



T.C. İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANA BİLİM DALI

**GLİAL TÜMÖRLERİN DERCELENDİRİLMESİNDE RADYOMİKS VE MAKİNE
ÖĞRENMESİ ALGORİTMALARININ TANISAL PERFORMANSI**

UZMANLIK TEZİ
DR. BİLGİN NABİ COŞKUN

TEZ DANIŞMANI:
DOÇ. DR. MEHMET BARBUROĞLU

İSTANBUL 2023

ÖNSÖZ

Bu çalışma boyunca danışmanım olması yanı sıra fikirleri, bilgisi ve deneyimiyle bana her konuda yol gösteren değerli hocam Doç. Dr. Mehmet BARBUROĞLU'na teşekkür ederim.

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

Tez çalışmam boyunca desteklerinden dolayı Beyin ve Sinir Cerrahi Ana Bilim Dalı'nda başta Prof. Dr. Altay SENCER ve Patoloji Ana Bilim Dalı'nda başta Doç. Dr. Gökçen ÜNVERENGİL olmak üzere tüm hocalarımıza ve asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

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

Hayatımın her anında sevgisini ve desteğini hissettiğim aileme minnettarım.

Dr. Bilgin Nabi COŞKUN

İstanbul 2023

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	2
İÇİNDEKİLER.....	3
ŞEKİL LİSTESİ.....	5
TABLO LİSTESİ	7
KISALTMALAR	8
ÖZET	1
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. DSÖ 2021 MSS Tümör Sınıflaması.....	3
2.1.1. Yetişkin Tip Diffüz Gliomlar.....	4
2.1.2. Pediatrik Tip Diffüz Düşük Derece Gliomlar.....	10
2.1.3. Pediatrik Tip Diffüz Yüksek Derece Gliomlar.....	12
2.2. Radyomiks ve Makine Öğrenmesi	14
2.2.1. Radyomiks.....	14
2.2.2. Makine Öğrenmesi	29
3. MATERYAL VE METOD.....	34
3.1. Çalışma Grubu.....	34
3.2. MR Görüntüleme Protokolü	35
3.3. Tekstür(doku) Analizi Protokolü	36
3.4. Özellik Seçme ve Sınıflandırma	41
3.5. İstatistiksel Analiz.....	41
4. BULGULAR.....	42
4.1. Tanımlayıcı Bulgular	42

4.2. Tekstür analizi bulguları	47
4.3. Makine Öğrenmesi Modelleri ile Sınıflandırma ve Model Performans Değerlendirme	64
5. TARTIŞMA.....	70
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	75
7. KAYNAKLAR.....	76
8. EKLER	81
ETİK KURUL KARARI.....	81
9. ÖZGEÇMİŞ	82

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Yetişkin Tip Diffüz Gliomların Sınıflandırılması ¹	5
Şekil 2. Glioblastom IDH-wild tip ¹	6
Şekil 3. Astrositom IDH mutant MSS DSÖ derece 2 ¹	8
Şekil 4. Astrositom IDH mutant MSS DSÖ derece 3 ¹	8
Şekil 5. T2A-FLAIR Mismatch İşareti ³¹	9
Şekil 6. Yapay Zeka, Makine Öğrenmesi ve Derin Öğrenme Arasındaki İlişki ⁵⁴	15
Şekil 7. Radyomiks iş akışı ⁵⁵	16
Şekil 8. Radyomiks doku özelliklerinin hesaplanması ⁶⁴	27
Şekil 9. Makine öğrenmesi iş akışının şematik anlatımı ⁶⁸	29
Şekil 10. SVM algoritmasının şematik anlatımı	30
Şekil 11. Logistic Regression, kNN ve Naive Bayes algoritmalarının şematik anlatımı.....	31
Şekil 12. (a)Decision Tree(x, z ve w özellikleri temsil etmekte) ve (b)Random Forest algoritmalarının şematik anlatımı ⁵³	32
Şekil 13. Hasta seçim protokolü.....	35
Şekil 14. 3D Slicer uygulamasında T1AK+, T2A ve ADC görüntülerde tümöral lezyonun kontrastlanan cidarı, solid ve nekrotik komponentiyle birlikte manuel segmentasyonu	37
Şekil 15. 3D Slicer uygulamasında T1AK+, T2A ve ADC görüntülerde kontrastlanmayan düzgün konturlu tümöral lezyonun bütün hacmiyle manuel segmentasyonu	37
Şekil 16. Hastaların cinsiyetine göre dağılımı	44
Şekil 17. Derece 2/3 tümörü bulunan hastaların cinsiyetine göre dağılımı	44
Şekil 18. Derece 4 tümörü bulunan hastaların cinsiyetine göre dağılımı.....	45
Şekil 19. Tümörlerin lokalizasyonuna göre dağılımı	45
Şekil 20. Derece 2/3 tümörlerin lokalizasyonuna göre dağılımı	46
Şekil 21. Derece 4 tümörlerin lokalizasyonuna göre dağılımı	46
Şekil 22. Tümörlerin alt tiplerine göre dağılımı.....	47
Şekil 23. ADC görüntülerden elde edilen radyomiks özelliklerinden AGYS ile seçilen özelliklerle yapılan sınıflandırmada MÖ algoritmalarının ROC eğrileri	65
Şekil 24. T2A görüntülerden elde edilen radyomiks özelliklerinden AGYS ile seçilen özelliklerle yapılan sınıflandırmada MÖ algoritmalarının ROC eğrileri	65

Şekil 25. T1AK+ görüntülerden elde edilen radyomiks özelliklerinden AGYS ile seçilen özelliklerle yapılan sınıflandırmada MÖ algoritmalarının ROC eğrileri	66
Şekil 26. Kombine gruptan AGYS ile seçilen radyomiks özelliklerle yapılan sınıflandırmada makine öğrenmesi algoritmalarının ROC eğrileri	66
Şekil 27. Kombine gruptan <i>SelectKBest</i> ile seçilen radyomiks özelliklerle yapılan sınıflandırmada makine öğrenmesi algoritmalarının ROC eğrileri	67



TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Şekil tabanlı özellikler	18
Tablo 2. Histogram özellikleri	19
Tablo 3. GLCM özellikleri.....	21
Tablo 4. GLDM özellikleri.....	22
Tablo 5. GLRLM özellikleri	24
Tablo 6. GLSZM özellikleri.....	25
Tablo 7. NGTDM özellikleri.....	27
Tablo 8. 3D Slicer Uygulamasından Çıkarılan 'Pyradiomics' tabanlı özellikler.....	38
Tablo 9. Hastaların demografik ve klinik özellikleri	42
Tablo 10. ADC görüntülerden elde edilen radyomiks özelliklerinden AGYS ile seçilen özellikler ve tanımlayıcı istatistikleri	48
Tablo 11. T1AK+ görüntülerden elde edilen radyomiks özelliklerinden AGYS ile seçilen özellikler ve tanımlayıcı istatistikleri	48
Tablo 12. T2A görüntülerden elde edilen radyomiks özelliklerinden AGYS ile seçilen özellikler ve tanımlayıcı istatistikleri	50
Tablo 13. Kombine gruptan AGYS ile seçilen radyomiks özellikler ve tanımlayıcı istatistikleri	51
Tablo 14. Kombine gruptan <i>SelectKBest</i> ile seçilen radyomiks özellikler ve tanımlayıcı istatistikleri.....	57
Tablo 15. ADC görüntülerden elde edilen radyomiks özelliklerinden AGYS ile seçilen özelliklerle yapılan sınıflandırmada MÖ algoritmalarının performansı	67
Tablo 16. T2A görüntülerden elde edilen radyomiks özelliklerinden AGYS ile seçilen özelliklerle yapılan sınıflandırmada MÖ algoritmalarının performansı	68
Tablo 17. T1AK+ görüntülerden elde edilen radyomiks özelliklerinden AGYS ile seçilen özelliklerle yapılan sınıflandırmada MÖ algoritmalarının performansı	68
Tablo 18. Kombine gruptan AGYS ile seçilen radyomiks özelliklerle yapılan sınıflandırmada MÖ algoritmalarının performansı	69
Tablo 19. Kombine gruptan <i>SelectKBest</i> ile seçilen radyomiks özelliklerle yapılan sınıflandırmada MÖ algoritmalarının performansı	69

KISALTMALAR

AGYS: Ardışık Geri Yönde Seçim

ADC: Apparent Diffusion Coefficient (Görünür Difüzyon Katsayısı)

AUC: Area Under The Curve (Eğri Altındaki Alan)

BT: Bilgisayarlı Tomografi

DICOM: Digital Imaging and Communications in Medicine

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

FO: First Order

GLCM: Gray Level Co-occurrence Matrix

GLDM: Gray Level Dependence Matrix

GLRLM: Gray Level Run Length Matrix

GLSZM: Gray Level Size Zone Matrix

ICC: Intraclass Correlation Coefficient

IDH: İzositrat Dehidrogenaz

kNN: k-Nearest Neighborhood

MÖ: Makine Öğrenmesi

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

MRS: MR Spektroskopi

MSS: Merkezi Sinir Sistemi

NGTDM: Neighborhood Gray Tone Difference Matrix

ORT: Ortalama

PACS: Picture Archiving Communicating Systems

ROC: Receiver Operating Characteristic (Çalışma Karakteristik Eğrisi)

ROI: Region of Interest

SS: Standart Sapma

SVM: Support Vector Machine

SWI: Susceptibility Weighted Imaging

T1A: T1 ağırlıklı

T2A: T2 ağırlıklı

T1AK+: Post kontrast T1 ağırlıklı



ÖZET

GLİAL TÜMÖRLERİN DERECELENDİRİLMESİNDE RADYOMİKS VE MAKİNE ÖĞRENMESİ ALGORİTMALARININ TANISAL PERFORMANSI

GİRİŞ VE AMAÇ: Gliomlar MSS'nin en sık primer tümörleridir. Gliomların alt gruplarını karakterize etmek prognoz tahmini ve tedavi stratejisini belirleme açısından oldukça önemlidir. Histopatolojik değerlendirme gliomaların derecelendirilmesi için standart yöntem olmasına rağmen çeşitli sınırlamalar içermektedir. Bu nedenle invazif olmayan derecelendirme geliştirmek esastır. Çalışmamızda DSÖ 2021 5.versiyona göre sınıflanmış yetişkin tip glial tümörlerin preoperatif MR görüntülerinden elde edilen radyomiks özellikleriyle oluşturulan makine öğrenmesi algoritmalarının derecelendirmeyi öngörmedeki başarısını saptamak amaçlanmaktadır.

MATERYAL VE METOD: İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Ana Bilim Dalı'nda opere edilen hastalara ait preoperatif MR görüntülemeleri retrospektif olarak değerlendirildi. Tekstür analizi iki radyolog tarafından '3D Slicer' yazılımı üzerinden yapıldı. ADC, T2A ve T1AK+ görüntülerden elde edilen özelliklerden ve oluşturulan kombine gruptan ayrı ayrı özellikler seçildi. Makine öğrenmesi algoritmaları kullanılarak modeller oluşturuldu.

BULGULAR: Çalışmaya yetişkin tip diffüz glial tümör tanısı almış preoperatif MRG'si bulunan 102 hasta dahil edilerek ADC, T2A ve T1AK+ görüntülerin her birine ait 107 özellik çıkarıldı. ICC ile tekrarlanabilir özellikler belirlenerek her bir sekanstan çıkarılan özelliklerden ve oluşturulan kombine gruptan AGYS ile seçim yapıldı. Ayrıca kombine gruptan SelectKBest ile ayrı bir sınıflandırma için özellikler seçildi. Makine öğrenmesi algoritmalarıyla sınıflandırma yapıldı. En yüksek doğruluk , AUC değerleri ADC görüntülerden çıkarılan özelliklerle yapılan sınıflandırmada LGBM Classifier(doğruluk: 0.9, AUC: 0.88), T1AK+ görüntülerden çıkarılan özelliklerle yapılan sınıflandırmada Gradient Boosting(doğruluk: 0.9, AUC: 0.86) ve Ada Boost(doğruluk: 0.88, AUC: 0.88) ile elde edildi.

SONUÇ: Çalışmamızda ADC ve T1AK+ görüntülerden çıkarılan radyomiks özelliklerle oluşturulan makine öğrenmesi algoritmalarının derece 2-3 ve derece 4 tümör ayırımında en iyi sonuçları verdiği gösterilmiştir.

Anahtar sözcükler: Glial tümör, radyomiks, tekstür analizi, makine öğrenmesi



SUMMARY

DIAGNOSTIC PERFORMANCE OF RADIOMICS AND MACHINE LEARNING ALGORITHMS FOR GRADING GLIAL TUMORS

AIM: Gliomas are the most common primary tumors of the CNS. Characterizing subgroups of gliomas is very important for predicting prognosis and determining treatment strategy. Although histopathological evaluation is the standard method for grading gliomas, it has several limitations. Therefore, it is essential to develop non-invasive grading. In our study, it is aimed to determine the success of machine learning algorithms created with radiomics features obtained from preoperative MR images of adult type glial tumors classified according to WHO 2021 5th edition in predicting grading.

MATERIALS AND METHODS: Preoperative MRI scans of patients who were operated in Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine, Department of Neurosurgery were evaluated retrospectively. Texture analysis was performed by two radiologists using the '3D Slicer' software. Separate features were selected from the features obtained from ADC, T2W and T1WC+ images and from the combined group created. Models were created using machine learning algorithms.

RESULTS: The study included 102 patients diagnosed with adult-type diffuse glial tumor and had preoperative MRI and 107 features were extracted from each of the ADC, T2W and T1WC+ images. Reproducible features were determined by ICC and the features extracted from each sequence and the combined group were selected by sequential backward selection method. Also, features were selected from the combined group for a separate classification with SelectKBest. Classification done with machine learning algorithms. The highest accuracy , AUC values are LGBM Classifier(accuracy: 0.9, AUC: 0.88) in classification with features extracted from ADC images, Gradient Boosting(accuracy: 0.9, AUC: 0.86) and Ada Boost(accuracy: 0.88, AUC: 0.88) in classification with features extracted from T1WC+ images.

CONCLUSION: In our study, it has been shown that machine learning algorithms created with radiomic features extracted from ADC and T1WC+ images give the best results in differentiating grade 2-3 and grade 4 tumors.

Key Words: Glial tumor, radiomics, texture analysis, machine learning



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Gliomlar MSS'nin en sık primer tümörleridir². Gliomları alt gruplarına karakterize etmek prognozu tahmin etmek ve tedavi stratejisini belirlemek açısından oldukça önemlidir. Operasyon-stereotaktik biyopsi sonrası histopatolojik değerlendirme gliomların derecelendirilmesi için standart yöntemdir. Ancak invazif ve zaman alıcı olması, örnekleme hataları ve yorumsal farklılıklar gibi çeşitli sınırlamalar içermektedir³. Bu nedenle invazif olmayan preoperatif derecelendirme geliştirmek esastır. Son yıllarda gliom derecelendirmesi için multiparametrik yaklaşımlara dayalı çalışmalar yapılmıştır. Gliom derecelendirmesi için serebral kan hacmi (CBV) ve serebral kan akışı (CBF) gibi hemodinamik parametreleri dinamik kontrastlı MRG ile elde edilen parametrelerle birleştiren çalışmalar mevcuttur⁴. Ayrıca daha iyi derecelendirme için CBV değerlerinin ADC, SWI ve MRS ile birlikte değerlendirildiği çalışmalar yapılmıştır. Ancak, farklı MRG tekniklerinin birleştirilmesiyle bile ara dereceler arasındaki ayırma zorlukları yaşanmaktadır⁵⁻⁷. Bu MRG tekniklerinin dışında, dereceler arasında ayırma yapmaya yardımcı olan diğer geleneksel MRG özellikleri de mevcuttur. Nekroz, derece IV gliomların tipik bir özelliğidir; peritümöral ödem yüksek derece gliomlarda düşük derece gliomlardan daha fazla görülmektedir⁵. Bununla birlikte düşük derece gliomlarda kontrastlanma artışının görüldüğü, yüksek derece gliomlarda ise görülmediği durumlar olabileceğinden bu özellikler tek başına gliom derecesinin çok iyi belirteci değildir⁸. Makine öğrenmesi algoritmalarının son zamanlarda gliomları farklı derecelerde sınıflandırmak için yararlı olduğu gösterilmiştir^{9,10}.

DSÖ 2021 sınıflaması 2016'ya göre bir takım değişiklikleri beraberinde getirmiştir. Bu sınıflamada tümör tanısında moleküler özelliklerin rolü artarak devam etmekte olup sınıflamanın iyi anlaşılması diğer klinik branşlarla etkili iletişim ve ideal hasta değerlendirilmesi için oldukça önemlidir¹¹. Moleküler özellikler 2021 Dünya Sağlık Örgütü sınıflamasında tümör teşhisine yardımcı olmanın yanında, sağkalımı önemli ölçüde etkilemekte ve terapötik müdahalelere duyarlılığı öngörmede faydalı olabilmektedir¹². Bunun yanı sıra DSÖ 2016 MSS tümör sınıflandırmasına hem morfoloji hem de moleküler alt tip dahil edilmesine rağmen çalışmaların çok azı moleküler sınıflandırma ile gliom derecelendirmesini birleştirmiştir^{13,14}. Çalışmamızda 2017-2023 tarihleri arasında hastanemiz beyin ve sinir cerrahi kliniğinde opere edilen , patoloji birimince DSÖ 2021 sınıflamasına

göre tanımlanmış veya DSÖ 2016 sınıflamasıyla tanımlanmakla birlikte mevcut mutasyon bilgisiyle güncel entegre tanıları verilebilen glial tümörlerin derecelendirilmesinde ayırt ettirici radyomiks özelliklerinin belirlenmesi ve makine öğrenmesi algoritmalarıyla glial tümörlerin pre-op derecelendirilmesinin öngörülebilmesi amaçlanmaktadır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. DSÖ 2021 MSS Tümör Sınıflaması

DSÖ MSS tümör sınıflamasının 2016'da yayınlanan güncellemesinde ilk kez moleküler özellikler kullanılarak bazı tümör tipleri tanımlanmıştır¹⁵. 2021'de yayımlanan 5.versiyonda ise tanıda moleküler özelliklerin rolü artarak devam etse de histolojik analiz ve immünohistokimya gibi geleneksel yöntemlerin yerini almamıştır. Oldukça geniş tümör tipi moleküler özellikler ile tanımlanmakta ve bu özellikler derecelendirmeyi etkileyebilmektedir. Nihai tümör tipi ve derecesi konvansiyonel histopatolojik özellikler ile moleküler belirteçlerin birlikte değerlendirilmesiyle saptanabilmektedir. Yeni sınıflamayla Romen rakamlarının yerini Arap rakamları almakta bu değişiklikle MSS tümörlerinin isimlendirilmesinin diğer tümörlerle kısmen uyumlu hale getirilmesi ve tümörün derecelendirilmesinde okuma ve aktarılma esnasında oluşabilecek hata riskinin azaltılması amaçlanmaktadır. 'WHO grade' veya 'grade' ifadesi yerine 'CNS WHO grade' şeklinde isimlendirme yapılmakta, DSÖ 2016 sınıflamasında kullanılan 'Anaplastik' terimi güncel sınıflamada kullanılmamaktadır¹¹. Eğer bir tümör test için yetersiz doku veya test başarısızlığı gibi teknik nedenlerle tam olarak karakterize edilemiyorsa, NOS(Not otherwise spesified) olarak adlandırılmaktadır.

DSÖ 2021 sınıflamasının 12 bölümü, metastatik hastalık da dahil olmak üzere MSS neoplazmalarının tüm spektrumunu kapsamakta, her biri bölüm, bazıları tümör aileleri içine gruplanmış birden çok tümör tipini içermektedir. Gliomlar, glionöronal tümörler ve nöronal tümörler ile ilgili bölüm primer intraaksiyel MSS tümörlerinin çoğunu oluşturmakta ve 6 farklı tümör ailesine ayrılmaktadır. Klinik olarak çocuklar (<15 yaş), adolesan-genç erişkinler (15-39 yaş) ve erişkinler (40 yaş ve üzeri) şeklinde iki grup yerine üç ayrı grup tümör epidemiyolojisini daha iyi yansıtmaktadır¹¹.

Histolojik parametrelerle birlikte son yıllarda moleküler genetik tanıya bu kadar önem verilmesinin nedeni, bu yaklaşımın prognoz ile korelasyonu açısından patologlar arasında değişkenlik gösterebilen morfolojiye dayalı daha subjektif tanıya kıyasla üstünlüğüdür¹⁶. Sınıflama ve prognozun moleküler özelliklere artan bağımlılığı, biyobelirteçlerin değerlendirmesinin önemini arttırmaktadır. IDH1/2 ve ATRX'i içeren mutasyonlar gibi birçok biyobelirteç, immünohistokimya (IHC) ile değerlendirilebilirken 1p/19q kodelesyonu dahil

olmak üzere diğerleri floresan in situ hibridizasyon (FISH) gibi moleküler yaklaşımlar gerektirmektedir¹.

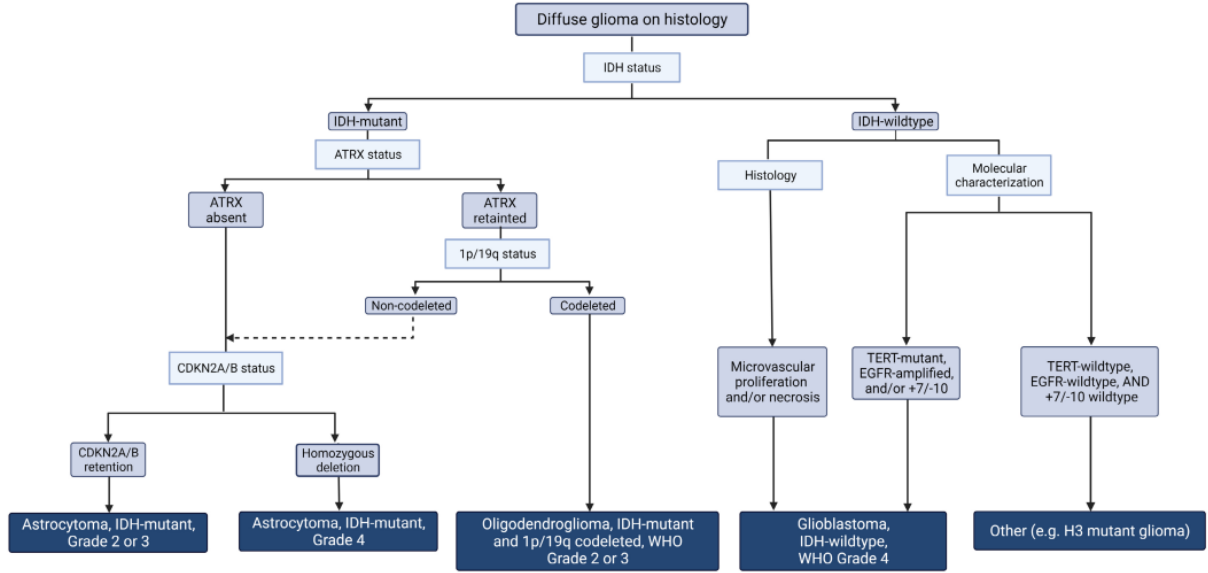
2.1.1. Yetişkin Tip Diffüz Gliomlar

Yetişkin tipi diffüz gliomlar spesifik alt tipe ve histolojik dereceye bağlı olarak prognozu oldukça değişken merkezi sinir sistemi tümörlerini temsil etmektedir¹⁷. 2021 güncellemesi kapsamında büyük ölçüde izositrat dehidrojenaz (IDH1/2) mutasyon durumuna ve 1p/19q kodelasyon durumuna göre sınıflandırılmaktadır.

Sırasıyla sitoplazma ve mitokondride bulunan IDH1 ve IDH2 (İzositrat dehidrojenaz) enzimleri NADP'yi kofaktör olarak kullanarak izositratı alfa ketoglutarata çevirmekte ve aynı zamanda hücre için majör bir NADPH sağlayıcısı olup glutatyonun yenilenmesine ve antioksidan etki oluşturmaya katkı sağlamaktadır. IDH mutasyonları sonucu oluşan enzimler NADPH'ye bağımlı biçimde D-2-hidroksiglutarat oluşturmaktadır. D-2-hidroksiglutarat alfa ketoglutarat ile yarışmalı inhibisyona girerek alfa ketoglutaratı kofaktör olarak kullanan dioksijenazları inhibe etmektedir. Bu durum özellikle genlerin promotör bölgelerinde bulunan CpG adalarında spesifik bir metilasyon profiline sebep olmakta böylece tümör baskılayıcı genlerin promotör bölgelerinde hipermetilasyon sonucu susturulduğu ve gliomagenезin meydana geldiği düşünülmektedir¹.

IDH mutasyonları içinde en sık gözlenen mutasyon IDH1 R132H mutasyonudur ve gliom ilişkili tüm IDH mutasyonlarının yaklaşık %90'ını oluşturmaktadır. İmmünohistokimyasal olarak IDH mutasyon durumunun oldukça hassas bir şekilde taranabilmesini sağlamaktadır¹⁸. Ancak 55 yaş altı olgularda immünohistokimyasal olarak IDH1 R132H mutasyonu gösterilemediği durumlarda IDH1'in diğer mutasyonları ve IDH2 mutasyonları yönünden moleküler inceleme gerekmektedir¹⁹.

Güncel sınıflamada yetişkin tipi diffüz gliomlar 3 primer hastalık grubunu içermektedir: IDH-mutant, 1p/19q kodel oligodendrogliom; IDH-mutant astrositom ve IDH wild tip glioblastom. Bu revizyon aynı histopatolojik sınıflandırmayı taşıyanlar da dahil olmak üzere, IDH-mutant ve IDH-wild tip tümörler arasındaki survey farkı göz önüne alındığında bir gerekliliktir²⁰.

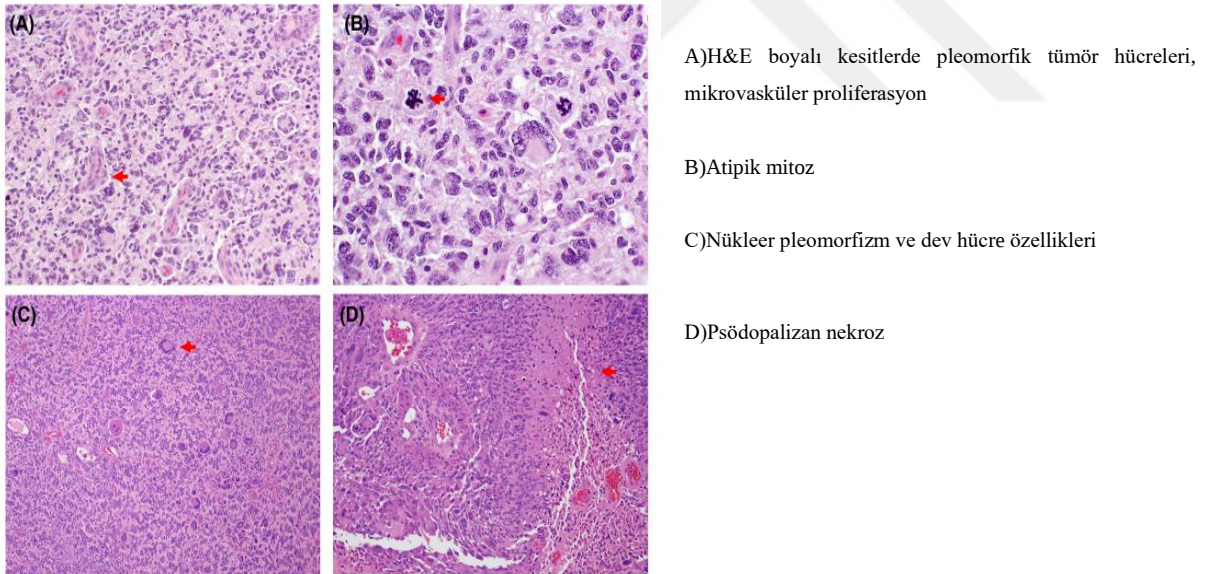


Şekil 1. Yetişkin Tip Diffüz Gliomların Sınıflandırılması¹

2.1.1.1. Glioblastom

Glioblastomlar tarihsel olarak mitotik aktivitenin yanı sıra vasküler proliferasyon ve/veya nekroz gösteren yaygın astrositik tümörler olarak tanımlanmakta, tümörler klinik olarak de novo ortaya çıkmalarına veya düşük dereceli glial tümörlerden progrese olmalarına göre primer ve sekonder glioblastom olarak alt gruplara kategorize edilmekteydi. DSÖ 2016 sınıflamasında glioblastomlar IDH gen mutasyonlarının varlığı veya yokluğuna (IDH veya IDH 2) göre ikiye ayrılırken IDH mutant ve IDH wild tip glioblastomlar tümör oluşumu, doğal seyri ve tedavi yanıtı açısından farklılıklar göstermekteydi. 2021 beşinci versiyonda, astrositom, IDH-wild tip, tanınan bir tümör ailesi olmayıp tek IDH-wild tip yetişkin tipi diffüz gliom glioblastomdur. Daha önce 2016 sınıflamasında IDH mutant olarak tanımlanan tümörler 2021 sınıflamasında IDH mutant, derece 4 astrositom olarak yeniden tanımlanmaktadır. Ek olarak glioblastom, IDH-wild tip tanımı TERT promotör mutasyonu, EGFR amplifikasyonu ve kromozom 7 kazanımı/kromozom 10 kaybı (+7/-10) değişikliklerinden herhangi birini barındıran IDH wild tip astrositik tümörlere uygulanmaktadır. Daha önce diffüz astrositom, IDH-wild tip, DSÖ derece II veya anaplastik astrositom, IDH-wild tip, DSÖ derece III olarak sınıflandırılan herhangi bir tümörün güncel

sınıflamada tanımlanabilmesi ek moleküler inceleme gerektirecektir. Örneğin: 2016 sınıflamasında IDH wild tip DSÖ derece III astrositomun MSS DSÖ derece 4 glioblastom tanısı için gerekli moleküler kriterleri karşılayıp karşılamayacağı yeniden patolojik inceleme ile saptanabilmektedir. Bu tümörlerin çoğu, moleküler özelliklere (pTERT mutasyonu, +7/-10 veya EGFR amplifikasyonu) dayalı glioblastom, IDH-wild tip kriterlerini karşılayacaktır(Çalışmamızdaki derece 4 hasta grubunda bahsedilen moleküler özelliklere dayalı glioblastom tanısı bulunmamaktadır). Bir kısmı "pediatrik tip diffüz düşük dereceli gliom" veya "pediatrik tip diffüz yüksek dereceli gliom" ailelerindeki alternatif bir tanıya yönlendirecek moleküler özelliklere sahip olacaktır. Diğer tümörler ise tanımlayıcı histolojik tanılarla ifade edilecek ve moleküler değerlendirmeye göre "başka türlü tanımlanmamış(NOS)" veya "başka yerde sınıflandırılmamış" olarak nitelendirilecektir. DSÖ'nün önceki sınıflandırmalarında olduğu gibi güncel sınıflamada gliosarkom bağımsız bir tümör tipinden ziyade IDH-wild tip varyantı olarak kabul edilmektedir.



Şekil 2. Glioblastom IDH-wild tip¹

Alkilleyici ajanların etkinliğini azaltan guanin üzerindeki O6 konumundan alkil gruplarının uzaklaştırılmasından sorumlu bir enzimi kodlayan MGMT geni promotör metilasyonunun glioblastom prognozunda ve terapötik yanıtta önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir²¹. MGMT promotör metilasyonu, glioblastomda alkilleyici ve metilleyici

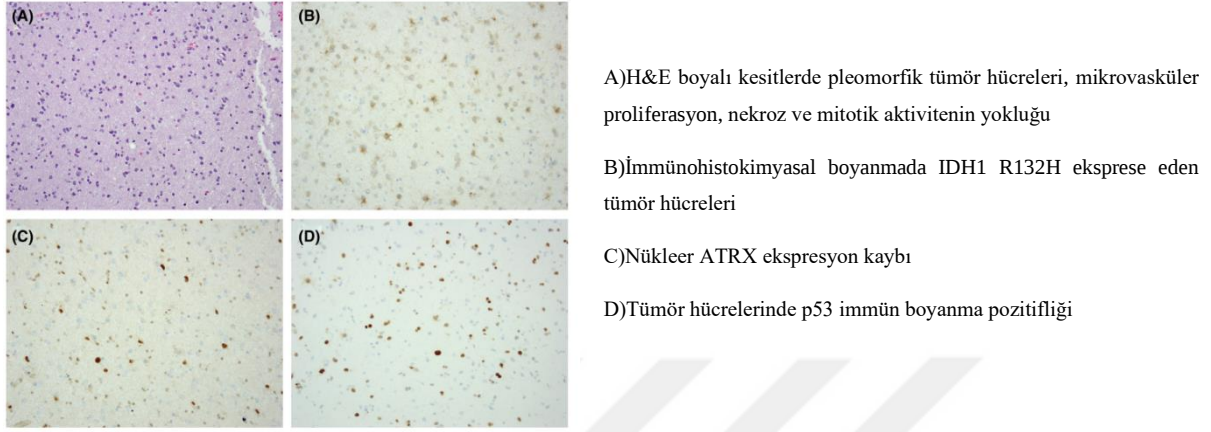
kemoterapi ajanlarının etkinliği ve bunlara yanıt için tek prediktif biyobelirteçtir²². Ek moleküler değışiklikler, glioblastomda prognozla ilişkilendirilmiştir. CDKN2A/B kaybı azalan sağkalım ile ilişkilidir; ancak bazı çalışmalar bunun yalnızca MGMT metilasyonu olmayan tümörlerde geçerli olduğunu göstermiştir²³.

Gadolinyumlu MR incelemede tipik olarak serebral hemisferde nekroz, kanama ve kontrastlanma gösteren büyük heterojen bir kitle olarak izlenmektedir. Nekrotik komponent düşük dereceli astrositomlardan ayrımda yardımcı görüntüleme özelliklerden biridir ve sıklıkla peritümöral ödem eşlik etmektedir^{24,25}.

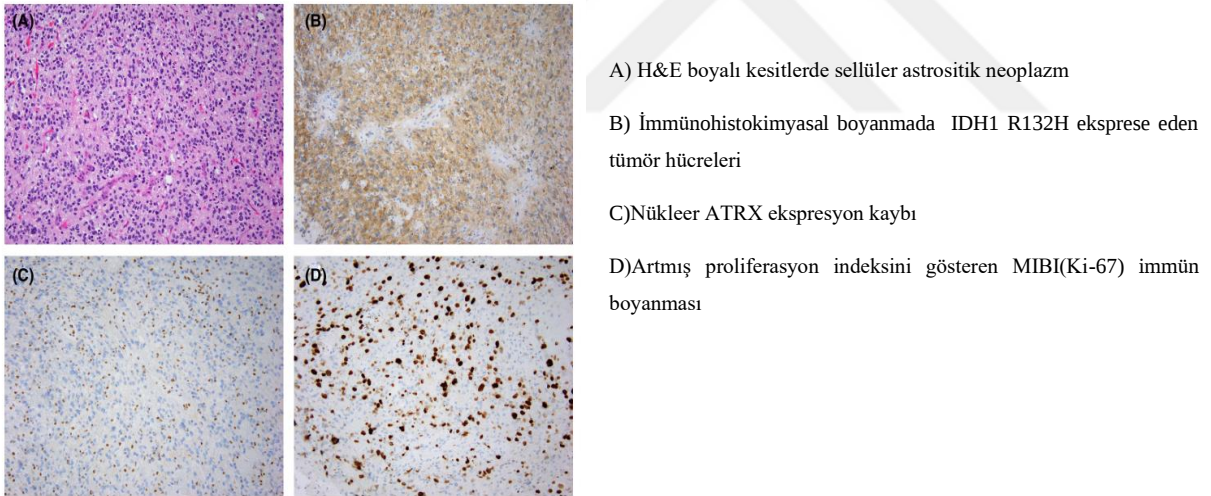
2.1.1.2. IDH Mutant Astrositom

2021 beşinci versiyonda, astrositom, IDH-mutant, 1p/19q kodelesyonu olmayan, olası dereceleri 2-4 olan, IDH1 veya IDH2 mutasyonunu barındıran yetişkin tipi diffüz bir gliom olarak tanımlanmaktadır. Astrositomların histolojik görünümü, yavaş büyüme gösteren iyi differansiye tümörlerden(derece 2) anaplastik ve hipersellüler (derece 3-4) özellikler gösteren tümörlere kadar geniş bir spektrumda değışebilmektedir. Sitolojik atipi varlığı gösteren tümörler derece 2, artmış mitotik aktivite ve anaplazi varlığı derece 3, mikrovasküler proliferasyon ve nekroz izlenen tümörler derece 4 olarak tanımlanmaktadır²⁶. IDH-mutant astrositomların çoğu, aynı zamanda ATRX ve TP53 gen mutasyonlarını da barındırmaktadır. ATRX ve IDH1/2'deki mutasyonlar sıklıkla birlikte meydana gelse de, ATRX ekspresyonu IDH-wild tip gliom varyantlarında da kaybolabilmektedir. Bu nedenle, nükleer ATRX immün boyanma olmaması, IDH1/2 mutasyon değeriendirme ihtiyacını ortadan kaldırmaz. Bununla birlikte, diffüz bir gliomda IDH1/2 mutasyonu ve ATRX eksikliğinin kombinasyonu, IDH-mutant astrositomun teşhisi için yeterlidir ve oligodendrogliomu dışlamak için 1p/19q kodelesyon testine olan gereksinimi ortadan kaldırır. Önceki sınıflamalarda olduğu gibi, derecelendirme öncelikle histolojik bulgulara dayalı olmakla birlikte, beşinci versiyon, mikrovasküler proliferasyon veya nekroz olmadan bile derece 4 tümör tanısı için kötü prognoz belirteci olarak çoklu tümör baskılayıcı proteinlerin üretiminde bozulmaya sebep olan CDKN2A/B homozigot delesyonunu da içermektedir. Sonuç olarak, daha önce derece IV olarak tanı alan IDH-mutant astrositomların artık tümü derece 4 tümörleri temsil etmekte ancak daha önce derece II veya III olarak sınıflandırılan tümörlerin, CDKN2A/B delesyon durumu bilinmedikçe derece 2 veya 3 tümörlere karşılık geldiği varsayılmamalıdır. Edinilmiş

CDKN2A delesyonlarının, radyasyonu takiben IDH-mutant gliomlarda meydana geldiği ve bunun kötü prognozla ilişkili olduğu bildirilmektedir^{1,27}.



Şekil 3. Astrositom IDH mutant MSS DSÖ derece 2¹

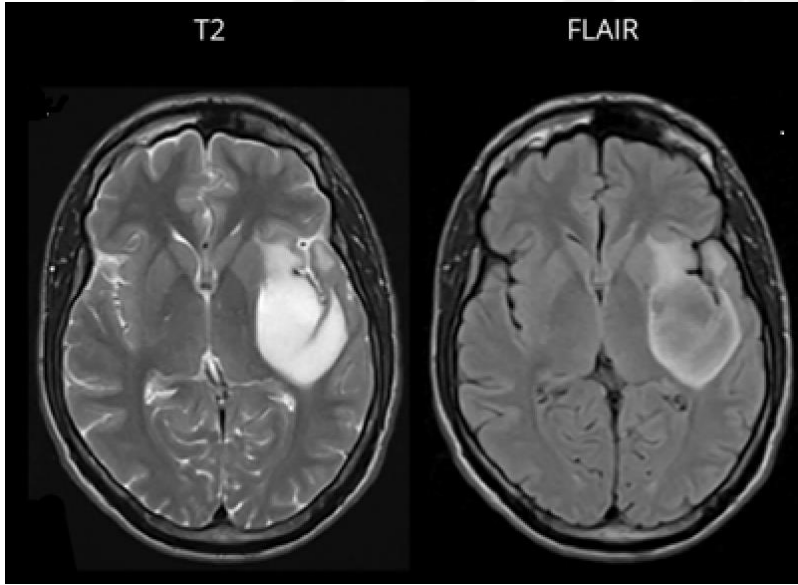


Şekil 4. Astrositom IDH mutant MSS DSÖ derece 3¹

IDH-mutant astrositomun görüntüleme özellikleri tümörün derecesinden etkilenmektedir. Derece II ve III gliomların alt tipleri arasındaki radyolojik farklılıklar üzerine yakın tarihli bir sistematik inceleme ve meta-analiz, astrositom IDH-mutantının daha sıklıkla iyi sınırlı olduğunu, astrositom IDH-wild tip veya oligodendrogliomdan daha az sıklıkla kontrastlandığını göstermektedir²⁸. Bilinmeyen bir tümör tipinin görüntülenmesini

yorumlarken, manyetik rezonans görüntülemeye kontrastlanma saptanmaması yüksek dereceli glial tümör olasılığını dışlamamaktadır. Tümör kontrastlanması derece 3 ve 4 tümörlerde sıklıkla görülmekle birlikte IDH mutant, mikrovasküler proliferasyon ve nekroz göstermeyen CDKN2A/B homozigot mutasyonu ile derece 4 olarak sınıflandırılan astrositomlar düşük dereceli glial tümörlerden görüntüleme bulgularıyla ayırt edilemeyebilmektedir¹¹.

MR görüntülemeye ‘T2-FLAIR mismatch’ işareti IDH mutant astrositomlar için oldukça spesifik ancak duyarlılığı düşük bir görüntüleme özelliği olarak kabul edilmekte olup iyi sınırlı tümörlerde T2A görüntülerde homojen hiperintensite, T2A-FLAIR görüntülerde santral sinyal kaybı-ince rim tarzında bir rezidüel hiperintensite şeklinde ortaya çıkmaktadır. Yanlış pozitif bulgular özellikle çocuklarda görülmektedir. ‘Mismatch’ görünümünün, IDH-mutant gliomların IDH-wild tip gliomlara göre daha uzun T1 ve T2 relaksasyon sürelerinden kaynaklandığı öne sürülmektedir^{11,29,30}.



Şekil 5. T2A-FLAIR Mismatch İşareti³¹

2.1.1.3. Oligodendrogliom, IDH mutant, 1p/19q kodel +

DSÖ 2021 sınıflamasında oligodendrogliomların tanısında önemli değişiklik olmamıştır. Oligodendrogliomların tanısı için IDH mutasyonu ve 1p/19q kodelesyonu gereklidir. 'Perinuclear halos', 'fried egg cells' ve 'chicken wire vasculature' gibi tarihsel patolojik özellikler tanı için gerekli ve yeterli olmasa bile karakteristik olmaya devam etmektedir¹¹. Bu tümörler derece 2 veya 3 olarak sınıflandırılabilen, derece 3 oligodendrogliomlar tanımlanırken önceki sınıflamada kullanılan "anaplastik" terimi güncel sınıflamada kullanılmamaktadır. Derecelendirme esas olarak mitotik aktivite, mikrovasküler proliferasyon ve nekroz gibi histolojik kriterlere göre yapılmaktadır. Derece 3 oligodendrogliomlar arasında, CDKN2A ve/veya CDKN2B lokusunu içeren homozigot delesyon, küçük bir tümör alt kümesinde (<%10) mevcuttur ve mikrovasküler proliferasyondan bağımsız olarak azalmış sağkalım ile ilişkili olup IDH-mutant astrositomlara benzer şekilde derece 2 veya derece 3'e sınıflandırılması zor olan IDH-mutant 1p/19q-kodel oligodendrogliomlarda derece 3'ün moleküler bir belirteci olarak kullanılabilir³².

IDH-mutant ve 1p/19q kodel oligodendrogliomlar sıklıkla ATRX mutasyonları ile birbirini dışlayan telomeraz revers transkriptaz (TERT) için aktive edici mutasyonlara sahiptir. Oligodendrogliomların görüntüleme bulguları arasında internal heterojenite, T1A ve T2A serilerde belirsiz sınır, internal kistler ve kalsifikasyonlar yer almaktadır. Heterojenitenin oligodendrogliom için %96 duyarlı olduğu, kalsifikasyonun ise %88 spesifik olduğu bildirilmiştir. Kontrastlanma olguların yaklaşık yarısında görülmektedir ve sıklıkla parsiyeldir^{28,33}.

2.1.2. Pediatrik Tip Diffüz Düşük Derece Gliomlar

Çocuklarda ve genç erişkinlerde IDH-wild tip diffüz gliomlar önceki sınıflamada ya IDH wild tip ya da NOS olarak kategorize edilmişti. DSÖ 2021 sınıflamasında farklı klinik görünüşleri nedeniyle, esas olarak pediatrik hastaları etkileyen IDH-wild tip diffüz gliomlar (pediatrik diffüz gliomlar), erişkinlerde ortaya çıkan IDH-wild tip diffüz gliomlardan ayrı olarak sınıflandırıldı³⁴. Pediatrik diffüz gliomlar yüksek ve düşük dereceli olarak ayrıldı. Düşük dereceli grup ise MYB veya MYBL1 değişimli diffüz astrositom, anjiyosentrik gliom,

mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK) yolağı değiştirilmiş diffüz düşük dereceli gliom ve genęlerin polimorf düşük dereceli nöroepitelyal tümörü (PLNTY) olmak üzere 4 tipi içerecek şekilde tanımlandı.

2.1.2.1. Diffüz astrositom, MYB veya MYBL1 değişimli

Bu tümörler büyük boyutlara ulaşsa dahi prognozu iyi, derece 1 tümörlerdir. Esas tanı kriteri MYB veya MYBL1 geninde varyasyonun veya bu tümör tipi ile uyumlu DNA metilasyon profilinin gösterilmesidir³⁵.

2.1.2.2. Anjiyosentrik gliom

Çocuklarda ve genç erişkinlerde ortaya çıkan, epilepsi ile ilişkili nadir bir tümör tipidir. Moleküler olarak MYB gen değişiklikleri ile karakterizedir. Bu derece 1 tümör tipi sıklıkla supratentoryal periferik yerleşimi, MR incelemede T2 uzaması, kolaylaştırılmış difüzyon ve kontrastlanma yokluğu ile karakterizedir¹¹.

2.1.2.3. MAPK Yolağı Değişimli Düşük Dereceli Diffüz Gliom

Astrositik veya oligodendrogliyal morfolojiye sahip düşük dereceli gliomlardır. Tipik olarak FGFR1 füzyonu veya mutasyonu ya da BRAF V600E mutasyonuna sahiptir³⁶. IDH ve H3 mutasyonu, CDKN2A delesyonu göstermezler¹¹.

2.1.2.4. Genç Yaşın Polimorf Düşük Dereceli Nöroepitelyal Tümörü(PLTNY)

Çocukluk çağının yanı sıra genç erişkinlerde de görülen epilepsiyle prezente olan derece 1 tümörlerdir. Oligodendrogliom benzeri bir morfolojisi olmakla birlikte IDH mutasyonu ya da 1p/19q kodelesyonu göstermezler³⁷. Tanıda esas kriterler arasında bu moleküler özelliklerin araştırılması ve yokluğunun gösterilmesi yer almaktadır. MAPK yolağında aktive edici değişiklikler görülmekte ve tümör hücrelerinin CD34 ile yaygın boyanması beklenmektedir. Sıklıkla yüzeyel serebral hemisferlerde yerleşimlidir ve temporal

lobları tercih etmektedir. Heterojen sinyal özelliği, periferik kistler ve sıklıkla santral kaba kalsifikasyon ile iyi sınırlı olma eğilimindedir¹¹.

2.1.3. Pediatrik Tip Diffüz Yüksek Derece Gliomlar

Bu tümör grubu çocuklardaki yüksek dereceli gliomların büyük çoğunluğunu oluşturmaktadır. DSÖ 2021 sınıflamasında H3K27 değişimli diffüz orta hat gliomu, H3 G34 mutant diffüz hemisferik gliom, H3 ve IDH mutant olmayan diffüz pediatrik tip yüksek dereceli gliom ve infant tipi hemisferik gliomu içerecek şekilde yeni tanımlanan tümör ailelerinden biridir.

2.1.3.1. Diffüz orta hat gliomu H3 K27 mutant

Çoğunlukla çocukluk çağında görülmekle birlikte nadiren yetişkinlerde ortaya çıkabilen bu tümör tipi hızlı progresyon ve kötü prognoza sahiptir³⁸. Tipik olarak beyin sapında(özellikle ponsta) yerleşim göstermekle birlikte talamusta, serebral orta hat yapılarında ve spinal kord boyunca ortaya çıkabilir³⁹. Histopatolojik özelliklere bakılmaksızın derece 4 olarak tanımlanır.

DSÖ 2016 sınıflamasında ‘Diffüz orta hat gliomu H3 K27M mutant’ tanımı yer almıştır, ancak güncel sınıflamada mevcut terminolojide bazı değişiklikler yapılmıştır. Diffüz orta hat gliomu ‘H3 K27M-mutant’ yerine patojenik yolağın değiştirilebileceği çoklu alternatif mekanizmaları(ÖR: EZHIP overekspresyonu) kapsamak amacıyla ‘H3K27 altere’ olarak adlandırılmaktadır⁴⁰. MRG’de çoğunlukla ponsta veya talamusta santral yerleşimli diffüz infiltratif solid bir kitle olarak izlenmektedir. Egzofitik komponent gözlenebilmektedir. Ponsta lokalize olduğunda T2/FLAIR sinyal artışı ile birlikte sıklıkla kontrastlanmasa da değişken kontrastlanma özelliği ve mezensefalona, serebellar pedinküllere-serebellar hemisferlere uzanım gösterebilmektedir. Bahsedilen spesifik görüntüleme özellikleri nedeniyle MRG tanı için hala standart olarak kullanılmaktadır⁴¹.

Orta hat yapılarında çocuklarda ortaya çıkan EGFR altere tümörler de bu grupta sınıflandırılabilir.

2.1.3.2. Diffüz hemisferik gliom, H3 G34-mutant

Diffüz hemisferik gliom, H3 G34-mutant, 2021 beşinci versiyonda tanımlanan yeni bir tümör tipidir. Bu agresif infiltrate tümör genellikle büyük çocuklar ve genç erişkinlerde supratentoryal ortaya çıkar ve prognozu değişken olmasına rağmen her zaman derece 4'tür. Patogonomik moleküler özellik, histon H3.3 proteininin 34. pozisyonundaki bir yanlış anlamalı mutasyondur ve IDH mutasyonu mevcut değildir. Orta hat uzantısı görülebilse de tümörler hemisferiktir¹¹. Puntinet ve ark.'nın hem pediatrik hem yetişkin hastaları değerlendirdiği çalışmada görüntüleme özelliklerinin değişkenlik gösterebileceği bildirilmiştir. Söz konusu çalışmada tümörlerin çoğunluğunun iyi sınırlı ve ekspansil olduğu, nekrotik komponentler ve/veya mikrokalsifikasyon içerebildiği gösterilmiştir. Ancak tümörlerin bazılarında diffüz infiltratif görünüm veya iyi sınırlı kitle bitişğinde infiltratif sinyal özelliği saptanmıştır. Leptomeningeal tutulum vakaların tümünde izlenmiştir. Vakaların kontrastlanma patterni değişkenlik göstermiştir⁴². Yine Kurokawa ve arkadaşlarının pediatrik ve yetişkin popülasyondan oluşan 59 vakayı değerlendirdiği diğer bir çalışmada ise tümörlerin çoğunluğu infiltratif özellikte-belirsiz sınırlı olup, leptomeningeal ve ependimal temas sıklıkla gözlenmiştir. Tümörlerin büyük kısmında kontrastlanma saptanmamıştır. Olguların yaklaşık yarısında kistik-nekrotik değişiklikler izlenmiştir⁴³.

2.1.3.3. Diffüz pediatrik tip yüksek derece gliom, H3 ve IDH mutant olmayan:

DSÖ 2021 sınıflamasında yeni tanımlanmış IDH ve Histon 3 mutasyonları olmayan agresif bir pediatrik beyin tümörüdür. Önemli ölçüde farklılık gösteren üç moleküler alt grubu tanımlanmıştır ancak DSÖ'nün gelecekteki güncellemelerinin bu tümör tipini alt gruplara ayırması beklenmektedir⁴⁴. Radyasyona bağlı pediatrik yüksek dereceli gliomların büyük çoğunluğunu oluşturmaktadır⁴⁵. Radyolojik olarak sıklıkla yetişkin glioblastomuna benzer özellikler göstermektedir⁴⁶.

2.1.3.4. İnfant tip hemisferik gliom:

İnfant tip hemisferik gliom sıklıkla yaşamın ilk yılında büyük boyutlu supratentoryal kitle olarak ortaya çıkmaktadır. İnfantil yaş grubunda görülen tümörlerde mutlaka ayırıcı

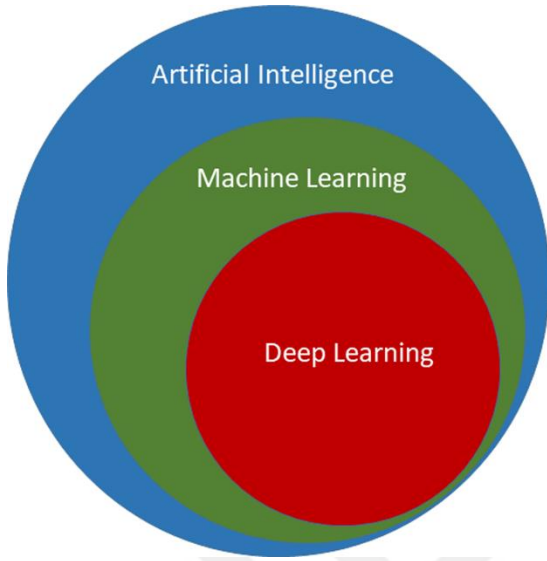
tanıda yer alması gereken bu tip çoğunlukla karakteristik reseptör tirozin kinaz(RTK) füzyonları (NTRK, ROS1, ALK , MET) içermektedir⁴⁷. Leptomeningeal yayılım bildirilmiştir ve bu nedenle spinal görüntüleme önerilmektedir⁴⁸. Görüntüleme özellikleriyle ilgili yapılan sınırlı yayında solid ve internal kistik komponentler, intratümöral hemoraji alanları barındırabildiğinden bahsedilmektedir⁴¹. Verilerin hala yetersiz olması sebebiyle henüz derecesi atanmamıştır.

2.2. Radyomiks ve Makine Öğrenmesi

2.2.1. Radyomiks

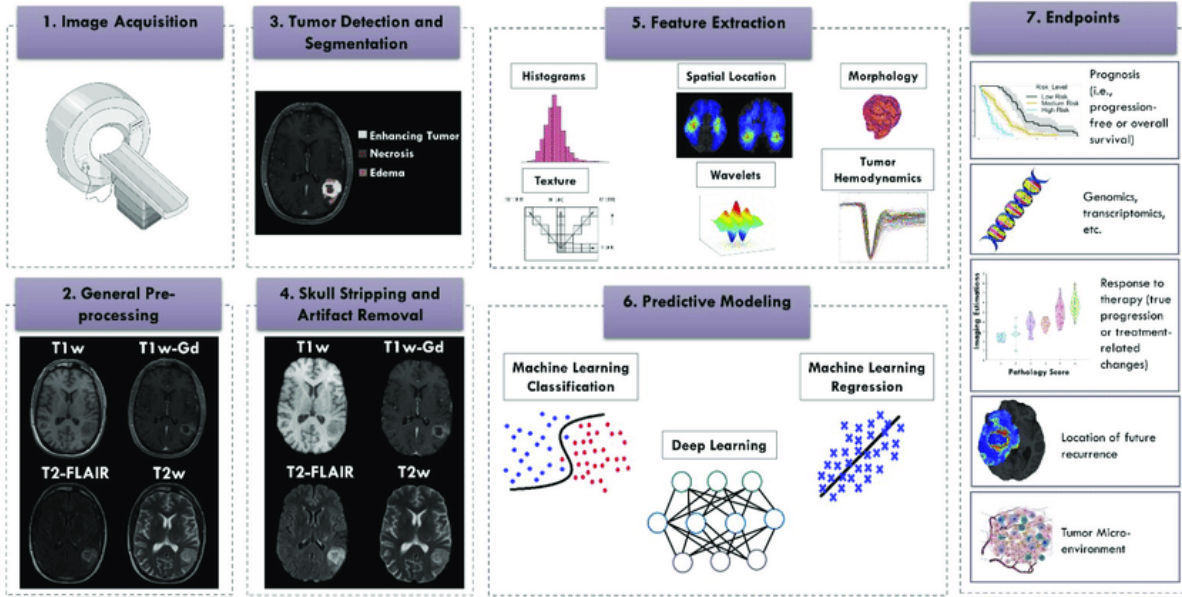
Tıbbi görüntüler anlamına gelen "radio" ve çeşitli medikal koşulları anlamamıza yardımcı olan genomik, proteomik gibi alanları temsil eden "omic" terimlerinin birleşiminden türetilen, radyoloji alanı için görece yeni bir kavram olan radyomiks, basitçe tıbbi görüntülerden çok sayıda özelliğin çıkarılmasıdır ve bir yazılım tarafından işlenerek sayısallaştırılmış tıbbi görüntülerin kullanımına dayanmaktadır. Bu özellikler radyologların görüntü yorumunda kullandığı, insan gözüyle ayırt edilebilen nitel özelliklerin ötesinde nicel veriler keşfetmeye olanak sağlamaktadır. Yapılan son çalışmalar, çıkarılan radyomiks özelliklerin radyologlara teşhis ve prognozu öngörme konusunda daha fazla yardımcı olabileceğini göstermiştir⁴⁹.

Yapay zeka (AI), genel olarak gelişmiş hesaplama algoritmalarına dayalı büyük miktarda veriden çıkarımlar gerçekleştirebilen bir dizi sistemdir⁵⁰. Makine öğrenmesi (ML) ve son zamanlarda çok popüler olan derin öğrenme algoritmaları gibi farklı öğrenme algoritmalarını kapsamaktadır^{51,52}. Radyomiks çalışmalarında kullanılan verilerin yüksek boyutu yapay zeka uygulamalarının kullanımını gereklilik haline getirmiştir. Yapay zekanın radyomikste kullanılmasının ana nedeni, geleneksel istatistiksel yöntemlerle karşılaştırıldığında çok büyük miktarda veriyi işleme yeteneğinin daha iyi olmasıdır. Öte yandan tıbbi görüntü analizinde, yapay zeka uygulamalarının da kaçınılmaz olarak radyomiklere ihtiyacı vardır. Çünkü yapay zeka modellerini eğitmek ve oluşturmak için kullanılan ölçümler radyomik yaklaşımlar aracılığıyla sağlanmaktadır⁵³.



Şekil 6. Yapay Zeka, Makine Öğrenmesi ve Derin Öğrenme Arasındaki İlişki⁵⁴

Radyomiks iş akışı görüntünün elde edilmesi(image acquisition), pre-processesing (ön işleme), bölütleme(segmentasyon), özellik çıkarma(feature extraction) ve veri işleme dahil olmak üzere çeşitli ardışık basamakları kapsamaktadır⁴⁹. Kullanılan yazılıma bağlı olarak her adım çok fazla iş yükü ile zaman alıcı olabilmektedir.



Şekil 7. Radyomiks iş akışı⁵⁵

2.2.1.1. Görüntü elde edilmesi(Image acquisition)

Radyomiks; BT, MRG, PET-BT, X-ray ve USG dahil olmak üzere çeşitli görüntüleme tekniklerine uygulanabilir. Görsel analizde genellikle göz ardı edilse de farklı elde etme ve görüntü işleme tekniklerinin kullanılması piksel veya voksel bazında bir süreç olması sebebiyle radyomikste büyük bir etkiye sahiptir. Elde edilmiş radyolojik görüntülerdeki sinyal gürültü oranının değişkenliği ve görüntülerin benzer protokollerle elde edilip edilmemesi sonuçları etkileyen faktörlerdir⁵³. Bu sebeple standardize edilmiş görüntüleme ve rekonstrüksiyon süreci gerekmektedir⁵⁶. Tüm görüntüleme protokollerini standardize hale getirmenin zorluğu düşünüldüğünde amaç farklı protokollerle elde edilmiş görüntülere bile uygulanabilecek en stabil ve güvenilir radiomiks modellerinin oluşturulabilmesini sağlamaktır⁵³.

2.2.1.2. Ön İşleme (Pre-processesing)

Radyomiks bazı görüntü parametrelerine bağlıdır. Herhangi bir görüntüleme yönteminde ele alınması gerekenlerden en önemlileri, piksel veya voksellerin boyutu, gri seviyelerin sayısı ve gri seviye değer aralığıdır^{57,58}. Ayrıca manyetik alan inhomojenitesine bağlı sinyal intensite farklılıklarının da giderilmesi gerekmektedir⁵⁹. Gri seviye değerlerinin normalleştirilmesi için ± 3 sigma normalizasyonu en sık kullanılan yöntemdir⁶⁰. N3 ve N4 bias alan düzeltme algoritmaları, sinyal intensite farklılığını önlemek için yaygın olarak kullanılan tekniklerdir⁵⁹.

Piksel yeniden örnekleme doğrusal ve kübik B-spline interpolasyonu gibi çeşitli interpolasyon yöntemleriyle yapılabilir⁶¹. Farklı yazılım programlarında, sabit kutu boyutu (bin size/width) ve sabit kutu numarası (bin number) gibi farklı ayırıklaştırma yöntemleri kullanılabilmektedir⁶².

2.2.1.3. Bölütleme (Segmentasyon)

Radyomiks özellikler segmente edilen alan veya hacimlerden çıkarıldığı için en kritik adım olarak kabul edilir. Bazı tümörlerin belirsiz bir sınıra sahip olması segmentasyonu zorlaştırabilir. Zaman alıcı olmasına rağmen manuel segmentasyon uzmanlarca yapıldığında altın standart olarak kabul edilir. Öte yandan manuel segmentasyonun operatör içi ve operatörler arası değişkenliği radyomiks özelliklerin yeniden üretilebilirliğinde sorunlarına yol açmaktadır. Bu değişkenliği önlemek için otomatik ve yarı otomatik yöntemler tanımlanmıştır⁵³. Yarı otomatik segmentasyonların tam otomatik segmentasyonlardan daha şeffaf ve güvenilir olduğu kabul edilmektedir¹².

2.2.1.4. Özellik Çıkarımı(Future extraction)

Radyomiks özellikler başlıca semantik ve agnostik özellikler olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. Semantik özellikler radyoloji pratiğinde ilgili bölgeleri tanımlamak için yaygın olarak kullanılan boyut ve şekil gibi morfolojik özellikleri kantifiye ederken, agnostik özellikler ise kantitatif tanımlayıcılar aracılığıyla lezyon heterojenliğini ortaya koyan parametrelerdir⁴⁹. Bu parametreler istatistiksel tabanlı, model tabanlı ve dönüşüm tabanlı

yöntemler dahil olmak üzere farklı doku analiz yöntemlerini içermekle birlikte bunlar arasında en sık kullanılanı istatistiksel doku parametreleridir. İstatistiksel görüntü doku analizi, görüntüdeki piksel veya voksel gri seviyelerinin görüntü uzayındaki dağılımını ve birbiriyle ilişkisini analiz ederek tümör heterojenliğinin kantitatif ölçülmesini sağlar. Birinci düzey, ikinci düzey ve yüksek düzey olmak üzere gruplara ayrılır⁶³.

Tablo 1. Şekil tabanlı özellikler

Compactness 1 and 2	Tümörün şeklinin bir küreye göre ne kadar kompakt olduğunun ölçüsüdür.
Elongation	ROI şeklindeki en büyük iki ana bileşen arasındaki ilişkiyi gösterir. Hesaplama kaynaklı bu özellik gerçek uzamanın tersi olarak tanımlanır.
Flatness	Hesaplama kaynaklı gerçek düzlüğün tersi olarak tanımlanır, yüksek değerler küresel şekli gösterir.
Least Axis Length	Bu özellik, ROI'yi çevreleyen elipsoidin en küçük eksen uzunluğunu verir ve en büyük ana bileşen 'least' kullanılarak hesaplanır.
Major Axis Length	ROI'yi çevreleyen elipsoidin en büyük eksen uzunluğunu verir ve en büyük ana bileşen olan 'major' kullanılarak hesaplanır.
Maximum 2D Diameter Column	Maksimum 2D çapı(sütun), genellikle koronal görüntü kesitindeki tümör yüzeyi ağ köşeleri arasındaki en büyük ikili Öklid mesafesi olarak tanımlanır.
Maximum 2D Diameter Row	Maksimum 2D çapı(satır), genellikle sagittal görüntü kesitindeki tümör yüzeyi ağ köşeleri arasındaki en büyük ikili Öklid mesafesi olarak tanımlanır.
Maximum 2D Diameter Slice	Maksimum 2D çapı(dilim) genellikle aksiyel görüntü kesitindeki satır-sütunların tümör yüzeyi ağ köşeleri arasındaki en büyük ikili Öklid mesafesi olarak tanımlanır.
Maximum 3D Diameter	Maksimum 3D çapı, tümör yüzeyi ağ köşeleri arasındaki en büyük ikili Öklid mesafesi olarak tanımlanır.

Mesh Volume	ROI'nin üçgen ağında her bir yüz için tanımlanan tüm hacimlerin toplamıdır.
Minor Axis Length	ROI'yi çevreleyen elipsoidin ikinci en büyük eksen uzunluğunu verir ve en büyük ana bileşen olan ' λ_{minor} ' kullanılarak hesaplanır
Sphericity	Bir küreye göre tümör bölgesinin şeklinin yuvarlaklığının ölçüsüdür.
Surface Area	Toplam yüzey alanına ait değerdir.
Surface Volume Ratio	Yüzey alanının volüme oranıdır.
Voxel Volume	ROI'deki voksel sayısı ile çarpılan tek bir vokselin hacmidir.

Birinci düzey parametreler, görüntüdeki gri seviye dağılımını ölçer. Genellikle histogram temelli parametrelerdir. Piksellerin çevre pikseller ile ilişkisi ve konumu hakkında bilgi vermez. Görüntünün minimum, maksimum, ortalama, ortanca gri seviyesi değerleri yanında düzensizlik(entropy), homojenlik (uniformity), histogram eğrisinin çarpıklığı (skewness) ve dikliği/basıklığı (kurtosis) değerleri gibi gri seviyelerin dağılımı ile ilgili kantitatif parametreleri ölçer⁴⁹.

Tablo 2. Histogram özellikleri

10thPercentile	10. persentildeki gri seviye değeridir.
90thPercentile	90. persentildeki gri seviye değeridir.
Energy	Görüntüdeki voksel değerlerinin büyüklüğünün bir ölçüsüdür.
Entropy	Görüntü değerlerindeki belirsizliği/rastgeleliliğini gösterir. Görüntü değerlerini kodlamak için gereken ortalama bilgi miktarını ölçer.
Interquartile Range	75. ve 25. persentil arasındaki yüzdelik farktır.
Kurtosis	Görüntüdeki değerlerin dağılımının 'zirve noktasının' ölçüsüdür.
Maximum	Görüntüdeki maksimum gri seviye değeridir
Mean Absolute Deviation	Görüntüdeki gri seviye yoğunluk değerlerinin görüntü dizisinin

	ortalama değerinden ortalama mesafesidir.
Mean	Görüntüdeki ortalama gri seviye değeridir.
Median	Görüntüdeki median gri seviye değeridir.
Minimum	Görüntüdeki minimum gri seviye değeridir.
Range	Görüntüdeki gri seviye değer aralığıdır.
Robust Mean Absolute Deviation	Görüntüdeki tüm yoğunluk değerlerinin gri düzeyleri 10. ve 90.persentil arasında veya eşit olan görüntü dizisinin alt kümesinde hesaplanan ortalama değerden ortalama uzaklığıdır.
Root Mean Squared	Görüntüdeki gri değerlerin karelerinin ortalamasının karekökü değeridir. Görüntü değerlerinin büyüklüğünün başka bir ölçüsüdür.
Skewness	Ortalama değere ilişkin değerlerin dağılımının asimetrisini ölçer.
TotalEnergy	Vokselin hacmi ile ölçeklendirilmiş enerji özelliğinin değeridir.
Uniformity	Görüntüdeki gri değerlerin karelerinin toplamının ölçüsüdür.
Variance	Görüntüdeki her yoğunluk değerinin ortalama değerden karesi alınmış mesafelerinin ortalamasıdır.

İkinci düzey parametreler, görüntüdeki voksel veya piksel çiftleri arasındaki ilişkiyi değerlendiren GLCM(Gray Level Co-occurrence Matrix) parametreleridir. İki boyutlu görüntülerde 0, 45, 90 ve 135 derece olmak üzere dört farklı açıda, 3 boyutlu görüntülerde 13 farklı açıda değerlendirme yapılır. Bir voksel veya piksel çiftinin hangi sıklıkta ve hangi uzaysal ilişkide oluşu tespit edilerek GLCM matrisi doldurulur. GLCM matrisi kullanılarak lezyonların Homogeneity, Energy, Contrast, Correlation, Entropy ve Dissimilarity özellikleri hesaplanabilir. Şekil 8’de soldan sağa horizontal yani 0 derece ile yapılan hesaplamayla elde edilen ‘co-occurrence’ matrisinde (4,1) piksel komşuluğu 3 kez, (3,4) piksel komşuluğu 1 kez izlendiği gösterilmektedir.

Tablo 3. GLCM özellikleri

Autocorrelation	Dokunun inceliği ve kabalığının ölçüsüdür.
Cluster Prominence	Görüntüdeki gri değerlerin oluşma matrisinin çarpıklığı ve asimetrisinin ölçüsüdür.
Cluster Shade	Görüntüdeki gri değerlerin oluşma matrisinin çarpıklığı ve tekdüzeliğinin ölçüsüdür.
Cluster Tendency	Görüntüdeki benzer gri seviye değerlerine sahip voksel gruplarının bir ölçüsüdür.
Contrast	Köşegenden uzaktaki değerleri destekleyen yerel yoğunluk değişiminin bir ölçüsüdür.
Correlation	Gri seviye değerlerinin GLCM'deki ilgili voksellerle olan doğrusal bağımlılığını gösterir. 0(işikisiz) ile 1(mükemmel korelasyonlu) arasındaki bir değerdir.
Difference Average	Benzer yoğunluk değerlerine sahip çiftlerin oluşumları ile farklı yoğunluk değerlerine sahip çiftlerin oluşumları arasındaki ilişkinin ölçüsüdür.
Difference Entropy	Komşu yoğunluk değeri farklarındaki rastgelelik/değişkenlik ölçüsüdür.
Difference Variance	Ortalamadan daha fazla sapan farklı yoğunluk seviyesi çiftlerine daha yüksek ağırlıklar veren bir heterojenlik ölçüsüdür.
Id(Inverse Difference)	Lokal homojenitenin bir ölçüsüdür.
Idm(Inverse Difference Moment)	
Idmn(Inverse Difference Moment Normalized)	
Idn(Inverse Difference Normalized)	
Imc1(Informational	

Measure of Correlation 1)	Doku karmaşıklığının ölçüsüdür.
Imc2(Informational Measure of Correlation 2)	
Joint Average	Piksel çiftlerinin dağılımının ortalamasını gösterir.
Joint Energy	Görüntüdeki homojen patternlerin ölçüsüdür.
Joint Entropy	Görüntüdeki komşuluk yoğunluğu değerlerindeki rastgelelik veya değişkenliğin ölçüsüdür.
MCC(Maximal Correlation Coefficient)	Doku karmaşıklığının ölçüsüdür.
Maximum Probability	En baskın komşu yoğunluk değerleri çiftinin oluşumlarıdır.
Sum Average	Daha düşük ve daha yüksek intensite değerine sahip çiftlerin oluşumları arasındaki ilişkiyi ölçer.
Sum Entropy	Görüntüdeki komşu yoğunluk değeri farklarının toplamıdır.
Sum of Squares	Görüntüdeki ortalama yoğunluk düzeyine ilişkin komşu yoğunluk düzeyi çiftlerinin dağılımındaki bir ölçüdür.

GLDM (Gray Level Dependence Matrix), görüntüdeki gri seviye bağımlılıklarını ölçer. Gri seviye bağımlılığı, merkez vokseline bağlı olan bir mesafe içindeki bağlı voksel sayısı olarak tanımlanır. Bağlı voksellerin sayısı ne kadar küçükse doku o kadar heterojen, ne kadar büyükse doku o kadar homojendir.

Tablo 4. GLDM özellikleri

Dependence Entropy	Görüntüdeki bağımlılık boyutundaki rastgeleliği ölçer.
Dependence NonUniformity	Görüntüdeki bağımlılığın benzerliğini ölçer. Düşük değerler görüntüdeki bağımlılıklar arasında daha homojenliği gösterir.

Dependence NonUniformity Normalized	Görüntüdeki bağımlılığın benzerliğini ölçer. Düşük değerler görüntüdeki bağımlılıklar arasında daha homojenliği gösterir. DNU formülünün normalize versiyonudur.
Dependence Variance	Görüntüdeki bağımlılık boyutundaki değişkenliği ölçer.
Gray Level NonUniformity	Gri seviye değerlerinin benzerliğinin ölçüsüdür. Yüksek değerler farklılığı gösterir.
Gray Level Variance	Görüntüdeki gri seviyedeki değişkenliği ölçer.
High Gray Level Emphasis	Yüksek gri seviye değerlerinin dağılımının ölçüsüdür.
Large Dependence Emphasis	Büyük bağımlılıkların dağılımının ölçüsüdür. Daha büyük değer daha büyük bağımlılığın ve homojen dokuların göstergesidir.
Large Dependence High Gray Level Emphasis	Yüksek gri seviye değerlerindeki büyük bağımlılıkların dağılımının ölçüsüdür.
Large Dependence Low Gray Level Emphasis	Düşük gri seviye değerlerindeki büyük bağımlılıkların dağılımının ölçüsüdür.
Low Gray Level Emphasis	Düşük gri seviye değerlerin dağılımının ölçüsüdür.
Small Dependence Emphasis	Küçük bağımlılıkların dağılımının ölçüsüdür. Daha büyük bir değer daha küçük bağımlılığın ve daha az homojen dokuların göstergesidir.
Small Dependence High Gray Level Emphasis	Yüksek gri seviye değerlerindeki küçük bağımlılıkların dağılımının ölçüsüdür.
Small Dependence Low Gray Level Emphasis	Düşük gri seviye değerlerindeki küçük bağımlılıkların dağılımının ölçüsüdür.

GLRLM (Grey-Level Run Length Matrix) üst düzey istatistiksel bilgileri dikkate alır ve görüntüde önceden belirlenmiş bir yönde aynı yoğunluğa sahip ardışık voksellerin uzunluğunu ifade eder. İnce dokularda kısa seriler, kaba dokularda uzun seriler daha fazla bulunur. Şekil 8’de soldan sağa horizontal yani 0 derece ile yapılan hesaplama ile elde edilen ‘run lenght’ matrisi görülmektedir. Numerik görüntü tablosuna bakıldığında horizontal olarak ‘3’ gri seviye değerinde 3 piksel uzunluğunda 1 adet, ‘1’ gri seviye değerinde 2 piksel

uzunluğunda 2 adet seri görülmektedir. ‘Run lenght’ matrisinde bunlara karşılık gelen toplam seri sayıları ifade edilmektedir.

Tablo 5. GLRLM özellikleri

Gray Level NonUniformity	Görüntüdeki gri seviye yoğunluk değerlerinin benzerliğini ölçer. Burada daha düşük bir değer daha büyük bir benzerlikle ilişkilidir.
Gray Level NonUniformity Normalized	Görüntüdeki gri seviye yoğunluk değerlerinin benzerliğini ölçer. Burada daha düşük bir değer daha büyük bir benzerlikle ilişkilidir. GLN formülünün normalize versiyonudur.
Gray Level Variance	Seri uzunlukları için gri seviye yoğunluğundaki varyansı ölçer.
High Gray Level Run Emphasis	Yüksek gri seviye serilerinin dağılımının ölçüsüdür.
Long Run Emphasis	Uzun serilerin dağılımını ölçer, yüksek değerler dokunun kabalığını gösterir.
Long Run High Gray Level Emphasis	Daha yüksek gri seviye değerleri ile uzun serilerin ortak dağılımının ölçüsüdür.
Long Run Low Gray Level Emphasis	Daha düşük gri seviye değerleri ile uzun serilerin ortak dağılımının ölçüsüdür.
Low Gray Level Run Emphasis	Düşük gri seviye serilerinin dağılımının ölçüsüdür.
Run Entropy	Seri uzunlukları ve gri seviyelerin dağılımındaki belirsizliği/rastgeleliği ölçer.
Run Length NonUniformity	Seri uzunluklarının benzerliğini ölçer, daha düşük bir değer uzunluklar arasındaki daha homojenliği ifade eder.
Run Length NonUniformity Normalized	Seri uzunluklarının benzerliğini ölçer, daha düşük bir değer uzunluklar arasındaki daha homojenliği ifade eder. RLN formülünün normalize versiyonudur.

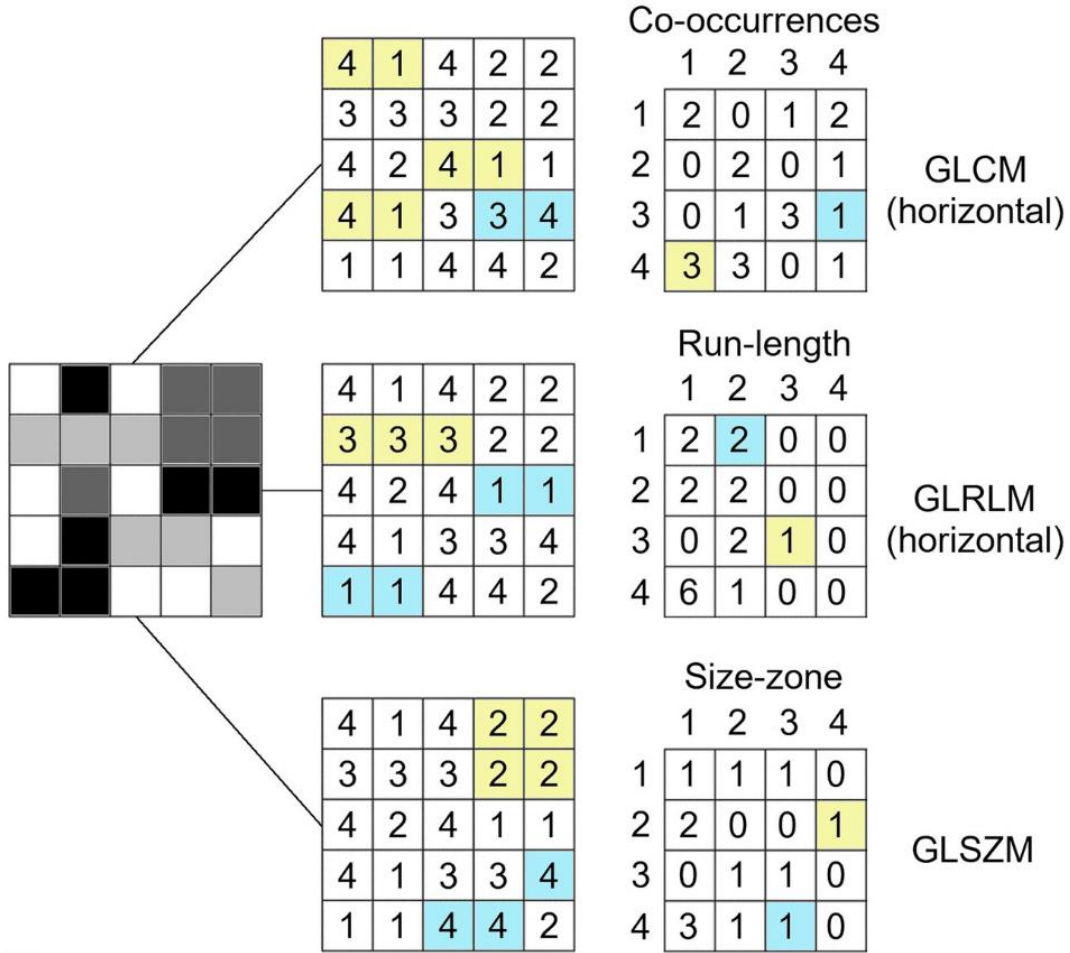
Run Percentage	Görüntüdeki seri sayısının voksel sayısına oranını alarak doku kabalığının bir ölçüsüdür.
Run Variance	Görüntüdeki seri uzunlukları için serilerdeki varyansın bir ölçüsüdür.
Short Run Emphasis	Görüntüdeki kısa serilerin dağılımının ölçüsüdür. Yüksek değerler homojeniteyi gösterir.
Short Run High Gray Level Emphasis	Daha yüksek gri seviye değerleri ile daha kısa serilerin ortak dağılımının ölçüsüdür.
Short Run Low Gray Level Emphasis	Daha düşük gri seviye değerleri ile daha kısa serilerin ortak dağılımının ölçüsüdür.

GLSZM (Gray Level Size Zone Matrix) veya GLZLM (Gray Level Size Zone Matrix) bir görüntüdeki gri skala bölgelerinin miktarını belirler. Gri skala bölgesi, aynı gri skala değerini paylaşan bağlı voksellerin sayısı olarak tanımlanır. Aralarındaki mesafenin '1' olması durumunda piksel veya vokseller bağlı olarak kabul edilir. GLCM ve GLRLM'nin aksine, GLSZM, ROI'deki tüm yönler için aynı ve rotasyondan bağımsızdır. Şekil 8'de '2' gri seviye değerinde 4 adet, '4' gri seviye değerinde 3 adet bağlı piksel mevcut olup 4'lü ve 3'lü seri görüntüde birer kez izlenmektedir. Bunu ifade eden size-zone matriste '2' gri seviye değerinde '4' kolonu ve '4' gri seviye değerinde '3' kolonu '1' olarak yer almaktadır.

Tablo 6. GLSZM özellikleri

Gray Level NonUniformity	Görüntüdeki gri seviye yoğunluk değerlerinin değişkenliğini ölçer, düşük değer yoğunluk değerlerinde daha homojenliği gösterir.
Gray Level NonUniformity Normalized	Görüntüdeki gri seviye yoğunluk değerlerinin değişkenliğini ölçer, düşük değer yoğunluk değerlerinde daha homojenliği gösterir. GLN formülünün normalize versiyonudur.
Gray Level Variance	Bölgeler içerisindeki gri seviye değerlerinin değişimini ölçer.
High Gray Level Zone	Daha yüksek gri seviyeli boyut bölgelerinin dağılımını

Emphasis	ölçüsüdür.
Large Area Emphasis	Büyük boyutlu bölgelerin dağılımının ölçüsüdür. Değerlerin büyük olması dokunun daha kaba olduğunu gösterir.
Large Area High Gray Level Emphasis	Yüksek gri seviye değerindeki büyük boyutlu bölgelerin dağılımının ölçüsüdür.
Large Area Low Gray Level Emphasis	Düşük gri seviye değerindeki büyük boyutlu bölgelerin dağılımının ölçüsüdür.
Low Gray Level Zone Emphasis	Daha düşük gri seviyeli boyut bölgelerinin dağılımını ölçüsüdür.
Size Zone NonUniformity	Görüntüdeki boyut bölgesi hacimlerinin değişkenliğini ölçer ve düşük değer boyut bölgesi hacimlerinin daha homojen dağıldığını gösterir.
Size Zone NonUniformity Normalized	Görüntüdeki boyut bölgesi hacimlerinin değişkenliğini ölçer ve düşük değer boyut bölgesi hacimlerinin daha homojen dağıldığını gösterir. SZN formülünün normalize versiyonudur.
Small Area Emphasis	Küçük boyutlu bölgelerin dağılımın ölçüsüdür. Büyük değerler dokunun inceliğini gösterir.
Small Area High Gray Level Emphasis	Daha yüksek gri seviye değerlerine sahip daha küçük boyutlu bölgelerin ortak dağılımının görüntüdeki oranını ölçer.
Small Area Low Gray Level Emphasis	Daha düşük gri seviye değerlerine sahip daha küçük boyutlu bölgelerin ortak dağılımının görüntüdeki oranını ölçer.
Zone Entropy	Görüntüdeki bölge büyüklükleri ve gri seviye dağılımındaki belirsizliği/rastgeleliği ölçer. Büyük değerler heterojeniteyi gösterir.
Zone Percentage	ROI'deki bölge sayısı ve voksel sayısı oranını alarak dokunun kabalığını ölçer.
Zone Variance	Görüntüdeki bölge boyutu hacimlerindeki değişiminin ölçüsüdür.



Şekil 8. Radyomiks doku özelliklerinin hesaplanması⁶⁴

NGTDM (Neighboring Gray Tone Difference Matrix) analizinde ilgilenilen piksel veya vokselin gri seviye değeri ile önceden tanımlanmış bir mesafe komşuluğundaki piksel veya voksellerin ortalama gri seviye değeri arasındaki farkları ölçülür. Gri seviye değeri için mutlak farkların toplamı matriste belirtilir.

Tablo 7. NGTDM özellikleri

Busyness	Görüntüdeki bir pikselden komşusuna olan değişimin ölçüsüdür. Yüksek değerler, pikseller ve yakın çevresi arasında hızlı yoğunluk
----------	--

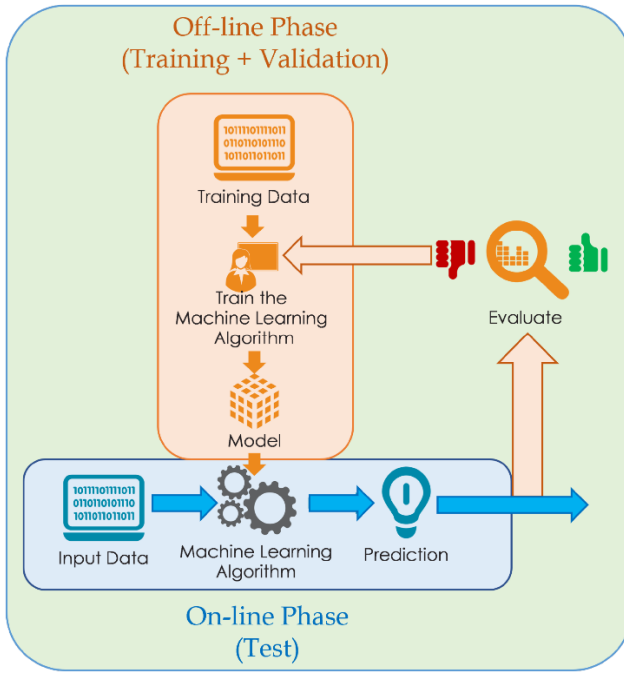
	değişikliklerini gösterir.
Coarseness	Merkez voksel ile komşuluğu arasındaki ortalama farkın ölçüsüdür.
Complexity	Gri düzeylerdeki düzensizlik ve hızlı değişimlerin bir ölçüsüdür.
Contrast	Genel gri seviye dinamik aralığına da bağlı olan uzamsal yoğunluk değişiminin bir ölçüsüdür.
Strength	Görüntüdeki farklılıkların belirginliğini gösteren bir ölçüdür.

Görüntülerden çıkarılan radyomiks parametreleri, sınıflandırma için kullanılan verileri oluşturmaktadır. Parametre sayısının fazlalığı durumunda gereksiz özellikler öğrenme algoritmasında hata ve karışıklığa neden olmaktadır. Bunu önlemek ve algoritma başarısını arttırmak için özellik azaltma/seçme (feature reduction) yöntemleri kullanılmalıdır. Başlıca üç grupta incelenen değişken seçim yöntemi bulunmaktadır. Bunlar filtreleme(filter), sarmal(wrapper) ve gömülü(embedded) yöntemlerdir.

Filtre değişken seçimi yöntemleri, girdi özelliklerini seçmek ve sıralamak için her girdi özelliğinden ve hedef verilerden türetilen istatistikleri kullanır ve model oluşturulmadan önce eğitim verilerine uygulanır. Bu bağlamda ‘SelectKBest’, en yüksek skora sahip ilk k özelliği çıkarmak için kullanılan filtre tabanlı iyi bilinen bir yöntemi temsil eder. Skorlar, ANOVA F ölçümü gibi belirli bir fonksiyon kullanılarak hesaplanır⁶⁵. Sarmal yöntemler seçilen çok değişkenli modeli, düşük dereceli özellikleri ekarte etmek için yinelemeli olarak kullanılan bir özellik sıralama fonksiyonu ile birleştirir. Özyinelemeli özellik eleme(recursive feature elimination) bu yöntemlere örnek olarak verilebilir. Gömülü yöntemler ise mevcut bir istatistiksel modeli (örneğin: lojistik regresyon) alır ve bilgi vermeyen özelliklerle ilişkili model parametrelerini sıfıra veya sıfıra yakın değerlere küçültme etkisine sahip bir terim (düzenleme terimi olarak bilinir) ekler. Bu basitleştirici özellik, nihai modeli yorumlamaya çalışırken avantaj sağlar. Sık kullanılan yöntemlere örnek olarak LASSO, RIDGE ve Elastic Nets verilebilir⁶⁶.

2.2.2. Makine Öğrenmesi

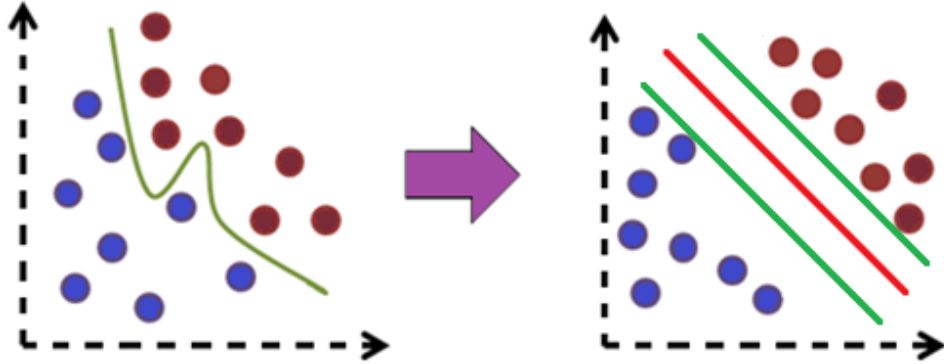
Makine öğrenmesi verilerdeki kalıpları tanımlayabilen algoritmalar geliştirmeye odaklanan yapay zeka uygulamalarının bir alt tipidir, denetimli ve denetimli olmayan makine öğrenmesi olarak ikiye ayrılır⁶⁷.



Şekil 9. Makine öğrenmesi iş akışının şematik anlatımı⁶⁸

Denetimli makine öğrenmesinde, algoritma insan tarafından etiketlenmiş bir veri kümesi üzerinde eğitilir ve etiketlenmemiş verilerde sınıflandırma yapar. Eğitim aşamasıyla verinin girdisini ve çıktısını yeterince bağlayan modelleme fonksiyonu bulmak amaçlanır. Test aşamasıyla eğitilmiş modelden yeni bir veri çıktısının tahmini gerçekleştirilir. Sıklıkla kullanılan denetimli makine öğrenmesi (ML) algoritmaları Logistic Regression, Support Vector Machines (SVM), Naive Bayes, Decision Tree, Random Forest, Neural Network, k-Nearest Neighborhood(kNN)'dir. SVM'de amaç, iki sınıfı birbirinden ayırmak için en uygun hiperdüzlem yardımıyla en iyi fonksiyonun tahmin edilmesidir. İlgilenilen durum bir tarafta diğer durumlar bir tarafta olmak üzere, farklı sınıflara ait destek vektörleri arasındaki

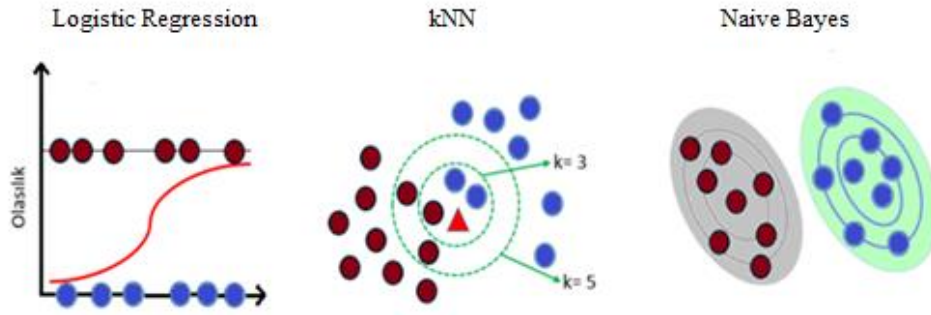
uzaklığın maksimum olduğu hiperdüzlem oluşturulur. Destek vektörleri ise hiperdüzlemin iki tarafındaki en yakın vektörlerdir.



Şekil 10. SVM algoritmasının şematik anlatımı

Algoritma orjinal datayı (soldaki çizim) sınıflara ayıran optimal düzlem (kırmızı çizgi) ve vektörler (yeşil çizgiler) ile farklı bir alana (sağdaki çizim) taşır. Bordo ve mavi daireler farklı grupları temsil etmektedir(Şekil 10).

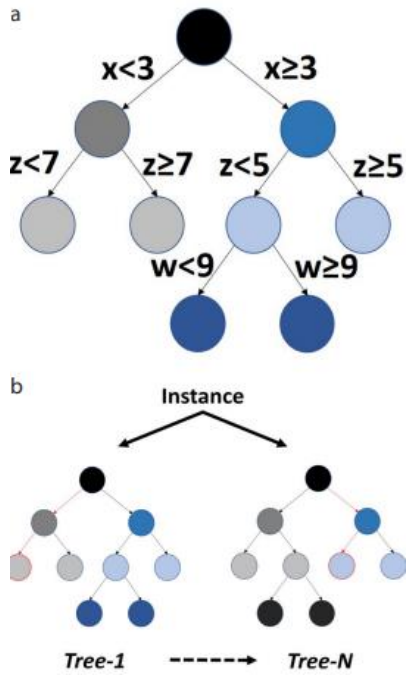
Logistic Regression, bir veya daha fazla bağımsız değişken bulunan veri setini analiz etmek için en iyi eğriyi oluşturmaya çalışan istatistiksel yöntemdir. Sonuç, ikiye bölünmüş bir değişkenle ölçülür. Naive Bayes, olasılık ilkeleri ile verileri sınıflandıran bir algoritmadır. Bir sınıftaki belirli bir özelliğin varlığının başka herhangi bir özelliğin varlığına bağlı olmadığını varsayar. k-Nearest Neighborhood(kNN)'de sınıfı bilinmeyen bir veri, k tane en yakın komşusuna bakılarak komşularının çoğu hangi sınıftaysa o sınıfa dahil edilir.



Şekil 11. Logistic Regression, kNN ve Naive Bayes algoritmalarının şematik anlatımı

Bordo ve mavi daireler farklı grupları temsil etmektedir. Lojistic Regression’da bir veya daha fazla bağımsız değişkenle elde edilen sonuç belli bir olasılığın üstündeyse bordo, altındaysa mavi grup olarak sınıflandırılır. kNN’de en yakın 3 komşu dikkate alındığında, bilinmeyen nesne (kırmızı üçgen) mavi dairelerle temsil edilen sınıfa atanırken, en yakın 5 komşu alınması durumunda bordo daireler sınıfına atanır. Naive Bayes, tüm özelliklerin sonuca veya sınıf öngörüsüne eşit katkıda bulunduğunu varsayar. Siyah ve mavi çizgiler, farklı sınıflardaki örnekler için farklı olasılık düzeylerini temsil eder(Şekil 11).

Decision Tree algoritmaları örneklerin sınıflandırılmasında en doğru ve basit karar noktalarını oluşturur, insanlar için en yorumlanabilir modelleri sağlar. Decision Tree’yi temel alan Random Forest algoritmaları ise sınıflandırma işleminde birden fazla karar ağacı kullanarak sınıflandırma değerinin yükseltilmesini hedefler⁵³.



Şekil 12. (a)Decision Tree(x, z ve w özellikleri temsil etmekte) ve (b)Random Forest algoritmalarının şematik anlatımı⁵³

Denetimsiz makine öğrenmesinde algoritmalar, insanlar tarafından bilinmeyen etiketlenmemiş veri kümeleri için gizli kalıpları tanımlar⁶⁷. Derin öğrenme denetimsiz makine öğrenmesinin bir alt tipidir.

Günümüzde yalnızca araştırma alanı olarak kabul edilen radyomiksin klinik olarak kullanılabilmesi için, sonuçların bağımsız veri setleriyle, tercihen farklı bir kurumdan veriler kullanılarak doğrulanması gerekir. Bu nedenle, makine öğrenme algoritmalarının validasyonu için en değerli yöntem bağımsız eksternal validasyon olarak kabul edilir. Ancak küçük ölçekli veya ön çalışmalarda, bu tür verilere sahip olmak her zaman mümkün olmadığından internal validasyon teknikleri kullanılabilir. Literatürde kullanılan en yaygın internal validasyon teknikleri k-fold cross-validation, holdout, leave-one-out cross-validation teknikleridir⁵³.

Farklı algoritmaların performansı daha sonra doğruluk, sensitivite(duyarlılık), spesifite(özgüllük), pozitif prediktif değer, negatif prediktif değer ve F1 skoru gibi performans ölçütleri aracılığıyla ölçülür. Sensitivite ve spesifite, bir tanı testinin doğruluğunun temel ölçütleridir. Sensitivite bir testin, gerçekten var olanı doğru bir şekilde teşhis etme, spesifite ise gerçekten yok olanı doğru bir şekilde ekarte etme kabiliyetini

tanımlar ancak ‘pozitif’ veya ‘negatif’ test sonuçlarını tanımlanmak için kullanılan kesme noktasına bağlıdır. Alıcı işletim karakteristik (ROC) eğrisi, olası tüm kesme noktaları için bir testin duyarlılığına karşı yanlış pozitif oranının bir grafiğidir⁶⁹. Model performans değerlendirmesi genellikle alıcı işletim karakteristik eğrisi (Receiver Operating Characteristic-ROC curve) altındaki alan (AUC) kullanılarak yapılır. ‘x’ ekseninde ‘1-specificity’ veya yanlış pozitif oranına (FPR) karşı y ekseninde test duyarlılığının bir grafiği olarak tanımlanan alıcı işletim karakteristiği (ROC) eğrisi, tanı testlerinin kalitesini veya performansını değerlendirmenin etkili bir yöntemidir ve birçok testin performansını değerlendirmek için yaygın olarak kullanılır. ROC eğrisinden elde edilen sensitivite ve spesifitenin kombine bir ölçüsü olan AUC değeri bir tanı testinin genel performansının ölçüsüdür ve tüm olası özgüllük değerleri için ortalama duyarlılık değeri olarak yorumlanır. 0 ile 1 arasında herhangi bir değer alabilir. AUC 1’e ne kadar yakınsa testin genel tanısal performansı o kadar iyi olur⁷⁰.

3. MATERİYAL VE METOD

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi (İTF) Radyoloji Ana Bilim Dalı (ABD) Akademik Kurulu ve İTF Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan çalışma öncesinde gerekli izinler alınmıştır. (Tarih 15.06.2023 Karar no: 2023/1063). Kesitsel tipteki çalışmamızda İTF Radyoloji biriminde 2017-2023 tarihleri arasında çekim yapılan hastaların görüntüleri retrospektif olarak incelenmiştir.

3.1. Çalışma Grubu

Çalışma, 2017-2023 yılları arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahi Ana Bilim Dalı'nda opere edilmiş, preoperatif MR görüntülemesi ve histopatolojik verifikasyonu mevcut olan 102 hastada retrospektif değerlendirme yoluyla gerçekleştirilmiştir.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

18 yaşından büyük hastalar

Preoperatif manyetik rezonans görüntülemesi mevcut hastalar

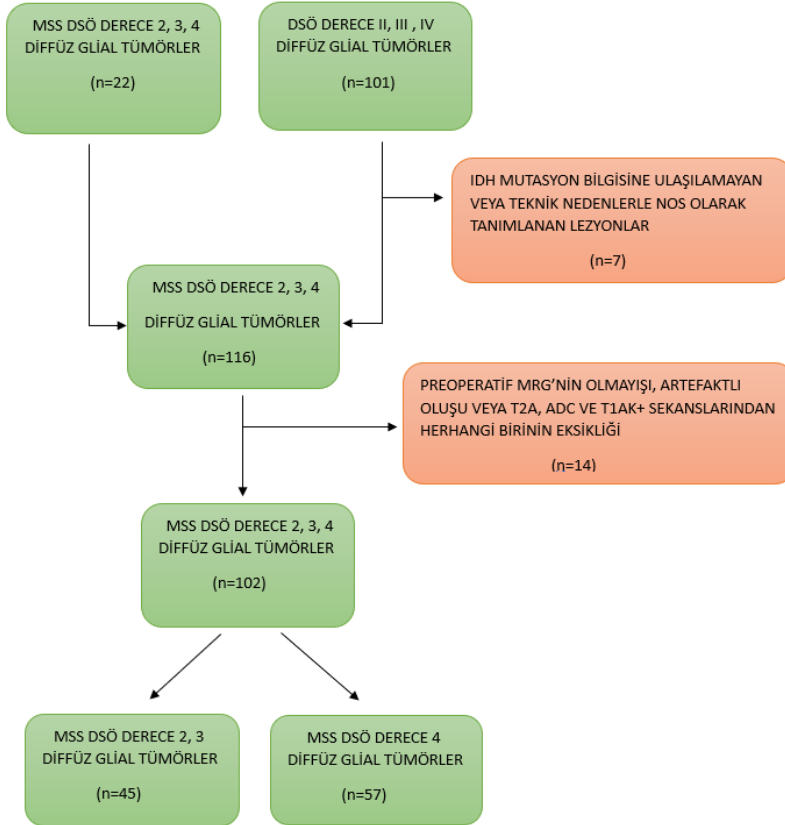
Patolojisi derece 2, 3, 4 glial tümör olarak sonuçlanan lezyonlar

DSÖ 2021 sınıflamasına göre tanımlanmış veya DSÖ 2016 sınıflamasıyla tanımlanmakla birlikte mevcut mutasyon bilgileriyle(CDKN2A/B, ATRX, IDH, 1p/19q) DSÖ 2021 sınıflaması entegre tanıları verilebilen lezyonlar

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

T1AK+, T2A veya ADC sekanslarından en az birinin eksik olması veya bu sekansların herhangi birinde görüntülerin artefaktlı oluşu

Eksik mutasyon bilgisi sebebiyle DSÖ 2021 entegre tanısı verilemeyen ve yetersiz doku veya test başarısızlığı gibi teknik nedenlerle tam olarak karakterize edilemeyen(NOS=Not otherwise spesified) lezyonlar



Şekil 13. Hasta seçim protokolü

3.2. MR Görüntüleme Protokolü

MR görüntüleri merkezimizdeki Magnetum Aera 1.5 Tesla, Siemens Healthcare, Germany ve Achieve 3.0 Tesla Philips Medical Systems, Netherlands cihazları ile elde edildi.

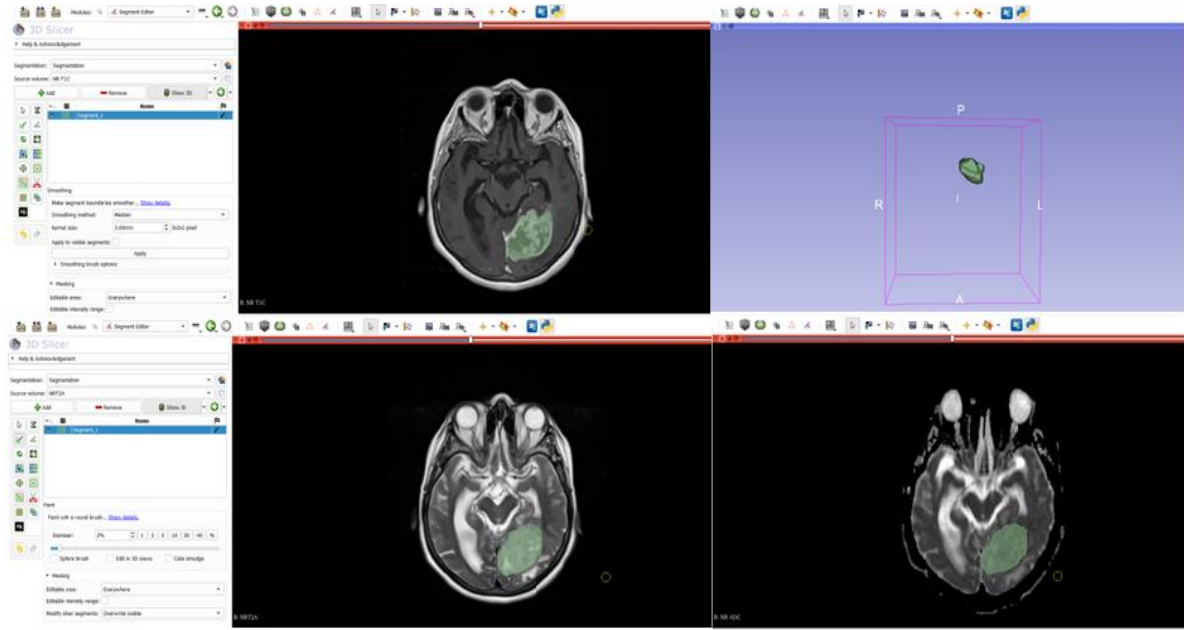
1.5 T MRG'de, T2A turbo spin eko görüntüler TE: 800-100 ms, TR: 3000-4000 ms, 5 mm kesit kalınlığı, 0.5-1 mm kesit aralığı, 200-230 mm FOV ile elde edilmiştir. Postkontrast T1A görüntüler kontrast enjeksiyonundan 1 dakika sonra TE: 10-15 ms, TR: 350-600 ms, 3 mm kesit kalınlığı, 0.5-1 mm kesit aralığı, 200-230 mm FOV ile elde edilmiştir. Difüzyon

ağırlıklı görüntüler ekoplanar görüntüleme tekniği ile TE/TR 80/4000 ms, b değeri olarak 0, 500 ve 1000 s/mm² kullanılarak, 5 mm kesit kalınlığı, 0.5- 1 mm kesit aralığı, 200-230 mm FOV ile elde edilmiştir.

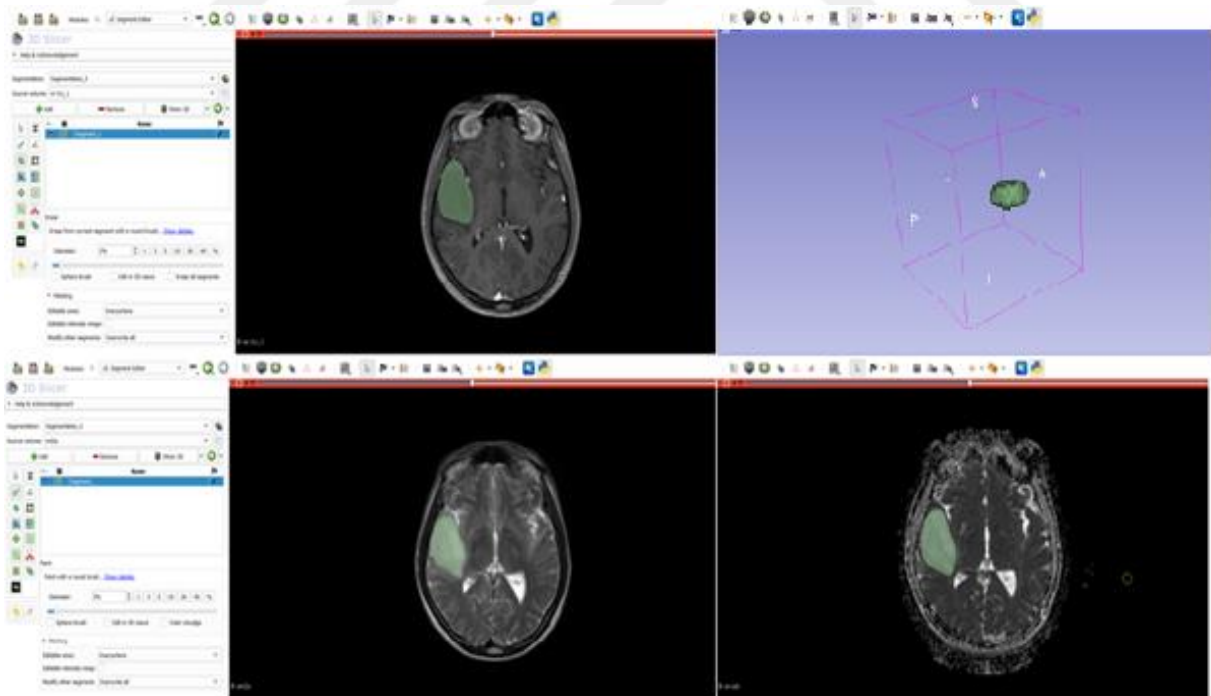
3 T MRG’de, T2A turbo spin eko görüntüler TE: 100-110 ms, TR: 3500-4300 ms, 5 mm kesit kalınlığı, 0.5-1 mm kesit aralığı, 200-230 mm FOV ile post kontrast T1A görüntüler kontrast enjeksiyonundan 1 dakika sonra TE: 10-15 ms, TR: 400-600 ms, 3 mm kesit kalınlığı, 0.5-1 mm kesit aralığı, 200-230 mm FOV ile elde edilmiştir. Difüzyon ağırlıklı görüntüler ekoplanar görüntüleme tekniği ile TE/TR 125/5200 ms, b değeri olarak 0, 500 ve 1000 s/mm² kullanılarak, 5 mm kesit kalınlığı, 0.5- 1 mm kesit aralığı, 200-230 mm FOV ile elde edilmiştir.

3.3. Tekstür(doku) Analizi Protokolü

Elde edilen MR görüntülerden ‘3D Slicer’ uygulaması kullanılarak üç boyutlu segmentasyon işlemi yapıldı. İlgili tümöral lezyonlar iki radyolog tarafından tüm kesitlerde manuel olarak ROI (Region of Interest) ile işaretlenerek 3 boyutlu VOI’ler (Volume of Interest) oluşturuldu. ROI’ler çizilirken heterojen iç yapılı lezyonlarda heterojeniteyi yansıtmaması açısından kontrastlanan cidar ile birlikte solid ve nekrotik komponentlerin bütünüyle ROI içerisinde kalmasına dikkat edildi. Görüntüler normalize edilerek vokseller 1x1x1mm boyutuna yeniden örneklendi. Tüm olgularda ‘bind width’ değeri sabit tutularak gri seviyeler diskretize edildi. Bu işlemlerle özellik çıkarmadan önce olgular arasında belirli bir standardizasyon amaçlandı. Çizilen ROI’lere ait histogram, GLCM, GLRM, NGTDM, GLZLM matrisleri oluşturularak; birinci, ikinci ve üçüncü dereceden istatistiksel hesaplamalar ile tekstür özellikleri kantitatif olarak elde edildi. ADC, T2A ve post-kontrast T1A sekanslarının her birine ait 107 özellik (14 shape, 18 first order, 24 GLCM, 5 NGTDM, 16 GLRLM, 16 GLSZM, 14 GLDM) çıkarıldı.



Şekil 14. 3D Slicer uygulamasında T1AK+, T2A ve ADC görüntülerde tümöral lezyonun kontrastlanan cidarı, solid ve nekrotik komponentiyle birlikte manuel segmentasyonu



Şekil 15. 3D Slicer uygulamasında T1AK+, T2A ve ADC görüntülerde kontrastlanmayan düzgün konturlu tümöral lezyonun bütün hacmiyle manuel segmentasyonu

Tablo 8. 3D Slicer Uygulamasından Çıkartılan 'Pyradiomics' tabanlı özellikler

Image Types	Feature Class	Feature Name
original	shape	Elongation
original	shape	Flatness
original	shape	LeastAxisLength
original	shape	MajorAxisLength
original	shape	Maximum2DDiameterColumn
original	shape	Maximum2DDiameterRow
original	shape	Maximum2DDiameterSlice
original	shape	Maximum3DDiameter
original	shape	MeshVolume
original	shape	MinorAxisLength
original	shape	Sphericity
original	shape	SurfaceArea
original	shape	SurfaceVolumeRatio
original	shape	VoxelVolume
original	firstorder	10Percentile
original	firstorder	90Percentile
original	firstorder	Energy
original	firstorder	Entropy
original	firstorder	InterquartileRange
original	firstorder	Kurtosis
original	firstorder	Maximum
original	firstorder	MeanAbsoluteDeviation
original	firstorder	Mean
original	firstorder	Median
original	firstorder	Minimum
original	firstorder	Range
original	firstorder	RobustMeanAbsoluteDeviation
original	firstorder	RootMeanSquared
original	firstorder	Skewness
original	firstorder	TotalEnergy
original	firstorder	Uniformity
original	firstorder	Variance
original	glcm	Autocorrelation
original	glcm	ClusterProminence
original	glcm	ClusterShade
original	glcm	ClusterTendency
original	glcm	Contrast

original	glcm	Correlation
original	glcm	DifferenceAverage
original	glcm	DifferenceEntropy
original	glcm	DifferenceVariance
original	glcm	Id
original	glcm	Idm
original	glcm	Idmn
original	glcm	Idn
original	glcm	Imc1
original	glcm	Imc2
original	glcm	InverseVariance
original	glcm	JointAverage
original	glcm	JointEnergy
original	glcm	JointEntropy
original	glcm	MCC
original	glcm	MaximumProbability
original	glcm	SumAverage
original	glcm	SumEntropy
original	glcm	SumSquares
original	glcm	DependenceEntropy
original	glcm	DependenceNonUniformity
original	glcm	DependenceNonUniformityNormalized
original	glcm	DependenceVariance
original	glcm	GrayLevelNonUniformity
original	glcm	GrayLevelVariance
original	glcm	HighGrayLevelEmphasis
original	glcm	LargeDependenceEmphasis
original	glcm	LargeDependenceHighGrayLevelEmphasis
original	glcm	LargeDependenceLowGrayLevelEmphasis
original	glcm	LowGrayLevelEmphasis
original	glcm	SmallDependenceEmphasis
original	glcm	SmallDependenceHighGrayLevelEmphasis
original	glcm	SmallDependenceLowGrayLevelEmphasis
original	glrlm	GrayLevelNonUniformity
original	glrlm	GrayLevelNonUniformityNormalized
original	glrlm	GrayLevelVariance
original	glrlm	HighGrayLevelRunEmphasis
original	glrlm	LongRunEmphasis
original	glrlm	LongRunHighGrayLevelEmphasis
original	glrlm	LongRunLowGrayLevelEmphasis
original	glrlm	LowGrayLevelRunEmphasis
original	glrlm	RunEntropy

original	glrlm	RunLengthNonUniformity
original	glrlm	RunLengthNonUniformityNormalized
original	glrlm	RunPercentage
original	glrlm	RunVariance
original	glrlm	ShortRunEmphasis
original	glrlm	ShortRunHighGrayLevelEmphasis
original	glrlm	ShortRunLowGrayLevelEmphasis
original	glszm	GrayLevelNonUniformity
original	glszm	GrayLevelNonUniformityNormalized
original	glszm	GrayLevelVariance
original	glszm	HighGrayLevelZoneEmphasis
original	glszm	LargeAreaEmphasis
original	glszm	LargeAreaHighGrayLevelEmphasis
original	glszm	LargeAreaLowGrayLevelEmphasis
original	glszm	LowGrayLevelZoneEmphasis
original	glszm	SizeZoneNonUniformity
original	glszm	SizeZoneNonUniformityNormalized
original	glszm	SmallAreaEmphasis
original	glszm	SmallAreaHighGrayLevelEmphasis
original	glszm	SmallAreaLowGrayLevelEmphasis
original	glszm	ZoneEntropy
original	glszm	ZonePercentage
original	glszm	ZoneVariance
original	ngtdm	Busyness
original	ngtdm	Coarseness
original	ngtdm	Complexity
original	ngtdm	Contrast
original	ngtdm	Strength

3.4. Özellik Seçme ve Sınıflandırma

Her olguda T1AK+, T2A ve ADC görüntülerin her biri için 107 özellik çıkarılarak 2 gözlemcide toplam 642, 102 olguda 65.484 özellik içeren veri seti elde edildi. Ardışık geri yönde seçim yöntemi(sequential backward selection) kullanılarak T2A, ADC ve T1AK+ grupta sırasıyla 12, 8 ve 17, bahsedilen sekanslardan elde edilen özelliklerden oluşturulan kombine gruptan 82 özellik seçildi. Ayrıca ayrı bir sınıflama için ‘SelectKBest’ ile kombine gruptan 86 özellik seçildi. Elde edilen sonuçlar eğitim ve test verisi olarak bölündü. Ada Boost, Desicion Tree, K-neighbors, Multilayer Perceptron, Random Forest, Naive Bayes, Gradient Boosting, LGBM Classifier, Support Vector Machine ve Logistic Regression olmak üzere 10 ayrı makine öğrenmesi ile sınıflandırmaya tabii tutuldu. İnternal validasyon tekniği olarak 5-fold cross-validation kullanılarak modellerin GridSearch ile optimizasyonu sonrası validasyonu yapıldı. Farklı algoritmaların performansları accuracy, precision, recall, F1 skoru ve ROC (receiver operating characteristics) eğrisi altında kalan alan (AUC) ölçütleri ile değerlendirildi.

3.5. İstatistiksel Analiz

Bu çalışmada istatistiksel analizler ve makine öğrenme algoritmaları IBM SPSS Statistics 25 ve Python 10 programında yapılmıştır.

İki gözlemcinin elde ettiği verilerin tutarlılığını incelemek için derece türlerine göre özellik değerlerinin ortalamaları hesaplanarak karşılaştırılmıştır. Ortalamaların karşılaştırılmasında öncelikle verinin normal dağılıma uygun olup olmadığı Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Shapiro-Wilk test sonucuna göre dağılımın normal olduğu reddedildiği takdirde Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Diğer durumda örneklerin varyansları Levene testi ile karşılaştırılmış ve Levene testine göre varyanslar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmazsa t-testi, aksi durumda da Welch t-testi kullanılarak ortalamalar karşılaştırılmıştır. Intraclass Correlation (ICC) analizi yapılarak gözlemci sonuçlarına göre korelasyon gösteren özellikler belirlenmiştir. ICC’de seviye 0,75 olarak alınmıştır. Bu analiz sonucunda ADC görüntü türü için 35, T2 görüntü türü için 53 ve T1AK+ görüntü türü için 58 özellik bir sonraki incelemeye kalmıştır.

4. BULGULAR

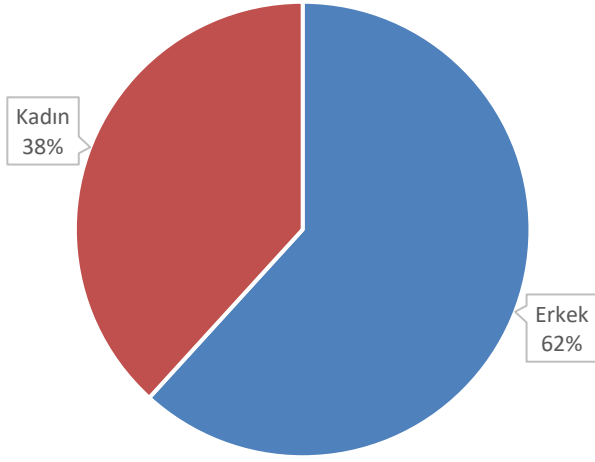
4.1. Tanımlayıcı Bulgular

Çalışmaya 102 hasta dahil edilmiş olup bu hastaların 45'inin tümör derecesi 2 veya 3 iken geriye kalan 57'sinin tümör derece 4'tür. Derece 2 tümörlerin 17'sini astrositom, 13'ünü oligodendrogliom, derece 3 tümörlerin 10'unu oligodendrogliom, 5'ini astrositom, derece 4 tümörlerin ise 55'ini glioblastom, 2'sini astrositom oluşturmaktadır. Yaş ortalamaları derece 2/3 tümörü bulunan hastalarda 41,27 , derece 4 tümörü bulunan hastalarda 55,37 ve incelenen genel hasta grubunda ise 49,18'dir. Tümör derecesine göre hastaların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır (p-değeri <0,001). Hastaların tümör hacimlerinin ortalaması 30,97 cm³ iken derece 2/3 tümörlerde ortalama 29,67cm³ , derece 4 tümörlerde ise ortalama 32cm³'tür. Dereceye göre tümör hacimlerinin ortalamasında anlamlı fark saptanmamıştır(p-değeri 0,752). Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 9'da yer almaktadır.

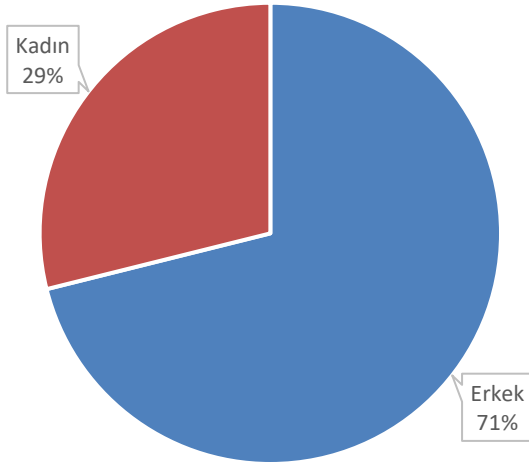
Tablo 9. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

	Derece 2/3	Derece 4	P-değeri
Cinsiyet	% 44,12 (45/102)	%55,88 (57/102)	
Erkek	% 31,37 (32/102)	%30,39 (31/102)	
Kadın	% 12,75 (13/102)	%25,49 (26/102)	
Yaş (Ort $\pm$ Std)	41,27 $\pm$ 12,55	55,37 $\pm$ 14,44	<0,001
Tümör Volümü (cm ³) (Ort $\pm$ Std)	29,67 $\pm$ 39,55	32,00 $\pm$ 34,71	0,752
Lokalizasyon			
Frontal	%14,71 (15/102)	%15,69 (16/102)	
Frontopariyetal	%1,96 (2/102)	%2,94 (3/102)	
Frontotemporal	%2,94 (3/102)	%2,94 (3/102)	
Oksipital	%2,94 (3/102)	%0,98 (1/102)	

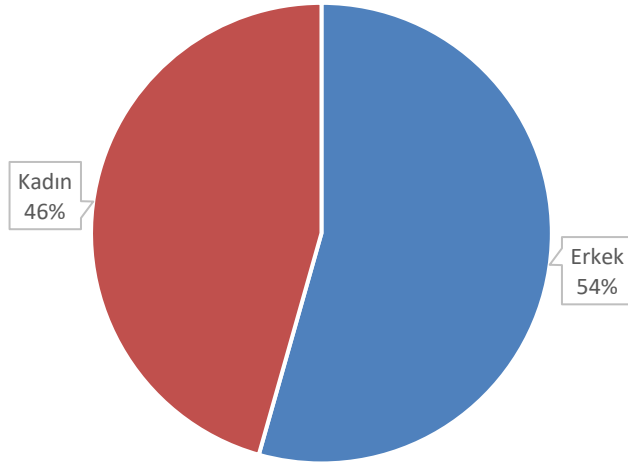
Oksipitotemporal	%1,96 (2/102)	%0,98 (1/102)	
Pariyetal	%5,88 (6/102)	%9,80 (10/102)	
Pariyetooksipital	%3,92 (4/102)	%2,94 (3/102)	
Talamus	%0,00 (0/102)	%7,84 (8/102)	
Temporal	%8,82 (9/102)	%8,82 (9/102)	
Diğer	%0,98 (1/102)	%2,94 (3/102)	
Taraf			
Sağ	%24,51 (25/102)	%29,41 (30/102)	
Sol	%18,63 (19/102)	%23,53 (24/102)	
Diğer	%0,98(1/102)	%2,94(3/102)	
Alt Tip			
Astrositom	%21,5(22/102)	%1,9(2/102)	
Oligodendrogliom	%22,5(23/102)	-	
Glioblastom	-	%53.9(55/102)	



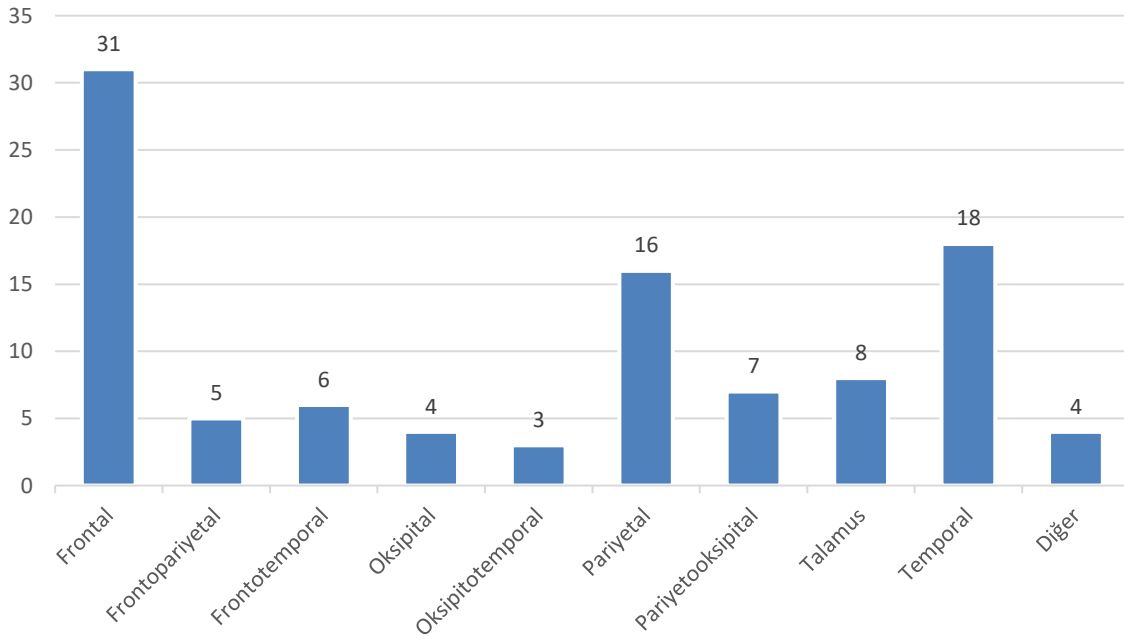
Şekil 16. Hastaların cinsiyetine göre dağılımı



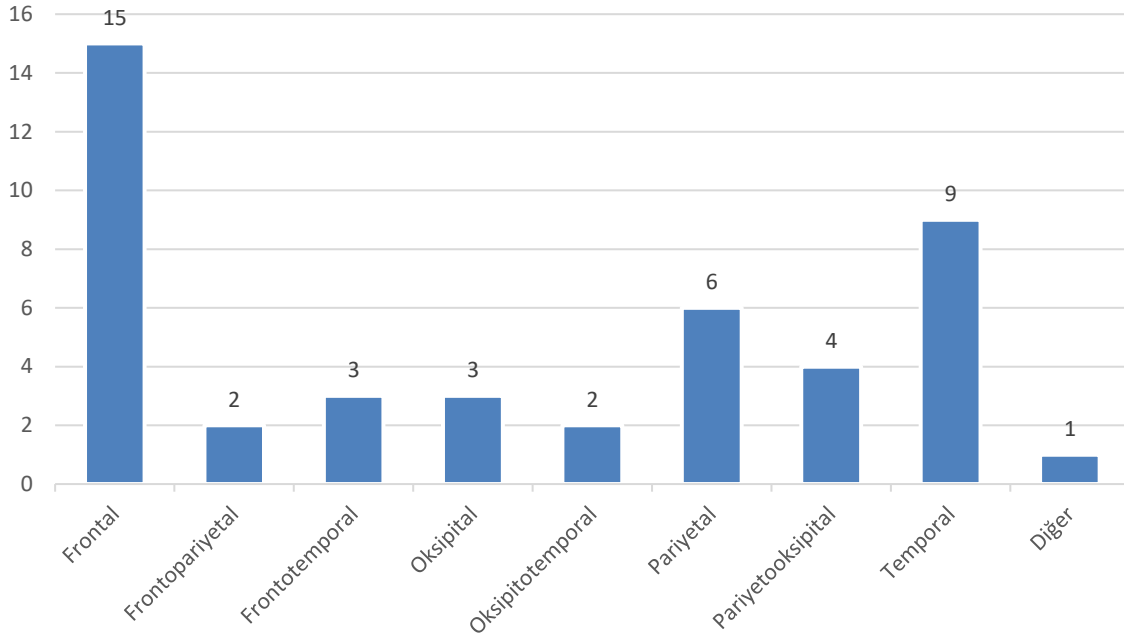
Şekil 17. Derece 2/3 tümörü bulunan hastaların cinsiyetine göre dağılımı



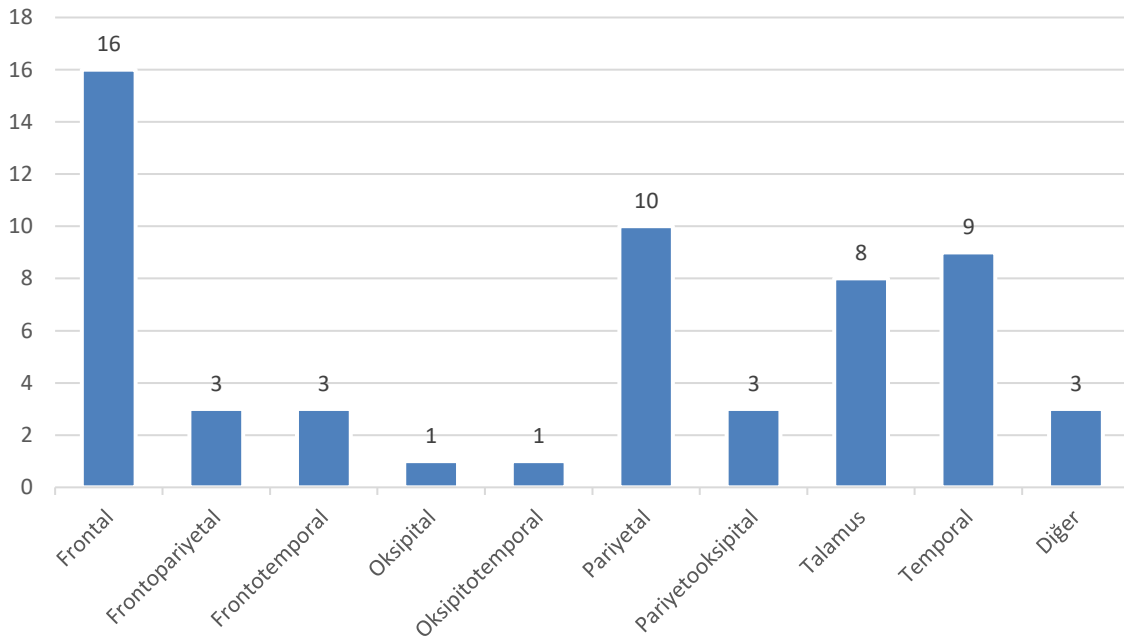
Şekil 18. Derece 4 tümörü bulunan hastaların cinsiyetine göre dağılımı



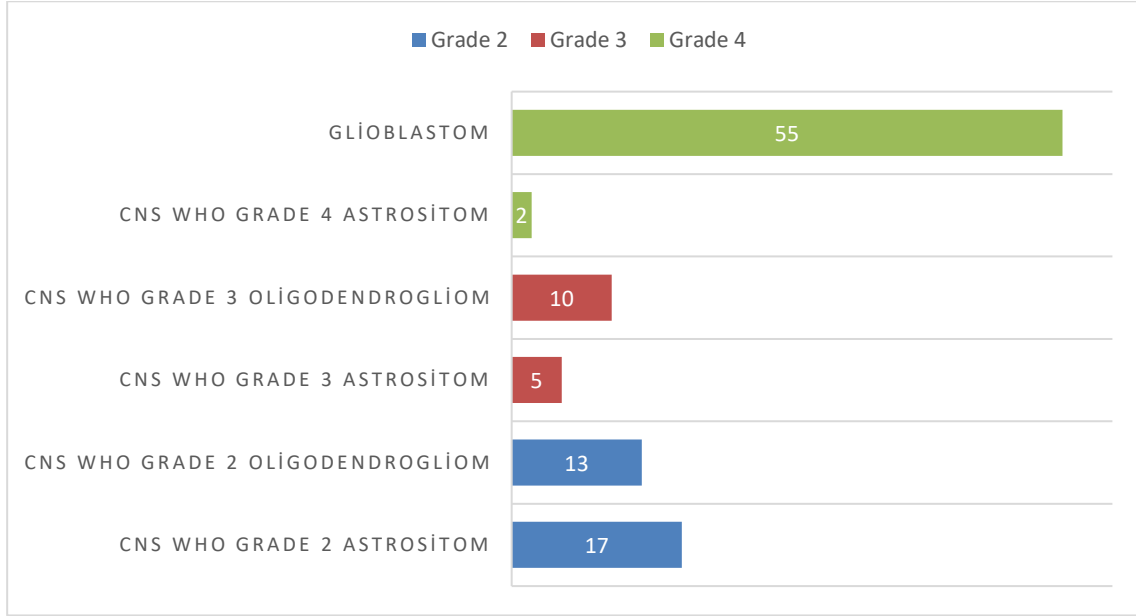
Şekil 19. Tümörlerin lokalizasyonuna göre dağılımı



Şekil 20. Derece 2/3 tümörlerin lokalizasyonuna göre dağılımı



Şekil 21. Derece 4 tümörlerin lokalizasyonuna göre dağılımı



Şekil 22. Tümörlerin alt tiplerine göre dağılımı

4.2. Tekstür analizi bulguları

Glial tümörlere ait VOI'lere ait histogram, GLCM, GLRM, NGTDM, GLZLM matrisleri oluşturularak; birinci, ikinci ve üçüncü dereceden istatistiksel hesaplamalar ile tekstür özellikleri kantitatif olarak elde edilmiştir. Her bir görüntüden 107 özellik (14 shape, 18 first order, 24 GLCM, 5 NGTDM, 16 GLRLM, 16 GLSZM, 14 GLDM) çıkarılmıştır. Çıkarılan özelliklerin gözlemciler arası korelasyon (ICC) değeri >0.75 olanlar bir sonraki aşamaya alınmıştır. ADC, T2A ve post-kontrast T1A görüntülerden elde edilen özelliklerden ayrı ayrı ve oluşturulan kombine gruptan makine öğrenmesi algoritmalarında kullanılacak olan özellikler sarmal yöntemlerden ardışık geri yönde seçim ile belirlenmiştir. Ayrıca kombine gruptan 'SelectKBest' ile ayrı bir sınıflandırma için özellik seçimi yapılmıştır.

Tablo 10. ADC görüntülerden elde edilen radyomiks özelliklerinden AGYS ile seçilen özellikler ve tanımlayıcı istatistikleri

Seçilen Özellikler	Gözlemci	Derece 2-3 Ort	Derece 2-3 SS	Derece 4 Ort	Derece 4 SS	p-değeri	ICC
ClusterProminence	1	6208978,272	41185702,47	30738304	230024405	0,800609	0,99
	2	7045513,395	34409478,58	29064949	217502165	0,082917	
InterquartileRange	1	8,747049203	54,78093605	5,9657344	39,845988	0,015833	0,87
	2	13,57326102	60,21323869	6,5708417	44,261489	0,903445	
LargeDependenceEmphasis	1	537,2872009	162,4075669	604,47406	88,517557	0,000809	0,76
	2	574,1600762	132,3393917	613,91487	88,248842	0,010437	
MeanAbsoluteDeviation	1	5,052298347	31,43821423	4,2219592	28,635636	0,017043	0,84
	2	8,146574872	36,06341248	4,5958957	31,357065	0,935542	
RobustMeanAbsoluteDeviation	1	3,644947297	22,80467303	2,5677787	17,187635	0,011494	0,86
	2	5,683080327	25,21020519	2,876268	19,443922	0,978493	
RunLengthNonUniformity	1	947,7858705	5528,232539	547,02114	3114,2773	0,08944	0,83
	2	1543,562101	6272,817204	689,26101	4064,5576	0,388326	
Skewness	1	0,576373694	0,944890825	0,9653445	0,6646417	0,005053	0,84
	2	0,800168922	1,028582988	0,977016	0,6758341	0,327657	
SmallDependenceEmphasis	1	0,016332858	0,084212677	0,0145178	0,0934071	0,000413	0,83
	2	0,026404766	0,112389267	0,0146012	0,0944223	0,006743	

Tablo 11. T1AK+ görüntülerden elde edilen radyomiks özelliklerinden AGYS ile seçilen özellikler ve tanımlayıcı istatistikleri

Seçilen Özellikler	Gözlemci	Derece 2-3 Ort	Derece 2-3 SS	Derece 4 Ort	Derece 4 SS	p-değeri	ICC
ClusterProminence	1	78221,802	518863,851	0,142889	0,242871	0,753528	0,84
	2	43453,236	259453,692	0,135912	0,243735	0,0626	

ClusterTendency	1	12,602831	83,1401024	0,078184	0,15383	0,653402	0,96
	2	9,6000983	45,7782198	0,072501	0,14948	0,102544	
Complexity	1	710,8938	4715,35409	0,037354	0,057815	0,44746	0,97
	2	879,29656	4597,71329	0,03222	0,051858	0,162559	
Contrast	1	0,5589336	5,12484869	0,015914	0,03326	0,408322	0,91
	2	0,8466807	5,70110389	0,013921	0,029762	0,091166	
Entropy	1	0,2458687	0,78712766	0,143203	0,206316	0,614921	0,84
	2	0,3631825	0,97333739	0,13232	0,198518	0,069555	
JointEnergy	1	0,9069763	0,18862127	0,919326	0,128425	0,545612	0,89
	2	0,8807883	0,22237879	0,927055	0,121164	0,168736	
JointEntropy	1	0,4402918	1,41051329	0,261572	0,361943	0,586971	0,85
	2	0,6449023	1,79508046	0,239286	0,342048	0,164599	
Kurtosis	1	7,5041248	11,1545813	3,463092	1,353698	3,71E-05	0,78
	2	10,796661	12,3971539	3,643484	1,590735	9,27E-05	
Mean	1	6,4580797	38,2832946	1,091972	0,395301	1,34E-05	0,82
	2	11,291987	49,3579349	1,059255	0,368698	4,89E-06	
RootMeanSquared	1	6,703066	39,5044201	1,241205	0,396447	7,29E-07	0,83
	2	11,52666	50,0996845	1,206968	0,370936	3,49E-07	
RunPercentage	1	0,1748993	0,1308435	0,126319	0,043406	0,015257	0,94
	2	0,1692012	0,1706973	0,113204	0,038139	0,071948	
ShortRunLowGrayLevelEmphasis	1	0,1104031	0,07683415	0,110145	0,069367	0,871504	0,96
	2	0,1029565	0,06243885	0,107732	0,06449	0,824	
SizeZoneNonUniformity	1	125,84657	811,422249	6,581424	9,003215	0,019681	0,95
	2	172,20316	769,494328	7,936806	10,53268	0,884412	
SmallAreaHighGrayLevelEmphasis	1	20,317411	132,93618	0,353891	0,219701	0,031562	0,97
	2	24,963788	115,99524	0,349034	0,219348	0,761678	
SumEntropy	1	0,3384508	0,92617772	0,232026	0,321359	0,586971	0,85
	2	0,4752012	1,14120332	0,213374	0,305696	0,156554	

TotalEnergy	1	65781026,7	436212507,2	41476,63	41592,18	4,31E-07	0,96
	2	87017796,9	403709692,3	49987,11	47219,48	0,000288	
Variance	1	98,212866	650,758954	0,349092	0,243964	3,02E-09	0,97
	2	79,127527	378,593763	0,336407	0,227669	5,52E-07	

Tablo 12. T2A görüntülerden elde edilen radyomiks özelliklerinden AGYS ile seçilen özellikler ve tanımlayıcı istatistikleri

Seçilen Özellikler	Gözlemci	Derece 2-3 Ort	Derece 2-3 SS	Derece 4 Ort	Derece 4 SS	p-değeri	ICC
Autocorrelation	1	373,9273	2468,792	2,208257	1,468887	0,157506	0,97
	2	474,8823	2190,561	2,052177	1,431086	0,246215	
DifferenceAverage	1	0,135328	0,883601	0,001039	0,002244	0,14426	0,86
	2	0,235788	1,083486	0,000621	0,001773	0,067631	
InverseVariance	1	0,006182	0,029067	0,001039	0,002244	0,14426	0,83
	2	0,010935	0,04169	0,000621	0,001773	0,067631	
Kurtosis	1	4,087847	1,863039	3,946547	1,337552	0,656459	0,94
	2	3,959149	2,234476	3,728196	1,22582	0,450354	
MeanAbsoluteDeviation	1	3,218349	18,94174	0,400275	0,157445	0,28089	0,93
	2	4,505872	18,89175	0,412761	0,153262	0,399542	
RobustMeanAbsoluteDeviation	1	2,233744	13,14863	0,272686	0,121149	0,338562	0,92
	2	3,184736	13,34883	0,282088	0,118963	0,227674	
RootMeanSquared	1	20,05236	118,6747	2,042198	0,528029	0,251912	0,77
	2	39,73381	174,509	2,00895	0,534004	0,321828	
RunLengthNonUniformity	1	836,1912	4791,749	135,7127	61,15015	0,060988	0,87
	2	1353,481	5427,474	140,5367	60,18936	0,318547	
RunPercentage	1	0,155036	0,129985	0,10136	0,034427	0,000119	0,93
	2	0,146874	0,175135	0,088617	0,028459	0,005268	
ShortRunEmph	1	0,157923	0,130234	0,123755	0,028714	0,020428	0,9

asis	2	0,160043	0,173632	0,106486	0,019587	0,004454	
SumSquares	1	21,16862	140,4041	0,000831	0,001949	0,137966	1
	2	21,17814	98,58527	0,000468	0,001582	0,056367	
TotalEnergy	1	5,67E+08	3,76E+09	143696,3	164797,6	0,021938	0,84
	2	1,04E+09	4,81E+09	180099,3	224994,6	0,930184	

Tablo 13. Kombine gruptan AGYS ile seçilen radyomiks özellikler ve tanımlayıcı istatistikleri

Seçilen Özellikler	Gözlemci	Derece 2-3 Ort	Derece 2-3 SS	Derece 4 Ort	Derece 4 SS	p-değeri	ICC
Energy_adc	1	1,7E+09	1,11E+10	4,89E+08	3,66E+09	0,043192	0,73
	2	3E+09	1,38E+10	6,71E+08	5,02E+09	0,946267	
Entropy_adc	1	0,1771	1,113835	0,148348	1,00399	0,854265	0,75
	2	0,34012	1,506565	0,148499	1,017777	0,056104	
InterquartileRange_adc	1	8,74705	54,78094	5,965734	39,84599	0,015833	0,87
	2	13,5733	60,21324	6,570842	44,26149	0,903445	
MeanAbsoluteDeviation_adc	1	5,0523	31,43821	4,221959	28,63564	0,017043	0,84
	2	8,14657	36,06341	4,595896	31,35706	0,935542	
RobustMeanAbsoluteDeviation_adc	1	3,64495	22,80467	2,567779	17,18763	0,011494	0,86
	2	5,68308	25,21021	2,876268	19,44392	0,978493	
Skewness_adc	1	0,57637	0,944891	0,965345	0,664642	0,005053	0,84
	2	0,80017	1,028583	0,977016	0,675834	0,327657	
TotalEnergy_adc	1	1,7E+09	1,11E+10	4,89E+08	3,66E+09	0,046054	0,83
	2	3E+09	1,38E+10	6,71E+08	5,02E+09	0,946267	
Variance_adc	1	1495,07	9915,865	1665,57	12461,67	0,031563	0,92
	2	2124,06	9936,4	1848,25	13828,61	0,700866	
ClusterProminence_adc	1	6208978	41185702	30738304	2,3E+08	0,800609	0,99
	2	7045513	34409479	29064949	2,18E+08	0,082917	

ClusterShade_ad c	1	-16966,8	112545	59358,88	444201,2	0,90254	0,99
	2	-22393,5	108854,7	58293,75	436230,5	0,788811	
ClusterTendency _adc	1	215,642	1430,393	254,5889	1905,13	0,818403	0,92
	2	304,048	1426,776	276,333	2067,855	0,084175	
Contrast_adc	1	2,59284	24,42358	8,039897	85,42412	0,756119	0,93
	2	4,34058	28,75637	9,011369	95,74833	0,011587	
DifferenceAvera ge_adc	1	0,25007	1,651019	0,369074	2,748174	0,7947	0,8
	2	0,45439	2,099381	0,390384	2,909952	0,0907	
DifferenceVaria nce_adc	1	2,2787	15,1075	7,978802	59,69442	0,7947	0,93
	2	3,88615	18,01443	8,936334	66,86213	0,0907	
Id_adc	1	0,9812	0,120797	0,983736	0,114877	0,7947	0,75
	2	0,96327	0,166537	0,983818	0,115406	0,0907	
Idm_adc	1	0,97946	0,132398	0,982632	0,12314	0,7947	0,75
	2	0,95966	0,183276	0,982738	0,123482	0,0907	
SumEntropy_ad c	1	0,20152	1,248101	0,172061	1,125664	0,874774	0,75
	2	0,38612	1,692612	0,17104	1,137314	0,081674	
GrayLevelVaria nce_adc	1	60,4695	400,9534	68,53575	512,9233	0,661815	0,91
	2	87,5943	409,7715	75,78379	567,0767	0,001434	
LargeDependenc eEmphasis_adc	1	537,287	162,4076	604,4741	88,51756	0,000809	0,76
	2	574,16	132,3394	613,9149	88,24884	0,010437	
SmallDependenc eEmphasis_adc	1	0,01633	0,084213	0,014518	0,093407	0,000413	0,83
	2	0,0264	0,112389	0,014601	0,094422	0,006743	
RunLengthNon Uniformity_adc	1	947,786	5528,233	547,0211	3114,277	0,08944	0,83
	2	1543,56	6272,817	689,261	4064,558	0,388326	
RunPercentage_ adc	1	0,15068	0,133267	0,115214	0,120409	0,00079	0,81
	2	0,15088	0,181122	0,106881	0,120689	0,010849	
ShortRunEmpha sis_adc	1	0,15101	0,13124	0,131461	0,117556	0,006088	0,97
	2	0,16988	0,17607	0,132687	0,116593	0,009467	
ZonePercentage _adc	1	0,01603	0,095496	0,013903	0,102641	0,00746	0,81
	2	0,02798	0,128356	0,013982	0,103437	0,034904	

Complexity_adc	1	2754,29	18269,9	18214,28	136303,1	0,753683	0,97
	2	5282,6	24521,19	18908,38	141497,4	0,066848	
Energy_T2A	1	5,7E+08	3,76E+09	143696,3	164797,6	0,020797	0,84
	2	1E+09	4,81E+09	180099,3	224994,6	0,930184	
InterquartileRange_T2A	1	5,25381	30,86693	0,646995	0,303265	0,44632	0,91
	2	7,67045	32,13806	0,671518	0,296146	0,17769	
Kurtosis_T2A	1	4,08785	1,863039	3,946547	1,337552	0,656459	0,94
	2	3,95915	2,234476	3,728196	1,22582	0,450354	
Maximum_T2A	1	29,5728	171,5317	3,899923	0,812402	0,544146	0,79
	2	55,7778	239,7338	3,938262	0,863037	0,305644	
MeanAbsoluteDeviation_T2A	1	3,21835	18,94174	0,400275	0,157445	0,28089	0,93
	2	4,50587	18,89175	0,412761	0,153262	0,399542	
Mean_T2A	1	19,6309	116,2885	1,968867	0,524281	0,254713	0,77
	2	39,3112	172,9291	1,931704	0,5282	0,359366	
Median_T2A	1	20,5697	122,5306	1,924384	0,535239	0,205145	0,78
	2	40,3259	177,6469	1,886896	0,534773	0,254713	
RootMeanSquared_T2A	1	20,0524	118,6747	2,042198	0,528029	0,251912	0,77
	2	39,7338	174,509	2,00895	0,534004	0,321828	
Skewness_T2A	1	0,04864	0,851384	0,285015	0,626321	0,113051	0,95
	2	0,12373	0,693551	0,294631	0,603966	0,191331	
TotalEnergy_T2A	1	5,7E+08	3,76E+09	143696,3	164797,6	0,021938	0,84
	2	1E+09	4,81E+09	180099,3	224994,6	0,930184	
Autocorrelation_T2A	1	373,927	2468,792	2,208257	1,468887	0,157506	0,97
	2	474,882	2190,561	2,052177	1,431086	0,246215	
ClusterShade_T2A	1	-5212,13	34573,34	-0,00261	0,006531	0,253587	0,81
	2	-2698,67	12780,88	-0,00032	0,002698	0,007389	
DifferenceEntropy_T2A	1	0,10253	0,598461	0,009592	0,018785	0,283823	0,83
	2	0,1866	0,796916	0,005928	0,014683	0,068741	
SumEntropy_T2A	1	0,19106	1,142421	0,013145	0,027926	0,273703	0,83
	2	0,34653	1,512939	0,007909	0,022828	0,059272	

HighGrayLevelEmphasis_T2A	1	364,822	2408,392	2,208211	1,46878	0,171654	0,97
	2	463,246	2136,581	2,052322	1,431253	0,252245	
LargeDependenceHighGrayLevelEmphasis_T2A	1	5106,99	27227,95	1372,415	937,4349	0,002024	0,92
	2	7025,97	25589,68	1298,912	923,3859	0,930184	
SmallDependenceHighGrayLevelEmphasis_T2A	1	114,766	761,2379	0,004422	0,002876	0,277895	0,98
	2	135,706	629,2417	0,003962	0,002778	0,006343	
HighGrayLevelRunEmphasis_T2A	1	360,676	2381,038	2,190072	1,445292	0,186731	0,97
	2	458,764	2115,915	2,046717	1,423163	0,209478	
RunLengthNonUniformityNormalized_T2A	1	0,13092	0,129649	0,078624	0,029631	0,000424	0,94
	2	0,11813	0,168307	0,070318	0,02504	0,044604	
ShortRunEmphasis_T2A	1	0,15792	0,130234	0,123755	0,028714	0,020428	0,9
	2	0,16004	0,173632	0,106486	0,019587	0,004454	
ShortRunHighGrayLevelEmphasis_T2A	1	340,182	2255,012	0,25762	0,172104	0,951634	0,97
	2	431,086	1997,552	0,216388	0,160711	0,006743	
SizeZoneNonUniformity_T2A	1	160,929	1060,24	1,192159	0,506197	0,248174	0,94
	2	225,553	1039,672	1,179939	0,448158	0,174216	
Complexity_T2A	1	894,085	5930,676	0,00198	0,006598	0,133889	0,94
	2	1274,9	5911,824	0,001396	0,00513	0,067631	
Strength_T2A	1	0,37911	2,180227	0,066028	0,159556	0,176575	0,93
	2	0,53624	2,14615	0,071502	0,152487	0,148228	
10Percentile_T1AK+	1	4,87985	29,94714	0,417555	0,356648	0,539681	0,8
	2	9,19026	41,25529	0,410861	0,341347	0,139957	
Energy_T1AK+	1	6,6E+07	4,36E+08	41476,63	41592,18	4,31E-07	0,96
	2	8,7E+07	4,04E+08	49987,11	47219,48	0,000288	
Entropy_T1AK+	1	0,24587	0,787128	0,143203	0,206316	0,614921	0,84

	2	0,36318	0,973337	0,13232	0,198518	0,069555	
InterquartileRange_T1AK+	1	1,64858	8,713039	0,79902	0,374356	2,78E-09	0,91
	2	2,23672	8,591546	0,775977	0,359006	8,96E-07	
Kurtosis_T1AK+	1	7,50412	11,15458	3,463092	1,353698	3,71E-05	0,78
	2	10,7967	12,39715	3,643484	1,590734	9,27E-05	
Maximum_T1AK+	1	26,9264	164,5811	3,508754	1,016062	4,47E-07	0,94
	2	37,156	166,3948	3,56653	1,02284	0,005492	
Median_T1AK+	1	6,02239	35,46338	1,051756	0,432612	8,06E-05	0,86
	2	10,9362	47,77549	1,000429	0,395266	3,94E-05	
RootMeanSquared_T1AK+	1	6,70307	39,50442	1,241204	0,396447	7,29E-07	0,83
	2	11,5267	50,09968	1,206968	0,370936	3,49E-07	
TotalEnergy_T1AK+	1	6,6E+07	4,36E+08	41476,63	41592,18	4,31E-07	0,96
	2	8,7E+07	4,04E+08	49987,11	47219,48	0,000288	
Uniformity_T1AK+	1	0,93138	0,162814	0,947999	0,091815	0,614921	0,86
	2	0,90489	0,203776	0,952389	0,087916	0,069555	
Variance_T1AK+	1	98,2129	650,759	0,349092	0,243964	3,02E-09	0,97
	2	79,1275	378,5938	0,336407	0,227669	5,52E-07	
Autocorrelation_T1AK+	1	18,4538	100,79	3,464224	1,022025	0,879241	0,95
	2	24,0778	95,61051	3,318196	1,152946	0,362416	
ClusterProminence_T1AK+	1	78221,8	518863,9	0,142889	0,242871	0,753528	0,84
	2	43453,2	259453,7	0,135911	0,243735	0,0626	
Correlation_T1AK+	1	0,44669	0,322338	0,337762	0,304392	0,037238	0,97
	2	0,43272	0,245745	0,374499	0,319398	0,030861	
Idmn_T1AK+	1	0,99458	0,009952	0,994403	0,008427	0,38556	0,96
	2	0,99477	0,007635	0,99507	0,007555	0,38414	
JointEntropy_T1AK+	1	0,44029	1,410513	0,261572	0,361943	0,586971	0,85
	2	0,6449	1,79508	0,239286	0,342048	0,164599	
MCC_T1AK+	1	0,44832	0,323347	0,339198	0,303693	0,038486	0,97
	2	0,43569	0,248494	0,375016	0,318999	0,029829	
MaximumProbability	1	0,93649	0,163057	0,951879	0,090119	0,545612	0,86

bility_ T1AK+	2	0,91153	0,213003	0,95705	0,082803	0,168736	
SumSquares_ T1AK+	1	3,42915	22,58626	0,026932	0,047456	0,572867	0,98
	2	2,82242	13,43796	0,024603	0,045441	0,130736	
DependenceEntropy_ T1AK+	1	2,76097	1,133399	2,461432	0,786438	0,205145	0,88
	2	2,72566	1,273162	2,339307	0,75235	0,14923	
LargeDependenceEmphasis_ T1AK+	1	521,576	145,816	587,0611	47,07812	0,012407	0,84
	2	553,572	131,9833	601,4293	41,43016	0,079727	
LargeDependenceLowGrayLevelEmphasis_ T1AK+	1	200,694	145,87	215,7976	153,5314	0,136374	0,8
	2	181,075	118,5813	245,6543	181,7044	0,088177	
SmallDependenceEmphasis_ T1AK+	1	0,01077	0,043566	0,00306	0,0011	0,283908	0,91
	2	0,01495	0,054748	0,002898	0,001058	0,162992	
SmallDependenceHighGrayLevelEmphasis_ T1AK+	1	7,84914	52,00048	0,008321	0,002884	0,169175	0,99
	2	8,86525	41,72719	0,007694	0,003098	0,107236	
HighGrayLevelRunEmphasis_ T1AK+	1	20,9641	118,1361	3,29191	0,976867	0,911286	0,96
	2	26,6427	108,5209	3,140051	1,088614	0,37318	
RunLengthNonUniformity_ T1AK+	1	886,341	4721,209	285,8521	340,8186	0,047545	0,86
	2	1414,23	5167,066	317,7782	406,2261	0,632291	
RunLengthNonUniformityNormalized_ T1AK+	1	0,1327	0,124941	0,089667	0,031556	0,031033	0,97
	2	0,12591	0,160029	0,082784	0,028759	0,240926	
RunPercentage_ T1AK+	1	0,1749	0,130844	0,126319	0,043406	0,015257	0,94
	2	0,1692	0,170697	0,113204	0,038139	0,071948	
ShortRunEmpha	1	0,21623	0,141098	0,189028	0,079023	0,414797	0,95

sis_ T1AK+	2	0,22655	0,169954	0,179537	0,081295	0,069843	
ShortRunLowGrayLevelEmphases_ T1AK+	1	0,1104	0,076834	0,110145	0,069367	0,871504	0,96
	2	0,10296	0,062439	0,107732	0,06449	0,824	
SizeZoneNonUniformity_ T1AK+	1	125,847	811,4222	6,581424	9,003215	0,019681	0,95
	2	172,203	769,4943	7,936806	10,53267	0,884412	
SmallAreaHighGrayLevelEmphasis_ T1AK+	1	20,3174	132,9362	0,353891	0,219701	0,031562	0,97
	2	24,9638	115,9952	0,349034	0,219348	0,761678	
Strength_ T1AK+	1	0,27708	1,450163	0,064624	0,157228	0,700316	0,96
	2	0,29322	1,483987	0,043302	0,1062	0,466236	

Tablo 14. Kombine gruptan *SelectKBest* ile seçilen radyomiks özellikler ve tanımlayıcı istatistikleri

Seçilen Özellikler	Gözlemci	Derece 2-3 Ort	Derece 2-3 SS	Derece 4 Ort	Derece 4 SS	p-değeri	ICC
Skewness_adc	1	0,576374	0,944891	0,965345	0,664642	0,005053	0,85
	2	0,800169	1,028583	0,977016	0,675834	0,327657	
ClusterShade_adc	1	-16966,8	112545	59358,88	444201,2	0,90254	0,99
	2	-22393,5	108854,7	58293,75	436230,5	0,788811	
DependenceEntropy_adc	1	2,207825	1,137674	1,938766	1,014844	0,004269	0,87
	2	2,270619	1,529011	1,860287	1,026185	0,008925	
LargeDependenceEmphasis_adc	1	537,2872	162,4076	604,4741	88,51756	0,000809	0,76
	2	574,1601	132,3394	613,9149	88,24884	0,010437	
LongRunLowGrayLevelEmphasis_adc	1	98,78689	84,0222	143,735	99,0603	0,00352	0,88
	2	101,4544	92,91069	165,5156	121,7167	0,000413	
RunLengthNonU	1	0,130571	0,137645	0,093542	0,119928	0,001979	

niformityNormalized_adc	2	0,122696	0,179195	0,086768	0,119893	0,058251	0,96
RunPercentage_adc	1	0,150678	0,133267	0,115214	0,120409	0,00079	0,94
	2	0,150882	0,181122	0,106881	0,120689	0,010849	
90Percentile_T2A	1	23,94937	141,0895	2,645424	0,692573	0,787483	0,79
	2	45,60803	198,914	2,632169	0,702007	0,366476	
Energy_T2A	1	5,67E+08	3,76E+09	143696,3	164797,6	0,020797	0,84
	2	1,04E+09	4,81E+09	180099,3	224994,6	0,930184	
Entropy_T2A	1	0,164414	1,007076	0,009812	0,020807	0,133889	0,83
	2	0,300016	1,326632	0,00529	0,014933	0,052679	
InterquartileRange_T2A	1	5,253813	30,86693	0,646995	0,303265	0,44632	0,91
	2	7,670449	32,13806	0,671518	0,296146	0,17769	
Maximum_T2A	1	29,5728	171,5317	3,899923	0,812402	0,544146	0,79
	2	55,77785	239,7338	3,938262	0,863037	0,305644	
MeanAbsoluteDeviation_T2A	1	3,218349	18,94174	0,400275	0,157445	0,28089	0,93
	2	4,505872	18,89175	0,412761	0,153262	0,399542	
Mean_T2A	1	19,63092	116,2885	1,968867	0,524281	0,254713	0,77
	2	39,31125	172,9291	1,931704	0,5282	0,359366	
Median_T2A	1	20,5697	122,5306	1,924384	0,535239	0,205145	0,78
	2	40,32586	177,6469	1,886896	0,534773	0,254713	
Range_T2A	1	25,08155	145,2444	3,793466	1,086535	0,043893	0,87
	2	40,14854	167,7771	3,804617	1,080926	0,308837	
RobustMeanAbsoluteDeviation_T2A	1	2,233744	13,14863	0,272686	0,121149	0,338562	0,92
	2	3,184736	13,34883	0,282088	0,118963	0,227674	
RootMeanSquared_T2A	1	20,05236	118,6747	2,042198	0,528029	0,251912	0,77
	2	39,73381	174,509	2,00895	0,534004	0,321828	
Skewness_T2A	1	0,048637	0,851384	0,285015	0,626321	0,113051	0,95
	2	0,123731	0,693551	0,294631	0,603966	0,191331	
TotalEnergy_T2A	1	5,67E+08	3,76E+09	143696,3	164797,6	0,021938	

	2	1,04E+09	4,81E+09	180099,3	224994,6	0,930184	0,84
Uniformity_T2A	1	0,974143	0,146512	0,997925	0,004759	0,133889	0,83
	2	0,95269	0,202955	0,998967	0,003257	0,050912	
Variance_T2A	1	577,4134	3828,416	0,298078	0,223906	0,207565	0,99
	2	582,3063	2706,218	0,31056	0,219849	0,544146	
Autocorrelation_T2A	1	373,9273	2468,792	2,208257	1,468887	0,157506	0,97
	2	474,8823	2190,561	2,052177	1,431086	0,246215	
ClusterShade_T2A	1	-5212,13	34573,34	-0,00261	0,006531	0,253587	0,81
	2	-2698,67	12780,88	-0,00032	0,002698	0,007389	
ClusterTendency_T2A	1	83,11398	551,2792	0,002284	0,005593	0,142138	0,99
	2	82,38782	383,6062	0,001251	0,004584	0,048354	
Contrast_T2A	1	0,782219	7,350766	0,000522	0,001669	0,046423	0,92
	2	1,164967	7,703352	0,000311	0,001291	0,008255	
DifferenceAverage_T2A	1	0,135328	0,883601	0,001039	0,002244	0,14426	0,86
	2	0,235788	1,083486	0,000621	0,001773	0,067631	
DifferenceEntropy_T2A	1	0,102532	0,598461	0,009592	0,018785	0,283823	0,83
	2	0,1866	0,796916	0,005928	0,014683	0,068741	
DifferenceVariance_T2A	1	0,737084	4,876046	0,001033	0,002223	0,14426	0,93
	2	1,062118	4,916022	0,000618	0,001755	0,067631	
Id_T2A	1	0,982703	0,107813	0,99948	0,001122	0,14426	0,82
	2	0,967234	0,14706	0,999689	0,000887	0,067631	
Idm_T2A	1	0,980728	0,120895	0,99948	0,001122	0,14426	0,81
	2	0,963224	0,165648	0,999689	0,000887	0,067631	
Idn_T2A	1	0,998673	0,005515	0,999681	0,000645	0,14004	0,9
	2	0,998001	0,006679	0,99982	0,000474	0,065455	
InverseVariance_T2A	1	0,006182	0,029067	0,001039	0,002244	0,14426	0,83
	2	0,010935	0,04169	0,000621	0,001773	0,067631	
JointEnergy_T2A	1	0,972106	0,149369	0,997308	0,006086	0,142138	0,84
	2	0,950399	0,205974	0,99845	0,004881	0,060267	
JointEntropy_T2	1	0,275891	1,690513	0,014184	0,030159	0,277049	

A	2	0,509065	2,256451	0,008531	0,024598	0,059272	0,83
MaximumProbability_T2A	1	0,974805	0,14749	0,998647	0,003068	0,142138	0,82
	2	0,952973	0,205312	0,999221	0,002463	0,060267	
SumEntropy_T2A	1	0,191061	1,142421	0,013145	0,027926	0,273703	0,83
	2	0,346531	1,512939	0,007909	0,022828	0,059272	
SumSquares_T2A	1	21,16862	140,4041	0,000831	0,001949	0,137966	1
	2	21,17814	98,58527	0,000468	0,001582	0,056367	
DependenceEntropy_T2A	1	2,280618	1,129458	1,827907	0,380582	0,000771	0,91
	2	2,261298	1,480588	1,714827	0,370627	0,004179	
GrayLevelVariance_T2A	1	23,95886	158,9116	0,035417	0,100481	0,014213	0,99
	2	24,96476	116,2948	0,038958	0,12343	0,001959	
HighGrayLevelEmphasis_T2A	1	364,8224	2408,392	2,208211	1,46878	0,171654	0,97
	2	463,246	2136,581	2,052322	1,431253	0,252245	
SmallDependenceEmphasis_T2A	1	0,012029	0,054936	0,002079	0,000287	0,001306	0,91
	2	0,017211	0,069786	0,00196	0,000223	0,016128	
SmallDependenceHighGrayLevelEmphasis_T2A	1	114,7662	761,2379	0,004422	0,002876	0,277895	0,98
	2	135,7058	629,2417	0,003962	0,002778	0,006343	
HighGrayLevelRunEmphasis_T2A	1	360,6765	2381,038	2,190072	1,445292	0,186731	0,97
	2	458,7638	2115,915	2,046717	1,423163	0,209478	
RunLengthNonUniformity_T2A	1	836,1912	4791,749	135,7127	61,15015	0,060988	0,87
	2	1353,481	5427,474	140,5367	60,18936	0,318547	
RunLengthNonUniformityNormalized_T2A	1	0,130923	0,129649	0,078624	0,029631	0,000424	0,94
	2	0,118125	0,168307	0,070318	0,02504	0,044604	
RunPercentage_T2A	1	0,155036	0,129985	0,10136	0,034427	0,000119	0,93
	2	0,146874	0,175135	0,088617	0,028459	0,005268	
ShortRunEmphasis_T2A	1	0,157923	0,130234	0,123755	0,028714	0,020428	0,9
	2	0,160043	0,173632	0,106486	0,019587	0,004454	
ShortRunHighGr	1	340,1824	2255,012	0,25762	0,172104	0,951634	

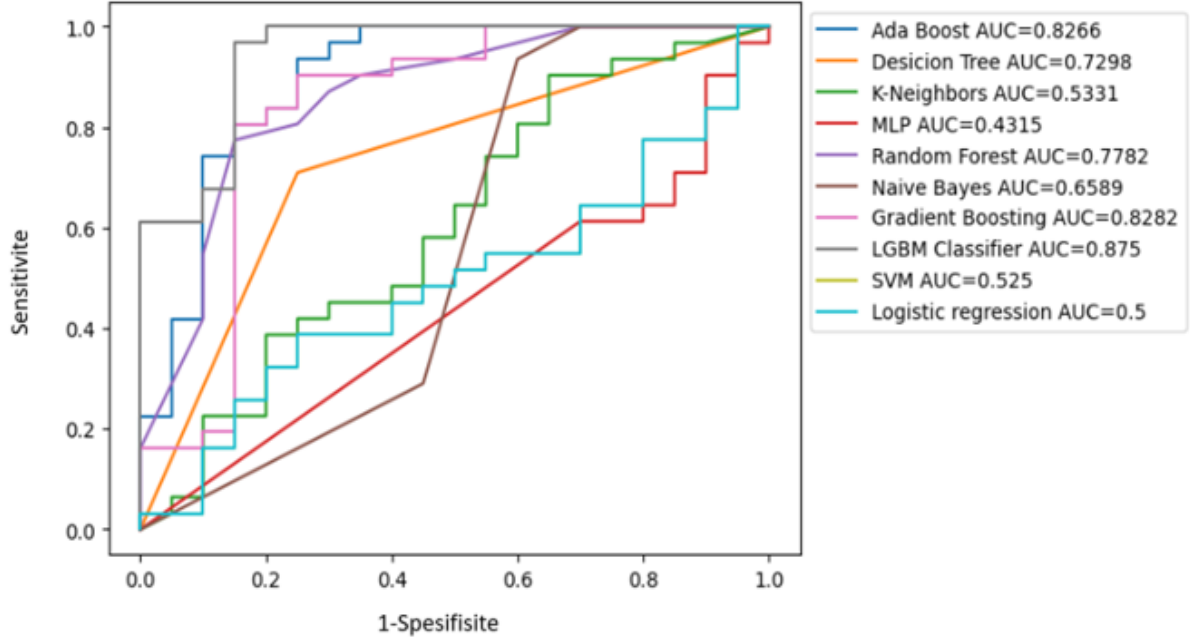
ayLevelEmphasis_T2A	2	431,0855	1997,552	0,216388	0,160711	0,006743	0,97
HighGrayLevelZoneEmphasis_T2A	1	305,3944	2017,047	1,48081	0,781796	0,177566	0,96
	2	395,9606	1828,92	1,565231	1,108757	0,14694	
SizeZoneNonUniformity_T2A	1	160,9292	1060,24	1,192159	0,506197	0,248174	0,94
	2	225,5532	1039,672	1,179939	0,448158	0,174216	
SmallAreaHighGrayLevelEmphasis_T2A	1	194,4246	1288,667	0,140091	0,314583	0,797873	0,97
	2	245,1941	1136,287	0,2445	0,576929	0,076313	
ZonePercentage_T2A	1	0,011238	0,063397	0,000203	0,000212	0,021938	0,9
	2	0,017692	0,080451	0,000145	0,000143	0,056484	
Complexity_T2A	1	894,0851	5930,676	0,00198	0,006598	0,133889	0,94
	2	1274,905	5911,824	0,001396	0,00513	0,067631	
10Percentile_T1AK+	1	4,879854	29,94714	0,417555	0,356648	0,539681	0,8
	2	9,190255	41,25529	0,410861	0,341347	0,139957	
Energy_T1AK+	1	65781020	4,36E+08	41476,63	41592,18	4,31E-07	0,96
	2	87017797	4,04E+08	49987,11	47219,48	0,000288	
Kurtosis_T1AK+	1	7,504125	11,15458	3,463092	1,353698	3,71E-05	0,78
	2	10,79666	12,39715	3,643484	1,590734	9,27E-05	
Minimum_T1AK+	1	2,949773	21,37444	-0,37327	0,345951	0,055617	0,82
	2	5,856756	29,34089	-0,34702	0,382829	0,359366	
TotalEnergy_T1AK+	1	65781027	4,36E+08	41476,63	41592,18	4,31E-07	0,96
	2	87017797	4,04E+08	49987,11	47219,48	0,000288	
Variance_T1AK+	1	98,21287	650,759	0,349092	0,243964	3,02E-09	0,97
	2	79,12753	378,5938	0,336407	0,227669	5,52E-07	
Autocorrelation_T1AK+	1	18,4538	100,79	3,464224	1,022025	0,879241	0,95
	2	24,07776	95,61051	3,318196	1,152946	0,362416	
ClusterProminence_T1AK+	1	78221,8	518863,9	0,142889	0,242871	0,753528	0,84
	2	43453,24	259453,7	0,135911	0,243735	0,0626	
ClusterShade_	1	665,2032	4412,836	-0,07898	0,129222	0,325859	

T1AK+	2	377,9999	2086,083	-0,07634	0,129832	0,458021	0,85
ClusterTendency_	1	12,60283	83,1401	0,078184	0,15383	0,653402	0,96
T1AK+	2	9,600098	45,77822	0,072501	0,149479	0,102544	
Contrast_ T1AK+	1	0,558934	5,124849	0,015914	0,03326	0,408322	0,91
	2	0,846681	5,701104	0,013921	0,029762	0,091166	
Correlation_	1	0,446685	0,322338	0,337762	0,304392	0,037238	0,97
T1AK+	2	0,43272	0,245745	0,374499	0,319398	0,030861	
DifferenceAverag	1	0,1273	0,663295	0,029545	0,042508	0,451507	0,86
e_ T1AK+	2	0,203883	0,822019	0,02591	0,038169	0,229802	
DifferenceVarian	1	0,647441	4,134472	0,026812	0,036884	0,451507	0,92
ce_ T1AK+	2	0,957222	4,637521	0,02374	0,033423	0,229802	
MCC_ T1AK+	1	0,448322	0,323347	0,339198	0,303693	0,038486	0,97
	2	0,435689	0,248494	0,375016	0,318999	0,029829	
SumSquares_	1	3,429147	22,58626	0,026932	0,047456	0,572867	0,98
T1AK+	2	2,822418	13,43796	0,024603	0,045441	0,130736	
DependenceEntro	1	2,760972	1,133399	2,461432	0,786438	0,205145	0,88
py_ T1AK+	2	2,725659	1,273162	2,339307	0,75235	0,14923	
GrayLevelVarian	1	4,739558	31,6665	0,063671	0,074877	0,698588	0,99
ce_ T1AK+	2	4,248755	21,33242	0,057809	0,072054	0,022061	
HighGrayLevelE	1	20,55745	114,6292	3,483937	1,023794	0,789682	0,95
mphasis_ T1AK+	2	26,31757	106,028	3,335215	1,156865	0,57551	
LargeDependence	1	521,5756	145,816	587,0611	47,07812	0,012407	0,84
Emphasis_							
T1AK+	2	553,5718	131,9833	601,4293	41,43016	0,079727	
SmallDependence	1	0,010766	0,043566	0,00306	0,0011	0,283908	0,91
Emphasis_							
T1AK+	2	0,014953	0,054748	0,002898	0,001058	0,162992	
SmallDependence	1	7,84914	52,00048	0,008321	0,002884	0,169175	0,99
HighGrayLevelE							
mphasis_ T1AK+	2	8,865252	41,72719	0,007694	0,003098	0,107236	

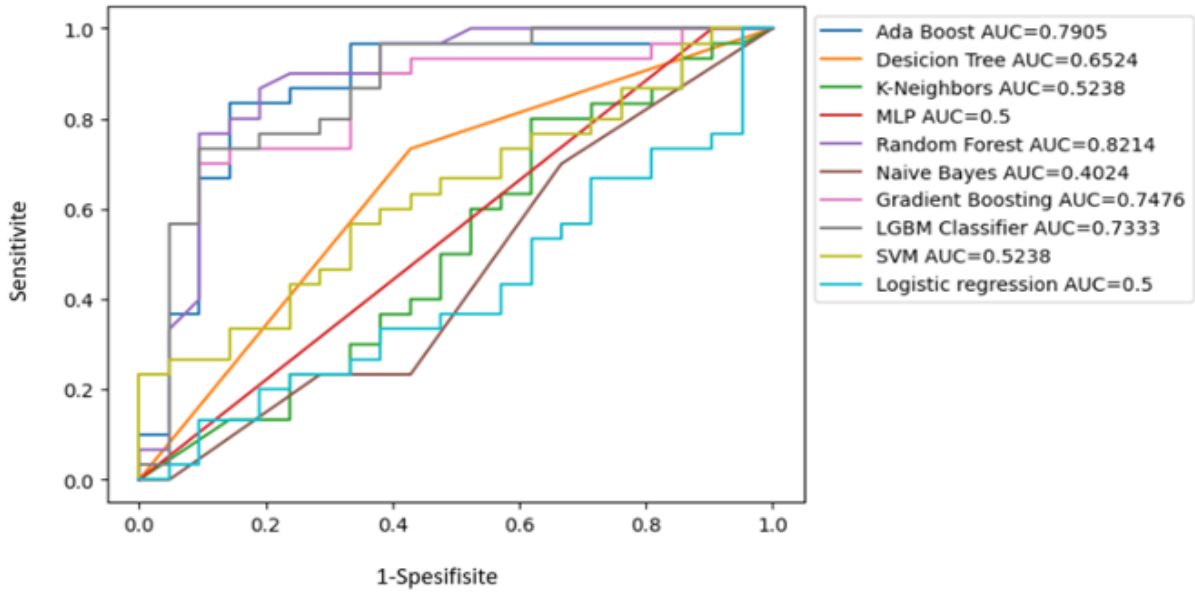
HighGrayLevelRunEmphasis_ T1AK+	1	20,96409	118,1361	3,29191	0,976867	0,911286	0,96
	2	26,64268	108,5209	3,140051	1,088614	0,37318	
RunLengthNonUniformityNormalized_ T1AK+	1	0,132703	0,124941	0,089667	0,031556	0,031033	0,97
	2	0,125913	0,160029	0,082784	0,028759	0,240926	
RunPercentage_ T1AK+	1	0,174899	0,130844	0,126319	0,043406	0,015257	0,94
	2	0,169201	0,170697	0,113204	0,038139	0,071948	
ShortRunEmphasis_ T1AK+	1	0,216231	0,141098	0,189028	0,079023	0,414797	0,95
	2	0,226548	0,169954	0,179537	0,081295	0,069843	
ShortRunHighGrayLevelEmphasis_ T1AK+	1	17,71564	113,8801	0,504989	0,199749	0,355844	0,96
	2	22,74185	103,7521	0,467076	0,224224	0,09332	
HighGrayLevelZoneEmphasis_ T1AK+	1	28,52635	179,2222	1,359014	0,400043	0,221295	0,97
	2	34,85508	157,33	1,304219	0,384075	0,308211	
SizeZoneNonUniformity_ T1AK+	1	125,8466	811,4222	6,581424	9,003215	0,019681	0,95
	2	172,2032	769,4943	7,936806	10,53267	0,884412	
SmallAreaHighGrayLevelEmphasis_ T1AK+	1	20,31741	132,9362	0,353891	0,219701	0,031562	0,97
	2	24,96379	115,9952	0,349034	0,219348	0,761678	
ZonePercentage_ T1AK+	1	0,00931	0,048216	0,001239	0,001099	0,331801	0,89
	2	0,014258	0,059607	0,001109	0,001045	0,111717	
Complexity_ T1AK+	1	710,8938	4715,354	0,037354	0,057814	0,44746	0,97
	2	879,2966	4597,713	0,032219	0,051858	0,162559	

4.3. Makine Öğrenmesi Modelleri ile Sınıflandırma ve Model Performans Değerlendirme

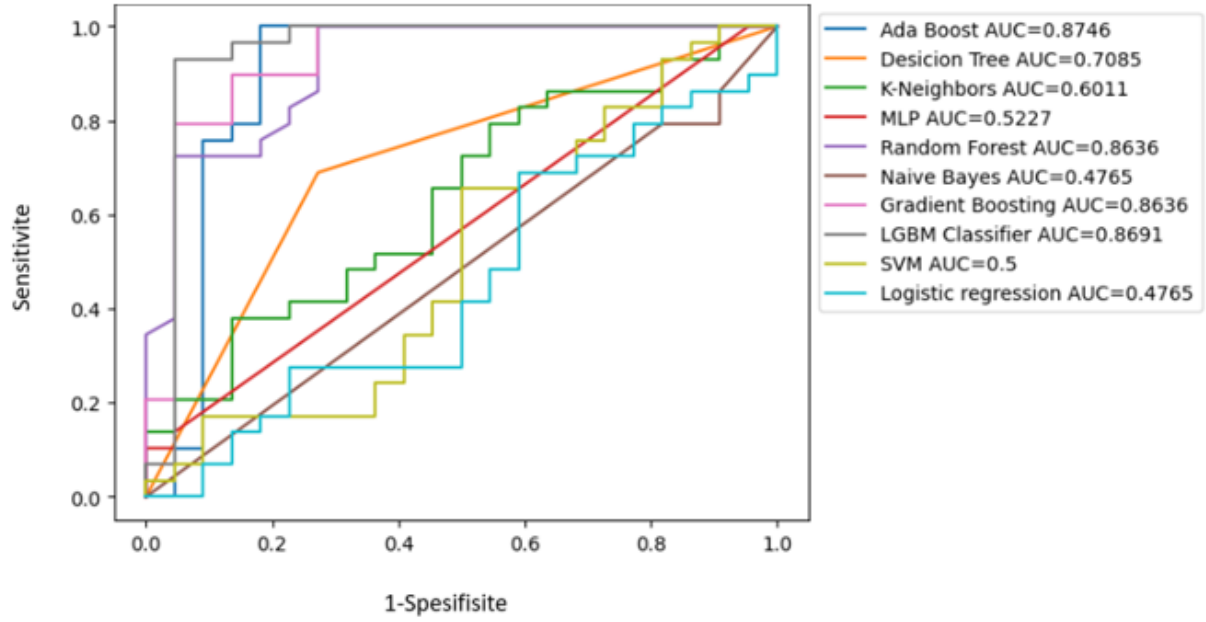
Çalışmaya dahil edilen diffüz glial tümörler güncel DSÖ 2021 sınıflaması ile tanımlanmıştır. Çalışmamızda segmentasyon işlemi manuel olarak iki radyolog tarafından yapılmıştır. 102 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hasta sayıları ve prognoz göz önünde bulundurulduğunda derece 2-3 tümörler(n=45) bir grup olarak ele alınmış ve derece 4 tümörler(n=57) ile ayrımında radyomiks özellikleri ve makine öğrenmesi algoritmalarının tanısal rolü incelenmiştir. Ardışık geri yönde seçim (sequential backward selection) yöntemi ile ADC, T2A, postkontrast T1A görüntülerden çıkarılan özelliklerden ve oluşturulan kombine gruptan özellikler seçilmiştir. Ayrıca kombine gruptan ‘SelectkBest’ ile ayrı bir sınıflandırma için özellik seçimi yapılmıştır. Ada Boost, Desicion Tree, K-neighbors, Multilayer Perceptron, Random Forest, Naive Bayes, Gradient Boosting, LGBM Classifier, SVM ve Logistic Regression olmak üzere 10 ayrı makine öğrenmesi ile sınıflandırmaya tabi tutulmuştur. İnternal validasyon tekniği olarak 5-fold cross-validation kullanılarak modellerin GridSearch ile optimizasyonu sonrası validasyonu yapılmıştır. Farklı algoritmaların performansları accuracy(doğruluk), precision, recall, F1 skoru ve ROC (receiver operating characteristics) eğrisi altında kalan alan (AUC) ölçütleri ile değerlendirilmiştir. En yüksek doğruluk ve AUC değerleri ADC görüntülerden çıkarılan özelliklerle yapılan sınıflandırmada Ada Boost(doğruluk: 0.84, AUC: 0.83), GradientBoosting(doğruluk: 0.82, AUC: 0.83), LGBM Classifier(doğruluk: 0.9, AUC: 0.88) , T2A görüntülerden çıkarılan özelliklerle yapılan sınıflandırmada Random Forest(doğruluk: 0.75, AUC: 0.82) ve Ada Boost(doğruluk: 0.8, AUC: 0.79), post-kontrast T1A görüntülerden çıkarılan özelliklerle yapılan sınıflandırmada Gradient Boosting(doğruluk: 0.9, AUC: 0.86), LGBM Classifier(doğruluk: 0.88, AUC: 0.87), Random Forest(doğruluk: 0.86, AUC: 0.86) ve Ada Boost(doğruluk: 0.88, AUC: 0.88) ile elde edilmiştir. Kombine gruptan AGYS ile seçilen özelliklerden yapılan sınıflandırmada Random Forest(doğruluk: 0.73, AUC: 0.72) ve Gradient Boosting(doğruluk: 0.73, AUC: 0.73), ‘SelectKBest’ ile seçilen özelliklerle yapılan sınıflandırmada ise yine Random Forest(doğruluk: 0.77, AUC: 0.76) en iyi başarıyı göstermiştir.



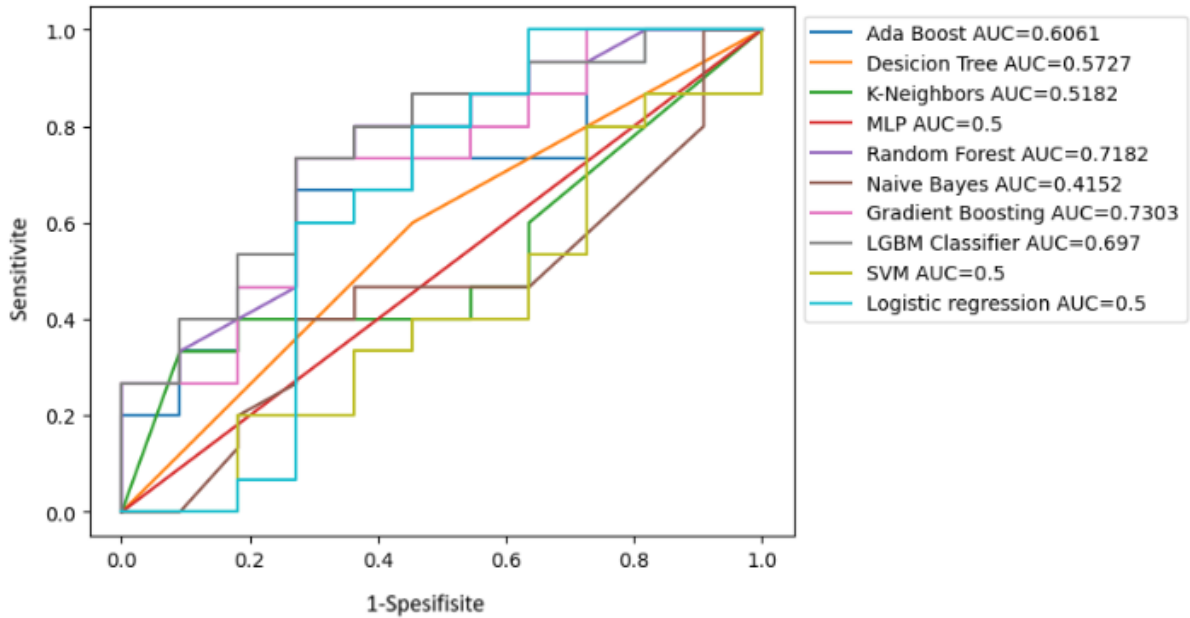
Şekil 23. ADC görüntülerden elde edilen radyomiks özelliklerinden AGYS ile seçilen özelliklerle yapılan sınıflandırmada MÖ algoritmalarının ROC eğrileri



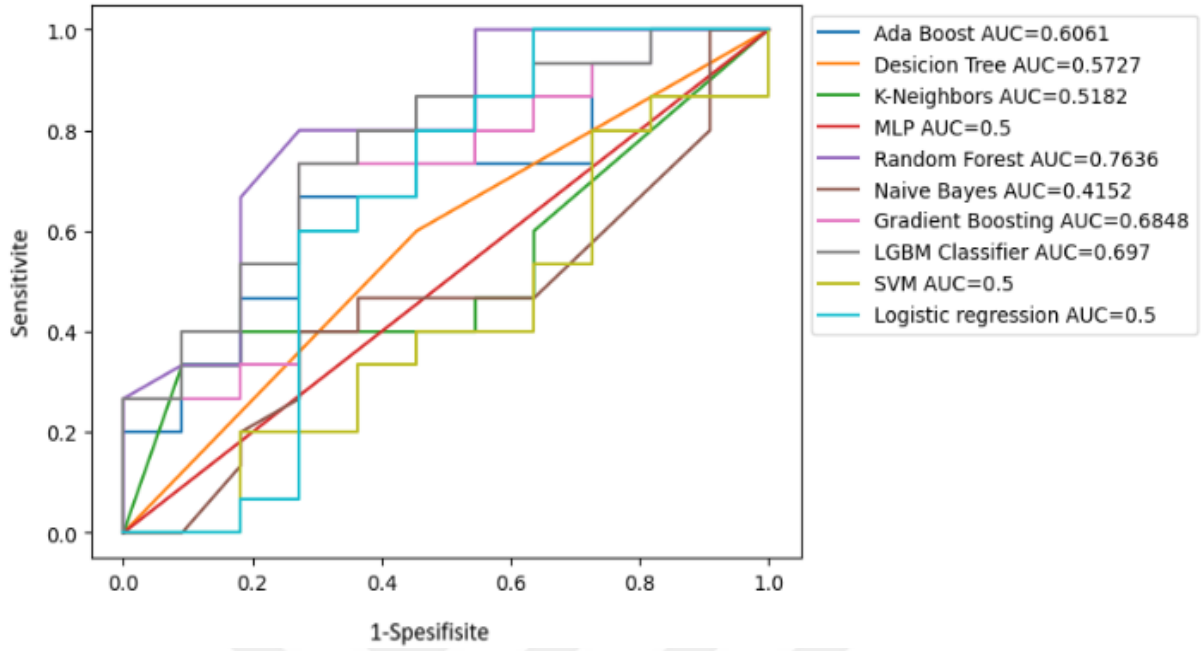
Şekil 24. T2A görüntülerden elde edilen radyomiks özelliklerinden AGYS ile seçilen özelliklerle yapılan sınıflandırmada MÖ algoritmalarının ROC eğrileri



Şekil 25. T1AK+ görüntülerden elde edilen radyomiks özelliklerinden AGYS ile seçilen özelliklerle yapılan sınıflandırmada MÖ algoritmalarının ROC eğrileri



Şekil 26. Kombine gruptan AGYS ile seçilen radyomiks özelliklerle yapılan sınıflandırmada makine öğrenmesi algoritmalarının ROC eğrileri



Şekil 27. Kombine gruptan *SelectKBest* ile seçilen radyomiks özelliklerle yapılan sınıflandırmada makine öğrenmesi algoritmalarının ROC eğrileri

Tablo 15. ADC görüntülerden elde edilen radyomiks özelliklerinden AGYS ile seçilen özelliklerle yapılan sınıflandırmada MÖ algoritmalarının performansı

MÖ Algoritması	Train Accuracy	Test Accuracy	Test Precision	Test Recall	Test F-Score	Test AUC
Ada	0,98	0,84	0,85	0,90	0,88	0,83
Decision Tree	1	0,73	0,81	0,75	0,76	0,73
K-Neighbors	1	0,53	0,64	0,55	0,57	0,53
MLP	0,54	0,47	0,56	0,61	0,58	0,43
Random Forest	1	0,84	0,87	0,87	0,87	0,78
Naive Bayes	0,66	0,73	0,88	0,97	0,81	0,66
Gradient Boosting	1	0,82	0,89	0,85	0,85	0,83
LGBM Classifier	1	0,90	1	1	0,93	0,88
SVM	0,56	0,63	1	1	0,77	0,53
Logistic Regression	0,47	0,39	0,39	1	0,56	0,5

Tablo 16. T2A görüntülerden elde edilen radyomiks özelliklerinden AGYS ile seçilen özelliklerle yapılan sınıflandırmada MÖ algoritmalarının performansı

MÖ Algoritması	Train Accuracy	Test Accuracy	Test Precision	Test Recall	Test F-Score	Test AUC
Ada	0,99	0,80	0,81	0,87	0,84	0,79
Decision Tree	1	0,67	0,71	0,73	0,72	0,65
K-Neighbors	1	0,54	0,61	0,67	0,63	0,52
MLP	0,57	0,59	0,59	1	0,74	0,5
Random Forest	1	0,75	0,79	0,77	0,78	0,82
Naive Bayes	0,52	0,37	0,43	0,57	0,43	0,4
Gradient Boosting	1	0,75	0,77	0,8	0,78	0,75
LGBM Classifier	1	0,75	0,77	0,8	0,79	0,73
SVM	0,56	0,61	1	1	0,75	0,52
Logistic Regression	0,45	0,41	0,41	1	0,58	0,5

Tablo 17. T1AK+ görüntülerden elde edilen radyomiks özelliklerinden AGYS ile seçilen özelliklerle yapılan sınıflandırmada MÖ algoritmalarının performansı

MÖ Algoritması	Train Accuracy	Test Accuracy	Test Precision	Test Recall	Test F-Score	Test AUC
Ada	1	0,88	0,9	0,93	0,9	0,88
Decision Tree	1	0,71	0,77	0,73	0,73	0,71
K-Neighbors	1	0,63	0,64	0,79	0,71	0,6
MLP	0,6	0,59	1	1	0,73	0,52
Random Forest	1	0,86	1	1	0,89	0,86
Naive Bayes	0,55	0,53	0,56	0,86	0,68	0,48
Gradient Boosting	1	0,90	1	1	0,92	0,86
LGBM Classifier	1	0,88	0,94	0,97	0,90	0,87
SVM	0,57	0,57	0,57	1	0,73	0,5
Logistic Regression	0,57	0,53	0,56	0,86	0,68	0,48

Tablo 18. Kombine gruptan AGYS ile seçilen radyomiks özelliklerle yapılan sınıflandırmada MÖ algoritmalarının performansı

MÖ Algoritması	Train Accuracy	Test Accuracy	Test Precision	Test Recall	Test F-Score	Test AUC
Ada	1	0,61	0,67	0,66	0,66	0,61
Decision Tree	1	0,57	0,64	0,6	0,62	0,57
K-Neighbors	1	0,5	0,6	0,64	0,52	0,52
MLP	0,59	0,57	0,58	1	0,73	0,5
Random Forest	1	0,73	0,75	0,8	0,77	0,72
Naive Bayes	0,64	0,42	0,5	0,47	0,48	0,42
Gradient Boosting	1	0,73	0,79	0,73	0,76	0,73
LGBM Classifier	1	0,69	0,77	0,72	0,71	0,7
SVM	0,55	0,58	0,58	1	0,73	0,5
Logistic Regression	0,55	0,58	0,58	1	0,73	0,5

Tablo 19. Kombine gruptan *SelectKBest* ile seçilen radyomiks özelliklerle yapılan sınıflandırmada MÖ algoritmalarının performansı

MÖ Algoritması	Train Accuracy	Test Accuracy	Test Precision	Test Recall	Test F-Score	Test AUC
Ada	1	0,62	0,67	0,67	0,67	0,61
Decision Tree	1	0,58	0,64	0,6	0,62	0,57
K-Neighbors	1	0,5	0,6	0,64	0,52	0,52
MLP	0,59	0,58	0,58	1	0,73	0,5
Random Forest	1	0,77	0,8	0,8	0,8	0,76
Naive Bayes	0,65	0,42	0,5	0,47	0,48	0,41
Gradient Boosting	1	0,69	0,73	0,73	0,73	0,69
LGBM Classifier	1	0,69	0,77	0,73	0,71	0,7
SVM	0,55	0,58	0,58	1	0,73	0,5
Logistic Regression	0,55	0,58	0,58	1	0,73	0,5

5. TARTIŞMA

Yingping Li ve ark. tümör derecesini, izositrat dehidrojenaz (IDH) mutasyon ve 1p/19q kodelesyon durumunu invazif olmayan bir şekilde tahmin etmek için MRG'ye dayalı bir radyomik yaklaşım geliştirmeyi amaçlamıştır. Analizler için halka açık retrospektif The Cancer Genome Atlas LowGrade Glioma (TCGA-LGG) ve The Cancer Genome Atlas Glioblastoma Multiforme (TCGA-GBM) veri setlerinden toplam 212 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Bu çalışmada düşük derece tümörler kapsamında DSÖ 2016 derece I, II ve III tümörler ile glioblastom karşılaştırılmıştır. Radyomiks iş akışındaki çeşitli faktörlerin sınıflandırma performansı üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. İntensite normalizasyonunun, özellik çıkarma yöntemlerinin, özellik çıkarmadan önce görüntüye uygulanan filtrelerin etkisi araştırılmıştır. Her hasta için T1A, post-kontrast T1A, T2A ve T2A-FLAIR görüntülerde çıkarılan özellikler kullanılmıştır. Analizde mümkün olduğunda manuel olarak düzeltilen segmentasyon maskesi tercih edilmiş, aksi takdirde GLISTRboost segmentasyon maskesi kullanılmıştır. Nekrotik/kontrastlanmayan tümör çekirdeği (NCR=necrotic veya NET=non-enhancing tumore core), peritümöral ödem (ED=edema) ve kontrastlanan tümör komponenti (ET=enhancing tumore), ayrıca nekrotik ve kontrastlanan tümör komponentini temsil eden TC(tumor core) , TC ve ED'yi temsil eden WT(whole tumor) kombinasyonları bulunmaktadır. Support Vector Machine (SVM), Perceptron, Logistic Regression, Decision Tree, Random Forest, Extra Trees ve Gradient Boosting olmak üzere 7 farklı sınıflandırıcı karşılaştırılmıştır. SVM (AUC: 0,9443) tümör derecesini tahmin etmede en iyi performansı elde etmiştir. Ayrıca, tümör derecesini ve IDH mutasyon durumunu tahmin ederken, ET(enhancing tumor) komponentine kıyasla, ED(ödem) komponentinin çok düşük bir ortalama özellik önemi olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak, gliom derecesini tahmin ederken en önemli özelliklerin, orijinal T1AK+ görüntülerinde tümör çekirdeğinden(TC) ve tüm tümör bölgesinden(WT) çıkarılan birinci sıra özellikler olduğu gösterilmiştir ⁷¹. Bizim çalışmamızda ise peritümöral ödem-infiltrasyonun ve kontrastlanan komponentlerin hastaların bir kısmında bulunmadığı düşünüldüğünde solid(kontrastlanma durumuna bakılmaksızın) ve nekrotik tümör kısmı, mevcut olması halinde bile peritümöral ödem-infiltrasyonu içermeyecek şekilde manuel olarak 2 radyolog tarafından segmente edilmiştir. 10 ayrı makine öğrenmesi algoritması kullanılmıştır. ADC, T2A, T1AK+ görüntülerden çıkarılan radyomiks özelliklerden ve bu özelliklerle oluşturulan kombine gruptan ayrı ayrı sınıflama yapılmıştır.

En yüksek doğruluk , AUC değerleri ADC görüntülerden çıkarılan özelliklerle yapılan sınıflandırmada LGBM Classifier(doğruluk: 0.9, AUC: 0.88), T1AK+ görüntülerden çıkarılan özelliklerle yapılan sınıflandırmada Gradient Boosting(doğruluk: 0.9, AUC: 0.86) ve Ada Boost(doğruluk: 0.88, AUC: 0.88) ile elde edilmiştir.

Jiang-bo Qin ve ark.'nın 63 hastayı dahil ettiği çalışmada derece I-II(düşük derece) ve derece III-IV(yüksek derece) tümörler olarak iki grup incelenmiştir. T2A, FLAIR, T1AK+ ve ADC haritalama görüntüleri kullanılmıştır. Toplam 114 radyomiks özellik türetilmiştir. Segmentasyon işlemi manuel olarak alanında uzman radyologlar tarafından 2 boyutlu ROI ile yapılmıştır. Tüm radyomiks özellikler, yüksek dereceli gliomlar (HGG'ler) ve düşük dereceli gliomlar (LGG'ler) arasında karşılaştırılmıştır. Alıcı çalışma karakteristiği (ROC) eğrisi analizi için anlamlı istatistiksel farklılıklara sahip özellikler seçilmiştir. 3 sekanstan toplam 8 radyomiks özellik, LGG'ler ve HGG'ler arasında önemli farklılıklar göstermiştir. 'FLAIR GLCM Cluster Shade', 'T1CE GLCM Entropy' ve 'ADC GLCM Homogeneity' HGG ile LGG'ları ayırmada en iyi özellikler olarak belirlenmiştir. Ayrıca kombine özellikler kullanılarak HGG ve LGG gruplarının ayırt edilebilirliği geliştirilmiştir².

Skogena ve ark.'nın 95 hastayı(27 derece II, 34 derece III, 34 derece IV) dahil ettiği çalışmada post-kontrast SPGR(Spoiled gradient eko) sekansından en geniş aksiyel kesitte elde edilen görüntü doku analizi için tercih edilmiştir. ROI kontrastlanan komponenti (kontrastlanmayan tümörlerde solid kısmı içerecek şekilde) ve nekroz dahil olmak üzere en geniş tümör çapını içerecek şekilde yerleştirilmiştir. 2–6 mm arasında değişen uzamsal ölçek filtresine karşılık gelen farklı boyutlarda görüntü özelliklerini çıkaran Laplacian of Gaussian (LoG) kullanılmıştır. MRG doku analizi sonuçları histopatolojik tanı ile karşılaştırılmıştır. ROC eğri analizinde en iyi şekilde ince doku ölçeğinde standart sapma kullanılarak LGG ve HGG'ler ayırt edilebilmiştir(AUC: 0.910, $p<0.0001$, duyarlılık: %81, özgüllük: %93). Bu filtreleme adımı, gürültüden kaynaklanan görüntü heterojenliğini ortadan kaldırmak amacıyla kullanılabilir⁷². Bununla birlikte ön işleme aşamasında filtrelerinin kullanılması, özellik sayısını arttırmakta ve birbiriyle ilişkili pek çok özellik üretilebilmektedir. Bu da veri kümesi karmaşıklığını önemli ölçüde arttırıp makine öğrenmesi teknikleriyle modellemeyi daha zor hale getirerek daha düşük performansa yol açabilmektedir⁷³. Bizim çalışmamızda ön işleme(pre-processesing)aşamasında görüntü filtreleme tekniği kullanılmamıştır.

Tian ve ark.'nın 153 hastayı dahil ettiği çalışmada (42 derece II, 33 derece III, 78 derece IV) 3T MRG ile elde olunan T1 ve post kontrast T1A, T2A ve difüzyon ağırlıklı görüntüler, 3D Arterial Spin Labeling tekniğinden elde edilen CBF haritaları kullanılmıştır. Bu çalışmada bizim çalışmamıza benzer şekilde ilgili VOI'ler her hasta için kesit kesit belirlenen ROI'lerin birleştirilmesiyle oluşturulmuştur. VOI ilk olarak T1AK+ görüntüde tanımlanmış ve T1A, T2A ve difüzyon ağırlıklı görüntülerle korele edilerek bariz kist bölgelerinin dahil edilmesinden kaçınılmıştır. Daha sonra, her bir VOI'nin konturu, diğer görüntülere kopyalanmıştır. VOI tanımlanması deneyimli iki radyolog tarafından MatLab paketi üzerinde ilk önce ayrı ayrı sonra birlikte gerçekleştirilmiştir. Derecelendirmede daha yüksek ayırt edici güce sahip en uygun özellik kombinasyonlarını belirlemek için, iki adımlı bir SVM tabanlı özellik seçim algoritması benimsenmiştir. SVM sınıflandırıcısının optimal hiperparametrelerini bulmak için 'GridSearch' yöntemi uygulanmıştır. Bu adımlardan sonra SVM tabanlı gliom derecelendirme modelleri oluşturulmuştur. LGG(derece II) ve HGG(derece III-IV) grupların ayırımında AUC değeri 0.965, doğruluk %94.8, sensitivite %94.3, spesifite %88.1 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada daha yüksek AUC değerleri elde edilmesinin bizim çalışmamızda her ne kadar pre-processing aşamasında normalizasyon yapılmış olsa da 3T ve 1.5T olmak üzere iki ayrı MRG cihazı kullanılmasından, farklı özellik seçme metodlarının uygulanmasından, hasta sayısının nisbeten daha az oluşundan ve bizim çalışmamızdan farklı olarak kullanılan perfüzyon incelemelerin ayırma sağlayabileceği katkıdan kaynaklı olabileceği görüşündeyiz¹⁴.

Sun ve ark.'nın 2012-2018 yılları arasında tanısı doğrulanmış 146 gliom hastasında retrospektif analiz yaptığı çalışmada, post kontrast T1A görüntüleme lezyondan manuel segmentasyonla toplam 41 radyomiks özellik çıkarılmıştır. LASSO(Least absolute shrinkage and selection operator), patolojik derecelendirmede en öngörülebilir radyomiks özellikleri seçmek ve her hastanın radyomiks skorunu (Rad-skor) hesaplamak için kullanılmıştır. Gliom derecelendirmesi ile Rad-skoru arasındaki ilişkiyi araştırmak için bir lojistik regresyon modeli oluşturulmuştur. LASSO ile seçilen toplam 5 görüntüleme özelliği, gliom derecelendirmesini tahmin etmeye yönelik bir lojistik regresyon modeli oluşturmak için kullanılmıştır. Model, 0.919 AUC değeri ile iyi bir ayırım sağlamış ve gliom derecelendirmesini tahmin etmede nisbeten yüksek doğruluk ile pre-operatif derecelendirmede yardımcı bir araç olarak kullanılabileceğini göstermiştir⁷⁴.

Cho ve ark.'nın 210 HGG (GBM), 75 LGG (astroitom, oligodendrogliom, oligoastroitom) olmak üzere 285 kişilik hasta popölasyonunu içeren çalışmasında yarı-otomatik yöntem ile her bir tümörün kontrastlanmayan-kontrastlanan, nekroz ve ödem komponentleri segmente edilmiştir. Birinci ROI kontrastlanmayan solid tümör ile nekrotik komponentlerin birleşmesiyle, ikinci ROI kontrastlanan tümör komponentlerinin birinciye eklenmesiyle, üçüncü ROI ikinci bölgenin ödem alanıyla birleştirilmesiyle oluşturulmuştur. T1A, post-kontrast T1A, T2A ve FLAIR görüntüler kullanılarak görüntüleme özellikleri üç ayrı ROI'den çıkartılmıştır. Her bir hasta için 468 radyomiks özellik hesaplanmıştır. mRMR özellik seçme algoritması kullanılarak en fazla katkıyı sağlayabilecek özellikler seçilmiştir. 5-fold cross validasyon tekniği uygulanmıştır. HGG ve LGG arasında ayırmda seçilen özelliklerin etkinliğini göstermek için Support Vector Machine, Lojistic Regression ve Random Forest olmak üzere üç ayrı sınıflandırıcı kullanılmıştır. Random Forest algoritması test kohortu için 0.92 AUC değeri ile en iyi performansı göstermiştir⁷⁵. Bizim çalışmamızda da kombine gruptan seçilen özellikler kullanılarak yapılan sınıflandırmada Random Forest ile en iyi sonuçlar elde edilmiştir.

Kumar ve ark.'nın histopatolojik olarak tanısı doğrulanmış 27 LGG(derece 2/3 gliom) ve 56 HGG(derece 4 gliom) olmak üzere 83 hastayı dahil ettiği çalışmada 2 farklı MRG cihazı kullanılmış ve segmentasyon öncesinde Laplacian of Gaussian (LOG) filtreler uygulanmıştır. Segmentasyon, TexRad doku analiz yazılımı kullanılarak T2A sekansında yarı-otomatik olarak yapılmıştır. Her bir ROI hedef lezyonun en geniş çapı boyunca kesit üzerinde çizilmiş, hava ve kalsifikasyon ROI dışında tutulurken, varsa hemoraji ve nekroz çizilen alana dahil edilmiştir. Birinci dereceden özellikleri ve şekil özelliklerini içeren 42 radyomiks özellik türetilmiştir. Random Forest-Recursive feature elimination(RF-RFE) metodu kullanılarak 6 optimal özellik seçilmiştir. Seçilen özellikler Support Vector Machines, Random Forest, Gradient Boosting, Naive Bayes ve AdaBoost olmak üzere 5 farklı sınıflandırıcı modeli oluşturmak için kullanılmıştır. Eğitim verilerinde 10-fold internal cross validasyon tekniği uygulanmıştır. Random Forest metodu test grubu için 0,81 AUC ve 0,83 doğruluk ile en iyi performansı göstermiştir⁷⁶. Bizim çalışmamızda farklı olarak tümöral lezyonların 3 boyutlu segmentasyonu yapılmıştır. Benzer şekilde segmentasyon yapılırken tümörün heterojenitesini yansıtmayı amacıyla varlığı halinde kanama ve nekroz alanları ROI'ye dahil edilmiştir. T2A grubundaki özelliklerden ardışık geri yönde seçim yöntemiyle

seçilen özelliklerle yapılan sınıflandırmada Random Forest algoritmasıyla 0,82 AUC ve 0,75 doğruluk ile benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Tüm çalışmalarda farklı MRG cihazlarının ve farklı protokollerin kullanılması, segmentasyon yapılırken tümörün segmentasyona dahil edilen komponentlerinin ve hasta sayılarının farklı olması, farklı yazılım programlarından çıkartılan radyomiks özelliklerinin ve sayılarının birbirinden farklılığı, farklı özellik seçme yöntemlerinin ve validasyon tekniklerinin uygulanması, yüksek ile düşük derece glial tümör şeklindeki sınıflamada farklılıkların bulunması sonuçlardaki farklılığın muhtemel nedenidir.

Çalışmamızın limitasyonları retrospektif dizayna sahip olması, tek merkezli olması, 3T ve 1.5T olmak üzere iki farklı MRG cihazında görüntülerin elde edilmesi, hasta sayısının nispeten az oluşu, temporal ve eksternal validasyon içermemesi olarak sıralanabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda ADC, T2A, post-kontrast T1A görüntülerden elde edilen radyomiks özellikler kullanılmış, her bir sekans için ayrı ayrı ve bu sekanslardan oluşturan kombine gruptan seçilen özelliklerle 10 ayrı makine öğrenmesi algoritmasıyla sınıflandırma yapılmıştır. ADC ve post kontrast T1A görüntülerden elde edilen radyomiks özelliklerinden seçim yapılarak oluşturulan sınıflandırmada modellerin en iyi sonuçları verdiği gösterilmiştir.

Makine öğrenmesi tabanlı radyomik yaklaşımlar, pre-op MRG'de gliom derecelerini tahmin etmek ve prognozu öngörme açısından invazif olmayan bir yöntem oluşuyla destekleyici rol alabilir. Ancak tekrarlanabilirliğin sağlanamaması klinik kullanımının önündeki en büyük engellerdendir. Günümüzde radyomiks özellikleri ve makine öğrenmesi algoritmaları kullanılarak glial tümörlerin derecelerini saptamaya yönelik yapılan çok sayıda çalışma mevcuttur, ancak radyomiks özelliklerin ve makine öğrenmesi algoritmalarının çeşitliliği ve belli bir standardizasyonun olmayışı nedeniyle pratikte kullanılamamaktadır. Farklı MRG cihazlarında ve farklı protokollerde görüntülerin elde edilişi, ön işleme aşamasında bazı filtreleme tekniklerinin tercih edilmesi, segmentasyon yöntemlerinde ve tümörün segmente edilen komponentlerinde farklılıkların mevcudiyeti, farklı yazılımlar aracılığıyla çıkartılan radyomiks özelliklerdeki çeşitlilikler, farklı özellik seçme metodlarının ve validasyon tekniklerinin kullanılması, hasta sayısında ve yüksek ile düşük derece glial tümör şeklindeki sınıflamada farklılıkların bulunması sonuçlardaki farklılığın muhtemel nedenidir. Kullanımı giderek yaygınlaşan bu araçların klinik uygulamada yer alabilmesi için prospektif, çok merkezli çalışmalar ile standardizasyonun sağlanması ve kapsamlı doğrulama çalışmaları gerekmektedir.

Çalışmamızda yer alan glial tümörler DSÖ 2021 sınıflamasına göre derecelendirilmiştir. Ancak incelenen hasta grubunda morfolojik özelliklere güncel sınıflamanın getirdiği derecelendirmeyi etkileyen moleküler özelliklerin eklenmesiyle derece 4 olarak tanımlanan tümör bulunmamaktadır. Son sınıflamada derecelendirmeyi etkileyen moleküler özelliklere göre derece 4 olarak tanımlanan tümörlerin görüntüleme bulgularıyla derece 2-3 tümörlerden ayırt edilemeyebileceği düşünüldüğünde güncel sınıflandırmanın makine öğrenmesiyle derece türlerini ayırmadaki etkisini belirlemek amacıyla daha geniş hasta popülasyonu ile yapılan karşılaştırmalı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Whitfield BT, Huse JT. Classification of adult-type diffuse gliomas: Impact of the World Health Organization 2021 update. *Brain Pathol* 2022;32(4):e13062. (In eng). DOI: 10.1111/bpa.13062.
2. Qin JB, Liu Z, Zhang H, et al. Grading of Gliomas by Using Radiomic Features on Multiple Magnetic Resonance Imaging (MRI) Sequences. *Med Sci Monit* 2017;23:2168-2178. (In eng). DOI: 10.12659/msm.901270.
3. Jackson RJ, Fuller GN, Abi-Said D, et al. Limitations of stereotactic biopsy in the initial management of gliomas. *Neuro Oncol* 2001;3(3):193-200. (In eng). DOI: 10.1093/neuonc/3.3.193.
4. Roy B, Gupta RK, Maudsley AA, et al. Utility of multiparametric 3-T MRI for glioma characterization. *Neuroradiology* 2013;55(5):603-13. (In eng). DOI: 10.1007/s00234-013-1145-x.
5. Hilario A, Ramos A, Perez-Nuñez A, et al. The added value of apparent diffusion coefficient to cerebral blood volume in the preoperative grading of diffuse gliomas. *AJNR Am J Neuroradiol* 2012;33(4):701-7. (In eng). DOI: 10.3174/ajnr.A2846.
6. Saini J, Gupta PK, Sahoo P, et al. Differentiation of grade II/III and grade IV glioma by combining "T1 contrast-enhanced brain perfusion imaging" and susceptibility-weighted quantitative imaging. *Neuroradiology* 2018;60(1):43-50. (In eng). DOI: 10.1007/s00234-017-1942-8.
7. Caulo M, Panara V, Tortora D, et al. Data-driven grading of brain gliomas: a multiparametric MR imaging study. *Radiology* 2014;272(2):494-503. (In eng). DOI: 10.1148/radiol.14132040.
8. Lee EJ, Lee SK, Agid R, Bae JM, Keller A, Terbrugge K. Preoperative grading of presumptive low-grade astrocytomas on MR imaging: diagnostic value of minimum apparent diffusion coefficient. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008;29(10):1872-7. (In eng). DOI: 10.3174/ajnr.A1254.
9. Zacharaki EI, Wang S, Chawla S, et al. Classification of brain tumor type and grade using MRI texture and shape in a machine learning scheme. *Magn Reson Med* 2009;62(6):1609-18. (In eng). DOI: 10.1002/mrm.22147.
10. Wiestler B, Kluge A, Lukas M, et al. Multiparametric MRI-based differentiation of WHO grade II/III glioma and WHO grade IV glioblastoma. *Sci Rep* 2016;6:35142. (In eng). DOI: 10.1038/srep35142.
11. Johnson DR, Giannini C, Vaubel RA, et al. A Radiologist's Guide to the 2021 WHO Central Nervous System Tumor Classification: Part I-Key Concepts and the Spectrum of Diffuse Gliomas. *Radiology* 2022;304(3):494-508. DOI: 10.1148/radiol.213063.
12. Merkaj S, Bahar RC, Zeevi T, et al. Machine Learning Tools for Image-Based Glioma Grading and the Quality of Their Reporting: Challenges and Opportunities. *Cancers (Basel)* 2022;14(11) (In eng). DOI: 10.3390/cancers14112623.
13. Sengupta A, Ramaniharan AK, Gupta RK, Agarwal S, Singh A. Glioma grading using a machine-learning framework based on optimized features obtained from T(1) perfusion MRI and volumes of tumor components. *J Magn Reson Imaging* 2019;50(4):1295-1306. (In eng). DOI: 10.1002/jmri.26704.
14. Tian Q, Yan LF, Zhang X, et al. Radiomics strategy for glioma grading using texture features from multiparametric MRI. *J Magn Reson Imaging* 2018;48(6):1518-1528. (In eng). DOI: 10.1002/jmri.26010.

15. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol* 2016;131(6):803-20. DOI: 10.1007/s00401-016-1545-1.
16. Kurokawa R, Kurokawa M, Baba A, et al. Major Changes in 2021 World Health Organization Classification of Central Nervous System Tumors. *Radiographics* 2022;42(5):1474-1493. DOI: 10.1148/rg.210236.
17. Antonelli M, Poliani PL. Adult type diffuse gliomas in the new 2021 WHO Classification. *Pathologica* 2022;114(6):397-409. (In eng). DOI: 10.32074/1591-951x-823.
18. Hartmann C, Meyer J, Balss J, et al. Type and frequency of IDH1 and IDH2 mutations are related to astrocytic and oligodendroglial differentiation and age: a study of 1,010 diffuse gliomas. *Acta Neuropathol* 2009;118(4):469-74. (In eng). DOI: 10.1007/s00401-009-0561-9.
19. Louis DN, Wesseling P, Paulus W, et al. cIMPACT-NOW update 1: Not Otherwise Specified (NOS) and Not Elsewhere Classified (NEC). *Acta Neuropathol* 2018;135(3):481-484. (In eng). DOI: 10.1007/s00401-018-1808-0.
20. Hartmann C, Hentschel B, Simon M, et al. Long-term survival in primary glioblastoma with versus without isocitrate dehydrogenase mutations. *Clin Cancer Res* 2013;19(18):5146-57. (In eng). DOI: 10.1158/1078-0432.Ccr-13-0017.
21. Esteller M, Garcia-Foncillas J, Andion E, et al. Inactivation of the DNA-repair gene MGMT and the clinical response of gliomas to alkylating agents. *N Engl J Med* 2000;343(19):1350-4. (In eng). DOI: 10.1056/nejm200011093431901.
22. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med* 2005;352(10):997-1003. (In eng). DOI: 10.1056/NEJMoa043331.
23. Funakoshi Y, Hata N, Takigawa K, et al. Clinical significance of CDKN2A homozygous deletion in combination with methylated MGMT status for IDH-wildtype glioblastoma. *Cancer Med* 2021;10(10):3177-3187. (In eng). DOI: 10.1002/cam4.3860.
24. Qin X, Liu R, Akter F, et al. Peri-tumoral brain edema associated with glioblastoma correlates with tumor recurrence. *J Cancer* 2021;12(7):2073-2082. (In eng). DOI: 10.7150/jca.53198.
25. Altman DA, Atkinson DS, Jr., Brat DJ. Best cases from the AFIP: glioblastoma multiforme. *Radiographics* 2007;27(3):883-8. (In eng). DOI: 10.1148/rg.273065138.
26. Brat DJ, Aldape K, Colman H, et al. cIMPACT-NOW update 5: recommended grading criteria and terminologies for IDH-mutant astrocytomas. *Acta Neuropathol* 2020;139(3):603-608. (In eng). DOI: 10.1007/s00401-020-02127-9.
27. Kocakavuk E, Anderson KJ, Varn FS, et al. Radiotherapy is associated with a deletion signature that contributes to poor outcomes in patients with cancer. *Nat Genet* 2021;53(7):1088-1096. (In eng). DOI: 10.1038/s41588-021-00874-3.
28. van Lent DI, van Baarsen KM, Snijders TJ, Robe P. Radiological differences between subtypes of WHO 2016 grade II-III gliomas: a systematic review and meta-analysis. *Neurooncol Adv* 2020;2(1):vdaa044. (In eng). DOI: 10.1093/noajnl/vdaa044.
29. Kinoshita M, Uchikoshi M, Sakai M, Kanemura Y, Kishima H, Nakanishi K. T(2)-FLAIR Mismatch Sign Is Caused by Long T(1) and T(2) of IDH-mutant, 1p19q Non-codeleted Astrocytoma. *Magn Reson Med Sci* 2021;20(1):119-123. (In eng). DOI: 10.2463/mrms.bc.2019-0196.
30. Patel SH, Poisson LM, Brat DJ, et al. T2-FLAIR Mismatch, an Imaging Biomarker for IDH and 1p/19q Status in Lower-grade Gliomas: A TCGA/TCIA Project. *Clin Cancer Res* 2017;23(20):6078-6085. (In eng). DOI: 10.1158/1078-0432.Ccr-17-0560.
31. Throckmorton P, Graber JJ. T2-FLAIR mismatch in isocitrate dehydrogenase mutant astrocytomas: Variability and evolution. *Neurology* 2020;95(11):e1582-e1589. (In eng). DOI: 10.1212/wnl.00000000000010324.

32. Appay R, Dehais C, Maurage CA, et al. CDKN2A homozygous deletion is a strong adverse prognosis factor in diffuse malignant IDH-mutant gliomas. *Neuro Oncol* 2019;21(12):1519-1528. (In eng). DOI: 10.1093/neuonc/noz124.
33. Nam YK, Park JE, Park SY, et al. Reproducible imaging-based prediction of molecular subtype and risk stratification of gliomas across different experience levels using a structured reporting system. *Eur Radiol* 2021;31(10):7374-7385. (In eng). DOI: 10.1007/s00330-021-08015-4.
34. Louis DN, Perry A, Wesseling P, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol* 2021;23(8):1231-1251. (In eng). DOI: 10.1093/neuonc/noab106.
35. Qaddoumi I, Orisme W, Wen J, et al. Genetic alterations in uncommon low-grade neuroepithelial tumors: BRAF, FGFR1, and MYB mutations occur at high frequency and align with morphology. *Acta Neuropathol* 2016;131(6):833-45. (In eng). DOI: 10.1007/s00401-016-1539-z.
36. Ryall S, Zapotocky M, Fukuoka K, et al. Integrated Molecular and Clinical Analysis of 1,000 Pediatric Low-Grade Gliomas. *Cancer Cell* 2020;37(4):569-583.e5. (In eng). DOI: 10.1016/j.ccell.2020.03.011.
37. Huse JT, Snuderl M, Jones DT, et al. Polymorphous low-grade neuroepithelial tumor of the young (PLNTY): an epileptogenic neoplasm with oligodendroglioma-like components, aberrant CD34 expression, and genetic alterations involving the MAP kinase pathway. *Acta Neuropathol* 2017;133(3):417-429. (In eng). DOI: 10.1007/s00401-016-1639-9.
38. Gu Q, Huang Y, Zhang H, Jiang B. Case Report: Five Adult Cases of H3K27-Altered Diffuse Midline Glioma in the Spinal Cord. *Front Oncol* 2021;11:701113. (In eng). DOI: 10.3389/fonc.2021.701113.
39. McNamara C, Mankad K, Thust S, et al. 2021 WHO classification of tumours of the central nervous system: a review for the neuroradiologist. *Neuroradiology* 2022;64(10):1919-1950. (In eng). DOI: 10.1007/s00234-022-03008-6.
40. Sievers P, Sill M, Schrimpf D, et al. A subset of pediatric-type thalamic gliomas share a distinct DNA methylation profile, H3K27me3 loss and frequent alteration of EGFR. *Neuro Oncol* 2021;23(1):34-43. (In eng). DOI: 10.1093/neuonc/noaa251.
41. Gianno F, Giovannoni I, Cafferata B, et al. Paediatric-type diffuse high-grade gliomas in the 5th CNS WHO Classification. *Pathologica* 2022;114(6):422-435. (In eng). DOI: 10.32074/1591-951x-830.
42. Puntinet J, Dangouloff-Ros V, Saffroy R, et al. Historadiological correlations in high-grade glioma with the histone 3.3 G34R mutation. *J Neuroradiol* 2018;45(5):316-322. (In eng). DOI: 10.1016/j.neurad.2018.02.006.
43. Kurokawa R, Baba A, Kurokawa M, et al. Neuroimaging features of diffuse hemispheric glioma, H3 G34-mutant: A case series and systematic review. *J Neuroimaging* 2022;32(1):17-27. (In eng). DOI: 10.1111/jon.12939.
44. Korshunov A, Schrimpf D, Ryzhova M, et al. H3-/IDH-wild type pediatric glioblastoma is comprised of molecularly and prognostically distinct subtypes with associated oncogenic drivers. *Acta Neuropathol* 2017;134(3):507-516. (In eng). DOI: 10.1007/s00401-017-1710-1.
45. DeSisto J, Lucas JT, Jr., Xu K, et al. Comprehensive molecular characterization of pediatric radiation-induced high-grade glioma. *Nat Commun* 2021;12(1):5531. (In eng). DOI: 10.1038/s41467-021-25709-x.
46. Tauziède-Espariat A, Debily MA, Castel D, et al. The pediatric supratentorial MYCN-amplified high-grade gliomas methylation class presents the same radiological, histopathological and molecular features as their pontine counterparts. *Acta Neuropathol Commun* 2020;8(1):104. (In eng). DOI: 10.1186/s40478-020-00974-x.

47. Guerreiro Stucklin AS, Ryall S, Fukuoka K, et al. Alterations in ALK/ROS1/NTRK/MET drive a group of infantile hemispheric gliomas. *Nat Commun* 2019;10(1):4343. (In eng). DOI: 10.1038/s41467-019-12187-5.
48. Olsen TK, Panagopoulos I, Meling TR, et al. Fusion genes with ALK as recurrent partner in ependymoma-like gliomas: a new brain tumor entity? *Neuro Oncol* 2015;17(10):1365-73. (In eng). DOI: 10.1093/neuonc/nov039.
49. Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data. *Radiology* 2016;278(2):563-77. (In eng). DOI: 10.1148/radiol.2015151169.
50. Thrall JH, Li X, Li Q, et al. Artificial Intelligence and Machine Learning in Radiology: Opportunities, Challenges, Pitfalls, and Criteria for Success. *J Am Coll Radiol* 2018;15(3 Pt B):504-508. (In eng). DOI: 10.1016/j.jacr.2017.12.026.
51. Chartrand G, Cheng PM, Vorontsov E, et al. Deep Learning: A Primer for Radiologists. *Radiographics* 2017;37(7):2113-2131. (In eng). DOI: 10.1148/rg.2017170077.
52. Erickson BJ, Korfiatis P, Akkus Z, Kline TL. Machine Learning for Medical Imaging. *Radiographics* 2017;37(2):505-515. (In eng). DOI: 10.1148/rg.2017160130.
53. Koçak B, Durmaz E, Ateş E, Kılıçkesmez Ö. Radiomics with artificial intelligence: a practical guide for beginners. *Diagn Interv Radiol* 2019;25(6):485-495. (In eng). DOI: 10.5152/dir.2019.19321.
54. Sevakula RK, Au-Yeung WM, Singh JP, Heist EK, Isselbacher EM, Armoundas AA. State-of-the-Art Machine Learning Techniques Aiming to Improve Patient Outcomes Pertaining to the Cardiovascular System. *J Am Heart Assoc* 2020;9(4):e013924. (In eng). DOI: 10.1161/jaha.119.013924.
55. Fathi Kazerooni A, Bagley SJ, Akbari H, et al. Applications of Radiomics and Radiogenomics in High-Grade Gliomas in the Era of Precision Medicine. *Cancers (Basel)* 2021;13(23). DOI: 10.3390/cancers13235921.
56. El Naqa I, Ten Haken RK. Can radiomics personalise immunotherapy? *Lancet Oncol* 2018;19(9):1138-1139. (In eng). DOI: 10.1016/s1470-2045(18)30429-7.
57. Shafiq-Ul-Hassan M, Zhang GG, Latifi K, et al. Intrinsic dependencies of CT radiomic features on voxel size and number of gray levels. *Med Phys* 2017;44(3):1050-1062. (In eng). DOI: 10.1002/mp.12123.
58. Shafiq-Ul-Hassan M, Latifi K, Zhang G, Ullah G, Gillies R, Moros E. Voxel size and gray level normalization of CT radiomic features in lung cancer. *Sci Rep* 2018;8(1):10545. (In eng). DOI: 10.1038/s41598-018-28895-9.
59. Tustison NJ, Avants BB, Cook PA, et al. N4ITK: improved N3 bias correction. *IEEE Trans Med Imaging* 2010;29(6):1310-20. (In eng). DOI: 10.1109/tmi.2010.2046908.
60. Collewet G, Strzelecki M, Mariette F. Influence of MRI acquisition protocols and image intensity normalization methods on texture classification. *Magn Reson Imaging* 2004;22(1):81-91. (In eng). DOI: 10.1016/j.mri.2003.09.001.
61. Parker J, Kenyon RV, Troxel DE. Comparison of interpolating methods for image resampling. *IEEE Trans Med Imaging* 1983;2(1):31-9. (In eng). DOI: 10.1109/tmi.1983.4307610.
62. Duron L, Balvay D, Vande Perre S, et al. Gray-level discretization impacts reproducible MRI radiomics texture features. *PLoS One* 2019;14(3):e0213459. (In eng). DOI: 10.1371/journal.pone.0213459.
63. Lubner MG, Smith AD, Sandrasegaran K, Sahani DV, Pickhardt PJ. CT Texture Analysis: Definitions, Applications, Biologic Correlates, and Challenges. *Radiographics* 2017;37(5):1483-1503. (In eng). DOI: 10.1148/rg.2017170056.
64. Mayerhoefer ME, Materka A, Langs G, et al. Introduction to Radiomics. *J Nucl Med* 2020;61(4):488-495. (In eng). DOI: 10.2967/jnumed.118.222893.
65. Alkadi S, Al-Ahmadi S, Ben Ismail MM. Toward Improved Machine Learning-Based Intrusion Detection for Internet of Things Traffic. *Computers* 2023;12(8):148. (<https://www.mdpi.com/2073-431X/12/8/148>).

66. Shur JD, Doran SJ, Kumar S, et al. Radiomics in Oncology: A Practical Guide. *Radiographics* 2021;41(6):1717-1732. (In eng). DOI: 10.1148/rg.2021210037.
67. Sotoudeh H, Shafaat O, Bernstock JD, et al. Artificial Intelligence in the Management of Glioma: Era of Personalized Medicine. *Front Oncol* 2019;9:768. (In eng). DOI: 10.3389/fonc.2019.00768.
68. Dini P, Elhanashi A, Begni A, Saponara S, Zheng Q, Gasmi K. Overview on Intrusion Detection Systems Design Exploiting Machine Learning for Networking Cybersecurity. *Applied Sciences* 2023;13(13):7507. (<https://www.mdpi.com/2076-3417/13/13/7507>).
69. Obuchowski NA. Receiver operating characteristic curves and their use in radiology. *Radiology* 2003;229(1):3-8. (In eng). DOI: 10.1148/radiol.2291010898.
70. Park SH, Goo JM, Jo CH. Receiver operating characteristic (ROC) curve: practical review for radiologists. *Korean J Radiol* 2004;5(1):11-8. (In eng). DOI: 10.3348/kjr.2004.5.1.11.
71. Li Y, Ammari S, Lawrance L, et al. Radiomics-Based Method for Predicting the Glioma Subtype as Defined by Tumor Grade, IDH Mutation, and 1p/19q Codeletion. *Cancers (Basel)* 2022;14(7). DOI: 10.3390/cancers14071778.
72. Skogen K, Schulz A, Dormagen JB, Ganeshan B, Helseth E, Server A. Diagnostic performance of texture analysis on MRI in grading cerebral gliomas. *Eur J Radiol* 2016;85(4):824-9. (In eng). DOI: 10.1016/j.ejrad.2016.01.013.
73. Demircioğlu A. The effect of preprocessing filters on predictive performance in radiomics. *Eur Radiol Exp* 2022;6(1):40. (In eng). DOI: 10.1186/s41747-022-00294-w.
74. Sun X, Liao W, Cao D, et al. A logistic regression model for prediction of glioma grading based on radiomics. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2021;46(4):385-392. (In eng chi). DOI: 10.11817/j.issn.1672-7347.2021.200074.
75. Cho HH, Lee SH, Kim J, Park H. Classification of the glioma grading using radiomics analysis. *PeerJ* 2018;6:e5982. (In eng). DOI: 10.7717/peerj.5982.
76. Kumar A, Jha AK, Agarwal JP, et al. Machine-Learning-Based Radiomics for Classifying Glioma Grade from Magnetic Resonance Images of the Brain. *J Pers Med* 2023;13(6) (In eng). DOI: 10.3390/jpm13060920.