alanları.....	30

Şekil 2.2.	Sol akciğerde bulunan tümörün segmentasyonu ve doku analizi yöntemiyle özneliklerin belirlenmesi.	32
Şekil 2.3.	Sol akciğerde bulunan tümörün segmentasyonu ve doku analizi yöntemine hazırlanması.	33
Şekil 3.1.	MTV ve homojenite arasında gözlenen korelasyon grafiği ($r=0.7$, $p<0.001$).	36
Şekil 3.2.	Tümör evrelerine göre enerji (a) ve entropi (b) parametrelerine ait boxplot grafikleri.	38
Şekil 4.1.	Bir hastanın tümörünün 3 boyutlu olarak gösterimi	44

GİRİŞ

Pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT), kanser tanısı, evrelemesi ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde rutin uygulamada yaygın olarak kullanılmaktadır. PET/BT, moleküler düzeyde inceleme özelliği ile hem anatomik hem de fonksiyonel/metabolik aktiviteyi gösteren, yaklaşık 20 dakikada tüm vücut görüntülemeye imkan tanıyan, tümörün yerini, büyüklüğünü, diğer yakın veya uzak organlara yayılımlarını tek seansta gösterebilen hassas bir yöntemdir (1). Konvansiyonel algoritmalara PET'in eklenmesi hastaların yarısından fazlasında konvansiyonel yöntemlerle belirlenmiş olan evreleri değiştirmektedir ve her beş hastadan birinde gereksiz cerrahi önlemektedir.

PET, diğer nükleer tıp yöntemleri gibi "emisyon" tekniğine dayalı bir görüntüleme sistemidir(1). PET kamerası dairesel tarzda dizayn edilmiştir. Görüntüleme yapılabilmesi için hastalara intravenöz yoldan radyofarmasötik enjeksiyonu yapılır. Hedef organda biriken radyoaktif maddeden yayılan ışınlar PET dedektörleri yardımıyla toplanarak görüntüye çevrilir. PET/BT (Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi) sistemlerinde hastanın hem tüm vücut BT taraması, hem de PET taraması aynı anda yapılmaktadır. Bu iki görüntü ayrı ayrı incelenebildiği gibi, karşılaştırılarak (füzyon) tam bir anatomik lokalizasyon da sağlanmaktadır. Böylece PET sayesinde yüksek duyarlılıkta saptanan anormal metabolizma gösteren dokular, BT ile vücut içerisinde anatomik olarak doğru lokalize edilebilmekte, boyut ve karakterlerinin anlaşılması mümkün olabilmektedir (2).

Kullanılan radyofarmasötüğün özelliğine göre PET ile birçok fonksiyonel, biyokimyasal ve metabolik parametre in vivo olarak görüntülenebilmektedir. Kan akımı, oksijen kullanımı, glukoz metabolizması, protein metabolizması, nükleik asit metabolizması ve östrojen reseptör dağılımı PET ile ölçülebilen ve en yaygın kabul gören parametrelerdir. Glukoz metabolizması rutin klinik uygulamalarda en çok kullanılan PET parametresidir.

Glukoz metabolizmasının izlenmesinde 18F ile işaretli fluoro-2-deoxy-D-glucose (18F-FDG) bileşiği kullanılmaktadır. Dünyadaki PET uygulamalarının çok büyük bir çoğunluğunu, ülkemizdeki PET uygulamalarının ise tamamına yakını 18F-FDG çalışmaları oluşturmaktadır. Glukoz kullanımı ve metabolizması artmış dokular PET görüntülerinde normal dokulara göre daha yüksek sayım konsantrasyonu gösteren “hipermetabolik” odaklar olarak görüntülenir. Glukoz metabolizması azalmış dokular PET görüntülerinde normal dokulara göre daha düşük sayım konsantrasyonu gösteren “hipometabolik” odaklar olarak gözükürler. Hücresel düzeydeki 18F-FDG tutulumu, canlı hücre sayısı, proliferasyon (çoğalma) aktivitesi, doku perfüzyonu, hipoksi ve enflamatuvar hücrelerin varlığı ile yakın ilişki içindedir (2).

18F-FDG radyonüklidi ile işaretlenmiş tümörlü hücre PET ile saptanabilmektedir. Böylelikle PET, in vivo radyofarmasötik konsantrasyonunun mutlak ölçümüne olanak tanıyarak SUV (standard uptake value) hesaplamasında kullanılır (2). SUV hesaplaması glikoz metabolizmasını değerlendirmek için kullanılan yarısayısal (semikantatif) bir yöntemdir ve sıklıkla klinik çalışmalarda kullanılmaktadır. SUV değeri ile enjekte edilen 18F-FDG dozu, hasta ağırlığı veya vücut yüzey alanına göre standardize edilerek farklı hastalardaki 18F-FDG düzeyi karşılaştırılabilir hale getirilir. SUV değeri, hesaplama yapılan alan içerisinde ölçülen ortalama aktivitenin enjekte edilen 18F-FDG dozuna bölünmesi ile elde edilir (2).

$$SUV = \frac{\text{Ölçülen doku konsantrasyonu (mCi/ml)}}{[\text{Enjekte edilen doz (mCi)} / \text{vücut ağırlığı (kg)}]}$$

Elde edilen SUV değeri, monitör üzerinde manuel olarak seçilen ilgi alanına (region of interest, ROI) göre belirlenir. ROI tüm tümör için seçildiğinde ortalama SUV değeri (meanSUV), minimum ve maksimum SUV değerleri (SUVmin ve SUVmax) elde edilir. SUVmax’ın kanserli hastaların prognozunun ve tedaviye cevabın belirlenmesinde değerli bir parametre olduğu gösterilmiştir (3-5). 18F-FDG’nin tümör içi dağılımı; tümördeki nekroz, hücresel proliferasyon, damarlanma ve hipoksi nedeniyle homojen değildir. Bu nedenle tümör içi heterojenite, 18F-FDG’nin tutulumunun doğru bir şekilde değerlendirilmesini karmaşık hale getirebilir. Ayrıca vücuttaki metabolik değişiklikler de SUVmax değerini etkileyebilir. Bazı çalışmalarda tümör boyutu ile SUVmax arasında pozitif korelasyon saptanmasına rağmen, tümör alt tiplerine göre yapılan

çalışmalarda bu uyumun her zaman bulunmadığı gözlenmiştir (4). Tümör boyutu ile SUVmax değeri arasında korelasyon olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur. Tümör evresi ile SUVmax arasında ise yine bazı çalışmalarda korelasyon ve evreler arası istatistiksel anlamlı farklılık gözlenirken, bazılarında da korelasyon saptanmamıştır (6). Kitledeki 18F-FDG tutulumuna, kitle boyutunun artışıyla birlikte tümör yapısında inflamasyon, nekroz ve kavitasyon olmasının da katkı sağladığı düşünülmektedir. Ayrıca tümör boyutunun küçük olması durumunda parsiyel volüm etkisine bağılı olarak SUVmax asıl değerinden farklı ölçülebileceğinden dolayı belli bir boyutun altında olan tümörlerde SUVmax'ta düzeltme yapılması gerektiği ileri sürülmektedir. Nitekim PET/BT uygulaması yapılan bazı merkezlerde rutin raporlamada SUVmax değeri kullanılmamaya başlanmıştır.

Tümöral dokunun PET görüntülerinin analizinde, görüntü işleme ve örüntü tanıma yaklaşımları kullanılarak elde edilen doku özellikleri (entropi, enerji vb.) rutin olarak kullanılmasa da bu konuda artan deliller kanserin tanı, evreleme ve tedavisini tahmin etmede tamamlayıcı rolü olduğunu desteklemektedir (6-8). Ayrıca, 18F-FDG'nin tümör içi dağılımının belirlenmesine yönelik çalışmalar da mevcuttur (9-11). PET görüntülerinden elde edilen doku özelliklerinin diğeri yaygın olarak kullanılan kantitatif değerler ve histopatolojik tümör karakteristikleri ile ilişkisi akciğeri kanseri de dahil klinik uygulamalar için henüz iyi tanımlanmamıştır. PET görüntüleri üzerinde doku özellikleri ve morfolojik parametrelerle SUV değerleri arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada çok çeşitli kanser türleri olan 30 kişiden alınan PET görüntüleri üzerinde histogram istatistikleri, gri seviyesi ko-okurans matrisi (GLCM), ilerleme uzunluğı (run length), Gaussian Markov rasgele alanı (GMRF) yöntemleriyle ve tümörün şekline dayanarak elde edilen 30 adet öznitelikle SUVmax arasındaki ilişki araştırılmıştır (12). Bu özniteliklerden bazılarının SUV ölçümleriyle yüksek oranda korelasyona sahip olduğu gösterilmiştir. Fakat bu parametrelerin klinik önemi henüz ortaya koyulamamıştır.

Dünya Sağık Örgütü'nün (WHO) raporuna göre akciğeri kanseri tüm dünyada kanser türleri arasında, her iki cinsiyette de en sık ölüme neden olan birinci kanser türüdür ve tüm dünyada her yıl yaklaşık 1,38 milyon ölüme neden olmaktadır (13). Küçük hücreli dışı akciğeri kanseri de tüm akciğeri kanserlerinin %85'ini oluşturmaktadır (14). Akciğeri tümörlerinde gerçeki evrenin ortaya konması tedavinin yönlendirilmesi açısından büyük

önem taşımaktadır. Sınıflandırmalar epidemiyolojik ve biyolojik çalışmalar sonucunda yapılmış olup, yeni bilgiler ışığında belirli aralıklarla gözden geçirilmektedir.

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (non-small cell lung carcinoma, KHDAK) tanısı almış hastaların neredeyse %70'i lokal ileri (evre III) ya da metastatik (evre IV) safhada başvurumaktadırlar (15). Bu hastalarda doğal gidiş kötüdür ve ortalama yaşam süresi kısadır. Bu nedenle klinisyen yeni tanı konmuş ileri evre küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde, tedavi stratejilerinin belirlenmesi ve hasta takibi için birtakım klinik ve laboratuvar parametrelere ihtiyaç duymaktadır.

Histolojik alt tip ve tümör diferansiyasyonu, bazı moleküler düzeydeki belirteçler belirli hasta gruplarında prognostik faktörler olarak kullanılmakla beraber tümörün biyolojik davranışları ile ilgili ek faktörlerin araştırılması sürdürülmektedir. TTF1 (Thyroid Transcription Factor 1), bcl-2 (B-cell leukemia/lymphoma-2 gene), Cox2 (cyclooxygenase 2), EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor), HER2 (Human epidermal growth factor receptor 2), mikro vasküler yoğunluk, ras, p53 genleri, Ki-67, MAD2 ve anöploidi gibi bazı belirteçler, araştırmacıların üzerinde durdukları faktörlerden bazılarıdır (16, 17). Ki-67 pek çok tümörde kullanılan proliferasyon belirleyicisidir. Prognostik açıdan mitotik sayının belirttiği prognoza göre daha üstün sonuçlar elde edilememekle birlikte pek çok tümörde yüksek yüzdeli Ki-67 boyanmasının kötü prognozla ilişkili olduğu belirtilmektedir. Ancak bu belirteçler biyopsi, cerrahi gibi invaziv bir girişim gerektirmenin yanında tümör hakkında in vitro olarak bilgi verebilmektedir. ¹⁸F-FDG-PET/BT ise tanı aşamasından başlayarak evreleme, tedavi yanıtı, nüksün saptanması, yeniden evreleme süreçlerinde yaygın olarak kullanılan, bunların yanında konvansiyonel görüntüleme tetkiklerinden farklı olarak tümörün anatomik özelliklerinin yanında, biyolojik davranışı ile ilgili in vivo olarak fikir verdiği ileri sürülen, invaziv olmayan bir yöntemdir.

¹⁸F-FDG'nin doku düzeyindeki tutulumu, canlı hücre sayısı, proliferasyon (çoğalma) aktivitesi, doku perfüzyonu, hipoksi ve enflamatuvar hücrelerin varlığı ile yakın ilişki içindedir. Aynı zamanda tümör hacmi, intrinsek glikoz metabolizması, kemoterapi-radyoterapiye bağlı yanıtlar, ilaç kullanımına bağlı uyarılan glikoz metabolizması ile de yakın ilişkilidir (18, 19). Ayrıca bazı tümörlerin dediferansiyasyonu durumunda (kendi

özelliğini kaybedip daha immatur bir yapıya dönüşmesi) ^{18}F -FDG tutulumunda kötü prognoz göstergesi olarak artış izlenir.

Son yıllarda ^{18}F -FDG PET'in akciğer kanserinde, tümörün metabolik aktivitesini yansıtabilmesi özelliği nedeni ile prognozu belirlemede kullanılıp kullanılmayacağına yönelik çalışmalar yaygın olarak gündeme gelmiştir. Yüksek SUVmax değerlerinin küçük hücreli dışı akciğer kanserli (KHDAK) hastalarda yüksek tümör bölünme hızı ile korele olduğu gösterilmiştir (18). Ayrıca, KHDAK hastalarda artmış SUV değerinin prognostik faktörlerden biri olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (19, 20). Özellikle KHDAK olgularında yoğunlaşan evre, histolojik alt tip, tümör diferansiyasyonu ve uygulanan tedavi şekillerine göre farklılık oluşturan değişik hasta gruplarında yapılan bazı çalışmalarda primer tümörün SUV değerinin artışı ile sağ kalım süresinin azaldığı bildirilmiştir (21, 22). Bunun yanında SUVmax değerinin ileri evre kanserli hastalarda tümörde gelişen nekrozdan dolayı tam bir değerlendirme sağlayamadığı ileri sürülmüştür. Benzer özelliklerde hasta grupları ile yapılan çalışmalarda ise primer tümörün SUV değeri ile sağ kalım süresi arasında ilişki olmadığı ya da var olan bu ilişkinin, evrelemenin sağladığı bilgilere ek bir katkı yapmadığını bildiren sonuçlar yayınlanmıştır (21, 22). Bir meta-analizde bu çalışmaların bir kısmı toplanarak değerlendirilmiş ve mevcut verilere göre akciğer kanserinin prognozunu belirlemede SUV'un güçlü bir faktör olduğu ancak bu verilerin prospektif, çok değişkenli analizlerin uygulanabileceği ileri çalışmalarla desteklenmesi gerektiği belirtilmiştir (4).

Görüntü işlemenin bir alt konusu olan doku analizi şimdiye kadar bir çok alanda kullanılmıştır. Özellikle uzaktan algılama alanına çok önemli katkıları olmuştur (23). Bu alanın dışında kumaş ve farklı malzemelerin üzerindeki defektleri görüntü işlemeyle tespit etmeye yönelik bir çok çalışma gerçekleştirilmiştir (24-26). Ayrıca, literatürde dokümanların üzerinde bilgi taşıyan kısımların ayrılmasına yönelik çalışmalara da rastlanmaktadır (27-28). Özellikle, bizim konumuzla da ilgili olması nedeniyle farklı tıbbi görüntüleme sistemleri kullanılarak alınmış, farklı hastalık türlerine karşılık gelen görüntüler üzerinde doku analizi yaklaşımları kullanılmıştır (29-31).

Tümöral dokunun PET görüntülerinin analizinde, görüntü işleme ve örüntü tanıma yaklaşımları kullanılarak elde edilen doku özellikleri (entropi, enerji vb.) rutin olarak kullanılmasa da bu konuda artan deliller kanserin tanı, evreleme ve tedavisini tahmin

etmede tamamlayıcı rolü olduğunu göstermektedir (8, 11). Ayrıca, ^{18}F -FDG'nin tümör içi dağılımının belirlenmesine yönelik çalışmalar da mevcuttur (32-34). PET görüntülerinden elde edilen doku özelliklerinin diğer yaygın olarak kullanılan kantitatif değerler ve histopatolojik tümör karakteristikleri ile ilişkisi akciğer kanseri de dahil klinik uygulamalar için henüz iyi tanımlanmamıştır. Sonuç olarak, son yıllarda bu konuda çıkan yayınlar, bu alanda bir boşluğun olduğunu göstermektedir.

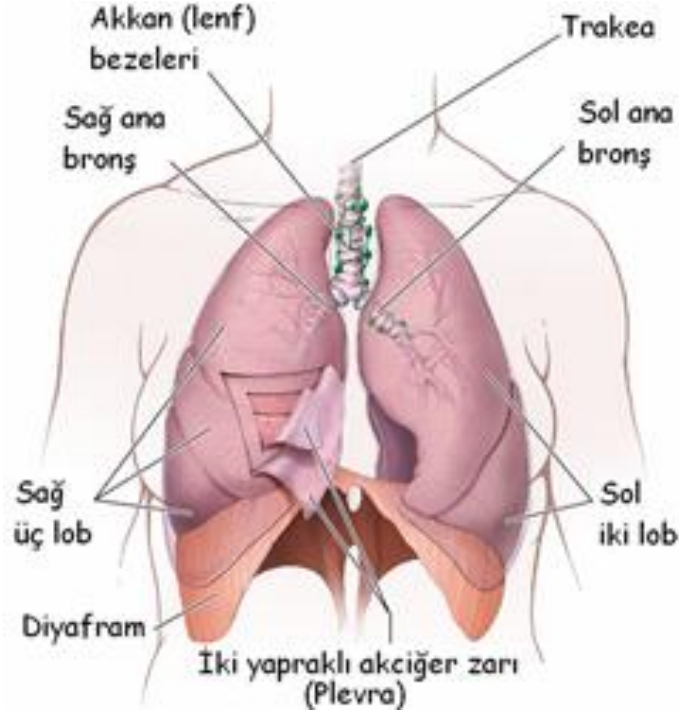
Bu tez çalışmasının amacı, PET/BT görüntülerinin doku analizi neticesinde elde edilen, tümör heterojenitesini yansıtan öznitelikler ile PET/BT'nin metabolik parametreleri (SUVmax, SUVmean, metabolik tümör volümü (MTV) ve total lezyon glikoliz (TLG)) ve tümörün histopatolojik karakteristik parametreleri (evre, tümör tipi) arasındaki ilişkinin incelenmesi ve tanıya yardımcı olabilecek yeni kantitatif parametrelerin mevcudiyetinin araştırılmasıdır.

BÖLÜM 1

GENEL BİLGİLER

1.1. Akciğer Kanseri

Akciğerler göğüs boşluğunda bulunan koni şeklinde, süngerimsi yapıda bir çift organdır. Başlıca görevi, vücut hücrelerinin artık maddesi olan karbondioksiti vücuttan atmak ve yaşam için temel gereksinim olan oksijenin kana geçmesini sağlamaktır. Akciğerler başlıca “bronş” denen hava içeren tüplerden, “alveol” denen hava keseciklerinden, kan ve akkan (lenf sıvısı) damarlarından oluşmuştur (Şekil 1.1). Akciğer kanseri, yapısal olarak normal akciğer dokusundan olan hücrelerin ihtiyaç ve kontrol dışı çoğalarak akciğer içinde bir kitle (tümör) oluşturmasıdır.



Şekil 1.1. Akciğerlerin yapısı.

Akciğer kanseri, tüm dünyada kansere bağlı ölümler arasında, her iki cinsiyette de birinci sırada yer almaktadır (13). 2000 yılında, dünyada tanı koyulan akciğer kanserli olgu sayısının 1.2 milyon olduğu ve akciğer kanserli olguların tüm kanserli olguların % 12.3'ünü oluşturduğu rapor edilmiştir (14). Ülkemizde Sağlık Bakanlığının tüm sağlık kuruluşlarında tanı alan kanser olgularının kaydedildiği pasif kanser kayıt sistemi verilerine göre akciğer kanseri insidansı 11.5/100.0-00'dir (35).

1.1.1. Etyoloji ve sınıflandırma

Etyolojisinde en büyük etken sigara kullanımıdır (36). Bunun dışında hava kirliliği, diyet, genetik ve mesleki faktörler de akciğer kanseri gelişiminde önemli rol oynamaktadır.

Esas olarak akciğer kanserleri 2 ana gruba ayrılır. En sık görülen tipi Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) olup tüm vakaların yaklaşık % 85'ini oluşturmaktadır. Geriye kalan % 15'lik kısmı Küçük hücreli akciğer kanseri oluşturmaktadır (36, 37). Tablo 1'de akciğer kanserlerinin türleri görülmektedir.

Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri

Akciğer kanserlerinin büyük çoğunluğu küçük hücreli olmayan akciğer kanserleridir (%85). Küçük hücreli akciğer kanseri grubuna göre başka organlara yayılma eğilimi daha düşüktür. Hangi tedavinin seçileceğine hastalığın evresi ve hastanın genel durumuna göre karar verilir. Bu grup içerisinde değişik türler mevcuttur:

- Epidermoid (squamöz hücreli) akciğer kanseri
- Adenokarsinom (bronkoalveoler karsinom bu grupta yer alır)
- Büyük hücreli akciğer kanseri
- Diğerleri: pleomorfik karsinom, karsinoid tümör ve sınıflandırılmayanlar.

Küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde erken aşamada tespit edilenler ameliyat diğerleri kemoterapi ve gerekirse radyoterapi kullanılarak tedavi edilirler.

Küçük Hücreli Akciğer Kanseri

Bu grup daha nadir görülür. Akciğer kanserleri içerisinde küçük hücreli kanserler %15'ini oluşturur. Hızlı ilerleyen bir türdür. Başka organlara (beyin, kemik ve böbreküstü bezi gibi) yayılma eğilimi diğer türlerden daha yüksektir.

Küçük hücreli akciğer kanserinde genellikle kemoterapi (ilaç tedavisi) ve radyoterapi (ışın tedavisi) uygulanır. Bununla birlikte küçük hücreli akciğer kanseri küçükken tespit edilirse ameliyatla çıkartılması mümkündür. Küçük hücreli akciğer kanserli hastalarda beyinde bir yayılma (metastaz) olsun olmasın beyinin ışınlanması (koruyucu radyoterapi) ileride ortaya çıkabilecek yayılma durumunu önlemek için önemlidir. Küçük hücreli akciğer kanserlerinde tam kür (tam tedavi) olasılığı mevcut olsa da bu oran ne yazık ki yüksek değildir (37).

Tablo 1.1. Akciğer kanseri türleri

Skvamöz hücreli karsinom	Adenoskuamöz karsinom
Papiller	Sarkomatoid karsinom
Berrak hücreli	Pleomorfik karsinom
Küçük hücreli	İğ hücreli karsinom
Bazaloid	Dev hücreli karsinom
Küçük hücreli karsinom	Karsinosarkom
Kombine küçük hücreli karsinom	Pulmoner blastom
Adenokarsinom	Karsinoid tümör
Adenokarsinom, mikst subtip	Tipik karsinoid
Asiner adenokarsinom	Atipik karsinoid
Papiller adenokarsinom	Tükrük bezi tipindeki karsinomlar
Bronkoalveoler karsinom	Mukoepidermoid karsinom
Müsinöz	Adenoidkistik karsinom
Nonmüsinöz	Epitelyal-miyoeptelyal karsinom
Mikst	Preinvaziv lezyonlar
Müsin salgılayan solid adenokarsinom	Skvamöz hücreli insitu karsinom
Fetal	Atipik adenomatöz hiperplazi
Kolloid	Diffüz idiyopatik pulmoner
Müsinöz kistadenokarsinom	nöroendokrin hücre hiperplazisi
Taşlı yüzük adenokarsinom	
Berrak hücreli adenokarsinom	
Büyük hücreli (BH) karsinom	
BH Nöroendokrin karsinom	
BH Kombine nöroendokrin karsinom	
Bazaloid karsinom	
Lenfoepitelyoma benzeri karsinom	
Berrak hücreli karsinom	
Rabdoid fenotipinde BH karsinom	

1.1.2. Evrelendirme

Akciğer kanseri tanısı konduktan sonra, hastanın prognozu hakkında sağlıklı bir yaklaşımda bulunmak, en etkili tedavi yöntemini belirleyebilmek ve alınan tedavi sonuçlarının bilimsel kıyaslamasını yapabilmek için, hastalığın anatomik yaygınlığının saptanması yani evrelendirilmesi gerekir. Akciğer kanseri için birincil tümörün büyüklüğü ve yayımına (T), bölgesel lenf bezi (nodu) tutulumuna (N), uzak metastaz varlığına (M) dayanan TNM evrelendirmesi yapılmıştır. Sonraki yıllarda daha sağlıklı evrelendirme yapabilmek amacıyla TNM sisteminin yeniden geliştirilmesi ile skuamöz, büyük hücreli ve adenokarsinomlu (Küçük hücreli dışı, Non-small cell, KHDAK) hastalar yapılacak tedavi ve prognoz yönünden Evre IA, IB, IIA, IIB, IIIA, IIIB ve IV şeklinde sınıflandırılmaktadır (38).

Tablo 1.2. Akciğer kanseri TNM sınıflandırması

	Primer tümör
Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor, balgam veya bronş yıkama sıvısında malign hücreler olmasına rağmen bronkoskopi ve görüntüleme tümör izlenemiyor
T0	Primer tümöre ait belirti yok
Tis	Karsinoma insitu
T1	Tümör en büyük çapı ≤ 3 cm, akciğer veya visseral plevra ile çevrili, lob bronşundan daha proksimale (ana bronşa) invazyon göstermeyen tümör T1a: Tümör en büyük çapı ≤ 2 cm T1b: Tümör en büyük çapı > 2 cm; fakat ≤ 3 cm
T2	Tümör en büyük çapı > 3 cm; fakat ≤ 7 cm ya da ana bronşa invaze ve ana karinaya uzaklığı ≥ 2 cm, visseral plevraya invaze, hiler bölgeye ulaşan ancak tüm akciğeri kapsamayan atelektazi veya obstruktif pnömoni T2a: Tümör en büyük çapı > 3 cm; fakat ≤ 5 cm Tümör en büyük çapı > 5 cm; fakat ≤ 7 cm
T3	Tümör > 7 cm veya göğüs duvarı, mediastinal plevra, diafragma, frenik sinir, parietal perikard yapılarından birine invaze ya da karina tutulumu olmadan ana karinaya uzaklık < 2 cm ya da bütün bir akciğeri kaplayan atelektazi veya obstruktif pnömoni ile birlikte olan tümör ya da aynı lobda farklı bir nodül olması
T4	Tümör herhangi bir boyutta ve beraberinde mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren laringeal sinir, özefagus, vertebra korpusu ve ana karinaya invazyon ya da aynı taraf akciğerde farklı lobda nodül
	Bölgesel lenf nodu
Nx	Bölgesel lenf nodu değerlendirilmesi yapılamıyor
N1	Aynı taraf peribronşiyal ve/ veya aynı taraf hiler lenf nodlarına metastaz,

	primer tümörün direk yayılımı ile intrapulmoner nodların tutulumu
N2	Aynı taraf mediastinal ve/ veya subkarinal lenf nodlarına metastaz
N3	Karşı taraf mediasten, hiler, aynı veya karşı taraf skalen veya supraklavikuler lenf nodu metastazı
	Uzak metastaz
Mx	Uzak metastaz değerlendirilemiyor
M0	Uzak metastaz yok
M1	M1a: Karşı taraf lobda nodül, tümörle birlikte plevral nodül veya malign plevral (veya perikardiyal) efüzyon M1b: Uzak metastaz

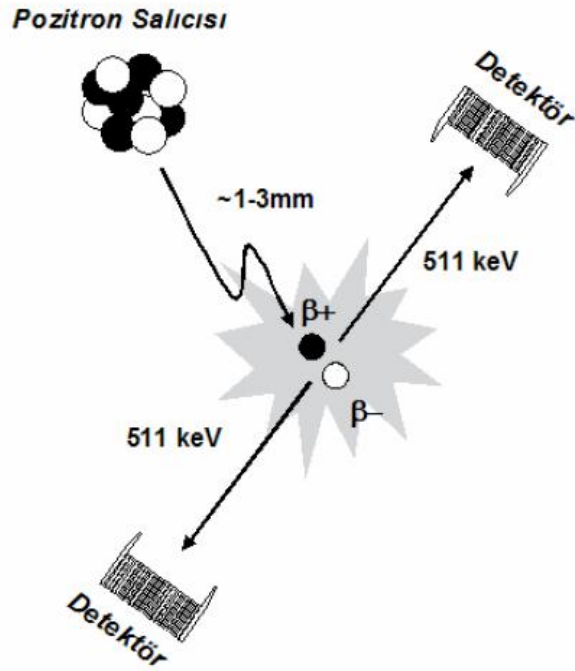
Tablo 1.3. TNM sınıflandırmasına göre akciğer kanseri evrelemesi

Evre IA	T1a-T1b	N0	M0
Evre IB	T2a	N0	M0
Evre IIA	T1a, T1b, T2a	N1	M0
	T2b	N0	M0
Evre IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Evre IIIA	T1a, T1b, T2a, T2b	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
	T4	N0, N1	M0
Evre IIIB	T4	N2	M0
	Herhangi bir T	N3	M0
Evre IV	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1a veya M1b

1.2. Pozitron Emisyon Tomografisi (PET/BT)

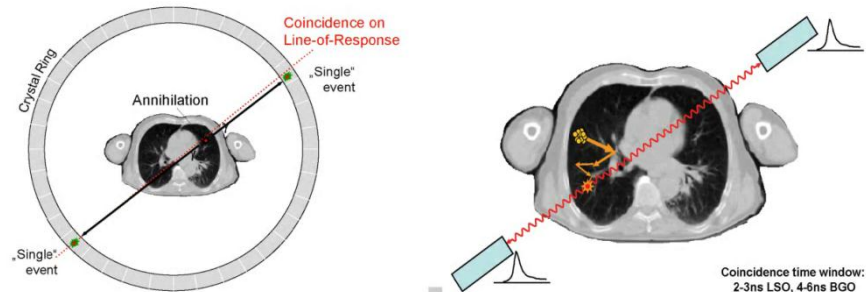
1.2.1. Görüntü elde etme

Pozitron emisyon tomografisi (PET), pozitif yüklü bir elektron olan pozitronun, ortamda bulunan serbest bir elektronla çarpışıp (anihilasyon, yok olma olayı)(Şekil 1.2), birbirine zıt yönde saldıkları 511 keV enerjili fotonları (anihilasyon fotonları) dedekte ederek, bunu üç farklı uzaysal düzlemde (transaksiyel, koronal ve sagittal) kesitsel görüntülere çeviren bir fonksiyonel görüntüleme yöntemidir (39).



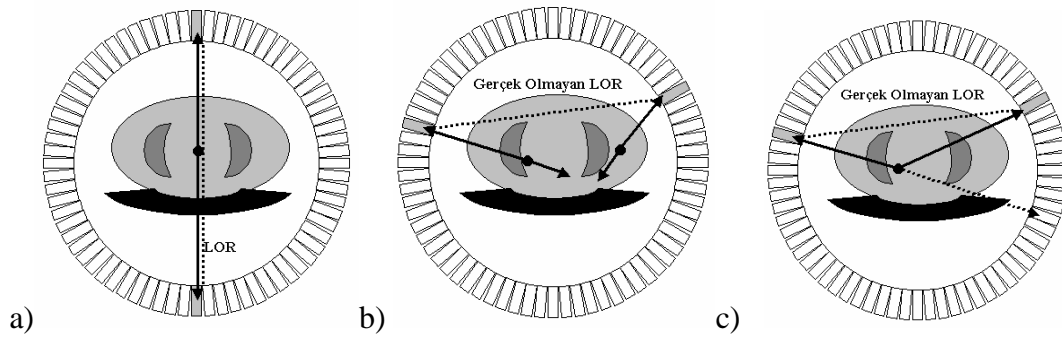
Şekil 1.2. Anhilasyon olayı.

Anhilasyon fotonlarının çarpışıp, birbirlerine zıt doğrultuda, 180° lik açıda saçılarak oluşturdukları sanal hat LOR (Line of Response) olarak isimlendirilmiştir. PET sistemleri aynı anda zıt doğrultuda saçılan bu iki fotonu eş zamanlı dedekte edecek şekilde (anihilasyon koinsidans dedeksiyon) geliştirilmişlerdir. İki foton birbirine zıt iki dedektör tarafından algılandığı zaman anihilasyonun yeri, iki dedektör arasından geçen ko-insidans çizgisinin (LOR, yanıt hattı) üzerinde bir nokta olarak lokalize edilir (Şekil 1.3) (39, 40).



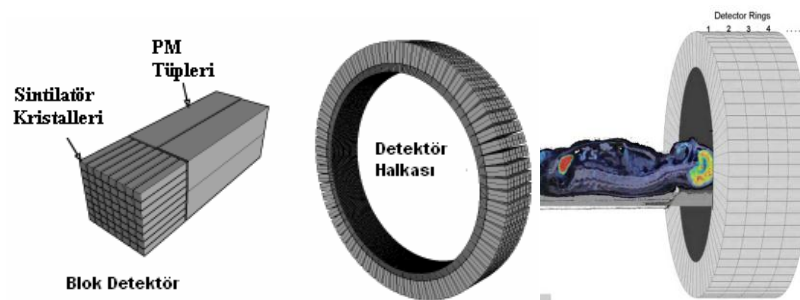
Şekil 1.3. Anhilasyon olayı sonrası saçılan fotonların oluşturduğu ko-insidans çizgisi (LOR).

Karşılıklı iki dedektörün algıladığı ko-insidans zaman penceresinde ortaya çıkan iki foton, aynı anihilasyon ürünü olmayıp, aynı zaman diliminde oluşmuş farklı iki anihilasyonda ortaya çıkan farklı fotonlar veya saçılma (scatter) sonucu aynı anda algılanan iki farklı foton olabilir. Bu tip rastlantısal oluşan ko-insidanslar random olarak değerlendirilir, görüntü zemininde gürültü oluşturur. Random sayımların oluşturduğu görüntü gerçek sayımların oluşturduğu görüntüden ayrılabilir (Şekil 1.4) (41, 42).



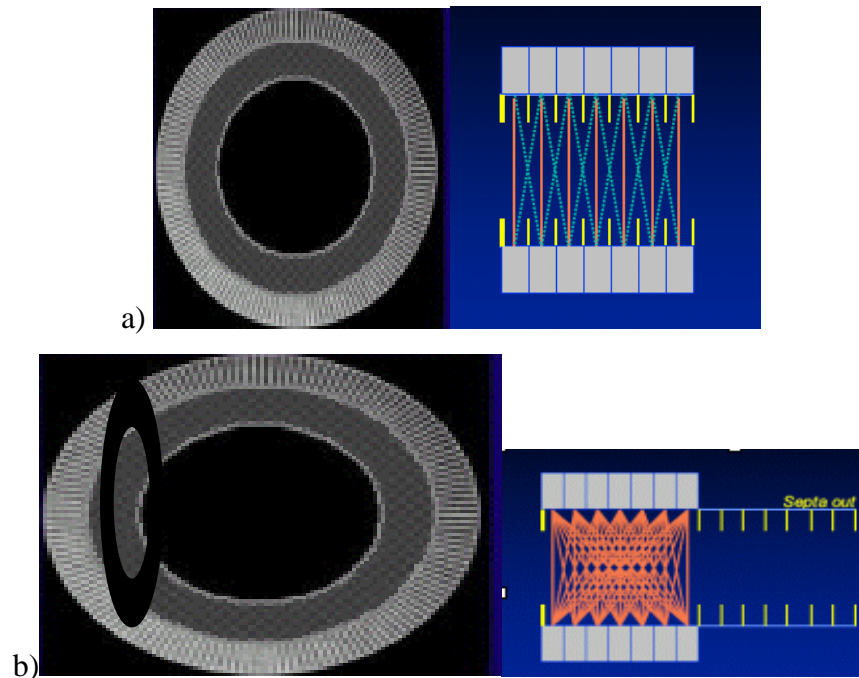
Şekil 1.4. a) Gerçek ko-insidans; b) random ko-insidans ve c) scatter ko-insidans çizgileri.

PET sistemlerinde, 60-70 cm çaplı bir tünel etrafına dizilmiş farklı sayı ve konfigürasyonlarda dedektör halkaları mevcuttur (Şekil 1.5). Birbirleri ile 180° açı yapacak şekilde bulunan dedektör çiftleri, LOR hatları boyunca tespit ettikleri her foton çiftini konum bilgileri ile birlikte kaydederler. Dedektör bloklarında Bizmut germanant (BGO), Gadolinium oksitortosilikat (GSO) ve Lutesyum oksitortosilikat (LSO) gibi farklı kimyasal yapılarda sintilasyon kristalleri ve bu kristallerin arkasında 4 adet foton çoğaltıcı tüp (PMT) bulunmaktadır. Kaynaktan gelen fotonların kristale çarpmasıyla oluşan sintilasyonlar, SPECT sistemlerindeki gibi PMT'lerde elektrik sinyallerine dönüşür ve sisteme bağlı bilgisayar tarafından görüntü oluşturulur (40,42).



Şekil 1.5. PET sisteminin dedektör yapısı.

Tam halka PET tarayıcılarında çok sayıda dedektör vardır. Dedektör bloklarındaki sintilasyon kristalleri arasında foton kolimasyonunu sağlamak amacıyla kurşun veya tungsten septalar vardır ve bu sistem iki boyutlu (2D) olarak adlandırılır (Şekil 1.6a). Bu tür taramalarda scatter ve random olaylar azalır, toplam sayım da % 10-15 oranında azalmakla birlikte görüntü kalitesinde belirgin iyileşme söz konusudur. Dedektör blokları arasında septa bulunmadan yapılan taramalar ise üç boyutlu (3D) olarak adlandırılır (Şekil 1.6b). Her bir dedektör, arada septa bulunmadığı için daha geniş bir alandan sayım alır ve sayım hızı 5-6 katına çıkar. Daha fazla ko-insidans ama daha fazla scatter ve random olay oluşur yani gürültü artar (43, 44).

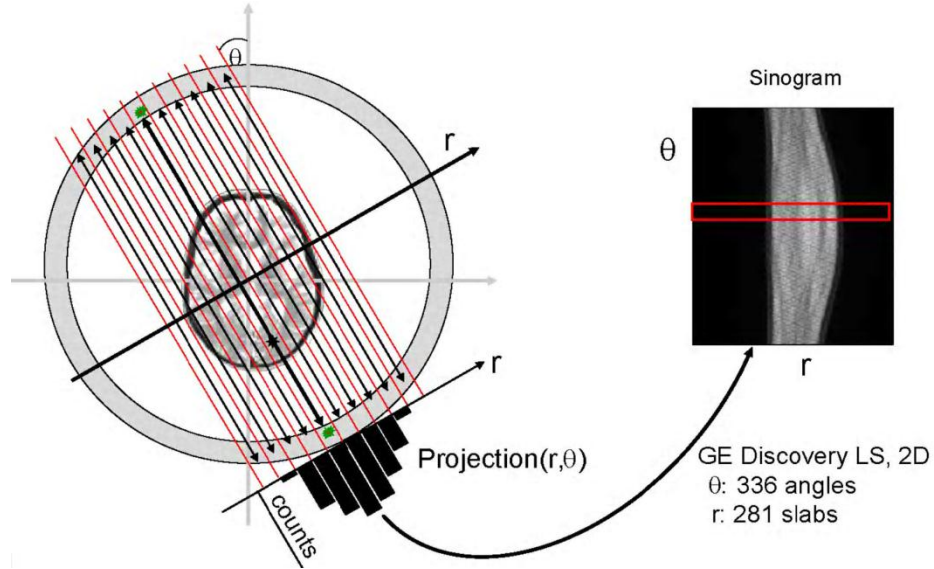


Şekil 1.6. a) PET sisteminde 2D görüntüleme; b) 3D görüntüleme

1.2.2. Görüntü rekonstrüksiyonu

Hem SPECT hem PET sistemlerinde görüntü rekonstrüksiyonunun temeli filtreli geri projeksiyon (FBP) yöntemine dayanmaktadır. Aynı açıda yan yana meydana gelen LOR'lar bir projeksiyonu oluşturur. Kaynağın etrafında halka şeklinde pekçok dedektör tarafından sayımlar alındığı için çok sayıda projeksiyonlar elde edilir. Anihilasyon fotonlarının toplanmasıyla elde edilen projeksiyon görüntüleri sinogram biçiminde kaydedilir (Şekil 1.7). Eğer sadece aynı düzlemdeki karşılıklı dedektörlere ait sayımlar alınmışsa kaynağa ait aksiyel yöndeki bilgiler toplanmış olur (2D görüntüleme). Farklı

halkalardaki karşılıklı dedektör sayımları da dikkate alınırsa üç boyutlu görüntüler (3D) elde edilir (42-44).



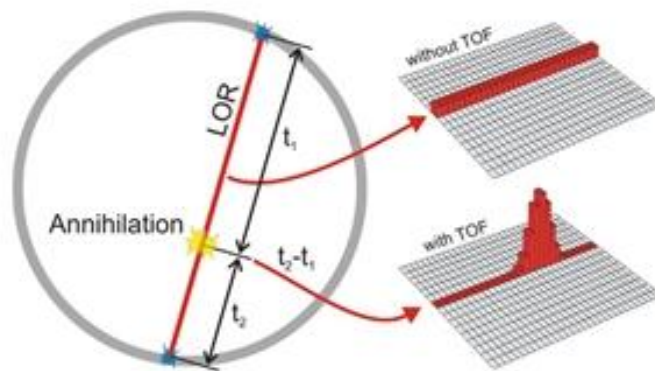
Şekil 1.7. PET görüntülemesinde projeksiyon verilerinin sinogram şeklinde kaydedilmesi.

Kesit görüntülerinin elde edilmesinde 2 boyutluda yine filtre geriye projeksiyon ve iterativ yöntemler (MLEM, OSEM) kullanılır. Bu tekniklerin 3 boyutluda kullanılabilmesi için oblik LOR'ların paralel transvers sinogramlara dönüştürülmesi gerekir. Bu işlem için belirli bir transaksiyel görüş alanının merkezindeki direkt düzlemi kesen oblik sinogramların ortalaması alınarak yeni bir sinogram elde edilir (Single Slice Rebinning Algorithm-SSRB). Diğer bir yöntem, oblik sinogramların frekans ortamında transvers sinogramlara indirgenmesidir (Fourier Rebinning-FORE) (43,44).

Elde edilen görüntüler, SPECT sisteminde olduğu gibi atenüasyon, saçılım ve gürültüden etkilenir fakat düzeltilmesi daha kolaydır. Doğru düzeltme yöntemleri kullanılarak, ve oblik projeksiyonların eklenmesiyle görüntünün istatistik kalitesi artar ve kullanılan filtre ile beraber kesim frekansı arttırılarak ayırma gücü iyileştirilebilir. İterativ rekonstrüksiyon yöntemleri (FORE ve OSEM) 3D görüntülerde gürültü, saçılma ve dedektör özellikleri gibi faktörleri algoritmaya dahil eder ve yüksek kalitede görüntü elde edilmesine olanak sağlar (41).

Time of Flight (TOF) teknolojisi

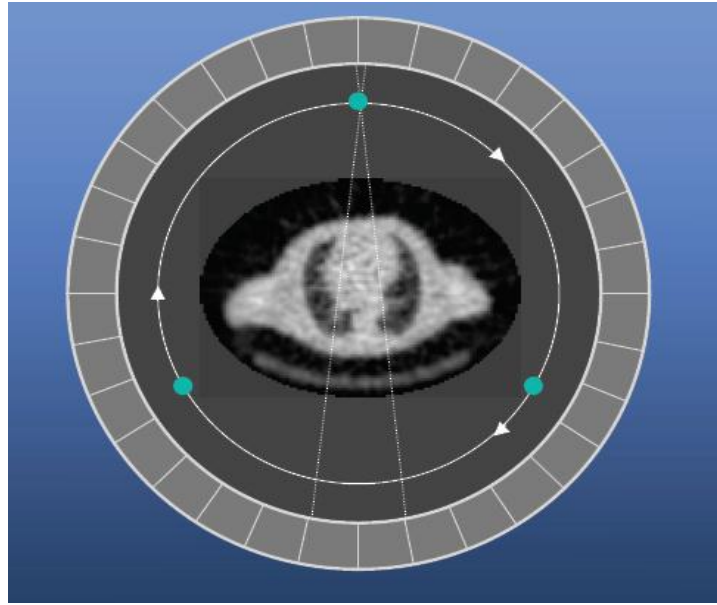
Konvansiyonel PET uygulamalarında fotonların kristaller arasındaki cevabı LOR boyunca kaydedilir ve anihilasyonun gerçek yeri tespit edilemez. Bu da rekonstruksiyon imajlarda bulanıklığa yol açar. TOF teknolojisinde ko-insidans fotonların her biri için zaman farkı ölçülür ve LOR boyunca küçük bir aralıkta lokalizasyon sağlanır (Şekil 1.8) (40, 45).



Şekil 1.8. Time of Flight (TOF) teknolojisine sahip PET sistemlerinde anihilasyon noktası daha iyi lokalize edilir.

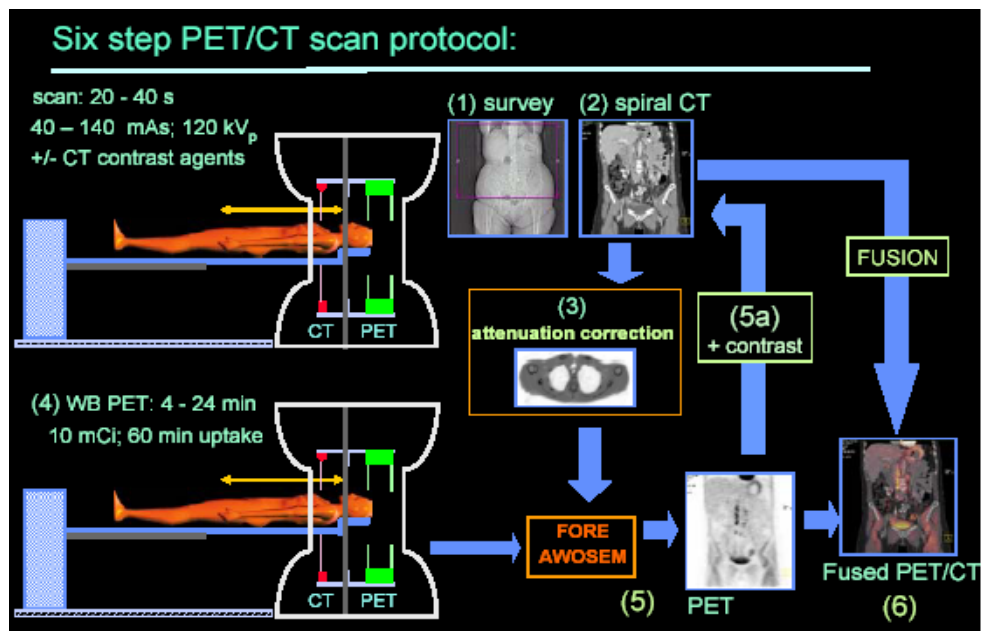
1.2.3. Atenüasyon düzeltme

Konvansiyonel PET tarayıcılarında detektör içerisinde yerleşmiş Germanyum (Ge)-68 veya Sezyum (Cs)-137 çubukları ile transmisyon görüntüleme yapılarak doku atenüasyonuna bağlı oluşan kayıp düzeltilebilmektedir (Şekil 1.9). Bu kaynaklardan yayılan fotonların görüntü alanındaki her bir piksele denk gelen vücut bölümlerinden geçerken uğradığı kayıp (atenüasyon katsayısı) ölçülerek kaydedilir ve emisyon görüntüleme esnasında eşdeğer pozisyonlardaki transmisyon özelliklerine göre atenüasyon düzeltmesi yapılır (40, 46).



Şekil 1.9. Atenüasyon düzeltmesi sağlamak amacıyla PET dedektörü içine transmisyon görüntüleme için yerleştirilmiş kaynaklar (yeşil noktalar).

Günümüzdeki PET tarayıcılarında ise PET detektörünün hemen önüne BT detektörü yerleştirilerek entegre PET/BT sistemleri (Hibrid Sistemler) geliştirilmiştir (Şekil 1.10). Hibrid sistemlerde X-ışını hüzmesi ile sağlanan transmisyon görüntüleme ile atenüasyon düzeltmesi yapılabilmektedir (46).



Şekil 1.10. PET/BT görüntüleme.

1.2.4. PET görüntüleme kullanılan radyonüklidler

PET görüntüleme kullanılan radyonüklidlerin fizik yarı ömürleri 1,3 ile 110 dakika arasında değişmektedir. Fizik yarı ömür ($t_{1/2}$) bir radyonüklidin başlangıç aktivitesinin yarıya düşmesi için gereken süre olup her bir radyonüklid için karakteristiktir. PET görüntüleme en sık kullanılan radyonüklidlerin fizik yarı ömürleri ve elde edilmiş yöntemleri Tablo 1’de özetlenmiştir (46).

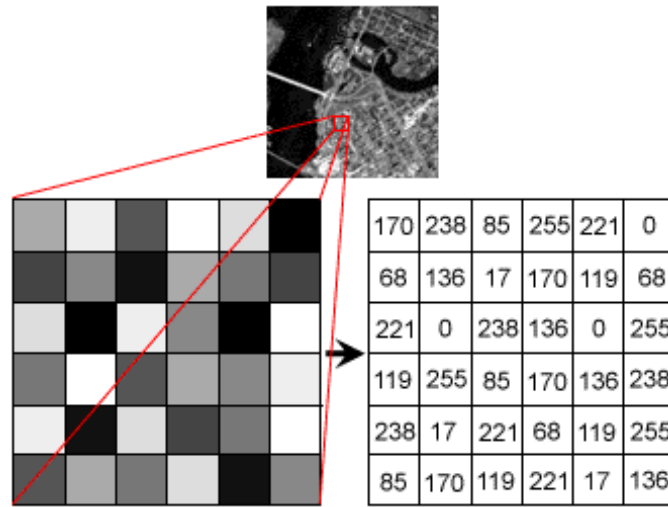
Tablo 1.4. Pozitron emisyon görüntüleme en sık kullanılan radyonüklidler

Radyonüklid	Üretim şekli	Fiziksel yarı ömür (dk)	Max erişim uzaklığı (mm)
Flouro-18	Siklotron	109.7	2.4
Galyum-68	Jeneratör	68.3	9.1
Carbon-11	Siklotron	20.4	5.0
Oxygen-15	Siklotron	2.07	8.2
Rubidium-82	Jeneratör	1.25	15.6
Nitrogen-13	Siklotron	9.06	5.4

1.3. Görüntü İşleme

1.3.1. Görüntü ve Temel Bileşenleri

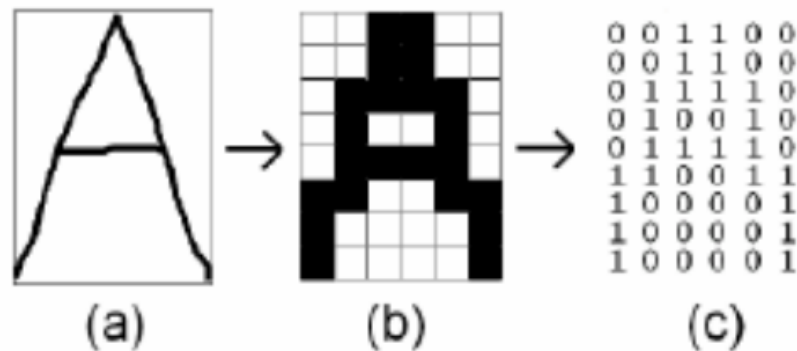
Görüntü, iki boyutlu ışık şiddeti fonksiyonudur. Nesnelerin içlerinden geçen veya yüzeylerinden yansıyan ışınlar yoluyla sağlanan iki boyutlu çizgedir. Sayısal görüntü ise, bir görüntünün M sayıda sütun ve N sayıda satırdan oluşacak şekilde örnekleme sonucu elde edilir. Satır ve sütunun kesiştiği her kutucuğa piksel adı verilir. Yani görüntü, $M \times N$ boyutlu, herbirinin belirli bir konumu ve değeri olan piksellerden oluşan bir matristir (Şekil 1). Dolayısıyla bir görüntünün temel bileşeni pikseldir (47).



Şekil 1.11. Görüntü pikselleri ve aldıkları değerler.

Bir pikselin iki temel özelliği söz konusudur:

1. Radyometrik özelliği: Pikselin algılandığı elektromanyetik spektrumdaki gri değeridir. Digital görüntülerdeki her pikselin kendi yoğunluk değeri vardır. Bu yoğunluk değeri bit olarak tanımlanır. Bir bitin 0 veya 1 olmak üzere iki muhtemel değeri vardır. 8 bitlik bir yoğunluk aralığının 0 dan 255 e 256 muhtemel değeri vardır. Bu sayısal olarak $2^{(\text{bit sayı})}$ şeklinde kabul edilebilir. 1-bit için, (veya görüntü/ikili), $2^1 = 2$ muhtemel değer ve 8 bitlik bir görüntü için $2^8 = 256$ muhtemel değer vardır. Digital görüntüler gri tonlu ve renkli (RGB) görüntüler şeklinde olabilir.



Şekil 1.12. Görüntünün örnekleme ile elde edilen sayısal görüntünün matrisel içeriği.

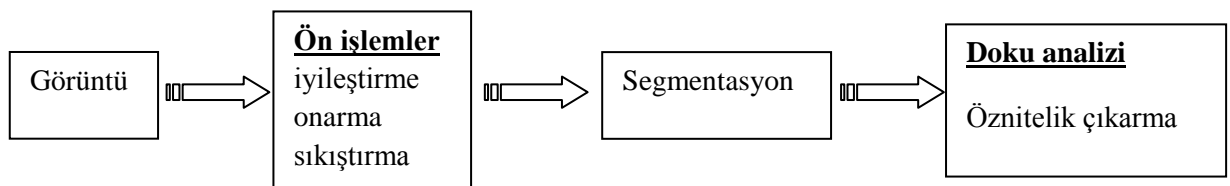
Şekil 1.12.'de bir resmin sayısallaştırılmasının açıklanması görülmektedir. Siyah-beyaz olan görüntü sadece iki gri değerden oluşan bir resimdir. Böylesi bir görüntüde her bir piksel ya siyah ya da beyaz olarak oluşur. Burada sembolik olarak beyaz pikseller 0, siyah pikseller 1 değeri ile gösterilmiştir.

2. Geometrik özelliği: Görüntü matrisinde sahip olduğu matris koordinatlarını tanımlar. Bir görüntü matrisi içinde belirli bir pikseli ifade etmek için x ve y koordinatlarında pikselin yeri tanımlanır. $x=1, \dots, M$; $y=1, \dots, N$. Görüntü matrislerinin koordinat sistemi; x 'i soldan sağa artış olarak; y 'yi yukarıdan aşağıya artış olarak tanımlar.

1.3.2. Görüntü işleme

Görüntü işleme, ölçülmüş veya kaydedilmiş olan digital görüntü verilerinin, bilgisayar ve yazılımlar yardımı ile elektronik ortamda amaca uygun şekilde sayısal biçime dönüştürülmesidir (48).

İlk olarak görüntüler, iyileştirme, onarma, sıkıştırma gibi ön işlemlerden geçirilir. Daha sonra görüntüdeki yoğunluk, renk, doku özelliği, kenar bilgisi gibi ölçülebilen özellikler kullanılarak segmentasyon işlemi gerçekleştirilir. Segmentasyon işleminden sonra ise görüntüdeki ilgilenilen ayrıntıların ve bilgilerin tanımlanması işlemleri yani doku analizi ve öznitelik çıkarma işlemleri yapılmaktadır (Şekil 1.13.).



Şekil 1.13. Görüntü işleme algoritması

Doku, görüntüde ilgilenilen bölge veya nesnelere tanımlamak için kullanılan, en önemli karakteristiklerden biridir. Düzensizlik, pürüzlülük ve düzenlilik gibi özellikleri belirleyen, bir yüzeyin yoğunluk değişiminin ölçüsüdür. Dokulardan farklı özellikler çıkarılabilir. Birinci dereceden doku özellikleri piksel komşuluk ilişkilerini dikkate almazken, ikinci derece doku ölçüleri orijinal görüntüdeki genellikle komşu iki piksel grubu arasındaki ilişkileri hesaba katar (49).

Bu tez çalışmasında Otsu eşikleme yöntemi ile segmentasyon işlemi yapılmış ve aşağıda temel özellikleri verilen doku analizi (özellik çıkarma) yöntemleri (Birinci Dereceden İstatistikler (FOS) ve Gri Seviye Tekrar Ediş Matrisi (GLCM)) kullanılmıştır. Bu işlemler için 1985’de C.B Moler tarafından, özellikle matris temelli matematik ortamında kullanılmak üzere geliştirilmiş etkileşimli bir paket programlama dili olan MATLAB (MATrix LABoratory) programı kullanılmıştır. MATLAB mühendislik hesaplamalarında; sayısal hesaplama, veri çözümleri ve grafik işlemleri için genel amaçlı bir programdır. Bununla beraber CONTROL TOOLBOX, SIGNAL TOOLBOX, IMAGE PROCESSİNG TOOLBOX v.b gibi özel amaçlı modüler paketlere de sahiptir.

1.3.2.1. Segmentasyon

Literatürde çeşitli segmentasyon metodlarından bahsedilmektedir. Bu tez çalışması kapsamında aşağıda açıklanan segmentasyon modelleri üzerinde çalışılmış ve görüntülerimiz üzerinde Otsu metodu uygulanmıştır.

Otsu Eşikleme Yöntemi

Otsu metodu, gri seviye görüntüler üzerinde uygulanabilen bir eşik tespit yöntemidir (50). Eşikleme görüntü işlemenin önemli bir basamağıdır. Bu yöntem kullanılırken görüntünün arka plan ve ön plan olmak üzere iki renk sınıfından oluştuğu varsayımı yapılır. Eşikleme işleminde amaç, görüntü içerisindeki nesnelere görüntü arka planından ayırmaktır. Daha sonra tüm eşik değerleri için bu iki renk sınıfının sınıf içi varyans değerleri hesaplanır. Bu değerlerin en küçük olmasını sağlayan eşik değeri, optimum eşik değeridir. Otomatik eşikleme yerel (local) ve bütünsel (global) eşikleme olarak ikiye ayrılır. Otsu eşikleme, global bir eşikleme tekniği ve etkili bir segmentasyon yöntemidir (50).

Görüntü toplam L gri seviye değerinden oluşur. Otsu pikselleri (s, t) eşikleme çifti tarafından, C0 ve C1 (nesne harici ve nesneye ait) olmak üzere iki sınıfa böler, sonra da sınıf olasılıklarını aşağıdaki eşitlikleri kullanarak elde eder;

$$P_0(s, t) = \sum_{i=0}^s \sum_{j=0}^t p_{ij} \quad (1)$$

$$P_1(s, t) = \sum_{i=s+1}^{L-1} \sum_{j=t+1}^{L-1} p_{ij} \quad (2)$$

Ve T seviyesinde sınıf ortalamaları:

$$\mu_0 = (\mu_{00}, \mu_{01})^T = \left(\frac{\sum_{i=0}^s \sum_{j=0}^t i \cdot p_{ij}}{P_0}, \frac{\sum_{i=0}^s \sum_{j=0}^t j \cdot p_{ij}}{P_0} \right)^T \quad (3)$$

$$\mu_1 = (\mu_{10}, \mu_{11})^T = \left(\frac{\sum_{i=s+1}^{L-1} \sum_{j=t+1}^{L-1} i \cdot p_{ij}}{P_1}, \frac{\sum_{i=s+1}^{L-1} \sum_{j=t+1}^{L-1} j \cdot p_{ij}}{P_1} \right)^T \quad (4)$$

2D histogramından toplam seviyelerin ortalaması:

$$\mu_T = (\mu_{T0}, \mu_{T1})^T = \left(\sum_{i=0}^{L-1} \sum_{j=0}^{L-1} i \cdot p_{ij}, \sum_{i=0}^{L-1} \sum_{j=0}^{L-1} j \cdot p_{ij} \right)^T \quad (5)$$

$P_0 + P_1 \approx 1$ olup sınıflar arası varyans matrisi şöyle tanımlanır:

$$S_B = \sum_{k=0}^1 P_k [(\mu_k - \mu_T)(\mu_k - \mu_T)^T] \quad (6)$$

Nesne ve arka plan ile ilgili her bir piksel grubu arasındaki varyansı en büyükleyecek ve dolayısıyla bu pikseller grubu içerisindeki varyansı en küçükleyecek şekilde belirlenmelidir.

Aktif Kontur

Aktif kontur model (snake), deforme edilebilir modellerin (deformable models) özel bir durumudur (51). Bu yöntem Kass, Witkin, Terzoupulos tarafından 1988'de sunulduktan sonra pek çok uygulamada kullanılır hale gelmiş ve konuya farklı yaklaşımlar yapılmıştır. PET görüntüsünde aktif kontur modeli kullanılarak otomatik segmentasyon gerçekleştirilebilir. Aktif kontur modeli PET görüntüsünden tümörlü nesneyi çevreler. Aktif kontur model bir nokta vektör olup $s \in [0, 1]$ arasında değer alıp $X = [x(s), y(s)]$

parametrik eğri ile tanımlanmıştır. Aktif konturun enerjisi (E) fonksiyonel X vektörüyle şöyle açıklanabilir;

$$E = \int_0^1 \left\{ \frac{1}{2} [\alpha |\overline{X}'(s)|^2 + \beta |\overline{X}''(s)|^2] + E_{ext} \right\} ds \quad (7)$$

E_{ext} ilgili nesne harici olan enerjidir. X vektörünün s parametresine bağlı 1. türev ve 2. türevlerinin α genişleme ve β büzülme katsayılarına bağlı denklemi yukarıdaki eşitlikte verilmiştir. Hesaplamalarla buradan Euler denklemi elde edilir:

$$\alpha x_{ss} + \beta x_{ssss} + \frac{\partial E_{ext}}{\partial s} = 0 \quad (8)$$

ve

$$\alpha y_{ss} + \beta y_{ssss} + \frac{\partial E_{ext}}{\partial s} = 0 \quad (9)$$

$\partial E_{ext}/\partial s$ nesne harici bölgenin gücüdür. x_{ss} ve y_{ss} ise x ve y koordinatında s'e bağlı 2. türev, x_{ssss} ve y_{ssss} s'e bağlı 4. türevidir. Burada toplam enerji yeni iterasyonla önemli ölçüde değişmediği zaman iterasyon durdurulur.

K-ortalama Yöntemi

k ortalamalar yöntemi, kümeleme problemini çözen en basit denetimsiz öğrenme yöntemleri arasında yer alır (52). Algoritmanın genel mantığı n adet veri nesnesinden oluşan bir veri kümesini (X), giriş parametresi olarak verilen k ($k \leq n$) adet kümeye bölümlenektir. Amaç, gerçekleştirilen bölümlenme işlemi sonunda elde edilen kümelerin, küme içi benzerliklerinin maksimum ve kümeler arası benzerliklerinin minimum olmasını sağlamaktır. Yöntemin performansını k küme sayısı, başlangıç olarak seçilen küme merkezlerinin değerleri ve benzerlik ölçümü kriterleri etkilemektedir. Algoritma aşağıdaki gibi uygulanır.

Giriş: n örnekte $\{x_1, \dots, x_n\}$ ($x_n \in \mathbb{R}$); k kümeye bölümlenir.

Başlangıç: k küme merkezden μ_1, \dots, μ_K ;

Rasgele olarak ya da k küme merkezinde bir örnek seçerek başlangıç sağlanır.

İterasyon:

x_n 'in en yakın küme merkezleri x_n 'e atanır.

$$c_k = \{n : k = \arg \min_k \|x_n - \mu_k\|^2\}$$

c_k yakın olan μ_k merkezine atanır.

μ_k yeniden hesaplanır;

$$\mu_k = \frac{1}{|c_k|} \sum_{n \in c_k} X_n \quad (10)$$

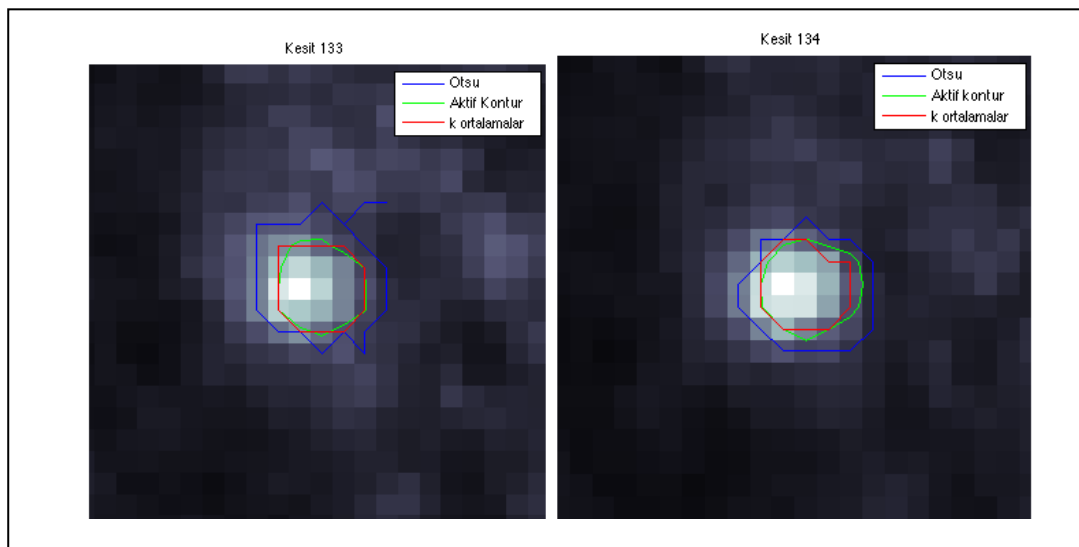
İterasyon c_k yakınsamadığı zaman durdurulur.

$r_{nk} \in \{0, 1\}$ ve x_n noktasının k kümesine ait olmasını gösteren indikatördür.

K-means algoritması sınıflandırmadaki toplam bozulmayı minimum etmeye çalışır.

$$J(\mu, r) = \sum_{n=1}^N \sum_{k=1}^K r_{nk} \|x_n - \mu_k\|^2 \quad (11)$$

Bir hastanın PET kesitleri üzerinde iki örnek segmentasyon sonucu Şekil 1.14'te gösterilmektedir.

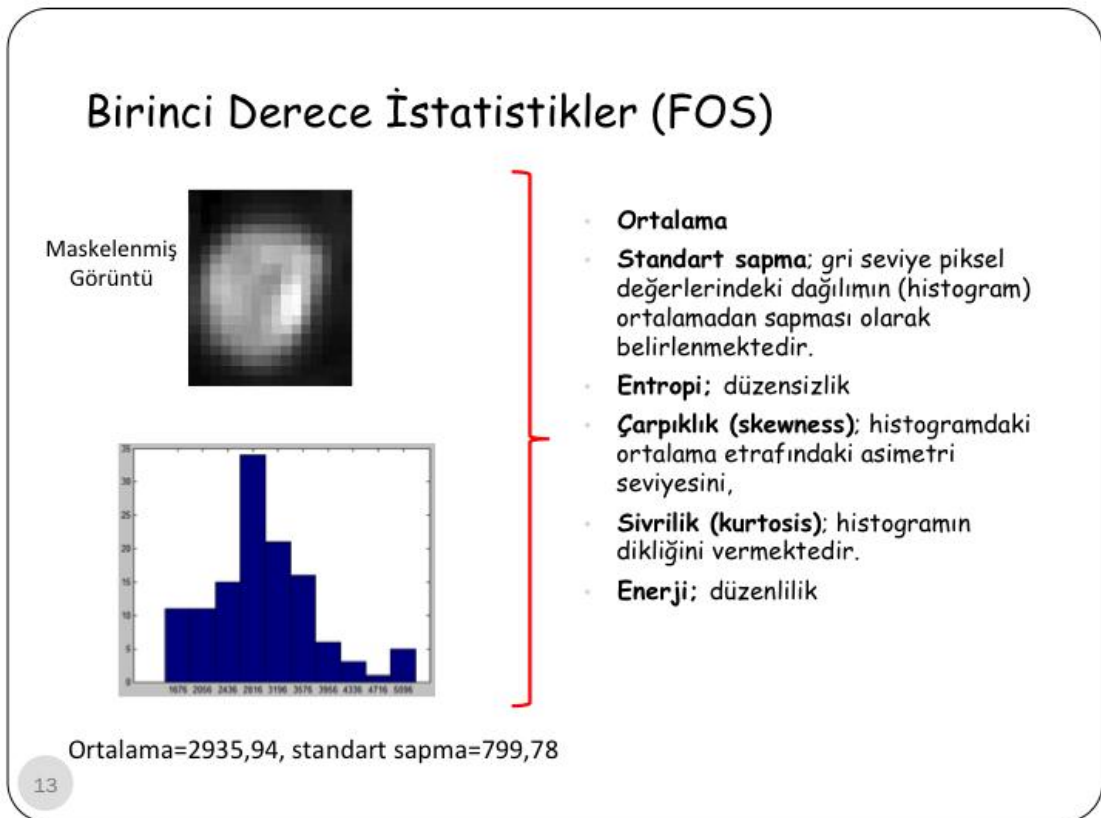


Şekil 1.14. Üç yöntem için örnek segmentasyon sonuçları

1.3.2.2. Doku analizi

Birinci Dereceden İstatistikler (FOS)

Bu yöntemde doku özellikleri orijinal görüntülerden hesaplanır ve komşuluk ilişkileri hesaba katılmaz. Sadece seçilen bölgede bulunan piksellerdeki değerler üzerinden ortalama, standart sapma, enerji, entropi, ortalama mutlak sapma, çarpıklık (skewness) ve basıklık (kurtosis) parametreleri belirlenir (Şekil 1.15). Standart sapma; gri seviye piksel değerlerindeki dağılımın (histogram) ortalamadan sapması olarak belirlenmektedir. Yatıklık; histogramdaki ortalama etrafındaki asimetri seviyesini, sivrilik histogramın dikliğini vermektedir (51).

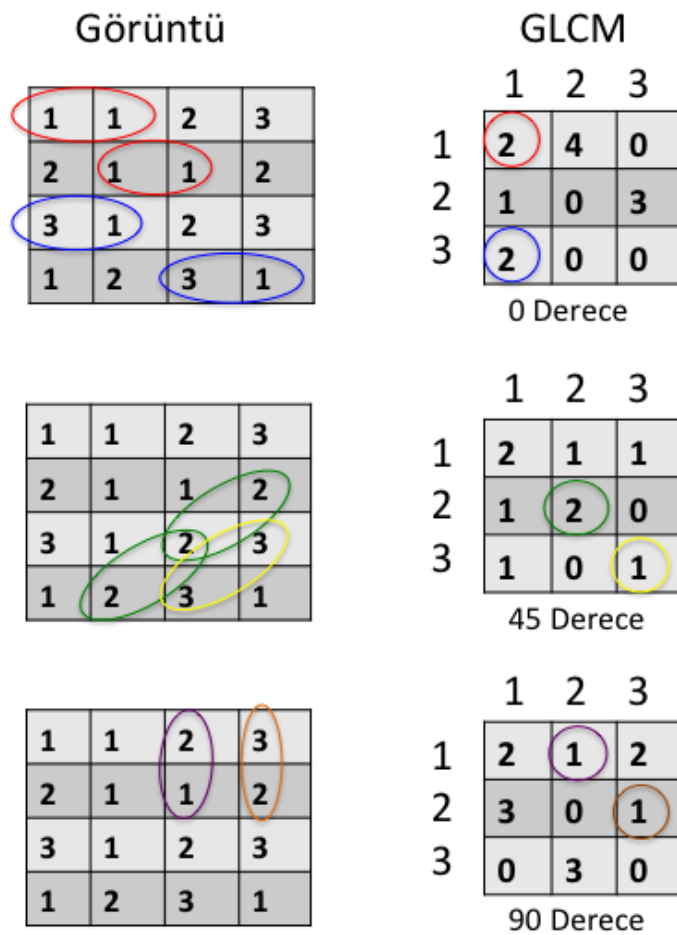


Şekil 1.15. Seçilmiş bulunan ilgi alanı üzerinden birinci derece istatistiklerin hesaplanması.

Gri Seviye Tekrar Ediş Matrisi (GLCM)

Komşu pikseller arasındaki ilişkileri açıklayan GLCM, görüntüdeki parlaklık değerlerinin belirli bir mesafe ve yönde tekrarlama sıklığını gösterir (53). 45 derecelik

komşuluklar (0, 45, 90 ve 135 derecelik) için GLCM hesaplanır. Şekil 1.16, 0, 45 ve 90 derecelik komşuluklar için GLCM'lerin hesaplanmasını bir örnek üzerinde göstermektedir. Soldaki paneller 1 ile 3 arasında değişen ölçeklenmiş değerleri bulunan 4x4'lük bir görüntünün üç adet kopyasını göstermektedir. Sağdakiler ise farklı derecelik komşuluklar için hesaplanmış GLCM'lere karşılık gelmektedir. Örneğin, ölçeklenmiş görüntüde 1 ile 1'in yanyana gelme sayısını 2 (kırmızı renk ile gösterilen sayılar) ve 3 ile 1'in yanyana gelme sayısını 2 (mavi renk ile gösterilen sayılar) olarak bulunarak ilgili GLCM matrisine yazılmaktadır. Diğer açılar için de farklı renklerle kodlama yapılarak analiz gerçekleştirilmektedir.



Şekil 1.16. 0, 45 ve 90 derecelik komşuluklar için GLCM matrislerinin hesaplanması bir örnek üzerinde gösterilmektedir.

GLCM'ler oluşturulduktan sonra, GLCM'deki piksel komşuluklarının tekrar etme sayıları, ilgili GLCM'deki toplam tekrar etme sayısına bölünerek, her GLCM için piksel komşuluklarının tekrar etme olasılık matrisi çıkarıldı ve bu matrisler üzerinden de 4

adet öznitelik çıkarıldı. Bu öznitelikler kontrast, enerji, korelasyon ve homojenite olarak adlandırılmaktadır.

Kontrast bir görüntüdeki yerel değişimlere işaret eder ve

$$\sum_i \sum_j (i - j)^2 p(i, j) \quad (1)$$

eşitliği kullanılarak hesaplanır. i ve j piksellerin satır ve sütun numaralarını $p(i, j)$ ise piksel komşuluklarının tekrar etme olasılık değerini göstermektedir.

Korelasyon bir pikselin komşularıyla ne kadar ilintili/korele olduğunu gösterir ve

$$\frac{\sum_i \sum_j (ij) p(i, j) - \mu_x \mu_y}{\sigma_x \sigma_y} \quad (2)$$

eşitliği kullanılarak hesaplanır.

Enerji dokunun ne kadar düzenli olduğunu gösterir ve

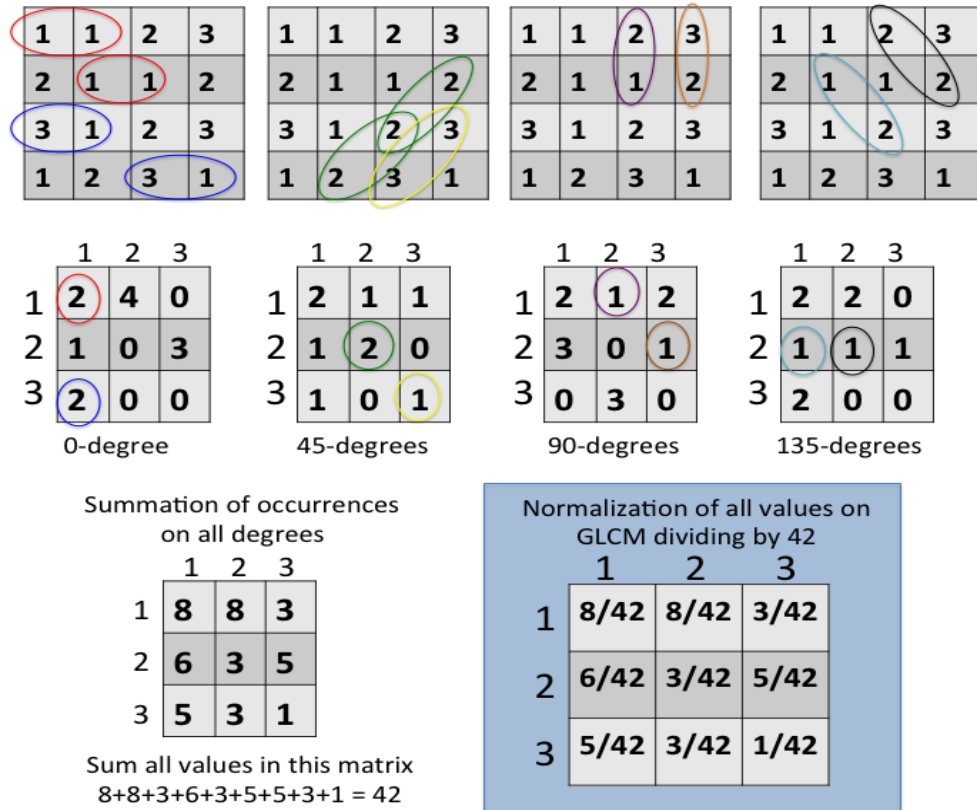
$$\sum_i \sum_j p(i, j)^2 \quad (3)$$

eşitliği kullanılarak hesaplanır.

Homojenite, piksellerin birbirinden uzaklığının tersi ile ilişkilidir ve birbirine yakın piksellerin gri ton farklılıklarının küçük olması ile değeri büyür. 4 nolu eşitlik homojenite hesaplanması esnasında kullanılır.

$$\sum_i \sum_j \frac{1}{1+(i-j)^2} p(i, j) \quad (4)$$

GLCM'ler oluşturulduktan sonra, GLCM'deki piksel komşuluklarının tekrar etme sayıları, ilgili GLCM'deki toplam tekrar etme sayısına bölünerek, her GLCM için piksel komşuluklarının tekrar etme olasılık matrisi çıkarıldı ve bu matrisler üzerinden de 4 adet öznitelik çıkarıldı. Bu öznitelikler kontrast, enerji, korelasyon ve homojenite olarak adlandırılmaktadır (Şekil 1.17).



Şekil 1.17. 0, 45, 90, 135 derecelik komşuluklar için GLCM matrislerinin hesaplanmasının küçük bir örnek üzerinde gösterilmesi.

BÖLÜM 2

YÖNTEM

2.1. Çalışma grubu

Çalışmaya daha önceden küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) tanısı almış 67 hasta dahil edildi. Evreleme amacıyla PET/BT görüntülemesi yapılmış olan değişik evrelerdeki KHDAK'li hastaların görüntüleri analiz edildi. Toplam 109 lezyonun görüntüsü üzerinde çalışıldı. Hasta grupları arasındaki sayı eşitliğini sağlamak amacıyla Evre 1 ve 2. gruptaki hastalar aynı grupta kabul edildi.

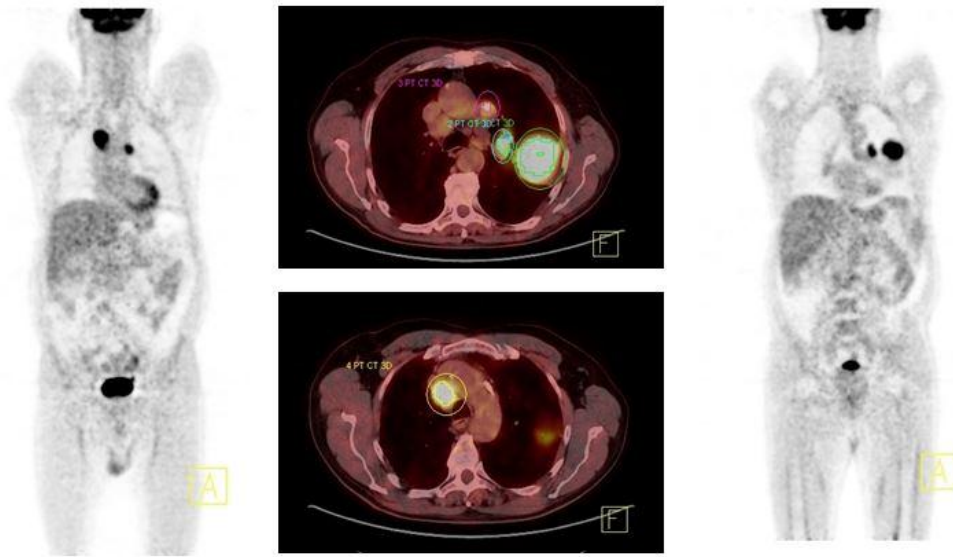
Bu çalışma TÜBİTAK tarafından desteklenmekte (Proje No:113E188) olup Bozok Üniversitesi Etik Kurulu'ndan klinik çalışma için onay alınmıştır (01.03.2013/62).

2.2. PET/BT çalışması

Görüntüler, Kayseri Acıbadem Hastanesi Nükleer Tıp Bölümünde bulunan, enerji rezolüsyonu $<15\%$, Lutetium oxyorthosilicate (LSO) detektörü olan, 98 mm³'lük hacimsel rezolüsyon ve 4,3 mm'lik konumsal (spatial) rezolüsyon sunan, HI-REZ özelliği ve 3D teknolojisi ile yüksek kalitede görüntüleme imkânı veren, 6 kesit multidedektörlü BT donanımına sahip Siemens, Biograph 6, HI-REZ, USA marka PET/BT cihazı ile elde edildi.

Yaklaşık 5-6 saatlik açlık sonrası, kan glukoz düzeyi 150 mg/dl'nin altında olan hastalara 10-15mCi (370-555 MBq) 18F-FDG i.v. enjekte edilip, enjeksiyondan 1 saat sonra supin pozisyonda çekim yapıldı. Kafa tabanından uyluk bölgesine kadar, önce BT çekimi, ardından yine aynı aralıkta yatak başına 2- 3 dakika olacak şekilde 8-9 yatak pozisyonunda PET çekimi gerçekleştirildi. Elde edilen görüntüler, 3D iteratif rekonstrüksiyon algoritması ile rekonstrükte edildikten sonra PET görüntüleme için geliştirilmiş olan Siemens e-Soft görüntüleme platformunda, üç boyutlu tüm vücut projeksiyonu (MIP-Maximum İntensity Projection) ve üç farklı kesitte (koronal,

sagittal, transvers) iki Nükleer Tıp Uzmanı tarafından hem vizüel hem de semikantitatif olarak değerlendirildi. Hedef lezyonlardan ilgi alanları (ROI) belirlenerek SUVmean, SUVmax, MTV ve TLG değerleri hesaplandı (Şekil 2.1). Metabolik tümör volümü ve TLG değerleri, daha önceden Larson ve ark. tarafından tarif edilen formüle göre; MTV; tümördeki SUVmax'ın % 42'sinden daha büyük olan alanların hacmi; TLG ise lezyonun MTV değeri ile SUVmean değerinin çarpımı olarak hesaplandı ($TLG=MTV \times SUVmean$)(53). Birden fazla lezyon olan hastalarda TLG, tüm lezyonların TLG değerlerinin toplamı olarak alındı.



Şekil 2.1. Sol akciğerde epidermoid ca tanısı alan ve çok sayıda lenf nodları olan hastada MTV ve TLG değerlerinin hesaplanması için belirlenen ilgi alanları.

2.3. Patolojik inceleme

Tüm hastaların patolojik spesmenleri, tümörün biyolojik davranışının daha iyi belirlenmesi amacıyla yeniden incelenerek tümör tipleri ve diferansiyasyon dereceleri belirlendi ve 40 hastada immünohistokimyasal ki-67 boyaması yapıldı.

Ki-67 için nükleer boyanma pozitif sonuç olarak değerlendirildi.

- Tümör hücrelerinin %1-30'undaki pozitif boyanma (+),
- %31-65'indeki pozitif boyanma (++) ,
- %66-100'ündeki pozitif boyanma (+++) olarak alındı.

2.4. Öznitelik çıkarımı

Elde edilen PET/BT görüntüleri ve çekim bilgilerini içeren hasta çalışma seti verisi DICOM formatında dosyalar halinde kaydedildi. Hasta gizliliğini sağlamak için dosyalardaki hastaya ait özel tıbbi bilgiler silindi. Her hastaya bir nümerik kodlama sistemi kullanılarak özel bir kod verildi.

Tümöral lezyonun bulunduğu kesitlerdeki görüntüler PET/BT sisteminin kendi arayüz yazılımı kullanılarak ayrı ayrı ve birleştirilmiş olarak incelendi. Hedef lezyonlardaki ilgi alanında (ROI) SUVmax değerinin en büyük olduğu kesit belirlendi. Sistemin arayüzündeki ekran görüntüsü daha sonraki işlemlerde başvurulmak üzere JPEG olarak kaydedildi. Bundan sonraki görüntü işleme basamakları bu PET kesit görüntüsü üzerinde ve MATLAB (MathWorks MA, USA) programı kullanılarak gerçekleştirildi.

Görüntü işleme kısmı, i) tümör ayrıştırma (segmentasyon), ii) ölçekleme ve iii) doku analizi basamaklarından oluşmaktadır (Şekil 2.2). Segmentasyon basamağında ilgili PET kesit görüntüsünde hedef lezyonu içine alacak şekilde bir dörtgensel alan çalışmamız için geliştirilen yazılımın ROI'si olarak- seçildi. Ardından sadece bu alan içerisindeki tümöral bölge, arkaalandan literatürde sıklıkla kullanılan OTSU yöntemiyle ayrıştırıldı (50).

İkinci basamakta, ayrıştırılmış tümöral bölge üzerinde doku analizinin verimli yapılabilmesi adına ölçekleme yapıldı. PET görüntüsündeki yoğunluk değerleri oldukça geniş bir aralıkta değişmekteydi (0-22000 değerleri gibi). Ölçekleme; en büyük yoğunluk değerlerinin (yani en parlak piksellerin) 64, en düşük yoğunluk değerlerinin (yani en koyu piksellerin) 1 olarak atandığı ve ara değerlerin de bu ikisi arasının 64 eşit parçaya bölünmesinin gerçekleştirildiği basamaktır. Örneğin; en düşük yoğunluk değeri 600, en yüksek yoğunluk değerinin 13399 olduğu durumda 600 1'e eşitlendi, 13399 ise 64'e eşitlendi. Aradaki fark $13399-600+1 = 12800$ 'dür. En yüksek ve en düşük arasında 12800 seviye bulunmaktadır. Bunu 64'e böldüğümüzde her bir aralık 200 seviyede bir artış gösterecektir. Yani 600-799 arasındaki piksel değerleri 1'e ve 800-999 arası ise 2'ye eşitlendi. 13200-13399 arası da 64 olarak ölçeklendi. Böylelikle, 600-13399 arası değişen yoğunluk değerlerine sahip bir tümör görüntüsü yerine 1 ile 64 arası değişen ölçeklenmiş bir görüntü elde edildi.

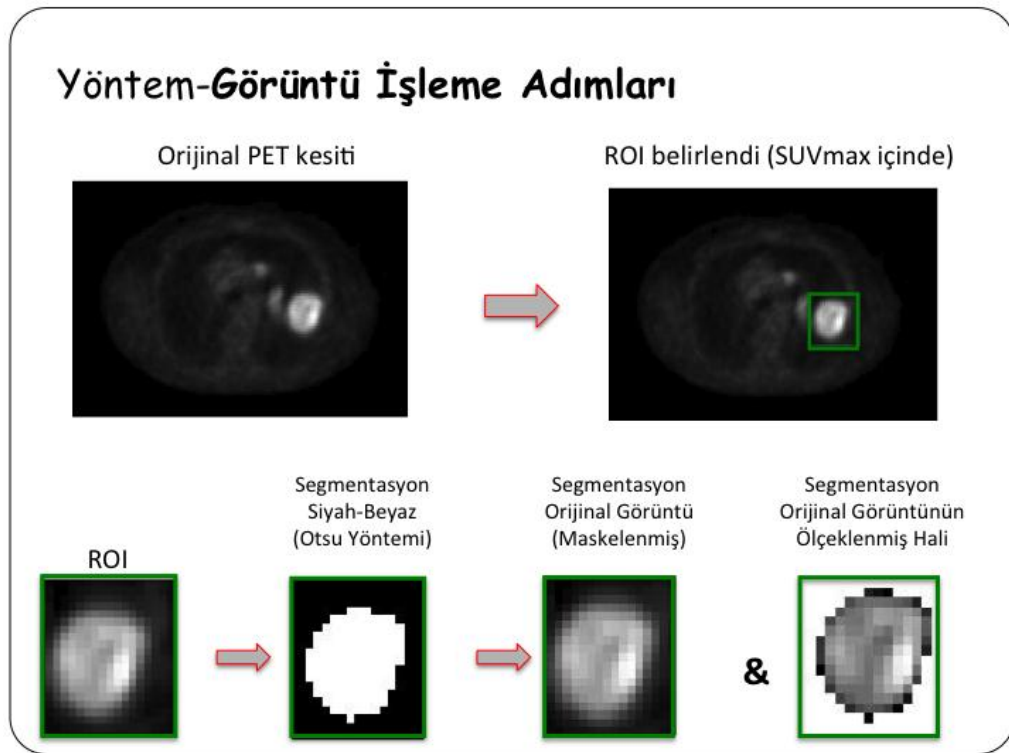
Son basamakta, ölçeklenmiş tümöral bölgeler üzerinde iki doku analizi yaklaşımı uygulanarak 11 adet öznelik çıkarıldı. Bu yaklaşımlar, *birinci dereceden istatistikler* (first order statistics, FOS) ve *gri seviye tekrar ediş matrisi* (gray level co-occurrence matrix, GLCM) yöntemleridir (49, 52).



Şekil 2.2. Sol akciğerde bulunan tümörün segmentasyonu ve doku analizi yöntemiyle özneliklerin belirlenmesi.

Tümöral lezyonun bulunduğu kesitlerdeki görüntüler PET/BT sisteminin kendi arayüz yazılımı kullanılarak ayrı ayrı ve birleştirilmiş olarak incelendi. Hedef lezyonlardaki ilgi alanında (ROI) SUVmax değerinin en büyük olduğu kesit belirlendi. Sistemin arayüzündeki ekran görüntüsü daha sonraki işlemlerde başvurulmak üzere JPEG olarak kaydedildi. Bundan sonraki görüntü işleme basamakları bu PET kesit görüntüsü üzerinde ve MATLAB (MathWorks MA, USA) programı kullanılarak gerçekleştirildi.

Görüntü işleme kısmı, i) tümör ayrıştırma (segmentasyon), ii) ölçekleme ve iii) doku analizi basamaklarından oluşmaktadır (Şekil 2.3). Segmentasyon basamağında ilgili PET kesit görüntüsünde hedef lezyonu içine alacak şekilde bir dörtgensel alan – çalışmamız için geliştirilen yazılımın ROI'si olarak- seçildi. Ardından sadece bu alan içerisindeki tümöral bölge, arkaalandan literatürde sıklıkla kullanılan OTSU yöntemiyle ayrıştırıldı.



Şekil 2.3. Sol akciğerde bulunan tümörün segmentasyonu ve doku analizi yöntemine hazırlanması.

İkinci basamakta, ayrıştırılmış tümöral bölge üzerinde doku analizinin verimli yapılabilmesi adına ölçekleme yapıldı. PET görüntüsündeki yoğunluk değerleri oldukça geniş bir aralıkta değişmekteydi (0-22000 değerleri gibi). Ölçekleme; en büyük yoğunluk değerlerinin (yani en parlak piksellerin) 64, en düşük yoğunluk değerlerinin (yani en koyu piksellerin) 1 olarak atandığı ve ara değerlerin de bu ikisi arasının 64 eşit parçaya bölünmesinin gerçekleştirildiği basamaktır. Örneğin; en düşük yoğunluk değeri 600, en yüksek yoğunluk değerinin 13399 olduğu durumda 600 1'e eşitlendi, 13399 ise 64'e eşitlendi. Aradaki fark $13399 - 600 + 1 = 12800$ 'dür. En yüksek ve en düşük arasında 12800 seviye bulunmaktadır. Bunu 64'e böldüğümüzde her bir aralık 200 seviyede bir artış gösterecektir. Yani 600-799 arasındaki piksel değerleri 1'e ve 800-999 arası ise 2'ye eşitlendi. 13200-13399 arası da 64 olarak ölçeklendi. Böylelikle, 600-13399 arası değişen yoğunluk değerlerine sahip bir tümör görüntüsü yerine 1 ile 64 arası değişen ölçeklenmiş bir görüntü elde edildi.

2.5. İstatistiksel değerlendirme

Çalışmanın istatistiksel analizinde SPSS 18.0 paket programı kullanıldı. Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma olarak ifade edildi. Tüm değişkenlere dağılım testleri uygulandıktan sonra normal dağılıma uyan sürekli değişkenler Student-t testi, normal dağılıma uymayan değişkenler Mann-Whitney U testi kullanılarak gruplar arası farklılıklar değerlendirildi. İki den fazla grup karşılaştırılmasında ANOVA testi ve gruplar arası farklılıkların anlamlılığını değerlendirmek üzere posthoc Tukey testi uygulandı ve evrelere göre farklılık gösteren parametreler boxplot grafiği ile gösterildi. Doku analizinden elde edilen parametreler ile PET/BT kantitatif parametreleri, klinik evre ve histopatolojik veriler arasındaki korelasyonu tespit etmek amacıyla Pearson ve Spearman korelasyon testleri uygulandı. Korelasyon katsayısı r ile ifade edildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak belirlendi.

BÖLÜM 3

BULGULAR

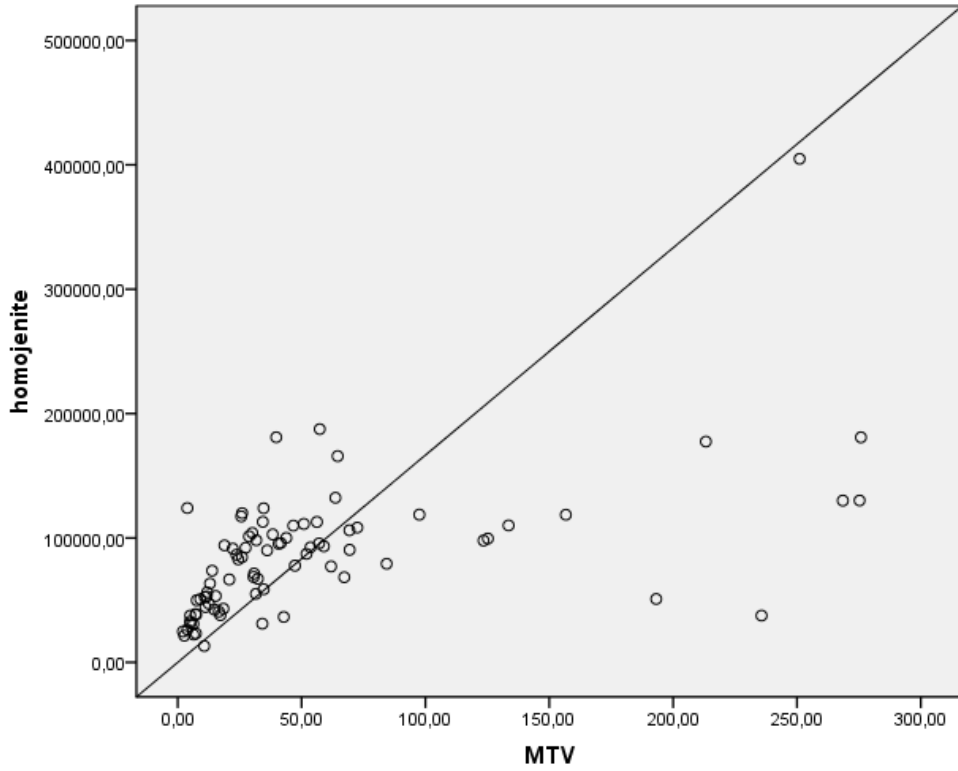
Çalışma grubunu yaş ortalaması 62.4 ± 8.7 ; Erkek/Kadın:13/54 olan 67 hasta oluşturmaktaydı. Hastaların % 42'si (28 kişi) Adenoca, geri kalanı Skuamöz ca tanısı almıştı. Hastalara ait demografik özellikler Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 3.1. Hastalara ait demografik özellikler ve PET/BT kantitatif verileri (n=67)

<i>Klinik özellikler</i>	
Yaş	62.4±8.7
Cinsiyet (F/M)	13/54
Tümör tipi	
Adeno karsinom	28
Skuamöz karsinom	39
TNM evreleme	
I	10
II	14
III	20
IV	23
<i>PET/BT kantitatif verileri</i>	
SUV _{max}	16.1±8.3
SUV _{mean}	8.9±4.5
MTV	47.9±39.2
TLG	463.7±435.4

SUV: Standart uptake value **MTV:** Metabolik tümör volümü **TLG:** Total lezyon glikoliz

Tüm hasta grubunda SUV_{max} ile doku analizi neticesinde elde edilen parametrelerden kontrast ($r=-0.4$; $p=0.02$), enerji ($r=-0.4$; $p=0.03$) ve mad ($r=0.4$; $p=0.02$) değerleri arasında orta derecede; MTV ve TLG değerleri ile kontrast ($r=-0.6$; $p<0.001$), homojenite ($r=0.7$; $p<0.001$; Şekil 4), enerji ($r=-0.5$; $p=0.002$), korelasyon ($r=0.6$; $p=0.001$) ve skewness ($r=-0.4$; $p=0.007$) değerleri arasında iyi derecede korelasyon izlendi (Şekil 3.1).



Şekil 3.1. MTV ve homojenite arasında gözlenen korelasyon grafiği ($r=0.7$, $p<0.001$).

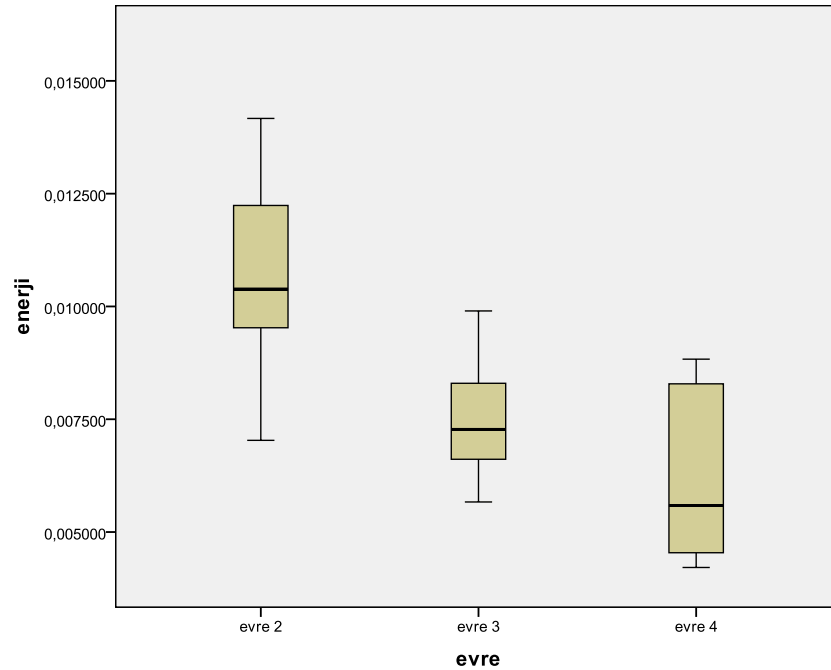
Tümör evrelerine göre gruplar arasında, çalışılan doku analizi parametrelerinden enerji ($p=0.04$) ve entropi ($p=0.008$) ile kontrast ve homojenite değerlerinde anlamlı farklılık gözlemlendi. Bu değerler Evre 1-2 ile Evre 3 ve 4'ü birbirinden ayırırken, Evre 3 ve 4'ü birbirinden ayıramadı (Tablo 3.2, Şekil 3.2). SUV_{max} , SUV_{mean} değerlerinde gruplar arası anlamlı farklılık gözlenmezken MTV ve TLG değerlerinde doku analizi parametrelerine benzer ayırım tespit edildi.

Tablo 3.2. tümör evrelerine göre, PET/CT sisteminden elde edilen metabolik parametrelerin ve hesaplanan tekstür özelliklerinin istatistiksel olarak karşılaştırılmasının sonuçlarını göstermektedir. Burada ilgilenilen özellik ya da parametrenin iki evreyi veya üç evreyi ayırma gücü araştırılmıştır. Bazı özellik ya da parametrelerin sadece iki evreyi ayırmada başarılı olduğu gözlenirken bazılarının üç evreyi de ayırabileceği tespit edilmiştir.

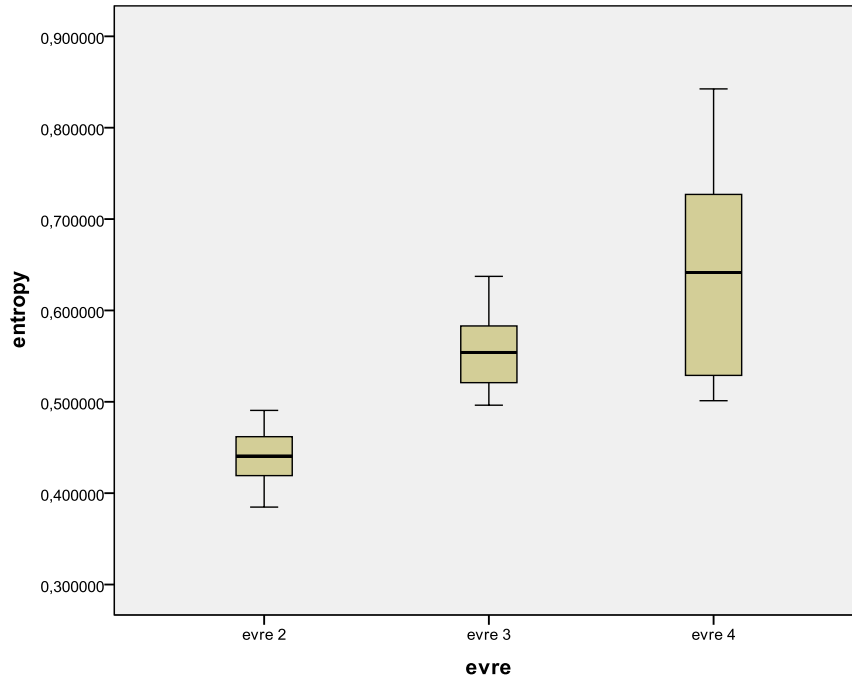
Tablo 3.2. TNM evre, tekstür özellikleri ve metabolik parametreler arasındaki ilişki

Tümör Evresi	I-II	III	IV
Tekstür özellikleri			
FOS			
Energy	5.26±4.69 ^{a,b}	6.34±5.11 ^a	7.81±5.43 ^b
Entropy	-3.74±3.93 ^{a,b}	-5.08±3.52 ^a	-7.39±6.79 ^b
Std	2.86±2.42 ^b	2.57±1.42	2.27±1.23 ^b
Mad	2.45±2.11 ^b	2.11±1.23	1.92±1.02 ^b
GLCM			
Kontrast	206.79±82.91 ^{a,b}	157.97±69.71 ^a	133.577±76.73 ^b
Enerji	0.16±0.04 ^a	0.19±0.03	0.18±0.03
Homojenite	0.025±0.014 ^{a,b}	0.012±0.006 ^a	0.014±0.007 ^b
Korelasyon	0.955±0.017 ^a	0.970±0.011	0.965±0.014
Metabolik parametreler			
SUVmaksimum	17.8±10.8	14.9±5.1	14.8±6.6
SUVortalama	9.6±5.4	9.4±3.5	7.5±4.1
MTV	50.6±47.3 ^{a,b}	44.5±33.1 ^a	47.9±41.5 ^b
TLG	490±439 ^{a,b}	399.8±343 ^a	499±435 ^b

^a TNM evre I-II ve III arasında istatistiksel anlamlı farklılık ($p<0.05$), ^b TNM evre I-II ve IV arasında istatistiksel anlamlı farklılık ($p<0.05$)



(a)



(b)

Şekil 3.2. Tümör evrelerine göre enerji (a) ve entropi (b) parametrelerine ait boxplot grafikleri.

Tablo 3.3'te tümör subtipleri (ADC ve SqCC) ile elde edilen özellik ve parametrelerin istatistiksel karşılaştırmaları görülmektedir. Ayırma gücü yüksek olan özellik ve parametreler tabloya dahil edilmiştir.

Tablo 3.3. Tümör alttiplerine göre doku özellikleri ve metabolik parametreler.

	ADC	SqCC	p
SUVmax	12.8±5.4	18.4±7.5	0.003
SUVmean	6.8±2.9	10.3±5.1	0.002
FOS			
Mean	4.74±3.66	7.67±4.55	0.01
Std	1.91±1.53	2.89±1.81	0.04
Energy	3.31±2.56	8.71±1.09	0.02
Entropy	-3.51±4.24	-6.89±5.75	0.02
Mad	1.63±1.31	2.45±1.56	0.04
GLCM			
Kontrast	186.08±82.21	144.93±58.79	0.03
Homojenite	0.021±0.01	0.014±0.01	0.02

ADC : Adeno carcinoma
SqCC: Squamous cell carcinoma

Tümör tipleri arasında ise SUV_{max} , SUV_{mean} , enerji ve mad değerlerinde anlamlı farklılık bulundu (Tablo 3.4). Ayrıca çalışma grubu içinde 40 hastadan oluşan bir subgrupta yapılan histopatolojik inceleme sonucunda; ki-67 ile TLG ($r=0.4$ $p=0.03$) arasında orta derecede korelasyon gözlemlendi. Görüntü işleme sonucu elde edilen doku analizi parametrelerinden kontrast ($r=0.6$, $p=0.006$) ve korelasyon ($r=0.7$, $p=0.003$) parametreleri ve ki-67 arasında da iyi derecede istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlemlendi.

Tablo 3.4. Texture özellikleri, metabolik parametreler ve TNM evrelerinin korelasyonu

	TNM	FOS	GLCM
TNM	1	-0.343(0.005)	0.428(<0.001)
SUV_{max}	-0.099(0.428)	-0.152(0.204)	0.017(0.893)
SUV_{mean}	-0.129(0.303)	-0.287(0.019)*	0.324(0.008)*
MTV	0.386(0.001)	-0.515(0.001)*	-0.611(<0.001)*
TLG	0.337(0.006)	-0.497(0.001)*	-0.477(<0.001)*

* $p<0.005$ veya $p<0.001$ istatistiksel anlamlılık düzeyi

BÖLÜM 4

TARTIŞMA – SONUÇ VE ÖNERİLER

4.1. Tartışma

Onkolojik klinik pratikte kanserli hastaların değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan 18F-FDG-PET/BT, tanı aşamasından başlayarak evreleme, tedavi yanıtı, nüksün saptanması, yeniden evreleme süreçlerinde, konvansiyonel görüntüleme tetkiklerinden farklı olarak tümörün anatomik özelliklerinin yanında, biyolojik davranışı ile ilgili in vivo olarak fikir veren, invaziv olmayan etkin bir yöntemdir (1). 18F-FDG'nin tümöral dokudaki tutulumu, canlı hücre sayısı, proliferasyon (çoğalma) aktivitesi, doku perfüzyonu, hipoksi ve enflamatuar hücrelerin varlığı gibi tümörün biyolojik özellikleri ile yakın ilişki içindedir (3). Aynı zamanda tümör hacmi, intrensek glikoz metabolizması, kemoterapi-radyoterapiye bağlı yanıtlar, ilaç kullanımına bağlı uyarılan glikoz metabolizması ile de yakın ilişkilidir (4). Ayrıca, bazı tümörlerin dediferansiasyonu durumunda (kendi özelliğini kaybedip daha immatur bir yapıya dönüşmesi) 18F-FDG tutulumunda kötü prognoz göstergesi olarak artış izlenir (4).

Maximum standardized uptake value (SUVmax), PET görüntülerinin analizinde en yaygın kullanılan, doz ve vücut ağırlığına göre normalize edilebilen semikantitatif bir parametredir ve kanserli hastaların prognozunun ve tedaviye cevabının belirlenmesinde değerli olduğu gösterilmiştir (4, 5). Fakat, 18F-FDG'nin tümör içi dağılımı, tümördeki nekroz, hücresel proliferasyon, damarlanma ve hipoksi nedeniyle homojen değildir (6). Bu nedenle tümör içi heterojenite, 18F-FDG'nin tutulumunun doğru bir şekilde değerlendirilmesini karmaşık hale getirmektedir. Bazı çalışmalarda tümör evresi ve prognozu ile SUVmax arasında pozitif korelasyon saptanmasına rağmen, tümör alt tiplerine göre yapılan çalışmalarda bu uyumun her zaman bulunmadığı gözlenmiştir (7,8). Son zamanlarda, tümör içi 18F-FDG'nin tutulumunun düzgünlük, pürüzlülük ve düzenliliğini tanımlamak için PET görüntüleri üzerinde görüntü işleme

yaklaşımlarından olan doku analizi yöntemleri (texture analysis) kullanılarak tümördeki dokusal özneliklerin (entropi, heterojenite vb.) tespitine yönelik çalışmalar yapılmaktadır (8-10). Elde edilen bu parametrelerin hem SUVmax hem de tümör evresi ile ilişkili olduğu, PET/BT görüntülerinin kantitatif olarak değerlendirilmesinde yardımcı ve tamamlayıcı rol oynadığı gösterilmiştir. Bu konuda yapılan araştırmalar çok sayıda olmayıp henüz rutin uygulamaya geçecek nitelikte olmasa da her geçen gün bu konudaki araştırmalarda artış gözlenmektedir (11, 12, 55). Moleküler düzeyde in vivo, fonksiyonel bilgi veren PET/BT görüntülerinden daha fazla bilgi edinilebileceği düşünülmektedir. Fakat, PET görüntülerinden elde edilen doku özelliklerinin yaygın olarak kullanılan kantitatif değerler (SUVmax vb.), tümör karakteristikleri ve biyolojik davranışı (evre, histopatolojik evre, proliferasyon indeksi vb.) ile ilişkisi henüz iyi tanımlanmamıştır.

Yüksek SUVmax değerlerinin KHDAK'li hastalarda yüksek tümör bölünme hızı ile korele olduğu gösterilmiştir (56, 57). Ayrıca, artmış SUV değerinin prognostik faktörlerden biri olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (58-60). Özellikle KHDAK'li olgularda yoğunlaşan evre, histolojik alt tip, tümör diferansiasyonu ve uygulanan tedavi şekillerine göre farklılık oluşturan değişik hasta gruplarında yapılan bazı çalışmalarda da primer tümörün SUV değerinin artışı ile sağ kalım süresinin azaldığı bildirilmiştir (61, 62). Bunun yanında SUVmax değerinin ileri evre kanserli hastalarda tümörde gelişen nekrozdan dolayı tam bir değerlendirme sağlayamadığı ileri sürülmüştür. Benzer özelliklerde hasta grupları ile yapılan çalışmalarda primer tümörün SUV değeri ile sağ kalım süresi arasında ilişki olmadığı ya da var olan ilişkinin, evrelemenin sağladığı bilgilere ek bir katkı yapmadığını bildiren sonuçlar ortaya çıkmıştır (63, 64). Bir meta-analizde bu çalışmaların bir kısmı toplanarak değerlendirilmiş ve mevcut verilere göre akciğer kanserinin prognozunu belirlemede SUV'un güçlü bir faktör olduğu ancak bu verilerin prospektif, çok değişkenli analizlerin uygulanabileceği ileri çalışmalarla desteklenmesi gerektiği belirtilmiştir (8).

Tümöral dokunun PET görüntülerinin analizinde, görüntü işleme ve örüntü tanıma yaklaşımları kullanılarak elde edilen doku özellikleri (entropi, enerji vb.) henüz rutin olarak kullanılmasa da, bu konuda gün geçtikçe artan deliller sözkonusu parametrelerin kanserin tanı, evreleme ve tedavisini tahmin etmede tamamlayıcı rolü olduğunu göstermektedir (9,12). Ayrıca, 18F-FDG'nin tümör içi dağılımının belirlenmesine

yönelik çalışmalar da mevcuttur (11, 14, 65). Son zamanlarda PET görüntülerinden elde edilen doku özelliklerinin diğer yaygın olarak kullanılan kantitatif değerler (SUV_{max}, MTV ve TLG gibi) ve histopatolojik tümör karakteristikleri ile ilişkisi akciğer kanseri de dahil klinik uygulamalar için yoğun bir şekilde araştırılmaktadır (66). PET görüntüleri üzerinde doku özellikleri ve morfolojik parametrelerle SUV değerleri arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada çok çeşitli kanser türleri olan 30 kişiden alınan PET görüntüleri üzerinde histogram istatistikleri, gri seviye tekrar ediş matrisi (GLCM), ilerleme uzunluğu (run length), Gaussian Markov rasgele alanı (GMRF) yöntemleriyle ve tümörün şekline dayanarak elde edilen 30 adet öznitelikle SUV_{max} arasındaki ilişki araştırılmıştır (11). Bu özniteliklerden bazılarının SUV ölçümleriyle yüksek oranda korelasyona sahip olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda, sadece SUV_{max} üzerinden korelasyona bakılmış, fakat tümör evresiyle bu özniteliklerin ilişkisi incelenmemiş ve histopatolojik parametreler ayrıntılı olarak analize dahil edilmemiştir. Moleküler düzeyde görüntüleme imkanı veren PET/BT görüntülerinin daha fazla bilgi taşıdığı düşünülmele birlikte tümörün biyolojik davranışı ile ilişkisi tam olarak ortaya konulmamıştır. Tixier ve ark. yaptıkları çalışmada, özefagus kanserli hastalarda tedaviye cevabı öngörmede, MTV'nin başarısız, doku analizi parametrelerinin başarılı olduğunu göstermişlerdir (14). Diğer yandan Hatt ve ark. MTV'nin tedaviye cevabı öngörmede yüksek prediktif değere sahip olduğunu söylemişlerdir (67).

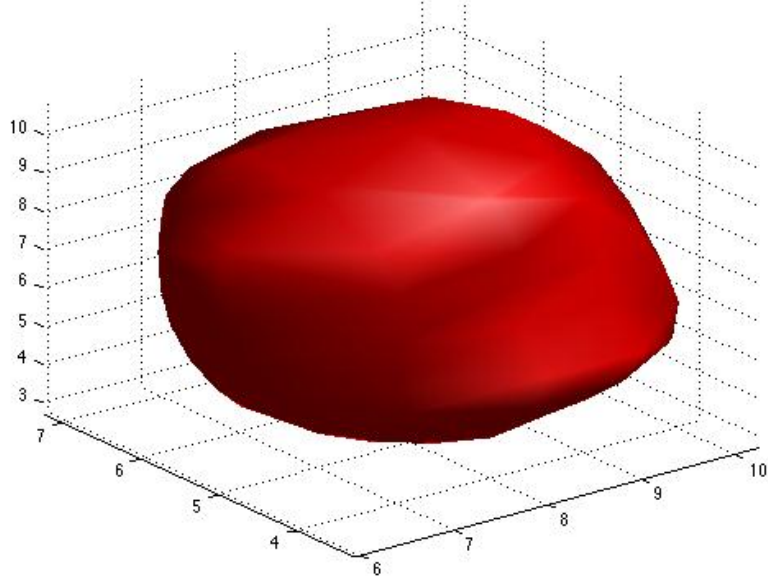
Bu çalışmada KHDAK'li hastaların PET/BT görüntüleri doku analizi yöntemiyle incelenmiş ve elde edilen parametreler, metabolik kantitatif değerler (SUV_{max}, SUV_{mean}, MTV, TLG) ve tümörün histopatolojik özellikleri (tümör tipi, evresi ve ki-67 proliferasyon indeksi) ile karşılaştırılmıştır. Doku analizi neticesinde elde edilen parametrelerden kontrast, enerji ve mad değerleri ile SUV_{max} arasında orta derecede; MTV ve TLG değerleri ile kontrast, homojenite, enerji, korelasyon ve skewness değerleri arasında iyi derecede korelasyon izlenmiştir. Tümör evrelerini SUV_{max}, SUV_{mean}, MTV ve TLG değerleri ayıramazken, enerji ve entropi değerlerinin evreyi belirlemeye yardımcı olabileceği gözlenmiştir (Tablo 2, Şekil 5). Ayrıca tümör tipleri (adenokarsinom ve epidermoid karsinom) arasında SUV_{max}, SUV_{mean}, enerji ve mad değerlerinde anlamlı farklılık bulunmuştur. Bulunan bu sonuçlar, literatürle uyumlu olup doku analizinden elde edilen parametrelerin, PET/BT görüntülerinin değerlendirilmesi esnasında SUV_{max}, MTV ve TLG gibi konvansiyonel parametrelerin

yanında, tanıya yardımcı olabilecek yeni kantitatif parametreler olma potansiyelini desteklemektedir.

Histolojik alt tip ve tümör diferansiyasyonu, bazı moleküler düzeydeki belirteçler belirli hasta gruplarında prognostik faktörler olarak kullanılmakla beraber tümörün biyolojik davranışları ile ilgili ek faktörlerin araştırılması sürdürülmektedir. ki-67 pek çok tümörde kullanılan proliferasyon belirleyicisidir (68). Mitotik sayının belirttiği prognoza göre daha üstün sonuçlar elde edilememekle birlikte pek çok tümörde yüksek yüzdeli ki-67 boyanmasının kötü prognozla ilişkili olduğu belirtilmektedir (69). Ancak bu belirteçler biyopsi, cerrahi gibi invaziv bir girişim gerektirmenin yanında tümör hakkında in vitro olarak bilgi verebilmektedir. Daha önce yapılan çalışmalarda SUVmax gibi kantitatif değerler ile Ki-67 proliferasyon indeksi arasında bir korelasyon olduğu gösterilmiş olmakla birlikte PET/BT görüntülerinden elde edilen doku analizi parametreleri ile ilgili bir değerlendirme henüz bulunmamaktadır (70 71). Çalışma grubumuzun bir diğer kısmında 40 hastadan oluşan subgrupta yaptığımız histopatolojik incelemede ki-67 proliferasyon indeksi ile TLG arasında orta derecede, doku analizi parametrelerinden kontrast ve korelasyon değerleri arasında iyi derecede korelasyon gözlenmiştir. Bu sonuçlara dayanarak doku analizinden elde edilen parametrelerin, tümörün biyolojik davranışını yansıtmaya potansiyelinin de olabileceği düşünülmüştür.

Bu çalışmanın kısıtlılıkları; az sayıda hasta kullanılması, doku analizinde incelenebilecek diğer yöntemlerin dışarıda bırakılmış olması, sadece iki boyutlu dilimler üzerinde analizler yapılmış olması olarak ifade edilebilir.

Tez çalışmamızın segmentasyon aşamasında bir hastanın tümör bulunan bütün kesitlerinin üzerinde gerçekleştirilen çalışma sonucunda tümörün üç boyutlu şekli ortaya konulabilmiştir (Şekil 4.1). Her bir kesitten çıkarılan sınırlar birleştirilerek bu görüntü elde edilmiştir. Bu görüntüden öz nitelik çıkarma çalışmaları da devam etmektedir. İlerleyen dönemde nihai hedefimiz üç boyutlu görüntüler üzerinden elde edilecek parametrelerin hastaların hem tanı hem tedavi aşamalarında klinik katkılarını ortaya koymaktır.



Şekil 4.1. Bir hastanın tümörünün 3 boyutlu olarak gösterimi.

Kanserli hastalarda tedaviye yanıt değerlendirmesinde “PET Response Criteria in Solid Tumors (PERCIST)” kriterlerinin tercih edilmesinden dolayı, PET görüntülerinin değerlendirilmesinde kullanılan TLG, MTV gibi parametrelerin hesaplanmasında, tümör segmentasyonunda ve hacimsel değişikliklerin kantitatif ölçümlere olan etkisinin azaltılması gibi durumlarda standardize edilmiş, kullanıcı dostu otomatik programlara ihtiyaç vardır. Rutin kullanımda henüz SUVmax gibi parametrelerin yerine kullanılacak alternatif kantitatif tekniklerin bulunmayışından dolayı, PET/BT raporlamalarında bu parametrelerin yaygın olarak kullanımına devam edilmektedir. Son zamanlarda, kanserli hastalarda tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde ve kişiye özel tedavi seçeneklerinin geliştirilmesi noktasında “Radiomics” kavramı gündeme gelmiştir (72) . Radiomics, BT, PET/BT, manyetik rezonans (MR) gibi modalitelerden elde edilmiş yüksek kalitedeki tıbbi görüntülerden dokunun biyolojik özelliklerini yansıtan, çok miktarda kantitatif görüntü özellikleri çıkarılması ve analizi anlamına gelmektedir. Çeşitli kaynaklardan elde edilen biyolojik ve tıbbi bilgiler içeren verilerin analizi yapılarak tanısal, prognostik ve prediktif bilgilerin sağlanması amaçlanmaktadır. Bu bağlamda kullanılan modalitelerden elde edilen verilerin yorumlanmasında, otomatik kantitatif değerlendirme yöntemleri geliştirilerek standardize edilme ihtiyacı doğmuştur.

4.2. Sonuç ve Öneriler

Gelişen teknolojiye paralel olarak, moleküler düzeyde, in vivo, fonksiyonel bilgi edinme imkanı veren PET/BT modalitesi, sadece morfolojik değil, fonksiyonel olarak da tümörün biyolojik davranışı hakkında noninvaziv değerlendirme fırsatı vermektedir. Yapılan tüm bu araştırmalar PET/BT görüntülerinin halen kullanılanlardan daha fazla bilgi taşıdığını ve klinik pratikte kişiye özel tedavi planlamalarının yapılması gibi imkanlar sunma potansiyelini desteklemektedir. Sunulan çalışmada da PET/BT görüntülerinden elde edilen doku analizi parametrelerinin tümörün evrelemesi ve histopatolojik özelliklerinin belirlenmesinde faydalı olduğu ortaya koyulmuştur. Çalışma sonuçları ulusal ve uluslar arası kongrelerde bildiri olarak sunulmuştur (73-75). Gelecekte diğer PET görüntüleme ajanları ile de yapılacak daha sistematik, otomatik yazılım programları aracılığıyla daha güvenilir ve tekrarlanabilir yöntemlerin geliştirilmesi, tümörün objektif, doğru ve noninvaziv bir şekilde değerlendirilmesine imkan sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Vach W, Høilund-Carlsen PF, Gerke O and et al. 2011. Generating evidence for clinical benefit of PET/CT in diagnosing cancer patients. **Journal of Nuclear Medicine**, **52**(2):77-85.
2. Chierichetti F, Pizzolato G. 2012. 18F-FDG-PET/CT. **Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging**, **56** (2):138-50.
3. Pugachev A, Ruan S, Carlin S and et al. 2005. Dependence of FDG uptake on tumor microenvironment. **International Journal of Radiation Oncology Biology Physics**, **62**:545-53.
4. Berghmans T, Dusart M, Paesmans M and et al. 2008. European Lung Cancer Working Party for the IASLC Lung Cancer Staging Project. Primary tumor standardized uptake value (SUVmax) measured on fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) is of prognostic value for survival in non-small cell lung cancer (NSCLC): a systematic review and meta-analysis (MA) by the European Lung Cancer Working Party for the IASLC Lung Cancer Staging Project. **Journal of Thoracic Oncology**, **3**(1):6-12.
5. Weber WA. 2005. Use of PET for monitoring cancer therapy and for predicting outcome. **Journal of Nuclear Medicine**, **46**(6):983-95.
6. Weber WA, Schwaiger M, Avril N. 2000. Quantitative assessment of tumor metabolism using FDG-PET imaging. **Nuclear Medicine Biology**, **27**:683-87.
7. Van Baardwijk A, Bosmans G, van Suylen RJ and et al. 2008. Correlation of intra-tumour heterogeneity on 18F-FDG PET with pathologic features in non-small cell lung cancer: a feasibility study. **Radiotherapy Oncology Journal**, **87**(1):55-8.
8. Van VFH, Cheebsumon P, Yaqub M and et al. 2011. Evaluation of a cumulative SUV-volume histogram method for parameterizing heterogeneous intratumoural FDG uptake in non-small cell lung cancer PET studies. **European Journal of Nuclear Medicine Molecular Imaging**, **38**:1636–1647.
9. Chicklore S, Goh V, Siddique M and et al. 2013. Quantifying tumour heterogeneity in 18F-FDG PET/CT imaging by texture analysis. **European Journal of Nuclear Medicine Molecular Imaging**, **40**(1):133-40.

10. Bagci U, Yao J, Miller-Jaster K and et al. 2013. Predicting Future Morphological Changes of Lesions from Radiotracer Uptake in 18F-FDG-PET Images. **PLOS One**, **8**(2):e57105.
11. Dong X, Xing L, Wu P and et al. 2013. Three-dimensional positron emission tomography image texture analysis of esophageal squamous cell carcinoma: Relationship between tumor 18F-fluorodeoxyglucose uptake heterogeneity, maximum standardized uptake value, and tumor stage. **Nuclear Medicine Communication**, **34**(1): 40-6.
12. Cook GJ, Yip C, Siddique M and et al. 2013. 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**, **54**(1):19-26.
13. World Health Organization. (Temmuz 2008) *Cancer*.
14. Spiro SG, Silvestri GA. 2005. One hundred years of lung cancer. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, **17**(1):123-34.
15. Solan MJ, Werner-Wasik M. 2003. Prognostic factors in non-small cell lung cancer. **Seminars in Surgical Oncology**, **21**:64-73.
16. Garber ME, Troyanskaya OG, Schluens K, et al. 2001. Diversity of gene expression in adenocarcinoma of the lung. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, **98**: 13784–13789.
17. Sotillo R, Schwartzman JM, Socci ND and et al. 2010. Mad2- induced chromosome instability leads to lung tumor relapse after oncogene withdrawal. **Nature**, **464**:436–40.
18. Duhaylonsod FG, Lowe VJ, Patz EF Jr et al. Lung tumor growth correlates with glucose metabolism measured by fluoride-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography. **Annals Thoracic Surgery**, 1995 Nov;60(5):1348-1352
19. Vesselle H, Schmidt RA, Pugsley JM et al. 2000. Lung cancer proliferation correlates with [F-18] fluorodeoxyglucose uptake by positron emission tomography. **Clinical Cancer Research**, **6** (10):3837-3844
20. Dhital K, Saunders CA, Seed PT et al. 2000. [(18)F]Fluorodeoxyglucose positron emission tomography and its prognostic value in lung cancer. **European Journal of Cardiothoracic Surgery**, **18**(4):425-428.

21. Ahuja V, Coleman RE, Herndon J, Patz EF Jr. 1998. The prognostic significance of fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging for patients with nonsmall cell lung carcinoma. **Cancer**, **83**:918–924.
22. Vansteenkiste JF, Stroobants SG, Dupont PJ and et al. 1999. Prognostic importance of the standardized uptake value on (18)F-fluoro-2-deoxy-glucose-positron emission tomography scan in non-small-cell lung cancer: An analysis of 125 cases. **Leuven Lung Cancer Group. Journal of Clinical Oncology**, **17**(10):3201-3206
23. Al-Hamdan MZ., 2004. Flow Resistance Characterization of Forested Flood Plains Using Spatial Analysis of Remotely Sensed Data and GIS. Ph.D. Dissertation. University of Alabama in Huntsville. Huntsville, AL.
24. Dewaele P, Van Gool P, Oosterlinck A. 1988. Texture Inspection with Self-Adaptive Convolution Filters, *In Proceedings of the 9th International Conference on Pattern Recognition*, pp. 56-60, Rome, Italy, Nov. 14-17.
25. Chetverikov D, 1988. Detecting Defects in Texture, *In Proceedings of the 9th International Conference on Pattern Recognition*, pp. 61-63, Rome, Italy, Nov. 14-17.
26. Connors RW, McMillin CW, Lin K and et al. 1983. Identifying and Locating Surface Defects in Wood: Part of an Automated Lumber Processing System, *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, PAMI-5, pp. 573-583.
27. Wang D, Srihari SN. 1989. Classification of Newspaper Image Blocks Using Texture Analysis, *Computer Vision, Graphics, and Image Processing*, 47, pp. 327-352.
28. Wahl FM, Wong KY, Casey RG. 1982. Block Segmentation and Text Extraction in Mixed Text/Image Documents. *Computer Graphics and Image Processing*, 20, pp. 375-390.
29. Bernasconi A, Antel SB, Collins DL et al. 2001. Texture analysis and morphological processing of magnetic resonance imaging assist detection of focal cortical dysplasia in extra-temporal partial epilepsy. **Annals Neurology**, **49**, pp. 770–775.
30. Bonilha L, Kobayashi E, Castellano G. et al. 2003. Texture analysis of hippocampal sclerosis. **Epilepsia**, **44**:1546–1550.

31. Chen DR, Chang RF, Kuo WJ and et al. 2002. Diagnosis of breast tumors with sonographic texture analysis using wavelet transform and neural networks. **Ultrasound in Medicine and Biology**, **28**:1301–1310.
32. Van Velden FH, Cheebsumon P, Yaqub M and et al. 2011. Evaluation of a cumulative SUV-volume histogram method for parameterizing heterogeneous intratumoural FDG uptake in non-small cell lung cancer PET studies. **European Journal of Nuclear Medicine Molecular Imaging**, **38**:1636–1647.
33. El Naqa I, Grigsby P, Apte A, et al. 2009. Exploring feature-based approaches in PET images for predicting cancer treatment outcomes. **Pattern Recognition**, **42**(6): 1162–1171.
34. Chicklore S, Goh V, Siddique M and et al. 2013. Quantifying tumour heterogeneity in 18F-FDG PET/CT imaging by texture analysis. **European Journal of Nuclear Medicine Molecular Imaging**, **40** (1):133-40.
35. Kanser bildirimlerinin değerlendirilmesi 1993-1994. T.C. Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Daire başkanlığı. Yayın no: 582, Ankara.
36. JA, Mason RJ, Bousey HA (Eds.). 2000. Textbook of respiratory medicine 3 th ed Philadelphia: W.B. Saunders Co; pp. 1395-1407.
37. Nesbitt JC. 2000. Superior vena cava syndrome: surgery and stents. In: Pass HI, Mitchell JB, Jhonson DH; eds. Lung cancer principle and practice. Philadelphia: Lippincott Williams &Wilkins. 1056–70.
38. Brambilla, E., Travis, W.D., Colby, T.V. and et al. 2001. The new World Health Organization classification of lung tumours. **European Respiratory Journal**, **1**:1059-68.
39. Powsner RA, Powsner ER. 2006. Essential Nuclear Medicine Physics. Second ed. Blackwell Publishing, Oxford, UK.
40. Wernick MN, Aarsvold JN. 2004. Emission Tomography: Fundamentals of PET and SPECT. Elsevier Academic Press, London, UK.
41. Groch MW, Erwin WD. 2000. SPECT in the year 2000: Basic Principles. **Journal of Nuclear Medicine Technology**; **28** (4):233-244.
42. Demir M. 2014. Nükleer Tıp Fiziği ve Klinik Uygulamaları, İstanbul.
43. Bor D. 2009. Nükleer Tıp Sayısal Görüntüleme Yöntemleri. Bilim Yayıncılık, Ankara,.

44. Karagöz İ, Eroğul O. 1998. Tıbbi Görüntüleme Sistemleri. Elma Yayıncılık, Ankara.
45. Ziessman HA, O'Malley JP, Thrall JH. 2006. Nuclear Medicine: The Requisites in Radiology. Third ed. Elsevier Mosby, Philadelphia.
46. Mettler FA, Guiberteau MJ. 2006. Essential of Nuclear Medicine Imaging. Fifth ed. Elsevier Saunders, Philadelphia.
47. Young, TL., Gerbrands, JJ., Vliet, L., 1995. Fundamentals of Image Processing. Delft University of Technology, The Netherlands, 113 pp.
48. Pitas, I., 1993. Digital Image Processing Algorithms and Applications, Wiley, New York.
49. Haralick RM, Shanmugam K, Dinstein IH. 1973. Textural features for image classification. **Systems, Man and Cybernetics, IEEE Transactions**, 3(6):610-621.
50. Nobuyuki Otsu. 1979. "A threshold selection method from gray-level histograms". **Systems, Man and Cybernetics, IEEE Transactions**, 9 (1): 62-6.
51. Leymarie F, Levine MD. 1993. Tracking deformable objects in the plane using an active contour model. **IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence**, 15(6), pp. 617-634.
52. Shokri Z. S., Ismail M. A. 1984. K-means-type algorithms: a generalized convergence theorem and characterization of local optimality. **IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence**, 6(1):81-87.
53. Namita Aggarwal, R. K. 2012. Agrawal "First and Second Order Statistics Features for Classification of Magnetic Resonance Brain Images" **Journal of Signal and Information Processing**, 3:146-53.
54. Larson SM, Erdi Y, Akhurst T and et al. 1999. Tumor Treatment Response Based on Visual and Quantitative Changes in Global Tumor Glycolysis Using PET-FDG Imaging. The Visual Response Score and the in Total Lesion Glycolysis. **Clin Positron Imaging**, 2(3):159-171.
55. Tixier F, Le Rest CC, Hatt M, and et al. 2011. Intratumor heterogeneity characterized by textural features on baseline 18F-FDG PET images predicts response to concomitant radiochemotherapy in esophageal cancer. **Journal of Nuclear Medicine**. 52:369-378.

56. Duhaylongsod FG, Lowe VJ, Patz EF Jr et al. 1995. Lung tumor growth correlates with glucose metabolism measured by fluoride-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography. **Annals Thoracic Surgery**, **60**(5):1348-1352
57. Vesselle H, Schmidt RA, Pugsley JM et al. 2000. Lung cancer proliferation correlates with [F-18] fluorodeoxyglucose uptake by positron emission tomography. **Clinical Cancer Research**, **6**(10):3837-3844
58. Sasaki R, Komaki R, Macapinlac H et al. 2005. 18Ffluorodeoxyglucose uptake by positron emission tomography predicts outcome of non-small-cell lung cancer. **Journal of Clinical Oncology**, **23**(6):1136-1143
59. Vansteenkiste JF, Stroobants SG, Dupont PJ and et al. 1999. Prognostic importance of the standardized uptake value on (18)F-fluoro-2-deoxy-glucose-positron emission tomography scan in non-small-cell lung cancer: An analysis of 125 cases. Leuven Lung Cancer Group. **Journal of Clinical Oncology**, **17**(10):3201-3206
60. Dhital K, Saunders CA, Seed PT and et al. 2000. [(18)F]Fluorodeoxyglucose positron emission tomography and its prognostic value in lung cancer. **European Journal of Cardiothoracic Surgery**, **18**(4):425-428.
61. Ahuja V, Coleman RE, Herndon J, Patz EF Jr. 1998. The prognostic significance of fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging for patients with nonsmall cell lung carcinoma. **Cancer**, **83**:918–924.
62. Vansteenkiste JF, Stroobants SG, Dupont PJ and et al. 1999. Prognostic importance of the standardized uptake value on (18)F-fluoro-2-deoxy-glucose-positron emission tomography scan in non-small-cell lung cancer: An analysis of 125 cases. Leuven Lung Cancer Group. **Journal of Clinical Oncology**, **17**(10):3201-6.
63. Sugawara Y, Quint LE, Iannettoni MD and et al. 1999. Does the FDG uptake of primary non-small cell lung cancer predict prognosis? A work in progress. **Clinical Positron Imaging**. **2**:111–118.
64. Vesselle H, Freeman JD, Wiens L and et al. 2007. Vallie' res ASE, Wood DE. Fluorodeoxyglucose uptake of primary non-small cell lung cancer at positron emission tomography: New contrary data on prognostic role. **Clinical Cancer Research**, **13**(11):3255 - 3263.

65. Bing B, Bading J, Conti PS. 2013. Tumor quantification in clinical positron emission tomography. **Theranostic**, **3**(10):787-801.
66. Orhac F, Soussan M, Maisonneuve JA and et al. 2014. Tumor Texture Analysis in 18F-FDG PET: Relationships Between Texture Parameters, Histogram Indices, Standardized Uptake Values, Metabolic Volumes, and Total Lesion Glycolysis. **Journal Nuclear Medicine**, **55**(3):414-22.
67. Hatt M, Visvikis D, Pradier O, Cheze-le Rest C. 2011. Baseline ¹⁸F-FDG PET image-derived parameters for therapy response prediction in oesophageal cancer. **European Journal of Nuclear Medicine Molecular Imaging**, **38**(9):1595-606.
68. Scholzen T, Gerdes J. 2000. The Ki-67 protein: from the known and the unknown. **Journal of Cell Physiology**, **182** (3):311-22
69. Jakobsen JN, Sørensen JB. 2013. Clinical impact of ki-67 labeling index in non-small cell lung cancer. **Lung Cancer**, **79**(1):1-7.
70. Pugsley JM¹, Schmidt RA, Vesselle H. 2002. The Ki-67 index and survival in non-small cell lung cancer: a review and relevance to positron emission tomography. **Cancer Journal**, **8**(3):222-33.
71. Nakamura H, Hirata T, Kitamura H, Nishikawa J. 2009. Correlation of the standardized uptake value in FDG-PET with the expression level of cell-cycle-related molecular biomarkers in resected non-small cell lung cancers. **Annals Thoracic Cardiovascular Surgery**, **15**(5):304-10.
72. Kumar V, Gu Y, Basu S and et al. 2012. Radiomics: the process and the challenges. **Magnetic Resonance Imaging**, **30**(9):1234-48.
73. Karacavus S, Yılmaz B, Tasdemir A, and et al. 2014. Assessment of relationship between texture analysis parameters obtained from 18-F FDG-PET/CT images and tumor metabolism and histopathological findings in non-small cell lung cancer. EANM, Gothenburg/Sweden.
74. Karaçavuş S, Yılmaz B, Taşdemir A and et al. 2014. Pozitron emisyon tomografisi görüntülerinden doku analizi yöntemiyle elde edilen parametrelerin tümör metabolizması ve evresiyle ilişkisi. 26. *Ulusal Nükleer Tıp Kongresi 16-20 Nisan*. Antalya.

75. Karacavus S, Kayaaltı Ö, Yılmaz B and et al. 2014. PET/BT Görüntülerinden Doku Analizi Yöntemiyle Elde Edilen Parametrelerin Küçük Hücreli Dışı Akciger Kanseri Evrelemesinde Kullanılması. Tıptekno Kapadokya

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı, Soyadı: Seyhan KARAÇAVUŞ
 Uyuğu: Türkiye (TC)
 Doğum Tarihi ve Yeri: 14 Nisan 1973, Kayseri
 Medeni Durumu: Evli
 Tel: +90 354 217 10 72
 Fax: +90 354 217 10 72
 email: seyhankaracavus@hotmail.com
 Yazışma Adresi: Bozok Üniversitesi, Tıp Fakültesi Nükleer Tıp AD, 66200 YOZGAT

EĞİTİM

Derece	Kurum	Mezuniyet Tarihi
Tıpta Uzmanlık/Doktora	EÜ Tıp Fak. Nükleer Tıp AD	2010
Lisans	EÜ Tıp Fakültesi	1997
Lise	İncesu Lisesi, Kayseri	1990

İŞ DENEYİMLERİ

Yıl	Kurum	Görev
2011- Halen	Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp AD	Yrd. Doç. Dr.
2006–2010	Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp AD	Arş. Gör. Dr.
1997-2005	S.B. Yıldırım Beyazıt Sağlık Ocağı	Pratisyen Dr.

YABANCI DİL

İngilizce, Almanca

YAYINLAR

A. Uluslararası Hakemli Dergilerde Yayımlanan Makaleler :

A1. Kula M, Karacavus S, Deniz K, Demir H. Reperfusion injury to skeletal muscle on bone scan, Clin Nucl Med 2009; 34: 909-910.

A2. Kula M, Karacavus S, Baskol M, Deniz K, Abdulrezzak U, Tutus A. Hepatobiliary function assessed by 99mTc-mebrofenin cholescintigraphy in the evaluation of fibrosis

in chronic hepatitis: Histopathological correlation. Nucl Med Commun 2010; 31(4): 280-285.

A3. Celik A, Kalay N, Korkmaz H, Dogdu O, Sahin O, Elcik D, **Karacavus S**, Dogan A, Inanc T, Ozdogru I, Oguzhan A, Topsakal R. Short-Term Left Ventricular Remodeling After Revascularization in Subacute Total and Subtotal Occlusion With the Infarct-Related Left Anterior Descending Artery. *Cardiol Res* 2011; 2(5):229-235.

A4. Okur A, Ozkırış M, Kapusuz Z, **Karacavus S**, Saydam L. Characteristics of articular fossa and condyle in patients with temporomandibular joint complaint. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2012;16(15):2131-5.

A5. **Karacavus S**, Kula M, Karaca ZC, Unluhızarcı K, Tutus A, Bayram F, Coban G. Octreotide uptake in parathyroid adenoma. *MIRT*. 2012; 21(2): 77-9 .

A6. Kara M, Aydın T, Türktekin N, **Karacavus S**. Efficacy of the local endometrial injury in patients who had previous failed IVF-ICSI outcome. *Iran J Reprod Med* 2012; 10: 567-570.

A7. Ozkırış M, **Karaçavuş S**, Kapusuz Z, Balbaloğlu O, Saydam L. Does bone mineral density have an effect on hearing loss in postmenopausal patients? *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2013; 122(10):648-52.

A8. Korkmaz M, Karaaslan F, Erdogan Y, Bolat E, **Karacavus S**, Kizilkaya H, Gunaydin I. Efficacy of treatment with glucosamine sulfate in patients with knee effusion due to osteoarthritis. *Pak J Med Sci*. 2013; 29(3):847-50.

A9. Kalender E, Elboga U, Celen YZ, Demir HD, Sahin E, Karaçavuş S, Basibuyuk M, Yılmaz M. Stimulated Tg level measurements may be avoided in differentiated thyroid carcinoma patients who have undetectable basal Tg levels. *Internal Medicine Inside*. 2013;doi.org /10.7243 /2052-6954-1-5.

A10. Okur A, Ozkırış M, Serin HI, Gencer ZK, **Karaçavuş S**, Karaca L, Kantarcı M, Saydam L. Is there a relationship between symptoms of patients and tomographic characteristics of styloid process? *Surg Radiol Anat*. 2013Oct 26.

A11. Gencer ZK, Özkırış M, Okur A, **Karaçavus S**, Saydam L. The possible associations of septal deviation on mastoid pneumatization and chronic otitis. *Otol Neurotol*. 2013; 34(6):1052-7.

A12. Kapusuz Gencer Z, Ozkırış M, Okur A, **Karaçavuş S**, Saydam L. [The effect of nasal septal deviation on maxillary sinus volumes and development of maxillary sinusitis.](#) *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 20113; 270(12):3069-73.

- A13.** Okur A, Küçük Ö, Karacavus S, Yıldırım A, Erkoç MF, Erdogan Y, Serin HI. A novel index in healthy infants and children - subarachnoid space: ventricle ratio. *Folia Morphol (Warsz)*. 2013; 72(2), 142-146.
- A14.** Ozkırış M, **Karaçavus S**, Kapusuz Z, Saydam L. The impact of unilateral concha bullosa on mucociliary activity: An assessment by rhinoscintigraphy. *Am J Rhinol Allergy* 2013;27(1):54-7.
- A15.** Ozkırış M, Kapusuz Z, **Karaçavus S**, Saydam L. The effects of lycopene on cisplatin-induced ototoxicity. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2013; 6:29.
- A16.** Ozkırış M, **Karaçavus S**, Kapusuz Z, Saydam L. Comparison of two different adenoidectomy techniques with special emphasize on postoperative nasal mucociliary clearance rates: Coblation technique vs. cold curettage. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2013;77(3):389-93.
- A17.** **Karacavus S**, Celik A, Tutus A, Kula M, Oguzhan A, Kalay N. Can left ventricular parameters examined by gated myocardial perfusion scintigraphy and strain echocardiography be prognostic factors for major adverse cardiac events?. *Hell J Nucl Med*. 2014; 17(1):10-1.
- A18.** Sarıkaya S, Safak S, Akyol L, Börekci E, Yılmaz YK, Altunkas F, Kayihan K, **Karacavus S**, Erbay AR. Mean platelet volume is associated with myocardial perfusion defect in diabetic patients : cardiovascular topic. *Cardiovascular Journal Of Africa*. 2014;25(3), 110-113.
- A19.** **Karacavus S**, Intepe YS. The role of Tc-99m DTPA aerosol scintigraphy in the differential diagnosis of COPD and asthma. *Clin Respir J*. 2015 ;9:189-195.
- A20.** Kıyak Çağlayan Emel, Kara Mustafa, **Karaçavus Seyhan**, Erdogan Yalçın, ÜstünYaprak Engin. Vitamin and iron utilization rates and the related affecting factors in pregnant living in Central Anatolia. *Turkish Journal of Obstetrics and Gynecology* 2014;11(2): 94-97., Doi: 10.4274/tjod.27880.
- A21.** Kalender E, Elboga U, Celen YZ, Demir HD, Sahin E, **Karaçavuş S**. Empiric 131I Treatment of high thyroglobulin levels in differentiated thyroid carcinoma after remnant ablation. *Acta Medica Mediterranea*. 2014; 30 (2):503-7.
- A22.** Colgecen E, Özyurt K, Intepe YS, Gencer ZK, Ozkırış M, Ede G, **Karacavus S**. Skin prick test results in patients with atopic symptoms in Yozgat district. *J Clin Exp Invest*. 2014; 5(1):64-68.

A23. Karacavus S, Ede H, Sarıkaya S, Delibas N, Kaya E, Erbay AR. The important of incidental thyroid gland uptake during Tc-99m MIBI myocardial perfusion scintigraphy. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2014 [In print].

A24. Karacavus S, Celik A, Tutus A, Kula M, Ozdogru I, Oguzhan A, Kalay N. A comparison between quantitative gated myocardial perfusion scintigraphy and strain echocardiography as indicators of ventricular functions in patients with anterior myocardial infarction. WJNM. 2014;13(3):184-9.

A25. Karacavus S, Tutus A, Topsakal R, Kula M, Celik A, Abdülrezzak U, Durukan P. Evaluation of the prognostic and diagnostic use of gated myocardial perfusion SPECT in patients with acute chest pain: Comparison with SYNTAX score. Nucl Med Comm 2015 (In print)

A26. Karacavus S, Yılmaz YK, Ekim H. Clinical significance of lymphoscintigraphic findings in the evaluation of lower extremity lymphedema. MIRT-58077. 2015;24:80-84.

A27. Caglayan EK, Ustun YE, Sari N, **Karacavus S**, Seekin L, Kara M. Evaluation of Bone Density Measurement in Type 2 Diabetic Postmenopausal Women with Hypertension and Hyperlipidmia. Menopausal Med. 2015;21:1-5.

A28. Okur A, Serin HI, Zengin K, Erkoc MF, Tanık S, Yıldırım U, **Karacavus S**, Akyol L. Relationship between kidney volume and body indexes in the Turkish population determined using ultrasonography. Int Braz J Urol 2014; 40(6): 816-22.

A29. Ede H, **Karaçavuş S**, Göçmen AY, Yaylak B, Akkaya S, Açıkgöz B, Çilek N, Kılıç M, Erbay AR. Serum copeptin level can be helpful biomarker in evaluation of myocardial perfusion scintigraphy results. Cardiol J. 2015 Jun 23. doi: 10.5603/CJ.a2015.0036

B. Ulusal Hakemli Dergilerde Yayımlanan Makaleler :

B1. Karaçavuş S, Bayram F, Tutuş A, Kula M, Karaca ZC, Ünlühızcı K. Tiroid Kanseri Rediferansiasyonunda Rozigitazonun Yeri Var mı?. Bozok Tıp Dergisi 2011; 1(2):7-12.

- B2.** Yazar H, Balcı M, **Karacavuş S**, Yayla M. Hemodiyaliz Hastalarında Etiyolojik Farklılıklar ve Sigara İçiciliği Dikkat Alınarak, Kan Fosfor düzeyi değerlendirmesi. Bozok Tıp Dergisi 2011; 1(2): 29-35.
- B3.** Elboğa U, **Karacavuş S**, Kalender E. Meme Kanserinde Pozitron Emisyon Tomografisi/ Bilgisayarlı Tomografi (PET/BT) Kullanımı. Bozok Tıp Dergisi. 2013;3 (1): 43-8.
- B4.** **Karacavuş S**, Yıldırım U, Okur A, Tekin G, Intepe YS. Incidental detection of Thymoma during Tc-99m MIBI Myocardial Perfusion Scintigraphy. Bozok Tıp Dergisi 2012 2(3): 67-70.
- B5.** Uçar M, Ümit S, **Karaçavuş S**, Alpaslan Y, Ömer N, Börekçi E, Balbaloglu O, Lütfi A. Romatoid Artritte Hastalık Aktivite Skorları ile Kemik Mineral Yoğunluğu Arasındaki İlişki. Bozok Tıp Dergisi 2014;4(3), 1-6.
- B6.** Kara M, Çağlayan EK, **Karaçavuş S**, Erdoğan Y. Yozgat ilinde yaşayan gebelerin sosyoekonomik ve demografik faktörler açısından değerlendirilmesi. Cumhuriyet Tıp Dergisi 2012; 34(2): 158-63.
- B7.** **Karaçavuş S**, Çağlayan K, Şahin S, Sipahi M, Bal A, Arslan E, Seçkin S , Süher M. Yozgat Bölgesinde Diferansiye Tiroid Kanseri Nedeniyle Takip Edilen Hastaların Klinik Ve Demografik Özellikleri. Bozok Tıp Dergisi 2014;4(2):26-30.
- B8.** Gül AI, **Karaçavuş S**, Okur A, Ozkırıs M, Ucar M, Sarp U, Borekci E. Tanısal testlerin hastalarda oluşturduğu anksiyetenin ölçümlemesi. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2014 (In print).
- B9.** **Karaçavuş S**, Kula M, Tutuş A. Lenfödemin Değerlendirilmesinde Radyonüklid Lenfosintigrafisi. Bozok Tıp Dergisi 2014;4(2):45-52.
- B10.** Ede H, **Karaçavuş S**, Erbay AR. Miyokard Perfüzyon Sintigrafisinin Uygulanması ve Kardiyolojide Kullanımı. Bozok Tıp Dergisi 2015;5 (1): 59-65.
- B11.** **Karacavuş S**, Uçar M, Gecer MF, Sarp U, Nas Ö. Romatoid artritli hastalarda kemik sintigrafisi bulguları, DAS28 klinik skoru ve biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması. Harran Tıp Dergisi 2015

C. Yazılan Ulusal-Uluslararası Kitaplardaki Bölümler

C1. Nükleer Tıp Teknisyen El Kitabı

- Radyasyonun Biyolojik Etkileri
- Kemik Sintigrafisi: Ne için ve nasıl yapıyoruz?
- Akciğer Perfüzyon/ Ventilasyon Sintigrafisi: Ne için ve nasıl yapıyoruz?
- Ürogenital Sistem Sintigrafisi: Ne için ve nasıl yapıyoruz?

C2. Küçük Deney Hayvanlarında Moleküler Görüntüleme

- Nükleer Tıpta Görüntüleme Sistemleri ve Veri Elde Etme

D. 30 adet ulusal, 15 adet uluslararası toplantılarda sunulmuş bildirisi mevcuttur.

F. Ödüller

-Suphi Artunkal Ödülü 2014 - Türkiye Nükleer Tıp Derneği

- * Pozitron emisyon tomografisi görüntülerinden doku analizi yöntemiyle elde edilen parametrelerin tümör metabolizması ve evresiyle ilişkisi

-Proje Teşvik Ödülü 2014 - Bozok Üniversitesi Rektörlüğü

-TÜBİTAK Yayın Teşvik Ödülü

Görev Aldığı Projeler:

TÜBİTAK 3501-Ulusal Genç Araştırmacı Kariyer Geliştirme Programı

(Yürütücü)- Pozitron emisyon tomografisi görüntülerinden doku analizi yöntemiyle elde edilen parametrelerin tümör metabolizması ve evresinin incelenmesi (2013-Halen devam ediyor)

TÜBİTAK-2237 (Koordinatör) -Temel ve Tıbbi Bilimlerde Araştırma Projesi Hazırlama ve Yürütme Eğitimi 27-29 Eylül 2014.

Bozok Üniversitesi-BAP (Yürütücü)- Romatoid artritli hastalarda osteoprotegerin düzeyi, myokard perfüzyon sintigrafisi ve kemik mineral yoğunluğu kullanarak kardiyovasküler risk tayini.

Bozok Üniversitesi-BAP (Araştırmacı)- Helicobakter Pylori pozitif olan hasta grubunda B12 vitamin eksikliği ve otoimmün tiroid hastalıklarının görülme sıklığı.

Bozok Üniversitesi-BAP (Araştırmacı)- Aktif veya pasif sigara içenler ile sigara içmeyi bırakmış kişilerde Technetium-99m-DTPA radyo aerosol sintigrafisi ile alveolar klerensin değerlendirilmesi.

Bozok Üniversitesi-BAP (Araştırmacı)- Gama Radyasyonu Zırhlamasında Alternatif Bir Madde Olarak Vermikülitin İncelenmesi.