



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

**MALİGN MELANOM HASTALARINDA METASTATİK LENF NODLARININ F18-
FDG PET VE BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİDE YAPILAN DOKU ANALİZİ VE
MAKİNE ÖĞRENMESİ ALGORİTMALARI İLE ÖNGÖRÜLMESİ**

UZMANLIK TEZİ
DR. ESİN KORKUT

TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. ŞÜKRÜ MEHMET ERTÜRK

İSTANBUL 2022

ÖNSÖZ

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

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

Tez çalışmam ve uzmanlık eğitimi boyunca desteklerinden dolayı Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı'nda başta Dr. Öğr. Üyesi Erol KOZANOĞLU ve Nükleer Tıp Anabilim Dalı'na başta Dr. Öğr. Üyesi Emine Gökür IŞIK, Patoloji Anabilim Dalı'na başta Prof. Dr. Nesimi BÜYÜKBABANI ve Doç. Dr. Şule ÖZTÜRK SARI olmak üzere tüm hocalarıma ve asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Radyoloji uzmanlık eğitimi gibi zorlu süreci güzel hale getiren, aile gibi olduğumuz değerli asistan arkadaşlarıma sevgilerimi ve şükranlarımı sunuyorum. Asistanlık ve tez sürecinde zevkle çalıştığım Dr. Hakan Ayyıldız'a emekleri için teşekkür ederim.

Hayatımın her anında sevgisini ve desteğini hissettiğim, gücümü aldığım canım annem Güzide Nilgün Abbasgil'e ve yol arkadaşım Mehmet Korkut'a minnettarım.

Dr. Esin Korkut

İstanbul 2022

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
ŞEKİL LİSTESİ.....	v
TABLO LİSTESİ.....	viii
KISALTMALAR	xii
ÖZET	1
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Derinin Anatomisi, Fizyolojisi ve Histolojisi.....	3
2.1.1. <i>Epidermis</i>	5
2.1.2. <i>Dermis</i>	6
2.1.3. <i>Subkutan doku</i>	8
2.2. Malign melanom	8
2.2.3. <i>Epidemiyoloji</i>	8
2.2.2. <i>Risk faktörleri</i>	9
2.2.3. <i>Genetik</i>	9
2.2.4. <i>Sınıflandırma</i>	12
2.2.5. <i>Histopatoloji</i>	13
2.2.6. <i>Tanı</i>	14
2.2.7. <i>Evreleme ve Yaklaşım</i>	15
2.2.8. <i>Lenfosintigrafi ve SLNB</i>	20
2.2.9. <i>PET-BT ve BT</i>	23
2.2.10. <i>Prognoz</i>	24
2.2.11. <i>Tedavi</i>	24

2.3.	Radiomics ve makine öğrenmesi	25
2.3.1.	<i>Radiomics hipotezinde tümör heterojenitesi.....</i>	<i>25</i>
2.3.2.	<i>Malign melanomda tümör heterojenitesi.....</i>	<i>26</i>
2.3.3.	<i>Radiomics hipotezi ve doku(texture) analizi.....</i>	<i>27</i>
3.	MATERYAL VE METOD.....	45
3.1.	Çalışma Grubu.....	45
3.2.	PET-BT Görüntüleme Protokolü.....	46
3.3.	Tekstür analizi protokolü	46
3.4.	Özellik Seçme ve Sınıflandırma	54
3.5.	İstatistiksel Analiz.....	56
4.	BULGULAR.....	56
4.1.	Tanımlayıcı Bulgular	56
4.2.	Tekstür analizi bulguları	60
4.2.1.	<i>BT tekstür analizi bulguları.....</i>	<i>61</i>
4.2.2.	<i>PET tekstür analizi bulguları.....</i>	<i>91</i>
4.3.	Makine Öğrenmesi Modelleri ile Sınıflandırma ve Model Performans Değerlendirme	115
5.	TARTIŞMA.....	122
6.	SONUÇ	127
7.	KAYNAKLAR.....	128
8.	EKLER	133
	ETİK KURUL KARARI	133
9.	ÖZGEÇMİŞ	134

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Deri histolojisi.....	5
Şekil 2. Epidermis katmanları ve hücreler	6
Şekil 3. H&E ile boyanmış kalın avuç içi deri mikroskopisi	7
Şekil 4. Melanom oluşmasında genetik mutasyonların ve yolakların rolü	10
Şekil 5. Malign melanomda genetik mutasyonlara göre tiplerin dağılım	11
Şekil 6. Malign melanom tipleri ve mikroskopisi	14
Şekil 7. Lenfosintigrafi.....	22
Şekil 8. Lenfosintigrafi.....	23
Şekil 9. İntertumor ve intratumor heterojenite	25
Şekil 10. Tekstür analizinde makine öğrenmesi.....	28
Şekil 11. Tekstür analizi iş akışı basamakları	28
Şekil 12. Birinci sıra tekstür analizi parametreleri	31
Şekil 13. GLCM şematik anlatımı ve GLCM matriks oluşturulması	33
Şekil 14. NGTDM şematik anlatımı	34
Şekil 15. GLRLM şematik anlatımı	36
Şekil 16. GLSZM şematik anlatımı.....	38
Şekil 17. Öznitelik çıkarılması ve seçimi.....	39
Şekil 18. Tekstür analizinde makine öğrenmesi.....	40
Şekil 19. SVM'nin basitleştirilmiş çizimi	41
Şekil 20. Lojistik regresyon, kNN ve naive Bayes algoritmalarının basitleştirilmiş çizimi	42
Şekil 21. İnternal validasyon tekniklerinin basitleştirilmiş çizimi	43
Şekil 22. OLEA Sphere uygulamasında aynı hastanın sırasıyla BT, PET ve BT LOG 2mm, BT LOG 4mm, BT LOG 6mm, PET LOG 2mm, PET LOG 4mm, PET LOG 6mm filtreli görüntüleri üzerinde serbest elle çizilmiş ROI ve segmente edilen volümlerden çıkarılan radiomics özellikleri.....	50
Şekil 23. Çalışmaya dahil edilen hastaların cinsiyet dağılımı.....	57
Şekil 24. Malign melanom metastazı olan ve olmayan hasta sayısı.....	58
Şekil 25. Metastatik lenf nodlarının lokalizasyona göre dağılımı.....	59
Şekil 26. Metastatik ve metastaz olmayan lenf nodları hacimlerinin karşılaştırılması	60
Şekil 27. BT tekstür analizinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösteren ve göstermeyen parametre sayıları	61

Şekil 28. BT tekstür analizinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösteren parametrelerin dağılımı.....	62
Şekil 29. BT tekstür analizinde şekil özelliklerinin ROC eğrisi	77
Şekil 30. BT tekstür analizinde şekil özelliklerinden surface area to volume ratio ROC eğrisi	78
Şekil 31. BT tekstür analizinde Histogram özelliklerinin ROC eğrisi.....	79
Şekil 32. BT tekstür analizinde Histogram özelliklerinin ROC eğrisi.....	80
Şekil 33. BT tekstür analizinde GLCM özelliklerinin ROC eğrisi	81
Şekil 34. BT tekstür analizinde GLCM özelliklerinin ROC eğrisi	82
Şekil 35. BT tekstür analizinde NGTDM Busyness ROC eğrisi	83
Şekil 36. BT tekstür analizinde NGTDM ROC eğrisi	84
Şekil 37. BT tekstür analizinde GLRLM özelliklerinin ROC eğrisi.....	85
Şekil 38. BT tekstür analizinde GLRLM özelliklerinin ROC eğrisi.....	86
Şekil 39. BT tekstür analizinde GLSZM özelliklerinin ROC eğrisi	87
Şekil 40. BT tekstür analizinde GLSZM özelliklerinin ROC eğrisi	88
Şekil 41. BT tekstür analizinde GLDM özelliklerinin ROC eğrisi.....	89
Şekil 42. BT tekstür analizinde GLDM özelliklerinin ROC eğrisi.....	90
Şekil 43. PET tekstür analizinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösteren ve göstermeyen parametre sayıları	91
Şekil 44. PET tekstür analizinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösteren parametrelerin dağılımı.....	92
Şekil 45. PET tekstür analizinde şekil özelliklerinin ROC eğrisi	104
Şekil 46. PET tekstür analizinde Surface area to volume ROC eğrisi	105
Şekil 47. PET tekstür analizinde Histogram özelliklerinin ROC eğrisi.....	106
Şekil 48. PET tekstür analizinde GLCM özelliklerinin ROC eğrisi	107
Şekil 49. PET tekstür analizinde GLRLM özelliklerinin ROC eğrisi.....	108
Şekil 50. PET tekstür analizinde GLRLM özelliklerinin ROC eğrisi.....	109
Şekil 51. PET tekstür analizinde GLSZM özelliklerinin ROC eğrisi	110
Şekil 52. PET tekstür analizinde GLSZM özelliklerinin ROC eğrisi	111
Şekil 53. PET tekstür analizinde NGTDM özelliklerinin ROC eğrisi	112
Şekil 54. PET tekstür analizinde GLDM özelliklerinin ROC eğrisi.....	113
Şekil 55. PET tekstür analizinde GLDM özelliklerinin ROC eğrisi.....	114
Şekil 56. BT radiomics özelliklerinin Logistic regression (LR) algoritması ile ROC eğrisi .	116

Şekil 57. BT radiomics özelliklerinin SVM algoritması ile ROC eğrisi.....	117
Şekil 58. PET radiomics özelliklerinin LR algoritması ile ROC eğrisi	118
Şekil 59. PET radiomics özelliklerinin SVM algoritması ile ROC eğrisi.....	119
Şekil 60. Kombine grupta LR algoritması ile ROC eğrisi	120
Şekil 61. Kombine grupta SVM algoritması ile ROC eğrisi.....	121



TABLO LİSTESİ

Tablo 1. AJCC TNM evrelemesine göre T sınıflaması.....	16
Tablo 2. AJCC TNM evrelemesine göre N sınıflaması	17
Tablo 3. AJCC TNM evrelemesine göre M sınıflaması.....	18
Tablo 4. AJCC TNM evrelemesine göre klinik evreleme.....	19
Tablo 5. Radiomics şekil özellikleri.....	32
Tablo 6. Radiomics histogram özellikleri	32
Tablo 7. Radiomics GLCM özellikleri.....	34
Tablo 8. Radiomics NGTDM özellikleri.....	35
Tablo 9. Radiomics GLRLM özellikleri	36
Tablo 10. Radiomics GLSZM özellikleri.....	37
Tablo 11. Olea sphere uygulamasından aynı hasta için çıkarılan öz niteliklerin tablosu	51
Tablo 12. BT, PET ve kombine grupta wrapper tabanlı ardışık öz nitelik seçim algoritması (recursive feature elimination support vector machines SVM-RFE) kullanılarak seçilen özellikler.....	55
Tablo 13. Tanımlayıcı özelliklerin dağılımı.....	59
Tablo 14. Metastatik ve nonmetastatik grupta anlamlı farklılık gösteren BT radiomics şekil özellikleri.....	63
Tablo 15. Metastatik ve nonmetastatik grupta anlamlı farklılık gösteren BT radiomics histogram özellikleri.....	65
Tablo 16. Metastatik ve nonmetastatik grupta anlamlı farklılık gösteren BT radiomics GLCM özellikleri.....	67
Tablo 17. Metastatik ve nonmetastatik grupta anlamlı farklılık gösteren BT radiomics NGTDM özellikleri	70
Tablo 18. Metastatik ve nonmetastatik grupta anlamlı farklılık gösteren BT radiomics GLRLM özellikleri.....	71
Tablo 19. Metastatik ve nonmetastatik grupta anlamlı farklılık gösteren BT radiomics GLSZM özellikleri	73
Tablo 20. Metastatik ve nonmetastatik grupta anlamlı farklılık gösteren BT radiomics GLDM özellikleri.....	75

Tablo 21. BT radiomics şekil özelliklerinin eşik değerleri ve tanısal performans değerlendirmesi	77
Tablo 22. BT radiomics şekil özelliklerinden surface to area volume ratio tanısal performans değerlendirmesi	78
Tablo 23. BT radiomics histogram özelliklerinin eşik değerleri ve tanısal performans değerlendirmesi	79
Tablo 24. BT radiomics histogram özelliklerinin eşik değerleri ve tanısal performans değerlendirmesi	80
Tablo 25. BT radiomics GLCM özelliklerinin eşik değerleri ve tanısal performans değerlendirmesi	81
Tablo 26. BT radiomics GLCM özelliklerinin eşik değerleri ve tanısal performans değerlendirmesi	82
Tablo 27. BT radiomics NGTDM özelliklerinden busyness'in eşik değeri ve tanısal performans değerlendirmesi	83
Tablo 28. BT radiomics NGTDM özelliklerinin eşik değerleri ve tanısal performans değerlendirmesi	84
Tablo 29. BT radiomics GLRLM özelliklerinin eşik değerleri ve tanısal performans değerlendirmesi	85
Tablo 30. BT radiomics GLRLM özelliklerinin eşik değerleri ve tanısal performans değerlendirmesi	86
Tablo 31. BT radiomics GLSZM özelliklerinin eşik değerleri ve tanısal performans değerlendirmesi	87
Tablo 32. BT radiomics GLSZM özelliklerinin eşik değerleri ve tanısal performans değerlendirmesi	88
Tablo 33. BT radiomics GLDM özelliklerinin eşik değerleri ve tanısal performans değerlendirmesi	89
Tablo 34. BT radiomics GLDM özelliklerinin eşik değerleri ve tanısal performans değerlendirmesi	90
Tablo 35. Metastatik ve nonmetastatik grupta anlamlı farklılık gösteren PET radiomics şekil özellikleri	93
Tablo 36. Metastatik ve nonmetastatik grupta anlamlı farklılık gösteren PET radiomics histogram özellikleri	95

Tablo 37. Metastatik ve nonmetastatik grupta anlamlı farklılık gösteren PET radiomics GLCM özellikleri	97
Tablo 38. Metastatik ve nonmetastatik grupta anlamlı farklılık gösteren PET radiomics NGTDM özellikleri	98
Tablo 39. Metastatik ve nonmetastatik grupta anlamlı farklılık gösteren PET radiomics GLRLM özellikleri.....	99
Tablo 40. Metastatik ve nonmetastatik grupta anlamlı farklılık gösteren PET radiomics GLSZM özellikleri	100
Tablo 41. Metastatik ve nonmetastatik grupta anlamlı farklılık gösteren PET radiomics GLDM özellikleri.....	102
Tablo 42. PET radiomics şekil özelliklerinin eşik değerleri ve tanısal performans değerlendirmesi	104
Tablo 43. PET radiomics şekil özelliklerinden surface area to volume ratio eşik değeri ve tanısal performans değerlendirmesi	105
Tablo 44. PET radiomics histogram özelliklerinin eşik değerleri ve tanısal performans değerlendirmesi	106
Tablo 45. PET radiomics GLCM özelliklerinin eşik değerleri ve tanısal performans değerlendirmesi	107
Tablo 46. PET radiomics GLRLM özelliklerinin eşik değerleri ve tanısal performans değerlendirmesi	108
Tablo 47. PET radiomics GLRLM özelliklerinin eşik değerleri ve tanısal performans değerlendirmesi	109
Tablo 48. PET radiomics GLRLM özelliklerinin eşik değerleri ve tanısal performans değerlendirmesi	110
Tablo 49. PET radiomics GLSZM özelliklerinin eşik değerleri ve tanısal performans değerlendirmesi	111
Tablo 50. PET radiomics NGTDM özelliklerinin eşik değerleri ve tanısal performans değerlendirmesi	112
Tablo 51. PET radiomics GLDM özelliklerinin eşik değerleri ve tanısal performans değerlendirmesi	113
Tablo 52. PET radiomics GLDM özelliklerinin eşik değerleri ve tanısal performans değerlendirmesi	114

Tablo 53. PET, BT ve kombine gruptaki seçilmiş radiomics özelliklerinin LR ve SVM modellerinde tanısal performans değerlendirmesi	115
---	-----



KISALTMALAR

SLNB: Sentinel lenf nodu biyopsisi

TA: Tekstür analiz

AJCC: American Joint Committee on Cancer

PET-BT: Pozitron Emisyon Tomografisi-Bilgisayarlı Tomografi

ROI: Region of interest

MM: Malign melanom

USG: Ultrasonografi

BT: Bilgisayarlı Tomografi

MR: Manyetik Rezonans

İİAB: İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi

LOG: Laplacian of Gaussian

UV: Ultraviyole

ICC: Intraclass correlation coefficient

MÖ: Makine öğrenmesi

ORT: Ortalama

SS: Standart Sapma

LN: Lenf nodu

Met: Metastaz

ÖZET

MALİGN MELANOM HASTALARINDA METASTATİK LENF NODLARININ F18-FDG PET VE BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİDE YAPILAN DOKU ANALİZİ VE MAKİNE ÖĞRENMESİ ALGORİTMALARI İLE ÖNGÖRÜLMESİ

GİRİŞ VE AMAÇ: 1990'ların başından bu yana, AJCC evrelemesine göre T1b, T2, T3 olan ve klinik olarak lenf nodu negatif kutanöz malign melanom hastalarında lenfatik haritalama ve sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB); rutin olarak bir evreleme prosedürü olarak kullanılmaktadır¹. Bununla birlikte, bilgisayarlı tomografi tekstür analizi gibi daha yeni görüntüleme tekniklerinin, onkolojik görüntülemede lenf nodu metastazı ve hastaların prognozunun tahmin edilmesinde faydalı olduğu düşünülmektedir. Bu çalışmada malign melanom hastalarında Pozitron Emisyon Tomografisi-Bilgisayarlı Tomografi (PET-BT) incelemesindeki PET ve bilgisayarlı tomografi görüntülerinde lenf nodlarının tekstür analiz parametreleri ile postoperatif lenf nodlarının patolojisi korele edilecektir. Bu çalışma ile tekstür analizi ve makine öğrenmesi kullanılarak malign melanom hastalarında metastatik lenf nodlarını tespit edebilmeyi hedeflemekteyiz.

MATERYAL VE METOD: SLNB işlemi öncesi yapılan PET-BT görüntülemelerindeki PET ve BT kesitlerinde lenf nodlarına iki radyolog tarafından Canon firmasına ait 'OLEA' yazılımı üzerinden serbest el region of interest (ROI) yerleştirilerek volümetrik segmentasyonları yapıldı. Tekstür analizi paramterelerinden metastatik ve non metastatik grupta istatiksel olarak anlamlı farklılık gösteren özellikler saptandı. Öznitelik seçilimi aşamasında, intra-class correlations(ICC) analizi (threshold 0.75) ile tekrarlanabilir öznitelikler seçildi. PET ve BT görüntülerinden elde edilen tekrarlanabilir öznitelikler birleştirilerek yeni bir kombine grup oluşturuldu. Pearson korelasyon katsayılarına göre birbiri ile 0.7'den fazla korelasyon göstermeyen öznitelikler üçüncü aşamaya alındı. Son aşamada wrapper tabanlı ardışık öznitelik seçim algoritması (AÖS) kullanılarak öznitelikler seçildi. Support vector machine(SVM) ve Logistic Regression(LR) algoritmaları kullanılarak modeller oluşturuldu. Çift katmanlı çapraz validasyon tekniği ile modellerin optimizasyonu sonrasında validasyonu yapıldı.

BULGULAR: Çalışmaya malign melanom tanısı almış, hastalığın evresini belirlemek için lenf nodu metastazını değerlendirmek amacıyla PET-BT görüntülemesi yapılan ve histopatolojik olarak verifiye; 44 hasta dahil edildi (24 malign, 20 benign). Her görüntüden 111 adet olmak üzere PET ve BT'den iki gözlemci için toplamda 444 adet öznitelik çıkarıldı. BT tekstür analizinde iki gözlemcide de metastatik ve metastaz olmayan hasta gruplarında 111 adet öznitelikten 67, PET tekstür analizinde 50 tanesi istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermekteydi. PET ve BT'den iki gözlemci için toplamda 444 öznitelik çıkarıldı. ICC analizi sonucunda BT 364, PET 356 öznitelik çıkarıldı. Pearson korelasyonu sonrasında AÖS BT, PET ve kombine grupta sırasıyla, 6 ,7 ve 8 öznitelik seçti. BT görüntüleri ile oluşturulan SVM ve LR modellerinin doğruluk oranları ikisinin de %81, PET modellerinin sırasıyla %75 ve %68, kombine modelin ise sırasıyla %84 ve %78 olarak bulundu. Wilcoxon testinde SVM modeli kombine ve PET görüntülerde LR modeline göre daha başarılı bulundu ($p = 0.027$, 0.043). LR modelleri Friedman testi ile birbirleriyle kıyaslandığında BT görüntülerle oluşturulan model, PET görüntülere göre başarılı bulundu ($p = 0.012$). SVM modellerinde görüntü setleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p = 0.607$).

SONUÇ: Malign melanom tedavi-evrelemede lenf nodu metastazı önemli bir faktördür. Çalışmamızdan elde edilen sonuçlar sayesinde tekstür analizi incelemesi malign melanom hastalarında metastatik lenf nodu tanısında umut vaat etmektedir. SLNB ile kıyaslandığında invaziv olmaması, tekrarlanılabilirliği önemli avantajdır. PET-BT tetkikleri ile kıyaslandığında BT'nin yüksek anatomik detay sağlaması, radyonüklid maruziyetinin bulunmaması pozitif yön olarak öne çıkmaktadır. Çalışmamız literatürde malign melanomun lenf nodu metastazını PET ve BT'de radiomics tabanlı değerlendiren tek çalışmadır. Bu sebeple bulguların doğrulanması için daha büyük ölçekli araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar sözcükler: Malign Melanom, Bilgisayarlı Tomografi, Pozitron Emisyon Tomografi, Lenf Nodları, Radiomikler, Makine Öğrenmesi Yöntemleri

SUMMARY

PREDICTION OF METASTATIC LYMPH NODES IN MALIGNANT MELANOMA PATIENTS BY TEXTURE ANALYSIS AND MACHINE LEARNING PERFORMED IN F18-FDG PET AND COMPUTERIZED TOMOGRAPHY

AIM: Since the early 1990s, lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy (SLNB) in cutaneous malignant melanoma patients with AJCC staging T1b, T2, T3 and clinically lymph node negative; is routinely used as a staging procedure¹. However, latest imaging techniques such as computed tomography texture analysis are thought to be useful in predicting lymph node metastasis and prognosis of patients in oncologic imaging. In this study, texture analysis parameters of lymph nodes in computerized tomography and Positron Emission Tomography images and metabolic characters in PET-CT will be correlated with the pathology of postoperative lymph nodes in malignant melanoma patients. In this study, we aimed to detect metastatic lymph nodes in patients with malignant melanoma using texture analysis and machine learning.

MATERIALS AND METHODS: Volumetric segmentation was performed by two radiologists by placing a free-hand region of interest (ROI) on Canon's 'OLEA' software on PET-CT images. We analysed the significant parameters of texture analysis in metastatic lymph nodes. During the feature selection phase, reproducible features were selected with intra-class correlations (ICC) analysis (threshold 0.75). A new combined group was created by combining reproducible features from PET and CT images. According to the Pearson correlation coefficients, the features that did not correlate more than 0.7 with each other were included in the third stage. At the last stage, the features were selected using the wrapper-based recursive feature selection algorithm. Models were created using Support vector machine (SVM) and Logistic Regression (LR) algorithms.

RESULTS: A total of 44 malignant melanoma patients underwent diagnostic 18F-FDG PET/CT imaging to evaluate lymph node metastasis to determine the stage of the disease.

After SLNB and/or lymph node dissection 24 of them had been reported with regional lymph node metastasis. In texture analysis 111 features of the lymph nodes were extracted from each image, total 444 for two observers from both PET and CT images. In CT texture analysis, 67 of 111 features in metastatic and non-metastatic patient groups showed statistically significant differences in both observers and 50 in PET texture analysis. As a result of the ICC analysis, CT 364 and PET 356 features were extracted. After Pearson correlation, 6, 7 and 8 features were selected with the wrapper-based recursive feature selection algorithm in CT, PET and combined group, respectively. The accuracy rates of SVM and LR models created with CT images were 81% for both, 75% and 68% for PET models, and 84% and 78% for the combined model, respectively. In the Wilcoxon test, the SVM model was found to be more successful than the LR model in combined and PET images ($p = 0.027$, 0.043). When LR models were compared with each other using the Friedman test, the model created with CT images was found to be more successful than PET images ($p = 0.012$). No significant difference was found between image sets in SVM models ($p = 0.607$).

CONCLUSION: Lymph node metastasis is an important factor in the treatment and staging of malignant melanoma. In our study, machine-learning models for preoperative prediction of regional LN metastasis of malignant melanoma based on PET and CT based radiomic features were successfully developed and validated. According to the results obtained from our study, texture analysis and machine learning is promising in the diagnosis of metastatic lymph node in patients with malignant melanoma. Compared to SLNB, its non-invasiveness and reproducibility are important advantages. Compared to PET-CT examinations, CT provides high anatomical detail and no radionuclide exposure stands out as positive aspects. Our study is the only study in the literature to evaluate lymph node metastasis of malignant melanoma based on radiomics in PET and CT. Therefore, larger and deeper studies are needed to confirm the findings.

Keywords: Melanoma, Computed tomography, Positron-emission tomography, Lymph nodes, Radiomics, Machine learning Methods

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Malign melanom (MM), cildin bazal tabakasında bulunan pigment üreten dentritik bir hücre olan melanositten kaynaklanan kanser türüdür. Melanositler cilt, üst solunum yolu mukozası, göz, gastrointestinal sistemde yer almakla birlikte, malign melanomun en sık görüldüğü yer deridir². Malign melanom tüm cilt kanserlerinin % 3'ünü teşkil eder ancak insidansı artmakta olup, tüm deri kanseri ölümlerinin %65'inden sorumludur². Malign melanom insidansı son 25 yılda kadınlarda iki, erkeklerde üç kattan fazla artış göstermiştir³. MM'da önemli olan prognostik faktörler; evre 1 ve evre 2'de Breslow tümör kalınlığı, ülserasyon varlığı ve mitotik indeks, evre 3'te ise makro-mikro metastatik lenf nodu sayısıdır. Evre 4 MM'da, en önemli prognostik faktör; uzak organ metastazın lokalizasyonudur. Histopatolojik faktörlere ek olarak; hastalığın lokalizasyonu, yaş, cinsiyet diğer prognostik faktörlerdendir⁴. Lenf nodu metastazı olan hastalarda 5 yıllık sağkalım oranı %40 azalır⁵.

Melanom şüphesi olan lezyonlarda eksizyonel biyopsi yapılmalıdır. Patolog raporu, cerrahi tedavi için gerekli bilgileri sağlar; en önemli bilgi lezyonun Breslow kalınlığıdır. Primer lezyonun geniş cerrahi eksizyonuna ek olarak, sentinel lenf nodu biyopsisi bölgesel metastazın erken teşhisi için altın standarttır. Sentinel lenf nodu biyopsisinde bulunan lenf nodu metastazı, lenf nodu diseksiyonu ile çıkarılmalıdır².

1990'ların başından bu yana, AJCC evrelemesine göre T1b, T2, T3 olan ve klinik olarak lenf nodu negatif kutanöz malign melanoma hastalarında lenfatik haritalama ve sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB) rutin olarak bir evreleme prosedürü olarak kullanılmaktadır¹. Operasyon öncesi sentinel lenf nodu biyopsisi ve lenf nodu diseksiyonu kararı alınması, planlanması aşamasında, post operatif takiplerde görüntüleme yöntemlerine sıklıkla ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıca klinik olarak negatif lenf nodu metastazları US, PET-BT, BT, MR gibi non invaziv yöntemlerle kuşkulu lenf nodları saptanabilmektedir.

Olmedo ve ark.'nın rejyonel metastatik lenf nodlarının saptanmasında US kullanımına yönelik yaptığı çalışmada klinik olarak palpe edilemeyen metastatik lenf nodlarının saptanması için ultrasonun duyarlılığı %46 ve özgüllüğü %76 idi⁶. Voit ve arkadaşlarının çalışmasına göre pre operatif US ile %71, US ve ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) ile 51% sensitivite ile metastatik lenf nodlarını saptamaktaydı, sensitivitenin en yüksek olduğu melanom türleri T4 (%76) ve ülser melanomlar idi(%63)⁶. Bulguların yanında

ultrasonografinin operatör bağımlı olması, derin lokalizasyonlu lenf nodlarında diagnostik değerinin düşmesi dezavantajlardır.

Pozitron Emisyon Tomografisi-Bilgisayarlı Tomografi(PET-BT) görüntülemeye yanlı pozitiflik infeksiyon, inflamasyon gibi nedenlerden dolayı nadir değildir⁷. Kumar ve ark larının >1 mm kalınlıktaki erken evre malign melanomlarda PET-BT'nin diğer yöntemlere üstünlüğünün olmadığından PET-BT'nin kullanımını önermemiştir⁸.

Bu çalışmada operatif bir teknik olan SLNB yerine non invaziv yöntemlerle hastaların daha hızlı şekilde metastatik lenf nodlarını saptamayı amaçlamaktayız. Böylelikle hastaların lenf nodu diseksiyonu veya operasyonsuz takip kararı hızlanacaktır; SLNB operasyonuna sekonder oluşabilecek komplikasyonlar, mortalite- morbidite, hastane yatış süresi azalacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Derinin Anatomisi, Fizyolojisi ve Histolojisi

Deri, vücudun dışını kaplayan epidermis ve altındaki dermişten oluşan çift katmanlı membrandır. Yetişkinlerde cilt 5 kg'ın üzerindedir ve yaklaşık 2m² lik yüzeyi kaplar. Deri dış etkenlere karşı mekanik bir bariyer sağlar. Derinin önemli bir işlevi termoregülasyondur, kan damarlarının vazodilatasyonu veya vazokonstriksiyonu ile ısı kaybını düzenler. Cilt ayrıca D vitamini sentezi gibi çok sayıda metabolik ürün sentezinde rol almaktadır. Deri; epidermis, dermis ve subkutan doku olmak üzere 3 tabakadan oluşur⁹.

Epidermis esas olarak keratinositlerden oluşur ve 0,05-0,1 mm kalınlıktadır. Dermis kollajen, elastik doku ve zemin maddesi içerir ve değişken kalınlıktadır⁹. Kornifiye hücre katmanı ve stratum corneum su kaybını kısıtlarken, keratinosit kaynaklı defensinler ve katelisinler endojen antibiyotik olup bakteri, virüs ve mantarlara karşı immun savunma sağlar⁹. Keratinositler epidermisteki baskın hücrelerdir. Daha az sayıda olmak üzere melanositler, Langerhans hücreleri ve Merkel hücreleri mevcuttur¹⁰.

Skumöz epitel hücreleri (keratinositler), dezmozomlar olarak bilinen hücre bağlantılarıyla birbirine sıkıca yapıştırılır ve bol miktarda keratin proteini üretir; sert, dayanıklı bir fiziksel bariyer oluşturmaya hizmet eder. Ek olarak, keratinositler kutanöz immun cevabı düzenleyen sitokinler ve defensinleri üretir⁹.

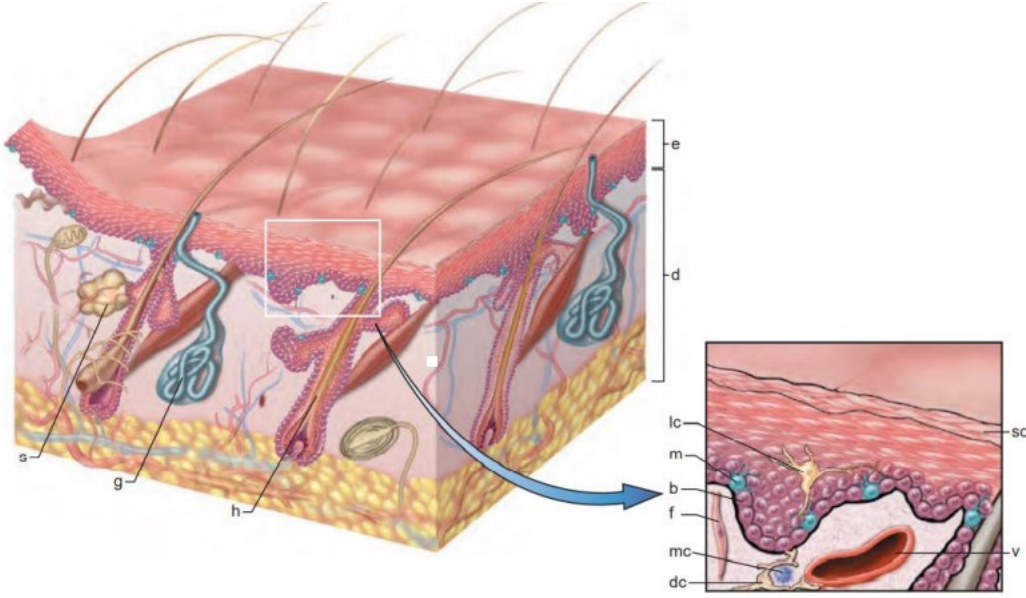
Epidermiste ayrıca immun cevabı başlatan yaklaşık 2×10^9 adet Langerhans hücresi bulunur. Langerhans hücreleri ciltten rejyonel lenf nodlarına antijenleri taşır, lenf nodlarında T hücreli lenfositlerini uyarır. T hücreli lenfositler adezyon molekülü olan cutaneous lymphocyte-associated antigen (CLA) ve kemokin reseptörü olan CCR4 ve CCR10'u sentezler, bu moleküller dermise giderek immun yanıtı sağlar⁹.

Melanositler, melanin pigmentini sentezleyen bazal keratinositler arasında yerleşen hücrelerdir. Melanositlerden salgılanan ve bazal keratinositlerde bulunan melanin, ultraviyole radyasyondan DNA hasarına karşı bir miktar koruma sağlar. Cilt, iç kulak, uvea ve iriste bulunur. Bazal tabaka hücrelerinin 4'te veya 10'da biri melanositlerden oluşmaktadır. Melanositlerin açık renkli sitoplazmaları vardır. Melanozom adı verilen düz endoplazmik retikülumdan köken alan spesifik sitoplazmik organelleri vardır. Melanin, melanozomlar içerisinde tirozin amino asitinden üretilmektedir. Melanin ile dolu olan melanozomlar çevre

keratinositler tarafından fagosit edilerek melanin dağıtımı gerçekleşmektedir. Melanin, mitotik olarak aktif bazal epidermal hücreleri UV ışığın hasarından korur; bu sebeple melaninin az olduğu açık tenli bireylerde bu sebeple güneş yanığı ve melanom, skuamöz ve bazal hücreli karsinom riski artmıştır. Ayrıca melanin D vitamini sentezi kontrolünde ve lokal termoregulasyonda rol alır. Cilt ve saçta melaninin iki formu üretilir: eumelanin ve pheomelanin. Eumelanin kahverengi veya siyah renkli, tirozinden sentezlenen tiptir. Pheomelanin ise beyaz ırkta daha sık bulunan, sarı-kırmızı renkli tirozin ve sisteinden sentezlenen tiptir. Melanositler ayrıca melanokortin-1(MC1R) ve melatonin reseptörleri gibi melanosit spesifik reseptörlere sahiptir. Melanosit spesifik reseptörlerin aktivasyon veya inhibisyonu melanosit fonksiyonunu düzenleyerek ten rengi ve UV koruma düzeyini etkiler⁹. Melanositlerin dendritik uzantıları sayesinde hücrede üretilen melanin, melanozom denen melanin paketleri halinde epidermisteki keratinositlere ve kıl foliküllerine taşınır. Bir melanosit yaklaşık 30 keratinositi melanize eder, bu sisteme epidermal melanin ünitesi denir¹⁰.

Merkel hücreleri, duyu ve nöroendokrin fonksiyonlu hücrelerdir. Bazal tabakada yer alırlar ve epidermal hücrelerin yaklaşık olarak %1'ini oluştururlar¹⁰.

Deri altı yağ, travmayı yastıklamanın yanı sıra yalıtımı ve kalori rezervini sağlar. Yağın ayrıca endokrin işlevi vardır; remodelling ve fagositoza katkıda bulunur⁹.



Şekil 1. Deri histolojisi.

Deri, epidermis ve dermisten (d) oluşur. Özelleşmiş adneksiyal yapılar (kıl folikülü(h), ter bezleri(g), sebace bezler (s) epidermisten dermise uzanım gösterir. Bazal hücreler (b), stratum corneum (sc), langerhans hücreleri (lc), melanosit (m), fibroblast (f), vasküler yapı (v) ile temsil edilmiştir.

2.1.1. Epidermis

Derinin en üst tabakası olup, yukarıdan aşağıya doğru 4 tabakadan meydana gelmiştir:

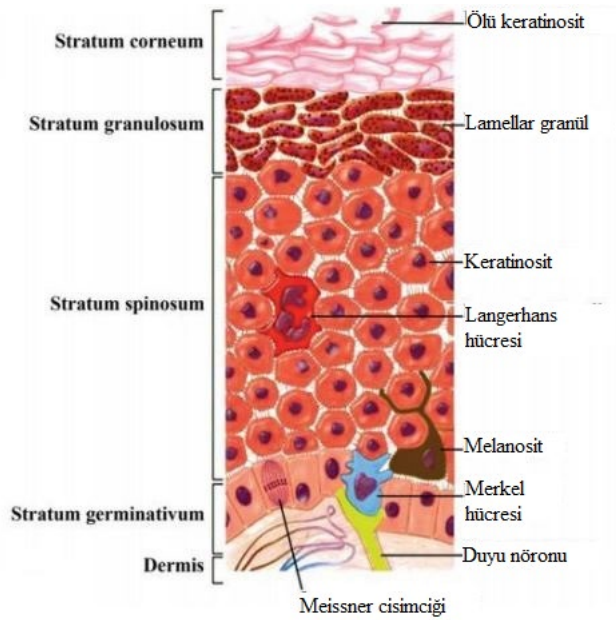
1-Korneum tabakası (St. Korneum): Derinin yüzeyel tabakasıdır. Çekirdeksiz ve keratinden zengin hücrelerden oluşur ve hücreler arasındaki bağların gevşemesi sebebiyle dökülme özelliğine sahiptir.

2- Granüler tabaka (St. Granülozum): Bu tabaka 1-3 sıra halinde dizilmiş çekirdekleri kısmen atrofik yassı hücrelerden oluşur. Hücre sitoplazmaları keratohiyalin granülleri içerir.

3- Spinozum (Malpighi) tabakası (St. Spinozum) : En kalın tabakadır. Nukleusu bulunan ve aktif olarak keratin sentezleyen (poligonal) hücreler topluluğundan oluşur. Bu tabakada

tonofibriller ve keratinin ön maddesi olan filagrin içeren keratohiyalin granülleri bulunur. Hücreler arasında epidermin beslenmesini sağlayan lenf sıvısına benzer interselüler sıvı bulunur. Bu tabakada antijen sunma yeteneğine sahip Langerhans hücreleri (APC) yer alır¹⁰. Ayrıca lipid içeren Odland cisimcikleri görülür

4- Bazal tabaka (Stratum bazale) mitotik aktivitenin yüksek olduğu stem cell niteliğindeki keratinositleri barındırır. Kuboidal hücreler bazal membrana hemidesmosomlarla bağlanır¹⁰.



Şekil 2. Epidermis katmanları ve hücreler¹¹

2.1.2. Dermis

Dermis büyük kısmını kollajen liflerinin oluşturduğu bağ dokudur. Stratum bazale ile arasında bazal membran bulunur, bazal membran bu iki tabaka arasındaki parmaklı çıkıntılara paralel seyir gösterir. Epidermis, dermisteki vasküler yapılar sayesinde bazal membran

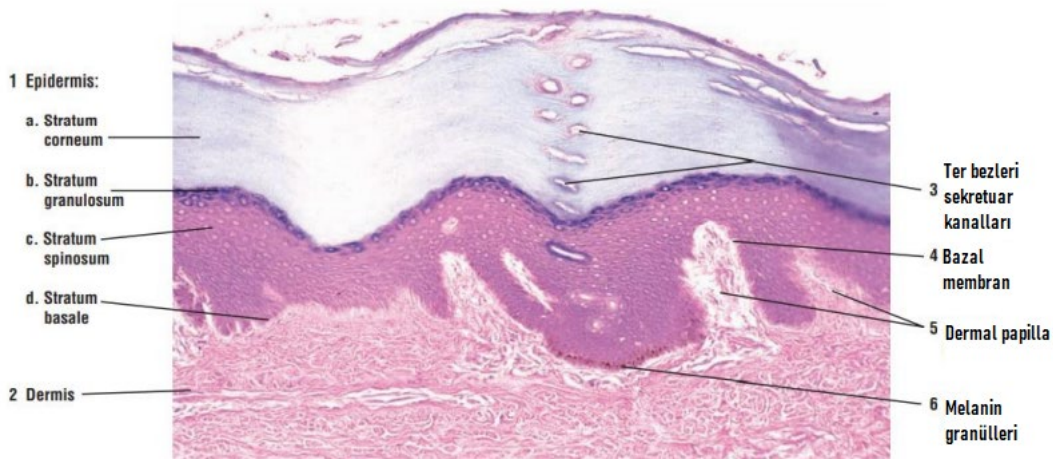
aracılığıyla beslenir. Dermis derinde retiküler dermis, yüzeyde papiller dermis olmak üzere iki tabakadan oluşur¹⁰.

Papiller dermis daha ince kapiller, elastik ve retiküler fiberler, Tip I, III ve basal laminaya bağlanmayı sağlayan tip VII kollajen içerir. Epidermise doğru parmaklı çıkıntılar yapar, dermal papillayı oluşturur.

Retiküler dermis tip I kollajenden oluşan bandlar, geniş kan damarları içeren daha yoğun bağ dokudan oluşur. Dermisteki bağ dokusu liflerinin arasını dermatan sülfattan zengin proteoglikanlar doldurur. Bu maddeleri ve kollajenleri lifleri fibroblastlar sentezler.

Cildi besleyen iki adet majör pleksus mevcuttur: Papiller ile retiküler dermis arasındaki mikrovasküler subpapiller pleksus ve dermis ile subkutan yağlı doku arasındaki derin pleksus. Bu pleksusların arasında ısı regülasyonunu sağlayan arteriovenöz anastomozlar bulunur.¹⁰

Dermiste derinin ekleri bulunur. Bu eklerin en önemlisi kıl folikülüdür. Kıl folikülünün bulbus pili kısmı dermisin alt kesminde yer alır. Her kıl folikülü bir ya da birkaç adet sebace glandla birleşir, kıl foliküllerini sinir ağları ve musculus erektör pili adı verilen düz kas çevirir. Derinin salgı yapan ekleri ise sebace, ekrin ve apokrin bezlerdir⁹.



Şekil 3. H&E ile boyanmış kalın avuç içi deri mikroskopisi¹²

2.1.3. Subkutan doku

Subkutan doku; septa adını alan deri yüzeyine dik olarak seyir gösteren bağ dokusu lifleri ve septalar içerisinde yağ hücre topluluklarından zengin lobüllerden oluşur. Bu tabaka nöral ve vasküler yapılar açısından zengindir¹⁰.

2.2. Malign melanom

Malign melanom (MM), cildin bazal tabakasında bulunan pigment üreten dentritik bir hücre olan melanositten kaynaklanan kanser türüdür¹³. Melanositler cilt, üst solunum yolu mukozası, göz, gastrointestinal sistemde yer almakla birlikte, malign melanomun en sık görüldüğü yer deridir². Melanositler, intrauterin hayatın 50. gününde epidermiste görülebilir. Melanositler, nöral krestten epidermal bazal tabakaya dorsolateral yolak boyunca göç ederler¹⁴. Gelişimsel olarak, nöral krestten deriye yerleşen melanositik progenitör hücrelerin migratuar kapasitesi, MM'un yüksek metastatik potansiyeline sahip oluşunu açıklayabilir¹⁵.

2.2.3. Epidemiyoloji

Malign melanom tüm cilt kanserlerinin % 3'ünü teşkil eder ancak tüm deri kanseri ölümlerinin %65'inden sorumludur, en mortal cilt kanseri tipidir². Malign melanom insidansı son 25 yılda kadınlarda iki, erkeklerde üç kattan fazla artış göstermiştir³. Malign melanoma, İngiltere ve ABD'de en sık görülen 5., Avrupa genelinde en sık görülen 9. kanserdir^{16,17}. ABD'de en sık görülen yaş aralığı 55-65 yaşlardır ancak 25 -29 yaş arası genç yetişkinlerde en sık görülen, adolesanlarda ikinci en sık görülen kanser türüdür¹⁶. Amerikan Kanser Topluluğu'nun verilerine göre yaşam boyu melanoma yakalanma riski erkeklerde 1/49, kadınlarda 1/73 ve ortalama 1/53'tür¹⁸. Avrupa'da en sık insidans rapor eden ülkeler İsveç, İsveç, Norveç ve Danimarka iken; insidansların en yüksek olduğu ülke Avustralya ve Yeni Zelanda'dadır¹⁷. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Kanser İstatistikleri'nin 2017 verilerine göre malign melanomun Türkiye'de görülme sıklığı 1,2/100,000'dir. Türkiye'den

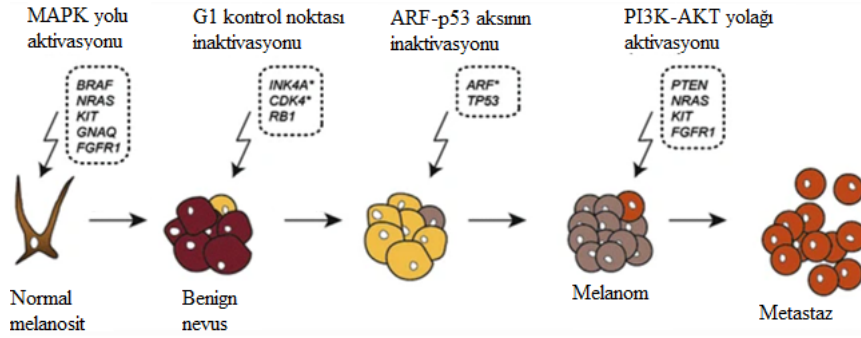
yapılan çalışmalar sınırlı olmakla birlikte tanı yaşının ortalamasının 50 olduğunu göstermiştir¹⁹.

2.2.2. Risk faktörleri

- Ultraviyole (UV): Aralıklı yoğun güneş ışını, özellikle çocukluk çağında ciddi güneş yanıkları risk faktörleridir. Özellikle UV-B ışınları daha kritik olup, UVB'nin en yoğun olduğu ekvator çevresinde MM'nin daha yüksek görülmesi bunun kanıtıdır. Solaryum gibi yapay UV kaynakları da riski artırır. UV ışınlarına maruz kalma Lentigo MM gelişiminde etkilidir. Düzenli güneş koruyucu krem kullanılması MM'nin insidansının azalttığı gösterilmiştir²⁰.
- Fenotip: Fitzpatrick sınıflandırılmasına göre tip 1 ve tip 2 cilde sahip (hemen yanıp bronzlaşmayan) açık tenli popülasyon, kırmızı veya açık renkli saç, mavi ve yeşil göz, çiller riskli ciltlerdir²¹.
- Kişisel veya aile melanom anamnezi
- Prekanseroz lezyonlar: Konjenital ve edinsel melanositik nevüs, basit-solar lentigo, lentigo maligna, spitz-ota nevüs ve çok sayıda benign ya da displastik nevüs mevcudiyeti MM riskini artırmaktadır²¹.

2.2.3. Genetik

Melanositik nevüsler, sık görülen benign melanositik neoplazidir. Olguların çoğunda, RAS sinyal yolağı bileşenlerinde, sonradan kazanılmış aktive edici mutasyon görülür. Ancak nevüslerin sadece bazılarından melanom gelişmektedir¹³. Normal melanositlerde, MAPK yolu aktivasyonu belirli bir süre proliferasyona yol açar, ancak p16/INK4a (CDK4 ve CDK6 dahil bazı siklin bağımlı kinazlar potent inhibitörü) büyümenin durmasını sağlar. Bu önleyici mekanizma melanomda ve melanom prekürsoru lezyonlarda bozulmuştur¹³.

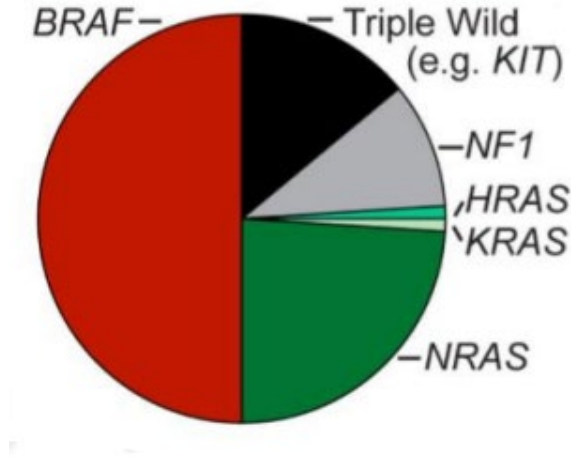


Şekil 4. Melanom oluşmasında genetik mutasyonların ve yolların rolü ²²

Melanom oluşumunda en ilişkili sinyal yolağı melnaomların %80’inde disregüle olduğu saptanan RAS-Mitojen ile aktive olan protein kinaz (MAPK) sinyal yolağıdır²³. BRAF mutasyonları malign melanom vakalarının %50’sinde, NRAS mutasyonları %15’inde görülmektedir²⁴. Bu iki gen de RAS-RAF-Mitojen ile aktive olan protein kinaz yolağını (MAPK) aktive etmekte ve melanom başlangıcında rol almaktadır²⁴.

Malign melanom hastalarının yaklaşık %10-15’inde değişen penetranslarda otozomal dominant genetik geçiş mevcuttur¹³. Malign melanomda hücre siklusu kontrolünde bozulmaya sebep en sık mutasyon görülen 4 genetik lokus yüksek penetranslı CDKN2A, ARF, CDK4 ve düşük penetranslı MC1R’ dir²⁵.CDKN2A mutasyonları, hereditör melanom vakaların % 40’ından sorumludur. CDKN2A tumor supressor genler olan p15, p16 ve ARF’yi kodlayarak hücre siklusunda hücrelerin G1 fazına girmesini kontrol eder ve hasarlanmış hücrelerin bu faza girmesine engel olur¹³. P16, CDK4/6’yı inhibe eder. CDK4/6’nın görevi Rb proteinini fosforilleyerek bir transkripsiyon faktörü olan E2F’yi serbestleştirmesidir. Serbestleşen E2F hücre siklusuna girip hücrenin G1’den S fazına geçişini sağlar. p16 inaktif ise veya CDK4 mutasyonu varsa; p16’nın CDK4’e bağlanması engellenir, hücre sürekli çoğalır²⁶.

Melanomlar Kanser genom atlas projesinde, en sık mutasyona uğrayan gen paternine göre dört moleküler alt gruba ayrılmıştır: 1) BRAF alt tipi 2) NRAS alt tipi 3) NF1 alt tipi 4) “Triple wild” tip (“non-BRAF, non-NRAS, non-NF1”) ²⁷.



Şekil 5. Malign melanomda genetik mutasyonlara göre tiplerin dağılımı²⁸

Melanom oluşumunda en ilişkili sinyal yolağı melanomların %80'inde disregüle olduğu saptanan RAS-Mitojen ile aktive olan protein kinaz (MAPK) sinyal yolağıdır²³. BRAF mutasyonları malign melanom vakalarının %50'sinde, NRAS mutasyonları %15'inde görülmektedir²⁴. Bu iki gen de RAS-RAF-Mitojen ile aktive olan protein kinaz yolağını (MAPK) aktive etmekte ve melanom başlangıcında rol almaktadır²⁴. Onkogenik BRAF mutasyonları, hücre dışı uyaranların yokluğunda hücreye sürekli büyüme sinyalleri sağlayan BRAF'ın kinaz yolağını aktivasyonuna yol açar²². Tüm melanomların %60-70'inde somatik BRAF mutasyonları bulunmuştur; 600.kodondaki mutasyon tüm BRAF mutasyonlarının > %90'ını oluşturmaktadır. Bu mutasyon aynı zamanda benign ve displastik nevüslerin %80'inde bulunmuştur²².

BRAF mutasyonları olmayan melanomlar genellikle MAPK yolunun diğer bileşenlerinde mutasyonlar taşır. En yaygın mutasyona uğramış onkogenler arasında NRAS, KIT ve GNAQ bulunur. NF1 alt tipinde, RAS geninin negatif düzenlenmesinde görev yapan önemli bir tümör baskılayıcı gen olan NF1 geninin inaktivasyonu söz konusudur.

Bu mutasyonların dağılımı rastgele olmayıp histolojik alt tipe ve vücut bölgesi konumuna göre değişiklik gösterir. BRAF ve NRAS mutasyonları cildin melanomlarının çoğunda bulunur, KIT mutasyonları taban ve avuç içi akral melanomlarında ve mukozal membranlarda sıktır. GNAQ mutasyonları uveal melanomlarda ve blue nevüslerde bulunur.

NF1 mutasyonları kronik güneş gören deri bölgelerinde ve dezmoplastik melanomda daha sık olarak görülür²⁸. BRAF mutasyonları aralıklı olarak güneşe maruz kalan ciltteki melanomlarda özellikle yüzeysel yayılan malign melanomda sık görülürken, güneşten korunan vücut bölgelerindeki melanomlarda seyrek²⁹.

2.2.4. Sınıflandırma

Malign melanomun sıklıkla görülen 4 histolojik alt tipi vardır: yüzeysel yayılan, nodüler, lentigo maligna ve akral lentiginöz melanoma³⁰. Amelanotik melanom ve dezmoplastik melanom daha nadir görülen 2 ayrı alt tiptir.

Yüzeysel yayılan melanom en sık görülen tiptir, tüm melanomların %50-80'ini oluşturur; Genellikle önceden var olan nevüslerden aralıklı güneş maruziyetine radial yönde büyüyerek gelişir³⁰. Erkeklerde sırt ve omuz bölgesinde; kadınlarda bacaklarda daha sık görülür. Klinik olarak sınırları düzensiz kahverengi siyah renkli makül, papül veya plak şeklinde izlenirler. YYM başlangıçta radyal büyüme fazında ilerleyen bir tümör iken daha sonra vertikal büyüme fazına geçer.

Histopatolojik özelliği dermisi infiltre eden atipik melanositlerin yanında komşu epidermiste insitu intraepidermal komponent vardır³¹. Bu değişiklik, epidermisin bazal tabaka üzerinde tek tek veya kümelenmiş atipik melanositlerin varlığını içerir.

Nodüler malign melanom daha agresif seyreder, vertikal büyüme paternine sahiptir. Erkeklerde kadınlara göre daha sık görülür.

Lentigo malign melanoma vücudun güneşe maruz kalan bölgelerinde sıklıkla yaşlılarda görülmektedir. Hutchinson çili adı verilen, önceden mevcut lentigo maligna lezyonları üzerinde de gelişebilir. Prognozu diğer tiplerden daha iyidir ve kadınlarda daha sıktır.

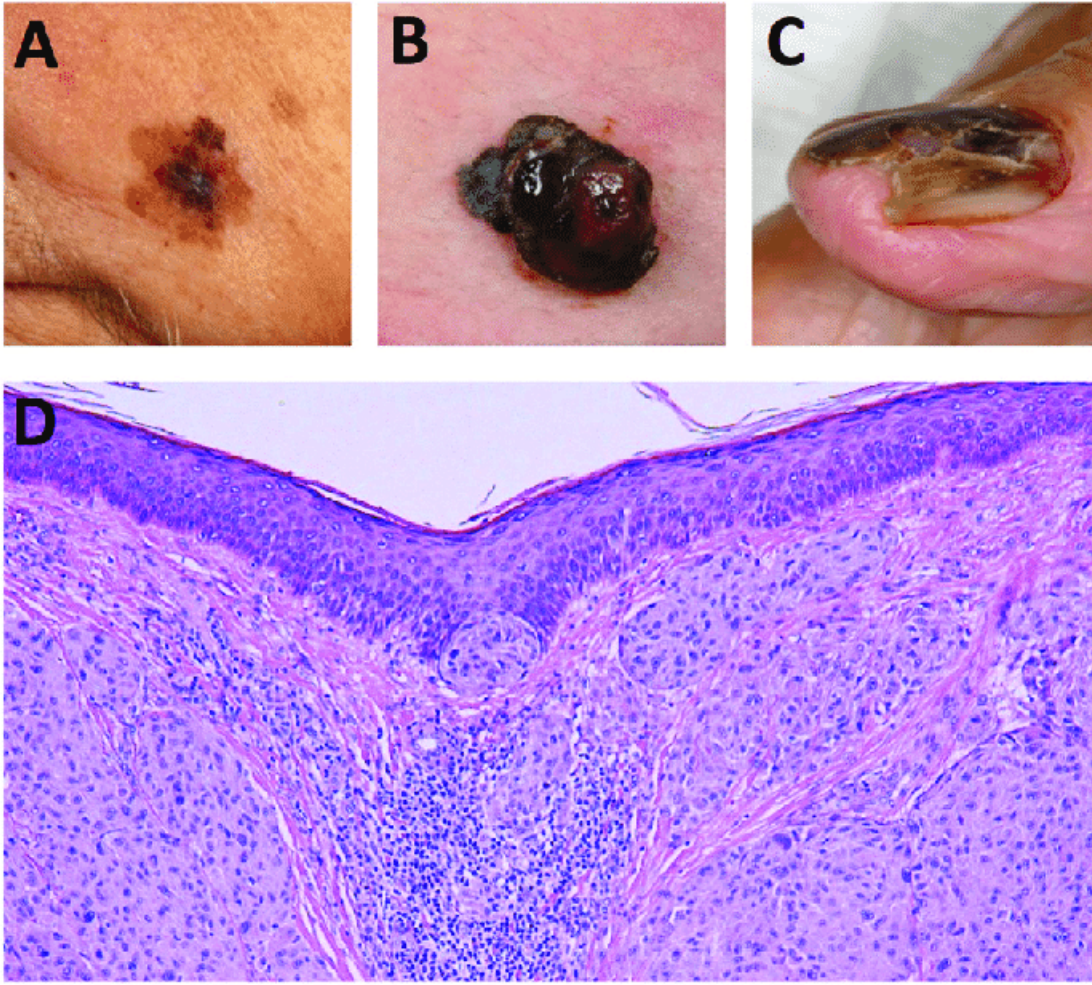
Akral lentiginöz malign melanom plantar, akral ve subungal yüzeylede ortaya çıkmaktadır. Subungal bölgedeki bir malign melanom mantar enfeksiyonuyla karıştırılabilir. Tanıda gecikme sebebiyle en düşük sağkalım oranına sahip alt tiptir, 5 yıllık survisi %10-20'dir³⁰.

Dezmoplastik melanom güneşe maruz kalan baş-boyun bölgesinde görülür, bazen görünüşü hipertrofik skara benzeyebilir. Amelanotik melanomda yeterli pigment üretilmediğinden melanomun karakteristik görüntüsü olmaz, tanısı zorlaşır³⁰.

2.2.5. Histopatoloji

Melanom ilerlemesi, displastik veya benign nevüslerin gelişimi ile başlayabilir³². Melanom ilerlemesini anlamanın merkezinde, radyal ve dikey büyüme evreleri kavramı yer alır. Radyal büyüme melanomun epidermis ve yüzeysel dermis içindeki yatay yayılımını tanımlar. Bu ilk aşamada, tümör hücreleri metastaz yapma kapasitesinden yoksun görünmektedir. Radyal büyüme fazındaki tümörler genelde yüzeysel yayılan, lentigo maligna ve akral lentiginöz tiptedir¹³. Değişken ve öngörülemez bir süre sonra, melanom sırasında radyal fazdan dikey büyüme fazına geçer. Dikey büyüme aşaması tümör hücrelerinin aşağıya doğru derin dermise doğru invaze olarak genişleyen bir kütle halini almasıdır. Dikey büyüme fazında, hücreler artık büyüme faktörüne bağımlı değildir ve distal metastazın habercisidir¹³. Dikey invazyon, epidermin üst tabakasından en iç invazyon derinliğine kadar tümörün kalınlığının bir ölçüsü olan Breslow kalınlığı ile ölçülür. Breslow kalınlığı, metastaz ve prognozun en önemli belirleyicisi olmaya devam etmektedir³².

Benign nevüslerden farklı olarak, melanomlarda siyah, kahverengi, kırmızı, koyu mavi ve gri tonlarında farklı renkli alanlar görülür. Bazen fokal regresyon sebebiyle beyaz veya ten rengi hipopigmentasyon da ortaya çıkar. Melanomların sınırları, melanositik nevüslerin düz, yuvarlak ve tek tip sınırlarının aksine düzensizdir ve sıklıkla çentiklidir¹³. Nevüs ve melanomda, melanositler dermo-epidermal bileşke boyunca ve dermis içinde organize olur ve genellikle kümeler oluşturma eğilimindedir. Melanom, nevüsün simetrik, iyi organize edilmiş yapısına sahip değildir; genel bir asimetri, büyüklük şeklinde heterojenite, kümelerin yapısında bozulma ile karakterizedir³¹. Tümör hücreleri büyük çekirdeklidir, nükleer pleomorfizm görülebilir; eozinofilik, bazen pigment içeren sitoplazmaya sahiptir, mitotik aktivitesi fazladır³³. Histolojik incelemede erken evre lezyonlar atipik melanositlerin dermis-epidermis bileşkesine ilerlediği görülebilir, dermis- epidermis bileşkesinin derininde dermiste atipik melanosit görüldüğü takdirde tanı malign melanomdur. S100 ve HMB45 boyamaları tanıyı kesinleştirmek için kullanılabilir³⁰. Malign melanomun histolojik diğer özelliği atipik melanositlerin epidermise doğru pagetoid yayılım göstermesidir³¹.



Şekil 6. Malign melanom tipleri ve mikroskopisi³⁴

A. Yüzeyel yayılan MM B. Nodüler MM C. Akrolentijinöz malign melanom D. Nodüler tip malign melanomda H&E boyamada dermiste ve dermoepidermal bileşkede asimmetrik nodüler tümör infiltratları

2.2.6. Tanı

Malign melanomun tanısının erken evrede konulabilmesi prognozu açısından çok önemlidir. Malign melanom düşündürebilecek klinik bulgular şunlardır³⁰:

ABCDE bulguları

A: Asimetry (Asimetri): Asimetrik tarzda büyüme

- B: Border (Kenar): Sınırlarda düzensizlik
- C: Color (Renk): İki veya daha fazla renk
- D: Diameter (Çap): 6 mm'den daha büyük
- E: Evolution (Evril): Renk, şekil, boyut değişikliği

Kaşıntı erken; kanama ve ülserasyon geç bulgular arasındadır. Aynı bireydeki farklı nevüsler birbirine benzerken melanom genellikle nevüsten farklılık gösterir, bu Ugly duckling sign (Çirkin ördek belirtisi) olarak adlandırılır³⁰.

Patolojik tanı altın standarddır. Lezyon çevresinden 1-3 mm temiz sınırlarla eksizyonel biyopsi ile lezyon çıkarılarak patolojiye gönderilmelidir³¹. Patolojik tanıda verilen Breslow kalınlığı evrelemeyi ve yaklaşımı belirler³⁵.

İmmunhistokimyasal boyama, amelanotik veya kötü diferansiye melanom tanısında en yaygın kullanılır³¹. S100 proteini, tüm melanomların ve melanositik nevüslerin %99'u tarafından sentezlenir. HMB-45 en spesifiktir ancak duyarlılığı azdır; desmoplastik melanomu boyamaz ve içsi hücreli melanomu boyamayabilir. Melan-A (MART-1) ve MITF gibi diğer birçok belirteç melanom tanısında faydalıdır. Bu belirteçler HMB-45'ten daha sensitiftir³¹. Bu nedenle nadir görülen S100 negatif melanomlar veya S100 pozitif melanositik olmayan tümörlerin ayırıcı tanısında büyük yardım sağlarlar³¹.

2.2.7. Evreleme ve Yaklaşım

Malign melanom TNM evrelemesi son olarak 2018 yılında AJCC tarafından revize edilmiştir^{35,36}.

Tablo 1. AJCC TNM evrelemesine göre T sınıflaması

T KATEGORİSİ	KALINLIK	ÜLSERASYON
T1		
T1a	<0.8 mm	Ülserasyon yok
T1b	<0.8 mm	Ülserasyon var
	0.8-1 mm	Ülserasyon yok
T2	>1.0-2.0 mm	
T2a	>1.0-2.0 mm	Ülserasyon yok
T2b	>1.0-2.0 mm	Ülserasyon var
T3	>2.0-4.0 mm	
T3a	>2.0-4.0 mm	Ülserasyon yok
T3b	>2.0-4.0 mm	Ülserasyon var
T4	>4 mm	
T4a	>4 mm	Ülserasyon yok
T4b	>4 mm	Ülserasyon var

Tablo 2. AJCC TNM evrelemesine göre N sınıflaması

N	REJYONEL LENF NODU SAYISI	IN-TRANSIT, SATELLİT VE/VEYA MİKROSATELLİT METASTAZ
N0	Yok	Yok
N1		
N1a	1 adet klinik olarak okült ancak SLNB ile saptanmış lenf nodu	Yok
N1b	1 adet klinik olarak saptanmış lenf nodu	Yok
N1c	Yok	Var
N2		
N2a	2 veya 3 klinik olarak okült ancak SLNB ile saptanmış lenf nodu	Yok
N2b	2 veya 3 adet ancak en az 1 adet klinik olarak saptanmış lenf nodu	Yok
N2c	1 adet klinik olarak okült veya klinik olarak saptanmış lenf nodu	Var
N3		
N3a	4 veya daha fazla klinik olarak okült ancak SLNB ile saptanmış lenf nodu	Yok
N3b	4 veya daha fazla ancak en az 1 adet klinik olarak saptanmış lenf nodu veya kümeleşmiş lenf nodları	Yok

N3c	2 veya daha fazla klinik olarak okült veya klinik olarak saptanmış lenf nodu veya kümeleşmiş lenf nodları	Var
-----	---	-----

Tablo 3. AJCC TNM evrelemesine göre M sınıflaması

M	ANATOMİK BÖLGE	LDH SEVİYESİ
M1	Metastaz bulgusu yok	
M1a		
M1a(0)	Cilt, yumuşak doku ve/veya nonrejyonel lenf nodu metastazı	Normal
M1a(1)	Cilt, yumuşak doku ve/veya nonrejyonel lenf nodu metastazı	Artmış
M1b		
M1b(0)	Akciğere metastaz	
M1b(1)	Akciğere metastaz	
M1c		
M1c(0)	Santral sinir sistemi hariç viseral yüzeylere metastaz	Normal
M1c(1)	Santral sinir sistemi hariç viseral yüzeylere metastaz	Artmış
M1d		
M1d(0)	Santral sinir sistemine metastaz	Normal
M1d(1)	Santral sinir sistemine metastaz	Artmış

Tablo 4. AJCC TNM evrelemesine göre klinik evreleme

KLİNİK EVRE	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0
	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0
IIB	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
III	Herhangi bir T	N1,N2,N3	M0
IV	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

Metastaz riski tümörün vertikal kalınlığı (Breslow kalınlığı) ile koreledir; mitotik index, ülserasyon varlığı gibi faktörlerle de ilişkilidir. Teorik olarak melonoma in situ metastaz yapmaz ancak nadir olarak senkron/metasenkron nodal metastazlar bildirilmiştir³⁵. Lokorejyonel melanom metastazları, klinik olarak tanı konulabilmiş veya klinik olarak okült ancak SLNB ile tanı konulmuş lenf nodlarından oluştuğu gibi non-nodal lokorejyonel hastalık şeklinde de ortaya çıkabilir. Non-nodal lokorejyonel hastalık patolojik veya klinik olarak saptanmış mikrosatellit, in-transit metastazlardan oluşur³⁵. Mikrosatellitler, cilt veya subkutan dokuda mikroskopik incelemede saptanan tümör hücreleridir. In transit metastazlar primer lezyondan 2cm'den daha fazla uzaklıktaki kutanöz-subkutanöz metastazları ifade eder. Rejyonel lenf nodları kutanöz malign melanom hastalarında en sık ve ilk tutulan metastaz alanıdır. Rejyonel lenf nodu metastazı olan hastaların çoğu klinik olarak okült lenf nodu olan gruptur; bu hastalarda lenf nodları lenfatik haritalama ve SLNB ile saptanır. Lenfosintigrafi deneyimlerine göre ekstremitelerde lokalize tümörler sorumlu 1 veya 2 lenfatik zincir

bölgesine drene olurken; baş-boyun ve sırt-abdomen lokalizasyonlu tümörler 3 veya daha fazla lenfatik zincire drene olabilir. Lenf nodu tutulumu olan ve uzak organ metastazı olmayan hastalar evre III olarak sınıflandırılır³⁵. Melanom herhangi bir organa uzak metastaz yapabilir. Uzak(hematojen) metastazlar en sık cilt ve yumuşak dokular olmak üzere lokorejyonel lenf nodları harici lenfatik zincirler, akciğer, karaciğer, beyin, kemik ve gastrointestinal sistemde görülür. Genellikle uzak metastazlar primer hastalık tanısı alınan birkaç yıl içerisinde görülmekle birlikte bazen primer tümörden yıllara sonra ortaya çıkabilir.

Primer tümör eksizyonel biyopsi ile çıkarılarak Breslow kalınlığı ölçülür, kalınlık ve ülserasyon durumuna göre T sınıfı belirlenir. Evre 0 ve IA olgularda fizik muayenede şüphe olmadığı takdirde ek tetkik gerekmez; şüphe halinde BT veya PET-BT incelemesi yapılabilir.

T2'den itibaren (Evre IB, IIA, IIB, IIC, III) SLNB ile N kategorisinin belirlenmesi, sonrasında lenf nodu pozitifliği halinde rejyonel lenfadenektomi ile tamamlanması önerilir. Eğer sistemik kemoterapi uygulanacaksa, tedaviden önce SLNB yapılmış olmalıdır³⁵.

2.2.8. Lenfosintigrafi ve SLNB

SLNB, spesifik bir doku alanından gelen tüm lenfatik sıvının belli bir lenfatik zincirdeki drene olduğu ilk lenf nodunun eksize edilmesi; bu lenf nodunda metastaz görülmediği takdirde lenf nodu metastazı olmadığına kabul edilebilmesi prensibine dayanır³⁵. Morton ve ark. malign melanom sahasındaki dermise intraoperatif mavi boya enjeksiyonu ile ilk kez 1992'de SLNB tekniğini uygulamaya başlamıştır³⁰.

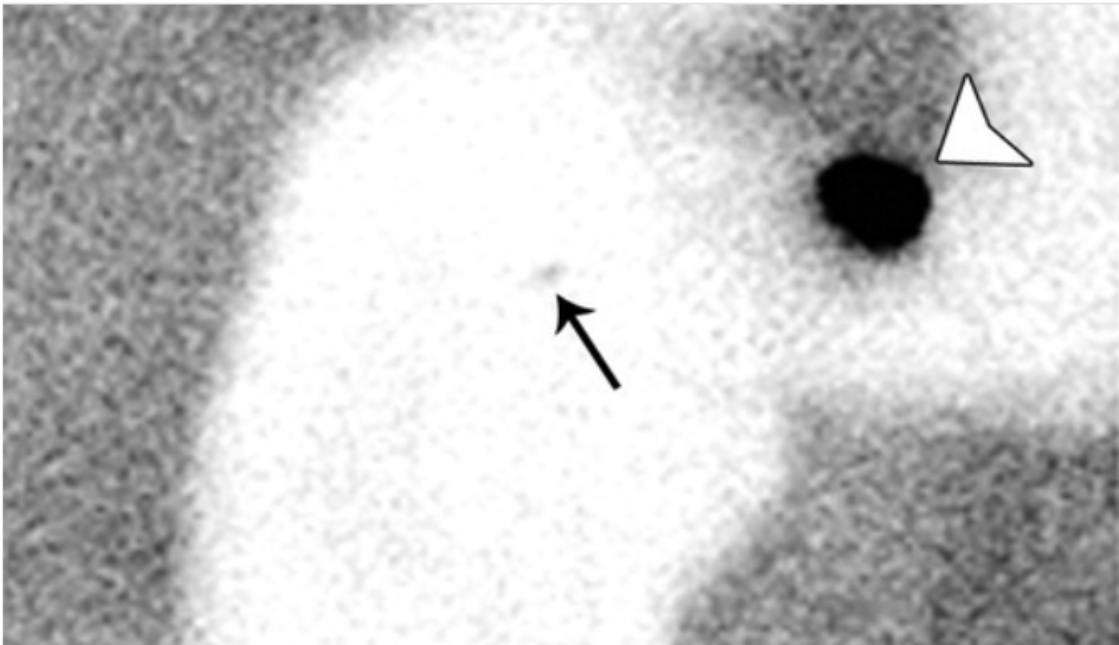
SLNB sırasıyla belirtilen şekilde olmak üzere üçlü teknikte yapılmaktadır: Preoperatif lenfosintigrafi, intraoperatif mavi boya ile görüntüleme ve intraoperatif gamma-prob ile değerlendirme.

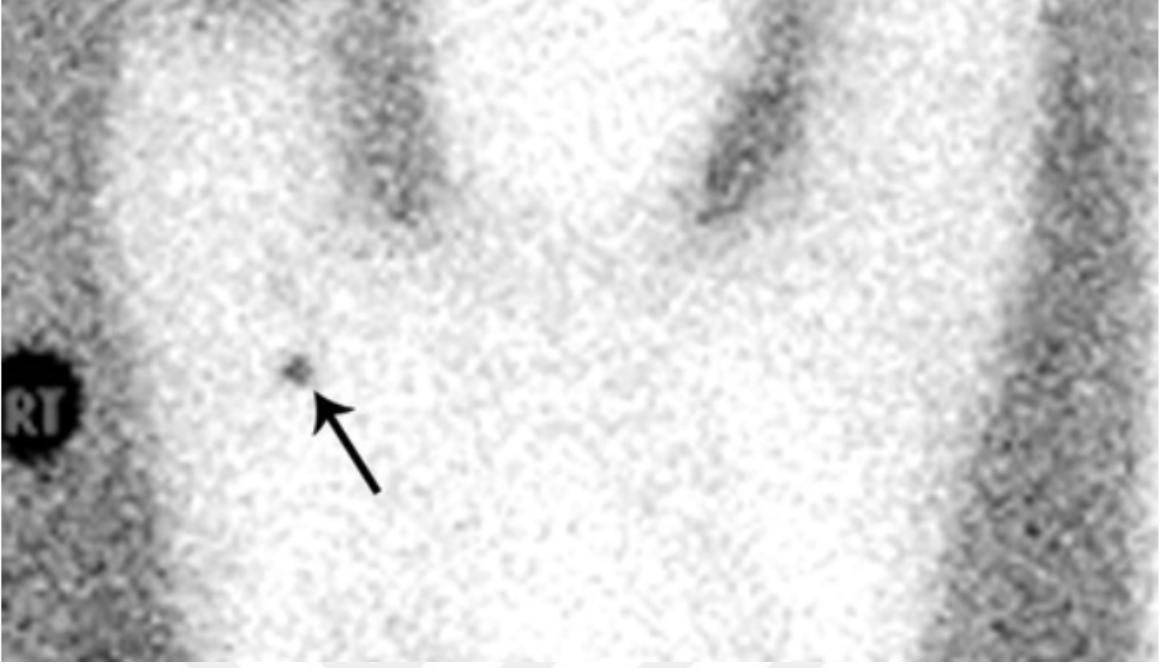
Preoperatif sintigrafi cerraha disseksiyon için özellikle ön görülemeyen lenfatik drenaj paternini ve sentinel lenf nodlarını saptamak için yol haritası sağlar³⁷. Radyoaktif işaretleyicinin melanoma 0,5-1 cm uzaklıkta intradermal enjeksiyonunu takiben gamma tespit edici kamera veya SPECT (Single Photon Emmission Computerized Tomography) /BT ile 10-15 dakika boyunca dinamik görüntüler, sonrasında 45-60 dakika boyunca 5 dakikada bir statik görüntüler alınır³⁸. Böylece biyopsi yapılması gereken lenf nodları ve sentinel lenf nod sayısı belirlenir, cilt izdüşümleri işaretlenir. En sık kullanılan madde teknesyum -99m (Tc-99m)

sülfürdür. Preoperatif lenfosintigrafi radyoizotopların yarı ömründen dolayı SLNB operasyonundan hemen önceki gece veya ameliyat sabahı yapılmalıdır.

SLNB boya, radyoaktif madde veya her ikisinin kullanımını içeren üç farklı yöntem ile yapılabilir. Boya seçeneğinde radyoaktivite maruziyeti olmaması ve maliyetinin düşüklüğünden dolayı daha çok kullanılmaktadır. Hasta ameliyat masasında lenfosintigrafideki radyoişaretleyiciye benzer şekilde lezyonun 0,5 cm çevresine intradermal mavi boya enjekte edilir.

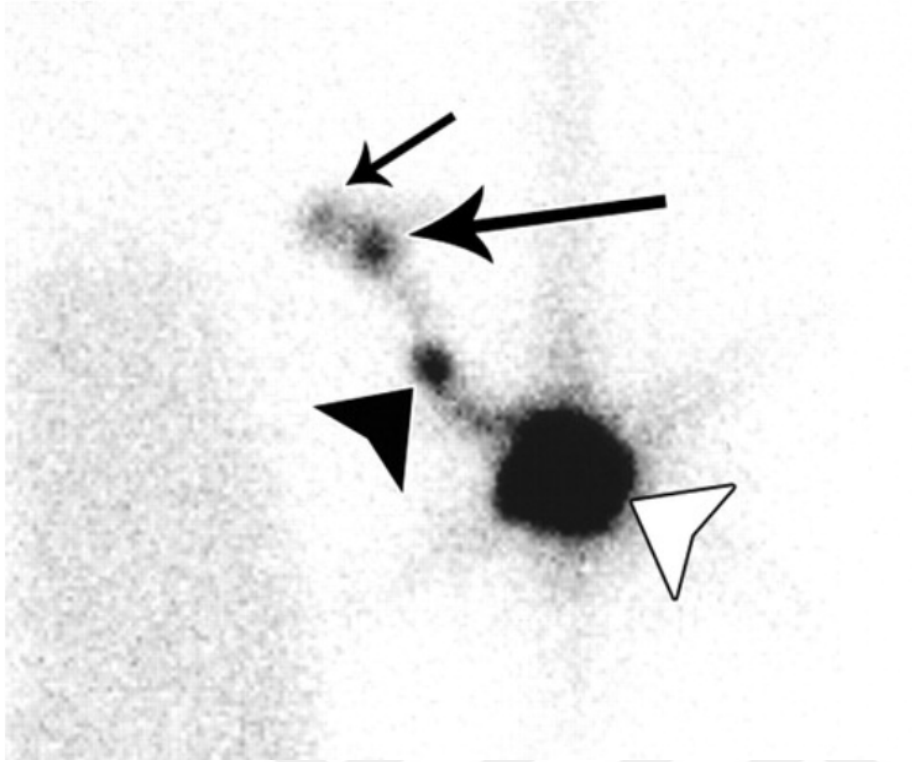
Son adımda intraoperatif gamma prob ile radyoaktif lenf nodları teyit edilir. Sonrasında hem mavi boya ile görülerek hem de gamma prob ile ölçümler alınarak lenf nodları çıkartılır. Sadece en fazla ölçüm veren en sıcak olarak adlandırılan lenf nodunun çıkarılması yeterli olmamaktadır; mavi boya tutan lenf nodları, en radyoaktif lenf nodu, morfolojik-klinik olarak metastaz kuşkulu nodlar, bazal değerden %10 daha fazla radyoaktif ölçüm veren lenf nodları çıkarılmalı ve ayrı ayrı patolojik incelemesi yapılmalıdır³⁹.





Şekil 7. Lenfosintigrafi

Üst ekstremitede malign melanom tanılı hastada beyaz ok ile belirtilen sahaya radyoaktif işaretleyici enjekte edilerek yapılan lenfosintigrafide 40 dakika sonra alınan görüntüde aksillada sentinel lenf nodu (siyah ok) belirlenmiştir³⁸.



Şekil 8. Lenfosintigrafi

Torakal bölgede malign melanom tanılı hastada radyoaktif işaretleyici yapılan saha(beyaz ok); enjeksiyon sonrası 3.dakikada aksillada sentinel lenf nodu (siyah okbaşı) ve non sentinel iki adet daha lenf nodu(siyah oklar) tespit edilmiştir³⁸.

2.2.9. PET-BT ve BT

N kategorisinde fizik muayene ve US, BT, PET/BT ile saptanabilen lenf nodları klinik olarak saptanan lenf nodları kapsamındadır³⁵.

Evre III melanom hastalarında uzak metastaz araştırılması için PET/BT kullanılması önerilmektedir^{35,40}. Evre IV hastalarda uzak organ metastazlarının bütüncül ve kapsamlı değerlendirilmesi için PET/BT kullanılabilir³⁵. PET/BT yalnızca BT ve yalnızca PET'e göre daha sensitif ve spesifik olup melanom evrelemesi ve takibinde BT'den üstündür⁴¹. Yalnızca PET'de 1 cm'nin altındaki lezyonlar ve lenf nodları, pulmoner, hepatik ve kranyal yerleşimli lezyonların çoğu saptanamamaktadır. PET sensitivitesi 5 mm'nin altındaki lenf nodlarında

%23, 6-10 mm aralığındaki lenf nodlarında %83'tür³⁷. Ayrıca fizyolojik tutulumlar ve varyasyonları metastazdan ayırt etmek amacıyla PET BT kullanımı daha uygundur³⁷.

2.2.10. Prognoz

Evre 1 ve 2 hastalıkta en önemli prognostik faktör Breslow kalınlığıdır. Tümör kalınlığı nodal metastaz riski ile korelasyon gösterdiğinden sentinel lenf nodu biyopsisi kararında kullanılabilir⁴². Ülserasyon varlığı kötü prognostik faktör olup TNM sınıflamasında da yer almaktadır³⁶. Mitotik indeksin fazla olması da kötü prognostik faktördür⁴³. Lenfovasküler ve nöral invazyon, Satellit lezyonların varlığı ve in-transit metastazlar, uzak metastazlar, uzak metastazı olan hastalarda LDH artışı kötü prognostik faktördür. Tümör infiltre eden lenfositler ve regresyon iyi prognostik belirteçlerdir. Evre 3'te en önemli prognostik faktör ise makro-mikro metastatik lenf nodu sayısıdır. Lenf nodu metastazı olan hastalarda 5 yıllık sağkalım oranı %40 azalır⁵. T1b ve üzerindeki tüm evrelerde SLNB yaparak lenf nodu havuzunu taramak gerekmektedir. Metastatik lenf nodu sayısı AJCC evreleme kriterlerinde kullanılan bir prognostik faktör olarak yer almaktadır³⁵. MSLT-1 çalışmasında malign melanom hastalarında sentinel lenf nodu biyopsisi yapılarak lenf nodu metastazının saptanması 10 yıllık hastalıksız sağkalıma anlamlı katkıda bulunduğu gözlenmiştir⁴⁴.

2.2.11. Tedavi

Kutanöz melanomun birinci tedavisi; uygun sınırdan eksizyonudur. SLNB pozitif hastalarda tamamlayıcı lenf nodu diseksiyonu uygulanmalıdır. Tümör genetiği ve biyolojisi daha iyi anlaşıldıkça sağkalımı arttıran immunoterapi ajanları geliştirilmiştir. Melanomun immunoterapisinde yüksek katılımlı çalışmalarda interferon-alfa tedavisi nüksüz sağkalımda artış sağlamıştır. İnterferon-alfa-2b ve Peginterferon-alfa-2b de immunoterapide kullanılan sistemik ajanlardır. Melanomun sistemik immunoterapisinde CTLA-4 antagonisti olan İpilimumab; PDL-1 ligandına bağlanmayı engelleyen PD-1 antagonistleri Nivolumab ve Pembrolizumab da yer alır⁴⁵. Lokal immunoterapi ajanları İmiquimod, IL-2, BCG aşısı, interferon-alfadır³⁰. Kanser hücrelerinin genetik ekspresyonlarındaki bir basamağı inhibe/aktive etmeye yönelik etki mekanizmasına sahip ilaçlar BRAF inhibitörleri Vemurafenib, Dabrafenib ve MEK inhibitörü Trametinib, Cobimetinibdir⁴⁶. Ayrıca

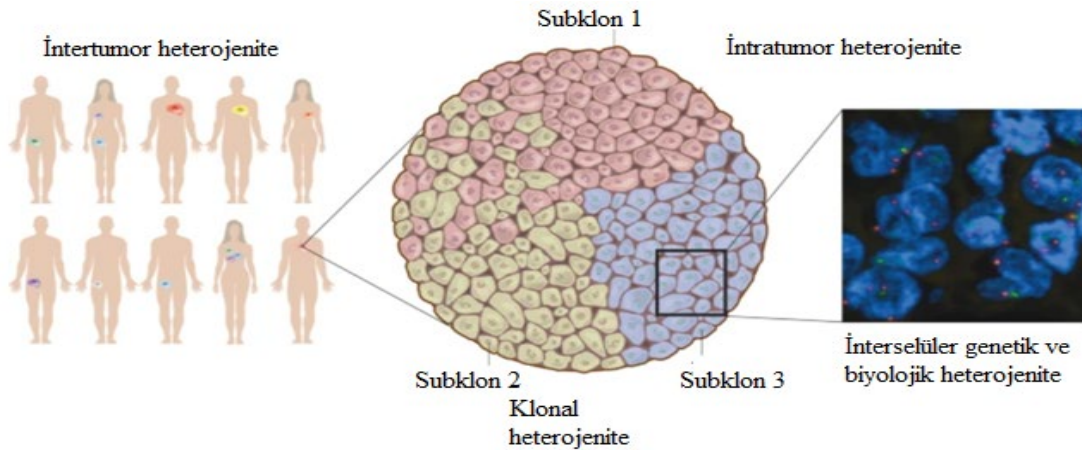
konvansiyonel kemoterapi ajanlarının da metastatik melanom tedavisinde kullanımı devam etmektedir.

2.3.Radiomics ve makine öğrenmesi

2.3.1.Radiomics hipotezinde tümör heterojenitesi

Her bir tümör hücresinin morfoloji, metabolizma, gen ekspresyonu, proliferasyon ve metastatik potansiyelindeki farklılıklar tümör heterojenitesi olarak tanımlanır. Tümör heterojenitesi primer tümörün progresyonu ve lenfojen/hematojen metastazları, tedavi direncinde önemli rol oynar⁴⁷. Tümör heterojenitesi, tümörler arası heterojenite ve tümör içi heterojenite olmak üzere iki alt tipi vardır.

Farklı dokulardan kaynaklanan tümörlerin ve aynı tip tümörlerin hastalar arasında gösterdiği farklılıklar tümörler arası heterojenitedir⁴⁸. Tümör içi heterojenite ise, neoplazmin gelişmesi ve progrese olabilmesi için temel olan dinamik gelişim sürecindeki tümör hücrelerinin ve tümör alt klonlarının farklılığını ifade eder⁴⁹. Ayrıca, metastazlar tümör içindeki farklı alt klonlardan gelişebilir; tümör içi heterojenite primer tümör ile metastatik odaklar arasındaki farklılığı da tanımlar⁵⁰.



Şekil 9. İntertumor ve intratumor heterojenite⁴⁸

Tümör içi heterojenite çok sayıda ve çeşitli genetik ve epigenetik düzeyde protein biyomarkerlarının ekspresyonundaki değişikliklerle ortaya çıkar. Genetik heterojenite, tümör hücrelerinde ortak bulunan bir özellik olmakla birlikte farklı gelişim mekanizmaları mevcuttur. Hücrelerdeki DNA onarımı ve anahtar düzenleyici yollar bozulduğunda veya kromozomların büyük ölçekli hasarına sebebiyet veren mitotik bozukluklar olduğunda genomik instabilite ortaya çıkar⁴⁸. DNA metilasyonu ve histon modifikasyonu gibi, genom sekanslama yöntemleriyle gösterilemeyen epigenetik süreçler de tümör heterojenitesinde önemli rol oynar⁴⁹. Tümör gelişimindeki erken basamaklarda görülen sık mutasyonları (BRAF ve NRAS gibi) hemen hemen tümör içi tüm hücreler taşır; bu şekilde tümör homojendir. Ancak tumor progrese olurken bir alt klonda görülen daha geç mutasyonlar o alt klona özeldir ve heterojeniteye sebep olur⁵⁰.

Tümörler makroskopik, fizyolojik, mikroskopik ve genetik olmak üzere her açıdan heterojen lezyonlardır. Heterojenite terimi görüntüleme modalitesine göre farklı anlamlar ifade eder. PET görüntülemedeki heterojenite kavramı metabolizma, hipoksi, hücre proliferasyonu, vaskülarizasyon ve nekroz gibi tümörün hücresel ve moleküler özelliklerini temsil eder. BT görüntülerindeki heterojenite ise dokudaki yağ, su ve hava oranlarının değişkenliği anlamına gelir. PET/BT makroskopik açıdan intratumor heterojenitesini saptamanın yanında anatomik ve metabolik açıdan bilgi vermesi nedeniyle umut vadetmektedir⁵¹.

2.3.2. Malign melanomda tümör heterojenitesi

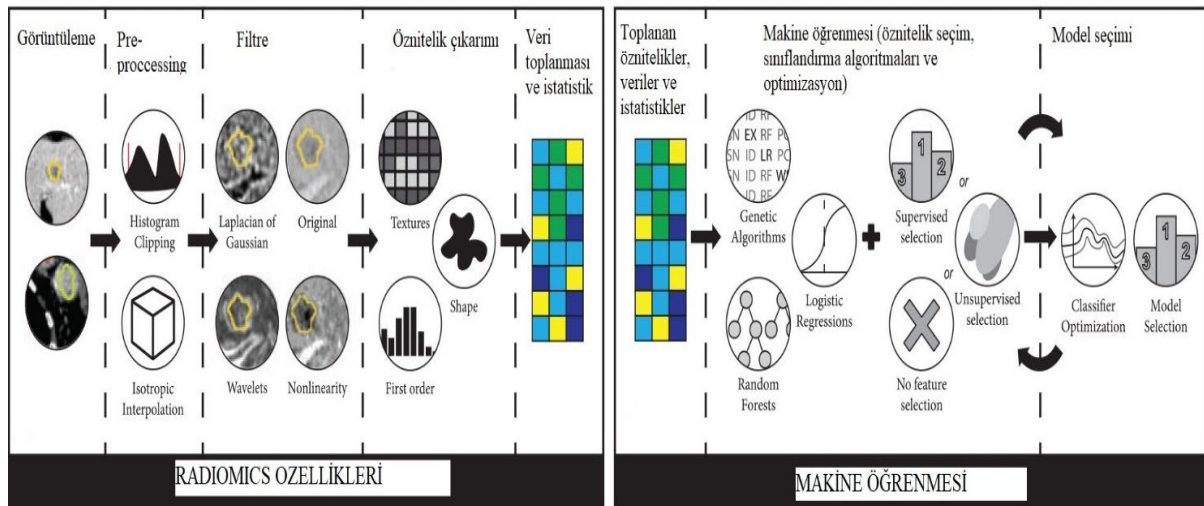
Malign melanom intratümör ve tümörler arası heterojenitesi yüksek bir tümördür⁵⁰. Melanom konvansiyonel kemoterapiye dirençlidir; sebeplerinden birinin melanomun intratümöral heterojenitesinin yüksek olmasıdır⁵². Hedefe yönelik kemoterapi ve immunoterapiye yanıtı iyi olmakla birlikte önemli bir orandaki hasta grubunda yine tedaviye rezistans mevcuttur⁵⁰. Tedavi öncesinde tümör içi heterojenite düzeylerinin ve tümör hücrelerinin karakteristiğinin belirlenebilmesi gelecekte bireye özel tedavi planlamasını sağlayacaktır.

Wilmott ve ark. BRAF inhibitörüne dirençli melanomları incelemiş; BRAF V600E mutasyonu olan ve hem BRAF V600E hem NRAS mutasyonu barındıran olmak üzere iki ayrı alt klon saptamıştır⁵³. Shain ve ark. melanomun öncü lezyonlarından gelişimini araştırmıştır; belirgin intratümör heterojenitesi saptamışlardır. Ayrıca tümör hücrelerinin prekürsör hücrelere göre progresyon boyunca, dinamik bir şekilde oldukça fazla ek yeni mutasyonlar kazandıklarını göstermiştir⁵⁴. Anaka ve ark. Melanom lenf nodu metastazlarında da belirgin genetik heterojenite saptamıştır⁵².

2.3.3. Radiomics hipotezi ve doku (texture) analizi

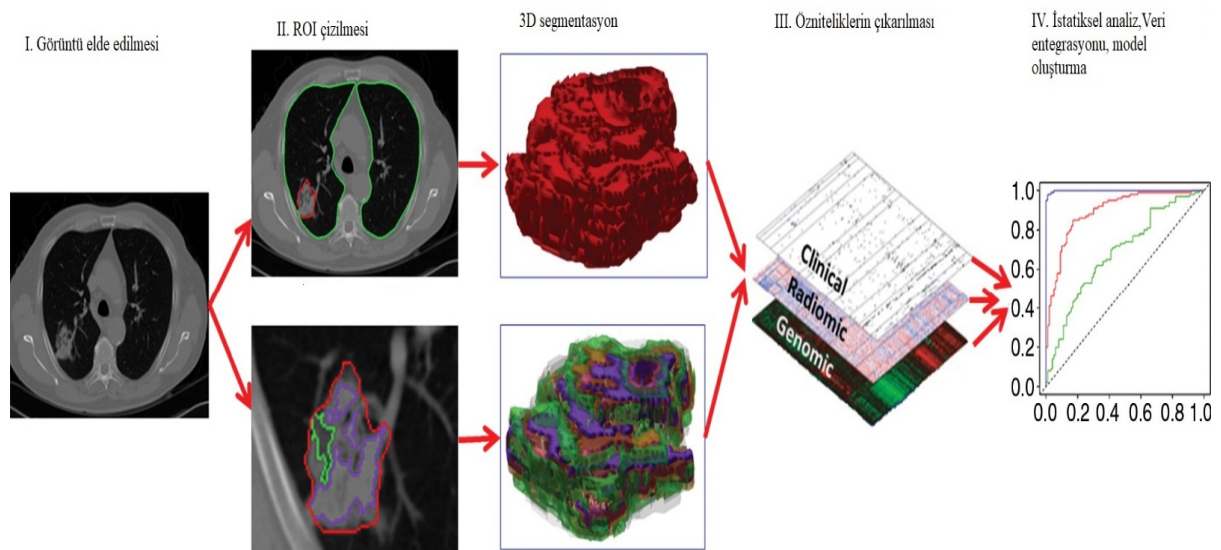
Radiomics, görüntülemeler üzerinden tümör fenotiplerini objektif ve kantitatif olarak tanımlamayı amaçlayan araştırma alanıdır⁵⁵. Tümör heterojenliğini değerlendirmek için tıbbi görüntülemenin vaadine rağmen, görüntüleme özellikleri sıklıkla görsel olarak değerlendirilir ve radyologlar veya nükleer tıp doktorları tarafından kantitatif olarak tanımlanır. Bu kantitatif değerlendirmeler, inter ve intraobserver büyük değişkenlik gösterir⁵⁶. Radyolojik görüntülerde görsel veya niteliksel değerlendirme yapıldığında kantitatif bilgiler elde edilememektedir, bu özelliklere radiomics ile ulaşmak mümkündür⁵⁷. Radiomics ile çıplak gözle algılanamayan tümör özellikleri, ileri matematiksel algoritmalar kullanılarak tıbbi görüntülerden çıkarılır⁵⁶. Radiomics şekil, boyut ve doku(texture) analizini içermektedir. Texture, radyolojide piksel/voksel içerisindeki farklı gri seviyelerinin spasiyel dağılımını ve aralarındaki ilişkiyi ifade eder⁵⁸.

Radiomics, tümördeki heterojenite ve tümör hücreleri arasındaki ilişkilerin kesitsel tıbbi görüntülerin analizleri ile ortaya çıkarılması prensibine dayanır; böylelikle tanıya yardımcı olma ve prognozu-tedavi yanıtını öngörebilmeyi hedefler⁵⁵. Tekstür analizi ile non-invaziv şekilde tümör heterojenitesi, genetiği, tedavi yanıtı ile ilgili bilgilere ulaşılabilmektedir⁵⁹. Ayrıca tümörün tüm sahaları tıbbi görüntüleme ile non-invaziv ve tekrar tekrar örnekleyebilme imkânı sunar. Moleküler karakterizasyon için biyopsi yoluyla elde edilen rastgele tümör doku örnekleri, tümörler içindeki tümör heterojenitesine sebep olan biyolojik çeşitliliği doğru bir şekilde saptamada başarısız olabilir⁵⁶.



Şekil 10. Tekstür analizinde makine öğrenmesi⁶⁰

Radiomics iş akışı genel başlıklar halinde: görüntünün elde edilmesi, preprocessing aşaması (ön işleme), segmentasyon, özellik çıkarma, öznitelik seçimi ve sınıflandırmadan oluşur. Sınıflandırma basamağı, seçilen özelliklerden makine öğrenme algoritmaları ile oluşturulan modellerin tanınma performanslarının değerlendirilmesini kapsar.



Şekil 11. Tekstür analizi iş akışı basamakları⁵⁷

Kesitsel görüntüler elde edildikten sonra tümörün makroskobik sınırları, otomatik/yarı otomatik segmentasyon yöntemleriyle veya manuel olarak çizilir; tanımlanan tümör bölgesinden kantitatif görüntü özellikleri çıkarılır. Sonrasında, elde edilen görüntü özellikleri bir özellik seçim prosedürüne tabi tutulur. Diğer özelliklerden bağımsız olmaları, tekrarlanabilir olması ve klinik önemine göre bu özellikler arasından seçim yapılır. Seçilen özellikler daha sonra patoloji sonuçları, genetik özellikler veya tedavi sonuçları ile korelasyonu açısından değerlendirilir⁶¹. Radiomics ile özellik çıkarma ve özellik azaltma sonrası elde edilen veri seti ile makine öğrenmesi modelleri oluşturma, model validasyonu ve en iyi sınıflandırma yapabilen modeli seçebilmek açısından modellerin performans değerlendirmesi nihai basamaktır. Amaç, görüntüleme özelliklerini tanı, prognoz veya tedavi için öngörücü modellere dahil edebilmektir.

2.3.3.1. Görüntü elde edilmesi

Görüntü elde edilmesinde firmalar ve kurumlar arası, farklı tetkiler ve farklı rekonstrüksiyonlar, farklı çekim protokolleri bulunması radiomics açısından sorun teşkil etmektedir⁶². El Naqa ve ark.larının belirttiği üzere radiomics özellikleri görüntü elde edilme ve rekonstrüksiyon parametrelerine göre değişkenlik göstermektedir, bu nedenle standardize edilmiş görüntüleme ve rekonstrüksiyon süreci gerektirmektedir⁶³. Radiomics vokseller ve pikseller bazında bir işlem olduğundan görüntü elde edilmesinde ve işlenmesindeki değişiklikler görüntü gürültüsünü değiştirerek radiomics değerlerini bozabilir⁶¹. Tüm görüntü elde etme protokollerinin standardize edilmesi zor olmakla birlikte hedef farklı protokollerle elde edilmiş görüntülere bile uygulanabilecek en stabil ve güvenilir radiomics modellerinin yaratılmasıdır⁶².

2.3.3.2. Preprocessing (Ön İşleme)

Radiomics özellikleri piksel veya voksellerin boyutu, gri seviyelerinin sayısı ve gri seviye değerlerinin aralığı gibi faktörlere göre değişiklik gösterir⁶². Bu değişiklikleri engellemek amacıyla gri seviye değerlerinin normalizasyonu için $\pm 3\sigma$ normalizasyonu en yaygın kullanılan yöntemdir. Piksel yeniden örnekleme, doğrusal ve kübik B-spline interpolasyonu gibi çeşitli interpolasyon yöntemleri kullanılarak da yapılabilir. Farklı yazılım

programları, sabit kutu boyutu (bin size/width) ve sabit kutu numarası (bin number) gibi farklı ayırıklaştırma yöntemleri sunar.

2.3.3.3. Segmentasyon

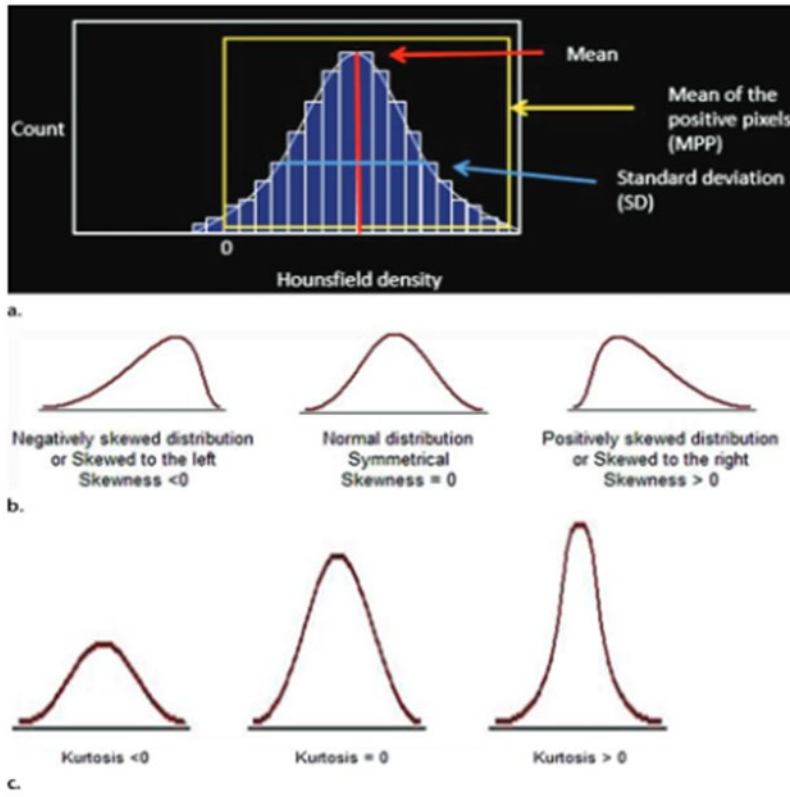
Özellik çıkarma segmente edilmiş alan üzerinden yapıldığından, segmentasyon aşaması önemli ve tartışmalı bir aşamadır. Çizilen lezyonun sınırlarının belirsiz olması gibi unsurlar segmentasyonu zorlaştırır. Manuel segmentasyon altın standart olarak kabul edilse de oldukça fazla zaman alması ve operatör içi-operatörler arasındaki değişkenlikler, tekrarlanabilirlik problemleri açısından tartışmalıdır. Bu durumların önüne geçmek adına birkaç otomatik ve yarı otomatik yöntemler mevcuttur. Ancak otomatik segmentasyon teknikleri nesnel olmasına rağmen, görüntülerde artefaktlar, gürültü ve heterojenite olduğunda, hatalı sonuç alınabilir⁶².

2.3.3.4. Özellik çıkarma ve seçme

Radiomics özellikleri ilk sıra, ikinci sıra ve üçüncü sıra özellikler olarak gruplandırılır.

İlk sıra özellikler, piksellerin intensite histogramı üzerinden gri seviye sıklığının dağılımını değerlendirir; piksel/vokseller arasındaki ilişkiler değerlendirilmez⁶⁴. İlk sıra özellikler, şekil ve histogram özellikleridir. Histogram özellikleri: Skewness, Kurtosis, Entropy, Energy Uniformitydir. Şekil özellikleri ise Sphericity ve Compacitydır. Görüntülerdeki piksel dağılımının grafiksel temsili olan histogram eğrisi, görüntüdeki her bir intensite değerindeki voksel sayısını göstererek farklı intensite değerlerinin dağılımını gösterir. Şekil özellikleri lezyonun kenar düzenine dair kantitatif değerlerdir. Histogram özellikleri ortalama gri seviyesi, ortanca gri seviyesi, minimum ve maksimum gri seviyesi, entropy (düzensizlik), kurtosis (basıklık) ve skewness (çarpıklık) özelliklerini içermektedir. İlgili alanda gri seviye değerleri eşitse uniformity maksimumdur ve homojeniteyi gösterir. İlgili alandaki farklı gri seviye intensitesinde piksellerin olma ihtimali fazlaysa entropy maksimumdur ve heterojeniteyi gösterir. Ortalama, bir görüntüdeki gri seviye intensitelerinin ortalamasıdır. Varyans, görüntüdeki gri seviye değerinin ortalamadan ne kadar uzak olduğunu, gri seviye dağılımının genişliğini ölçer, standart sapmanın karesidir. Skewness (çarpıklık), ortalama ile ilgili histogram simetrisini verir. Ortalamadan daha geniş koyu veya açık piksel aralığı olup olmadığını belirtir. Pozitif değerler ortalamanın altında olan piksel

sayısının, ortalamanın üzerinde olan piksel sayısından daha fazla olduğunu ifade eder. Negatif değerler ortalamanın üstünde olan piksel sayısının, ortalamanın altında olan piksel sayısından daha fazla olduğunu gösterir. Kurtosis(basıklık) histogramın göreceli düzlüğünü yani gri seviye dağılımının normal dağılıma göre ne kadar eşit olduğunu tanımlar. Negatif değerler daha düz bir dağılımı gösterirken, pozitif değerler daha yüksek yoğunluklu bir dağılımı ifade eder.



Şekil 12.Birinci sıra tekstür analizi parametreleri⁶⁴

(a) Piksel histogram grafiğinde birinci derece özellikler ortalama gri seviye yoğunluğu (dikey kırmızı çizgi), standart sapma (yatay mavi çizgi), pozitif piksellerin ortalaması (MPP) (sarı kutu). (b) Skewness'ın 0'dan küçük olduğunda negatif, 0'dan büyük olduğunda pozitif olduğunu göstermekte. Pozitif değerler ortalamasının altında olan piksel sayısının, ortalamasının üzerinde olan piksel sayısından daha fazla olduğunu ifade eder. Negatif değerler ortalamasının üstünde olan piksel sayısının, ortalamasının altında olan piksel sayısından daha fazla olduğunu gösterir. (c) Kurtosis'i (basıklık) göstermekte. Negatif değerler daha düz bir dağılımı gösterirken, pozitif değerler daha yüksek yoğunluklu bir dağılımı ifade eder.

Tablo 5. Radiomics şekil özellikleri

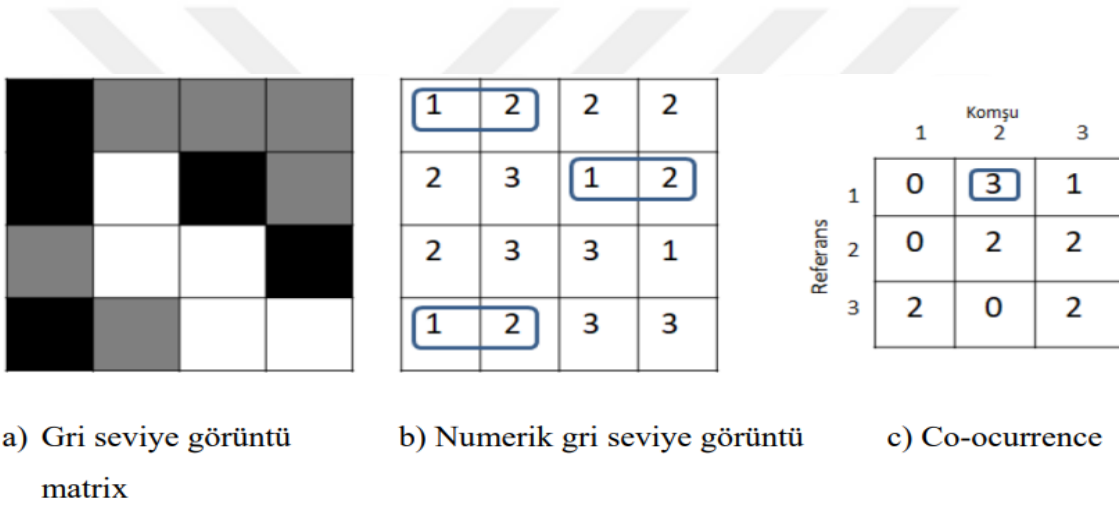
Şekil Özellikleri	
Sphericity	Çizilen ilgili alanın üç boyutlu şeklinin küreye ne kadar yakın olduğunu ifade eder.
Compacity	Çizilen ilgili bölgenin kompaktlığını ifade eder. Düzgün sınırlı lezyonlarda düşük değerler görülür.

Tablo 6. Radiomics histogram özellikleri

Histogram Özellikleri	
Skewness	Histogramdaki gri düzey dağılımının asimetrisini ifade eder.
Kurtosis	Histogramın basıklığını veya sivrililiğini ifade eder.
Entropy	Histogramdaki dağılımın rastgeleliğini gösterir. Heterojenite ile doğru orantılıdır.
Energy ve Uniformity	Histogramdaki dağılımın tekdüzeliğini ifade eder. Artan heterojenite ile ters orantılıdır.

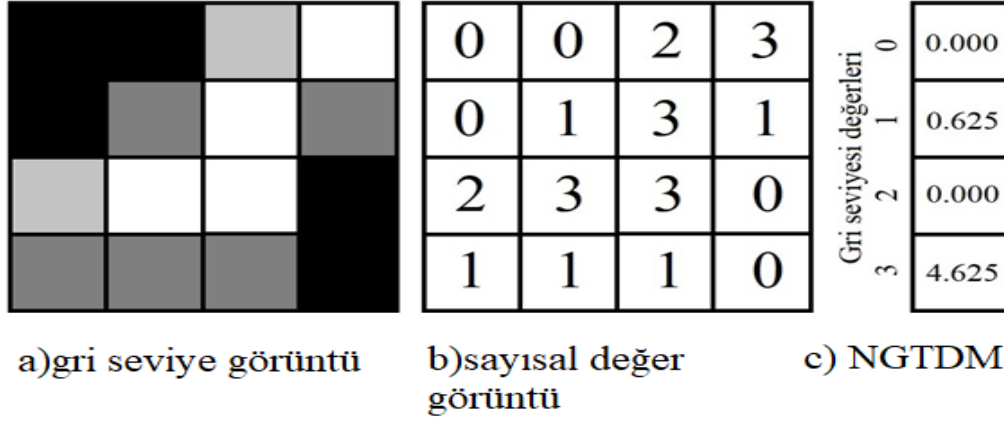
İkinci sıra özellikler, birbirine komşu voksellerin ilişkilerine dayanarak oluşturulan GLCM (Gray level co-occurrence matrix) ve NGTDM ya da NGLDM (Neighborhood grey-

level tone different matrix) adlı matrislerden hesaplanır. GLCM, bir görüntüde belirli intensiteye sahip ve belirtilen bir uzamsal ilişkideki vöksel çiftlerinin sıklığını belirtir⁶⁵. Ölçümler, iki boyutlu görüntülerde 0°, 45°, 90° ve 135°lik açılar ile, üç boyutlu görüntülerde 13 farklı açı ile yapılır. Vöksel çiftlerinin tekrarlanma sayısına göre matris doldurulur. GLCM matrisi kullanılarak lezyonların Homogeneity, Energy, Contrast, Correlation, Entropy ve Dissimilarity özellikleri hesaplanabilir. NGTDM, bir vöksele 3 boyutta komşu olan 26 vökselin gri düzey farkını belirtir. NGTDM, ortalananmış vökselin gri seviyesi ile komşu vöksellerin ortalaması arasındaki mutlak farkın toplamını hesaplar. Bu matrizen Coarseness, Contrast ve Busyness özellikleri elde edilir. NGTDM özelliklerinin insanın görsel algısıyla iyi korelasyon gösterdiği belirtilmiştir⁶⁶.



Şekil 13. GLCM şematik anlatımı ve GLCM matrisi oluşturulması

a) gri seviye görüntü, b) gri seviyelere karşılık gelen sayısal değerlerin oluşturduğu matris, c) cooccurrence matrisi. Sayısal matrisde soldan sağa 1'den 2'ye geçişler işaretlenmiştir ve cooccurrence matrisinde soldan sağa olan bu geçişlerin sayısı 3 adet olduğu yazılmıştır.



Şekil 14. NGTDM şematik anlatımı

a) 4x4 piksellik gri seviye görüntü, b) gri seviyelere karşılık gelen sayısal değerlerin oluşturduğu matris, c) NGTDM

Tablo 7. Radiomics GLCM özellikleri

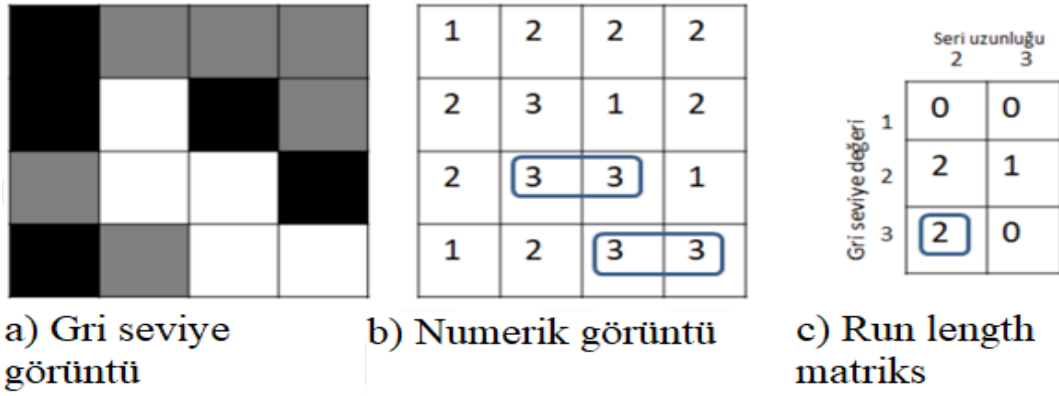
GLCM Özellikleri	
Homogeneity	Gri düzey vöksel çiftlerinin ne kadar homojen olduğunu gösterir.
Energy	Elemanların karesinin toplamıdır. Artan heterojenite ile ters orantılıdır.
Contrast	GLCM içindeki varyasyonları ifade eder. İlgili alanda büyük miktarda varyasyon varsa, kontrast yüksektir.
Correlation	Vöksel çiftlerinin birleşme olasılığını ifade eder. Vöksel intensiteleri benzer ise yüksektir.
Entropy	Vöksel çiftlerinin logaritmik olarak rastgeleliğini ifade eder. Farklı yazılımlarda logaritma 2 tabanında veya 10 tabanında hesaplandığı görülebilir.
Sum entropy (toplam ortalama)	Toplam dağılımın rastgeleliğini gösterir. Karmaşık tipte desenlerde yüksek değerler alırken tek tip bir görüntüde en düşük değeri alır.
Dissimilarity	Görüntünün gri düzey farkı dağılımının ortalamasıdır. Komşu vökseller arasında intensite değerlerinde büyük eşitsizlik varsa yüksek değerdedir.

Sum average (toplam ortalama)	Görüntüdeki 2 piksellik değerleri toplayıp ortalaması alınarak hesaplanır. Düşük yoğunluklu gri ölçeklerde düşük değerler, yüksek yoğunluklu gri ölçeklerde yüksek değerler elde edilir.
Inverse difference moment	Homojeniteyi gösterir. Bu parametre gri seviyelerde değişiklik olmayan tek tip bir görüntüde maksimumdur.
Difference variance(Fark varyansı)	İki piksel değeri arasında hesaplanan farktır. Çok farklı komşu piksel yoğunluklarına sahip bir görüntüde fark varyansı yüksek değer alır.

Tablo 8. Radiomics NGTDM özellikleri

NGTDM'den Elde Edilen Parametreler	
Coarseness	İntensitedeki uzaysal değişim hızıdır.
Contrast	Komşu bölgeler arasındaki intensite farkıdır.
Busyness	İntensitedeki değişikliklerin uzaysal sıklığını ifade eder.

Üçüncü sıra özellikler 3 veya daha fazla vokselin birbiriyle olan ilişkisini dikkate alan GLRLM (Grey-level run length matrix) ve GLSZM (gray level size zone matrix) veya GLZLM (Gray-level zone length matrix) olarak adlandırılan matrislerden oluşur. GLRLM, lezyondaki her gri seviyesi için homojen uzanım mesafelerini içerir. Üç boyutlu uzaydaki farklı doğrultular için (genellikle 8-13 yön) farklı matrisler elde edilir. Bu matriste, her gri düzeyi için bir satır, her uzanım mesafesi için bir sütun bulunur.



Şekil 15. GLRLM şematik anlatımı⁶⁵

a) gri seviye görüntü, b) gri seviyelere karşılık gelen sayısal değerlerin oluşturduğu matriks, c) run length matriks. Sayısal görüntü matriksinde, horizontal olarak, soldan sağa, gri seviyesi 3 olan değer için 2 adet uzunluğu 2 olan seri bulunmaktadır.

Tablo 9. Radiomics GLRLM özellikleri

GLRLM'den Elde Edilen Tekstür Özellikleri	
SRE (Short-Run Emphasis)	Kısa homojen uzanımların dağılımını gösterir. Yüksek değerler homojeniteyi ifade eder.
LRE (Long-Run Emphasis)	Uzun homojen uzanımların dağılımını gösterir. Yüksek değerleri düzensizliği ifade eder.
LGRE (Low Gray-level Run Emphasis)	Düşük gri düzey uzanımlarının dağılımını gösterir.
HGRE (High Gray-level Run Emphasis)	Yüksek gri tonu uzanımlarının dağılımını gösterir.
SRLGE (Short-Run Low Gray-level Emphasis)	Düşük intensitedeki kısa homojen uzanımların dağılımıdır.
SRHGE (Short-Run High Gray-level Emphasis)	Yüksek intensitedeki kısa homojen uzanımların dağılımıdır.

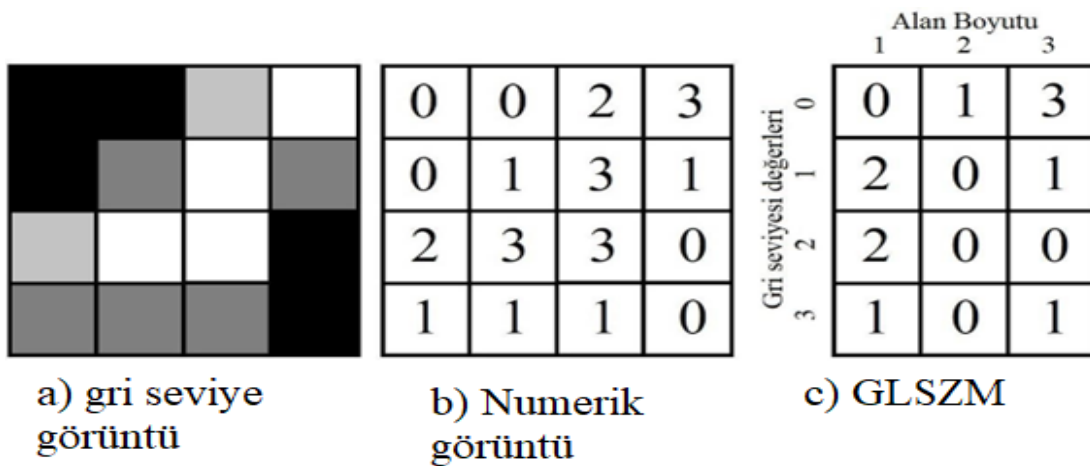
LRLGE (Long-Run Low Gray-level Emphasis)	Düşük intensitedeki uzun homojen mesafelerin baskınlığıdır.
LRHGE (Long-Run High Gray-level Emphasis)	Yüksek intensitedeki uzun homojen bölgelerin baskınlığıdır.
GLNU (Gray-Level Non-Uniformity)	Uzanim mesafesindeki gri tonlarının benzememesini gösterir.
RLNU (Run Length Non-Uniformity)	Homojen alan uzunluklarının benzememesini gösterir.
RP (Run Percentage)	Gerçek uzanim sayısının maksimum potansiyel uzanim sayısının oranıdır.

Tablo 10. Radiomics GLSZM özellikleri

GLSZM (GLZLM) 'den Elde Edilen Tekstür Özellikleri	
SAE (Small Area Emphasis)	Küçük boyutlu alanların dağılımının bir ölçüsüdür. Yüksek değerler lezyondaki küçük bölge boyutlarının arttığını ve tekstürün daha homojen olduğunu ifade eder.
LAE (Large Area Emphasis)	Büyük boyutlu alanların dağılımının bir ölçüsüdür. Yüksek değerler lezyondaki büyük bölge boyutlarının arttığını ve tekstürün daha heterojen olduğunu ifade eder.
LGLZE (Low Gray-level Zone Emphasis)	Düşük gri düzey bölgelerinin baskınlığını ifade eder.
HGLZE (High Gray-level Zone Emphasis)	Yüksek gri düzey bölgelerinin baskınlığını ifade eder.
SALGE (Small Area Low Gray-level Emphasis)	Düşük gri düzeydeki kısa homojen bölgelerin baskınlığını ifade eder.

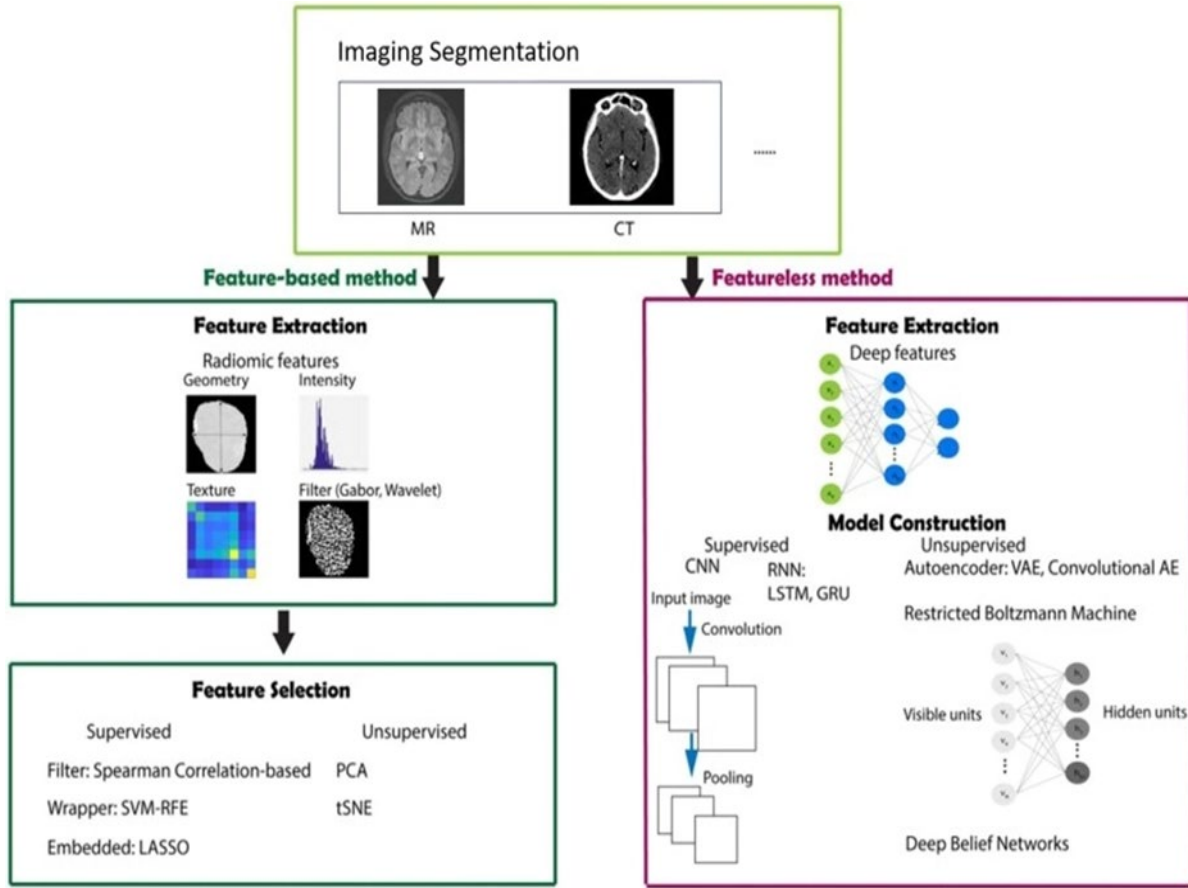
SAHGE (Small Area High Gray-level Emphasis)	Yüksek gri düzeydeki küçük homojen bölgelerin baskınlığını ifade eder.
LALGE (Large area Low Gray-level Emphasis)	Düşük gri düzeydeki büyük homojen bölgelerin baskınlığını ifade eder.
LAHGE (Large Area High Gray-level Emphasis)	Yüksek gri düzeydeki büyük homojen bölgelerin baskınlığını gösterir
GLNU (Gray-Level Non-Uniformity)	Alandaki gri düzeylerin benzememe düzeyidir.
ZLNU (Zone Length Non-Uniformity)	Homojen alan büyüklüklerinin benzememe düzeyidir.
ZP (Zone Percentage)	Homojen bölgelerin homojenitesini ifade eder. Yüksek değerler, lezyonun daha büyük bir bölümünün küçük bölgelerden oluştuğunu (daha homojen olduğunu) gösterir.

GLSZM veya GLZLM (Gray Level Size Zone Matrix), belirli bir yönde aynı gri seviyeli voksellerin uzunluğundan ziyade aynı gri seviyeli devam eden voksellerin boyutunu göz önünde bulundurarak oluşturulan matristir.



Şekil 16. GLSZM şematik anlatımı

a) 4x4 piksellik gri seviye görüntü, b) gri seviyelere karşılık gelen sayısal değerlerin oluşturduğu matriks, c) GLSZM



Şekil 17. Öz nitelik çıkarılması ve seçimi⁶⁷

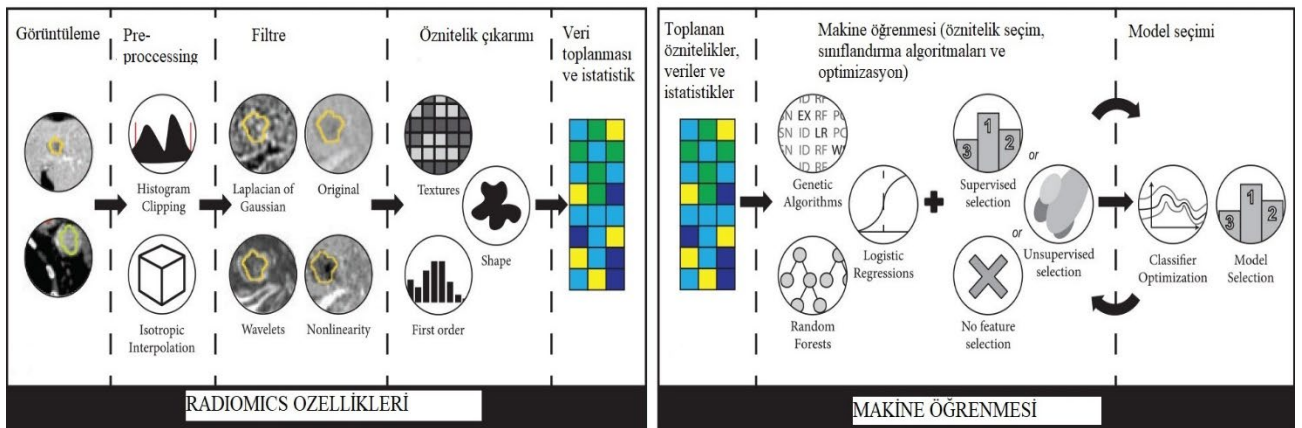
Radiomics özellikleri filtre edilmiş görüntü ve wavelet transform görüntü gibi farklı görüntüler kullanılarak da çıkarılabilir. Laplacian of Gaussian filtresi, çevredeki alanlardan gelen kenar özelliklerini gösteren bir uzaysal filtreleme tekniğidir. Bu teknik, tümör ve çevre doku ve dolayısıyla tümör mikroçevresi arasındaki ilişkiyi yansıtabilen tümör kenar karakterizasyonu ile ilgili kantitatif analiz yapılmasını sağlar⁶⁸.

Özellik tabanlı yöntemler, manuel, yarı otomatik veya otomatik bir yöntemle ilgilenilen bölgenin (ROI) segmentasyonunu gerektirir. Segmente edilen görüntüden çıkarılan radiomics parametreleri, sınıflandırma için kullanılan verileri oluşturur. Parametre sayısı hasta

sayısından fazla olduğunda alakasız ve gereksiz özellikler öğrenme algoritmasında hatalara ve karışıklığa neden olur. Bunu önlemek ve öğrenme algoritmasının başarısını arttırmak için özellik azaltma/seçme (feature reduction) yöntemleri kullanılmalıdır. Özellik seçiminde kullanılabilecek birkaç adet denetimli ve denetimsiz yöntem mevcuttur. En sık kullanılan teknik algoritma tabanlı özellik seçmedir⁶². Wrapper tabanlı yöntemler, özelliklerin birkaç alt kümesi için modellerin performansı aracılığıyla özellikleri seçer; bunun için, özellikler seçildikten sonra modeli yeniden oluşturmamız gerekir. Buna örnek olarak recursive feature elimination support vector machines (SVM-RFE) verilebilir⁶⁷. Bunun haricinde ReliefF, Gini indeksi, korelasyon tabanlı öznelik seçim algoritması gibi çeşitli algoritmalar bulunmaktadır. Araştırmacılar, en iyi sonuçları elde etmek için bu algoritmaları deneyip birini seçmeli; toplam özellik sayısını olabildiğince az sayıya indirmelidir⁶².

2.3.3.5. Makine öğrenmesi

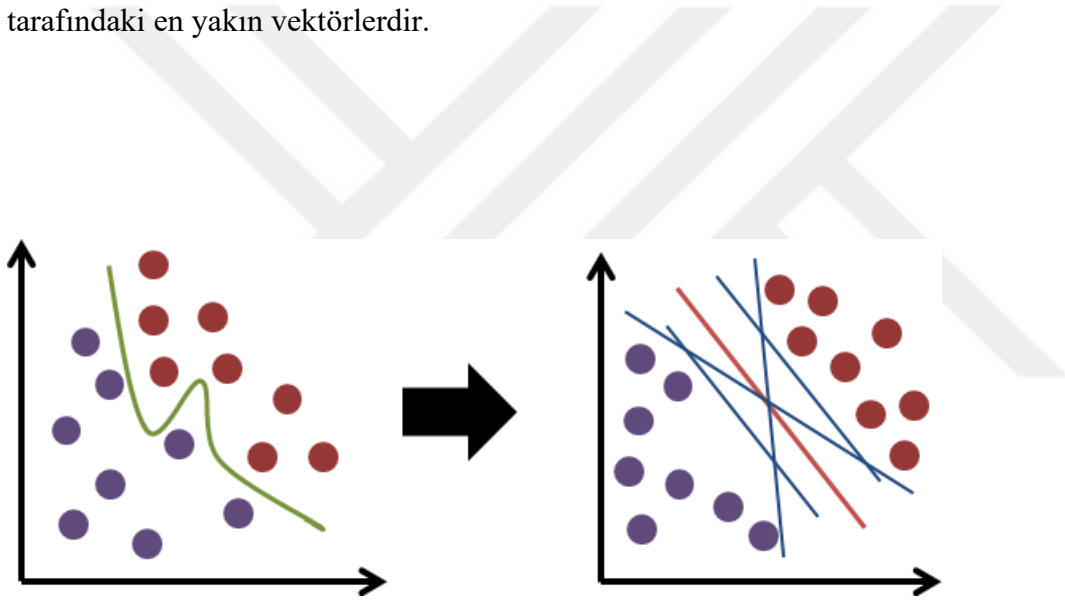
Radiomics iş akış şemasında sırada, özellik çıkarma ve özellik azaltma sonrası oluşturulan veri seti ile MÖ modelleri oluşturma, model validasyonu ve en iyi sınıflandırma yapabilen modeli seçebilmek açısından modellerin performans değerlendirmesi yer almaktadır.



Şekil 18. Tekstür analizinde makine öğrenmesi⁶⁰

Makine öğrenmesi, yapay zekâ uygulamalarının bir alt tipidir, denetimli ve denetimli olmayan makine öğrenmesi olarak ikiye ayrılır.

Denetimli makine öğrenmesinde, algoritma insan tarafından etiketlenmiş bir veri kümesi üzerinde eğitilerek ardından etiketlenmemiş verilerde sınıflandırma yapar⁶⁹. En yaygın kullanılan denetimli makine öğrenme (ML) algoritmaları support vector machines (SVM), naive Bayes, logistic regression, random forest, neural network, k-nearest neighborhood (kNN)'dir. SVM'de amaç, iki sınıfı birbirinden ayırmak için en uygun hiperdüzlem yardımıyla en uygun 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.

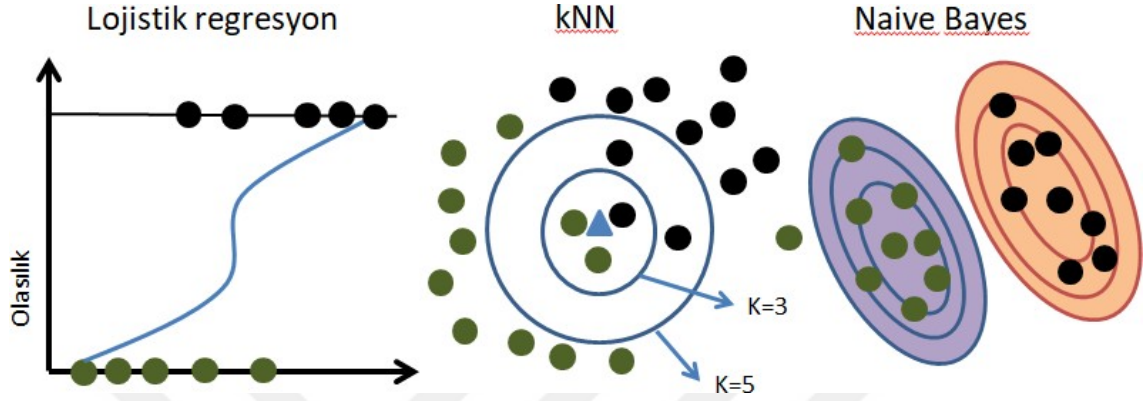


Şekil 19. SVM'nin basitleştirilmiş çizimi

Algoritma orjinal datayı (soldaki çizim) sınıflara ayıran en uygun düzlem (kırmızı çizgi) ve vektörler (mavi çizgiler) ile farklı bir alana (sağdaki çizim) taşır.

Lojistik regresyon, bir veya daha fazla bağımsız değişken bulunan veri setini analiz etmek için en iyi eğriyi yakalamaya çalışan istatistiksel yöntemdir. Sonuç, ikiye bölünmüş bir değişkenle ölçülür. Naive Bayes, olasılık ilkeleri ile verileri sınıflandıran bir algoritmasıdır. Bir sınıftaki belirli bir özelliğin varlığının başka herhangi bir özelliğin varlığına bağlı

olmadığını varsayar. k-nearest neighborhood'de (kNN) sınıfı bilinmeyen bir veri, k tane en yakın komşusuna bakılarak komşularının çoğu hangi sınıftaysa o sınıfa dahil edilir.



Şekil 20. Lojistik regresyon, kNN ve naive Bayes algoritmalarının basitleştirilmiş çizimi

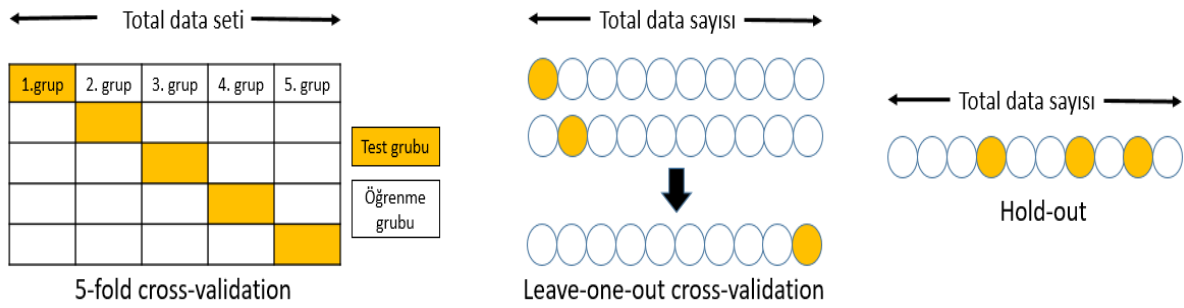
Siyah ve yeşil daireler farklı grupları temsil etmektedir. Lojistik regresyon'da bir veya daha fazla bağımsız değişkenle elde edilen sonuç belli bir olasılığın üstündeyse siyah, altındaysa yeşil grup olarak sınıflandırılır. kNN'de en yakın 3 komşu göz önüne alındığında, bilinmeyen nesne (mavi üçgen) yeşil dairelerle temsil edilen sınıfa atanırken, en yakın 5 komşu durumunda siyah daireler sınıfına atanır. Naive Bayes, tüm özelliklerin sonuca veya sınıf öngörüsüne eşit katkıda bulunduğunu varsayar. Mavi ve kırmızı çizgiler, farklı sınıflardaki örnekler için farklı olasılık düzeylerini temsil eder.

Neural network algoritmaları, örneklerin sınıflandırılmasında en doğru ve basit karar noktalarını oluşturur ve insanlar için en yorumlanabilir modelleri sağlar. Decision tree'de temel alan rastgele orman algoritmaları ise sınıflandırma işlemi sırasında birden fazla karar ağacı kullanarak sınıflandırma değerinin yükseltilmesini hedefler.

Denetimsiz makine öğreniminde algoritmalar, insanlar tarafından bilinmeyen etiketlenmemiş veri kümeleri için gizli kalıpları tanımlar. Derin öğrenme denetimsiz makine öğrenmesinin bir alt tipidir⁶⁹.

Radiomicsin klinik olarak kullanılabilmesi için, sonuçların bağımsız veri setleri kullanılarak, 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 bağımsız doğrulama verilerine sahip olmak her zaman mümkün olmadığından internal validasyon teknikleri kullanılabilir. Literatürde karşılaşılabilecek en yaygın internal validasyon teknikleri k-fold cross-validation, holdout, leave-one-out cross-validation teknikleridir⁶².



Şekil 21. Internal validasyon tekniklerinin basitleştirilmiş çizimi

Beyaz kutu ve daireler öğrenme, turuncu kutu ve daireler test (validasyon) grubunu göstermektedir. ‘k-fold cross- validation’da data seti eşit büyüklükte k sayıda gruba (fold) ayrılır ve sırayla her seferinde gruplardan biri test, kalanları öğrenme için kullanılır. ‘Leave-one-out cross-validation’da data seti toplam data sayısına bölünür ve her seferinde sadece bir tanesi test, kalanları öğrenme için kullanılır. Hold-out tekniğinde ise tek seferde data setinin belli bir kısmı test kalanı öğrenme için kullanılmak üzere rasgele ayrılır.

Model performans değerlendirme genellikle alıcı işletim karakteristik eğrisi (Receiver Operating Characteristic-ROC curve) altındaki alan (AUC) kullanılarak yapılır. Veri setinde bir sınıf dengesizliği varsa, AUC'nin zayıf bir performans değerlendiricisi olabileceği akılda tutulmalıdır⁷⁰. Bu nedenle, sensitivity (duyarlılık), specificity (özgüllük) gibi diğer performans ölçütleri sağlanmalıdır. ROC curve, “x” ekseninde yanlış pozitif oranı ile “y” ekseninde doğru pozitif oranlarının temsili ile oluşturulur. ROC analizi bir tanı testinin performansını değerlendirmek için veya birden fazla tanı testinin performanslarını

karşılaştırmak için kullanılabilmektedir. ROC curve'den elde edilen AUC değeri, modelin araştırılan durumu birbirinden ne kadar iyi ayırdığını gösteren performans ölçütüdür. Sensitivity (duyarlılık), modelin pozitif bir vakayı doğru tahmin etme olasılığıdır. Doğru tespit edilen pozitif olguların toplam pozitif olgu sayısına oranıdır. Specificity (özgüllük), modelin etiketli veri içinde negatif olarak etiketlenmiş veriyi doğru tespit etme yetkinliğini gösteren değerdir. Doğru sınıflandırılan negatif olguların toplam negatif olgu sayısına oranıdır. Sonuç olarak hangi modellerin tanısal performansının daha iyi olduğuna karar verilir.



3. MATERYAL VE METOD

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi (İTF) Radyoloji Anabilim Dalı (AD) Akademik Kurulu ve İTF Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan çalışma öncesinde gerekli izinler alınmıştır. (Tarih 14.01.2022 Karar no: 2021/2162). Kesitsel tipteki çalışma İTF Radyoloji ve Nükleer Tıp ABD'da 2018-2022 tarihleri arasında çekim yapılan hasta görüntülerinden retrospektif olarak gerçekleştirilmiştir.

3.1.Çalışma Grubu

Çalışma, 2018-2022 yılları arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı'nda primer eksizyon ile malign melanom tanısı almış, pre-operatif PET-BT görüntülemesi ve lenf nodlarının histopatolojik verifikasyonu mevcut olan 44 hastada retrospektif değerlendirme yoluyla gerçekleştirilmiştir.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- 18 yaşından büyük malign melanom tanısı alması,
- Pre-operatif 18F-FDG PET/BT görüntülemesi olması,
- Araştırılan lenf nodlarına ait histopatolojik verifikasyonu olması

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

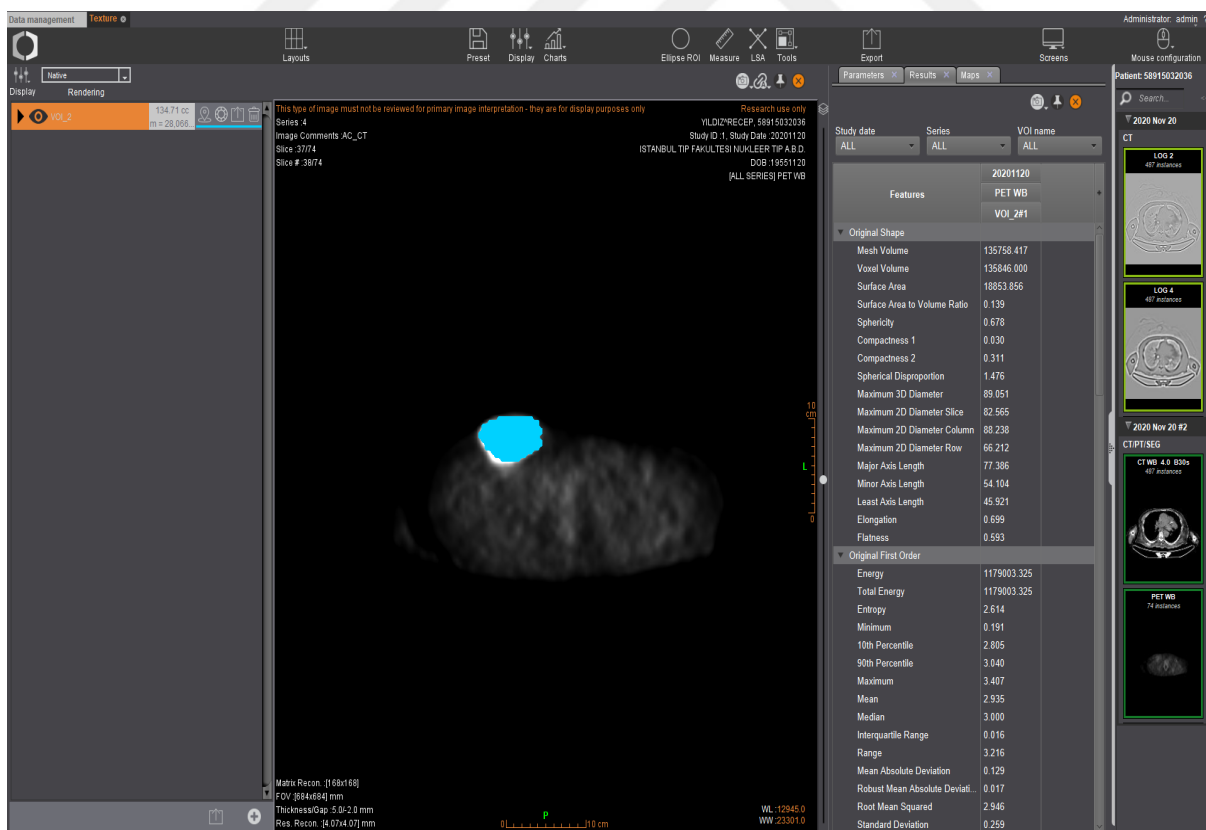
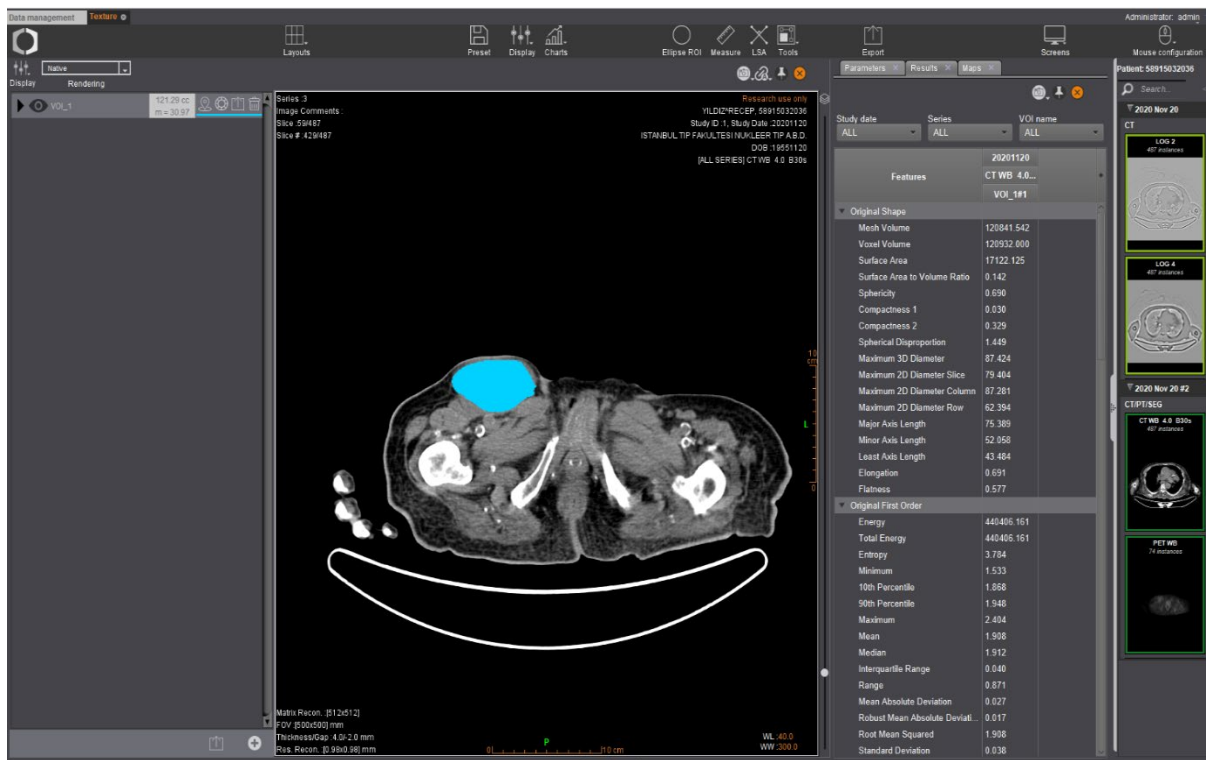
- 18 yaşından küçük olması
- Lenf nodu patolojisi olmaması,
- Pre-operatif PET-BT görüntülemesi yapılmamış olması
- Görüntülerin artefaktlı veya segmentasyona uygun olmaması

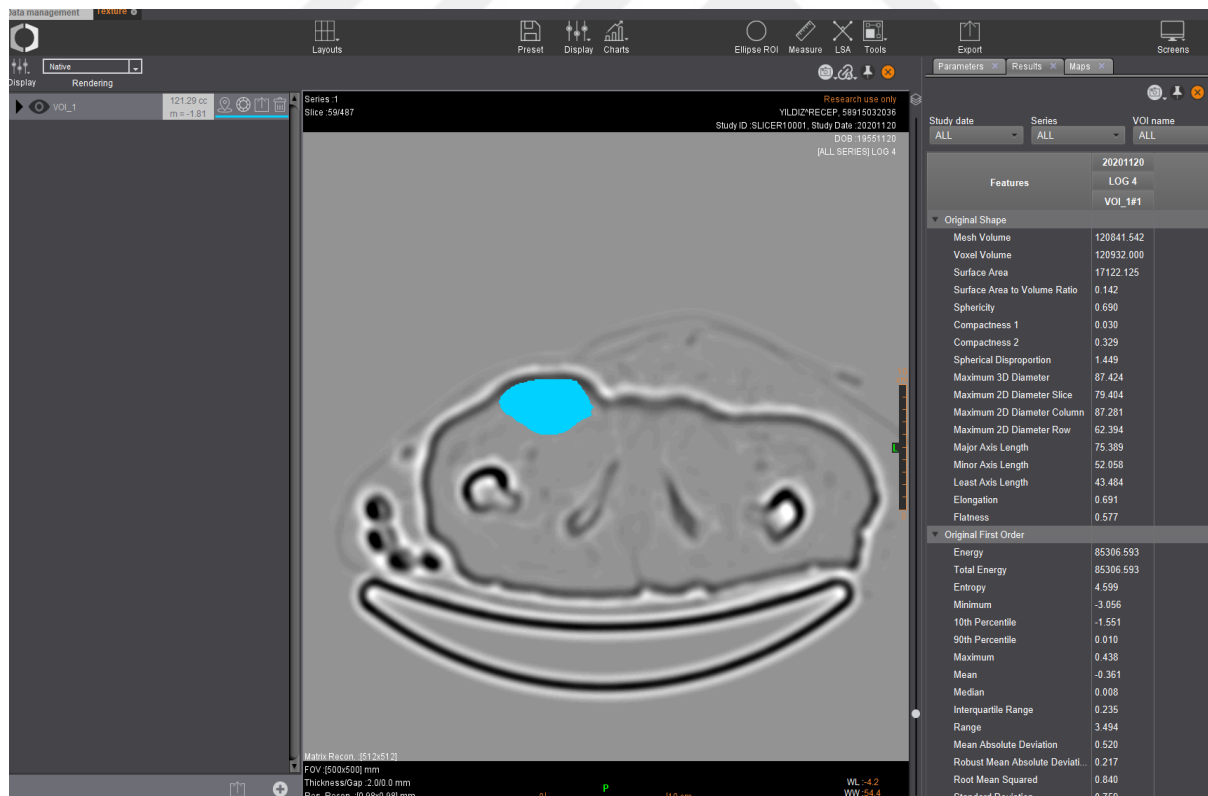
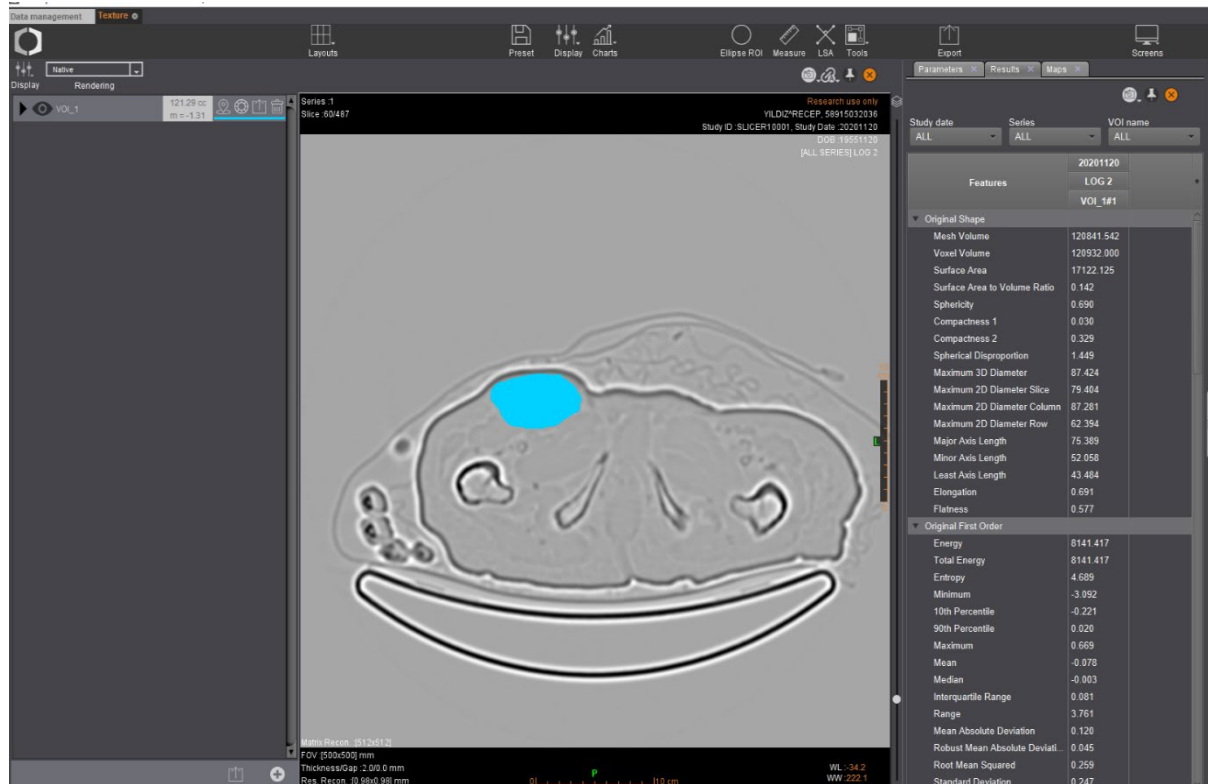
3.2.PET-BT Görüntüleme Protokolü

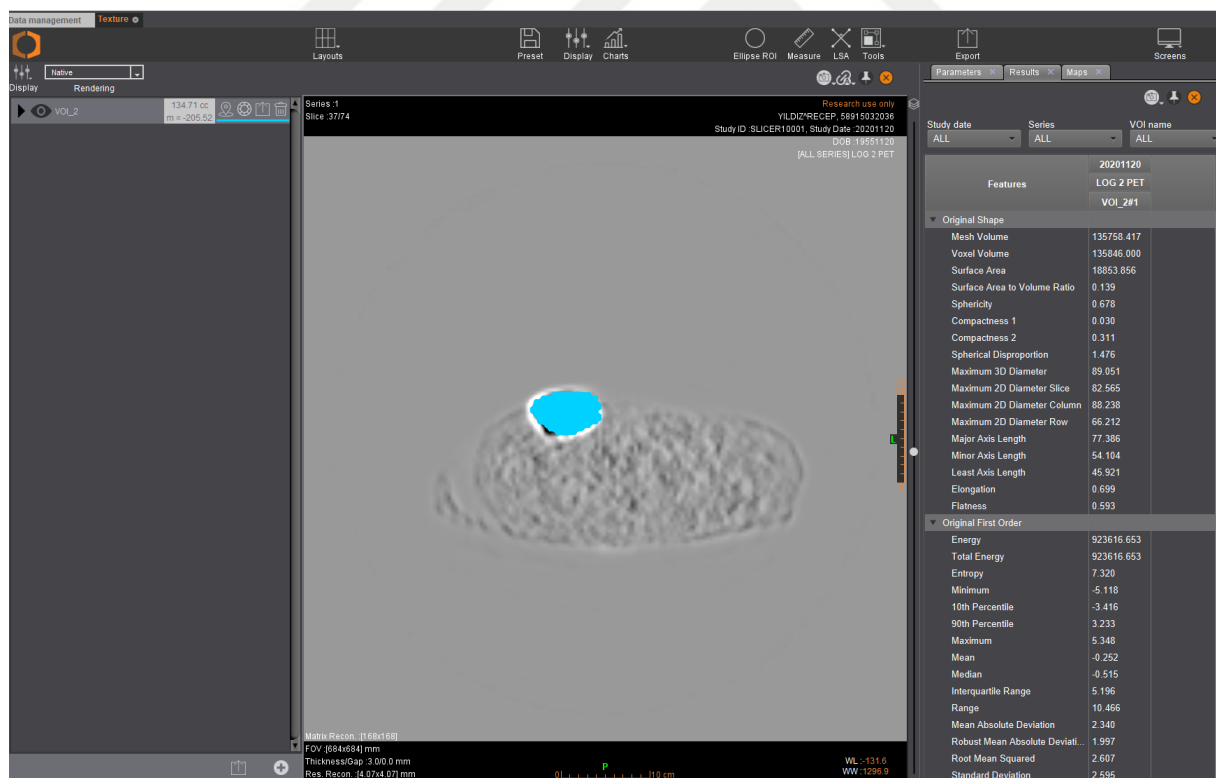
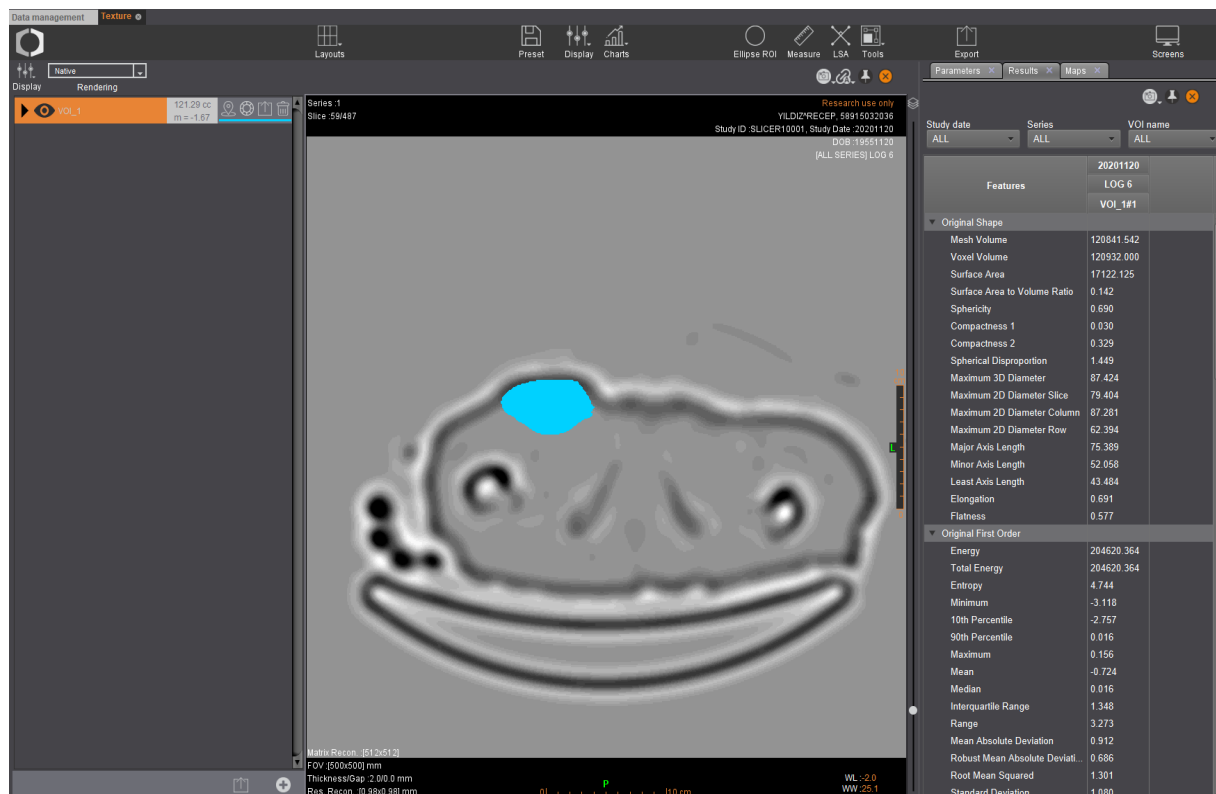
PET/BT görüntülemesi BT ile entegre PET tarayıcı (GE Discovery IQ Q-Clear) ile yapıldı. En az 6 saat açlık sonrası, kan glukoz seviyesi 200 mg/dl'nin altında olan hastalara intravenöz yolla 7-10 mCi 18F-FDG enjeksiyonu yapıldı. Enjeksiyon sonrası 1.saatinde topogram görüntüsünü takiben verteks-ayak ucunu içeren bölgenin BT (120 keV, 10-90 mA) ve PET (3D modunda 3 dakika/yatak) görüntüleri kaydedildi.

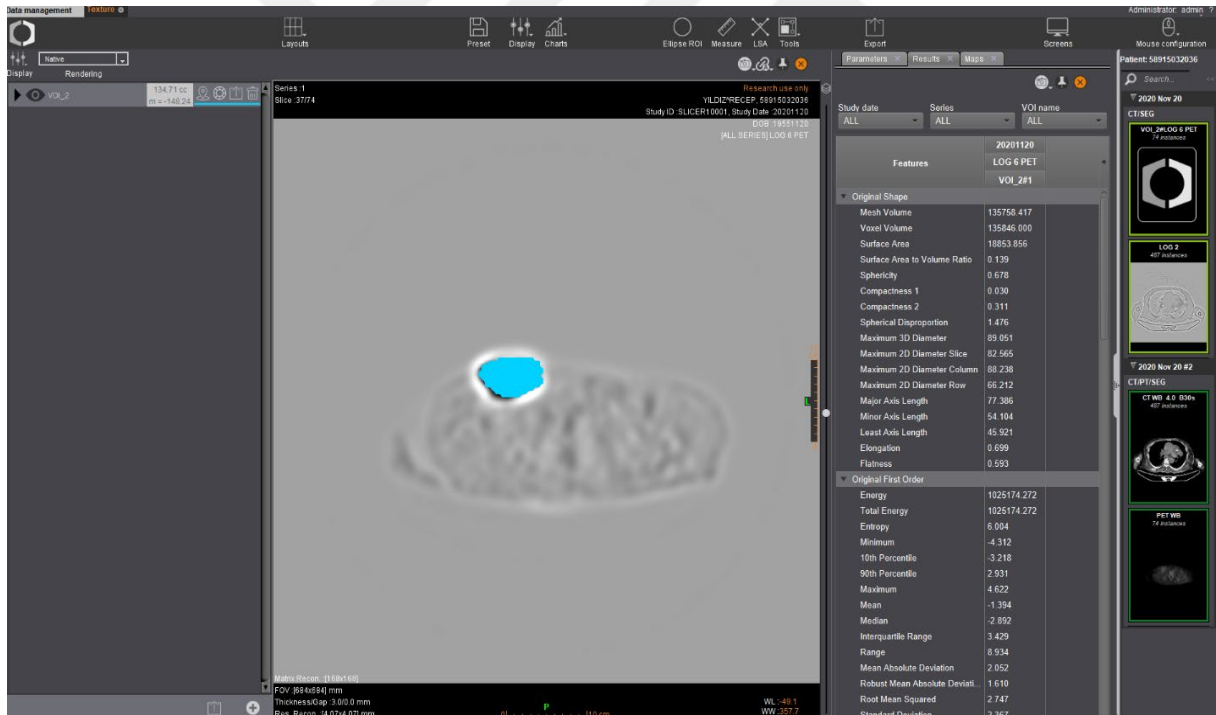
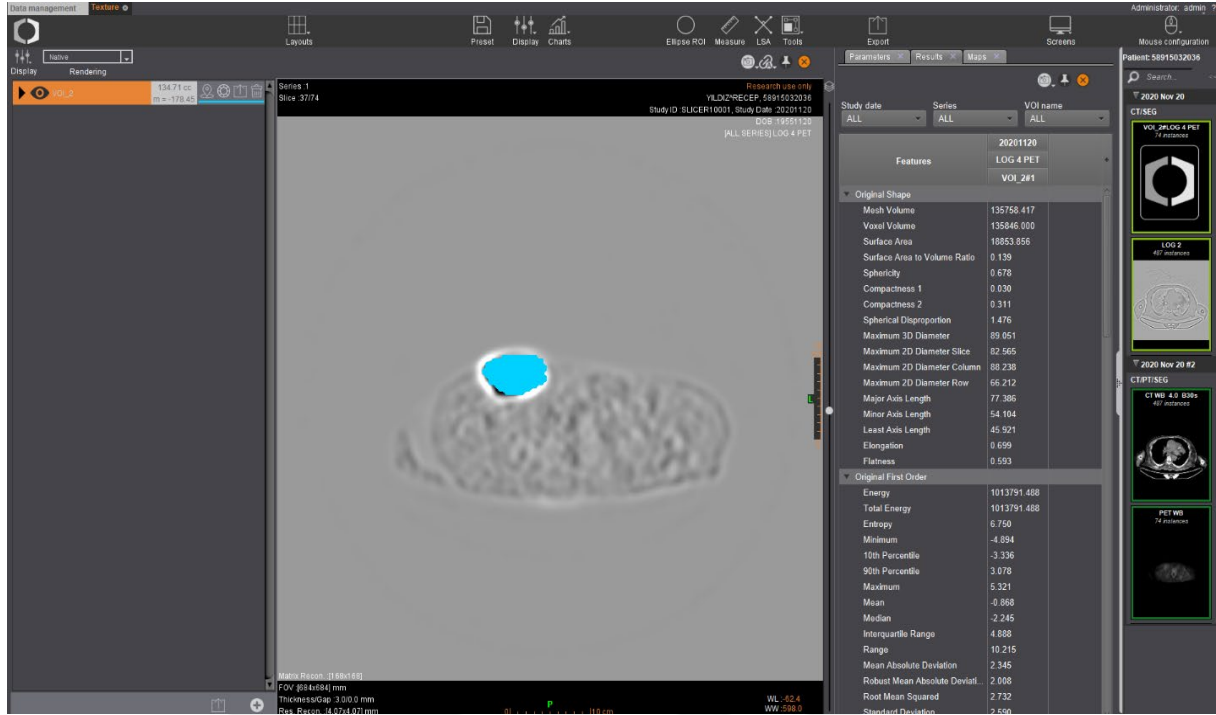
3.3. Tekstür(doku) analizi protokolü

Elde edilen hem PET hem BT görüntülerinin OLEA SPHERE 3.0 uygulaması kullanılarak 3 boyutlu segmentasyon işlemi yapılmıştır. İlgili lokalizasyondaki patoloji sonucu bulunan lenf nodları 2 radyolog tarafından tüm kesitlerde manuel olarak 3D ROI (Region of Interest) ile işaretlenerek 3 boyutlu VOI'ler (Volume of Interest) elde olunmuştur. ROI'ler çizilirken lezyonun heterojenitesini yansıtmaması açısından nekrotik alanların ROI içerisinde kalmasına dikkat edilmiştir. Görüntüler normalize edilerek, aykırı pikseller ± 3 sigma tekniği ile çıkarıldı. Pikseller yeniden şekillendirildi, gri seviyeler diskretize edildi. Ayrıca görüntülere sırasıyla 2mm, 4mm ve 6mm kerneller ile Laplacian of Gaussian filtreleri uygulandı. Segmentasyon sonrasında programın PyRadiomics tabanlı Radiomics modülünde elde edilen volümlerden özellik çıkarmadan önce, tüm olgularda aynı olmak üzere, modülün resampling başlığı altındaki bin width BT'de sabit olarak 0,01, PET'te 0,005 değerinde tutuldu. Bu işlemlerle özellik çıkarmadan önce olgular arasında belirli bir standardizasyon, daha çok sayıda veri ve radiomics veri setinde yüksek boyutluluk yakalamak amaçlandı. Çizilen ROI'lere ait histogram, GLCM, GLRM, NGTDM, GLZLM matrisleri oluşturularak; birinci, ikinci ve üçüncü dereceden istatistiksel hesaplamalar ile texture özellikleri kantitatif olarak elde edilmiştir. Hem PET hem BT görüntülerine ve LOG filtreli versiyonlarına her birine ait ayrı ayrı 111 öznitelik (17 shape, 19 first order, 24 GLCM, 5 NGTDM, 16 GLRLM, 16 GLSZM, 14 GLDM) çıkarıldı.









Şekil 22. OLEA Sphere uygulamasında aynı hastanın sırasıyla BT, PET ve BT LOG 2mm, BT LOG 4mm, BT LOG 6mm, PET LOG 2mm, PET LOG 4mm, PET LOG 6mm filtreli görüntüleri üzerinde serbest elle çizilmiş ROI ve segmente edilen volümlerden çıkarılan radiomics özellikleri

Tablo 11. Olea sphere uygulamasından aynı hasta için çıkarılan özniteliklerin tablosu

Original Shape Mesh Volume	3286.3333333333335
Original Shape Voxel Volume	3314.0
Original Shape Surface Area	1608.520548324623
Original Shape Surface Area to Volume Ratio	0.4894575154654497
Original Shape Sphericity	0.6645565137653028
Original Shape Compactness 1	0.02874066123345417
Original Shape Compactness 2	0.2934916551890392
Original Shape Spherical Disproportion	1.5047629197614991
Original Shape Maximum 3D Diameter	36.359317925395686
Original Shape Maximum 2D Diameter Slice	16.64331697709324
Original Shape Maximum 2D Diameter Column	32.984845004941285
Original Shape Maximum 2D Diameter Row	33.95585369269929
Original Shape Major Axis Length	32.42795143759031
Original Shape Minor Axis Length	13.887481815936397
Original Shape Least Axis Length	11.050623192164851
Original Shape Elongation	0.42825652562924776
Original Shape Flatness	0.3407746312138308
Original First Order Energy	6351.816634438355
Original First Order Total Energy	6351.816634438355
Original First Order Entropy	3.734044602292556
Original First Order Minimum	1.2767762107952885
Original First Order 10th Percentile	1.3213704577225804
Original First Order 90th Percentile	1.4272103663385356
Original First Order Maximum	1.4434075051530426
Original First Order Mean	1.383839450719905
Original First Order Median	1.3948941733984932
Original First Order Interquartile Range	0.06661827834068346
Original First Order Range	0.16663129435775414
Original First Order Mean Absolute Deviation	0.03497835873700186
Original First Order Robust Mean Absolute Deviation	0.02743000356757880
Original First Order Root Mean Squared	1.3844354906504628
Original First Order Standard Deviation	0.0406202216121342
Original First Order Skewness	-0.6321111722518306
Original First Order Kurtosis	2.2124694524452773
Original First Order Variance	0.0016500024038188946
Original First Order Uniformity	0.09054671591306827
Original Gray Level Co-occurrence Matrix Autocorrelation	171.9644758532218
Original Gray Level Co-occurrence Matrix Joint Average	12.722064803344658
Original Gray Level Co-occurrence Matrix Cluster Prominence	6228.107261814083

Original Gray Level Co-occurrence Matrix Cluster Shade	-281.98975582368104
Original Gray Level Co-occurrence Matrix Cluster Tendency	47.09109953538612
Original Gray Level Co-occurrence Matrix Contrast	6.840054712754718
Original Gray Level Co-occurrence Matrix Correlation	0.740497284764765
Original Gray Level Co-occurrence Matrix Difference Average	1.879373213829265
Original Gray Level Co-occurrence Matrix Difference Entropy	2.537001155949039
Original Gray Level Co-occurrence Matrix Difference Variance	3.131864740782688
Original Gray Level Co-occurrence Matrix Joint Energy	0.02486188746539582
Original Gray Level Co-occurrence Matrix Joint Entropy	6.3881215391082415
Original Gray Level Co-occurrence Matrix Informal Measure of Correlation 1	-0.1947849820784083
Original Gray Level Co-occurrence Matrix Informal Measure of Correlation 2	0.8391678923791943
Original Gray Level Co-occurrence Matrix Inverse Difference Moment	0.4423145993375046
Original Gray Level Co-occurrence Matrix Maximal Correlation Coefficient	0.758122331668347
Original Gray Level Co-occurrence Matrix Inverse Difference Moment Normalized	0.980408914050765
Original Gray Level Co-occurrence Matrix Inverse Difference	0.5035296718238806
Original Gray Level Co-occurrence Matrix Inverse Difference Normalized	0.9124328972804641
Original Gray Level Co-occurrence Matrix Inverse Variance	0.3737060040785855
Original Gray Level Co-occurrence Matrix Maximum Probability	0.08806487559604469
Original Gray Level Co-occurrence Matrix Sum Average	25.444129606689323
Original Gray Level Co-occurrence Matrix Sum Entropy	4.446493853043892
Original Gray Level Co-occurrence Matrix Sum of Squares	13.482788562035212
Original Gray Level Run Length Matrix Short Run Emphasis	0.8710226370376822
Original Gray Level Run Length Matrix Long Run Emphasis	2.128812084308524
Original Gray Level Run Length Matrix Gray Level Non Uniformity	204.2445516935421
Original Gray Level Run Length Matrix Gray Level Non Uniformity Normalized	0.07680274214714328
Original Gray Level Run Length Matrix Run Length Non Uniformity	1923.0331608632468
Original Gray Level Run Length Matrix Run Length Non Uniformity Normalized	0.7197668970758939
Original Gray Level Run Length Matrix Run Percentage	0.8012627083236619
Original Gray Level Run Length Matrix Gray Level Variance	16.53322944526044
Original Gray Level Run Length Matrix Run Variance	0.5354358370535665
Original Gray Level Run Length Matrix Run Entropy	4.586689661874327
Original Gray Level Run Length Matrix Low Gray Level Run Emphasis	0.01768995662045135
Original Gray Level Run Length Matrix High Gray Level Run Emphasis	143.79921759158563
Original Gray Level Run Length Matrix Short Run Low Gray Level Emphasis	0.01655377475928122
Original Gray Level Run Length Matrix Short Run High Gray Level Emphasis	117.27310587318622
Original Gray Level Run Length Matrix Long Run Low Gray Level Emphasis	0.02601373953191124
Original Gray Level Run Length Matrix Long Run High Gray Level Emphasis	389.3883060951908
Original Gray Level Size Zone Matrix Small Area Emphasis	0.4768921730728867
Original Gray Level Size Zone Matrix Large Area Emphasis	1366.406374501992
Original Gray Level Size Zone Matrix Gray Level Non Uniformity	41.896414342629484
Original Gray Level Size Zone Matrix Gray Level Non Uniformity Normalized	0.08345899271440135
Original Gray Level Size Zone Matrix Size Zone Non Uniformity	113.82470119521912

Original Gray Level Size Zone Matrix Size Zone Non Uniformity Normalized	0.22674243265979904
Original Gray Level Size Zone Matrix Zone Percentage	0.15147857573928786
Original Gray Level Size Zone Matrix Gray Level Variance	11.648592879478104
Original Gray Level Size Zone Matrix Zone Variance	1322.825336105776
Original Gray Level Size Zone Matrix Zone Entropy	6.195997582110869
Original Gray Level Size Zone Matrix Low Gray Level Zone Emphasis	0.03310885461316559
Original Gray Level Size Zone Matrix High Gray Level Zone Emphasis	81.7808764940239
Original Gray Level Size Zone Matrix Small Area Low Gray Level Emphasis	0.01882980218621807
Original Gray Level Size Zone Matrix Small Area High Gray Level Emphasis	34.99347215989577
Original Gray Level Size Zone Matrix Large Area Low Gray Level Emphasis	6.292003184029621
Original Gray Level Size Zone Matrix Large Area High Gray Level Emphasis	320959.64940239047
Original Neighboring Gray Tone Difference Matrix Coarseness	0.00379480187007507
Original Neighboring Gray Tone Difference Matrix Contrast	0.11822248579828475
Original Neighboring Gray Tone Difference Matrix Busyness	1.111634260844991
Original Neighboring Gray Tone Difference Matrix Complexity	136.9436643299636
Original Neighboring Gray Tone Difference Matrix Strength	0.4891328072069057
Original Gray Level Dependence Matrix Small Dependence Emphasis	0.13602821866270343
Original Gray Level Dependence Matrix Large Dependence Emphasis	61.132770066385035
Original Gray Level Dependence Matrix Gray Level Non Uniformity	300.0718165359083
Original Gray Level Dependence Matrix Dependence Non Uniformity	316.8267954133977
Original Gray Level Dependence Matrix Dependence Non Uniformity Normalized	0.09560253331725942
Original Gray Level Dependence Matrix Gray Level Variance	16.56685978433514
Original Gray Level Dependence Matrix Dependence Variance	23.098789393691618
Original Gray Level Dependence Matrix Dependence Entropy	6.761124491862784
Original Gray Level Dependence Matrix Low Gray Level Emphasis	0.01571712802740005
Original Gray Level Dependence Matrix High Gray Level Emphasis	157.77066988533494
Original Gray Level Dependence Matrix Small Dependence Low Gray Level Emphasis	0.00416989129035340
Original Gray Level Dependence Matrix Small Dependence High Gray Level Emphasis	12.395741744831849
Original Gray Level Dependence Matrix Large Dependence Low Gray Level Emphasis	0.3558182939360093
Original Gray Level Dependence Matrix Large Dependence High Gray Level Emphasis	14178.688593844297

3.4. Özellik Seçme ve Sınıflandırma

Her olguda BT, PET ve LOG filtreli görüntülerden her biri için 111 öznitelik mevcut olup 2 gözlemcide toplam 1776, 44 olguda 78.144 elde edilen veri setinden, wrapper tabanlı ardışık öznitelik seçim algoritması (recursive feature elimination support vector machines SVM-RFE) kullanılarak özellikler seçildi. BT, PET ve kombine grupta sırasıyla, 6,7 ve 8 öznitelik seçti. SVM ve LR olmak üzere 2 ayrı MÖ algoritması ile sınıflandırmaya tabi tutuldu. Çift katmanlı çapraz validasyon tekniği ile modellerin optimizasyonu sonrasında validasyonu yapıldı. MÖ modellerinin performans değerlendirmesinde AUC, sensitivite (duyarlılık) ve spesifite(özgüllük) değerleri kullanıldı.



Tablo 12. BT, PET ve kombine grupta wrapper tabanlı ardışık öznelik seçim algoritması (recursive feature elimination support vector machines SVM-RFE) kullanılarak seçilen özellikler

Seçilen Öznelikler								
BT			PET			Kombine		
ct_Original	Shape	Mesh	PET_Original	Shape	Mesh	ct_Original	Shape	Mesh
Volume			Volume			Volume		
ct_Original	Shape	Flatness	PET_Original	First	Order	ct_Original	Shape	Flatness
			10th Percentile					
ct_Original	First	Order	PET_Original	First	Order	ct_Original	First	Order
Entropy			90th Percentile			Minimum		
ct_Original	First	Order	PET_Original	Gray	Level	ct_Original	First	Order
Range			Co-occurrence Matrix Cluster			Range		
			Shade					
ct_log2_Original			PET_Original	Gray	Level	ct_log4_Original	Gray	Level
Neighboring	Gray	Tone	Co-occurrence		Matrix	Co-occurrence		Matrix
Difference Matrix Strength			Inverse Difference Moment			Maximal		Correlation
			Normalized			Coefficient		
ct_log4_Original	Gray	Level	PET_Original	Gray	Level	PET_log2_Original		First
Co-occurrence		Matrix	Run Length Matrix Low			Order Skewness		
Maximal		Correlation	Gray Level Run Emphasis					
Coefficient								
			PET_log2_Original		First	PET_log2_Original		Gray
			Order Mean			Level	Size	Zone
						Matrix		
						Large Area High Gray Level		
						Emphasis		
						PET_log4_Original	GLSZM	
						Large Area Low Gray Level		
						emphasis		

3.5.İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler IBM SPSS Statistics 28.0 programı vasıtasıyla yapılmıştır. Çalışma verileri tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma, medyan, minimum, maksimum) ile değerlendirildi. Nicel verilerin normal dağılıma uygunlukları histogram, Shapiro-Wilk testi ve grafiksel incelemeler ile değerlendirilmiştir. Normal dağılım gösteren nicel değişkenli iki grubun karşılaştırılmasında Student-t testi, normal dağılım göstermeyen nicel değişkenli iki grubun karşılaştırılmasında Mann-Whitney U test kullanıldı. Student's t testi yapılmadan önce varyansların homojenitesi Levene testi aracılığıyla değerlendirildi. Nicel değişkenlerin ilişkisinin değerlendirilmesinde Pearson ve Spearman korelasyon analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak kabul edildi. Bu testler sonucunda metastatik lenf nodlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği tespit edilen özelliklerin metastatik olguları prediksyon özellikleri Receiver Operating Characteristic (ROC) curve analizi ile incelendi; AUC, duyarlılık ve özgüllük değerleri hesaplandı.

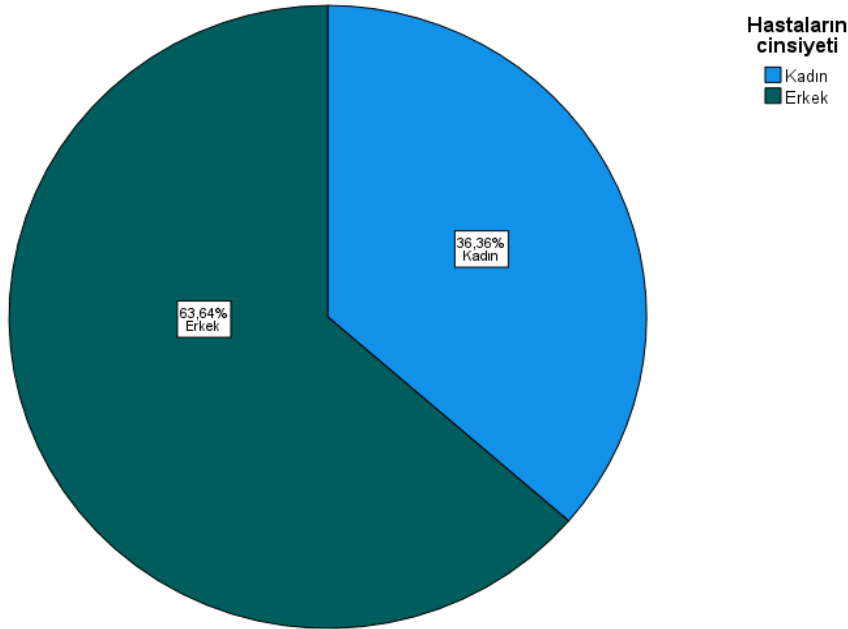
Öznitelik seçilimi aşamasında, intra-class correlations (ICC) analizi ile tekrarlanabilir öznitelikler seçildi. ICC için anlamlılık 0,75 ve üzeri olarak kabul edildi. PET ve BT görüntülerinden elde edilen tekrarlanabilir öznitelikler birleştirilerek yeni bir kombine grup oluşturuldu. Pearson korelasyon katsayılarına göre birbiri ile 0.7'den fazla korelasyon göstermeyen öznitelikler üçüncü aşamaya alındı. Support vector machine (SVM) ve Logistic Regression algoritmaları kullanılarak modeller oluşturuldu. Modellerin performans farklılıkları Wilcoxon ve Friedman testleri ile değerlendirildi. PET, BT ve kombine özelliklerin SVM ve LR algoritmalarına göre ROC eğrisi, AUC, sensitivite ve spesifitesi hesaplanmıştır.

4. BULGULAR

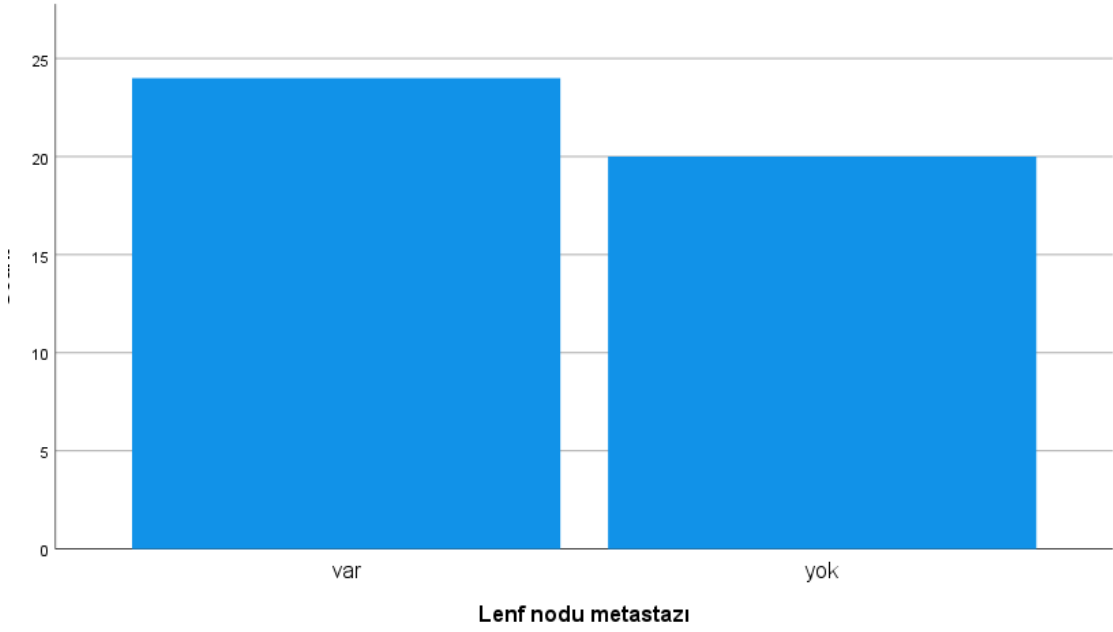
4.1.Tanımlayıcı Bulgular

Çalışmaya 28 erkek (%64), 16 kadın (%36) toplam 44 hasta katılmıştır. Hastaların yaşları 18-84 arasında dağılım göstermekte olup ortalama yaş 55,6 olarak saptanmıştır. Malign melanomlar hastaların 18'inde alt ekstremitede, 11'inde üst ekstremitede, 4'ünde baş-boyun,

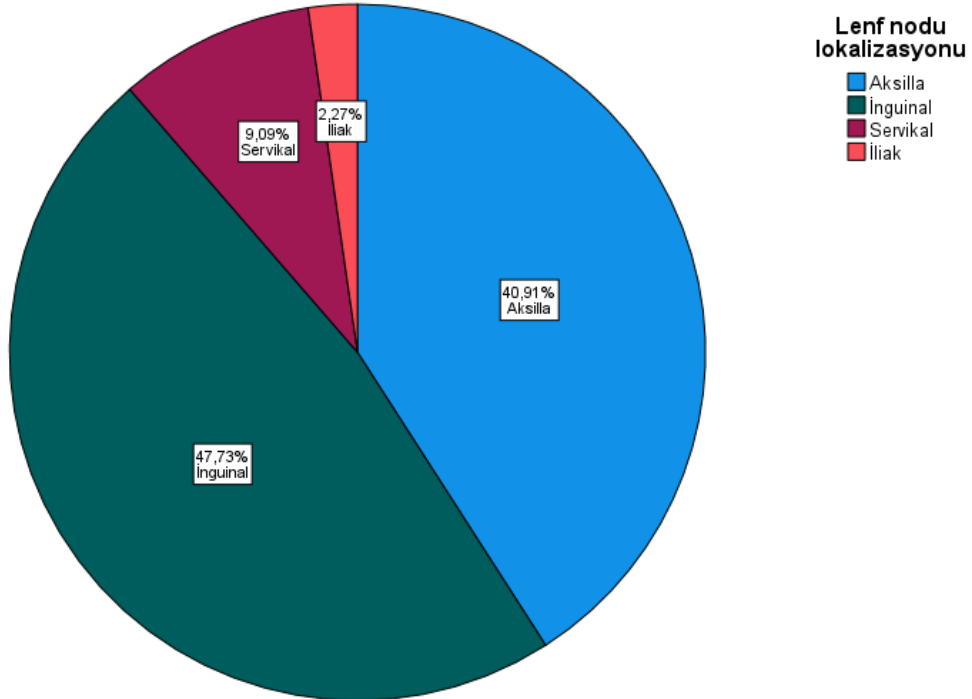
3'ünde abdominal, 4'ünde torakolomber, 1'inde pektoral, 2'sinde inguinal, 1'inde gluteal yerleşimliydi. 44 hastanın 24'ünde SLNB ile lenf nodu metastazları saptanmış olup 20'sinde SLNB sonucu negatif olarak sonuçlanmıştır. Negatif lenf nodlarının lokalizasyonları inguinalde 10(%50), aksillada 8 (%40), posterior servikalde 2 (%10) adet olarak dağılım göstermekteydi. SLNB Pozitif hastaların lenf nodlarının 11'i (%46) inguinalde, 10'u aksillada(%41,5) , 1'i subokspital zincirde (0,05), 1'i intraparotid (%0,05), 1'i iliak zincirde(%0,05) yerleşimliydi. Hasta grubuna SLNB öncesi PET-BT incelemesi yapılmış olup SLNB + hastalardan PET-BT incelemesinde 10 hastada anlamlı FDG tutulumu saptanmamıştı. SLNB + hastalardan 14'ünde metastaz düzeyinde FDG tutulumu mevcuttu. Pet-BT'nin metastatik lenf nodu saptamadaki sensitivitesi %58, spesifitesi %95, Pozitif prediktif değeri %93, negatif prediktif değeri %65 olarak hesaplandı. 1.gözlemcinin BT'de metastatik lenf nodu saptamadaki PET-BT ile aynı olup sensitivitesi %58, spesifitesi %95, Pozitif prediktif değeri %93, negatif prediktif değeri %65 olarak hesaplandı. 2.gözlemcinin BT'de metastatik lenf nodu saptamadaki sensitivitesi %66, spesifitesi %95, Pozitif prediktif değeri %94, negatif prediktif değeri %70 idi.



Şekil 23. Çalışmaya dahil edilen hastaların cinsiyet dağılımı



Şekil 24. Malign melanom metastazı olan ve olmayan hasta sayısı

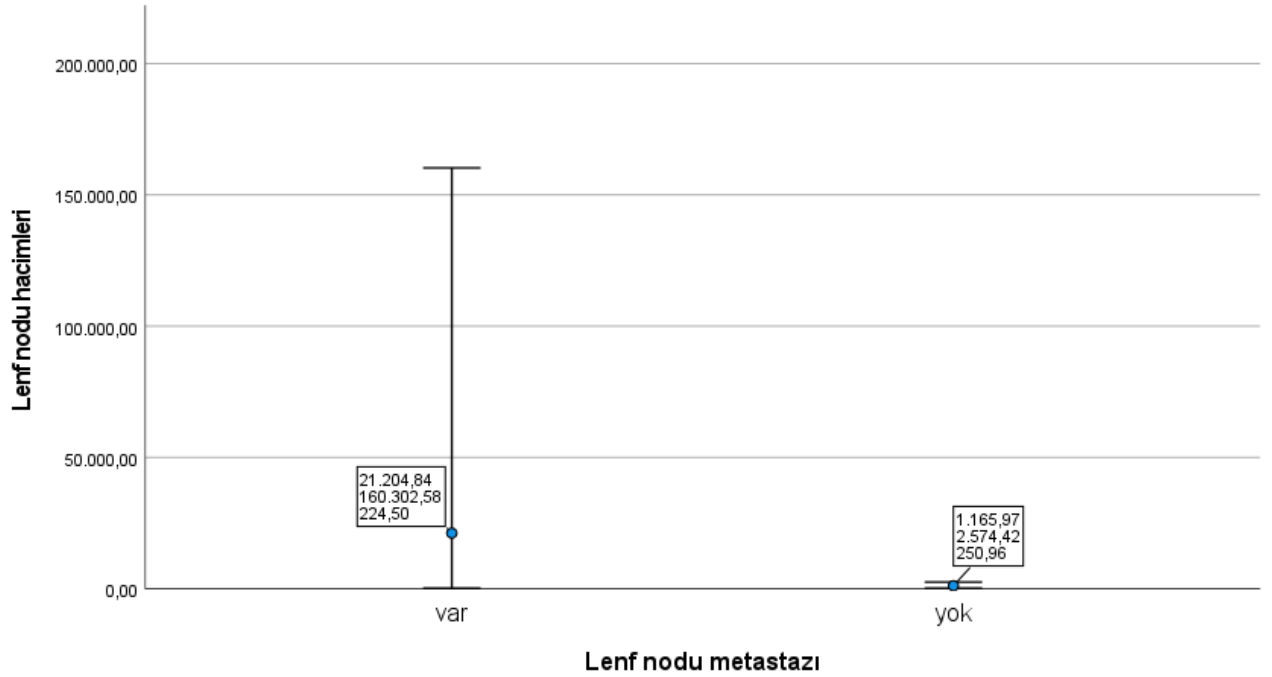


Şekil 25. Metastatik lenf nodlarının lokalizasyona göre dağılımı

Tablo 13. Tanımlayıcı özelliklerin dağılımı

Yaş (yıl)	<i>Ort±Ss</i>	55,6±16,6
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	57 (18-84)
Cinsiyet	Kadın	16(%36)
	Erkek	28 (%64)
Volüm (ml)	<i>Ort±Ss</i>	12096,2±34492
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	1609,4 (224,5-160302,5)
Lenf nodlarının kısa aksı (mm)	<i>Ort±Ss</i>	18,1±13,1
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	15,2 (7,5-68,7)
Lenf nodu metastazı	Var	24
	Yok	20
Lenf nodu lokalizasyonu	İnguinal	21 (%47,7)
	Aksilla	18 (%40,9)
	Servikal	4 (%9)
	İliak	1 (%2)

Lenf nodlarının kısa aksı 7,5 mm ile 68,7 mm arasında değişmekte olup, ortalama 18,1±13,1 mm olarak saptanmıştır. Lenf nodlarının volüm ölçümleri 224,5-160302,5 ml arasında değişmekte olup ortalama 12096,2±34492 olarak hesaplanmıştır.



Şekil 26. Metastatik ve metastaz olmayan lenf nodları hacimlerinin karşılaştırılması

Lenf nodu hacimleri ortalama değerleri metastaz olan hastalarda 21200,84 ml, metastaz olmayan hastalarda 2574,42 ml ölçülmüş olup Mann-Whitney U testi ile p değeri 0,002 hesaplanarak anlamlı bulunmuştur.

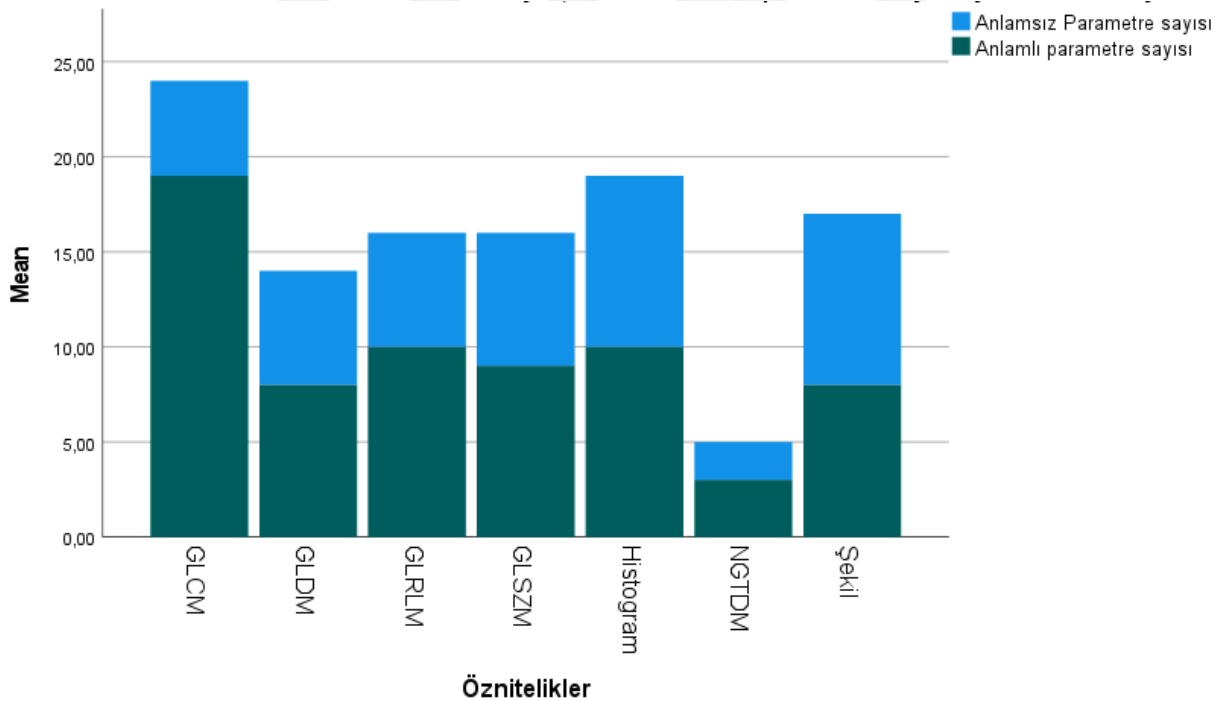
4.2. Tekstür analizi bulguları

Lenf nodlarına BT ve PET görüntülerde çizilen ROI'lere ait histogram, GLCM, GLRM, NGTDM, GLZLM matrisleri oluşturularak; birinci, ikinci ve üçüncü dereceden istatistiksel hesaplamalar ile texture özellikleri kantitatif olarak elde edilmiştir. Her bir görüntüden 111 öznitelik (17 shape, 19 first order, 24 GLCM, 5 NGTDM, 16 GLRLM, 16 GLSZM, 14 GLDM) çıkarıldı. Çıkarılan özelliklerin gözlemciler arası korelasyon (ICC) değeri de hesaplandı. Tablolarda BT ve PET görüntülerindeki ICC korelasyonu olan tekstür analizi özniteliklerinin metastatik-nonmetastatik gruplarda iki gözlemciye ait ayrı ayrı ortalama, standard sapma değerleri özetlenmiştir. Tekstür analizi ile elde edilen veriler normal dağılıma

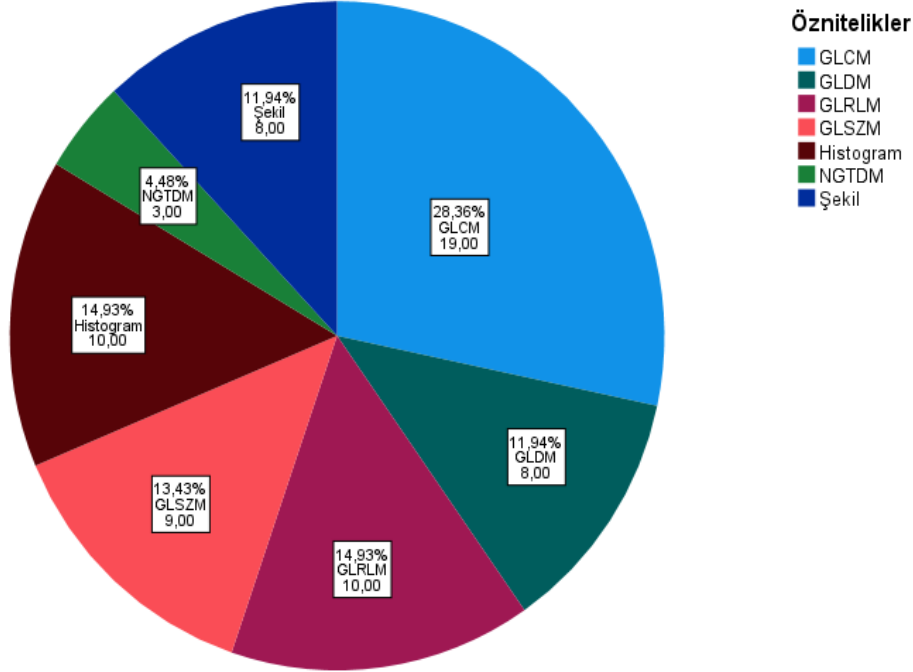
uymadığı için non-parametrik testler ile değerlendirilmiştir. Ancak normal dağılıma uyan Student-t testi ile değerlendirilen veri grupları tablo açıklamalarında belirtilmiştir.

4.2.1. BT tekstür analizi bulguları

BT tekstür analizinde iki gözlemci de metastatik ve metastaz olmayan hasta gruplarında 111 adet öz nitelikten 67 tanesi istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermekteydi. 19 adet Histogram özelliklerinden 10, 17 adet şekil özelliklerinden 8, 24 adet GLCM özelliklerinden 19, 16 adet GLRLM özelliklerinden 10, 16 tane GLSZM özelliklerinden 9, 5 adet NGTDM özelliklerinden 3, 14 adet GLDM özelliklerinden 8 tanesinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Bu öz niteliklerin iki gözlemci arası ICC değerleri 0,75'ten yüksek sonuçlanmıştır.



Şekil 27. BT tekstür analizinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösteren ve göstermeyen parametre sayıları



Şekil 28. BT tekstür analizinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösteren parametrelerin dağılımı

Histogram özelliklerinden Energy, Entropy, Range, Interquartile Range, Total energy, Mean absolute deviation, Robust mean absolute deviation, Standard deviation, Uniformity, Variance; şekil özelliklerinden Mesh Volume, Flatness, Voxel Volume, Least axis length, Surface area, Surface area to volume ratio, Maximum 2D Diameter Slice, Maximum 2D Diameter Row öznitelikleri anlamlı farklılık göstermiştir. GLCM özelliklerinden Contrast, Difference average, Difference entropy, Joint energy, Joint entropy, Inverse difference moment, Maximal Correlation Coefficient, Sum Average, Sum Entropy, Cluster Prominence, Cluster Tendency, Informal Measure of Correlation 2, Inverse Difference Moment Normalized, Inverse Difference, Inverse Difference Normalized, Maximum Probability, Sum of Squares, Difference variance, Inverse Variance özelliklerinde anlamlı farklılık saptanmıştır. GLRLM özelliklerinden Short Run Emphasis, Long Run Emphasis, Gray Level Non Uniformity, Run Length Non Uniformity, Run Percentage, Gray Level Non Uniformity Normalized, Run Length Non Uniformity Normalized, Run Variance, Gray level Variance, Run Entropy anlamlı özniteliklerdi. GLSZM özelliklerinden Small Area Emphasis, Large

Area Emphasis, Gray Level Non Uniformity, Gray Level Non Uniformity Normalized, Zone Percentage, Zone Variance, Size zone Non uniformity normalized, Large Area Low Gray Level Emphasis, Large Area High Gray Level Emphasis öznitelikleri istatistiksel olarak anlamlı hesaplanmıştır. NGLDM özelliklerinden contrast, busyness, strength; GLDM özelliklerinden Small Dependence Emphasis, Large Dependence Emphasis, Gray Level Non uniformity, Dependence Non Uniformity Normalized, Gray Level Variance, Dependence Variance, Small Dependence High Gray Level Emphasis, Large Dependence High Gray Level Emphasis öznitelikleri istatistiksel olarak anlamlıydı.

Tablo 14. Metastatik ve nonmetastatik grupta anlamlı farklılık gösteren BT radiomics şekil özellikleri

Şekil özellikleri	LN met	n	1.gözlemci			2.gözlemci			ICC
			Ort	SS	p	Ort	SS	p	
Mesh Volume	var	24	21204,78	45092,29	0,002	20745	45101,617	0,008	1
	yok	20	1165,9667	744,3839		1052,256	999,385		
Flatness	var	24	0,4588	0,16271	0,046	0,4675	0,11809	0,003	0,88
	yok	20	0,3736	0,11008		0,3583	0,10572		

Voxel Volume	var	24	21241,29	45115,19	0,002	20781,29	45128,35	0,007	1
	yok	20	1184,8	749,0362		1071,9	1004,94		
Least axis length	var	24	15,925	12,71	0,001	14,743	12,877	0,001	0,99
	yok	20	7,2202	1,73046		6,7627	2,30892		
Surface area	var	24	3953,206	6140,590	0,002	3874,5421	6472,401	0,017	0,99
	yok	20	812,2792	413,7141		761,3172	479,5430		
Surface area to volume ratio	var	24	0,561148	0,26332	0,003	0,62827	0,33994	0,004	0,86
	yok	20	0,7735	0,15931		0,9035	0,27209		
Max 2D Diameter Slice	var	24	28,3035129	20,935582	0,003	26,380724	21,00039	0,034	0,97
	yok	20	14,9393	4,57303		14,8941	5,05918		
Maximum 2D Diameter Row	var	24	34,718905	21,7138	0,016	31,873299	22,43757	0,036	0,97
	yok	20	21,5693	6,86072		20,2691	7,19397		

Tablo 15. Metastatik ve nonmetastatik grupta anlamlı farklılık gösteren BT radiomics histogram özellikleri

Histogram özellikleri	LN met	n	1.gözlemci			2.gözlemci			ICC
			Ort	SS	p	Ort	SS	p	
Energy	var	24	55569,2	122459,1	0,006	54408,71	2661,50	0,025	1
	yok	20	3059,90	1665,076		122089,3	1945,739		
Entropy	var	24	4,8108	0,49304	0,004	4,6585	0,4368	0,07	0,97
	yok	20	4,2529	0,74258		4,107	0,75973		
Range	var	24	0,3505	0,17605	0,028	0,3102	0,13628	0,035	0,9
	yok	20	0,3753	0,11023		0,3444	0,09745		
Interquartile Range	var	24	0,0866	0,04711	0,009	0,0763	0,04252	0,015	0,92
	yok	20	0,1215	0,03326		0,1037	0,02559		

Total energy	var	24	55569,2	122459,1	0,006	54408,71	122089,3	0,025	1
	yok	20	3059,90	1665,076		2661,508	1945,739		
Mean absolute deviation	var	24	0,0355	0,01897	0,012	0,0432	0,02169	0,011	0,94
	yok	20	0,0493	0,01347		0,0577	0,01445		
Robust mean absolute deviation	var	24	0,0727	0,05187	0,01	0,0314	0,01729	0,017	0,92
	yok	20	0,0419	0,01723		0,0425	0,01032		
Standard deviation	var	24	0,0587	0,02621	0,013	0,0529	0,02485	0,009	0,94
	yok	20	0,0782	0,02119		0,0698	0,01782		
Uniformity	var	24	0,0419	0,01723	0,002	0,0467	0,01622	0,007	0,98
	yok	20	0,0727	0,05187		0,0811	0,055330		
Variance	var	24	0,0041	0,00342	0,013	0,0034	0,00305	0,009	0,91
	yok	20	0,0065	0,00295		0,0052	0,00236		

Tablo 16. Metastatik ve nonmetastatik grupta anlamlı farklılık gösteren BT radiomics GLCM özellikleri

GLCM özellikleri	LN met	n	Ort	SS	p	Ort	SS	p	ICC
Contrast	var	24	24,6868	20,2842	<0,001	22,9856	20,034	0,003	0,96
	yok	20	50,8877	25,4669		41,5051	20,173		
Difference average	var	24	3,4095	1,70280	<0,001	3,2489	1,744	0,003	0,98
	yok	20	5,2741	1,67458		4,8159	1,4158		
Difference entropy	var	24	3,6760	0,52374	<0,001	3,5545	0,4701	0,005	0,99
	yok	20	3,0550	0,71759		2,9657	0,7466		
Joint energy	var	24	0,0157	0,02625	0,014	0,0188	0,0277	0,022	0,98
	yok	20	0,0049	0,00451		0,0059	0,0048		
Joint entropy	var	24	8,4307	0,90980	0,038	8,0592	0,8097	0,038	0,96
	yok	20	7,5627	1,44360		7,2343	1,4609		

Inverse difference moment	var	24	0,3192	0,15159	0,001 ^a	0,3352	0,1606	0,002 ^a	0,99
	yok	20	0,2073	0,08792		0,2151	0,0793		
Maximal Correlation Coefficient	var	24	0,9052	0,06271	<0,001	0,9012	0,05555	0,008	0,4
	yok	20	0,6714	0,06587		0,8742	0,07455		
Sum Average	var	24	43,1512	19,78468	0,519	40,5213	18,46559	0,429	0,93
	yok	20	46,5366	14,66583		44,2934	12,729		
Sum Entropy	var	24	5,5433	0,49194	0,006 ^a	5,3101	0,4219	0,009 ^a	0,94
	yok	20	4,9960	0,75862		4,8027	0,7655		
Cluster Prominence	var	24	75301,7	11197	0,032	52818,872	97998	0,024	0,85
	yok	20	110654	81922		68942,24	59598		
Cluster Tendency	var	24	127,39	122,092	0,01	98,8547	101,24	0,007	0,86
	yok	20	192,317	94,647		144,2195	67,14		

Informal Measure of Correlation 2	var	24	0,8416	0,08796	0,024	0,8332	0,1019	0,007	0,97
	yok	20	0,9018	0,06691		0,9058	0,0683		
Inverse Difference Moment Normalized	var	24	0,9810	0,01152	0,001	0,9805	0,0123	0,004	0,96
	yok	20	0,9710	0,00702		0,9712	0,0078		
Inverse Difference	var	24	0,3956	0,13069	0,001	0,4091	0,137	0,002	0,99
	yok	20	0,2939	0,08119		0,3033	0,0727		
Inverse Difference Normalized	var	24	0,9142	0,03184	0,001	0,9128	0,0317	0,003	0,97
	yok	20	0,8881	0,01326		0,8879	0,0147		
Maximum Probability	var	24	0,0412	0,06101	0,02	0,0476	0,0643	0,021	0,99
	yok	20	0,0166	0,01703		0,0186	0,0181		
Sum of Squares	var	24	38,0189	34,2634	0,01	30,4601	29,218	0,006	0,88
	yok	20	60,8013	29,330		46,4311	20,68		

Difference variance	var	24	9,5936	7,57627	0,002	8,8247	7,3147	0,01	0,96
	yok	20	18,5609	8,80608		15,0831	7,2068		
Inverse Variance	var	24	0,2900	0,09248	0,001	0,3027	0,1002	0,001	0,99
	yok	20	0,2057	0,07208		0,2145	0,0664		

Tablo 17. Metastatik ve nonmetastatik grupta anlamlı farklılık gösteren BT radiomics NGTDM özellikleri

NGTDM özellikleri	LN met	n	1.gözlemci			2.gözlemci			ICC
			Ort	SS	p	Ort	SS	p	
Contrast	var	24	0,163952	0,109	<0,001 ^a	0,1579	0,1192	0,001 ^a	0,97
	yok	20	0,3154	0,1265		0,2753	0,0991		
Busyness	var	24	2,1736	5,214	0,004	2,2243	5,2848	0,003	0,99
	yok	20	0,2946	0,4270 7		0,3042	0,551		

Strength	var	24	2,5402	2,9059	0,005	2,8845	3,823	0,004	0,97
	yok	20	5,7138	4,5387		6,3348	5,2780		

^aStudent-t Test

Tablo 18. Metastatik ve nonmetastatik grupta anlamlı farklılık gösteren BT radiomics GLRLM özellikleri

GLRLM özellikleri	LN met	n	1.gözlemci			2.gözlemci			ICC
			Ort	SS	p	Ort	SS	p	
Short Run Emphasis	var	24	0,9047	0,07999	<0,001	0,9001	0,08263	0,001	0,99
	yok	20	0,9522	0,02804		0,9524	0,02596		
Long Run Emphasis	var	24	1,8309	1,46090	0,002	1,8733	1,46751	0,004	0,99
	yok	20	1,2577	0,21336		1,2526	0,19341		
Gray Level Non Uniformity	var	24	1631,61	3632,77	<0,001	1630,217	3653,911	0,003	1
	yok	20	47,905	41,99813		49,5354	60,36268		

Run Length Non Uniformity	var	24	10371,71	22827,01	0,003	9980,524	22726,7	0,016	0,99
	yok	20	955,8242	568,0029		846,816	706,404		
Run Percentage	var	24	0,8695	0,11058	0,001	0,8635	0,11428	0,002	0,99
	yok	20	0,9347	0,04005		0,9353	0,03705		
Gray Level Non Uniformity Normalized	var	24	0,0665	0,03813	0,003	0,0738	0,04089	0,003	0,97
	yok	20	0,0413	0,01647		0,0459	0,01535		
Run Length Non Uniformity Normalized	var	24	0,7960	0,13400	0,001	0,7871	0,14008	0,001	0,99
	yok	20	0,8858	0,05927		0,8859	0,05535		
Run Variance	var	24	0,3734	0,75940	0,002	0,3911	0,76147	0,005	0,99
	yok	20	0,0988	0,09208		0,0959	0,08322		
Gray level Variance	var	24	41,3266	33,76708	0,013	34,3156	30,15962	0,01	0,91
	yok	20	65,2526	29,35710		51,9474	23,66848		

Run Entropy	var	24	4,8614	0,41085	0,024	4,7401	0,42389	0,032	0,92
	yok	20	5,1163	0,34690		4,9608	0,32166		

Tablo 19. Metastatik ve nonmetastatik grupta anlamlı farklılık gösteren BT radiomics GLSZM özellikleri

GLSZM özellikleri	LN met	n	1.gözlemci			2.gözlemci			ICC
			Ort	SS	p	Ort	SS	p	
Small Area Emphasis	var	24	0,5829	0,09698	<0,001	0,6097	0,08917	0,017	0,95
	yok	20	0,6753	0,08496		0,6689	0,09057		
Large Area Emphasis	var	24	84874	29811	<0,001	85051,16	298240	<0,001	1
	yok	20	56,858	120,73		59,3795	150,640		
Gray Level Non Uniformity	var	24	117,54	238,891	0,003	114,7035	246,950	0,016	0,99
	yok	20	19,755	10,741		18,1664	13,2153		

Gray Level Non Uniformity Normalized	var	24	0,0566	0,02414	0,016	0,0614	0,02584	0,451	0,98
	yok	20	0,0430	0,02084		0,0460	0,01916		
Zone Percentage	var	24	0,2925	0,17277	<0,001 ^a	0,2931	0,18506	0,001 ^a	0,99
	yok	20	0,4788	0,15230		0,4750	0,15061		
Zone Variance	var	24	84688	297677	0,001	84863,30	297809	0,001	1
	yok	20	48,737 4	110,64		51,2307	140,255		
Size zone Non uniformity normalized	var	24	0,3341	0,09431	0,001	0,3561	0,09231	0,017	0,97
	yok	20	0,4314	0,09420		0,4248	0,09835		
Large Area Low Gray Level Emphasis	var	24	317,22 37	1099,72	0,002	318,8700	1099,69	0,001	1
	yok	20	1,0158	3,37470		0,4509	1,18246		
Large Area High Gray Level Emphasis	var	24	26125 936	8373860 8	0,001	25401252, 2434	8339168 8,5	0,001	0,99
	yok	20	14241, 6754	18403,7 7826		15811,633 8	28212,6 7559		

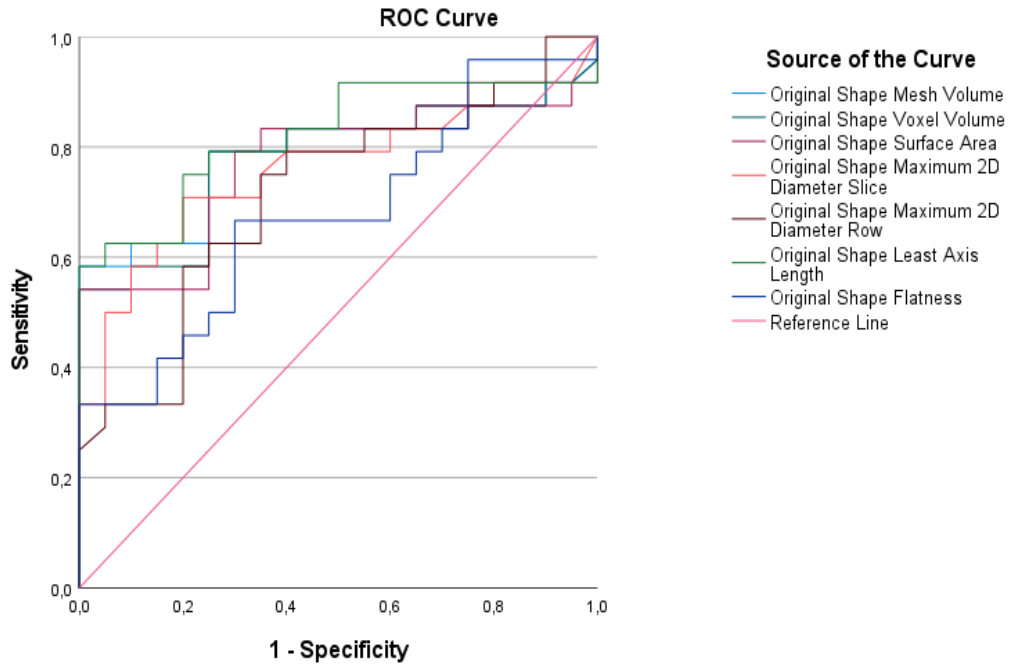
^aStudent-t Test

Tablo 20. Metastatik ve nonmetastatik grupta anlamlı farklılık gösteren BT radiomics GLDM özellikleri

GLDM özellikleri	LN met	n	1.gözlemci			2.gözlemci			ICC
			Ort	SS	p	Ort	SS	p	
Small Dependence Emphasis	var	24	0,2547341	0,13826	0,00	0,2599	0,14910	0,001	0,99
	yok	20	0,4107	0,12849		0,4061	0,12808		
Large Dependence Emphasis	var	24	35,7191	54,08004	0,003	38,1514	55,0411	0,004	0,99
	yok	20	11,9865	11,18042		11,4956	10,1737		
Gray Level Non uniformity	var	24	3103,1776	8505,6313	0,001	3105,880	8523,49	0,002	1
	yok	20	53,5822	50,47691		55,2701	69,9401		
Dependence Non Uniformity Normalized	var	24	0,1716	0,07382	0,001	0,1649	0,07751	0,002	0,98
	yok	20	0,2470	0,06980		0,2456	0,06698		

Gray Level Variance	var	24	41,0747	34,19780	0,013	33,9483	30,4622	0,009	0,91
	yok	20	65,5045	29,42032		51,8647	23,5372		
Dependence Variance	var	24	8,5075	10,65238	0,005	9,0043	11,0422	0,007	0,99
	yok	20	3,6799	4,14096		3,4156	3,94098		
Small Dependence High Gray Level Emphasis	var	24	142,0695	141,47173	0,027	128,2468	140,624	0,045	0,93
	yok	20	232,0576	158,14669		198,9755	123,48		

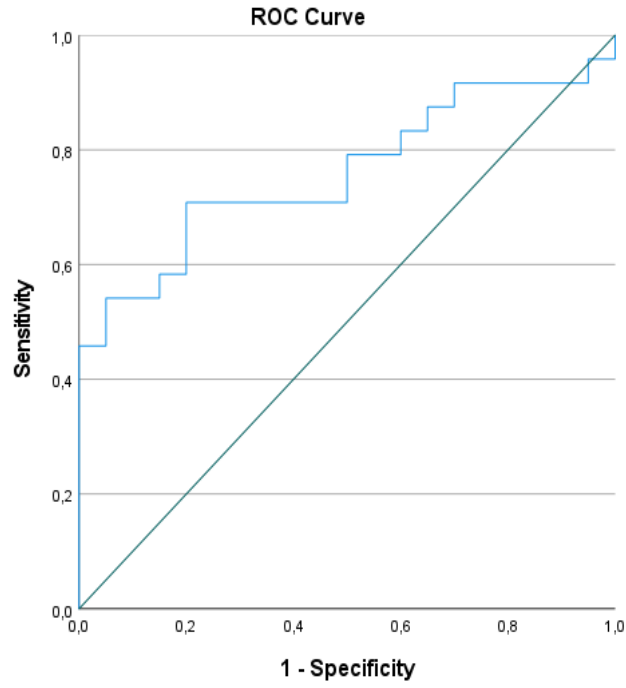
Tablolarda belirtilen istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösteren tekstür analizi parametreleri için metastatik ve non metastatik grupları ayırmakta kullanılabilecek eşik değerlerin tespit edilmesi amacıyla ROC (Receiver Operating Characteristics) analizi yapılmıştır.



Şekil 29. BT tekstür analizinde şekil özelliklerinin ROC eğrisi

Tablo 21. BT radiomics şekil özelliklerinin eşik değerleri ve tanısal performans değerlendirmesi

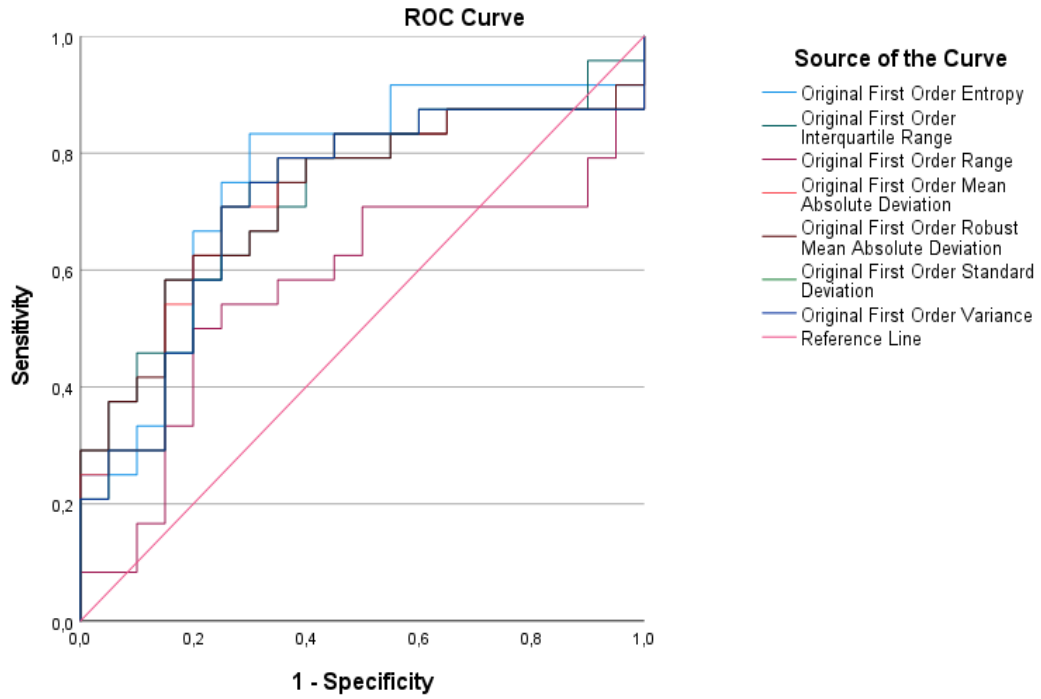
Şekil özellikleri	AUC	95% Güven aralığı	Eşik değeri (>)	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
Mesh volume	0,79	0,65-0,91	1488,708333	75	75
Voxel volume	0,78	0,63-0,92	1514	75	75
Surface area	0,77	0,62-0,91	984,7081735	71	70
Maximum 2D diameter slice	0,76	0,61-0,9	17,24154988	71	70
Maximum 2D diameter row	0,71	0,56-0,87	23,9041	67	65
Least axis length	0,82	0,69-0,95	8,2484	75	75
Flatness	0,67	0,52-0,83	0,3951	67	65



Şekil 30. BT tekstür analizinde şekil özelliklerinden surface area to volume ratio ROC eğrisi

Tablo 22. BT radiomics şekil özelliklerinden surface to area volume ratio tanısal performans değerlendirmesi

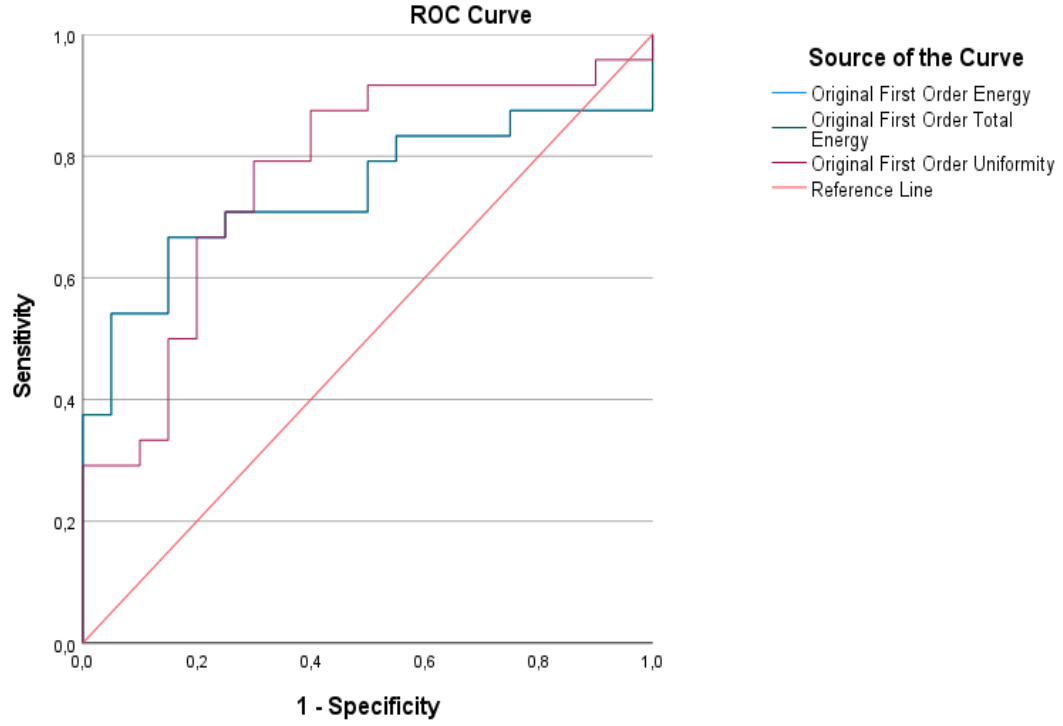
Şekil özellikleri	AUC	95% Güven aralığı	Eşik değeri (<)	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
Surface area to volume ratio	0,76	0,62-0,91	0,6360	71	80



Şekil 31. BT tekstür analizinde Histogram özelliklerinin ROC eğrisi

Tablo 23. BT radiomics histogram özelliklerinin eşik değerleri ve tanısal performans değerlendirmesi

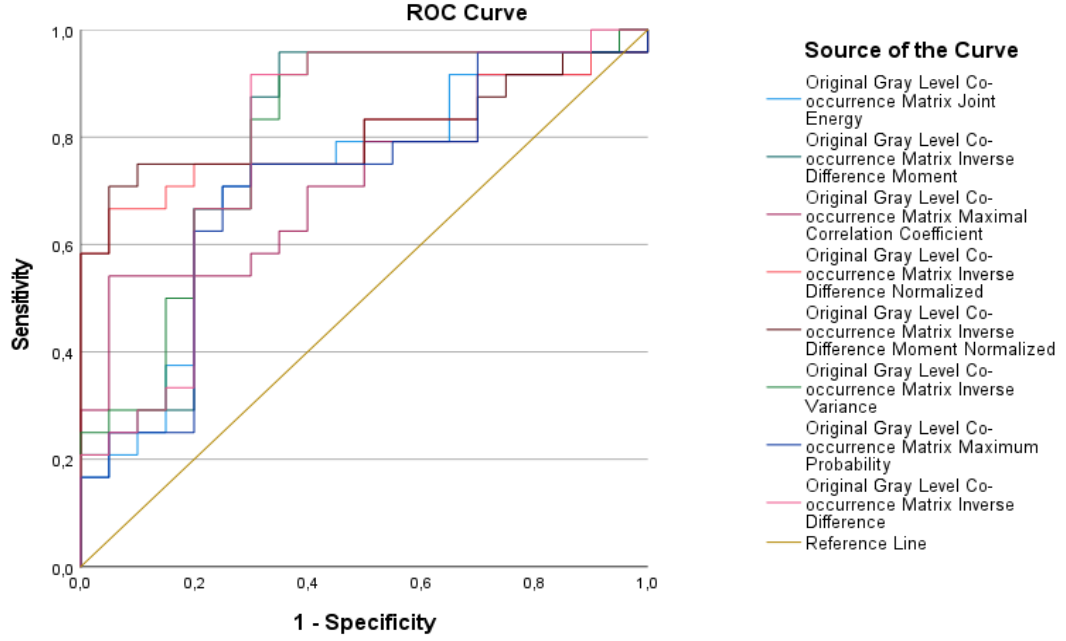
Histogram özellikleri	AUC	95% Güven aralığı	Eşik değeri (>)	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
Entropy	0,76	0,6-0,9	4,7738	75	75
Interquartile Range	0,73	0,58-0,88	0,1083	67	70
Range	0,57	0,39-0,75	0,3902	58	65
Mean absolute deviation	0,72	0,57-0,88	0,0584	71	75
Robust mean absolute deviation	0,73	0,57-0,88	0,0435	67	70
Variance	0,72	0,56-0,88	0,0052	71	70
Standard deviation	0,72	0,56-0,88	0,0747	75	70



Şekil 32. BT tekstür analizinde Histogram özelliklerinin ROC eğrisi

Tablo 24. BT radiomics histogram özelliklerinin eşik değerleri ve tanısal performans değerlendirmesi

Histogram özellikleri	AUC	95% Güven aralığı	Eşik değeri (<)	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
Energy	0,75	0,59-0,89	4467,2839	71	75
Total energy	0,75	0,59-0,89	4467,2839	71	75
Uniformity	0,77	0,63-0,91	0,0415	71	75

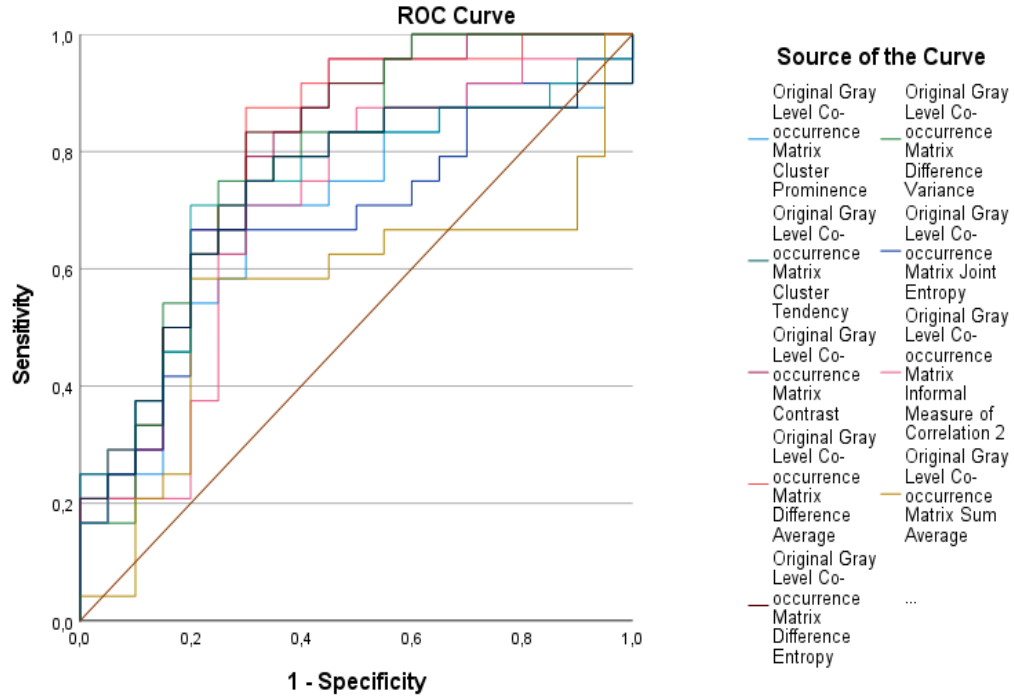


Şekil 33. BT tekstür analizinde GLCM özelliklerinin ROC eğrisi

Tablo 25. BT radiomics GLCM özelliklerinin eşik değerleri ve tanısal performans değerlendirmesi

GLCM özellikleri	AUC	95% Güven aralığı	Eşik değeri (<)	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
Joint energy	0,72	0,56-0,87	0,0037	71	70
Inverse difference moment	0,79	0,64-0,93	0,1978	71	70
Maximal correlation coefficient	0,72	0,57-0,87	0,7047	67	60
Inverse difference normalized	0,8	0,67-0,94	0,8970	75	75
Inverse difference moment normalized	0,81	0,68-0,95	0,9764	75	75
Inverse variance	0,8	0,66-0,94	0,2033	71	70

Maximum probability	0,71	0,55-0,86	0,0118	71	70
Inverse difference	0,79	0,65-0,94	0,2891	71	70

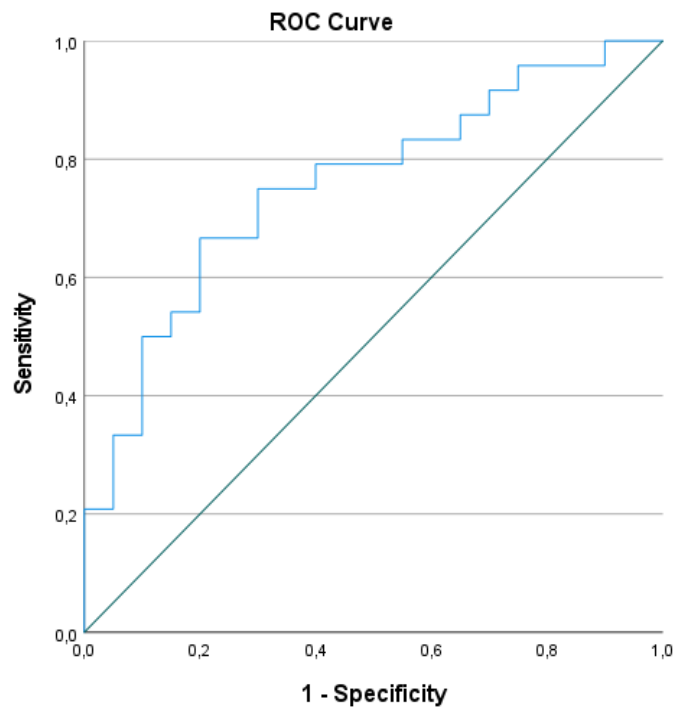


Şekil 34. BT tekstür analizinde GLCM özelliklerinin ROC eğrisi

Tablo 26. BT radiomics GLCM özelliklerinin eşik değerleri ve tanısal performans değerlendirmesi

GLCM özellikleri	AUC	95% Güven aralığı	Eşik değeri (>)	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
Cluster prominence	0,69	0,53-0,85	71300,05	71	70
Cluster tendency	0,72	0,57-0,88	146,59	71	70
Contrast	0,8	0,66-0,93	42,43	71	70
Difference average	0,8	0,67-0,94	4,9911	71	70
Difference entropy	0,8	0,66-0,93	3,7184	71	70
Difference variance	0,78	0,64-0,92	16,3845	75	75
Joint entropy	0,68	0,52-0,84	8,3093	67	70

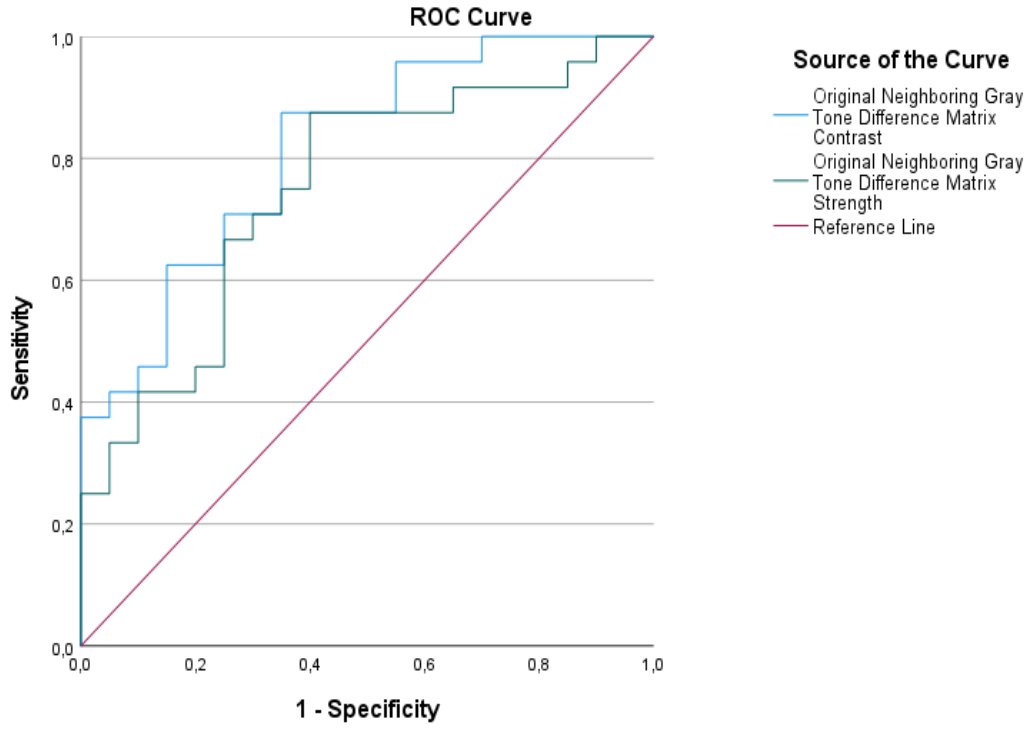
Informal measure of correlation 2	0,7	0,54-0,86	0,8713	71	70
Sum average	0,56	0,38-0,73	45,6129	58	60
Sum entropy	0,73	0,58-0,89	5,4691	71	70
Sum of squares	0,73	0,58-0,88	49,8240	71	70



Şekil 35. BT tekstür analizinde NGTDM Busyness ROC eğrisi

Tablo 27. BT radiomics NGTDM özelliklerinden busyness'in eşik değeri ve tanısal performans değerlendirmesi

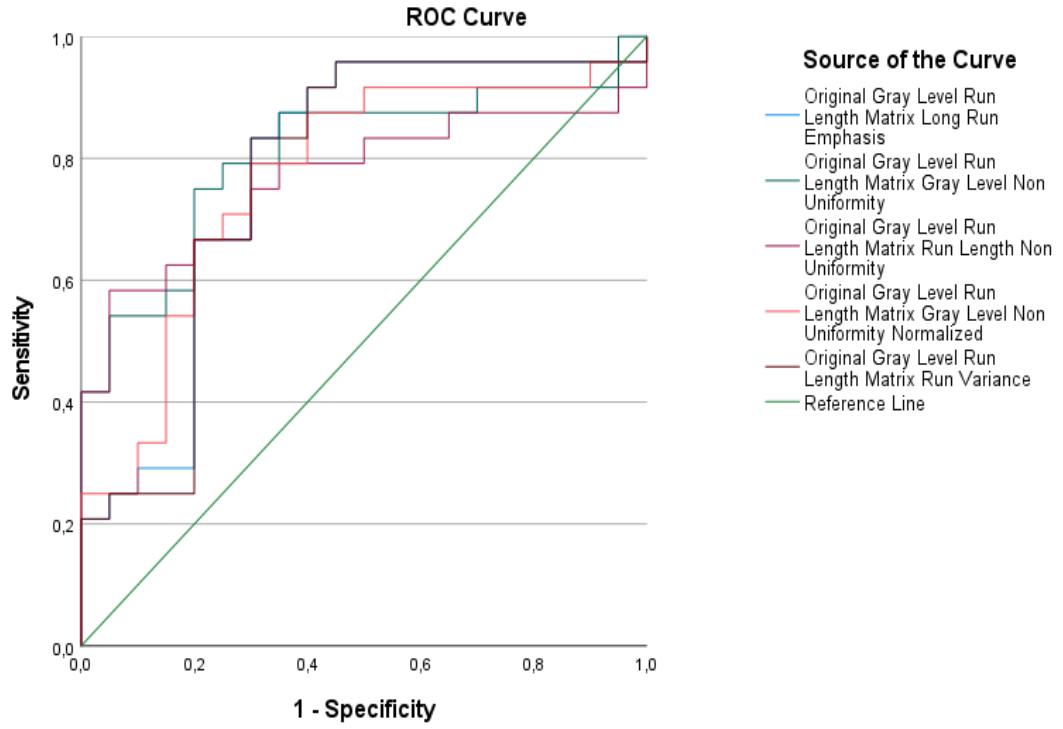
NGTDM özellikleri	AUC	95% Güven aralığı	Eşik değeri (<)	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
Busyness	0,76	0,61-0,90	0,2130	75	70



Şekil 36. BT tekstür analizinde NGTDM ROC eğrisi

Tablo 28. BT radiomics NGTDM özelliklerinin eşik değerleri ve tanısal performans değerlendirmesi

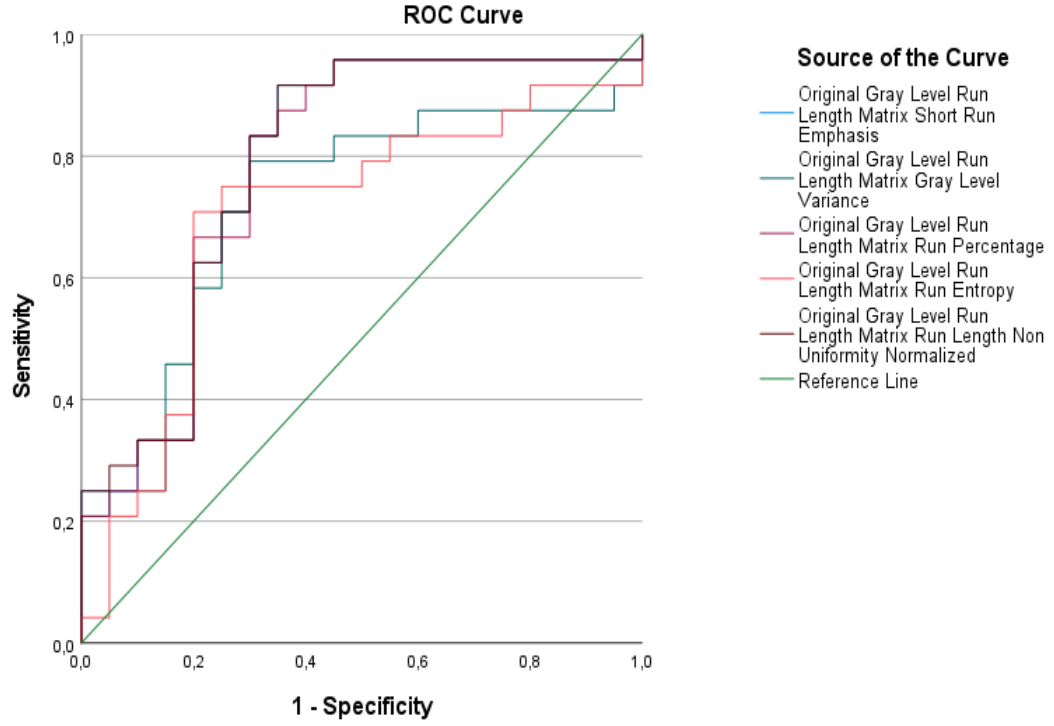
NGTDM özellikleri	AUC	95% Güven aralığı	Eşik değeri (>)	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
Contrast	0,82	0,69-0,94	0,2437	71	75
Strength	0,75	0,6-0,9	3,0406	71	70



Şekil 37. BT tekstür analizinde GLRLM özelliklerinin ROC eğrisi

Tablo 29. BT radiomics GLRLM özelliklerinin eşik değerleri ve tanısal performans değerlendirmesi

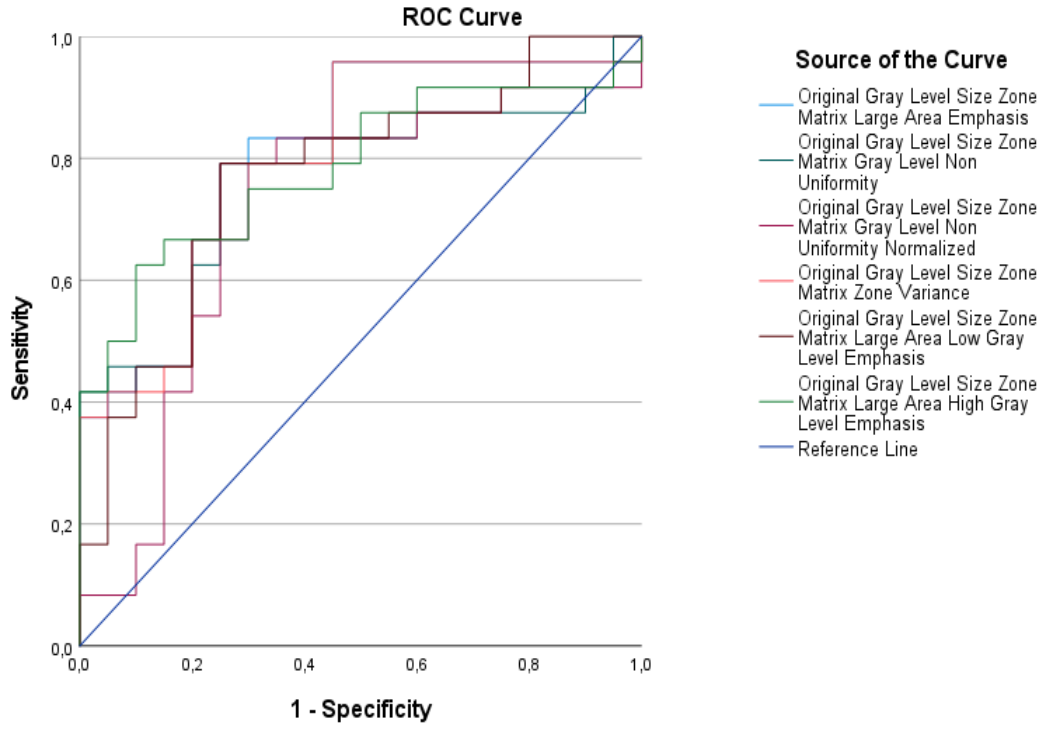
GLRLM özellikleri	AUC	95% Güven aralığı	Eşik değeri (>)	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
Long run emphasis	0,78	0,63-0,92	1,1970	83	70
Gray level non uniformity	0,8	0,67-0,94	51,1507	79	75
Run length non uniformity	0,77	0,62-0,91	1152,4620	75	70
Run variance	0,77	0,62-0,92	0,0710	79	70



Şekil 38. BT tekstür analizinde GLRLM özelliklerinin ROC eğrisi

Tablo 30. BT radiomics GLRLM özelliklerinin eşik değerleri ve tanısal performans değerlendirmesi

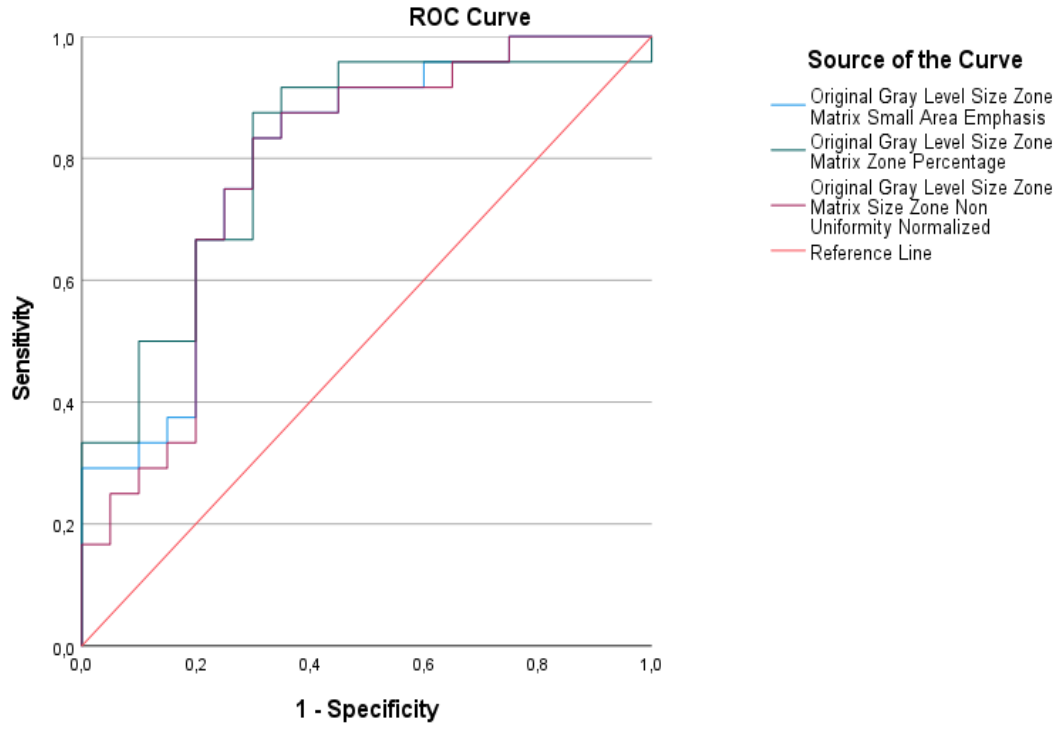
GLRLM özellikleri	AUC	Eşik			
		95% Güven aralığı	değeri (<)	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
Short run emphasis	0,79	0,64-0,93	0,9575	83	70
Gray level variance	0,72	0,56-0,88	58,7550	79	70
Run percentage	0,78	0,64-0,92	0,9425	83	70
Run length non uniformity normalized	0,79	0,65-0,93	0,8946	83	70
Run entropy	0,7	0,65-0,93	5,0888	75	75



Şekil 39. BT tekstür analizinde GLSZM özelliklerinin ROC eğrisi

Tablo 31. BT radiomics GLSZM özelliklerinin eşik değerleri ve tanısal performans değerlendirmesi

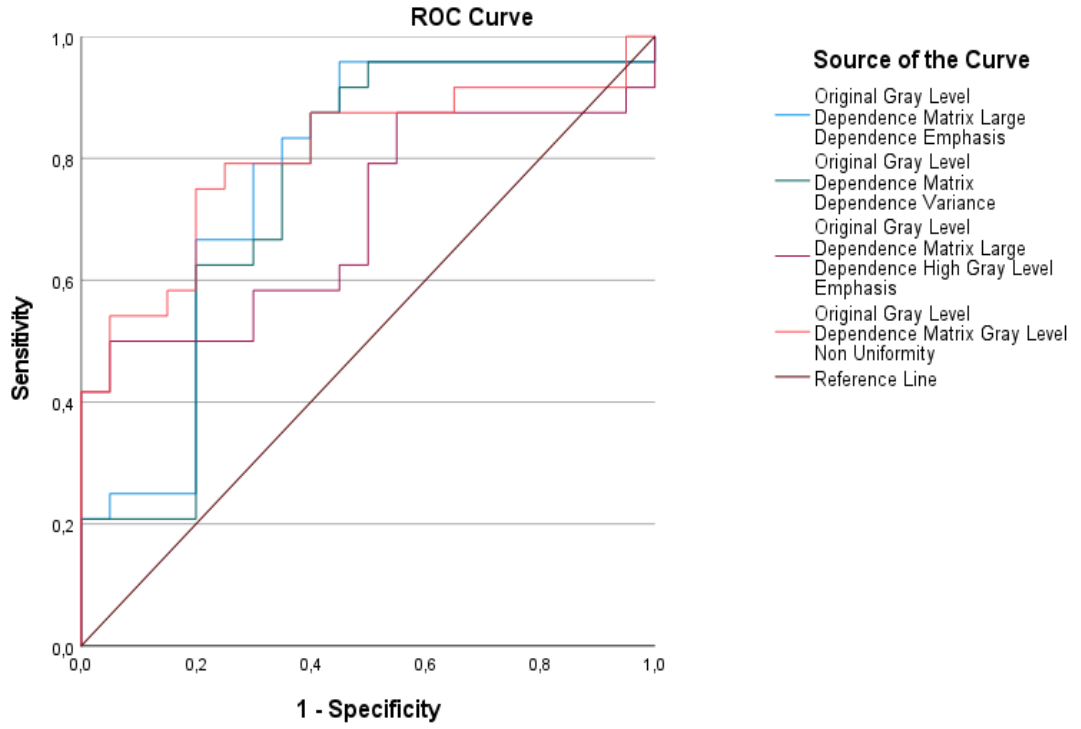
GLSZM özellikleri	AUC	%95 güven aralığı	Eşik değeri (>)	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
Large Area Emphasis	0,8	0,67-0,94	12,5006	83	70
Gray level Non uniformity	0,76	0,62-0,91	22,2523	79	75
Gray level Non uniformity normalized	0,71	0,55-0,88	0,0365	79	75
Zone variance	0,8	0,66-0,93	8,6620	79	70
Large Area Low Gray Level Emphasis	0,77	0,63-0,91	0,0446	79	75
Large Area High Gray Level Emphasis	0,79	0,65-0,92	14242,18	75	70



Şekil 40. BT tekstür analizinde GLSZM özelliklerinin ROC eğrisi

Tablo 32. BT radiomics GLSZM özelliklerinin eşik değerleri ve tanısal performans değerlendirmesi

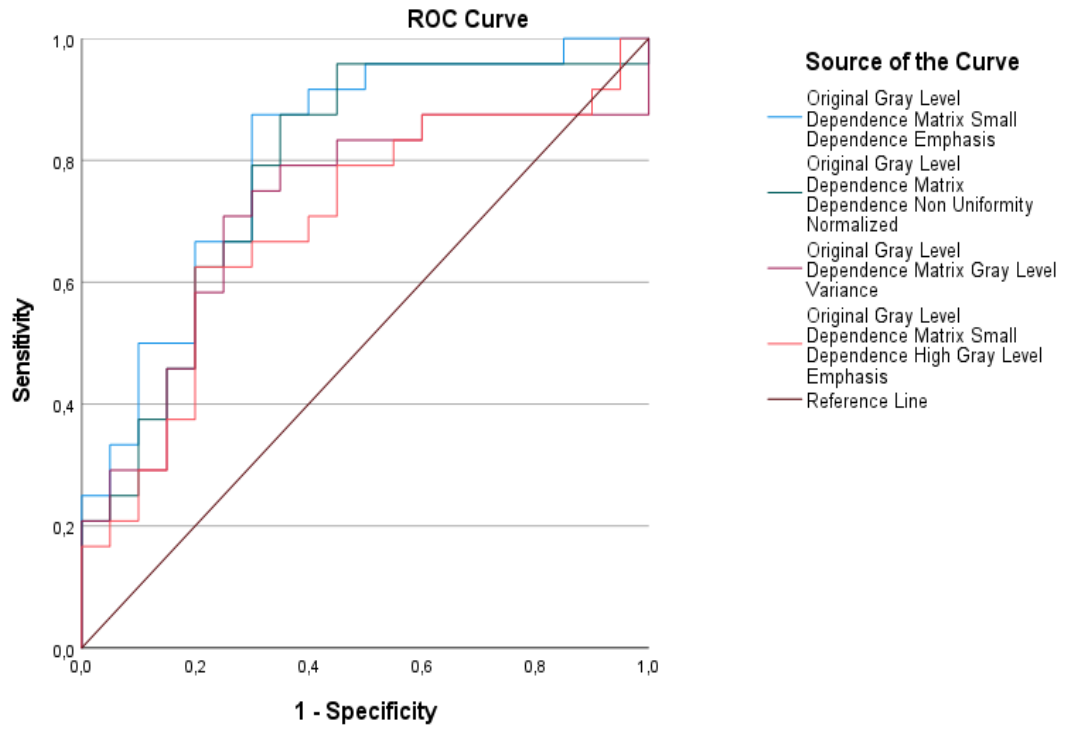
GLSZM özellikleri	AUC	%95 güven aralığı	Eşik değeri (<)	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
Small Area Emphasis	0,8	0,66-0,93	0,6683	75	75
Zone Percentage	0,81	0,68-0,94	0,4776	87,5	70
Zone Non Uniformity Normalized	0,78	0,64-0,92	0,4138	75	75



Şekil 41. BT tekstür analizinde GLDM özelliklerinin ROC eğrisi

Tablo 33. BT radiomics GLDM özelliklerinin eşik değerleri ve tanısal performans değerlendirmesi

GLDM özellikleri	AUC	95% Güven aralığı	Eşik değeri (>)	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
Large dependence emphasis	0,77	0,61-0,92	8,6692	79	70
Dependence variance	0,75	0,59-0,9	2,5958	67	70
Gray level nonuniformity	0,8	0,67-0,93	66,6468	75	80
Large Dependence High Gray Level Emphasis	0,7	0,54-0,86	7299,97	58	70



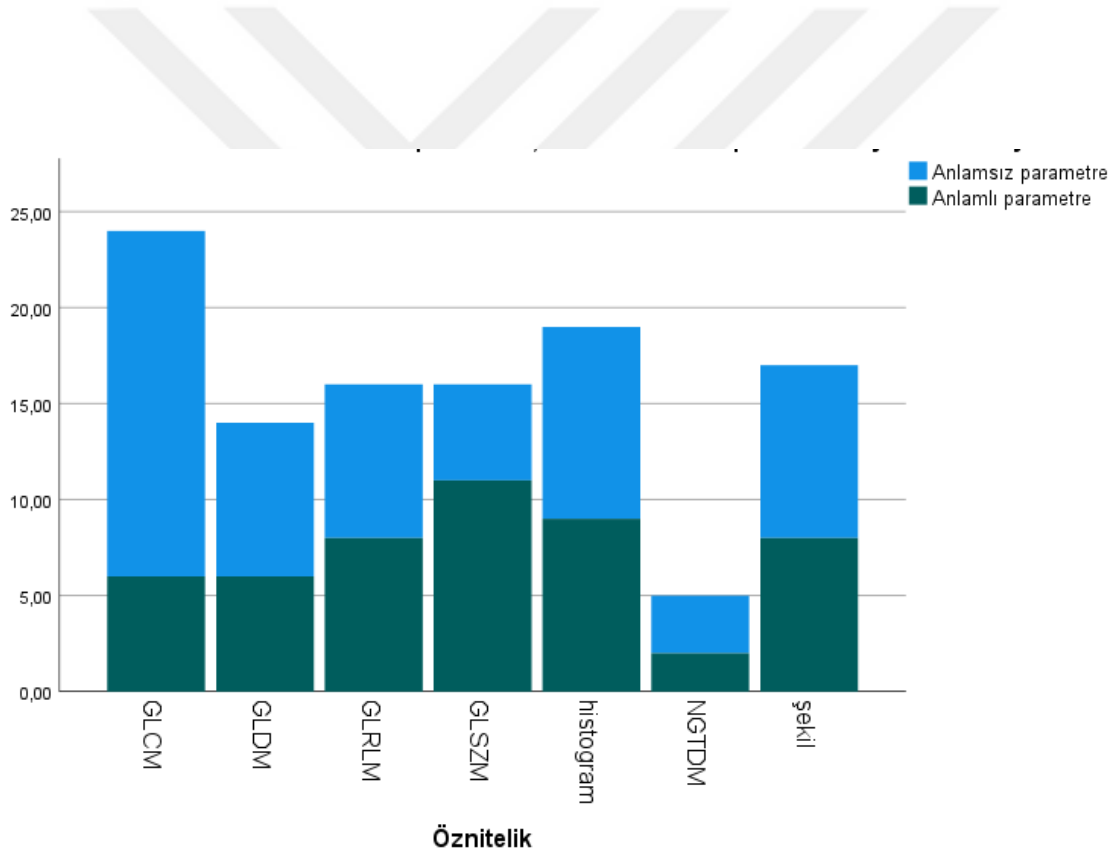
Şekil 42. BT tekstür analizinde GLDM özelliklerinin ROC eğrisi

Tablo 34. BT radiomics GLDM özelliklerinin eşik değerleri ve tanısal performans değerlendirmesi

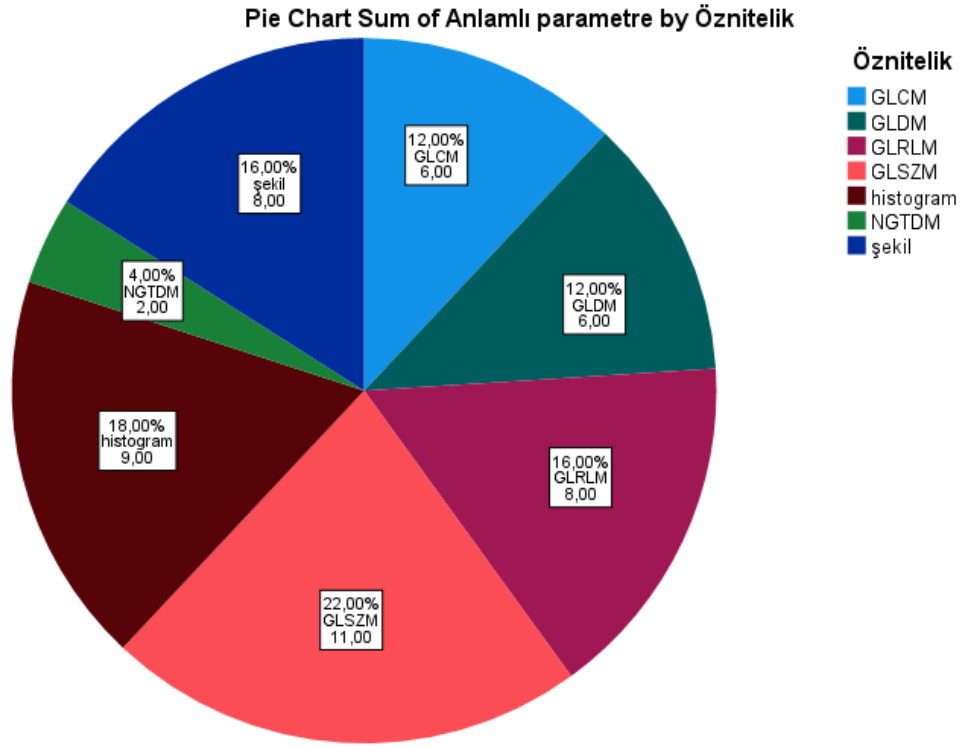
GLDM özellikleri	AUC	95% Güven aralığı	Eşik değeri (<)	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
Small dependence emphasis	0,81	0,68-0,94	0,4094	87	70
Dependence non uniformity normalized	0,78	0,64-0,92	0,2346	79	70
Gray level variance	0,72	0,56-0,88	55,9543	75	70
Small Dependence High Gray Level Emphasis	0,7	0,54-0,86	200,690	62,5	80

4.2.2. PET tekstür analizi bulguları

PET görüntülerine yapılan tekstür analizinde iki gözlemci de metastatik ve metastaz olmayan hasta gruplarında 111 adet öz nitelikten 50 tanesi istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermekteydi. 19 adet Histogram özelliklerinden 9, 17 adet şekil özelliklerinden 8, 24 adet GLCM özelliklerinden 6, 16 adet GLRLM özelliklerinden 8, 16 tane GLSZM özelliklerinden 11, 5 adet NGTDM özelliklerinden 2, 14 adet GLDM özelliklerinden 6 tanesinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Bu öz niteliklerin iki gözlemci arası ICC değerleri 0,75'ten yüksek sonuçlanmıştır.



Şekil 43. PET tekstür analizinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösteren ve göstermeyen parametre sayıları



Şekil 44. PET tekstür analizinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösteren parametrelerin dağılımı

Histogram özelliklerinden Energy, Total energy, Maximum, 10th percentil, 90th percentil, Mean, Range, Median, Root Mean Squared; şekil özelliklerinden Mesh Volume, Voxel volume, Least axis length, Minor Axis Length, Surface area, Surface area to volume ratio, Maximum 2D Diameter Slice, Maximum 2D Diameter Row öznitelikleri anlamlı farklılık göstermiştir. GLCM özelliklerinden Autocorrelation, Joint average, Informal measurement of correlation 1, Inverse variance, Sum Average, Sum Entropy özelliklerinde anlamlı farklılık saptanmıştır. GLRLM özelliklerinden Gray Level Non Uniformity, Run Length Non Uniformity, Low Gray Level Run Emphasis, High Gray Level Run Emphasis, Short Run Low Gray Level Emphasis, Short Run High Gray Level Emphasis, Long Run Low Gray Level Emphasis, Long Run High Gray Level Emphasis anlamlı özniteliklerdi. GLSZM özelliklerinden Small Area Emphasis, Gray Level Non Uniformity, Size zone Non Uniformity, Size zone Non Uniformity Normalized, Zone Entropy, Small Area Low Gray Level Emphasis, Small Area High Gray Level Emphasis, Large Area High Gray Level Emphasis, Gray Level Variance, Low Gray Level Zone Emphasis, High Gray Level Zone

Emphasis öznitelikleri istatistiksel olarak anlamlı hesaplanmıştır. NGTDM özelliklerinden Coarseness, Complexity; GLDM özelliklerinden Gray Level Non uniformity, Low gray level emphasis, High gray level emphasis, Dependence Non Uniformity, Small Dependence Low Gray Level Emphasis, Large Dependence High Gray Level Emphasis öznitelikleri istatistiksel olarak anlamlıydı.

Tablo 35. Metastatik ve nonmetastatik grupta anlamlı farklılık gösteren PET radiomics şekil özellikleri

Şekil özellikleri	LN met	n	1.gözlemci			2.gözlemci			ICC
			Ort	SS	p	Ort	SS	p	
Mesh Volume	var	24	23450,6	48560,7	0,002	23002,3	48713,5	0,006	1
	yok	20	1678,91	1003,87		1507,5	1240,25		
Voxel volume	var	24	23492	48586,6	0,002	23041,	48742,2	0,007	1
	yok	20	1701,6	1010,65		1531,7	1244,46		
Least axis length	var	24	17,4968	12,7607	0,001	16,4474	12,8631	0,007	0,99
	yok	20	9,0588	1,81906		8,4657	2,92113		

Minor Axis Length	var	24	23,3061	15,9242	0,014 ^a	21,949	16,6477	0,05 ^a	0,97
	yok	20	13,6365	3,83907		13,5551	3,69070		
Surface area	var	24	4518,34	6756,36	0,003	4368,8	7039,88	0,012	0,99
	yok	20	1041,9953	508,45155		962,9473	535,47349		
Surface area to volume ratio	var	24	0,5339	0,23947	0,027	0,5529	0,26242	0,008	0,94
	yok	20	0,6716	0,11038		0,7345	0,14937		
Maximum 2D Diameter Slice	var	24	31,0805	20,8327	0,002	28,7220	21,0703	0,015	0,97
	yok	20	17,2816	4,83927		16,7872	5,12154		
Maximum 2D Diameter Row	var	24	36,4701	22,1579	0,013	33,4955	22,9282	0,026	0,98
	yok	20	23,1259	7,11863		21,7114	6,76035		

^aStudent-t Test

Tablo 36. Metastatik ve nonmetastatik grupta anlamlı farklılık gösteren PET radiomics histogram özellikleri

Histogram özellikleri	LN met	n	1.gözlemci			2.gözlemci			ICC
			Ort	SS	p	Ort	SS	p	
Energy	var	24	177066,7	388215,9	0,004	174128,47	386351,25	0,006	1
	yok	20	1878,03	1695,906		1662,203	1685,1228		
Total Energy	var	24	177066,7	388215,9	0,004	174128,473	386351,25	0,006	1
	yok	20	1878,039	1695,906		1662,2032	1685,122		
Maximum	var	24	2,512605	1,032433	0,005	2,496835	1,0437	0,006	0,99
	yok	20	1,629578	0,659199		1,597525	0,6652		
10th percentil	var	24	1,167399	1,0554	0,021 ^a	1,075494	0,9668	0,027	0,92 ^a
	yok	20	0,58441	0,286293		0,59099	0,297		
90th percentil	var	24	2,152045	0,9787	0,008	2,15230	0,968	0,008	1
	yok	20	1,327567	0,5603		1,319078	0,5705		

Mean	var	24	1,662938	0,948370	0,018	1,6150	0,8854	0,012	0,98
	yok	20	0,931298	0,394028		0,93040	0,4018		
Range	var	24	2,047358	1,1014	0,018	2,10343	1,15921	0,013	0,96
	yok	20	1,266208	0,5534		1,21849	0,5634		
Median	var	24	1,684393	1,0048	0,016	1,625838	0,9623	0,016	0,98
	yok	20	0,907868	0,3915		0,908	0,3947		
Root Mean Squared	var	24	1,735195	0,9447	0,017	1,7017	0,8915	0,015	0,99
	yok	20	0,9754	0,4075		0,9730	0,4155		

Tablo 37. Metastatik ve nonmetastatik grupta anlamlı farklılık gösteren PET radiomics GLCM özellikleri

GLCM özellikleri	LN		1.gözlemci			2.gözlemci			ICC
	met	n	Ort	SS	p	Ort	SS	p	
Autocorrelation	var	24	1019,4	1236,25	0,007	1079,6	1240,56	0,01	0,98
	yok	20	223,6737	189,76150		215,7060	190,70888		
Joint average	var	24	25,4358	17,23553	0,005	25,8663	17,73202	0,008	0,98
	yok	20	12,7150	5,34080		12,4150	5,40144		
Informal measurement of correlation 1	var	24	-0,3669	0,08948	0,034	-0,3810	0,07220	0,003	0,86
	yok	20	-0,4096	0,03655		-0,4200	0,04249		
Inverse variance	var	24	0,3649	0,08331	0,018	0,3554	0,08483	0,004	0,96
	yok	20	0,4260	0,08810		0,4362	0,09137		

Sum Average	var	24	50,8717	34,47106	0,008	51,7326	35,46404	0,008	0,98
	yok	20	26,1408	11,19846		24,8808	10,75077		
Sum Entropy	var	24	5,2018	0,71029	0,399 ^a	5,0777	0,74793	0,722 ^a	0,96
	yok	20	4,9104	1,47925		4,9536	1,48304		

^aStudent-t Test

Tablo 38. Metastatik ve nonmetastatik grupta anlamlı farklılık gösteren PET radiomics NGTDM özellikleri

NGTDM özellikleri	LN met	n	1.gözlemci			2.gözlemci			ICC
			Ort	SS	p	Ort	SS	p	
Coarseness	var	24	0,015092	0,01453	0,002	0,0187	0,017	0,009	0,95
	yok	20	0,0280	0,01277		0,0304	0,013		
Complexity	var	24	766,2171	781,5518	0,021	872,727	914,361	0,014	0,89
	yok	20	248,4931	313,440		225,819	330,494		

Tablo 39. Metastatik ve nonmetastatik grupta anlamlı farklılık gösteren PET radiomics GLRLM özellikleri

GLRLM özellikleri	LN met	n	1.gözlemci			2.gözlemci			ICC
			Ort	SS	p	Ort	SS	p	
Gray Level Non Uniformity	var	24	1576,752	3338,38	0,0101	1505,592	3238,13565	0,034	0,99
	yok	20	72,2463	44,8849		71,3163	53,32253		
Run Length Non Uniformity	var	24	5705,209	10833,7	0,0062	5644,391	11162,209	0,018	0,99
	yok	20	956,3804	589,824		873,0474	672,08949		
Low Gray Level Run Emphasis	var	24	0,0237	0,04010	0,006	0,0261	0,04154	0,012	0,98
	yok	20	0,0306	0,02273		0,0297	0,02053		
High Gray Level Run Emphasis	var	24	954,6720	1127,81	0,0095	1017,093	1135,94561	0,006	0,98
	yok	20	232,9989	189,98		211,1288	182,79963		
Short Run Low Gray Level	var	24	0,0171	0,02682	0,0040	0,0190	0,02768	0,009	0,98
	yok	20	0,0243	0,01550		0,0237	0,01414		

Emphasis									
Short Run High Gray Level Emphasis	var	24	705,3703	727,850	0,0133	762,2725	753,87609	0,008	0,96
	yok	20	211,0677	182,150		189,8118	176,07637		
Long Run Low Gray Level Emphasis	var	24	0,0880	0,17349	0,21	0,0935	0,16641	0,036	0,98
	yok	20	0,0883	0,11246		0,0846	0,10747		
Long Run High Gray Level Emphasis	var	24	7541,404	15207,6	0,002	7574,436	14836,5079	0,003	0,99
	yok	20	374,8647	222,955		354,1690	215,00319		

Tablo 40. Metastatik ve nonmetastatik grupta anlamlı farklılık gösteren PET radiomics GLSZM özellikleri

GLSZM özellikleri	LN met	n	1.gözlemci			2.gözlemci			ICC
			Ort	SS	p	Ort	SS	p	
Small Area Emphasis	var	24	0,43283	0,17113	0,004 ^a	0,4272	0,18421	0,007 ^a	0,95
	yok	20	0,2907	0,12823		0,2837	0,12677		

Gray Level Non Uniformity	var	24	38,6063	66,4065	0,002	37,3421	69,02129	0,017	0,99
	yok	20	6,1050	3,81236		5,7406	3,86701		
Size zone Non Uniformity	var	24	503,655	1079,25	0,004	515,345	1106,630	0,008	0,99
	yok	20	25,1106	36,3012		22,4055	37,22634		
Size zone Non Uniformity Normalized	var	24	0,2189	0,10130	0,001	0,2207	0,10948	0,002	0,97
	yok	20	0,1197	0,06876		0,1170	0,07028		
Zone Entropy	var	24	6,6085	1,29919	0,034	6,5574	1,38295	0,021	0,97
	yok	20	6,0296	1,04770		5,8639	1,01183		
Small Area Low Gray Level Emphasis	var	24	0,0074	0,01740	0,042	0,0073	0,01853	0,002	0,95
	yok	20	0,0065	0,00810		0,0075	0,00638		
Small Area High Gray Level Emphasis	var	24	433,803	490,875	0,008	469,960	505,5215	0,006	0,96
	yok	20	100,476	114,296		87,7174	113,8748		

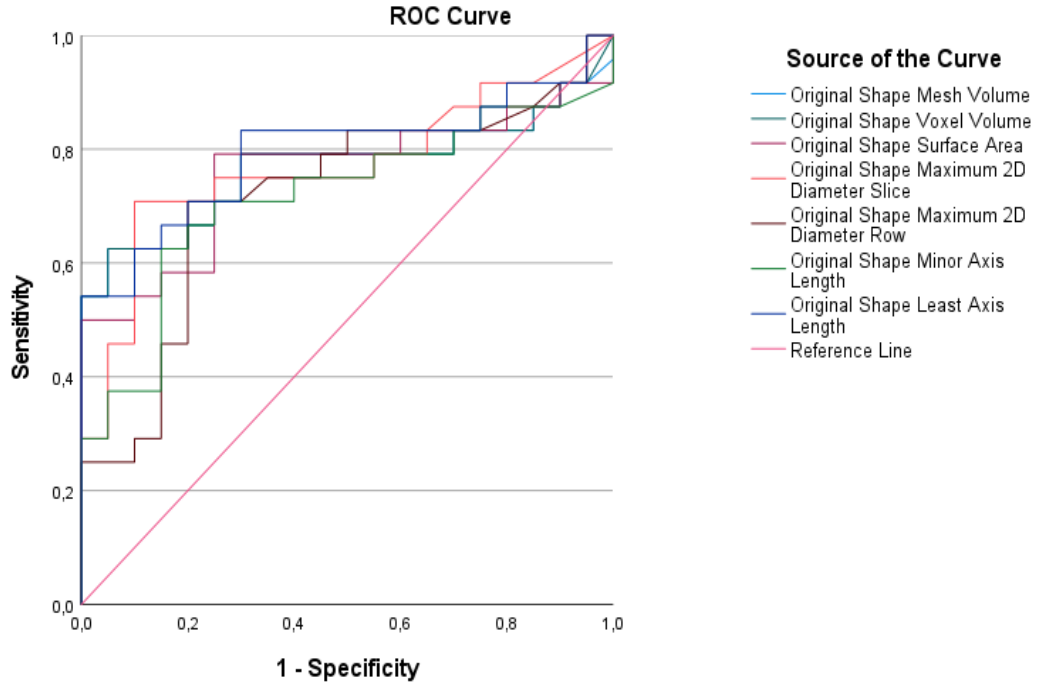
Large Area High Gray Level Emphasis	var	24	4867777 83,1	1192295 6	0,022	4603891 35,6	11487690	0,085	0,99
	yok	20	156920	160958		232998	478586,6		
Gray Level Variance	var	24	87,6726	75,8232	0,073	107,825	103,9228	0,021	0,8
	yok	20	41,7884	30,9344		37,0249	31,17192		
Low Gray Level Zone Emphasis	var	24	0,0295	0,05583	0,007	0,0334	0,06130	0,006	0,99
	yok	20	0,0432	0,03784		0,0467	0,03357		
High Gray Level Zone Emphasis	var	24	806,621	817,859	0,011	862,165	831,5587	0,006	0,97
	yok	20	254,702	199,067		223,420	195,6611		

^aStudent-t Test

Tablo 41. Metastatik ve nonmetastatik grupta anlamlı farklılık gösteren PET radiomics GLDM özellikleri

GLDM özellikleri	LN met	n	1.gözlemci			2.gözlemci			ICC
			Ort	SS	p	Ort	SS	p	
Gray Level Non uniformity	var	24	5784,67	12813,53	0,013	5577,2519	12412,33854	0,048	0,99
	yok	20	97,0799	67,28984		97,5841	80,72863		
Low gray level emphasis	var	24	0,0258	0,04415	0,007	0,0280	0,04455	0,011	0,98
	yok	20	0,0318	0,02413		0,0303	0,02124		
High gray level emphasis	var	24	997,026	1220,52	0,01	1057,8812	1225,44516	0,008	0,98
	yok	20	230,456	190,5		209,2382	182,89177		
Small Dependence Low Gray Level Emphasis	var	24	0,0013	0,00138	0,005	0,0014	0,00154	0,007	0,94
	yok	20	0,0019	0,00153		0,0019	0,00110		
Large Dependence High Gray Level Emphasis	var	24	181370,6	385963,3	0,003	185546,278	381783,01	0,009	0,99
	yok	20	6077,83	2612,53		6229,716	3283,745		

Tablolarda belirtilen istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösteren tekstür analizi parametreleri için metastatik ve non metastatik grupları ayırmakta kullanılabilecek eşik değerlerin ve tanısal performanslarının tespit edilmesi amacıyla ROC (Receiver Operating Characteristics) analizi yapılmıştır.

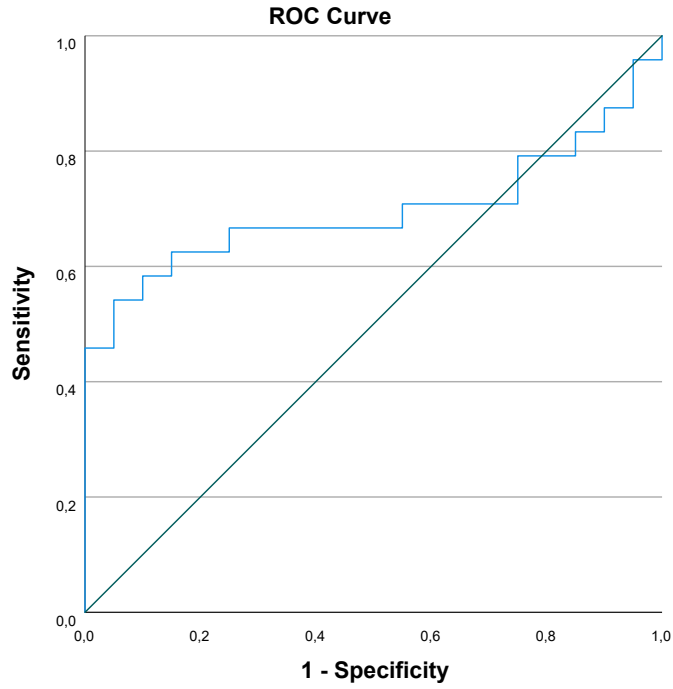


Şekil 45. PET tekstür analizinde şekil özelliklerinin ROC eğrisi

Tablo 42. PET radiomics şekil özelliklerinin eşik değerleri ve tanısal performans değerlendirmesi

Şekil özellikleri	AUC	95% Güven aralığı	Eşik değeri (>)	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
Mesh volume	0,77	0,62-0,92	2122,4375	71	75
Voxel volume	0,77	0,62-0,92	2148	71	70
Surface area	0,76	0,61-0,91	1173,575	79	75
Maximum 2D diameter slice	0,77	0,63-0,91	19,786	75	75

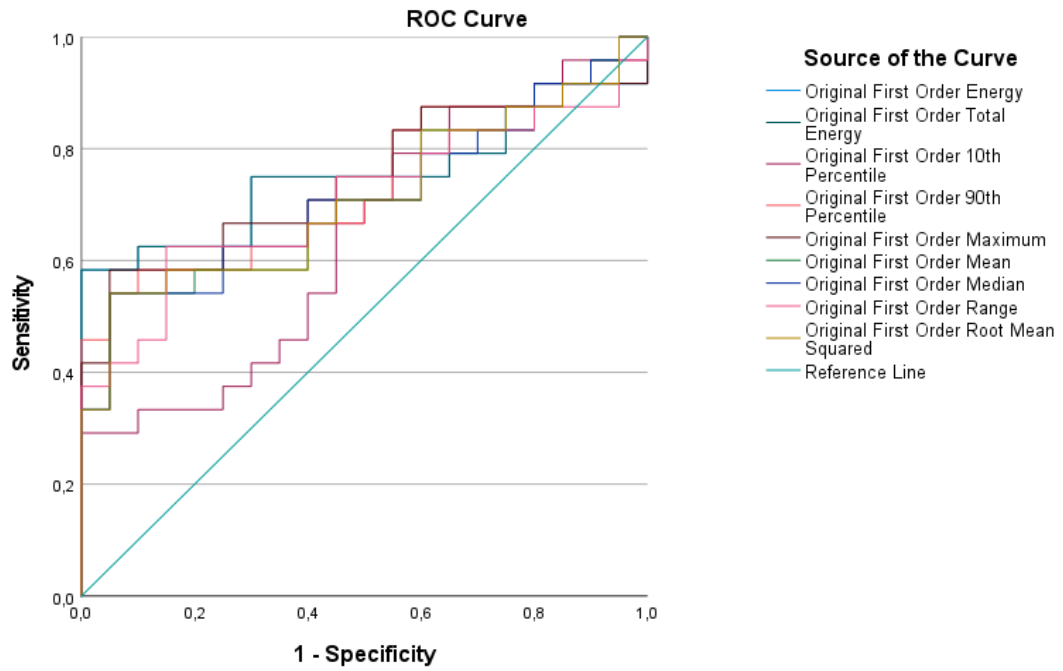
Maximum 2D diameter row	0,72	0,56-0,87	26,286	71	80
Minor axis length	0,72	0,56-0,87	15,571	71	75
Least axis length	0,8	0,66-0,93	10,117	71	75



Şekil 46. PET tekstür analizinde Surface area to volume ROC eğrisi

Tablo 43. PET radiomics şekil özelliklerinden surface area to volume ratio eşik değeri ve tanısal performans değerlendirmesi

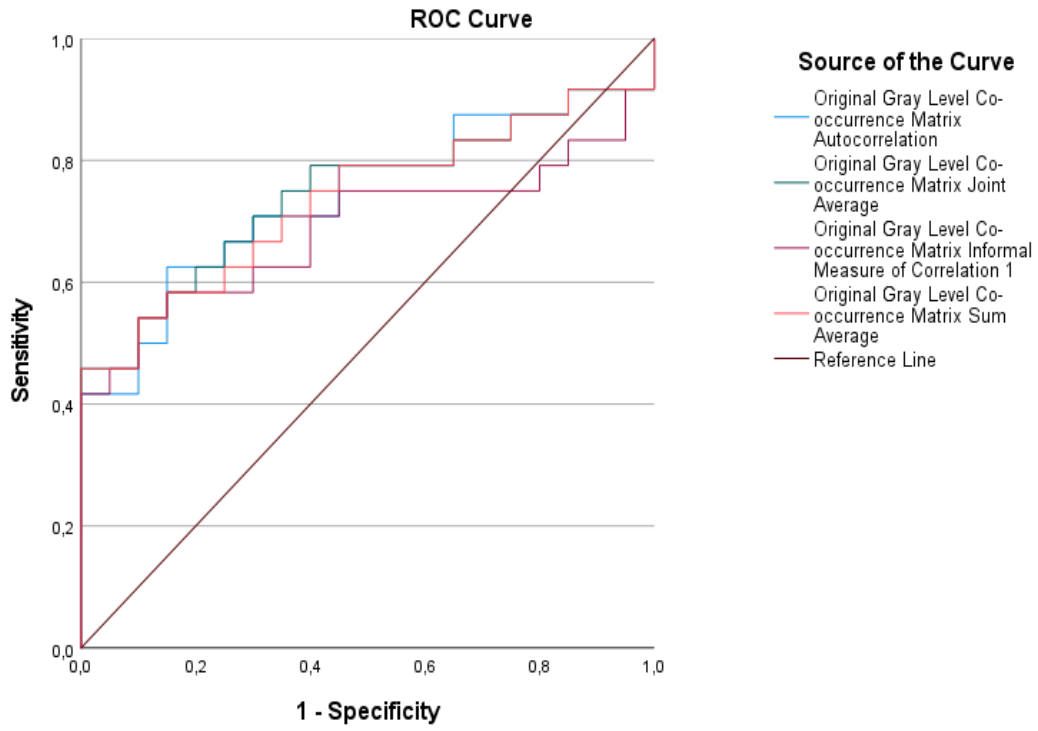
Şekil özellikleri	AUC	95% Güven aralığı	Eşik değeri (<)	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
Surface area to volume ratio	0,7	0,53-0,86	0,6032	67	75



Şekil 47. PET tekstür analizinde Histogram özelliklerinin ROC eğrisi

Tablo 44. PET radiomics histogram özelliklerinin eşik değerleri ve tanısal performans değerlendirmesi

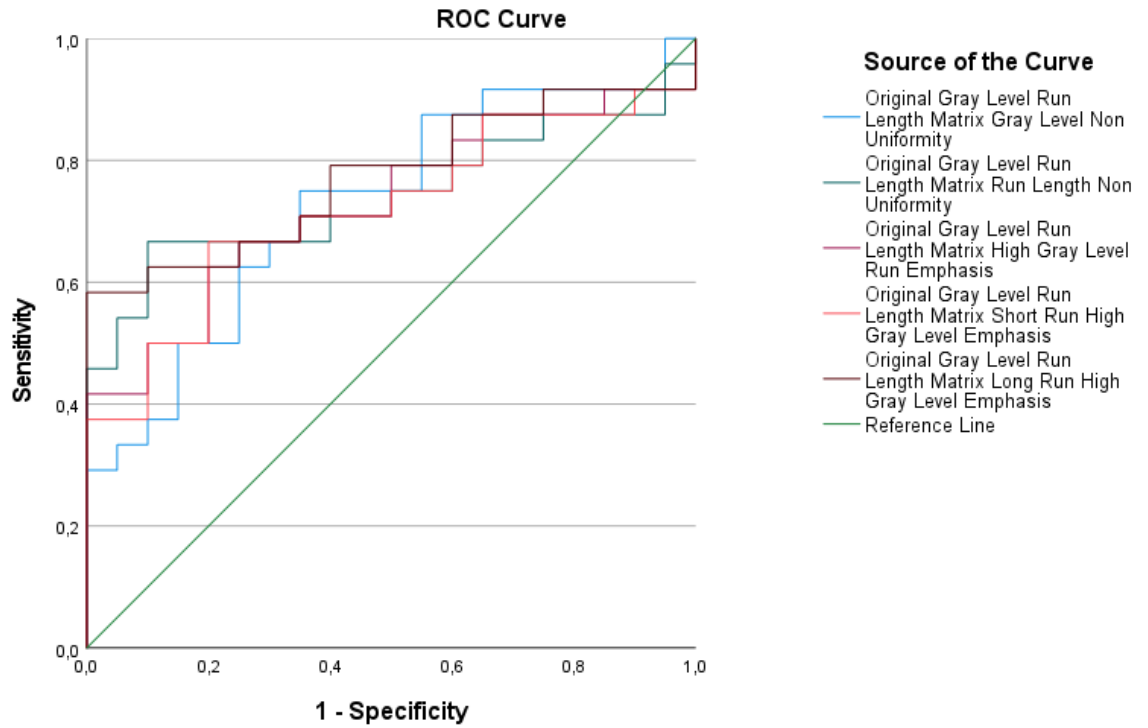
Histogram özellikleri	AUC	95% Güven aralığı	Eşik değeri (>)	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
Energy	0,75	0,60-0,90	1799,524903	75	70
Total Energy	0,75	0,60-0,90	1799,524	75	70
10th percentile	0,64	0,47-0,80	0,533	67	55
90th percentile	0,73	0,58-0,88	1,452	62,5	65
Maximum	0,75	0,60-0,94	1,967	67	75
Mean	0,71	0,55-0,86	1,027	67	60
Median	0,71	0,56-0,87	0,981	67	60
Range	0,71	0,55-0,86	1,358	67	60
Root mean squared	0,71	0,56-0,87	1,056	67	60



Şekil 48. PET tekstür analizinde GLCM özelliklerinin ROC eğrisi

Tablo 45. PET radiomics GLCM özelliklerinin eşik değerleri ve tanısal performans değerlendirmesi

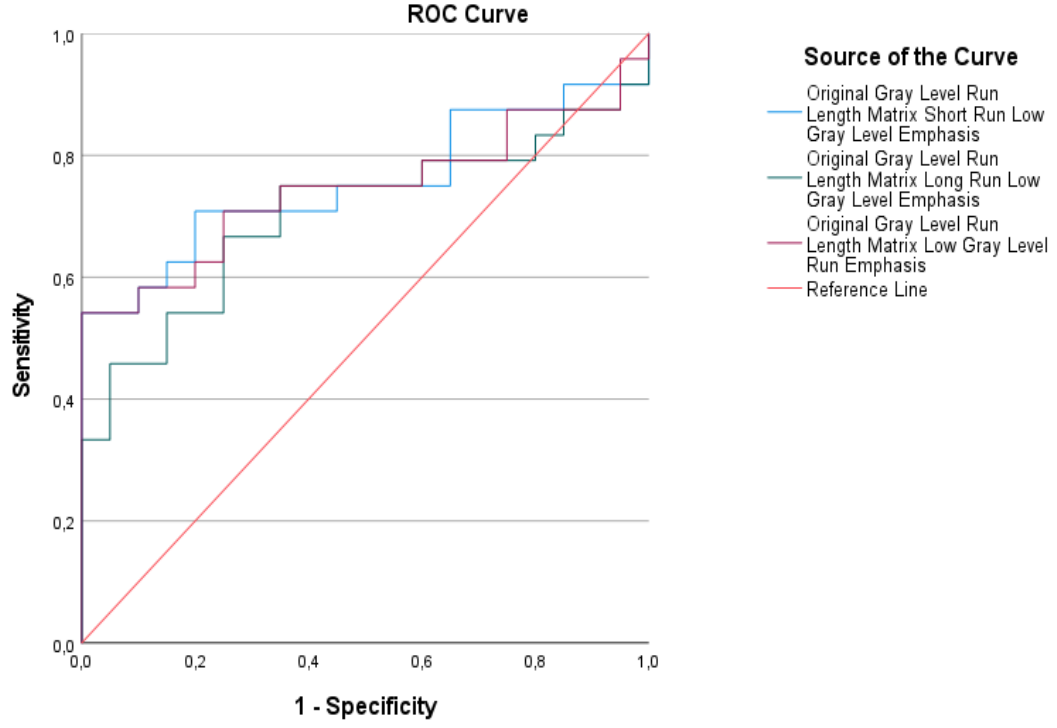
GLCM özellikleri	AUC	95% Güven aralığı	Eşik değeri (>)	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
Autocorrelation	0,74	0,59-0,89	248,9884	71	70
Joint average	0,75	0,60-0,90	14,7443	71	70
Informal measure of correlation	0,69	0,52-0,85	-0,4075	71	60
Sum average	0,74	0,59-0,89	30,2437	67	70



Şekil 49. PET tekstür analizinde GLRLM özelliklerinin ROC eğrisi

Tablo 46. PET radiomics GLRLM özelliklerinin eşik değerleri ve tanısal performans değerlendirmesi

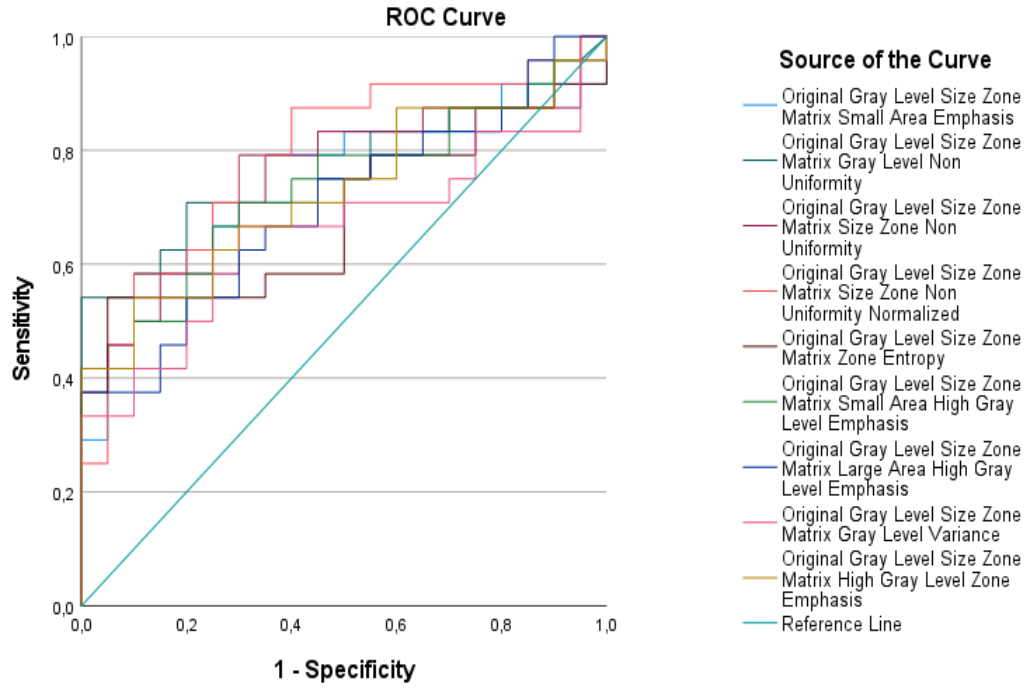
GLRLM özellikleri	AUC	95% Güven aralığı	Eşik değeri (>)	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
Gray level non uniformity	0,73	0,58-0,88	74,037	67	70
Run length non uniformity	0,74	0,59-0,89	1704,95	67	90
High Gray Level Run Emphasis	0,73	0,58-0,88	285,523	67	75
Long Run High Gray Level Emphasis	0,77	0,63-0,92	518,217	67	75
Short Run High Gray Level Emphasis	0,72	0,57-0,87	264,33	67	80



Şekil 50. PET tekstür analizinde GLRLM özelliklerinin ROC eğrisi

Tablo 47. PET radiomics GLRLM özelliklerinin eşik değerleri ve tanısal performans değerlendirmesi

GLRLM özellikleri	AUC	95% Güven aralığı	Eşik değeri (<)	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
Low Gray Level Run Emphasis	0,74	0,59-0,90	0,0148	71	75
Long Run Low Gray Level Emphasis	0,7	0,55-0,86	0,0255	67	75
Short Run Low Gray Level Emphasis	0,75	0,61-0,90	0,0126	71	80

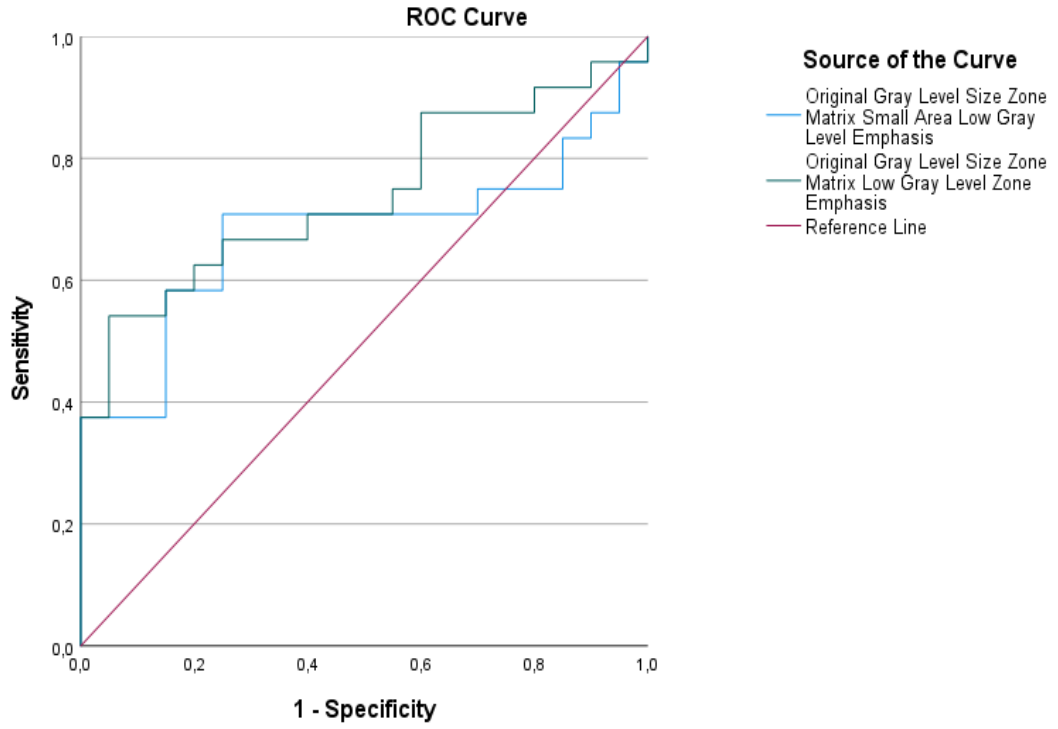


Şekil 51. PET tekstür analizinde GLSZM özelliklerinin ROC eğrisi

Tablo 48. PET radiomics GLRLM özelliklerinin eşik değerleri ve tanısal performans değerlendirmesi

GLSZM özellikleri	AUC	%95 güven aralığı	Eşik değeri (>)	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
Small Area Emphasis	0,75	0,60-0,90	0,327	79	70
Gray level Non uniformity	0,77	0,62-0,91	8,032	71	80
Size zone Non uniformity	0,75	0,60-0,90	25,085	71	70
Size zone Non uniformity normalized	0,79	0,66-0,93	0,144	71	75
Small Area High Gray Level Emphasis	0,73	0,58-0,88	95,971	71	70
Large Area High Gray Level Emphasis	0,7	0,55-0,86	162762,288	67	65

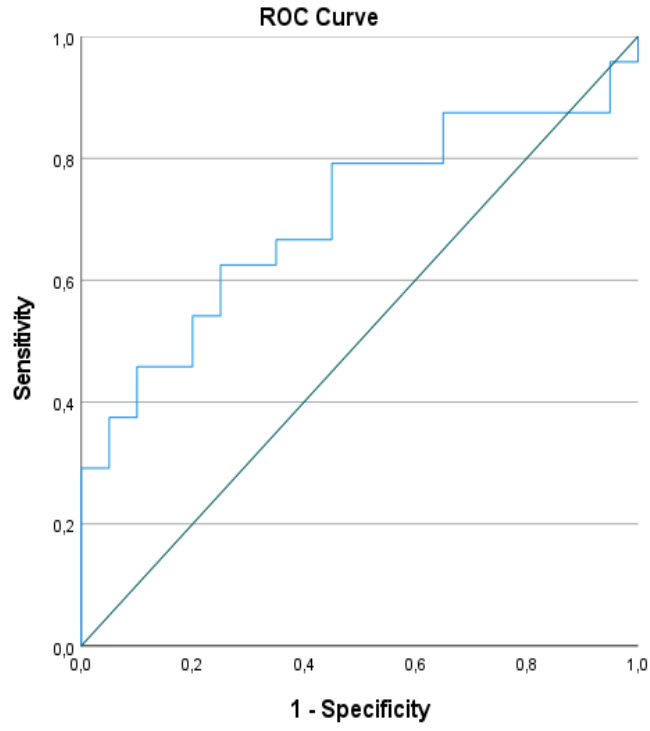
High gray level zone emphasis	0,73	0,57-0,88	277,295	67	70
-------------------------------	------	-----------	---------	----	----



Şekil 52. PET tekstür analizinde GLSZM özelliklerinin ROC eğrisi

Tablo 49. PET radiomics GLSZM özelliklerinin eşik değerleri ve tanısal performans değerlendirmesi

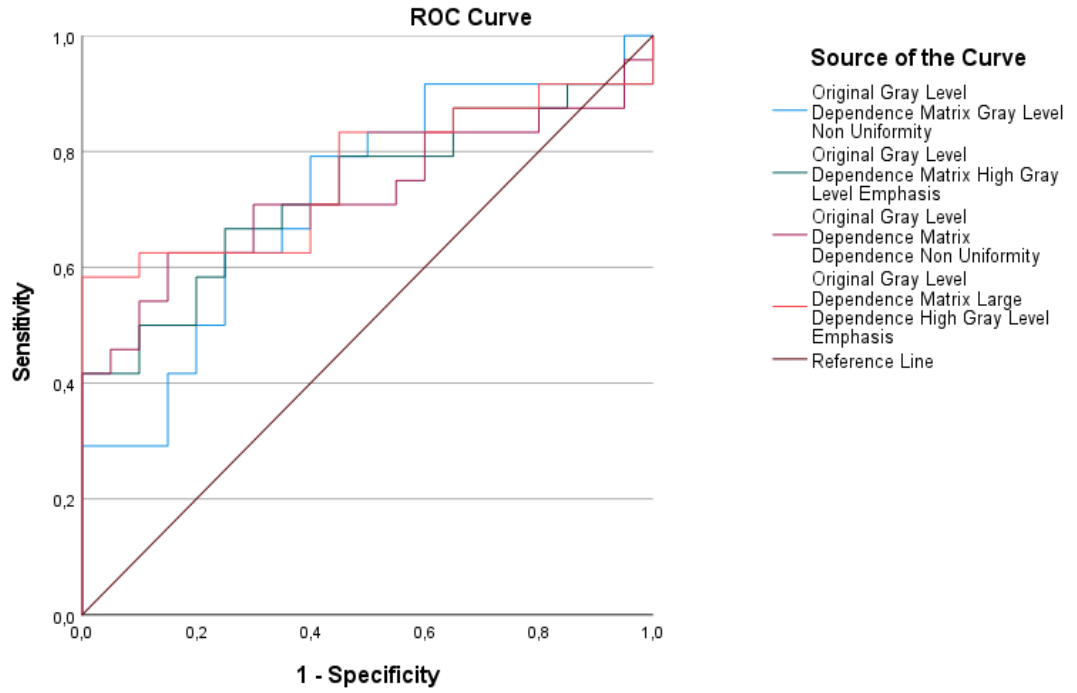
GLSZM özellikleri	AUC	%95 güven aralığı	Eşik değeri (<)	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
Small Area Low Gray Level Emphasis	0,68	0,51-0,85	0,0032	71	70
Low gray level zone emphasis	0,74	0,59-0,89	0,0183	67	70



Şekil 53. PET tekstür analizinde NGTDM özelliklerinin ROC eğrisi

Tablo 50. PET radiomics NGTDM özelliklerinin eşik değerleri ve tanısal performans değerlendirmesi

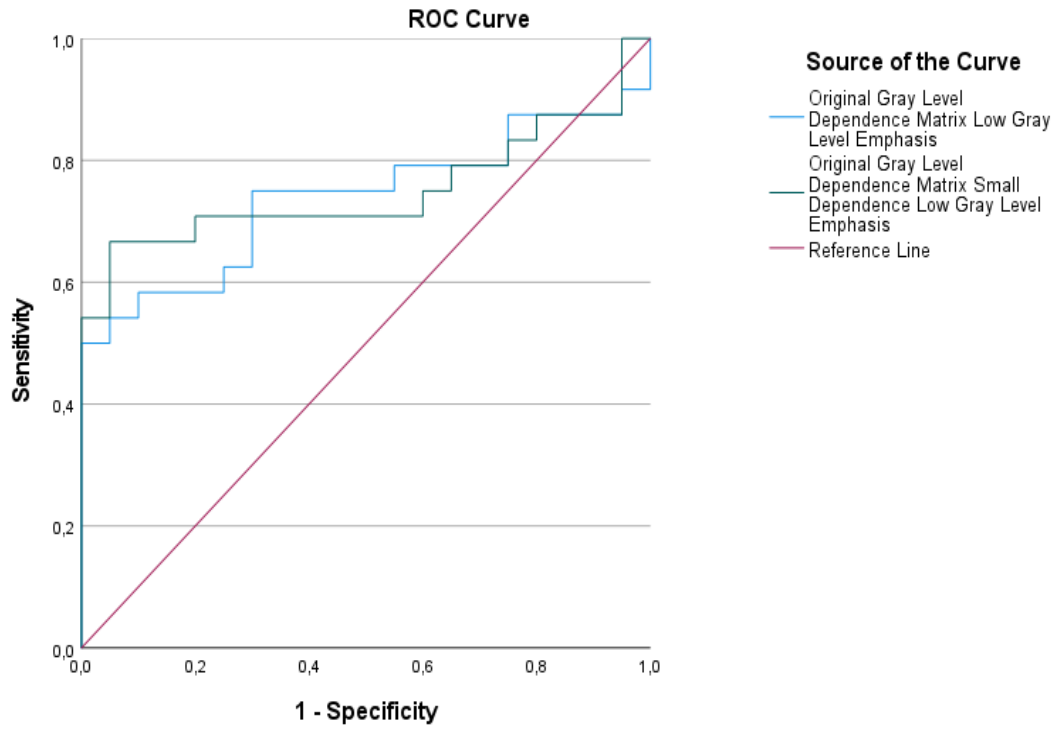
NGTDM özellikleri	AUC	95% Güven aralığı	Eşik değeri(>)	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
Complexity	0,7	0,55-0,85	195,1434	67	65



Şekil 54. PET tekstür analizinde GLDM özelliklerinin ROC eğrisi

Tablo 51. PET radiomics GLDM özelliklerinin eşik değerleri ve tanısal performans değerlendirmesi

GLDM özellikleri	AUC	95% Güven aralığı	Eşik değeri (>)	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
Gray level non uniformity	0,81	0,68-0,94	102,4747	67	65
High gray level emphasis	0,78	0,64-0,92	280,0431	67	75
Dependence non uniformity	0,72	0,56-0,88	247,1853	71	70
Large Dependence High Gray Level Emphasis	0,7	0,54-0,86	6523,536	71	60



Şekil 55. PET tekstür analizinde GLDM özelliklerinin ROC eğrisi

Tablo 52. PET radiomics GLDM özelliklerinin eşik değerleri ve tanısal performans değerlendirmesi

GLDM özellikleri	AUC	95% Güven aralığı	Eşik değeri (<)	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
Low gray level emphasis	0,78	0,64-0,92	0,0164	75	70
Small Dependence Low Gray Level Emphasis	0,7	0,54-0,86	0,0013	71	80

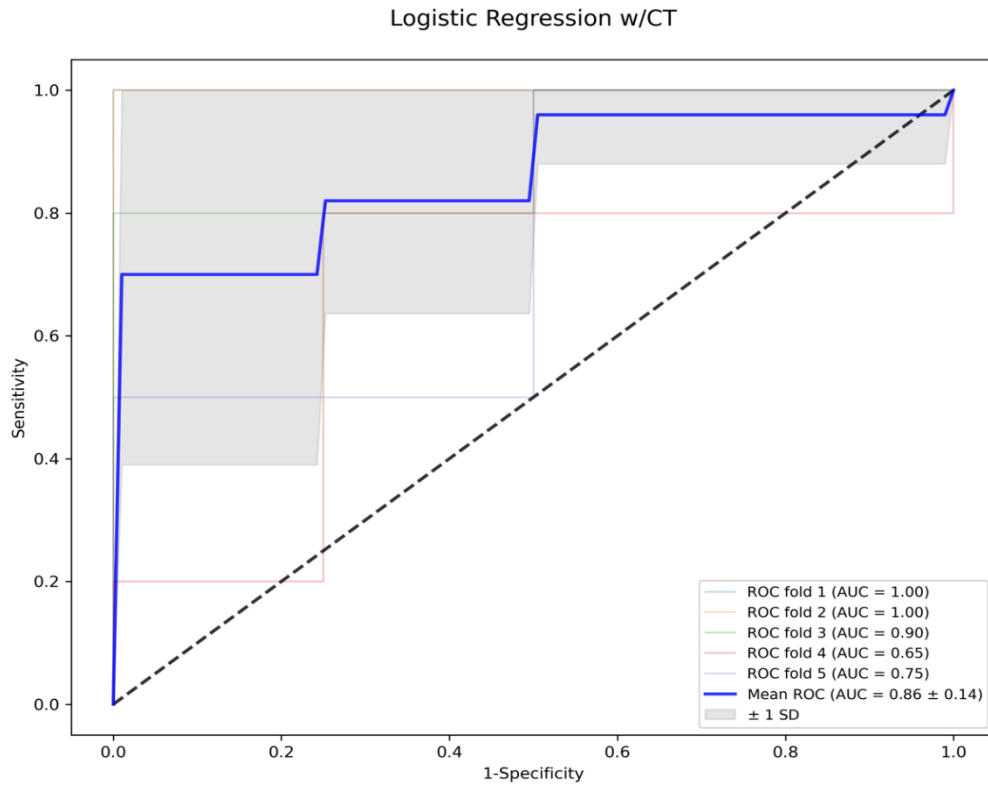
4.3.Makine Öğrenmesi Modelleri ile Sınıflandırma ve Model Performans Değerlendirme

Metastatik lenf nodunu saptamada radiomics özelliklerinden wrapper tabanlı ardışık öznetelik seçim algoritması (recursive feature elimination support vector machines SVM-RFE) kullanılarak BT, PET ve kombine grupta sırasıyla, 6,7 ve 8 öznetelik seçildi. BT görüntüleri ile oluşturulan SVM ve LR modellerinin doğruluk oranları ikisinin de %81, PET modellerinin sırasıyla %75 ve %68, kombine modelin ise sırasıyla %84 ve %78 olarak bulundu. Wilcoxon testinde SVM modeli kombine ve PET görüntülerde LR modeline göre daha başarılı bulundu ($p = 0.027$, 0.043). LR modelleri Friedman testi ile birbirleriyle kıyaslandığında CT görüntülerle oluşturulan model, PET görüntülere göre daha başarılı bulundu ($p = 0.012$). SVM modellerinde görüntü setleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p = 0.607$).

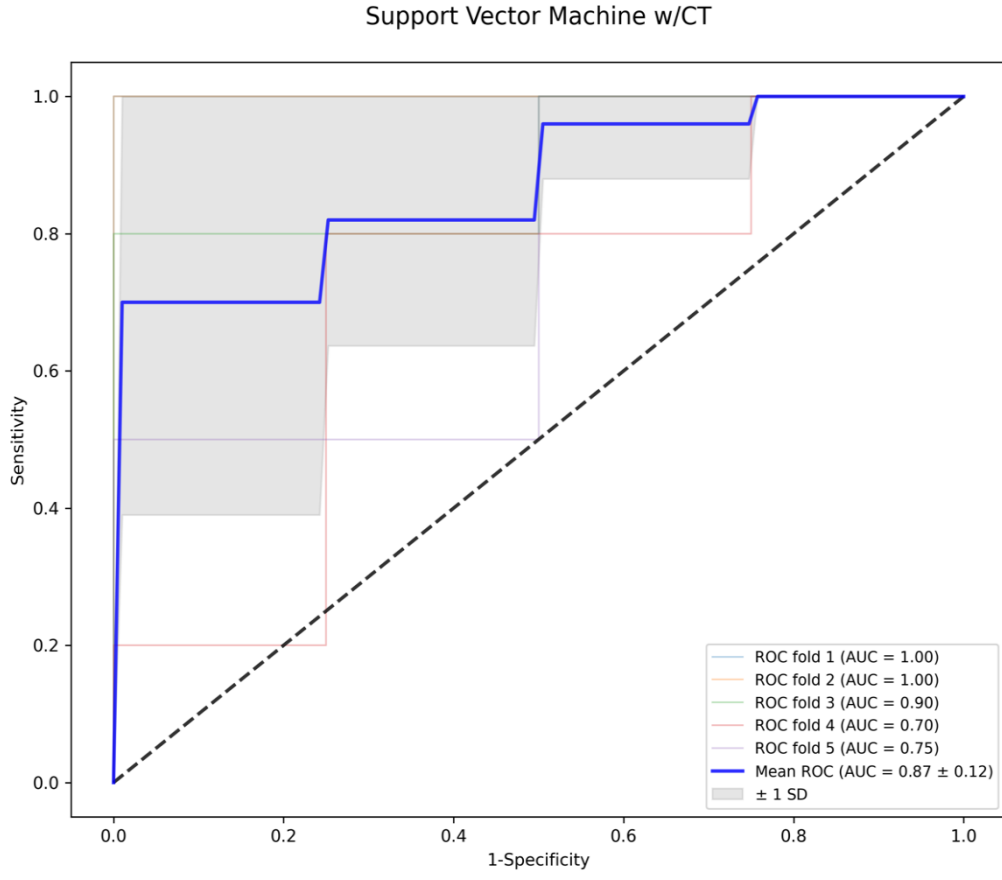
Tablo 53. PET, BT ve kombine gruptaki seçilmiş radiomics özelliklerinin LR ve SVM modellerinde tanısal performans değerlendirmesi

	BT – LR	BT SVM	PET- LR	PET- SVM	Kombine- LR	Kombine- SVM
Doğruluk (Test)	81%	81%	68%	75%	76%	84%
Doğruluk (Eğitim)	80%	82%	75%	76%	82%	84%
AUC (Test)	0.86	0.87	0.69	0.76	0.82	0.85
AUC (Eğitim)	0.88	0.89	0.80	0.80	0.92	0.91

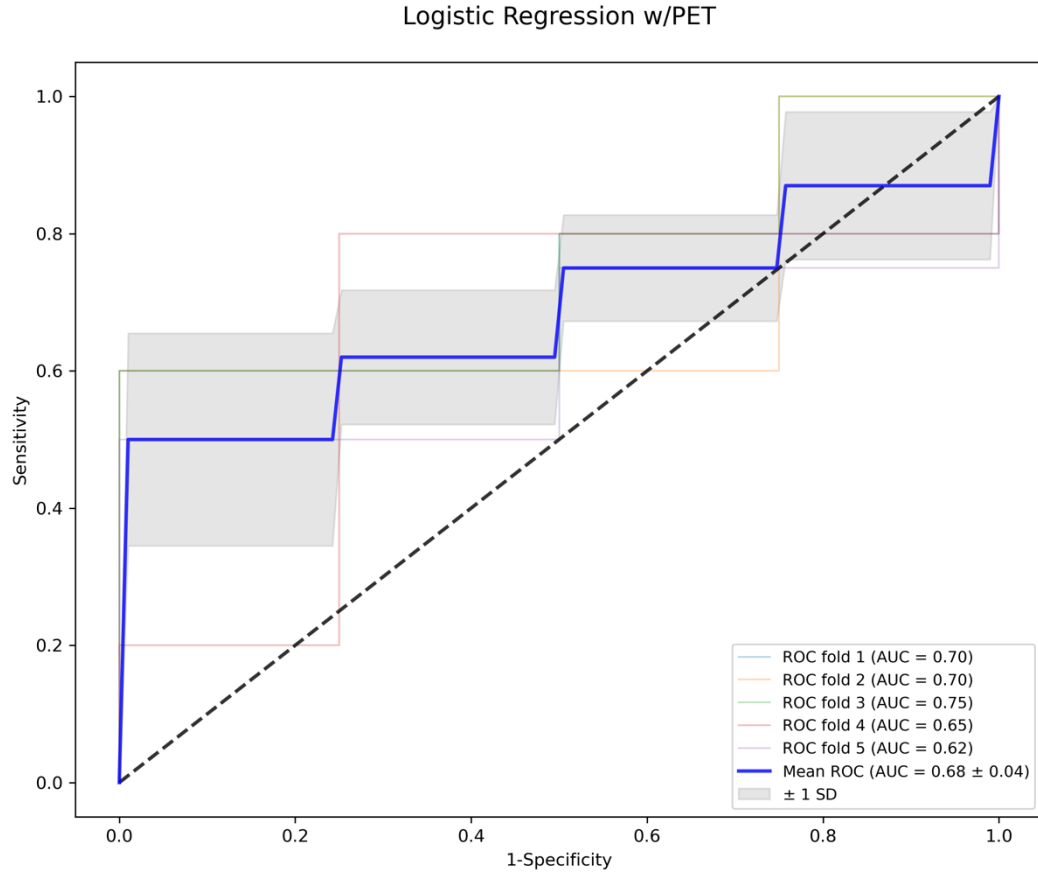
Duyarlılık (Test)	79%	79%	58%	58%	80%	88%
Özgüllük (Test)	85%	85%	80%	95%	75%	80%



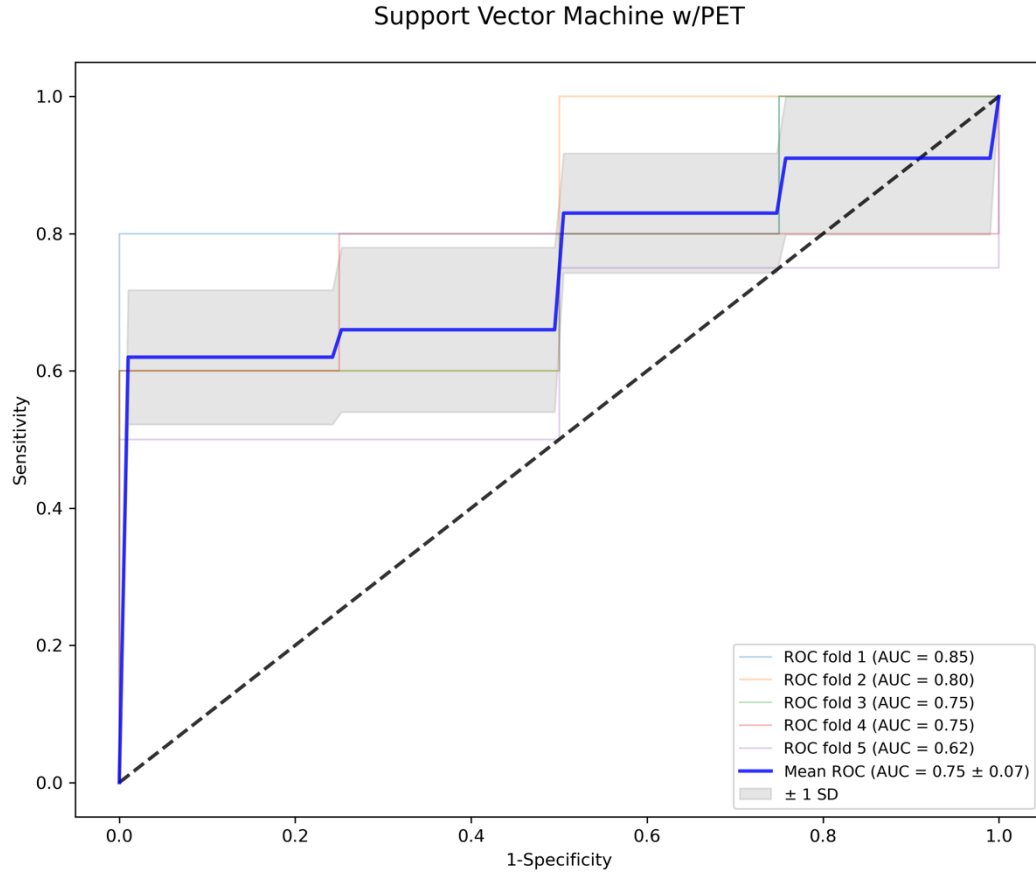
Şekil 56. BT radiomics özelliklerinin Logistic regression (LR) algoritması ile ROC eğrisi



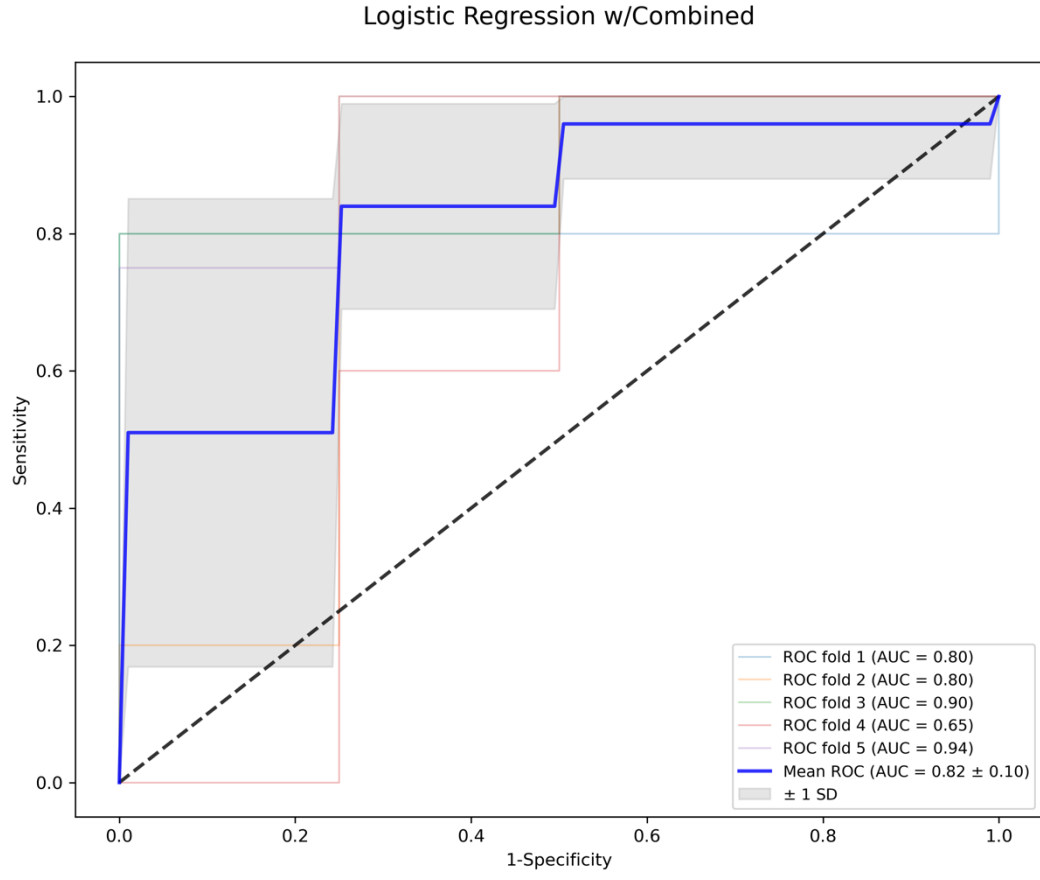
Şekil 57. BT radiomics özelliklerinin SVM algoritması ile ROC eğrisi



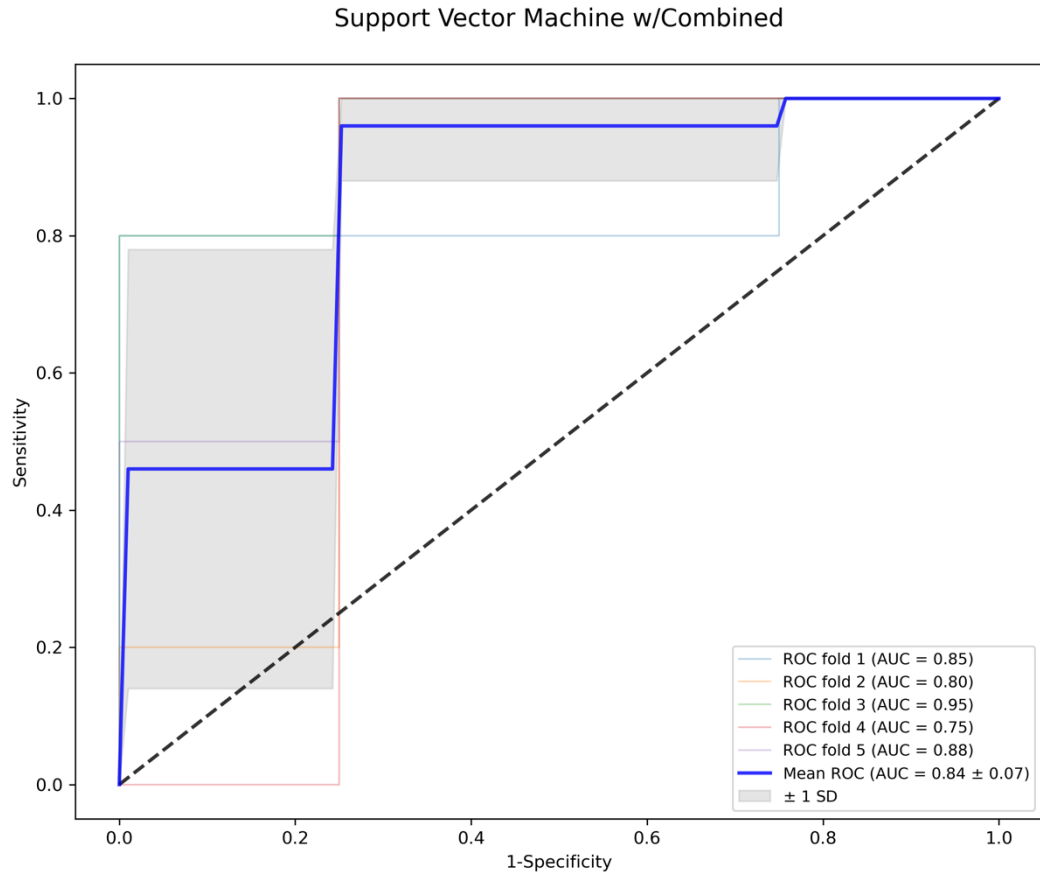
Şekil 58. PET radiomics özelliklerinin LR algoritması ile ROC eğrisi



Şekil 59. PET radiomics özelliklerinin SVM algoritması ile ROC eğrisi



Şekil 60. Kombine grupta LR algoritması ile ROC eğrisi



Şekil 61. Kombine grupta SVM algoritması ile ROC eğrisi

5. TARTIŞMA

Malign melanom tüm cilt kanserlerinin % 3'ünü teşkil eder ancak insidansı artmakta olup, tüm deri kanseri ölümlerinin %65'inden sorumludur². Malign melanoma, İngiltere ve ABD'de en sık görülen 5., Avrupa genelinde en sık görülen 9. kanserdir^{16,17}. Çalışmamızda yaş ortalaması Türkiye ve ABD istatistikleri ile benzer şekilde 55,6 olarak saptanmıştır^{16,19}.

MM'da önemli olan prognostik faktörler; evre 1 ve evre 2'de Breslow tümör kalınlığı, ülserasyon varlığı ve mitotik indeks, evre 3'te ise makro-mikro metastatik lenf nodu sayısıdır. Lenf nodu metastazı olan hastalarda 5 yıllık sağkalım oranı %40 azalır⁵. Lenf nodu metastazı saptanması için kullanılan SLNB invaziv bir işlem olup pozitif sonuçlanması halinde sonrasında diseksiyon eklenmesi gerekmektedir. Bu nedenle malign melanom ve metastazları tanısında SLNB'ye gerek kalmadan tekstür analizi ile metastaz saptayabilmeyi araştırdık. Malign melanom tümör heterojenitesi yüksek olup, Anaka ve ark. Melanom lenf nodu metastazlarında da belirgin genetik heterojenite saptamıştır⁵²; bu nedenle tekstür analizi çalışmaları için uygun bir tümördür. Literatürde malign melanomla ilgili sağkalım ve immunoterapi cevabı ile ilgili tekstür analizi çalışmaları mevcut olmakla birlikte metastatik-non metastatik lenf nodu ayrımı için yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır.

Histogram özelliklerinden entropy değeri lezyondaki piksel dağılımının rastgeleliliğini ifade eder. Uniformity özelliği ise, Entropy'nin tersidir, tekdüzeliğin bir ifadesidir. Çalışmamızda BT tekstür analizinde entropy ve uniformity parametreleri metastatik ve non metastatik grupta anlamlı farklılık göstermekte olup, bulgular Entropy'deki artışın ve Uniformity'deki azalmanın solid tümörlerdeki artmış tümör heterojenitesi ve kötü prognoz ile ilişkili olduğunu bildiren çalışmalarla uyumludur⁷¹. Shiri ve arkadaşları, 18F-FDG PET/BT görüntüleri üzerinde radiomics özelliklerinin tekrarlanabilirliğini araştırmış ve çalışma sonucunda histogramdan elde edilen Entropy ve Energy özelliklerinin, Sphericity ve Compacity şekil özelliklerinin, GLCM'den elde edilen Homogeneity ve Entropy, GLRLM'den elde edilen SRE, LRE, GLNU ve RP, NGLDM'den elde edilen Coarseness ve GLSZM'den elde edilen SAE, ZP, GLNU özelliklerinin dayanıklılık ve tekrarlanabilirliğinin yüksek olduğunu göstermişlerdir. Histogram skewness, GLCM'den elde edilen Energy ve Contrast, GLRLM'den elde edilen LGRE, SRLGE, RLNU, NGLDM'den elde edilen Busyness ve GLZLM'den elde edilen LGZE ve LZHGE özelliklerinin ise farklı segmentasyon yöntemlerinde tekrarlanabilirliğinin düşük olduğu kanısına varılmıştır⁷². Çalışmamızda PET-

BT tekstür analizinde bu çalışmayla benzer şekilde GLCM entropy, GLRLM GLNU, NGLDM coarseness, GLSZM GLNU ve SAE anlamlı farklılık gösteren parametrelerdi.

Olthoff ve ark.larının melanom lenf nodu ve organ metastazlarına standard deviation, kurtosis, skewness, entropy, uniformity parametreleri ile yaptıkları BT tekstür analizi ile PET-BT metabolik değerleri ve genetik mutasyon arasında korelasyon saptanmamıştır⁷³. Ancak bu çalışmada lenf nodu ve organ metastazlarının birlikte değerlendirilmiştir ayrıca az sayıda tekstür analizi parametresi kullanılmıştır. Durot ve ark.larının 31 hastada immunoterapi verilmeden önce malign melanom metastazlarına yönelik 5 adet histogram özelliğine göre yaptığı BT tekstür analizinde skewness değerleri survi açısından anlamlı farklılık göstermektedir⁷⁴. Ancak belirtildiği gibi yalnızca histogram özelliğine göre az sayıda hastayla yapılmış bir çalışmadır. Chen ve ark.larının santral sinir sistemi lenfomasında prognozu öngörmeye yönelik yaptığı MR tekstür analizi çalışmasında GLCM Contrast, Correlation, Energy değerleri anlamlı saptanmıştır⁷⁵. Zhang ve ark.larının kolorektal kanser karaciğer metastazlarında tedavi yanıtını öngörmek amacıyla yaptığı MR tekstür analizi çalışmasında GLCM entropy, contrast, inverse difference moment parametreleri anlamlı farklılık göstermektedir⁷⁶.

Nakao ve ark.larının kolorektal kanserde pelvik lenf nodu metastazlarını saptamaya yönelik BT tekstür analizi çalışmasında GLCM Energy ve GLCM Entropy parameterleri metastatik- non metastatik lenf nodları arasında anlamlı farklılık göstermekteydi⁷⁷. Çalışmamızda da BT tekstür analizinde GLCM energy ve entropy anlamlı farklılık göstermekteydi.

Ligero ve ark. larının 9 melanom hastasında immunoterapi cevabını öngörebilmek amacıyla yaptığı BT tekstür analizi çalışmasında melanom hasta sayısı az olmakla birlikte %73 sensitivite ve %55 spesifite ile tedavi yanıtını öngörülebileceği belirtilmiştir⁷⁸. Bu çalışmada BT tekstür analizinde en anlamlı saptanan parametreler Histogram özelliklerinden Energy, Entropy, Uniformity, GLCM inverse difference moment, GLCM joint entropy, GLDM dependence nonuniformity normalized, GLDM dependence variance, GLDM large dependence emphasis, Şekil özelliklerinden Least axis length, Surface area olup çalışmamızda da BT tekstür analizinde aynı özellikler lenf nodlarının metastatik olup olmadığını saptanmasında yardımcı olabileceği gösterilmiştir⁷⁸.

Kuno ve ark.larının baş-boyun kanseri tanılı hastaların servikal lenf nodlarının PET-BT’de metastatik-non metastatik ayrımı için yaptığı tekstür analizi çalışmasında HIV(-) hastalarda GLCM energy, entropy, GLRLM RLNU, LRLGE,LRHGE; HIV(+) hastalarda GLCM energy, entropy, GLRLM SRE,LRE, GLNU, RLNU, LRHGE anlamlı farklılık gösteren parametrelerdi⁷⁹. Çalışmamızda da PET-BT tekstür analizinde GLCM entropity, GLRLM RLNU, LRLGE, LRHGE istatistiksel olarak anlamlı parametrelerdi.

Dittrich ve ark.larının evre 4 malign melanom hastalarında immunoterapi yanıtını öngörmek amacıyla metastazlara yönelik yaptığı PET tekstür analizinde çalışmamızda da anlamlı bulunan GLCM Contrast, entropy, NGTDM coarseness, contrast, busyness, GLRLM short run low grey level emphasis, , long run high grey level emphasis, short run high grey level emphasis, low grey level run emphasis , high grey level run emphasis ,GLSZM low grey level zone emphasis , high grey level zone parametrelerinin prognozu öngörebilmede kullanılabileceği belirtilmiştir⁸⁰. Ancak çalışmamızda tekstür analizi bulgular kısmında belirtilen hem BT hem PET görüntülerde çok sayıda parametrede daha metastatik-non metastatik gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttur.

Trebeschi ve ark.larının küçük hücreli dışı akciğer kanseri ve melanom metastazlarının immunoterapiye yanıtına ve sağkalıma yönelik yaptığı BT tekstür analizi ve machine learning modelinin tahmin performansı küçük hücreli akciğer kanseri metastazlarında daha yüksek olmakla birlikte, melanom lenf nodu metastazları için iyi sonuçlanmıştır. Küçük hücreli akciğer kanseri metastazlarında daha yüksek performans elde edilmesinin sebebinin daha küçük melanom kohortunun yanı sıra, melanom hastalarını immunoterapiden önce farklı tedaviler alması, heterojen tedavi geçmişi olması olarak düşünülmüştür. Bu çalışmada da öncekilerle benzer şekilde tümör heterojenitesi ne kadar fazlaysa tanı ve immunoterapiye yanıtın daha iyi olacağı gösterilmiştir. Bu çalışmada da sonuçlarımızla benzer şekilde melanomda genetik ve morfolojik heterojenite nedeniyle tekstür analizinde başta GLCM difference entropy olmak üzere birçok parametre anlamlı saptanmıştır⁶⁰.

He ve ark.larının kolorektal kanser tanılı 199 hastada lenf nodu metastazlarını saptayabilmek amacıyla pre-operatif PET görüntülerinde 70 tekstür analizi parametresi ile yaptığı tekstür analizinde 5 ayrı machine learning modeli kullanılmıştır. Bu çalışmaya göre logistic regression (AUC 0,866) en iyi perfomans gösteren model olup PET-BT nin sensitivitesi ve spesifitesinden yüksek sonuç vermiştir⁸¹ . Eresen ve ark.larının yine kolon kanseri tanılı 390 hastada preoperatif BT tekstür analizinde metastatik lenf nodlarını

saptamaya yönelik yaptığı çalışmada SVM ile eğitim grubunda sensitivite %83, spesifite %78, AUC 0,88; test grubunda sensitivite %74, spesifite %84, AUC 0,82 olarak sonuçlanmıştır⁸². Masuda ve ark.larının tiroid kanseri tanılı 117 hastada metastatik lenf nodlarını saptamaya yönelik 96 parametreyle yaptığı BT tekstür analizinde major axis, minor axis, volume, sphericity özellikleri anlamlı olup SVM ile yüksek diagnostik performans elde edilmiştir(test grubunda AUC 0,86, eğitim grubunda AUC 0,96)⁸³. Ou ve ark.larının 334 hastadan oluşan özefagus SCC tanılı hastada metastatik lenf nodlarını saptamaya yönelik BT tekstür analizi çalışmasında çok sayıda parametre anlamlı olup seçim algoritmasında 11 parametreyle LR ile oluşturulan modelde eğitim grubunda AUC 0,98, sensitivite %97 spesifite %91; test grubunda AUC 0,95, sensitivite %81, spesifite %86 idi⁸⁴.

Brendlin ve ark.larının evre IV melanom tanılı 140 hasta üzerinde immunterapiye cevabın öngörülmesi açısından dual energy BT ve single energy BT tekstür analizi etkinliğinin karşılaştırdığı çalışmada machine learning LR modelinde SEBT ile sensitivite %50 spesifite %58 olarak saptanmıştır. DEBT ile LR modelinde sensitivite ve spesifite %75 olup, DEBT radiomics üzerinde eğitilen öğrenme modeli, lezyon yanıtı tahminini önemli ölçüde iyileştirmektedir($p < 0,001$)⁸⁵. Ungan ve ark.larının 71 metastatik melanom hastası üzerinde 46 adet BT tekstür analizi parametresi ile immunoterapi cevabı öngörülmesi açısından yaptığı çalışmada en iyi radiomics sonuçlar recursive feature ile özellik seçimi ve LR sınıflandırılması ile alınmıştır (AUC 0.83, Sensitivite 0.65, Spesifite 0.6). Bu çalışmada sağkalım açısından en iyi radiomics sonuçlar LR sınıflandırması ile alınmıştır. (AUC 0.91, Sensitivite %79, Spesifite %39)⁸⁶. Sağkalımda GLRLM-SRE ($p = 0.022$), NGLDM-contrast ($p = 0.032$), GLZM-LZE ($p = 0.037$), GLZM-LZHGE ($p = 0.041$), GLZLM-ZLNM ($p = 0.011$), sphericity ($p = 0.012$), GLZLM-LZE ($p = 0.041$), GLZLM-LZHGE ($p = 0.037$), GLZLM-ZLNU anlamlı farklılık gösteren parametrelerdi. Wang ve ark.larının immunoterapi cevabı tahmini için 50 metastatik melanom hastası üzerinde yaptığı 497 parametrelilik tekstür analizinde tedavi öncesi ve sonrası en iyi performansı gösteren 7 tekstür analizi parametresi seçilerek model oluşturulmuş; modelin sensitivitesi %85, spesifitesi %67 olarak sonuçlanmıştır⁸⁷. Çalışmamızda da bu çalışmalarla benzer şekilde LR ve SVM modelleri yüksek performans göstermiştir.

Çalışmamızda 44 malign melanom hastasında her bir görüntüden 111 öznitelik, toplamda 444 öznitelik çıkarıldı. İki gözlemcide de metastatik ve metastaz olmayan hasta gruplarında 111 adet öznitelikten BT tekstür analizinde 67, PET tekstür analizinde 50 tanesi istatistiksel

olarak anlamlı farklılık göstermekte olup bulgular kısmında tablolarda özetlenmiştir. ICC analizi sonucunda BT 364, PET 356 öznitelik çıkarıldı. Pearson korelasyonu sonrasında wrapper tabanlı ardışık öznitelik seçim algoritması BT, PET ve kombine grupta sırasıyla, 6 ,7 ve 8 öznitelik seçti. Çalışmamızda BT görüntüleri ile oluşturulan SVM ve LR modellerinin doğruluk oranları ikisinin de %81 olarak saptandı. PET görüntüleri ile oluşturulan SVM modelinin doğruluk oranı %75 ve LR modelinin doğruluk oranı %68; kombine SVM modelinin %84 ve kombine LR modelinin doğruluk oranı %76 olarak bulundu. Wilcoxon testinde kombine ve PET görüntülerde SVM modeli ($p=0,027$), LR modeline ($p =0.043$) göre daha başarılı bulundu. LR modelleri Friedman testi ile birbirleriyle kıyaslandığında BT görüntülerle oluşturulan model, PET görüntülere göre daha başarılı bulundu ($p = 0,012$). SVM modellerinde görüntü setleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p =0,607$).

Çalışmamızın limitasyonları tek merkezli, retrospektif olması ve hasta sayısıydı. Sonuçlar prospektif ve çok merkezli, daha çok hasta barındıran çalışmalar ile geliştirilebilir. Ancak El Naqa ve ark.larının belirttiği üzere radiomics özellikleri görüntü elde edilme ve rekonstrüksiyon parametrelerine göre değişkenlik göstermektedir, bu nedenle standardize edilmiş görüntüleme ve rekonstrüksiyon süreci gerektirmektedir⁶³. Farklı merkezlerde farklı akuzisyon protokolleri ve farklı rekonstrüksiyon parametrelerinin kullanılıyor olması, PET görüntüleme standardizasyonu güçleştirmektedir.

6. SONUÇ

Malign melanom insidansı artmakta olup, mortalitesi ve morbiditesi yüksektir. AJCC evrelemesine göre T1b, T2, T3 olan ve klinik olarak lenf nodu negatif kutanöz malign melanoma hastalarında lenfatik haritalama ve sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB); rutin olarak bir evreleme prosedürü olarak kullanılmaktadır. Ancak invaziv teknik olmaları, hastane yatışı gerektirmesi gibi dezavantajları mevcuttur. Çalışmamızda radiomics ile metastatik lenf nodlarını saptayabilmek için görüntülerden gözle algılanabilenin ötesinde, yüksek boyutlu sayısal özellikler ve bu özelliklerin eşik değerleri hesaplanmış olup konvansiyonel görüntüleme yöntemlerine ek bir araç olarak kullanılabilir. Çalışmamızda radiomics özellikleri ve makine öğrenmesi ile PET-BT ve BT'nin spesifite ve sensitivitesine kıyasla daha iyi performans elde edilmiştir. Bu bağlamda radiomics ile ilgili çalışmalar genişeltildikçe ilerleyen zamanlarda radiomics ve makine öğrenmesi invaziv yöntemlerin yerini alabilme ihtimalini sunar.

Literatürde, malign melanom hastalarındaki metastatik-non metastatik lenf nodlarının PET ve BT tekstür analizi bulguları ile tespitinin araştırıldığı çalışma mevcut değildir. Çalışmamızda hem PET ve hem BT'de tekstür analizi yapılmış olması ve sayıca fazla parametrede anlamlılık saptanması, machine learning modelleri sonuçlarını da barındırması sebebiyle kapsamlıdır; literatürde malign melanoma yönelik benzer bir çalışma yer almamaktadır. Çalışmamıza göre malign melanomda metastatik lenf nodlarını saptamak için PET-BT incelemesine ek olarak radiomics tanısal doğruluğu arttırmaktadır, makine öğrenmesi ile oluşturulan modellerin tanısal performansı yüksektir. Ancak SLNB gibi histopatolojik yöntemlerin yerini alabilmesi için daha fazla sayıda hasta grubunda ve prospektif çalışmalar yapılması gerekmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, et al. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin* 2017;67(6):472-492. (In eng). DOI: 10.3322/caac.21409.
2. Dzwierzynski WW. Managing malignant melanoma. *Plast Reconstr Surg* 2013;132(3):446e-460e. (In eng). DOI: 10.1097/PRS.0b013e31829ad411.
3. Lens MB, Dawes M. Global perspectives of contemporary epidemiological trends of cutaneous malignant melanoma. *Br J Dermatol* 2004;150(2):179-85. (In eng). DOI: 10.1111/j.1365-2133.2004.05708.x.
4. Mervic L. Prognostic factors in patients with localized primary cutaneous melanoma. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat* 2012;21(2):27-31. (In eng).
5. Stadelmann WK. The role of lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in the staging and treatment of melanoma. *Clin Plast Surg* 2010;37(1):79-99. (In eng). DOI: 10.1016/j.cps.2009.08.001.
6. Olmedo D, Brotons-Seguí M, Del Toro C, et al. Use of Lymph Node Ultrasound Prior to Sentinel Lymph Node Biopsy in 384 Patients with Melanoma: A Cost-Effectiveness Analysis. *Actas Dermosifiliogr* 2017;108(10):931-938. (In eng spa). DOI: 10.1016/j.ad.2017.06.002.
7. Aide N, Iravani A, Prigent K, Kottler D, Alipour R, Hicks RJ. PET/CT variants and pitfalls in malignant melanoma. *Cancer Imaging* 2022;22(1):3. DOI: 10.1186/s40644-021-00440-4.
8. Kumar R, Alavi A. Clinical applications of fluorodeoxyglucose--positron emission tomography in the management of malignant melanoma. *Curr Opin Oncol* 2005;17(2):154-9. (In eng). DOI: 10.1097/01.cco.0000152626.98124.3a.
9. Calonje EBTLABSD. McKee's pathology of the skin : with clinical correlations. 2020 (In English)
10. Mescher AL. Junqueira's basic histology : text and atlas 2013.
11. Som P, Laitman J, Mak K. Embryology and anatomy of the skin, its appendages, and physiologic changes in the head and neck. *Neurographics* 2017;7(5):390-415.
12. Eroschenko VP, Di Fiore MS. DiFiore's atlas of histology with functional correlations: Lippincott Williams & Wilkins, 2013.
13. Kumar VAAKAJCCRSRSL. Robbins & Cotran pathologic basis of disease 2021.
14. Carlson JA, Linette GP, Aplin A, Ng B, Slominski A. Melanocyte receptors: clinical implications and therapeutic relevance. *Dermatol Clin* 2007;25(4):541-57, viii-ix. (In eng). DOI: 10.1016/j.det.2007.06.005.
15. Burgdorf WHCB-FO. Braun-Falco's dermatology. Heidelberg: Springer, 2009.
16. Kauffmann RM, Chen SL. Workup and staging of malignant melanoma. *Surgical Clinics* 2014;94(5):963-972.
17. MacKie RM, Hauschild A, Eggermont AM. Epidemiology of invasive cutaneous melanoma. *Ann Oncol* 2009;20 Suppl 6(Suppl 6):vi1-7. (In eng). DOI: 10.1093/annonc/mdp252.
18. Kyrgidis A, Tzellos T, Mocellin S, et al. Sentinel lymph node biopsy followed by lymph node dissection for localised primary cutaneous melanoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;2015(5):Cd010307. (In eng). DOI: 10.1002/14651858.CD010307.pub2.
19. Tas F, Kurul S, Camlica H, Topuz E. Malignant melanoma in Turkey: a single institution's experience on 475 cases. *Jpn J Clin Oncol* 2006;36(12):794-9. (In eng). DOI: 10.1093/jjco/hyl114.

20. Green AC, Williams GM, Logan V, Strutton GM. Reduced melanoma after regular sunscreen use: randomized trial follow-up. *J Clin Oncol* 2011;29(3):257-63. (In eng). DOI: 10.1200/jco.2010.28.7078.
21. Fitzpatrick TBGLA. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. New York, N.Y.: McGraw-Hill Medical, 2012.
22. Meyle KD, Guldberg P. Genetic risk factors for melanoma. *Human Genetics* 2009;126(4):499-510. DOI: 10.1007/s00439-009-0715-9.
23. Hachey SJ, Boiko AD. Therapeutic implications of melanoma heterogeneity. *Exp Dermatol* 2016;25(7):497-500. (In eng). DOI: 10.1111/exd.13002.
24. Thomas NE, Edmiston SN, Alexander A, et al. Number of nevi and early-life ambient UV exposure are associated with BRAF-mutant melanoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16(5):991-7. (In eng). DOI: 10.1158/1055-9965.Epi-06-1038.
25. Brown KM, Macgregor S, Montgomery GW, et al. Common sequence variants on 20q11.22 confer melanoma susceptibility. *Nat Genet* 2008;40(7):838-40. (In eng). DOI: 10.1038/ng.163.
26. Guan KL, Jenkins CW, Li Y, et al. Growth suppression by p18, a p16INK4/MTS1- and p14INK4B/MTS2-related CDK6 inhibitor, correlates with wild-type pRb function. *Genes Dev* 1994;8(24):2939-52. (In eng). DOI: 10.1101/gad.8.24.2939.
27. Genomic Classification of Cutaneous Melanoma. *Cell* 2015;161(7):1681-96. (In eng). DOI: 10.1016/j.cell.2015.05.044.
28. Wiesner T, Kutzner H, Cerroni L, Mihm MC, Jr., Busam KJ, Murali R. Genomic aberrations in spitzoid melanocytic tumours and their implications for diagnosis, prognosis and therapy. *Pathology* 2016;48(2):113-31. (In eng). DOI: 10.1016/j.pathol.2015.12.007.
29. Platz A, Egyhazi S, Ringborg U, Hansson J. Human cutaneous melanoma; a review of NRAS and BRAF mutation frequencies in relation to histogenetic subclass and body site. *Mol Oncol* 2008;1(4):395-405. (In eng). DOI: 10.1016/j.molonc.2007.12.003.
30. Gurtner GNP. Plastic surgery. Volume 1, Volume 1. 2018 (In English) (
31. Rook ABT. Rook's textbook of dermatology. 2010 (In English)
32. Ghosh P, Chin L. Genetics and genomics of melanoma. *Expert Rev Dermatol* 2009;4(2):131. (In eng). DOI: 10.1586/edm.09.2.
33. Elder DE. WHO classification of skin tumours. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2018.
34. Sadozai H, Gruber T, Hunger R, Schenk M. Recent Successes and Future Directions in Immunotherapy of Cutaneous Melanoma. *Front Immunol*. 2017; 8: 1617. 2017.
35. Eight Edition A. Cancer Staging Manual ACS AJCC Cancer Staging Manual. Springer: New York, NY, USA; 2018.
36. Keung EZ, Gershenwald JE. The eighth edition American Joint Committee on Cancer (AJCC) melanoma staging system: implications for melanoma treatment and care. *Expert Rev Anticancer Ther* 2018;18(8):775-784. (In eng). DOI: 10.1080/14737140.2018.1489246.
37. Belhocine TZ, Scott AM, Even-Sapir E, Urbain JL, Essner R. Role of nuclear medicine in the management of cutaneous malignant melanoma. *J Nucl Med* 2006;47(6):957-67. (In eng).
38. Intenzo CM, Truluck CA, Kushen MC, Kim SM, Berger A, Kairys JC. Lymphoscintigraphy in cutaneous melanoma: an updated total body atlas of sentinel node mapping. *Radiographics* 2009;29(4):1125-1135.
39. Luo S, Lobo AZC, Tanabe KK, et al. Clinical Significance of Microscopic Melanoma Metastases in the Nonhottest Sentinel Lymph Nodes. *JAMA Surgery* 2015;150(5):465-472. DOI: 10.1001/jamasurg.2014.3843.
40. Brady MS, Akhurst T, Spanknebel K, et al. Utility of preoperative [(18)]f fluorodeoxyglucose-positron emission tomography scanning in high-risk melanoma patients. *Ann Surg Oncol* 2006;13(4):525-32. (In eng). DOI: 10.1245/aso.2006.02.008.
41. Swetter SM, Carroll LA, Johnson DL, Segall GM. Positron emission tomography is superior to computed tomography for metastatic detection in melanoma patients. *Ann Surg Oncol* 2002;9(7):646-53. (In eng). DOI: 10.1007/bf02574480.

42. Dickson PV, Gershenwald JE. Staging and prognosis of cutaneous melanoma. *Surg Oncol Clin N Am* 2011;20(1):1-17. (In eng). DOI: 10.1016/j.soc.2010.09.007.
43. Azzola MF, Shaw HM, Thompson JF, et al. Tumor mitotic rate is a more powerful prognostic indicator than ulceration in patients with primary cutaneous melanoma: an analysis of 3661 patients from a single center. *Cancer* 2003;97(6):1488-98. (In eng). DOI: 10.1002/cncr.11196.
44. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, et al. Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. *N Engl J Med* 2014;370(7):599-609. (In eng). DOI: 10.1056/NEJMoa1310460.
45. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010;363(8):711-23. (In eng). DOI: 10.1056/NEJMoa1003466.
46. Flaherty KT, Puzanov I, Kim KB, et al. Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010;363(9):809-19. (In eng). DOI: 10.1056/NEJMoa1002011.
47. Michor F, Polyak K. The origins and implications of intratumor heterogeneity. *Cancer Prev Res (Phila)* 2010;3(11):1361-4. (In eng). DOI: 10.1158/1940-6207.Capr-10-0234.
48. Burrell RA, McGranahan N, Bartek J, Swanton C. The causes and consequences of genetic heterogeneity in cancer evolution. *Nature* 2013;501(7467):338-45. (In eng). DOI: 10.1038/nature12625.
49. McGranahan N, Swanton C. Biological and therapeutic impact of intratumor heterogeneity in cancer evolution. *Cancer Cell* 2015;27(1):15-26. (In eng). DOI: 10.1016/j.ccell.2014.12.001.
50. Grzywa TM, Paskal W, Włodarski PK. Intratumor and Intertumor Heterogeneity in Melanoma. *Transl Oncol* 2017;10(6):956-975. (In eng). DOI: 10.1016/j.tranon.2017.09.007.
51. Hatt M, Tixier F, Pierce L, Kinahan PE, Le Rest CC, Visvikis D. Characterization of PET/CT images using texture analysis: the past, the present... any future? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44(1):151-165. (In eng). DOI: 10.1007/s00259-016-3427-0.
52. Anaka M, Hudson C, Lo PH, et al. Intratumoral genetic heterogeneity in metastatic melanoma is accompanied by variation in malignant behaviors. *BMC Med Genomics* 2013;6:40. (In eng). DOI: 10.1186/1755-8794-6-40.
53. Wilmott JS, Tembe V, Howle JR, et al. Intratumoral molecular heterogeneity in a BRAF-mutant, BRAF inhibitor-resistant melanoma: a case illustrating the challenges for personalized medicine. *Mol Cancer Ther* 2012;11(12):2704-8. (In eng). DOI: 10.1158/1535-7163.Mct-12-0530.
54. Shain AH, Yeh I, Kovalyshyn I, et al. The Genetic Evolution of Melanoma from Precursor Lesions. *N Engl J Med* 2015;373(20):1926-36. (In eng). DOI: 10.1056/NEJMoa1502583.
55. Yip SS, Aerts HJ. Applications and limitations of radiomics. *Phys Med Biol* 2016;61(13):R150-66. (In eng). DOI: 10.1088/0031-9155/61/13/r150.
56. Gerlinger M, Rowan AJ, Horswell S, et al. Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing. *N Engl J Med* 2012;366(10):883-892. (In eng). DOI: 10.1056/NEJMoa1113205.
57. 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.
58. Ganeshan B, Miles KA. Quantifying tumour heterogeneity with CT. *Cancer Imaging* 2013;13(1):140-9. (In eng). DOI: 10.1102/1470-7330.2013.0015.
59. Gatenby RA, Grove O, Gillies RJ. Quantitative imaging in cancer evolution and ecology. *Radiology* 2013;269(1):8-15. (In eng). DOI: 10.1148/radiol.13122697.
60. Trebeschi S, Drago SG, Birkbak NJ, et al. Predicting response to cancer immunotherapy using noninvasive radiomic biomarkers. *Ann Oncol* 2019;30(6):998-1004. (In eng). DOI: 10.1093/annonc/mdz108.
61. Lambin P, Rios-Velazquez E, Leijenaar R, et al. Radiomics: extracting more information from medical images using advanced feature analysis. *Eur J Cancer* 2012;48(4):441-6. (In eng). DOI: 10.1016/j.ejca.2011.11.036.
62. Koçak B, Durmaz EŞ, Ateş E, Kılıçkesmez Ö. Radiomics with artificial intelligence: a practical guide for beginners. *Diagnostic and interventional radiology* 2019;25(6):485.

63. 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.
64. 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. DOI: 10.1148/rg.2017170056.
65. Larroza A, Bodí V, Moratal D. Texture Analysis in Magnetic Resonance Imaging: Review and Considerations for Future Applications. 2016.
66. Ha S, Choi H, Paeng JC, Cheon GJ. Radiomics in oncological PET/CT: a methodological overview. *Nuclear medicine and molecular imaging* 2019;53(1):14-29.
67. Corrias G, Micheletti G, Barberini L, Suri JS, Saba L. Texture analysis imaging “what a clinical radiologist needs to know”. *European Journal of Radiology* 2022;146:110055.
68. Lee G, Bak SH, Lee HY. CT radiomics in thoracic oncology: technique and clinical applications. *Nuclear medicine and molecular imaging* 2018;52(2):91-98.
69. 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.
70. Li D-C, Liu C-W, Hu SC. A learning method for the class imbalance problem with medical data sets. *Computers in biology and medicine* 2010;40(5):509-518.
71. Davnall F, Yip CS, Ljungqvist G, et al. Assessment of tumor heterogeneity: an emerging imaging tool for clinical practice? *Insights Imaging* 2012;3(6):573-89. (In eng). DOI: 10.1007/s13244-012-0196-6.
72. Shiri I, Rahmim A, Ghaffarian P, Geramifar P, Abdollahi H, Bitarafan-Rajabi A. The impact of image reconstruction settings on 18F-FDG PET radiomic features: multi-scanner phantom and patient studies. *European radiology* 2017;27(11):4498-4509.
73. Olthof SC, Krumm P, Weichold O, et al. CT texture analysis compared to Positron Emission Tomography (PET) and mutational status in resected melanoma metastases. *Eur J Radiol* 2020;131:109242. (In eng). DOI: 10.1016/j.ejrad.2020.109242.
74. Durot C, Mulé S, Soyer P, Marchal A, Grange F, Hoeffel C. Metastatic melanoma: pretreatment contrast-enhanced CT texture parameters as predictive biomarkers of survival in patients treated with pembrolizumab. *Eur Radiol* 2019;29(6):3183-3191. (In eng). DOI: 10.1007/s00330-018-5933-x.
75. Chen C, Zhuo H, Wei X, Ma X. Contrast-Enhanced MRI Texture Parameters as Potential Prognostic Factors for Primary Central Nervous System Lymphoma Patients Receiving High-Dose Methotrexate-Based Chemotherapy. *Contrast Media Mol Imaging* 2019;2019:5481491. (In eng). DOI: 10.1155/2019/5481491.
76. Zhang H, Li W, Hu F, Sun Y, Hu T, Tong T. MR texture analysis: potential imaging biomarker for predicting the chemotherapeutic response of patients with colorectal liver metastases. *Abdom Radiol (NY)* 2019;44(1):65-71. (In eng). DOI: 10.1007/s00261-018-1682-1.
77. Nakao T, Shimada M, Yoshikawa K, et al. Computed tomography texture analysis for the prediction of lateral pelvic lymph node metastasis of rectal cancer. *World J Surg Oncol* 2022;20(1):281. (In eng). DOI: 10.1186/s12957-022-02750-8.
78. Ligerio M, Garcia-Ruiz A, Viaplana C, et al. A CT-based Radiomics Signature Is Associated with Response to Immune Checkpoint Inhibitors in Advanced Solid Tumors. *Radiology* 2021;299(1):109-119. (In eng). DOI: 10.1148/radiol.2021200928.
79. Kuno H, Garg N, Qureshi MM, et al. CT Texture Analysis of Cervical Lymph Nodes on Contrast-Enhanced [(18)F] FDG-PET/CT Images to Differentiate Nodal Metastases from Reactive Lymphadenopathy in HIV-Positive Patients with Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *AJNR Am J Neuroradiol* 2019;40(3):543-550. (In eng). DOI: 10.3174/ajnr.A5974.
80. Dittrich D, Pyka T, Scheidhauer K, Lütje S, Essler M, Bundschuh RA. Textural features in FDG-PET/CT can predict outcome in melanoma patients to treatment with Vemurafenib and Ipilimumab. *Nuklearmedizin* 2020;59(3):228-234. (In eng). DOI: 10.1055/a-1140-5458.

81. He J, Wang Q, Zhang Y, Wu H, Zhou Y, Zhao S. Preoperative prediction of regional lymph node metastasis of colorectal cancer based on (18)F-FDG PET/CT and machine learning. *Ann Nucl Med* 2021;35(5):617-627. (In eng). DOI: 10.1007/s12149-021-01605-8.
82. Eresen A, Li Y, Yang J, et al. Preoperative assessment of lymph node metastasis in Colon Cancer patients using machine learning: a pilot study. *Cancer Imaging* 2020;20(1):30. (In eng). DOI: 10.1186/s40644-020-00308-z.
83. Masuda T, Nakaura T, Funama Y, et al. Machine learning to identify lymph node metastasis from thyroid cancer in patients undergoing contrast-enhanced CT studies. *Radiography (Lond)* 2021;27(3):920-926. (In eng). DOI: 10.1016/j.radi.2021.03.001.
84. Ou J, Wu L, Li R, et al. CT radiomics features to predict lymph node metastasis in advanced esophageal squamous cell carcinoma and to discriminate between regional and non-regional lymph node metastasis: a case control study. *Quant Imaging Med Surg* 2021;11(2):628-640. (In eng). DOI: 10.21037/qims-20-241.
85. Brendlin AS, Peisen F, Almansour H, et al. A Machine learning model trained on dual-energy CT radiomics significantly improves immunotherapy response prediction for patients with stage IV melanoma. *J Immunother Cancer* 2021;9(11) (In eng). DOI: 10.1136/jitc-2021-003261.
86. Ungan G, Lavandier AF, Rouanet J, et al. Metastatic melanoma treated by immunotherapy: discovering prognostic markers from radiomics analysis of pretreatment CT with feature selection and classification. *Int J Comput Assist Radiol Surg* 2022 (In eng). DOI: 10.1007/s11548-022-02662-8.
87. Wang ZL, Mao LL, Zhou ZG, et al. Pilot Study of CT-Based Radiomics Model for Early Evaluation of Response to Immunotherapy in Patients With Metastatic Melanoma. *Front Oncol* 2020;10:1524. (In eng). DOI: 10.3389/fonc.2020.01524.

A. YURT İÇİ POSTER BİLDİRİLERİ

- 1) Sena Azamat, Esin Düvek, Merve Gülbiz Kartal, Barış Bakır, Atadan Tunacı. ‘Periferal zonda yükseltilmiş PIRADS skoru 4 olan lezyonlarda prostat kanseri saptanma oranlarını araştırmak ve PIRADSV2 ile PIRADSV2.1 kanser saptanma oranlarını karşılaştırmak’ 40.Ulusal Radyoloji Kongresi Sözlü Bildiri SS-091
- 2) Rana Günöz Cömert, Eda Cingöz, Celal Caner Ercan, Zeynep Nur Akyol Sarı, Esin Düvek, Berke Ersoy, Edanur Karapınar, Tuğçe Toprak, Atadan Tunacı, Alper Selver, Şükrü Mehmet Ertürk. ‘Covid-19 Pnömonisinin Akciğer Grafisi İle Tanısında Yapay Zeka Uygulaması’ 42. Ulusal Radyoloji Kongresi Sözlü Bildiri SS-007
- 3) Esin Düvek, Rana Günöz Cömert, Eda Canıpek, Bülent Acunaş. ‘Dev Gastrointestinal Stromal Tümör Olgusu’ 41. Ulusal Radyoloji Kongresi Sözlü Bildiri PS-080
- 4) Esin Düvek, Rana Günöz Cömert, Eda Canıpek, Bülent Acunaş ‘CT And Angiographic Findings Of A Patient With Polyarteritis Nodosa’ 41. Ulusal Radyoloji Kongresi Sözlü Bildiri PS-160
- 5) Esin Düvek, Eda Canıpek, Bülent Acunaş. ‘Lymphangioleiomyomatosis And Angiomyolipomas In A Patient With Tuberous Sclerosis: A Case Report’ 41. Ulusal Radyoloji Kongresi Sözlü Bildiri PS-411
- 6) Eda Canıpek, Esin Düvek, Rana Günöz Cömert, Mehmet Cingöz, Bülent Acunaş. ‘A Very Rare Case: Dorsal Pancreatic Agenesis’ 41. Ulusal Radyoloji Kongresi Sözlü Bildiri PS-078
- 7) Ahmet Yasin Karkas, Önder Babacan, Menduh Dursun, Esin Düvek, Gudrat Alıbalayev. ‘Nadir Bir Meme Kanseri Türü: İntrakistik Papiller Karsinom’ 41. Ulusal Radyoloji Kongresi Sözlü Bildiri PS-284
- 8) Esin Düvek, Hakan Ayyıldız, Mehmet Barburoğlu. ‘Nadir Bir Tümör Olgusu: Atipik Teratoid/ Rabdoid Tümör’ 42. Ulusal Radyoloji Kongresi PS-502

- 9) Esin Düvek, Ahmet Yasin Karkaş, Mehmet Barburoğlu. ‘Nöropati ile Prezente Olan Sarkoidoz ve VHL Sendromu Olgusu’ 42. Ulusal Radyoloji Kongresi PS-516
- 10) Berke Ersoy, Hakan Ayyıldız, Esin Düvek, Bülent Acunaş. ‘Bir Olgu Sunumu: Nörojenik Tümörlerden Retroperitoneal Schwannom’ 42. Ulusal Radyoloji Kongresi PS-544
- 11) Rana Günöz Cömert, Eda Cingöz, Esin Düvek, Zuhale Bayramoğlu. ‘Adölesan Bir Olguda Kronik Granümatöz Hastalığın Radyolojik Bulguları’ 42. Ulusal Radyoloji Kongresi PS-340

