

**T.C**  
**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**SEMİ-OTOMATİK DOKU ANALİZ YÖNTEMİ İLE**  
**GRADE- 4 GLİAL TÜMÖRLERİN POSTOPERATİF**  
**REZEKSİYON KAVİTE MRG BULGULARININ**  
**DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Ahmet Yasir ALTUNBULAK**  
**UZMANLIK TEZİ**  
**Olarak Hazırlanmıştır**

**ANKARA**  
**2023**



**T.C**  
**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**SEMİ-OTOMATİK DOKU ANALİZ YÖNTEMİ İLE**  
**GRADE- 4 GLİAL TÜMÖRLERİN POSTOPERATİF**  
**REZEKSİYON KAVİTE MRG BULGULARININ**  
**DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Ahmet Yasir ALTUNBULAK**  
**UZMANLIK TEZİ**  
**Olarak Hazırlanmıştır**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Doç. Dr. Gökçen Çoban Çifci**

**ANKARA**  
**2023**

## TEŞEKKÜR

Tezin oluşmasındaki tüm aşamalar süresince ayırdığı zaman, paylaştığı bilgi, deneyim için ve eğitimime olan tüm katkılarından dolayı tez danışmanım ve hocam Doç. Dr. Gökçen Çoban Çifci'ye,

Başta anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Mustafa Nasuh Özmen olmak üzere 5 yıllık asistanlık dönemimde bilgi ve deneyimlerini sürekli paylaşarak yetkin ve donanımlı bir radyolog olma yolunda desteklerini esirgemeyen Hacettepe Üniversitesi Radyoloji Ana Bilim Dalı'nın tüm öğretim üyelerine,

Özverili ve yoğun bir çalışma birlikteliğini paylaştığımız tüm asistan arkadaşlarıma,

Bütün hayatım boyunca yanımda olan ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen aileme, bu zorlu süreci benimle her daim yaşayan, sevgi ve desteğiyle bana güç veren eşim İlknur Altunbulak'a, oğlum Ömer Yağız Altunbulak'a tatlı gülücükleriyle tez yazım süresince motivasyon kaynağı olduğu için,

Sonsuz teşekkürlerimle...

## ÖZET

**Altunbulak Ahmet Yasir, Semi-otomatik doku analiz yöntemi ile grade-4 glial tümörlerin postoperatif rezeksiyon kavite mrg bulgularının değerlendirilmesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2021.**

Grade-4 glial tümörlerin cerrahi sonrası rezeksiyon kavitesi takibinde, ileri görüntüleme yöntemlerinin klinik kullanımına rağmen kavite bulgularının ['progresyon', 'psödoprogresyon/radyasyon nekroz (KRT)'] ayırımında halen güçlük yaşanmaktadır. Bu güçlük nedenleri arasında deneyim ve yorum farkı öncelikli olmakla birlikte, takip görüntülemeye ileri görüntüleme yöntemlerinin yüksek maliyet nedeniyle rutin kullanılamaması yer almaktadır. Çalışmada amacımız son yıllarda radyolojik görüntüleme teknikleri kullanılarak tekstür (*texture*) öznitelikleri ile elde edilen doku karakterlerinin farklılığından faydalanarak cerrahi kavite ve etrafında oluşan tedaviler ilişkili görüntüleme bulgularının ayırt edilebileceğini göstermektir. Bu ayırım perfüzyon MRG, MR-spektroskopi gibi ileri görüntüleme yöntemlerine gerek kalmaksızın konvansiyonel sekanslar, difüzyon ve manyetik duyarlılık görüntülemenin tekstür öznitelikleri kullanılarak yapılabilir. Çalışmaya grade-4 glial tümör tanısı (Glioblastom, IDH-wild tip ve astrositom, IDH-mutant) alan, kemoradyoterapi sonrası takip MRG'leri Temmuz 2018-2022 tarihleri arasında kliniğimizde yapılan ve 18 yaşından büyük erişkin hastalar dahil edildi. Beyin MRG'de karşılaşılan patolojik alanın segmentasyonu yarı otomatik yöntem ile 'OLEA SPHERE' programında iki farklı sekans (FLAIR ve postkontrast T1A (cT1) sekansları) referans alınarak 5 farklı sekans üzerine örtüştürerek yapıldı ve toplam 10 sekanstan öznitelikler çıkarıldı. Önemlilik düzeyi yüksek özniteliklerin belirlenmesi için Information Gain yöntemi kullanıldı. Cerrahi kavitede tedaviler ilişkili ortaya çıkan ve görüntülemeye yansıyan takipte 'stabil tümörsüz kavite', 'psödoprogresyon\radyasyon nekrozu (KRT)' ve 'progresyon' bulgularını birbirinden ayırmak için her sekanstan elde edilen önemlilik düzeyi yüksek öznitelikler ile hastaların klinik (yaş-cinsiyet)

ve tümöre ait moleküler (IDH durumu) biyobelirteçler kombine edilerek ana veri modeli oluşturuldu. Hastaların cerrahi kavite bulgularının sınıflandırılmasında patolojisi olanların patoloji sonucundan faydalanıldı, olmayanların ise takip görüntülemeleri değerlendirilerek karar verildi. Ana veri modelini oluşturmak için 108 hasta, modelin validasyonu için ise 68 hastanın MRG tetkikleri analiz edildi. Her bir sekans [ADC, FLAIR, cT1A, MDG (SWAN/SWI), MAGIC T1A] için oluşturulan modellerin sınıflama performansını artırmak için hibrit yöntem kullanıldı. En yüksek doğru sınıflama oranı (DSO) %75 oranı ile tedavi ilişkili cerrahi kavite görüntüleme bulgularının birbirinden ayırt edilebileceği gösterildi. Cerrahi kavite bulgularını rKT1A sekansı referans alınarak oluşturulan modeller daha yüksek performans gösterdi ve bu durum seçilen özneliklerin kontrast tutan alanların doku karakterini daha iyi yansıtmış olabilmesine bağlandı.

**Anahtar Kelimeler:** glioblastom, grade-4 astrositom, tekstür analiz, IDH-mutant, IDH-wild

**Altunbulak Ahmet Yasir, Evaluation of postoperative resection cavity MRI findings of grade-4 glial tumors with semi-automatic tissue analysis method, Hacettepe University, Faculty of Medicine, Department of Radiology, Thesis In Radiology, Ankara, 2021.**

Despite the clinical use of advanced imaging modalities in the post-surgical resection cavity follow-up of grade-4 glial tumors, there is still an ongoing challenges to differentiate the postoperative cavity related findings ['progression', 'pseudoprogression/radiation necrosis (CRT)']. Although the difference in experience and interpretation is among the reasons for this difficulty, advanced imaging methods cannot be used routinely in follow-up imaging due to their high cost. The aim of this study was to demonstrate the potential of differentiating surgical cavity and treatment-related imaging findings using texture features derived from radiological imaging techniques. This differentiation can be achieved without the need for advanced imaging methods like perfusion MRI or MR spectroscopy. In addition, this distinction can be made using texture features of conventional sequences and diffusion and magnetic susceptibility imaging, which have been routinely used, without the need for advanced imaging methods such as perfusion MRI, MR-spectroscopy.

Adult patients (age>18) who were diagnosed with grade-4 glial tumors (Glioblastoma, IDH-wild type and astrocytoma, IDH-mutant) and whose follow-up MRIs were performed in our clinic between July 2018 and 2022 after chemoradiotherapy were included in the study. Pathological areas in brain MRIs were semi-automatically segmentation using the "OLEA SPHERE" program, based on two different sequences (FLAIR and post-contrast T1-weighted sequences). These segmentations were overlaid onto five different sequences, and features were extracted from a total of 10 sequences. Information Gain method was used to identify features with high significance. In order to distinguish the treatment related manifestations in the surgical cavity that reflected in imaging as 'stable/tumor-free cavity', 'pseudoprogression/radiation necrosis (CRT)', and 'progression', a main data model was created by combining high-significance features obtained from each sequence with clinical variables (age-gender) and tumor molecular (IDH status) biomarkers of the patients. For classification of surgical cavity findings, the pathology results were utilized for patients with available pathology, while follow-

up imaging evaluations were performed for patients without pathology. The main data model was built using data from 108 patients, and validation was conducted using data from 68 patients. Hybrid methods were employed to improve the classification performance of models created for each sequence (ADC, FLAIR, cT1-w, MDG [SWAN/SWI], MAGIC T1-w). The study demonstrated that treatment-related surgical cavity imaging findings could be differentiated with a highest accuracy classification rate (ACR) of 75%. Models created based on the rCT1A sequence, serving as a reference, exhibited better performance, possibly due to the selected features better reflecting the tissue characteristics of contrast-enhancing areas.

**Keywords:** glioblastoma, grade-4 astrocytoma, texture analysis, IDH-mutant, IDH-wild

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	viii
KISALTMALAR DİZİNİ.....	x
Önemlilik testi yüksek ve makine öğrenme modellerinde kullanılan özniteliklerin kısaltmaları.....	xi
TABLolar.....	xiii



ŞEKİLLER.....	xiv
RESİMLER.....	xv
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Glial Tümörlerin Epidemiyolojisi.....	2
2.2. Genel Sınıflandırma ve Patoloji.....	2
2.2.1. IDH Mutant Astrositom.....	3
2.2.2. Oligodendrogliom, IDH Mutant ve 1p/19q Kodelesyonlu.....	4
2.2.3. Glioblastom, IDH Vahşi Tip (IDH-w).....	4
2.3. Yüksek Grade Gliomların Tedavisi.....	6
2.3.1. Cerrahi.....	6
2.3.2. Radyoterapi.....	7
2.3.3. Kemoterapi.....	8
2.3.4. İmmünoterapi.....	9
2.4. Cerrahi Kavitenin Tedavi Sırasında Radyolojik Takibi.....	9
2.4.1. Stabil Kavite.....	11
2.4.2. Psödoprogresyon (Yalancı İlerleme).....	11
2.4.3. Radyasyon Nekrozu.....	12
2.4.4. Yalancı yanıt (Psödorespons).....	13
2.4.5. Progresyon.....	14
2.5. Radyolojik Görüntüleme Yöntemleri.....	15
2.5.1. Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme.....	15
2.5.2. Perfüzyon MR Görüntüleme.....	16
2.5.3. MR Spektroskopi.....	17
2.5.4. Manyetik Duyarlılık Görüntüleme.....	17
2.5.5. Sentetik MRG.....	18
2.6. Tekstür Analiz ve Radyomik.....	18
2.6.1. Radyomik Çalışma Basamakları ve Makine Öğrenmesi.....	19
2.6.1.1. Görüntü Elde Edilmesi ve Ön İşleme (Preprocessing).....	19
2.6.1.2. Segmentasyon.....	19
2.6.1.3. Özniteliklerin (Feature) Eldesi.....	20
2.6.1.4. Radyomikte Kullanılan İstatistiksel Yöntemler.....	20
2.6.1.5. Makine Öğrenmesi Metotları.....	21
3. MATERYAL VE METOD.....	25
3.1 Çalışma Tasarımı ve Hasta Seçimi.....	25
3.2. Beyin MRG protokolü.....	26
3.3. Segmentasyon.....	27
3.4. İstatiksel Metod.....	29
4. BULGULAR.....	31
4.1. ADC Sekansı Segmente Edilerek Oluşturan Modellerin Sonuçları.....	33

4.2. FLAIR Sekansı Segmente Edilerek Oluşturan Modellerin Sonuçları.....	35
4.3. Kontrast Sonrası T1 Sekansı Segmente Edilerek Oluşturan Modellerin Sonuçları.....	37
4.4. Manyetik Duyarlılık Görüntüleme (SWAN/SWI) Sekansı Segmente Edilerek Oluşturan Modellerin Sonuçları.....	40
4.5. MAGIC T1A Sekansı Segmente Edilerek Oluşturan Modellerin Sonuçları.....	42
4.6. Farklı Sekanslardan Oluşturulan Hibrit Modellerin Karşılaştırılması.....	44
4.7. FLAIR Sekansı Referans Alınarak (rFLAIR) Ölçülen Gözlemciler Arası (ICC) Korelasyon Değerleri.....	45
5. TARTIŞMA.....	47
6. SONUÇ.....	53
7.KAYNAKLAR.....	54

## KISALTMALAR DİZİNİ

<b>ADC</b>	‘Apparent diffusion coefficient’ (Görünür difüzyon katsayısı)
<b>ASL</b>	‘Arterial spin labeling’
<b>b</b>	Difüzyon gradyenti
<b>CBV</b>	‘Cerebral blood volume’ (Serebral kan hacmi)
<b>cT1A</b>	Kontrastlı T1 ağırlıklı
<b>DCE</b>	‘Dynamic contrast enhanced perfusion’
<b>DSC</b>	‘Dynamic susceptibility contrast perfusion’
<b>DSÖ</b>	Dünya Sağlık Örgütü
<b>DWI-DAG</b>	‘Diffusion weighted imaging’ (Difüzyon ağırlıklı görüntüleme)
<b>EAA</b>	Eğri altında kalan alan
<b>EBRT</b>	‘External beam radyoterapi’
<b>FLAIR</b>	Fluid attenuated inversion recovery
<b>ICC</b>	‘Interobserver correlation coefficient’ (Gözlemciler arası uyum)
<b>IDH</b>	İzositrat dehidrojenaz
<b>IDH-w</b>	IDH-wild (vahşi)
<b>İVKM</b>	İntravenöz kontrast madde
<b>KRT</b>	Kemoradyoterapi ilişkili değişiklikler
<b>MDG</b>	Manyetik duyarlılık görüntüleme
<b>MGMT</b>	Metilguanin-metiltransferaz
<b>MR</b>	Manyetik rezonans
<b>MRG</b>	Manyetik rezonans görüntüleme
<b>MRS</b>	MR spektroskopisi
<b>PWI-PAG</b>	‘Perfusion weighted imaging’ (Perfüzyon ağırlıklı görüntüleme)
<b>rKT1A</b>	Referans kontrastlı T1 ağırlıklı
<b>rFLAIR</b>	Referans ‘Fluid attenuated inversion recovery’
<b>ROC</b>	‘Receiver operating characteristic’ (Alıcı işletim karakteristiği)
<b>ROI</b>	‘Region of Interest’
<b>RT</b>	Radyoterapi
<b>SVM</b>	‘Support vector machine’ (Destek vektör makineleri)
<b>SWAN</b>	‘Susceptibility weighted angiography’
<b>SWI</b>	‘Susceptibility weighted imaging’
<b>T</b>	Tesla
<b>T2A</b>	T2 ağırlıklı
<b>TMZ</b>	Temozolomide
<b>VEGF</b>	Vasküler endotelial büyüme faktörü
<b>VOI</b>	‘Volume of interest’

## Önemlilik testi yüksek ve makine öğrenme modellerinde kullanılan özniteliklerin kısaltmaları

### First order (birinci derece) öznitelikler

SD	Standard Deviation
10th	10th Percentile
Med	Median
Max	Maximum
90th	90th Percentile
R	Range
K	Kurtosis
E	Energy
U	Uniformity

### Second ve high order (ikinci ve daha yüksek derece) öznitelikler

#### **GLCM      Gray Level Co-occurrence Matrix**

IMC	Informal Measure of Correlation
SS	Sum of Squares
IDM	Inverse Difference Normalized
IV	Inverse Variance
JE	Joint Energy
DV	Difference Variance
MCC	Maximal Correlation Coefficient
SE	Sum Entropy
MP	Maximum Probability
DA	DifferenceAverage
IDN	Inverse Difference Normalized
ID	Inverse Difference

#### **GLSZM      Gray Level Size Zone Matrix**

LGLZE	Low Gray Level Zone Emphasis
SAE	Small Area Emphasis
ZP	Zone Percentage
E	Entropy
P	Percentage
SAHGLE	Small Area High Gray Level Emphasis
LAE	Large Area Emphasis

<b>GLDM</b>	<b>Gray Level Dependence Matrix</b>
LGLE	Low Gray Level Emphasis
LDE	Large Dependence Emphasis
DV	Dependence Variance
GLV	Gray Level Variance
SDE	Small Dependence Emphasis
DNUN	Dependence Non Uniformity Normalized
DE	Dependence Variance
<b>GLRLM</b>	<b>Gray Level Run Length Matrix</b>
RP	Run Percentage
RLNUN	Run Length Non Uniformity Normalized
GLV	Gray Level Variance
LRGLE	Long Run Low Gray Level Emphasis
SRE	Short Run Emphasis
HGLRE	High Gray Level Run Emphasis
SRE	Short Run Emphasis
<b>NGDTM</b>	<b>Neighboring Gray Tone Difference Matrix</b>
C	Coarseness
Com	Complexity

## TABLOLAR

<b>Tablo</b>	<b>Sayfa</b>
Tablo 1: Gliomlar, Glionöronal ve Nöronal Tümörler Kategorisi (DSÖ-2021 sınıflaması).....	5
Tablo 2: Radyoterapi sonrası nörotoksik yan etkiler.....	8
Tablo 3: Ana model veri setini oluşturan hastalara ait demografik veriler.....	31
Tablo 4: Validasyon veri setini oluşturan hastalara ait demografik veriler.....	32
Tablo 5: Sonuç değişkenlerine ait ('stabil tümörsüz kavite' - 'psödoprogresyon\ radyasyon nekrozu' (KRT) - 'progresyon') karşılaştırmalar.....	32
Tablo 6: ADC sekansından elde edilen öznelilikler, klinik-moleküler belirteçler ile oluşturulan model sonuçları.....	35
Tablo 7: FLAIR sekansından elde edilen öznelilikler, klinik-moleküler belirteçler ile oluşturulan model sonuçları.....	37
Tablo 8: cT1A sekansından elde edilen öznelilikler, klinik-moleküler belirteçler ile oluşturulan model sonuçları.....	39
Tablo 9: Manyetik duyarlılık görüntüleme sekansı (SWAN/SWI) ' dan elde edilen öznelilikler, klinik-moleküler belirteçler ile oluşturulan model sonuçları.....	42
Tablo 10: MAGIC T1A sekansından elde edilen öznelilikler, klinik-moleküler belirteçler ile oluşturulan model sonuçları.....	44
Tablo 11: Hibrit Model ile Oluşturulan Modeller için Performans Ölçütleri.....	44
Tablo 12: FLAIR verilerinde (rFLAIR) ADC için ICC değerleri.....	45
Tablo 13: FLAIR verilerinde (rFLAIR) FLAIR için ICC değerleri.....	45
Tablo 14: FLAIR verilerinde (rFLAIR) Kontrastlı T1A için ICC değerleri.....	46
Tablo 15: FLAIR verilerinde (rFLAIR) MDG(SWAN/SWI) için ICC değerleri.....	46
Tablo 16: FLAIR verilerinde (rFLAIR) MAGIC T1A için ICC değerleri.....	46

## ŞEKİLLER

<b>Şekil</b>	<b>Sayfa</b>
Şekil 1: Grade-4 gliyal tümörlerde tedavi algoritması.....	6
Şekil 2. Yüksek grade gliyal tümörlerin cerrahi sonrası tedavisinde Stupp protokolu.....	9
Şekil 3: RANO kriterlerinin özeti.....	10
Şekil 4. Makine Öğrenmesi İçin Yöntem Seçimi ve Radyomik İşleyiş.....	22
Şekil 5: Radyomik Çalışma Şeması.....	24
Şekil 6: FLAIR sekansı referans alınarak segmente edilen ADC sekansı öz nitelikleri, klinik-moleküler belirteçlerin Information Gain Yöntemi ile Değişken Önemi Sonuçları.....	33
Şekil 7: cT1A sekansı referans alınarak segmente edilen ADC sekansı öz nitelikleri, klinik-moleküler belirteçlerin Information Gain Yöntemi ile Değişken Önemi Sonuçları.....	34
Şekil 8: FLAIR sekansı referans alınarak segmente edilen FLAIR sekansı öz nitelikleri, klinik-moleküler belirteçlerin Information Gain Yöntemi ile Değişken Önemi Sonuçları.....	35
Şekil 9: cT1A sekansı referans alınarak segmente edilen FLAIR sekansı öz nitelikleri, klinik-moleküler belirteçlerin Information Gain Yöntemi ile Değişken Önemi Sonuçları.....	36
Şekil 10: FLAIR sekansı referans alınarak segmente edilen cT1A sekansı öz nitelikleri, klinik-moleküler belirteçlerin Information Gain Yöntemi ile Değişken Önemi Sonuçları.....	38
Şekil 11: cT1A sekansı referans alınarak segmente edilen cT1A sekansı öz nitelikleri, klinik-moleküler belirteçlerin Information Gain Yöntemi ile Değişken Önemi Sonuçları.....	38
Şekil 12: FLAIR sekansı referans alınarak segmente edilen MDG (SWAN/SWI) sekansı öz nitelikleri, klinik-moleküler belirteçlerin Information Gain Yöntemi ile Değişken Önemi Sonuçları.....	40
Şekil 13: cT1A sekansı referans alınarak segmente edilen MDG(SWAN/SWI) sekansı öz nitelikleri, klinik-moleküler belirteçlerin Information Gain Yöntemi ile Değişken Önemi Sonuçları.....	41
Şekil 14: FLAIR sekansı referans alınarak segmente edilen MAGIC T1A sekansı öz nitelikleri , klinik-moleküler belirteçlerin Information Gain Yöntemi ile Değişken Önemi Sonuçları.....	42
Şekil 15: cT1A sekansı referans alınarak segmente edilen MAGIC T1A sekansı öz nitelikleri, klinik-moleküler belirteçlerin Information Gain Yöntemi ile Değişken Önemi Sonuçları.....	43

## RESİMLER

<b>Resim</b>	<b>Sayfa</b>
Resim 1: Psödoprograsyona ait Beyin MRG ve ileri MR görüntüleme bulguları.....	12
Resim 2: Progresyona ait Beyin MRG ve ileri MR görüntüleme bulguları.....	14
Resim 3: Progresyona ait rFLAIR sekansında perilezyoner ödem dahil yarı otomatik segmentasyon örneği.....	28
Resim 4: Radyasyon nekrozuna ait rKT1A sekansında kontrast tutan alanın yarı otomatik segmentasyon örneği.....	28
Resim 5: Progresyona ait rKT1A sekansında kontrast tutan alanın yarı otomatik segmentasyon örneği.....	29
Resim 6: Olea programının segmentasyon araçları, yarı otomatik segmentasyon için kullanılan 'magic wand' fonksiyonu, öznelik seçme ve normalizasyon basamakları.....	29
Resim 7: Psödoprogresyon ile progresyon ayırımında istatistiksel anlamlı öznelikler ve görüntüleme bulguları.....	50
Resim 8: Progresyon ayırımında istatistiksel anlamlı bulunan öznelikler ve görüntüleme bulguları.....	50



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Gliyal tümörler en yaygın santral sinir sistemi maligniteleridir. Dünya sağlık örgütü (DSÖ) grade sistemi dikkate alınarak gliyal tümörler malignite potansiyeline göre tedaviyi daha etkin belirlemek ve yönetmek amacı ile düşük grade (1-2) ve yüksek grade (3-4) gliyal tümörler olarak sınıflandırılır. Yüksek grade gliyal tümörlerin esas tedavisi mümkün olabildiğince tümörün tamamen çıkarılması ve cerrahi sonrası kemoradyoterapidir. Cerrahi sonrası klinik ve radyolojik takiplerde hastalık stabil gidebileceği gibi cerrahi kavitede ve komşuluğunda progresyon, psödoprogresyon/radyasyon nekrozu gelişebilir.

Amacımız cerrahi sonrası patolojik olarak grade-4 gliyal tümör (DSÖ 2021 sınıflamasına göre) tanısı almış hastaların tedavi sonrası takiplerinde radyomik yönteminin kullanılabilirliği ve doğruluğunu araştırmaktır. Böylece yüksek grade gliyal tümörlerde cerrahi sonrası kavite çevresindeki değişikliklerin ['takipte stabil tümörsüz kavite', 'psödoprogresyon\radyasyon nekrozu (kemoradyoterapi ilişkili değişiklik - KRT)' ve 'progresyon')] radyomik ve makine öğrenme algoritmalarının yardımı ile, deneyim eksikliğine bağlı yorum farklılıklarını en aza indirgeyerek, tekrarlayan/gereksiz cerrahilere gerek kalmaksızın ileri MRG yöntemleri kullanılmadan ayırımının yapılabilmesine katkı sağlamaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Glial Tümörlerin Epidemiyolojisi

Her yıl dünya genelinde yaklaşık 100.000 insana diffüz infiltratif gliom tanısı konulmaktadır [1]. Glioblastom (Grade-4, IDH-w), bu tümörlerin en sık görülen ve ölümcül malign alt tipi olup tüm tedavilere rağmen ortalama yaşam süresinin 2 yıldan daha az olduğu bildirilmiştir [2]. Glial tümörlerin etyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, bazı risk faktörleri ve genetik faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Bu faktörler şunlardır:

1. Radyasyon: Kafa bölgesine özellikle çocukluk çağında uzun süre maruz kalınan radyasyon glial tümörlerin gelişiminde bir risk faktörü olabilir. Terapötik radyasyonun 3-7 kat glial tümör riskini artırdığı gösterilmiştir [3].

2. Herediter sendromlar: Nevoid Bazal Hücreli Karsinom Sendromu, Turcot Sendromu, Li-Fraumeni Sendromu, nörofibromatozis tip 1 ve tip 2 gibi genetik sendromlarda gelişen tümörler glial tümörlerin küçük bir kısmını oluşturur [4].

3. Ailede beyin tümörü öyküsü: Glial tümörlü hastaların %5-10'luk kısmında aile öyküsü vardır [5].

4. Yaş ve Cinsiyet: Erkek cinsiyet ve ileri yaşlarda sıklık artar [6].

5. İmmün, alerjik ve atopik durumlar: Astım, egzama gibi durumlarda tümör riskinin azaldığı gösterilmiştir [7].

6. Çevresel faktörler ve travma: Pestisitler, bazı endüstriyel kimyasallar, sigara-alkol tüketimi, obezite ile net bir ilişki gösterilememiştir [8].

7. Bunların yanında cep telefonu ve elektromanyetik alan maruziyeti etyolojide çok sık gündeme gelirken aralarında direkt bir ilişki bulunamamıştır [9].

### 2.2. Genel Sınıflandırma ve Patoloji

Beyin tümörlerinde sınıflandırma ve gradeleme prognozu öngörme ve tedavi seçiminde oldukça önemlidir [10]. Glial tümörler 1979 yılında yapılan ilk DSÖ sınıflamasından bu yana malignite potansiyeline göre düşük grade olan grade 1-2 ve yüksek grade olan grade 3-4 şeklinde, 4 grade şeklinde ayrılmıştır. Başlarda yalnızca histopatolojik değerlendirmeye dayanan bu sınıflama ilk olarak 2016 yılında ve en son 2021 yılında yayınlanan 5. sınıflamayla genetik ve moleküler özelliklerin ön

plana çıktığı entegre sınıflama şeklinde revize edilmiştir [11]. Bu sınıflamanın avantajının kişiye özel tedavi seçenekleri ile yaşam süresinin artabileceği ve daha iyi klinik sonuçlara ulaşılacağı yönündedir. Düşük grade gliomların 5 yıllık sağkalım oranları %80'e kadar çıkarken, yüksek grade gliomların 5 yıllık sağkalım oranları %5'in altındadır [12]. DSÖ 2021 yılındaki sınıflama ile IDH 1-2 gen mutasyonu ve 1p/19q kodelesyon durumuna göre 3 erişkin tip diffüz gliom grubu tanımlanmıştır. Bu gruplar IDH mutant 1p/19q kodelesyonlu oligodendrogliom; IDH mutant kodelesyonsuz astrositom; ve IDH-vahşi (wild, IDH-w) tip glioblastom' lardır. IDH mutasyonu olması iyi prognozu gösterirken, IDH mutasyonu olmaması tümörü histopatolojiden bağımsız olarak doğrudan grade-4 IDH-w tip (glioblastom) yapmaktadır [13]. IDH ve ATRX mutasyonu gibi prognozda ve sınıflandırmada önemli genetik belirteçler için çoğu zaman immünohistokimya yeterli olurken, 1p/19q kodelesyonu için FISH ya da daha modern yöntemler olan ileri jenerasyon sekanslama veya global DNA metilasyon profili gerekmektedir [14].

### 2.2.1. IDH Mutant Astrositom

1p/19q kodelesyonu olmayan ve sıklıkla ATRX mutasyonu içeren, IDH1 veya IDH2 mutant olan, DSÖ grade 2, 3, 4 olabilecek tüm diffüz infiltratif erişkin tip gliomlar bu gruptadır [15]. IDH1 ve IDH2 gen mutasyonları %90 arjininin histidine dönüşümünü sağlayan IDH1 için R132'yi ve bunun yanında daha az sıklıkla IDH2 için R172'yi içerir. Bu mutasyonlar, alfa-ketoglutaratın D-2-hidroksi glutarata (2-HG) dönüştürüldüğü yeni bir enzimatik aktiviteye neden olur ve 2-HG oluşumu, hücrede önemli epigenetik değişikliklere yol açarak tümör oluşumunu indükler [16]. ATRX ölüm alanıyla ilişkili protein (Daxx) ile birlikte hareket eden ve kromatin stabilesinden sorumlu bir genidir. ATRX'in inaktif edici mutasyonu tümör baskılayıcı bir gen olan p53 mutasyonu ile birlikte sık görülür [17]. IDH1-2 mutasyonu ve ATRX eksikliğinin birlikteliği, IDH mutant astrositom tanısı için yeterlidir ve oligodendrogliomu dışlamak için 1p/19q kodelesyon testine ihtiyacı ortadan kaldırır [18]. Grade-2 tümörler iyi farklılaşmış iken, grade-3 tümörler anaplastik ve daha hiperselülerdir. Ki-67 proliferasyon indeksi ile ifade edilen büyüme fraksiyonu grade-2 tümörlerde %4'ün altında iken grade-3 tümörlerde %4 ile %10 arasındadır, grade-4 tümörlerde ise ilave olarak mikroproliferasyon ve nekroz görülür [19]. Tümör histopatolojik olarak düşük grade özelliklerini gösterse bile sikline bağımlı kinaz inhibitörü 2A/B'nin (CDKN2A/B) homozigot delesyonunu

içermesi tümörü grade-4 yapar [14]. DSÖ grade-4 tümörler daha sıklıkla, düşük grade glial tümörlerin progresyonundan ziyade denova olarak gelişir ve MGMT gen mutasyonu barındırır [20]. Grade-4 IDH mutant diffüz astrositomlar ile IDH-w tip glioblastomu ayırmak için IDH gen durumu mutlaka gerekli ise de histopatolojik olarak nekroz IDH-w tümörde daha sık görülür ve sırasıyla %90 ve %50 oranlarındadır [21].

### **2.2.2. Oligodendrogliom, IDH Mutant ve 1p/19q Kodelesyonlu**

DSÖ 2021 sınıflamasına göre IDH1 ya da IDH2 mutasyonu olan, 1p/19q kodelesyonu içeren ve histopatolojik olarak grade-2 ve grade-3 olabilen diffüz infiltratif gliomlar bu kategoridedir. Grade-3 olması için mitotik aktivite  $\geq 2,5$  mitoz/mm<sup>2</sup> olmalı, mikrovasküler proliferasyon ve nekroz içermelidir [22]. Histolojik olarak yuvarlaktan ovale, perinükleer halo içeren ve kızarmış yumurta görünümünde, monoton çekirdeklere sahip, sıklıkla mikrokalsifikasyon içeren tümör hücrelerinden oluşurlar [23]. ATRX geninde inaktive edici mutasyon ile 1p/19q kodelasyonunun varlığı arasında ters bir ilişki mevcut olup oligodendrogliomlarda sık olarak TERT promotör gen mutasyonu ile CIC geni mutasyonu izlenir [24].

### **2.2.3. Glioblastom, IDH Vahşi Tip (IDH-w)**

IDH-w tip glioblastomlar erişkinlerde en yaygın yüksek grade gliom tipi olup hızlı çoğalır ve prognozu oldukça kötüdür. DSÖ tanımına göre IDH ya da histon (H3) mutasyonu içermeyen mikrovasküler proliferasyon, nekroz, TERT promotör mutasyonu, EGFR amplifikasyonu, +7/-10 kromozom değişikliklerinden bir ya da daha fazlasını içeren grade-4 tümörlerdir [20]. Nekroz, mikrovasküler proliferasyon, ki-67 indeksinin %5-50 arasında olması, nükleer atipi ve pleomorfizm grade-4 tümör tanısı için yeterli histopatolojik özelliklerdir. Ancak belirtilen özellikleri sağlamayan tümörlerde bahsedilen genetik özellik ya da mutasyonların olması glioblastom tanısı için yeterlidir [25]. Glioblastomun morfolojik olarak dev hücreli, epitolooid ve gliosarkom olmak üzere 3 fenotipi vardır [26]. Glioblastomlardaki TERT promotör mutasyonlarının tümör büyümesini artırdığı, EGFR amplifikasyonunun tirozin kinaz reseptörleri aracılığıyla hücre bölünmesi sinyaline yol açtığı, +7/-10 kromozomal değişikliklerinin de 7. kromozomdaki kazanımlar ile trombosit kaynaklı büyüme faktörü  $\alpha$ 'nın (PDGFA) ekspresyonunu artırarak onkojenik dönüşümü kolaylaştırdığı

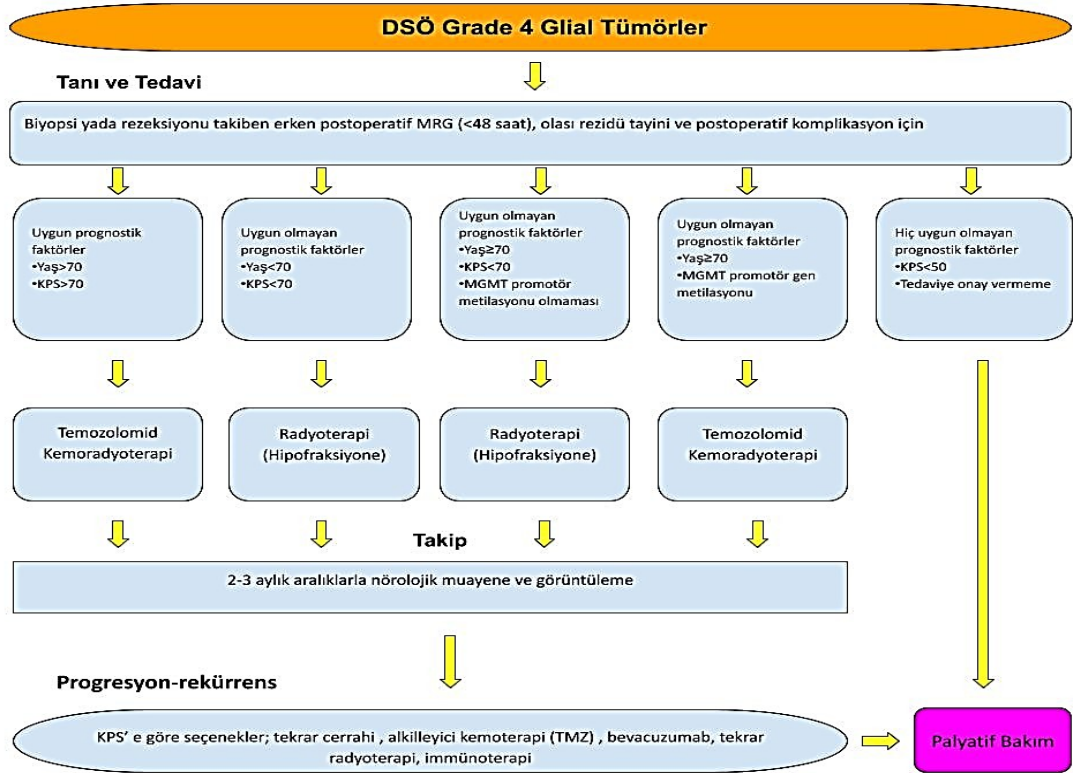
düşünülmektedir [27]. MGMT promotör gen metilasyonu glioblastom prognozunda ve tedaviye yanıtta önemli rol oynar [28]. MGMT, alkilleyici ajanların etkinliğini azaltan guanin üzerindeki O6 konumunda alkil gruplarının uzaklaştırılmasından sorumlu bir enzimi kodlar. Promotör gen metilasyonu, MGMT transkripsiyonunu bozarak enzimatif aktivitenin ve dolayısıyla tedaviye olan direncin azalmasına neden olur [29]. Glioblastomlarda bunların yanında birçok nokta mutasyonu, kromozomal yapısal değişiklikler, füzyon genleri ve epigenetik değişiklikleri içeren patolojiler bulunmakla birlikte en tipik füzyonlar EGFR, FGFR3, MET veya NTRK1 genlerini içerir [14, 30].

DSÖ-2021 sınıflamasına göre ayrıntılı bahsedilen erişkin tip diffüz gliom ailesinden başka çocukluk çağı diffüz gliomu, glionöronal tümörler, nöronal tümörler kategorisinde başka aileler de mevcuttur ve Tablo 1'de özetlenmiştir.

<b>Tablo1: Gliomlar, Glionöronal ve Nöronal Tümörler Kategorisi (DSÖ-2021 sınıflaması)</b>
<b>1. Erişkin Tip Diffüz Gliom (3 tip)</b>
a. Astroitom IDH-mutant
b. Oligodendrogliom, IDH-mutant ve 1p/19q kodelesyonlu
c. Glioblastom, IDH-w (vahşi tip)
<b>2. Pediatrik Tip Yüksek Grade Diffüz Gliom (4 tip)</b>
<b>3. Pediatrik Tip Düşük Grade Diffüz Gliom (4 tip)</b>
<b>4. Sirkümskript Astroitik Gliom (6 tip)</b>
<b>5. Glionöronal ve Nöronal tümörler (14 tip)</b>
<b>6. Ependimal Tümörler (7 tip)</b>

### 2.3. Yüksek Grade Gliomların Tedavisi

Yüksek grade gliomlar için klasik tedavi seçenekleri arasında cerrahi, radyasyon tedavisi (RT), kemoterapi, destekleyici bakım ve son yıllarda gündeme gelen immünoterapi yer alır. Tanı anındaki hasta yaşı ve hastanın sağlık durumunu gösteren performans ölçeği önemli prognostik faktörlerdir. Glial tümörlerin tedavisiyle ilgili kanıtların bir çoğu eski sınıflandırmalarda ön planda yer alan histopatolojik çalışmalara dayanmakta olup moleküler özelliklere dayanan tanının ön plana çıktığı DSÖ-2021 sınıflaması tedavi için zorluk teşkil edebilir [14, 31]. Grade-4 glial tümörlerin tedavisi Şekil 1’de özetlenmiş ve devamında basamaklar halinde anlatılmıştır.



Şekil 1: Grade-4 glial tümörlerde tedavi algoritması, KPS: Karnofski Performans Skoru

#### 2.3.1. Cerrahi

Cerrahi müdahale yüksek grade glial tümörlerin tedavisinde vazgeçilmez olup tümörün mümkün olduğunca tamamen ya da tama yakın bir şekilde, tümöral

infiltrasyon içerebileceği için beyin MRG'de görülen FLAIR hiperintens alanların da çıkarılmasını amaçlar [32]. Cerrahi sonrası ilk 24-48 saatte difüzyon sekansını içeren kontrastlı beyin MRG cerrahi sonrası iskemi gibi komplikasyonları saptamak, olası postoperatif rezidüyü göstermek ve takiplerinde bazal görüntüleme olması açısından önerilir [33]. Cerrahi sonrası geride kalan tümör hacmi tüm gliyal tümörlerde negatif prognostik faktördür [34]. Cerrahi işlem sırasında mevcut nörolojik fonksiyonu korumak tümörü tamamen çıkarmaktan daha önemli olduğu için tümörün fonksiyonel olarak kıymetli (*eloquent*) yapılarla ilişkisini göstermek için cerrahi öncesi fonksiyonel MRG, difüzyon tensör görüntüleme gibi ileri MRG yöntemlerinden faydalanılır [35].

### 2.3.2. Radyoterapi

Radyoterapi yüksek enerjili X ışınları kullanılan bir tedavi yöntemi olup amacı nörotoksisiteye neden olmadan lokal kontrollü iyileşmeyi sağlamaktır [36]. Radyoterapinin zamanlaması, dozu ve sıklığı hastalığın alt tipi, hastanın yaşı, hastanın klinik performans skoru (kps) ve rezidüel tümör hacmi gibi prognostik faktörler tarafından belirlenir. T1, T2 ve FLAIR ağırlıklı sekanslardan tümör hacmi hesaplanıp, patolojik alan 1-2 cm genişletilerek radyoterapi uygulanacak alan belirlenmektedir [37]. Radyoterapi, cerrahiden sonraki 3-5 hafta içinde başlamaktadır ve genellikle 50-60 Gy toplam doza ulaşacak şekilde günlük 1.8-2 Gy fraksiyonlar halinde uygulanır [38]. Fraksiyon başına daha yüksek ve toplamda daha düşük doz (örneğin, 15×2.67 Gy) içeren hipofraksiyone radyoterapi, yaşlı (>65-70 yaş) ve klinik performansı kötü olan hastalarda uygulanabilir [39]. Radyoterapinin tamamlanmasından 3-4 hafta sonra hastalığın seyrini belirlemek için kontrol kontrastlı beyin MRG yapılmalıdır. Progresif hastalarda nörotoksisiteyi azaltma amacıyla stereotaktik radyoterapi ve hedefe yönelik gamma-knife gibi tedavi yöntemleri de kullanılabilir [40]. Radyoterapi önemli bir nörotoksisite sebebi olup hasarı akut gelişebileceği gibi aylar hatta yıllar sonra da gelişebilir ve radyasyon alanındaki nöronlarda doğrudan hasar oluşurken vasküler yapılarda, endokrin organlarda da dolaylı hasar oluşabileceği gibi sekonder tümörler de gelişebilir (Tablo 2) [41].

#### **Tablo 2: Radyoterapi sonrası nörotoksik yan etkiler**

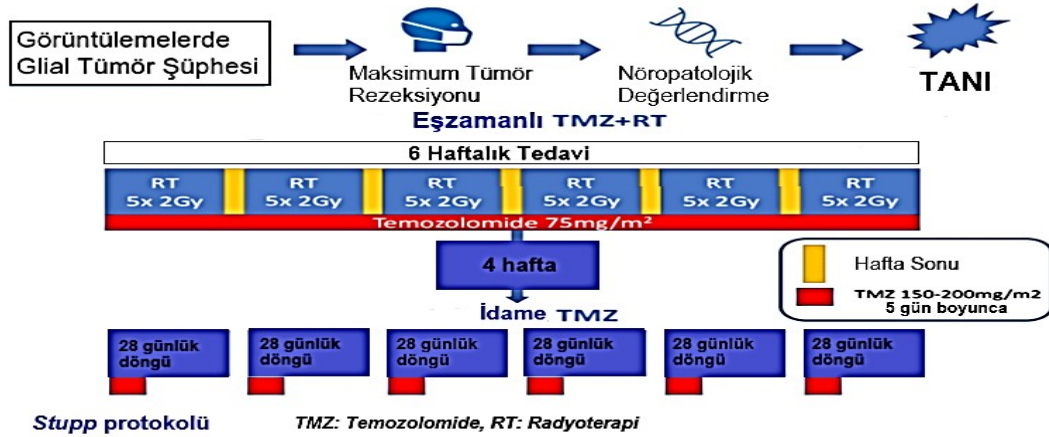
##### **1. Doğrudan Radyasyon Hasarı**

<b>a- Akut yan etkiler (saatler-günler)</b>
Serebral ödem: baş ağrısı, bulantı, kusma, bilinç değişiklikleri
<b>b- Erken kronik yan etkiler (2 hafta - 4 ay)</b>
Kognitif bozukluk, yorgunluk
<b>c- Geç kronik yan etkiler (4 ay - yıllar)</b>
Kognitif bozukluk
<b>2. Dolaylı Radyasyon Hasarı</b>
Serebrovasküler hastalıklar
Vasküler hastalıklar, moya-moya, telenjektazi, kavernom, anevrizma
Menenjiyom, schwannoma, gliom gibi sekonder neoplaziler
Endokrin disfonksiyon

### 2.3.3. Kemoterapi

Glial tümörlü hastalar tedavinin bir aşamasında ana tedavi seçeneği olan ve kan-beyin bariyerini geçen, 2. nesil alkilleyici ajan olan *Temozolamid* (TMZ) alır [42]. TMZ genelde iyi tolere edilen bir ilaç olmakla birlikte hepatotoksite, kemik iliği depresyonu ve bulantı gibi yan etkileri de vardır. *Karmustin*'de yüksek grade glial tümörlerin cerrahisi sırasında rezeksiyon kavitesine verilebilen bir alkilleyici ajandır [43]. Kemoradyoterapiye cevap alkilleyici ajanlara dirençten sorumlu olan enzimi kodlayan *metilguanin-metiltransferaz* (MGMT) promotör geni metilasyonu varlığı ile doğru orantılıdır [44]. Grade-4 glial tümör tedavisinde radyoterapi ile eş zamanlı günlük TMZ (75 mg/m<sup>2</sup>) ve sonrası 28 günde bir, 5 gün boyunca TMZ (150-200 mg/m<sup>2</sup>) almak standart tedavidir ve *Stupp* protokolü olarak bilinir (Şekil 2) [42]. Glial tümörlerde sıkça görülen neoanjiyogenezden vasküler endotelial büyüme faktör (VEGF) sorumludur. Glial tümör tedavisinde kullanılan *Bevacizumab* da VEGF'e karşı geliştirilen bir monoklonal antikor olup rekürrens olan hastalarda ek bir tedavi seçeneğidir. Genelde iyi tolere edilmekle birlikte hipertansiyon, proteinüri, tromboemboli ve kötü yara iyileşmesi gibi yan etkileri bildirilmiştir [45].





Şekil 2. Yüksek grade glial tümörlerin cerrahi sonrası tedavisinde Stupp protokolü

### 2.3.4. İmmünoterapi

Glial tümör gelişiminde etkili olan genler ve sinyal transdüksiyon moleküllerine yönelik ilaçların çoğu çalışma aşamasındadır. Diğer kafa içi tümörlerin aksine, onkojenik sinyal yolak inhibitörlerine (*everolimus*, *vemurafenib*, *ibrutinib*...gibi), glioblastomlarda yanıt görülmemiştir [46, 47]. *Pembroluzumab*, *nivolumab* (Anti PD1) gibi immün kontrol nokta inhibitörleri tümör mikro yapısını değiştirmesine rağmen, faz 3 çalışmalarda sağ kalımda belirgin etkisi saptanmamıştır [48]. Ayrıca son yıllarda adenovirus, herpesvirüs, poliovirus kullanılarak geliştirilen aşılama yöntemiyle tümöre karşı immünite geliştirme de hedeflenmektedir [49, 50].

### 2.4. Cerrahi Kavitenin Tedavi Sırasında Radyolojik Takibi

Yüksek grade glial tümörler oldukça infiltratif ve hızlı büyüyen tümörler olduğu için yakın klinik ve radyolojik takip gerekmektedir. Tümörlerin tedaviye yanıtını belirlemek için çok sayıda değerlendirme sistemi mevcut olup en iyi bilinen ve en sık kullanılanı, glial tümörlere özgü olmayan '*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*' (RECIST) kriterleridir [51]. 1990 yılında glial tümörlerin takibi için *Macdonald* kriterleri geliştirilmiş olup, tedavi ile ilişkili değişiklikleri içermemesi ve tümör boyut ölçümünde efektif olmaması gibi sınırlılıkları vardır [52]. Bu sınırlılık ve yeni ortaya çıkan kemoterapi seçeneklerinin cerrahi kavitede oluşturduğu spesifik görüntüleme bulguları nedeniyle 2010 yılından itibaren günümüze kadar kullanılan *Response Assessment in Neuro-Oncology Criteria* (RANO) kriterleri geliştirmiştir [47]. RANO kriterlerinde kontrast tutan/tutmayan lezyonlar, T2/FLAIR intensite

değişiklikleri ve steroid kullanımı ile klinik durum dikkate alınarak değerlendirme yapılır. *Macdonald* kriterlerinde olduğu gibi tedavi yanıtı; ‘tam yanıt’, ‘kısmi yanıt’, ‘stabil hastalık’ ve ‘progresyon’ şeklinde sınıflandırılır (Şekil 3).

<b>RANO (Response Assessment in Neuro-Oncology) kriterlerinin özeti</b>				
	<b>Tam Yanıt</b>	<b>Kısmi Yanıt</b>	<b>Stabil Hastalık</b>	<b>Progresif Hastalık</b>
<b>cT1A</b>	Yok	≥ %50 ↓	<%50 ↓, < %25 ↑	≥ %25 ↑
<b>T2/FLAIR</b>	Stabil, ↓	Stabil, ↓	Stabil, ↓	↑
<b>Yeni Lezyon</b>	Yok	Yok	Yok	Var
<b>Steroid</b>	-	Stabil, ↓	Stabil, ↓	-
<b>Klinik Semptomlar</b>	Stabil, düzelme	Stabil, düzelme	Stabil, düzelme	Kötüleşme
<b>Gerekli Kriterler</b>	Hepsi	Hepsi	Hepsi	Herhangi biri

**Şekil 3: RANO kriterlerinin özeti, cT1A; kontrastlı T1 ağırlıklı**

Cerrahi sonrası erken dönemde (24-48 saat içerisinde) difüzyon sekansı içeren kontrast madde verilerek bazal bir beyin MRG alınması önerilmektedir. Bu MRG ile rezeksiyon kavitesi, olası rezidü tümör ve iskemi gibi cerrahi komplikasyonlar değerlendirilir. Bazal görüntüleme sonrası takiplerde ise net bir görüş birliği olmamakla birlikte kemoradyoterapi (KRT) tamamlanmasını takiben 4-6 hafta içerisinde mutlaka kontrast madde verilerek ve difüzyon sekansı içeren beyin MRG görüntüleme yapılmalıdır. Gereklik halinde ise perfüzyon MRG, MR-spektroskopi gibi ileri görüntüleme yöntemleri incelemeye eklenmelidir. Takip görüntülemelerde tedavi sonrası hastalık stabil gidebileceği gibi, ‘radyasyon nekrozu’, tam aynı durumu ifade etmesede sıklıkla radyasyon nekrozu yerine kullanılan ‘psödoprogresyon’, ‘gerçek progresyon’ ya da özellikle *Bevacizumab* kullanan hastalara özgü durum olan ‘yalancı yanıt’ gibi durumlar gözlenebilir.

#### **2.4.1. Stabil Kavite**

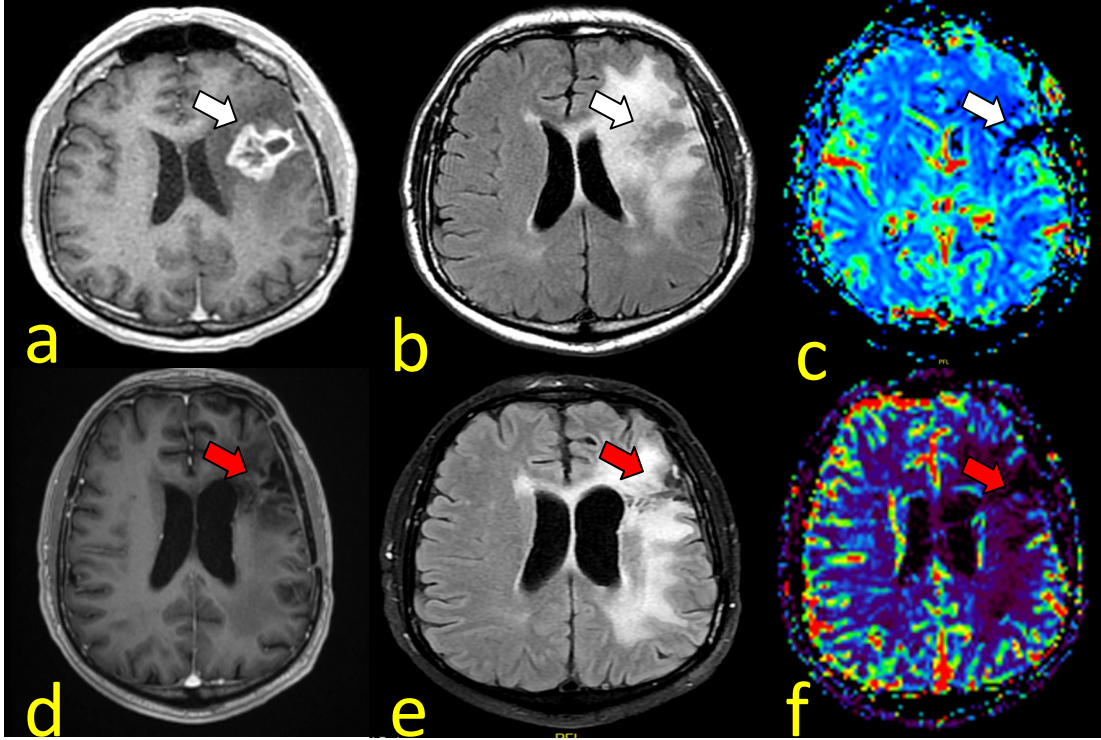
RANO kriterlerine göre stabil hastalık radyolojik açıdan ‘tam yanıt’, ‘progresyon’ ya da ‘kısmi yanıt’ durumlarına uymayan, cerrahi kavite çevresinde

tümöral olmayan, önceki MRG tetkiki ile benzer olan ve kontrastlanmayan T2/FLAIR sinyal değişiklikleri şeklinde tanımlanmıştır [47].

#### 2.4.2. Psödoprogresyon (Yalancı İlerleme)

Yüksek grade glial tümörlerde tümörün cerrahi çıkarılmasından sonra kemoradyoterapiyi takiben %30'lara varan oranlarda gerçek progresyonu andıran yeni ortaya çıkan kontrastlanma, ödem benzeri değişiklik ya da kontrastlanan alanda artış izlenebilir (Resim 1). Tüm bu değişiklikler RANO kriterlerine göre takip görüntülemelerde azalması ya da stabil kalması kaydıyla psödoprogresyon tanımının içerisine girer [53]. Altta yatan patofizyoloji net aydınlatılamamakla birlikte TMZ'in radyoterapiye duyarlılığı arttırıcı etkisine ikincil artan inflamatuvar infiltrasyona bağlı gelişebileceğidir. Ayrıca tedaviye yanıtı yansıttığı düşünülmekte olup MGMT promotör gen metilasyonu olan ve IDH-mutant hasta gruplarında daha sık görülmesi bunu desteklemektedir [54]. Psödoprogresyonun görülme sıklığı ilk 3 ayda daha fazla olup 6 aya kadar gecikebileceği gibi ilk birkaç hafta gibi erken dönemde de görülebilir [55]. Psödoprogresyon görülen hastalarda gerçek progresyonun aksine genellikle klinik semptom yoktur görülmesi halinde yalnızca semptomatik tedaviye ihtiyaç duyulur [56]. Gerçek progresyonda ise rekürren cerrahi ya da tedavi değişikliği ihtiyacı ile ikinci basamak anti-anjiyojenik bir molekül olan *Bevacizumab* gerekliliği olabileceğinden bu iki durumun ayrımı hastalığın prognozu ve uygun tedavinin verilmesi açısından oldukça önemlidir. Gerçek bir progresyon durumunda TMZ tedavisi sonlandırılır ve ikinci basamak tedavi olan anti-anjiyojenik tedaviye geçilir [57].

Konvansiyonel MR sekansları gerçek ve yalancı progresyon ayırımında sıklıkla yetersiz kalmakta olup, konvasiyonel görüntülemeye eklenecek perfüzyon MRG (PAG), difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG), manyetik duyarlılık görüntüleme (MDG) ve MR-spektroskopi (MRS) gibi ileri MRG yöntemlerinin harmanlanması ile %90'a varan oranlarda ayırım mümkündür [58].



**Resim 1:** 59 yaş, erkek hastanın postoperatif 1-6. ay takibinde rezeksiyon kavite bulguları. Cerrahi kavite superiyorunda psödoprogresyona ait beyin MRG sekansları ve perfüzyon rCBV renkli haritası. üst sırada (a-c) postoperatif 1. ay cT1A (a), FLAIR (b), DSC perfüzyon MRG (c) görüntülerinde rezeksiyon kavitesi superiyorunda ,frontal lobda, IVKM sonrası kontrast tutan (a), FLAIR kesitte (b) hafif ekspansil ve PAG’ de (c) karşı normal taraf ile kıyasında rCBV artışı göstermeyen odak (a, b, c, beyaz ok), alt sırada kontrol 6. ay görüntülemeye (d-f) sırasıyla aynı sekanslarda kontrastlanmanın tümüyle kaybolduğu (d, e, f, kırmızı ok) ve FLAIR kesitte de hafif gerileyen sinyal değişiklikleri ve PAG’ de karşı tarafa kıyasla parankimde azalmış perfüzyon bulguları, psödoprogresyonu desteklemiştir.

### 2.4.3. Radyasyon Nekrozu

Radyasyon nekrozunun (RN), radyasyon tedavisi ilişkili vaskülopati ve iskeminin bir sonucu olduğu düşünülmekte olup histopatolojik olarak koagülasyon nekrozu karakteristiktir [59]. Nekroz gelişiminde epitel hücrelerdeki hasar ve lokal doku inflamasyonuna bağlı ödem ve vasküler endotelial büyüme faktörünün tetiklediği anormal damar geçirgenliği rol oynar [60]. Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF)’ne karşı geliştirilen monoklonal antikor olan *Bevacizumab*’ın radyasyon nekrozunun ilerlemesini yavaşlatması da VEGF’in nekroz gelişiminde rol oynadığını destekler [61]. Radyasyon nekrozu psödoprogresyondan daha geç olarak kemoradyoterapi sonrası 6 ay ile 2 yıl arasında görülebilir . Nekroz görülme sıklığı %5-25 olarak değişmekte olup radyasyonun dozu, fraksiyon sayısı arttıkça ve birlikte verilen kemoterapötik bir ajan var ise RN görülme riski de artar [62]. Psödoprogresyon ve radyasyon nekrozunun histopatolojisi tamamen farklı olmakla

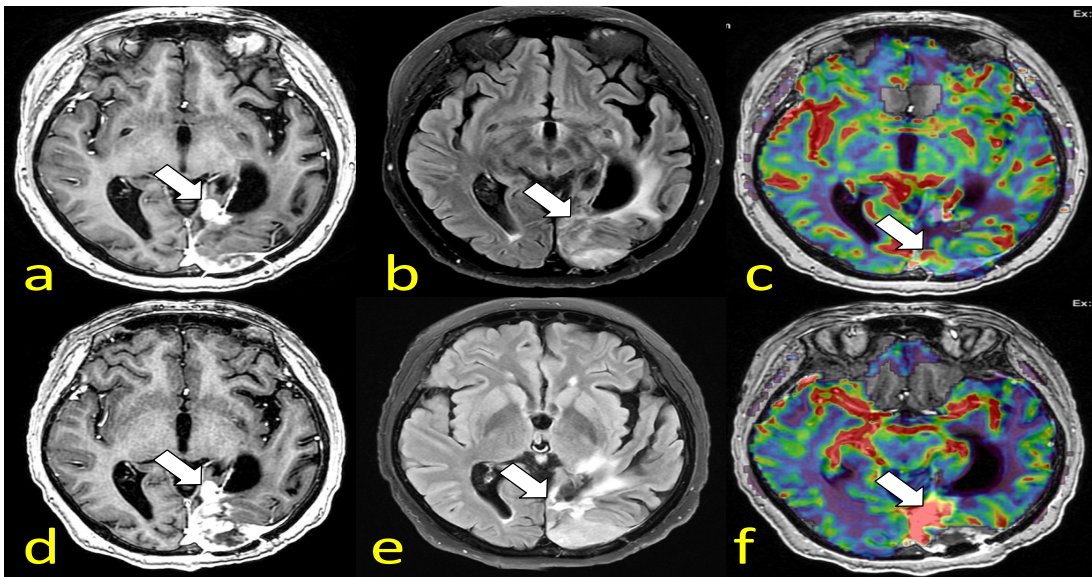
birlikte pratikte sıklıkla iç içe geçmiş antiteler olup MRG ile ayırımını yapmak her zaman mümkün değildir. MRG değerlendirme sonucu bu birliktelik için genellikle tedaviler ilişkili değişiklikler şeklinde yorumlanır. Görüntülemelerde tipik olarak radyoterapi alanı içerisinde kalan ve sıklıkla periventriküler sahada nekrotik, ödemli bir lezyon olarak izlenir. Kontrast madde uygulanması ile eğrilerden oluşan (curvilinear) ve mikronodüler paternde kontrastlanan, dış kenarında ‘yayılan dalga’, ‘İsviçre peyniri’ veya ‘sabun köpüğü’ şeklinde klasik görüntüleme bulguları tanımlanmıştır [63]. MR spektroskopisi ve perfüzyon MRG gibi ileri MRG yöntemleri gerçek progresyon ile ayırımında oldukça faydalıdır.

#### **2.4.4. Yalancı yanıt (Psödorespons)**

*Bevacizumab* anjiyogenezi inhibe edici VEGF’ne karşı geliştirilen bir monoklonal antikordur. Tedavi süresince tümör boyutlarında belirgin bir değişiklik olmaksızın, kontrastlanmada azalma olabileceği gibi bazen kitle benzeri genişleme, yeni oluşan difüzyon kısıtlılığı veya tümörün kontrast tutmayan infiltratif bileşeninde artış ile birlikte görülür. RANO kriterlerine göre, kontrast tutan tümoral bileşeninde %50’den fazla küçülme olması kısmi yanıt anlamına gelmektedir [47]. Ancak beyin MRG’de kontrastlanan lezyon boyutunda ve kontrastlanma şiddetinde artış her zaman tümöral progresyonu ifade etmeyeceği gibi her azalma da tümör yükündeki gerilemeye karşılık gelmez (‘kontrastlanmayan tümör’). Hedefe yönelik tedaviyi takiben, kontrast tutan lezyonda küçülme veya kontrastlamada azalma şeklinde karşımıza çıkan bu durum yalancı yanıt olarak tanımlanmıştır [64]. Bu değişiklikler tedaviye başlanmasından sonra saatler içinde ortaya çıkıp 4 haftaya kadar devam edebilir. İmmünoterapinin yanıtlarını öngörmek ve hastalığı daha doğru değerlendirme için RANO kriterleri modifiye edilerek immünoterapi alan hastalar için (iRANO) oluşturulmuştur. Bu sınıflamada farklı olarak kontrast tutmayan T2-FLAIR intensiteleride dikkate alınır. Görüntüleme bulguları ile yalancı yanıt kabul edilen hastalar semptomatik ve asemptomatik olarak iki grup halinde irdelenir. Asemptomatik hastalarda 4-8 hf sonra kontrol görüntüleme önerilirken semptomatik hastalarda tedavi rejminin hemen değiştirilmesi ve yeni tedavi esnasında da steroid kullanımı önerilir [65].

#### **2.4.5. Progresyon**

RANO kriterlerine göre progresif hastalık artan kortikosteroid dozuna rağmen kontrast tutan lezyonlarda  $\geq 25$  boyut artışı, kontrast tutmayan T2/FLAIR hiperintens parankim alanlarında önemli bir artış, interval süreçte yeni bir lezyonun ortaya çıkması (Resim 2), ya da kortikosteroid dozundaki değişikliklere bağlı olmayan kemoradyoterapi (KRT)'yi takiben ilk 12 hafta sonrası klinik kötüleşme olarak tanımlanır [47]. On iki haftadan önce elde olunmuş takip beyin MRG'de radyoterapi alanı içerisinde kalan lezyonların progresif değişiklikleri telkin eden bulgularının mutlaka psödoprogresyon ile ayrımı yapılmalıdır [66].



**Resim 2:** 54 yaş, erkek hastanın postoperatif 1-3. ay takibinde rezeksiyon kavite bulguları. Cerrahi kavite mezyalinde sol temporooksipital mezyal bileşkede (beyaz ok) progresif tümöre ait beyin MRG sekansları ve perfüzyon rCBV renkli haritası. Üst sırada (a-c) postoperatif 1. ay cT1A (a), FLAIR (b), DSC perfüzyon MRG (c) görüntülerinde temporooksipital lobdaki rezeksiyon kavitesi anteromedyalinde FLAIR kesitte hafif ekspansil (b), kontrast tutan (a) ve ılımlı perfüzyon artışı gösteren odak (c, beyaz ok) görülmektedir. Alt sırada 3. ay kontrol görüntülemesinde (d-f) sırasıyla aynı sekanslarda kontrastlanmanın (d) ve FLAIR kesitteki (e) ekspansiyon ile ilk görüntülemeye göre belirgin perfüzyonun artışı (f, beyaz ok) görülmektedir.

## 2.5. Radyolojik Görüntüleme Yöntemleri

Yüksek grade glial tümörlerde cerrahi öncesi fonksiyonel MRG (fMR) ile işlevsel olarak kıymetli alanların haritalanması ve difüzyon tensör görüntüleme ile beyaz cevher yolaklarının tümör ile ilişkisinin gösterilmesi, cerrahi planlamaya kılavuzluk etmesi açısından oldukça önemlidir [67]. Cerrahi sonrası en geç 72 saatte hatta mümkünse ilk 24-48 saat içinde kontrastlı beyin MRG'nin yapılması gerekmekte olup, rezeksiyon sahasının uzanımı, tümörün ne kadarının çıkarıldığı, varsa rezidü tümör dokusunun büyüklüğü ve olası cerrahi komplikasyonlar değerlendirilir. Cerrahi kavite etrafında cerrahi ilişkili iskeminin tespit edilebilmesi

için görüntüleme mutlaka difüzyon sekansı içermelidir [68]. Rutin takip görüntüleme KRT'nin tamamlanmasını takiben 4-6 hafta içerisinde yapılmalıdır. Daha erken görüntüleme ise hastanın klinik durumda beklenmedik bir değişiklik oluştuysa veya cerrahi sonrası gelişen nörolojik defisit var ise prognozu değerlendirmek amacıyla yapılabilir. Rutin takip görüntülemenin asıl amacı cerrahi kavitede gelişebilecek olası psödoprogresyon ve progresyon varlığını değerlendirmek iken *bevacizumab* alan hastalarda yalancı yanıt olasılığı akılda tutulmalıdır. Kavitede oluşan tedavi ilişkili değişikliklerin ayırımı için T1A, T2A, FLAIR-ağırlıklı ve postkontrast T1A sekansları içeren konvansiyonel beyin MRG'ye ilaveten manyetik duyarlılık görüntüleme, MR spektroskopi (MRS), perfüzyon ve difüzyon MRG'den de yararlanılabilir.

### 2.5.1 Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) su moleküllerinin buldukları dokularda termal enerjileri nedeni ile olan rastgele hareketlerini inceleyen fonksiyonel bir ileri MR görüntüleme yöntemidir. Difüzyonun kantitatif değerlendirilmesi görünür difüzyon katsayısı (ADC) ölçümleri ile mümkündür [69]. DAG'deki önemli bir unsur kullanılan gradyanların gücünü ve zamanlamasını yansıtan bir faktör olan b-değeridir ve iki farklı b-değerindeki difüzyon farkları ADC de sinyal yoğunluklarında üstel bir azalmaya karşılık gelir. Tümör varlığına bağlı kısıtlı difüzyon, DAG'de yüksek sinyal yoğunluğu ve tümörün solid bileşenlerinde belirgin difüzyon katsayısı değerlerinde azalma olarak görülür [70]. Benzer şekilde gerçek progresyonda ADC değerleri psödoprogresyona göre daha düşüktür, b-değeri 3000 s/mm<sup>2</sup>'e kadar artırıldığında daha doğru değerler vermekte olup meta analizlerde %80-90'a varan oranlarda ayırım bildirilmiştir [71].

Difüzyon tensor görüntüleme de temelde bir DAG olup traktografi ile preoperatif durumlarda primer ya da rekürren tümörün beyaz cevher yolakları ile ilişkisi gösterilebilir [72].

### 2.5.2. Perfüzyon MR Görüntüleme

Perfüzyon, belli bir zamanda (dakika) dokunun belli miktarının (100 gr) kapiller yataktan geçen kan miktarı (mL) olarak tanımlanır ve tümör anjiogenezi ile neovaskülarizasyonun değerlendirilmesinde kullanılacak önemli bir metoddur

[73]. Yüksek grade glial tümörlerin tanı ve takibinde daha sık kullanılan “dynamic susceptibility contrast” (DSC) perfüzyon tekniği iken bunun yanında kontrastsız yapılan “arterial spin labeling” (ASL) ile “dynamic contrast enhanced” (DCE) perfüzyon metodları da vardır.

Beyin tümörü çalışmalarında en yaygın kullanılan perfüzyon MRG tekniği DSC perfüzyondur. Bu yöntem gadolinyumun T2 ve T2\* etkisini kullanarak intravenöz verilen kontrast maddenin ilk geçişi ile oluşan sinyal değişikliklerini kaydeder. Perfüzyon MRG ile elde edilen ana parametrelerden biri rCBV (relative cerebral blood volume) olup yüksek grade glial tümörlerde artmış mikrovaskülerite ve yavaş akımlı kollateral damarlar ile ilişkili olarak artmıştır [74]. Birçok perfüzyon çalışması rCBV maksimum değerlerinin radyasyon nekrozu ve psödoprogresyon alanlarında progresyona göre daha düşük olduğunu göstermiş ve her iki grubu ayırmada %80-90'lara varan doğruluk oranları bildirilmiştir [75, 76].

DCE perfüzyon MRG tekniği kontrast madde enjeksiyonu sonrası aynı kesitin tekrarlayan görüntülenmesi ve sinyal değişikliklerinin toplanması temeline dayanır. Bu metot nöroradyoloji pratiğinde sık kullanılmamakla birlikte doku perfüzyonunu gösteren k-trans parametresi vardır. Sonuçları tartışmalı olmakla birlikte çalışmalarda k-trans değeri psödoprogresyon ya da radyasyon nekrozunda progresyondan daha düşük bulunmuştur [77].

‘Arterial spin labeling’ perfüzyon tekniği ise endojen ligandın sıklıkla da kandaki hidrojen atomunun işaretlenebilmesi ile kontrast madde vermeye gerek kalmaksızın yalnızca CBF (cerebral blood flow) haritasını oluşturan perfüzyon tekniğidir [78]. Yakın tarihli bir çalışmada ASL ve DSC perfüzyon MRG teknikleri glioblastom cerrahi sonrası takip görüntülemesinde psödoprogresyon ile progresyonu ayırt etmede neredeyse eşdeğer performansa sahip bulunmuştur [79].

### 2.5.3. MR Spektroskopi

Tümörler anormal metabolizmaya sahip olup MR spektroskopi (MRS) beyin metabolitlerinin invaziv olmayan ölçümünü sağlayarak hastalıkların mekanizmasını anlamak için değerli bir yöntemdir [80]. Kimyasal kayma görüntüleme adıyla da bilinen multivoksel MR spektroskopi tekniği RT sonrası hasarı semptomlar gelişmeden gösterebileceği gibi tümör infiltrasyonu ilişkili metabolitleri de invivo olarak saptayabileceği bildirilmiştir [81]. Beyin tümörlerinde azalma gösteren matur nöronal hücrelerin belirteci olan N-asetil aspartat (NAA) ile beyin tümörlerinde artış



gösteren hücre membran proliferasyonun göstergesi olan kolin (Cho) önemli metabolitlerdir [82]. Laktat (lac) glikolizin son ürünü olup hipoksi ve iskemide hızla artan, kreatinin (Cr) hücre içi enerji döngüsünün göstergesi olan, lipit ise nekrozda artış gösteren metabolitlerdir [83]. Cho/NAA değerinin 2'den büyük olması yüksek grade bir gliomu gösterir. Diğer ileri görüntüleme yöntemlerinde olduğu gibi progresyon ile psödoprogresyonu ayırmadaki duyarlılığının oldukça yüksek olduğu bildirilmiştir [81]. Cho/NAA oranındaki artış tümör nüksü yani progresyon ile ilişkiliyken lipit oranlarındaki artış psödoprogresyon lehinedir [84]. Anbarlui ve ark. progresyon için ortalama Cho/NAA oranının  $>2.72$ , bunun aksine psödoprogresyonda ise oranın  $<1.46$  olduğunu bulmuşlardır [85].

#### 2.5.4. Manyetik Duyarlılık Görüntüleme

Manyetik duyarlılık görüntüleme (MDG) için kullanılan *susceptibility weighted imaging* (SWI) ya da *Susceptibility weighted angiography* (SWAN) sekansı kan ürünü, kalsifikasyon, demir içeriğine duyarlı yüksek çözünürlüklü T2\* ağırlıklı tekniktir. Yüksek grade glial tümörlerin takiplerinde elde olunan MDG sekansı RT'ye ikincil mikrohemorajileri ve antianjiyojenik ajan tedavisi altında mikrovasküler değişiklikleri saptamada kullanışlı olsa bile tedavi yanıtı ve nüks ayırımında büyük sınırlılıkları vardır [86, 87].

#### 2.5.5. Sentetik MRG

Sentetik MRG, görüntüleme süresini kısaltan yeni bir sekans olup özellikle multiple sklerozis hastaları ve pediatrik yaş grubunda son yıllarda tercih edilmektedir. Sentetik MRG ile konvansiyonel sekanslar 5-6,5 dk gibi kısa bir süre içerisinde alınabilmektedir [88]. Bu yöntem T1 ve T2 gevşeme sürelerini ve proton yoğunluğunu ölçtüktan sonra TR, TE ve TI'yi sanal olarak ayarlayarak görüntülerin üretilmesini sağlar. Farklı firmalarda sekans isimleri değişkenlik göstermekle birlikte, en sık tercih edilen sekanslar MAGIC, QRAPMASTER, Olea Nova+, SyntAc olarak bilinir. Kantitatif analizler de yapmayı sağlayan bu sekanslarda kontrast öncesi ve sonrası görüntülerde alınabilir, bunun yanında T1 ve T2 görüntülerindeki kalite konvansiyonel yöntemler ile benzer iken FLAIR ağırlıklı görüntülemelerde artefaktlar nedeniyle bir miktar düşüktür [89]. Son yıllarda

geliştirilen 3B-sentetik görüntüleme başarısı ile tüm planlarda oldukça hızlı ve daha kaliteli incelemeler yapılabilirliği bildirilmiştir [90].

## **2.6. Tekstür Analiz ve Radyomik**

Hastalıklara tanı koyma aşamasında radyolojik görüntüleme yöntemleri vazgeçilmezdir, ancak görüntülerde tanımlanan bulgular her hastalık için spesifik olmayıp örneğin beyin tümörleri ve demyelinizan durumlar gibi farklı hastalıklar benzer görüntüleme özellikleri sergileyebilir. Primer glial tümörlerin tanısında MRG ile IDH mutasyon durumu, MGMT promotör gen metilasyonu ve 1p/19q mutasyonu tahmini ilişkili spesifik görüntüleme özellikleri tanımlanmış olsa da karışık görüşler de vardır. Ayrıca tanı koyma şüphesiz ki klinik tecrübe ile ilişkilidir. Böyle bir belirsizliği gidermek ve insan gözünün tespit edemeyeceği farklılıkları göstermek için son yıllarda özellikle tekstür analiz ile elde edilecek radyomik öznitelikler nöroonkoloji alanında kullanılmaktadır.

### **2.6.1. Radyomik Çalışma Basamakları ve Makine Öğrenmesi**

Radyomik çalışma basamakları ve sık kullanılan makine öğrenme metotları aşama aşama anlatılmıştır.

#### **2.6.1.1. Görüntü Elde Edilmesi ve Ön İşleme (Preprocessing)**

Tüm MR sekanslarından yarı otomatik tekstür analiz yapılabilmekteyken en sık ADC haritaları ile T2A sekansların radyomik öznitelikleri kullanılarak glial tümörlerin ayırımı amaçlı modeller oluşturulmaktadır [91]. Farklı manyetik alan güçleri, sinyal gürültü oranı gibi MR parametrelerinin tekstür özniteliklerini etkileyebileceği düşünülmekte olup görüntülerin ön işleme tabi tutularak standardize edilmesi önerilmektedir. Bu işlemler gürültü bastırma, kafatası sıyırma, düzensizlik düzeltme ve yoğunluk normalleştirme basamaklarını içeririr [92]. Bazı çalışmalar ise yeterli çözünürlükte MR görüntüleri kullanıldığında ve geniş hasta grupları ile çalışma yapıldığında ön işleme adımının tekstür özniteliklerini anlamlı oranda etkilemediğini göstermiştir [93].

#### **2.6.1.2. Segmentasyon**

Tümör segmentasyonu en zaman alıcı basamak olup öncelikle tümörün hangi kısmının segmente edileceğine karar verilmelidir. Bu karar sonrası segmentasyon tek tek kesitler üstünden ilgi alanı (ROI) yerleştirilerek yapılarak, üst üste yığılan ROI'ler ile üç boyutlu ilgi alanı hacmi (VOI) oluşturulur [94]. İlgi alanı yerleştirmenin manuel, yarıotomatik ve otomatik yöntemleri mevcuttur, yapılan çalışmalarda bu yöntemlerin her birinin birbirlerine avantaj ve dezavantajları tanımlanmıştır. Manuel segmentasyonda radyoloji uzmanı tüm alanları kendi çizerek belirler. Yarıotomatik segmentasyon ise sınırların otomatik olarak tespitini takiben radyolog tarafından revize edilmesinden oluşur [95]. Yarıotomatik segmentasyon yöntemi manuel segmentasyona kıyasla daha hızlı, otomatik segmentasyona kıyasla doğruluk oranlarının yüksek olması nedeniyle optimal yöntem kabul edilebilir. Otomatik segmentasyonun aksine yarı otomatik ve manuel segmentasyonda gözlemciler arası fark olabileceği için gözlemciler arası karşılaştırma yapılmalıdır [96].

### 2.6.1.3. Özniteliklerin (Feature) Eldesi

Segmentasyon sonrasında görüntülerden ileri derecede matematiksel hesaplamalar ile gri skala dağılımına ilişkin öznitelikler oluşturulabilir. Bu matematiksel işlemler ile temel olarak birinci derece, ikinci derece ve üçüncü derece öznitelikler olarak gruplandırılır [97].

Birinci dereceden istatistiksel yöntemler voksellerin uzaysal dağılımını hesaba katmadan gri skala intensite dağılımını yansıtır ve histogram adıyla da bilinir. En çok kullanılan birinci derece öznitelikler (*first order features*) ortalama, varyans, skewness ve kurtosis dir. Skewness histogram eğrisinin ne kadar simetrik olduğunu gösterir iken kurtosis eğrisinin düz ya da yassılığının ölçütüdür. Kurtosis başka bir deyişle pik değerinin ortalamaya göre nerede olduğunu belirtir [98].

İkinci dereceden öznitelikler ilk kez 1973 yılında piksel çiftlerinin dağılım analizi olarak tariflenmiştir. İlk derece özniteliklerin aksine uzaysal dağılımında hesaba katar ve GLCM (gray level co-occurrence matrix) özelliğini hesapladıktan sonra enerji, homojenite, entropi, varyans gibi istatistiksel analizleri barındırır. Enerji voksel değerlerinin büyüklüğünü, entropi bir görüntüdeki voksellerin ne kadar heterojen dağıldığını, varyans voksel değerinin ortalama değere uzaklığını gösterir.

Üçüncü derece ya da high order öznitelikler ikinci derece gibi voksellerin uzamsal dağılımını da dikkate katan öznitelikler olup gray-level run-length matrix

(GLRLM), gray-level size zone matrix (GLSZM), gray-level dependence matrix (GLDM) ve neighborhood gray-tone difference matrix (NGTDM)'i içerir.

#### 2.6.1.4. Radyomikte Kullanılan İstatistiksel Yöntemler

Elde edilen radyomik öznelikler yapay zeka algoritmalarının eğitiminde kullanılır. Veri setleri eğitim ve test gruplarından oluşur. Matematiksel algoritmaları oluşturmak için Matlab (MathWorks, Natick, MA), R software (R Development Core Team, Vienna, Austria) ve Statistica (Statsoft, Tulsa, OK) gibi yazılımlar vardır [96]. Algoritmaları oluşturmak özneliklerin seçimi, algoritma eğitimi, algoritmanın validasyonu ve performans değerlendirme basamaklarından oluşur.

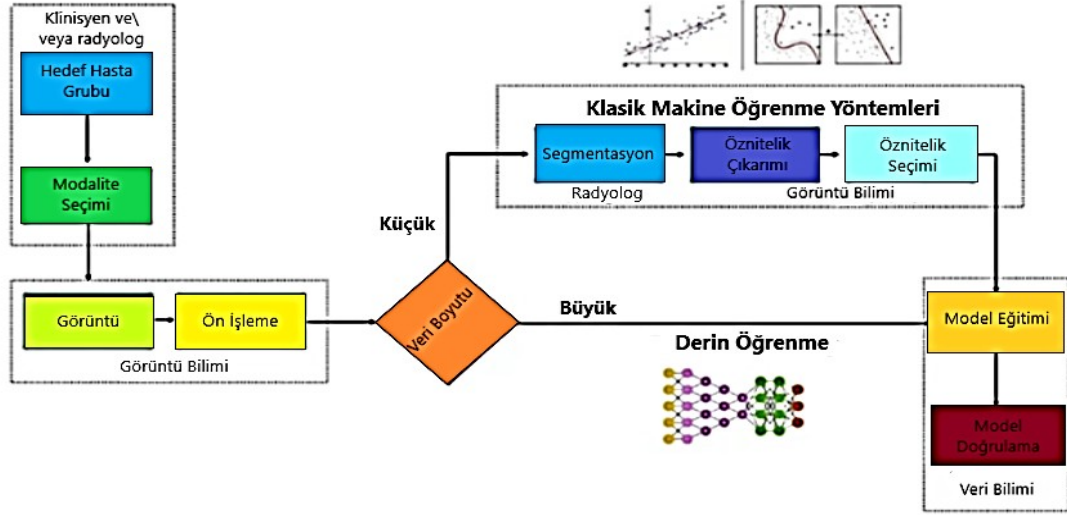
Tekstür analiz sonuçlarından hangi özneliğin makine öğrenme modeline katkı sağlayacağı ve araştırılan grupları en yüksek doğrulukta ayırabileceği öngörülenler seçilir. Amacımıza göre *filtering* (filtreleme), *wrapper* (sarım), *principal component analysis* (temel bileşen analizi), *correlation-based öznelik selection* (CFS), *Lasso* regresyon yöntemi ve *information gain* gibi birçok öznelik seçme yöntemi vardır. *Information Gain* (Bilgi Kazancı) yöntemi özelliklerin veri setindeki sınıfların ayırımında ne kadar bilgi sağladığını ölçen bir yöntemdir ve bu yöntemde bilgi kazancı hesaplanarak, en yüksek bilgi kazancına sahip olan öznelikler seçilir [99].

Algoritma eğitimi sırasında Naive Bayes, karar ağaçları, lojistik regresyon, yapay sinir ağları ve destek vektör makinaları gibi çeşitli sınıflama teknikleri kullanılır. En son oluşturulan ana modellerin validasyonu yapılır ve geniş veri setleri için the hold-out methodu kullanılırken küçük veri setleri için *k-fold cross* validasyon kullanılır [100].

#### 2.6.1.5. Makine Öğrenmesi Metotları

Makine öğrenmesi, bilgisayar sistemlerinin verilere dayalı deneyimler yoluyla kendini geliştirmesini sağlayan bir yapay zeka yöntemidir. Makine öğrenmesi, algoritma ve istatistiksel modellerin kullanılmasıyla bilgisayar sistemlerinin belirli bir görevi öğrenmesini ve bu görevi gerçekleştirmek için verileri analiz etmesini sağlar. Makine öğrenmesi yöntemleri kabaca geleneksel yöntemler olan derin öğrenme dışı yöntemler ve derin öğrenme (deep learning) yöntemleri olarak sınıflandırılabilir. Radyomikte hangi yöntemin kullanılacağına karar

vermedeki temel farklılık veri büyüklüğü ve bilgisayar sistemlerinin gücüdür (Şekil 4).



Şekil 4. Makine Öğrenmesi İçin Yöntem Seçimi ve Radyomik İşleyiş

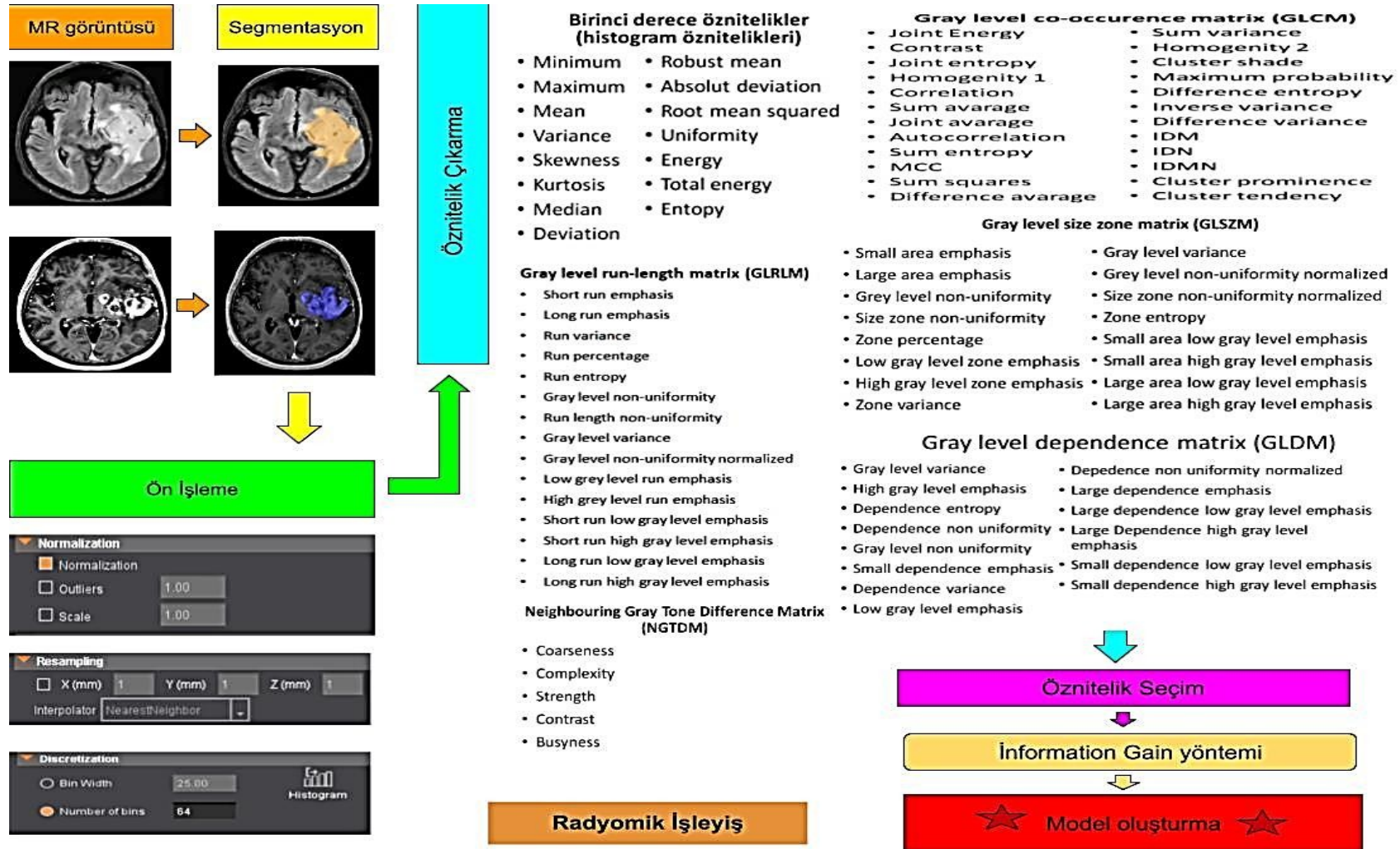
Makine öğrenmede birçok sınıflandırma metodu mevcut olup bazıları şöyle sıralanabilir [100].

- **Regresyon (Regresyon tipleri: lineer, nominal, lojistik);** lojistik regresyon bir girdi verisini iki veya daha fazla sınıfa ayırmak için kullanılır.
- **Karar Ağaçları (Decision Trees);** veri setindeki özelliklere dayanarak veriyi bölerek karar verir.
- En Yakın K Komşu Algoritması (KNN – K Nearest Neighbor)
- **SVM (Support Vector Machine) - Destek Vektör Makineleri;** verileri en iyi şekilde sınıflara ayırmak için karar sınırı oluşturur, karar sınırına en yakın olan, sınıflar arasındaki ayrımı belirleyen en önemli noktalara destek vektör denilir [101].
- Öğrenmeli Vektör Kuantalama (Learning Vector Quantization)
- Yapay Sinir Ağları (Artificial Neural Network)
- **Çok katmanlı algılayıcı (Multilayer Perceptron);** yapay sinir ağlarının en temel ve yaygın kullanılan bir türü olup derin öğrenme modellerinin temelini oluşturur. Eğitim sürecinde geri yayılım algoritmasını kullanır ve hedef çıktılarla gerçek çıktılar arasındaki hata miktarını ölçerek hatayı azaltmak için

ağırlıkları günceller. Bu sayede ağ, istenilen çıktıları daha doğru bir şekilde tahmin etmeyi öğrenir [99].

- **Bagging (Bootstrap aggregating);** birçok tahminciyi kullanarak daha iyi tahmin etmeyi amaçlamakta olup her bir tahminci veri setinin rastgele alt kümeleriyle eğitilir ve daha sonra bu tahmincilerin çıktılarının ortalaması birleştirilir.
- Naive Bayes Algoritması
- **Random Forest;** karar ağaçlarının birleştirilmesinden oluşan bir makine öğrenme yöntemidir [102].
- **Hibrit Modeller;** makine öğrenmesi projelerinde daha karmaşık veya zor problemleri çözmek için kullanılır. Farklı modellerin birleşimi ile her bir modelin güçlü yanlarını bir araya getirip daha iyi bir performans sunabilir veya birbirlerinin zayıf yönlerini dengeleyebilir [103].

Yukarıdaki bölümde aşama aşama anlatılan radyomik çalışma basamakları özetlenmiş, ‘Olea’ programı ile elde edilen birinci ve daha yüksek dereceli öznetelikler verilmiştir (Şekil 5).



Şekil 5: Radyomik Çalışma Şeması

### 3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu tarafından GO 22/1246 kayıt numarası ile izin alınarak yapılmıştır.

#### 3.1 Çalışma Tasarımı ve Hasta Seçimi

01.07.2018-31.07.2022 tarihleri arasında kliniğimizde gliyal tümör takip protokolünde elde olunmuş beyin MRG'leri hastanemiz bilgi sistemi 'Nukleus' kullanılarak tarandı. Hastaların demografik özellikleri, cerrahi sayı ve zamanları, var ise sağkalım süreleri de bilgi sistemi üzerinden toplandı.

Çalışmamıza halihazırda, birincil beyin tümörü operasyonu sonrasında, histopatolojik olarak entegre kesin tanısı DSÖ 2021 sınıflamasına göre grade-4 gliyal tümör (glioblastom, IDH-wild tip ve astrositom, IDH-mutant, grade-4) olan, tedavi sonrası takip MRG'leri bahsedilen tarihler arasında olan 18 yaşından büyük erişkin hastalar retrospektif olarak dahil edildi. Dahil edilme kriterleri arasında, hastanın takip MRG'den sonra histopatolojik tanısının olması öncelikliydi. Ancak, yinelenen doku tanısı olmayan hastalardan ise en az 3 ay ara ile en az 3 beyin MRG tetkiki olanlar (RANO kriterleri dikkate alınarak) çalışmaya dahil edildi. Daha kısa aralık veya daha kısa süre ile takibi olan hastalar çalışmadan dışlandı. Doku tanısı olmayan ancak çoklu takip görüntülemesi olan bu hastalarda, tekstür analizi ilk görüntülemeden yapıldı.

Kriterleri karşılayan hastaların görüntüleri, PACS (Picture Archiving and Communication Systems - Görüntü Saklama ve İletişim Sistemleri) sisteminden 10 yıl deneyimi olan nöroradyolog ile son yıl radyoloji asistanı tarafından birlikte değerlendirildi. Takip sırasında tekrarlayan doku tanısı olmayan hastaların takip beyin MR görüntüleri RANO kriterleri esas alınarak 'stabil kavite', 'progresyon' ve 'radyasyon nekrozu/psödoprogresyon (KRT)' olarak 3 grup halinde sınıflandırıldı. Tekrarlayan doku tanısı olan hastaları sınıflamak için ise patoloji raporu esas alındı.

Hastalar belirlendikten sonra çalışma grubu, ana model veri seti ve validasyon veri seti olarak ikiye ayrıldı. Bu ayrım, kliniğimizde var olan farklı cihazlar kullanılarak yapıldı. 3 Tesla MRG cihazında elde edilmiş beyin MRG'ler ile ana



model veri seti oluştururken, 1.5 Tesla cihazlarda yine aynı protokol ile elde edilen beyin MRG'ler validasyon veri setini oluşturdu ve bu set ile model doğrulaması yapıldı.

### 3.2. Beyin MRG protokolü

3T MRG (GE Medical , Signa Architect) cihazı ile elde olunmuş, Olea yarı-otomatik segmentasyon analizinde kullanılan aksiyel düzlemdeki sekanslara ait parametreler aşağıda verilmiştir:

T1-MPRAGE (3 boyutlu ultra hızlı gradient eko; repetisyon zamanı/ eko zamanı [TR/TE], 8.3/3.3 ms; FOV, 220 × 220 mm; kesit kalınlığı, 1.2 mm), T2 FLAIR (yağ ve BOS baskılı 2 boyutlu turbo spin eko; repetisyon zamanı/eko zamanı [TR/TE], 9000/103 ms; inversiyon zamanı (TI), 2472.8 FOV, 220 × 220 mm; kesit kalınlığı, 4 mm); ADC ( repetisyon zamanı/ eko zamanı [TR/TE], 4000/72.6 ms; FOV, 220 × 220 mm; kesit kalınlığı, 4 mm), T2\*SWAN (3 boyutlu, repetisyon zamanı/ eko zamanı [TR/TE], 30/23.6 ms; FOV, 220 × 220 mm; kesit kalınlığı, 2.2 mm ), MAGIC T1 (3 boyutlu, repetisyon zamanı/ eko zamanı [TR/TE], 500/10 ms; FOV, 220 × 220 mm; kesit kalınlığı, 4 mm).

MAGIC sekansı sadece 3T MRG cihazında mevcut olduğundan validasyon veri setinde bulunmamaktadır. Validasyon veri seti için taramalar 1.5 T MRG (GE Medical, Signa Explorer ve Siemens, Magnetom Aera) cihazlarında yapıldı.

Olea yarı-otomatik segmentasyon analizinde 1.5 T GE Medical , Signa Explorer cihazında kullanılan aksiyel düzlem sekans parametreleri aşağıda verilmiştir.

T1-MPRAGE (3 boyutlu ultra hızlı gradient eko; repetisyon zamanı/ eko zamanı [TR/TE], 7.9/3.2 ms; FOV, 256 × 256 mm; kesit kalınlığı, 1.4 mm), T2 FLAIR (yağ ve BOS baskılı 2 boyutlu turbo spin eko; repetisyon zamanı/eko zamanı [TR/TE], 9000/93.2 ms; inversiyon zamanı (TI), 2571.8 FOV, 220 × 220 mm; kesit kalınlığı, 5 mm); ADC ( repetisyon zamanı/ eko zamanı [TR/TE], 5273/84.9 ms; FOV, 220 × 220 mm; kesit kalınlığı, 5 mm), T2\*SWAN (3 boyutlu, repetisyon zamanı/ eko zamanı [TR/TE], 77.9/49.1 ms; FOV, 220 × 220 mm; kesit kalınlığı, 3 mm ).

Olea yarı-otomatik segmentasyon analizinde 1.5 T Siemens, Magnetom Aera cihazında kullanılan aksiyel düzlem sekans parametreleri aşağıda verilmiştir.

T1-MPRAGE (3 boyutlu ultra hızlı gradient eko; repetisyon zamanı/ eko zamanı [TR/TE], 1840/2.6 ms; FOV, 186 × 240 mm; kesit kalınlığı, 1.5 mm), T2 FLAIR (yağ ve BOS baskılı 2 boyutlu turbo spin eko; repetisyon zamanı/eko zamanı [TR/TE], 7000/78 ms; inversiyon zamanı (TI), 2229.7 ms; FOV, 186 × 230 mm; kesit kalınlığı, 5 mm); ADC ( repetisyon zamanı/ eko zamanı [TR/TE], 7100/89 ms; FOV, 230 × 230 mm; kesit kalınlığı, 5 mm), SWI (repetisyon zamanı/ eko zamanı [TR/TE], 40/30 ms; FOV, 180X240 mm; kesit kalınlığı, 2.5 mm ).

### 3.3. Segmentasyon

Tekstür analizi için ‘Olea Sphere v 3.02’ programı kullanıldı. Yarı-otomatik segmentasyon işleminde ilk 20 hastanın ölçümü 10 yıl deneyimi olan nöroradyoloji uzmanı ve son yıl radyoloji asistanının fikir birliği ile yapıldı, sonrasında ise tüm ölçümler son yıl radyoloji asistanı tarafından tamamlandı.

Olea program ara yüzünde patolojik alanların seçimi ve işaretlenmesinde programın ‘*magic wand*’ fonksiyonu kullanıldı, dolayısıyla segmentasyon yarı otomatik olarak yapıldı.

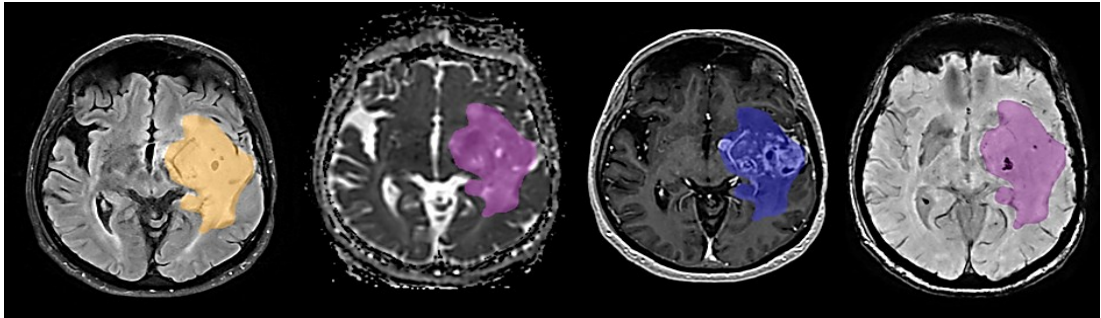
İki farklı referans sekans kullanılarak iki ayrı segmentasyon yapıldı. İlkinde FLAIR ikincisinde ise kontrastlı T1A sekans referans olarak kullanılarak sırasıyla bu sekanslar üzerinden segmentasyon yapıldı. Daha sonra bu sekanslardan elde edilen “volum of interest” (VOI)’ler diğer sekansların (referans FLAIR için: kontrastlı T1A, SWISWAN, ADC ve MAGIC T1A; referans kontrastlı T1A için: FLAIR, SWI SWAN, ADC ve MAGIC T1A) üzerine otomatik olarak örtüştürerek yeni VOI’ler oluşturuldu.

Referans olarak FLAIR (rFLAIR) sekansı kullanılarak yapılan segmentasyonda, rezeksiyon kavitesi çevresindeki tüm sinyal değişiklikleri (olası glial tümör ve/veya tedavi süreciyle ilişkili) VOI olarak belirlendi (Resim 3). İkinci olarak yapılan, referans olarak kontrastlı T1A (rKT1) sekansın segmentasyonunda ise yalnızca kontrast tutan alanlar VOI olarak belirlendi (Resim 4-5). Her iki referans sekanslar üzerinden belirlenen VOI’ler, diğer sekansların üzerine ayrı ayrı örtüştürerek segmentasyon tamamlandı. Bu şekilde ana model veri seti için 108

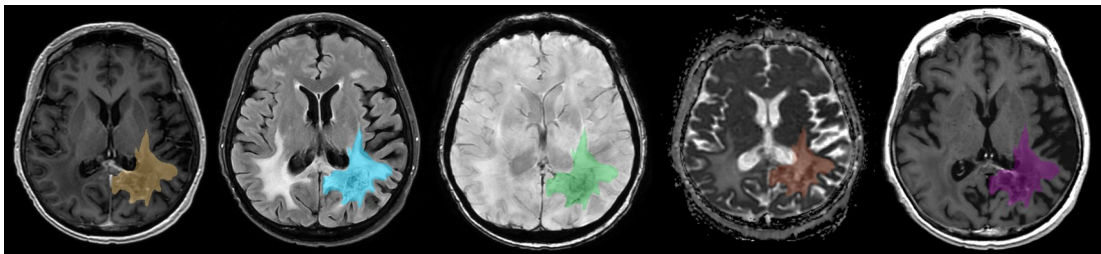
hasta, validasyon veri seti için ise 68 hastanın verileri benzer şekilde segmente edildi ve öznitelikler elde edildi. Tek bir hastanın segmentasyonu ve özniteliklerin çıkarılması için gereken süre yaklaşık 5-7 dakika idi.

Gözlemciler arası uyum (ICC) için ise ana model veri setindeki her gruptan 10 hasta olacak şekilde, toplam 30 hastanın görüntüleri 10 yıllık nöroradyoloji tecrübesi olan radyolog tarafından farklı zamanda tekrar segmente edildi ve bu gruba başta ortak segmentasyon yapılmış 10 hasta dahil edilmedi.

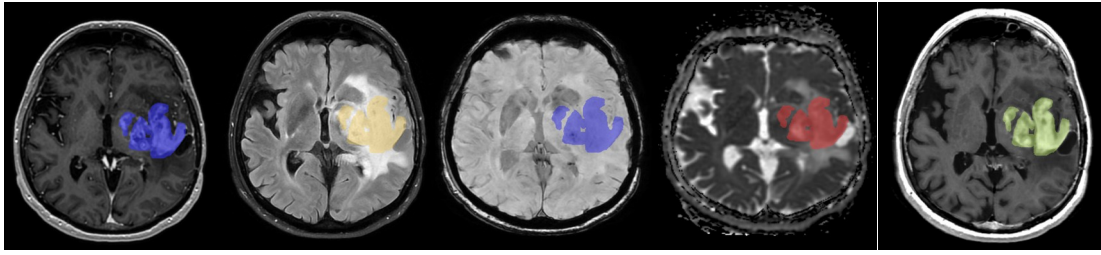
Segmentasyon tamamlandıktan sonra; cihaza bağlı farklılıkları ortadan kaldırıp, verileri daha homojen hale getirebilmek için Olea programındaki normalizasyon, yeniden örnekleme, ayrıştırma fonksiyonları kullanıldı. Sonrasında, tüm sekansların öznitelikleri her hasta için ayrı ayrı birinci derece (first order), ikinci derece (second order) ve daha yüksek derece (higher order) öznitelikler içeren 94 öznitelik hesaplandı.



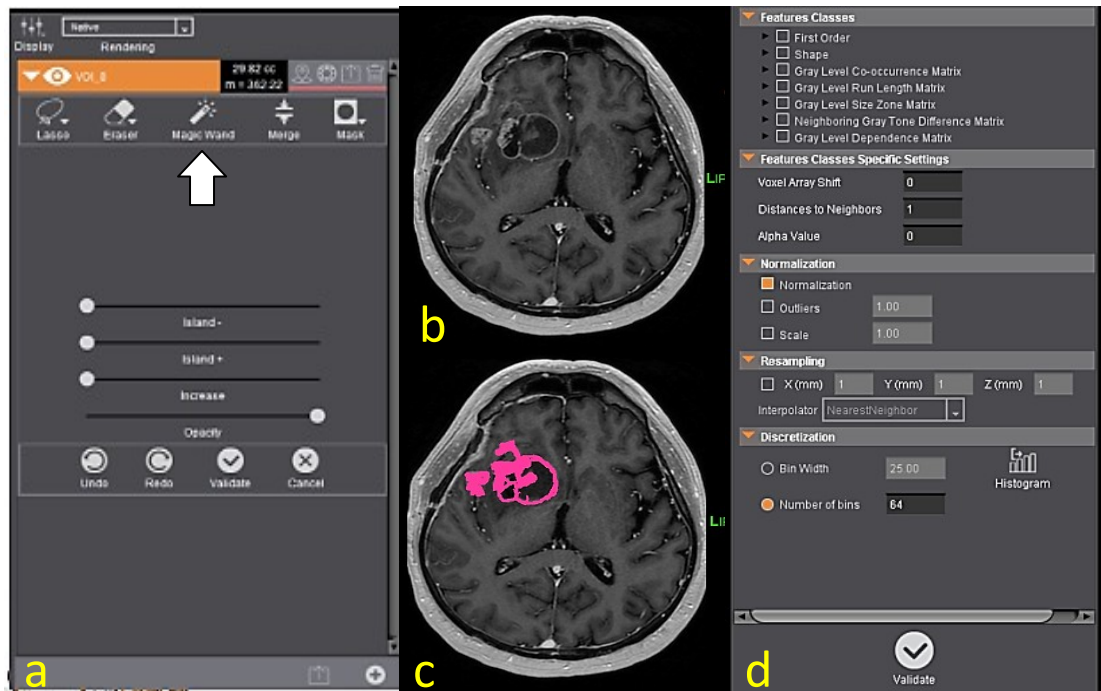
**Resim 3:** Progresyon olarak sınıflanan hastada FLAIR sekansında perilezyoner ödem dahil yarı otomatik segmentasyon (en solda) ile seçilen VOI; daha sonra sırasıyla ADC, cT1A ve MDG (SWAN/SWI) sekansları üzerine örtüştürülerek oluşturulan segmentasyonların aksiyel planda tek kesit örnekleri.



**Resim 4:** Radyasyon nekrozu olarak sınıflanan hastada cT1A sekansında yalnızca kontrast tutan kesimi içeren yarı otomatik segmentasyon (en solda) ile seçilen VOI; daha sonra sırasıyla FLAIR- SWI - ADC ve MAGIC T1A sekanslarında yarı otomatik oluşturulan segmentasyonların aksiyel planda tek kesit örnekleri.



**Resim 5:** Progresyon olarak sınıflanan hastada cT1A sekansında yalnızca kontrast tutan kesimi içeren yarı otomatik segmentasyon (en solda) ile seçilen VOI; daha sonra sırasıyla FLAIR- SWI - ADC ve MAGIC T1A sekanslarında yarı otomatik oluşturulan segmentasyonların aksiyel planda tek kesit örnekleri.



**Resim 6:** Progresyon olarak değerlendirilen hastanın cT1A sekansında kontrastlanan lezyon (b), yalnızca kontrast tutan alanın segmentasyonu (c), Olea programının segmentasyon araçları (a) ve yarı otomatik segmentasyon için kullandığımız *magic wand* fonksiyonu (beyaz ok), öz nitelik seçme ve normalizasyon basamakları(d).

### 3.4. İstatiksel Metod

Verilerin analizinde SPSS 11.5 programı kullanıldı. Tanımlayıcı olarak nicel değişkenler için ortalama±standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum), nitel değişkenler için ise hasta sayısı (yüzde) kullanıldı. Nicel değişken bakımından ikiden fazla kategoriye sahip nitel değişkenin kategorileri arasında fark olup olmadığına,

normal dağılım varsayımları sağlanmadığı için Kruskal Wallis H testi kullanılarak bakıldı. İki nitel değişken arasındaki ilişki incelenmek istendiğinde ise Ki-kare testi kullanıldı. Kişiler arası ölçümler arasındaki uyuma ise *Interclass Correlation Coefficient* (ICC) testi kullanılarak bakıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi 0.05 olarak alındı. ICC değeri 0.8 ve üzeri ise mükemmel derecede, 0.6 ile 0.8 aralığında ise iyi derecede, 0.4 ile 0.6 aralığında ise orta derecede, 0.4'den küçük ise kötü derecede uyum kabul edildi.

Makine öğrenmesine dair tüm analizler R programlama dili kullanılarak yapıldı ve bu programlama dili içindeki RWeka ve e1071 paketlerinden faydalandı. Değişken önemine Information Gain önemlilik testi ile bakıldı. Makine Öğrenmesi sınıflama yöntemlerinden Lojistik Regresyon, Çok Katmanlı Algılayıcı, Destek Vektör Makinesi, Bagging ve Random Forest kullanıldı. Sınıflamada kullanılan yöntemlerden uygun olanlar Hibrit yöntemler ile birleştirilerek performans artırıldı. Ana model veri seti 10-kat çapraz geçerlilik kullanılarak test edildi ve tüm analizler 1000 kez tekrarlanarak sonuçlar verildi. Performans kriteri olarak Doğru Sınıflama Oranı (DSO), F-ölçütü, ROC Alanı ve Precision-Recall Alanı kullanıldı.

Ana model veri seti ile oluşturulan hibrit modeller validasyon veri setindeki hasta grupları ile doğrulandı.

## 4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen, ana model veri setini oluşturan hastaların 54'ü (%50.0) kadın, 54'ü (%50.0) ise erkekti ve hastalara ait yaş ortalaması  $48.98 \pm 14.42$  yıldır. Histolojisi IDH-mutant olan 26 (%24) hasta, IDH-wild olan ise 82 (%76) hasta mevcuttu. Ayrıca gerçek ya da yalancı progresyon olup patolojisi olan 30 (%45.4) hasta vardı (Tablo 3).

Ana model veri setindeki hastalara ait cerrahi sayısı ortalaması  $1.72 \pm 0.76$  iken, yaşam süresi ortalaması  $28.71 \pm 20.07$  aydır ve hastaların %39.8'i ölmüştü. Stabil kavite sınıfında 42 (%38.9), psödoprogresyon/radyasyon nekrozu (KRT) sınıfında 28 (%25.9) ve progresyon sınıfında ise 38 (%35.2) hasta mevcuttu (Tablo 3 ). Validasyon veri setini oluşturan 68 hastaya ait demografik bilgiler ise Tablo 4'de verilmiştir.

**Tablo 3: Ana model veri setini oluşturan hastalara ait demografik veriler**

Değişkenler		
Cinsiyet, n(%)	Kadın	54 (50.0)
	Erkek	54 (50.0)
Tanı Yaşı	Ort.±SS	$48.98 \pm 14.42$
	Ortanca (Min-Maks)	50.00 (19.00-76.00)
Histoloji, n(%)	IDH Mutant	26 (24)
	IDH Wild	82 (76)
Patoloji, n(%)	Yok	36 (54.6)
	Var	30 (45.4)
Cerrahi Sayısı	Ort.±SS	$1.72 \pm 0.76$
	Ortanca (Min-Maks)	2.00 (1.00-4.00)
Yaşam Süresi (ay)	Ort.±SS	$28.71 \pm 20.07$
	Ortanca (Min-Maks)	24.00 (6.00-107.00)
Sağkalım(12 ay), n(%)	Yaşıyor	65 (60.2)
	Ölü	43 (39.8)
Sonuç, n(%)	Stabil Kavite	42 (38.9)
	KRT	28 (25.9)
	Progresyon	38 (35.2)

Ort:Ortalama, SS:Standart Sapma, Min:Minimum, Maks:Maksimum

**Tablo 4: Validasyon veri setini oluşturan hastalara ait demografik veriler**

Değişkenler		
Cinsiyet, n(%)	Kadın	41 (60.3)
	Erkek	27 (39.7)
Tanı Yaşı	Ort.±SS	55.06±13.17
	Ortanca (Min-Maks)	58.00 (23.00-80.00)
Histoloji, n(%)	IDH Mutant	16 (23.5)
	IDH Wild	52 (76.5)
Patoloji, n(%)	Yok	47 (69.1)
	Var	21 (30.9)
Yaşam Süresi (ay)	Ort.±SS	28.71±20.07
	Ortanca (Min-Maks)	24.00 (6.00-107.00)
Sağkalım(12 ay), n(%)	Yaşıyor	43 (63.2)
	Ölü	25 (36.8)
Sonuç, n(%)	Stabil Kavite	12 (17.7)
	KRT	26 (38.2)
	Progresyon	30 (44.1)

Ort:Ortalama, SS:Standart Sapma, Min:Minimum, Maks:Maksimum

Tablo 5’de hastalara ait özellikler bakımından stabil kavite, psödoprogresyon/radyasyon nekrozu (KRT) ve progresyon grupları arası karşılaştırmalara bakıldı ve sadece sağkalım oranı bakımından üç grup arasında anlamlı fark bulundu ( $p<0.001$ ). Stabil kavite grubundaki hastalarda ölüm oranı %9.5 iken bu oran RT grubundaki hastalarda %35.7 ve progresyon grubundaki hastalarda %76.3 olarak bulundu.

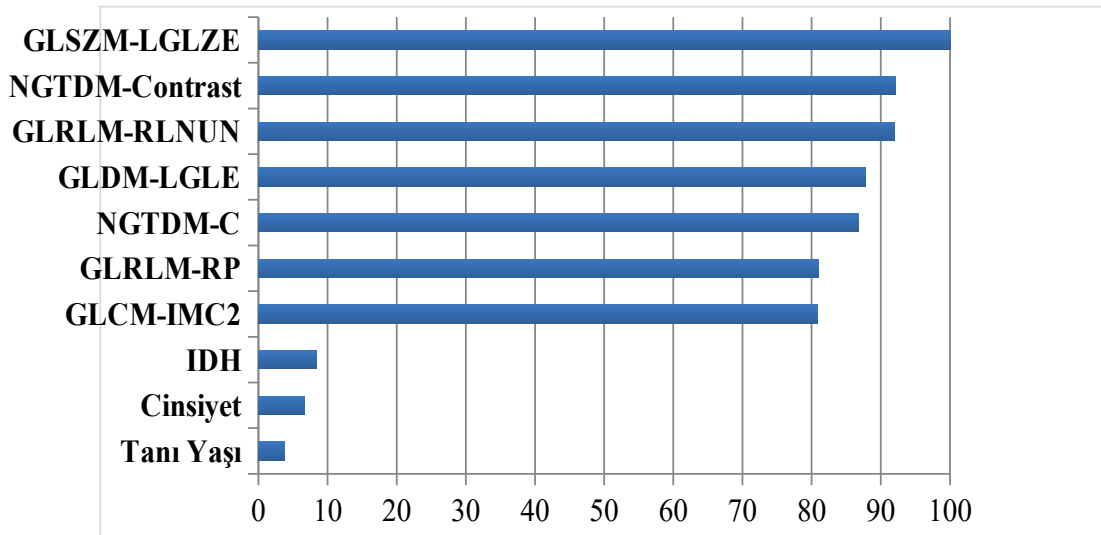
**Tablo 5: Sonuç değişkenlerine ait (‘stabil tümörsüz kavite’ - ‘psödoprogresyon\ radyasyon nekrozu’ (KRT) - ‘progresyon’) karşılaştırmalar**

Değişkenler		Stabil Kavite	KRT	Progresyon	p değeri
Cinsiyet. n(%)	Kadın	17 (40.5)	15 (53.6)	22 (57.9)	0.271 <sup>a</sup>
	Erkek	25 (59.5)	13 (46.4)	16 (42.1)	
Tanı Yaşı	Ort.±SS	46.86±13.77	53.86±14.80	47.63±14.37	0.598 <sup>b</sup>
	Ortanca (Min-Maks)	46.50 (22.00-76.00)	59.00 (19.00-76.00)	50.00 (19.00-71.00)	
Histoloji. n(%)	IDH Mutant	11 (26.2)	9 (32.1)	6 (15.8)	0.283 <sup>a</sup>
	IDH Wild	31 (73.8)	19 (67.9)	32 (84.2)	
Cerrahi Sayısı	Ort.±SS	1.67±0.82	1.75±0.80	1.76±0.68	0.099 <sup>b</sup>
	Ortanca (Min-Maks)	1.50 (1.00-4.00)	2.00 (1.00-4.00)	2.00 (1.00-3.00)	
Yaşam Süresi (ay)	Ort.±SS	13.50±5.74	33.44±16.37	29.55±22.15	0.094 <sup>b</sup>
	Ortanca (Min-Maks)	14.00 (6.00-20.00)	32.00 (8.00-69.00)	21.50 (8.00-107.00)	
Sağkalım (12 ay) n(%)	Yaşıyor	38 (90.5)	18 (64.3)	9 (23.7)	<0.001 <sup>a</sup>
	Ölü	4 (9.5)	10 (35.7)	29 (76.3)	

Ort:Ortalama, SS:Standart Sapma, Min:Minimum.,Maks:Maksimum, a:Ki-kare testi, b:Kruskal Wallis H testi, KRT: Kemoradyoterapi ilişkili değişiklikler

#### 4.1. ADC Sekansı Segmente Edilerek Oluşturan Modellerin Sonuçları

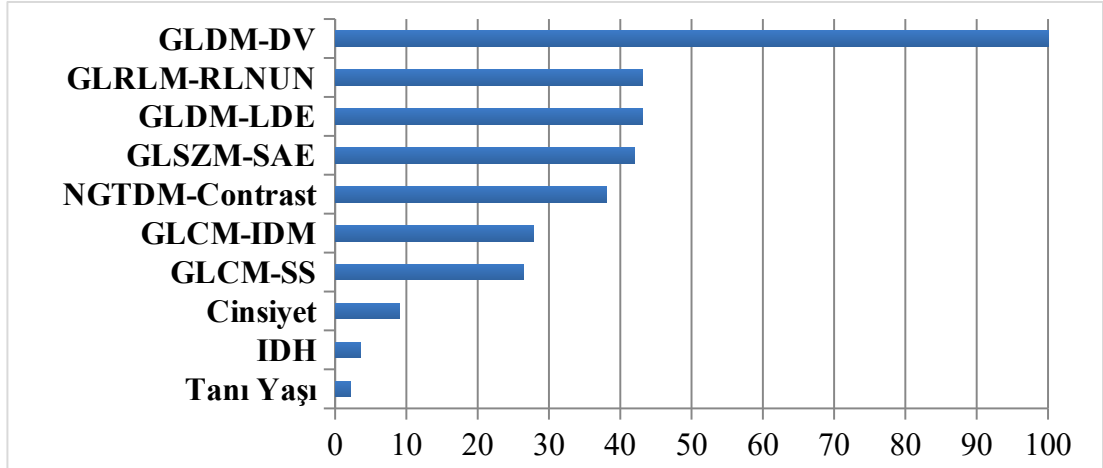
Şekil 6’da Information Gain değişken önem testi kullanılarak değişken önemine ve değişkenlerin sonuç değişkenine etkisine bakıldı. Değişken önemi testi sonucu ve klinik öneme göre değerlendirildiğinde rFLAIR segmentasyonunda, ADC sekansı için model GLSZM-LGLZE, NGTDM-Contrast, GLRLM-RLNUN, GLDM-LGLE, NGTDM-C, GLRLM-RP, GLCM-IMC2, IDH, cinsiyet ve yaş değişkenlerinden oluştu. Sonuç olarak çalışmaya 11 değişken (10 bağımsız, 1 bağımlı değişken) dahil edildi ve makine öğrenmesi analizleri bu değişkenler kullanılarak yapıldı.



**Şekil 6:** FLAIR sekansı referans alınarak segmente edilen ADC sekansı öznelikleri, klinik-moleküler belirteçlerin Information Gain Yöntemi ile Değişken Önemi Sonuçları

Şekil 7’de Information Gain değişken önemi testi kullanılarak değişken önemine ve değişkenlerin sonuç değişkenine etkisine bakıldı. Değişken önemi testi sonucu ve klinik öneme göre değerlendirildiğinde rKT1A segmentasyonunda ADC sekansı için model GLDM-DV, GLRLM-RLNUN, GLDM-LDE, GLSZM-SAE, NGTDM-Contrast, GLCM-IDM, GLCM-SS, cinsiyet, IDH ve yaş değişkenlerinden oluştu. Sonuç olarak çalışmaya 11 değişken (10 bağımsız, 1 bağımlı değişken) dahil edildi ve makine öğrenmesi analizleri bu değişkenler kullanılarak yapıldı.





**Şekil 7:** cT1A sekansı referans alınarak segmente edilen ADC sekansı öznelikleri, klinik-moleküler belirteçlerin Information Gain Yöntemi ile Değişken Önemi Sonuçları

Tahmin performanslarını değerlendirmek için Lojistik Regresyon, Çok Katmanlı Algılayıcı, Destek Vektör Makinesi, Bagging ve Random Forest yöntemleri kullanıldı. Doğru sınıflama oranı ve F-ölçütüne göre değerlendirildiğinde, ADC sekansı için yöntemler arasından en iyi sonuca rFLAIR segmentasyonunda Random Forest yöntemi ile, rKT1A segmentasyonunda ise Çok Katmanlı Algılayıcı yöntemi ile ulaşıldı. Ancak elde edilen sonuçların sınıflama için yeterli olmadığı sonucuna varıldı (Tablo 6). Bu sebeple rFLAIR için Random Forest, Bagging ve Lojistik Regresyon yöntemlerinden oluşan Hibrit Model oluşturuldu. Hibrit modele göre rFLAIR için doğru sınıflama oranı %72.2 olarak bulundu. Bir başka deyişle bu yöntem kullanılarak ‘stabil kavite’, ‘psödoprogresyon/radyasyon nekrozu (KRT)’, ‘progresyon’ dediğimiz hastaların %72.2’sinde doğru tahmin sonucuna ulaşıldı (Tablo 6). rKT1A segmentasyonu için ise çalışmada Çok Katmanlı Algılayıcı, Bagging ve Lojistik Regresyon yöntemlerinden oluşan Hibrit Model oluşturuldu. Hibrit modele göre doğru sınıflama oranı %75.0 olarak bulundu (Tablo 6).

Oluşturulan hibrit model ile rFLAIR verilerinde ADC için validasyon yapıldığında daha düşük sınıflama performansı elde edildi (DSO:0.713, F-ölçütü:0.715) ancak sınıflama ölçütlerine validasyonun yeterli olduğu sonucuna varıldı (Tablo 6).

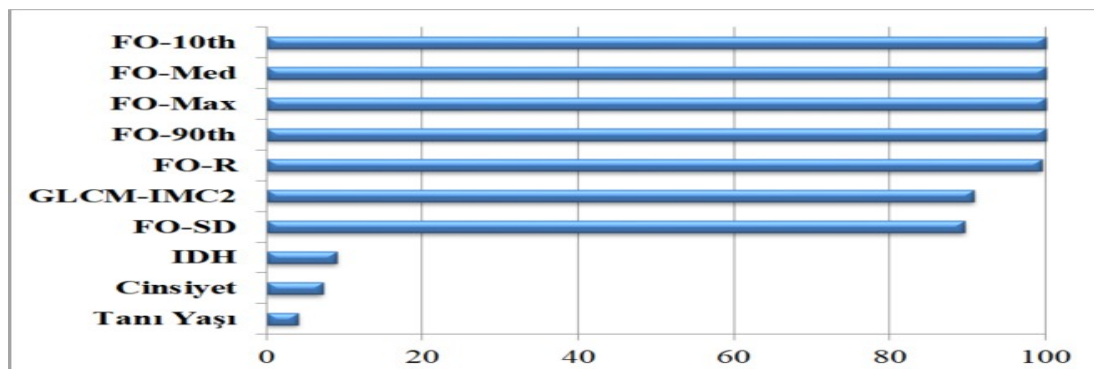
**Tablo 6: ADC sekansından elde edilen öznitelikler, klinik-moleküler belirteçler ile oluşturulan model sonuçları**

Metotlar	Referans sekans	Performans Ölçütleri			
		DSO	F-ölçütü	PRC Alanı	ROC Alanı
Lojistik Regresyon	FLAIR	0.519	0.517	0.582	0.725
	Kontrastlı T1A	0.611	0.601	0.562	0.733
Çok Katmanlı Algılayıcı	FLAIR	0.519	0.514	0.558	0.735
	Kontrastlı T1A	0.685	0.683	0.640	0.777
Destek Vektör Makinesi	FLAIR	0.537	0.530	0.469	0.674
	Kontrastlı T1A	0.444	0.399	0.391	0.569
Bagging	FLAIR	0.537	0.526	0.536	0.685
	Kontrastlı T1A	0.556	0.544	0.536	0.655
Random Forest	FLAIR	0.565	0.562	0.582	0.724
	Kontrastlı T1A	0.509	0.450	0.570	0.694
Hibrit Model	FLAIR	<b>0.722</b>	0.725	0.728	0.756
	Kontrastlı T1A	<b>0.750</b>	0.753	0.764	0.775
	FLAIR Validasyon	<b>0.713</b>	0.715	0.722	0.734

DSO:Doğru Sınıflama Oranı, PRC: Precision Recall Eğrisi, ROC: Receiver Operating Characteristic

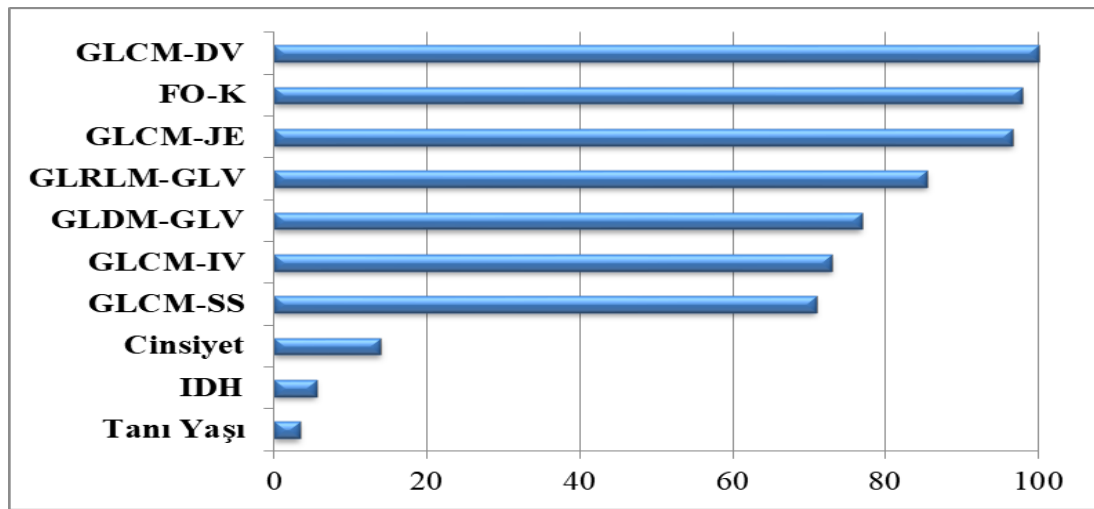
#### 4.2. FLAIR Sekansı Segmente Edilerek Oluşturan Modellerin Sonuçları

Şekil 8’de Information Gain değişken önemi testi kullanılarak değişken önemine ve değişkenlerin sonuç değişkenine etkisine bakıldı. Değişken önemi testi sonucu ve klinik öneme göre değerlendirildiğinde rFLAIR segmentasyonunda FLAIR için model FO-10th, FO-Med, FO-Max, FO-90th, FO-R, GLCM-IMC2, FO-SD, IDH, cinsiyet ve yaş değişkenlerinden oluştu. Sonuç olarak genel model için çalışmaya 11 değişken (10 bağımsız, 1 bağımlı değişken) dahil edildi ve makine öğrenmesi analizleri bu değişkenler kullanılarak yapıldı.



**Şekil 8:** FLAIR sekansı referans alınarak segmente edilen FLAIR sekansı öznitelikleri, klinik-moleküler belirteçlerin Information Gain Yöntemi ile Değişken Önemi Sonuçları

Şekil 9’da Information Gain değişken önemi testi kullanılarak değişken önemine ve değişkenlerin sonuç değişkenine etkisine bakıldı. Değişken önemi testi sonucu ve klinik öneme göre değerlendirildiğinde rKT1A segmentasyonunda FLAIR için model GLCM-DV, FO-K, GLCM-JE, GLRLM-GLV, GLDM-GLV, GLCM-IV, GLCM-SS, cinsiyet, IDH ve yaş değişkenlerinden oluştu. Sonuç olarak genel model için çalışmaya 11 değişken (10 bağımsız, 1 bağımlı değişken) dahil edildi ve makine öğrenmesi analizleri bu değişkenler kullanılarak yapıldı.



Şekil 9: cT1A sekansı referans alınarak segmente edilen FLAIR sekansı öznelikleri, klinik-moleküler belirteçlerin Information Gain Yöntemi ile Değişken Önemi Sonuçları

Tahmin performanslarını değerlendirmek için Lojistik Regresyon, Çok Katmanlı Algılayıcı, Destek Vektör Makinesi, Bagging ve Random Forest yöntemleri kullanıldı. Doğru sınıflama oranı ve F-ölçütüne göre değerlendirildiğinde, yöntemler arasından en iyi sonuca rFLAIR için Lojistik Regresyon yöntemi ile, rKT1A için ise Çok Katmanlı Algılayıcı yöntemi ile ulaşıldı. Ancak elde edilen sonuçların sınıflama için yeterli olmadığı sonucuna varıldı (Tablo 7). Bu sebeple, rFLAIR segmentasyonu için çalışmada Destek Vektör Makinesi, Bagging ve Lojistik Regresyon yöntemlerinden oluşan hibrit model oluşturuldu. Hibrit modele göre rFLAIR için doğru sınıflama oranı %71.3 olarak bulundu (Tablo 7). rKT1A için ise çalışmada Çok Katmanlı Algılayıcı, Bagging ve Lojistik Regresyon yöntemlerinden oluşan Hibrit Model oluşturuldu. Hibrit modele göre rKT1A için doğru sınıflama oranı %72.2 olarak bulundu (Tablo 7).

Oluşturulan hibrit model ile rFLAIR segmentasyonunda FLAIR sekansı için validasyon yapıldığında daha düşük sınıflama performansı elde edildi (DSO:0.704 ve F-ölçütü:0.706) ancak sınıflama ölçütlerine validasyonun yeterli olduğu sonucuna varıldı (Tablo 7).

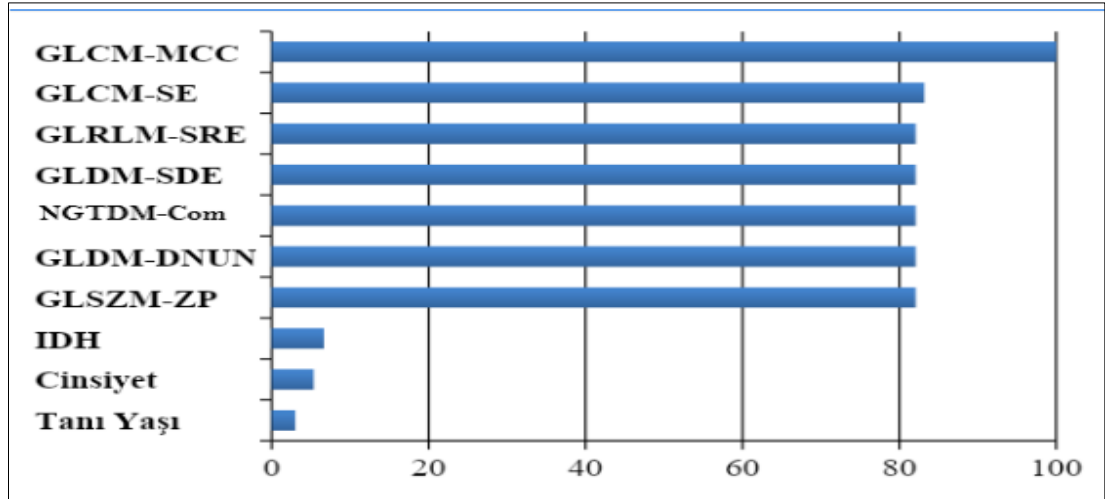
**Tablo 7: FLAIR sekansından elde edilen öznelikler, klinik-moleküler belirteçler ile oluşturulan model sonuçları**

Metotlar	Referans sekans	Performans Ölçütleri			
		DSO	F-ölçütü	PRC Alanı	ROC Alanı
Lojistik Regresyon	FLAIR	0.546	0.547	0.476	0.664
	Kontrastlı T1A	0.546	0.544	0.585	0.725
Çok Katmanlı Algılayıcı	FLAIR	0.481	0.482	0.458	0.643
	Kontrastlı T1A	0.630	0.624	0.629	0.769
Destek Vektör Makinesi	FLAIR	0.481	0.470	0.448	0.657
	Kontrastlı T1A	0.426	0.372	0.382	0.557
Bagging	FLAIR	0.454	0.425	0.427	0.629
	Kontrastlı T1A	0.500	0.488	0.505	0.652
Random Forest	FLAIR	0.500	0.487	0.504	0.704
	Kontrastlı T1A	0.454	0.389	0.582	0.714
Hibrit Model	<b>FLAIR</b>	<b>0.713</b>	0.716	0.721	0.732
	<b>Kontrastlı T1A</b>	<b>0.722</b>	0.726	0.732	0.748
	<b>FLAIR Validasyon</b>	<b>0.704</b>	0.706	0.712	0.720

DSO:Doğru Sınıflama Oranı, PRC: Precision Recall Eğrisi, ROC: Receiver Operating Characteristic

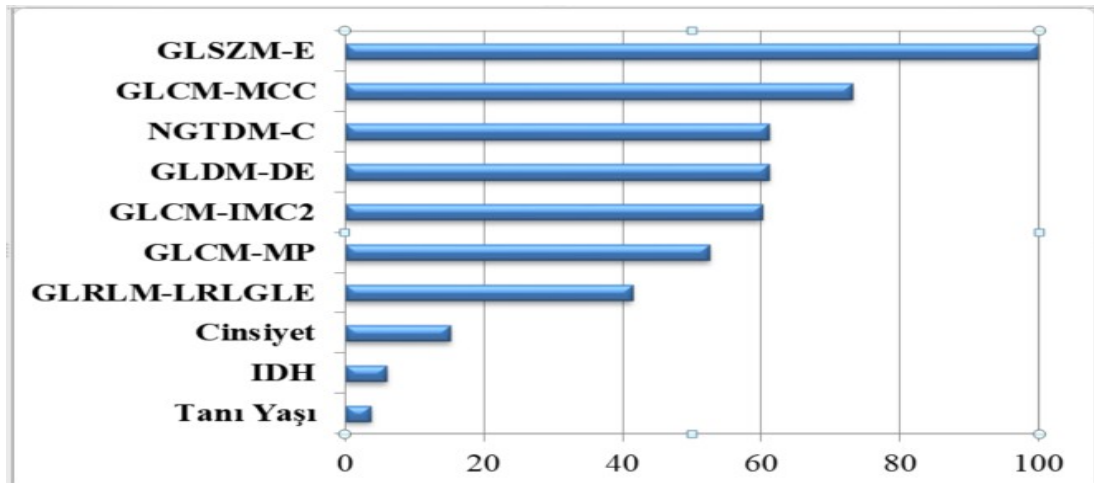
### 4.3. Kontrast Sonrası T1 Sekansı Segmente Edilerek Oluşturan Modellerin Sonuçları

Şekil 10'da Information Gain değişken önemi testi kullanılarak değişken önemine ve değişkenlerin sonuç değişkenine etkisine bakıldı. Değişken önemi testi sonucu ve klinik öneme göre değerlendirildiğinde rFLAIR segmentasyonunda Kontrastlı T1 için model GLCM-MCC, GLCM-SE, GLRLM-SRE, GLDM-SDE, NGTDM-Com, GLDM-DNUN, GLSZM-ZP, IDH, cinsiyet ve yaş değişkenlerinden oluştu. Sonuç olarak genel model için çalışmaya 11 değişken (10 bağımsız, 1 bağımlı değişken) dahil edildi ve makine öğrenmesi analizleri bu değişkenler kullanılarak yapıldı.



**Şekil 10:** FLAIR sekansı referans alınarak segmente edilen cT1A sekansı öznelikleri, klinik-moleküler belirteçlerin Information Gain Yöntemi ile Değişken Önemi Sonuçları

Şekil 11’de Information Gain değişken önemi testi kullanılarak değişken önemine ve değişkenlerin sonuç değişkenine etkisine bakıldı. Değişken önemi testi sonucu ve klinik öneme göre değerlendirildiğinde rKT1 segmentasyonunda Kontrastlı T1A için model GLSZM-E, GLCM-MCC, NGTDM-C, GLDM-DE, GLCM-IMC2, GLCM-MP, GLRLM-LRLGLE, cinsiyet, IDH ve yaş değişkenlerinden oluştu. Sonuç olarak çalışmaya 11 değişken (10 bağımsız, 1 bağımlı değişken) dahil edildi ve makine öğrenmesi analizleri bu değişkenler kullanılarak yapıldı.



**Şekil 11:** cT1A sekansı referans alınarak segmente edilen cT1A sekansı öznelikleri, klinik-moleküler belirteçlerin Information Gain Yöntemi ile Değişken Önemi Sonuçları

Tahmin performanslarını değerlendirmek için Lojistik Regresyon, Çok Katmanlı Algılayıcı, Destek Vektör Makinesi, Bagging ve Random Forest yöntemleri kullanıldı. Doğru sınıflama oranı ve F-ölçütüne göre değerlendirildiğinde, yöntemler arasından en iyi sonuca rFLAIR için Random Forest yöntemi ile, rKT1A için ise Çok Katmanlı Algılayıcı yöntemi ile ulaşıldı. Ancak elde edilen sonuçların sınıflama için yeterli olmadığı sonucuna varıldı (Tablo 8). Bu sebeple, rFLAIR segmentasyonu için Random Forest, Bagging ve Lojistik Regresyon yöntemlerinden oluşan Hibrit Model oluşturuldu. Hibrit modele göre rFLAIR için doğru sınıflama oranı %74.1 olarak bulundu. Bir başka deyişle bu yöntem kullanılarak Stabil Kavite/psödoprogresyon/radyasyon nekrozu (KRT)/ Progresyon gerekli dediğimiz hastaların %74.1'inin tahmin sonucu doğru olacaktır (Tablo 8). rKT1A için ise çalışmada Çok Katmanlı Algılayıcı ve Bagging yöntemlerinden oluşan Hibrit Model oluşturuldu. Hibrit modele göre rKT1A için doğru sınıflama oranı %68.5 olarak bulundu (Tablo 8).

Oluşturulan hibrit model ile rFLAIR segmentasyonu verilerinde Kontrastlı T1A için validasyon yapıldığında daha düşük sınıflama performansı elde edildi (DSO:0.731 ve F-ölçütü:0.733) ancak sınıflama ölçütlerine bakıldığında validasyonun yeterli olduğu sonucuna varıldı (Tablo 8).

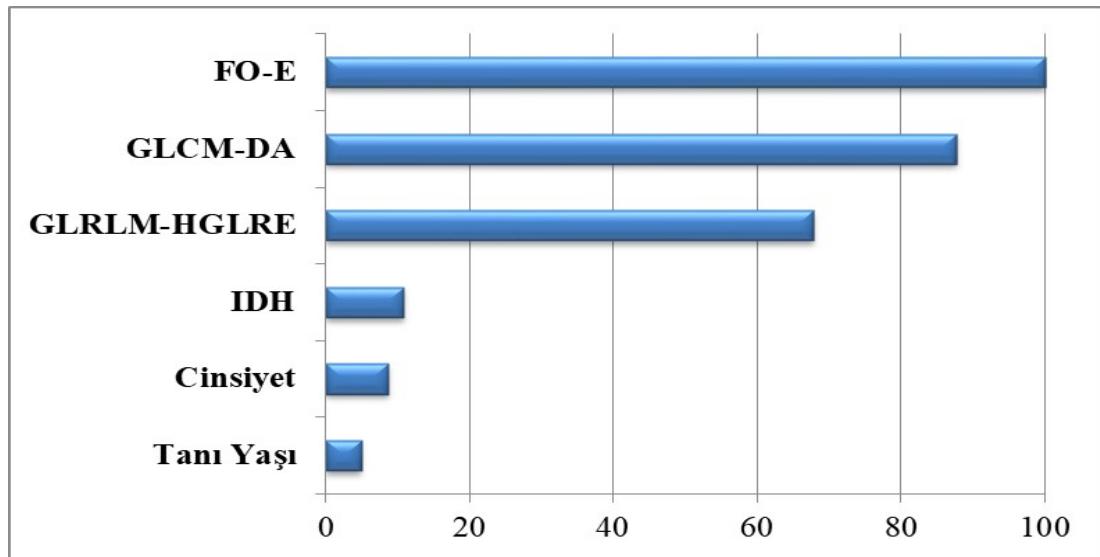
**Tablo 8: cT1A sekansından elde edilen öznitelikler, klinik-moleküler belirteçler ile oluşturulan model sonuçları**

Metotlarlar	Referans sekans	Performans Ölçütleri			
		DSO	F-ölçütü	PRC Alanı	ROC Alanı
Lojistik Regresyon	FLAIR	0.583	0.573	0.596	0.721
	Kontrastlı T1A	0.407	0.403	0.389	0.550
Çok Katmanlı Algılayıcı	FLAIR	0.509	0.510	0.559	0.705
	Kontrastlı T1A	0.611	0.607	0.635	0.772
Destek Vektör Makinesi	FLAIR	0.472	0.467	0.430	0.610
	Kontrastlı T1A	0.407	0.398	0.418	0.610
Bagging	FLAIR	0.583	0.578	0.601	0.750
	Kontrastlı T1A	0.537	0.530	0.506	0.648
Random Forest	FLAIR	0.620	0.619	0.674	0.803
	Kontrastlı T1A	0.472	0.394	0.525	0.659
Hibrit Model	<b>FLAIR</b>	<b>0.741</b>	0.744	0.764	0.786
	<b>Kontrastlı T1A</b>	<b>0.685</b>	0.688	0.703	0.714
	<b>FLAIR Validasyon</b>	<b>0.731</b>	0.733	0.744	0.759

DSO:Doğru Sınıflama Oranı, PRC: Precision Recall Eğrisi, ROC: Receiver Operating Characteristic

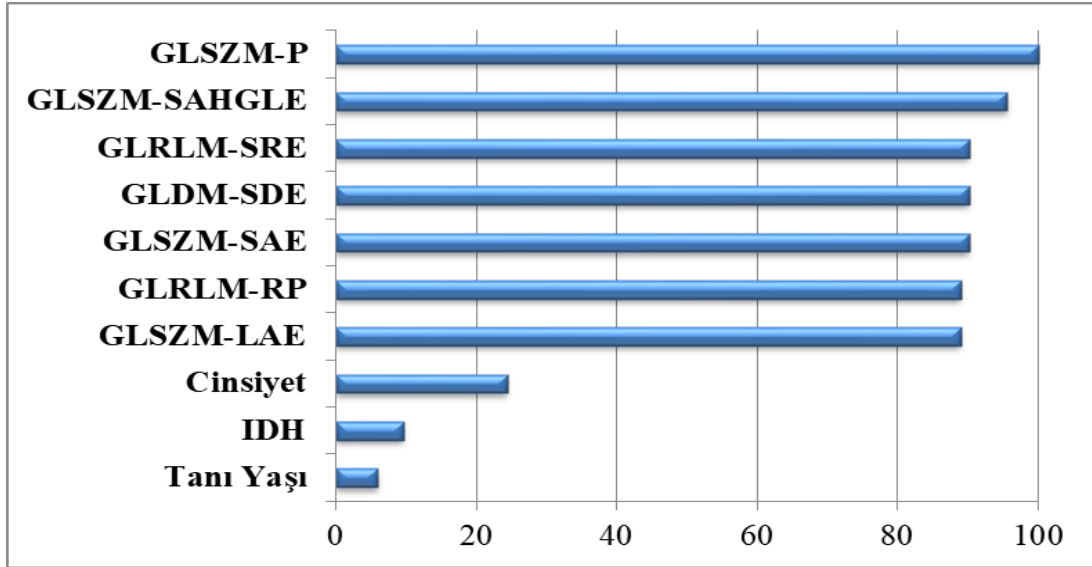
#### 4.4. Manyetik Duyarlılık Görüntüleme (SWAN/SWI) Sekansı Segmente Edilerek Oluşturan Modellerin Sonuçları

Şekil 12’de Information Gain değişken önemi testi kullanılarak değişken önemine ve değişkenlerin sonuç değişkenine etkisine bakıldı. Değişken önemi testi sonucu ve klinik öneme göre değerlendirildiğinde rFLAIR verilerinde MDG (SWAN/SWI) için model FO-E, GLCM-DA, GLRLM-HGLRE, IDH, cinsiyet ve yaş değişkenlerinden oluştu. Sonuç olarak çalışmaya 7 değişken (6 bağımsız, 1 bağımlı değişken) dahil edildi ve makine öğrenmesi analizleri bu değişkenler kullanılarak yapıldı.



Şekil 12: FLAIR sekansı referans alınarak segmente edilen MDG (SWAN/SWI) sekansı öznelikleri, klinik-moleküler belirteçlerin Information Gain Yöntemi ile Değişken Önemi Sonuçları

Şekil 13’de Information Gain değişken önemi testi kullanılarak değişken önemine, değişkenlerin sonuç değişkenine etkisine bakıldı. Değişken önemi testi sonucu ve klinik öneme göre değerlendirildiğinde rKT1A segmentasyonunda MDG (SWAN/SWI) için model GLSZM-P, GLSZM-SAHGLE, GLRLM-SRE, GLDM,SDE, GLSZM-SAE, GLRLM-RP, GLSZM-LAE, cinsiyet, IDH ve yaş değişkenlerinden oluştu. Sonuç olarak çalışmaya 11 değişken (10 bağımsız, 1 bağımlı değişken) dahil edildi ve makine öğrenmesi analizleri bu değişkenler kullanılarak yapıldı.



**Şekil 13:** cT1A sekansı referans alınarak segmente edilen MDG(SWAN/SWI) sekansı öznelikleri, klinik-moleküler belirteçlerin Information Gain Yöntemi ile Değişken Önemi Sonuçları

Tahmin performanslarını değerlendirmek için Lojistik Regresyon, Çok Katmanlı Algılayıcı, Destek Vektör Makinesi, Bagging ve Random Forest yöntemleri kullanıldı. Doğru sınıflama oranı ve F-ölçütüne göre değerlendirildiğinde, yöntemler arasından en iyi sonuca rFLAIR ve rKT1A için Random Forest yöntemi ile ulaşıldı. Ancak elde edilen sonuçların sınıflama için yeterli olmadığı sonucuna varıldı (Tablo 9). Bu sebeple, rFLAIR için çalışmada Random Forest, Çok Katmanlı Algılayıcı ve Bagging yöntemlerinden oluşan Hibrit Model oluşturuldu. Hibrit modele göre rFLAIR için doğru sınıflama oranı %70.0 olarak bulundu (Tablo 9). rKT1A için ise çalışmada Random Forest ve Çok Katmanlı Algılayıcı yöntemlerinden oluşan Hibrit Model oluşturuldu. Hibrit modele göre rKT1A için doğru sınıflama oranı %69.1 olarak bulundu (Tablo 9).

Oluşturulan hibrit model ile rFLAIR verilerinde MDG (SWAN/SWI) için validasyon yapıldığında daha yüksek sınıflama performansı elde edildi (DSO:0.704 ve F-ölçütü:0.705) ve sınıflama ölçütlerine bakıldığında validasyonun yeterli olduğu sonucuna varıldı (Tablo 9).



**Tablo 9: Manyetik duyarlılık görüntüleme sekansı (SWAN/SWI) ‘ dan elde edilen öznelilikler, klinik-moleküler belirteçler ile oluşturulan model sonuçları**

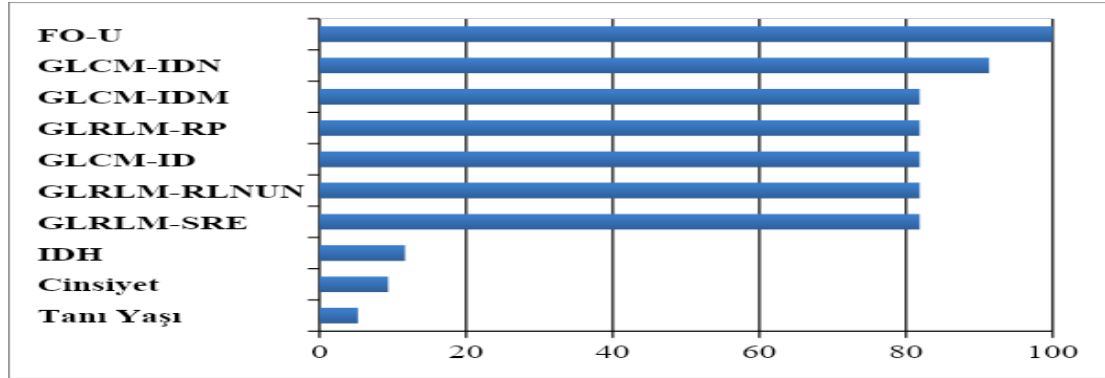
Metotlar	Referans sekans	Performans Ölçütleri			
		DSO	F-ölçütü	PRC Alanı	ROC Alanı
Lojistik Regresyon	FLAIR	0.389	0.387	0.465	0.606
	Kontrastlı T1A	0.426	0.418	0.448	0.609
Çok Katmanlı Algılayıcı	FLAIR	0.519	0.517	0.553	0.700
	Kontrastlı T1A	0.519	0.519	0.578	0.709
Destek Vektör Makinesi	FLAIR	0.407	0.360	0.371	0.549
	Kontrastlı T1A	0.370	0.327	0.360	0.524
Bagging	FLAIR	0.500	0.496	0.571	0.684
	Kontrastlı T1A	0.500	0.500	0.486	0.637
Random Forest	FLAIR	0.537	0.515	0.542	0.703
	Kontrastlı T1A	0.546	0.534	0.814	0.713
Hibrit Model	<b>FLAIR</b>	<b>0.700</b>	0.701	0.708	0.723
	<b>Kontrastlı T1A</b>	<b>0.691</b>	0.695	0.704	0.712
	<b>FLAIR Validasyon</b>	<b>0.704</b>	0.705	0.712	0.728

DSO:Doğru Sınıflama Oranı, PRC: Precision Recall Eğrisi, ROC: Receiver Operating Characteristic

#### 4.5. MAGIC T1A Sekansı Segmente Edilerek Oluşturan Modellerin Sonuçları

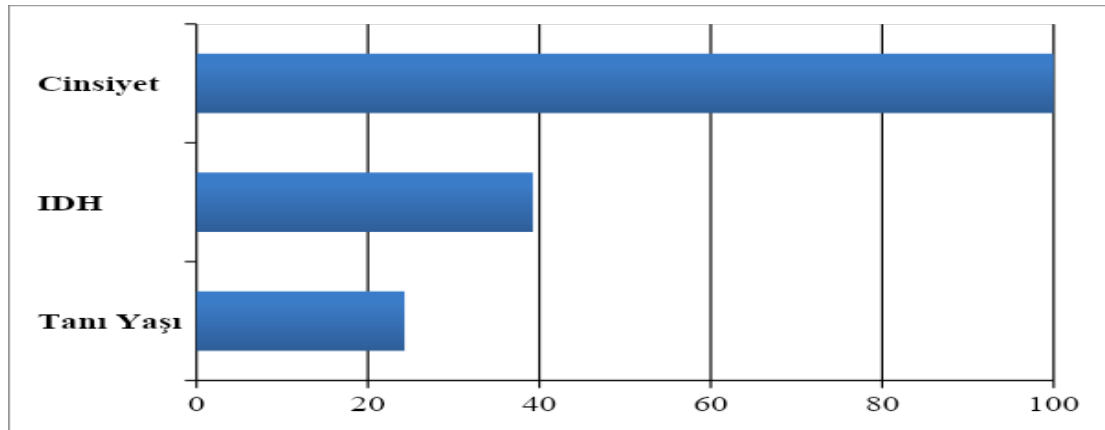
Şekil 14’da Information Gain değişken önemi testi kullanılarak değişken önemine, değişkenlerin sonuç değişkenine etkisine bakıldı. Değişken önemi testi sonucu ve klinik öneme göre değerlendirildiğinde rFLAIR verilerinde MAGIC T1A için model FO-U, GLCM-IDN, GLCM-IDM, GLRLM-RP, GLCM-ID, GLRLM-RLNUN, GLRLM-SRE, IDH, cinsiyet ve yaş değişkenlerinden oluştu. Sonuç olarak çalışmaya 11 değişken (10 bağımsız, 1 bağımlı değişken) dahil edildi ve makine

öğrenmesi analizleri bu değişkenler kullanılarak yapıldı.



Şekil 14: FLAIR sekansı referans alınarak segmente edilen MAGIC T1A sekansı öznitelikleri, klinik-moleküler belirteçlerin Information Gain Yöntemi ile Değişken Önemi Sonuçları

Şekil 15’de Information Gain değişken önemi testi kullanılarak değişken önemine ve değişkenlerin sonuç değişkenine etkisine bakıldı. Değişken önemi testi sonucu ve klinik öneme göre değerlendirildiğinde rKT1A verilerinde MAGIC T1A için model cinsiyet, IDH ve yaş değişkenlerinden oluştu. Sonuç olarak çalışmaya 4 değişken (3 bağımsız, 1 bağımlı değişken) dahil edildi ve makine öğrenmesi analizleri bu değişkenler kullanılarak yapıldı.



Şekil 15: cT1A sekansı referans alınarak segmente edilen MAGIC T1A sekansı öznitelikleri, klinik-moleküler belirteçlerin Information Gain Yöntemi ile Değişken Önemi Sonuçları

Tahmin performanslarını değerlendirmek için Lojistik Regresyon, Çok Katmanlı Algılayıcı, Destek Vektör Makinesi, Bagging ve Random Forest yöntemleri kullanıldı. Doğru sınıflama oranı ve F-ölçütüne göre değerlendirildiğinde,

yöntemler arasından en iyi sonuca rFLAIR için Çok Katmanlı Algılayıcı yöntemi ile, rKT1A için ise Random Forest yöntemi ile ulaşıldı. Ancak elde edilen sonuçların sınıflama için yeterli olmadığı sonucuna varıldı (Tablo 10). Bu sebeple, rFLAIR için çalışmada Random Forest, Çok Katmanlı Algılayıcı ve Destek Vektör Makinesi yöntemlerinden oluşan Hibrit Model oluşturuldu. Hibrit modele göre rFLAIR için doğru sınıflama oranı %71.0 olarak bulundu (Tablo 10). rKT1A için ise çalışmada Random Forest ve Bagging yöntemlerinden oluşan Hibrit Model oluşturuldu. Hibrit modele göre rKT1A için doğru sınıflama oranı %65.5 olarak bulundu (Tablo 10).

Bu hibrit modelin validasyonu MAGIC T1A sekansı yalnızca 3T cihazda olduğu ve 1.5 T cihazlarda sentetik MRG sekansları olmadığı için yapılamadı.

**Tablo 10: MAGIC T1A sekansından elde edilen öznelilikler, klinik-moleküler belirteçler ile oluşturulan model sonuçları**

Metotlar	Referans sekans	Performans Ölçütleri			
		DSO	F-ölçütü	PRC Alanı	ROC Alanı
Lojistik Regresyon	FLAIR	0.435	0.434	0.514	0.638
	Kontrastlı T1A	0.398	0.394	0.386	0.549
Çok Katmanlı Algılayıcı	FLAIR	0.657	0.657	0.617	0.770
	Kontrastlı T1A	0.389	0.385	0.360	0.530
Destek Vektör Makinesi	FLAIR	0.472	0.461	0.425	0.622
	Kontrastlı T1A	0.417	0.415	0.364	0.529
Bagging	FLAIR	0.407	0.410	0.442	0.591
	Kontrastlı T1A	0.454	0.454	0.428	0.601
Random Forest	FLAIR	0.528	0.513	0.554	0.697
	Kontrastlı T1A	0.565	0.566	0.561	0.711
Hibrit Model	<b>FLAIR</b>	<b>0.710</b>	0.714	0.722	0.738
	<b>Kontrastlı T1A</b>	<b>0.655</b>	0.658	0.671	0.677

DSO:Doğru Sınıflama Oranı, PRC: Precision Recall Eğrisi, ROC: Receiver Operating Characteristic

#### 4.6. Farklı Sekanslardan Oluşturulan Hibrit Modellerin Karşılaştırılması

Tablo 6, 7, 8, 9 ve 10'da ortak olarak en yüksek doğru sınıflama oranı değerine Hibrit Model ile ulaşıldı. rFLAIR verilerinde en iyi sonuçlar Kontrast T1A'da elde edilirken, rKT1A verilerinde ise en iyi sonuçlar ADC'de elde edildi. rFLAIR ve rKT1A verilerini karşılaştırdığımızda ise en yüksek performans ölçütleri rKT1A verilerinde bulundu (DSO: 0.750 ve F-ölçütü:0.753) (Tablo 11).

**Tablo 11: Hibrit Model ile Oluşturulan Modeller için Performans Ölçütleri**

Referans Sekans	Sekanslar	Performans Ölçütleri			
		DSO	F-ölçütü	PRC Alanı	ROC Alanı
FLAIR	ADC	0.722	0.725	0.728	0.756
	FLAIR	0.713	0.716	0.721	0.732
	Kontrast T1A	0.741	0.744	0.764	0.786
	MDG (SWAN/SWI)	0.700	0.701	0.708	0.719
	MAGIC T1A	0.720	0.724	0.732	0.748
Kontrastlı T1A	ADC	0.750	0.753	0.764	0.775
	FLAIR	0.722	0.726	0.732	0.740
	Kontrast T1A	0.685	0.688	0.703	0.709
	MDG (SWAN/SWI)	0.691	0.695	0.704	0.712
	MAGIC T1A	0.655	0.658	0.671	0.677

DSO:Doğru Sınıflama Oranı, PRC: Precision Recall Eğrisi, ROC: Receiver Operating Characteristic

#### 4.7. FLAIR Sekansı Referans Alınarak (rFLAIR) Ölçülen Gözlemciler Arası (ICC) Korelasyon Değerleri

Tablo 12’de rFLAIR verilerinde ADC için farklı iki gözlemciye ait ölçüm arası uyuma bakıldı. GLCM-IMC2, GLRLM-RLNUN, GLRLM-RP için iyi düzeyde, NGTDM-Contrast için orta düzeyde uyum bulunmuştur.

**Tablo 12: FLAIR verilerinde (rFLAIR) ADC için ICC değerleri**

Değişkenler	ICC	%95 GA (Alt-Üst Sınır)	p değeri
GLCM-IMC2	0.635	0.350-0.813	<0.001
GLRLM-RLNUN	0.676	0.411-0.836	<0.001
GLRLM-RP	0.633	0.346-0.812	<0.001
NGTDM-Contrast	0.593	0.289-0.789	<0.001

GA: Güven Aralığı, ICC: Gözlemciler Arası Korelasyon Katsayısı

Tablo 13’de rFLAIR verilerinde FLAIR için farklı iki gözlemciye ait ölçüm arası uyuma bakıldı. FO-10th, FO-90th, FO-Max, FO-Med için mükemmel düzeyde, FO-R, FO-SD için iyi düzeyde ve GLCM-IMC2 için ise orta düzeyde uyum bulunmuştur.

**Tablo 13: FLAIR verilerinde (rFLAIR) FLAIR için ICC değerleri**

Değişkenler	ICC	%95 GA (Alt-Üst Sınır)	p değeri
FO-10 <sup>th</sup>	0.815	0.639-0.910	<0.001
FO-90 <sup>th</sup>	0.986	0.969-0.993	<0.001

<b>FO-Max</b>	0.977	0.952-0.989	<0.001
<b>FO-Med</b>	0.941	0.877-0.972	<0.001
<b>FO-R</b>	0.662	0.389-0.828	<0.001
<b>FO-SD</b>	0.638	0.353-0.814	<0.001
<b>GLCM-IMC2</b>	0.470	0.124-0.714	0.005

GA: Güven Aralığı, ICC: Gözlemciler Arası Korelasyon Katsayısı

Tablo 14'te rFLAIR verilerinde Kontrastlı T1A için farklı iki gözlemciye ait ölçüm arası uyuma bakıldı. GLCM-MCC, NGTD-MC için mükemmel düzeyde, GLRLM-SRE, GLSZM-ZP, GLDM-SDE, GLDM-DNUN için iyi düzeyde ve GLCM-SE için ise orta düzeyde uyum bulunmuştur.

**Tablo 14: FLAIR verilerinde (rFLAIR) Kontrastlı T1A için ICC değerleri**

Değişkenler	ICC	%95 GA (Alt-Üst Sınır)	p değeri
<b>GLCM-MCC</b>	0.907	0.809-0.956	<0.001
<b>GLCM-SE</b>	0.598	0.296-0.792	<0.001
<b>GLRLM-SRE</b>	0.641	0.357-0.816	<0.001
<b>GLSZM-ZP</b>	0.758	0.542-0.880	<0.001
<b>NGTD-MC</b>	0.861	0.722-0.933	<0.001
<b>GLDM-SDE</b>	0.762	0.548-0.882	<0.001
<b>GLDM-DNUN</b>	0.751	0.530-0.877	<0.001

GA: Güven Aralığı, ICC: Gözlemciler Arası Korelasyon Katsayısı

Tablo 15'te FLAIR verilerinde MDG(SWAN/SWI) için farklı iki gözlemciye ait iki ölçüm arası uyuma bakıldı. FO-E, GLCM-DA için mükemmel düzeyde ve GLRLM-HGLRE için ise orta düzeyde uyum bulunmuştur.

**Tablo 15: FLAIR verilerinde MDG(SWAN/SWI) için ICC değerleri**

Değişkenler	ICC	%95 GA (Alt-Üst Sınır)	p değeri
<b>FO-E</b>	0.966	0.928-0.984	<0.001
<b>GLCM-DA</b>	0.813	0.636-0.909	<0.001
<b>GLRLM-HGLRE</b>	0.492	0.152-0.728	0.003

GA: Güven Aralığı, ICC: Gözlemciler Arası Korelasyon Katsayısı

Tablo 16'te FLAIR verilerinde MAGIC T1 için farklı iki gözlemciye ait iki ölçüm arası uyuma bakıldı. GLRLM-RLNUN, GLRLM-RP için mükemmel düzeyde ve FO-U, GLCM-IDM, GLCM-ID, GLCM-IDN, GLRLM-SRE için iyi düzeyde uyum bulunmuştur.

**Tablo 16: FLAIR verilerinde (rFLAIR) MAGIC T1A için ICC değerleri**

<b>Değişkenler</b>	<b>ICC</b>	<b>%95 GA (Alt-Üst Sınır)</b>	<b>p değeri</b>
<b>FO-U</b>	0.705	0.436-0.858	<0.001
<b>GLCM-IDM</b>	0.777	0.557-0.895	<0.001
<b>GLCM-ID</b>	0.783	0.568-0.898	<0.001
<b>GLCM-IDN</b>	0.777	0.556-0.895	<0.001
<b>GLRLM-SRE</b>	0.795	0.588-0.904	<0.001
<b>GLRLM-RLNUN</b>	0.832	0.655-0.922	<0.001
<b>GLRLM-RP</b>	0.845	0.680-0.929	<0.001

GA: Güven Aralığı, ICC: Gözlemciler Arası Korelasyon Katsayısı

## 5. TARTIŞMA

Çalışmamızda grade-4 glial tümörlerin postoperatif kavite sinyal özelliklerinden iki farklı segmentasyon kullanılarak elde edilen öznelik verileri, klinik ve moleküler biyobelirteçler de kullanılarak harmanlanan makine öğrenme modelleri ile oluşturulan hibrit model sonucunda ‘stabil kavite’, psödoprogresyon/radyasyon nekrozu (KRT)/, ‘progresyon’ ayrımı en yüksek %75 doğrulukta rKT1A segmentasyonu ile ADC sekansında yapılabilmektedir. Daha önce yapılan çalışmalar öncelikle psödoprogresyon ve progresyonu ayırt etmeye yönelik yapılmış olup, stabil kavite, kavite içinde ve etrafında oluşan değişiklikleri de dahil ederek tekstür öznelikleri kullanılarak ayıran herhangi bir radyomik çalışmasına rastlanmamıştır. Stabil kavite, takip görüntülemeler ve klinik bulgular ile yüksek oranda tanınabildiği için şu ana kadar yapılan literatürdeki çalışmalara dahil edilmemiş olabilir. Bizim bu çalışmadaki amacımız takip ve ileri MR görüntüleme yöntemlerine gerek duyulmadan bu üç durumun ne kadar doğrulukta ayırt edilebileceğini gösterebilmektir.

Grade-4 glial tümörlerin esas tedavisi cerrahi olup, takiben cerrahi kaviteye yönelik uygulanan RT ve verilen sistemik KT sonrası beyin MRG’de kavite çevresinde tedaviler ilişkili T2/FLAIR sinyal değişiklikleri meydana gelir. Psödoprogresyon ve progresyon kontrastlı T1A serilerde kontrast tutan lezyonlar ve parankimal değişiklikler şeklinde görülebilir. Konvansiyonel sekanslar ile bu değişiklikleri yüksek doğrulukla ayırt edebilmek deneyim gerektirmektedir ve yorum farklılıklarına da sık rastlanmaktadır. Karşımıza çıkan bu değişikliklerin radyasyon nekrozu/psödoprogresyon(KRT), tedaviler ilişkili stabil değişiklik ya da progresyona ait olup olmadığını anlamak için sıklıkla ileri MRG yöntemlerini de içeren yakın aralıklı radyolojik takip görüntülemeler, hastanın cerrahi sonrası ilk görüntüleme tetkiki ile karşılaştırma, hastanın kullandığı ilaçlar ve klinik bulgular ile birlikte değerlendirmek gerekir. Ancak tekstür analizi dokuların insan gözü ile ayırt edilemeyecek sinyal farklılıklarında ileri matematik ve istatistik yöntemleri kullanarak önemli bilgiler verebilmektedir. Stabil kavite, progresyon ve psödoprogresyon farklı doku özelliklerine sahiptir. Önceki görüntüleme yöntemleri

ile kıyasında stabil kavite ayrımı daha kolay yapılabilmeyle birlikte; psödoprogresyon ya da progresyon ayrımı ve hatta psödoprogresyon zemininde gelişen rekürren tümör varlığı ve/veya rezidü tümör zemininde oluşabilecek psödoprogresyon birlikteliklerinin ayrımının yapılabilmesi oldukça güçtür.

FLAIR ve kontrastlı T1A sekansları üzerinden yarı otomatik yöntemle segmente ettiğimiz MAGIC T1A, ADC, MDG (SWI\SWAN), FLAIR ve kontrastlı T1A sekanslarından elde edilen tekstür öznitelikleri ile oluşturduğumuz modellerden en iyi model rKT1A segmentasyonu ile elde edilen ADC idi. ADC sekansından elde ettiğimiz önemlilik testi yüksek olan ikinci ve üçüncü dereceden 7 özniteliği, IDH moleküler belirtecini, yaş ve cinsiyeti içeren 2 klinik belirteci kullanarak hibrit metot ile oluşturulan makine öğrenmesiyle 3 durum ('takipte stabil tümörsüz kavite', 'psödoprogresyon/radyasyon nekrozu (KRT)' ve 'progresyon') %75 DSO performans kriteri ile ayırt edilebildi. Bunun yanında bu model yeterli performans ile doğrulandı.

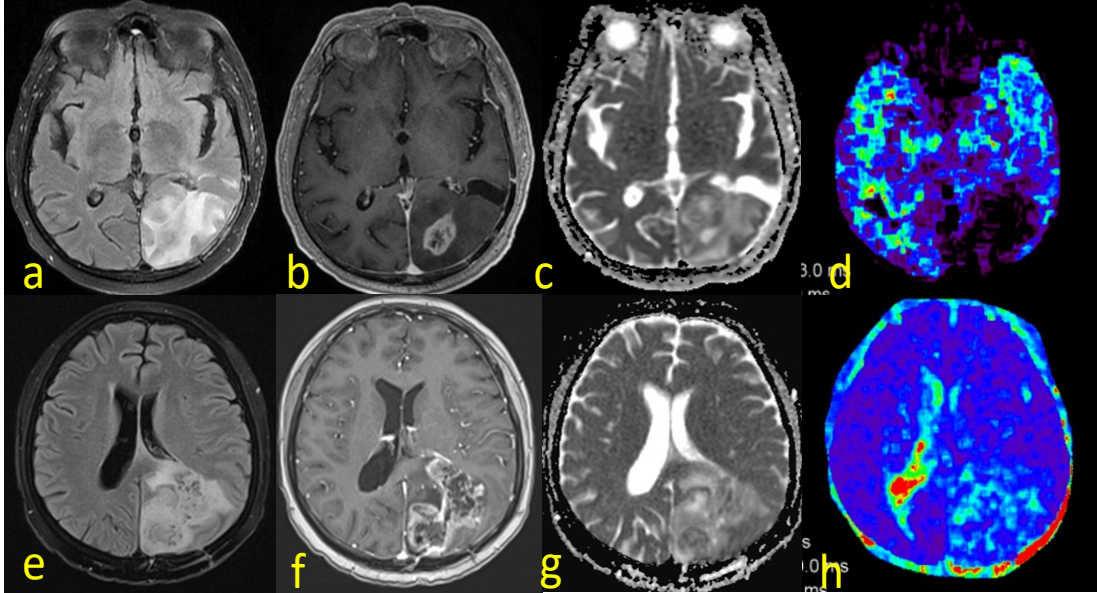
Kim ve arkadaşları 2019 yılında yaptıkları çalışmada kontrastlı T1A, FLAIR ve ADC sekanslarından Lasso yöntemi ile elde ettikleri birinci ve ikinci derecede tekstür özniteliklerini kullanarak psödoprogresyon ve progresyonu ayırmak için radyomik modeli oluşturmuştur. Bu çalışmada GLCM, GLRLM ve birinci dereceden öznitelikler kullanılmıştır. GLCM belli özellikteki piksellerin ne sıklıkta belli konumlarda olduğunu gösterir ve heterojeniteyi temsil eder. FLAIR, ADC ve kontrastlı T1A sekanslarından elde ettikleri özniteliklerle yapılan konvansiyonel (T1A, FLAIR) ve difüzyon (ADC) sekanslarından elde ettikleri modelde eğri altında kalan alanı (AUC) sırasıyla 0.76 ve 0.78 bulmuşlardır [104]. Bizim çalışmamızda ise öznitelik seçimi için Information Gain testi kullanılarak önemlilik düzeyi en yüksek öznitelikler seçilmiştir. Seçilen sekans bazında segmente edilerek oluşturulan hibrit modellerde [FLAIR ve cT1 sekansları üzerinden çıkarılan VOI'nin ADC, FLAIR, cT1A, MDG (SWAN/SWI), MAGIC T1A sekanslarının üzerine örtüştürülerek yapılan segmentasyon ve bu sekansların her birine ait birinci, ikinci ve daha yüksek dereceli öznitelikler ile klinik-moleküler belirteçlerin eklendiği hibrit modeller] DSO'yu 0.66 ile 0.75 arasında değişen oranlarda bulduk.



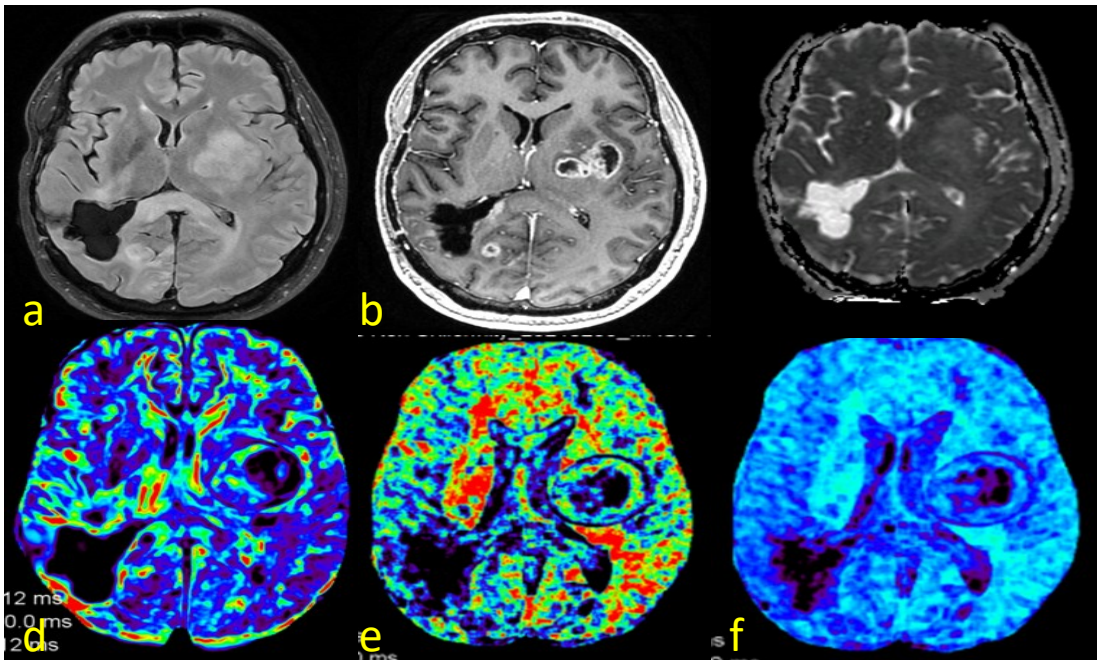
Literatür taramasında bizim oluşturduğumuz şekilde, klinik-moleküler belirteçlerin radyomik öznitelikleri ile harmanlanarak yapılan modelleme örneği olarak 2021 yılında M. Patel ve ark.'nın çalışması verilebilir. M. Patel ve ark. Psödoprogresyon ve progresyonu ayırmak için yaptıkları bu çalışmada cT1A ve ADC sekanslarında kontrastlanan alanların, T2A sekansında ise perilezyoner ödemin segmentasyonu ile elde ettikleri birinci ve ikinci derece özniteliklere, yaş ve cinsiyeti, hatta bu belirteçlere MGMT promotör gen metilasyon moleküler belirtecini de ekleyerek Naive Bayes yöntemiyle model oluşturmuştur. Klinik ve moleküler belirteçler (yaş ve MGMT promotör metilasyonu) ile yapılan modelde AUC 0.66 iken buna radyomik özniteliklerini eklediklerinde AUC'nin 0.8 e yükseldiğini göstermişlerdir. Ayrıca deneyimli iki nöroradyoloğun radyomikte kullanılan sekanslar ile psödoprogresyon ve progresyonu ayırt etme doğruluğu radyomik öznitelikleri ile oluşturdukları modellerden düşük performans göstermiş ve %52.2 bulunmuştur [105].

Çalışmamızda modele katkı sağlayan farklı sekanslara ait en anlamlı radyomik öznitelikleri; FLAIR sekansı referans alınarak segmentasyon yapılan ADC / FLAIR / cT1A / MDG sekansları için sırasıyla GLSZM-LGLZE / FO-10th, FO-Med, FO-Max, FO-90th, FO-R / GLCM-MCC / FO-E olup; cT1A sekansı referans alınarak segmentasyon yapılan ADC / FLAIR / cT1A / MDG sekansları için ise sırasıyla GLDM-DV / GLCM-DV, FO-K, GLCM-JE / GLSZM-E / GLSZM-P, GLSZM-SAHGLE olarak bulunmuştur. 2021 yılında Sun ve arkadaşları kontrastlı T1A sekansında segmentasyon yaparak önemli bulduğu 50 öznitelik ile *Random forest* yöntemiyle model oluşturmuş olup psödoprogresyon ve progresyonu %72.78 doğrulukla ayırabilmişlerdir . Bu çalışmada farklı 3 radyolog yalnızca kontrastlı T1A sekansı ile psödoprogresyon ve progresyonu en yüksek %65 doğruluk ile tahmin edebilmiş ve performansları radyomik ile oluşturulan modelden düşük bulunmuştur. Sun ve ark. yaptığı çalışmada GLSZM-SAE önemlilik testinde yüksek öneme sahip öznitelikten biri olup bizim çalışmamızda da MDG ve ADC sekanslarında yüksek önemde ki özniteliktendir ve önceki çalışmalarda fibrinoid nekroz ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir [106]. Çalışmamızda hibrit model oluştururken yüksek önemliliğe sahip özniteliklerin her birine ait 'heat map' olarak isimlendirilmiş renkli

haritalara da yansıdığı fark edilmiştir. Tanısal görüntülemeye katkı sağlayabileceğini ön gördüğümüz öznel renk haritalarının birkaçı konvansiyonel görüntülemeler ile harmanlanarak verilmiştir (Resim 7,8).



**Resim 7:** Cerrahi rezeksiyon kavitesi takibinde psödoprogresyon (a, b, c, d) ve progresyon (e, f, g, h) saptanan hasta örnekleri., FLAIR (a, e), cT1 (b, f), ADC (c, d) ağırlıklı sekanslarda kavite bulguları ve ADC sekansına ait istatistiksel anlamlı çıkan GLSZM-LGLZE (d, h) özneliği renkli haritalara yansıyan bulgular.



**Resim 8:** Cerrahi rezeksiyon kavitesi takibinde progresyon (a, b, c) saptanan hastanın, FLAIR (a), cT1A (b), ADC (c) ağırlıklı sekanslarda kavite bulguları ile FLAIR sekansına ait istatistiksel anlamlı çıkan kurtosis (d), cT1A sekansına ait GLRLM-SRE (e), cT1A sekansına ait GLSZM-ZP (f) öznelikleri renkli haritalara yansıyan bulgular.

2019 yılında Bani-Sadr ve arkadaşları psödoprogresyon ve progresyonu ayırmak için kontrastlı T1A sekansından yalnızca kontrast tutan alan, FLAIR sekansından da yalnızca peritümöral ödem alanı ve tüm lezyonu (tümör+peritümöral ödem) ayrı ayrı segmente ederek kavite ilişkili istatistiksel anlamlı olan toplam 11 öznelik ile iki durumu %75 DSO ile ayırabilmişlerdir. MGMT promotör gen metilasyon moleküler belirtecini ekleyerek oluşturdukları model ile de DSO'yu %82 bulmuşlardır [107].

2020 yılında Xin-Yi Gao ve ark. kontrast öncesi ve sonrası T1A ve FLAIR sekanslarından elde ettikleri çıkarmalı görüntülerden destek vektör makinesi (SVM) sınıflama yöntemiyle 3 farklı model oluşturmuşlardır. Yalnızca T1A, yalnızca FLAIR ve her iki sekanstaki çıkarmalı görüntülerden seçtikleri özneliklerle oluşturulan modellerde sırasıyla %80, %86.67 ve %93.33 doğruluk oranlarında psödoprogresyon ve progresyonu ayırt edebilmişlerdir [108].

Çalışmamızda oluşturduğumuz 10 farklı radyomik modeli ile kavite çevresindeki değişiklikleri ('takipte stabil tümörsüz kavite', 'psödoprogresyon\ radyasyon nekrozu (KRT)' ve 'progresyon') yaklaşık %75 DSO ile ayırt edebileceğimizi gösterdik. En düşük DSO'yu MAGIC T1A sentetik MRG sekansında, en yüksek DSO'yu ise cT1A üzerinden yaptığımız segmentasyonlar ile oluşturduğumuz modellerde elde ettik. Çekim süresini anlamlı derecede kısaltan MAGIC sekansı ile elde edilebilecek çoklu sekanslar (T1, T2, FLAIR, PD, DIR, PSIR), ek olarak PD, T1 ve T2 relaksasyon haritalarına ROI çizilmesi ile sayısal veriler sağlayan sekanslar radyomik çalışmalarında kullanılabilir ve hasta sayısı artırıldığında daha yüksek DSO' ya erişmek mümkün olabilir.

Kontrastlı T1A dan yaptığımız segmentasyonlar ile oluşturduğumuz modellerin DSO'yu FLAIR sekansında perilezyoner ödemi de dahil ederek yaptığımız segmentasyonlar ile oluşturduğumuz modellerden daha yüksek performans göstermesinin kontrast tutan bölgelerin lezyonun doğasını daha iyi yansıtmasıyla ilgili olacağını düşündük. Daha önce yapılmış çalışmalarda da benzer şekilde cT1A sekans verilerinin daha anlamlı sonuçlar verdiği yönündedir [109].

Çalışmamızın üstün ya da farklı yönleri mevcuttu. Sentetik MRG ve MDG sekanslarını kullanarak yapılmış radyomik çalışmasına literatürde rastlanmamıştır. Çalışmalar psödoprogresyon ve progresyonu ayırt etmeye yönelik olup stabil kaviteyi dahil eden çalışmaya rastlanmamıştır. Yaptığımız çalışmada yüksek öneme sahip öznelikler renkli haritalara da yansımış olup renkli harita örneklerine de literatürde rastlanmamıştır. Hasta grubumuz tamamen grade-4 hastalardan oluşmakta olup literatürdeki çalışmalarda hasta grubu genelde yüksek dereceli glial tümörler den (grade 3 ve 4) oluşmaktadır.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttu. İlki bu çalışmanın retrospektif ve görece hasta sayısının az olmasıdır. Bulduğumuz sonuçlar literatür ile uyumlu olsa da desteklemek için daha geniş hasta grubuyla prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. İkincisi psödoprogresyon ya da progresyon sınıflamasının tamamı altın standart olan patoloji ile yapılmamış ve bir kısmı hastaların takiplerinde beyin MRG bulgularına dayanmaktadır. Bir diğer kısıtlılık ise şart olmayan ancak çalışmayı güçlü kılan validasyonun yalnızca FLAIR sekansları referans alınarak yapılan modellerde yapılması ve MAGIC T1A sekansı için validasyonun 1.5 T cihazlarda sentetik MRG olmadığı için yapılamamasıdır.

## 6. SONUÇ

Radyomik, tıbbi görüntülerde deneyim ve yorumlayıcı bağımlı subjektif verileri ve insan gözüyle algılanamayan sinyal özelliklerine yansıyan patolojik bulguları objektif verilere dönüştürmeyi ve potansiyel biyobelirteçler olarak kullanabilmeye olanak sağlar. Veriler hasta ilişkili demografik özellikler, tümör genetik/moleküler belirteçler ile birleştirildiğinde makine öğrenme metodlarına ek girdiler sağlanarak tanı koyma, gereksiz cerrahinin önlenmesi ve kişiye özel tedavi seçeneklerinin planlanabilmesine yol gösterebileceğini düşünmekteyiz.

## 7.KAYNAKLAR

1. Bray, F., et al., Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 2018. **68**(6): p. 394-424.
2. Schaff, L.R. and I.K. Mellinghoff, Glioblastoma and Other Primary Brain Malignancies in Adults: A Review. *Jama*, 2023. **329**(7): p. 574-587.
3. Neglia, J.P., et al., New primary neoplasms of the central nervous system in survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst*, 2006. **98**(21): p. 1528-37.
4. Ohgaki, H. and P. Kleihues, The definition of primary and secondary glioblastoma. *Clin Cancer Res*, 2013. **19**(4): p. 764-72.
5. Robertson, L.B., et al., Survey of familial glioma and role of germline p16INK4A/p14ARF and p53 mutation. *Fam Cancer*, 2010. **9**(3): p. 413-21.
6. Ostrom, Q.T., et al., Sex-specific glioma genome-wide association study identifies new risk locus at 3p21.31 in females, and finds sex-differences in risk at 8q24.21. *Sci Rep*, 2018. **8**(1): p. 7352.
7. Amirian, E.S., et al., Approaching a Scientific Consensus on the Association between Allergies and Glioma Risk: A Report from the Glioma International Case-Control Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2016. **25**(2): p. 282-90.
8. Braganza, M.Z., et al., Cigarette smoking, alcohol intake, and risk of glioma in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Br J Cancer*, 2014. **110**(1): p. 242-8.
9. Ostrom, Q.T., et al., Epidemiology of gliomas. *Cancer Treat Res*, 2015. **163**: p. 1-14.
10. Louis, D.N., et al., The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol*, 2016. **131**(6): p. 803-20.
11. Sejda, A., et al., WHO CNS5 2021 classification of gliomas: a practical review and road signs for diagnosing pathologists and proper patho-clinical and neuro-oncological cooperation. *Folia Neuropathol*, 2022. **60**(2): p. 137-152.
12. Ostrom, Q.T., et al., CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2012-2016. *Neuro Oncol*, 2019. **21**(Suppl 5): p. v1-v100.
13. Hartmann, C., et al., Long-term survival in primary glioblastoma with versus without isocitrate dehydrogenase mutations. *Clin Cancer Res*, 2013. **19**(18): p. 5146-57.
14. Weller, M., et al., EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021. **18**(3): p. 170-186.
15. Brat, D.J., et al., cIMPACT-NOW update 5: recommended grading criteria and terminologies for IDH-mutant astrocytomas. *Acta Neuropathol*, 2020. **139**(3): p. 603-608.

16. Sporikova, Z., et al., IDH1/2 Mutations in Patients With Diffuse Gliomas: A Single Centre Retrospective Massively Parallel Sequencing Analysis. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2022. **30**(3): p. 178-183.
17. Lewis, P.W., et al., Daxx is an H3.3-specific histone chaperone and cooperates with ATRX in replication-independent chromatin assembly at telomeres. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010. **107**(32): p. 14075-80.
18. Louis, D.N., et al., cIMPACT-NOW update 2: diagnostic clarifications for diffuse midline glioma, H3 K27M-mutant and diffuse astrocytoma/anaplastic astrocytoma, IDH-mutant. *Acta Neuropathol*, 2018. **135**(4): p. 639-642.
19. Carstam, L., et al., WHO Grade Loses Its Prognostic Value in Molecularly Defined Diffuse Lower-Grade Gliomas. *Front Oncol*, 2021. **11**: p. 803975.
20. Komori, T., Grading of adult diffuse gliomas according to the 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System. *Lab Invest*, 2022. **102**(2): p. 126-133.
21. Komori, T., [The 2021 WHO Classification of Tumors, 5th edition, Central Nervous System Tumors: A Short Review]. *Brain Nerve*, 2022. **74**(6): p. 803-809.
22. Figarella-Branger, D., et al., Mitotic index, microvascular proliferation, and necrosis define 3 groups of 1p/19q codeleted anaplastic oligodendrogliomas associated with different genomic alterations. *Neuro Oncol*, 2014. **16**(9): p. 1244-54.
23. Woehrer, A., et al., FISH-based detection of 1p 19q codeletion in oligodendroglial tumors: procedures and protocols for neuropathological practice - a publication under the auspices of the Research Committee of the European Confederation of Neuropathological Societies (Euro-CNS). *Clin Neuropathol*, 2011. **30**(2): p. 47-55.
24. Appay, R., et al., IDH2 mutations are commonly associated with 1p/19q codeletion in diffuse adult gliomas. *Neuro-oncology*, 2018. **20**(5): p. 716-718.
25. Onizuka, H., K. Masui, and T. Komori, Diffuse gliomas to date and beyond 2016 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. *Int J Clin Oncol*, 2020. **25**(6): p. 997-1003.
26. Becker, A.P., et al., Tumor Heterogeneity in Glioblastomas: From Light Microscopy to Molecular Pathology. *Cancers (Basel)*, 2021. **13**(4).
27. Ozawa, T., et al., Most human non-GCIMP glioblastoma subtypes evolve from a common proneural-like precursor glioma. *Cancer Cell*, 2014. **26**(2): p. 288-300.
28. Esteller, M., et al., Inactivation of the DNA-repair gene MGMT and the clinical response of gliomas to alkylating agents. *N Engl J Med*, 2000. **343**(19): p. 1350-4.
29. Funakoshi, Y., et al., Clinical significance of CDKN2A homozygous deletion in combination with methylated MGMT status for IDH-wildtype glioblastoma. *Cancer Med*, 2021. **10**(10): p. 3177-3187.
30. Velázquez Vega, J.E., et al., The role of neuropathology in the management of newly diagnosed glioblastoma: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol*, 2020. **150**(2): p. 143-164.
31. Mohile, N.A., et al., Therapy for Diffuse Astrocytic and Oligodendroglial Tumors in Adults: ASCO-SNO Guideline. *J Clin Oncol*, 2022. **40**(4): p. 403-426.

32. Parney, I.F. and M.S. Berger, Principles of brain tumor surgery. *Handb Clin Neurol*, 2012. **104**: p. 187-213.
33. Bette, S., et al., Patterns and Time Dependence of Unspecific Enhancement in Postoperative Magnetic Resonance Imaging After Glioblastoma Resection. *World Neurosurg*, 2016. **90**: p. 440-447.
34. Karschnia, P., et al., Evidence-based recommendations on categories for extent of resection in diffuse glioma. *European Journal of Cancer*, 2021. **149**: p. 23-33.
35. Rasmussen, B.K., et al., Epidemiology of glioma: clinical characteristics, symptoms, and predictors of glioma patients grade I-IV in the the Danish Neuro-Oncology Registry. *J Neurooncol*, 2017. **135**(3): p. 571-579.
36. Walker, M.D., et al., Evaluation of BCNU and/or radiotherapy in the treatment of anaplastic gliomas. A cooperative clinical trial. *J Neurosurg*, 1978. **49**(3): p. 333-43.
37. Niyazi, M., et al., ESTRO-ACROP guideline "target delineation of glioblastomas". *Radiother Oncol*, 2016. **118**(1): p. 35-42.
38. Press, R.H., et al., Optimal timing of chemoradiotherapy after surgical resection of glioblastoma: Stratification by validated prognostic classification. *Cancer*, 2020. **126**(14): p. 3255-3264.
39. Roa, W., et al., Abbreviated course of radiation therapy in older patients with glioblastoma multiforme: a prospective randomized clinical trial. *J Clin Oncol*, 2004. **22**(9): p. 1583-8.
40. Malouff, T.D., et al., Carbon ion radiotherapy in the treatment of gliomas: a review. *J Neurooncol*, 2019. **145**(2): p. 191-199.
41. Newton, H.B., Molecular neuro-oncology and the development of targeted therapeutic strategies for brain tumors. Part 4: p53 signaling pathway. Expert review of anticancer therapy, 2005. **5**(1): p. 177-191.
42. Stupp, R., et al., Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med*, 2005. **352**(10): p. 987-96.
43. Westphal, M., et al., A phase 3 trial of local chemotherapy with biodegradable carmustine (BCNU) wafers (Gliadel wafers) in patients with primary malignant glioma. *Neuro Oncol*, 2003. **5**(2): p. 79-88.
44. Hegi, M.E., et al., MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med*, 2005. **352**(10): p. 997-1003.
45. Wick, W., et al., Lomustine and Bevacizumab in Progressive Glioblastoma. *The New England journal of medicine*, 2017. **377**(20): p. 1954-1963.
46. Kaley, T., et al., BRAF Inhibition in BRAF(V600)-Mutant Gliomas: Results From the VE-BASKET Study. *J Clin Oncol*, 2018. **36**(35): p. 3477-3484.
47. Wen, P.Y., et al., Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group. *J Clin Oncol*, 2010. **28**(11): p. 1963-72.
48. Cloughesy, T.F., et al., Neoadjuvant anti-PD-1 immunotherapy promotes a survival benefit with intratumoral and systemic immune responses in recurrent glioblastoma. *Nat Med*, 2019. **25**(3): p. 477-486.



49. Todo, T., et al., Intratumoral oncolytic herpes virus G47 $\Delta$  for residual or recurrent glioblastoma: a phase 2 trial. *Nature Medicine*, 2022. **28**(8): p. 1630-1639.
50. Desjardins, A., et al., Recurrent Glioblastoma Treated with Recombinant Poliovirus. *N Engl J Med*, 2018. **379**(2): p. 150-161.
51. Padhani, A.R. and L. Ollivier, The RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) criteria: implications for diagnostic radiologists. *Br J Radiol*, 2001. **74**(887): p. 983-6.
52. Macdonald, D.R., et al., Response criteria for phase II studies of supratentorial malignant glioma. *J Clin Oncol*, 1990. **8**(7): p. 1277-80.
53. Radbruch, A., et al., Pseudoprogression in patients with glioblastoma: clinical relevance despite low incidence. *Neuro Oncol*, 2015. **17**(1): p. 151-9.
54. Brandes, A.A., et al., Disease progression or pseudoprogression after concomitant radiochemotherapy treatment: pitfalls in neurooncology. *Neuro Oncol*, 2008. **10**(3): p. 361-7.
55. Chaskis, C., et al., Pseudoprogression after radiotherapy with concurrent temozolomide for high-grade glioma: clinical observations and working recommendations. *Surg Neurol*, 2009. **72**(4): p. 423-8.
56. Li, Y., et al., Advanced Imaging Techniques for Differentiating Pseudoprogression and Tumor Recurrence After Immunotherapy for Glioblastoma. *Frontiers in Immunology*, 2021. **12**.
57. de Wit, M.C., et al., Immediate post-radiotherapy changes in malignant glioma can mimic tumor progression. *Neurology*, 2004. **63**(3): p. 535-7.
58. van Dijken, B.R.J., et al., Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging techniques for treatment response evaluation in patients with high-grade glioma, a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol*, 2017. **27**(10): p. 4129-4144.
59. Brandes, A.A., A. Rigon, and S. Monfardini, Radiotherapy of the brain in elderly patients. *Contra. Eur J Cancer*, 2000. **36**(4): p. 447-51; discussion 451-2.
60. Chamberlain, M.C., et al., Early necrosis following concurrent Temodar and radiotherapy in patients with glioblastoma. *J Neurooncol*, 2007. **82**(1): p. 81-3.
61. Tye, K., et al., An analysis of radiation necrosis of the central nervous system treated with bevacizumab. *J Neurooncol*, 2014. **117**(2): p. 321-7.
62. Ruben, J.D., et al., Cerebral radiation necrosis: incidence, outcomes, and risk factors with emphasis on radiation parameters and chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006. **65**(2): p. 499-508.
63. Shah, R., et al., Radiation necrosis in the brain: imaging features and differentiation from tumor recurrence. *Radiographics*, 2012. **32**(5): p. 1343-59.
64. Nasser, M., et al., Evaluation of pseudoprogression in patients with glioblastoma multiforme using dynamic magnetic resonance imaging with ferumoxytol calls RANO criteria into question. *Neuro Oncol*, 2014. **16**(8): p. 1146-54.
65. Arevalo, O.D., et al., Assessment of Glioblastoma Response in the Era of Bevacizumab: Longstanding and Emergent Challenges in the Imaging Evaluation of Pseudoresponse. *Front Neurol*, 2019. **10**: p. 460.

66. Delgado-López, P.D., E. Riñones-Mena, and E.M. Corrales-García, Treatment-related changes in glioblastoma: a review on the controversies in response assessment criteria and the concepts of true progression, pseudoprogression, pseudoresponse and radionecrosis. *Clin Transl Oncol*, 2018. **20**(8): p. 939-953.
67. Mohammadzadeh, A., et al., Pretreatment Evaluation of Glioma. *Neuroimaging Clinics of North America*, 2016. **26**(4): p. 567-580.
68. Smith, J.S., et al., Serial diffusion-weighted magnetic resonance imaging in cases of glioma: distinguishing tumor recurrence from postresection injury. *J Neurosurg*, 2005. **103**(3): p. 428-38.
69. Ogura, A., et al., Importance of Fractional b Value for Calculating Apparent Diffusion Coefficient in DWI. *AJR Am J Roentgenol*, 2016. **207**(6): p. 1239-1243.
70. Kazda, T., et al., Advanced MRI increases the diagnostic accuracy of recurrent glioblastoma: Single institution thresholds and validation of MR spectroscopy and diffusion weighted MR imaging. *Neuroimage Clin*, 2016. **11**: p. 316-321.
71. Chu, H.H., et al., Differentiation of true progression from pseudoprogression in glioblastoma treated with radiation therapy and concomitant temozolomide: comparison study of standard and high-b-value diffusion-weighted imaging. *Radiology*, 2013. **269**(3): p. 831-40.
72. Ressel, V., et al., Comparison of DTI analysis methods for clinical research: influence of pre-processing and tract selection methods. *Eur Radiol Exp*, 2018. **2**(1): p. 33.
73. Cuenod, C.A. and D. Balvay, Perfusion and vascular permeability: basic concepts and measurement in DCE-CT and DCE-MRI. *Diagn Interv Imaging*, 2013. **94**(12): p. 1187-204.
74. Barbier, E.L., L. Lamalle, and M. Décorps, Methodology of brain perfusion imaging. *J Magn Reson Imaging*, 2001. **13**(4): p. 496-520.
75. Young, R.J., et al., MRI perfusion in determining pseudoprogression in patients with glioblastoma. *Clin Imaging*, 2013. **37**(1): p. 41-9.
76. Boxerman, J.L., et al., Longitudinal DSC-MRI for Distinguishing Tumor Recurrence From Pseudoprogression in Patients With a High-grade Glioma. *Am J Clin Oncol*, 2017. **40**(3): p. 228-234.
77. Zhang, J., et al., Perfusion magnetic resonance imaging in the differentiation between glioma recurrence and pseudoprogression: a systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Quant Imaging Med Surg*, 2022. **12**(10): p. 4805-4822.
78. Jahng, G.H., et al., Perfusion magnetic resonance imaging: a comprehensive update on principles and techniques. *Korean J Radiol*, 2014. **15**(5): p. 554-77.
79. Tsakiris, C., et al., Differentiation Between True Tumor Progression of Glioblastoma and Pseudoprogression Using Diffusion-Weighted Imaging and Perfusion-Weighted Imaging: Systematic Review and Meta-analysis. *World neurosurgery*, 2020. **144**: p. e100-e109.
80. Oz, G., et al., Clinical proton MR spectroscopy in central nervous system disorders. *Radiology*, 2014. **270**(3): p. 658-79.

81. Hygino da Cruz, L.C., Jr., et al., Pseudoprogession and pseudoresponse: imaging challenges in the assessment of posttreatment glioma. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2011. **32**(11): p. 1978-85.
82. Delorme, S. and M.A. Weber, Applications of MRS in the evaluation of focal malignant brain lesions. *Cancer Imaging*, 2006. **6**(1): p. 95-9.
83. Verma, A., et al., Magnetic resonance spectroscopy - Revisiting the biochemical and molecular milieu of brain tumors. *BBA Clin*, 2016. **5**: p. 170-8.
84. Bulik, M., et al., The Diagnostic Ability of Follow-Up Imaging Biomarkers after Treatment of Glioblastoma in the Temozolomide Era: Implications from Proton MR Spectroscopy and Apparent Diffusion Coefficient Mapping. *Biomed Res Int*, 2015. **2015**: p. 641023.
85. Anbarloui, M.R., et al., Accuracy of magnetic resonance spectroscopy in distinction between radiation necrosis and recurrence of brain tumors. *Iran J Neurol*, 2015. **14**(1): p. 29-34.
86. Haacke, E.M., et al., Susceptibility weighted imaging (SWI). *Magn Reson Med*, 2004. **52**(3): p. 612-8.
87. Park, S.M., et al., Combination of high-resolution susceptibility-weighted imaging and the apparent diffusion coefficient: added value to brain tumour imaging and clinical feasibility of non-contrast MRI at 3 T. *Br J Radiol*, 2010. **83**(990): p. 466-75.
88. Krauss, W., et al., Conventional and synthetic MRI in multiple sclerosis: a comparative study. *Eur Radiol*, 2018. **28**(4): p. 1692-1700.
89. Hagiwara, A., et al., Synthetic MRI in the Detection of Multiple Sclerosis Plaques. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2017. **38**(2): p. 257-263.
90. Fujita, S., et al., 3D Quantitative Synthetic MRI in the Evaluation of Multiple Sclerosis Lesions. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2021. **42**(3): p. 471-478.
91. Soni, N., S. Priya, and G. Bathla, Texture Analysis in Cerebral Gliomas: A Review of the Literature. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2019. **40**(6): p. 928-934.
92. Zwanenburg, A., et al., The Image Biomarker Standardization Initiative: Standardized Quantitative Radiomics for High-Throughput Image-based Phenotyping. *Radiology*, 2020. **295**(2): p. 328-338.
93. Nash, D.B., Harnessing the power of big data in healthcare. *Am Health Drug Benefits*, 2014. **7**(2): p. 69-70.
94. Gordillo, N., E. Montseny, and P. Sobrevilla, State of the art survey on MRI brain tumor segmentation. *Magn Reson Imaging*, 2013. **31**(8): p. 1426-38.
95. Helms, G., Segmentation of human brain using structural MRI. *Magma*, 2016. **29**(2): p. 111-24.
96. Abrol, S., et al., Radiomic Phenotyping in Brain Cancer to Unravel Hidden Information in Medical Images. *Top Magn Reson Imaging*, 2017. **26**(1): p. 43-53.
97. Kassner, A. and R.E. Thornhill, Texture analysis: a review of neurologic MR imaging applications. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2010. **31**(5): p. 809-16.

98. Zhou, Y., et al., Prediction of Overall Survival and Progression-Free Survival by the (18)F-FDG PET/CT Radiomic Features in Patients with Primary Gastric Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Contrast Media Mol Imaging*, 2019. **2019**: p. 5963607.
99. Saeys, Y., I. Inza, and P. Larrañaga, A review of feature selection techniques in bioinformatics. *Bioinformatics*, 2007. **23**(19): p. 2507-17.
100. Kotsiantis, S.B., I.D. Zaharakis, and P.E. Pintelas, Machine learning: a review of classification and combining techniques. *Artificial Intelligence Review*, 2006. **26**(3): p. 159-190.
101. Dhaniya, R.D. and K.M. Umamaheswari, RETRACTED ARTICLE: Brain tumor identification and classification of MRI images using data augmented support vector machine. *Cogn Neurodyn*, 2022. **16**(4): p. 973.
102. Hotta, M., R. Minamimoto, and K. Miwa, 11C-methionine-PET for differentiating recurrent brain tumor from radiation necrosis: radiomics approach with random forest classifier. *Sci Rep*, 2019. **9**(1): p. 15666.
103. Rokach, L., Ensemble-based classifiers. *Artificial Intelligence Review*, 2010. **33**(1): p. 1-39.
104. Kim, J.Y., et al., Incorporating diffusion- and perfusion-weighted MRI into a radiomics model improves diagnostic performance for pseudoprogression in glioblastoma patients. *Neuro Oncol*, 2019. **21**(3): p. 404-414.
105. Patel, M., et al., Machine learning-based radiomic evaluation of treatment response prediction in glioblastoma. *Clin Radiol*, 2021. **76**(8): p. 628.e17-628.e27.
106. Sun, Y.-Z., et al., Differentiation of Pseudoprogression from True Progression in Glioblastoma Patients after Standard Treatment: A Machine Learning Strategy Combined with Radiomics Features from T1-weighted Contrast-enhanced Imaging. *BMC Medical Imaging*, 2021. **21**(1): p. 17.
107. Bani-Sadr, A., et al., Conventional MRI radiomics in patients with suspected early- or pseudo-progression. *Neurooncol Adv*, 2019. **1**(1): p. vdz019.
108. Gao, X.Y., et al., Differentiation of Treatment-Related Effects from Glioma Recurrence Using Machine Learning Classifiers Based Upon Pre- and Post-Contrast T1WI and T2 FLAIR Subtraction Features: A Two-Center Study. *Cancer Manag Res*, 2020. **12**: p. 3191-3201.
109. Yun, T.J., et al., Glioblastoma treated with concurrent radiation therapy and temozolomide chemotherapy: differentiation of true progression from pseudoprogression with quantitative dynamic contrast-enhanced MR imaging. *Radiology*, 2015. **274**(3): p. 830-40.