



T.C.
BEZMÎÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

AKCİĞER METASTAZLARINDA PRİMER TÜMÖR KAYNAĞININ
YAPAY ZEKA ALGORİTMALARI İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Dr. Abdusselim Adil Peker

Tez Danışmanları:
Prof. Dr. Alpay Alkan
Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Ali Gültekin

TEMMUZ 2021



T.C.
BEZMÎÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

AKCİĞER METASTAZLARINDA PRİMER TÛMÖR KAYNAĞININ
YAPAY ZEKA ALGORİTMALARI İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Dr. Abdusselim Adil Peker

Tez Danışmanı:
Prof. Dr. Alpay Alkan
Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Ali Gültekin

TEMMUZ 2021

BEYAN FORMU

Uzmanlık tezi olarak sunduğum “Akciğer metastazlarında primer tümör kaynağının yapay zeka algoritmaları ile değerlendirilmesi” başlıklı bu çalışmayı baştan sona kadar danışmanım Prof. Dr. Alpay Alkan’ın sorumluluğunda tamamladığımı, tezin planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütun bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütun bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynakçada eksiksiz gösterdiğimi, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını ve aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal sonucu kabul ettiğimi beyan ederim.

Dr. Abdusselim Adil Peker

ÖNSÖZ

Telefon kameralarındaki yüz tanıma yazılımları ve internet alışveriş siteleri gibi gelişmeler dolayısıyla adından sıkça söz edilmeye başlanan yapay zeka ve makine öğrenmesi gibi terimlerin, tıp alanında da etkilerinin hissedildiği günleri yaşamaktayız. Şüphesiz bu gelişmelerin en çok etkilediği tıp branşı olan radyolojide, özellikle güncel akademik çalışmalarını takip edebilmek ve bu çalışmaların bir parçası olabilmek için bilgi ve birikimimizi yükseltmek gerekliliği aşikardır. Bu çalışmanın radyoloji literatürüne ufak da olsa bir katkı sağlaması en büyük temennimizdir.

Radyoloji kliniğimizin örnek bir merkez olması için çok emek veren, asistan eğitimi ve akademik çalışmalar için bize bu güzel çalışma ortamını hazırlayan, bize desteğini hiçbir zaman esirgemeyen değerli anabilim dalı başkanımız ve tez danışmanım sayın Prof.Dr. Alpay Alkan'a, yardımcı tez danışmanım ve değerli ağabeyim Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Ali Gültekin'e ve kıymetli arkadaşım A. Enes Taha'ya; radyoloji asistanlığı sırasında üzerimizde büyük emeği bulunan Prof. Dr. Hüseyin Özdemir'e, Prof. Dr. Mehmet Bilgin'e, Prof. Dr. Şeyma Yıldız'a, Doç. Dr. Hüseyin Toprak'a, Doç. Dr. İlker Öz'e, tüm uzman ağabey ve ablalarıma, hepsini çok sevdiğim asistan arkadaşlarıma, her daim beni destekleyen ailem ve arkadaşlarıma teşekkürü en içten bir borç bilirim.

Dr. Abdusselim Adil Peker

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖNSÖZ	iii
İÇİNDEKİLER	iv
ÖZET	vi
SUMMARY	viii
TABLolar	x
ŞEKİLLER	xi
1. GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER	1
1.1 Metastazların Fizyopatolojisi	2
1.1.1 Hematojen yayılım	2
1.1.2 Lenfatik yayılım	2
1.1.3 Plevranın direkt invazyonu yoluyla	3
1.2 Epidemiyoloji	4
1.3 Akciğer Metastazlarında Görüntüleme Özellikleri	5
1.4 Yapay Zekaya Giriş ve Genel Kavramlar	6
1.5 Radyomik Özellikler (Radiomic Features) ve Özellik Çıkarımı (Feature Extraction)	11
1.6. Radyomik Özellik Sınıfları (Feature Classes).....	11
1.7 Segmentasyon (Labeling, Segmentation).....	13
1.8 Sınıflandırma Algoritmaları	14
1.8.1 Regresyon analizi	14
1.8.2 k-En yakın komşular (k-nearest neighbors, KNN)	14
1.8.3 Destek vektör makineleri (support vector machine, SVM)	14
1.8.4 Karar ağaçları (decision trees) ve rastgele orman (random forest).....	14
1.8.5 Gradyan artırma (gradient boosting).....	15
1.8.6 Yapay sinir ağları (artificial neural networks, ANN)	15
1.9 Çalışmanın Amacı	15
2. GEREÇ VE YÖNTEM	16
2.1 Veri Seti ve Olgü Seçimi.....	16

2.2 Görüntüleme Protokolü	17
2.3 Lezyonların Segmentasyonu	17
2.4 Ön İşleme (Preprocessing)	18
2.5 Özellik Çıkarımı (Feature Extraction) ve Ölçeklendirme (Feature Scaling) ..	18
2.6 Sınıflandırıcı Model Oluşturma.....	18
2.7 Değerlendirme Metrikleri.....	18
3. SONUÇLAR	21
4. TARTIŞMA	24
5. KAYNAKLAR	28
6. EKLER.....	32
7. ÖZGEÇMİŞ.....	34



AKCİĞER METASTAZLARINDA PRİMER TÜMÖR KAYNAĞININ YAPAY ZEKA ALGORİTMALARI İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

ÖZET

Akciğerler metastatik lezyonların en sık görüldüğü yerlerden biri olup akciğer dışı malignitelerin %20-54'ünde görülmektedir. Akciğer metastazlarında tanı genellikle BT ile mümkün olup karakteristik olarak bilateral alt zon periferik ağırlıklı yerleşim gösteren multipl nodüler solid lezyonlar şeklinde görülmektedir. Akciğer metastazı ile seyreden malignitelerin ayırımında kaviteleşme, kalsifikasyon, hemoraji, ödem ve difüz miliyer patern gibi belirleyici özellikler faydalı olabilmektedir. Ancak olguların çoğunda BT görüntüleri üzerinden primer malignitenin kaynağına yönelik bir ayırım yapmak mümkün olmamaktadır.

Yapay zeka ile görüntü işleme metotlarının yaygınlaşması son yıllarda radyoloji ve diğer bazı tıp branşlarında yeni gelişmelerin habercisi olmuştur. Radyoloji görüntülerinden şekil, kontur yada pikseller arası dansite ilişkileri gibi bilgiler elde etmemizi sağlayan radyomik görüntü özelliklerinin çıkarılması ile bu özelliklerin bir görüntüleme biyobelirteci gibi kullanılarak tanıda, hastalık evrelemesinde, tedavi yanıtının ve hastalık prognozunun belirlenmesi gibi işlevlerde kullanılması mümkün olmuştur.

Çalışmamızda Toraks BT görüntülerinde akciğer metastazı saptanan olguların radyomik görüntüleme özellikleri ve farklı yapay zeka algoritmaları kullanılarak primer tümör kaynağını saptamadaki başarısını ölçmeyi amaçladık.

Retrospektif olarak Ocak 2014-Aralık 2020 tarihleri arasında Toraks BT'sinde akciğer metastazı saptanan 165 olgu ve 482 metastatik lezyon çalışmaya dahil edildi. Olgular primer tümörlerin histopatolojik tanılarına göre kolorektal kanser, böbrek hücreli kanser, mesane kanseri, meme kanseri, pankreas kanseri, prostat kanseri ve sarkomatöz kanserler olarak 7 alt gruba ayrıldı. Toshiba Aquilion 64-dedektör (Toshiba Medical Systems, Otawara, Japonya) ve Siemens Somatom Definition Flash 128-dedektör (Siemens Healthcare, Erlangen, Almanya) BT cihazlarında intravenöz kontrast madde verilmesini takiben elde edilen görüntüler 3D Slicer (<http://www.slicer.org>, versiyon 4.11) adlı ücretsiz yazılım ve "Segmentation Wizard" adlı yarı-otomatik segmentasyon modülü kullanılarak işaretlendi. Ön işleme metodu olarak tümör olarak işaretlenmiş alanların gri piksel değeri 0-255 aralığına sabitlemek suretiyle normalizasyon uygulandı. Daha sonra açık kaynak kodlu ve ücretsiz Python kütüphaneleri kullanılarak 34 adet birinci derece ve Haar benzeri özellik çıkarıldı. Eldeki verilerin %30'u model başarısını test etmek amacıyla ayrıldı. K-en yakın komşu (KNN), destek vektör makinesi (SVM), rastgele orman (RF) ve gradyan artırma (GB) modelleri eğitilerek en iyi sonuç veren modeller belirlendi. Model performansını değerlendirmek amacıyla doğruluk, kesinlik, duyarlılık ve F1 skoru kullanıldı.

Test verileri üzerinde en fazla doğruluk oranı KNN modelinde pankreas ve prostat kanseri grubunda (sırasıyla 0.93 ve 0.92), SVM modelinde prostat, pankreas ve sarkomatöz kanserler grubunda (sırasıyla 0.93, 0.90 ve 0.90), GB modelinde pankreas ve sarkomatöz kanserler grubunda (0.94 ve 0.94), RF modelinde ise prostat ve pankreas kanseri grubunda (sırasıyla 0.93 ve 0.90) elde edildi. F1 skoru olarak değerlendirildiğinde en iyi ayırım KNN, SVM ve RF modellerinde sırasıyla 0.62, 0.66 ve 0.50 ile meme kanseri grubunda elde edildi. GB modelinde en yüksek F1 skoru 0.77 ile sarkomatöz kanserler grubunda elde edildi. Meme kanseri grubunda ise F1 skoru 0.74 olarak izlendi. Genel olarak bakıldığında 4 model arasından F1 skoru olarak en iyi değer meme ve sarkomatöz kanserler grubunda GB ve SVM modeli ile elde edildi.

Radyomik görüntü özellikleri ve yapay zeka modelleri, akciğer metastazlarının alt tiplerinin belirlenmesinde girişimsel olmayan bir tanı aracı olarak potansiyel değere sahip olabilir. Bunun için özellikle geniş ve bağımsız veri setleri üzerinde ve standardize yöntemler kullanılarak elde edilecek sonuçlara dayanan çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: Yapay zeka, BT, akciğer metastazı, radyomik

EVALUATION OF PRIMARY TUMOR ORIGIN IN LUNG METASTASES WITH ARTIFICIAL INTELLIGENCE ALGORITHMS

SUMMARY

Lungs are one of the most common site of metastasis in malignancies which can be involved in 20-54% of the extrapulmonary tumors. The diagnosis in lung metastases is usually established on computed tomography (CT) with predominantly lower zone bilateral multiple nodular solid lesions. Distinctive imaging features such as cavitation, calcification, hemorrhage, edema and diffuse miliary pattern can be beneficial in differentiating the malignancies that can present with lung metastases. However, in most of the cases, it is usually not possible to differentiate the primary malignancy on CT images.

In recent years, image processing methods with artificial intelligence have gained recognition in radiology and other medical specialties. Radiomics has made it possible to capture information from radiological images that may indicate shape, contour or neighboring pixel relationships, which than act like a imaging biomarker that can be used to diagnose, grade, prognosticate the disease outcome and evaluate the response to treatment.

In our study, we aimed to evaluate the performance of artificial intelligence models that are trained with radiomics imaging features, to differentiate the primary tumor origin in cases with lung metastases on chest CT images.

We searched our hospital database from January 2014 to December 2020 retrospectively, and included 165 cases with 482 metastatic lesions in the study. Cases were arranged in 7 subgroups according to primary tumor origin that comprises colorectal cancers, renal cell carcinomas, bladder cancers, breast cancers, pancreas cancers, prostate cancers and sarcomatous cancers. Imaging studies were performed on Toshiba Aquilion 64-detector (Toshiba Medical Systems, Otawara, Japan) and Siemens Somatom Definition Flash 128-detector (Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) CT scanners after intravenous contrast administration. Tumoral lesions were labeled with 3D Slicer (<http://www.slicer.org>, version 4.11) using the “Segmentation Wizard” semi-automatic segmentation module. Gray scale normalization was applied to tumoral regions as a preprocessing method. Thirty-four first-order and Haar-like features extracted from the images by using free and open-source Python software libraries. To test the model performance, 30% of the data were randomly splitted. K-nearest neighbor (KNN), support vector machine (SVM), random forest (RF) and gradient boosting (GB) models were trained, tested and best performing models were established. Accuracy, precision, recall and F1 score were used to evaluate the model performance.

Best accuracy values on the test data were achieved with pancreas and prostate cancer subgroups on KNN model (0.93 and 0.92 respectively), prostate,

pancreas and sarcomatous cancer subgroups on SVM model (0.93, 0.90 and 0.90 respectively), pancreas and sarcomatous cancer subgroups on GB model (0.94 and 0.94 respectively), prostate and pancreas cancer subgroups on RF model (0.93 and 0.90 respectively). Best classifier performance with regard to F1 score was achieved in the breast cancer subgroup on KNN, SVM and RF models with 0.62, 0.66 and 0.50 respectively. GB model demonstrated the highest F1 score with 0.77 on the sarcomatous cancer subgroup. GB model F1 score was 0.74 on the breast cancer subgroup. In total, the best F1 scores among the 4 models were achieved with GB and SVM models on the breast and sarcomatous cancer subgroups.

Radiomics imaging features and artificial intelligence models can have a potential in differentiating the primary subgroups of lung metastases as a non-invasive diagnostic tool. To achieve that, more studies on large and independent datasets with standardized methods are required.

Keywords: Artificial intelligence, CT, lung metastasis, radiomics



TABLÖLAR

Sayfa

Tablo 2.1: Sınıflandırma modellerinin tanısal performansı belirlenirken kullanılan hata matrisi (confusion matrix)	19
Tablo 3.1: KNN (k-nearest neighbor) modelinin tanısal performans değerleri sunulmaktadır	21
Tablo 3.2: SVM (Support Vector Machine) modelinin tanısal performans değerleri sunulmaktadır	22
Tablo 3.3: GB (Gradient Boosting) modelinin tanısal performans değerleri sunulmaktadır	23
Tablo 3.4: RF (Random Forest) modelinin tanısal performans değerleri sunulmaktadır	23

ŞEKİLLER

Sayfa

- Şekil 1.1:** Bilinen akciğer adenokarsinomu olan olguda, bilateral metastatik nodüller ve sağ akciğerde lenfatik invazyon (lenfanjitis karsinomatoza) ile uyumlu interlobuler septal kalınlaşmalar ve buzlu cam dansitesi alanları mevcut. 3
- Şekil 1.2:** Metastatik meme kanseri olan olguda sağ hemitoraksta hafif dereceli plevral efüzyon ve plevrada nodüler kontrastlanan tümöral kalınlık artışı dikkati çekiyor..... 3
- Şekil 1.3:** Akciğer adenokarsinomu olan olguda sağ akciğerde büyük boyutlu kitle lezyonunun mediastene ve plevraya invaze olduğu görülüyor. Superior vena cava basısı nedeniyle iv. kontrast madde toraks duvarında bulunan kollateral vasküler yapılar aracılığıyla dolun gösteriyor..... 4
- Şekil 2.1:** Çalışma adımları görüntünün elde edilmesi, tümöral lezyonun sınırlarının belirlenmesi, radyomik görüntü özelliklerinin elde edilmesi, model eğitilmesi ve model performansının kesinlik-duyarlılık eğrisi ve F1 skoru ile değerlendirilmesi olarak sıralanabilir. .. 20

1. GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER

Metastaz, tümör hücrelerinin primer kaynaklandığı bölgeden çevre dokulara veya uzak bölgelere yayılmasını tanımlamaktadır. Uzak metastaz, tümörün malign natürde olması hakkında bilgi veren özellik olup onkoloji olgularında en önemli morbidite ve mortalite nedenidir [1].

Akciğer metastazları günlük radyoloji pratiğinde sıklıkla görülmekte olup genellikle bilinen primer maligniteli olguların takiplerinde veya evreleme aşamasında tanı almaktadır. Nadiren akciğer metastazları insidental olarak saptanmakta ve primer malignitenin tanısına yönlendiren süreci başlatabilmektedir [2, 3].

Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre akciğere en sık metastaz yapan maligniteler meme, gastrointestinal sistem (kolon, mide), pankreatobilier sistem (pankreas ve hepatobilier yapılar), ürogenital sistem (genital organlar, böbrek, prostat, adrenal), baş-boyun tümörleri, cilt (melanom), germ hücreli tümörler ve sarkomlardır [4]. Bazı olgularda ise primer malignite odağı bulunmamaktadır [5]. Primeri bilinmeyen kanserler (PBK) tüm kanserlerin %3-5'ini oluşturmakta olup malign histopatoloji alıp standart tanısal yaklaşımlarla primer tümörü ayırt edilemeyen metastatik hastalığı tanımlamaktadır. Kansere bağlı ölümlerin en sık 4. sebebi primeri bilinmeyen metastatik kanserler olarak bildirilmektedir. Çoğu PBK'ler adenokarsinomlar, skuamöz hücreli karsinom ve farklılaşmamış tipte karsinomlar olarak kabaca üç gruba ayrılan kanser tipinden oluşmaktadır [5, 6].

PBK olgularında ilk yaklaşım olarak bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi yöntemlerle primer tümör kaynağı saptanmaya çalışılmaktadır. Bu tanısal işlemler, kanser tedavisinde gecikmelere neden olmakta, %50-70 olguda ise primer kanser tanısı mümkün olmamaktadır. İmmünohistokimyasal boyama gibi metodlarla kanserin tipi belirlenip buna yönelik tedavi verilmeye çalışılmaktadır [6-10].

1.1 Metastazların Fizyopatolojisi

Metastatik süreç, ana tümör bölgesinden tümör hücrelerinin kopup, kapiller veya lenfatik vasküler yapıların invazyonu ile uzak metastaz bölgesine ulaşması ve daha sonra gelişimi için gerekli kan akımını yaratmasıyla gerçekleşmektedir [2, 11]. Tümörlerin belirli bölgelere metastaz yapmalarında histopatolojik ve genetik faktörler etkili olmaktadır [1, 12]. Tümörlerin akciğere yayılmasında hematojen, lenfatik yayılım veya direkt invazyon etkili olabilmektedir.

1.1.1 Hematojen yayılım

Hematojen yayılım, venöz drenajı akciğere olan tümörlerde görülmektedir. Örneğin, baş-boyun tümörleri, tiroid, adrenal tümörleri, böbrekler, testis, melanom ve osteosarkom gibi. Hematojen yolla yayılımda akciğer metastazlarının parankimal uzanımında pulmoner perfüzyon gradienti büyük etkiye sahiptir. Bu nedenle kan akımının en yüksek olduğu alt loblarda daha sık görülmektedir [4]. Tipik BT görünümü multipl, bilateral, alt loblarda daha baskın nodüler opasiteler şeklindedir. Yaklaşık %4 oranında kaviter akciğer lezyonları şeklinde atipik hematojen yayılım paternleri de mevcut olup sıklıkla skuamöz hücreli karsinomlar, sarkomlar ve kolorektal kanserlerde görülür [4, 13].

1.1.2 Lenfatik yayılım

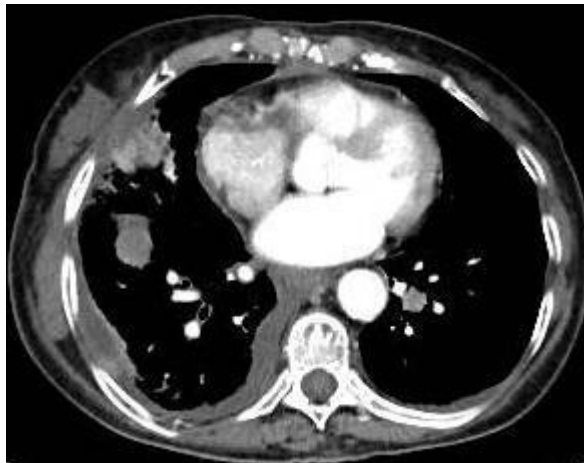
Diafragma ve/veya plevral yüzeylerin antegrad lenfatik invazyonu yoluyla veya hiler lenf nodu metastazlarından retrograd lenfatik yayılım yoluyla gerçekleşir. Akciğer, mide, meme, pankreas, uterus, rektum ve prostat tümörlerinde bu yayılım sık görülmektedir (Şekil 1.1) [1, 14].



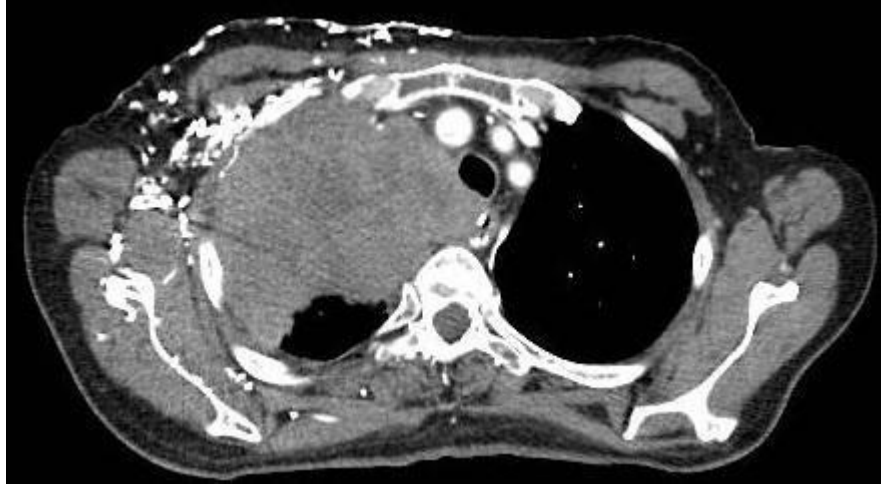
Şekil 1.1: Bilinen akciğer adenokarsinomu olan olguda, bilateral metastatik nodüller ve sağ akciğerde lenfatik invazyon (lenfanjitis karsinomatoza) ile uyumlu interlobuler septal kalınlaşmalar ve buzlu cam dansitesi alanları mevcut.

1.1.3 Plevranın direkt invazyonu yoluyla

Hematojen yayılıma bağlı plevra tutulumu, lenfatik yayılımla veya mevcut karaciğer metastazları ile meydana gelebilir. Akciğer, meme, pankreas ve mide kanserlerinde görülebilir (Şekil 1.2). Primer tümör varlığında meydana gelen multipl akciğer nodülleri, akciğerin metastatik hastalığı açısından anlamlı olmakla birlikte, soliter nodül şeklinde de (melanom veya sarkom gibi) görülebilmektedir. Soliter nodüller primer akciğer tümörleri ile ilişkili olabilir (Şekil 1.3) [1, 13].



Şekil 1.2: Metastatik meme kanseri olan olguda sağ hemitoraksta hafif dereceli plevral efüzyon ve plevrada nodüler kontrastlanan tümöral kalınlık artışı dikkati çekiyor.



Şekil 1.3: Akciğer adenokarsinomu olan olguda sağ akciğerde büyük boyutlu kitle lezyonunun mediastene ve plevraya invaze olduğu görülüyor. Superior vena cava basısı nedeniyle iv. kontrast madde toraks duvarında bulunan kollateral vasküler yapılar aracılığıyla dolun gösteriyor.

1.2 Epidemiyoloji

Akciğerler ikinci en sık metastatik odak olup, akciğer dışı tümörlerin %20-54'ünde akciğer metastazı görülebilmektedir. Akciğer metastazı bulunan olgularda tedavi seçenekleri ve prognoz, primer tümör kaynağına göre oldukça farklılık göstermektedir. Uzak metastaz varlığı, tümör evrelemesinde önemli yere sahiptir. Örneğin, uzak metastaz bulunan meme kanseri olgularında 5 yıllık sağkalım %96'dan %21'e düşebilmektedir. Akciğer veya karaciğere uzak metastazı bulunan kolorektal kanser olgularında nonmetastatik hastalığa kıyasla 5 yıllık sağkalım %91'den %10 seviyelerine gerilemektedir.

Amerika Birleşik Devletleri'nde metastatik hastalığa bağlı günde 1500 ölüm gerçekleşmektedir. Yaygın hastalık varlığında güncel tedavi seçeneklerinin yetersizliği hakkında bilgi verebilir [15].

Akciğer metastazlarında kadın/erkek oranı 0.86 ile erkek cinsiyet lehinedir. Primer malignite olarak sıralandığında görülme sıklığı aşağıdaki gibi ortaya çıkmaktadır:

- %25.8 Kolorektal kanser
- %19.4 Baş-boyun tümörleri
- %14.7 Ürolojik (böbrek, üreter, prostat, testis) kanserler

- %10.9 Gastrointestinal non-kolorektal kanser
- %10.5 Meme kanseri
- %6.5 Melanom
- %6.1 Jinekolojik (over, endometrium, serviks) kanserler
- %6.1 Diğer primer tümörler (sarkom, tiroid, skuamöz hücreli kanserler)

Tek nodül %49.1, multipl nodül ise %50.9 oranında görülebilmektedir. Pulmoner nodüllerin boyutları 20-30 mm (%50), 10-20 mm (%28.5) ve <10 mm (%21.5) şeklinde değişkenlik gösterebilmektedir. Kaviter veya nekrotik nodüller %88.5 oranında görülebilmektedir. Sigara içim öyküsü olarak %61 olguda geçmişte sigara kullanımı veya aktif sigara kullanımı öyküsü bulunmaktadır. Bir çalışmaya göre multipl 5 mm'den büyük akciğer nodülleri ve kavitasyon varlığı metastatik hastalık açısından önem arz etmektedir [15].

1.3 Akciğer Metastazlarında Görüntüleme Özellikleri

Genellikle metastatik lezyonlar sferik yada ovoid şekilli, keskin sınırlı ve genellikle akciğer parankiminin periferinde yerleşim göstermektedir. Koryokarsinom gibi kanserlerde silik sınırlı lezyon görünümü mevcuttur. Aynı zamanda desmoplastik reaksiyon, hemoraji yada hemorajik ödem gibi durumlarda da görülebilir. Plevral tabanlı yerleşim gösteren hematojen metastazlarda periferik enfarkt düşündürücü patern izlenebilir. Besleyici damar işareti, metastatik nodül tanısında belirleyici bir özellik olup nodülü besleyen genişlemiş vasküler yapıyı tanımlamaktadır [16-18].

Tiroid medüller karsinomda difüz milier patern sık izlenmektedir [19]. Tek ve büyük metastaz sarkomlarda, melanomlarda, böbrek tümörlerinde sık görülmektedir. Bazı adenokarsinomlarda ve osteosarkom metastazlarında kalsifikasyon olabilir. Kaviteleşme baş-boyun yassı hücreli kanserlerinde ve kadın genitoüriner sistem kanserlerinde sık görülmekte olup toplam sıklığı %4 civarındadır. Kemoradyoterapi almış olgularda metastatik lezyonlarda kaviteleşme görülebilmektedir [20].

Literatürde tanımlanan bu spesifik bulgulara rağmen, akciğer metastazlarının sadece görüntü özellikleri ile ayrımı zordur. Çoğu zaman nonspesifik multipl nodüler solid lezyonlar şeklinde prezente olmaktadır. Primer malignitesi bulunmayan

olgularda ayırıcı tanıda fungal enfeksiyonlar, septik emboli ve tuberküloz gibi enfeksiyöz sebepler ve sarkoidoz, romatoid artrit ve Wegener granülomatozu gibi nonenfeksiyöz enflamatuvar hastalıklar düşünülmelidir [13].

1.4 Yapay Zekaya Giriş ve Genel Kavramlar

Yapay zeka günümüzde oldukça yaygın olarak kullanılan ve zeka gerektiren işler için geliştirilen otomatikleştirilmiş sistemleri tanımlayan geniş bir yelpazeden oluşmaktadır. Tarihte ilk defa John McCarthy adlı bilgisayar bilimci tarafından 1956 yılında bahsedilmiştir. Ancak burada başlayan ve teorik anlamda bahsedilen kavramların uygulamaya konulması bilgisayar ve özellikle işlemci teknolojilerinin geliştiği 2000'li yıllara kadar gerçekleşmeyecektir. Yapay zeka alanında günümüzde kullanılan teknikler 1900'lü yılların başından itibaren ortaya konulan bilimsel efor ve özellikle matematik ve bilgisayar programcılığı bilimlerinin ortak katkısının ürünüdür. Bu uğraşıda bazı mihenk taşları, 1950'de Alan Turing tarafından makine zekasının ölçümü için geliştirilen Turing testi, Dietrich tarafından geliştirilen satranç oynama programı, Strachey tarafından geliştirilen dama oynama programı, Weizenbaum tarafından geliştirilen ELIZA adlı hemen hemen her konuda İngilizce diyaloga imkan sağlayan program gösterilebilir. Daha sonra 1970'lerde Doğal Dil İşleme (Natural Language Processing), semantik ağlar, ileri besleme ve algoritma eğitme şemaları, monoton olmayan mantık gibi gelişmelerle ivme kazanmıştır. Bu gelişmeler sayesinde yapay zeka, statik bir bilgisayar programından, kendine verilen verilerle öğrenme işlevini gerçekleştiren dinamik bir yapıya geçiş yapabilmıştır.

Daha sonraki gelişmelerin büyük kısmı Apple, Google, Microsoft, Tesla gibi kazanç kaygısı güden şirketlerin çabaları sayesinde mümkün olmaktadır. Google DeepMind adlı araştırma-geliştirme şirketinin 2016 yılında yaptığı AlphaGo adlı bilgisayar programı, Go adında antik Çin masa oyununda güçlendirilmiş öğrenme (reinforced learning) adlı metodu kullanmaktadır. Go oyununda 10^{360} adet hamle imkanı mevcut olduğu bilinmektedir. Evrendeki atomların sayısı tahminlere göre 10^{80} olup, her faktörde sayının 10'un katları şeklinde arttığı düşünülürse bu sayıda hamleyi bilgisayara tek tek öğretmenin ne kadar gerçek dışı olacağını görebiliriz. 2016 ve 2017 yıllarında dünya Go şampiyonu Lee Sedol'e karşı oynanan 5 maç 4-1, Ke Jie adlı bir başka Go şampiyonu ile oynanan 3 maç 3-0 AlphaGo galibiyetiyle

sonuçlanmıştır. Bu gelişmeler sadece rutin ve basit görevlerde değil, kompleks işlevler açısından da yapay zeka tekniklerinin üstünlüğünü göstermektedir.

Makine öğrenmesi (Machine Learning), yapay zekanın alt dalı olarak kabul edilmekte olup elindeki büyük miktardaki veri setinden çeşitli istatistiksel metodları kullanarak öğrenme işlemini gerçekleştirerek daha önce görülmemeyen veri setleri hakkında tahminler yapmaya çalışır. Burada gözetimli ve gözetimsiz öğrenme (supervised ve unsupervised) kavramları ortaya çıkmaktadır. Gözetimli öğrenmede insan tarafından etiketlenmiş veri, gözetimsiz öğrenmede ise etiketlenmemiş veri üzerinden öğrenme gerçekleştirilebilmektedir. Daha sonra geliştirilen ve makine öğrenmesinin bir alt tipi olan derin öğrenme (deep learning) ise eldeki veriden öngörü ve tahmin oluştururken yapay sinir ağları (artificial neural networks) denilen çok katmanlı, birbiriyle iletişim kurabilen çok sayıda düğüm (node) barındıran ve insan beyninde öğrenmeyi sağlayan sinirsel devreleri taklit eden bir metod kullanmaktadır.

Radyolojide yapay zekanın, özellikle de makine öğrenmesinin yaygınlığı son yıllarda artış göstermektedir. Çoğunlukla gözetimli öğrenme yöntemlerinin kullanılarak görüntü elde edilmesinden (image acquisition), kanserlerde prognoz tayinine kadar uzanan geniş bir ölçekte kullanıma sunulmaktadır. Radyolojide sıkça kullanılan alanlardan bazıları, iş şemasının öncelikli tetkiklere göre yeniden yapılandırılması, radyoloji raporlarının sınıflandırılması, risk tayini, tarama, saptama, segmentasyon, histopatolojik tanı, tümörün genetik yapısının radyolojik görüntüleme özelliklerine göre tahmin edilebilmesini sağlayan radyogenomik (radiogenomics) ve görüntü alma modellerinin geliştirilmesi olarak sayılabilir.

Radyolojide makine öğrenmesi tekniğini kullanan çalışmalara baktığımızda kullanılan yöntemlerin yer yer farklılık gösterdiğini farketmek kaçınılmazdır. Bu gibi yapay zeka tekniklerinin radyoloji alanında uygulanması sırasında belirli zorlukların ve hata oranında artmaya neden olan değişkenlerin farkında olmak gerekmektedir. Örneğin radyolojik görüntülerden veri elde etme sırasında elimizdeki verinin yüksek oranda heterojen olması, hasta kilosu, kullanılan tekniğe göre x-ışını dozu ve süresi, kullanılan çekim protokolleri, sinyal-gürültü oranı gibi parametrelerdeki farklılıklar elde edilen sonuçları etkileyebilmektedir. Bu gibi metodolojik sorunlar sadece radyolojide değil, yapay zekanın uygulandığı patoloji, biyoistatistik ve biyoenformatik gibi diğer alanlarda da geçerli olmaktadır.

Makine öğrenmesi ile alakalı çalışmalarda kullanılan terminolojiye ve çalışma tasarımının uygulanma şekline bakıldığında bilinmesi gereken bazı kavramlar öne çıkmaktadır. Bunlardan overfitting (aşırı öğrenme), bir modelleme hatası olup eldeki veriye çok yakın bir analiz elde ederek gelecekteki veriden doğru bir öngörü yapamamaya yani eğitim verisinde yüksek, test verisinde düşük doğruluk oranlarına neden olmayı tanımlamaktadır. Bir diğer modelleme hatası olan underfitting (eksik öğrenme) ise modelin hem eğitim hem de test verisinde düşük doğruluk oranına sahip olması olup eldeki prediktif bağımsız değişkenlerin sayısı veya nitelik olarak yetersizliğini göstermektedir. Burada veri setinin büyüklüğü devreye girmektedir. Küçük veri setleriyle yapılan çalışmalarda modelleme hataları sık görülmektedir.

İstatistiksel güç analizi için kullanılan yöntemler yapay zeka çalışmaları için çelişkili ve genellikle ulaşılması zor veri seti büyüklükleri ile sonuçlanabilir. Bu konuda makine öğrenmesi modelleri için optimum veri seti büyüklüğünü saptamada genel kabul görmüş bir istatistiksel yöntem bulunmamaktadır. Bu durum yapılacak çalışmalar için sorun teşkil etmekte olup aşırı veya yetersiz öğrenme gibi etkilerden korunup prediktif performansı artırmak için en az 50 örnekten oluşan veri seti kümesi kullanılması önerilmektedir [5, 21-23]. Buna rağmen bu sayı, günlük pratikte güvenli bir şekilde kullanılmaya uygun bir model yaratmakta yetersiz olacaktır. Özellikle içerisinde insan sağlığını ilgilendirecek sonuçların elde edildiği yapay zeka modellerinde hata payının düşürülmesi amacıyla çok geniş veri setleriyle çalışılması gerekmektedir.

Bir diğer terminolojik kavram olan ground truth (kesin referans), öne sürülen modelin tahmin etmeye çalıştığı gerçek değeri tanımlamaktadır. Çalışmalarda kesin referans olarak kullanılan yöntemin altın standart kabul edilmiş bir test yöntemi yada uzman tanısına dayanması genellikle kabul görmektedir. Ancak bu standart olarak kabul edilen referans metodun doğruluğu ve sağlamlığı (robustness) aynı zamanda çalışmanın da güvenilirliği için önemli olmaktadır. Information leakage (veri sızıntısı), eğitim ve test için kullanılacak verilerin yeteri kadar birbirinden ayrılamaması sonucu oluşur ve sonuçların gerçek olmayan şekilde yüksek görünmesine yol açmaktadır. Bunu önlemek amacıyla çapraz doğrulama (cross-validation) adı verilen teknik kullanılması ve modelin son kontrolünü sağlamak için

belli miktardaki verinin çalışmanın başında doğrulama yada test verisi olarak ayrılıp saklanması gerekmektedir.

Feature scaling (özellik ölçekleme), elde edilen özelliklerdeki değerlerin hesaplama kolaylığı sağlanması amacıyla -1 ile 1 yada 0 ile 1 arasında aralıklara çekilmesi işlemidir. KNN (k-nearest neighbor, k-en yakın komşu) yada SVM (support vector machine, destek vektör makinesi) gibi tekniklerde gerek duyulmaktadır. En sık kullanılan yöntemler z-skoru normalizasyonu ve minimum-maksimum ölçeklemedir.

Reliability analysis (güvenilirlik analizi), özelliklerin (feature) elde edilme yönteminden veya segmentasyon sürecindeki okuyucular arası değişkenlikten (inter-reader variability) etkilenmekte olup bir özelliğin tekrarlanabilirliğini (reproducibility) yani farklı zamanda ve/veya farklı okuyucu tarafından benzer yada aynı şekilde elde edilip edilemeyeceğini tanımlamaktadır. Bunun için okuyucu içi ve okuyucular arası uyumluluk (intra ve interreader agreement), test-yeniden test tekrarlanabilirlik analizi gibi yöntemler kullanılmaktadır.

High dimensionality (yüksek boyutluluk), gerçek hayat verileri gibi çok fazla özelliğe ve dolayısıyla boyuta sahip verileri tanımlar. Yüksek boyutluluk bir verinin modellenmesinde gereken zaman ve kaynağı artırmakta, aşırı öğrenmeye neden olup gelecekte elde edilecek verilerin doğru tahmin edilebilmesini engellemektedir. Bunun önüne geçebilmek için boyut azaltma (dimensionality reduction) adlı yöntem kullanılmaktadır. Bu yöntemin literatürde geçen diğer isimlendirmeleri, feature extraction (özellik çıkarma) ve feature selection (özellik seçimi) olup bunun için kullanılan başlıca yöntemler olarak collinearity analysis (eşdoğrusallık analizi), principal component analysis (PCA, temel bileşenler analizi) ve algoritma bazlı özellik seçimi gösterilebilir.

Class balance (sınıf dengesi) ya da class imbalance (sınıf dengesizliği) makine öğrenmesi ile ilgilenen çalışmalarda büyük bir sorundur. Sınıflandırma görevlerinde sınıflar arası veri büyüklüklerinde dengesizlik olması durumunda seçilen modelin çoğunlukla daha fazla veriye sahip sınıfı seçmesine ve doğruluğun azalmasına neden olmaktadır. Sınıf dengesizliğini gözardı etmek makine öğrenmesinde büyük hatalara neden olmaktadır. Çalışmanın başında veri büyüklüklerini birbiriyle orantılı tutmak yada oversampling (fazla örnekleme), undersampling (az örnekleme) gibi yöntemlerle önüne geçilebilir. Adından da

anlaşılabileceği gibi fazla örnekleme, daha az veriye sahip olan sınıfa (azınlık sınıfı) ait olan verileri çeşitli interpolasyon teknikleri kullanarak artırmayı sağlamakta olup en sık kullanılan teknikler Synthetic Minority Oversampling Technique (SMOTE, sentetik azınlık fazla örnekleme), Naive Random Oversampling (NROS, naif rastgele fazla örnekleme), Adaptive Synthetic Sampling Method (ADASYN, adaptif sentetik örnekleme) olarak gösterilebilir. Az örnekleme ise tam tersine daha fazla veriye sahip olan çoğunluk (majority) sınıfına uygulanır. Random undersampling (rastgele az örnekleme) gibi metodlar kullanılabilen olup bilgi kaybına yol açmaktadır. Bu etkiyi azaltmak için ortaya çıkan NearMiss, Condensed Nearest Neighbor Rule, TomekLinks gibi teknikler, yakın komşuluk sayısı az olan örneklerin çıkarılması prensibine dayanmaktadır.

Sınıf dengesizliği sorununun üstesinden gelmenin diğer bir yolu duyarlılık (sensitivity) yada özgüllük (specificity) parametrelerinin birinden taviz vermektir. Örneğin hedeflenen model, bir tarama testi için kullanılacaksa özgüllükten taviz vermek mümkün olabilmektedir. Fazla ve az örneklemede dikkat edilmesi gereken nokta, bu yöntemlerin sadece ve sadece eğitim verisine uygulanabilir olmasıdır. Test verisinde sınıf dengeleme yöntemlerinin kullanılması yanlış sonuçlar ortaya çıkarabilmektedir. Az örneklemede overfitting yani aşırı öğrenme sorunuyla karşılaşabilmektedir. Bu gibi problemlerin farkında olmak, özellikle sağlık alanında yapılacak çalışmalarda önem arz etmektedir [24, 25].

Yapay zeka kompleks verileri ayrıştırma, optimize ve analiz etme gücüyle sağlık alanında gelecek vaat etmektedir. Hastaların uygun şekilde bakımının sağlanması, bir çoğu birbirine bağlı ve yüksek değişkenlik gösteren çok sayıda adımın kontrol edilebilmesine bağlıdır. Bundan dolayı hem kompleks veriyi işleyebilecek hem de sürekli deneyimleyerek optimizasyon ve öğrenme sürecini gerçekleştirip tahmin ve önerilerde bulunması gerekmektedir.

Bu yazı yazıldığı sırada radyoloji ve nükleer tıpta kullanılmak üzere Birleşik Devletler Gıda ve İlaç Dairesi (FDA - U.S. Food and Drug Administration) tarafından onay alan 121 adet yapay zeka algoritması bulunmaktadır. Bunlardan 40 tanesi nöroradyolojide, 28'i toraks radyolojisinde, 17'si meme görüntülemesinde, 17'si kardiyak radyolojide, 12'si abdominal radyolojide ve 7 tanesi kas ve iskelet radyolojisinde kullanılmaktadır. Modalite bazlı sıralama yapıldığında ise 63 tanesi BT, 29'u MRG, 16'sı konvansiyonel radyografi, 11 tanesi ultrason, 10 tanesi

mamografi ve 2 tanesi PET şeklinde ortaya çıkmaktadır (Amerikan Radyoloji Koleji Veri Bilimi Enstitüsü verileri, ACR. <https://models.acrdsi.org/>).

Medikal cihaz ve algoritmalar olarak alınan FDA onayı sayılarına bakıldığında yapay zeka ve makine öğrenmesi alanındaki medikal inovasyonun büyük çoğunluğu %72 ile radyoloji ve %14 ile kardiyoloji olmak üzere iki branştan gelmektedir. Bu iki branşı iç hastalıkları/endokrinoloji, nöroloji, oftalmoloji, acil tıp ve onkoloji takip etmektedir. 2016 Kasım'da FDA onayı alan ilk yapay zeka algoritması olan ve kardiyak MR görüntülerinden çeşitli analizler yapmaya yarayan Arterys Cardio DL (Arterys Inc.)'nin ön ayak olması ve daha sonra onkolojide, mamografi değerlendirmesinde, BT'de lezyon saptamada kullanılan diğer birçok algoritmanın günlük sağlık pratiğine girmesinden bu yana radyoloji, yapay zekada trend belirleyici ana branş olarak yer almaktadır [26].

1.5 Radyomik Özellikler (Radiomic Features) ve Özellik Çıkarımı (Feature Extraction)

Radyolojide yapay zeka yöntemlerinin son yıllarda kullanılmaya başlanması ile birlikte popülerlik kazanan kavramlardan birisi de radyomik görüntü özellikleridir (radiomics). Radyomik özellikler, bir görüntünün karakterizasyonunda önemli olan intensite, şekil, desen özellikleri gibi parametrelerin kantitatif bir şekilde elde edilmesine dayanmaktadır [27]. Daha sonra bu özelliklerin lezyonların yada hastalıkların saptanması, sınıflandırılması, prognozunun belirlenmesi gibi işlevlerde bir nevi görüntüleme biyobelirteci olarak kullanılmasını hedeflemektedir. Son 10 yılda doğrudan radyomik özellikler ile ilgili 500'ü aşkın özgün çalışma yapılmıştır [28]. Bu çalışmaların çoğunluğu onkoloji ile ilgili olup akciğer, meme ve prostat kanseri ağırlıklı çalışılan konular arasında yer almaktadır. 2013 yılından beri bu alandaki çalışmalar, her sene bir önceki yıla göre ortalama %177 artış göstermektedir.

1.6. Radyomik Özellik Sınıfları (Feature Classes)

Radyomik özellik sınıfları hakkında bilgi sahibi olmak, araştırma metinlerini okurken yada yeni bir araştırma yaparken zorunluluk olmamakla birlikte, ortaya

çıkan sonuçların yorumlanmasını ve spesifik uygulama alanları için bazı özelliklerin seçilmesini kolaylaştırmaktadır.

Bir ilgi bölgesinde (region of interest, ROI) yer alan voksellerin intensite değerlerinin dağılımından elde edilen istatistiksel veriler genellikle birinci derece özellikler (first-order features) olarak adlandırılır. Bunların içerisinde minimum ve maksimum intensite değerleri, düzensizlik (entropy), basıklık (kurtosis), skewness (çarpıklık), enerji (energy) gibi histogram özellikleri yer almaktadır.

Üç boyutlu şekil özellikleri, genellikle hacim (volume) ve yüzey alanı (surface area) arasındaki ilişkiyi açıklar. Tıkızlık (compactness), küresellik (sphericity), maksimum üç-boyut çapı, uzanım (elongation) ve yassılık (flatness) üç boyutlu özelliklerdir.

İki boyutlu şekil özellikleri, adından da anlaşılacağı üzere iki boyutlu düzlemde şekil ve büyüklük ilişkilerini inceler. Küresellik, uzanım, en uzun çap ve küresel orantısızlık sık kullanılan iki boyutlu şekil özelliklerine örnek verilebilir.

İkinci derece özellikler (second-order features), daha çok komşu piksellerin arasındaki gri-skala değerleri arasındaki ilişkiyi incelemekte olup bazen desen yada doku özellikleri (texture features) olarak adlandırılmaktadır. Gündelik hayatta bir cismin yüzeyindeki girintili çıkıntılı alanların geçişini parmaklarımızla anlayarak yorum yapmamıza benzetmektedir. Kaba, pürüzlü yada düzgün yüzeyleri birbirinden ayırt etmek gibi ilgi bölgesindeki piksel gri değerleri arasındaki geçişlerin büyüklüğünden yararlanılarak bu özellikler üretilmektedir. Gri seviyesi eş-oluşum matrisleri (gray level co-occurrence matrix), gri seviyesi boyutlu bölge matrisleri (gray level size zone matrix) ve gri seviyesi dizi uzunluk matrisleri (gray level run length matrix) kullanılan hesaplama metodlarından bazılarıdır.

Yüksek derece özellikler (higher order features) grubunda ise; Haar, Fourier yada Laplace dönüşümü ve çeşitli filtreleme yöntemleri (yüksek geçiş filtreleme vs.) uygulandıktan sonra elde edilen dalgacık (wavelet) özellikleri yada model tabanlı elde edilen fraktal görüntü (fractal dimension-based features) özellikleri sayılabilir. Bu özelliklerin elde edilmesi ile komşu pikseller arası farklılıklardan da öteye geçerek belirli bir alandaki gri seviye farklılıklarından özellik elde edilmesi sağlanmaktadır [29, 30].

Derin özellikler (deep features) ise isminden anlaşılacağı gibi derin öğrenme algoritmaları ile gözetimsiz (unsupervised) olarak elde edilen görüntü özelliklerini tanımlar. Bu özellikler genellikle transfer öğrenme (transfer learning) adı verilen, daha önce başka bir problemi çözmek amacıyla eğitilen algoritmaların yüzeyel katmanlarında (surface layer) ufak değişiklikler yapılarak tekrar kullanıldığı bir tekniktir [24, 31]. Sıklıkla kullanılan ve görüntü temelli görevlerde yüksek doğruluk oranlarına ulaşabilen evrişimli sinir ağları (convolutional neural networks, CNN) tekrar eğitilerek daha önce öğrenilen derin özelliklerden faydalanılır. Derin öğrenme algoritmalarını eğitmenin hem zaman hemde kaynak olarak masraflı olacağı ve derin özelliklerin geleneksel (traditional) görüntü özelliklerine göre daha başarılı olduğu düşünülürse bu yöntemin kullanılma nedeni anlaşılabilir [21]. Visual Geometry Group (VGG-Net), Inception, Xception gibi önceden büyük veri setleriyle eğitilmiş (pretrained) algoritmaların bulunduğu çalışmalar, geleneksel makine öğrenmesi metodları kullanılan çalışmalara göre daha yüksek doğruluk değerleri elde etmektedir [22, 23, 32].

1.7 Segmentasyon (Labeling, Segmentation)

Radyolojik görüntülerden özellik çıkarımı genellikle bir ilgi bölgesi (ROI) üzerinden yapılmaktadır. Bunun belirlenmesi için lezyon karakterizasyonu yapılacak bölgenin etiketlenmesi yani segmentasyon yapılması gerekmektedir. Başlıca kullanılan yöntemler manuel, otomatik ve yarı otomatik (semi-automatic) segmentasyondur [27].

Manuel segmentasyon işleminde genellikle tecrübeli bir radyolog yada radyasyon onkologu tarafından tümöral lezyonun yada ilgi bölgesinin diğer dokulardan ayrılması amacıyla sınırları çizilmektedir. Çoğu özgün çalışmada bu yöntem kullanılmakla birlikte zaman tüketen bir işlem olduğu için büyük veri setleriyle yapılan çalışmalarda tercih edilmemektedir.

Otomatik ve yarı otomatik segmentasyon işleminde ise tercih edilen bir çok algoritma bulunmaktadır. Bunlardan en çok kullanılanı, geometrik konturlama, eşik değer (thresholding) segmentasyonu ve referans noktaların (seed point) kullanıcı tarafından belirlendiği bölge büyümesi (region growing) yöntemleridir [27, 33].

1.8 Sınıflandırma Algoritmaları

Sınıflandırma (classification) görevleri için kullanılan istatistiksel yöntemler ve modeller çeşitli olmakla birlikte, aynı veri seti üzerinde birkaçının denenip en iyi sonuç veren modellerin kullanılması önerilmektedir [25]. Bu yöntemlerden en sık kullanılanları bilmek doğru model seçimi açısından önem arz etmektedir.

1.8.1 Regresyon analizi

Regresyon analizi en sık kullanılan istatistiksel yöntemlerden birisi olup aralarında neden sonuç ilişkisi olan birden fazla değişkenlerin arasındaki bağlantıyı araştırmak için kullanılır. Doğrusal (lineer) regresyonda, Y bağımlı değişkenini en iyi şekilde açıklayan $X_1, X_2, X_3, \dots, X_k$ bağımsız değişkenlerini seçerek sapma hatasını en aza indirmek hedeflenmektedir. Lojistik yani doğrusal olmayan regresyonda ise prediktör değişkenler ile sonuç arasındaki ilişki bir sigmoid fonksiyon şeklinde ifade edilmektedir. Regresyon analizinde elde edilen sonuç “binomial”, yani var/yok, kazanç/kayıp gibi ikili olasılıklıdır.

1.8.2 k-En yakın komşular (k-nearest neighbors, KNN)

Özellik uzayında sınıflandırılması istenen objelerin en yakın eğitim örneklerine göre sınıflanması esasına dayanır. Komşu sayısı “k” harfi ile temsil edilmekte olup seçilen k değerine göre yakın komşu sayısı hesaplanır. Binomial yada multinomial sınıflarda kullanılabilir.

1.8.3 Destek vektör makineleri (support vector machine, SVM)

Birbirinden ayrılmak istenen iki sınıf arasında optimum bir ayırıcı aşırı düzlem (hyperplane) yani destek vektörü oluşturulmaktadır. Bir boyut artırma işlemi olup küçük ve orta büyüklükte veri setleri için avantajlıdır.

1.8.4 Karar ağaçları (decision trees) ve rastgele orman (random forest)

Girdileri birbirine bağlayan dallar ve düğümlerden oluşur. Her seferinde bir ayırıcı özellik seçilerek en iyi düğüm bulunur ve bir sonraki ayırıcı özelliğe geçilir. Rastgele orman (RO) yöntemi birden fazla karar ağacı (KA) oluşturularak her bir KA çıktısını bir bağımsız sınıflandırma olarak toplayıp oy çoğunluğuna göre tahmine karar verir. Özellik seçimini kendi bünyesinde yaparak, boyut azaltmaya gerek olmadan çok sayıda parametre ile işlem yapabilir.

1.8.5 Gradyan artırma (gradient boosting)

Basit sınıflandırma modelleri ile elde edilen verileri ve daha sonra arta kalan zayıf öğrenicileri kombine ederek güçlü öğrenici oluşturana kadar tekrar eden bir algoritmadır. Zayıf öğrenicilere (genellikle karar ağaçları) her seferinde bir adım ekleyerek kayıp fonksiyonunun değerini düşürmeye çalışır.

1.8.6 Yapay sinir ağları (artificial neural networks, ANN)

Gürültü oranı yüksek ve zayıf verileri kendi kendine öğrenebilme yeteneğine sahip, girdi verileriyle karmaşık bağlantılar kurarak doğruluk oranını artırabilen esnek bir modeldir. Öğrenme sürecini oluşturan özellik ağırlıkları, toplama ve aktivasyon fonksiyonlarını barındırır.

1.9 Çalışmanın Amacı

Toraks BT'de akciğerde metastaz saptanan olgularda yapay zeka algoritmalarını kullanarak primer malignitenin kaynağını belirlemeyi amaçladık. Farklı yapay zeka algoritmalarının radyomik görüntü özellikleri temel alınarak primer tümör kaynağını saptamadaki başarı oranları karşılaştırıldı.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1 Veri Seti ve Olgu Seçimi

Retrospektif olarak dizayn edilen bu çalışmada Ocak 2014- Aralık 2020 tarihleri arasında Bezmialem Vakıf Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji Departmanına başvuran ve Toraks BT çekilen olgular tarandı. Radyoloji raporları içerisinde “metastaz”, “metastatik nodül”, “metastatik kitle lezyonu”, “kitlesel lezyon” ifadelerinin geçtiği yaklaşık 6000 rapora ulaşıldı. Daha sonra bu olguların ICD uluslararası tanı kodlarına bakılarak primer akciğer tümörü olan, aynı anda iki malignite tanısı bulunan, 18 yaşından küçük ve kontrastsız çekim yapılan olgular çalışma kapsamı dışında tutuldu.

Hastane bilgi yönetim sistemi aracılığıyla histopatoloji raporları detaylı bir şekilde incelendikten ve primer malignite tanısı bulunmayan olgular çıkarıldıktan sonra geriye kalan olgular primer tümör kaynağına göre 7 ana gruba ayrıldı; kolorektal kanser (1), böbrek hücreli kanser (2), mesane kanseri (3), meme kanseri (4), pankreas kanseri (5), prostat kanseri (6) ve sarkomatöz kanserler (7).

Olguların BT görüntüleri tarandıktan sonra çekim kalitesi düşük olan ve belirgin görüntü artefaktı bulunduran olgular, dış merkezde BT çekilen olgular, çekim sırasında dekompanse akciğer hastalığı, masif plevral efüzyonu yada atelektazileri bulunan olgular modelin doğruluğunu azaltmaması için çıkarılmıştır. Plevral metastaz, lenfanjitik yayılım ve akciğer parankimi dışında endobronşial ve mediastinal tutulumla seyreden metastatik lezyonlar değerlendirmeye alınmamıştır.

Geriye kalan BT görüntülerinde 10 mm'den büyük, metastaz ile uyumlu nodüler lezyonları veya kitle lezyonları olan 78'i kadın, 87'i erkek olmak üzere toplam 165 olgu ve kontrastlı Toraks BT çalışmaya dahil edilmiştir. Olgular 19-95 yaş aralığında olup, ortalama yaş $59,3 \pm 13,3$ olarak bulunmuştur.

Gruplararası hasta dağılımında uyumsuzluk olmaması için hasta sayıları birbirine yakın olacak şekilde rastgele seçim yapıldı. İstisna olarak pankreas kanseri

ve prostat kanseri bulunan olgular, elverişli hasta sayısının yetersiz olması sebebiyle tümüyle çalışmaya dahil edilmiştir. Sarkomatöz kanserler grubunda 9 adet osteosarkom olgusunun tamamı, 18 yaştan küçük olması ve BT çekim parametrelerinin pediatrik doz azaltma protokolü ile yapılması nedeniyle çalışmadan çıkarılmıştır.

Bu olguların dışlanmasıyla birlikte kolorektal kanser grubunda 31, böbrek hücreli kanser grubunda 29, mesane kanseri grubunda 22, meme kanseri grubunda 33, pankreas kanseri grubunda 17, prostat kanseri grubunda 11, sarkomatöz kanserler grubunda 22 olmak üzere toplam 165 olgu çalışmaya dahil edilmiştir. Bu olgulardan 77'si kolorektal kanser, 104'ü böbrek hücreli kanserler, 67'si mesane kanseri, 88'i meme kanseri, 45'i pankreas kanseri, 34'ü prostat kanseri ve 67'si sarkomatöz kanserler olmak üzere toplam 482 metastatik lezyon değerlendirmeye dahil edildi.

2.2 Görüntüleme Protokolü

Tüm görüntülemeler Toshiba Aquilion 64-dedektör (Toshiba Medical Systems, Otawara, Japonya) ve Siemens Somatom Definition Flash 128-dedektör (Siemens Healthcare, Erlangen, Almanya) BT cihazlarında yapıldı. İntravenöz kontrast madde olarak düşük ozmolaliteli Iohexol çözeltisi (350/100), 1-2 ml/kg dozunda ve 2.5-3.5 ml/sn hızla verildikten 15-45 sn sonra çekim yapılmıştır. 3 ve 5 mm kesit kalınlığında, çekim parametreleri 100-120 kVp ve 150 mA olacak şekilde görüntüler elde olunmuştur.

2.3 Lezyonların Segmentasyonu

Çalışma için belirlenen olguların DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine) görüntüleri elde edilerek, akciğer parankiminde yer alan 10 mm'den büyük metastaz ile uyumlu nodül yada kitle lezyonları, 3D Slicer (<http://www.slicer.org>, versiyon 4.11) adlı ücretsiz yazılım ve "Segmentation Wizard" adlı yarı-otomatik segmentasyon modülü kullanılarak işaretlenmiştir [34]. Sınıflar arası dengesizliğin (class imbalance) ve aşırı öğrenme sorununun önüne geçmek amacıyla bir olgudan en fazla 5 adet metastaz segmente edildi. Bahsedilen segmentasyon modülü ile kitle veya nodülün üç-boyutlu hacminin tamamı ilgi bölgesine (ROI) dahil edilip lezyon konturlarının dansite eşik değerine göre oluşması

(thresholding) sağlandı. Daha sonra yazılım bünyesinde yer alan piksel fırçaları ile lezyon konturları etiketli alana tam denk gelecek şekilde gerekli düzeltmeler yapıldı. Elde edilen “.nrrd” uzantılı segmente edilmiş tümör verilerini ve tüm akciğer görüntülerini içeren dosyalar ön işleme ve özellik çıkarımı için kaydedildi.

2.4 Ön İşleme (Preprocessing)

Hastane bilgi yönetim sisteminden alınan ham DICOM görüntüler ve segmentasyon dosyaları girdi olarak kullanıldı. Öncelikle hastanın cinsiyeti, yaşı, kullanılan tomografi cihazı ve kesit kalınlığı bilgisi elde edildi. Nrrd uzantılı dosyalardan alınan tümör olarak işaretlenmiş alanlar 0-255 gri değer aralığında normalize edildi. Farklı cihazlarda çekilen tomografi görüntülerindeki kontrastın normalizasyon sonrası farklılık gösterdiği tespit edildi ve cihaz markasına göre piksel değerlerinde düzenlemeler yapıldı. Tümör olarak işaretlenen alan hesaplama kolaylığı sağlaması açısından elipse dönüştürülerek kısa ve uzun çap değerleri hesaplandı. Lezyon boyutunun en büyük olduğu kesit bulundu.

2.5 Özellik Çıkarımı (Feature Extraction) ve Ölçeklendirme (Feature Scaling)

Birinci derece ve Haar benzeri özelliklerden oluşan 34 adet görüntü özelliği, PyDicom, Pylibjpeg, NumPy, Pandas, pynrrd, skimage, openCV, sklearn ve Keras olmak üzere açık kaynak kodlu ve ücretsiz Python kütüphaneleri kullanılarak oluşturuldu [35].

2.6 Sınıflandırıcı Model Oluşturma

Verilerin %30'u test grubu olarak ayrıldı. K-en yakın komşu, destek vektör makinesi, rastgele orman ve gradyan artırma modelleri kullanılarak eğitildi. Parametre optimizasyonu uygulanarak en iyi sonuç veren modeller belirlendi.

2.7 Değerlendirme Metrikleri

Model performansını değerlendirmek amacıyla doğruluk oranı (accuracy), kesinlik skoru (precision), duyarlılık (recall) ve F1 skoru kullanıldı. Modelin en iyi parametreleri araştırılırken F1 skoru dikkate alındı. Ayrıca aşırı öğrenmeyi kontrol etmek için eğitim verileriyle test verileri arasında doğruluk oranı hesaplandı.

Tablo 2.1: Sınıflandırma modellerinin tanısal performansı belirlenirken kullanılan hata matrisi (confusion matrix).

		Tahminlenen (Predicted) Değer	
		+	-
Gerçekleşen (Actual) Değer	+	DP	YN
	-	YP	DN

DP: doğru pozitif; DN: doğru negatif; YN: yalancı negatif; YP: yalancı pozitif

Modelin değerlendirilmesinde kullanılan doğruluk (accuracy); doğru sınıflandırılan gözlem sayısının toplam gözlem sayısına olan oranıdır. Model değerlendirmesinde tek başına yeterli bir parametre değildir.

$$\text{Doğruluk oranı} = \frac{DP + DN}{DP + DN + YP + YN}$$

Kesinlik değeri (precision); tahmin edilen pozitif gözlemler içerisinde kaçının doğru tahmin edildiğini gösterir. Yalancı pozitifliklerin az olması modelin seçiminde önemli olacağından kesinlik değerinin yüksek olması istenmektedir.

$$\text{Kesinlik değeri} = \frac{DP}{DP + YP}$$

Duyarlılık (recall, sensitivite); gerçek değeri pozitif olan gözlemlerin ne kadarının pozitif olarak tahmin edildiğini göstermektedir. Yalancı negatifliklerin çok olduğu durumlarda duyarlılık (recall) değeri düşük çıkmaktadır. Model seçiminde yüksek duyarlılık değerine sahip parametreler seçilmelidir.

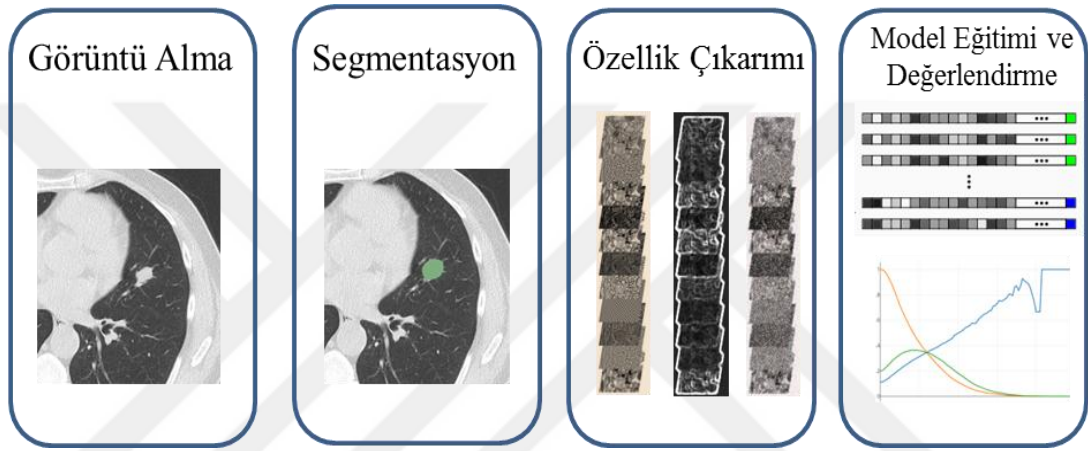
$$\text{Duyarlılık (recall) değeri} = \frac{DP}{DP + YN}$$

F1 skoru, kesinlik ve duyarlılık değerlerinin harmonik ortalamasını göstermektedir. Model seçiminde doğruluk oranı yerine F1 skorunun seçilmesinin en önemli sebebi eşit olmayan gözlem sayılarına sahip veri setlerinde hatayı minimuma indirmektir. Sadece yalancı pozitif ve yalancı negatifi değil, tüm hata maliyetlerini içeren bir değerlendirme aracıdır.

$$F1 = 2 * \text{kesinlik} * \text{duyarlılık} / (\text{kesinlik} + \text{duyarlılık})$$

$$F1 = 2 * \frac{\text{Kesinlik} * \text{Duyarlılık}}{\text{Kesinlik} + \text{Duyarlılık}}$$

Modellerin en iyi parametrelerini elde ederken F1 skoru dikkate alındı. En yüksek F1 skoruna sahip parametreler arasından uygun kesinlik, duyarlılık ve hem eğitim ve hem de test verileri için doğruluk değerlerine sahip parametre, en iyi parametre olarak seçildi. Kesinlik ve duyarlılık değerlerinin birbirine yakın ve yüksek olması istenmektedir. Test verileri için doğruluk değerinin olabildiğince yüksek olması hedeflenmektedir. Eğitim verileri için doğruluk değerinin (Eğitim doğruluk) 1 olması veya test verileri için doğruluk değeri arasında yüksek farklılık olması aşırı öğrenme (overfitting) olarak kabul edilmiş olup değerlendirmeye alınmamıştır. Çalışma adımları Şekil 2.1’de gösterilmiştir.



Şekil 2.1: Çalışma adımları görüntünün elde edilmesi, tümöral lezyonun sınırlarının belirlenmesi, radyomik görüntü özelliklerinin elde edilmesi, model eğitilmesi ve model performansının kesinlik-duyarlılık eğrisi ve F1 skoru ile değerlendirilmesi olarak sıralanabilir.

3. SONUÇLAR

Çalışmamızda, 10 mm'den büyük metastatik akciğer nodülü yada kitlesi bulunan 165 olguda 482 lezyon değerlendirmeye alındı. Destek vektör makinesi (support vector machine, SVM), k-en yakın komşu (k-nearest neighbor, kNN), rastgele orman (random forest, RF) ve gradyan artırma (gradient boosting, GB) olmak üzere 4 farklı modelin en iyi sonuçları veren parametreleri değerlendirildi. Meme kanseri, böbrek hücreli kanser, mesane kanseri, kolorektal kanser, pankreas kanseri, prostat kanseri ve sarkomatöz kanserler için modellerin tanısal performansı ayrı ayrı incelendi.

KNN yöntemi için en iyi modellerin tanısal performansı değerlendirildiğinde; en yüksek test doğruluk ve eğitim doğruluk oranı pankreas ve prostat kanseri gruplarında izlendi (Test ve eğitim doğruluğu Pankreas kanseri grubunda 0.93 ve 0.92; Prostat kanseri grubunda 0.92 ve 0.95). En yüksek duyarlılık oranı ve en yüksek F1 skoru meme kanserine bağlı akciğer metastazlı olgularda izlendi (Duyarlılık oranı 0.61, F1 skoru 0.62). En yüksek kesinlik oranı pankreas kanseri ve sarkomatöz kanserlere bağlı metastazlı olgularda saptandı (Pankreas kanseri grubunda 0.80, sarkomatöz kanserler grubunda 0.73). KNN yöntemine bağlı elde edilen bulgular Tablo 3.1'de sunulmaktadır.

Tablo 3.1: KNN (k-nearest neighbor) modelinin tanısal performans değerleri sunulmaktadır.

	Test doğruluk	Eğitim doğruluk	Kesinlik	Duyarlılık	F1 skoru
Meme	0.86	0.91	0.63	0.61	0.62
Böbrek	0.81	0.82	0.55	0.37	0.44
Mesane	0.86	0.87	0.67	0.18	0.29
Kolorektal	0.84	0.88	0.33	0.15	0.21
Pankreas	0.93	0.92	0.80	0.31	0.44
Prostat	0.92	0.95	0.40	0.20	0.27
Sarkom	0.88	0.90	0.73	0.36	0.48

SVM yöntemi için en iyi modellerin tanısal performansı değerlendirildiğinde; en yüksek test doğruluk ve eğitim doğruluk oranı pankreas, prostat ve sarkomatöz kanser gruplarında izlendi (Test ve eğitim doğruluğu Pankreas kanseri grubunda 0.90 ve 0.99; Prostat kanseri grubunda 0.93 ve 0.99; Sarkomatöz kanserler grubunda 0.90 ve 0.93). En yüksek duyarlılık oranı ve en yüksek F1 skoru meme kanserine bağlı akciğer metastazlı olgularda izlendi (Duyarlılık oranı 0.68, F1 skoru 0.66). En yüksek kesinlik oranı sarkomatöz kanserlere bağlı metastazlı olgularda saptandı (0.79). SVM yöntemine bağlı elde edilen bulgular Tablo 3.2’de sunulmaktadır.

Tablo 3.2: SVM (Support Vector Machine) modelinin tanısal performans değerleri sunulmaktadır.

	Test doğruluk	Eğitim doğruluk	Kesinlik	Duyarlılık	F1 skoru
Meme	0.86	0.93	0.63	0.68	0.66
Böbrek	0.80	0.90	0.52	0.47	0.49
Mesane	0.88	0.95	0.67	0.45	0.54
Kolorektal	0.86	0.88	0.50	0.35	0.41
Pankreas	0.90	0.99	0.42	0.38	0.40
Prostat	0.93	0.99	0.50	0.40	0.44
Sarkom	0.90	0.93	0.79	0.50	0.61

GB yöntemi için en iyi modellerin tanısal performansı değerlendirildiğinde; en yüksek test doğruluk ve eğitim doğruluk oranı pankreas ve sarkomatöz kanser gruplarında izlendi (Test ve eğitim doğruluğu Pankreas kanseri grubunda 0.94 ve 0.97; Sarkomatöz kanserler grubunda 0.94 ve 0.98). En yüksek duyarlılık oranı ve en yüksek F1 skoru meme kanserine ve sarkomatöz kanserlere bağlı akciğer metastazlı olgularda izlendi (Duyarlılık oranı ve F1 skoru meme kanseri grubunda 0.71 ve 0.74; Sarkomatöz kanserler grubunda 0.68 ve 0.77). En yüksek kesinlik oranı pankreas kanserine bağlı metastazlı olgularda saptandı (1.00). GB yöntemine bağlı elde edilen bulgular Tablo 3.3’de sunulmaktadır.

Tablo 3.3: GB (Gradient Boosting) modelinin tanısal performans değerleri sunulmaktadır.

	Test doğruluk	Eğitim doğruluk	Kesinlik	Duyarlılık	F1 skoru
Meme	0.90	0.93	0.77	0.71	0.74
Böbrek	0.83	0.98	0.65	0.43	0.52
Mesane	0.87	0.96	0.58	0.50	0.54
Kolorektal	0.90	0.96	0.88	0.35	0.50
Pankreas	0.94	0.97	1.00	0.31	0.47
Prostat	0.90	0.96	0.33	0.50	0.40
Sarkom	0.94	0.98	0.88	0.68	0.77

RF yöntemi için en iyi modellerin tanısal performansı değerlendirildiğinde; en yüksek test doğruluk ve eğitim doğruluk oranı prostat ve pankreas kanseri gruplarında izlendi (Test ve eğitim doğruluğu Prostat kanseri grubunda 0.93 ve 0.98; Pankreas kanseri grubunda 0.90 ve 0.97). En yüksek duyarlılık oranı ve en yüksek F1 skoru meme kanserine bağlı akciğer metastazlı olgularda izlendi (Duyarlılık oranı 0.54, F1 skoru 0.50). En yüksek kesinlik oranı sarkomatöz ve kolorektal kanserlere bağlı metastazlı olgularda saptandı (Sarkomatöz kanserler grubunda 0.71 ve Kolorektal kanser grubunda 0.70). RF yöntemine bağlı elde edilen bulgular Tablo 3.4'te sunulmaktadır.

Tablo 3.4: RF (Random Forest) modelinin tanısal performans değerleri sunulmaktadır.

	Test doğruluk	Eğitim doğruluk	Kesinlik	Duyarlılık	F1 skoru
Meme	0.79	0.92	0.47	0.54	0.50
Böbrek	0.81	0.90	0.54	0.47	0.50
Mesane	0.83	0.97	0.41	0.32	0.36
Kolorektal	0.89	0.98	0.70	0.35	0.47
Pankreas	0.90	0.97	0.38	0.23	0.29
Prostat	0.93	0.98	0.50	0.40	0.44
Sarkom	0.89	0.97	0.71	0.45	0.56

4. TARTIŞMA

Akciğer, malignitelerde en sık metastaz alan organlardan birisi olup primer maligniteye sahip olgularda otopsi serilerinde %20-50, klinik çalışmalarda ise %25-30 oranında metastazı saptanmaktadır [36]. En sık akciğer metastazı yapan tümörler meme, gastrointestinal sistem ve genitoüriner sistem kanserleridir [13]. Akciğer metastazlarının erken tanısı tedavi planlamasında kritik öneme sahiptir. BT, tanıda kullanılan en önemli araçtır. Seçilmiş olgularda metastazektomi uygulanabilmekte olup 5 yıllık sağkalım oranları kanser alt tipine göre değişkenlik göstermektedir [9, 36]. Germ hücreli kanserlerde metastazektomi sonrası en iyi sağkalım oranı izlenmektedir. Malign melanomda ise cerrahi tedavi sonrası medyan sağkalım oranları diğer kanser alt tiplerine göre belirgin düşüktür [37]. Akciğer metastazlarında primer tümör tipinin belirlenmesi cerrahi sağaltım uygulanacak olguların seçiminde önem arz etmektedir.

Akciğer tümörleri ile ilgili yapılan çok sayıda yapay zeka çalışmaları mevcuttur. Tümöral lezyonun BT görüntülerinde saptanması, tümör konturlarının belirlenmesi, histopatolojik alt tip ve mutasyon yükünün belirlenmesi, prognoz ve tedavi yanıtının belirlenmesi, akciğer nodüllerinin benign-malign ayrımının yapılması ve mediastinal lenf nodu tutulumunun değerlendirilmesi bu çalışmalara örnek gösterilebilir [31, 38-45].

Linning ve arkadaşları [46] tarafından yapılan çalışmada, primer akciğer kanserlerinin histopatolojik alt tipinin intravenöz kontrastlı BT görüntülerinden belirlenmesi için Naive Bayes, Random Forest ve Lojistik Regresyon tekniğiyle oluşturulan modeller kullanılmıştır. Duyarlılık ve özgüllük açısından bakıldığında adenokarsinom ve küçük hücreli akciğer kanseri ayrımında %90'a varan başarı bildirilmektedir. Ferreira Jr ve arkadaşları [47] akciğer kanserli olgularda prognoz ve intratümöral heterojenitenin saptanması amacıyla Fourier transformasyon ile elde edilen radyomik görüntü özellikleri kullanılarak istatistiksel anlamlı sınıflandırma rapor etmişlerdir ($p<0.05$). Cui ve arkadaşları [48] tarafından yapılan bir diğer

çalışmada, akciğer tüberkülozu ve primer akciğer kanserinin BT görüntüleme özellikleri ile ayrımı incelenmiştir. Radyomik nomogram modeli ile %90 duyarlılık ve %80 özgüllük, lojistik regresyon modeli ile %70 duyarlılık ve %90 özgüllük elde edilmiştir. Choi ve arkadaşları [40] tarafından yapılan ve düşük doz toraks BT ile pulmoner nodüllerin malignite özelliklerine göre sınıflandırılmasını amaçlayan çalışmada SVM modeli ile en yüksek doğruluk oranı %85 olarak bildirilmektedir. Wang ve arkadaşları [49] tarafından yapılan ve BT bazlı radyomik özelliklere dayanarak akciğer kanserlerinde tümöral mutasyon yükünün, epidermal growth factor receptor (EGFR) ve mitotik aktivitenin göstergesi olan p53 mutasyonunun değerlendirilmesini amaçlayan çalışmada %70 medyan eğri altında kalan alan (AUC) değerine ulaşılmıştır.

Yapay zeka destekli görüntü analizi yöntemleri son yıllarda ilgi görmektedir. Tıptaki en büyük etkisi radyoloji alanında yaşanmaktadır. Radyomik görüntü özellikleri ve görüntülenen alanın kantitatif olarak haritalanıp çeşitli analizler yapmaya olanak sağlaması, radyogenomik ile görüntü fenotipinden histopatolojinin ayrımının yapılabilmesi mümkün olmaktadır [44, 50]. Girişimsel olmayan tanı yöntemlerinin gelişmesiyle birlikte biyopsi, cerrahi gibi maliyetli ve komorbidite riski taşıyan işlemler azaltılabilir. Klinik onkoloji rutininde kolay erişilebilen, nispeten ucuz ve etkili bir tanısal araç olarak tıbbi görüntüleme yöntemlerine sık başvurulmaktadır. Buna ek olarak radyomik görüntü işaretleri, geleneksel görüntüleme yöntemlerinin eksik kaldığı noktalarda vereceği faydalı bilgilerle klinik karar alma konusunda büyük gelişmeler vaat etmektedir. Yeni ortaya çıkan bir çalışma disiplini olan precision oncology (hedefe yönelik onkoloji), olgunun klinik durumu, demografik özellikleri ve tümörün genetik özellikleri belirlenerek uygulanacak tedavinin kişiselleştirilmesini ve minimal yan etki profili ile uygulanmasını amaçlar [32, 50, 51].

Literatürdeki yapay zeka metotları kullanılarak yapılan radyoloji çalışmalarına bakıldığında, model seçimi, özellik azaltımı, segmentasyon, ön işleme, örneklem büyüklüğü gibi alanlarda net bir görüş birliği bulunmamaktadır. Yapılan çalışmaların tekrar edilebilirliğinin (reproducibility) denetlenmesi ve cihaz çekim parametreleri, kullanılan normalizasyon teknikleri gibi alanlarda metodolojik olarak standardizasyon sağlama ihtiyacı duyulmaktadır [50]. Görüntü segmentasyonunda en kabul gören yöntem manuel segmentasyon olup görüntünün uzman doktor gibi bir

tecrübeli operatör ile yapılmasıdır. Burada dezavantajlar, görüntü kalitesi ve artefaktlara duyarlılık, okuyucular arası değişkenlik ve en önemlisi de harcanan işgücü maliyetidir [52]. Yarı-otomatik ve otomatik segmentasyon, zaman ve iş gücü verimliliği, doğruluk (accuracy), gözlemciler arası uyum, tekrar edilebilirlik ve tutarlılık olarak manuel segmentasyona kıyasla cazip bir alternatiftir. Günümüzde yapılan çalışmalarda yarı-otomatik segmentasyonun, otomatik segmentasyona göre daha yüksek doğruluk oranına sahip olduğu ve manuel segmentasyon ile yüksek korelasyon gösterdiği bildirilmiştir [53, 54]. Çalışmamızda bu nedenlerden ötürü yarı-otomatik segmentasyon yöntemini kullanıldı.

Kullanılan yapay zeka modelinin değerlendirilmesinde kullanılan yöntemler hata matrisi hesaplanarak elde edilen doğru pozitif, doğru negatif, yalancı pozitif ve yalancı negatif kavramlarına hakim olmayı gerektirmektedir. Literatürdeki çalışmalarda kullanılan değerlendirme metriklerinden başlıcası alıcı işletim karakteristiği eğrisi (ROC curve) altında kalan alandır. Bir diğer metrik ise kesinlik ve duyarlılığın harmonik ortalaması olarak özetlenebilen F1 skorudur. Hem yalancı negatif hem de yalancı pozitif değerinin denetlenmesini sağlamakta olup model seçiminde kullanılması önerilmektedir [55].

Literatürde, akciğer metastazlarında primer tümör odağının belirlenmesiyle ilgili yapılmış bir yapay zeka çalışmasına ulaşamadık. Ancak beyin metastazlarının ayırımında Kniep ve arkadaşları [56] random forest modeliyle MR görüntülerinden küçük hücreli akciğer kanseri beyin metastazı ayırımında %80 duyarlılık ve %80 özgüllük, meme kanseri metastazı ayırımında %78 duyarlılık ve %77 özgüllük değerleri rapor etmişlerdir. Bu değerler küçük hücreli dışı akciğer kanseri metastazlarında sırasıyla %58 ve %62'ye, gastrointestinal sistem kanser metastazlarında ise %67 ve %58'e düşmektedir.

Çalışmamızda ise F1 skoru olarak en iyi değer GB modeli ile sarkomatöz kanserler ve meme kanserine bağlı akciğer metastazlarının ayırımında elde edildi (sırasıyla 0.77 ve 0.74). Sarkomatöz kanserli olgularda %68 duyarlılık ve % 88 kesinlik, meme kanseri olgularında ise %71 duyarlılık ve %77 kesinlik değerine ulaşıldı. Yine GB modelinde pankreas ve kolorektal kanserli gruplarda sırasıyla %100 ve %88 gibi yüksek bir kesinlik değeri saptandı. Ancak bu olgularda duyarlılık %31 ve %35 olarak sonuçlandı. Bu modelin fazlaca yanlış negatif sınıflandırma

yaptığını göstermekte olup sırasıyla 0.29 ve 0.47 olan nispeten düşük F1 skorunu açıklamaktadır.

En iyi sonucu veren ikinci model SVM modeli olup meme ve sarkomatöz kanserler grubunda F1 skoru sırasıyla 0.66 ve 0.61 olarak izlendi. Duyarlılık ve kesinlik değeri meme kanseri grubunda sırasıyla %68 ve %63, sarkomatöz kanserler grubunda ise sırasıyla %50 ve %79 olarak sonuçlandı.

KNN ve RF yöntemi kullanılarak elde edilen modellerde ise en yüksek F1 skorları sırasıyla 0.62 ile meme kanseri grubu ve 0.56 ile sarkomatöz kanserler grubuna ait olarak gözlemlendi. Bu iki modelde özellikle KNN yönteminde mesane kanseri grubunda %18, kolorektal kanserler grubunda %15 ve prostat kanserinde %20; RF yönteminde ise pankreas kanseri grubunda %23 ve mesane kanseri grubunda %32 ile düşük duyarlılık değerleri elde edildi.

Sonuç olarak intravenöz kontrastlı Toraks BT görüntülerinden elde edilen radyomik görüntü özellikleri ile akciğer metastazları alt tip ayrımında en başarılı model GB olarak izlendi. Histopatolojik subtip olarak bakıldığında tüm modellerde en başarılı ayrımın meme kanserli ve sarkomatöz kanserli olgularda olduğu gözlemlendi.

Radyomik görüntü özellikleri ve yapay zeka modelleri, akciğer metastazlarının alt tiplerinin belirlenmesinde girişimsel olmayan bir tanı aracı olarak potansiyel değer teşkil edebilir. Bunun için özellikle geniş ve bağımsız veri setleri üzerinde ve standardize yöntemler kullanılarak elde edilecek sonuçlara dayanan çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

5. KAYNAKLAR

1. Stella GM, Kolling S, Benvenuti S, Bortolotto C. (2019). Lung-Seeking Metastases. *Cancers (Basel)*. 11(7):1010.
2. Herold CJ, Bankier AA, Fleischmann D. (1996). Lung Metastases. *Eur Radiol*. 6(5):596-606.
3. Mohammed TL, Chowdhry A, Reddy GP, Amorosa JK, Brown K, Dyer DS, et al. (2011). ACR Appropriateness Criteria(R) Screening for Pulmonary Metastases. *J Thorac Imaging*. 26(1):W1-3.
4. Frazier AA, Hossain R. (2020). A Spectrum of Metastatic Disease in the Chest: Insights for the Radiologist. *Semin Roentgenol*. 55(1):51-59.
5. Pavlidis N, Pentheroudakis G. (2012). Cancer of Unknown Primary Site. *Lancet*. 379(9824):1428-1435.
6. Varadhachary GR, Raber MN. (2014). Cancer of Unknown Primary Site. *N Engl J Med*. 371(8):757-765.
7. Gamboa AC, Ethun CG, Switchenko JM, Lipscomb J, Poultsides GA, Grignol V, et al. (2019). Lung Surveillance Strategy for High-Grade Soft Tissue Sarcomas: Chest X-Ray or CT Scan? *J Am Coll Surg*. 229(5):449-457.
8. Okui M, Yamamichi T, Asakawa A, Harada M, Horio H. (2017). Resection for Pancreatic Cancer Lung Metastases. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg*. 50(5):326-328.
9. Patrini D, Panagiotopoulos N, Lawrence D, Scarci M. (2017). Surgical Management of Lung Metastases. *Br J Hosp Med (Lond)*. 78(4):192-198.
10. Martinez-Jimenez S, Rosado-de-Christenson ML, Walker CM, Kunin JR, Betancourt SL, Shoup BL, et al. (2014). Imaging Features of Thoracic Metastases from Gynecologic Neoplasms. *Radiographics*. 34(6):1742-1754.
11. Maru Y. (2015). The Lung Metastatic Niche. *J Mol Med (Berl)*. 93(11):1185-1192.
12. Turajlic S, Swanton C. (2016). Metastasis as an Evolutionary Process. *Science*. 352(6282):169-175.
13. Seo JB, Im JG, Goo JM, Chung MJ, Kim MY. (2001). Atypical Pulmonary Metastases: Spectrum of Radiologic Findings. *Radiographics*. 21(2):403-417.
14. Jreige M, Dunet V, Letovanec I, Prior JO, Meuli RA, Beigelman-Aubry C, Schaefer N. (2020). Pulmonary Lymphangitic Carcinomatosis: Diagnostic Performance of High-Resolution CT and 18F-FDG PET/CT in Correlation with Clinical Pathologic Outcome. *J Nucl Med*. 61(1):26-32.

15. Krishnan K, Khanna C, Helman LJ. (2006). The Molecular Biology of Pulmonary Metastasis. *Thorac Surg Clin.* 16(2):115-124.
16. Nakamura T, Matsumine A, Yamada S, Tsukushi S, Kawanami K, Ohno T, et al. (2016). Oncological Outcome after Lung Metastasis in Patients Presenting with Localized Chondrosarcoma at Extremities: *Tokai Musculoskeletal Oncology Consortium Study.* *Onco Targets Ther.* 9:4747-4751.
17. Xiong J, Wu JS, Mao SS, Yu XN, Huang XX. (2016). Effect of Saracatinib on Pulmonary Metastases from Hepatocellular Carcinoma. *Oncol Rep.* 36(3):1483-90.
18. Dodd JD, Souza CA, Müller NL. (2006). High-Resolution MDCT of Pulmonary Septic Embolism: Evaluation of the Feeding Vessel Sign. *AJR Am J Roentgenol.* 187(3):623-629.
19. Togashi, Y, Masago, K, Kubo, T, Sakamori, Y, Kim, YH, Hatachi, Y, et al. (2010). Association of Diffuse, Random Pulmonary Metastases, Including Miliary Metastases, with Epidermal Growth Factor Receptor Mutations in Lung Adenocarcinoma. *Cancer*, 117(4), 819–825.
20. Thalinger AR, Rosenthal SN, Borg S, Arseneau JC. (1980). Cavitation of Pulmonary Metastases as a Response to Chemotherapy. *Cancer*, 46(6):1329-1332.
21. Paul R, Schabath M, Balagurunathan Y, Liu Y, Li Q, Gillies R, et al. (2019). Explaining Deep Features Using Radiologist-Defined Semantic Features and Traditional Quantitative Features. *Tomography.* 5(1):192-200.
22. Li S, Xu P, Li B, Chen L, Zhou Z, Hao H, et al. (2019). Predicting Lung Nodule Malignancies by Combining Deep Convolutional Neural Network and Handcrafted Features. *Physics in Medicine & Biology.* 64(17):175012.
23. Zhang B, Qi S, Pan X, Li C, Yao Y, Qian W, et al. (2021). Deep CNN Model Using CT Radiomics Feature Mapping Recognizes EGFR Gene Mutation Status of Lung Adenocarcinoma. *Frontiers in Oncology.* 10(3318).
24. Kocak B, Durmaz ES, Ates E, Kilickesmez O. (2019). Radiomics with Artificial Intelligence: A Practical Guide for Beginners. *Diagn Interv Radiol.* 25(6):485-495.
25. Kocak B, Kus EA, Kilickesmez O. (2021). How to Read and Review Papers on Machine Learning and Artificial Intelligence in Radiology: A Survival Guide to Key Methodological Concepts. *Eur Radiol.* 31(4):1819-1830.
26. Benjamens S, Dhunoo P, Mesko B. (2020). The State of Artificial Intelligence-Based FDA-Approved Medical Devices and Algorithms: an Online Database. *NPJ Digit Med.* 3:118.
27. Avanzo M, Stancanello J, El Naqa I. (2017). Beyond Imaging: The Promise of Radiomics. *Phys Med.* 38:122-139.
28. Song J, Yin Y, Wang H, Chang Z, Liu Z, Cui L. (2020). A Review of Original Articles Published in the Emerging Field of Radiomics. *Eur J Radiol.* 127:108991.
29. Mayerhoefer ME, Materka A, Langs G, Haggstrom I, Szczypinski P, Gibbs P, et al. (2020). Introduction to Radiomics. *J Nucl Med.* 61(4):488-495.

30. Parekh V, Jacobs MA. (2016). Radiomics: A New Application from Established Techniques. *Expert Rev Precis Med Drug Dev.* 1(2):207-226.
31. Paul R, Hawkins SH, Schabath MB, Gillies RJ, Hall LO, Goldof DB. (2018). Predicting Malignant Nodules by Fusing Deep Features with Classical Radiomics Features. *J Med Imaging (Bellingham)*, 5(1):011021.
32. Parekh VS, Jacobs MA. (2019). Deep Learning and Radiomics in Precision Medicine. *Expert Rev Precis Med Drug Dev.* 4(2):59-72.
33. Joyseeree R, Müller H. (2015). Locating Seed Points for Automatic Multi-Organ Segmentation Using Non-Rigid Registration and Organ Annotations. *SPIE.* 1914.
34. Fedorov A, Beichel R, Kalpathy-Cramer J, Finet J, Fillion-Robin JC, Pujol S, et al. (2012). 3D Slicer as an Image Computing Platform for the Quantitative Imaging Network. *Magn Reson Imaging.* 30(9):1323-1341.
35. Harris CR., Millman KJ, van der Walt SJ, Gommers R, Virtanen P, Cournapeau D, et al. (2020). Array Programming with NumPy. *Nature*, 585:357–362.
36. Zhao X, Wen X, Wei W, Chen Y, Zhu J, Wang C. (2017). Clinical Characteristics and Prognoses of Patients Treated Surgically for Metastatic Lung Tumors. *Oncotarget*, 8(28):46491-46497.
37. Cheung FP, Alam NZ, Wright GM. (2019). The Past, Present and Future of Pulmonary Metastasectomy: A Review Article. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 25(3):129-41.
38. Hawkins S, Wang H, Liu Y, Garcia A, Stringfield O, Krewer H, et al. (2016). Predicting Malignant Nodules from Screening CT Scans. *J Thorac Oncol.* 11(12):2120-2128.
39. Huang P, Park S, Yan R, Lee J, Chu LC, Lin CT, et al. (2018). Added Value of Computer-Aided CT Image Features for Early Lung Cancer Diagnosis with Small Pulmonary Nodules: A Matched Case-Control Study. *Radiology.* 286(1):286-295.
40. Choi W, Oh JH, Riyahi S, Liu CJ, Jiang F, Chen W, et al. (2018). Radiomics Analysis of Pulmonary Nodules in Low-Dose CT for Early Detection of Lung Cancer. *Med Phys.* 45(4):1537-1549.
41. Hosny A, Parmar C, Coroller TP, Grossmann P, Zeleznik R, Kumar A, et al. (2018). Deep Learning for Lung Cancer Prognostication: A Retrospective Multi-Cohort Radiomics Study. *PLoS Med.* 15(11):e1002711.
42. Lee G, Park H, Bak SH, Lee HY. (2020). Radiomics in Lung Cancer from Basic to Advanced: Current Status and Future Directions. *Korean J Radiol.* 21(2):159-171.
43. Chen CH, Chang CK, Tu CY, Liao WC, Wu BR, Chou KT, et al. (2018). Radiomic Features Analysis in Computed Tomography Images of Lung Nodule Classification. *PLoS One.* 13(2):e0192002.
44. Thawani R, McLane M, Beig N, Ghose S, Prasanna P, Velcheti V, et al. (2018). Radiomics and Radiogenomics in Lung Cancer: A Review for the Clinician. *Lung Cancer.* 115:34-41.

45. Coroller TP, Agrawal V, Huynh E, Narayan V, Lee SW, Mak RH, et al. (2017). Radiomic-Based Pathological Response Prediction from Primary Tumors and Lymph Nodes in NSCLC. *J Thorac Oncol.* 12(3):467-476.
46. Linning E, Lu L, Li L, Yang H, Schwartz LH, Zhao B. (2019). Radiomics for Classifying Histological Subtypes of Lung Cancer Based on Multiphasic Contrast-Enhanced Computed Tomography. *J Comput Assist Tomogr.* 43(2):300-306.
47. Ferreira Junior JR, Koenigkam-Santos M, Machado CVB, Faleiros MC, Correia NSC, Cipriano FEG, et al. (2021). Radiomic Analysis of Lung Cancer for the Assessment of Patient Prognosis and Intratumor Heterogeneity. *Radiol Bras.* 54(2):87-93.
48. Cui EN, Yu T, Shang SJ, Wang XY, Jin YL, Dong Y, et al. (2020). Radiomics Model for Distinguishing Tuberculosis and Lung Cancer on Computed Tomography Scans. *World J Clin Cases.* 8(21):5203-5212.
49. Wang X, Kong C, Xu W, Yang S, Shi D, Zhang J, et al. (2019). Decoding Tumor Mutation Burden and Driver Mutations in Early Stage Lung Adenocarcinoma Using CT-Based Radiomics Signature. *Thorac Cancer.* 10(10):1904-1912.
50. Lee G, Lee HY, Park H, Schiebler ML, van Beek EJR, Ohno Y, et al. (2017). Radiomics and its Emerging Role in Lung Cancer Research, Imaging Biomarkers and Clinical Management: State of the Art. *Eur J Radiol.* 86:297-307.
51. Parmar C, Grossmann P, Bussink J, Lambin P, Aerts H. (2015). Machine Learning methods for Quantitative Radiomic Biomarkers. *Sci Rep.* 5:13087.
52. Despotovic I, Goossens B, Philips W. (2015). MRI Segmentation of the Human Brain: Challenges, Methods, and Applications. *Comput Math Methods Med.* 2015:450341.
53. Hassani C, Varghese BA, Nieva J, Duddalwar V. (2019). Radiomics in Pulmonary Lesion Imaging. *AJR Am J Roentgenol.* 212(3):497-504.
54. Messay T, Hardie RC, Tuinstra TR. (2015). Segmentation of Pulmonary Nodules in computed tomography using a regression neural network approach and its Application to the Lung Image Database Consortium and Image Database Resource Initiative Dataset. *Med Image Anal.* 22(1):48-62.
55. Li ZC, Bai H, Sun Q, Zhao Y, Lv Y, Zhou J, et al. (2018). Multiregional Radiomics Profiling from Multiparametric MRI: Identifying an Imaging Predictor of IDH1 Mutation Status in Glioblastoma. *Cancer Med.* 7(12):5999-6009.
56. Kniep HC, Madesta F, Schneider T, Hanning U, Schonfeld MH, Schon G, et al. (2019). Radiomics of Brain MRI: Utility in Prediction of Metastatic Tumor Type. *Radiology.* 290(2):479-487.