T.C. GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

AKCİĞER KANSERİ HASTALARINDA PRİMER EVRELEME AMACI İLE YAPILAN ONKOLOJİK F-18 FDG PET GÖRÜNTÜLERİNDE TÜMÖR HETEROJENİTESİNİN TEKSTÜR ANALİZİ YÖNTEMİYLE SAYISALLAŞTIRILMASI VE HİSTOPATOLOJİK PARAMETRELER İLE KORELASYON DÜZEYİNİN VE TANIYA KATKISININ DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. UĞURAY AYDOS

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. ÜMİT ÖZGÜR AKDEMİR

ANKARA
HAZİRAN 2016

T.C. GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

AKCİĞER KANSERİ HASTALARINDA PRİMER EVRELEME AMACI İLE YAPILAN ONKOLOJİK F-18 FDG PET GÖRÜNTÜLERİNDE TÜMÖR HETEROJENİTESİNİN TEKSTÜR ANALİZİ YÖNTEMİYLE SAYISALLAŞTIRILMASI VE HİSTOPATOLOJİK PARAMETRELER İLE KORELASYON DÜZEYİNİN VE TANIYA KATKISININ DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. UĞURAY AYDOS

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. ÜMİT ÖZGÜR AKDEMİR

ANKARA
HAZİRAN 2016

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, deneyim ve destekleriyle yetişmemde büyük katkısı bulunan, tez çalışmasının her aşamasında değerli desteğini esirgemeyen tez danışmanım Doç. Dr. Ümit Özgür Akdemir'e;

Nükleer Tıp asistanlığım boyunca bilgi ve deneyimlerini içtenlikle paylaşan anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Lütfiye Özlem Atay'a, değerli hocalarım Prof. Dr. Neşe İlgin Karabacak ve Prof. Dr. Mustafa Ünlü'ye, uzmanlık eğitimimde birlikte çalışma imkânı bulduğum hocalarım Prof. Dr. İrfan Peksoy, Prof. Dr. Nahide Gökçora, Prof. Dr. Mehmet T. Kitapçı ve Prof. Dr. Tamer Atasever'e;

Tez çalışmamda istatistiksel analizlere ve analiz sonuçlarının yorumlanmasına yaptığı değerli ve önemli katkılarından dolayı Deniz Akdemir'e;

Çalışmanın patoloji ile ilgili kısımlarındaki değeri yardımlarından dolayı Prof. Dr. Leyla Memiş, Yrd. Doç. Dr. Özgür Ekinci ve Dr. Emel Rodoplu Ünal'a;

Uzmanlık eğitimi sürecinde beraber çalışma şansı bulduğum Dr. Mesut Başara'ya, değerli araştırma görevlisi arkadaşlarım Dr. Mahsun Özçelik ve Dr. Seda Gülbahar'a;

Birlikte çalışmaktan çok mutlu olduğum, birlikte çalıştığımız zaman boyunca yardımlarını ve desteklerini gördüğüm sağlık ekibimizdeki tüm teknisyen, radyofarmasist, hemşire ve sekreter arkadaşlarım ile diğer tüm bölüm çalışanlarına;

Yetişmemde büyük çaba ve özveri gösteren, beni her zaman destekleyen sevgili annem ve sevgili babama, canım kardeşim Utku'ya, bu zorlu süreçte desteklerini hep hissettiğim tüm dostlarıma ve ailemin diğer tüm fertlerine;

Her zaman yanımda olan, varlığı ile bana güç ve mutluluk veren, tez çalışması sürecinde başım her sıkıştığında yardımını esirgemeyen sevgili eşim Büşra Sultan Aydos'a teşekkür ederim.

ONAY SAYFASI

T.C
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

Nükleer Tıp Anabilim Dalı Uzmanlık Programı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 23/06/2016

BAŞKAN
İmza

Prof. Dr. L. Özlem ATAY
Gazi Üniversitesi

Prof. Dr. L. Özlem ATAY
T.C.G.Ü.T.F. Gazi Hastanesi
Nükleer Tıp
Dip. No: 88AA095 Dip. Tes. No: 47104

ÜYE
İmza

Prof. Dr. Ömer UĞUR
Hacettepe Üniversitesi

Prof.Dr. Ömer UĞUR
Diploma No : 89AB093
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ HASTANELERİ
NÜKLEER TIP

ÜYE
İmza

Doç. Dr. Ümit Özgür AKDEMİR
Gazi Üniversitesi

Doç. Dr. Ümit Özgür AKDEMİR
T.C.G.Ü.T.F. Gazi Hastanesi
Nükleer Tıp
Dip. No: 98-092-034 Dip. Tes. No: 88823

KISALTMALAR

BT	Bilgisayarlı Tomografi
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
FDG	Flor 18-2-floro-2-deoksi-D-glukoz
GLCM	Gri seviye eş oluşum matrisi
GLNU	Gri seviye benzeşmezliği
LOR	Line of response
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
MTV	Metabolik tümör volümü
NGTDM	Komşuluk gri ton fark matrisi
PET	Pozitron emisyon tomografisi
PET/BT	Pozitron emisyon tomografisi-bilgisayarlı tomografi
PVE	Parsiyel volüm etkisi
RLM	Koşu uzunluk matrisi
RLNU	Koşu uzunluk benzeşmezliği
SPECT	Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi
SUV	Standart tutulum değeri
SUVort	Ortalama standart tutulum değeri
SUVmaks	Maksimum standart tutulum değeri
TLG	Total lezyon glikolizi
TNM	Tümör-lenf nodu-metastaz
TOF	Time of flight
VOI	Hacimsel ilgi alanı

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ii
ONAY SAYFASI iii
KISALTMALAR iv
İÇİNDEKİLER v
1. GİRİŞ 1
2. GENEL BİLGİLER 4
2.1. Akciğer Kanseri 4
2.1.1. Akciğer Kanserinin Epidemiyolojisi 4
2.1.2. Etyoloji ve Patogenez 5
2.1.3. Akciğer Kanserinin Sık Görülen Histolojik Tipleri 6
2.1.4. Akciğer Kanserinin Evrelendirmesi 11
2.1.5. Akciğer Kanserinin Evrelendirmesinde PET/BT'nin Yeri 14
2.2. PET/BT 15
2.2.1. PET Görüntülemesinin Prensipleri 16
2.2.2. PET Radyofarmasötikleri 23
2.2.3. FDG Tutulumunun Sayısallaştırılması ve Kantitatif PET Parametreleri 26
2.3. Tümör Heterojenitesi 29
2.3.1. Tümör Heterojenitesinin Değerlendirilmesi 34
2.3.2. Tekstür Analizi ve Tümör Heterojenitesi 37
2.3.3. Ki-67 Proliferasyon İndeksi ve Klinik Önemi 51
3. ÇALIŞMANIN GEREKÇESİ VE AMACI 54
4. GEREÇ VE YÖNTEM 55
4.1. Hasta Populasyonunun Seçimi 55
4.2. Klinik ve Laboratuar Bulguları 55
4.3. PET/BT Prosedürü 56
4.4. Tekstür Analizi Prosedürü 57
4.5. Çalışmanın İstatistiksel Değerlendirilmesi 61
5. BULGULAR 63
5.1. Hastaların Demografik Bilgileri 63
5.2. PET/BT Bulguları 64
5.3. Tekstür Analizi Bulguları 80
5.4. Regresyon Analizi Bulguları 95
5.4.1. Lojistik Regresyon Analizi 100

6. TARTIŞMA 107
6.1. Demografik Bulgulara İlişkin Tartışma 107
6.2. PET/BT Bulgularına İlişkin Tartışma 107
6.3. Tekstür Analizi Bulgularına İlişkin Tartışma 110
6.4. Limitasyonlar 113
7. SONUÇ 116
8. KAYNAKLAR 117
9. ÖZET 135
10. ABSTRACT 137
11. ÖZGEÇMİŞ 139

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Dünya Sağlık Örgütü Akciğer Kanserleri 2015 Sınıflandırması 9
Tablo 2. TNM Belirteçleri 12
Tablo 3. TNM Belirteçlerine Göre Evreleme 13
Tablo 4. FDG'nin fizyolojik dağılım bölgeleri 25
Tablo 5. İstatistiksel tekstür özelliklerinin tanımları 40
Tablo 6. Hastaların Demografik Bilgileri 63
Tablo 7. Hastalık evrelerinin histopatolojik tanıya göre dağılımı 64
Tablo 8. Histopatolojik lenf nodu tutulum durumunun histopatolojik tanıya göre dağılımı 64
Tablo 9. Adenokarsinom ve yassı hücreli karsinom hastalarında saptanan SUVmaks, SUVort, MTV, TLG değerleri, ölçülen en geniş tümör çapları 65
Tablo 10. SUVmaks, SUVort, MTV, TLG değerleri ve tümör çaplarının lenf nodu tutulumuna göre ortalama±standart sapma değerleri ve ROC analizi sonuçları 67
Tablo 11. Tüm hastalarda tümör evresine göre SUVmaks, SUVort, MTV, TLG değerleri ve tümör çapları 68
Tablo 12. Evre 1 ve 2 hastalarda SUVmaks, SUVort, MTV, TLG değerleri ve tümör boyutları 69
Tablo 13. Evre 1 ve 3 hastalarda SUVmaks, SUVort, MTV, TLG değerleri ve tümör boyutlar 69
Tablo 14. Evre 2 ve 3 hastalarda SUVmaks, SUVort, MTV, TLG değerleri ve tümör boyutları 70
Tablo 15. Yassı hücreli karsinom olgularında tümör evresine göre SUVmaks, SUVort, MTV, TLG değerleri ve tümör çapları 71
Tablo 16. Yassı hücreli karsinom olgularında SUVmaks, SUVort, MTV, TLG değerleri ve tümör boyutlarının lenf nodu tutulum durumu ile ilişkisi 72
Tablo 17. Adenokarsinom grubunda tümör evresine göre SUVmaks, SUVort, MTV, TLG değerleri ve tümör çapları 73
Tablo 18. Adenokarsinom grubunda SUVmaks, SUVort, MTV, TLG değerleri ve tümör boyutlarının lenf nodu tutulum durumu ile ilişkisi 74
Tablo 19. Tüm hasta gruplarında SUVmaks, SUVort, MTV, TLG değerleri, BT'de ve cerrahi materyalde ölçülen en geniş tümör çapları arasındaki korelasyon düzeyleri 75

Tablo 20. Yassı hücreli karsinom grubunda SUVmaks, SUVort, MTV, TLG değerleri, BT'de ve cerrahi materyalde ölçülen en geniş tümör çapları arasındaki korelasyon düzeyleri 78
Tablo 21. Adenokarsinom grubunda SUVmaks, SUVort, MTV, TLG değerleri, BT'de ve cerrahi materyalde ölçülen en geniş tümör çapları arasındaki korelasyon düzeyleri 79
Tablo 22. Tüm olgularda tümör tipine göre SumEntropi, Entropi, (1,1,0) Korelasyon ve Z_ShrtREmp değerleri 80
Tablo 23. Tüm olgularda histopatolojik lenf nodu tutulum durumuna göre SumEntropi, Entropi, (1,1,0) Korelasyon ve Z_ShrtREmp değerleri 81
Tablo 24. Tüm olgularda TNM evresine göre SumEntropi, Entropi, (1,1,0) Korelasyon ve Z_ShrtREmp değerleri 82
Tablo 25. Tüm olgularda tümör tipine göre Kurtosis 3D özelliğinin değerleri 83
Tablo 26. Tüm olgularda TNM evresine göre anlamlı farklılık gösteren tekstür özellikleri ve değerleri 84
Tablo 27. Tüm olgularda SUVmaks, SUVort, TLG değerleri, BT'de ölçülen en geniş tümör çapları ile Kurtosis 3D değerleri arasındaki korelasyon düzeyleri 85
Tablo 28. Tüm olgularda SUVmaks, SUVort, MTV, TLG değerleri, en geniş tümör çapları ile Kurtosis 3D, Skewness 3D ve hacim değerleri arasındaki korelasyon düzeyleri 87
Tablo 29. Tüm olgularda SUVmaks, SUVort, MTV, TLG değerleri, en geniş tümör çapları ile gri seviye eş oluşum matrisinden elde edilen çeşitli "Correlation" değerleri arasındaki korelasyon düzeyleri 91
Tablo 30. Tüm olgularda SUVmaks, SUVort, MTV, TLG değerleri, en geniş tümör çapları ile çeşitli yön ve açılardaki koşu uzunluk ve gri seviye benzeşmezlik matrisi değerleri arasındaki korelasyon düzeyleri 92
Tablo 31. Tümörün histopatolojik tipinin öngörülmesinde iki yöntemde örtüşen konvansiyonel ve tekstürel özellikler 97
Tablo 32. Tümör tipinin öngörülmesinde elastik net yönteminin sonuçları 98
Tablo 33. Tümör tipinin öngörülmesinde random forest yönteminin sonuçları 98
Tablo 34. Lenf nodu metastazı varlığının öngörülmesinde iki yöntemde örtüşen konvansiyonel ve tekstürel özellikler 99

Tablo 35. Lenf nodu metastazı varlığının öngörülmesinde elastik net yönteminin sonuçları 99
Tablo 36. Lenf nodu metastazı varlığının öngörülmesinde random forest yönteminin sonuçları 100
Tablo 37. Tümör tipinin öngörülmesinde model katsayılarının Omnibus testi 100
Tablo 38. Tümör tipinin öngörülmesinde model tarafından açıklanan değişim miktarları 101
Tablo 39. Tümör tipinin öngörülmesinde Hosmel ve Lemeshow testi 101
Tablo 40. Tümör tipinin öngörülmesinde model ayrımı için sınıflama tablosu 102
Tablo 41. Tümör tipinin öngörülmesinde lojistik regresyon modelinin tahminleri 103
Tablo 42. Lenf nodu metastazının öngörülmesinde model katsayılarının Omnibus testi. 104
Tablo 43. Lenf nodu metastazının öngörülmesinde model tarafından açıklanan değişim miktarları 104
Tablo 44. Lenf nodu metastazının öngörülmesinde Hosmel ve Lemeshow testi 104
Tablo 45. Lenf nodu metastazının öngörülmesinde model ayrımı için sınıflama tablosu 105
Tablo 46. Lenf nodu metastazının öngörülmesinde lojistik regresyon modelinin tahminleri 106

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Anhilasyon Olayı 16
Şekil 2. Anhilasyon olayı sonrası oluşan LOR çizgisi 18
Şekil 3. Koinsidans tipleri 19
Şekil 4. TOF teknolojisi varlığında anhilasyon olayının yeri LOR üzerinde daha iyi saptanabilir. 22
Şekil 5. Farklı intensite varyasyonlarının dört simülasyonu. 42
Şekil 6. Üç farklı heterojen F18-FDG dağılımını gösteren bir model. 42
Şekil 7. 128x128 matriks DICOM formatında PET görüntülerinin MaZda 4.6 programına yüklenmesi 58
Şekil 8 ve 9. DICOM formatındaki gri seviye intensite görüntüleri üzerinde üç boyutlu elastik-sferik ilgi alanı (VOI) yardımıyla tümör lezyonu etrafında volümetrik ilgi alanı oluşturulması. 59
Şekil 10 ve 11. Yazılım programının otomatik olarak yaptığı analizler sonucunda her bir vaka için alınan rapor çıktıları ve elde edilen çeşitli tekstür özellikleri 60

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1. BT görüntülerinde ölçülen tümör çapları ile cerrahi materyalde ölçülen tümör çaplarının korelasyonu 66
Grafik 2. Primer tümörün BT'de ölçülen en geniş tümör çapları ile MTV korelasyonu..... 76
Grafik 3. Primer tümör SUVort değerleri ile MTV korelasyonu 76
Grafik 4. Primer tümör SUVort değerleri ile TLG korelasyonu 77
Grafik 5. Kurtosis 3D özelliği ile TLG değeri korelasyonu 86
Grafik 6. Skewness 3D ve Kurtosis 3D histogram özellikleri arasındaki korelasyon..... 88
Grafik 7. Volume histogram özelliği ile MTV korelasyonu 88
Grafik 8. Volume histogram özelliği ile TLG korelasyonu..... 89
Grafik 9. Volume histogram özelliği ile SUVmaks korelasyonu 89
Grafik 10. Skewness 3D özelliği ile MTV arasındaki korelasyon 90
Grafik 11. S(1,0,0) Correlation özelliği ile TLG korelasyonu 91
Grafik 12. 135 derece RLNU özelliği ile TLG korelasyonu 93
Grafik 13. 135 derece RLNU özelliği ile SUVmaks korelasyonu 93
Grafik 14. Vertikal GLNU özelliği ile MTV korelasyonu 94
Grafik 15. Vertikal GLNU özelliği ile SUVmaks korelasyonu..... 94
Grafik 16. Horizontal RLNU özelliği ile Horizontal GLNU korelasyonu 95
Grafik 17. Elastik net yönteminin tümör tipinin öngörülmesinde önemli olarak tayin ettiği konvansiyonel ve tekstürel özellikler 96
Grafik 18. Random forest yönteminin tümör tipinin öngörülmesinde önemli olarak tayin ettiği konvansiyonel ve tekstürel özellikler 97
Grafik 19. Elastik net yönteminin lenf nodu metastazının öngörülmesinde önemli olarak tayin ettiği konvansiyonel ve tekstürel özellikler 98
Grafik 20. Random forest yönteminin lenf nodu metastazının öngörülmesinde önemli olarak tayin ettiği konvansiyonel ve tekstürel özellikler 99

1. GİRİŞ

Akciğer kanseri, dünyada ve ülkemizde en sık görülen kanser türlerinden biridir ve kansere bağlı ölümlerde birinci sıradadır.[1] Küçük hücreli dışı akciğer kanseri, tüm akciğer kanseri vakalarının yaklaşık %80-85'ini oluşturmaktadır.[2] Küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde tanı anında en önemli ve en sık kullanılan prognostik faktör hastalığın TNM (tümör-lenf nodu-uzak metastaz) evresidir.[3] Erken evre küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde evre 1 hastaların %40'ı ve evre 2 hastaların %60'ı küratif rezeksiyon sonrasında hastalık nüksü göstermekte ve 5 yıl içerisinde ölmektedir.[4] Aynı evrede yer alan tümör lezyonlarında gözlenen hastalık nüksü, progresyon ve tedavi direnci gibi olumsuz özelliklerin tümör içi heterojenite ile ilişki olduğu düşünülmektedir.[5]

Birçok durumda malign tümörler farklı biyolojik özellikler gösteren bileşenler içerebilir. Tümör heterojenitesi olarak tanımlanan bu durumun çeşitli nedenleri arasında tümörün farklı derecelerde malign bileşenler içermesi, moleküler, genetik ve epigenetik düzeylerdeki farklılıklar, bölgesel tümör nekroz varlığı ve tümör damarlanmasının mikroçevresel farklılıklar göstermesi sayılabilir. Tümör içi heterojenite düzeyindeki artışın tedavi direnci, hastalık progresyonu, tümör invazyonu, relaps ve metastatik yayılım ile yakın ilişki içerisinde olduğu gösterilmiştir.[6] Son yıllarda tıbbi görüntüleme alanında yaşanan kimi değişikliklerle birlikte tanısal görüntülemenin analiz edilmesi ve bu analizlerden klinik seyir, prognoz, histopatolojik özellikler gibi kimi bulguların elde edilmesi imkânı doğmuştur. *"Radiomics"* adı verilen bu yaklaşıma göre biyolojik heterojenite bilgisi, görüntülemelerde değerlendirilen tümör içi heterojenite bilgisine çevrilebilmektedir.[7] Tekstür analizi, ek yazılımlarla standart görüntüleme yöntemlerinden tümör içi heterojeniteye dair bilgiler çıkarmaya dayalı bir yöntemdir.[8]

Tüm vücut F-18 florodeoksiglukoz (FDG) pozitron emisyon tomografisi (PET) onkolojide malignite bakımından kuşkulu kitlelerin ayırıcı tanısının yapılmasında, malign hastalıkların evrelendirilmesinde, tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde ve rekürren hastalık bakımından hastaların izleminde rutin olarak kullanılan bir incelemedir. Primer akciğer lezyonlarının metabolik karakterizasyonunda, lenf nodu metastazları ve uzak metastazların saptanmasında 18F-FDG pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT) görüntülemesi primer evreleme yöntemi olarak kullanılmaktadır.[9] Birçok kanser türünde tedavi öncesinde ve sonrasında PET görüntülerinden elde edilen tümöre ait standart tutulum değeri (SUV), metabolik tümör volümü (MTV) ve total lezyon glikolizi (TLG) değerlerinin prognostik göstergeler olduğu bilinmektedir.[10, 11] Ayrıca, primer tümörlere ait MTV ve TLG değerlerinin metabolik ve hacimsel bilgiyi bir araya getirmeleri nedeniyle, tek başına tümör metabolizması hakkında bilgi veren SUV değerlerine göre prognozu öngörmede daha başarılı oldukları, erken evre akciğer kanserlerinde yapılan çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.[12, 13]

Bugüne kadar ağırlıklı olarak bilgisayarlı tomografide ve manyetik rezonans görüntülemede yararlanılan tekstür analizi yöntemi, yakın zamanda tüm vücut F-18 FDG PET görüntülerinin analizinde de kullanılmıştır.[14] PET görüntüleme bulgularının tümör heterojenitesini ölçmek üzere sayısallaştırılması güncel bir analitik yaklaşımdır. Bugüne kadar yürütülen araştırmalar akciğer kanserinde[8], özefagus kanserinde[15], baş-boyun kanserlerinde[16], sarkomda[17] ve meme kanserinde[18] tümör heterojenitesine ilişkin bulguların tümörün tedavi yanıtı ve hasta prognozu ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Hasta prognozunu öngörmek bakımından, tümör heterojenitesine ilişkin elde edilen sayısal değerlerin tümörde F-18 FDG tutulumunun derecesi ile ilişkili metabolik değerlerden (SUV, TLG gibi) daha iyi sonuç verebildiği gösterilmiştir.[19] Ancak tümör heterojenitesine ilişkin PET çalışmaları dünyada ve ülkemizde, son yıllarda artış göstermekle birlikte, henüz az sayıdadır.

Bu çalışmada FDG PET/BT ile tedavi öncesi evrelemesi yapılan, uzak metastaz saptanmayan ve cerrahi rezeksiyon uygulanan küçük hücreli dışı akciğer kanseri olgularında SUV, MTV, TLG parametrelerinin, tümör çaplarının ve PET görüntülerinden elde edilen çeşitli tekstür özelliklerinin histopatolojik tümör tipi, lenf nodu metastazı ve hastalık evresi ile ilişkilerinin araştırılması, tekstür özelliklerinin tanıya katkısının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Araştırmamız ülkemizde tekstür analizi yönteminin F-18 FDG PET görüntülerine uygulanması ve bu alanda deneyim oluşması bakımından önem taşımaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Akciğer Kanseri

2.1.1. Akciğer Kanserinin Epidemiyolojisi

Akciğer kanseri (akciğer karsinomu), akciğer dokusunda yer alan hücrelerin kontrolsüz şekilde büyümesi sonucunda oluşan malign neoplaziye verilen isimdir. Primer akciğer tümörlerinin %95'i bronş epitelinden köken alırken (karsinomlar), geriye kalan %5'i bronşial karsinoid tümörler, mezenkimal maligniteler (fibrosarkom, leiomyom vb), lenfomalar ve benign lezyonları içerir.[20]

Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre akciğer kanseri erkeklerde en sık görülen ikinci, kadınlarda en sık görülen üçüncü kanser türü olup, kansere bağlı ölümlerde her iki cinsiyet grubunda da birinci sıradadır. 2013 yılında 1,8 milyon kişide yeni akciğer kanseri vakası saptanmış olup, 1,6 milyon hasta akciğer kanserinden dolayı kaybedilmiştir.[1] 2013 yılında kadınlarda kanserden ölümlerin %26'sı ve erkeklerde kanserden ölümlerin %28'i akciğer kanseri kaynaklıdır.[21]

2013 yılı verilerine göre Türkiye'de tüm yaş gruplarındaki erkeklerde en sık görülen kanser tipi bronş ve akciğer kanserleridir (erkek popülasyonda toplam kanser vakalarının %21,9'unu oluşturmaktadır). Tüm yaş gruplarındaki kadınlarda ise bronş ve akciğer kanserleri en sık görülen dördüncü kanser türüdür (kadın popülasyonda toplam kanser vakalarının %5,3'ünü oluşturmaktadır). 2013 yılında Türkiye verilerinde akciğer kanseri insidansı erkek cinsiyet grubunda yıllık 59,3/100 000 iken, kadın cinsiyet grubunda 10,0/100 000 olarak hesaplanmıştır. Türkiye verilerine göre tanı anında akciğer kanseri vakalarının yaklaşık %52'si uzak metastatik yayılım göstermekte, %30'u bölgesel yayılım göstermekte iken toplam vakaların %18'inde hastalık lokal aşamada yakalanabilmektedir. [22]

Akciğer kanseri insidansı, en yüksek sıklığına 50-60'lı yaşlarda ulaşmaktadır. Tanı anında hastaların yarısından fazlasında uzak metastatik hastalık mevcuttur. Hastalığın, bütün evreler için ortalama 5 yıllık sağkalımı %15 iken, sadece akciğere lokalize hastalıkta 5 yıllık sağkalım oranı %45 civarındadır.[20]

2.1.2. Etyoloji ve Patogenez

Akciğer karsinomu, benign bronş epitelinin neoplastik dokuya dönüşümüne yol açan genetik anormalliklerin birikimi ile oluşur. p53 tümör supressor geninde, KRAS onkogeninde gerçekleşen değişimler ve EGFR mutasyonları genetik değişikliklere örnek olarak verilebilir.[20]

Skuamöz hücreli karsinomlar bronş epiteli bazal membranında yer alan bazal hücrelerden, adenokarsinomlar bronş epitelinin müsin salgılayan bezlerinden veya bronkoalveoler epitelden köken alırken, küçük hücreli karsinomlar ise bronş mukozasında yer alan nöroektodermal orijinli Kulchitsky tipi hücrelerden köken alırlar.

Bu genetik değişikliklerin yanında sigara temel çevresel etken olarak belirtilmelidir. Bronş mukozasının sigara dumanı gibi karsinojen bir etkenle uzun süreli maruziyeti durumunda genetik hasarlar ve epitelyal hiperplazi gelişmektedir. Sigara içimi ile en güçlü ilişki gösteren akciğer kanseri tipi skuamöz hücreli kanserdir.[20]

Sigaranın dışında akciğer kanserine neden olan çevresel etkenler, mesleki karsinojenler (radon, asbest, arsenik, polisiklik aromatik hidrokarbonlar, nikel, vinil klorid), yoğun hava kirliliği, skar gelişimi-fibrozis, genetik yatkınlıklar ve beslenmeyle ilişkili sebeplerdir.[23-25]

2.1.3. Akciğer Kanserinin Sık Görülen Histolojik Tipleri

Akciğer kanserinin terapötik amaçlara göre gruplanmış iki ana tipi, küçük hücreli ve küçük hücre dışı akciğer kanseridir. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (NSCLC), akciğer kanseri vakalarının yaklaşık %80-85'ini oluşturur.[2] Bu sınıflamanın en önemli nedeni, tanı anında küçük hücreli akciğer karsinomu vakalarının çoğunlukla uzak metastaz yapmış olması ve bu nedenle cerrahi tedavi şansının düşük olması, buna karşın küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde kemoterapi yanıtının düşük olması ve cerrahi tedavi şansının daha yüksek olmasıdır.[20]

Küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde tanı anında en önemli ve tedavi planının belirlenmesinde en sık kullanılan prognostik faktör hastalığın TNM (tümör-lenf nodu-metastaz) evresidir.[3] Erken evre küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinin tedavisi cerrahi rezeksiyon ve/veya radyoterapi uygulamasıdır. İleri evre vakalarda ise kemoterapi ve kemoradyoterapi birincil tedavi modalitesidir.[26] Standart tedavilere rağmen küçük hücre dışı akciğer kanserlerinde toplam sağkalım oldukça düşüktür. Evre 1A hastalıkta %50 olan toplam sağkalım oranı, TNM evresi arttıkça azalmakta ve evre 4 hastalıkta %2 düzeyine inmektedir.[4] Erken evre küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde cerrahi rezeksiyon optimal tedavi modalitesi olmakla birlikte, evre 1 hastaların %40'ı ve evre 2 hastaların %60'ı küratif rezeksiyon sonrasında hastalık nüksü göstermekte ve 5 yıl içerisinde ölmektedir.[4]

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri başlığının altında yassı hücreli karsinom, adenokarsinom ve büyük hücreli karsinom grupları bulunur. Adenokarsinom, akciğer kanseri vakalarının %40'ını oluşturur. Yassı hücreli karsinom, vakaların %25-30 kadarını oluştururken, büyük hücreli karsinomlar ise %10-15'lik bir kesimi içermektedir.

2.1.3.1. Yassı hücreli akciğer karsinomu:

Erkeklerde kadınlara oranla daha sık görülür. Sigara içimiyle yakından ilişkilidir. Genellikle ana bronşiyal yapılar komşuluğunda santral yerleşimli olarak görülür. Lokal hiler lenf nodlarına sık yayılım gösterir, ancak toraks dışı yayılımı diğer histolojik tiplere göre daha geç aşamalarda gerçekleşir. Büyük lezyonlar santral nekroz ve kavitasyon göstermeye eğilimlidir.

Yassı hücreli karsinomlar, bronş epitelinde ortaya çıkan skuamöz metaplazi veya displazilerden köken alır; yıllar içerisinde bu histolojik yapılar karsinoma in situ formuna dönüşebilirler. Neoplazi semptomatik aşamaya geldiğinde ise genellikle tümöral kitle ana bronşlarda obstrüksiyona yol açar ve buna bağlı olarak hastada enfeksiyon ve distal atelektaziler ortaya çıkar.

2.1.3.2. Adenokarsinomlar:

Genelde daha periferal yerleşimlidirler. Birçoğu periferal akciğer dokusu skarları ile ilişkilidir, bu nedenle "skar karsinomu" olarak da adlandırılırlar. Kadınlarda ve sigara içmeyen popülasyonda en sık görülen akciğer kanseri tipidir. Adenokarsinomlar yavaş büyüme eğilimindedirler ve diğer histolojik alt tiplere kıyasla daha küçük tümöral lezyonlar halinde görülürler ancak erken evrelerde metastaz yapabilirler. Histolojik olarak asiner, papiller ve solid tipleri mevcuttur. Adenokarsinomlar son yıllarda, sigara içme alışkanlıklarındaki değişime bağlı olarak en çok görülen akciğer kanseri tipi olmuş ve yassı hücreli karsinomların yerini almıştır.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflamasında daha önceleri adenokarsinomların alt tipi olarak tanımlanan bronkioloalveoler karsinomlar, akciğerin periferal kısımlarında, genellikle terminal bronkioloalveoler bölgelerde bulunurlar. Tek bir nodül ya da birleşme eğilimi gösteren ve pnömoniye benzer konsolidasyon görünümü oluşturan çoklu nodüller olarak görülebilir. En önemli

özelliği, alveoler yapıyı bozmadan büyüme gösterebilmesidir. Yeni yapılan sınıflamaya göre bronkioloalveoler karsinom yerine atipik adenomatöz hiperplazi, adenokarsinoma in situ ve minimal invaziv adenokarsinom tanımları uygun görülmüştür. Yeni sınıflamada lezyon boyutundan çok lezyon içeriği ve invazyon düzeyi önem kazanmıştır. Lezyonlarda solid komponent arttıkça lenf nodu metastazı sıklığı artmaktadır.

2.1.3.3. Büyük hücreli karsinom:

En az rastlanılan akciğer karsinomu türüdür. Küçük hücreli, yassı hücreli karsinomların ve adenokarsinomların sitolojik özelliklerini taşımayan, farklılaşmamış malign epitelyal tümörler oldukları düşünülmektedir.

2.1.3.4. Küçük hücreli karsinom:

Akciğer kanserlerinin %15 kadarını oluşturur. Genellikle santral yerleşimli kitleler halinde ortaya çıkar ve akciğer parankimi ile hiler ve mediastinal lenf nodlarına yayılım gösterir. Bu tümörler akciğerin nöroendokrin hücrelerinden köken alırlar ve nöroendokrin belirteçleri eksprese ederler. Polipeptid hormonların salınımına sebep oldukları için paraneoplastik sendroma yol açabilirler. Mitotik bölünme hızları yüksektir ve tümöral kitlede sıklıkla nekroz görülür. Yaygın metastaz yapma eğilimleri nedeniyle akciğer kanserleri içinde en agresif form küçük hücreli akciğer kanserleridir. Beyin, kemik ve sürrenal bezler en sık metastatik yayılım gösterdiği bölgelerdir. Ortalama sağkalım erken evre hastalarda 14-18 ay, ileri evre hastalarda ise 6-8 aydır.

Tablo 1. Dünya Sağlık Örgütü Akciğer Kanserleri 2015 Sınıflandırması[27]

Histolojik Tip ve Alt Tipler

Epitelyal Tümörler

Adenokarsinom
- Lepidik adenokarsinom
- Asiner adenokarsinom
- Papiller adenokarsinom
- Mikropapiller adenokarsinom
- Solid adenokarsinom
- İnvaziv müsinöz adenokarsinom
  - Miksed invaziv müsinöz ve non müsinöz adenokarsinom
- Kolloid adenokarsinom
- Fetal adenokarsinom
- Enterik adenokarsinom
- Minimal invaziv adenokarsinom
  - Nonmüsinöz
  - Müsinöz
- Preinvaziv lezyonlar
  - Atipik adenomatöz hiperplazi
  - Adenokarsinoma in situ
    - Nonmüsinöz
    - Müsinöz

Yassı hücreli karsinom
- Keratinize yassı hücreli karsinom
- Nonkeratinize yassı hücreli karsinom
- Bazaloid yassı hücreli karsinom
- Preinvaziv lezyon
  - Yassı hücreli karsinom in situ

Nöroendokrin tümörler
- Küçük hücreli karsinom
  - Kombine küçük hücreli karsinom
- Büyük hücreli nöroendokrin karsinom
  - Kombine büyük hücreli nöroendokrin karsinom
- Karsinoid tümörler
  - Tipik karsinoid tümör
  - Atipik karsinoid tümör
- Preinvaziv lezyon
  - Diffüz idiyopatik pulmoner nöroendokrin hücre hiperplazisi
- Büyük hücreli karsinom
- Adenoskuamöz karsinom
- Sarkomatoid karsinom
  - Pleomorfik karsinom
  - İğsi hücreli karsinom

- Dev hücreli karsinom
- Karsinosarkom
- Pulmoner blastom

Başka ve Sınıflandırılmamış karsinomlar
- Lenfoepitelyoma benzeri karsinom
- NUT karsinom

Tükürük bezi tipi tümörler
- Mukoepidermoid karsinom
- Adenoid kistik karsinom
- Epitelyal-miyoepitelyal karsinom
- Pleomorfik adenom

Papillomlar
- Yassı hücreli papillom
  - Ekzofitik
  - İnverte
- Glandüler papillom
- Miksed yassı hücreli ve glandüler papillom

Adenomlar
- Sklerozan pnömositom
- Alveolar adenom
- Papiller adenom
- Müsinöz kistadenom
- Müköz bez adenom

Mezenkimal tümörler
- Pulmoner hamartom
- Kondrom
- PEComatöz tümör
  - Lemfanjioleiyomyomatozis
  - PEComa, benign
    - Berrak hücreli tümör
  - PEComa, malign
- Konjenital peribronşiyal miyofibroblastik tümör
- Difüz pulmoner lenfanjiyomatozis
- İnflamatuar miyofibroblastik tümör
- Epiteloid hemanjioendotelyom
- Plöropulmoner blastom
- Sinovyal sarkom
- Pulmoner arter intima sarkomu
- Pulmoner miksoid sarkom *EWSR1–CREB1* translokasyonu ile
- Miyoepitelyal tümör
  - Miyoepitelyom
  - Miyoepitelyal karsinom

Lenfositik tümörler
- MALT lenfoma

- Difüz büyük hücreli lenfoma
- Lenfomatoid granulmatozis
- İntravasküler büyük B hücreli lenfoma
- Pulmoner Langerhans hücreli histiyositoz
- Erdheim–Chester hastalığı

Ektopik odaklı tümörler

- Germ hücreli tümörler
  - Matur teratom
  - İmmatur teratom
- İntrapulmoner timoma
- Melanom
- Meninjiom

Metastatik tümörler

2.1.4. Akciğer Kanserinin Evrelendirmesi

Akciğer kanseri tanısı konduktan sonra hastanın tedavi protokolünün belirlenmesi, prognozunun tespiti için ilk yapılması gereken şey hastalığın evresinin belirlenmesidir. Evreleme, özellikle cerrahi rezeksiyon olasılığı bulunan küçük hücreli dışı akciğer karsinomlarında büyük önem taşır. Küçük hücreli akciğer karsinomu hastalarında ise evreleme, kemoterapi ve radyoterapi protokollerinin belirlenmesinde rol alır.

Küçük hücre dışı akciğer kanserinde evreleme TNM evrelendirme sistemi kullanılarak yapılır. TNM evreleme sistemi, kullanımda en önemli prognoz belirleyicilerden biri olarak kabul edilir. TNM evreleme sistemi tedavinin belirlenmesi ve prognozun saptanmasında önemli bir kılavuz olarak değerlendirilebilir.

Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Grubu'nun (IASLC) önerileri ve Uluslararası Kansere Karşı Topluluk (UICC) ile Amerikan Birleşik Kanser Komitesi'nin (AJCC) katkılarıyla yedinci baskısı hazırlanan TNM evreleme sisteminin özeti Tablo 2 ve 3'te gösterilmiştir.[28]

Tablo 2. TNM Belirteçleri

T Evrelemesi
T1: ≤ 3 cm, akciğer veya visseral plevra ile çevrili lezyonlar, lob bronşundan daha proksimale invazyon göstermeyen endobronşiyal lezyonlar
T1a: ≤ 2 cm
T1b: >2 cm, ≤ 3 cm
T2: >3 cm, ≤ 7 cm, ayrıca aşağıdaki özelliklerin en az biri Visseral plevraya lokal invazyon varlığı Hiler bölgeye ulaşan ama tüm akciğeri kapsamayan atelektazi ya da obstrüktif pnömoni ile birlikte olan tümörler Karinaya >2 cm uzaklıktaki endoronşiyal lezyonlar
T2a: >3 cm, ≤ 5 cm
T2b: >5 cm, ≤7 cm
T3: >7 cm veya Primer lezyon ile aynı akciğerde ve aynı lobda bulunan ayrı tümör nodülleri Karinaya 2 cm'den daha yakın endobronşiyal lezyonlar Göğüs duvarı, diyafragma, mediastinal plevra, parietal perikard gibi yapılardan herhangi birine doğrudan lokal invazyon Bir akciğeri tamamen kapsayan atelektazi ya da obstrüktif pnömoni ile birlikte olan tümörler
T4: Tümörün herhangi bir büyüklükte olup mediasten, karina, trakea, kalp, büyük damarlar, özefagus veya vertebra korpusu gibi yapılardan herhangi birine lokal invazyon göstermesi Primer lezyon ile aynı akciğerde ama farklı lobda ayrı tümör nodülleri varlığı olması

N Evrelemesi
N0: Bölgesel lenf nodu tutulumu yok
N1: Primer lezyon ile aynı tarafta hiler, interlobar, lobar, segmental ve subsegmental lenf nodlarının tutulumu
N2: Primer lezyon ile aynı taraftaki mediastinal lenf nodlarına yayılım (üst-alt paratrakeal, prevasküler, retrotrakeal, paraözefagial, pulmoner ligament çevresi ve subkarinal alan)
N3: Primer lezyonun karşı tarafındaki mediastinal/hiler lenf nodları ile aynı taraf ya da karşı taraftaki supraklaviküler veya skalen lenf nodlarının tutulumu

M Evrelemesi
M0: Uzak metastaz yok
M1a: İntratorasik metastazlar (Malign plevral effüzyon, plevral yayılım, perikardiyal tutulum, karşı akciğerde ayrı tümör nodülleri varlığı)
M1b: Ekstratorasik metastazlar (Beyin, kemik, adrenal bez, karaciğer vb)

Tablo 3. TNM Belirteçlerine Göre Evreleme

Evre 1A	T1a, T1b	N0	M0
Evre 1B	T2a	N0	M0
Evre 2A	T1a, T1b	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N0	M0
Evre 2B	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Evre 3A	T1, T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
	T4	N0, N1	M0
Evre 3B	T4	N2	M0
	T1-T4	N3	M0
Evre 4	T1-T4	N0-N3	M1a, M1b

2.1.5. Akciğer Kanserinin Evrelendirmesinde PET/BT'nin Yeri

Tanı anında hastalığın TNM evresi, küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde prognoz üzerinde en büyük etkiyi gösteren faktördür.[29] Akciğer kanserinde tedavi planları büyük oranda TNM evrelemesine göre belirlenmektedir. Doğru tedavi protokolünün seçimi için hastaların doğru bir şekilde evrelendirilmeleri şarttır.[30] Primer akciğer tümörünün tanısında, akciğer lezyonlarının metabolik karakterizasyonunda, lenf nodu metastazları ve uzak metastazların saptanmasında yüksek bir tanısal doğruluğu olan 18F-FDG PET/BT görüntülemesi küratif tedavi alabilecek hastalarda primer evreleme yöntemi olarak kullanılmaktadır.[9]

18F-FDG PET/BT'nin akciğer kanseri evrelemesinde sahip olduğu en kritik yer, mediastinal lenf nodlarının değerlendirilmesine sunduğu katkıdır. Mediastinal lenf nodlarının durumu çoğu hastada sağkalım olasılığını ve süresini belirleyen, TNM evresini etkileyen en önemli prognostik faktördür.[31] Tek başına BT görüntülemesinin mediastinal lenf nodu metastazı saptamada duyarlılık ve özgüllüğü kısıtlıdır. FDG PET/BT ise enflamatuar ve granülomatöz lenf nodlarının metastatik lenf nodlarından ayrımında düşük özgüllüğe sahip olduğu için yüksek yanlış pozitiflik oranı ile karşı karşıyadır. Düşük pozitif prediktif değer, çeşitli invaziv tekniklerle histopatolojik doğrulamayı gerektirmektedir. FDG PET/BT'nin yüksek negatif prediktif değeri, bu görüntüleme yönteminin mediastinal lenf nodu evrelemesinde avantajını oluşturmaktadır.[30]

Yapılan çeşitli çalışmalarda akciğer kanserinde uzak metastazların saptanmasında FDG PET/BT'nin önemli bir görüntüleme yöntemi olduğu belirtilmiştir. Yapılan bir meta analiz çalışmasında tüm akciğer kanseri vakalarında uzak metastaz saptamada PET/BT'nin duyarlılığı %92, özgüllüğü %97; sadece küçük hücreli dışı akciğer kanseri vakalarında ise duyarlılık %87, özgüllük %96 olarak hesaplanmıştır.[32]

2.2. PET/BT

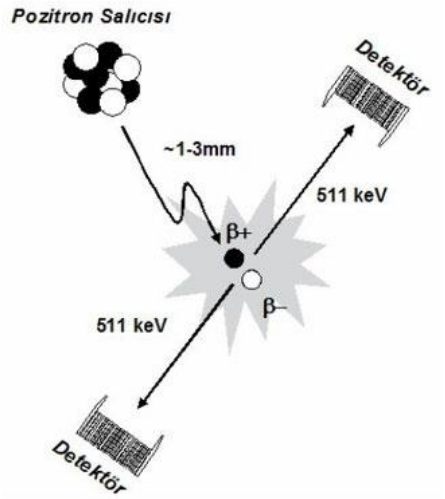
Pozitron Emisyon Tomografisi, pozitron yayıcı bir radyofarmasötiğin vücuda verilmesi, bu radyofarmasötik aracılığı ile biyolojik ve biyokimyasal süreçlerin *in vivo* görüntülenmesine dayanan, ayrıca kantitatif/semikantitatif değerlendirme olanağı sağlayan non invazif bir nükleer görüntüleme yöntemidir. PET, moleküler düzeyde biyokimyasal değişikliklere dayalı tümör karakterizasyonu yapabilmektedir.

Pozitron yayıcı radyoizotopların tıbbi görüntülemede ilk kullanımı 1950'li yıllara dayanır. PET cihazı ilk olarak 1973 yılında Phelps ve Hoffman tarafından geliştirilmiş, 1980'li ve 1990'lı yıllarda ise klinik kullanımda yerleşik bir yer kazanmıştır.[33] Ancak PET'in klinik kullanımı, Townsend tarafından geliştirilen entegre PET/BT cihazları 2000 yılında ortaya çıkana kadar kısıtlı kalmıştır.[34] 2001 yılında PET tarayıcılarında bizmut germanat (BGO) kristalleri yerine ışık verimi (foton/keV oranı) daha yüksek olan lutesyum ortosilikat (LSO) kristallerinin kullanılmaya başlanması ile de daha fazla foton daha kısa sürede işlemlenebilir hale gelmiştir. Günümüzde klinik pratikte PET, çoğunlukla Bilgisayarlı Tomografi (BT) ile birlikte kullanılmaktadır. PET/BT uygulamaları onkolojik klinik pratiğin önemli bir bölümünü teşkil etmektedir. 2011 yılında ABD'de 1,8 milyon PET görüntülemesi yapılmış olup, bunların %94'ü onkolojik görüntülemelerdir. 2014 yılında ise 2 milyonun üzerinde onkolojik PET/BT görüntülemesi yapılmıştır.[35] PET/BT'nin en yaygın kullanım alanları primer evreleme, tedavi yanıtının değerlendirilmesi ve tümör biyolojisinin karakterizasyonudur. En yaygın kullanılan PET radyofarmasötiği 18F-FDG olmakla birlikte (2011 yılında yapılan görüntülemelerin %96'sı 18F-FDG çalışmalarıdır) son yıllarda yeni PET radyofarmasötikleri de üretilmektedir.

2.2.1. PET Görüntülemesinin Prensipleri

PET görüntülemesi, pozitron emisyonu yapan radyoizotoplar kullanılarak yapılmaktadır. Bu radyoizotopların bir kısmı (C11, N13, O15, F18) siklotronda üretilirken, Ga 68 ve Rb 82 gibi radyoizotoplar ise jeneratörden elde edilmektedir. [36] Çekirdeğinde fazla proton barındıran atomlar elektron yakalama ya da pozitron emisyonu yoluyla kararlı hale geçebilirler. Pozitron emisyonu için radyoizotopun en az 1,02 MeV enerjiye sahip olması gerekir. [37]

PET görüntülemenin temeli, pozitronun yolu üzerindeki bir elektrona çarpması ile meydana gelen ve annihilasyon adı verilen fizikokimyasal bir olay sonucunda zıt yönlerde, her biri 511 keV enerjiye sahip iki gama fotonunun oluşmasına dayalıdır (Şekil 1).



Şekil 1. Anhilasyon Olayı

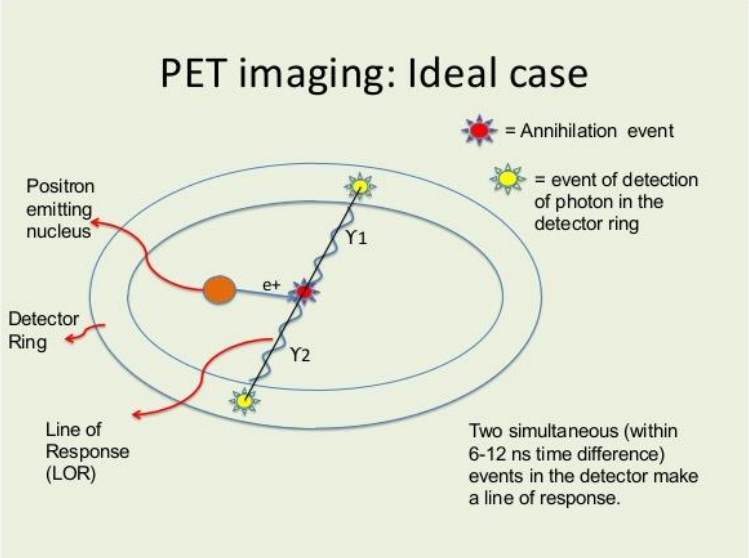
1928'de Paul Dirac daha sonra kendisine Nobel Fizik Ödülü'nü getirecek olan ünlü denkleminde elektron için her yönüyle aynı ama pozitif yük içeren bir anti-madde önermiş, bu karşı madde 1932 yılında Carl Anderson tarafından yapılan deneylerde saptanmış ve pozitron olarak adlandırılmıştır.[38] Pozitron, bir

elektronla aynı kütleye sahiptir; yükü elektronun yüküne eşit büyüklüktedir ama zıt yöndedir.

Anhilasyon olayı, madde/karşı madde etkileşimi yoluyla kütlenin enerjiye dönüşümü ($E=mc^2$, E=enerji, m=kütle, c=ışık hızı) olayıdır ve bu olay sonucunda iki anhilasyon fotonu oluşur. Anhilasyon, evrende yok oluş ve var oluş diyalektiğinin güzel bir örneğidir. Fizikte yükün ve spinin korunumu yasaları gereği bir elektron yalnız başına değil, ancak bir pozitronla birlikte çift olarak oluşturulabilir. Erken evrende pozitron sayısı elektron sayısına neredeyse tam olarak eşitti. Teorik olarak maddenin (elektronun) biraz daha fazla olmasının evrenin bugünkü görünümüne yol açmış olabileceği düşünülmektedir. Anhilasyon sonucu oluşan gama fotonları ise kuantum kuramına göre sıfır kütleli ve sıfır elektrik yüklü olmakla birlikte ışığın dalga boyuna göre belirli miktarda enerji ve momentum taşırlar.[39] Maxwell denklemlerine göre ışık genel olarak elektromanyetik dalgalar içerisinde gruplandırılır ve bu dalgalar arasında gerçek farkı yaratan şey, titreşimin frekansıdır. Kuantum kuramında yüksek frekanslarda ışık, dalgadan çok parçacık gibi davranma eğilimindedir. Yüksek frekanslara sahip ve kısa dalga boylu X ve gama ışınları bu nedenle parçacık gibi davranmaktadır. Bu durum, ilk olarak 1900'de Max Planck tarafından öngörülmüş; Planck o zamana dek sadece dalga olarak kabul edilen ışığın maddeyle etkileşirken küçük enerji paketçikleri ya da "kuantum"ları gibi davrandığı önerisinde bulunmuştur. Planck'ın "kuantumları" daha sonra "foton" olarak adlandırılmıştır. Elektromanyetik alanlar, foton adı verilen kuantalardan oluşmaktadır. 1887'de Heinrich Hertz tarafından saptanan, başlarda "Hertz olayı" olarak adlandırılan ve fizikte o dönem egemen durumdaki klasik dalga teorisine göre açıklanamayan "fotoelektrik olay" ise 1905'te Albert Einstein tarafından kuramsal olarak açıklanabilmiş, 1915'te de Robert Milikan tarafından deneysel olarak ispatlanmıştır. Fotoelektrik olay, ışığın yüksek frekanslarda alan ya da dalga yerine parçacık davranışı göstermesi ilkesiyle bağlantılıdır. Foton, taşıdığı enerjinin ($E=h \times v$, E=enerji, h=Planck sabiti, v=frekans) bir kısmını maddeden elektronu koparmak için harcarken, geri kalan enerji de kopan elektronun kinetik enerjisine dönüşmektedir.[40] Yüksek frekanslı

fotonlar (gama fotonları) maddeden elektron koparabilmekte ve Nükleer Tıp'ta kullanılan görüntüleme yöntemlerinin temeli bu fiziksel olaya dayanmaktadır.

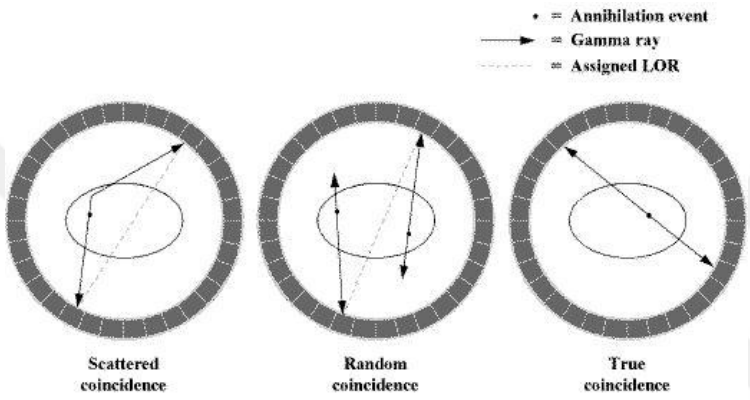
SPECT tekniği tek doğrultuda yayılan gama fotonunun dedeksiyonuna dayalı iken, PET görüntülemede zıt yönlerde yayılan iki gama fotonu dedekte edilir. Bu iki foton koinsidans dedeksiyon sistemi ile yaklaşık eş zamanlı olarak saptanmaya çalışılır. Anhilasyon fotonlarının birbirleri ile 180 derece zıt doğrultuda yayıldığı sanal hat "Line of Response" (LOR) olarak adlandırılır.[41] (Şekil 2)



Şekil 2. Anhilasyon olayı sonrası oluşan LOR çizgisi

Koinsidans sistemi LOR hattı boyunca karşılıklı gelen foton çiftlerini belirler. Bu sistemde belirli bir zaman aralığında gelen fotonlar gerçek koinsidans olarak adlandırılır. Gerçek koinsidans dışında istenmeyen iki koinsidans tipi saçılım ve rastgele (random) koinsidans türleridir (Şekil 3). Saçılım koinsidans, annihilasyon fotonlarının vücut dokularından geçerken Compton saçılımına uğramaları sonucu gerçekleşir. Bu olay, geri plan aktivitesinin artışına ve görüntü kontrastının azalmasına yol açar. Farklı noktalarda meydana gelen annihilasyon olaylarından kaynaklı fotonların koinsidans çalışan detektörlere ulaşması

sonucunda ise rastgele (random) koinsidans olayı ortaya çıkar. Enerji aralığının, zaman aralığının ve verilen aktivitenin artması sonucu rastgele koinsidans olaylarında artış görülür. Bu olay da geri plan aktivitesinin artışına ve görüntü kontrastının azalmasına yol açarlar.



Şekil 3. Koinsidans tipleri

Saçılım ve rastgele koinsidans olaylarının engellenebilmesi için çeşitli algoritmalar ve teknikler geliştirilmiştir. Bu yöntemlerden biri, septa ile kolimasyon uygulanmasıdır. Septa kullanımı (2D sistemler) durumunda istenmeyen koinsidans olayları azaltılarak teorik planda daha iyi rezolüsyon elde edilebilirken, gerçek koinsidans olaylarının belirlenmesinin azalması duyarlılıkta azalmaya yol açmaktadır. Septa ile kolimasyon uygulanmaması durumunda (3D sistemler) sayım verimi oldukça artar. 3D sistemlerde oluşabilecek gerçek ya da istenmeyen koinsidans olayları artış gösterir. Bu sistemlerde görüntü rezolüsyonunu artırmak için çeşitli yazılım programları kullanılabilmektedir.

PET tarayıcılarda çok sayıda dedektör bulunur. PET'te standart bir dedektör birimi kristaller ve foton çoğaltıcı tüplerden oluşur. Kristalin temel fonksiyonu, gama foton enerjisini ışık foton enerjisine dönüştürmektir. PET sistemlerinde kullanılan kristaller NaI(Tl), LSO, BGO, GSO gibi kristal türleridir. Daha yüksek

atom numaralı kristallerde istenen fotoelektrik olay olasılığı artmakla birlikte istenmeyen Compton saçılımı olayları da artmaktadır. Yine de yüksek atom numaralı kristallerde (LSO, BGO, GSO gibi) fotoelektrik olay sıklığı Compton saçılımına göre daha sıktır.[42]

Dedektör sayısının artışı, gerçek koinsidans verimini artıran bir etkiye sahiptir. Dedektörlere çarpan annihilasyon fotonları sintilasyon kristalleri ile etkileşir. Bu etkileşim sonucunda fotoelektrik olay ya da Compton saçılım sonucu oluşan elektronlar, dedektör blokları arkasında yer alan foton çoğaltıcı tüplerde (PMT) uygulanan yüksek voltaj sonucunda elektrik akımına dönüştürülmektedir. Bu akım, preamplifikatör ve amplifikatörde büyütüldükten sonra puls yükseklik analizörü ile belirli bir enerji aralığı belirlenir ve belirlenmiş enerji penceresi aralığında kalan fotonlar seçilerek görüntü rezolüsyonu artırılmaya çalışılır.[43]

İstenmeyen koinsidans olaylarının görüntü kalitesi üzerinde yarattığı olumsuz etkileri azaltmanın bir başka yolu ise atenüasyon düzeltimi işlemidir. Atenüasyon, hasta vücudundan gelen fotonların farklı yoğunluklardaki dokulardan geçerken oluşan kayıptır ve atenüasyon düzeltimi, bu kaybın hesaplanması için yapılan transmisyon görüntüleme ile yapılabilir. PET görüntülemede transmisyon görüntüleme için Germanyum-68 ya da Sezyum-137 gibi radyoaktif kaynaklar kullanılabilir. [43] Hibrid PET/BT sistemlerinin en önemli avantajlarından biri, BT görüntülerinin hem anatomik lokalizasyon hem de atenüasyon düzeltimi için kullanılabilir olmasıdır. [36] Bu sistemlerde BT'nin X ışınları ile çok kısa sürede (30-40 saniyede) transmisyon görüntüleme yapılabilmektedir.

Son yıllarda PET teknolojisinde yaşanan önemli gelişmelerden biri, tüm vücut PET/MR cihazları ile yapılan görüntülemelerdir. Tüm vücut entegre PET/MR sistemleri PET ve MR görüntülemelerini eş zamanlı olarak almaktadır. BT görüntülemesinden farklı olarak iyonize radyasyon içermemesinin yanında yüksek yumuşak doku kontrastına sahip olması nedeniyle MR görüntülemenin özellikle onkolojik hastaların takibinde PET görüntülemeye ciddi katkılar sağlayacağı

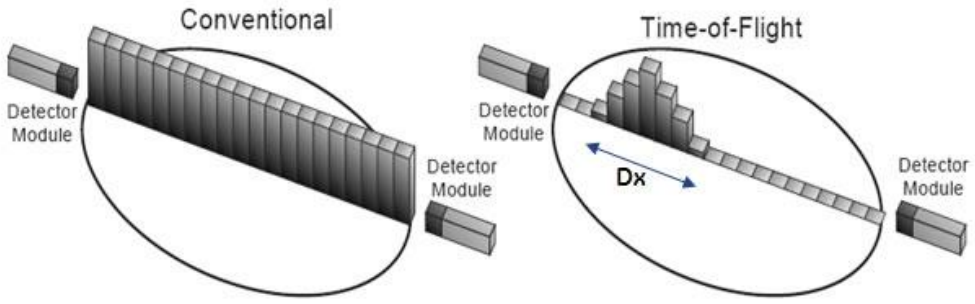
düşünülmektedir.[44] PET/MR görüntülemesinin potansiyel avantajları arasında yüksek yumuşak doku kontrastı ve fonksiyonel MR görüntüleme olanağı sayılmaktadır. Ayrıca PET/MR'da bulunan multiparametrik görüntüleme olanağının kanser fenotiplemesini ve tanısal doğruluğu artıracağı düşünülmektedir.[35]

Entegre PET/MR sistemleri ile ilgili önemli engellerden birinin, yüksek manyetik alanlarda çalışabilecek PET dedektörlerinin geliştirilebilmesi olduğu düşünülmekteydi. Çünkü vakum foton çoğaltıcı tüplerin güçlü manyetik alanlarda çalışamayacağı bilinmekteydi. Bu konuda çözümün, foton çoğaltıcı tüplerin manyetik alanın zayıf olduğu bir alana taşınması ya da farklı bir fotosensör ile değiştirilmesi yoluyla sağlanacağı düşünüldü. Eksternal avalanche fotodiyodların (APD) lutesyum temelli sintilasyon kristalleri ile kombinasyonu ve silikon foton çoğaltıcı tüplerin kullanımı yoluyla güçlü manyetik alanlarda çalışabilecek PET dedektörleri elde edilmiştir.[45, 46]

PET/BT görüntüleme yönteminde BT verileri doku dansiteleri hakkında bilgi sağlamakta, elde edilen bu haritalama bilgisi PET emisyon enerjisi içerisinde yeniden değerlendirilmekte ve PET atenüasyon düzeltimi için kullanılmaktadır.[47] Entegre PET/MR sistemlerinde de MR temelli bir atenüasyon düzeltme yöntemine ihtiyaç bulunmaktadır. MR temelli atenüasyon düzeltimi iki yolla sağlanabilmektedir. Bunların ilki, MR görüntülerinde gri skala piksel farklılıkları ile ayrıştırılan anatomik yapıların örüntülerinin otomatik tanınması ve BT kalıp veri tabanından türevlenen psödo BT görüntülerine uydurulması (Atlas temelli MR atenüasyon düzeltimi metodu) yoluyla sağlanmaktadır. Diğer yol ise, yağ ve su moleküllerinin, farklı dokuların Dixon temelli "in-phase" ve "out-of-phase" ayrıştırma metodu ile sınıflandırılmasıdır (Segmentasyon yöntemi).[44, 48] MR atenüasyon düzeltimi ile en önemli zorluk, MR sinyalinin incelenen dokunun radyodansitesi ile ilişkili olmaması ve bu nedenle atenüasyon düzeltimi için doğrudan kullanılamamasıdır.[44] Ancak yapılan bazı çalışmalarda BT atenüasyon düzeltimi ile karşılaştırıldığında Dixon temelli MR atenüasyon düzeltim

yönteminin SUV değerleri üzerinde oldukça küçük etkiler gösterdiği ve SUV değerleri arasında genel olarak anlamlı farklılıklar olmadığı belirtilmektedir.[49]

PET görüntülemede rezolüsyonu artırmak için kullanılan en önemli yöntemlerden biri Time of Flight (TOF) teknolojisidir. LOR boyunca emisyon noktasının lokalizasyonu amacıyla TOF bilgisinin kullanımı 1960'lardan bu yana gündemde olsa da klinik kullanım için geliştirilen ilk TOF PET cihazları 1980'li yıllarda ortaya çıkmıştır.[41] Erken TOF PET sistemlerinde sintilasyon kristali olarak ilk önce CsF ve BaF2, TOF özelliği olmayan PET cihazlarında ise BGO ve NaI(Tl) kristalleri kullanılmıştır. Günümüzde TOF teknolojisine uygun olarak lutesyum temelli sintilasyon kristalleri (lutesyum ortosilikat-LSO, lutesyum-yitrium ortosilikat-LYSO) ve lanthanum bromid (LaBr3) kristalleri kullanılmaktadır.[50] TOF teknolojisinde anhilasyon olayının yeri, "line of response" boyunca ilerleyen fotonların zıt detektörlerdeki kristallere ulaşma sürelerinin ölçümü yoluyla tespit edilmeye çalışılır. Eğer anhilasyon olayı, dedektör halkasının tam merkezinde gerçekleşmediyse fotonlardan biri diğerine göre kristale daha erken ulaşır. Aradaki süre farkı, iki foton tarafından alınan mesafe ile orantılıdır ve bu fark anhilasyon olayının yerini daha doğru olarak saptamada kullanılabilir. (Şekil 4) [42]



Şekil 4. TOF teknolojisi varlığında anhilasyon olayının yeri LOR üzerinde daha iyi saptanabilir.

Konvansiyonel PET teknolojisinde zıt yöndeki iki gama fotonunun detektörlere varış zamanı arasındaki fark, LOR üzerinde emisyon noktasını lokalize edecek kadar kesin ölçülemez. TOF PET teknolojisinde ise iki gama fotonunun detektörlere varış zamanları arasındaki süre farkı daha yüksek bir kesinlikle ölçülebilir ve böylece LOR üzerinde emisyon noktası Gaussian bir dağılım şeklinde daha sınırlı bir alana lokalize edilebilir.[41] TOF PET sistemlerinde kullanılan sintilasyon kristalleri sayesinde sistemin zamansal çözünürlüğü 400 pikosaniyenin altına indirilebilmektedir.[51] Zamansal çözünürlüğün artırılmasının yanında TOF teknolojisi sinyal-gürültü oranını (SNR) artırmakta, artan zamansal çözünürlük uzamsal çözünürlükte de artışa neden olmakta, görüntü kalitesini iyileştirmekte, özellikle küçük lezyonların saptanmasındaki hassasiyeti artırmakta, görüntüleme zamanını kısaltmakta veya aynı görüntüleme süresi içerisinde hastaya verilen radyasyon dozunu azaltabilmektedir. TOF teknolojisi ile PET görüntülemede kazanılan bu avantajlar özellikle vücut kitle indeksi yüksek olan hastalarda daha belirgin hale gelmektedir. Ayrıca PET/MR gibi, hassas atenüasyon haritasının olmadığı görüntüleme sistemlerinde artefaktların azaltılmasında TOF tekniği önemli bir yere sahiptir.[50, 52, 53]

2.2.2. PET Radyofarmasötikleri

PET görüntülemenin en büyük avantajlarından biri, pozitron emisyonu yapabilen düşük atom numaralı elementlerin sayıca fazlalığıdır. Bu durum, pozitron yayıcı elementlerin oksijen, karbon, nitrojen ve flor içeren çok sayıda biyolojik aktif bileşiğe bağlanmasını olanaklı hale getirir. [42]

Flor-18 Florodeoksiglukoz (FDG) günümüzde en sık kullanılan PET ajanıdır. FDG idrarla atılır ve bu nedenle vücut kan havuzundan hızlı bir klirensi vardır. FDG'nin hücre içindeki hedefi olan hekzokinaz enzimi her hücrede bulunan ve çok etkili bir enzimdir. Ayrıca Flor-18, diğer siklotron ürünleri olan Karbon-11, Nitrojen-13 ve Oksijen-15'e göre daha uzun yarı ömre (110 dk) sahiptir. [37]

F-18 FDG'nin kökenleri, Sokoloff ve arkadaşları tarafından hayvanlarda bölgesel serebral glukoz metabolizmasının ölçümünde kullanlan Karbon-14 deoksiglukoz otoradyografi yöntemine dayanır. [36, 54] C-14 deoksiglukoz hücre içerisine girmekte, heksokinaz enzimi ile fosforillenmekte ancak glikolitik yolakta daha ileri basamaklara geçmemektedir. Aynı durum FDG için de geçerlidir. Flor 18 işaretli FDG, bu yolla PET görüntülemede kullanılabilir.

FDG'nin onkolojik görüntülemede kullanılması, Otto Warburg'un 1920'li yıllarda tümör biyolojisi üzerine yaptığı çalışmalara dayanmaktadır. Warburg, kanser hücrelerinin artmış glikoliz hızlarına sahip olduğunu belirtmiştir. [55] Tümör hücreleri yeterli oksijen varlığında dahi enerji üretimini pirüvatın laktik aside dönüştürülmesi yoluyla anaerobik glikoliz yaparak sağlamaktadır. Artan glikolize ek olarak, tümör hücrelerinde glukoz taşıyıcı proteinlerin (GLUT) artmış ekspresyonu görülmektedir. Bu taşıyıcılar glukozun hücre membranından konsantrasyon gradyenti yardımıyla geçişini sağlar. Malign tümörlerde özellikle GLUT-1'in artmış ekspresyonu bilinse de, bunun yanında bazı tümör tiplerinde GLUT-2, GLUT-3, GLUT-4, GLUT-5 ve GLUT-12 düzeylerinin de arttığı belirtilmektedir. [56] Malign hücrelerde glukoz taşıyıcıların artması ve hekzokinaz aktivitesinin artışı sonucunda FDG bu hücrelerde daha fazla tutulum göstermektedir.[57] Tümör hücrelerinde genel olarak glukoz-6-fosfataz enzim aktivitesinin de azaldığı bilinmektedir.[58]

FDG onkolojik görüntülemede ilk defa, Di Chiro ve arkadaşları tarafından, beyin tümörlerinin malignensi derecelerinin FDG tutulum düzeyleri ile korelasyonlarının gösterilmesi amacıyla kullanılmıştır. [36, 59]

FDG PET ile en sık görüntülenen kanser tipleri lenfoma, baş&boyun tümörleri, akciğer kanserleri, kolorektal kanserler, meme kanseri, malign melanom, genitoüriner sistem tümörleri ve pankreas kanserleridir. Prostat kanseri, iyi-orta diferansiye nöroendokrin tümörler, iyi diferansiye hepatoselüler kanserler ise FDG PET'in kullanımının kısıtlı olduğu kanser tiplerine örnek olarak verilebilir. FDG

bazı vakalarda da tümör dediferansiasyonunun belirteci gibi davranabilir. Örneğin prostat kanserleri veya tiroid kanserleri androjen yanıtını kaybettiklerinde ve iyot tutulumları kaybolduğunda yoğun FDG tutulumu gösterebilmektedir. FDG PET tümör biyolojisine ilişkin bilgi sağlamaktadır.

Artmış glikoliz hızı yalnızca kanser hücrelerinde görülmediği için, FDG PET görüntülemesinde yanlış pozitif bulgular da sıklıkla karşımıza çıkmaktadır. Bu durumlara örnek olarak enfeksiyöz/enflamatuar süreçler, kas aktivitesi, kahverengi yağ dokusu metabolizması, kemoterapi&radyoterapi sonrası yakın dönemler ve kemik iliği stimülasyonu yapan bazı tedavi ajanları verilebilir. Ayrıca FDG'nin farklı vücut bölgelerinde fizyolojik dağılım ve tutulumları görülmektedir.

Tablo 4. FDG'nin fizyolojik dağılım bölgeleri

Beyin gri cevher	Kemik iliği
Göz kasları	Tiroid bezi
Pterigoid kaslar	Timus
Burun ucu	Areola
Masseter kasları	Kan havuzu
Dil kasları	Aktif plaklar
Ağız mukozası	Akciğer hilusları
Palatin ve lingual tonsiller	Kalp
Adenoidler	Dalak ve karaciğer
Vokal kordlar	Gastrointestinal sistem
Sternokleidomastoid kaslar	Böbrekler, üreterler, mesane
Kahverengi yağ dokusu	Uterin kavite
Prevertebral kaslar	Gonadlar
Spinal kord	Çocuklarda büyüme plakları

2.2.3. FDG Tutulumunun Sayısallaştırılması ve Kantitatif PET Parametreleri

PET görüntülemede rutin klinik çalışmalar, FDG enjeksiyonundan yaklaşık 1 saat sonra alınan statik tüm vücut görüntülemeleri üzerinden yapılmaktadır. [36] Alınan tüm vücut statik görüntüleri, daha sonra SUV *(standardized uptake value-standart tutulum değeri)* olarak bilinen, FDG tutulumunun basitleştirilmiş ölçüm değerinin hesaplanmasında kullanılır. [60] SUV, belirli bir zamanda tümör dokusundaki radyoaktivite konsantrasyonunun, enjekte edilen FDG dozuna ve hastanın vücut ağırlığına göre normalize edilmesiyle hesaplanan semikantitatif bir değerdir. Bu değer ayrıca yağsız vücut kütlesine ya da vücut kitle indeksine göre de hesaplanabilmektedir. Vücut kitle indeksine ya da yağsız vücut kütlesine göre yapılan SUV hesaplamaları, hastaların vücut ağırlığı değişimlerinden daha az etkilendiği için birden fazla PET görüntülemesi yapılan vakalarda tedavi sonrası metabolik yanıtın değerlendirilmesinde daha güvenilir olabilmektedir. [61]

SUV (g/ml) = Tümör dokusundaki aktivite miktarı (Bq/ml)
/[Enjekte edilen toplam aktivite (Bq) / Vücut kütlesi (g)] [19]

SUV değeri radyofarmasötiğin enjeksiyonundan yaklaşık 1 saat kadar sonra hesaplandığı için, metabolik olarak aktif dokulardaki radyoaktivite miktarı, hücre içindeki fosforillenmemiş ya da intravasküler alandaki FDG konsantrasyonundan çok doku içerisinde fosforillenmiş FDG konsantrasyonunun ölçümüne bağlıdır. Bu nedenle, SUV değeri kabaca hücre içerisinde fosforilasyona uğrayan FDG miktarı ile orantılıdır. [62]

SUV değeri tümör dokusunun glukoz kullanımından başka çok sayıda faktör tarafından etkilenir. Bu faktörler arasında, vücut kompozisyonu ve kütlesi, enjeksiyon ve görüntüleme arasındaki süre, tümör lezyonunun büyüklüğü, görüntü rekonstrüksiyon parametreleri, PET cihazının uzaysal çözünürlüğü yer alır.[63] Ayrıca, farklı dokularda ve tümör tiplerinde glukoz taşıyıcı proteinlerin ve

hekzokinaz enziminin FDG ve glukoza olan afinitelerindeki farklılıklar SUV değerinin hesaplanmasında değişkenliklere neden olmaktadır. [36, 64] Farklı görüntüleme merkezlerinde yapılan PET görüntülemeleri birlikte değerlendirilirken standardizasyonun yeterli olmaması da sorun oluşturabilmektedir.[65]

SUV değerleri içerisinde rutin klinik pratikte en çok kullanılan SUVmaks değeridir. SUVmaks hesaplanmasında tümör lezyonuna çizilen VOI (volume of interest) içinde yer alan ve maksimum aktivite taşıyan voksel ölçülür. Farklı kanser modellerinde yapılan çalışmalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası PET görüntülemelerinde SUVmaks ölçümleri arasındaki farkın tedaviye klinik yanıt ile yakın korelasyon gösterdiği saptanmıştır. [66-68] SUVmaks değeri kolay klinik kullanımı nedeniyle yaygın olarak tercih edilmektedir. Ayrıca SUVmaks değerinin, PET görüntülemenin sınırlı uzaysal çözünürlüğünden kaynaklı parsiyel volüm etkisinden (PVE) diğer SUV parametrelerine göre daha az etkilendiği bilinmektedir. [67, 69]

SUVmaks değerinin lezyonun tamamının radyoaktivite tutulumu hakkında kısıtlı bilgi vermesi ve tümörün aktivite dağılımı ile tümörün bütün fonksiyonel volümü hakkında bilgi vermemesi nedeniyle farklı SUV parametrelerine ihtiyaç duyulmuştur. Bu parametrelerden biri SUVpeak değeridir. SUVpeak, VOI içerisindeki voksel değerlerinin ve maksimum aktiviteye sahip vokselin ortalamalarının alınması ile hesaplanır. SUVpeak ölçümü, SUVmaks değerinin gürültüye olan hassasiyetini azaltabilir ancak SUVpeak ölçümünün kendisi de çizilen ilgi alanına duyarlılık gösterir. [67, 70]

Kullanılan bir diğer ölçüm parametresi de SUVortalama (SUVort) değeridir. SUVort değeri üç boyutlu olarak çizilen fonksiyonel tümör volümü içerisindeki ortalama aktivite konsantrasyonunu vermektedir. SUVort değeri SUVmaks ölçümüne oranla parsiyel volüm etkisinden daha fazla etkilenir. PVE özellikle tedavi yanıtının değerlendirildiği görüntülemelerde daha belirgin olmaktadır.

Metabolik olarak aktif tümör hacminin değişimi, tedavi öncesi ve sonrası ölçülen SUVort değerlerinin standardizasyonunu kısıtlamaktadır. [67]

Küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde yapılan çeşitli çalışmalarda tedavi öncesi yapılan FDG PET/BT görüntülemelerinde elde edilen SUV değerlerinin prediktif değeri olduğu gösterilmiştir.[71] Ancak SUV değerleri dokuda gram başına düşen metabolik aktiviteyi gösterirken tümörün genel metabolik aktivitesini tam olarak yansıtmaz. Bir tümörün dokuda gram başına düşen metabolik aktivite değişmeden boyutları artıp azalabilir.[72, 73] Total lezyon glikolizi (TLG) ya da total glikolitik hacim olarak tanımlanan parametre ise ilkesel olarak daha iyi bir fonksiyonel tümör karakterizasyonu sağlayabilmektedir. Total lezyon glikolizi hem metabolik tümör hacmi hem de tümörün ortalama aktivite konsantrasyonu dikkate alınarak hesaplanır:

TLG (g) = MTV (metabolik tümör hacmi) (ml) x SUVort (g/ml) [74]

Yukarıdaki formülde kullanılan MTV, belirli bir eşik değere göre çizilen total tümör hacmini göstermektedir. MTV, yüksek glikolitik aktiviteye sahip tümör hücrelerinin kantitatif/volümetrik ölçümü prensibine dayanır.[12] Teorik olarak, MTV ve SUVort ölçümlerinden elde edilen TLG parametresi, tümör boyutu ve aktivite düzeyini birlikte değerlendirdiği için, yani volümetrik ve metabolik bilgiyi birlikte içerdiği için ideal tümör yaygınlığını gösteren bir parametredir.[12, 75] TLG parametresinin en önemli avantajı, tümörün ortalama aktivite tutulum değeri ile tümör aktivite dağılımının uzaysal yayılımını birlikte göz önüne almasıdır. Metabolik tümör hacminin ve total lezyon glikolizinin ölçümü en yüksek FDG tutulum değerinin belirli bir yüzdesine göre belirlenmektedir. Yapılan çalışmalarda %40-50 arasındaki değerlerin eşik değeri olarak kullanılabileceği belirtilmiştir.[76] Tümörün toplam metabolik aktivitesi hakkında bilgi veren bu parametrenin, tek ya da birkaç voksel değerini göz önüne alan SUVmaks ya da SUVpeak değerlerine göre klinik üstünlükleri yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. [67] Mezotelyoma, lenfoma ve özefagus kanserli hastalarda yapılan çalışmalarda

tedavi öncesi PET görüntülemelerinde TLG düzeylerinin SUVmaks değerinin aksine tedaviye yanıt düzeyini ve prognozu daha iyi öngörebildiği belirtilmiştir. [77-79] Ayrıca son yıllarda yapılan kimi çalışmalarda, serviks kanserlerinde, baş&boyun tümörlerinde ve küçük hücre dışı akciğer kanserlerinde FDG PET görüntülemelerinden elde edilen volümetrik parametrelerin ve üç boyutlu olarak hesaplanan total tümör metabolik aktivite düzeylerinin hastalığın seyri ile yakın korelasyon gösterdiği ve SUV ölçümlerinden daha iyi prediktif değere sahip olduğu gösterilmiştir.[12, 75, 80, 81]

PET görüntülemede doğru kantifikasyon için temel problem, PET kamerasının düşük uzaysal rezolüsyonu ve bundan kaynaklanan PVE'dir.[82] Azalan tümör hacmi ile birlikte SUV değerleri PVE tarafından etkilenir ve bu durum SUV değerlerinin gerçekte olduğundan düşük hesaplanmasına neden olur. [82, 83] PVE, tümör hacminin belirlenmesinde de tümör sınırlarının belirlenmesi için gereken optimal eşik değerinin değişimi üzerinden etki gösterir. 2 cm'den küçük lezyonlarda TLG, PVE'den dolayı gerçek değerinden düşük olarak hesaplanacaktır.[82, 84]

2.3. Tümör Heterojenitesi

İnsan türünde saptanan malign tümörlerin büyük kısmı, moleküler, hücresel ve yapısal-uzaysal ayrımlar gösteren karmaşık sistemlerdir. [6, 85] Tümörler arası ve tümör içi farklılıklar gösteren parametrelerin tümü tümör heterojenitesi olarak adlandırılır.[85, 86] Tümörler arası heterojenite farklı hastalarda aynı tip tümörler arası farklılıklara verilen isimdir. Bu heterojenite türü farklı biyolojik davranışlar gösteren, farklı klinik seyirlere sahip farklı tümör alt tipleri ile ortaya çıkar.[87] Meme kanseri ve alt tipleri, tümörler arası heterojeniteye örnek olarak verilebilir.

Tümör içi heterojenite ise morfolojik yapıda ve genetik/epigenetik durumlarda birliktelik kaybı ile tümör dokusu içerisinde yer alan ayrı hücre gruplarının farklı belirteçleri ile kendisini gösterir. Tümör içi heterojenitenin

genetik/epigenetik bozukluklara, tümör mikroçevresinin etkisine veya bu faktörlerin etkileşimine bağlı olarak geliştiği düşünülmektedir.[6, 88] Tümör içi heterojenitenin tümör progresyonu, primer tümörün büyüme ve yayılması, lenfojen ve hematojen metastazlarda önemli bir rol oynadığı; tümörün gelişimi, onkolojik potansiyel, dinamik mikroçevresel koşullar altında tümör hücrelerinin hayatta kalması ve tedavi direncini belirleyen ana faktörlerden biri olduğu bilinmektedir.[6, 85, 89]

Tümör içi heterojenitenin farklı çeşitleri bulunmaktadır. Fenotipik heterojenite kendisini tümörün morfolojik yapısında farklılıklar, biyokimyasal paternler ve reseptör ekspresyonlarında değişkenlikler ile gösterir. Genetik heterojenite, gen mutasyonlarında, değişken yapısal ve kantitatif kromozomal hastalıklarda ortaya çıkan farklılaşmalara verilen isimdir. Epigenetik heterojenite ise bir tümör dokusu içerisinde DNA metilasyon profillerinin ve histon asetilasyonlarının farklılaşmasıdır.[6] Tümör içi heterojenite yalnızca uzaysal-yapısal farklılıklar şeklinde ortaya çıkmaz; aynı zamanda hastalık seyri içerisinde ortaya çıkan, tümörün çevresel koşullara adaptasyon sürecini içeren zamansal bir boyutu da bulunmaktadır.[90, 91]

Farklı kanser türlerinde, tümör içi heterojenite gelişimine yol açacak faktörler üzerinde çalışılmaktadır. Küçük hücre dışı akciğer kanserlerinde tümör içi heterojenite EGFR ekspresyonu ile ilişkili olarak ortaya çıkabilmektedir.[92] Kolorektal kanserlerde aynı tümör dokusu içerisinde supresör genlerde, K-RAS, BRAF ve PIC3A onkogenlerinde, müsin ekspresyonunda farklılaşmalar izlenebilmektedir.[93] Böbrek tümörlerinin ve metastazlarının farklı segmenterinin yalnızca %30-35 kadarının ortak mutasyonları taşıdığı, buna karşılık tanımlanan genetik değişikliklerin %63-69'unun çalışılan örneklerin hepsinde bulunmadığı belirtilmiştir.[94] Malign melanomlarda tümör içi farklılaşmalar alt klonlardaki genetik farklılıklar ile (BRAF, PTEN, NRAS) ifade bulmaktadır.[89] Meme kanserlerinde tümör içi karyotipik farklılaşmalar ve tedaviye farklı düzeylerde duyarlılık gösteren hücre alt popülasyonları tanımlanmıştır. Meme tümörlerinde

TOP2a, c-myc, Siklin D1 genleri, mikroRNA, HER2, östrojen ve progesteron reseptörlerinin değişken ekspresyonları gösterilmiştir.[6, 95]

Tümör mikroçevresel koşulları tümör içi heterojenite gelişimi üzerine etki edebilmektedir. Meme kanseri hastalarında yapılan çalışmalarda agresif formların (örneğin triple negatif meme kanserleri) belirgin tümör içi genetik/epigenetik heterojenite gösterdikleri belirtilmiştir.[96] Tümör mikroçevresel koşulları içerisinde en etkili olanı hipoksidir. Hipoksi durumlarında histon deasetilaz aktivitesindeki artış E-cadherin ekspresyonunda azalmaya neden olarak hücre adezyonu ve hücreler arası kontakt inhibisyonun kaybına neden olur.[97]

Tümör içi heterojenite gelişiminde bir başka kritik faktör mikroRNA'dır. MikroRNA'ların hücre siklusu ve diferensiasyonuna, enflamatuar süreçlere katılarak, strese yanıt oluşturarak, apopitozis ve hücre invazyonunu düzenleyerek hücre homeostazını sağlamada yardımcı olduğu bilinmektedir. Farklı tümör tiplerinde mikroRNA ekspresyonunda bozukluklar tespit edilmiştir.[98, 99]

Tümör içi heterojenite 1957 yılında Waddington tarafından "epigenetik manzara (epigenetic landscape)" adıyla modellenmiştir.[100] Bu modele göre normal bir dokuda doku spesifik hiyerarşi tarafından belirlenen bir epigenetik manzara ve hücresel farklılıklar bulunmaktadır. Kanserli dokularda ise iç ve dış faktörlerin birlikte etkileşimi sonucunda tümör hücreleri normal hücrelerin bulunduğu yörüngeleri işgal etmektedir. Burada bahsedilen iç faktörler epigenetik modifikasyonlar, gen polimorfizmi ve diferensiasyon derecesidir. Ana dış faktör ise tümör mikroçevresel koşullarıdır ki, bu koşullar içerisinde fibroblastlar, enflamatuar hücreler, ekstraselüler matriks ve hipoksi yer almaktadır. Tümörün mikroçevresel ortamının kendisi heterojen bir yapı göstermektedir, tedaviye direnç gelişiminde rol oynar ve uyguladığı selektif basınç ile tümör içerisinde farklı hücre klonlarının hayatta kalmasını sağlayabilmektedir.[101] Bu dış faktörler tümör hücrelerinde epitelyal-mezenkimal dönüşümü ve neovaskülarizasyonu uyararak fenotipik farklılıkların oluşumuna yol açar.[91]

Tümör hipoksisin etkileri, tümör mikroçevresel koşullarının en önemlilerinden birisidir. Hipoksi özellikle radyoterapi direnci ile yakın ilişki göstermektedir. Hipoksik tümör dokusu ile ilgili bir başka problemli nokta ise tümör hipoksisinin dinamik yapısıdır. Yüksek derecede heterojen hipoksik bölgelerin uzamsal dağılımı radyoterapi boyunca değişime uğrar ve bu durum tümör içerisinde tedaviye dirençli alt bölgeler ile tedavi verilmesi planlanan noktalar arasında uyuşmazlığa neden olur. Tümör hipoksik hücreleri re-oksijenizasyon sürecinde değişime uğrar ve tersi bir süreçle tümör vasküler yapılarının kapanmasına bağlı olarak hipoksik bölgeler oluşur. Anjiogenez ve proliferasyon gibi diğer mekanizmalar da tedavi süreci boyunca kronik hipoksi paternini değişime uğratmaktadır.[102]

Küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde hipoksi ve buna bağlı gelişen tümör heterojenitesi hastalık prognozunda, tedavi yanıtında ve sağkalımda önemli bir etkiye sahiptir. Tümör nekrozu, cerrahi olarak çıkartılabilen akciğer tümörlerinde sık rastlanan bir histopatolojik özelliktir. Tümör nekrozu, düşük toplam sağkalım oranları, tümör rekürrensi ve agresif tümör davranışı ile birliktedir.[5] Yapılan bir çalışmada, hipoksi belirteci olarak kullanılan HIF 1 alfa ile SUVmaks değerleri ve Glut 1 düzeyleri arasında, bu değerler ile tümör agresifliği, progresyonsuz sağkalım ve toplam sağkalım süreleri arasında anlamlı ilişkiler saptanmıştır. Ayrıca HIF 1 alfa düzeyindeki yüksekliğin daha kısa progresyonsuz sağkalım ve toplam sağkalım süreleri ile birliktelik gösterdiği belirtilmiştir.[103] Yapılan bir başka çalışmada ise küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde kronik hipoksinin sonucu olarak ortaya çıkan tümör nekrozunun hastalık prognozu ile EGFR ekspresyonu, Bcl-2, p53 ve MMP-9 (matriks metaloproteinaz-9) ekspresyonları arasındaki ilişkiler değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda tümör nekrozunun genel olarak T evresi ile, erken evre (evre 1 ve 2) akciğer kanserlerinde tümör nekrozunun prognoz ile anlamlı ilişki gösterdiği belirtilmiştir. Ayrıca tümör nekroz derecesinin N evresi ve MMP-9 düzeyleri ile anlamlı düzeyde olmasa da yakın korelasyon gösterdiği bildirilmiştir.[104]

Tümör heterojenitesi ile ilgili bir başka önemli kavram 1953 yılında geliştirilen "alan kanserleşmesi (field cancerization)" kavramıdır.[105] Bu alan, transformasyon süreci içinde bulunan bir alandır ve genetik olarak değişmiş olmakla birlikte histolojik olarak normal görünen, tümör gelişiminden sorumlu ama klonal olarak tümörden bağımsız komşu hücre gruplarını tarif etmektedir.[106] Tanımlanan hücresel alanın tümörlü dokuyu besleyerek tümör içi heterojeniteye yol açtığı ya da heterojenite düzeyini artırdığı, ayrıca rekürrenslerin ortaya çıkışından sorumlu oldukları belirtilmiştir.[107]

Tümör içi heterojenitenin kökenlerine ilişkin geliştirilen iki temel hipotez bulunmaktadır. Bunlardan ilki kanser kök hücre hipotezi, diğeri ise klonal evrimleşme hipotezidir.[6, 85, 91] Kanser kök hücre hipotezine göre bu hücreler artmış proliferasyon hızlarına ve asimetrik çoğalma imkanına sahip hücrelerdir ve farklı tümör alt klonlarının oluşumunda rol oynarlar. Klonal evrimleşme hipotezine göre ise tümörler bir hücreden köken alırlar; kanser gelişimi genomik instabilitedeki artışa ve mikroçevresel koşulların selektif basıncı altında agresif klonların hayatta kalmasına dayalıdır. Tümör heterojenitesinin bu iki hipotezde anlatılan süreçlerin farklı düzeyde ve karmaşık etkileşimleri sonucunda ortaya çıktığı düşünülmektedir.[85, 108, 109]

Bu iki hipoteze alternatif bir model ise tümör hücre plastisite modelidir.[85] Bu modele göre çoğu tümör hücresi mikroçevresel koşullara bağlı olarak değişen derecelerde kök hücre benzeri özellikler kazanabilmektedir.[85, 110] Yapılan bir çalışmada glioma hücrelerinin perivasküler kısımlarındaki sinyallerin (nitrik oksit salınımının) tümör hücrelerini kök hücre benzeri özellikler kazanmaya iten bir kuvvet görevi gördüğü belirtilmiştir.[111]

Tümör içi heterojenite düzeyindeki artışın tedavi direnci, hastalık progresyonu, tümör invazyonu, relaps ve metastatik yayılım ile yakın ilişki içerisinde olduğu gösterilmiştir.[6] Tümör heterojenitesinin kendisinin tedavi

direnci oluşturduğu bilinmekle birlikte, kanser hastalarına uygulanan tedavi modalitelerinin de (örneğin kemoterapiler) tümör alt klonlarının evrimleşmesi için selektif bir etki gösterdiği bilinmektedir.[112] Metastatik yayılım görülen vakalarda, primer tümör lezyonunun dışında hem farklı metastatik odakların hem de aynı metastatik odak içerisindeki hücre gruplarının farklı klonal evrimleşme ve heterojenite gösterdikleri bildirilmiştir.[101]

Tümör içi heterojenite kanser tanısı ve tedavisinin uygun biçimde olmasını engelleyebilmektedir çünkü alınan tümör doku örneklemeleri bütün tümör lezyonunu temsil eder nitelikte olmayabilir. Tümörler çok sayıda farklı alt hücre klonlarından meydana gelirler ve monoklonal tümörlerle karşılaştırıldığında heterojenite gösteren tümörlerin uygulanan tedavilere farklı derecelerde duyarlılık gösterdiği bilinmektedir.[85] Yapılan bir çalışmada in situ ve invaziv meme kanserlerinde tümör içi heterojenite düzeylerinin hastalık progresyonu ve tedavi direnci gelişimini öngörebildiği belirtilmiştir.[113] Günümüz kanser tedavilerinde amaçlanan ana yaklaşım "bireyselleştirilmiş tıp" yaklaşımıdır. Bu yaklaşım, bir kanser hastasının tümör karakteristiklerine göre en uygun tedavinin verilmesi ilkesine dayanır. Tedavi öncesi tümör karakteristiğinin, tümör içi heterojenite düzeylerinin öngörülebilmesi gelecekte kanser tedavilerinde bireyselleştirilmiş etkili tedavi modalitelerinin ana ekseni olacaktır.[8] Tümör içi heterojenitenin tanı aşamasında ve tedavi öncesi dönemde invaziv ve özellikle de invaziv olmayan (anatomik ve fonksiyonel görüntüleme seçenekleri) yöntemlerle değerlendirilebilmesi bu bakımdan büyük önem taşımaktadır.

2.3.1. Tümör Heterojenitesinin Değerlendirilmesi

2.3.1.1. "Radiomics" Hipotezi

Solid tümörlerde tümör içi heterojenitenin çalışılması için histolojik veya görüntülemeye ait veriler gereklidir. Histolojik biyobelirteçler yüksek uzamsal

çözünürlük ve biyolojik özgüllük sunarlar ancak bu belirteçleri lokalize etmek zordur ve örnekleme hatası olabilir. Görüntüleme yöntemleri ile elde edilen biyobelirteçler ise uzamsal bilgiler sağlar, invaziv değildir ve tekrarlanabilir.[114]

Tıbbi görüntüleme yöntemlerinin medikal onkolojideki yeri son yıllarda tanısal bir araç olmaktan bireyselleştirilmiş tanı&tedavi uygulamalarına doğru dönüşüm geçirmektedir.[7] Klasik anatomik görüntüleme yöntemlerinin dışında çeşitli fizyolojik süreçleri değerlendiren fonksiyonel görüntüleme yöntemleri klinik pratikte daha çok kullanım alanı bulmaktadır. MR görüntülemede difüzyon ve perfüzyon özellikleri değerlendirilebilirken FDG PET görüntüleme ile lezyonların glukoz tutulum düzeyleri, metabolik aktiviteleri ve prognostik faktörler değerlendirilmektedir.[115]

Son yıllarda tıbbi görüntüleme alanında yaşanan kimi değişikliklerle birlikte tanısal görüntülemenin daha kantitatif ve tekrarlanabilir yöntemlere dayalı bir disiplin haline gelmesi imkanı oluşmuştur. Yazılımların daha uygun hale getirilmeleri sonucunda görüntüleme programları artık daha fazla kantifikasyon ve standardizasyon içerir duruma gelmektedir. Bu gelişmeler bilgisayar destekli dedeksiyon yöntemleri (CAD-computer assisted detection) olarak isimlendirilir. Bu programlar genel olarak "Radiomics" adı altında toplanmaktadır. Radiomics, görüntülerin analiz edilmesine ve bu analizlerden klinik seyir, prognoz, histopatolojik özellikler gibi kimi bulguların elde edilmesi prensibine dayalıdır. Buradaki temel iddia, tıbbi görüntüleme verilerinin otomatik/yarı-otomatik yazılımlar aracılığı ile değerlendirilmesi sonucunda ortaya daha fazla bilgi çıkmasıdır.[7]

Radiomics hipotezinin temeli, çeşitli yöntemlerle elde edilen görüntülerin ileri analizleri ile ek bilgiler sağlanacağı, genomik ve proteomik özelliklerin görüntü temelli özelliklerle ifade edilebileceğidir. Tümör protein ekspresyonları uzaysal farklılıklar gösterir.[116] BT verilerine göre, bir tümör dokusu içerisinde protein ekspresyon paternlerindeki farklılıklar radyolojik bulgularla –ya da

radyofenotip ile- yakın korelasyon gösterebilmektedir.[117] Yapılan bir çalışmada daha fazla genomik heterojenite gösteren tümörlerin daha fazla tedavi direnci geliştirdikleri ve daha sık metastaz yapma eğiliminde oldukları belirtilmiştir. Bu bilgi, daha yüksek tümör içi heterojenite gösteren malignitelerin daha kötü prognozlu olduğu bilgisi ile örtüşmektedir.[118]

"Radiomics" hipotezine göre genomik heterojenite bilgisi, görüntülemelerde değerlendirilen tümör içi heterojenite bilgisine çevrilebilir. Bu hipotez, tümör kontrastlanma paterninden tümörün proliferasyon ve hipoksi gen ekspresyonlarının çıkarsandığı bazı çalışmalarla desteklenmiştir.[119, 120]

Karaciğer, over, akciğer maligniteli hastalarda BT görüntüleri ile, baş&boyun, özefagus ve serviks kanserli hastalarda FDG PET görüntüleri ile yapılan ileri analizlerde tedavi yanıtı ve prognoza ilişkin önemli prediktif bilgiler elde edilmiştir.[15, 121-124] Ayrıca yapılan bir çalışmada, FDG PET görüntülerinden elde edilen bazı tekstür özelliklerinin (entropi, enerji, maksimal korelasyon katsayısı, düşük gri seviye koşu vurgusu-LGRLE) farklı sayım toplama ve rekonstrüksiyon parametrelerine rağmen çok küçük değişkenlikler gösterdiği belirtilmiştir.[7, 125] Geçmişte yapılan bu çalışmalardan elde edilen bu veriler, Radyoloji ve Nükleer Tıp görüntülerinin çeşitli yazılımlar aracılığı ile yapılan ileri analizlerinin klinik onkolojide yarar sağlayabilecek ek bilgiler verebileceğini ve bu analiz yöntemlerinin tekrarlanabilir özelliklerde olabileceğini düşündürmektedir.

Statik PET görüntülerinden elde edilen, altta yatan patofizyolojik süreçlerle yakın ilişkisi olan tümör aktivite dağılım özellikleri ve aktivite dağılım paternleri, tümör içi heterojenitenin farklı düzeylerinin değerlendirilmesini sağlayabilir. Altta yatan bu patofizyolojik mekanizmalar farklı tedavi modalitelerinin hedefinde olacağı için, PET görüntülerinden elde edilen parametreler tedavi yanıtının tahmini ve prognoz belirlemede kullanılabilir.[67]

2.3.2. Tekstür Analizi ve Tümör Heterojenitesi

Tekstür, karakteristik ve bir dereceye kadar tekdüze görünümlere sahip olan, uzaysal olarak organize ve tekrarlayan alt paternlerden oluşan kompleks paternlerin görselleştirilmesidir.[126] Bir görüntü içerisinde yer alan lokal alt paternler, spesifik parlaklık, renk büyüklüğü, pürüzlülük, yönelme, rastgelelik, düzgünlük, granülasyon gibi görünümler şeklinde algılanır. Bir tekstür, fiziksel nesnelerin yapısı hakkında önemli ve sağlam bilgiler içerebilir. Tıbbi görüntülemede tekstür insan doku ve organlarının iç yapıları hakkında bilgi sağlar.[127] Tıbbi görüntüleme alanı dışında tekstür özellikleri tarım ve gıda işleme endüstrisinde de kullanılmaktadır.[127]

İnsanlar tekstürü genellikle sadece niteliksel olarak değerlendirse de, tıbbi tanısal görüntülemede sıklıkla kantitatif tekstür analizi gerekmektedir. Niceliksel, sayısallaştırılabilir parametrelerin elde edilebilmesi için matematiksel olarak tanımlanmış tekstür özellikleri, tekstür analizi bilgisayar programları yardımıyla üretilmelidir. Bu tip bilgisayar programları genellikle Matlab gibi genel amaçlı yazılımlara dayalıdır.[127, 128] Bu programlar, görüntülerin partiküler kategorileri için partiküler problemleri spesifik olarak seçilmiş tekstürel özellikler ile çözebilmektedir.[127]

Tıbbi görüntüleme, onkolojik klinik pratikte lezyon karakterizasyonu, tanısal doğrulama, evreleme, tedavi planlaması, tedavi yanıtının değerlendirilmesi ve izlem amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır. X-Ray, USG, BT, MRG ve PET yöntemlerinin en önemli kısıtlılığı, görüntü değerlendirmesinin görsel incelemeye dayanmasıdır. Çeşitli görüntüleme yöntemlerinde, elde edilen görüntüleri daha sayısal hale getirebilecek parametreler bulunmaktadır (örneğin BT'de Hounsfield ünitesi, MR'da sinyal intensitesi ve PET'te SUV) ancak bu değerler lezyonların uzaysal dağılımını tam olarak tanımlamaz.[14]

Tümörler genetik ve histopatolojik düzeylerde heterojenite gösterirler. Ayrıca nekroz alanlarında, ekstraselüler matrikste, anjiogenezde ve hücresel yoğunlukta tümör içi uzamsal varyasyonlar mevcuttur.[14] Yüksek tümör içi heterojenite gösteren tümörler, agresif biyolojik altyapıya veya tedavi direncine bağlı olarak daha kötü prognoz gösterirler.[129] Klinik açıdan önemli bir özellik olan tümör içi heterojenitenin rastgele örnekleme ya da biyopsi ile saptanması oldukça zordur; çünkü alınan doku örnekleri tümörün içerisindeki fenotipik ve genetik varyasyonları tam anlamıyla temsil etmez. Bu nedenle tümör içi heterojenitenin değerlendirilmesinde tıbbi görüntülerin sayısallaştırılmasına dayalı invaziv olmayan yöntemlerin kullanımının, kişiselleştirilmiş tıp uygulamalarında, kötü prognozlu ve daha yoğun tedaviye ihtiyaç duyan hastaların seçiminde çok önemli bir yeri olduğu belirtilmektedir.[14]

Görüntü iki boyutlu bir fonksiyondur ve her görüntü piksel olarak adlandırılan alt elemanlardan oluşur. Piksel dizileri, sütun ve satırlardan oluşan bir matristir. Her bir pikselin kendi yoğunluk (intensite) değeri bulunmaktadır. Gri seviye görüntülerde pikseller siyahtan beyaza doğru giden yoğunluk skalasına sahiptir. Görüntülerdeki yoğunluk değerleri bit (*binary digit*) olarak adlandırılır. Bit, bilgisayar alanında temel birimdir. Bir bit, 0 ya da 1 olmak üzere iki farklı değer alabilir. Bir görüntünün alabileceği muhtemel değerler 2^n (n=bit sayısı) formülüyle sayısal olarak ifade edilebilir.[130] Piksel başına 8 bitlik bir görüntüde piksel parlaklık/yoğunluk seviyeleri 256 olası farklı değerde sayısallaştırılabilir. Piksel başına bit sayısının artması, görüntünün kontrast rezolüsyonunu artırır. Tekstür, görüntülerdeki yoğunluk değişiminin ölçüsüdür ve tekstür analizi görüntüdeki gri seviye yoğunluklarının uzaysal yerleşimi, dağılımı, birbirleriyle ilişkileri hakkında bilgi sağlar.

Tekstür analizi, tekstür özellikleri olarak adlandırılan ve intralezyonel heterojenitenin ölçümüne dayanan verileri elde etmek için, bir görüntüde piksel pozisyonlarının ve gri skala intensitelerinin değerlendirilmesini sağlayan çeşitli matematiksel yöntemlere işaret etmektedir.[131] Tekstür analizi standart

görüntüleme protokollerinden elde edilen verilere uygulanan bir teknik olarak standart görüntülemelerden elde edilen bilgiyi artırmaya yarar.[8] Tekstür analizinde istatistiksel, model ve dönüştürme temelli yöntemler kullanılmaktadır.[132-134]

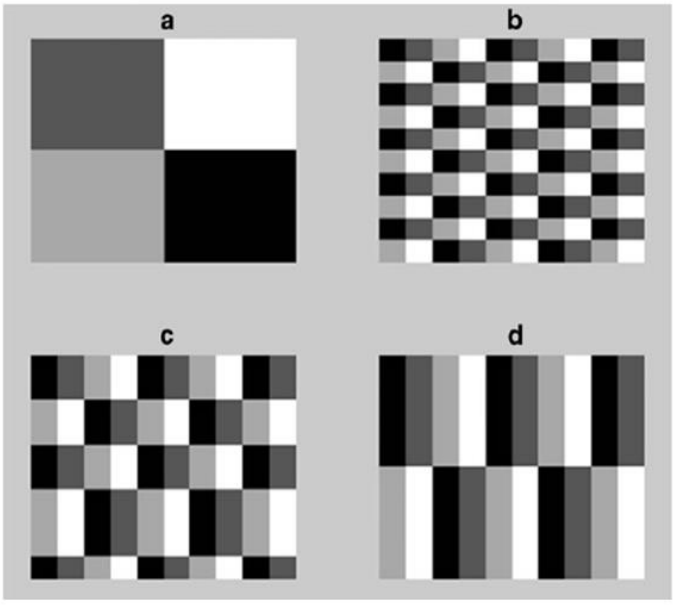
İstatistik temelli teknikler en sık kullanılan, görüntüde gri skala değerlerinin dağılımı ve ilişkisi hakkında bilgiler veren tekstür analizi yöntemleridir. İstatistik temelli tekstür analizinde tarif edilen üç parametre dizisi bulunmaktadır. Birinci sıra istatistikler, piksel intensitelerinin histogramından elde edilen ilgi alanındaki (ROI) gri skala sıklık dağılımı ile ilişkilidir. Birbirine komşuluk gösteren piksellerin etkileşiminden çok tek bir piksel değerine bağlıdır. Birinci sıra istatistikler histogram analizine dayalıdır; maksimum-minimum-ortalama intensite, gri skala dağılımının üniformitesi, entropi (gri skala dağılımının düzensizliği), gri skala histogram dağılımının standart sapması, çarpıklık (histogramın asimetrisi) ve kurtosis-sivrilik (histogramın düzlüğü) parametrelerini içerir. Histogram analizi tümöre dair global bir inceleme yolu sunar; bu nedenle tümör içerisindeki uzamsal ilişkileri göz önüne alan tüm bilgilerin histogram analizi ile elde edilemeyeceği bilinmelidir.[114] Birinci sıra tekstür özellikleri piksel komşuluk ilişkilerini dikkate almazken, ikinci sıra tekstür özellikleri komşu pikseller arasında çeşitli açılar ve yönlerdeki ilişkileri dikkate alır.[130] Esas tekstür analizinin tümör içi uzamsal ilişkiler hakkında bilgi veren, ikinci sıra ve yüksek sıra istatistik yöntemlerle yapılabildiği belirtilmektedir. İkinci sıra istatistikler birliktelik/eş oluşum (co-occurrence) matrisleri olarak adlandırılır ve uzamsal gri skala bağımlılık matrisleri kullanılarak hesaplanır. Bu matrisler "i" piksel intensitesinin bir başka piksel intensitesi olan "j" ile hangi sıklıkta kesin bir ilişki içerisinde olduğunu belirler. Gri seviye eş oluşum matrisi (Grey level co-occurence matrix-GLCM) bir vokselin komşuluğundaki bir başka vokselle çeşitli açısal değerlere göre ne sıklıkta birliktelik gösterdiğinin hesaplanmasına dayanır. GLCM temelli ikinci sıra istatistikler entropi (matrisin rastgeleliği), enerji/açısal saniye momenti (piksel tekrarı/bir görüntünün homojenite ölçümü ve düzenliliği), benzeşmezlik (matrikste her bir unsurun farklılığının ölçümü) ve korelasyon (gri ton lineer bağımlılıkların

ölçümü) parametrelerini içerir. İkinci sıra istatistiklerinin analizinde bir diğer yöntem ise, tekstürü spesifik bir yönde analiz eden "koşu uzunluğu matrisi" (run-length matrix-RLM) yöntemidir. Bir "run" önceden ayarlanmış bir yönde aynı gri skala intensitesindeki ardışık piksellerin uzunluğudur. Run uzunlukları arasındaki ilişkiler tekstür hakkında bilgi verir. İnce tekstür benzer gri skala intensitelerindeki kısa uzunluklara sahipken, kaba tekstür farklı gri skala intensitelerindeki daha büyük uzunluklara sahiptir. Yüksek sıra istatistikleri, üç ve daha fazla piksel arasındaki uzamsal ilişkiyi inceleyen ve görüntüde insan deneyimini andıran komşu gri ton farklılık matrislerini kullanarak hesaplanır. Yüksek sıra istatistikleri kontrast (görüntü içindeki lokal varyasyonların sayısı), kabalık (kenar yoğunluğunun ölçümü) ve hareketlilik (gri skala değişimlerinin uzamsal oranının ölçümü) parametrelerini içerir.[14, 135, 136]

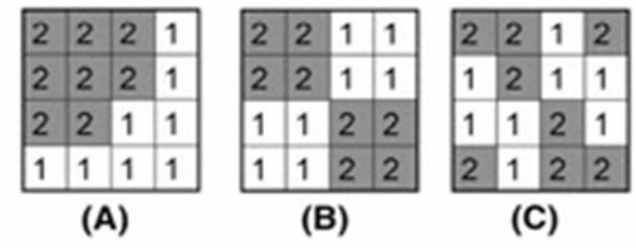
Tablo 5. İstatistiksel tekstür özelliklerinin tanımları[14]

İstatistik sırası	**Tekstür Özellikleri**	**Tanımlar**
Birinci sıra istatistikleri	Ortalama gri skala intensitesi	Ortalama piksel değeri, intensite, bir bölgenin parlaklığı
	Standart sapma	Ortalama gri skala değerinden sapmalar(Eğer görüntü homojense standart sapma değeri küçük olur)
	Tekdüzelik (uniformity)	Gri skala dağılımının tekdüzeliği
	Entropi	Gri skala dağılımının düzensizliği
	Sivrilik (kurtosis)	Histogramın düzlüğü, piksel dağılımının büyüklüğü
	Çarpıklık (skewness)	Histogramın asimetrisi, piksel dağılımının çarpıklığı

İkinci sıra istatistikleri	Lokal entropi	Görüntüdeki rastgelelik düzeyinin ölçümü(Yüksek entropi değeri daha büyük rastgelelik düzeyi demektir)
	Lokal homojenite	Matristeki gri skala değerleri dağılımının yakınlığının ölçümü
	Enerji (angular second moment)	Bir görüntüdeki homojenite ölçümü(Yüksek enerji değeri gri skala değerlerinde daha büyük tekdüzelik değeri demektir)
	Benzeşmezlik (dissimilarity)	Matriste her bir unsurun farklılık düzeyinin ölçümü
	Korelasyon	Gri ton lineer bağımlılıklarının ölçümü
Yüksek sıra istatistikleri	Kabalık (coarseness)	Kenar yoğunluğunun ölçümü
	Hareketlilik (busyness)	Gri skala değişimlerinin uzamsal hızlarının ölçümü
	Kontrast	Matrisin farklılık momenti, lokal varyasyonların ve matris değerlerinin yayılımının ölçümü(Yüksek kontrast değeri daha büyük lokal varyasyon değeri ve daha fazla heterojenite demektir)
	Karmaşıklık (complexity)	Bir görüntüdeki bilgi miktarının (gri skala intensiteleri, keskin kenar sayısı) ölçümü



Şekil 5. Farklı intensite varyasyonlarının dört simülasyonu. Birinci sıra istatistik parametreleri dört olguda da aynı olarak ölçülür. Ancak ikinci sıra istatistikleri "a" şekli için, aynı özellikler gösteren b, c ve d'ye göre farklı ölçüme sahiptir. Yüksek sıra istatistik özellikleri ise dört olgu için de farklı olarak ölçülür.[137]



Şekil 6. Üç farklı heterojen F18-FDG dağılımını gösteren bir model. Her bir panel 16 pikselden oluşmaktadır ve 8 piksel "1" intensite değerini alırken, geri kalan 8 piksel de "2" intensite değerini almıştır. Üç panelin histogram analizinden elde edilen değerler aynıdır. Gri seviye eş oluşluk matrisine göre A paneli en yüksek tekdüzelik ve en düşük entropi değerine sahipken B ve C panelleri aynı tekdüzelik ve entropi değerlerindedir. Komşuluk gri ton farklılık matrisi (NGTDM) uygulandığında ise kabalık değerlerinde A'dan B ve C'ye doğru kademeli bir azalma dikkati çekmektedir.[138]

Histogram (birinci sıra istatistikler) analizlerinden elde edilen yüksek entropi, düşük tekdüzelik (uniformity), yüksek standart sapma, yüksek sivrilik (kurtosis) ve pozitif çarpıklık (skewness) bulgularının artmış tümör heterojenitesi ve kötü prognoz ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.[14, 131]

Model temelli yaklaşımlar, fraktal analiz gibi karmaşık matematiksel modeller kullanarak tekstürü ifade eder. Fraktal analiz, bir patern biçimi veya geometrik tanımdır. Fraktal boyut bir yüzeyin düzensizliği ya da pürüzlülüğünün ölçümüdür. Fraktal boyut arttıkça, tekstürün pürüzlülüğü de artar.[14, 135, 136]

Fourier, Gabor ve dalga dönüşümleri gibi dönüştürme temelli yöntemler ise tekstürü bir frekans içerisinde veya skala uzamında analiz eder.[136]

Tekstür analizi yeni bir teknik değildir ve ilk defa Haralick ve arkadaşları tarafından[139] 1973'ten bu yana tıbbi görüntülemelerde çalışılmaktadır.[140, 141] Daha önceleri radyografilerde ve USG'de çalışılmış olsa da, yakın zamanlarda tekstür analizi çalışmaları BT, MRG ve giderek artan sayılarda PET incelemelerine uygulanmaktadır.[15, 123, 142, 143]

2.3.2.1. BT Görüntülemede Tekstür Analizi

Bugüne kadar yapılan değişik çalışmalarda BT görüntüleri üzerinde yapılan ileri tekstür analizlerinin lezyon saptanması, tanı, karakterizasyon ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde ek bilgiler sağlayabildiği belirtilmiştir. Tekstür analizinin görüntüleme uzmanının doğrudan görsel analizinin ötesinde görüntü değerlendirmesini geliştirme kapasitesi olduğu belirtilmektedir.[144-148]

Lezyon karakterizasyonunu geliştirmek amacıyla yapılan farklı tekstür analizi yöntemleri, benign ve malign lezyonlar arasında tekstür farklılıkları olduğu hipotezine dayanır. Sıklıkla, yapılan çalışmalarda malign tümörlerde benign lezyonlara oranla daha büyük heterojenite düzeyi ve daha yüksek fraktal boyut

saptanmıştır. Kontrastsız BT görüntülerinde karaciğer lezyonlarının karakterizasyonu amacıyla yapılan bir çalışmada tekstür analizi yöntemlerinin malign tümörleri benign lezyonlardan ayırmada %81,7'lik bir doğruluk gösterdiği belirtilmektedir.[146] Akciğer kanserlerinde dinamik kontrastlı BT görüntüleri üzerinde fraktal analiz yoluyla yapılan bir çalışmada agresif/ileri evre tümörler ile agresif olmayan/erken evre tümörlerin ayrımında tekstür analizinin %83,3 oranında doğruluk gösterdiği belirtilmiştir.[132]

Soliter pulmoner nodüllerde benign/malign lezyon ayrımı konvansiyonel görüntüleme yöntemleri ile kısıtlı olarak yapılabilmektedir. Akciğer nodüllerinin ileri ve non-invaziv karakterizasyonunda kontrastsız BT görüntülerinden elde edilen tekstür özellikleri ile FDG PET/BT görüntülemesini karşılaştıran bir çalışmada malign akciğer nodüllerinin tespitinde tekstür özelliklerinin %88 duyarlılık, %92 özgüllük oranları gösterdiği belirtilmiştir. Çalışmanın sonucunda primer akciğer kanserlerinin granülomatöz nodüllerden ayrımında tekstür analizinin PET görüntülemeye duyarlılık, özgüllük ve doğruluk alanlarında üstün olabileceği gösterilmiştir.[149]

Tedavi yanıtının değerlendirilmesi amacıyla BT görüntülerinde yapılan tekstür analizi çalışmaları da mevcuttur. Bu çalışmalardan birinde, renal hücreli kanser tanılı hastalarda tirozin kinaz inhibitörlerine tedavi yanıtı değerlendirilmiş, tekstür analizinin tedavi yanıtını öngörmede RECIST ya da modifiye Choi kriterlerine göre daha üstün olduğu belirtilmiştir.[145]

Tekstür analizinin prognostik bilgi sağlamada yüksek bir potansiyeli olduğunu öngören kimi çalışmaların, yüksek tümör heterojenitesinin daha kötü prognoz ve daha düşük sağkalım oranları ile korelasyon gösterdiği hipotezini doğruladığı belirtilmektedir.[150]

Tümör içi biyolojik heterojenitenin, tümör BT görüntülerinde atenüasyon değerlerinin daha düşük tekdüzelik dağılımı ile birliktelik gösterdiği, BT

görüntülerinden elde edilen tekstür özelliklerinin dolaylı olarak biyolojik heterojenite hakkında bilgi verebileceği düşünülmektedir.[150] Tümör nekrozu, hemoraji ve miksoid değişiklikler BT görüntülerinde düşük atenüasyon alanları olarak bilinmektedir. Düşük atenüasyon alanları, görüntü parlaklığındaki lokal değişimleri kantifiye eden tekstür analizi yöntemleri ile gösterilebilmektedir. Sayılan patolojik özellikler aynı zamanda tümör agresifliği ile birliktedir ve BT görüntülerinde tekstür analizi kötü biyolojik özellikleri olan akciğer tümörlerinin belirlenmesinde kullanılabilmektedir. Küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde BT görüntülerinden elde edilen tekstür özellikleri ile ilgili bir çalışmada, tekstür özellikleri ve PET görüntülerinde FDG tutulum düzeyleri arasında izlenen yüksek korelasyon, tekstür özelliklerinin prognoz hakkında bilgi verebileceğini göstermektedir.[151]

2.3.2.2. MR Görüntülemede Tekstür Analizi

MR görüntülemede difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DWI) ve dinamik kontrastlı görüntülemelere (DCE-MRI) özel ilgi gösterilmektedir. DWI, ekstravasküler-ekstraselüler bölgede su difüzyonuna duyarlıdır ve hücre popülasyonunun büyüklüğü ve düzenlenme biçiminden etkilenir. Kantitatif ölçekler difüzyon serbestliğini (ADC-Apparent Diffusional Coefficient) ve anizotropi büyüklüğünü göstermektedir. Yapılan kimi çalışmalar difüzyon ağırlıklı görüntülerin bölgesel hücre yoğunluğunun, tümörün agresiflik derecesinin saptanmasında, uygun tedavi seçeneklerinin öngörülmesinde ve tedavi yanıtı izleminde kullanılabileceğini belirtmektedir.[114, 152] Difüzyon ağırlıklı MR görüntülerinde yüksek dereceli gliomlarda, endometrium kanserlerinde ADC değerleri ile tümör agresifliği, proliferasyon hızı ve hastalık rekürrensi arasında anlamlı korelasyonlar saptanmıştır.[114, 153] Dinamik kontrastlı MR görüntülemelerinde çeşitli tümör grupları ile yapılan kimi çalışmalarda ise vasküler özelliklerde saptanan heterojenitenin düşük sağkalım, düşük tedavi yanıtı ve artmış metastatik potansiyel ile birliktelik gösterdiği belirtilmektedir.[154]

Son yıllarda meme, beyin, karaciğer ve prostat tümörlerinde yapılan MR görüntülemelerinde tekstür analizi, lezyon saptanması ve sınıflanmasına yönelmiştir. BT görüntülerinde olduğu gibi MR çalışmalarında da tekstür özelliklerinin benign ve malign lezyonlarda farklılık gösterdiği belirtilmektedir.[142, 155-157]

Lokal ileri hastalığı bulunan ve sitotoksik kemoterapi alan meme kanseri hastalarında yapılan bir çalışmada histogram analizinde tedavi öncesi görüntülerde standart sapma ve sivrilik değerlerinin sonraki radyolojik yanıtı öngördüğü, tedaviye yanıt veren tümörlerin standart sapma değerlerinin önemli ölçüde azaldığı ve tümörün heterojen gri skala dağılım paterninden daha homojen bir paterne geçtiği gösterilmiştir.[158] Lokal ileri hastalığı bulunan meme kanseri hastaları ile yapılan bir başka çalışmada ise beş yıldan fazla sağkalımı olan hastaların diğer hastalara göre primer DCE-MRI görüntülerinde sinyal intensitelerinde anlamlı olarak daha az heterojenite gösterdiği belirtilmiştir.[159]

Tedavi yanıtının değerlendirilmesi amacıyla yapılan çalışmalar, MR görüntülerinde tekstür analizinin bu alanda uygulanabilir bir yöntem olduğunu, tedavi yanıtını öngörmede katkı sunabileceğini öne sürmektedir.[160, 161]

2.3.2.3. PET Görüntülemede Tekstür Analizi

18F-FDG PET görüntülemesinin tümör içi heterojenitenin görece objektif kriterler ile değerlendirilebilmesine olanak sağladığı belirtilmektedir.[162] PET görüntülerinde tekstür analizi ile ilgili olarak yapılan az sayıda çalışma büyük oranda prognoz belirleme, hastalık öngörüsü ve radyoterapi planlaması amacıyla yapılmıştır.[14]

Sarkom hastalarında yapılan bir çalışmada heterojenite düzeyindeki %6,5'lik bir artışın ölüm riskinde %65'lik bir artışa karşılık geldiği belirtilmiştir.[17] Baş&boyun ve serviks kanseri hastalarında tekstür analizinde

birinci ve ikinci sıra istatistiksel parametrelerin klinik seyri öngörmede kullanışlı olabileceği gösterilmiştir.[123] Serviks kanserli hastalarda yapılan bir çalışmada tedavi öncesi FDG PET görüntülerinde saptanan tümör içi heterojenitenin lenf nodu tutulumunu, radyoterapi yanıtını, pelvik rekürrens riskini ve progresyonsuz sağkalımı öngördüğü, özellikle heterojenite bilgisinin pelvik rekürrens riskini SUVmaks değerinden daha iyi öngörebildiği bildirilmiştir.[162] Kemo-radyoterapi ile tedavi edilen özefagus kanserli hastalarda yapılan bir başka çalışmada ise bazal FDG PET tekstür özelliklerinin duyarlı bir prediktif belirteç olabileceği, lokal ve bölgesel tekstür parametrelerinin tedavi yanıtını öngörmede standart SUV ölçümlerinden daha iyi sonuç verdiği gösterilmiştir.[15]

Meme kanseri hastalarında yapılan bir çalışmada FDG PET görüntülerinde tümör heterojenitesinin östrojen/progesteron negatifliği, grade 3 tümör ve triple negatif fenotip gibi kötü prognostik patolojik faktörlerle yakın korelasyon gösterdiği saptanmıştır.[18]

Radyofarmasötik tutulumunda saptanan heterojenite bilgisinin radyoterapi planlamasında kullanılabileceği belirtilmektedir.[114] Baş&boyun kanserli hastalarda F18 FMISO ile yapılan PET hipoksi görüntülemesinden elde edilen heterojenite bilgisinin radyoterapi dozunun ayarlanmasında kullanılarak tedavi bireyselleşmesinin sağlanabileceği belirtilmiştir. Yapılan çalışmada, tümör içi heterojeniteye yol açan hipoksik bölgeleri hedef alan segmente doz artırımından hastaların fayda görebileceği saptanmıştır.[102] Radyoterapi hedef planlaması amacıyla yapılan bir başka PET tekstür analizi çalışmasında, baş&boyun tümörlerinde patolojik lenf nodlarının normal dokulara oranla daha fazla heterojenite gösterdiği, PET tekstür analizinin kontrastsız BT görüntülerinde yapılan tekstür analizine göre daha yüksek doğruluk oranlarına ulaştığı belirtilmiştir.[16]

2.3.2.4. Tekstür Analizinin Rutin Klinik Kullanımının Önündeki Teknik Engeller

Farklı görüntüleme yöntemlerinde ve farklı tümör tiplerinde tekstür analizine ilişkin çok sayıda çalışma yapılmasına karşın, özellikle görüntü sayımlarının, görüntü kalitesinin, tekstür yöntemlerinin ve yazılımlarının etkileri, görüntü protokollerinin uyumu ve standart analiz yaklaşımları geliştirilmesi ihtiyacı, önemli teknik problemler olarak gözükmektedir.[14, 163, 164] Özellikle PET görüntülerinin BT ve MR görüntülerine kıyasla düşük uzaysal rezolüsyonu önemli bir problem meydana getirmektedir. PET görüntülerinde uzaysal rezolüsyon sınırının altında kalan küçük tümörlerin ve lenf nodlarının, tekstür analizi için uygun olmayabileceği söylenmektedir.[14]

Bir başka önemli problem de, özellikle BT görüntüleri üzerinde yapılan tekstür analizi çalışmalarının büyük bir kısmının bütün tümör hacmi yerine en uzun çapa sahip transaksiyel kesitler gibi kısıtlı bir tümör alanına odaklanmış olmalarıdır. Oysa tümör içi heterojenite, bütün tümör hacmi göz önüne alınarak değerlendirilmesi gereken bir özelliktir.[151] Ancak çeşitli görüntüleme yöntemlerinde tümör lezyonu çevresine çizilmesi gereken ilgi alanı sınırları konusunun, gözlemciler arasında ciddi farklılıklar içerme potansiyeline sahip olduğu dikkate alınmalıdır. Standart ve otomatik ilgi alanı çizimlerinin kullanımının tümör dışı alanların da analize girmesine yol açabileceği ve bunun yanlış sonuçlar verebileceği belirtilmektedir.[14]

PET görüntülerinde farklı görüntüleme biçimleri ve rekonstrüksiyon parametrelerinin tekstür özellikleri üzerindeki etkileri önemli konulardan biridir. Bu konuyla ilgili olarak 50 farklı tekstür özellliği üzerinde yapılan bir çalışmada, farklı görüntüleme protokolleri ve rekonstrüksiyon parametrelerinden en az etkilenen entropi, enerji, maksimal korelasyon katsayısı ve düşük gri seviye koşu vurgusu (LGLRE) özelliklerinin tekrarlanabilir tümör değerlendirmeleri için kullanışlı tekstür özellikleri olabileceği belirtilmiştir. Baş&boyun, akciğer ve

serviks kanserlerinde PET görüntülerinde daha önceleri yapılan tekstür analizi çalışmalarında tümör/normal doku ayrımı ve tedavi yanıtının değerlendirilmesi için sıkça kullanılan kontrast, homojenite, kabalık ve hareketlilik gibi tekstür özelliklerinin ise farklı protokollerden ve rekonstrüksiyon parametrelerinden daha fazla etkilendiği gösterilmiştir. Sık kullanılan bu parametrelerin, tümör tekstür özelliklerinin değerlendirilmesinde yanlış sonuçlar vermeye daha yatkın oldukları belirtilmektedir.[125]

Anatomik ve fonksiyonel görüntüler üzerinden elde edilen bazı tekstür özelliklerinin tümör tiplerinin ayrıştırılmasında, tedavi yanıtının öngörülmesinde veya sağkalımı öngörmede faydaları olduğu gösterilse de tekstür özelliklerinin altta yatan esas biyolojik süreçlerle olan ilişkisi hala tam olarak aydınlatılamamış bir konudur. Tümör görüntülemelerinde artmış heterojenitenin, agresif tümör davranışı, düşük tedavi yanıtı ve kötü prognostik göstergeler olan tümör hücre yoğunluğu, proliferasyon hızı, hipoksi, anjiogenez ve nekroz ile birliktelik gösterdiği varsayılmaktadır.[165] Görüntülemelerden elde edilen tekstür özelliklerinin o görüntüdeki uzamsal intensite varyasyonlarının biyolojik nedenleri ile birliktelik göstermesi pek mümkün olmasa da, genelde artmış heterojeniteye uygun düşen tekstür özelliklerinin kötü prognoz ve tedavi direnci ile ilişkili olduğu varsayılmaktadır. Ancak, bu hipotezin bir görüntüdeki heterojenite ile tümör biyolojisi/tümör içi biyolojik heterojenite arasındaki ilişkiyi aşırı basitleştirdiği düşünülmektedir. Tekstür özellikleri ile doku karakteristikleri arasındaki ilişkinin karmaşık doğası gözden kaçırılmamalıdır.[8]

BT tekstür analizi, görüntüdeki gri seviyelerin dağılımının değerlendirilmesi yoluyla tümör heterojenitesini sayısallaştırabilir. Buna rağmen, BT görüntülerinde izlenen heterojenitenin bir kısmı BT foton gürültüsü ile ilgilidir ve bu durum altta yatan asıl biyolojik heterojenliği maskeleyebilir. Aynı zamanda BT görüntüleme protokollerinde ve parametrelerindeki değişiklikler foton gürültüsü üzerinde daha büyük etkide bulunarak daha ince tekstür ölçeklerini değersiz hale getirebilmektedir.[165]

18F-FDG PET görüntülerinde aktivite dağılımının tümör içi heterojenitesinin biyolojik korelatlarının araştırılması amacıyla otoradyografi kullanılarak yapılan bir çalışmada, tümör dokusunda 18F-FDG dağılımının Glut-1, Glut-3 taşıyıcı proteinleri ve hekzokinaz enziminin yoğunlukları ile yakın korelasyon gösterdiği; FDG, Glut proteinleri ve hekzokinaz enziminin yoğun olarak bulunduğu tümör içi santral bölgelerde de hipoksi belirteci olarak kullanılan HIF-1 alfa ile pozitif boyanma saptandığı belirtilmiştir.[166] Hipoksik mikroçevresel koşulların HIF-1 alfa aracılığıyla glukoz taşıyıcılarını ve hekzokinaz enzimlerini kodlayan genlerin transkripsiyonunu aktive ettiği bilinmektedir. Ayrıca agresif tümörlerin sıklıkla hızlı proliferasyondan dolayı yetersiz kanlanma gösterdikleri, bunun da sıklıkla tümörlerin santral bölgelerinde ortaya çıktığı da bilinmektedir.[166] Ancak yapılan başka çalışmalarda 18F-FDG'nin tümör hücrelerinden ziyade nekrotik odağı çevreleyen makrofajlarda ve yeni granülasyon dokularında biriktiği belirtilmektedir.[167] Aradaki bu fark, tümör içi heterojenitenin çok karmaşık biyolojik süreçlerin ürünü olduğunu ve görüntülemelerden elde edilen çeşitli parametrelerin bu süreçlere her zaman uygun düşmediğini ortaya koymaktadır.

FDG PET görüntülerinde yapılan tekstür analizlerinin önemli bir kısıtlılığı, görüntülemede saptanan heterojenite ile biyolojik heterojenitenin her zaman aynı anlama gelmeme olasılığıdır. Tümör içi biyolojik heterojenitenin kaynakları olan histoloji, neovaskularizasyon, nekroz, hipoksi ve metabolizma farklılıkları hücresel düzeylerde gerçekleşmektedir. Hücresel düzeyin uzamsal ölçeği yaklaşık 0,01-100 mikrometre arasındadır. Tipik bir PET vokseli ise ortalama milimetrik düzeylerdedir ve tümörün farklı bölgelerinde rastgele dağılmıştır. Tekstür parametreleri bir görüntüdeki gri skala tekrarlarını ve paternini matematiksel olarak sayısallaştırır. Bu nedenle görüntüde komşu vokseller arasındaki intensite varyasyonlarının tümörün biyolojik niteliklerinden kaynaklandığı doğrudan öne sürülememektedir. Biyolojik süreçlerin karmaşıklığına ek olarak PET görüntülemenin düşük uzamsal çözünürlüğü ve parsiyel volüm etkisi nedeniyle de

tekstür analizinin diğer görüntüleme yöntemlerine kıyasla beklenen etkinliği göstermeme olasılığı dikkate alınmalıdır.[168]

Tekstür analizi ile ilgili bahsedilebilecek son bir kısıtlılık da aynı isimle adlandırılan tekstür özelliklerinin semantik düzeyde her zaman aynı anlamı karşılamamasıdır. Farklı tekstür analizi çalışmalarında aynı isimle tanımlanan tekstür parametreleri farklı görüntüleme yöntemlerinde ve farklı tümör tiplerinde birbirine tekabül etmeyen sonuçlar verebilmektedir. Hangi tekstür özelliğinin hangi tip tümörlerde kullanışlı olduğuna dair genel bir uzlaşma veya standart bir yöntem henüz bulunmamaktadır.[19]

Tek bir tekstür özelliği spesifik biyolojik süreçlerle doğrudan ilişkilendirilemez; tekstür parametrelerinin kombinasyonunun vaskülarizasyon, perfüzyon, tümör agresifliği ve hipoksi gibi altta yatan fizyolojik süreçlerle daha yakından ilişkilenebileceği varsayılabilir.[15]

2.3.3. Ki-67 Proliferasyon İndeksi ve Klinik Önemi

Malign tümörlerde hastalığın risk sınıflamasının daha iyi yapılması ve tedavi başarı olasılığının artırılması için birtakım histopatolojik parametreler önem taşımaktadır. Örneğin, küçük hücre dışı akciğer kanserlerinde tedavi modalitesinin seçimi büyük oranda en önemli prognostik faktör olarak kabul edilen TNM evrelemesine göre belirlenmektedir. TNM evresine göre belirlenen tedavi protokollerine rağmen bazı hastalar rekürrens ile karşılaşmaktadır. Bu nedenle ek prognostik faktörlere ihtiyaç duyulmaktadır.[169] Bu ek faktörlerden birisi de Ki 67 proliferasyon indeksidir.

Ki 67 proteini bir monoklonal antikor olarak tanımlanmaktadır ve farelerin Hodgkin lenfoma hücre çekirdekleri aracılığıyla immünize edilmesi yoluyla ilk defa yaklaşık 30 yıl önce elde edilmiştir.[170] Ki 67 ismi, proteinin elde edildiği Kiel şehrine atfen konulmuştur. Onuncu kromozomun uzun kolunda (10q25) yer

alan bir gen tarafından kodlanan Ki 67 proteininin biyolojik fonksiyonu tam olarak tanımlanmamıştır. Yine de Ki 67'nin ribosomal RNA transkripsiyonu ile ilişkili olduğu ve bu nedenle Ki 67'nin inaktivasyonunun ribosomal RNA sentezini inhibe ettiği düşünülmektedir.[169, 171, 172] Temel olarak hücre siklusunun aktif fazlarında (G1, S, G2, mitoz) eksprese edilen Ki 67 bir proliferasyon indeksi olarak kabul edilmektedir.[169, 173] Yüksek proliferasyon hızları kanserin bir belirtecidir ve yüksek Ki 67 indeks değerlerinin farklı kanser tiplerinde kötü prognoz ve düşük sağkalım oranları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.[169] Akciğer kanseri hastaları ile ilgili yayımlanan bir meta analizde de yüksek Ki 67 değerlerinin kötü prognostik bir faktör olduğu belirtilmektedir.[174]

Yüksek proliferasyon hızına sahip tümör hücrelerinin kemoterapötik ajanlara daha duyarlı olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle Ki 67 indeksi teorik olarak tümörlerin bazı kemoterapi ajanlarına duyarlılığını öngörebilir. Meme kanseri hastalarında yapılan bir çalışmada neoadjuvan kemoterapi sonrası yanıt oranlarının Ki 67 değerleri ile korelasyon gösterdiği belirtilmiştir.[175]

Farklı tümör tiplerinde yapılan çalışmaların sonuçları Ki 67 indeksi ile hastalık prognozu, sağkalım ve tedavi yanıtının yakın ilişkisine dair sonuçlar verse de gastro-entero-pankreatik nöroendokrin tümörler rutin Ki 67 boyamasının önerildiği tek tümör tipidir. Nöroendokrin tümörlerde mitotik indeksin prognostik faktör olarak kullanıldığı bilinmektedir.[169] Avrupa Nöroendokrin Tümör Derneği (ENETS) ve DSÖ orta ve kötü diferansiye nöroendokrin tümörlerin ayrımında %20 Ki 67 değerinin sınır olarak kullanımını önermektedir ve bu ayrım tedavi planı üzerinde oldukça etkilidir.[176]

Ki 67 indeksinin klinikte kullanımına ilişkin birtakım problemli alanlar mevcuttur. Bunlardan ilki bazı yöntemsel-teknik faktörlere bağlı olarak Ki 67 indeks değerinin değişebilmesidir. Bir başka sorun ise kullanılacak olan optimal eşik değerlerinin ne olacağı ile ilgilidir.[169] En önemli problemlerden biri ise Ki 67 değerinin bir tümör içerisinde değişiklik göstermesine neden olan tümör içi

heterojenitedir.[177] Bir tümör dokusu hem düşük hem de yüksek Ki 67 indeksi ile tanımlanabilecek alanlara sahiptir. Tümör içi heterojenite her bir kanser tipi için ayrı klinik öneme sahiptir. Akciğer kanseri yüksek heterojenite gösteren bir tümör tipidir ve adenokarsinomların yaklaşık %80'inin mikst alt tipler sergilediği belirtilmektedir.[178]

Küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde Ki 67 indeksi ve tümör içi heterojenitenin birlikte değerlendirildiği bir çalışmada Ki 67 değerlerinin tümör içi heterojenite indeksleri ve sağkalım ile korelasyon gösterdiği belirtilmiştir.[179] Aynı kanser grubunda yapılan, tümör histolojisi, SUV değerleri ve Ki 67 indeksini içeren bir başka çalışmada, bronkioloalveolar karsinomların en düşük Ki 67 indeks değerine sahip olduğu; adenokarsinomların ise yassı hücreli ve büyük hücreli akciğer karsinomlarından düşük Ki 67 indeks değeri gösterdiği saptanmıştır. SUVmaks değerleri ile benzer biçimde iyi diferansiye akciğer tümörlerinin daha düşük Ki 67 indeks değerleri gösterdiği, Ki 67 değerlerinin SUVmaks değeri ile anlamlı korelasyon gösterdiği, ancak primer tümör boyutları ile anlamlı ilişki göstermediği belirtilmiştir. Ki 67 indeks değerleri ile FDG tutulumu arasındaki yakın ilişkinin histolojik alt tipler arasındaki hücresel proliferasyon farkını yansıttığı ve bu farkın da hücresel glukoz metabolizmasında farklılıklara neden olduğu düşünülmektedir. Ancak hücresel proliferasyon hızının FDG tutulumunu belirleyen faktörlerden sadece bir tanesi olduğu ve başka biyolojik faktörlerin de (glukoz taşıyıcı proteinler, hipoksi, enzim aktivitesi, histolojik özellikler vb) FDG tutulumunu etkilediği gözden kaçırılmamalıdır.[180]

3. ÇALIŞMANIN GEREKÇESİ VE AMACI

PET görüntüleme bulgularının tümör heterojenitesini ölçmek üzere sayısallaştırılması güncel bir analitik yaklaşımdır. Bu sayısallaştırma işleminde görüntülerin iki- veya üç-boyutlu olarak tekstür analizini yapan, belirli matematiksel modelleri kullanan çeşitli yazılımlardan yararlanılmaktadır. Tekstür analizi için ilk olarak PET görüntüleri üzerinde elle veya yazılım yardımı ile yarı-otomatik olarak tümör sınırları belirlenir. Daha sonra oluşturulan bu ilgi alanı içerisindeki görüntü elemanları (piksel veya voksel) sayısallaştırılarak matematiksel dönüşümler yoluyla heterojenite endeksi hesaplanır.

Bugüne kadar ağırlıklı olarak bilgisayarlı tomografide ve manyetik rezonans görüntülemede yararlanılan bu yöntem, yakın zamanda tüm vücut F-18 FDG PET görüntülerinin analizinde de kullanılmıştır.[15, 17, 18, 123, 162] Ülkemizde de tüm vücut F-18 FDG PET görüntülerine heterojenite analizi yapılmaya başlanmıştır.[181] Araştırmamız ülkemizde bu analiz yönteminin F-18 FDG PET görüntülerine uygulanması ve bu alanda deneyim oluşması bakımından önem taşımaktadır. Ayrıca kazanılacak deneyim PET görüntüleme dışında, nükleer tıbbın diğer incelemelerinde de tekstür analizinden yararlanılmasına temel oluşturacaktır.

Çalışmanın ana amacı, primer akciğer kitlelerinde sayısal PET parametrelerinin (SUVmaks, SUVort, MTV, TLG), tümör tipi, histopatolojik lenf nodu tutulumu, tümör boyutu, evresi, cerrahi rezeksiyon materyalleri üzerinden bakılacak Ki 67 proliferasyon indeksi, tümör nekroz oranı ve histolojik grade düzeyinin tekstür özellikleri ile karşılaştırılması, değişkenler arasındaki korelasyon düzeylerinin saptanması, tümör içi heterojenite göstergesi olarak kullanılması planlanan tekstür özelliklerinin tanıya ve prognoza katkısının değerlendirilmesidir. Çalışmanın ikincil amacı ise Nükleer Tıp görüntülerine tekstür analizi uygulanması konusunda bilgi, beceri ve deneyim kazanılmasıdır.

4. GEREÇ VE YÖNTEM

4.1. Hasta Populasyonunun Seçimi

Çalışmaya yerel etik kurul onayı alınmıştır (26 Ekim 2015, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 42 numaralı kararı). Ayrıca çalışmada gerekli materyallerin temini için 01/2015-58 numaralı BAP onayı alınmıştır.

Hastaların Çalışmaya Dâhil Edilme Kriterleri

- Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde cerrahi rezeksiyon yapılmış ve histopatolojik olarak küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinden adenokarsinom veya yassı hücreli karsinom tanısı almış olması.
- Hastanın cerrahi rezeksiyon öncesinde tanı/metabolik karakterizasyon ve primer evreleme amacıyla Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalında F18 FDG PET/BT görüntülemesinin yapılmış olması.
- PET görüntülerinin düşük uzaysal rezolüsyonu nedeniyle, bu görüntüler üzerinde yapılacak tekstür analizleri için en geniş yerinde 2 cm ve üzeri çapa sahip akciğer tümörü olması.

4.2. Klinik ve Laboratuar Bulguları

Çalışmaya dâhil edilen hastaların yaş ve cinsiyet bilgileri kaydedilmiştir. Hastaların patoloji raporları incelenerek ait oldukları küçük hücreli dışı akciğer kanseri grupları (adenokarsinom veya yassı hücreli karsinom) ve lenf nodu metastazı durumu not edilmiştir. Hastaların primer tümör boyutları BT görüntüleri üzerinden ölçülmüş, ayrıca patoloji raporlarından cerrahi olarak çıkarılan tümör lezyonlarının ölçülen çapları elde edilmiştir.

Küçük hücreli dışı akciğer karsinomu olgularında cerrahi rezeksiyon materyalleri üzerinde proliferasyon indeksi ölçümü için Bilimsel Araştırma Projesi yoluyla Ki-67 immünohistokimya kiti temin edilmeye çalışılmış, ancak bu materyallerin temininde bizim dışımızda gerçekleşen sebepler nedeniyle gecikme yaşanmasından dolayı, başlangıçta kurgulanan çalışma planına uygun olmayan biçimde histopatolojik özelliklerin (Ki-67 proliferasyon indeksi, tümör nekroz oranı, histolojik alt tip) sonuçları çalışmaya dâhil edilememiştir. İlerleyen süreçte çalışmaya dâhil edilmesi planlanan histopatolojik özelliklere ait sonuçlar elde edildiğinde, istatistiki analizlere bu veriler de katılacaktır.

4.3. PET/BT Prosedürü

Çalışmaya dahil edilen bütün hastaların cerrahi öncesi PET/BT görüntülemeleri, Gazi Üniversitesi Nükleer Tıp Anabilim Dalında uygulanan standart PET/BT görüntüleme protokollerine göre yapılmıştır. Bu protokole göre hastalar görüntüleme öncesinde en 4-6 saat süreyle aç kalmakta ve intravenöz F18 FDG enjeksiyonu öncesinde açlık kan şekeri düzeyinin 180 mg/dl'nin altında olduğu teyit edilmektedir. PET/BT görüntülemesi F18 FDG'nin intravenöz enjeksiyonundan (aktivite miktarı 0,1 mCi/kg) 45-60 dakika sonra GE Discovery ST PET/BT kamera sisteminde (General Electric Medical Systems, Milwaukee, WI) yapılmaktadır. Düşük dozda (120 keV, 10-90 m A), intravenöz kontrastsız tüm vücut BT görüntülemesinin hemen arkasından tüm vücut PET görüntülemesi (3D modunda, 3 dakika/yatak konumu ile) yapılmaktadır. PET kamera sisteminin uzaysal çözünürlüğü 5 mm'dir. Kaydedilen BT görüntüleri ile PET görüntülerine atenüasyon düzeltme işlemi yapılmakta ve görüntüler işlemlenerek aksiyel, sagital ve koronal düzlemlerde 3,75 mm kalınlığında kesitler oluşturulmaktadır.

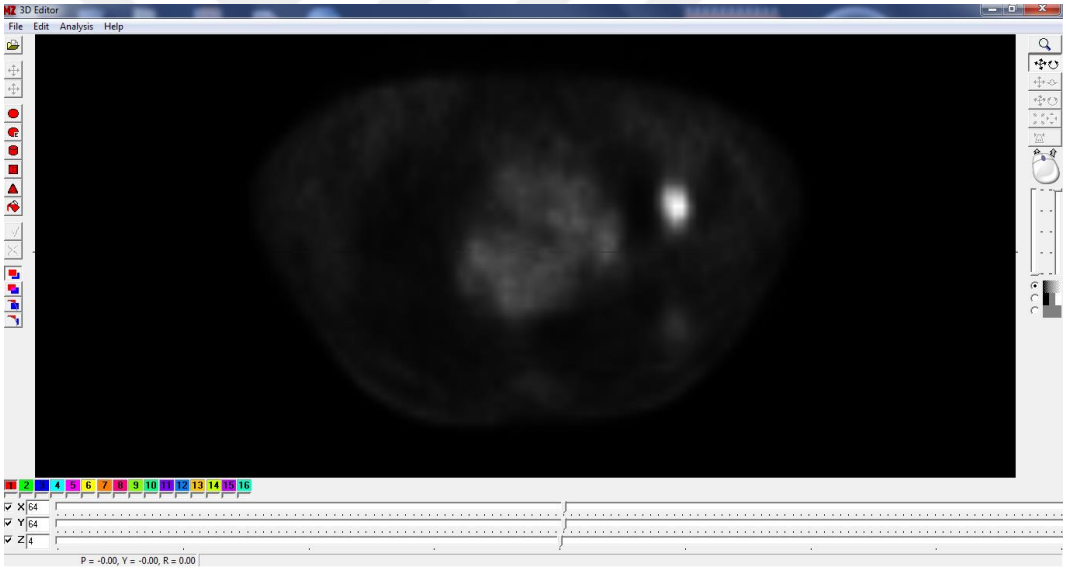
Araştırmamızda tüm FDG PET/BT görüntüleri iki Nükleer Tıp hekimi tarafından değerlendirilmiştir. Sayısal analizler için ilgi alanlarının belirlenmesi işlemi ise tek bir hekim tarafından yapılmıştır. FDG tutulumunun sayısal olarak değerlendirilmesinde primer kitle lezyonlarına ait SUVmaks, SUVort, MTV ve

TLG değerleri kullanılmıştır. MTV ve TLG değerlerinin belirlenmesinde AW Workstation Volume Share 2 PET REV (GE) yazılımı tarafından otomatik olarak belirlenen %42 eşik değeri kullanılmıştır. Çalışmaya dâhil edilen hastaların akciğer tümörlerinin tamamını içine alacak ilgi alanları çizilmiş ve ölçülen SUVmaks, SUVort, MTV ve TLG değerleri not edilmiştir. İlgi alanına, varsa primer tümörün çevresindeki konsolidasyon alanları ve yakın komşuluktaki lenf nodları dahil edilmemeye çalışılmıştır.

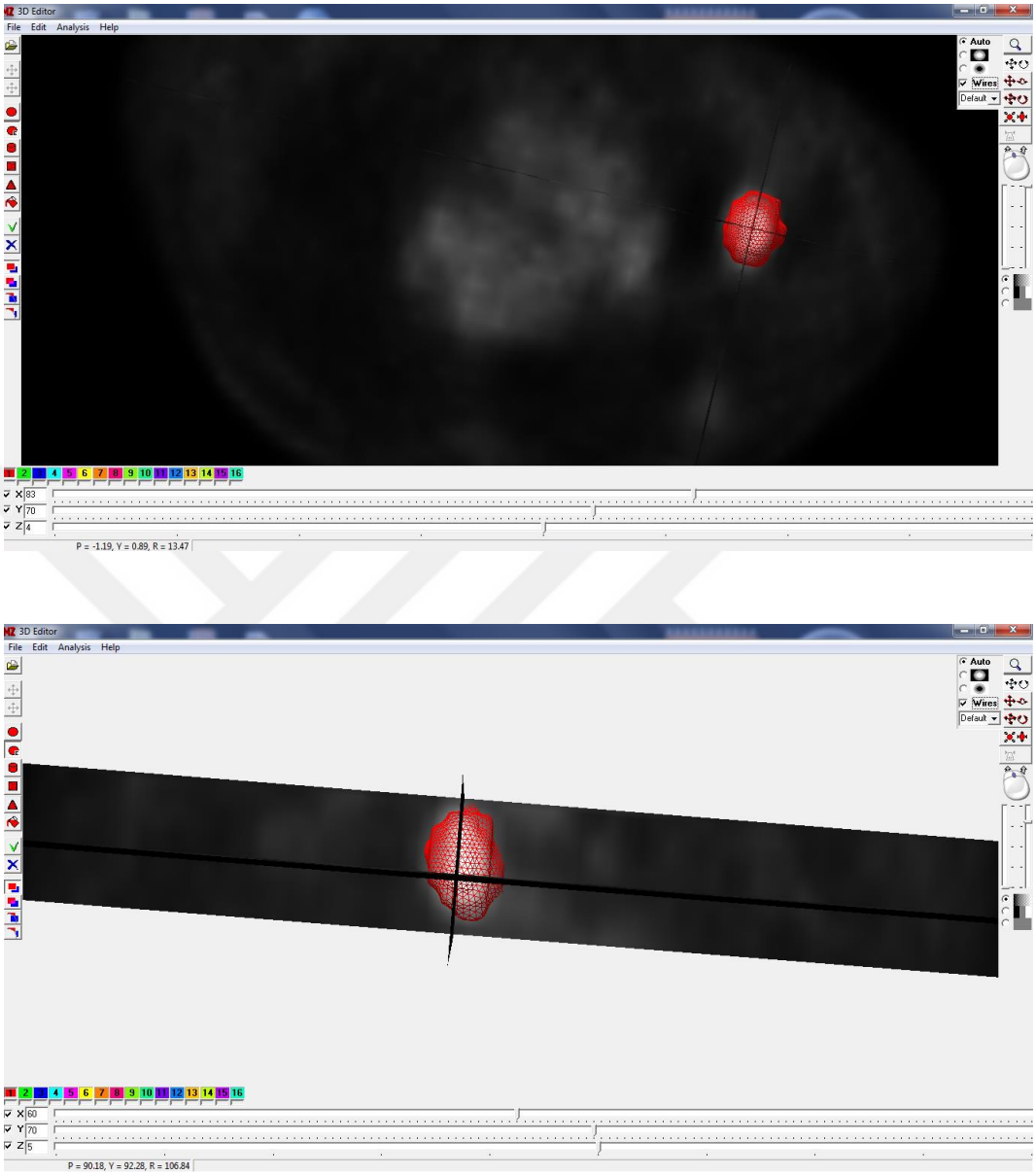
4.4. Tekstür Analizi Prosedürü

Çalışmaya dâhil edilen hastaların PET görüntülerinden akciğer kitle lezyonuna ait aktivitenin yer aldığı kesitler belirlenmiş ve bu kesitler DICOM formatında 128x128 matris olarak hazırlanmıştır. DICOM formatında hazırlanan görüntüler, Lodz Teknik Üniversitesi Elektronik Enstitüsünde Szczypinski ve arkadaşları tarafından geliştirilen ücretsiz MaZda 4.6 yazılım programına üç boyutlu (3D) tekstür analizi yapılması amacıyla yüklenmiştir (Şekil 7). MaZda 4.6 yazılımında üç boyutlu görüntü yükleme ayarlarında voksel genişliği x, y ve z eksenlerinde 1,0 birim olarak belirlenmiştir. İşlenmemiş görüntü verisi ayarlarında görüntü boyutları 256x256 matriks olarak, piksel başına düşen bit sayısı ise 8 bit olarak seçilmiştir. DICOM formatındaki gri seviye intensite görüntüsü yazılıma yüklendikten sonra üç boyutlu elastik-sferik ilgi alanı ("volume of interest"-VOI) yardımıyla tümör lezyonu etrafında volümetrik ilgi alanı oluşturulmuştur (Şekil 8 ve 9). Oluşturulan bu ilgi alanı içerisindeki piksel verileri, üç boyutlu histogram, eş oluş matrisi (co-occurence matrix-COM), koşu uzunluk matrisi (run length matrix-RLM) ve gradient analizleri için kullanılmıştır. Bu üç boyutlu analizin ayarları, histogram analizi için piksel başına 12 bit, eş oluşum matrisi için piksel başına 6 bit ve 1 birim uzaklık, koşu uzunluk matrisi için piksel başına 6 bit, gradient analizi için de piksel başına 6 bit olarak belirlenmiştir. Üç boyutlu analizin normalizasyon parametresi ise "default" olarak seçilmiş, yazılımın önceden belirlediği normalizasyon koşulları kullanılmıştır. MaZda yazılımı aracılığı ile bu çalışmada

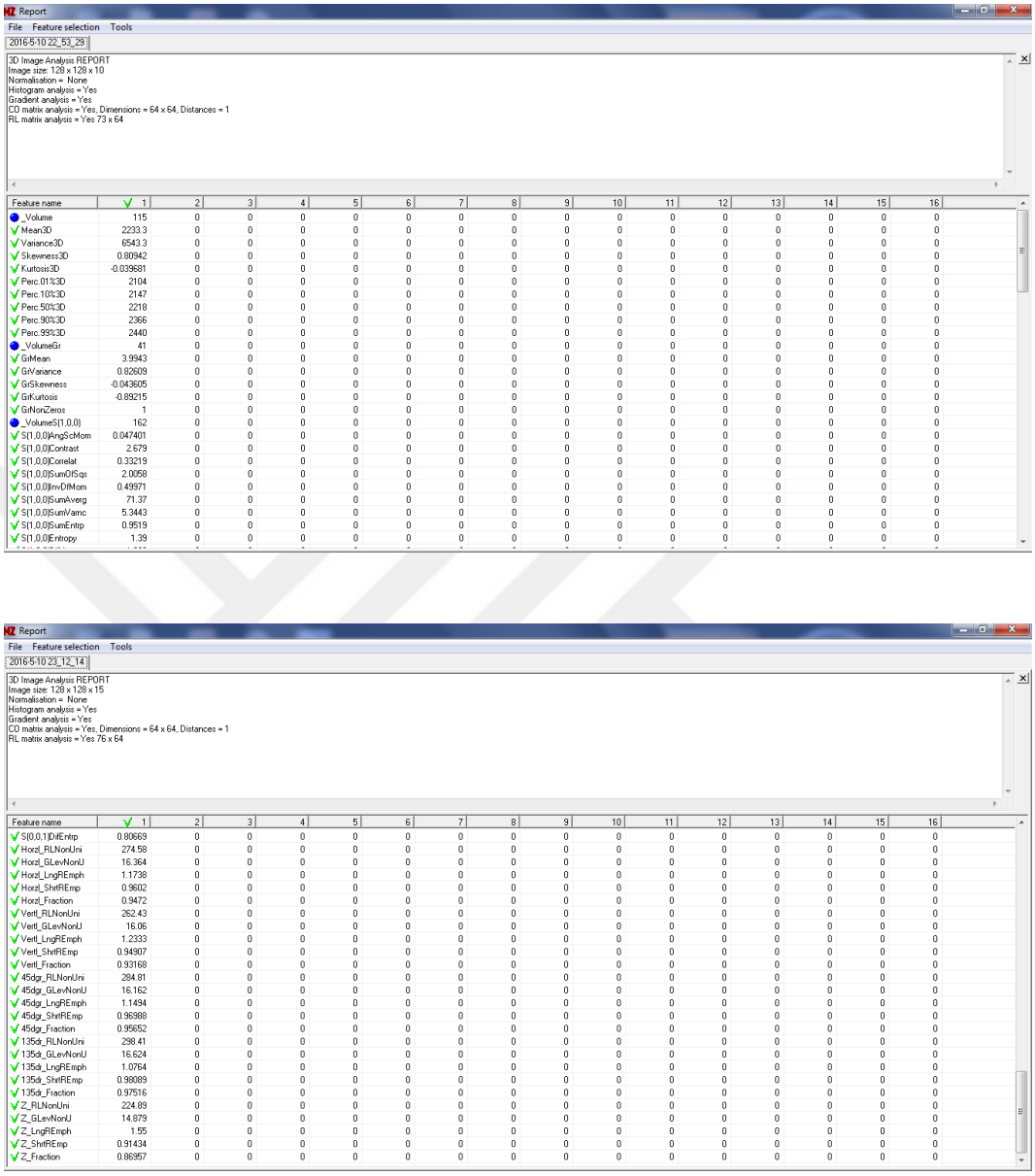
tarafımızca yapılan histogram analizi, görüntü pikselleri arasındaki hiçbir uzamsal ilişkiyi dikkate almadan sadece piksel intensitesi üzerinden global bir değerlendirme yapmaktadır. Gradient analizi de görüntü gradient histogramının görüntü intensite dağılımı için hesaplanmasına dayanır. COM analizi, belirlenen bir piksel çiftinin farklı açılardaki uzamsal ilişkilerinin ve yoğunluklarının analizine dayanmaktadır. RLM analizi ise spesifik gri skala seviyeleri ve uzunlukları olan piksel koşularının horizontal, vertikal, 45 ve 135 derece yönlerindeki intensitelerinin hesaplanması ile yapılmaktadır. Yazılım programının otomatik olarak yaptığı analizler sonucunda her bir vaka için bir rapor çıktısı alınmış ve çeşitli tekstür özellikleri elde edilmiştir. (Şekil 10 ve 11)



Şekil 7. 128x128 matriks DICOM formatında PET görüntülerinin MaZda 4.6 programına yüklenmesi (69 no'lu hastaya ait görüntü, tümör tipi adenokarsinom, BT'de ölçülen tümör çapı 3 cm, cerrahi materyalde ölçülen tümör çapı 3,2 cm)



Şekil 8 ve 9. DICOM formatındaki gri seviye intensite görüntüleri üzerinde üç boyutlu elastik-sferik ilgi alanı (VOI) yardımıyla tümör lezyonu etrafında volümetrik ilgi alanı oluşturulması. Şekil 7'de kesitsel PET görüntüsü verilen hastanın primer tümörü için oluşturulan VOI farklı açılardan gösterilmektedir.



Şekil 10 ve 11. Yazılım programının otomatik olarak yaptığı analizler sonucunda her bir vaka için alınan rapor çıktıları ve elde edilen çeşitli tekstür özellikleri

MaZda 4.6 yazılım programı ile DICOM formatında hazırlanan PET görüntüleri üzerinden yapılan üç boyutlu analiz sonucunda her bir olgu için histogram temelli 9 özellik (ortalama parlaklık/ *"mean brightness"*, değişkenlik/ *"variance"*, çarpıklık/ *"skewness"*, sivrilik/ *"kurtosis"*, beş tane yüzdelik dilim değeri) elde edilmiştir. Görüntü gradientinin histogramından temellenen ve görüntü intensite dağılımının hesaplanmasında kullanılan gradient özelliklerinden 5 adet

(ortalama parlaklık/ *"mean brightness"*, değişkenlik/ *"variance"*, çarpıklık/ *"skewness"*, sivrilik/ *"kurtosis"* ve sıfır olmama/ *"non-zeros"* gradientleri) özellik elde edilmiştir. İkinci düzey tekstür analizlerinden gri düzey eş oluşum matrisinden beş farklı piksel arası uzaklık türünden [(1,0,0), (0,1,0), (1,1,0), (1,-1,0), (0,0,1)] olmak üzere toplam 55 özellik (açısal ikinci moment/ *"angular second moment"*, kontrast/ *"contrast"*, korelasyon/ *"correlation"*, kareler toplamı/ *"sum of squares"*, çeşitli ortalamalar/ *"various averages"*, değişkenlik/ *"variance"*, ters momentler/ *"inverse moments"*, entropi özellikleri) elde edilmiştir. Koşu uzunluk matrisinden ise piksel koşularının dört farklı yönünden (horizontal, vertikal, 45 ve 135 derecelik açılar) toplam 20 özellik (koşu uzunluk benzeşmezliği/ *"run lenght non-uniformity"*, gri seviye benzeşmezliği/ *"gray-level non-uniformity"*, kısa ve uzun koşu vurgulama ters momentler/ *"short and long run emphasis inverse moments"*, fraksiyon/ *"fraction"*) elde edilmiştir. Ayrıca aynı özelliklerin Z eksenindeki beş farklı değeri elde edilmiştir. Her bir olgu için 94 tekstür özelliği, eğer bunlara 7 farklı hacim özelliği de eklenirse toplamda 101 özellik üzerinde analiz yapılmıştır.

4.5. Çalışmanın İstatistiksel Değerlendirilmesi

Veriler SPSS 23.0 programı ile analiz edildi. Primer akciğer kitlelerinin SUVmaks, SUVort, metabolik tümör volümü ve total lezyon glikolizi değerleri, tümör boyutu, histopatolojik olarak doğrulanmış lenf nodu tutulumu ve akciğer kanserinin evresi, MaZda 4.6 yazılım programı ile elde edilen tekstür özellikleri ile karşılaştırıldı. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği, örneklem büyüklüğümüz 29 hastadan büyük (90 hasta) olduğu için Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gözlenmeyen durumlarda nonparametrik testler (Mann-Whitney U testi, Kruskal Wallis testi) kullanıldı. Normal dağılım varlığında bağımsız t testi ve ANOVA ile analiz yapıldı. Normal dağılım göstermeyen veriler arasındaki korelasyon düzeyi Spearman sıra korelasyonu ile değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık bakımından eşik değeri $p<0,05$ olarak kabul edildi.

Ayrıca tümöre ilişkin PET/BT verisinden elde edilen konvansiyonel sayısal değişkenler (boyut, SUV, MTV, TLG) ve heterojenite analizi sonuçları kullanılarak tümör tipini öngörmeye yarayan bir tahmin modeli oluşturmayı amaçladık. Sayısal açıklayıcı değişkenlerin örneklem büyüklüğümüze göre fazla olması nedeniyle tekstür özelliklerinden açıklayıcı verilerin seçilmesi için yakın zamanda geliştirilen ve popüler olan iki istatistiksel yöntem kullanıldı. Bunlardan birincisi olan *"elastik net"* [182] çok sayıda değişkenin ve az sayıda gözlemin olduğu tahmin problemlerinde açıklayıcı değişkenlerin bir kısmının regresyon katsayılarını tam olarak sıfıra doğru küçülterek bir *"regularizasyon"* işlemi ile modelin varyansını azaltmaktadır.[183] Diğer yöntem *"random forest"* ise *"karar ağaçlarına" ("decision tree")* dayanan bir grup model türüdür.[184] Bu iki yöntem arasında en önemli fark, regresyon analizinin "elastik net" yönteminde lineer, "random forest" yönteminde ise non-lineer özellikte olmasıdır. Bu yöntemleri uygulamada R yazılımı [182] ve bu yazılım altında çalışan glmnet[185] ve random forest[186] paketleri kullanıldı. Bu yöntemlerle belirlenen tümör tipini ve lenf nodu tutulumunu açıklamaya yönelik önemli değişkenler kullanılarak ayrıca SPSS aracılığıyla lojistik regresyon analizi yapıldı.

5. BULGULAR

5.1. Hastaların Demografik Bilgileri

Çalışmaya Ocak 2008-Nisan 2016 tarihleri arasında PET/BT görüntülemesi yapılan ve uzak metastaz bulgusu saptanmayan, görüntüleme sonrasında cerrahi işlem uygulanan, histopatolojik tanıları adenokarsinom veya yassı hücreli karsinom olarak raporlanan, primer akciğer tümör boyutları 2 cm ve üzerinde toplam 90 akciğer kanseri hastası alınmıştır. Hastaların 78'i (%86,7) erkek, 12'si (%13,3) kadındır. 44 hastada (%48,9) histopatolojik tanı adenokarsinom iken, 46 hastada (%51,1) yassı hücreli karsinomdur. Hastaların ortalama yaşı 61,8±7,8 (42-81 yaş) olarak bulunmuştur. Hastaların demografik bilgileri Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6. Hastaların Demografik Bilgileri

	Adenokarsinom	**Yassı hücreli karsinom**	**Toplam**
Hasta sayısı (n)	44	46	90
Yaş (ortalama±standart sapma)	61,34±7,4	62,24±8,1	61,8±7,8
Cinsiyet (kadın/erkek)	11/33	1/45	12/78

Tanı anında histopatolojik lenf nodu tutulumu varlığı 53 hastada (%58,9) negatif iken, 37 hastada (%41,1) pozitif olarak saptanmıştır. Hastalar TNM evresine göre gruplandırıldıklarında ise 26 hasta (%28,9) Evre 1, 45 hasta (%50) Evre 2, 19 hasta ise (%21,1) Evre 3A olarak belirlenmiştir. Hastalık evrelerinin ve lenf nodu tutulum varlığının dağılımı Tablo 7 ve 8'de gösterilmiştir.

Tablo 7. Hastalık evrelerinin histopatolojik tanıya göre dağılımı

Hastalık Evreleri	**Adenokarsinom**	**Yassı hücreli karsinom**	**Toplam**
Evre 1	17 (%18,9)	9 (%10)	26 (%28,9)
Evre 2	19 (%21,1)	26 (%28,9)	45 (%50)
Evre 3	8 (%8,9)	11 (%12,2)	19 (%21,1)

Tablo 8. Histopatolojik lenf nodu tutulum durumunun histopatolojik tanıya göre dağılımı

Tanıda histopatolojik lenf nodu tutulumu	**Adenokarsinom**	**Yassı hücreli karsinom**	**Toplam**
Lenf nodu negatif	28 (%31,1)	25 (%27,8)	53 (%58,9)
Lenf nodu pozitif	16 (%17,8)	21 (%23,3)	37 (%41,1)

5.2. PET/BT Bulguları

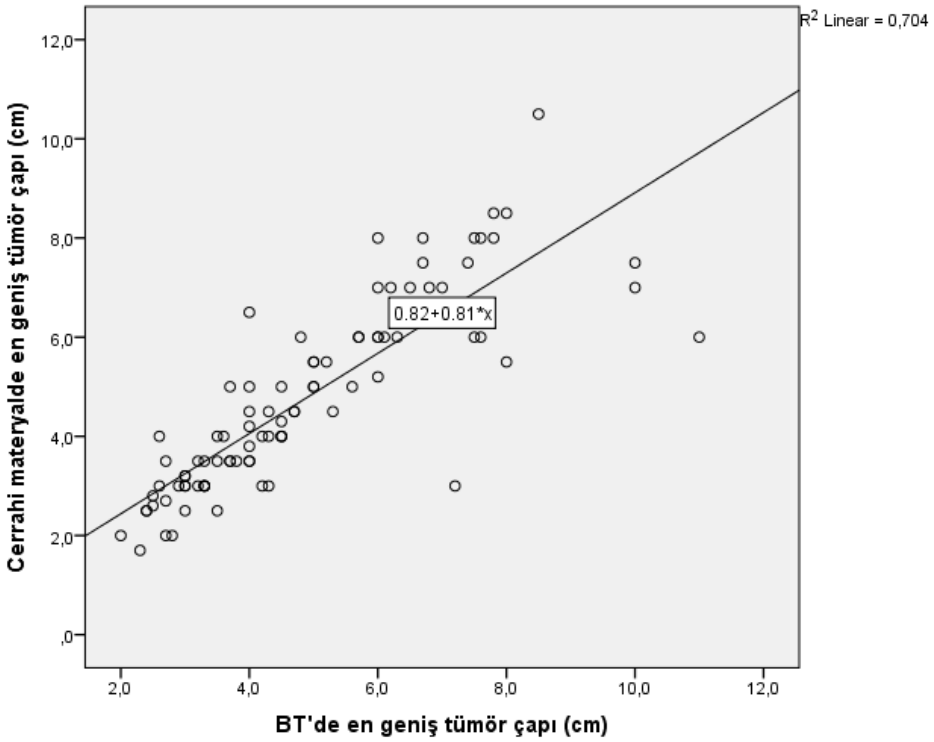
Hastaların PET/BT görüntülerinden elde edilen SUVmaks, SUVort, MTV ve TLG değerleri ile tümörün en geniş BT çapı ve cerrahi materyalden ölçülen tümör çapına ait istatistiki verilere ulaşılmıştır. Buna göre bütün hastalar için ortalama SUVmaks değeri 12,7±6,0 (3,4-30,4 g/ml), ortalama SUVort değeri 7,8±3,8 (2,0-20,1 g/ml), ortalama MTV değeri 30,1±38,7 (2,2-237,0 ml), ortalama TLG değeri 285,5±456,6 (9,6-2891,4 g) olarak saptanmıştır. BT görüntülerinde ölçülen en geniş tümör çaplarına ait ortalama değer 4,8±1,9 (2,0-11,0 cm), cerrahi tümör materyalleri üzerinden ölçülen en geniş tümör çaplarına ait ortalama değer ise 4,7±1,8 (1,7-10,5 cm) olarak saptanmıştır. SUVmaks, SUVort, TLG değerleri ve BT görüntülerinde ölçülen en geniş tümör çaplarında, yassı hücreli karsinom grubunda daha yüksek düzeylerde olmak üzere, iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. SUVmaks, SUVort, MTV, TLG ve en geniş tümör çaplarına ait

ortalama değerler adenokarsinom ve yassı hücreli karsinom olguları için ayrı ayrı Tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 9. Adenokarsinom ve yassı hücreli karsinom hastalarında saptanan SUVmaks, SUVort, MTV, TLG değerleri, ölçülen en geniş tümör çapları (Ortalama±Standart Sapma)

	Adenokarsinom	**Yassı hücreli karsinom**	**Mann Whitney U Test (p)**
SUVmaks (g/ml)	11,1±6,4	14,2±5,1	0,001
SUVort (g/ml)	6,8±4,0	8,9±3,3	0,001
MTV (ml)	31,3±46,5	29,0±29,9	0,096
TLG (g)	282,1±536,0	288,6±371,2	0,018
BT'de en geniş tümör çapı (cm)	4,5±1,9	5,2±1,9	0,041
Cerrahi materyalde en geniş tümör çapı (cm)	4,5±2,1	4,9±1,6	0,147

BT görüntülerinde ölçülen en geniş tümör çaplarında histopatolojik tanı grupları arasında anlamlı farklılık saptanmakla birlikte cerrahi materyalde ölçülen tümör çapları arasında iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. BT görüntülerinde ve cerrahi materyalde ölçülen tümör çapları arasında yapılan korelasyon analizlerinde ise bu iki değer arasında yüksek düzeyde korelasyon saptanmıştır. Bulgu Grafik 1'de gösterilmiştir.



Grafik 1. BT görüntülerinde ölçülen tümör çapları ile cerrahi materyalde ölçülen tümör çaplarının korelasyonu (Spearman r= 0,887; p=0,000)

Histopatolojik lenf nodu tutulum durumunun SUVmaks, SUVort, MTV, TLG ve tümör boyutları ile ilişkisine bakıldığında, yapılan ROC analizinde bu parametreler ile lenf nodu pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Tablo 10. SUVmaks, SUVort, MTV, TLG değerleri ve tümör çaplarının lenf nodu tutulumuna göre ortalama±standart sapma değerleri ve ROC analizi sonuçları

	Lenf nodu tutulumu negatif	**Lenf nodu tutulumu pozitif**	**Alan**	**Standart hata**	**Mann Whitney U test (p)**
SUVmaks (g/ml)	13,7±6,9	11,2±3,8	0,412	0,060	0,156
SUVort (g/ml)	8,4±4,3	7,0±2,5	0,421	0,060	0,202
MTV (ml)	31,5±40,8	28,0±36,1	0,511	0,062	0,857
TLG (g)	325,4±501,2	228,3±383,3	0,489	0,061	0,854
BT'de en geniş tümör çapı (cm)	4,9±2,1	4,7±1,6	0,493	0,061	0,905
Cerrahi materyalde en geniş tümör çapı (cm)	4,8±2,1	4,5±1,5	0,476	0,061	0,703

Tümör evresine göre SUVmaks, SUVort, MTV, TLG değerleri, BT ve cerrahi materyalde en geniş tümör boyutları değerlendirildiğinde bütün değişkenlerde tümör evresine göre anlamlı farklılık saptanmıştır. SUVmaks, SUVort ve TLG değerlerinde evre 2 olgularda, MTV değerleri ile BT'de ve cerrahi materyalde ölçülen tümör çaplarında ise evre 3 olgularda en yüksek değerler elde edilmiştir. Farklı tümör evreleri ve bu evrelere göre analiz edilen özelliklerin ortalamaları, ilişki düzeyleri Tablo 11'de gösterilmiştir.

Tablo 11. Tüm hastalarda tümör evresine göre SUVmaks, SUVort, MTV, TLG değerleri ve tümör çapları (Ortalama±Standart sapma)

	Evre 1	**Evre 2**	**Evre 3**	**Kruskal Wallis Test (p)**
SUVmaks (g/ml)	10,4±5,4	14,4±6,0	11,5±5,5	0,004
SUVort (g/ml)	6,5±3,6	8,9±3,7	7,2±3,6	0,006
MTV (ml)	9,8±7,8	36,2±40,9	43,3±48,6	0,000
TLG (g)	66,3±63,0	375,6±520,9	371,8±514,5	0,000
BT'de ölçülen en geniş tümör çapı (cm)	3,3±0,7	5,4±1,9	5,5±1,8	0,000
Cerrahi materyalde ölçülen en geniş tümör çapı (cm)	3,2±0,9	5,3±1,8	5,5±1,7	0,000

Evre 1 ve 2 hastalarda bütün değişkenlerde evre 2 grupta daha yüksek düzeylerde olmak üzere, gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. Buna ilişkin değerler Tablo 12'de gösterilmiştir.

Tablo 12. Evre 1 ve 2 hastalarda SUVmaks, SUVort, MTV, TLG değerleri ve tümör boyutları (Ortalama±Standart Sapma)

	Evre 1	**Evre 2**	**Mann Whitney U testi (p)**
SUVmaks (g/ml)	10,4±5,4	14,4±6,0	0,002
SUVort (g/ml)	6,5±3,6	8,9±3,7	0,003
MTV (ml)	9,8±7,8	36,2±40,9	0,000
TLG (g)	66,3±63,0	375,6±520,9	0,000
BT'de en geniş tümör çapı (cm)	3,3±0,7	5,4±1,9	0,000
Cerrahi materyal en geniş tümör çapı (cm)	3,2±0,9	5,3±1,8	0,000

Evre 1 ve 3 hastalarda SUVmaks, SUVort, MTV, TLG değerlerine ve tümör boyutlarına bakılmış, MTV ve TLG değerleri ile tümör boyutlarında, evre 3 grupta daha yüksek düzeylerde olmak üzere, iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. Buna ilişkin değerler Tablo 13'te gösterilmiştir.

Tablo 13. Evre 1 ve 3 hastalarda SUVmaks, SUVort, MTV, TLG değerleri ve tümör boyutları (Ortalama±Standart Sapma)

	Evre 1	**Evre 3**	**Mann Whitney U testi (p)**
SUVmaks (g/ml)	10,4±5,4	11,5±5,5	0,401
SUVort (g/ml)	6,5±3,6	7,2±3,6	0,441
MTV (ml)	9,8±7,8	43,3±48,6	0,000
TLG (g)	66,3±63,0	371,8±514,5	0,001
BT'de en geniş tümör çapı (cm)	3,3±0,7	5,5±1,8	0,000
Cerrahi materyal en geniş tümör çapı (cm)	3,2±0,9	5,5±1,7	0,000

Evre 2 ve 3 hastalarına ait SUVmaks, SUVort, MTV, TLG değerleri ve tümör boyutları karşılaştırıldığında ise SUVmaks ve SUVort değerlerinde, evre 2 grupta daha yüksek düzeylerde olmak üzere, iki grup arasında anlamlı farklılık saptanırken, diğer değişkenlerde anlamlı farklılık izlenmemiştir. Buna ilişkin değerler Tablo 14'te gösterilmiştir.

Tablo 14. Evre 2 ve 3 hastalarda SUVmaks, SUVort, MTV, TLG değerleri ve tümör boyutları (Ortalama±Standart Sapma)

	Evre 2	**Evre 3**	**Mann Whitney U testi (p)**
SUVmaks (g/ml)	14,4±6,0	11,5±5,5	0,036
SUVort (g/ml)	8,9±3,7	7,2±3,6	0,046
MTV (ml)	36,2±40,9	43,3±48,6	0,462
TLG (g)	375,6±520,9	371,8±514,5	1,0
BT'de ölçülen en geniş tümör çapı (cm)	5,4±1,9	5,5±1,8	0,808
Cerrahi materyalde ölçülen en geniş tümör çapı (cm)	5,5±1,7	5,5±1,7	0,521

Yassı hücreli karsinom olgularında SUVmaks, SUVort, MTV, TLG değerleri ve tümör boyutlarının hastalık evresi ile ilişkisi değerlendirildiğinde, MTV ve TLG değerlerinde, BT'de ve cerrahi materyalde ölçülen tümör boyutlarında, evre 3 grupta daha yüksek değerlere ulaşılmış ve evreler arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. Buna ilişkin değerler Tablo 15'te gösterilmiştir.

Tablo 15. Yassı hücreli karsinom olgularında tümör evresine göre SUVmaks, SUVort, MTV, TLG değerleri ve tümör çapları (Ortalama±Standart sapma)

	Evre 1	**Evre 2**	**Evre 3**	**(p)**
SUVmaks (g/ml)	11,2±3,6	15,5±4,8	13,5±6,1	0,085*
SUVort (g/ml)	6,9±2,3	9,8±3,0	8,4±3,9	0,064*
MTV (ml)	13,1±9,0	29,4±27,0	40,9±41,9	0,020**
TLG (g)	98,9±86,0	305,9±320,1	403,0±557,3	0,028**
BT'de en geniş tümör çapı (cm)	3,6±0,8	5,4±1,9	5,9±1,7	0,012**
Cerrahi materyal en geniş tümör çapı (cm)	3,7±0,8	5,0±1,7	5,6±1,6	0,043**

(*) Gruplar normal dağılım gösterdiği için ANOVA ile karşılaştırma yapılmıştır.
(**) Gruplar normal dağılım göstermediği için Kruskall Wallis testi ile karşılaştırma yapılmıştır.

Yassı hücreli karsinom olgularında SUVmaks, SUVort, MTV, TLG değerleri ve tümör boyutlarının lenf nodu tutulum durumu ile ilişkisi değerlendirildiğinde, SUVmaks ve SUVort değerlerinin lenf nodu negatif grupta daha yüksek değerler alarak iki grup arasında anlamlı farklılık gösterdiği, MTV, TLG değerleri ve tümör boyutlarının ise anlamlı farklılık göstermediği dikkati çekmektedir. Bulgular Tablo 16'da gösterilmiştir.

Tablo 16. Yassı hücreli karsinom olgularında SUVmaks, SUVort, MTV, TLG değerleri ve tümör boyutlarının lenf nodu tutulum durumu ile ilişkisi (Ortalama±Standart sapma)

	Lenf nodu tutulumu negatif	**Lenf nodu tutulumu pozitif**	**(p)**
SUVmaks (g/ml)	15,7±5,9	12,3±3,2	0,025*
SUVort (g/ml)	9,8±3,7	7,7±2,2	0,031*
MTV (ml)	30,4±27,0	27,3±33,6	0,635**
TLG (g)	327,1±323,7	242,8±424,5	0,265**
BT'de en geniş tümör çapı (cm)	5,4±2,0	4,9±1,6	0,299**
Cerrahi materyalde en geniş tümör çapı (cm)	5,3±1,7	4,5±1,4	0,110**

(*) Gruplar normal dağılım gösterdiğinden anlamlılık için t testi kullanılmıştır.
(**) Gruplar normal dağılım göstermediğinden anlamlılık için Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

Adenokarsinom grubunda SUVmaks, SUVort, MTV, TLG değerleri ve tümör boyutlarının hastalık evresi ile ilişkisi değerlendirildiğinde, MTV ve TLG değerlerinde, BT'de ve cerrahi materyalde ölçülen tümör boyutlarında evreler arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. Adenokarsinom grubunda SUVmaks ve SUVort değerleri evreler arasında anlamlı farklılık göstermemektedir. Buna ilişkin değerler Tablo 17'de gösterilmiştir.

Tablo 17. Adenokarsinom grubunda tümör evresine göre SUVmaks, SUVort, MTV, TLG değerleri ve tümör çapları (Ortalama±Standart sapma)

	Evre 1	**Evre 2**	**Evre 3**	**Kruskal Wallis test (p)**
SUVmaks (g/ml)	10,0±6,2	13,0±7,2	8,9±3,5	0,224
SUVort (g/ml)	6,3±4,2	7,8±4,2	5,4±2,3	0,273
MTV (ml)	8,1±6,8	45,6±54,1	46,7±59,6	0,001
TLG (g)	49,1±39,9	470,9±710,2	328,8±483,1	0,004
BT'de en geniş tümör çapı (cm)	3,1±0,6	5,5±2,0	5,0±2,0	0,000
Cerrahi materyal en geniş tümör çapı (cm)	2,9±0,8	5,6±2,0	5,4±2,1	0,000

Adenokarsinom grubunda SUVmaks, SUVort, MTV, TLG değerleri ve tümör boyutlarının lenf nodu tutulum durumu ile ilişkisi değerlendirildiğinde hiçbir değerin lenf nodu tutulumu ile anlamlı ilişki göstermediği dikkati çekmektedir. Bulgular Tablo 18'de gösterilmiştir.

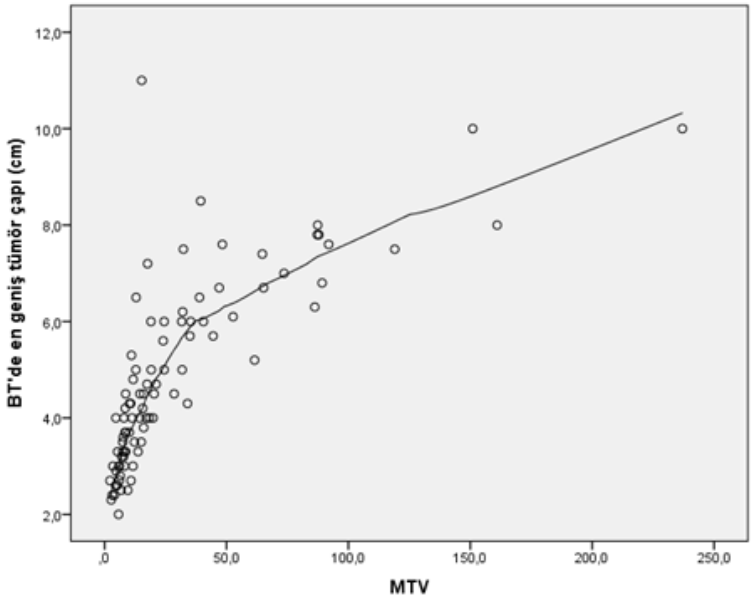
Tablo 18. Adenokarsinom grubunda SUVmaks, SUVort, MTV, TLG değerleri ve tümör boyutlarının lenf nodu tutulum durumu ile ilişkisi (Ortalama±Standart sapma)

	Lenf nodu tutulumu negatif	**Lenf nodu tutulumu pozitif**	**Mann Whitney U test (p)**
SUVmaks (g/ml)	11,9±7,4	9,7±4,0	0,705
SUVort (g/ml)	7,2±4,5	6,0±2,6	0,751
MTV (ml)	32,6±50,5	29,0±40,1	0,678
TLG (g)	323,8±625,1	209,2±334,0	0,788
BT'de en geniş tümör çapı(cm)	4,5±2,1	4,5±1,6	0,732
Cerrahi materyal en geniş tümör çapı (cm)	4,5±2,3	4,6±1,6	0,434

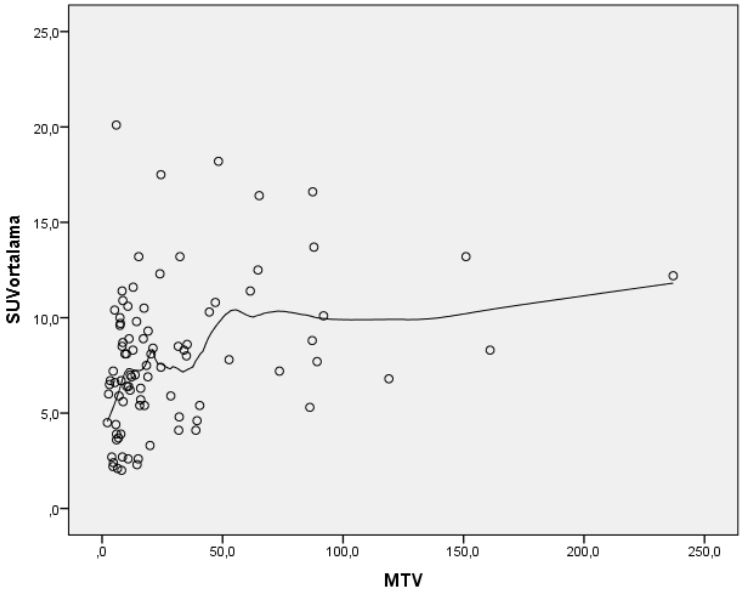
Tüm hasta gruplarında SUVmaks, SUVort, MTV, TLG değerleri, BT'de ve cerrahi materyalde ölçülen en geniş tümör çapları arasındaki korelasyon düzeylerine bakıldığında SUVmaks ve SUVort değerleri ile MTV ve TLG değerleri arasında çok yüksek korelasyon; MTV ve TLG ile BT'de ölçülen en geniş tümör çapı ve cerrahi materyalde ölçülen en geniş tümör çapları arasında yüksek düzeyde korelasyonlar saptanmıştır. SUVmaks ve SUVort değerleri ile TLG değerleri arasında orta düzey korelasyon saptanmıştır. SUVmaks ve SUVort değerleri ile MTV değeri ve BT'de ve cerrahi materyalde ölçülen en geniş tümör çapları arasında ise zayıf düzeyde korelasyon saptanmıştır. Bulgular Tablo 19'da, Grafik 2-4'te gösterilmiştir.

Tablo 19. Tüm hasta gruplarında SUVmaks, SUVort, MTV, TLG değerleri, BT'de ve cerrahi materyalde ölçülen en geniş tümör çapları arasındaki korelasyon düzeyleri

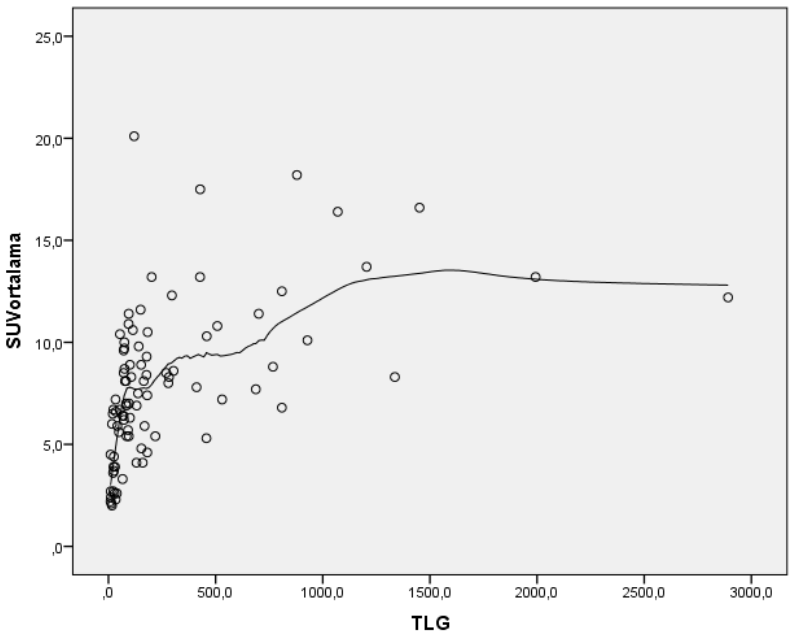
Spearman Katsayısı	**SUVmaks (g/ml)**	**SUVort (g/ml)**	**MTV (ml)**	**TLG (g)**	**BT'de en geniş tümör çapı (cm)**	**Cerrahi materyalde en geniş tümör çapı (cm)**
SUVmaks (g/ml)	1,000	0,994	0,400	0,680	0,488	0,467
SUVort (g/ml)	0,994	1,000	0,390	0,675	0,468	0,454
MTV (ml)	0,400	0,390	1,000	0,927	0,887	0,836
TLG (g)	0,680	0,675	0,927	1,000	0,871	0,818
BT'de en geniş tümör çapı (cm)	0,488	0,468	0,887	0,871	1,000	0,887
Cerrahi materyalde en geniş tümör çapı (cm)	0,467	0,454	0,836	0,818	0,887	1,000



Grafik 2. Primer tümörün BT'de ölçülen en geniş tümör çapları ile MTV korelasyonu (Spearman r= 0,887; p=0,000) (Normal dağılım göstermeyen verilerde non parametrik korelasyonda anlamlı yüksek düzeyde ilişki izlenmekle birlikte, doğrusal ilişki izlenmemektedir.)



Grafik 3. Primer tümör SUVort değerleri ile MTV korelasyonu (Spearman r= 0,390; p=0,000) (Normal dağılım göstermeyen verilerde non parametrik korelasyonda anlamlı zayıf düzeyde ilişki izlenmekte olup, doğrusal ilişki izlenmemektedir.)



Grafik 4. Primer tümör SUVort değerleri ile TLG korelasyonu (Spearman r= 0,675; p=0,000) (Normal dağılım göstermeyen verilerde non parametrik korelasyonda anlamlı orta düzeyde ilişki izlenmekle birlikte, doğrusal ilişki izlenmemektedir.)

Yassı hücreli karsinom grubunda SUVmaks, SUVort, MTV, TLG değerleri, BT'de ve cerrahi materyalde ölçülen en geniş tümör çapları arasındaki korelasyon düzeylerine bakıldığında; SUVmaks ve SUVort değerleri ile MTV ve TLG değerleri arasındaki çok yüksek korelasyon düzeylerinin korunduğu dikkati çekmektedir. Ancak bu hasta grubunda SUVmaks ve SUVort değerlerinin her birinin MTV ve TLG değerleri ile olan korelasyon düzeylerinde gerileme dikkati çekmektedir. Bulgular Tablo 20'de gösterilmiştir.

Tablo 20. Yassı hücreli karsinom grubunda SUVmaks, SUVort, MTV, TLG değerleri, BT'de ve cerrahi materyalde ölçülen en geniş tümör çapları arasındaki korelasyon düzeyleri

Katsayı değerleri	**SUVmaks (g/ml)**	**SUVort (g/ml)**	**MTV (ml)**	**TLG (g)**	**BT'de ölçülen en geniş tümör çapı (cm)**	**Cerrahi materyalde ölçülen en geniş tümör çapı (cm)**
SUVmaks (g/ml)	1,000	0,992	0,284	0,580	0,473	0,484
SUVort (g/ml)	0,992	1,000	0,283	0,581	0,451	0,476
MTV (ml)	0,284	0,283	1,000	0,926	0,805	0,755
TLG (g)	0,580	0,581	0,926	1,000	0,819	0,780
BT'de ölçülen en geniş tümör çapı (cm)	0,473	0,451	0,805	0,819	1,000	0,841
Cerrahi materyalde ölçülen en geniş tümör çapı (cm)	0,484	0,476	0,755	0,780	0,841	1,000

Adenokarsinom grubunda SUVmaks, SUVort, MTV, TLG değerleri, BT'de ve cerrahi materyalde ölçülen en geniş tümör çapları arasındaki korelasyon düzeylerine bakıldığında; SUVmaks ve SUVort değerleri ile MTV ve TLG değerleri arasındaki çok yüksek korelasyon düzeylerinin korunduğu dikkati

çekmektedir. Bu hasta grubunda SUVmaks ve SUVort değerlerinin her birinin MTV ve TLG değerleri ile olan korelasyon düzeylerinde artış dikkati çekmektedir. SUVmaks ve SUVort değerlerinin TLG değerleri ile aralarında yüksek düzeyde korelasyon izlenmektedir. Bulgular Tablo 21'de gösterilmiştir.

Tablo 21. Adenokarsinom grubunda SUVmaks, SUVort, MTV, TLG değerleri, BT'de ve cerrahi materyalde ölçülen en geniş tümör çapları arasındaki korelasyon düzeyleri

Spearman katsayıları	**SUVmaks (g/ml)**	**SUVort (g/ml)**	**MTV (ml)**	**TLG (g)**	**BT'de ölçülen en geniş tümör çapı (cm)**	**Cerrahi materyalde ölçülen en geniş tümör çapı (cm)**
SUVmaks (g/ml)	1,000	0,996	0,447	0,735	0,476	0,479
SUVort (g/ml)	0,996	1,000	0,448	0,737	0,468	0,472
MTV (ml)	0,447	0,448	1,000	0,913	0,937	0,865
TLG (g)	0,735	0,737	0,913	1,000	0,885	0,844
BT'de ölçülen en geniş tümör çapı (cm)	0,476	0,468	0,937	0,885	1,000	0,902
Cerrahi materyalde ölçülen en geniş tümör çapı (cm)	0,479	0,472	0,865	0,844	0,902	1,000

5.3. Tekstür Analizi Bulguları

Tekstür özellikleri ile yapılan normalite testinde (Kolmogorov-Smirnov testi) Toplam Entropi [(1,0,0), (0,1,0), (1,1,0), (1,-1,0), (0,0,1)] ve Entropi [(1,0,0), (0,1,0), (1,1,0), (1,-1,0)] özelliklerinin, korelasyon (1,1,0), Z kısa koşu vurgulama ters moment (short run emphasis inverse moments) özelliklerinin normal dağılım gösterdiği; diğer özelliklerin ise normal dağılım göstermediği saptanmıştır.

Normal dağılım gösteren tekstür özelliklerinin tümör tiplerine (adenokarsinom, yassı hücreli karsinom) göre ve histopatolojik lenf nodu tutulum durumuna göre anlamlı farklılık göstermediği saptanmıştır. Bulgular Tablo 22 ve 23'te gösterilmiştir.

Tablo 22. Tüm olgularda tümör tipine göre SumEntropi, Entropi, (1,1,0) Korelasyon ve Z_ShrtREmp değerleri (Ortalama±Standart Sapma)

	Adenokarsinom	**Yassı hücreli karsinom**	**"t" değeri**	**"p" değeri**
S(1,0,0) SumEntropi	0,96±0,37	1,06±0,36	-1,249	0,215
S(1,0,0) Entropi	1,35±0,59	1,50±0,60	-1,210	0,229
S(0,1,0) SumEntropi	0,97±0,38	1,06±0,36	-1,189	0,238
S(0,1,0) Entropi	1,31±0,59	1,47±0,59	-1,264	0,210
S(1,1,0) SumEntropi	0,96±0,37	1,05±0,36	-1,138	0,258
S(1,1,0) Entropi	1,38±0,60	1,54±0,60	-1,271	0,207
S(1,-1,0) SumEntropi	0,94±0,37	1,04±0,36	-1,292	0,200
S(1,-1,0) Entropi	1,40±0,60	1,55±0,60	-1,144	0,256
S(0,0,1) SumEntropi	0,96±0,38	1,06±0,37	-1,221	0,225
S(1,1,0) Korelasyon	0,39±0,21	0,41±0,21	-0,381	0,704
Z_ShrtREmp	0,59±0,17	0,63±0,21	-0,935	0,352

Tablo 23. Tüm olgularda histopatolojik lenf nodu tutulum durumuna göre SumEntropi, Entropi, (1,1,0) Korelasyon ve Z_ShrtREmp değerleri (Ortalama±Standart Sapma)

	Lenf nodu negatif	**Lenf nodu pozitif**	**"t" değeri**	**"p" değeri**
S(1,0,0) SumEntropi	1,04±0,38	0,96±0,35	1,098	0,275
S(1,0,0) Entropi	1,48±0,61	1,35±0,57	1,018	0,312
S(0,1,0) SumEntropi	1,05±0,38	0,97±0,35	1,111	0,270
S(0,1,0) Entropi	1,44±0,61	1,32±0,56	0,987	0,327
S(1,1,0) SumEntropi	1,04±0,38	0,95±0,34	1,182	0,241
S(1,1,0) Entropi	1,52±0,63	1,38±0,57	1,059	0,293
S(1,-1,0) SumEntropi	1,03±0,38	0,94±0,34	1,231	0,221
S(1,-1,0) Entropi	1,53±0,62	1,40±0,57	1,035	0,303
S(0,0,1) SumEntropi	1,05±0,39	0,97±0,36	1,017	0,312
S(1,1,0) Korelasyon	0,41±0,23	0,39±0,18	0,405	0,686
Z_ShrtREmp	0,62±0,19	0,59±0,20	0,845	0,400

Normal dağılım gösteren tekstür özelliklerinde yapılan ANOVA analizinde TNM evresine göre sadece S(1,1,0) Korelasyon özelliğinin anlamlı fark gösterdiği saptanmıştır. Tukey ve Bonferroni testleri ile yapılan post hoc analizlerde ise S(1,1,0) Korelasyon özelliğinin evre 1 ile evre 2 (p=0,053/0,062) ve evre 1 ile evre 3 (p=0,073/0,087) arasında istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte anlamlı ilişkiye yakın farklılık gösterdiği dikkati çekmektedir. Bulgular Tablo 24'te gösterilmiştir.

Tablo 24. Tüm olgularda TNM evresine göre SumEntropi, Entropi, (1,1,0) Korelasyon ve Z_ShrtREmp değerleri (Ortalama±Standart Sapma)

	Evre 1	**Evre 2**	**Evre 3**	**F değeri**	**"p" değeri**
S(1,0,0) SumEntropi	0,91±0,39	1,09±0,30	0,96±0,44	2,192	0,118
S(1,0,0)Entropi	1,29±0,63	1,54±0,52	1,35±0,69	1,653	0,197
S(0,1,0) SumEntropi	0,92±0,41	1,09±0,30	0,97±0,43	1,967	0,146
S(0,1,0)Entropi	1,24±0,62	1,51±0,52	1,32±0,69	1,776	0,175
S(1,1,0) SumEntropi	0,91±0,40	1,08±0,30	0,96±0,43	1,791	0,173
S(1,1,0) Entropi	1,32±0,64	1,58±0,53	1,39±0,71	1,717	0,186
S(1,-1,0) SumEntropi	0,90±0,40	1,07±0,31	0,94±0,43	2,092	0,130
S(1,-1,0)Entropi	1,33±0,64	1,60±0,52	1,40±0,70	1,772	0,176
S(0,0,1) SumEntropi	0,92±0,42	1,09±0,32	0,97±0,45	1,945	0,149
S(1,1,0) Korelasyon	0,31±0,19	0,43±0,23	0,45±0,15	3,462	0,036
Z_ShrtREmp	0,59±0,20	0,65±0,17	0,55±0,22	1,893	0,157

Normal dağılım göstermeyen tekstür özellikleri ile tüm olgularda tümör tipine göre sadece histogram temelli özelliklerden sivrilik/ "kurtosis" özelliği, yassı hücreli karsinomlarda daha yüksek değerlerde olmak üzere, anlamlı farklılık göstermektedir. Diğer tekstür özellikleri tümör tiplerine göre anlamlı farklılık göstermemektedir. Bulgular Tablo 25'te gösterilmiştir.

Tablo 25. Tüm olgularda tümör tipine göre Kurtosis 3D özelliğinin değerleri (Ortalama±Standart Sapma) (Minimum-Maksimum)

	Adenokarsinom		**Yassı hücreli karsinom**		**Mann Whitney U test (p)**
	Ort±SS	Min-Maks	Ort.±SS	Min-Maks	
Kurtosis 3D	0,046± 0,880	(-)1,139-2,223	(-)0,101± 1,924	(-)1,390-8,866	0,002

Hiçbir tekstür özelliğinde histopatolojik lenf nodu tutulumu bakımından anlamlı farklılık saptanmamıştır. TNM evresine göre bakıldığında ise histogram temelli özelliklerden skewness 3D ve kurtosis 3D, eş oluşum matrisi temelli özelliklerden S(1,0,0), S(1,-1,0), S(0,0,1) Korelasyon, koşu uzunluk matrisi temelli özelliklerden Horizontal, Vertikal, 45 derece, 135 derece ve Z eksenli "Run Length Non-Uniformity" (RLNU), "Gray-Level Non-Uniformity" (GLNU) özellikleri anlamlı farklılık göstermektedir. Ayrıca histogram analizi, gradient analizi ve eş oluşum matrisinden elde edilen 7 farklı hacim (volume) özelliğinde de anlamlı farklılıklar saptanmıştır. Tarif edilen bütün bu tekstür özelliklerinde evre 2 olgularda değerler diğer evrelere göre daha yüksek düzeylerde bulunmuştur. Bulgular Tablo 26'da gösterilmiştir.

Tablo 26. Tüm olgularda TNM evresine göre anlamlı farklılık gösteren tekstür özellikleri ve değerleri (Ortalama±Standart Sapma)

	Evre 1	**Evre 2**	**Evre 3**	**Kruskal Wallis test (p)**
Skewness 3D	0,82±0,46	0,59±0,53	0,47±0,46	0,008
Kurtosis 3D	0,26±0,98	-0,08±1,86	-0,30±1,01	0,007
S(1,0,0) Korelasyon	0,42±0,19	0,59±0,16	0,53±0,22	0,002
S(1,-1,0) Korelasyon	0,23±0,21	0,40±0,22	0,32±0,28	0,004
S(0,0,1) Korelasyon	0,77±0,15	0,86±0,07	0,80±0,22	0,013
Horzl_RLNU	132,82±118,13	413,78±418,92	369,49±491,64	0,003
Horzl_GLNU	39,11±20,37	106,16±126,87	95,23±81,75	0,017
Vertl_RLNU	120,46±118,32	395,97±425,11	353,69±461,42	0,003
Vertl_GLNU	35,99±19,29	102,96±120,20	91,53±80,49	0,011
45drc RLNU	149,89±125,95	482,58±476,86	427,12±520,75	0,002
45drc GLNU	43,41±22,32	118,56±144,45	107,87±95,77	0,028
135drcRLNU	159,21±128,09	496,66±490,63	449,82±557,80	0,003
135drcGLNU	45,90±25,79	120,77±146,02	112,73±101,04	0,030
Z_RLNU	73,75±80,58	240,90±267,72	193,93±301,35	0,006
Z_GLNU	27,83±13,42	75,71±86,99	67,98±58,13	0,013
Volume	268,08±164,23	999,6±1114,2	894,95±872,94	0,001
VolumeGr	131,88±101,04	667,6±848,47	576,16±640,64	0,002
Volume S(1,0,0)	426,23±283,66	1749,8±2041,6	1546,0±1579,3	0,001
Volume S (0,1,0)	435,23±281,96	1759,7±2045,8	1562,2±1588,7	0,002
Volume S (1,1,0)	386,62±264,65	1653,0±1967,0	1465,4±1524,1	0,001
Volume S (1,-1,0)	392,23±266,80	1663,5±1972,2	1455,8±1514,8	0,002
Volume S (0,0,1)	448,23±292,69	1810,0±2090,5	1617,7±1633,1	0,001

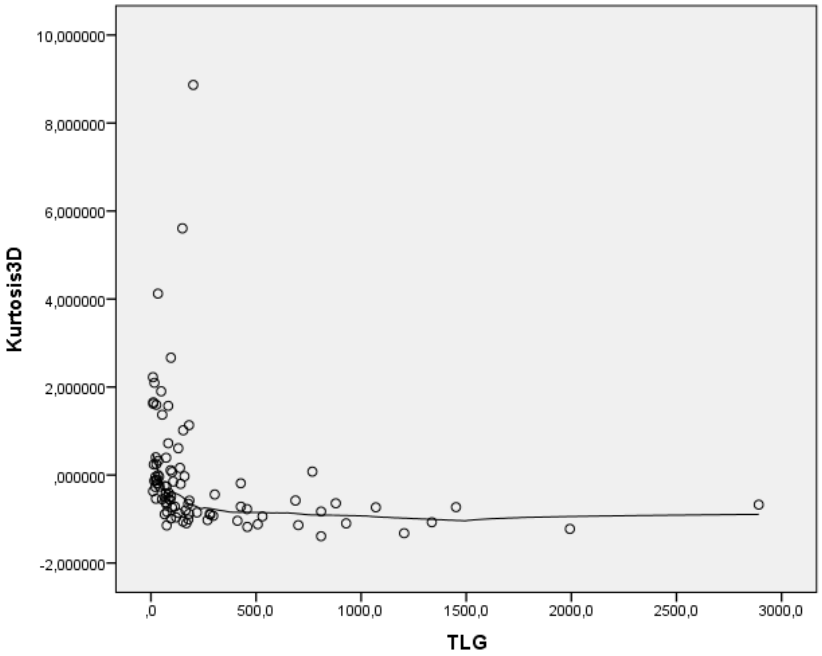
Adenokarsinom olgularında histopatolojik lenf nodu tutulumu yönünden, yassı hücreli karsinom olgularında ise TNM evreleri yönünden yapılan analizlerde

hiçbir tekstür özelliğinin anlamlı farklılık göstermediği dikkati çekmektedir. Adenokarsinom olgularında TNM evreleri yönünden yapılan analizde ise tüm olgularda evrelere göre anlamlı farklılık gösteren özelliklerin, bu tümör tipinde de evreye göre anlamlı farklılık gösterdikleri izlenmektedir.

Tüm olgularda tümör tiplerine (adenokarsinom vs. yassı hücreli karsinom) göre anlamlı farklılık gösteren PET parametreleri (SUVmaks, SUVort, TLG) ve BT'de ölçülen tümör çapları ile kurtosis 3D histogram temelli özellik arasındaki korelasyon düzeylerine bakıldığında; kurtosis 3D değerlerinin TLG değerleri ile orta düzeyde anlamlı, SUVmaks, SUVort değerleri ve BT'de ölçülen tümör çapları ile ise zayıf düzeyde anlamlı negatif korelasyonlar gösterdiği dikkati çekmektedir. Bulgular Tablo 27'de ve Grafik 5'te gösterilmiştir.

Tablo 27. Tüm olgularda SUVmaks, SUVort, TLG değerleri, BT'de ölçülen en geniş tümör çapları ile Kurtosis 3D değerleri arasındaki korelasyon düzeyleri

Spearman katsayıları	**SUVmaks (g/ml)**	**SUVort (g/ml)**	**TLG (g)**	**BT'de en geniş tümör çapı (cm)**
Kurtosis 3D	-0,444	-0,466	-0,603	-0,396

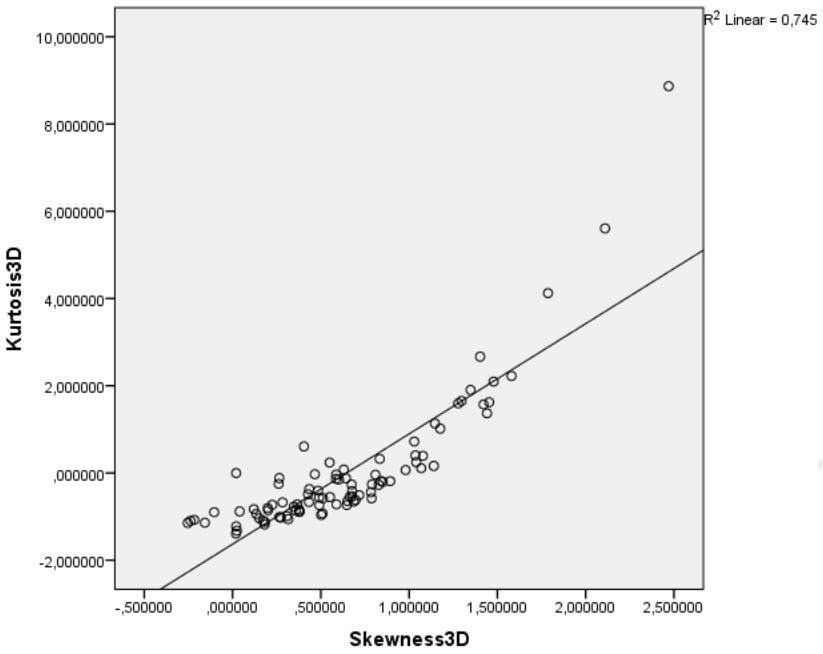


Grafik 5. Kurtosis 3D özelliği ile TLG değeri korelasyonu (Spearman r= -0,603; p=0,000) (Normal dağılım göstermeyen verilerde non parametrik korelasyonda negatif anlamlı orta düzeyde ilişki izlenmekle birlikte, doğrusal ilişki izlenmemektedir.)

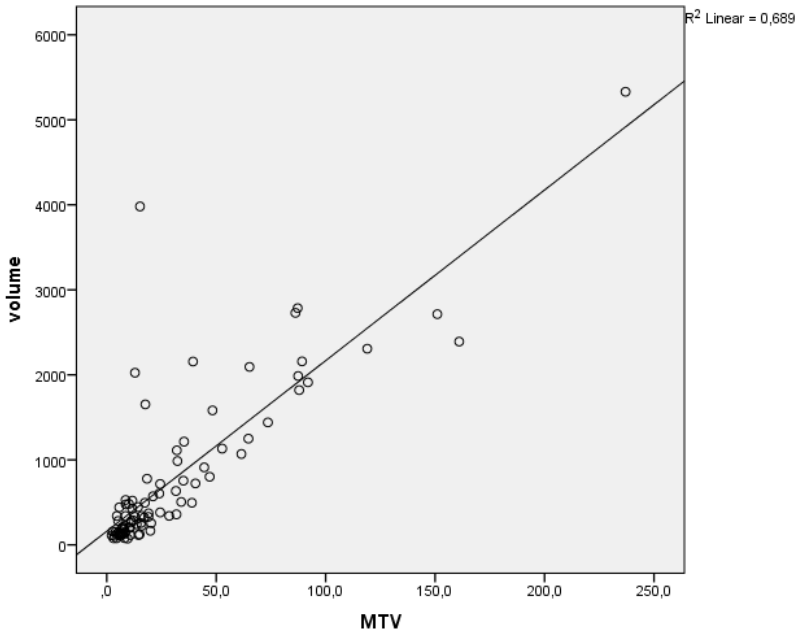
Tüm olgularda TNM evrelerine göre anlamlı farklılık gösteren PET parametreleri ve tümör çapları ile tekstür özellikleri arasında korelasyon düzeylerine bakıldığında; skewness 3D ve kurtosis 3D histogram özellikleri arasında yüksek düzeyde pozitif korelasyon saptanmıştır (Grafik 6). Yedi farklı hacim (volume) özelliği ile MTV, TLG değerleri ve tümör çapları arasında yüksek düzeyde anlamlı korelasyon ilişkileri mevcuttur. Hacim özellikleri SUVmaks ve SUVort değerleri ile orta düzeyde korelasyon göstermektedir. Hacim özelliklerinin kendi aralarında ise çok yüksek düzeyde korelasyon bulunmaktadır. Skewness 3D özelliğinin SUVmaks ve SUVort değerleri ile anlamlı olmayan çok zayıf, tümör çapları ile anlamlı zayıf, MTV ve TLG değerleri ile ise anlamlı orta düzeyde negatif korelasyon gösterdiği izlenmektedir. Bulgular Tablo 28'de ve Grafik 7-10'da gösterilmiştir.

Tablo 28. Tüm olgularda SUVmaks, SUVort, MTV, TLG değerleri, en geniş tümör çapları ile Kurtosis 3D, Skewness 3D ve hacim değerleri arasındaki korelasyon düzeyleri

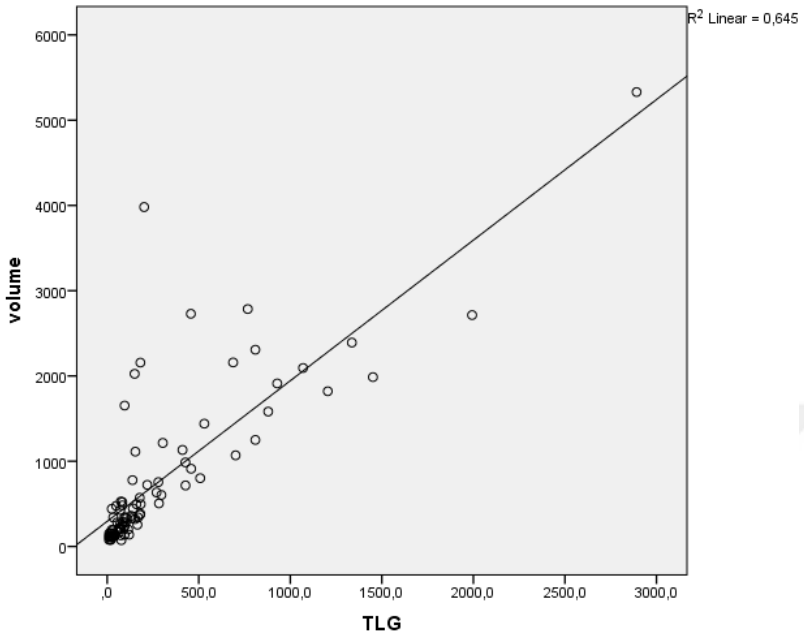
Spearman katsayıları	**SUVmaks (g/ml)**	**SUVort (g/ml)**	**MTV (ml)**	**TLG (g)**	**BT'de en geniş tümör çapı (cm)**	**Cerrahi materyalde en geniş tümör çapı (cm)**
Skewness 3D	-0,172	-0,176	-0,576	-0,500	-0,391	-0,382
Kurtosis 3D	-0,444	-0,466	-0,544	-0,603	-0,396	-0,392
Volume	0,536	0,517	0,831	0,869	0,868	0,795
VolumeGr	0,541	0,521	0,827	0,868	0,869	0,794
Volume S(1,0,0)	0,573	0,517	0,828	0,866	0,867	0,794
Volume S(0,1,0)	0,534	0,515	0,827	0,865	0,865	0,791
Volume S(1,1,0)	0,530	0,511	0,826	0,863	0,867	0,793
Volume S(1,-1,0)	0,537	0,518	0,827	0,866	0,865	0,791
Volume S(0,0,1)	0,539	0,519	0,831	0,870	0,869	0,798



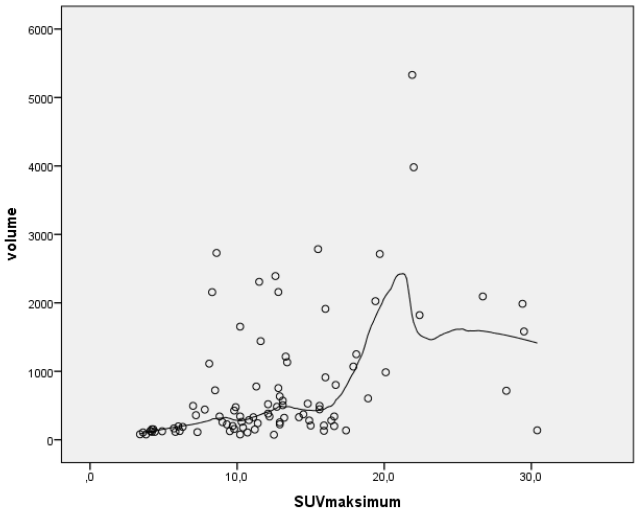
Grafik 6. Skewness 3D ve Kurtosis 3D histogram özellikleri arasındaki korelasyon (Spearman r= 0,849; p=0,000)



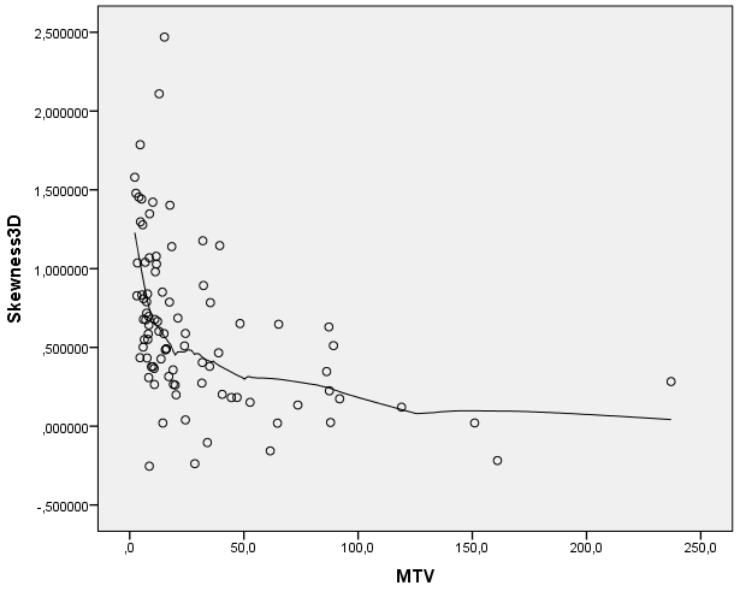
Grafik 7. Volume histogram özelliği ile MTV korelasyonu (Spearman r= 0,831; p=0,000)



Grafik 8. Volume histogram özelliği ile TLG korelasyonu (Spearman r= 0,869; p=0,000)



Grafik 9. Volume histogram özelliği ile SUVmaks korelasyonu (Spearman r= 0,536; p=0,000) (Normal dağılım göstermeyen verilerde non parametrik korelasyonda anlamlı orta düzeyde ilişki izlenmekle birlikte, doğrusal ilişki izlenmemektedir.)

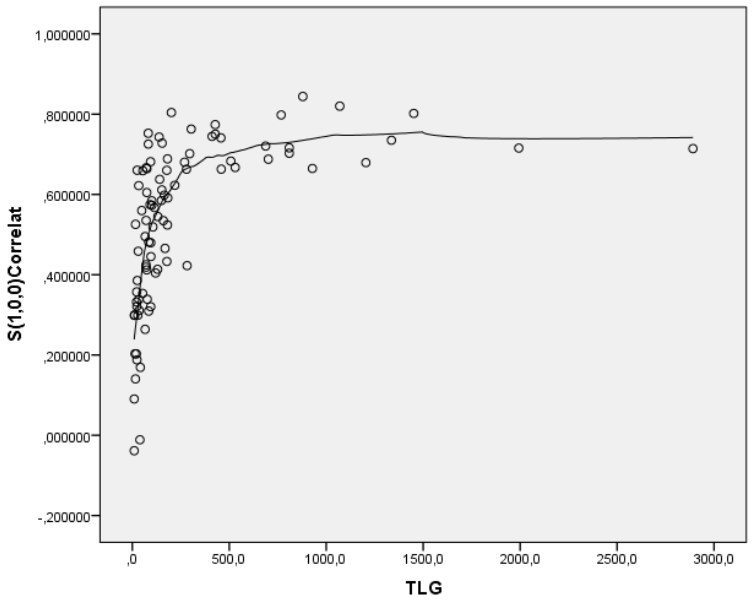


Grafik 10. Skewness 3D özelliği ile MTV arasındaki korelasyon (Spearman r= -0,576; p=0,000) (Normal dağılım göstermeyen verilerde non parametrik korelasyonda anlamlı orta düzeyde ilişki izlenmekle birlikte, doğrusal ilişki izlenmemektedir.)

PET parametreleri ve tümör çapları ile gri seviye eş oluşum matrisinden elde edilen çeşitli Korelasyon (Correlation) özellikleri arasındaki korelasyon düzeylerine bakıldığında, TLG değerleri ile S(1,0,0) ve S(1,-1,0) Korelasyon değerleri arasında yüksek düzeyde, S(1,1,0) ve S(0,0,1) Korelasyon değerleri arasında da orta düzeyde korelasyon izlenmektedir. SUVmaks, SUVort ve MTV değerleri ile bu özellikler arasında genel olarak orta düzeyde korelasyon mevcuttur. Bulgular Tablo 29'da ve Grafik 11'de gösterilmiştir.

Tablo 29. Tüm olgularda SUVmaks, SUVort, MTV, TLG değerleri, en geniş tümör çapları ile gri seviye eş oluşum matrisinden elde edilen çeşitli "Correlation" değerleri arasındaki korelasyon düzeyleri

Spearman katsayıları	**SUVmaks (g/ml)**	**SUVort (g/ml)**	**MTV (ml)**	**TLG (g)**	**BT'de en geniş tümör çapı (cm)**	**Cerrahi materyalde en geniş tümör çapı (cm)**
S(1,0,0) Correlation	0,622	0,614	0,679	0,777	0,713	0,697
S(1,1,0) Correlation	0,449	0,440	0,603	0,654	0,659	0,631
S(1,-1,0) Correlation	0,533	0,518	0,657	0,710	0,701	0,674
S(0,0,1) Correlation	0,637	0,642	0,580	0,691	0,563	0,647

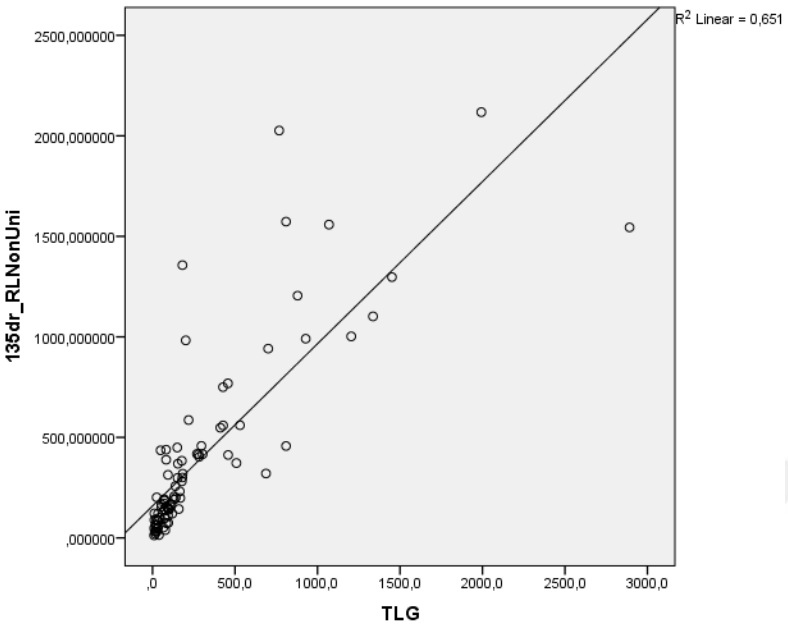


Grafik 11. S(1,0,0) Correlation özelliği ile TLG korelasyonu (Spearman r= 0,777; p=0,000) (Normal dağılım göstermeyen verilerde non parametrik korelasyonda anlamlı yüksek düzeyde ilişki izlenmekle birlikte, doğrusal ilişki izlenmemektedir.)

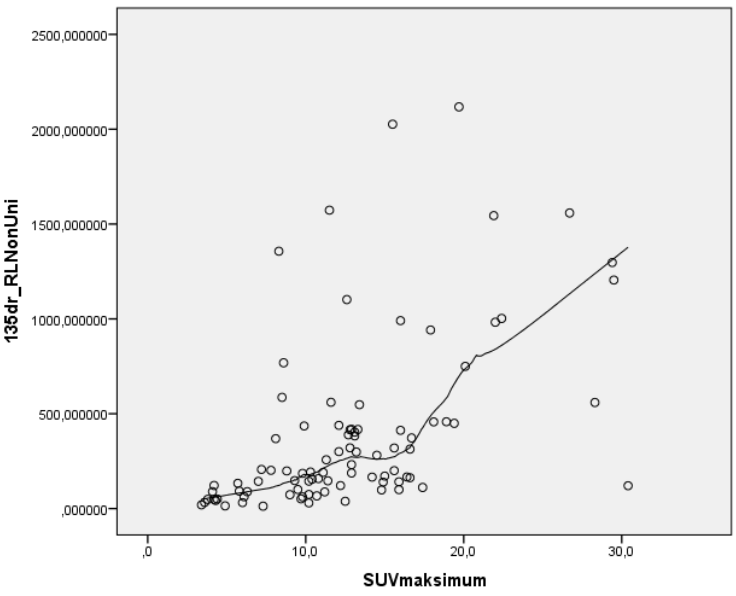
Koşu uzunluk matrisi özelliklerinin PET parametreleri ve tümör çapları ile korelasyonlarına bakıldığında, koşu uzunluğu benzeşmezlik matrislerinin TLG, MTV ve tümör çapları ile yüksek düzeyde, SUVmaks ve SUVort değerleri ile orta düzeyde anlamlı korelasyon gösterdiği izlenmektedir. Gri seviye benzeşmezlik matrislerinin SUVmaks ve SUVort değerleri ile zayıf ve çok zayıf düzeylerde, TLG ve MTV ile orta düzeyde korelasyonu mevcuttur. Bu özelliklerin tümör çapları ile genel olarak orta-yüksek düzeyde korelasyonları bulunmaktadır. Bulgular Tablo 30'da ve Grafik 12-15'te gösterilmiştir.

Tablo 30. Tüm olgularda SUVmaks, SUVort, MTV, TLG değerleri, en geniş tümör çapları ile çeşitli yön ve açılardaki koşu uzunluk ve gri seviye benzeşmezlik matrisi değerleri arasındaki korelasyon düzeyleri

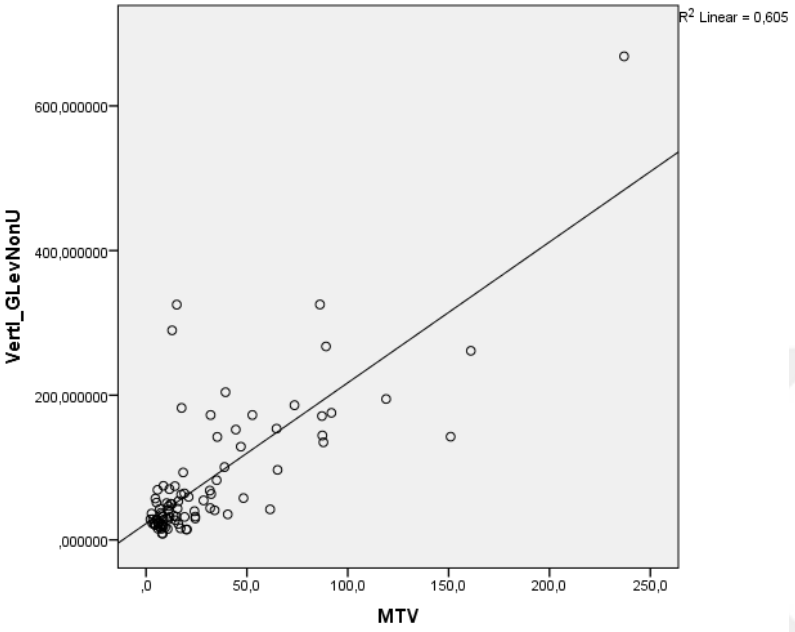
Spearman katsayıları	**SUVmaks (g/ml)**	**SUVort (g/ml)**	**MTV (ml)**	**TLG (g)**	**BT'de en geniş tümör çapı (cm)**	**Cerrahi materyalde en geniş tümör çapı (cm)**
Horzl_RLNU	0,624	0,618	0,784	0,866	0,783	0,776
Horzl_GLNU	0,269	0,249	0,658	0,636	0,709	0,606
Vertl_RLNU	0,630	0,623	0,772	0,858	0,754	0,761
Vertl_GLNU	0,294	0,271	0,674	0,657	0,723	0,633
45 drc RLNU	0,611	0,606	0,797	0,874	0,789	0,789
45 drc GLNU	0,228	0,207	0,624	0,592	0,672	0,577
135drcRLNU	0,613	0,606	0,797	0,875	0,798	0,800
135drcGLNU	0,220	0,197	0,605	0,571	0,658	0,569
Z_RLNU	0,597	0,592	0,695	0,787	0,698	0,674
Z_GLNU	0,271	0,248	0,684	0,654	0,739	0,617



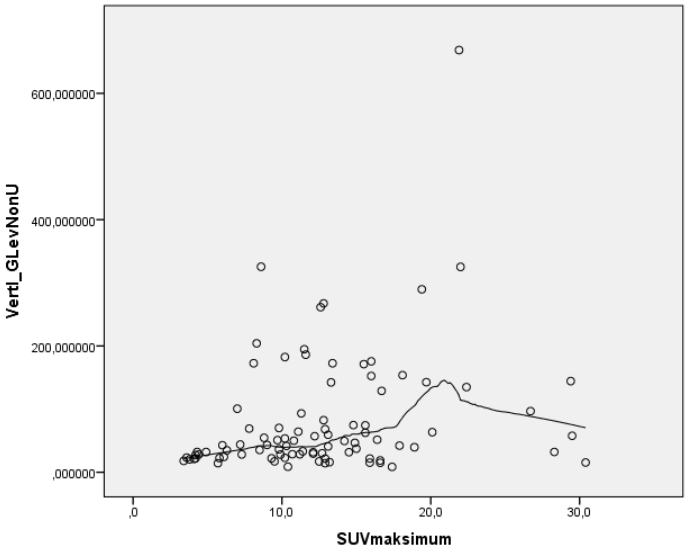
Grafik 12. 135 derece RLNU özelliği ile TLG korelasyonu (Spearman r= 0,875; p=0,000)



Grafik 13. 135 derece RLNU özelliği ile SUVmaks korelasyonu (Spearman r= 0,613; p=0,000) (Normal dağılım göstermeyen verilerde non parametrik korelasyonda anlamlı orta düzeyde ilişki izlenmekle birlikte, doğrusal ilişki izlenmemektedir.)

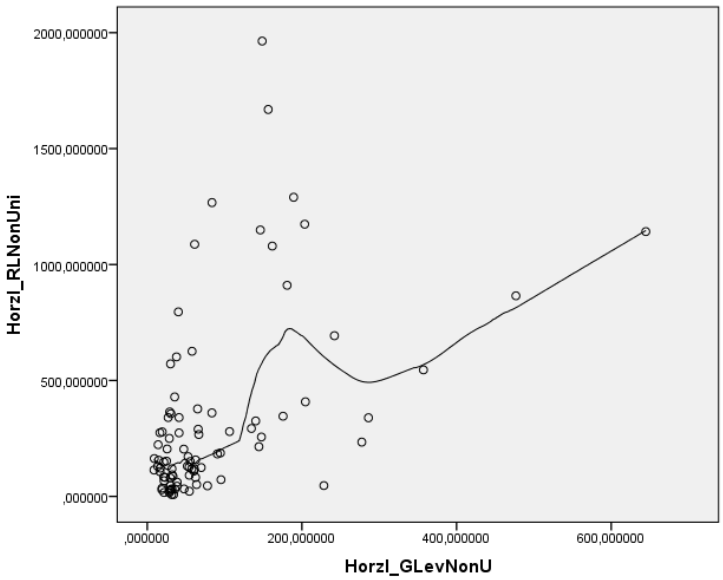


Grafik 14. Vertikal GLNU özelliği ile MTV korelasyonu (Spearman r= 0,674; p=0,000)



Grafik 15. Vertikal GLNU özelliği ile SUVmaks korelasyonu (Spearman r= 0,294; p=0,005) (Normal dağılım göstermeyen verilerde non parametrik korelasyonda anlamlı zayıf düzeyde ilişki izlenmekte olup, doğrusal ilişki izlenmemektedir.)

Yukarıdaki tabloda gösterilen koşu uzunluk matrisi özelliklerinin kendi aralarındaki korelasyon düzeylerine bakıldığında, koşu uzunluğu benzeşmezlik matrisi özelliklerinin kendi aralarında, gri seviye benzeşmezlik matrisi özelliklerinin de kendi aralarında çok yüksek düzeyde anlamlı korelasyon gösterdiği dikkati çekmektedir. Koşu uzunluğu benzeşmezlik matrisi ve gri seviye benzeşmezlik matrisi özelliklerinin birbirleri ile olan ilişkilerinde ise zayıf-orta düzeylerde korelasyon mevcuttur (Grafik 16).

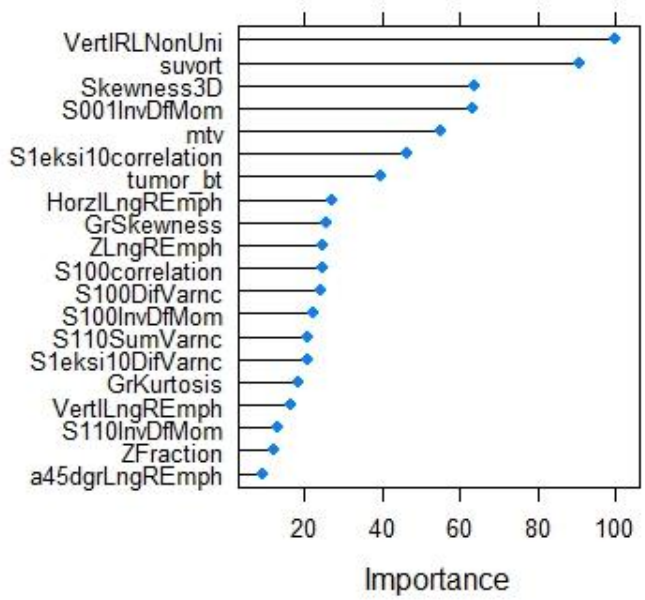


Grafik 16. Horizontal RLNU özelliği ile Horizontal GLNU korelasyonu (Spearman r= 0,491; p=0,000) (Normal dağılım göstermeyen verilerde non parametrik korelasyonda anlamlı zayıf düzeyde ilişki izlenmekte olup, doğrusal ilişki izlenmemektedir.)

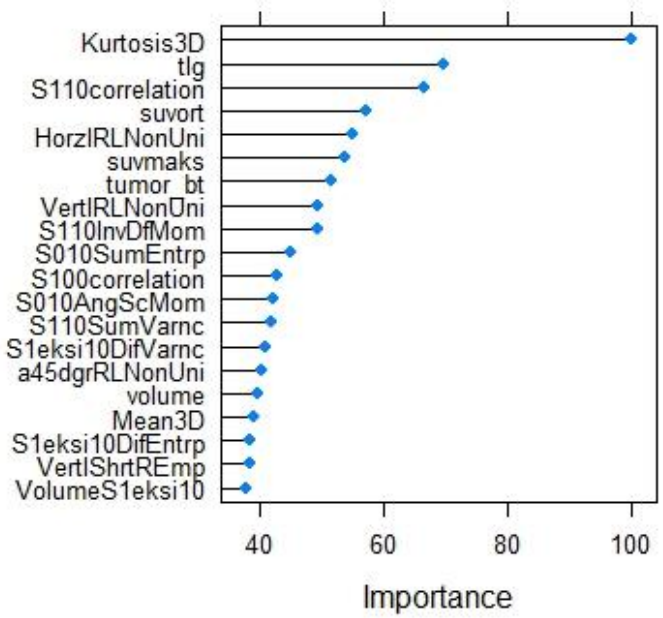
5.4. Regresyon Analizi Bulguları

PET görüntülemesinden elde edilen sayısal verilerden tümörün histopatolojik tipini ve lenf nodu metastazı varlığını öngörmeye yarayan regresyon analizleri yapıldı. PET görüntülerinin konvansiyonel ve tekstürel özelliklerine ait

sayısal açıklayıcı değişkenlerin örneklem büyüklüğüne göre fazla sayıda olması nedeniyle açıklayıcı değişkenlerin seçilmesinde regülarizasyon işleminden yararlanıldı. Regülarizasyon işleminde "elastik net" ve "random forest" adı verilen iki yöntem kullanıldı. Bu iki yöntemin önemli olarak tayin ettiği değişkenler karşılaştırıldığında, bu yöntemler arasında farklılıklar olmakla birlikte, örtüşmenin de olduğu görülmektedir (Grafik 17-18, 19-20, Tablo 31 ve 34). Bu modellerin aynı veri içerisindeki performans istatistikleri Tablo 32-33'te ve 35-36'da verilmiştir. Her iki modelin de doğru sınıflandırma oranı oldukça yüksektir. Ancak bu modellerin genelleşme performansının yeni örneklem kullanılarak test edilmesi gerekmektedir.



Grafik 17. Elastik net yönteminin tümör tipinin öngörülmesinde önemli olarak tayin ettiği konvansiyonel ve tekstürel özellikler



Grafik 18. Random forest yönteminin tümör tipinin öngörülmesinde önemli olarak tayin ettiği konvansiyonel ve tekstürel özellikler

Tablo 31. Tümörün histopatolojik tipinin öngörülmesinde iki yöntemde örtüşen konvansiyonel ve tekstürel özellikler

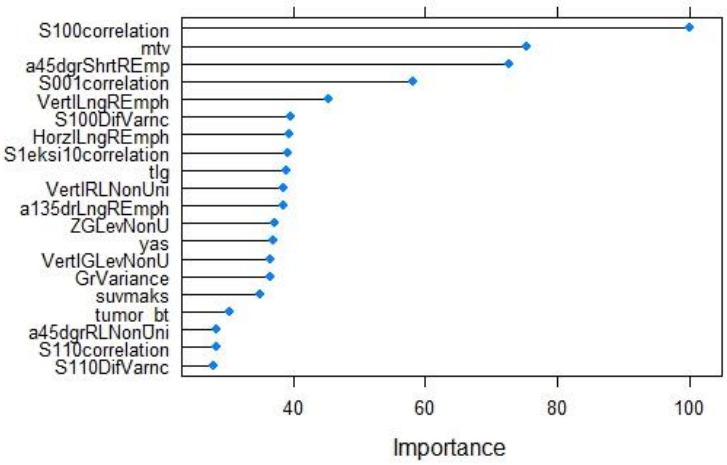
Vertikal RLNU
SUVort (g/ml)
BT'de ölçülen en geniş tümör çapı (cm)
S(1,0,0) Correlation
S(1,1,0) SumVariance
S(1,-1,0) DifVariance
S(1,1,0) InvDifMoment

Tablo 32. Tümör tipinin öngörülmesinde elastik net yönteminin sonuçları

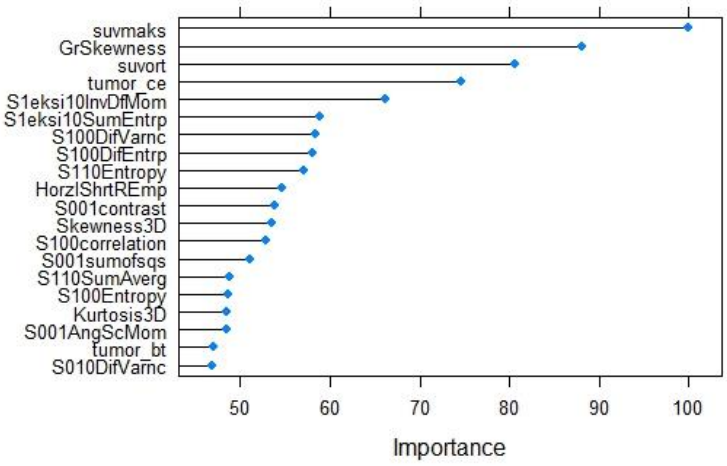
Doğruluk	Dengeli doğruluk	Sensitivite	Spesifisite	PPV	NPV	Kappa
0,75	0,90	0,75	0,76	0,75	0,76	0,51

Tablo 33. Tümör tipinin öngörülmesinde random forest yönteminin sonuçları

Doğruluk	Dengeli doğruluk	Sensitivite	Spesifisite	PPV	NPV	Kappa
1	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1



Grafik 19. Elastik net yönteminin lenf nodu metastazının öngörülmesinde önemli olarak tayin ettiği konvansiyonel ve tekstürel özellikler



Grafik 20. Random forest yönteminin lenf nodu metastazının öngörülmesinde önemli olarak tayin ettiği konvansiyonel ve tekstürel özellikler

Tablo 34. Lenf nodu metastazı varlığının öngörülmesinde iki yöntemde örtüşen konvansiyonel ve tekstürel özellikler

S(1,0,0) Correlation
S(1,0,0) DifVariance
SUVmaks (g/ml)
BT'de ölçülen en geniş tümör çapı (cm)

Tablo 35. Lenf nodu metastazı varlığının öngörülmesinde elastik net yönteminin sonuçları

Doğruluk	**Dengeli doğruluk**	**Sensitivite**	**Spesifisite**	**PPV**	**NPV**	**Kappa**
0,81	0,79	0,88	0,70	0,81	0,81	0,60

Tablo 36. Lenf nodu metastazı varlığının öngörülmesinde random forest yönteminin sonuçları

Doğruluk	**Dengeli doğruluk**	**Sensitivite**	**Spesifisite**	**PPV**	**NPV**	**Kappa**
1	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1

5.4.1. Lojistik Regresyon Analizi

Lojistik regresyon, bir değişkenler seti içerisinden kategorik (genelde ikili) bir değişkeni öngörmek amacıyla kullanılır. Eğer sürekli ve kategorik değişkenler birlikte değerlendirilecekse ve/veya değişkenler normal dağılım göstermiyorlarsa lojistik regresyon modeli tercih edilir.

Bu çalışmada lojistik regresyon analizi yapılırken, elastik net ve random forest yöntemlerinin tümör tipinin ve lenf nodu metastazının öngörülmesinde önemli olarak tayin ettiği ilk 5 konvansiyonel ve tekstürel özellik ile bu iki yöntemde örtüşen özellikler sürekli değişken olarak analize dâhil edildi. Ayrıca, yapılan lojistik regresyon analizlerinde tümör tipleri ve lenf nodu metastaz durumu kategorik değişkenler olarak birbirlerinin analizlerine eklendi.

Tablo 37. Tümör tipinin öngörülmesinde model katsayılarının Omnibus testi

Step 1	**Ki kare**	**df**	**“p” değeri**
Step	38,177	15	0,001
Block	38,177	15	0,001
Model	38,177	15	0,001

"Nagelkerke R kare" değeri, sonuç değişkeninin (tümörün histopatolojik tipinin öngörülmesi) %46'sının bu lojistik model ile açıklanabileceğini belirtmektedir. Bulgu, Tablo 38'de gösterilmiştir.

Tablo 38. Tümör tipinin öngörülmesinde model tarafından açıklanan değişim miktarları

Step	**-2 Log likelihood**	**Cox & Snell R Square**	**Nagelkerke R Square**
1	86,546[a]	0,346	0,461

Hosmel-Lemeshow testi, gözlemlenen ve öngörülen olasılıkların hangi yakınlıkta eşleştiğini belirtmektedir. "p" değerinin %5'in üzerinde olması, modelin uygun olduğunu göstermektedir. Bulgu, Tablo 39'da gösterilmiştir.

Tablo 39. Tümör tipinin öngörülmesinde Hosmel ve Lemeshow testi

Step	**Ki kare**	**df**	**"p" değeri**
1	9,189	8	0,327

Bu modelin tümör tipini öngörmekte toplam doğruluk oranı %78,9 olarak hesaplanmıştır. Modelin yassı hücreli karsinom tipini öngörmedeki duyarlılığı %82,6, adenokarsinom tipini öngörmedeki duyarlılığı ise %75 olarak saptanmıştır. Doğruluk oranlarına ilişkin bulgular Tablo 40'ta gösterilmiştir.

Tablo 40. Tümör tipinin öngörülmesinde model ayrımı için sınıflama tablosu

Gözlemlenen	**Öngörülen**		
	Adenokarsinom	**Yassı hücreli karsinom**	**Doğruluk yüzdesi**
Adenokarsinom	33	11	75,0
Yassı hücreli karsinom	8	38	82,6
Toplam yüzde			78,9

Eşitlik değişkenlerinden "Wald" özelliği, modelde kullanılan her bir değişkenin katkısının önemlilik düzeyini tahmin etmektedir. Değer büyüdükçe, o değişkenin önemliliği artmaktadır. "p" değeri istatistiksel olarak anlamlı bulunan değişkenleri göstermektedir. Kullandığımız lojistik regresyon modelinde, istatistiksel olarak anlamlı sonuç veren Vertikal RLNU, Horizontal RLNU ve S(1,0,0) Correlation değişkenlerinin aynı zamanda en yüksek Wald değerlerine sahip olduğu izlenmektedir. Exp(B) değeri ise üstünlük oranını vermektedir. Bulgular Tablo 41'de gösterilmiştir.

Tablo 41. Tümör tipinin öngörülmesinde lojistik regresyon modelinin tahminleri

	B	**S.E.**	**Wald**	**df**	**"p" değeri**	**Exp(B)**
Lenf nodu=1	-0,165	0,559	0,087	1	0,768	0,848
SUVort	0,176	0,145	1,473	1	0,225	1,193
TLG	-0,001	0,004	0,088	1	0,767	0,999
MTV	-0,022	0,038	0,337	1	0,561	0,978
Kurtosis 3D	0,451	0,508	0,790	1	0,374	1,570
Skewness3D	-2,310	1,430	2,611	1	0,106	0,099
S(1,1,0) Correlation	-5,076	2,768	3,363	1	0,067	0,006
S(0,0,1) InvDfMom	-7,183	5,677	1,601	1	0,206	0,001
VertlRLNU	-0,016	0,006	6,729*	1	0,009**	0,984
HorzlRLNU	0,014	0,006	5,093*	1	0,024**	1,014
BT'de tümör çapı	0,408	0,321	1,608	1	0,205	1,503
S(1,1,0) InvDfMom	3,980	4,389	0,822	1	0,365	53,507
S(1,0,0) Correlation	7,918	3,731	4,502*	1	0,034**	2745,399
S(1,1,0) SumVarnc	0,012	0,025	0,229	1	0,632	1,012
S(1,-1,0) Dif Varnc	-0,176	0,199	0,782	1	0,377	0,838

Tablo 42. Lenf nodu metastazının öngörülmesinde model katsayılarının Omnibus testi

Step 1	**Ki kare**	**df**	**"p" değeri**
Step	23,174	13	0,040
Block	23,174	13	0,040
Model	23,174	13	0,040

"Nagelkerke R kare" değeri, sonuç değişkeninin (lenf nodu metastazı varlığı) %30'unun bu lojistik model ile açıklanabileceğini belirtmektedir. Bulgu, Tablo 43'te gösterilmiştir.

Tablo 43. Lenf nodu metastazının öngörülmesinde model tarafından açıklanan değişim miktarları

-2 Log likelihood	**Cox & Snell R Square**	**Nagelkerke R Square**
98,732[a]	0,227	0,306

Hosmel-Lemeshow testi, gözlemlenen ve öngörülen olasılıkların hangi yakınlıkta eşleştiğini belirtmektedir. "p" değerinin %5'in üzerinde olması, modelin uygun olduğunu göstermektedir. Bulgu, Tablo 44'te gösterilmiştir.

Tablo 44. Lenf nodu metastazının öngörülmesinde Hosmel ve Lemeshow testi

Ki kare	**df**	**"p" değeri**
6,094	8	0,637

Bu modelin lenf nodu metastazını öngörmekte toplam doğruluk oranı %67,8 olarak hesaplanmıştır. Modelin lenf nodu metastazını öngörmedeki

duyarlılığı %56,8, özgüllüğü %75,5, pozitif prediktif değeri %61, negatif prediktif değeri ise %71,4 olarak saptanmıştır. Doğruluk oranlarına ilişkin bulgular Tablo 45'te gösterilmiştir.

Tablo 45. Lenf nodu metastazının öngörülmesinde model ayrımı için sınıflama tablosu

Gözlemlenen	**Öngörülen**		
	Lenf nodu negatif	**Lenf nodu pozitif**	**Doğruluk yüzdesi**
Lenf nodu negatif	40	13	75,5
Lenf nodu pozitif	16	21	56,8
Toplam yüzde			67,8

Eşitlik değişkenlerinden "Wald" özelliği, modelde kullanılan her bir değişkenin katkısının önemlilik düzeyini tahmin etmektedir. Değer büyüdükçe, o değişkenin önemliliği artmaktadır. "p" değeri istatistiksel olarak anlamlı bulunan değişkenleri göstermektedir. Kullandığımız lojistik regresyon modelinde, istatistiksel olarak anlamlı sonuç veren S(1,0,0) Correlation, S(0,0,1) Correlation ve S(1,0,0) Dif Variance değişkenlerinin aynı zamanda en yüksek Wald değerlerine sahip olduğu izlenmektedir. Exp(B) değeri ise üstünlük oranını vermektedir. Bulgular Tablo 46'da gösterilmiştir.

Tablo 46. Lenf nodu metastazının öngörülmesinde lojistik regresyon modelinin tahminleri

	B	**S.E.**	**Wald**	**df**	**"p" değeri**	**Exp(B)**
SUVort(g/ml)	1,020	0,753	1,835	1	0,175	2,772
MTV(ml)	0,003	0,013	0,042	1	0,839	1,003
BT'de ölçülen tümör çapı(cm)	-0,299	0,415	0,520	1	0,471	0,741
Tümör tipi (yassı hücreli karsinom)	-0,289	0,547	0,279	1	0,598	0,749
Cerrahi materyalde tümör çapı(cm)	0,216	0,330	0,429	1	0,513	1,241
SUVmaks(g/ml)	-0,799	0,496	2,601	1	0,107	0,450
S(1,0,0) Correlation	6,248	2,701	5,351*	1	0,021**	517,226
S(0,0,1) Correlation	-8,152	4,000	4,153*	1	0,042**	0,000
S(1,0,0) Dif Varnc	-0,433	0,193	5,060*	1	0,024**	0,648
GrSkewness	-0,197	0,597	0,109	1	0,742	0,821
45 drc ShrtREmp	6,019	5,005	1,446	1	0,229	410,978
VertlLngREmp	0,248	0,155	2,569	1	0,109	1,281
S(1,-1,0) InvDfMom	-7,109	3,713	3,667	1	0,056	0,001

6. TARTIŞMA

6.1. Demografik Bulgulara İlişkin Tartışma

Çalışmamızda toplam 90 küçük hücreli dışı akciğer kanseri olgusu incelendi. Hastaların 78 (%86,7) tanesi erkek, 12 (%13,3) tanesi ise kadındır. 2013 yılı Türkiye Kanser İstatistikleri sonuçları ile karşılaştırıldığında, çalışmada elde edilen erkek/kadın hasta oranı genel toplum verileriyle uygunluk göstermektedir.[22] Hastaların 44 (%48,9) tanesi adenokarsinom, 46 (%51,1) tanesi de yassı hücreli karsinom tanısı almıştır. 2013 yılı Türkiye Kanser İstatistikleri verileri ile karşılaştırıldığında, çalışmamızda elde edilen adenokarsinom/yassı hücreli karsinom oranının Türkiye verileri ile uygunluk gösterdiği dikkati çekmektedir.[22] Adenokarsinom olgularında lenf nodu negatifliği pozitif olma durumuna göre oransal olarak daha yüksek olmakla birlikte, lenf nodu tutulum durumu tümör tiplerine göre istatistiki olarak anlamlı farklılık göstermemektedir. Çalışmaya primer evreleme sonrası cerrahi rezeksiyon yapılan hastalar dâhil edildiğinden olgular arasında uzak metastaz gösteren vaka bulunmamaktadır.

6.2. PET/BT Bulgularına İlişkin Tartışma

Hastaların PET/BT incelemelerinden elde edilen parametrelerden SUVmaks, SUVort, TLG ve BT'de ölçülen en geniş tümör çaplarının adenokarsinom ve yassı hücreli karsinom olguları arasında anlamlı farklılık gösterdikleri ve yassı hücreli karsinom grubunda daha yüksek değerlere sahip oldukları saptanmıştır. Yassı hücreli karsinomlarda SUVmaks ve SUVort değerlerinin adenokarsinomlara göre yüksek çıkması yapılan bazı çalışmalarla uygunluk göstermektedir.[103]

Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde kullanılan TNM evreleme sisteminde evre 1, 2 ve 3'ün belirlenmesinde esas olarak tümör çapları ve lenf nodu tutulum

durumunun dikkate alındığı bilinmektedir.[28] Bizim çalışmamızda yassı hücreli karsinom olgularında TNM Evre 2 ve 3'ün adenokarsinom olgularına göre daha fazla sayıda çıkması, yassı hücreli karsinom grubunda tümör çaplarının daha büyük olması ve lenf nodu pozitifliğinin daha yüksek oranda çıkması ile ilişkilidir.

SUVmaks, SUVort, TLG değerlerinin ve tümör boyutlarının küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde önemli prognostik göstergeler oldukları bilinmektedir. Küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde yüksek SUV değerlerinin yüksek proliferasyon hızları ile birliktelik gösterdiği, 3 cm üzeri tümör boyutları ile tümör SUV değerlerinin kombinasyonlarının bu hasta grubunda kötü prognoz göstergeleri olduğu yapılan daha önceki çalışmalarda bildirilmiştir. Ayrıca tümör TLG ve MTV değerlerinin yüksekliğinin kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.[12, 75, 187, 188] Bizim çalışmamızda TLG değerlerinin ve BT'de ölçülen tümör çaplarının yassı hücreli karsinom grubunda adenokarsinom grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek çıkması, SUV değerlerinin bu gruplardaki ortalama düzeyleri ile uyumluluk göstermektedir. Ancak bizim çalışmamızda MTV değerlerinde tümör tipleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Lenf nodu tutulumu varlığı, pozitif lenf nodlarının sayısı ve yerleşimi, TNM evresini ilerletmekte ve prognozu kötüleştirmektedir.[28] Biz çalışmamızda olgularda lenf nodu tutulumunu sayı ve mediastinal yerleşimi yönünden değil, yalnızca hastalık tutulumunun varlığı/yokluğu üzerinden niteliksel olarak değerlendirdiğimiz için, lenf nodu tutulumu olan ve olmayan gruplar arasında sayısal değerler bakımından anlamlı farklılık çıkmamış olabilir.

Lenf nodu tutulum durumunu ayırmada katkı sunmayan PET/BT parametrelerinin genel olarak evre 1 ile 2 ve evre 1 ile 3 olguları ayırmada daha anlamlı sonuçlar verdiği görülmektedir. Çalışmada evre 1 ve 2 ile evre 1 ve 3 olguları ayırt etmede MTV ve TLG değerlerinin SUV değerlerine göre daha anlamlı olduğu saptanmıştır. Prognozun belirlenmesinde tek başına SUV değerleri yerine tümöral metabolik aktivite ve tümör hacminin kombinasyonunun daha doğru ve

hassas sonuçlar verdiği bilinmektedir.[12, 13, 75] TNM evresinin küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde prognostik önemi dikkate alındığında, çalışmamızda elde edilen sonuçların bu bilgilerle uygunluk gösterdiği görülmektedir. Çalışmamızda evre 2 ile 3 olgular arasında çalışılan parametreler yönünden genel olarak anlamlı farklılık çıkmamasının evre 2 olguların hasta örneklemindeki sayısal ağırlığı ile ilişkili olabileceği; evre 2 olgularda SUV değerlerinin evre 3 olgulara göre yüksek bulunmasının ise evre 2 grubu içerisinde yer alan aşırı değerler ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Yapılan bir çalışmada [12] tümör boyutlarının MTV ve TLG değerleri ile yüksek düzeyde korelasyonlar gösterdiği, yine SUVmaks değerlerinin de MTV ve TLG değerleri ile yüksek düzeylerde korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda elde edilen sonuçlarda, daha önce yapılan bu çalışmaya uygun olarak tümör çaplarının MTV ve TLG değerleri ile yüksek düzeyde korelasyon gösterdiği izlenmektedir. Ancak bizim çalışmamızda SUVmaks değerleri ile MTV ve TLG değerleri arasında yüksek değil, sırasıyla zayıf ve orta düzeylerde korelasyon saptanmıştır.

MTV ve TLG tümörün volümetrik ve metabolik özelliklerini yansıtan iki parametreyi bir araya getirmektedir. MTV esas olarak tümör boyutu ve SUV dağılımı tarafından etkilenirken, TLG hem MTV hem de SUV tarafından etkilenmektedir.[11] Çalışmamızda SUV değerlerinin TLG ile orta düzeyde, MTV ile zayıf düzeyde korelasyon göstermeleri, TLG değerlerinin hesaplanmasında SUV değerlerine olan daha yüksek bağımlılığı ile açıklanabilir. MTV değerleri de tümör çapları ile SUV değerlerinden daha yüksek korelasyon göstermektedir. Bunun nedeni ise, MTV'nin tümör hacimleri ile olan daha yakın ilişkisi olabilir.

Yassı hücreli karsinom ve adenokarsinom tanılı gruplarda ayrı ayrı bakıldığında; MTV, TLG değerleri ile BT'de ve cerrahi materyalde ölçülen en geniş tümör çaplarının evre 2 ve 3 olgular lehine anlamlı farklılıklar gösterdiği, SUV değerlerinde ise evreler arasında anlamlı farklılık olmadığı saptanmıştır. Bu

sonuçlar, evrenin ve prognozun belirlenmesinde tümöre ait metabolik ve hacimsel özelliklerin birlikteliğinin, tek başına metabolik aktiviteye göre daha anlamlı olduğu yönündeki genel literatür bilgisiyle uyumludur.[11, 189]

6.3. Tekstür Analizi Bulgularına İlişkin Tartışma

Birinci sıra histogram temelli özelliklerden kurtosis 3D değeri adenokarsinom ve yassı hücreli karsinom grupları arasında anlamlı farklılık göstermektedir. Kurtosis 3D, histogram temelli bir özelliktir ve histogram temelli özellikler birbiri ile komşu gri seviye piksellerinin farklı açı ve yönlerdeki ilişkilerini değil, bütün olarak gri seviye intensitelerini analiz eder. Bu nedenle, koşu uzunluk matrisi ve gri seviye eş oluşum matrisi gibi tekstür analizi yöntemlerinin yanında histogram analizleri tümör içi heterojenite hakkında daha kısıtlı bilgi verir.[130] Yine de kurtosis 3D histogram özelliğinin TLG ve MTV değerleri ile SUV değerlerinden daha yüksek ilişki düzeyine sahip olduğu dikkati çekmektedir.

TNM evresine göre bakıldığında, evreler arasında anlamlı farklılıklar gösteren tekstür özelliklerinin tümünde evre 2 olgulara ait değerler diğer evrelere göre daha yüksek olarak bulunmuştur. Evre 1 ve 2 ile evre 1 ve 3 olgular arasında anlamlı farklılıklar olmakla birlikte, evre 2 ve 3 olgular arasında bu değerler yönünden anlamlı farklılık yoktur. Bu durum, PET/BT görüntülerinden elde edilen özelliklere benzer biçimde evre 2 olguların sayıca fazlalığı ve aşırı değerler barındırması ile ilişkili olabilir. Yine de konvansiyonel PET değişkenleri ve tekstür özellikleri evre 1 grubu, evre 2 ve 3'ten ayırt etme hususunda katkı sağlayabilir.

Histogram temelli özelliklerin ve çeşitli tekstür özelliklerinin PET parametreleri ile korelasyonları genel olarak değerlendirildiğinde; tümör lezyonunun metabolik ve volümetrik değerlendirmesini birlikte yapan TLG ve MTV değerlerinin üç boyutlu olarak elde edilen ve tümör içi heterojeniteyi yansıttığı kabul edilen tekstür özellikleri ile SUV değerlerine göre daha yüksek

düzeyde ilişki gösterdikleri anlaşılmaktadır. Gri seviye eş oluşum matrisi ve koşu uzunluk matrisi gibi komşu piksel intensitelerinin birbirleriyle olan ilişkilerini değerlendiren tekstür özelliklerinin TLG ve MTV gibi metabolik ve volümetrik bilgiyi birlikte veren parametreler ile histogram temelli özelliklere göre daha yüksek ilişki gösterdikleri belirtilmelidir.

SUV, MTV, TLG değerleri ile tekstür özelliklerini karşılaştıran bir çalışmada[19] hiçbir tekstür özelliği SUVmaks ile anlamlı korelasyon göstermezken, çoğu tekstür özelliğinin MTV ve tümör çapları ile anlamlı korelasyonlar gösterdiği saptanmıştır. Bu durum, öncelikle büyük lezyonların küçük lezyonlara göre daha çok tekstür özelliği göstereceği ve daha yüksek tümör içi heterojeniteye sahip olduğu şeklinde yorumlanmış, tümör karakterizasyonu için tekstür özelliklerinin MTV ile karşılaştırıldığında ek katkılarının belirsiz olduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda da benzer sonuçlara ulaşılmıştır. Daha büyük tümör boyutları, daha yüksek heterojenite düzeyleri ile birliktelik gösterir.

Gri seviye benzeşmezlik özelliği, gri seviye piksel değerlerindeki benzerlikleri ölçer ve değişkenlik (heterojenite) az ise GLNU değeri düşüktür. Bir koşu, aynı gri seviye intensitesindeki ardışık piksellerin uzunluğudur. Koşu uzunluk benzeşmezlik özelliği ise koşu uzunluklarındaki benzerlikleri ölçer ve koşu uzunlukları ne kadar benzerse (homojenite) RLNU değeri o kadar küçüktür.[14, 130] Çalışmada ileri evrelerde bu tekstür özelliklerinin aldıkları değerlerin arttığı gözlenmektedir. Artan evre, bu yönüyle artmış tümör içi heterojenite ile birliktelik göstermektedir.

Küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde BT görüntülerinde gri seviye eş oluşum matrisi özellikleri MaZda 4.6 programı aracılığı ile çıkartılmış, BT görüntülerinde *"sum of squares", "sum variance"* ve *"sum entropy"* özelliklerinin akciğer kanseri olgularında granülomatöz nodüllere göre anlamlı daha büyük değerler aldığı, lezyon karakterizasyonunda FDG PET'e üstün olduğu saptanmıştır. [149] Biz yaptığımız çalışmada, tekstür özelliklerini PET görüntüleri üzerinden

elde ederek diğer PET parametreleri ile karşılaştırdık ve bizim çalışmamızda yukarıda söz edilen gri seviye eş oluşum matrisi özellikleri ile PET parametreleri ve hastalık evresi arasında anlamlı ilişkiler bulunamadı. Bu durum, hem tekstür özelliklerinin elde edildiği görüntüleme yöntemlerinin farklı olmasından, hem de ayrımı yapılmak istenen sonuç değişkenlerin farklılık göstermesinden kaynaklı olabilir. Yine de yaptığımız çalışmada, farklı tekstür özelliklerinin tümör tipinin ve lenf nodu metastazı varlığının tespit edilmesinde anlamlı olabildiği görüldü.

Regülarizasyon yöntemlerinin önemli olarak tayin ettiği konvansiyonel ve tekstürel özelliklere ait sayısal açıklayıcı değişkenler ile yapılan lojistik regresyon analizlerinde, tümör tipinin öngörülmesinde Vertikal RLNU, Horizontal RLNU ve S(1,0,0) Correlation özellikleri, lenf nodu metastazının öngörülmesinde ise S(1,0,0) Correlation, S(0,0,1) Correlation ve S(1,0,0) Dif Variance (Fark varyansı) özellikleri anlamlı sonuçlar vermiştir. "Correlation" özelliği, gri seviye değerlerinin doğrusal bağımlılığını ölçer ve bir pikselin komşu pikseller ile ne kadar ilintili olduğunu gösterir. Fark varyansı ise, bir görüntünün uzaysal heterojenliğini ortaya koyan yerel değişkenliğin bir ölçüsüdür.[130]

Kullanılan lojistik regresyon modeli, bizim örneklemimizde tümör tipinin ve lenf nodu metastazının öngörülmesinde PET görüntülerinden elde edilen gri seviye eş oluşum matrisi ve koşu uzunluk matrisine ait kimi tekstürel özelliklerin SUV, MTV, TLG gibi konvansiyonel PET özelliklerine ve tümör çapı gibi anatomik özelliklere üstün olabildiğini ve bu konvansiyonel özelliklere katkı sağlayabileceğini göstermektedir. Bu sonuçlar; kullanılan görüntüleme yöntemi ve sonuç değişkenleri farklı olsa da yapılan bir başka çalışmanın sonuçları ile benzerlik taşımaktadır. Primer akciğer kanserlerinin granülomatöz nodüllerden ayrımı amacıyla yapılan bu çalışmada, BT görüntülerinden elde edilen gri seviye eş oluşum matrisine ait bazı tekstürel özelliklerin bu ayrımı sağlamada FDG PET/BT'den daha üstün olduğu ve daha yüksek doğruluk oranlarına sahip olduğu belirtilmiştir.[149] Gelecekte tekstür özelliklerinin farklı malignite türlerinde, histopatolojik parametreler ve sağkalım verileriyle birlikte değerlendirildiği

çalışmaların yapılması durumunda, bu özelliklerin tanıda, tedavi yanıtının öngörülmesinde ve prognozun belirlenmesinde PET/BT görüntülerinden elde edilen konvansiyonel özelliklere ek bilgiler sağlayabileceği düşünülmektedir.

6.4. Limitasyonlar

PET görüntülemede tekstür analizi henüz oturmuş ve yaygınlaşmış bir metod olmaktan uzaktır. Burada birtakım kısıtlayıcı alanlar bulunmaktadır. Bunlardan ilki, PET görüntülerinde farklı akuzisyon özellikleri ve farklı rekonstrüksiyon parametrelerinin kullanımıdır. Ayrıca görüntü işlemleme ve hesaplama yöntemlerindeki farklılıklar standardizasyonu güçleştirmektedir. Bunun yanında BT görüntülerinden elde edilen tekstür özelliklerinin aksine PET görüntülerinden elde edilen tekstür özelliklerinin biyolojik alt yapılarla olan ilişkileri daha az bilinmektedir. Farklı tekstür özelliklerinin prognostik öneminin farklı malignite türlerine göre de değişiklik gösterebileceği akılda tutulmalıdır. Maligniteler, oldukça karmaşık bir biyolojik altyapıya sahiptir ve tek bir PET tekstür özelliğinin klinik sonuçlar hakkında yeterli bilgi vermesi mümkün gözükmemektedir.[138] Tümör içi heterojeniteyi oluşturan histoloji, hücre yoğunluğu, neovaskularizasyon, nekroz, hipoksi gibi özellikler hücresel düzeylerde gerçekleşmektedir. Bunun anlamı, tümör heterojenitesinin gerçek uzaysal ölçeğinin mikrometreler düzeyinde olmasıdır. Buna karşın, tipik bir PET voksel büyüklüğü milimetreler düzeyindedir. Bu nedenle komşu pikseller arasındaki intensite değişiminin tümör içi heterojeniteye yol açan gerçek biyolojik özelliklerden kaynaklandığı net olarak söylenemez. Tekstür özellikleri, büyük oranda görüntülerdeki gürültü değişimlerini de ölçmektedir.[168]

PET görüntülemenin önemli kısıtlılıklarından birisi de *"tissue fraction effect"* olarak bilinen doku parça etkisidir. Bu etki, tümör/mikroçevre arayüzünde yer alan voksellerden kaynaklanır ve bu voksellerin yalnızca bir kısmı gerçek tümör alanından gelen sinyallerle doludur. Tümör dışı parça, malign olmayan çevre

dokudan ve/veya (özellikle akciğer tümörlerinde) hava dansitesi içeren bölgelerden gelen geri plan sinyallerini içermektedir. Bu nedenle, bir voksel için sadece ortalama intensite değeri verilirken, aslında bu intensite, tümöre ait olmayan geri plan aktivitesini de barındırmaktadır. Tümör içi metabolik seviyeler FDG PET görüntüleri üzerinde tam anlamıyla lokalize olmazlar. Arayüz voksellerinin sayıları arttıkça, ölçülen intensiteler idealize bir tümör vokselinden daha düşük değerler verecektir. Bundan dolayı, görüntü tekstür özellikleri tümör geometrisinden, büyüklüğünden ve mikroçevresel aktiviteden yüksek düzeyde etkilenebilmektedir.[168]

PET görüntülemede tekstür analizi ile ilgili bir başka önemli konu başlığı da görüntü bit derinliğidir. Bit derinliğinin azaltılması görüntüdeki gürültüyü azaltacaktır ama görüntü bit derinliğini değiştirmek görüntü istatistiklerini etkileyecektir. Görüntü heterojenitesi, bit derinliğinin azaltılması ile azalır. Bit derinliği ile görüntü heterojenitesi arasındaki bu yakın ilişkiye rağmen, yapılan çalışmalarda seçilen bit derinliğinden ve bu seçimin görüntü heterojenitesi üzerine etkilerinden çok az bahsedilmektedir.[168] Bu çalışmada, PET görüntülerinde piksel başına 8 bit, histogram analizi için piksel başına 12 bit, gri seviye eş oluşum matrisi, koşu uzunluk matrisi ve gradient özellikleri için de piksel başına 6 bit ayarları seçilmiştir. Bu ayarlar, MaZda 4.6 programının bazal ayarlarıdır ve çalışmamızda değiştirilmemiştir. Ancak piksel başına seçilen bit derinliğinin görüntü heterojenitesi ve tekstür özelliklerinin alacağı sayısal değerler üzerine etkileri başka çalışmalarda analiz edilebilir.

Meme tümörleri üzerinde yapılan bir çalışmada, küçük lezyonlarda düşük voksel sayıları nedeniyle tekstür analizinin güvenilir biçimde yapılamayacağı belirtilmektedir.[18] Küçük tümör lezyonlarında piksel sayılarının ve intensite farklarının daha az olması, tekstür analizi yöntemlerinin küçük lezyonlarda heterojeniteyi hesaplayamamasına neden olabilmektedir. Bu çalışmada yeterli piksel sayısına ulaşabilmek amacıyla primer akciğer kanseri vakalarında en küçük

tümör boyutu 2 cm olarak seçilmiştir. Çalışmada vakaların seçimi bu nedenle sübjektiflik barındırmaktadır.

Çalışmanın tekstür analizi kısmı ile ilgili önemli bir kısıtlılık, PET görüntülerinde DICOM verileri üzerinde MaZda 4.6 programı ile yapılan tekstür analizinde üç boyutlu elastik-sferik tümör ilgi alanlarının manuel olarak çizilmesi ve programın kendisinden kaynaklı olarak herhangi bir eşik değerin kullanılmamasıdır. Bu durum, otomatik volümetrik ilgi alanı çizen ve belirli bir eşik değer kullanan tekstür analizi yöntemlerine göre daha fazla sübjektiflik ve kişiler arası değişkenlik düzeyi meydana getirmektedir. Ayrıca yine MaZda 4.6 programından kaynaklı olarak tekstür analizi yapılırken birçok çalışmada kullanılan yüksek sıra tekstür özelliklerinden komşuluk gri ton fark matrislerine (Neighborhood gray tone difference matrices-NGTDM) ait özellikler çalışmaya dâhil edilememiştir. Yüksek sıra tekstür özelliklerinin daha detaylı lezyon karakterizasyonu için daha büyük önem taşıdığı bilinmektedir.[138] Tekstür özelliklerinin yorumlanmasında bahsedilen durumların doğurduğu kısıtlılıklar dikkate alınmalıdır.

Bu çalışmada PET parametreleri, primer akciğer tümörü çapları ve çeşitli tekstür özelliklerinin birbirleriyle ve tümör tipi, lenf nodu tutulum varlığı, TNM evreleri gibi çeşitli verilerle ilişkilerine bakılmış olup, herhangi bir sağkalım analizi yapılmamıştır. Ayrıca çalışmanın başında planlanan ancak dışımızda kaynaklanan nedenlerden dolayı çalışmaya dâhil edilemeyen histopatolojik veriler ile PET parametreleri ve tekstür özelliklerinin birlikte değerlendirilememesi önemli bir eksiklik olarak durmaktadır. Proliferasyon indeksi, tümör nekroz oranı ve histolojik alt tiplere ait verilerin ilerleyen süreçte çalışmaya dâhil edilmesi amaçlanmaktadır. Gelecekte sağkalım analizi ve histopatolojik özellikleri birlikte içeren çalışmaların tekstür özelliklerinin değerlendirilmesinde daha yüksek katkı sağlayabileceği düşünülmektedir.

7. SONUÇ

Çalışmaya dâhil edilen iki histolojik tip (adenokarsinom ve yassı hücreli karsinom) arasında primer tümöre ait SUVmaks, SUVort, TLG değerleri, BT'de ölçülen en geniş tümör çapları ve tekstür özelliklerinden kurtosis 3D yönünden anlamlı farklılık saptanmıştır. Yassı hücreli karsinom olgularında SUVmaks, SUVort, TLG değerleri, BT'de ölçülen tümör çapları daha yüksek olarak bulunmuş ve kurtosis 3D değeri daha yüksek maksimum değerler göstermiştir.

Sonuçlar, histogram analizinin sunduğu global bir değerlendirmeden çok komşu piksel intensitelerinin birbirleriyle olan ilişkilerini ve tümörün gri seviye intensite paternini yansıtan ikinci sıra tekstür özellikleri (GLCM ve RLM) ile tümörün metabolik ve hacimsel bilgisini bir arada taşıyan PET parametrelerinin (MTV ve TLG) birbirleriyle olan yakınlıklarını ortaya koymaktadır.

Tümörün TNM evresi arttıkça gri seviye eş oluşum matrisi ve koşu uzunluk matrisi özelliklerinin aldıkları değerler de artmaktadır. Bu değerlerin artışı, artmış tümör içi heterojenite ile ilişkilidir ve evre arttıkça bu değerler artış göstermektedir. Artan evre aynı zamanda daha büyük tümör boyutları anlamına gelir ve lezyon büyüklüğü arttıkça, tekstür analizinin daha doğruya yakın sonuçlar verebileceği piksel sayıları artmaktadır.

Küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde tümörün histopatolojik tipinin ve lenf nodu metastazının öngörülmesinde, gri seviye eş oluşum matrisi ve koşu uzunluk matrisinden elde edilen kimi tekstürel özellikler, PET/BT görüntülerinden elde edilen konvansiyonel metabolik ve anatomik özelliklere üstün olabilmektedir. Örneklem büyüklüğü daha fazla olan ve farklı tümör tiplerini ele alan çalışmalarda tekstür özelliklerinin PET/BT görüntülerinden elde edilen bilgiye katkı sağlayabileceği düşünülmektedir.

8. KAYNAKLAR

1. Fitzmaurice, C., et al., *The global burden of cancer 2013.* JAMA oncology, 2015. **1**(4): p. 505-527.
2. Zaizen, Y., et al., *Prognostic significance of total lesion glycolysis in patients with advanced non-small cell lung cancer receiving chemotherapy.* European journal of radiology, 2012. **81**(12): p. 4179-4184.
3. Brundage, M.D., D. Davies, and W.J. Mackillop, *Prognostic factors in non-small cell lung cancer: a decade of progress.* CHEST Journal, 2002. **122**(3): p. 1037-1057.
4. Goldstraw, P., et al., *The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours.* Journal of thoracic oncology, 2007. **2**(8): p. 706-714.
5. Gkogkou, C., et al., *Necrosis and apoptotic index as prognostic factors in non-small cell lung carcinoma: a review.* SpringerPlus, 2014. **3**(1): p. 120.
6. Gerashchenko, T., et al., *Intratumor heterogeneity: nature and biological significance.* Biochemistry (Moscow), 2013. **78**(11): p. 1201-1215.
7. Lambin, P., et al., *Radiomics: extracting more information from medical images using advanced feature analysis.* European Journal of Cancer, 2012. **48**(4): p. 441-446.
8. Cook, G.J., et al., *Are pretreatment 18F-FDG PET tumor textural features in non-small cell lung cancer associated with response and survival after chemoradiotherapy?* J Nucl Med, 2013. **54**(1): p. 19-26.
9. Kligerman, S. and S. Digumarthy, *Staging of non–small cell lung cancer using integrated PET/CT.* American Journal of Roentgenology, 2009. **193**(5): p. 1203-1211.
10. Bai, B., J. Bading, and P.S. Conti, *Tumor quantification in clinical positron emission tomography.* Theranostics, 2013. **3**(10): p. 787-801.

11. Im, H.-J., et al., *Prognostic value of volumetric parameters of 18F-FDG PET in non-small-cell lung cancer: a meta-analysis.* European journal of nuclear medicine and molecular imaging, 2015. **42**(2): p. 241-251.
12. Hyun, S.H., et al., *Volume-Based Parameters of 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography Improve Outcome Prediction in Early-Stage Non–Small Cell Lung Cancer After Surgical Resection.* Annals of surgery, 2013. **257**(2): p. 364-370.
13. Park, S.Y., et al., *Prognostic Value of Total Lesion Glycolysis by 18F-FDG PET/CT in Surgically Resected Stage IA Non–Small Cell Lung Cancer.* Journal of Nuclear Medicine, 2015. **56**(1): p. 45-49.
14. Davnall, F., et al., *Assessment of tumor heterogeneity: an emerging imaging tool for clinical practice?* Insights into imaging, 2012. **3**(6): p. 573-589.
15. Tixier, F., et al., *Intratumor heterogeneity characterized by textural features on baseline 18F-FDG PET images predicts response to concomitant radiochemotherapy in esophageal cancer.* Journal of Nuclear Medicine, 2011. **52**(3): p. 369-378.
16. Yu, H., et al., *Coregistered FDG PET/CT-based textural characterization of head and neck cancer for radiation treatment planning.* Medical Imaging, IEEE Transactions on, 2009. **28**(3): p. 374-383.
17. Eary, J.F., et al., *Spatial heterogeneity in sarcoma 18F-FDG uptake as a predictor of patient outcome.* Journal of Nuclear Medicine, 2008. **49**(12): p. 1973-1979.
18. Soussan, M., et al., *Relationship between tumor heterogeneity measured on FDG-PET/CT and pathological prognostic factors in invasive breast cancer.* PLoS One, 2014. **9**(4): p. e94017.
19. Orlhac, F., et al., *Tumor texture analysis in 18F-FDG PET: relationships between texture parameters, histogram indices, standardized uptake values, metabolic volumes, and total lesion glycolysis.* Journal of Nuclear Medicine, 2014. **55**(3): p. 414-422.
20. Kumar, V., et al., *Robbins Basic Pathology*. 2012: Elsevier/Saunders.

21. Siegel, R., D. Naishadham, and A. Jemal, *Cancer statistics, 2013.* CA: a cancer journal for clinicians, 2013. **63**(1): p. 11-30.
22. TC Sağlık Bakanlığı, T.H.S.K., *Türkiye Kanser İstatistikleri 2013*. 2016: Ankara.
23. Boffetta, P., *Epidemiology of environmental and occupational cancer*. Oncogene, 2004. **23**(38): p. 6392-6403.
24. Boffetta, P., *Human cancer from environmental pollutants: the epidemiological evidence.* Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis, 2006. **608**(2): p. 157-162.
25. Sellers, T. and P. Yang, *Familial and genetic influences on risk of lung cancer.* OXFORD MONOGRAPHS ON MEDICAL GENETICS, 2002. **44**(1): p. 700-712.
26. Zarogoulidis, K., et al., *Treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC).* Journal of thoracic disease, 2013. **5**(4): p. S389-S396.
27. Organization, W.H., *The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors.* Journal of Thoracic Oncology, 2015. **10**.
28. UyBico, S.J., et al., *Lung Cancer Staging Essentials: The New TNM Staging System and Potential Imaging Pitfalls 1.* Radiographics, 2010. **30**(5): p. 1163-1181.
29. Ettinger, D.S., et al., *Non–small cell lung cancer.* Journal of the national comprehensive cancer network, 2010. **8**(7): p. 740-801.
30. Heusch, P., et al., *Thoracic staging in lung cancer: prospective comparison of 18F-FDG PET/MR imaging and 18F-FDG PET/CT.* Journal of Nuclear Medicine, 2014. **55**(3): p. 373-378.
31. Pak, K., et al., *Update on nodal staging in non-small cell lung cancer with integrated positron emission tomography/computed tomography: a meta-analysis.* Annals of nuclear medicine, 2015. **29**(5): p. 409-419.
32. Li, J., et al., *Meta-analysis: accuracy of 18 FDG PET-CT for distant metastasis staging in lung cancer patients.* Surgical oncology, 2013. **22**(3): p. 151-155.

33. Ter-Pogossian, M.M., et al., *A Positron-Emission Transaxial Tomograph for Nuclear Imaging (PETT) 1.* Radiology, 1975. **114**(1): p. 89-98.
34. Beyer, T., et al., *for Clinical Oncology.* J Nucl Med, 2000. **41**: p. 1369-1379.
35. Spick, C., K. Herrmann, and J. Czernin, *18F-FDG PET/CT and PET/MRI perform equally well in cancer patients: Evidence from studies in more than 2300 patients.* Journal of Nuclear Medicine, 2016: p. jnumed. 115.158808.
36. Farwell, M.D., D.A. Pryma, and D.A. Mankoff, *PET/CT imaging in cancer: current applications and future directions.* Cancer, 2014. **120**(22): p. 3433-3445.
37. Ziessman, H.A., J.P. O'Malley, and J.H. Thrall, *Nuclear Medicine: The Requisites in Radiology*. 2006: Mosby Elsevier.
38. Close, F., *Antimatter*. 2010: OUP Oxford.
39. Weinberg, S., *The First Three Minutes: A Modern View of the Origin of the Universe*. 1993: Basic Books.
40. Feynman, R., *Fizik Yasaları Üzerine*. 2000: Tübitak Yayınları.
41. Surti, S., *Update on time-of-flight PET imaging.* Journal of Nuclear Medicine, 2015. **56**(1): p. 98-105.
42. Powsner, R.A., Powsner, E. R., *Essential Nuclear Medicine Physics*. 2006, Oxford, UK: Blackwell Publishing.
43. Demir, M., *Nükleer Tıp Fiziği ve Klinik Uygulamaları*. 2008, İstanbul.
44. Heusch, P., et al., *Standardized uptake values for [18 F] FDG in normal organ tissues: comparison of whole-body PET/CT and PET/MRI.* European journal of radiology, 2013. **82**(5): p. 870-876.
45. Levin, C.S., et al., *Design features and mutual compatibility studies of the time-of-flight PET capable GE SIGNA PET/MR System.* 2016.
46. Pichler, B.J., et al., *Performance test of an LSO-APD detector in a 7-T MRI scanner for simultaneous PET/MRI.* Journal of Nuclear Medicine, 2006. **47**(4): p. 639-647.
47. Visvikis, D., et al., *CT-based attenuation correction in the calculation of semi-quantitative indices of [18F] FDG uptake in PET.* European journal of nuclear medicine and molecular imaging, 2003. **30**(3): p. 344-353.

48. Dixon, W.T., *Simple proton spectroscopic imaging.* Radiology, 1984. **153**(1): p. 189-194.
49. Eiber, M., et al., *Value of a Dixon-based MR/PET attenuation correction sequence for the localization and evaluation of PET-positive lesions.* European journal of nuclear medicine and molecular imaging, 2011. **38**(9): p. 1691-1701.
50. Conti, M., *Focus on time-of-flight PET: the benefits of improved time resolution.* European journal of nuclear medicine and molecular imaging, 2011. **38**(6): p. 1147-1157.
51. Daube-Witherspoon, M., et al., *The imaging performance of a LaBr3-based PET scanner.* Physics in medicine and biology, 2009. **55**(1): p. 45.
52. Kadrmas, D.J., et al., *Impact of time-of-flight on PET tumor detection.* Journal of Nuclear Medicine, 2009. **50**(8): p. 1315-1323.
53. Karp, J.S., et al., *Benefit of time-of-flight in PET: experimental and clinical results.* Journal of Nuclear Medicine, 2008. **49**(3): p. 462-470.
54. Sokoloff, L., et al., *The [14C] deoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization: theory, procedure, and normal values in the conscious and anesthetized albino rat1*. Journal of neurochemistry, 1977. **28**(5): p. 897-916.
55. Warburg, O.H., F. Dickens, and K.W.I.f. biologie, *The Metabolism of Tumours: Investigations from the Kaiser Wilhelm Institute for Biology, Berlin-Dahlem*. 1931: Richard R. Smith.
56. Szablewski, L., *Expression of glucose transporters in cancers.* Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer, 2013. **1835**(2): p. 164-169.
57. Monakhov, N., et al., *Physicochemical properties and isoenzyme composition of hexokinase from normal and malignant human tissues.* Journal of the National Cancer Institute, 1978. **61**(1): p. 27-34.
58. Weber, G. and A. Cantero, *Glucose-6-phosphatase activity in normal, precancerous, and neoplastic tissues.* Cancer research, 1955. **15**(2): p. 105-108.

59. DI CHIRO, G., *Positron emission tomography using [18F] fluorodeoxyglucose in brain tumors: a powerful diagnostic and prognostic tool.* Investigative radiology, 1987. **22**(5): p. 360-371.
60. Shankar, L.K., et al., *Consensus recommendations for the use of 18F-FDG PET as an indicator of therapeutic response in patients in National Cancer Institute Trials.* Journal of Nuclear Medicine, 2006. **47**(6): p. 1059-1066.
61. Wahl, R.L., et al., *From RECIST to PERCIST: evolving considerations for PET response criteria in solid tumors.* Journal of nuclear medicine, 2009. **50**(Suppl 1): p. 122S-150S.
62. Huang, S.-C., *Anatomy of SUV.* Nuclear medicine and biology, 2000. **27**(7): p. 643-646.
63. Weber, W.A., *Use of PET for monitoring cancer therapy and for predicting outcome.* Journal of Nuclear Medicine, 2005. **46**(6): p. 983-995.
64. Krohn, K.A., et al., *True tracers: comparing FDG with glucose and FLT with thymidine.* Nuclear medicine and biology, 2005. **32**(7): p. 663-671.
65. Keyes Jr, J.W., *SUV: standard uptake or silly useless value?* Journal of Nuclear Medicine, 1995. **36**(10): p. 1836-1839.
66. Michalski, M.H. and X. Chen, *Molecular imaging in cancer treatment.* European journal of nuclear medicine and molecular imaging, 2011. **38**(2): p. 358-377.
67. Visvikis, D., et al., *The age of reason for FDG PET image-derived indices.* European journal of nuclear medicine and molecular imaging, 2012: p. 1-3.
68. Weber, W.A., *Assessing tumor response to therapy.* Journal of nuclear medicine, 2009. **50**(Suppl 1): p. 1S-10S.
69. Tylski, P., et al., *Comparative assessment of methods for estimating tumor volume and standardized uptake value in 18F-FDG PET.* Journal of Nuclear Medicine, 2010. **51**(2): p. 268-276.
70. Vanderhoek, M., S.B. Perlman, and R. Jeraj, *Impact of the definition of peak standardized uptake value on quantification of treatment response.* Journal of Nuclear Medicine, 2012. **53**(1): p. 4-11.

71. Borst, G.R., et al., *Standardised FDG uptake: a prognostic factor for inoperable non-small cell lung cancer.* European Journal of Cancer, 2005. **41**(11): p. 1533-1541.
72. Mertens, J., et al., *Standardized added metabolic activity (SAM): a partial volume independent marker of total lesion glycolysis in liver metastases.* European journal of nuclear medicine and molecular imaging, 2012. **39**(9): p. 1441-1448.
73. Weber, W.A. and R. Figlin, *Monitoring cancer treatment with PET/CT: does it make a difference?* Journal of Nuclear Medicine, 2007. **48**(1 suppl): p. 36S-44S.
74. Larson, S.M., et al., *Tumor treatment response based on visual and quantitative changes in global tumor glycolysis using PET-FDG imaging: the visual response score and the change in total lesion glycolysis.* Clinical Positron Imaging, 1999. **2**(3): p. 159-171.
75. Chen, H.H., et al., *Prognostic value of whole-body total lesion glycolysis at pretreatment FDG PET/CT in non–small cell lung cancer.* Radiology, 2012. **264**(2): p. 559-566.
76. Erdi, Y.E., et al., *Segmentation of lung lesion volume by adaptive positron emission tomography image thresholding.* Cancer, 1997. **80**(S12): p. 2505-2509.
77. Cazaentre, T., et al., *Pre-therapy 18F-FDG PET quantitative parameters help in predicting the response to radioimmunotherapy in non-Hodgkin lymphoma.* European journal of nuclear medicine and molecular imaging, 2010. **37**(3): p. 494-504.
78. Hatt, M., et al., *Baseline 18F-FDG PET image-derived parameters for therapy response prediction in oesophageal cancer.* European journal of nuclear medicine and molecular imaging, 2011. **38**(9): p. 1595-1606.
79. Lee, H.Y., et al., *Volume-based parameter of 18F-FDG PET/CT in malignant pleural mesothelioma: prediction of therapeutic response and prognostic implications.* Annals of surgical oncology, 2010. **17**(10): p. 2787-2794.

80. Choi, K.-H., et al., *Prognostic value of metabolic tumor volume measured by 18F-FDG PET/CT in locally advanced head and neck squamous cell carcinomas treated by surgery.* Nuclear medicine and molecular imaging, 2011. **45**(1): p. 43-51.
81. Kim, B.S., et al., *The prognostic value of the metabolic tumor volume in FIGO stage IA to IIB cervical cancer for tumor recurrence: measured by F-18 FDG PET/CT.* Nuclear medicine and molecular imaging, 2011. **45**(1): p. 36-42.
82. Soret, M., S.L. Bacharach, and I. Buvat, *Partial-volume effect in PET tumor imaging.* Journal of Nuclear Medicine, 2007. **48**(6): p. 932-945.
83. Weber, W.A., *Quantitative analysis of PET studies.* Radiotherapy and Oncology, 2010. **96**(3): p. 308-310.
84. Hatt, M., et al., *PET functional volume delineation: a robustness and repeatability study.* European journal of nuclear medicine and molecular imaging, 2011. **38**(4): p. 663-672.
85. Michor, F. and K. Polyak, *The origins and implications of intratumor heterogeneity.* Cancer prevention research, 2010. **3**(11): p. 1361-1364.
86. Visvader, J.E., *Cells of origin in cancer.* Nature, 2011. **469**(7330): p. 314-322.
87. Wolman, S.R. and G.H. Heppner, *Genetic heterogeneity in breast cancer.* J Natl Cancer Inst, 1992. **84**(7): p. 469-470.
88. Nassar, A., et al., *Intratumoral heterogeneity of immunohistochemical marker expression in breast carcinoma: a tissue microarray-based study.* Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology, 2010. **18**(5): p. 433-441.
89. Somasundaram, R., J. Villanueva, and M. Herlyn, *Intratumoral heterogeneity as a therapy resistance mechanism: role of melanoma subpopulations.* Advances in pharmacology (San Diego, Calif.), 2012. **65**: p. 335.
90. Burrell, R.A., et al., *The causes and consequences of genetic heterogeneity in cancer evolution.* Nature, 2013. **501**(7467): p. 338-345.

91. Cabrera, M.C., R.E. Hollingsworth, and E.M. Hurt, *Cancer stem cell plasticity and tumor hierarchy.* World J Stem Cells, 2015. **7**(1): p. 27-36.
92. Chen, Z.-Y., et al., *EGFR mutation heterogeneity and the mixed response to EGFR tyrosine kinase inhibitors of lung adenocarcinomas.* The oncologist, 2012. **17**(7): p. 978-985.
93. Baldus, S.E., et al., *Prevalence and heterogeneity of KRAS, BRAF, and PIK3CA mutations in primary colorectal adenocarcinomas and their corresponding metastases.* Clinical Cancer Research, 2010. **16**(3): p. 790-799.
94. Gerlinger, M., et al., *Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing.* New England Journal of Medicine, 2012. **366**(10): p. 883-892.
95. Raychaudhuri, M., et al., *Intratumoral heterogeneity of microRNA expression in breast cancer.* The Journal of Molecular Diagnostics, 2012. **14**(4): p. 376-384.
96. Geyer, F.C., et al., *Molecular analysis reveals a genetic basis for the phenotypic diversity of metaplastic breast carcinomas.* The Journal of pathology, 2010. **220**(5): p. 562-573.
97. Kim, N.H., S.-N. Kim, and Y.K. Kim, *Involvement of HDAC1 in E-cadherin expression in prostate cancer cells; its implication for cell motility and invasion.* Biochemical and biophysical research communications, 2011. **404**(4): p. 915-921.
98. Farazi, T.A., et al., *MicroRNAs in human cancer*, in *MicroRNA Cancer Regulation*. 2013, Springer. p. 1-20.
99. Lages, E., et al., *MicroRNAs: molecular features and role in cancer.* Frontiers in bioscience, 2012. **17**: p. 2508.
100. Waddington, C.H., *The strategy of the genes. A discussion of some aspects of theoretical biology. With an appendix by H. Kacser.* The strategy of the genes. A discussion of some aspects of theoretical biology. With an appendix by H. Kacser., 1957: p. ix+-262.

101. Marusyk, A., V. Almendro, and K. Polyak, *Intra-tumour heterogeneity: a looking glass for cancer?* Nature Reviews Cancer, 2012. **12**(5): p. 323-334.
102. Toma-Dasu, I., et al., *Dose prescription and treatment planning based on FMISO-PET hypoxia.* Acta Oncologica, 2012. **51**(2): p. 222-230.
103. Furukawa, T., et al., *Association between [18F]-fluoro-2-deoxyglucose uptake and expressions of hypoxia-induced factor 1α and glucose transporter 1 in non-small cell lung cancer.* Japanese journal of clinical oncology, 2015. **45**(12): p. 1154-1161.
104. Swinson, D.E., et al., *Tumour necrosis is an independent prognostic marker in non-small cell lung cancer: correlation with biological variables.* Lung Cancer, 2002. **37**(3): p. 235-240.
105. Slaughter, D.P., H.W. Southwick, and W. Smejkal, *"Field cancerization" in oral stratified squamous epithelium. Clinical implications of multicentric origin.* Cancer, 1953. **6**(5): p. 963-968.
106. Dakubo, G.D., et al., *Clinical implications and utility of field cancerization.* Cancer cell international, 2007. **7**(1): p. 1.
107. Lichtenstein, A.V., *Clonal heterogeneity of tumor may be due to continuous influx of newly transformed cells.* Cancer biology & therapy, 2006. **5**(10): p. 1263-1264.
108. Merlo, L.M., et al., *Cancer as an evolutionary and ecological process.* Nature Reviews Cancer, 2006. **6**(12): p. 924-935.
109. Campbell, L.L. and K. Polyak, *Breast tumor heterogeneity: cancer stem cells or clonal evolution?* Cell cycle, 2007. **6**(19): p. 2332-2338.
110. Hill, R.P., *Identifying cancer stem cells in solid tumors: case not proven.* Cancer research, 2006. **66**(4): p. 1891-1896.
111. Charles, N., et al., *Perivascular nitric oxide activates notch signaling and promotes stem-like character in PDGF-induced glioma cells.* Cell stem cell, 2010. **6**(2): p. 141-152.
112. Keats, J.J., et al., *Clonal competition with alternating dominance in multiple myeloma.* Blood, 2012. **120**(5): p. 1067-1076.

113. Berman, H.K., M.L. Gauthier, and T.D. Tlsty, *Premalignant breast neoplasia: a paradigm of interlesional and intralesional molecular heterogeneity and its biological and clinical ramifications.* Cancer Prevention Research, 2010. **3**(5): p. 579-587.
114. Asselin, M.-C., et al., *Quantifying heterogeneity in human tumours using MRI and PET.* European Journal of Cancer, 2012. **48**(4): p. 447-455.
115. Paesmans, M., et al., *Primary tumor standardized uptake value measured on fluorodeoxyglucose positron emission tomography is of prognostic value for survival in non-small cell lung cancer: update of a systematic review and meta-analysis by the European Lung Cancer Working Party for the International Association for the Study of Lung Cancer Staging Project.* Journal of Thoracic Oncology, 2010. **5**(5): p. 612-619.
116. Van Meter, T., et al., *Microarray analysis of MRI-defined tissue samples in glioblastoma reveals differences in regional expression of therapeutic targets.* Diagnostic Molecular Pathology, 2006. **15**(4): p. 195-205.
117. Hobbs, S.K., et al., *Magnetic resonance image–guided proteomics of human glioblastoma multiforme.* Journal of Magnetic Resonance Imaging, 2003. **18**(5): p. 530-536.
118. Campbell, P.J., et al., *The patterns and dynamics of genomic instability in metastatic pancreatic cancer.* Nature, 2010. **467**(7319): p. 1109-1113.
119. Jackson, A., et al., *Imaging tumor vascular heterogeneity and angiogenesis using dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging.* Clinical Cancer Research, 2007. **13**(12): p. 3449-3459.
120. Diehn, M., et al., *Identification of noninvasive imaging surrogates for brain tumor gene-expression modules.* Proceedings of the National Academy of Sciences, 2008. **105**(13): p. 5213-5218.
121. Kuo, M.D., et al., *Radiogenomic analysis to identify imaging phenotypes associated with drug response gene expression programs in hepatocellular carcinoma.* Journal of Vascular and Interventional Radiology, 2007. **18**(7): p. 821-830.

122. O'Connor, J.P., et al., *Enhancing fraction predicts clinical outcome following first-line chemotherapy in patients with epithelial ovarian carcinoma.* Clinical Cancer Research, 2007. **13**(20): p. 6130-6135.
123. El Naqa, I., et al., *Exploring feature-based approaches in PET images for predicting cancer treatment outcomes.* Pattern recognition, 2009. **42**(6): p. 1162-1171.
124. Rutman, A.M. and M.D. Kuo, *Radiogenomics: creating a link between molecular diagnostics and diagnostic imaging.* European journal of radiology, 2009. **70**(2): p. 232-241.
125. Galavis, P.E., et al., *Variability of textural features in FDG PET images due to different acquisition modes and reconstruction parameters.* Acta Oncologica, 2010. **49**(7): p. 1012-1016.
126. Materka, A. and M. Strzelecki, *Texture analysis methods–a review.* Technical university of lodz, institute of electronics, COST B11 report, Brussels, 1998: p. 9-11.
127. Szczypiński, P.M., et al., *MaZda—A software package for image texture analysis.* Computer methods and programs in biomedicine, 2009. **94**(1): p. 66-76.
128. Sintorn, I.-M., et al., *A refined circular template matching method for classification of human cytomegalovirus capsids in TEM images.* Computer methods and programs in biomedicine, 2004. **76**(2): p. 95-102.
129. Yang, Z., L.H. Tang, and D.S. Klimstra, *Effect of tumor heterogeneity on the assessment of Ki67 labeling index in well-differentiated neuroendocrine tumors metastatic to the liver: implications for prognostic stratification.* The American journal of surgical pathology, 2011. **35**(6): p. 853-860.
130. Kayaaltı, Ö., et al., *Liver fibrosis staging using CT image texture analysis and soft computing.* Applied Soft Computing, 2014. **25**: p. 399-413.
131. Castellano, G., et al., *Texture analysis of medical images.* Clinical radiology, 2004. **59**(12): p. 1061-1069.

132. Al-Kadi, O.S. and D. Watson, *Texture analysis of aggressive and nonaggressive lung tumor CE CT images.* Biomedical Engineering, IEEE Transactions on, 2008. **55**(7): p. 1822-1830.
133. Ganeshan, B., et al., *Hepatic entropy and uniformity: additional parameters that can potentially increase the effectiveness of contrast enhancement during abdominal CT.* Clinical radiology, 2007. **62**(8): p. 761-768.
134. Sanghera, B., et al., *Reproducibility of 2D and 3D fractal analysis techniques for the assessment of spatial heterogeneity of regional blood flow in rectal cancer.* Radiology, 2012. **263**(3): p. 865-873.
135. Amadasun, M. and R. King, *Textural features corresponding to textural properties.* Systems, Man and Cybernetics, IEEE Transactions on, 1989. **19**(5): p. 1264-1274.
136. Srinivasan, G. and G. Shobha. *Statistical texture analysis*. in *Proceedings of world academy of science, engineering and technology*. 2008.
137. Chicklore, S., et al., *Quantifying tumour heterogeneity in 18F-FDG PET/CT imaging by texture analysis.* European journal of nuclear medicine and molecular imaging, 2013. **40**(1): p. 133-140.
138. Cheng, N.-M., Y.-H.D. Fang, and T.-C. Yen, *The promise and limits of PET texture analysis.* Annals of nuclear medicine, 2013. **27**(9): p. 867-869.
139. Haralick, R.M., K. Shanmugam, and I.H. Dinstein, *Textural features for image classification.* Systems, Man and Cybernetics, IEEE Transactions on, 1973(6): p. 610-621.
140. Harlow, C.A. and S.A. Eisenbeis, *The analysis of radiographic images.* Computers, IEEE Transactions on, 1973. **100**(7): p. 678-689.
141. Tourassi, G.D., *Journey toward Computer-aided Diagnosis: Role of Image Texture Analysis 1.* Radiology, 1999. **213**(2): p. 317-320.
142. Holli, K., et al., *Characterization of breast cancer types by texture analysis of magnetic resonance images.* Academic radiology, 2010. **17**(2): p. 135-141.
143. Lopes, R., et al., *Prostate cancer characterization on MR images using fractal features.* Medical physics, 2011. **38**(1): p. 83-95.

144. Ganeshan, B., et al., *Tumour heterogeneity in oesophageal cancer assessed by CT texture analysis: preliminary evidence of an association with tumour metabolism, stage, and survival.* Clin Radiol, 2012. **67**(2): p. 157-64.
145. Goh, V., et al., *Assessment of response to tyrosine kinase inhibitors in metastatic renal cell cancer: CT texture as a predictive biomarker.* Radiology, 2011. **261**(1): p. 165-171.
146. Huang, Y.-L., J.-H. Chen, and W.-C. Shen, *Diagnosis of hepatic tumors with texture analysis in nonenhanced computed tomography images.* Academic radiology, 2006. **13**(6): p. 713-720.
147. Kido, S., et al., *Fractal analysis of small peripheral pulmonary nodules in thin-section CT: evaluation of the lung-nodule interfaces.* Journal of computer assisted tomography, 2002. **26**(4): p. 573-578.
148. Kido, S., et al., *Fractal analysis of internal and peripheral textures of small peripheral bronchogenic carcinomas in thin-section computed tomography: comparison of bronchioloalveolar cell carcinomas with nonbronchioloalveolar cell carcinomas.* Journal of computer assisted tomography, 2003. **27**(1): p. 56-61.
149. Dennie, C., et al., *Role of quantitative computed tomography texture analysis in the differentiation of primary lung cancer and granulomatous nodules.* Quantitative Imaging in Medicine and Surgery, 2016. **6**(1): p. 6.
150. Ganeshan, B., et al., *Tumour heterogeneity in non-small cell lung carcinoma assessed by CT texture analysis: a potential marker of survival.* European radiology, 2012. **22**(4): p. 796-802.
151. Ganeshan, B., et al., *Texture analysis of non-small cell lung cancer on unenhanced computed tomography: initial evidence for a relationship with tumour glucose metabolism and stage.* Cancer imaging, 2010. **10**(1): p. 137-143.
152. Padhani, A.R., et al., *Diffusion-weighted magnetic resonance imaging as a cancer biomarker: consensus and recommendations.* Neoplasia, 2009. **11**(2): p. 102-125.

153. Nakamura, K., et al., *Measurement of the minimum apparent diffusion coefficient (ADCmin) of the primary tumor and CA125 are predictive of disease recurrence for patients with endometrial cancer.* Gynecologic oncology, 2012. **124**(2): p. 335-339.
154. Simpson-Herren, L., P. Noker, and S. Wagoner, *Variability of tumor response to chemotherapy II. Contribution of tumor heterogeneity.* Cancer chemotherapy and pharmacology, 1988. **22**(2): p. 131-136.
155. Gibbs, P. and L.W. Turnbull, *Textural analysis of contrast‐enhanced MR images of the breast.* Magnetic Resonance in Medicine, 2003. **50**(1): p. 92-98.
156. Lv, D., et al., *Computerized characterization of prostate cancer by fractal analysis in MR images.* Journal of magnetic resonance imaging, 2009. **30**(1): p. 161-168.
157. Mayerhoefer, M.E., et al., *Texture‐based classification of focal liver lesions on MRI at 3.0 Tesla: A feasibility study in cysts and hemangiomas.* Journal of Magnetic Resonance Imaging, 2010. **32**(2): p. 352-359.
158. Chang, Y.-C., et al., *Angiogenic response of locally advanced breast cancer to neoadjuvant chemotherapy evaluated with parametric histogram from dynamic contrast-enhanced MRI.* Physics in medicine and biology, 2004. **49**(16): p. 3593.
159. Johansen, R., et al., *Predicting survival and early clinical response to primary chemotherapy for patients with locally advanced breast cancer using DCE‐MRI.* Journal of Magnetic Resonance Imaging, 2009. **29**(6): p. 1300-1307.
160. Alic, L., et al., *Heterogeneity in DCE-MRI parametric maps: a biomarker for treatment response?* Physics in medicine and biology, 2011. **56**(6): p. 1601.
161. O'Connor, J., et al., *DCE-MRI biomarkers of tumour heterogeneity predict CRC liver metastasis shrinkage following bevacizumab and FOLFOX-6.* British journal of cancer, 2011. **105**(1): p. 139-145.

162. Kidd, E.A. and P.W. Grigsby, *Intratumoral metabolic heterogeneity of cervical cancer.* Clin Cancer Res, 2008. **14**(16): p. 5236-41.
163. Al-Kadi, O.S., *Assessment of texture measures susceptibility to noise in conventional and contrast enhanced computed tomography lung tumour images.* Computerized Medical Imaging and Graphics, 2010. **34**(6): p. 494-503.
164. Collewet, G., M. Strzelecki, and F. Mariette, *Influence of MRI acquisition protocols and image intensity normalization methods on texture classification.* Magnetic resonance imaging, 2004. **22**(1): p. 81-91.
165. Ganeshan, B., et al., *Non–small cell lung cancer: histopathologic correlates for texture parameters at CT.* Radiology, 2013. **266**(1): p. 326-336.
166. Zhao, S., et al., *Biologic correlates of intratumoral heterogeneity in 18F-FDG distribution with regional expression of glucose transporters and hexokinase-II in experimental tumor.* J Nucl Med, 2005. **46**(4): p. 675-82.
167. Kubota, R., et al., *in Macrophagesand GranulationTissuesStudied by Microautoradiography.* 1992.
168. Brooks, F.J., *On some misconceptions about tumor heterogeneity quantification.* European journal of nuclear medicine and molecular imaging, 2013. **40**(8): p. 1292.
169. Jakobsen, J.N. and J.B. Sørensen, *Clinical impact of ki-67 labeling index in non-small cell lung cancer.* Lung Cancer, 2013. **79**(1): p. 1-7.
170. Gerdes, J., et al., *Production of a mouse monoclonal antibody reactive with a human nuclear antigen associated with cell proliferation.* International journal of cancer, 1983. **31**(1): p. 13-20.
171. Bullwinkel, J., et al., *Ki‐67 protein is associated with ribosomal RNA transcription in quiescent and proliferating cells.* Journal of cellular physiology, 2006. **206**(3): p. 624-635.
172. Rahmanzadeh, R., et al., *Chromophore‐assisted light inactivation of pKi‐67 leads to inhibition of ribosomal RNA synthesis.* Cell proliferation, 2007. **40**(3): p. 422-430.

173. Gerdes, J., et al., *Cell cycle analysis of a cell proliferation-associated human nuclear antigen defined by the monoclonal antibody Ki-67.* The Journal of Immunology, 1984. **133**(4): p. 1710-1715.
174. Martin, B., et al., *Ki-67 expression and patients survival in lung cancer: systematic review of the literature with meta-analysis.* British journal of cancer, 2004. **91**(12): p. 2018-2025.
175. Nishimura, R., et al., *Clinical significance of Ki-67 in neoadjuvant chemotherapy for primary breast cancer as a predictor for chemosensitivity and for prognosis.* Breast Cancer, 2010. **17**(4): p. 269-275.
176. Klimstra, D.S., et al., *The pathologic classification of neuroendocrine tumors: a review of nomenclature, grading, and staging systems.* Pancreas, 2010. **39**(6): p. 707-712.
177. Macdonald, C., et al., *Heterogeneity of immunostaining for tumour markers in non-small cell lung carcinoma.* European Journal of Cancer, 2004. **40**(3): p. 461-466.
178. Terasaki, H., et al., *Lung adenocarcinoma with mixed bronchioloalveolar and invasive components: clinicopathological features, subclassification by extent of invasive foci, and immunohistochemical characterization.* The American journal of surgical pathology, 2003. **27**(7): p. 937-951.
179. Tabata, K., et al., *Ki-67 is a strong prognostic marker of non-small cell lung cancer when tissue heterogeneity is considered.* BMC clinical pathology, 2014. **14**(1): p. 1.
180. Vesselle, H., et al., *Relationship between non-small cell lung cancer FDG uptake at PET, tumor histology, and Ki-67 proliferation index.* Journal of Thoracic Oncology, 2008. **3**(9): p. 971-978.
181. Karacavus, S., et al. *Assessment of relationship between texture analysis parameters obtained from 18-F FDG-PET/CT images and tumor metabolism and histopathological findings in non-small cell lung cancer*. in *EUROPEAN JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE AND MOLECULAR IMAGING*. 2014. SPRINGER 233 SPRING ST, NEW YORK, NY 10013 USA.

182. Kuhn, M., *Caret package.* Journal of Statistical Software, 2008. **28**(5).
183. Zou, H. and T. Hastie, *Regularization and variable selection via the elastic net.* Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Statistical Methodology), 2005. **67**(2): p. 301-320.
184. Liaw, A. and M. Wiener, *Classification and regression by randomForest.* R news, 2002. **2**(3): p. 18-22.
185. Jerome Friedman, T.H., Noah Simon, Rob Tibshirani. *Lasso and Elastic-Net Regularized Generalized Linear Models*. 2016-3-15; Available from: https://www.jstatsoft.org/article/view/v033i01.
186. Leo Breiman, A.C., Andy Liaw, Matthew Wiener. *Breiman and Cutler's Random Forests for Classification and Regression*. 2015-10-06; Available from: https://www.stat.berkeley.edu/~breiman/RandomForests/.
187. Downey, R.J., et al., *Preoperative F-18 fluorodeoxyglucose-positron emission tomography maximal standardized uptake value predicts survival after lung cancer resection.* Journal of Clinical Oncology, 2004. **22**(16): p. 3255-3260.
188. Vesselle, H., et al., *Lung cancer proliferation correlates with [F-18] fluorodeoxyglucose uptake by positron emission tomography.* Clinical Cancer Research, 2000. **6**(10): p. 3837-3844.
189. Hoang, J.K., et al., *Prognostic value of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging in patients with advanced-stage non–small-cell lung carcinoma.* Journal of Clinical Oncology, 2008. **26**(9): p. 1459-1464.

9. ÖZET

AKCİĞER KANSERİ HASTALARINDA PRİMER EVRELEME AMACI İLE YAPILAN ONKOLOJİK F-18 FDG PET GÖRÜNTÜLERİNDE TÜMÖR HETEROJENİTESİNİN TEKSTÜR ANALİZİ YÖNTEMİYLE SAYISALLAŞTIRILMASI VE HİSTOPATOLOJİK PARAMETRELER İLE KORELASYON DÜZEYİNİN VE TANIYA KATKISININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Bu çalışmada primer akciğer kanserinde PET görüntülerinin üç boyutlu tekstür analizi ile tümör heterojenitesi açısından değerlendirilmesi, bu bilgilerin F18 FDG tutulumu ile ilişkili metabolik değerler ile korelasyon düzeylerinin araştırılması ve tekstür özelliklerinin tanıya katkısının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmada 2004-2016 yılları arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nükleer Tıp Anabilim Dalında primer evreleme amacıyla PET/BT görüntülemeleri yapılan ve uzak metastazı bulunmayan küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanılı 90 hastanın görüntülerine ulaşılmış; bu görüntülerden SUV, MTV, TLG, tümör çapı değerleri ve primer tümöre ait sayısal tekstür özellikleri elde edilmiştir. Aynı zamanda hastaların tümör tipi, lenf nodu metastazı varlığı ve TNM evresi bilgileri kaydedilmiştir.

İki histolojik tip (adenokarsinom ve yassı hücreli karsinom) arasında primer tümöre ait SUVmaks, SUVort, TLG değerleri, BT'de ölçülen en geniş tümör çapları ve histogram özelliklerinden kurtosis 3D yönünden anlamlı farklılık saptanmış; bu değerler yassı hücreli karsinom grubunda daha yüksek olarak bulunmuştur. Konvansiyonel PET değişkenleri ve tekstür özelliklerinin evre 1 grubu, evre 2 ve 3'ten ayırt edebildiği, evre yükseldikçe PET değişkenlerinin ve tümör heterojenitesini yansıtan tekstür özelliklerinin aldıkları sayısal değerlerin arttığı gözlenmiştir.

Tümör lezyonunun metabolik ve volümetrik değerlendirmesini birlikte yapan TLG ve MTV değerlerinin GLCM ve RLM tekstür özellikleri ile SUV değerlerine ve histogram özelliklerine göre daha yüksek düzeyde anlamlı ilişki gösterdikleri saptanmıştır. Lojistik regresyon analizinde kullanılan modellerin tümör tipinin öngörülmesinde %78,9, lenf nodu metastazı varlığının öngörülmesinde ise %67,8 toplam doğruluk oranlarına ulaştığı; bu modelde sadece tekstür özelliklerinin istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar verdiği gösterilmiştir.

Bu çalışmada küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde tümör tipinin ve lenf nodu metastazının öngörülmesinde tekstürel özelliklerin PET/BT görüntülerinden elde edilen konvansiyonel özelliklere üstün olduğu sonucuna varılmıştır.

Anahtar kelimeler: Akciğer kanseri, PET/BT, Tekstür analizi.

10. ABSTRACT

TEXTURE ANALYSIS OF TUMOR HETEROGENITY ON ONCOLOGICAL F-18 FDG PET IMAGES ACQUIRED FOR PRIMARY STAGING AND ITS CORRELATION WITH HISTOPATHOLOGICAL PARAMETERS AND CONTRIBUTION TO DIAGNOSIS IN PATIENTS WITH LUNG CANCER

The aims of this study are to evaluate tumoral heterogenity on PET images of primary lung cancer patients using a three dimensional texture analysis method, to assess the correlation of texture parameters with metabolic parameters related to F-18 FDG uptake and their possible contribution to diagnostic evaluation.

In this study PET/CT images of 90 non-small cell lung cancer patients who had no distant metastasis and were examined in the Nuclear Medicine Department of Gazi University Medical Faculty in between 2004 and 2016 were analyzed. From these images SUV, MTV, TLG, tumor size and texture features of primary tumors were acquired. Additionaly, patient specific data such as tumor type, presence of lymph node metastasis and TNM stage were recorded.

Among the two histologic types (adnocarcinoma and squamous cell carcinoma) significant differences were present regarding SUVmax, SUVmean, TLG, tumor size on CT and curtosis 3D (a property of count histogram of primary tumor), with higher values in the squamous cell carcinoma group. We observed that conventional PET parameters and texture properties could discriminate stage 1 patient group from stages 2 and 3, with higher values of PET parameters and texture properties in higher stages.

Higher degrees of statistically significant correlations were observed between TLG and MTV values, which provided a combined metabolic and

volumetric assessment of primary tumor, and the texture features of GLCM and RLM, in comparison to SUV and histogram features.

The logistic regression models used to predict tumor type and presence of lymph node metastasis had accuracies of 78,9% and 67,8%, respectively. The only statistically significant predictors were texture features in these models.

In this study we observed that texture features were better in predicting the tumor type and presence of lymph node metastasis in comparison to conventional features obtained from F-18 FDG PET/BT images in patients with non-small cell lung cancer.

Key words: Lung cancer, PET/CT, Texture analysis.

11. ÖZGEÇMİŞ

Adı- Soyadı: Uğuray Aydos

Doğum Yeri ve Tarihi: Ankara, 08.09.1987

Eğitimi:

Uzmanlık: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı, 2011-2016

Fakülte: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi (İngilizce), 2005-2011

Ortaöğrenim: Fethiye Kemal Mumcu Anadolu Lisesi, 2001-2005

İlköğrenim: Mimar Kemal İlköğretim Okulu, 1993-2001

Yabancı Dili: İngilizce

Üye olduğu bilimsel kuruluş:

-Türkiye Nükleer Tıp Derneği (TNTD)

Bilimsel Etkinlikleri:

-Therasphere's Users Meeting (18 Şubat 2012, İstanbul)

-25. Ulusal Nükleer Tıp Kongresi (6-10 Nisan 2013, Antalya, poster bildirisi)

-Radyonüklid Tedavi Sempozyumu (15-17 Kasım 2013, Eskişehir)

-1. Multidisipliner Tiroid Kanseri Sempozyumu (11 Ocak 2014, Ankara)

-26. Ulusal Nükleer Tıp Kongresi (16-20 Nisan 2014, Antalya)

-Türkiye Nükleer Tıp Derneği, Nükleer Tıp Okulu; Nefroüroloji-Pediatri, Tiroid hastalıkları, Radyofarmasi ve Onkoloji seminerleri (19-22 Mart 2015, Ankara)

-27. Ulusal Nükleer Tıp Kongresi PET/MR Kursu (1 Nisan 2015, Adana)

-28. Ulusal Nükleer Tıp Kongresi (6-10 Nisan 2016, İzmir, poster bildirisi)