PDF Eraser Free

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

ANKARA SAĞLIK UYGULAMA ve ARAŞTIRMA MERKEZİ

RADYOLOJİ KLİNİĞİ

İNVAZİV DUKTAL KARSİNOMLARIN LUMİNAL A VE LUMİNAL B ALT TİPLERİNİN AYRIMINDA KANTİTATİF RADYOMİKS VERİLERİNİN KATKISI

Dr. Oğuz Lafcı

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

ANKARA/2020

PDF Eraser Free

PDF Eraser Free

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

ANKARA SAĞLIK UYGULAMA ve ARAŞTIRMA MERKEZİ

RADYOLOJİ KLİNİĞİ

İNVAZİV DUKTAL KARSİNOMLARIN LUMİNAL A VE LUMİNAL B ALT TİPLERİNİN AYRIMINDA KANTİTATİF RADYOMİKS VERİLERİNİN KATKISI

Dr. Oğuz Lafcı

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Pelin Seher Öztekin

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

ANKARA/2020

PDF Eraser Free

PDF Eraser Free

TEŞEKKÜR

Tüm asistanlık eğitimim süresince geniş bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, asistanı olmaktan her zaman onur duyacağım çok değerli hocam, Doç. Dr. Pınar Nercis KOŞAR'a sonsuz minnet ve şükranlarımı sunarım.

Klinik çalışmalarımın yanı sıra tez çalışmam sırasında yardım ve desteğini esirgemeyen değerli tez hocam Doç. Dr. Pelin Seher ÖZTEKİN'e ve tezime katkı sağlayan Dr. Pınar CELEPLİ'ye saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Eğitimim sırasında tüm konularda desteğini gördüğüm Dr. Enver Necip KÖSEOĞLU'na, Doç. Dr. Elif ERGÜN'e ve Doç. Dr. Hasan YİĞİT'e teşekkürlerimi sunarım.

Tez sürecimde, teknik ve teorik bilgi desteği sağlayan Irene BUVAT'a, Christophe NIOCHE'ye ve Fanny ORLHAC'a teşekkür ederim.

Bu günlere gelmemde en büyük paya sahip olan ve hayatımın her döneminde desteklerini gördüğüm sevgili anneme ve babama teşekkür ederim.

Asistanlığım süresince ve tez hazırlığım boyunca, beni motive eden ve desteğini benden esirgemeyen sevgili eşime teşekkür ederim.

Birlikte geçirdiğimiz yıllar boyunca uyum içinde çalıştığımız meslektaşlarıma ve personelimize teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Oğuz LAFCI

2020

PDF Eraser Free

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER ii
KISALTMALAR iii
TABLO LİSTESİ vi
ŞEKİL LİSTESİ vii
ÖZET viii
ABSTRACT x
GİRİŞ VE AMAÇ 1
GENEL BİLGİLER 3
GEREÇ VE YÖNTEM 34
BULGULAR 43
TARTIŞMA 57
SONUÇLAR 64
KAYNAKLAR 65
ÖZGEÇMİŞ 70
EKLER 72

PDF Eraser Free

KISALTMALAR

ACR : American College of Radiology

ACS : American Cancer Society

AD : Absolute Discretization

B : Boyutlu

BIRADS : Breast Imaging and Reporting Data System

Bpp : Bit per pixel

BT : Bilgisayarlı Tomografi

COM : Co-occurance Matrix

ER : Östrojen Reseptörü

FAST : Feature Assessment by Sliding

FISH : Flöresan İn Situ Hibridizasyon

G : Gauge

GLCM : Gray Level Co-occurance Matrix

GLNUr : Gray Level Non Uniformity for Run

GLNUz : Gray Level Non Uniformity for Zone

GLRLM : Gray Level Run Length Matrix

GLZLM : Gray Level Zone Length Matrix

HER2 : Human Epidermal Growth Factor Receptor 2

HGRE : High Gray Level Run Emphasis

HGZE : High Gray Level Zone Emphasis

PDF Eraser Free

HR : Hormon Reseptörü

İİAB : İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi

İDK : İnvaziv Duktal Karsinom

LASSO : Least Absolute Shrinkage and Selection Operator

LGRE : Low Gray Level Run Emphasis

LGZE : Low Gray Level Zone Emphasis

LRE : Long Run Emphasis

LRHGE : Long Run High Gray Level Emphasis

LRLGE : Long Run Low Gray Level Emphasis

LZE : Long Zone Emphasis

LZHGE : Long Zone High Gray Level Emphasis

LZLGE : Long Zone Low Gray Level Emphasis

MRG : Manyetik Rezonans Görüntüleme

MVD : Mean Vessel Density

NGLDM : Neighborhood Gray Level Difference Matrix

NGTDM : Neighborhood Gray Tone Difference Matrix

NOS : Not Otherwise Specified

NST : No-special Type

PACS : Picture Archiving and Comminucating System

PET : Pozitron Emisyon Tomografi

PR : Progesteron Reseptörü

RD : Rölatif Diskretizasyon

RELIEF : Relevance In Estimating Features

PDF Eraser Free

ROI : Region of Interest

RLNU : Run Length Non Uniformity

RP : Run Percentage

SMI : Superb Microvascular Imaging

SNR : Signal to Noise Ratio

SPSS : Statistical Package for the Social Sciences

SRE : Short Run Emphasis

SRHGE : Short Run High Gray Level Emphasis

SRLGE : Short Run Low Gray Level Emphasis

SZE : Short Zone Emphasis

SZHGE : Short Zone High Gray Level Emphasis

SZLGE : Short Zone Low Gray Level Emphasis

T : Tesla

TN : Triple Negatif

TRD : Türk Radyoloji Derneği

USG : Ultrasonografi

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

VOI : Volume of Interest

YBT1A : Yağ Baskılı T1 Ağırlıklı

ZLNU : Zone Length Non Uniformity

ZP : Zone Percentage

PDF Eraser Free

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: St.Gallen 2011 sınıflaması……... 9
Tablo 2: Meme kanserinde prognostik faktörler…….. 10
Tablo 3: Semantik ve agnostik radyomik özellikler……..... 17
Tablo 4: Dahil etme ve hariç tutma Kriterleri……..… 34
Tablo 5: Elde edilen radyomik özelliklerin listesi…….…….. 38
Tablo 6: Radyomik özelliklerin matematiksel formülleri. ……..…… 38
Tablo 7: Hastaların klinik ve demografik verileri...…….…… 43
Tablo 8: Ortalama intensite radyomik özelliği……..……..… 44
Tablo 9: Histogram radyomik özellikleri…..……... 44
Tablo 10: Şekil radyomik özellikleri……... 45
Tablo 11: GLCM radyomik özellikleri……..……. 46
Tablo 12: GLRLM radyomik özellikleri……..... 48
Tablo 13: GLZLM radyomik özellikleri.…… 50
Tablo 14: NGLDM radyomik özellikleri……..... 52
Tablo 15: İstatistiksel olarak anlamlı fark bulunan radyomik özellikler…….. 53

PDF Eraser Free

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Memenin genel anatomisi……...……. 3
Şekil 2. Terminal duktolobüler ünite……. 4
Şekil 3. Memenin arterleri, venleri ve lenfatikleri……...……. 6
Şekil 4. Radyomikse giden yolun tarihçesi……...… 16
Şekil 5. Radyomiks alanındaki yayınların gelişimi……... 17
Şekil 6. Tekstür özelliği çıkartma yöntemleri……...…… 18
Şekil 7: İstatistiksel yöntemle tekstür özelliği çıkartılmasının illüstrasyonu…… 19
Şekil 8: PET-BT intensite histogram grafiği……..……..... 20
Şekil 9: GLCM oluşturulması……...……..... 22
Şekil 10: 2B voksel ve ilişkili 4 yön……..…… 22
Şekil 11: 3B voksel ve ilişkili 13 yön……...……..... 22
Şekil 12: GLRLM oluşturulması……...…… 24
Şekil 13: NGLDM oluşturulması……..... 26
Şekil 14: Radyomiks iş akışı ……...……..... 27
Şekil 15: Model oluşturulması ve validasyon……...……..... 28
Şekil 16: ROI tanımlanması yaklaşımı……...…..... 30
Şekil 17: ROI normalizasyonu……...….... 30
Şekil 18: İntensitelerin diskretizasyonu……...……..... 32
Şekil 19: Hasta seçimi özeti……..…… 35
Şekil 20: Radyomiks iş akışı özeti……...……..... 37
Şekil 21: Görüntü önişleme (preprocess) ekranı……...……..... 37
Şekil 22: Histogram skewness radyomik özelliği box-plot grafiği……..…….. 45
Şekil 23: Shape volume (ml) ve shape volume (vx) radyomik özellikleri box-plot grafiği 46
Şekil 24: GLCM Energy, Entropy.log2 ve Entropy.log10 radyomik özellikleri box-plot grafikleri 47
Şekil 25: GLRLM HGRE, GLNU ve RLNU radyomik özellikleri box-plot grafikleri 49
Şekil 26: GLZLM SZE, HGZE, GLNU ve ZLNU radyomik özellikleri box-plot grafikleri 51
Şekil 27: NGLDM Busyness radyomik özelliği box-plot grafiği……..... 52
Şekil 28: Olgu örneği 1-2……..... 54
Şekil 29: Olgu örneği 3-4……...….... 55
Şekil 30: Olgu örneği 5-6……...……... 56

PDF Eraser Free

ÖZET

Giriş ve Amaç: Meme invaziv duktal karsinomunda (İDK) moleküler alt tipler immünohistokimyasal çalışmalarla belirlenmektedir. Radyomiks analizi dijital radyolojik görüntülerden kantitatif özelliklerin elde edilmesidir. Tümör dokusuna ait radyomik özelliklerin tümör karakterizasyonundaki, tedavi cevabının tahminindeki ve prognozun belirlenmesindeki katkısı güncel olarak araştırılmaktadır. Bu retrospektif çalışmada 1.5T dinamik meme manyetik rezonans görüntüleme (MRG) görüntülerinden elde edilen radyomik veriler ile İDK'un Luminal A ve Luminal B moleküler alt tipleri arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. **Gereç ve Yöntem:** Hastanemizde İDK patolojik tanısı alarak moleküler sınıflandırması yapılmış ve tedavi öncesi dinamik meme MR görüntüleri PACS sistemimizde bulunan, Luminal A (ER+ ve/veya PR+, HER2-, Kİ67<20) ve Luminal B (ER+ ve/veya PR+, HER2- ve Ki67≥20 veya HER2+) alt tiplerinden oluşan 73 hasta çalışmaya dahil edildi. T1 ağırlıklı yağ baskılı sagital post kontrast geç faz MRG görüntülerinde gerekli "pre-process" basamakları ve üç boyutlu segmentasyon yapıldıktan sonra toplam 81 tümöral lezyona yönelik:1 conventional, 4 shape, 6 histogram, 7 Gray Level Co-occcurance Matrix (GLCM), 11 Gray Level Run Length Matrix (GLRLM), 3 Neighborhood Gray Level Difference Matrix (NGLDM), 11 Gray Level Zone Length Matrix (GLZLM) sınıfından olmak üzere toplam 43 adet radyomik özellik LIFEX programı kullanılarak elde edildi. İki farklı tümör alt tipi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunan radyomik özellikler SPSS programı yardımıyla Mann-Whitney U testi kullanılarak belirlendi, $p<0.05$ anlamlı kabul edildi. **Bulgular:** Çalışmada iki farklı tümör moleküler alt tipi arasında Histogram-skewness; Shape-volume, voxel; GLCM-energy, entropy.log2, entropy.log 10; GLRLM-GLNU, RLNU, HGRE; NGLDM-Busyness; GLZLM-SZE, GLNU, HGZE, ZLNU radyomik özelliklerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.05$). **Tartışma ve Sonuç:** Bu çalışmada, invaziv duktal karsinomun Luminal A ve Luminal B moleküler alt tiplerini birbirinden ayırt edebilecek radyomik özellikler belirlenmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı fark bulunan radyomik özellikler arasında görüntü heterojenitesi ile ilişkili olanların Luminal B tümörlerde daha yüksek değerde olduğu ve tanı anında Luminal B tümörlerin daha büyük hacimde olduğu

PDF Eraser Free

gözlenmiştir. Radyomik özelliklerin Luminal B tümörlerdeki intratümöral heterojeniteyi yansıttığı düşünülmüştür. Non-invaziv bir yöntem olan radyomiks analizi ile Luminal A ve Luminal B tümörlerin karakterizasyonunun yapılabileceği öngörülmüştür. İlerideki çalışmalarda, anlamlı fark bulunan radyomik özellikler ile yapay zeka uygulamaları kullanılarak prediktif model oluşturulması planlanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Radyomiks, MRG, Meme kanseri

PDF Eraser Free

ABSTRACT

Aim: Molecular subtypes in invasive ductal carcinoma (IDC) of breast are determined by immunohistochemical studies. Radiomics analysis is the extraction of quantitative features from digital radiological images. The contribution of radiomic features of tumor tissue in tumor characterization, prediction of treatment response and determination of prognosis is currently being investigated. In this retrospective study, the relationship between the Luminal A and Luminal B molecular subtypes of IDC and the radiomic data obtained from 1.5T dynamic breast magnetic resonance imaging (MRI) images were evaluated. **Materials and Methods:** A total number of 73 patients, whom were diagnosed with histopathologically proven IDC in our hospital and also had pre-treatment dynamic breast MR images recorded in our PACS system were included in this study. Tumors were classified into molecular subtypes: Luminal A (ER+ and/or PR +, HER2 -, Ki-67< 20) and Luminal B (ER+ and/or PR +, HER2 -, Ki-67 ≥20 or HER2+). A total of 81 tumor lesions were evaluated on T1-weighted fat-suppressed sagittal post-contrast late-phase MRI images after the required "pre-process" steps and three-dimensional segmentation were made. 43 radiomic features including: 1 conventional, 4 shape, 6 histogram, 7 Gray Level Co-occcurance Matrix (GLCM), 11 Gray Level Run Length Matrix (GLRLM), 3 Neighborhood Gray Level Difference Matrix (NGLDM), 11 Gray Level Zone Length Matrix (GLZLM) were extracted from the lesions by LIFEX. The radiomic features that had a statistically significant difference between two different tumor subtypes were determined using the Mann-Whitney U test using the SPSS program, $p < 0.05$ was considered significant. **Results:** A statistically significant difference was found in radiomic properties including Histogram-skewness; Shape-volume, voxel; GLCM-energy, entropy.log2, entropy.log 10; GLRLM-GLNU, RLNU, HGRE; NGLDM-Busyness; GLZLM-SZE, GLNU, HGZE, ZLNU between two different molecular subtype. **Discussion and Conclusion:** In this study, radiomic properties that may distinguish Luminal A and Luminal B molecular subtypes of invasive ductal carcinoma were determined. Among the radiomic features with statistically significant difference, those associated with image heterogeneity had higher values in Luminal B tumors, and Luminal B tumors were found to have a larger volume at the time of diagnosis. The radiomic features were

PDF Eraser Free

thought to reflect the intratumoral heterogeneity in Luminal B tumors.It has been predicted that the characterization of Luminal A and Luminal B tumors may be made non-invasively by radiomic analysis. In future studies, it is planned to create a predictive model by using artificial intelligence applications with the radioomic features that differ significantly.

Keywords: Radiomics, MRI, Breast Cancer

PDF Eraser Free

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri farklı klinik bulguları, alt tipleri ve tedavi yanıtları bulunan heterojen bir hastalıktır (1). Hasta yaşı, tümör büyüklüğü, histolojik gradı, hormon reseptörü ve insan epidermal büyüme faktör reseptörü 2 (HER2) durumu gibi klinik ve patolojik faktörler hastanın prognozunu ve tedavi rejimini belirlemek için kullanılmaktadır.

Gen ekspresyon profiline göre meme kanseri, Luminal A, Luminal B, HER2-zengin ve triple negatif olarak 4 farklı intrinsik moleküler alt tipe ayrılmıştır. Her bir moleküler alt tipin prognozu ve tedavi cevabı birbirinden farklı özellikler göstermektedir. Günlük pratikte moleküler alt tipler, genetik ekspresyon profili yerine immünohistokimyasal belirteçler ile belirlenmektedir. Bu belirteçler östrojen ve progesteron reseptörlerinin (ER, PR) durumu, HER2 ekpresyonu durumu ve Ki67 indeksinden oluşmaktadır. İmmünohistokimyasal çalışmaların yapılabilmesi için invaziv bir işlem olan biyopsi gerekmektedir.

Luminal alt tipler meme kanserinin yaklaşık %70'ini oluşturmaktadır. Genel olarak, hormon reseptörleri pozitif olup hormonal terapiye iyi yanıt verirler. Luminal A tip meme kanseri en iyi prognozu olan alt tiptir. Luminal B tümörler ise daha çok proliferasyon göstermekte olup, prognozları Luminal A tümörlere göre daha kötüdür (2).

Yakın zamanda, tümörlerin hücresel ve genetik düzeydeki özelliklerinin, medikal görüntülere fenotipik olarak yansıdığı hipotezi kurulmuştur. Bu bağlamda medikal görüntülerde mevcut bulunan ancak insan gözünün saptayamayacağı bu fenotipik bilgilerin, yani pikseller arası ilişkilerin, matematiksel formüllere dayalı kantitatif bir yöntem olan radyomiks analizi ile değerlendirilebileceği öne sürülmüştür (3).

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) meme kanserinin tanısında ve takibinde kullanılan yüksek sensitiviteye sahip bir yöntemdir. Kitleler morfolojik özelliklerine ve kontrastlanma kinetiklerine göre değerlendirilmektedir. MRG görüntülerine radyomiks analizi uygulanmasıyla meme kanserinin moleküler alt

PDF Eraser Free

tipinin, tedaviye yanıtının ve prognozun belirlenebileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (4).

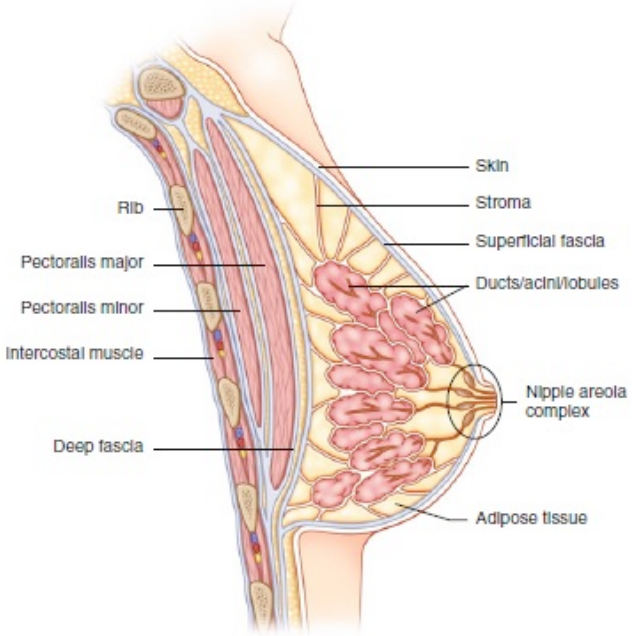
Bu retrospektif çalışmada 1.5 Tesla (T) dinamik meme MRG görüntülerinden elde edilen radyomik veriler ile invaziv duktal karsinomun (İDK) Luminal A ve Luminal B moleküler alt tipleri arasındaki ilişki değerlendirilmiştir.

PDF Eraser Free

2. GENEL BİLGİLER

2.1. MEME ANATOMİSİ

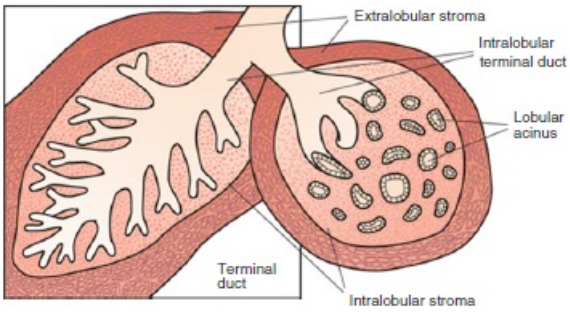
Erişkin kadın memesi yukarıdan aşağıya 2. ve 6.-7. kostalar arasında uzanır. Meme tabanı medialde sternuma, lateralde midaksiller çizgiye dek uzanır ve göğüs duvarının süperfisiyal ve derin fasyaları tarafından çevrelenir. Memenin 2/3'ü pektoralis majör kasının anteriorunda, geri kalanı serratus anterior kasının anteriorunda yer alır. Meme üst dış kadranında aksillaya dek uzanım gösteren ve Spence'in kuyruğu olarak adlandırılan bir bölüm mevcuttur. Meme deri, süperfisiyal fasya, meme parankimi, meme başı-areola kompleksi ve derin fasya yapılarından oluşur (Şekil 1). Deri en yüzeyel katmandır. Dermis süperfisiyal fasya ile birleşiktir. Süperfisiyal fasya derinin hemen altında bulunur, abdominal süperfisyal fasya ve servikal fasya ile devamlılık gösterir. Süperfisiyal fasya, derin fasya ile birlikte meme parankimini çevreler. Meme parankimi glanduler epitel, fibröz stroma, destekleyici yapılar ve yağdan oluşur.



Şekil 1: Memenin genel anatomisi (5).

PDF Eraser Free

Glandüler epitel erişkin kadın memesinin yaklaşık %10–15'ini oluşturur. Her biri birçok lobüle ayrılan 15-20 lobdan oluşur. Bu lobüller, süt üreten ve terminal duktül ya da asini adı verilen bezlerdir (Şekil 2). Majör süt duktusları 2 kat küboidal epitel ile döşeli iken, minör süt duktusları tek kat küboidal epitel içerir. Duktal epitel, sütün duktuslar içerisinde ilerlemesini sağlayan myoepitel hücreler ile çevrilidir. Myoepitel hücreleri çevreleyen bir bazal membran bulunur ve bu membranın invazyonu invaziv kanser ile "in situ" karsinomu birbirinden ayırır. Duktuslar meme areola kompleksi altında genişleyerek laktiferöz sinüsleri oluşturur ve meme başında bulunan 10-15 adet orifis aracılığıyla dışarıya açılır. Fibroz stroma ve destekleyici yapılar asıcı Cooper ligamanlarıdır. Bu ligamanlar bağ dokusunun fibröz bantlarıdır ve memeyi katederek dermise tutunurlar. Tümörlerin ligamanları etkilemesi sonucu oluşan kontraksiyon palpe edilebilen tümör alanındaki büzüşmeden sorumludur. Meme parankiminin geri kalan bölümünü yağ dokusu oluşturur. Yağ dokusunun glandüler dokuya oranı yaş ile artar ve postmenopozal dönemde maksimuma ulaşır. Yukarıda sözü edilen laktiferöz duktuslar 2-4 mm genişliğinde olup devamında çok katlı yassı epitel ile döşeli sinüsleri oluştururlar. Sinüsler meme başının ampullasından geçerken 0.4-0.7 mm çapına daralırlar. Meme apeksinde meme başını çevreleyen pigmentli alana areola denir. Areola, Montgomeri tüberküllerini oluşturan sebase ve ter bezlerini içerir. Meme parankiminin derininde pektoralis majör kasını saran derin fasya bulunur. Derin fasya kaudalde abdominal derin fasya ile devamlılık gösterir ve kranialde klavikulaya, sternumdan aksilla lateraline dek uzanır (5).



Şekil 2: Terminal duktolobüler ünite (5).

PDF Eraser Free

2.1.1. Memenin Nörovasküler Yapıları

a. Arterleri:

Memenin arteriyel dolaşımı başlıca 3 kaynaktan oluşur: 1) meme dolaşımının %60'ından sorumlu olan internal mammarian arterlerin anterior perforatörleri, 2) dolaşımın %30'undan sorumlu olan aksiller arter dalları, 3) interkostal arterlerin lateral dalları (Şekil 3).

b. Venleri:

Venöz drenaj tipik olarak arteriyel dolaşımı takip eder. Başlıca 3 ana venöz drenaj olup bunlar; 1) internal mammarian perforan dallar, 2) aksiller vene dökülenler, 3) interkostal ven dallarıdır (Şekil 3).

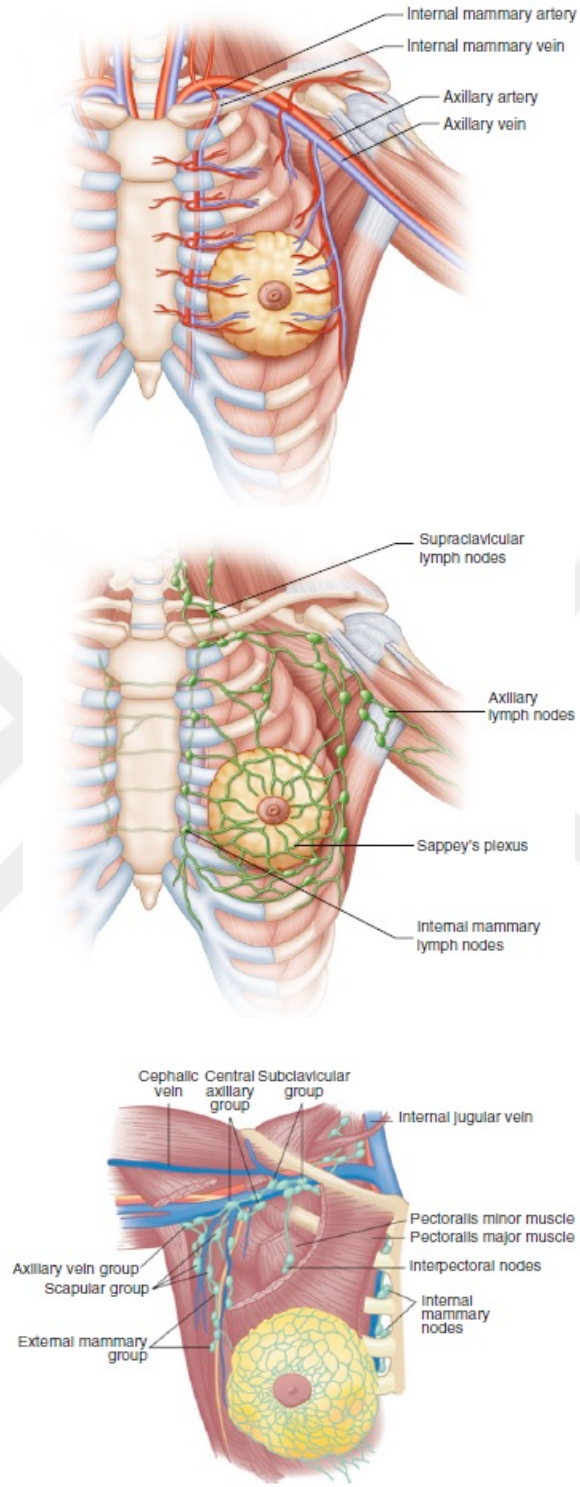
c. Sinirleri:

Memenin innervasyonu temel olarak 3.-6. interkostal sinirlerin lateral kutanöz dalları tarafından yapılmaktadır. Kranial olarak servikal pleksusun kutanöz dalları aracılığıyla bir miktar innervasyon sağlanmaktadır. Meme başı- areola kompleksi 4. interkostal sinir tarafından uyarılmaktadır.

d. Lenfatikleri:

Meme cildini ve meme başı-areola kompleksini drene eden lenfatik pleksus Sappey'in pleksusu olarak adlandırılır. Lenfatik akım ciltten subareolar pleksusa ve oradan da laktiferöz duktuslarla ilişkili birbirleri ile bağlantılı derin lenfatik pleksusa doğrudur. Meme lenfatik drenajının %97'si aksillaya, %3'ü internal mammarian lenf nodlarına olur. İnternal mammarian lenf nodları sternum sınırında, 1.-6. interkostal mesafede bulunur. Cerrahi diseksiyon bakış açısıyla aksiller lenf nodları 3 grupta toplanmıştır. Level 1 lenf nodları pektoralis minör kasının lateralinde olup eksternal mammarian, subkapsüler ve lateral aksiller lenf nodlarını içerir. Level 2 lenf nodları pektoralis minör kasının arkasında yer alıp santral aksiler lenf nodlarını içerir. Level 3 lenf nodları pektoralis minör kasının medial-superiorunda yer alıp subklavikuler ya da apikal lenf nodlarını içerir (Şekil 3).

PDF Eraser Free



Şekil 3: Memenin arterleri, venleri ve lenfatikleri (5).

PDF Eraser Free

2.2. MEME KANSERİ

Meme kanseri, akciğer kanserinden sonra dünyada en sık görülen ikinci kanserdir. Kadın cinsiyette en sık görülen kanser türüdür. Ülkemizde de meme kanseri kadınlar arasında görülen kanserler içinde 41.6/100.000 oranı ile ilk sırada yer almaktadır (6).

Meme kanserleri kabaca "in situ" ve invaziv olarak ikiye ayrılır. İnvaziv meme kanserlerinin histolojik olarak farklı tipleri bulunmaktadır. İnvaziv meme kanserlerinin %80'ini invaziv duktal karsinom, yüzde 10-15'ini invaziv lobüler karsinom oluşturur. Bunların dışında özel histolojik tipler bulunmakta olup bunlar müsinöz, medüller, papiller ve tübüler invaziv meme kanserleridir (7).

2.2.1. İnvaziv Duktal Karsinom

İDK, terminal duktolobüler üniteden kaynaklanan malign epitelyal proliferasyonu ifade eder. Tümör hücreleri, lobüllerin aksine duktusları döşeyen hücrelere benzerler. Normal duktusların aksine invaziv epitelyal tümör hücrelerini çevreleyen bazal veya myoepitelyal hücreler bulunmaz ve bazal membran devamlılığı bozulmuştur. "No Special Type" (NST) veya "Not Otherwise Specified'' (NOS) olarak sınıflandırılan invaziv duktal karsinom, invaziv meme kanserlerinin en büyük grubunu oluşturur. İDK-NST çalışılan popülasyonlara göre değişmekle birlikte invaziv meme lezyonlarının %47-80'ine karşılık gelir. Bu tip kanser hücrelerinin en azından bir kısmında normal duktal yapıyı taklit eden büyüme paterni görülür. Genellikle, invaziv epitelyal hücrelere karşı gelişen ve sert "skirrotik" tümör nodülleri oluşturan desmoplastik reaksiyon gelişir. Meme kanseri bazen bir kadının kendi kendini muayenesi sonucu farkettiği bir kitle olarak prezente olur. Agresif tarama yapılan günümüzde meme kanseri, irregüler dansite veya kalsifikasyon varlığı gibi mamografik bulgu vererek de ortaya çıkabilir. Mamografide kalsifikasyon varlığı nedeniyle şüphelenilen duktal karsinoma in situ gibi başka bir lezyon için yapılan biyopsi sonucunda insidental olarak da görülebilir.

Meme kanserlerinin %5-10'u otozomal dominant kalıtılan genler ile ilişkilidir ve pozitif aile öyküsü iyi bilinen bir risk faktörüdür. Birinci derece yakınında meme

PDF Eraser Free

kanseri öyküsü olması bireyin riskini genel popülasyona göre 2-3 kat arttırır. Ailesinde premenopozal dönemde ve her iki memeyi tutan kanser bulunan bireylerde risk 9 kat artmıştır. Belirli genetik mutasyonlar meme kanseriyle ilişkilidir. Bunların en önemlileri BRCA1 ve BRCA2 gen mutasyonları olup ailesel kanserlerin %20'sinden sorumludur. Karşı memede geçirilmiş kanser öyküsü, karşı memede veya endometriumda kanser bulunması meme kanseri riskini arttırır. Atipik duktal hiperplazi ve duktal karsinoma in situ gibi invaziv meme kanseri riskini arttıran proliferatif lezyonlar bulunmaktadır. Hormonlar meme kanseri için bilinen risk faktörleridir. Hiç doğum yapmamış (nullipar) olan, ilk gebeliği geç yaşta olan, erken menarş görülen veya geç menapoza giren kadınların riski artmıştır (8). Günümüzde artan moleküler ve genetik bilgi birikimi meme kanserinin heterojen doğasını anlamayı sağlayan yeni sınıflandırmalar ortaya çıkarmıştır. Meme kanserinin farklı klinik ve patolojik özellikleri bulunan ve tedavi yanıtı değişkenlik gösteren intrinsik moleküler alt tipleri bulunmaktadır. Gen ekspresyonu profillerine göre belirlenmiş bu moleküler alt tipler Luminal A, Luminal B, HER2-zengin ve triple negatif olarak belirlenmiştir. Tanımlanmış bu alt tipler gen ekspresyon profillerine göre sınıflandırılmış olmakla birlikte rutin klinik uygulamada bu yöntemin uygulanabilirliği zordur. Bu nedenle rutin klinik pratikte hormon reseptörü, HER2 ekspresyonu ve Ki67 oranı gibi immünohistokimyasal belirteçlere bakılarak gen ekspresyon profillerine benzer sonuçlar veren moleküler sınıflandırmalar yapılmaktadır (9, 10).

St.Gallen 2011 Uluslararası Konferansına göre meme kanserinde immünhistokimyasal yöntemlere göre yapılan sınıflandırma Tablo 1' de gösterilmiştir (11).

PDF Eraser Free

Tablo 1: St.Gallen 2011 sınıflaması.

Intrinsic suptype		ER and/or PR	HER2	Ki-67
Luminal A-like	(LumA)	+	–	<14 %
Luminal B/HER2 negative-like	(LumB/HER2 neg.)	+	–	≥14 %
Luminal B/HER2 positive-like	(LumB/HER2 pos.)	+	+	any
HER2-type	(HER2)	both–	+	any
Triple negative	(TN)	both–	–	any

a. Luminal A Meme Kanseri:

Luminal A tip meme kanserleri invaziv meme kanserlerinin yaklaşık %50'sini oluşturur. Morfolojik olarak iyi diferansiye olan, proliferatif indeksleri ve histolojik dereceleri düşük karsinomlardır (11). Bu tip meme kanserinin prognozu diğer alt tiplere oranla daha iyi olup lokal rekürrens ve relaps oranları düşüktür (12). Endokrin tedaviye iyi cevap verirler ancak sistemik kemoterapiye yanıtları düşüktür (13).

b. Luminal B Meme Kanseri:

Luminal B tip meme kanserleri invaziv meme kanserlerinin yaklaşık %20'sini oluşturur. Luminal A tip meme kanserlerine göre hücre diferansiyasyonu daha kötü, histolojik dereceleri ve proliferasyon indeksleri daha yüksektir (11). Luminal B kanserlerin aksiller nodal metastaz oranı yüksek olup prognozu kötü ve lokal rekürrensi yüksektir (13). Luminal A tip meme kanserlerine göre daha genç yaşta görülürler ve daha büyük tümörlerdir (12). Tedavide endokrin tedaviye ek olarak sistemik kemoterapi kullanılır (14).

PDF Eraser Free

2.2.2. Meme Kanserinde Prognostik Faktörler

Birçok faktör meme kanserinde tedavi cevabı, prognoz ve rekürrens ile ilişkili bulunmuştur. Tablo 2'de belirtilen faktörlerin patoloji raporlarında yer alması önemlidir. Ek olarak hasta yaşı, multifokal-multisentrik hastalık ve yaygın intraduktal komponent varlığı da risk ile ilişkilidir (8, 9).

Tablo 2: Meme kanserinde prognostik faktörler (8).

Tümör boyutu
Tümör sınırı
Tümör tipi
Tümör gradı
Lenf nodu durumu
Lenfovasküler invazyon
Biyobelirteçlerin ekspresyonu:
ER
PR
Ki-67
HER2
DNA plöidi

2.2.3. Meme Kanserinde Görüntüleme Yöntemleri

Meme kanserinde erken tanı ve tedavi takibi amacıyla mamografi, ultrasonografi (USG) ve MRG birbirlerini tamamlayıcı görüntüleme yöntemleri olarak kullanılmaktadır.

PDF Eraser Free

a. Mamografi:

Mamografi meme kanserinin erken tanısında hem tarama hem de tanı amaçlı olarak kullanılan en etkin görüntüleme yöntemidir (15).

Mamografide meme dokusunu görüntülemek için düşük enerjili X ışınları kullanılmaktadır. Mamografik tetkikin kalitesini minimum radyasyon dozu ile en iyi düzeyde sağlamak amacıyla yüksek kontrast, yüksek rezolüsyon, düşük gürültü ve doğru pozisyonlama gibi belirli noktalara dikkat edilmesi gerekmektedir (16). Son 20 yılda dedektör teknolojisinde yaşanan gelişmeler dijital mamografi tetkikinin kullanımına ve ardından memeyi kesitsel görüntüleyen tomosentez tekniğinin gelişimine olanak sağlamıştır. Dijital mamografide daha geniş enerji spektrumunda X ışınları kullanılmakta olup dinamik aralık daha geniş ve kontrast rezolüsyon daha yüksektir. Ayrıca yüksek kVP ve daha düşük doz ile görüntü elde etmek mümkündür (15).

İDK mamografide sıklıkla ışınsal veya nodüler büyüme paternine sahip düzensiz sınırlı kitleler şeklinde bulgu verir. Ancak nadiren yuvarlak ya da oval büyüme paterni de görülebilir. Düzensiz sınırlı spiküler kitle meme dokusuna göre daha yüksek dansitededir. Kitle lezyonuna ek olarak mikrokalsifikasyonlar, yapısal distorsiyon ve meme dokusunda asimetri bulgulara eşlik edebilir. Cilt kalınlaşması, meme başında çekinti ya da aksiller büyümüş lenf nodları sekonder bulgulardandır (16). Mamografinin etkinliği meme glandüler dokusunun yoğun olduğu memelerde ve genç yaş grubunda düşük olup meme yağ dokusu ve yaş arttıkça etkinliği artar.

Farklı araştırma metotlarıyla yapılan çalışmaların meta-analizlerinde mamografi tarama programları ile meme kanseri mortalitesinin %25-30 oranında azaldığı ortaya konulmuştur (17). Ancak tarama programlarının etkinliği ve planlaması konusunda tartışmalar bulunmaktadır. 2019 “American Cancer Society” (ACS) kılavuzuna göre yıllık mamografi taraması, ortalama risk taşıyan 44-49 yaş grubu kadınlar için önerilmiştir. 40-44 yaş grubu kadınların eğer isterlerse yıllık

PDF Eraser Free

taramaya dahil olma seçeneği sunulmasını ve 50 yaşından sonra taramanın 2 yılda bir olacak şekilde değiştirilmesi gerektiğini savunmuşlardır (18). Meme kanseri taramasını sonlandırılacağı yaş aralığı konusunda da henüz ortak konsensus bulunmamakta olup 75 yaş ve sonrası için taramanın etkinliğini araştıran yeterli çalışma mevcut değildir (19). 2019 ACS kılavuzunda 10 yıldan fazla yaşam beklentisi olan ve genel sağlık durumu iyi olan kadınlarda taramaya devam edilebileceği belirtilmiştir.

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı 40-69 yaşlar arasında 2 yılda bir mamografi taraması uygulamaktadır. Türk Radyoloji Derneği (TRD) önerisi "American College of Radiology" (ACR) paralelinde olup 40 yaşın üzerinde yıllık tarama önermektedir.

b. Ultrasonografi:

Meme USG hem tanısal hem de tarama amaçlı kullanılan, iyonizan radyasyon içermeyen bir radyolojik yöntemdir. Mamografide saptanan kitle, mikrokalsifikasyonlara eşlik eden dansite veya distorsiyon gibi patolojik bulguların aydınlatılmasında ve mamografinin etkinliğinin azaldığı bazı durumlarda problem çözücü olarak kullanılır. Mamografide görülen kitlenin kistik-solid ayrımının yapılabilmesine, biyopsi kararı alınmasına yardımcı olur ve biyopsiye rehberlik eder. Malign kitle varlığında aksiller lenf nodlarının araştırılmasına olanak sağlar.

Elastografi, Renkli Doppler ve "Superb Microvascular Imaging" (SMI) lezyon karakterizasyonuna katkı sağlayan diğer USG teknikleridir.

İnvaziv duktal karsinom USG'de en sık vertikal oryantasyonlu, düzensiz sınırlı, ışınsal uzanımları bulunan heterojen-hipoekoik iç yapıda kitle olarak izlenir. Kitlenin posteriorunda akustik gölgelenme görülebilir (16).

c. Manyetik Rezonans Görüntüleme:

MRG görüntü oluşturulması amacıyla radyofrekans dalgalarını kullanan, iyonizan radyasyon içermeyen yüksek kontrast rezolüsyona sahip bir görüntüleme yöntemidir. Mamografi ve USG ile birlikte memenin görüntülenmesinde rol alır.

PDF Eraser Free

Meme MRG, Gadolinyum içeren kontrast maddelerin kullanıldığı fonksiyonel bir tetkik olup altta yatan temel prensip malign neoplazilerdeki neoanjiogenezin daha hızlı kontrast madde ekstravazasyonuna yol açmasıdır (20). Meme kanserinde en duyarlı görüntüleme yöntemi MRG olup sensitivite %90'lara ulaşmaktadır; ancak yüksek sensitivitesine karşın spesifitesi orta düzeydedir (21). Bu durum benign-malign lezyon ayrımında yanılgılara yol açmaktadır. Tanısal doğruluğu artırmak amacıyla meme MRG endikasyonları ACR tarafından aşağıdaki gibi tanımlanmıştır (22).

1-Tarama amaçlı

-Yüksek riskli kadınlar

-Meme kanseri saptanan kadınlarda karşı memenin değerlendirilmesi

-Protezli memelerin değerlendirilmesi

2-Tanı amaçlı

-Tümör boyutunun ve uzanımının değerlendirilmesi

-Neoadjuvan kemoterapi yanıtı

-Rekonstrüksiyon uygulanmış memeler

-Rezidüel, nüks meme kanserinin araştırılması

-Aksiller veya uzak metastazlı olgularda primer odağın araştırılması

-Mamografi veya USG bulgularında belirsizlik olan ve biyopsi yapılamayan olgular

3-Girişimsel işlemlere rehberlik

Dinamik kontrastlı meme MRG'de hem morfolojik hem de kinetik değerlendirme yapılır.

Kinetik eğriler kontrast tutulumunun bir yansıması olan zaman içinde oluşan sinyal intensite değişikliklerini gösterir. Kinetik eğrilerin kullanılması tek başına morfolojik değerlendirmenin yerini almamakla birlikte MRG'nin sensitivite ve spesifitesini artırmıştır. Malign lezyonlarda çoğunlukla sinyal intensitesi 90-120

PDF Eraser Free

saniye içerisinde başlangıç değerlerinin iki katına veya daha üzerine çıkar ve 3-5 dakikadan sonra kontrast kaybı olur. Kuhl ve arkadaşları 3 tip kinetik eğri tanımlamıştır. Buna göre giderek artan sinyal artışı gösteren eğrileri tip 1, plato şeklinde görülenleri tip 2 ve "wash out" gösterenleri tip 3 olarak sınıflandırmışlardır. tip 1 paternin benign, tip 3 paternin malign, tip 2 paternin ise hem benign hem malign lezyonlarda görülebileceğini belirtmişlerdir (16).

İDK, meme MRG'de sıklıkla spiküle şekilli, düzensiz konturlu, periferal kontrastlanan, tip 2 veya tip 3 kinetik eğriye sahip, difüzyon kısıtlanması gösteren bir kitle şeklinde bulgu verir (16).

2.2.4. Meme Kanserinde Biyopsi Teknikleri

Mamografi, USG veya MRG'de saptanan BIRADS (Breast Imaging and Reporting Data System) 4 ve 5 kitlelerin histopatolojik tanısına yönelik biyopsi yapılır.

a. İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (İİAB)

USG rehberliğinde 20-25 Gauge (G) iğneler ve şırınga ile yapılır. Sitolojik yaymalar havada kurutulup alkol ile fikse edilerek patoloji labaratuvarına gönderilir. İnvaziv karsinom tanısında yetersiz olmakla birlikte aksiller lenf nodlarının değerlendirilmesi amacıyla kullanılmaktadır.

b. Kor Biyopsi

USG rehberliğinde 14-16 G tam otomatik veya yarı otomatik iğnelerle yapılır. Kor biyopsi kitlenin patolojik tanısının konulması yanı sıra moleküler belirteçleri değerlendiren immünohistokimyasal çalışmaya olanak sağlar.

c. Eksizyonel Biyopsi

Palpe edilemeyen meme lezyonlarının veya malignite yönünden kuşkulu mikrokalsifikasyonların, patolojik tanısı veya tedavisi amacıyla, preoperatif olarak USG ya da mamografi rehberliğinde tel ile işaretlendikten sonra cerrahi olarak çıkartılmasıdır.

PDF Eraser Free

2.3. RADYOMİKS

Radyomiks, bilgisayarlı tomografi (BT), pozitron emisyon tomografi (PET), MRG gibi çeşitli görüntüleme yöntemleriyle elde edilen dijital görüntülerdeki insan gözünün saptayamayacağı kantitatif verileri, matematik temelli yöntemler ile elde eden ve bu verilerin klinikopatolojik verilerle ilişkisini inceleyen yeni bir alandır. Tipik olarak radyomik değerlendirme tekstürün (texture), şeklin ve büyüklüğün analizidir. Elde edilen verilerle kişiselleştirilmiş tıbba hizmet eden prediktif modeller oluşturulabilir.

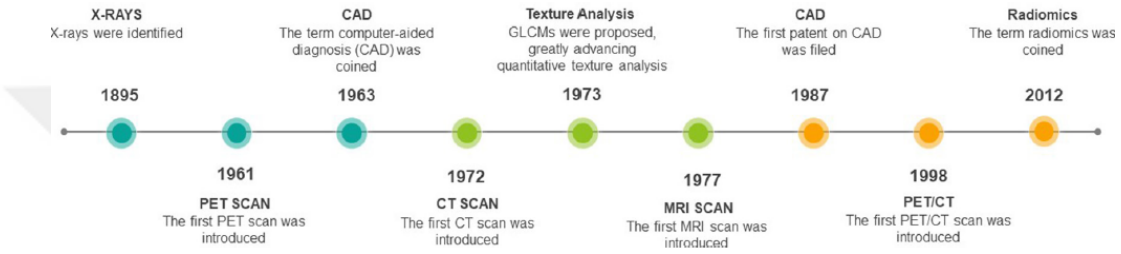
Her nesnenin çıplak gözle bakılarak veya elle dokunularak değerlendirilebilen bir dokusu (tekstür) vardır. Radyolojik açıdan bakıldığında, dijital görüntülerde de insan gözünün saptayamayacağı bir dijital tekstür saklıdır ve radyomiks yaklaşımı temelde bunu incelemektedir.

Tarihsel olarak tekstür analizinin doğuşu 1948 yılında bilgi teorisini geliştiren Claude Shannon ve bunu 1973 ve 1975 yıllarında derinleştiren Haralick, Galloway ve diğer önemli araştırmacılar sayesinde olmuştur. Tekstür analizinin ilk kullanım alanlarından biri havadan görüntülemedir. Tekstür analizinin tıbbı görüntülemede kullanımı ve radyomiks alanının gelişimi artan bilgisayar teknolojisi sayesinde mümkün olmuştur (23). Tıbbi görüntülemede tekstür analizinin kullanımı ile ilgili yayınlar 1990'lı yıllardan beri mevcut olsa da (24, 25) radyomiks terimi ilk olarak Lambin ve ark. tarafından 2012 yılında kullanılmıştır (Şekil 4,5) (26, 27).

Solid tümörler homojen yapılar olmaktan çok, farklı hücre popülasyonları ve moleküler varyasyonlar içeren heterojen yapılardır (28). İntratümöral heterojenite farklı genetik mutasyonlar, metabolik inhomojenite, hipoksi ve asidoz ile yakından ilişkili olup, tümörün proliferasyonu ve metastaz için önemli bir indikatör kabul edilir (29). Radyomiks analizinin altında yatan temel düşünce görüntüleri oluşturan gri seviye değerlerinin ve bunların birbirleriyle olan uzaysal ilişkilerinin, genetik ve moleküler varyasyonlar sonucu oluşan intratümöral heterojeniteye ait fenotipik bulguları yansıtabileceğidir (30).

PDF Eraser Free

Radyomiks araştırmaları özellikle onkoloji alanında yoğun olarak yapılmaktadır. Onkoloji açısından bakıldığında görüntülenen tümörlerin şekil özelliklerini ve heterojen iç yapılarını yansıtan ve tümör karakterizasyonunda, tedavi yanıtının tahmininde veya prognoz tayininde fikir verebilecek radyomik özellikler elde edilir. Radyomiks yöntemi sayesinde tümörlerin tanısı için yapılan biyopsi sayıları ya da tekrar biyopsiler azaltılabilir veya tümörün belli bir kısmını temsil eden biyopsiler nedeniyle oluşabilecek hataların önüne geçilebilir (23).

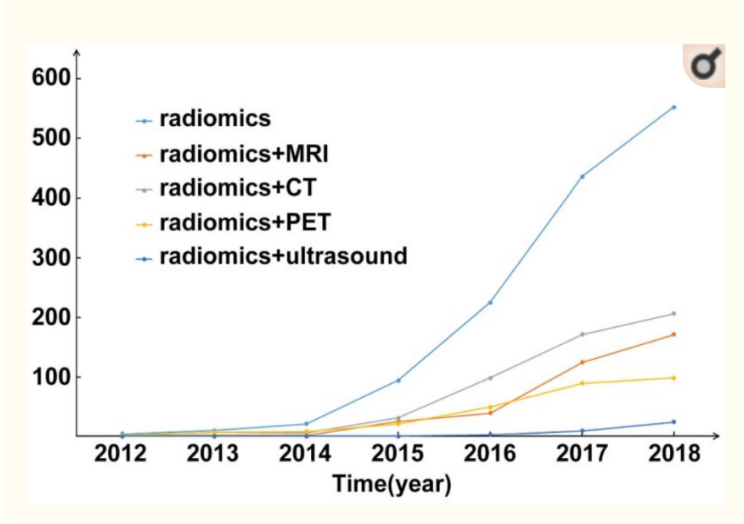


Şekil 4: Radyomikse giden yolun tarihçesi (31).

Öte yandan matematiksel ve istatistiksel temellere dayanan radyomik özelliklerin kanser çalışmalarındaki gerçek anlamları tartışmalıdır (32). Genetik veriler biyolojik değişikliklerle direkt olarak ilişkilendirilebilirler; ancak radyomik veriler için bu söz konusu değildir. Uzaysal heterojenite hakkında bilgi sunan radyomik verilerin henüz direkt biyolojik validasyonu bulunmamaktadır (33). Radyolojik görüntülerden elde edilen radyomik özelliklere biyolojik bir temel oluşturabilmek için atılacak önemli adımlardan biri bu özellikleri, tümör gradı, hipoksi, anjiogenez veya spesifik moleküler/genetik farklılıklar ile ilişkilendirmek olacaktır (34).

Radyomiks analizinde, tıbbi radyolojik görüntülerde belirli bir bölgeye "Region of Interest" (ROI) konulur ve matematiksel algoritmalarla ve filtreleme işlemleriyle kantitatif değerlerden oluşan radyomik özellikler elde edilir. Bu radyomik özellikler aslında kantitatif görüntüleme biyobelirteçleridir. Radyomik özellikler semantik ve agnostik olmak üzere 2 farklı ana grupta incelenir (Tablo 3).

PDF Eraser Free



Şekil 5: Radyomiks alanındaki yayınların gelişimi (27).

Semantik özellikler; radyoloğun çıplak gözle kalitatif olarak değerlendirmesiyle ya da kantitatif olarak matematiksel algoritmalarla elde edilir. Semantik özelliklere örnek olarak bir kitlenin büyüklüğü, şekli, spikülasyonu veya vaskülarizasyonu verilebilir. Tanımlı özelliklerin ROI kullanarak kantitatif olarak değerlendirilmesiyle daha kapsayıcı ve tekrarlanabilen verilerin elde edilmesi amaçlanır.

Agnostik özellikler; ROI içerisindeki intensite değerlerine dayanarak mevcut heterojeniteyi kantifiye eder. Agnostik özellikler istatistiksel yöntemlerle elde edilen first-order, second -order veya higher -order istatistikler olarak sınıflandırılır (35).

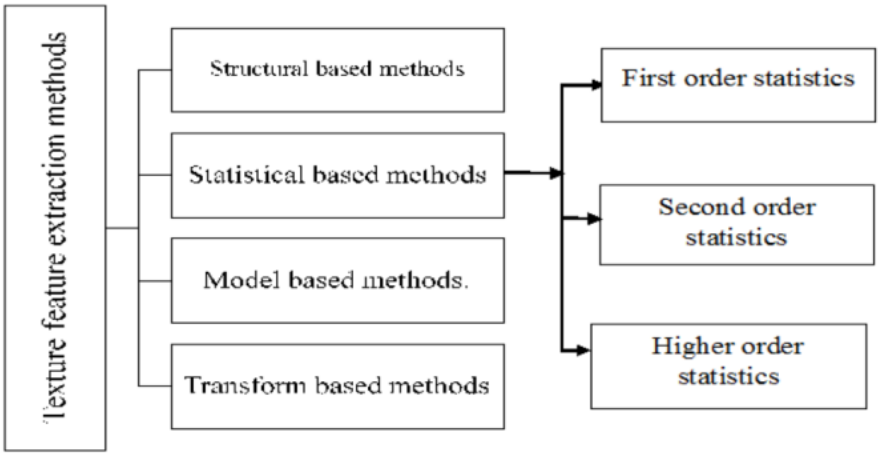
Tablo 3: Semantik ve agnostik radyomik özellikler (36).

Examples of Semantic and Agnostic Features of Radiomics

Semantic	Agnostic
Size	Histogram (skewness, kurtosis)
Shape	Haralick textures
Location	Laws textures
Vascularity	Wavelets
Spiculation	Laplacian transforms
Necrosis	Minkowski functionals
Attachments or lepidics	Fractal dimensions

PDF Eraser Free

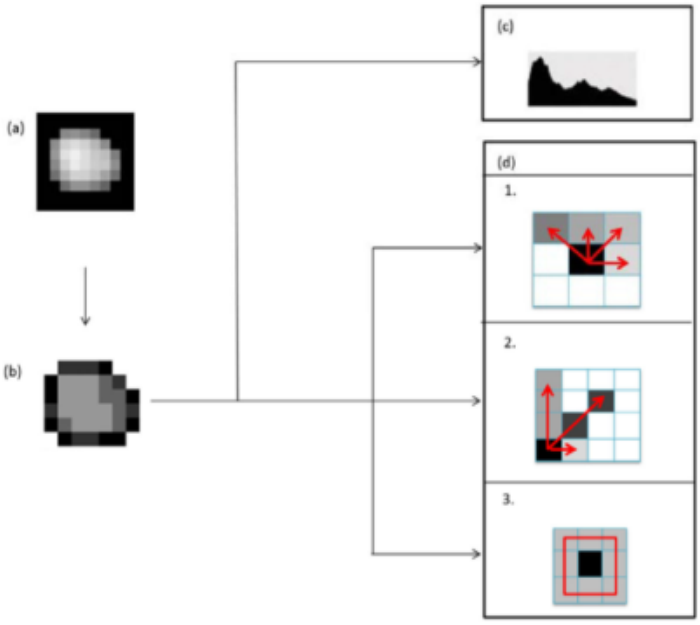
Dijital görüntülerin tekstür özelliklerini değerlendirmek için farklı metotlar mevcuttur (Şekil 6). Radyomiks çalışmalarında genel olarak istatistiksel tabanlı yöntemler kullanılır (37).



Şekil 6: Tekstür özelliği çıkartma yöntemleri. Radyomiks analizinde istatistiksel tabanlı yöntemler kullanılmaktadır (38).

Dijital radyolojik görüntülerin tekstür özellikleri, istatistiksel metotla, görüntüyü oluşturan piksel ve voksellerin birbirleriyle olan uzaysal ilişkileri ve sahip oldukları gri seviye dağılımları incelenerek ortaya konulur (Şekil 7) (34).

PDF Eraser Free

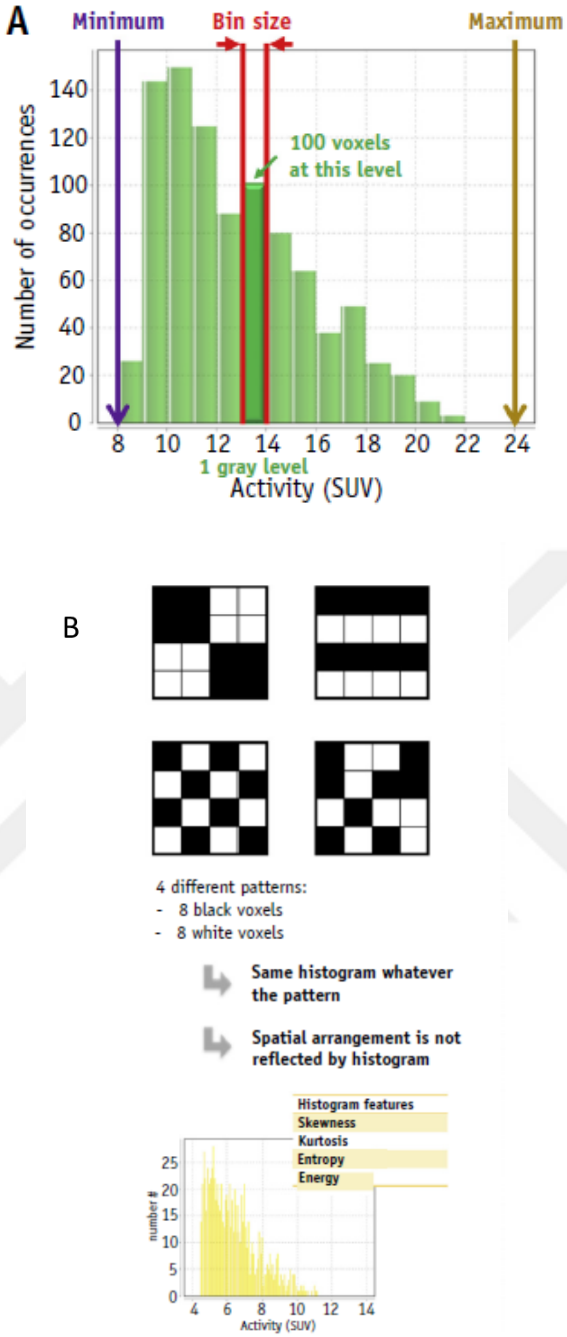


Şekil 7: İstatistiksel yöntemle tekstür özelliği çıkartılmasının illüstrasyonu (a). Segmente tümör görüntüsü (b). Segmente tümör görüntüsü 4 gri seviye intensite değerine kantize (quantized) edilmiş (c). Histogram ile bağlantılı first-order istatistiksel özellikler (d). Higher-order istatistiksel özellikler 1. GLCM (Gray Level Co-occurrence Matrix), 2. GLRLM (Gray Level Run Length Matrix) ve 3. NGTDM (Neighborhood Gray Tone Difference Matrix) (23).

2.3.1. First-Order İstatistikler

First-order istatistikler; piksel-intensite histogram grafiklerinden elde edilir ve görüntüyü oluşturan farklı gri seviye değerlerindeki piksellerin/voksellerin dağılım frekansını inceler. Bu değerlendirme görüntüdeki piksellerin/voksellerin uzaysal ilişkileri hakkında bilgi vermez (31). Bir histogram, görüntü analizi terminolojisinde piksel/voksel intensitelerinin grafik olarak temsilidir. İntensite değerleri birbirinden "bin" adı verilen boşluklarla ayrılır. "Bin" yüksekliğini o intensite değerinde mevcut bulunan piksel/voksel sayısı belirler. Oluşturulan histogram grafiğinden belirli matematiksel formüllere dayanarak ortalama, standart sapma, skewness, kurtosis, enerji (energy), entropi (entropy) gibi radyomik özellikler elde edilir (Şekil 8) (39).

PDF Eraser Free



Şekil 8: A: PET-BT intensite histogram grafiği B: Siyah ve beyaz renklerden ve 4 farklı desenden oluşan görüntülerin histogram grafikleri ve elde edilecek first-order özellikleri de aynı olacaktır. Histogramda piksellerin/voksellerin uzaysal konum bilgisi bulunmaz (39).

Skewness voksel intensitelerinin dağılımındaki asimetriyi ifade eder. Normal dağılımın skewness değeri 0'dır. Dağılımdaki asimetriye göre skewness pozitif veya

PDF Eraser Free

negatif değerler alarak 0'dan uzaklaşır. Negatif skewness değeri verinin sola doğru çarpıklaştığını, pozitif skewness değeri ise verinin sağa doğru çarpıklaştığını gösterir. Kurtosis ise dağılımın tepe noktasının normal dağılıma göre ne kadar sivri ya da yassı olduğunu ölçer (37). Histogram özelliklerinden enerji; dağılımdaki tekdüzeliği, entropi ise rastgeleliği ölçer (40).

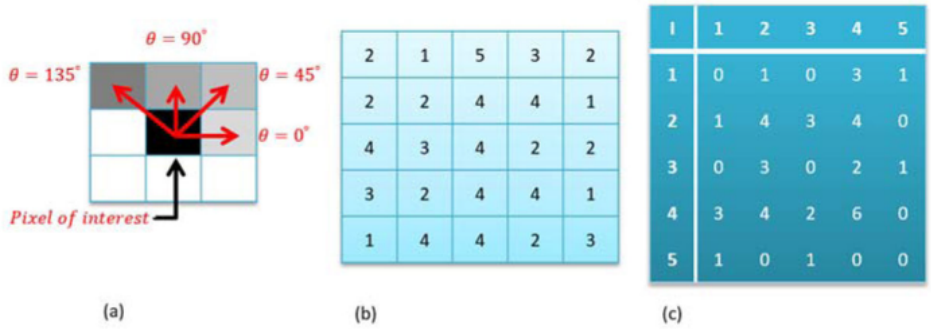
2.3.2. Second-Order ve Higher-Order İstatistikler

Second-order ve higher-order istatistikler: Gray Level Co-occurance Matrix (GLCM), Gray Level Run Length Matrix (GLRLM), Gray Level Zone Length Matrix (GLZLM) ve Neighborhood Gray Level Difference Matrix (NGLDM) gibi gri seviye değerlerinden oluşturulan matrislere dayanırlar. Bu değerlendirme görüntüdeki piksel/voksellerin uzaysal ilişkileri hakkında da bilgi verir ve ROI içerisindeki tekstüre ait özellikler elde edilir (37). Literatürde higher-order istatistikler tanımı ile GLCM'den sonra tanımlanmış diğer matrisler veya Gabor filtreleme, Wavelet transformasyonu gibi işlemler kastedilmektedir (30, 35).

a. GLCM:

Gray Level Co-occurrence Matrix (GLCM) belirli bir değerdeki voksel çiftlerinin belirli yön ve mesafede gözlemlenme ihtimalini yansıtır. Eğer görüntüde "n" sayıda gri seviye varsa bu "Ng" olarak ifade edilir ve Ng*Ng matrisi oluşur. 2 Boyutlu (B) görüntü için 4 farklı açıda (0°,45°,90°,135°), 3B görüntüde ise 13 farklı yönde hesaplanır (Şekil 9-11) (23). GLCM 1973 yılında Haralick tarafından tanımlanmıştır (41).

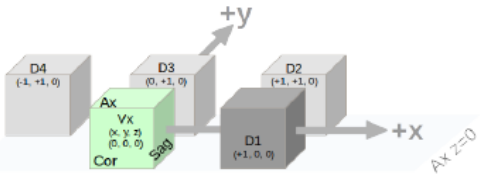
PDF Eraser Free



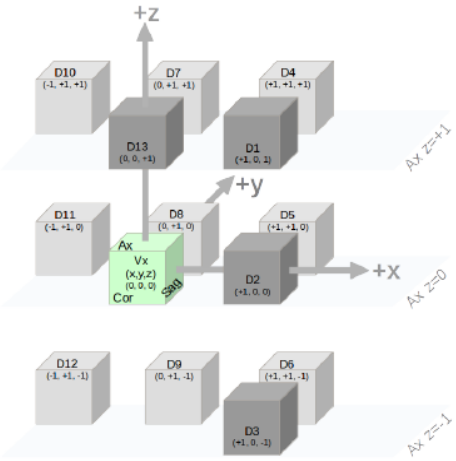
2	1	5	3	2
2	2	4	4	1
4	3	4	2	2
3	2	4	4	1
1	4	4	2	3

I	1	2	3	4	5
1	0	1	0	3	1
2	1	4	3	4	0
3	0	3	0	2	1
4	3	4	2	6	0
5	1	0	1	0	0

Şekil 9: GLCM oluşturulması. (a) Kullanıcı tarafından belirlenmiş parametre θ'a göre pikseller arası ilişkilerin temsili. (b) 1'den 5'e kadar değişen gri seviye değerlerinden oluşan 5x5 matris örneği. (c) Asimetrik GLCM'nin transposesinin çarpımı ile elde edilen simetrik GLCM (23).



Şekil 10: 2B voksel ve ilişkili 4 yön (40).



Şekil 11: 3B voksel ve ilişkili 13 yön (40).

PDF Eraser Free

GLCM'den "angular second moment/ uniformity/ energy" (enerji), "homogeneity/ inverse difference moment" (homojenite), "contrast" (kontrast), "correlation" (korelasyon), "entropy" (entropi) ve "dissimilarity" (benzeşmezlik) gibi tekstür özellikleri elde edilir.

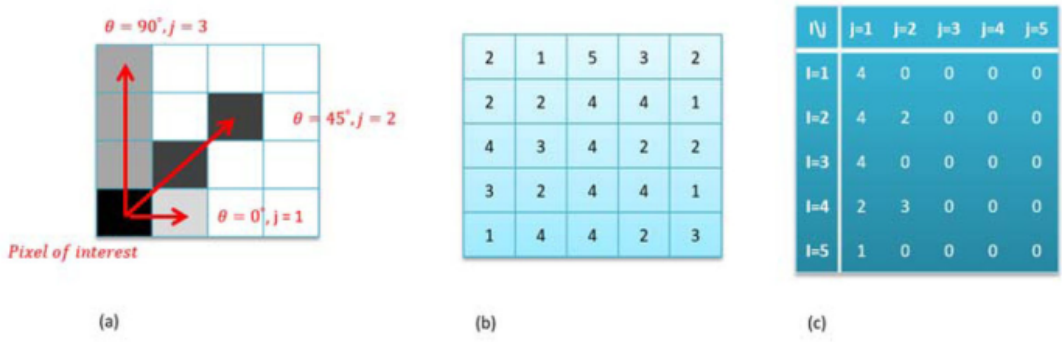
GLCM'den elde edilen radyomik özellikler şöyle açıklanabilir. "Angular second moment" veya enerji, uniformitenin (tekdüzelik) bir göstergesidir. Bir görüntüdeki gri seviye dağılımı sabit veya periyodik ise değeri yükselir. Dolayısı ile bu radyomik özelliğin yüksek bir değerde olması görüntünün daha homojen olduğunu ifade eder. "Inverse difference moment" görüntünün homojenitesini değerlendirir, yüksek değerlerinde görüntünün homojen olduğu anlaşılır. Kontrast, görüntüdeki lokal varyasyonları inceler. Pikseller aynı veya benzer gri seviye değerlerinde ise kontrast değeri düşer. Korelasyon, gri seviye değerlerindeki lineer bağımlılığı inceler. Bir pikselin tüm görüntüye göre komşu piksellerle olan korelasyonunu ölçer. Eğer bir görüntü benzer intensitelerde büyük alanlar içeriyorsa korelasyon değeri de yüksek olacaktır. Entropi, görüntünün kompleksitesi ile doğru orantılıdır. Görüntü karmaşıklaştıkça entropisi artar, enerjisi ise azalır (42).

b. GLRLM:

Belirli bir doğrultuda aynı intensiteye sahip ardışık voksellerin uzunluğuna "grey level run" denir. Gray Level Run Length Matrix (GLRLM), gri seviyenin "i", tekrarlanma sayısının "j" olarak temsil edildiği ve her bir elemanı (i, j) 'den oluşan 2B bir matristir (28).

2B görüntü için 4, 3B görüntü için 13 farklı yönde GLRLM oluşturulur. GLRLM'den Short Run Emphasis (SRE), Long Run Emphasis (LRE), Low Gray Level Run Emphasis (LGLRE) ya da High Gray Level Run Emphasis (HGRE), Short Run Low Gray Level Emphasis (SRLGE) ya da Short Run High Gray Level Emphasis (SRHGE), Long Run Low Gray Level Emphasis (LRLGE) ya da Long Run High Gray Level Emphasis (LRHGE), Gray Level Non Uniformity for Run (GLNUr) ya da Run Length Non Uniformity (RLNU) ve Run Percentage (RP) radyomik özellikleri elde edilir (40).

PDF Eraser Free



2	1	5	3	2
2	2	4	4	1
4	3	4	2	2
3	2	4	4	1
1	4	4	2	3

I\J	j=1	j=2	j=3	j=4	j=5
I=1	4	0	0	0	0
I=2	4	2	0	0	0
I=3	4	0	0	0	0
I=4	2	3	0	0	0
I=5	1	0	0	0	0

Şekil 12: GLRLM oluşturulması. (a) Kullanıcı tarafından belirlenmiş açı "θ" ve "run length" "j" parametrelerine göre pikseller arası ilişkilerin temsili. (b) 1'den 5'e kadar değerlerden oluşan 5x5 matris örneği. (c) Sonuç olarak 1'den 5'e kadar "run length" lerden ve θ = 0° durumuna göre oluşturulan GLRLM (23).

GLRLM'den elde edilen birkaç radyomik özellik şöyle açıklanabilir. GLRLM-HGRE yüksek gri seviyelerdeki "run" konsantrasyonunun ölçüsüdür. GLRLM-GLNU ve GLRLM-RLNU gri-seviyelerdeki ve homojen "run" uzunluklarındaki benzerliği değerlendirir. Dolayısı ile bu özelliklerin düşük değerlerde olması görüntünün daha homojen olduğunu gösterir (43).

c. GLZLM:

Gray Level Zone Length Matrisx (GLZLM) sıra elementinde gri-seviye'nin "r" ve sütün elementinde büyüklüğün "s" olarak temsil edildiği, zon sayısı bilgilerini yani aynı gri-seviyedeki bağlantılı voksel sayısı bilgisini içeren matristir (22).

GLZLM'den Short Zone Emphasis (SZE) ya da Long Zone Emphasis (LZE), Low Gray Level Zone Emphasis (LGZE) ya da High Gray Level Zone Emphasis (HGZE), Short Zone Low Gray Level Emphasis (SZLGE) ya da Short Zone High Gray Level Emphasis (SZHGE), Long Zone Low Gray Level Emphasis (LZLGE) ya da Long Zone High Gray Level Emphasis (LZHGE), Gray Level Non Uniformity for Zone (GLNUz) ya da Zone Length Non Uniformity (ZLNU) ve Zone Percentage (ZP) radyomik özellikleri elde edilir (40).

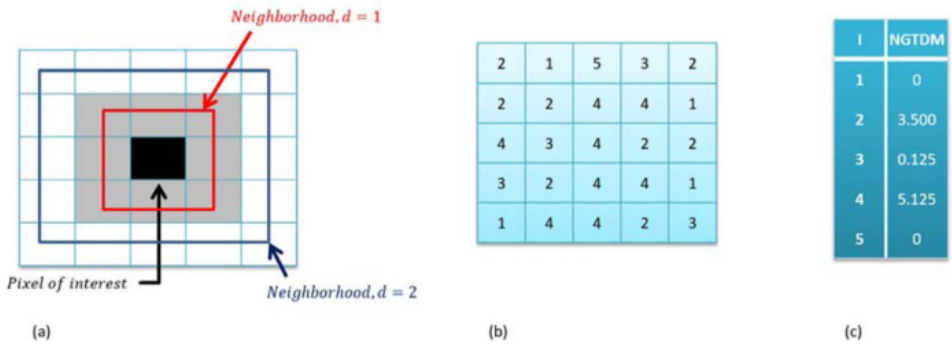
PDF Eraser Free

GLZLM'de geniş ve yassı bir matris ROI'nin homojen olduğunu, dar bir matris ise heterojeniteyi ifade eder (28). GLZLM'den elde edilen birkaç radyomik özellik şöyle açıklanabilir. GLZLM-SZE değerinin yüksek olması görüntünün daha küçük zon boyutlarından oluştuğunu dolayısı ile görüntüde daha pürüzsüz bir tekstür olduğunu gösterir. GLZLM-HGZE değerinin yüksekliği, görüntünün daha yüksek gri seviyelerdeki zon boyutlarından oluştuğunu gösterir. GLZLM-GLNU görüntüdeki gri seviye intensite varyasyonunu gösterir dolayısı ile düşük değerde olması görüntünün homojen olduğunu ifade eder. GLZLM-ZLNU görüntüdeki "size zone" hacmindeki değişkenliği gösterir dolayısı ile daha düşük değerlerde olması görüntünün daha homojen olduğunu ifade eder (43).

d. NGLDM:

Neighborhood Gray Level Difference Matrix (NGLDM), komşu voksellerdeki intensite farklılıklarını ölçer. 3B görüntüler için bir vokselin 26 adet komşu vokselle arasındaki gri seviye farklılığı ölçülür (Şekil 13). NGLDM özellikleri, insanların görsel olarak algıladığı tekstürü, kantifiye edilmiş tekstür özellikleri ile olabilecek en yakın biçimde korele edebilmek için geliştirilmiştir. NGLDM'den higher-order özellikler olan "coarseness", "contrast" ve "busyness" gibi tekstür özellikleri elde edilir. "Coarseness" lokal uniformitenin kantitatif ölçümüyken, "contrast" komşu alanlardaki intensite farklılıklarının kantitatif bilgisidir. Benzer olarak "busyness" görüntüdeki ani intensite değişikliklerinin ne kadar yoğun olduğunu gösterir (23, 39, 40).

PDF Eraser Free



2	1	5	3	2
2	2	4	4	1
4	3	4	2	2
3	2	4	4	1
1	4	4	2	3

i	NGTDM
1	0
2	3.500
3	0.125
4	5.125
5	0

Şekil 13: NGLDM oluşturulması. (a) Kullanıcı tarafından "neighborhood" parametresi "d" ye göre oluşturulmuş işaretli piksel etrafındaki "neighborhood" un temsili (b) 1'den 5'e kadar değişen değerlerden oluşan 5x5 matris örneği. (c) d=1 için oluşturulmuş NGLDM (23).

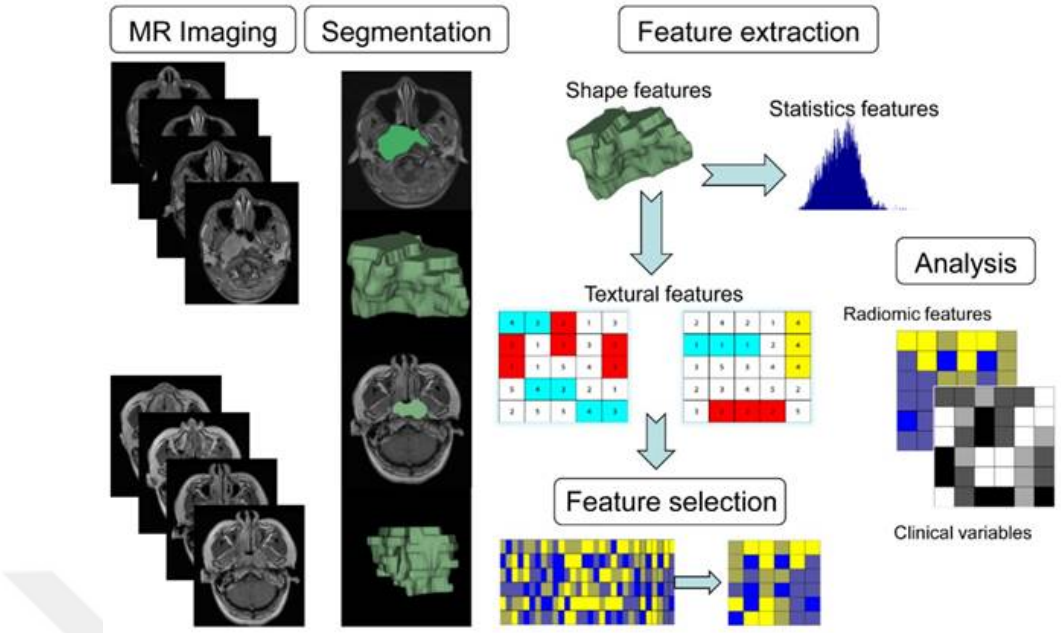
2.3.3. Radyomiks İş Akışı

Radyomiks iş akışı görüntü elde edilmesi, segmentasyon yapılması, özellik çıkartılması ve istatistiksel analiz olarak kabaca 4 basamağa ayrılır (23). Bu basamaklar Şekil 14'te özetlenmiştir.

a. Görüntü Eldesi: Görüntüler BT, MRG, PET, mamografi veya USG gibi modaliteler ile elde edilir. Radyomiks çalışmalarında her modalite için görüntüleme ve rekonstrüksiyon parametrelerindeki farklılıklar elde edilen kantitatif verileri etkiler (30).

b. Segmentasyon: İncelenen lezyona göre bir ROI alanı belirlenmesidir. Otomatik, semiotomatik veya manuel olarak yapılır. ROI çizim metodu ve boyut farklılıkları elde edilen kantitatif verileri etkiler.

PDF Eraser Free



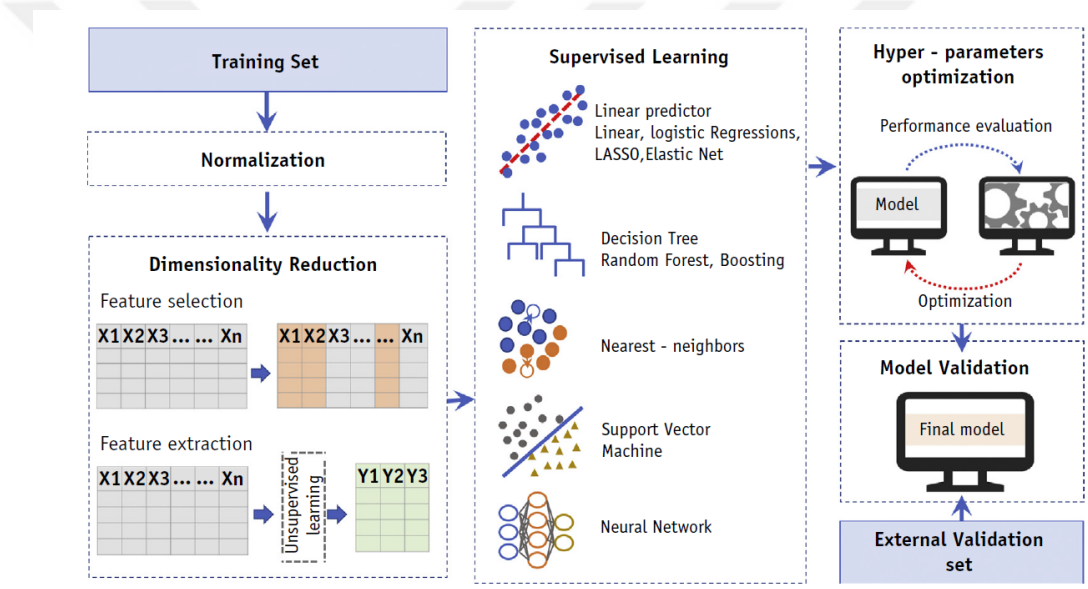
Şekil 14: Radyomiks iş akışı özeti (44).

c. Özellik Çıkartılması: İstatistiksel tabanlı first, second ya da higher order radyomik özellikler açık erişime sahip ücretsiz, ticari veya kodlamayla kullanıcı tarafından geliştirilebilen yazılımlar yardımıyla elde edilir. Açık erişime sahip ücretsiz yazılımlara LIFEX veya Mazda örnek gösterilebilir. Özellik çıkartılması öncesinde görüntüleme modalitesine göre değişebilen bir takım "pre-process" işlemlerin yapılması gereklidir. Bu işlemler ayrıntılı olarak ele alınacaktır.

d. İstatistiksel Analiz: Elde edilen verilerin istatistiksel önemini araştıran veya bu verilerle prediktif model geliştirilmesini sağlayan yöntemlerdir. Prediktif model oluşturulması öncesinde verilerin ayıklanması gereklidir. Radyomiks analizinde incelenen hasta sayısından çok daha fazla sayıda, 100'lerce farklı radyomik özellik elde edilebilir. Bu durumda önce ayırt edici gücü yüksek olan radyomik özellikleri seçmek gerekir. "Relevance In Estimating Features" (RELIEF), "Feature Assessment by Sliding" (FAST) veya "Least Absolute Shrinkage and Selection Operator" (LASSO) gibi farklı yöntemler bulunmaktadır. Radyomik

PDF Eraser Free

özellikler seçildikten sonra bunlara dayalı prediktif modeller geliştirilebilir. Prediktif modeller makine öğrenmesi metotlarıyla oluşturulabilir. "Support vector machine", "k-nearest neighbors", "random forest" gibi yöntemler bulunmaktadır. Sözü edilen yöntemlerde bir "training" grubu ve bir "validation" grubu gereklidir (Şekil 15) (28, 39). Prediktif model oluşturulması ve makine öğrenmesi yöntemleri bu tezin kapsamı dışındadır.



Şekil 15: Model oluşturulması ve validasyon. Radyomik özellikler seçildikten sonra supervised learning yöntemlerinden biriyle model geliştirilebilir. Geliştirilen modelin geçerliliği validasyon gurubunda test edilmelidir (39).

2.3.4. Görüntü İşleme Adımları (Pre-Processing)

a. Uzaysal Çözünürlüğün Ayarlanması (Spatial Resampling): Radyomik özellikler voksel ve piksel boyutlarından etkilenirler. İncelenecek hasta kohordundaki tüm görüntülerin aynı boyutlardaki voksellerden oluşması

PDF Eraser Free

gerekmektedir. İzotropik__voksellerden oluşmayan görüntüler eğer istenirse interpolasyon işlemi ile izotropik voksel boyutlarında tekrar ölçeklendirilebilir.

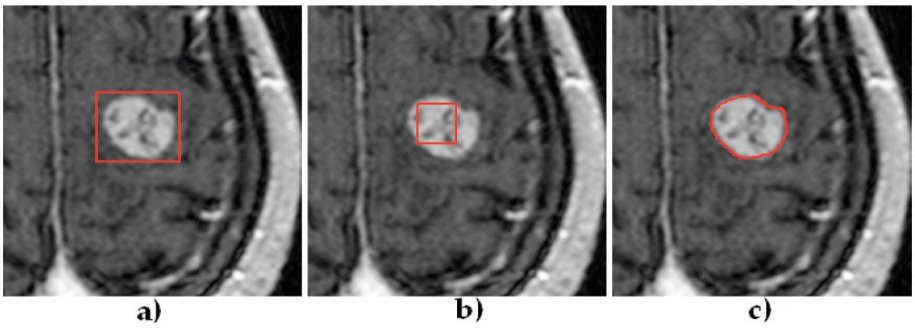
b. Gri Seviye Kantizasyonu (Gray Level Quantization): Second-order radyomik özelliklerin elde edildiği matrisler "Ng" sayıda tanımlanan gri seviyelere göre oluşturulur. Bir MRG görüntüsü, piksel başına 10 ya da 12 bit (bpp) ile temsil edilir ve bu da 1024 ya da 4096 farklı gri seviye demektir. Tekstür analizinde kantizasyon, MRG görüntüsünü oluşturan gri seviyelerin azaltılması anlamına gelir. Görüntüyü oluşturan orijinal gri seviyeler, n=3 ya da n=8 olacak şekilde 2^n sayıda "bin" kadar yeniden örneklendirilir. Literatürde 8,16,32,64,128 ve 256 sayıda gri seviye kullanılmaktadır (45). Kantizasyon işlemi ile görüntünün gürültüsü azaltılır, sinyal gürültü oranı (SNR) güçlendirilir, tekstür özelliklerinin dayanıklılığı artar ve ayrıca oluşturulan matris boyutları küçüleceğinden gerekli bilgisayar işlemleme ihtiyacı da düşürülür (39, 46, 47).

c. ROI Tanımlanması: Görüntüde ilgilenilen tümör dokusunun tamamını veya bir bölümünü içeren, tek kesit için 2B ROI veya bütün kesitlerdeki lezyonun tamamını içeren 3B volume of interest (VOI) çizilir (Şekil 16). Çizilen ROI'nin veya VOI'nin büyüklüğü, içerdiği piksel/voksel sayısı, görüntünün piksel/voksel boyutları elde edilen radyomik özellikleri etkiler. Literatürde her lezyon için eşit büyüklükte veya lezyon boyutlarına göre değişen büyüklüklerde ROI/VOI'ler kullanılmış ve radyomik özelliklere olan etkileri araştırılmıştır (46, 47).

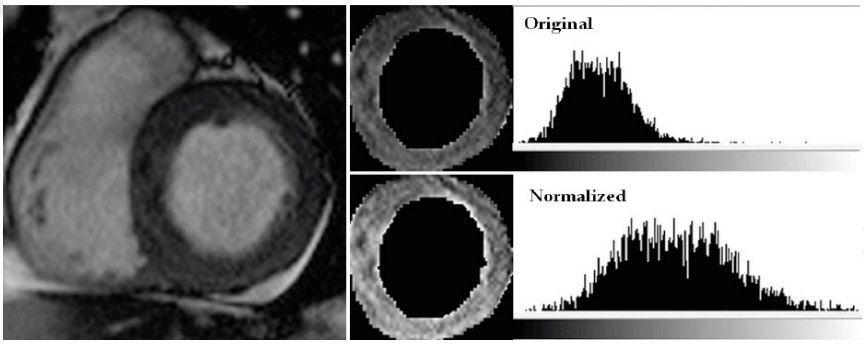
d. ROI Normalizasyonu ve İntensitelerin Yeniden Skalalandırılması (Intensity Rescaling): Bazı radyomik özellikler tekstür dışında ROI içerisindeki intensitelerin ortalamasına (mean) ve varyansına (variance) da bağlıdır. Bu etkinin ortadan kaldırılması için ROI normalizasyon işlemi gerekir (Şekil 17). "$\pm 3\sigma$" metotu normalizasyon işlemi için sıklıkla tercih edilen bir yöntemdir. ROI içerisindeki gri seviyelerin ortalaması "μ" ve standart sapma "σ" ile gösterilir ve ROI içerisindeki

PDF Eraser Free

intensiteler “μ ± 3σ” olacak şekilde normalize edilir. [μ- 3σ, μ + 3σ] dışında kalan intensite değerleri analize dahil edilmez (46).



Şekil 16: ROI tanımlanması yaklaşımı. a) tüm lezyonu ve çevresini kapsayan sınırlandırılmış kutu, b) tümörün bir bölümünde sınırlandırıcı kutu c) lezyon konturuna göre çizilen ROI. Sadece lezyon sınırlarına göre çizilen ve tüm lezyonu kapsayan ROI lezyona ait maksimum tekstür özelliğini yakalayacağından tercih edilir (46).



Şekil 17: ROI normalizasyonu. Orijinal görüntüdeki ve normalizasyon işlemi sonrası histogramlar gösterilmiştir (46).

e. İntensitelerin Diskretizasyonu (Intensity Discretization, Binning): Yukarıda tanımlanmış “pre-process” işlemler bu ana başlık altında toplanabilir. Radyomik özellik çıkartılmasından önce sonuçları etkileme potansiyeline sahip en önemli noktalardan bir tanesidir. Rölatif (relative) ya da mutlak (absolute) diskretizasyon olarak ayrılan iki farklı intensite diskretizasyon veya “binning”

PDF Eraser Free

yöntemi mevcuttur (39). Rölatif diskretizasyonda (RD) her bir ROI'nin intensite değerleri kendine ait değerler arasında skalalandırılır ancak tüm ROI'ler için ortak gri seviye "Ng" veya "bin" sayısı tanımlanır. Sonuç olarak her bir ROI için farklı "bin" genişliğinde intensite diskretizasyonu yapılır. ROI intensiteleri her bir ROI için "±3σ" metoduyla veya ROI'nin kendi minimum-maksimum sınır değerlerine göre skalalandırılabilir. Mutlak diskretizasyonda (AD) ise hem tüm ROI'ler için "bin" veya gri-seviye "Ng" sayısı ortaktır hem de aynı min-maks sınır değerlerine göre yeniden skalalandırma yapılır. Bu sayede tüm ROI'ler için "bin" genişliği sabit tutulur. Sözü edilen yöntemlerin formülizasyonu aşağıda anlatılmıştır. Literatürde iki farklı yöntem de kullanılmaktadır ve hesaplanan radyomik özelliklerin değerleri seçilen yönteme göre değişir. Seçilen yöntemin çalışmalarda belirtilmesi, sonuçların değerlendirilmesi ve kıyaslanması açısından çok önemli olmakla birlikte henüz bu yöntemlerin birbirine olan üstünlükleri netleşmemiştir. Şekil 18'te intensitelerin diskretizasyon işlemi özetlenmiştir.

• Eğer rölatif min-maks intensite diskretizasyonu yapılırsa;

– sınır Min = ROI'nin minimum intensite değeri,

– sınır Maks = ROI'nin maksimum intensite değeri,

– "bin" genişliği ya da gri seviye sayısı "Ng" tanımlanmalıdır.

• Eğer rölatif ortalama "±3sd" intensite diskretizasyonu yapılırsa;

– sınır Min = ROI'nin ortalama insente değeri "- 3 sd",

– sınır Maks = ROI'nin ortalama intensite değeri "+ 3 sd",

– "bin" genişliği ya da gri seviye sayısı "Ng" tanımlanmalıdır

• Eğer mutlak intensite diskretizasyonu yapılırsa;

– sınır Min = tüm ROI'ler için aynı minimum intensite değeri tanımlanır,

– sınır Maks = tüm ROI'ler için aynı maksimum intensite değeri tanımlanır,

– "bin" genişliği ya da gri seviye sayısı "Ng" tanımlanmalıdır

İntensite diskretizasyonun hesaplanması;

PDF Eraser Free

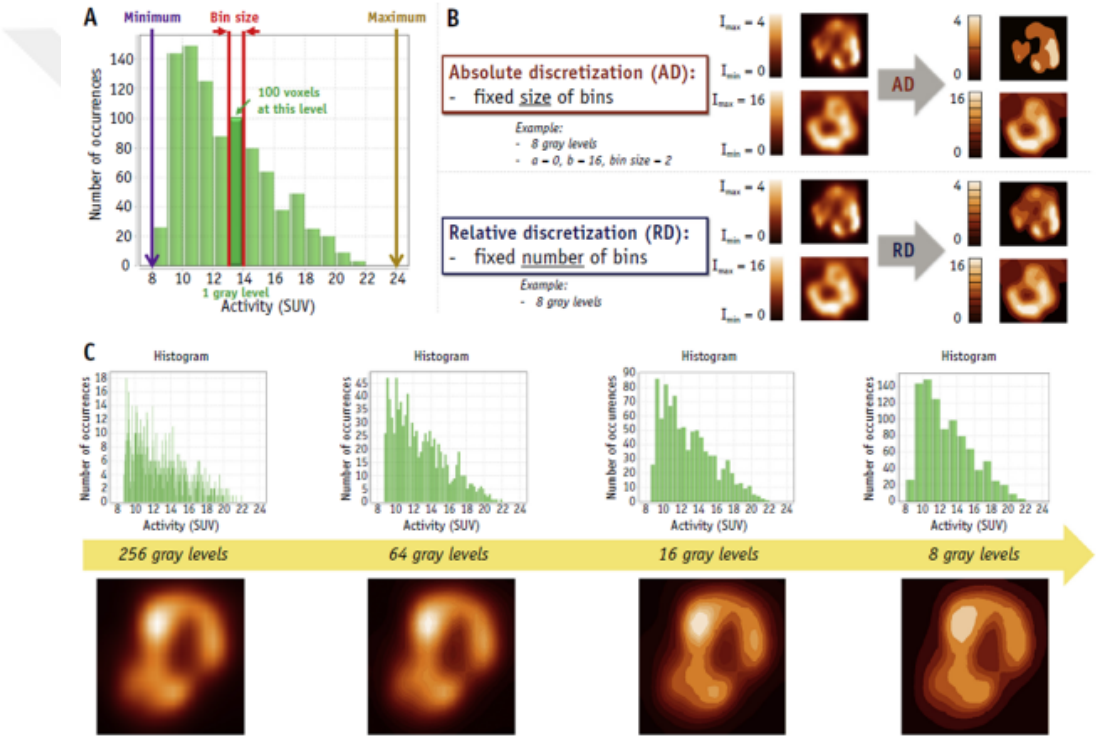
• Eğer “bin” genişliği tanımlanır ancak gri seviye sayısı “Ng” tanımlanmazsa;

Ng = ((sınır Maks – sınır Min) / “bin” genişliği) + 1

• Eğer gri seviye sayısı tanımlanır ancak “bin” genişliği tanımlanmazsa;

“Bin” genişliği = (sınır Maks - sınır Min) / (Ng - 1)

• Vokselin diskretizasyon değeri = Floor ((Ng * (Voksel değeri – sınır Min) / (sınır Maks - sınır Min)) + 1) (40).



Şekil 18: A) İntensitelerin diskretizasyonu. İntensitelerin histogram grafiği minimum, maksimum, “bin” genişliği ve gri seviye bilgisini verir. (B) İki farklı gri seviye diskretizasyon yöntemi gösterilmiştir, Mutlak diskretizasyon (AD: sabit sınır değerler arasında sabit bin genişliği) ve rölatif diskretizasyon (RD: tümörün minimum ve maksimum intensite değerleri arasında sabit bin sayısı). (C) 8 ve 256 gri seviye sayısı arasındaki değişimin servikal kanser olgusundaki görüntülere etkisi (39).

PDF Eraser Free

2.3.5. Radyomiksin Onkolojideki Kullanım Alanları

Radyomiks analizi beyin, baş-boyun, meme, böbrek, karaciğer, akciğer, kolon, prostat ve serviks kanserleri gibi farklı organ ve sistemlerde uygulanabilir. Önemli araştırma başlıkları tümör karakterizasyonu, prognoz tahmini, lenf nodu metastaz riskinin belirlenmesi ve kemoterapi duyarlılığının saptanması olarak özetlenebilir.

2.3.6. Radyomiksin Meme Kanserinde Kullanımı

Radyomiks analizi güncel olarak meme kanserlerinde de uygulanmaktadır. Uygulama başlıkları arasında benign-malign lezyon ayrımı, tümör moleküler alt tip tayini, aksiller lenf nodu metastazının ve kemoterapi cevabının önceden tahmin edilmesi bulunmaktadır.

2.3.7. Radyomiksin Onkoloji Dışı Kullanım Alanları

Onkoloji dışı kullanımı daha sınırlı olmakla birlikte akciğer hastalarında amfizem veya fibrozisin değerlendirilmesi, hepatik fibrozisin değerlendirilmesi, hepatik rezeksiyon sonrası hepatik yetmezliğin tahmini, abdominal aort anevrizmasının rüptür riskinin hesaplanması gibi uygulama alanları da mevcuttur (37).

PDF Eraser Free

3. GEREÇ-YÖNTEM

3.1. HASTA SEÇİMİ

Bu retrospektif çalışmaya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Radyoloji Kliniği'ne 2014-2019 yılları arasında semptomatik olarak veya meme kanseri taraması amacıyla başvurmuş hastalar dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların klinik bilgilerine hastane bilgi yönetim sistemi aracılığıyla ve MRG görüntülerine "Picture Archiving and Communication System" (PACS) sistemi aracılığıyla ulaşıldı.

Çalışma grubu hastanemizde tru-cut biyopsi materyali ile immünohistokimyasal çalışmaları yapılmış ve PACS sistemimizde tedavi öncesi dinamik kontrastlı meme MRG görüntüleri bulunan invaziv duktal karsinom tanılı hastalardan oluşturuldu.

Çalışma öncesi Sağlık Bilimleri Üniversitesi Radyoloji Anabilim Dalı Akademik Kurulu'ndan tez onayı ve hastanemizden etik kurul onayı alındı (Ek-1, Ek-2).

Çalışmaya alınan olgular, Tablo 4'te belirtilen kriterlere göre seçildi.

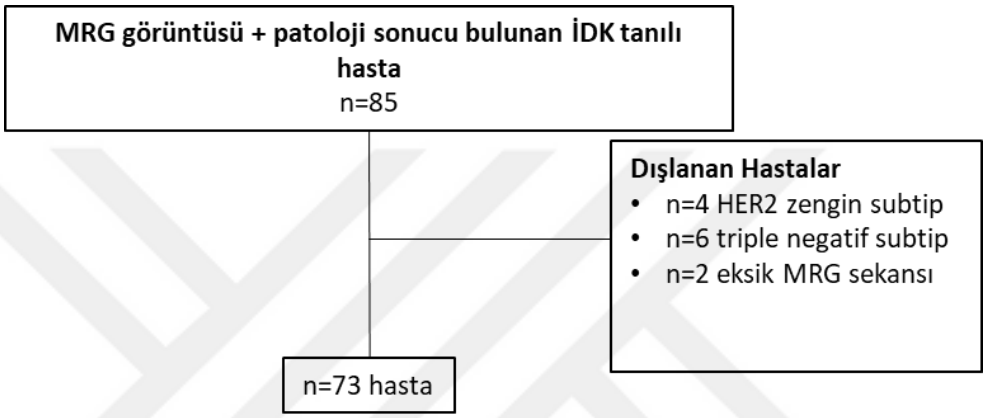
Tablo 4: Dahil Etme ve Hariç Tutma Kriterleri

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	**Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri**
Kadın cinsiyet İDK tanılı kitle varlığı İmmünohistokimyasal analizin yapılmış olması Luminal A veya Luminal B alt tipi varlığı PACS sistemimizde dinamik kontrastlı meme MRG görüntülerinin mevcut olması MRG protokolünde postkontrast geç faz sagital YBT1A* sekansının mevcut olması	İDK dışı tanılar Luminal A ve Luminal B dışı alt tipler Patolojik verilere erişilememesi Postkontrast geç faz sagital YBT1A görüntülerin mevcut olmaması Artefaktlı MRG görüntüleri

*Yağ baskılı T1 ağırlıklı

PDF Eraser Free

Hastane kayıtlarında immünohistokimyasal verileri ve tedavi öncesi dinamik kontrastlı meme MRG görüntüleri bulunan toplam 85 hasta tespit edildi. 6 hasta triple negatif alt tip ve 4 hasta HER2 zengin alt tip olduğu için, 2 hasta ise postkontrast geç faz sagital YBT1A görüntüleri mevcut olmadığı için çalışmadan çıkartıldı. Tablo 4'te gösterilen kriterler doğrultusunda 73 hasta çalışmaya dahil edildi (Şekil 19).



Şekil 19: Hasta seçimi özeti.

3.2. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ

Tru-cut biyopsi ile İDK tanısı alan kitleler immünohistokimyasal belirteçlere göre, Luminal A ve Luminal B olarak iki ayrı moleküler alt tipe ayrıldı. Ek olarak hastaların yaşı ve tümör gradı incelendi.

Moleküler sınıflandırması bilinen kitlelerin radyomiks analizi, 20 yıllık tecrübeye sahip bir meme radyoloğu ve 4 yıllık tecrübeye sahip bir radyoloji asistanı tarafından dinamik kontrastlı meme MRG görüntülerinde, LIFEX programı kullanılarak yapıldı.

PDF Eraser Free

3.3. DİNAMİK KONTRASTLI MEME MRG PROTOKOLÜ

Siemens Aera marka 1.5T MRG cihazında bilateral meme sargısı kullanılarak pron pozisyonda görüntüler elde edildi. Protokolde T1A, TIRM, sagital dixon, dinamik yağ baskılı T1A, difüzyon ağırlıklı ve postkontrast geç faz yağ baskılı sagital T1A sekanslar yer aldı. Postkontrast geç faz yağ baskılı T1A sekans için çekim parametreleri TR: 4,86ms, TE: 1,92ms, FOV: 220mm, Acq matrix: 317x352, Flip açısı 10 derece, kesit kalınlığı 2mm ve voksel boyutları 2x0.625x0.625mm (x,y,z) idi. Tanımlı sekans kontrast enjeksiyonu sonrası 6.dk'da elde edildi.

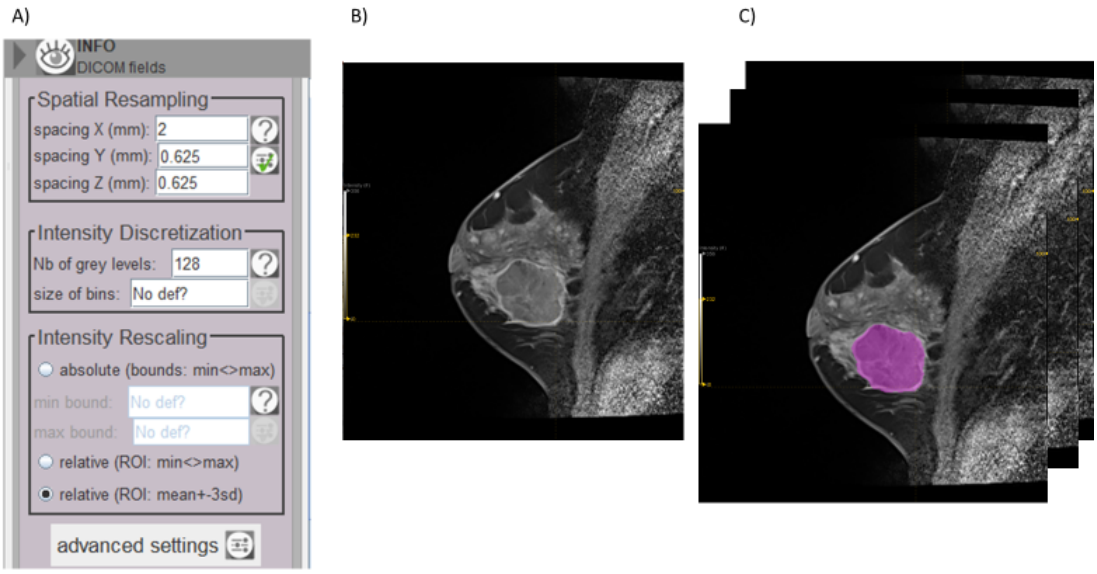
3.4. RADYOMİKS PROTOKOLÜ VE ÖN İŞLEMLER (PRE-PROCESS)

Hastanemiz PACS sisteminden indirilen görüntüler LIFEX programının v4.7 sürümüne yüklendi. LIFEX programında radyomik özelliklerin hesaplanabilmesi için işaretlenen lezyonun en az 64 vokselden oluşması gerekmekteydi. Radyomiks analizi için çözünürlüğü en yüksek olan postkontrast geç faz sagital yağ baskılı T1A sekans kullanıldı. MRG çekimi sırasında farklı FOV büyüklüğü kullanılmış 27 hastanın görüntüleri voksel boyutları 2x0.625x0.625mm (x,y,z) olacak şekilde yeniden ölçeklendirildi. Lezyonlara, görülebilen tüm kesitlerde ve tüm lezyonu kapsayacak şekilde 3B ROI'ler çizildi. Yazılım geliştirici önerileri doğrultusunda görüntüler 128 gri seviye (Ng) skalasında kantize edildi. Çizilen ROI'lerin normalizasyon işlemi "$\mu \pm 3\sigma$" yöntemi ile yapıldı. İntensitelerin diskretizasyonu için rölatif diskretizasyon metodu kullanıldı. Her bir 3B ROI için 1 "conventional", 6 "histogram", 4 "shape", 7 GLCM, 11 GLRLM, 3 NGLDM ve 11 GLZLM özelliği olmak üzere toplam 43 adet radyomik özellik elde edildi (Tablo 5). Radyomiks iş akışı şekil 20'de özetlenmiş olup Şekil 21'de örnek olgu gösterilmektedir. Radyomik özelliklerin matematiksel formülleri Tablo 6'da gösterilmektedir.

PDF Eraser Free



Şekil 20: Radyomiks iş akışı özeti.



Şekil 21: A) Görüntü ön-işleme (pre-process) ekranı. B) Luminal B tümör örneği. C) 3B ROI çizilmesi.

PDF Eraser Free

Tablo 5: Elde edilen radyomik özelliklerin listesi.

RADYOMİK ÖZELLİKLER						
CONV.*	HISTOGRAM	SHAPE	GLCM*	GLRLM*	NGLDM*	GLZLM*
Mean	HISTO_Skewness	SHAPE_Volume (mL)	GLCM_Homogeneity	GLRLM_SRE	NGLDM_Coarseness	GLZLM_SZE
	HISTO_Kurtosis	SHAPE_Volume (# vx)	GLCM_Energy	GLRLM_LRE	NGLDM_Contrast	GLZLM_LZE
	HISTO_ExcessKurtosis	SHAPE_Sphericity	GLCM_Contrast	GLRLM_LGRE	NGLDM_Busyness	GLZLM_LGZE
	HISTO_Entropy_log10	SHAPE_Compacity	GLCM_Correlation	GLRLM_HGRE		GLZLM_HGZE
	HISTO_Entropy_log2		GLCM_Entropy_log10	GLRLM_SRLGE		GLZLM_SZLGE
	HISTO_Energy		GLCM_Entropy_log2	GLRLM_SRHGE		GLZLM_SZHGE
			GLCM_Dissimilarity	GLRLM_LRLGE		GLZLM_LZLGE
				GLRLM_LRHGE		GLZLM_LZHGE
				GLRLM_GLNU		GLZLM_GLNU
				GLRLM_RLNU		GLZLM_ZLNU
				GLRLM_RP		GLZLM_ZP

*Conventional, Gray Level Co-occurance Matrix (GLCM), Gray Level Run Length Matrix (GLRLM), Gray Level Zone Length Matrix (GLZLM), Neighborhood Gray Level Difference Matrix (NGLDM)

Tablo 6: Radyomik özelliklerin matematiksel formülleri.

KONVANSİYONEL (CONVENTIONAL)	
Ortalama intensite	$\frac{1}{N}\sum_i Value_i$
ŞEKİL (SHAPE)	
Sphericity	$\frac{\pi^{1/3}\cdot(6V)^{2/3}}{A}$
Volüm (ml-vx)	$\sum_i V_i$
Compacity	$\frac{A^{3/2}}{V}$
HISTOGRAM	
Skewness	$\frac{\frac{1}{E}\sum_i (I(i)-\bar{I})^3}{\left(\sqrt{\frac{1}{E}\sum_i (I(i)-\bar{I})^2}\right)^3}$
Kurtosis	$\frac{\frac{1}{E}\sum_i (I(i)-\bar{I})^4}{\left(\frac{1}{E}\sum_i (I(i)-\bar{I})^2\right)^2}$
Entropy_log.10	$-\sum_i p(i)\cdot log_{10}(p(i)+\varepsilon)$

PDF Eraser Free

Entropy_log.2	$-\sum_i p(i) \cdot log_2(p(i) + \varepsilon)$
Energy	$\sum_i p(i)^2$
GLCM	
Homogeneity	$\left(\sum_i \sum_j \frac{GLCM(i,j)}{1+\lvert i-j\rvert}\right)$
Energy	$\left(\sum_i \sum_j GLCM(i,j)^2\right)$
Contrast	$\left(\sum_i \sum_j (i-j)^2 \cdot GLCM(i,j)\right)$
Correlation	$\left(\sum_i \sum_j \frac{(i-\mu_i)\cdot(j-\mu_j)\cdot GLCM(i,j)}{\sigma_i \cdot \sigma_j}\right)$
Entropy_log.10	$\left(-\sum_i \sum_j GLCM(i,j) \cdot log_{10}(GLCM(i,j)+\epsilon)\right)$
Entropy_log.2	$\left(-\sum_i \sum_j GLCM(i,j) \cdot log_2(GLCM(i,j)+\epsilon)\right)$
Dissimilarity	$\left(\sum_i \sum_j \lvert i-j\rvert \cdot GLCM(i,j)\right)$
GLRLM	
SRE	$\left(\frac{1}{H}\sum_i \sum_j \frac{GLRLM(i,j)}{j^2}\right)$
LRE	$\left(\frac{1}{H}\sum_i \sum_j GLRLM(i,j) \cdot j^2\right)$
LGRE	$\left(\frac{1}{H}\sum_i \sum_j \frac{GLRLM(i,j)}{i^2}\right)$
HGRE	$\left(\frac{1}{H}\sum_i \sum_j GLRLM(i,j) \cdot i^2\right)$
SRLGE	$\left(\frac{1}{H}\sum_i \sum_j \frac{GLRLM(i,j)}{i^2 \cdot j^2}\right)$
SRHGE	$\left(\frac{1}{H}\sum_i \sum_j \frac{GLRLM(i,j)\cdot i^2}{j^2}\right)$

PDF Eraser Free

LRLGE	$\left(\frac{1}{H}\sum_i\sum_j \frac{GLRLM(i,j)\cdot j^2}{i^2}\right)$
LRHGE	$\left(\frac{1}{H}\sum_i\sum_j GLRLM(i,j)\cdot i^2\cdot j^2\right)$
GLNU	$\left(\frac{1}{H}\sum_i\left(\sum_j GLRLM(i,j)\right)^2\right)$
RLNU	$\left(\frac{1}{H}\sum_j\left(\sum_i GLRLM(i,j)\right)^2\right)$
RP	$\left(\frac{H}{\sum_i\sum_j(j\cdot GLRLM(i,j))}\right)$
GLZLM	
SZE	$\frac{1}{H}\sum_i\sum_j \frac{GLZLM(i,j)}{j^2}$
LZE	$\frac{1}{H}\sum_i\sum_j GLZLM(i,j)\cdot j^2$
LGZE	$\frac{1}{H}\sum_i\sum_j \frac{GLZLM(i,j)}{i^2}$
HGZE	$\frac{1}{H}\sum_i\sum_j GLZLM(i,j)\cdot i^2$
SZLGE	$\frac{1}{H}\sum_i\sum_j \frac{GLZLM(i,j)}{i^2\cdot j^2}$
SZHGE	$\frac{1}{H}\sum_i\sum_j \frac{GLZLM(i,j)\cdot i^2}{j^2}$
LZLGE	$\frac{1}{H}\sum_i\sum_j \frac{GLZLM(i,j)\cdot j^2}{i^2}$
LZHGE	$\frac{1}{H}\sum_i\sum_j GLZLM(i,j)\cdot i^2\cdot j^2$
GLNU	$\frac{1}{H}\sum_i\left(\sum_j GLZLM(i,j)\right)^2$
ZLNU	$\frac{1}{H}\sum_j\left(\sum_i GLZLM(i,j)\right)^2$

PDF Eraser Free

ZP	$\frac{H}{\sum_i \sum_j (j \cdot GLZLM(i,j))}$
NGLDM	
Coarseness	$\frac{1}{\sum_i NGLDM(i,1) \cdot NGLDM(i,2)}$
Contrast	$\left[\sum_i \sum_j NGLDM(i,1) \cdot NGLDM(j,1) \cdot (i-j)^2\right] \cdot \frac{\sum_i NGLDM(i,2)}{E \cdot G \cdot (G-1)}$
Busyness	$\frac{\sum_i NGLDM(i,1) \cdot NGLDM(i,2)}{\sum_i \sum_j \mid (i \cdot NGLDM(i,1) - j \cdot NGLDM(j,1))}$

3.5 MOLEKÜLER ALT TİPLERİN SINIFLANDIRILMASI

Moleküler sınıflandırma immünohistokimyasal belirteçlere göre St.Gallen 2011 kılavuzuna göre yapıldı. Tablo 1'de St.Gallen 2011 sınıflandırılması gösterilmiştir.

Bu çalışmada Ki67 indeksi için cut-off değeri %20 olarak belirlendi. HER2 ekspresyonu membran boyanmasına göre 0 ve +3 arasında skorlandı. +2 membran boyanması olan hastaların HER2 statüsü Flöresan İn Situ Hibridizasyon (FISH) testi sonucuna göre değerlendirildi. +3 membran boyanması olan hastalar HER2+ kabul edildi. Tümör gradlamasında Bloom-Richardson sistemi kullanıldı. İmmünohistokimyasal belirteçlere ait kayıtlarda eksiklik veya tutarsızlık olması durumunda hastanemiz patoloji departmanında görevli 15 yıllık deneyime sahip bir patolog tarafından mevcut materyaller tekrar değerlendirildi. Lezyonların moleküler sınıflandırması eldeki immünohistokimyasal veriler ışığında nihai olarak patolog tarafından yapıldı.

3.6. İSTATİSTİK METOD

Verilerin istatistiksel değerlendirmesi Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Windows sürüm 20.0 kullanılarak yapıldı. Kategorik değişkenler için tanımlayıcı istatistikler, sayı ve yüzdeler olarak, sayısal değişkenler için ise ortalama, standart sapma ve minimum-maksimum değerleri olarak sunuldu. Sayısal verilerin analizinde normal dağılıma uygunluk "Kolmogrov Simirnov" ve

PDF Eraser Free

"Shapiro-Wilk" testleri ile incelenmiş olup, normal dağılım özelliği gösteren sayısal veriler için bağımsız iki grup arasındaki ortalama farkı "Student's T" testi ile, normal dağılım özelliği göstermeyen sayısal veriler için ise bağımsız iki grup arasındaki medyan farkı "Mann-Whitney U" testi ile incelenmiştir. Kategorik değişkenlerin kendi aralarındaki analizleri "Chi-Square" koşulu sağlandığı durumlarda "Chi Square" test istatistiği, sağlanmadığı durumlarda ise "Fisher's Exact Test" istatistiği kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Veriler %95 güven düzeyinde incelenerek p değeri 0,05'ten küçük ise testler anlamlı kabul edildi

PDF Eraser Free

4. BULGULAR

4.1. HASTALARIN KLİNİK VE DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ

Çalışmaya İDK tanılı 73 hastaya ait, moleküler alt tip sınıflamasına göre 42'si Luminal A ve 39'u Luminal B olan toplam 81 lezyon dahil edildi. Hastaların genel yaş ortalaması 50.4, Luminal A alt tipi yaş ortalaması 52.46 ve Luminal B alt tipi yaş ortalaması 48.11 idi.

Hastaların yaş ortalaması, histolojik gradı, ki67 indeksi ve HER2 ekspresyon durumu tablo 7'de özetlenmiştir.

Tablo 7: Hastaların klinik ve demografik verileri.

	Luminal A	**Luminal B**
Hasta sayısı	39	34
Yaş ortalaması	52,46	48,11
Lezyon sayısı	42	39
Histolojik tip	İDK	İDK
Histolojik Grad		
• **Grad 1**	14	-
• **Grad 2**	22	15
• **Grad 3**	3	24
Ki67 indeksi		
• **<%20**	42	3
• **≥%20**	-	36
HER2 ekspresyonu		
• +	-	13
• -	42	26

PDF Eraser Free

4.2. KONVANSİYONEL (CONVENTIONAL) ÖZELLİKLER

Konvansiyonel özelliklerden tümörün ortalama intensite değeri ölçüldü. İstatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamış olmakla birlikte Luminal A tümörlerin ortalama intensite değeri daha yüksekti (Tablo 8).

Tablo 8: Ortalama intensite radyomik özelliği.

KONVANSİYONEL	**"p" değeri**	**Yüksek değerde olan alt tip**
Ortalama intensite (mean)	0.209	Luminal A

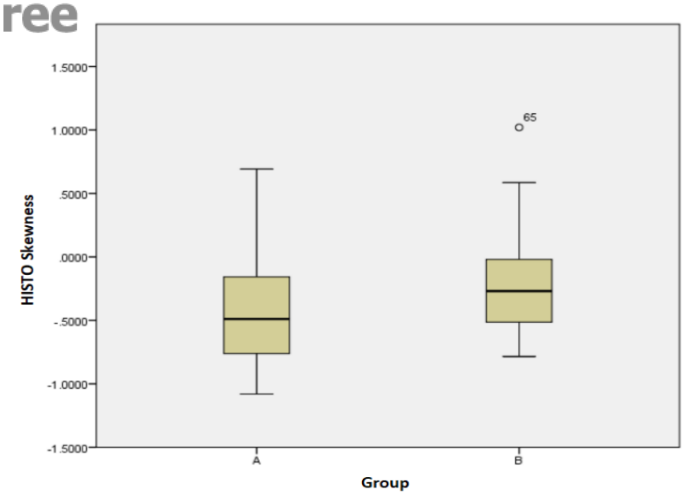
4.3. HİSTOGRAM ÖZELLİKLERİ

First-order istatistikler olarak tanımlanan ve histogramlardan elde edilen 6 adet radyomik özellik incelendi. Luminal A ve Luminal B grupları arasında histogram skewness özelliğinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.05$). Radyomik özellikler ve "p" değerleri Tablo 9'da özetlenmiştir. Ayrıca anlamlı fark bulunan radyomik özelliklerin box-plot grafikleri Şekil 22'de gösterilmektedir.

Tablo 9: Histogram radyomik özellikleri. Anlamlı fark bulunan ($p<0.05$) radyomik özellikler koyu renkle yazılmıştır.

HİSTOGRAM	**"p" değeri**	**Yüksek değerde olan alt tip**
Skewness	**0.032**	**Luminal A**
Kurtosis	0.204	Luminal B
ExcessKurtosis	0.204	Luminal B
Entropy.log10	0.070	Luminal B
Entropy.log2	0.070	Luminal B
Energy	0.260	Luminal A

PDF Eraser Free



Şekil 22: Histogram skewness radyomik özelliği box-plot grafiği.

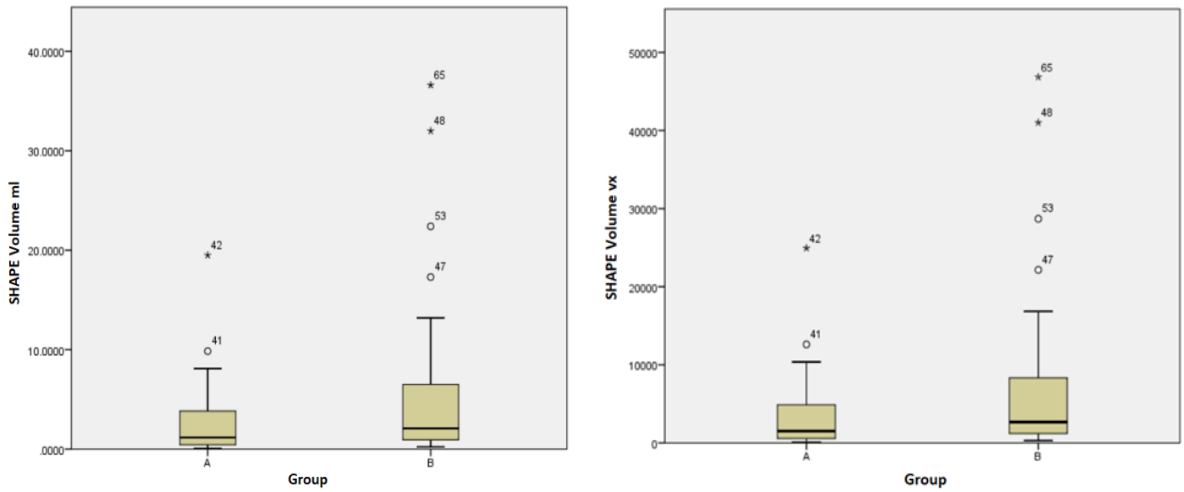
4.4. SEKİL (SHAPE) ÖZELLİKLERİ

Tümör şeklini ve boyutunu değerlendiren 4 radyomik özellik elde edildi. Luminal A ve Luminal B grupları arasında Shape_volume (ml) ve Shape_voxel (vx) özelliklerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.05$). Radyomik özellikler ve "p" değerleri Tablo 10'da özetlenmiştir. Ayrıca anlamlı fark bulunan radyomik özelliklerin box-plot grafikleri Şekil 23'te gösterilmektedir.

Tablo 10: Şekil radyomik özellikleri. Anlamlı fark bulunan ($p<0.05$) radyomik özellikler koyu renkle yazılmıştır.

ŞEKİL	**"p" değeri**	**Yüksek değerde olan alt tip**
Volume ml	**0.035**	**Luminal B**
Volume vx	**0.037**	**Luminal B**
Sphericity	0.342	Luminal A
Compacity	0.243	Luminal B

PDF Eraser Free



Şekil 23: Shape volume (ml) ve Shape volume (vx) radyomik özellikleri box-plot grafiği.

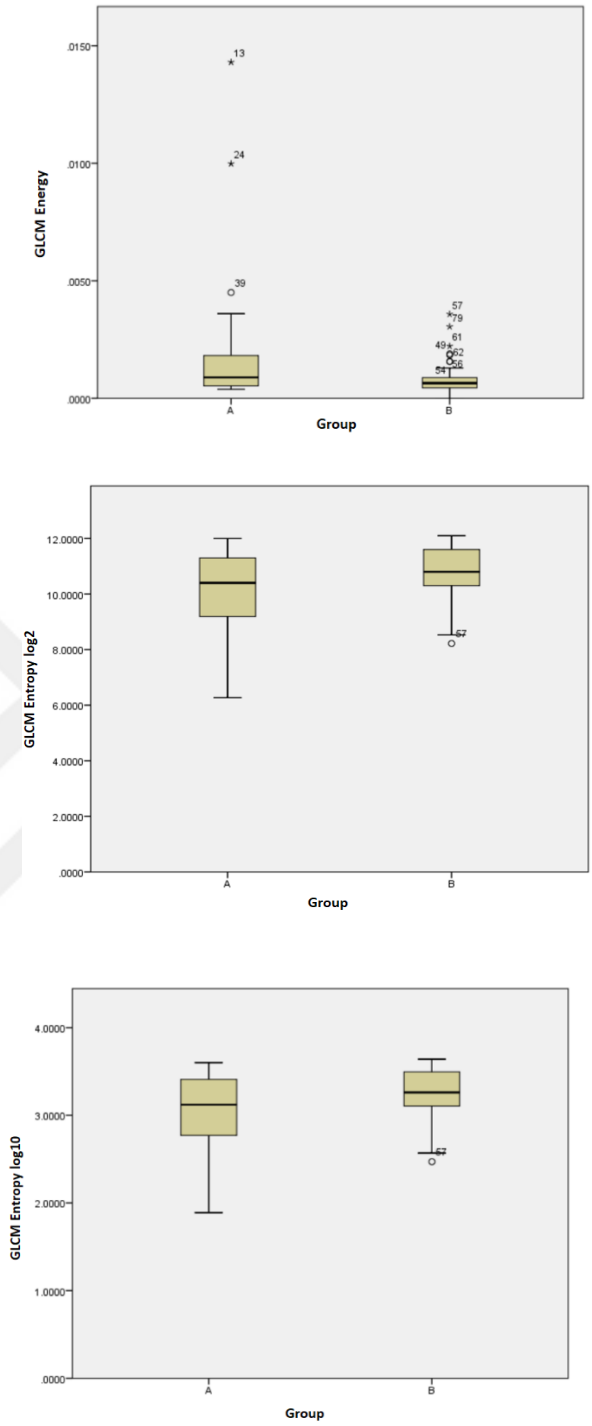
4.5. GLCM ÖZELLİKLERİ

Second-order istatistikler olarak adlandırılan ve GLCM sınıfından elde edilen 7 radyomik özellik incelendi. Luminal A ve Luminal B grupları arasında GLCM_energy, GLCM_entropy.log10, GLCM_entropy.log2 özelliklerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.05$). Radyomik özellikler ve "p" değerleri Tablo 11'de özetlenmiştir. Ayrıca anlamlı fark bulunan radyomik özelliklerin box-plot grafikleri Şekil 24'te gösterilmektedir.

Tablo 11: GLCM radyomik özellikleri. Anlamlı fark bulunan ($p<0.05$) radyomik özellikler koyu renkle yazılmıştır.

GLCM	**"p" değeri**	**Yüksek değerde olan alt tip**
Homogeneity	0.328	Luminal A
Energy	**0.047**	**Luminal A**
Contrast	0.144	Luminal A
Correlation	0.078	Luminal B
Entropy.log10	**0.047**	**Luminal B**
Entropy.log2	**0.048**	**Luminal B**
Dissimilarity	0.134	Luminal A

PDF Eraser Free



Şekil 24: GLCM Energy, Entropy.log2 ve Entropy.log10 radyomik özellikleri box-plot grafikleri.

PDF Eraser Free

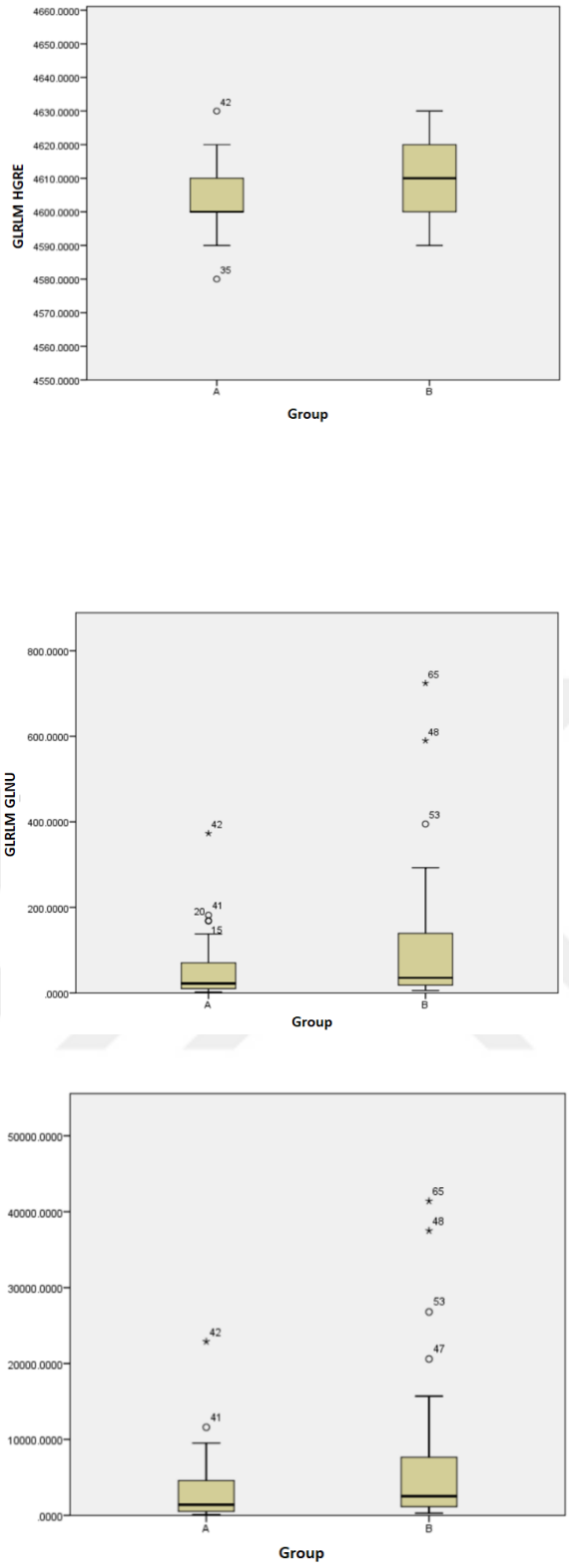
4.6. GLRLM ÖZELLİKLERİ

Second-order veya higher-order istatistikler olarak adlandırılan ve GLRLM sınıfından elde edilen 11 radyomik özellik incelendi. Luminal A ve Luminal B grupları arasında GLRLM_HGRE, GLRLM_GLNU, GLRLM_RLNU özelliklerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.05$). Radyomik özellikler ve "p" değerleri Tablo 12'de özetlenmiştir. Ayrıca anlamlı fark bulunan radyomik özelliklerin box-plot grafikleri Şekil 25'te gösterilmektedir.

Tablo 12: GLRLM radyomik özellikleri. Anlamlı fark bulunan ($p<0.05$) radyomik özellikler koyu renkle yazılmıştır.

GLRLM	**"p" değeri**	**Yüksek değerde olan alt tip**
SRE	0.130	Luminal A
LRE	0.092	Luminal B
LGRE	0.712	Luminal A
HGRE	**0.018**	**Luminal B**
SRLGE	0.737	Luminal A
SRHGE	0.617	Luminal B
LRLGE	0.387	Luminal B
LRHGE	0.413	Luminal B
GLNU	**0.033**	**Luminal B**
RLNU	**0.037**	**Luminal B**
RP	0.092	Luminal A

PDF Eraser Free



Şekil 25: GLRLM HGRE, GLNU ve RLNU radyomik özellikleri box-plot grafikleri.

PDF Eraser Free

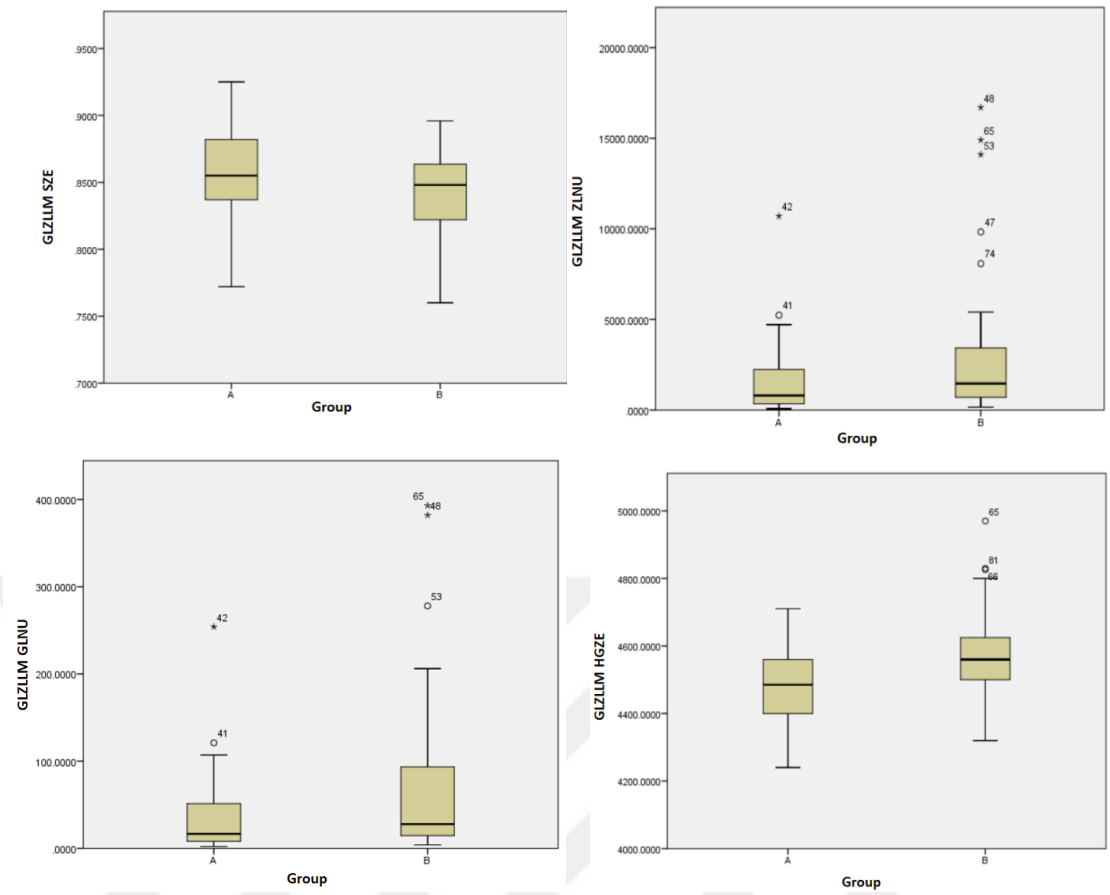
4.7. GLZLM ÖZELLİKLERİ

Second-order veya higher-order istatistikler olarak adlandırılan ve GLZLM sınıfından elde edilen 11 radyomik özellik incelendi. Luminal A ve Luminal B grupları arasında GLZLM_SZE, GLZLM_HGZE, GLZLM_GLNU, GLZLM_ZLNU özelliklerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.05$). Radyomik özellikler ve "p" değerleri Tablo 13'te özetlenmiştir. Ayrıca anlamlı fark bulunan radyomik özelliklerin box-plot grafikleri Şekil 26'da gösterilmektedir.

Tablo 13: GLZLM radyomik özellikleri. Anlamlı fark bulunan ($p<0.05$) radyomik özellikler koyu renkle yazılmıştır.

GLZLM	**"p" değeri**	**Yüksek değerde olan alt tip**
SZE	**0.038**	**Luminal A**
LZE	0.200	Luminal B
LGZE	0.898	Luminal A
HGZE	**0.001**	**Luminal B**
SZLGE	0.630	Luminal B
SZHGE	0.071	Luminal B
LZLGE	0.118	Luminal A
LZHGE	0.511	Luminal B
GLNU	**0.028**	**Luminal B**
ZLNU	**0.034**	**Luminal B**
ZP	0.087	Luminal A

PDF Eraser Free



Şekil 26: GLZLM SZE, HGZE, GLNU ve ZLNU radyomik özellikleri box-plot grafikleri.

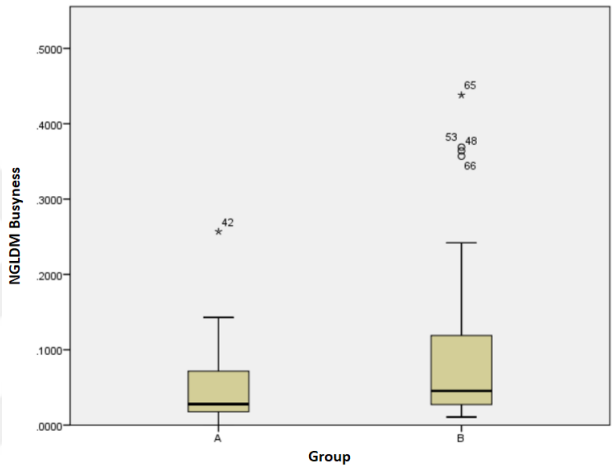
4.8. NGLDM ÖZELLİKLERİ

Second-order veya higher-order istatistikler olarak adlandırılan ve NGLDM sınıfından elde edilen 3 radyomik özellik incelendi. Luminal A ve Luminal B grupları arasında NGLDM_busyness özelliğinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.05$). Radyomik özellikler ve "p" değerleri Tablo 14'te özetlenmiştir. Ayrıca anlamlı fark bulunan radyomik özelliklerin box-plot grafikleri Şekil 27'de gösterilmektedir.

PDF Eraser Free

Tablo 14: NGLDM radyomik özellikleri. Anlamlı fark bulunan ($p<0.05$) radyomik özellikler koyu renkle yazılmıştır.

NGLDM	**"p" değeri**	**Yüksek değerde olan alt tip**
Coarseness	0.065	Luminal A
Contrast	0.107	Luminal A
Busyness	**0.029**	**Luminal B**



Şekil 27: NGLDM Busyness radyomik özelliği box-plot grafiği.

4.9. RADYOMİK ÖZELLİKLERİN ÖZETİ

Elde edilen radyomik özellikler içinden Luminal A ve Luminal B tümörler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunan radyomik özellikler Tablo 15'te özetlenmiştir.

PDF Eraser Free

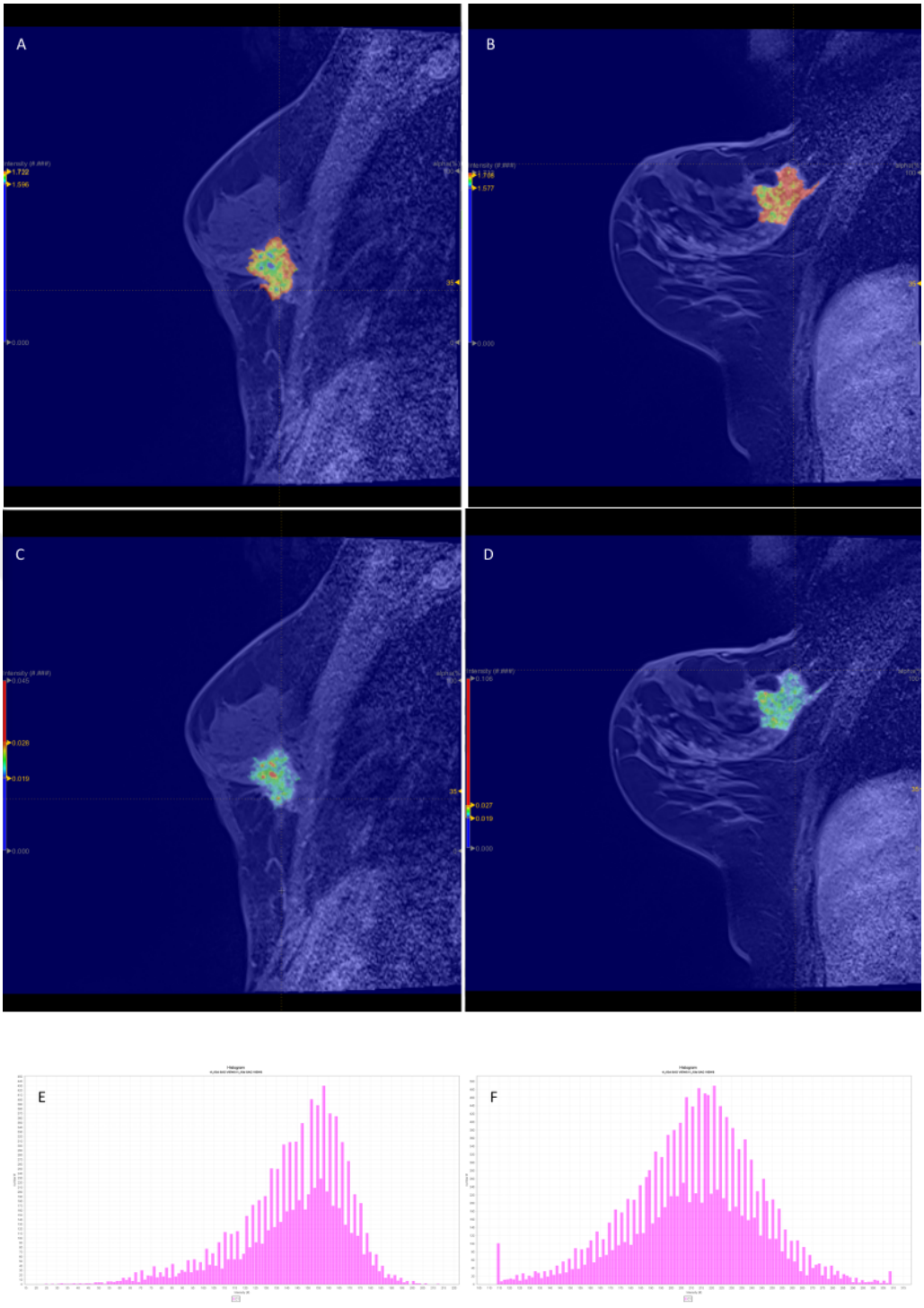
Tablo 15: İstatistiksel olarak anlamlı fark bulunan radyomik özellikler.

RADYOMİK ÖZELLİKLER	**"p" Değeri**	**Yüksek değerde olan alt tip**
SEKİL		
Volume (ml)	0.035	Luminal B
Volume (vx)	0.037	Luminal B
HİSTOGRAM		
Skewness	0.032	Luminal A
GLCM		
Energy	0.047	Luminal A
Entropy.log2	0.048	Luminal B
Entropy.log10	0.047	Luminal B
GLZLM		
SZE	0.038	Luminal A
HGZE	0.001	Luminal B
GLNU	0.028	Luminal B
ZLNU	0.034	Luminal B
GLRLM		
HGRE	0.018	Luminal B
GLNU	0.033	Luminal B
RLNU	0.037	Luminal B
NGLDM		
Busyness	0.029	Luminal B

4.10. OLGU ÖRNEKLERİ

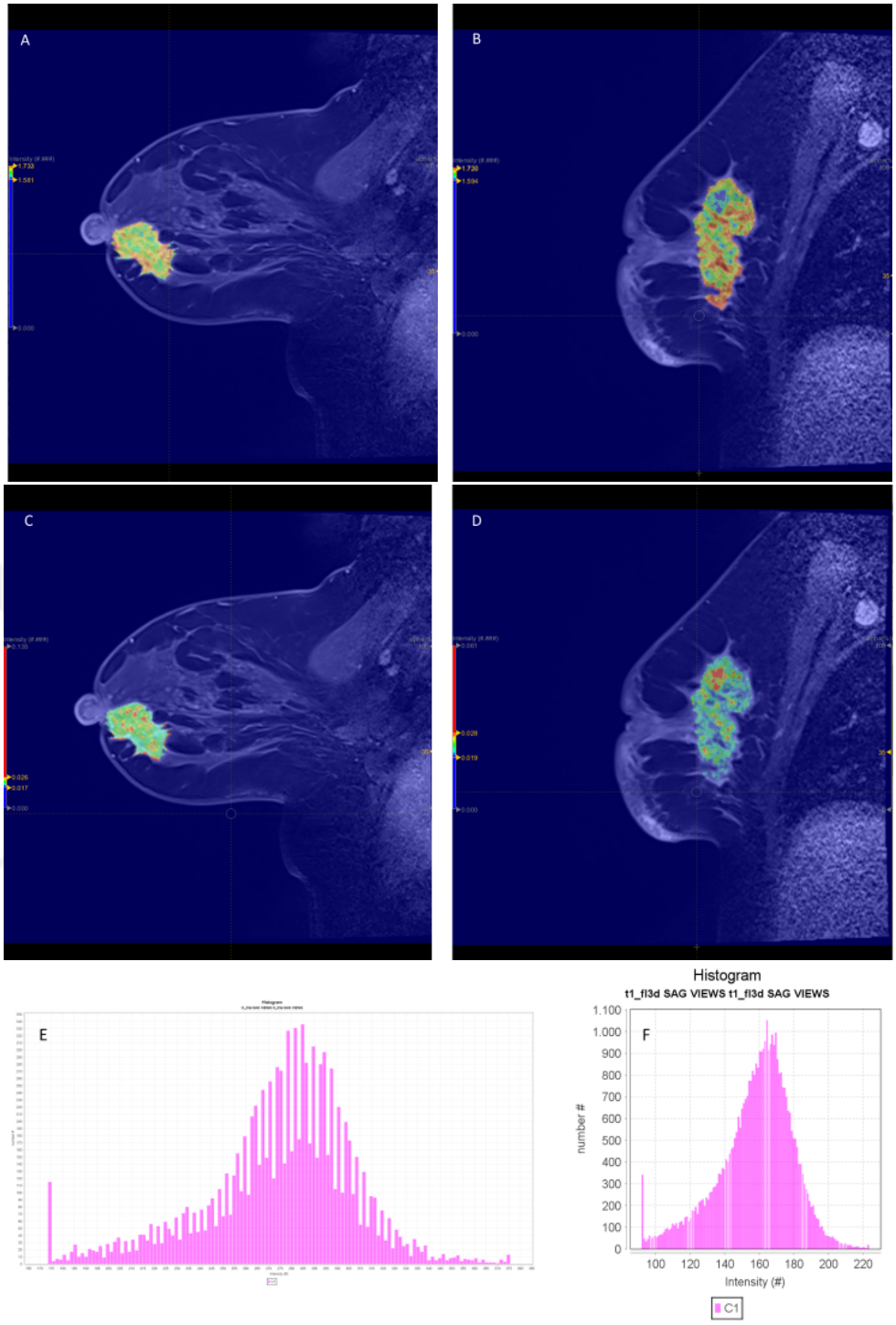
Luminal A ve Luminal B tümörlere ait 6 adet lezyonun GLCM_energy, GLCM_entropy.log10 haritaları ve histogram grafikleri Şekil 28-30'da gösterilmektedir.

PDF Eraser Free



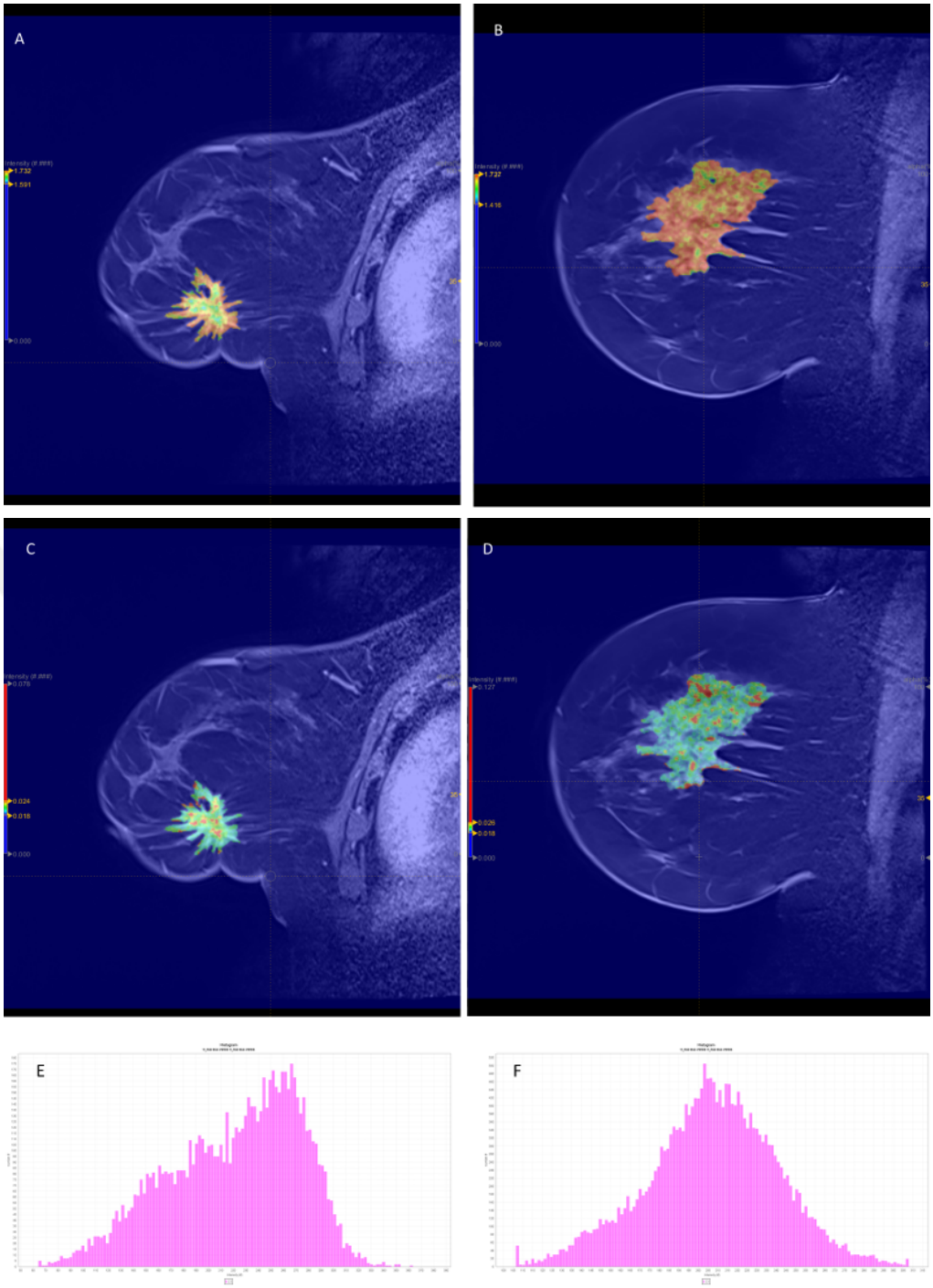
Şekil 28: Olgu örneği 1-2. Luminal A (A) ve Luminal B (B) tümörlere ait GLCM_entropy.log10 haritaları. Luminal B tümörde daha yüksek entropi değerleri olduğu kırmızı ağırlıklı renklerden anlaşılıyor. Luminal A (C) ve Luminal B (D) tümörlere ait GLCM_energy haritaları. Entropinin aksine Luminal A tümörde daha yüksek enerjinin olduğu renk dağılımından anlaşılıyor. Luminal A (E) ve Luminal B (F) tümörlere ait histogram grafikleri. Luminal A tümörde negatif ve daha büyük skewness değerine neden olan sola doğru çarpıklaşmış histogram grafiği mevcut. Luminal B tümörün histogram grafiği ise daha simetrik.

PDF Eraser Free



Şekil 29: Olgu örneği 3-4. Luminal A (A) ve Luminal B (B) tümörlere ait GLCM_entropy.log10 haritaları. Luminal B tümörde daha yüksek entropi değerleri olduğu kırmızı ağırlıklı renklerden anlaşılıyor. Luminal A (C) ve Luminal B (D) tümörlere ait GLCM_energy haritaları. Entropinin aksine Luminal A tümörde daha yüksek enerjinin olduğu renk dağılımından anlaşılıyor. Luminal A (E) ve Luminal B (F) tümörlere ait histogram grafikleri. Luminal A tümörde negatif ve daha büyük skewness değerine neden olan sola doğru çarpıklaşmış histogram grafiği mevcut. Luminal B tümörün histogram grafiği ise daha simetrik.

PDF Eraser Free



Şekil 30: Olgu örneği 5-6. Luminal A (A) ve Luminal B (B) tümörlere ait GLCM_entropy.log10 haritaları. Luminal B tümörde daha yüksek entropi değerleri olduğu kırmızı ağırlıklı renklerden anlaşılıyor. Luminal A (C) ve Luminal B (D) tümörlere ait GLCM_energy haritaları. Entropinin aksine Luminal A tümörde daha yüksek enerjinin olduğu renk dağılımından anlaşılıyor. Luminal A (E) ve Luminal B (F) tümörlere ait histogram grafikleri. Luminal A tümörde negatif ve daha büyük skewness değerine neden olan sola doğru çarpıklaşmış histogram grafiği mevcut. Luminal B tümörün histogram grafiği ise daha simetrik.

PDF Eraser Free

5. TARTIŞMA

Meme kanseri, farklı klinik ve patolojik özellikler içeren heterojen bir hastalıktır. Meme kanserinde moleküler sınıflandırma klinik prognozun tahmininde ve hastaya spesifik tedavinin planlanmasında oldukça önemlidir. İmmünohistokimyasal belirteçlere göre yapılan moleküler sınıflandırma meme kanseri alt tiplerinin farklı genetik özellikleri ile örtüşür. Son yıllarda kantitatif radyomik özellikler ile tümör biyolojisini ilişkilendirmeye yönelik çalışmalar yapılmaktadır (34). İntratümöral heterojenite, kesitsel görüntüleme yöntemleri ile elde edilen görüntülerden, radyomiks analizi yapılarak, vokseller düzeyinde incelenebilir (48). Bu çalışmada, postkontrast geç faz sagital YBT1A dinamik meme MRG görüntülerinden elde edilen radyomik özellikler ile invaziv duktal karsinomun iki farklı moleküler alt tipi olan Luminal A ve Luminal B lezyonlar arasındaki ilişki araştırıldı ve belirleyici radyomik özellikler bulundu.

Literatürde dinamik kontrastlı meme MRG görüntülerinden elde edilen radyomik özellikler ile invaziv meme kanseri ve İDK'un moleküler alt tipleri arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar mevcuttur.

Juan ve ark. (3) invaziv meme kanserlerini Ki67 oranlarına göre <%14 ve >%14 olarak iki gruba ayırdıktan sonra dinamik kontrastlı meme MRG postkontrast 1. Faz görüntüleri kullanarak ve tümörün en büyük çapının görüldüğü kesitte 2B ROI çizerek radyomiks analizi yapmışlardır. Çalışmalarında yüksek Ki67 indeksine sahip tümörlerde skewness değerinin daha yüksek olduğunu göstermişler ve bunu agresif biyolojideki tümörlerde prolifere olan ve dolayısıyla kontrast tutan, benzer intensiteye sahip daha çok hücre bulunması ile açıklamışlardır.

Fan ve ark. (2) postkontrast erken faz dinamik meme MRG görüntülerinde 3B ROI çizerek yaptıkları radyomiks analizinden elde ettikleri veriler ile İDK'un 4 farklı moleküler alt tipini predikte edebilecek model geliştirmeye çalışmışlardır. Çalışmalarında oluşturdukları prediktif modellerinde düşük skewness ve kurtosis değerlerinin Luminal A alt tipi için önemli radyomik özellikler olduğunu belirtmişlerdir.

PDF Eraser Free

Ma.W ve ark. (49) invaziv meme karsinomunda düşük veya yüksek Ki67 indeksine sahip tümörleri predikte eden model geliştirebilmek amacıyla dinamik meme MRG postkontrast 1. Faz görüntülerde tek kesitte 2B ROI çizerek radyomiks analizi yapmışlardır. Çalışmalarında yüksek skewness değerini yüksek Ki67 indeksi ile ilişkili bulmuşlardır.

Sutton ve ark. (50) İDK'un luminal benzeri, HER2-zengin ve triple negatif alt tiplerini sınıflandırabilecek prediktif model geliştirmek amacıyla postkontrast erken faz dinamik meme MRG görüntülerinde tek bir kesitte 2B ROI çizerek radyomiks analizi yapmışlardır. Çalışmalarında postkontrast 1. ve 2. Faz görüntülerden elde edilen skewness değerlerinin oluşturulan prediktif modeller için seçiciliği yüksek bir radyomik parametre olduğunu vurgulamışlar, skewnessın tümör heterojenitesini gösterdiğini ve altta yatan kontrastlanma özelliklerini ve farmakokinetik mekanizmaları yansıttığını belirtmişlerdir.

Bizim çalışmamızda da skewness radyomik özelliğinde iki farklı moleküler alt tip arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Çalışmamızda her iki tümör grubunda da negatif skewness değeri elde edilmekle beraber literatürün aksine Luminal A alt tipinde skewness mutlak değeri daha yüksek bulundu. İstatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamakla birlikte Lüminal A alt tipinde ortalama intensite değeri de daha yüksek bulundu. Skewness değeri ile birlikte değerlendirildiğinde Luminal A tümörlerin daha yüksek intensiteli voksellerden oluştuğu söylenebilir.

Çalışmamızda skewness radyomik özelliğinde literatürden farklı sonuçlar elde etmemizin olası nedenleri şöyle açıklanabilir. Bu çalışmada dinamik meme MRG postkontrast 6.dk da elde edilen görüntülerin kullanılması sonuçları etkilemiş olabilir. Kontrastlanma kinetiğinde geç fazın tümörün "wash out" karakterini gösterdiği bilinmektedir. Dinamik kontrastlı meme MRG'de son fazın elde edilmesi için optimal zamanlamayı araştıran bir çalışmada postkontrast 4.5. ve 7.5. dk'lar karşılaştırılmış ve 7.5 dk'da "wash out" un daha doğru değerlendirildiği gösterilmiştir (51). Ek olarak, çalışmamızda Luminal B grubunda skewness mutlak değerinin ve ortalama intensitenin daha düşük çıkmış olması, Luminal B tümörlerin birbirinden daha farklı ve daha düşük intensite değerlerindeki voksellerden oluştuğu anlamına gelmekte olup bu durum Luminal B tümörlerin daha çok "wash out"

PDF Eraser Free

göstermesiyle açıklanabilir. Literatürde Luminal B tümörlerin daha fazla "wash out" gösterdiğini destekleyen çalışmalar bulunmaktadır (52-60).

Szabo ve ark. (52) dinamik kontrastlı meme MRG görüntülerinde kinetik eğrileri değerlendirdikleri çalışmalarında tip 3 kinetik eğrinin yani "wash out"un, yüksek Ki67 indeksine sahip tümörlerde daha çok görüldüğünü ve yüksek histolojik grad ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmalarında bu durumu artmış ortalama damar dansitesinden çok (MVD), artan "Vascular Endothelial Growth Factor" (VEGF) ekspresyonu sonucu artan vasküler permeabiliteye bağlamışlardır.

Montemezzi ve ark. (53) 3T multiparametrik meme MRG'deki bulgularla moleküler alt tipler arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmalarında Luminal A tümörlerin diğer alt tiplere oranla daha az tip 3 kinetik eğri gösterdiklerini belirtmişler ve bunu Luminal A tümörlerdeki kısıtlı neoanjiogenetik disorganizasyona bağlamışlardır.

Lee ve ark. (54) çalışmalarında >%20 Ki67 indeksine sahip tümörlerin daha çok "wash out" eğrisi gösterdiğini belirtmişlerdir.

Leong ve ark. (55) çalışmalarında HER2 ekspresyonu ile "wash out"u ilişkili bulmuşlardır. Periferal kontrastlanmanın yüksek Ki67 indeksi ve yüksek grad ile ilişkili olduğu ve bu tümörlerin periferinde daha çok VEGF kontantrasyonu bulunduğu gösterilmiştir (52, 56). Wash out'un yüksek olması tümörün anjiogenez kapasitesi ve vasküler permeabilitesi ile ilgili olabilir. Yüksek Ki67 indeksi ve HER2 ekspresyonunun tümör neoanjiogenezisinde ve proliferasyonunda rol alan VEGF miktarını arttırdığını belirten çalışmalar da mevcuttur (57-60).

Çalışmamızdaki Luminal B tümör grubunda, 36 lezyon yüksek Ki67 indeksi ve 13 lezyon yüksek HER2 ekspresyonu göstermektedir. Kontrastlanma kinetiği açısından ele alındığında bulgularımız literatür ile uyumludur.

Waugh ve ark. (61) dinamik kontrastlı meme MRG'de iki farklı cihazda postkontrast erken fazı (1.40.dk 3T ve 2.dk 1.5T) kullanarak ve tek kesitte kutu şeklinde 2B ROI çizerek yaptıkları çalışmalarında co-occurance matrisinden (COM) elde ettikleri tekstür özellikleri ile hormon reseptörü **(**HR**)** +, HER2 zengin ve triple negatif (TN) invaziv meme kanserlerini sınıflandırmaya çalışmışlardır. Çalışmalarında "angular second moment" (enerji) ve "entropy" radyomik özelliklerinin alt tipler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiğini

PDF Eraser Free

bulmuşlardır. HER2 zengin ve TN invaziv meme karsinomlarında "entropy" değeri daha yüksek bulunmuştur. Bu sonuçları alt tiplerin biyolojik özellikleriyle açıklamışlardır. HR+ tümörlerin olasılıkla daha az neoanjiogenez gösterdiğini, daha da önemlisi sonuçların daha az diferansiye ve daha agresif tümörler olan HER2 zengin ve TN invaziv meme karsinomlarındaki morfolojik heterojenite ile ilişkili olduğunu öne sürmüşleridir.

Sutton ve ark. (50) İDK'da moleküler alt tipleri sınıflandırmak amacıyla geliştirdikleri prediktif modellemede "entropy"nin seçici bir özellik olduğunu belirtmişlerdir.

Wu ve ark. (62) dinamik meme MRG'de erken ve geç faz postkontrast görüntülerde tüm kesitlerdeki lezyonu içerecek şekilde 3B ROI çizerek yaptıkları ve arka plan parankimal kontrastlanmasını da değerlendirdikleri çalışmalarında radyomik veriler ile farklı moleküler alt tipler arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Çalışmalarında GLCM-uniformity (enerji) radyomik özelliğinin Luminal B tümörlerde diğerlerine göre daha düşük değerde olduğunu belirtmişler ve bunu Luminal B tümörlerdeki daha yüksek intratümöral heterojenite ile ilişkilendirmişlerdir.

Holli-Helenius ve ark. (63) dinamik meme MRG'de pre-kontrast ve postkontrast 1. Faz görüntülerde, tek kesitte ve 5 piksel çapında, standart boyutta 2B ROI çizerek yaptıkları radyomiks analizi ile Luminal A ve Luminal B tümörleri birbirinden ayırt etmeye çalışmışlardır. Çalışmalarında postkontrast 1.faz görüntülerin aksine, prekontrast görüntülerden elde edilen radyomik veriler ile anlamlı sonuçlar bulmuşlardır. COM'den elde edilen "entropy", "energy", "contrast", "correlation" gibi radyomik verilerin iki alt tip arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gösterdiğini belirtmişlerdir. Bulgularında homojenite ile ilişkili olan "angular second moment" (enerji) ve "inverse different moment" (homojenite) radyomik özelliklerinin değerleri Luminal B tümörlerde daha düşük, kompleksite ile ilişkili olan "entropy" radyomik özelliğinin değeri ise Luminal B tümörlerde daha yüksek çıkmıştır. Sonuç olarak Luminal B tümörlerin daha heterojen olduğunu vurgulamışlardır.

Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak GLCM'den elde edilen energy, entropy.log10 ve entropy.log2 radyomik özelliklerinde iki grup arasında

PDF Eraser Free

istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Bu özelliklerden, görüntüdeki kompleksite ile ilişkili olan yani heterojenitenin bir ölçüsü olan "entropy" nin değeri Luminal B tümörlerde daha yüksek, görüntüdeki homojenite ile ilişkili olan "energy" radyomik özelliğinin değeri ise Luminal B tümörlerde daha düşük bulundu.

Yukarıda bahsedilen literatürdeki benzer çalışmalarda, bulgular first-order ve second-order istatistikler üzerinedir. Second order istatistiklerden ise sadece COM'den elde edilen radyomik özellikler araştırılmıştır. Bizim çalışmamızda ise literatürdekilere ek olarak, second-order ve higher-order istatistikler olan Gray Level Run Length Matrix (GLRLM), Gray Level Zone Length Matrix (GLZLM) ve Neighborhood Gray Level Difference Matrix (NGLDM) ile elde edilen radyomik özellikler de araştırıldı ve anlamlı sonuçlar bulundu.

GLRLM'den elde edilen HGRE, GLNU ve RLNU radyomik özelliklerinde Luminal A ve Luminal B tümörler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Tanımlı radyomik özelliklere ait değerlerin Luminal B tümörlerde daha yüksek çıkmış olması, Luminal B tümörlerin daha kaba ve heterojen bir tekstüre sahip olduğu anlamına gelmektedir.

GLZLM'den elde edilen SZE, HGZE, ZLNU ve GLNU radyomik özelliklerinde Luminal A ve Luminal B tümörler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Homojenitenin bir ölçüsü olan GLZLM-SZE radyomik özelliğinin değeri Luminal A tümörlerde daha yüksek idi. Aksine daha kaba ve heterojen tekstürü ifade eden GLZLM-HGZE, GLZLM-ZLNU ve GLZLM-GLNU radyomik özelliklerinin değerleri ise Luminal B tümörlerde daha yüksek bulundu.

NGLDM'den elde edilen NGLDM-busyness radyomik özelliğinde, Luminal A ve Luminal B alt tipleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi. Görüntülerdeki intensite değişikliklerinin uzaysal frekansını ifade eden bu radyomik özelliğin değeri Luminal B tümörlerde daha yüksekti.

Tekstür özelliklerinin yanı-sıra iki farklı alt tip arasındaki boyut ve şekil farklılıkları da incelendi. İki farklı alt tipin tümör hacimleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi. Luminal B tümörlerin, Luminal A alt tipine göre tanı anında daha büyük hacimde olduğu ve bununla ilişkili olarak Luminal B tümörlerin daha fazla sayıda voksel içerdiği tespit edildi.

PDF Eraser Free

Tümör hacmi ile ilgili bulgularımızı destekleyen radyomiks çalışmaları bulunmaktadır. Juan ve ark. (3) ve Holli-Helenius ve ark. (63) çalışmalarında yüksek Ki67 indeksine sahip tümörlerin daha büyük boyutlarda olduğunu belirtmişlerdir. Wu ve ark. (62) çalışmalarında Luminal A tümörlerin daha düşük fonksiyonel tümör volümüne ve yüzey alanına sahip olduğunu bulmuşlardır.

Elde edilen radyomik özelliklere ait veriler, Luminal B tümörlere ait görüntülerin daha heterojen, Luminal A tümörlere ait görüntülerin ise daha homojen olduğunu göstermektedir. Biyolojik olarak direkt nedensel ilişki kurulması bu aşamada mümkün olmamakla birlikte, Luminal B tümörlerin daha agresiv biyolojileri, kötü prognozları ve hormonal tedaviye ek olarak sistemik kemoterapi ihtiyacı duymaları gibi özellikleri göz önüne alındığında elde edilen bulgular olasılıkla Luminal B tümörlerdeki biyolojik intratümöral heterojenitenin daha fazla olması ile ilişkilidir.

Literatürde ve bu çalışmada anlamlı sonuçlar bildirilmekle birlikte, radyomik veriler değerlendirilirken dikkat edilmesi gereken bazı noktalar bulunmaktadır. Bu noktalardan biri, lezyon hacmi ile ilişkili olan VOI içerisindeki voksel sayısı ile doku heterojenitesini yansıtan bazı radyomik özellikler arasındaki korelasyondur. Shafiq-ul-Hassan ve ark. (64) çalışmalarında GLRLM-GLNU, GLRLM-RLNU ve NGLDM-coarseness radyomik özelliklerinin hesaplandıkları matematiksel formüller nedeniyle voksel boyutlarına ve VOI büyüklüğüne bağımlı olduğunu belirtmişlerdir. Yapılacak çalışmalarda voksel büyüklüğünü belirli bir değere sabitlemenin, tanımlı radyomik özelliklerin tutarlılığını artıracağını belirtmişlerdir. Başka bir çalışmada da Fave ve ark. (65) GLRLM-GLNU, GLRLM-RLNU, NGLDM-busyness ve coarseness radyomik özelliklerinin hesaplandıkları formüller nedeniyle lezyon volümüne bağımlı olduklarını belirtmişler ve bu radyomik özelliklerin formüllerinde volüm bağımlılığını ortadan kaldıracak modifikasyonlar önermişlerdir.

Çalışmamızda, literatürde önerilen şekilde tüm görüntülerin voksel boyutlarının 2x0.625x0.625mm (x,y,z) olacak şekilde sabit bir değere ayarlanmasının, sonuçlara etki edebilecek olası hacim etkisini azalttığı düşünülmekle birlikte ilerideki çalışmalarda elde edilen radyomik veriler ile volüm arasındaki ilişkilerin, Spearman korelasyon katsayıları hesaplanarak araştırılması önerilir.

PDF Eraser Free

Dikkat edilmesi gereken bir diğer nokta henüz radyomik özelliklerin nasıl elde edilmesi gerektiği konusunda bir standardizasyon bulunmadığıdır. Görüntüleme protokolü, cihaz özellikleri, görüntü işleme basamakları ve ROI çizimi çalışmadan çalışmaya farklılık gösterebilmekte ve bunlar da farklı radyomik değerlere ve korelasyonlara neden olmaktadır. Bu nedenle yapılan çalışmalarda elde edilen sonuçların tekrarlanabilirliğini artırmak amacıyla metadolojinin ayrıntılı bir şekilde belirtilmesi uygun olacaktır.

Çalışmamızın literatürdeki diğer çalışmalara göre birtakım üstünlükleri bulunmaktadır. Öncelikle bu çalışmada tek merkezde, aynı cihaz ve protokol ile elde edilmiş görüntüler kullanıldı. Ek olarak uzaysal çözünürlüğü en yüksek sekans kullanılarak, tümöral lezyonları tümüyle içeren 3B ROI'ler çizildi. Tüm bu etkenlerin elde edilen radyomik özelliklerin tutarlılığını artırdığı düşünülmektedir.

Bu çalışmanın bazı limitasyonları da bulunmaktadır. Öncelikle tümörlerin moleküler sınıflandırmalarına dayanak oluşturan immünohistokimyasal çalışmaların aynı patolog tarafından yapılmamış olması subjektif değerlendirmeye bağlı farklılıklara yol açmış olabilir. Bunun bir ölçüde üstesinden gelinebilmesi için aynı patolog tüm raporları gözden geçirmiş ve gerekli durumlarda incelemeyi tekrarlamıştır. Bir diğer nokta ise çalışmanın retrospektif olmasıdır.

Bu çalışmada elde edilen sonuçların genellenebilmesi amacıyla, daha fazla sayıda hasta ile farklı merkezlerde ve farklı cihazlardan elde edilen görüntülerle yapılacak başka çalışmalara ihtiyaç vardır.

PDF Eraser Free

6. SONUÇ

Çalışmamızda kurduğumuz hipotez, invaziv duktal karsinomun alt tiplerinde mevcut olan hücresel düzeydeki farklılıklarının dinamik meme MRG görüntülerindeki piksel ilişkilerine de yansıdığı ve insan gözünün ayırt edemeyeceği bu özelliklerin radyomiks analizi ile ortaya konulabileceği idi.

Çalışmamızdaki sonuçlar, İDK Luminal A ve Luminal B moleküler alt tipleri arasındaki intratümöral heterojenite farkını yansıtan fenotipik görüntüleme bulgularının, radyomiks analizi ile ortaya konabileceğini göstermiştir. Radyomiks analizi meme kanserinde moleküler tanı için non-invaziv bir yöntem olarak kendisine yer bulabilir. Bu çalışmada bulunan belirleyici radyomik özellikler, ilerideki çalışmalarda, makine öğrenmesi (machine learning) yöntemleri kullanılarak sınıflandırıcı model oluşturulmasını sağlayacaktır.

PDF Eraser Free

7. KAYNAKLAR

1. Leithner D, Horvat JV, Marino MA, Bernard-Davila B, Jochelson MS, Ochoa-Albiztegui RE, et al. Radiomic signatures with contrast-enhanced magnetic resonance imaging for the assessment of breast cancer receptor status and molecular subtypes: initial results. Breast Cancer Research. 2019;21(1):106.
2. Fan M, Li H, Wang S, Zheng B, Zhang J, Li L. Radiomic analysis reveals DCE-MRI features for prediction of molecular subtypes of breast cancer. PLoS One. 2017;12(2).
3. Juan MW, Yu J, Peng GX, Jun LJ, Feng SP, Fang LP. Correlation between DCE□MRI radiomics features and Ki□67 expression in invasive breast cancer. Oncology letters. 2018;16(4):5084-90.
4. Chitalia RD, Kontos D. Role of texture analysis in breast MRI as a cancer biomarker: A review. Journal of Magnetic Resonance Imaging. 2019;49(4):927-38.
5. McGuire KP. Breast anatomy and physiology. Breast Disease: Springer; 2016. p. 1-14.
6. Kozan R, Tokgöz VY. Türkiye'de Meme Kanseri Farkındalığı ve Tarama Programı. 2016.
7. Types of Breast Cancer, https://pathology.jhu.edu/breast/types-of-breast-cancer
8. Thomas PA. Breast Cancer and Its Precursor Lesions: Making Sense and Making it Early: Springer Science & Business Media; 2010.
9. Fragomeni SM, Sciallis A, Jeruss JS. Molecular subtypes and local-regional control of breast cancer. Surgical Oncology Clinics. 2018;27(1):95-120.
10. Hennigs A, Riedel F, Gondos A, Sinn P, Schirmacher P, Marmé F, et al. Prognosis of breast cancer molecular subtypes in routine clinical care: A large prospective cohort study. BMC cancer. 2016;16(1):734.
11. Eliyatkın N, Yalçın E, Zengel B, Aktaş S, Vardar E. Molecular classification of breast carcinoma: from traditional, old-fashioned way to a new age, and a new way. The journal of breast health. 2015;11(2):59.
12. Kondov B, Milenkovikj Z, Kondov G, Petrushevska G, Basheska N, Bogdanovska-Todorovska M, et al. Presentation of the molecular subtypes of breast cancer detected by immunohistochemistry in surgically treated patients. Open access Macedonian journal of medical sciences. 2018;6(6):961.
13. Inic Z, Zegarac M, Inic M, Markovic I, Kozomara Z, Djurisic I, et al. Difference between luminal A and luminal B subtypes according to Ki-67, tumor size, and progesterone receptor negativity providing prognostic information. Clinical Medicine Insights: Oncology. 2014;8:CMO. S18006.
14. Golghirsch A, Wood W, Coates A, Gelber R, Thurlimann B, Senn H. Strategies for subtypes-dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Concensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer. Annal of Oncology. 2012;22:1736-47.

PDF Eraser Free

15. Temel Radyoloji Fiziği, Genişletilmiş II. Baskı, Balcı P., Pabuşçu Y., Türk Radyoloji Derneği İzmir Şubesi,2008

16. Meme Hastalıklarında Görüntüleme, Oktay A., Rotatıp Kitapevi,2014

17. Lee CH. Screening mammography: proven benefit, continued controversy. Radiologic Clinics of North America. 2002;40(3):395-407.

18. Smith RA, Andrews KS, Brooks D, Fedewa SA, Manassaram□Baptiste D, Saslow D, et al. Cancer screening in the United States, 2019: A review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening. CA: a cancer journal for clinicians. 2019;69(3):184-210.

19. Obstetricians ACo, Gynecologists. Breast cancer risk assessment and screening in average-risk women. Practice bulletin. 2017(179).

20. Friedman PD, Swaminathan SV, Herman K, Kalisher L. Breast MRI: the importance of bilateral imaging. American Journal of Roentgenology. 2006;187(2):345-9.

21. Radhakrishna S, Agarwal S, Parikh PM, Kaur K, Panwar S, Sharma S, et al. Role of magnetic resonance imaging in breast cancer management. South Asian journal of cancer. 2018;7(2):69.

22. Radiology ACo. ACR practice parameter for the performance of contrast-enhanced magnetic resonance imaging (MRI) of the breast. American College of Radiology. 2014.

23. Parekh V, Jacobs MA. Radiomics: a new application from established techniques. Expert review of precision medicine and drug development. 2016;1(2):207-26.

24. Herlidou S, Rolland Y, Bansard J, Le Rumeur E, De Certaines J. Comparison of automated and visual texture analysis in MRI: characterization of normal and diseased skeletal muscle. Magnetic resonance imaging. 1999;17(9):1393-7.

25. Mir A, Hanmandlu M, Tandon S. Texture analysis of CT-images for early detection of liver malignancy. Biomedical sciences instrumentation. 1995;31:213-7.

26. Lambin P, Rios-Velazquez E, Leijenaar R, Carvalho S, Van Stiphout RG, Granton P, et al. Radiomics: extracting more information from medical images using advanced feature analysis. European journal of cancer. 2012;48(4):441-6.

27. Liu Z, Wang S, Di Dong JW, Fang C, Zhou X, Sun K, et al. The applications of radiomics in precision diagnosis and treatment of oncology: opportunities and challenges. Theranostics. 2019;9(5):1303.

28. Avanzo M, Stancanello J, El Naqa I. Beyond imaging: the promise of radiomics. Physica Medica. 2017;38:122-39.

29. Lin G, Keshari KR, Park JM. Cancer metabolism and tumor heterogeneity: imaging perspectives using MR imaging and spectroscopy. Contrast Media & Molecular Imaging. 2017;2017.

30. Varghese BA, Cen SY, Hwang DH, Duddalwar VA. Texture analysis of imaging: what radiologists need to know. American Journal of Roentgenology. 2019;212(3):520-8.

31. Rogers W, Thulasi Seetha S, Refaee TA, Lieverse RI, Granzier RW, Ibrahim A, et al. Radiomics: from qualitative to quantitative imaging. The British Journal of Radiology. 2020;93(1108):20190948.

PDF Eraser Free

32. Just N. Improving tumour heterogeneity MRI assessment with histograms. British journal of cancer. 2014;111(12):2205-13.

33. Park JE, Park SY, Kim HJ, Kim HS. Reproducibility and generalizability in radiomics modeling: possible strategies in radiologic and statistical perspectives. Korean journal of radiology. 2019;20(7):1124-37.

34. Ganeshan B, Miles KA. Quantifying tumour heterogeneity with CT. Cancer imaging. 2013;13(1):140.

35. Cattell R, Chen S, Huang C. Robustness of radiomic features in magnetic resonance imaging: review and a phantom study. Visual Computing for Industry, Biomedicine, and Art. 2019;2(1):19.

36. Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: images are more than pictures, they are data. Radiology. 2016;278(2):563-77.

37. Lubner MG, Smith AD, Sandrasegaran K, Sahani DV, Pickhardt PJ. CT texture analysis: definitions, applications, biologic correlates, and challenges. Radiographics. 2017;37(5):1483-503.

38. Bala R. Survey on texture feature extraction methods. International Journal of Engineering Science. 2017;10375.

39. Reuzé S, Schernberg A, Orlhac F, Sun R, Chargari C, Dercle L, et al. Radiomics in nuclear medicine applied to radiation therapy: methods, pitfalls, and challenges. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics. 2018;102(4):1117-42.

40. LIFEX, Texture User Guide, https://www.lifexsoft.org/images/phocagallery/documentation/ProtocolTexture/UserGuide/TextureUserGuide.pdf

41. Haralick RM, Shanmugam K, Dinstein IH. Textural features for image classification. IEEE Transactions on systems, man, and cybernetics. 1973(6):610-21.

42. Holli K, Lääperi A-L, Harrison L, Luukkaala T, Toivonen T, Ryymin P, et al. Characterization of breast cancer types by texture analysis of magnetic resonance images. Academic radiology. 2010;17(2):135-41.

43. Radiomic Features, https://pyradiomics.readthedocs.io/en/latest/features.html

44. Zhang L, Zhou H, Gu D, Tian J, Zhang B, Dong D, et al. Radiomic Nomogram: Pretreatment Evaluation of Local Recurrence in Nasopharyngeal Carcinoma based on MR Imaging. Journal of Cancer. 2019;10(18):4217.

45. Yip SS, Aerts HJ. Applications and limitations of radiomics. Physics in Medicine & Biology. 2016;61(13):R150.

46. Larroza A, Bodí V, Moratal D. Texture analysis in magnetic resonance imaging: review and considerations for future applications. Assessment of cellular and organ function and dysfunction using direct and derived MRI methodologies. 2016:75-106.

47. Shafiq-ul-Hassan M, Latifi K, Zhang G, Ullah G, Gillies R, Moros E. Voxel size and gray level normalization of CT radiomic features in lung cancer. Scientific reports. 2018;8(1):1-9.

PDF Eraser Free

48. Park BW, Kim JK, Heo C, Park KJ. Reliability of ct radiomic features reflecting tumour heterogeneity according to image quality and image processing parameters. Scientific reports. 2020;10(1):1-13.

49. Ma W, Ji Y, Qi L, Guo X, Jian X, Liu P. Breast cancer Ki67 expression prediction by DCE-MRI radiomics features. Clinical radiology. 2018;73(10):909. e1-. e5.

50. Sutton EJ, Dashevsky BZ, Oh JH, Veeraraghavan H, Apte AP, Thakur SB, et al. Breast cancer molecular subtype classifier that incorporates MRI features. Journal of Magnetic Resonance Imaging. 2016;44(1):122-9.

51. Partridge SC, Stone KM, Strigel RM, DeMartini WB, Peacock S, Lehman CD. Breast DCE-MRI: influence of postcontrast timing on automated lesion kinetics assessments and discrimination of benign and malignant lesions. Academic radiology. 2014;21(9):1195-203.

52. Szabó BK, Aspelin P, Wiberg MK, Tot T, Boné B. Invasive breast cancer: correlation of dynamic MR features with prognostic factors. European radiology. 2003;13(11):2425-35.

53. Montemezzi S, Camera L, Giri MG, Pozzetto A, Caliò A, Meliadò G, et al. Is there a correlation between 3T multiparametric MRI and molecular subtypes of breast cancer? European journal of radiology. 2018;108:120-7.

54. Lee SH, Cho N, Kim SJ, Cha JH, Cho KS, Ko ES, et al. Correlation between high resolution dynamic MR features and prognostic factors in breast cancer. Korean journal of radiology. 2008;9(1):10-8.

55. Leong LCH, Gombos EC, Jagadeesan J, Fook-Chong SMC. MRI kinetics with volumetric analysis in correlation with hormonal receptor subtypes and histologic grade of invasive breast cancers. American Journal of Roentgenology. 2015;204(3):W348-W56.

56. Matsubayashi R, Matsuo Y, Edakuni G, Satoh T, Tokunaga O, Kudo S. Breast masses with peripheral rim enhancement on dynamic contrast-enhanced MR images: correlation of MR findings with histologic features and expression of growth factors. Radiology. 2000;217(3):841-8.

57. Al-Harris ES, Al-Janabi AA, Al-Toriahi KM, Yasseen AA. Over expression of vascular endothelial growth factor in correlation to Ki-67, grade, and stage of breast cancer. Saudi Med J. 2008;29(8):1099-104.

58. Blackwell KL, Dewhirst MW, Liotcheva V, Snyder S, Broadwater G, Bentley R, et al. HER-2 gene amplification correlates with higher levels of angiogenesis and lower levels of hypoxia in primary breast tumors. Clinical cancer research. 2004;10(12):4083-8.

59. Kumar R, Yarmand-Bagheri R, The role of HER2 in angiogenesis. Seminars in oncology; 2001;28:27-32.

60. Nakopoulou L, Stefanaki K, Panayotopoulou E, Giannopoulou I, Athanassiadou P, Gakiopoulou-Givalou H, et al. Expression of the vascular endothelial growth factor receptor-2/Flk-1 in breast carcinomas: correlation with proliferation. Human pathology. 2002;33(9):863-70.

61. Waugh S, Purdie C, Jordan L, Vinnicombe S, Lerski R, Martin P, et al. Magnetic resonance imaging texture analysis classification of primary breast cancer. European radiology. 2016;26(2):322-30.

PDF Eraser Free

62. Wu J, Sun X, Wang J, Cui Y, Kato F, Shirato H, et al. Identifying relations between imaging phenotypes and molecular subtypes of breast cancer: model discovery and external validation. Journal of Magnetic Resonance Imaging. 2017;46(4):1017-27.

63. Holli-Helenius K, Salminen A, Rinta-Kiikka I, Koskivuo I, Brück N, Boström P, et al. MRI texture analysis in differentiating luminal A and luminal B breast cancer molecular subtypes-a feasibility study. BMC medical imaging. 2017;17(1):69.

64. Shafiq□ul□Hassan M, Zhang GG, Latifi K, Ullah G, Hunt DC, Balagurunathan Y, et al. Intrinsic dependencies of CT radiomic features on voxel size and number of gray levels. Medical physics. 2017;44(3):1050-62.

65. Fave X, Zhang L, Yang J, Mackin D, Balter P, Gomez D, et al. Impact of image preprocessing on the volume dependence and prognostic potential of radiomics features in non-small cell lung cancer. Translational Cancer Research. 2016;5(4):349-63.

PDF Eraser Free

ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Oğuz LAFCI

Doğum yeri ve tarihi:

Uyruğu: TC

Medeni durumu: Evli

Yabancı dili: İngilizce, Almanca

II- Eğitimi

Tıpta uzmanlık : Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji, 2016-2021

Üniversite : Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2007-2013

Lise : Ankara Atatürk Lisesi

İlk-orta öğretim : TED Ankara Koleji

III- Ünvanları

Pratisyen Doktor, 2013-2014

Asistan Doktor, 2014-2020

IV- Mesleki Deneyimi

Çerkeş Devlet Hastanesi, 2013

AÜTF Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları, 2014-2016

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji 2016-2020

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

Türk Radyoloji Derneği

Türk Manyetik Rezonans Derneği

PDF Eraser Free

Europian Society of Radiology

Türkiye Psikiyatri Derneği

VI- Bilimsel İlgi Alanları

Yayınları:

LAFCI, Oğuz; ÖZTEKIN, Pelin Seher; KOŞAR, Pınar Nercis. Cavernous hemangioma of the breast: Radiologic and pathologic findings. *The Breast Journal*, 2020, 26.3: 531-533.

Poster sunumları:

A CAUSE FOR GRE T2* HYPOINTENSE FOCI ON BRAIN MRI IN CHILDREN : EXTRACORPOREAL MEMBRANE OXYGENATION, 2018, TMRD 23. Bilimsel Toplantısı

A RARE BENIGN SPLENIC LESION: SCLEROSING ANGIOMATOID NODULAR TRANSFORMATION (SANT), 2018, TMRD 23. Bilimsel Toplantısı

UTERINE ABSCESS AS A COMPLICATION OF ACUTE APPENDICITIS, 2018, TMRD TMRD 23. Bilimsel Toplantısı

EXTENSIVE ABSCESS FORMATION DUE TO MANDIBULAR OSTEOMYELITIS, 2018, TMRD TMRD 23. Bilimsel Toplantısı

DEV WHARTON KANAL TAŞI OLGUSU, 2018, Türk Radyoloji Kongresi

PDF Eraser Free

EKLER

EK-1

Evrak Tarih ve Sayısı: 21/03/2019-E.9740

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Radyoloji Anabilim Dalı Başkanlığı

Sayı : 48865165-302.14.01
Konu : Dr. Oğuz LAFCI'nın tez konusu akademik kurul onayı Hk.

ANKARA SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ MÜDÜRLÜĞÜNE

SBÜ Radyoloji Anabilimdalı Ankara SUAM Tıpta Uzmanlık öğrencisi Dr. Oğuz LAFCI'nın tez konusu akademik kurulumuzda değerlendirilmiş olup alınan karar ekte sunulmuştur. Gereğini bilgilerinize arzederim.

Ek:
1-tez konusu hakem değerlendirme formu

e-imzalıdır
Prof. Dr. Yaşar BÜKTE
Anabilim Dalı Başkanı

AKADEMİK KURUL TEZ KONUSU ONAYI

Akademik Kurul Karar Tarihi:	21.03.2019
Karar No:	50
Tez Konusu:	(XXX) Uygundur. ( ) Eleştirilen yönlerin giderilmesi şartıyla uygundur. Tekrar değerlendirmeye gerek yoktur. ( ) Eleştirilerin giderilmesi veya cevaplanması sonrası tekrar değerlendirilmesi uygundur. ( ) Uygun değildir.

Adres:Mektebi Tıbbiyey-İ Şahane Külliyesi, Tıbbiye Cad. No:38 Selimiye
Telefon:216 346 36 38 Faks216 346 36 40
Elektronik Ağ:http://sbu.edu.tr

Bilgi için: Prof. Dr.Yaşar BÜKTE
Unvanı: Öğretim Üyesi

Bu belge, 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununa göre Güvenli Elektronik İmza ile imzalanmıştır

PDF Eraser Free

EK-2

T.C.S.B.
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Ankara Sağlık Araştırma Uygulama Merkezi
Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu
Karar Defteri

Toplantı No: **0076** 27.03.2019

BAŞKAN
Uzm.Dr.İsmail Bulut
Başhekim V.

TUEK ASİL ÜYELERİ	TUEK YEDEK ÜYELERİ
Prof.Dr.Murat Kekilli Gastroenteroloji Kliniği (Eğitim Koordinatörü)	
Doç.Dr.Nadir Turgut Çavuşoğlu Genel Cerrahi Kliniği	Doç.Dr.Elif Ergün Radyoloji Kliniği
Prof.Dr.K.Bahadır Alemdaroğlu Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği	Doç.Dr.Ayşe Esra Karakoç Mikrobiyoloji Kliniği
Prof.Dr.Uğur Koçer Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Kliniği	Doç.Dr.Necmi Arslan KBB Hastalıkları Kliniği
Prof.Dr.Hülya Başar Anestezi ve Reanimasyon Kliniği	Doç.Dr.Burcu Duyut Çakır Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği
Prof.Dr.Meliha Korkmaz Nükleer Tıp Kliniği	

KARAR:

778.**İnvaziv duktal karsinomların luminal-A ve luminal-B alt tiplerinin uyrımında kantitatif radyomiks verilerinin katkısı.** T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi **Radyoloji** Kliniği Dr.Oğuz Lafcı, Doç.Dr.Pelin Seher Öztekin, (Doç.Dr.Pınar Nercis Koşar, Dr.Pınar Celepli) çalışması, **Retrospektif-TEZ** Çalışmasının protokol, usul, yaklaşım ve yöntem yönünden **"TEKNİK"** ve **"ETİK"** değerlendirmesinde **"UYGUN" "OLDUĞUNA" / "~~OLMADIĞINA~~" "~~OYÇOKLUĞU~~" "OYBİRLİĞİ"** ile karar verilmiş ve araştırma için belirlenen uygulama, tetkik ve girişimlerin araştırma gurubunca karşılanması kaydı ile çalışmanın yapılmasına ve Hastanemiz arşiv bilgi ve belgelerinin kullanılmasına **"İZİN" "VERİLMİŞTİR" / "~~VERİLMEMİŞTİR~~". "ETİK KURUL ONAYI" "~~GEREKTİRİR~~ / GEREKTİRMEZ".**

Doç.Dr.N.Turgut Çavuşoğlu **Prof.Dr.K.Bahadır Alemdaroğlu**

Prof.Dr.Uğur Koçer **Prof.Dr.Hülya Başar**

Prof.Dr.Meliha Korkmaz

Prof.Dr.Murat Kekilli
Eğitim Koordinatörü

Uzm.Dr.İsmail Bulut
Başhekim V.

7