

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

HİPOFRAKSİYONE STEREOTAKTİK RADYOCERRAHİ İLE TEDAVİ EDİLMİŞ
UVEAL MELANOM HASTALARINDA TEDAVİ ÖNCESİ MANYETİK
REZONANS GÖRÜNTÜLEME'DEN ELDE EDİLEN RADYOMİKS
PARAMETRELERİNİN LOKAL NÜKS VE METASTAZ GELİŞMESİNİ
ÖNGÖRMEDEKİ BAŞARISININ ARAŞTIRILMASI

Dr. Yusuf BAYTAR

UZMANLIK TEZİ

ANKARA
2023

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

HİPOFRAKSİYONE STEREOTAKTİK RADYOCERRAHİ İLE TEDAVİ EDİLMİŞ
UVEAL MELANOM HASTALARINDA TEDAVİ ÖNCESİ MANYETİK
REZONANS GÖRÜNTÜLEME'DEN ELDE EDİLEN RADYOMİK
PARAMETRELERİNİN LOKAL NÜKS VE METASTAZ GELİŞMESİNİ
ÖNGÖRMEDEKİ BAŞARISININ ARAŞTIRILMASI

Dr. Yusuf BAYTAR

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Elif Günay BULUT

ANKARA
2023

TEŞEKKÜR

Anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Mustafa Nasuh Özmen'in şahsında; Hacettepe Üniversitesi Radyoloji Anabilim Dalı'nın hizmet kalitesi, eğitim ve bilimsel üretim açısından ülkemizin en üst düzey kliniklerinden biri olmasını sağlayan, bunu başarırken bölümümüzde parçası olmaktan gurur duyduğum bir aile ortamı oluşturan tüm öğretim üyelerine;

5 yılı aşkın uzmanlık eğitimim süresince birçok zorluğu beraber göğüslediğimiz, zor zamanlarımda beni yalnız bırakmayan, beraber çalışmaktan ve bildiklerimizi paylaşarak çoğaltmaktan her zaman keyif aldığım asistan arkadaşlarıma;

Hekimlik mesleğinde takım çalışmasının ne kadar önemli olduğunu her gün biraz daha iyi anlarken kendileriyle birlikte çalıştığım için kendimi şanslı hissettiğim bölümümüzün değerli teknisyen, hemşire ve sekreterlerine;

Uzmanlık tezimin planlama aşamasında fikirleri ile ufkumu açan Dr. Öğr. Gör. Ekim Gümeler'e;

Planlama ve verilerin toplanması konusunda bana sonsuz desteklerini sunan Prof. Dr. Gözde Yazıcı'ya;

Tez yazım sürecinde benzer zorlukları yaşadığımız ve bunları aşmak için kafa kafaya verdiğimiz Dr. Fırat Atak'a;

Bilgi ve tecrübeleri ile bu tez çalışmasının başından sonuna her aşamasında bana destek olan değerli tez danışmanım Doç. Dr. Elif Günay Bulut'a,

Çok uzaklarda sabırla bu tezin sunulmasını beklerken sürecin mental yükünü paylaşma konusunda en yakınım olan sevgili eşim Doğa Kahramangil Baytar'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Yusuf BAYTAR

ÖZET

Baytar Y. “Hipofraksiyone Stereotaktik Radyocerrahi ile Tedavi Edilmiş Uveal Melanom Hastalarında Tedavi Öncesi Manyetik Rezonans Görüntüleme’den Elde Edilen Radyomiks Parametrelerinin Lokal Nüks ve Metastaz Gelişmesini Öngörmedeki Başarısının Araştırılması”, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2023.

Uveal melanom yıllık insidansı milyonda 10’un altında olmasına rağmen erişkin dönemde en sık görülen primer intraoküler malign tümördür. Hipofraksiyone stereotaktik radyocerrahi son yıllarda uveal melanom tedavisinde alternatif radyoterapi tekniklerine benzer etkinliği; daha düşük maliyeti, cerrahi işlem gerektirmemesi ve kolay ulaşılabilir olması ile ön plana çıkmıştır. Ancak beş yıl içerisinde vakaların yaklaşık %25’inde lokal nüks ve %20’sinde uzak metastaz gelişmektedir. Uveal melanomda prognozu öngörmek için günümüzde AJCC TNM evrelemesinin yanı sıra doku tanısı gerektiren moleküler ve genetik analizler kullanılmaktadır. Tıbbi görüntülerdeki çok boyutlu verilerin sayısal değerlere dönüştürülmesine dayanan radyomiks çalışmalarında birçok kanser için prognostik değeri olan öznitelikler tespit edilmiştir. Bu çalışmada stereotaktik radyocerrahi uygulanmış uveal melanom hastalarında tedavi öncesi MR görüntülerinden elde edilen radyomiks özniteliklerinin lokal nüks ve uzak metastaz gelişmesini öngörmedeki başarısını araştırarak kişiselleştirilmiş tıbbi yaklaşıma katkıda bulunabilecek potansiyel biyobelirteçlerin elde edilmesi amaçlanmıştır. Çalışmaya dahil edilen 88 olgunun 16’sında 4 yıllık takipte lokal nüks ve yine 16’sında metastaz geliştiği tespit edilmiştir. İki araştırmacı uveal melanom lezyonlarının segmentasyonunu bağımsız olarak elle yapmış ve T1AG, YB-T2AG ve kontrastlı YB-T1AG sekanslarının her birinden 854 olmak üzere toplam 2562 radyomiks özniteliği elde edilmiştir. İki gözlemci arasında korelasyon katsayısı 0.80’in altında olan öznitelikler dışlandığında T1AG için 90; YB-T2AG için 164 ve kontrastlı YB-T1AG için 91 öznitelik seçilmiştir. Vakalar %70’i model eğitimi %30’u ise test grubunda kalacak şekilde rastgele ayrılmıştır. Eğitim setinde geliştirilen modellerin performansı test setinde analiz edilmiştir. Elastik ağ regresyon yöntemi ile yapılan öznitelik seçiminde

lokal nüks modeli için YBT2AG'den 4 ve T1AG'den 3 olmak üzere 7 öznitelik seçilmiştir. Naive Bayes algoritması kullanılarak geliştirilen modelin test setindeki performansı doğruluk %92(95% CI: 0.75, 0.99), duyarlılık %100, özgüllük %91.6, pozitif kestirim değeri %60 ve negatif kestirim değeri %100 şeklinde bulundu. Metastazi öngörmek içinse tümü YB-T2AG'den olmak üzere 5 öznitelik seçilmiştir. Yine Naive Bayes algoritması ile oluşturulan modelin test setindeki performansında doğruluk %81 (95% CI: 0.62, 0.93), duyarlılık %33, özgüllük %87.5, pozitif kestirim değeri %25, negatif kestirim değeri %91 olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar MRG'den elde edilen radyomiks tabanlı makine öğrenmesi modelinin stereotaktik radyocerrahi (SRS) tedavisi sonrası lokal nüksü öngörerek kişiselleştirilmiş tıbbi yaklaşıma katkıda bulunacak bir biyobelirteç olarak kullanılabilmesine işaret etmektedir. Ancak bu modelin klinik kullanıma girebilmesi için çok merkezli veri setleri üzerinde doğrulanması gerekmektedir. Metastaz gelişmesini öngörmeyi amaçlayan modelin düşük performansı ise makine öğrenmesi alanında sık karşılaşılan aşırı uyum problemi nedeniyle ortaya çıkmış olabilir. Bunun üstesinden gelmek için daha fazla olgu içeren ve sınıflar arası (metastaz var/yok) dengesizlik bulunmayan veri setleri ile yapılacak çalışmalar yararlı olabilir.

Anahtar kelimeler: Uveal melanom, radyomiks, stereotaktik radyocerrahi, prognoz.

ABSTRACT

Baytar Y. "Investigation of the predictive value of radiomics parameters derived from pre-treatment MRI for local recurrence and metastasis development in patients with uveal melanoma treated with hypofractionated stereotactic radiosurgery" Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis in Radiology, Ankara, 2023.

The annual incidence of uveal melanoma is about 6 per million population per year, yet it is the most common primary intraocular malignant tumor in adulthood. Hypofractionated stereotactic radiotherapy has recently emerged as an efficient alternative radiotherapy technique in the treatment of uveal melanoma due to its comparable effectiveness to other radiotherapy techniques, lower cost, lack of requirement for surgical intervention and easy accessibility. However, approximately one-quarter of cases experience local recurrence and 20% develop metastases within five years. In addition to the AJCC TNM staging system, molecular and genetic analyses requiring tissue diagnosis are currently used to predict prognosis in uveal melanoma. Studies on radiomics, which involve extracting multidimensional data from medical images, have shown to provide useful prognostic biomarkers. This study aims to investigate the value of radiomics features extracted from pre-treatment MRI images in predicting local recurrence and distant metastasis in patients with uveal melanoma treated with stereotactic radiosurgery, and to obtain potential biomarkers that could contribute to personalized medicine approaches. Among the 88 patients included in the study, local recurrence was detected in 16 patients and metastasis was observed in 16 patients within the four-year follow-up period. Two researchers independently performed manual segmentation of uveal melanoma lesions, resulting in a total of 2562 radiomics features, with 854 from each of the T1WI, FS-T2WI, and contrast-enhanced FS-T1WI sequences. After excluding features with a correlation coefficient below 0.80 between the two observers, 90 features for T1WI, 164 for FS-T2WI, and 91 for contrast-enhanced FS-T1WI were selected. Cases were randomly divided into a training set (70%) and a test set (30%). Feature selection for the local recurrence model was performed via

elastic net regression algorithm which selected seven features including 4 from FS-T2WI and 3 from T1WI. The model developed using the Naive Bayes algorithm showed a performance of 92% accuracy (95% CI: 0.75, 0.99), 100% sensitivity, 91.6% specificity, 60% positive predictive value, and 100% negative predictive value in the test set. For predicting metastasis, five features, all from FST2WI were selected. The model created using the Naive Bayes algorithm achieved a performance of 81% accuracy (95% CI: 0.62, 0.93), 33% sensitivity, 87.5% specificity, 25% positive predictive value, and 91% negative predictive value in the test set. These results suggest that a radiomics-based machine learning model derived from MRI can be used as a biomarker to predict local recurrence after SRS treatment and could potentially contribute to personalized medicine approaches. However, for this model to be clinically applicable, it needs to be validated on multicenter datasets. The relatively low performance of the model in predicting metastasis may be due to overfitting, a common problem in machine learning. To overcome this, further studies with larger cohorts with balanced distribution of classes (metastasis present/absent) may be beneficial.

Keywords: Uveal melanoma, radiomics, stereotactic radiosurgery, prognosis

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 UVEAL MELANOM	3
2.1.1 Tanım ve Epidemiyoloji	3
2.1.2 Tanı	4
2.1.3 Evreleme	5
2.1.4 Tedavi	9
2.1.4.1 Radyoterapi	10
2.1.4.1.1 Brakiterapi	10
2.1.4.1.2 Yüklü Partikül Radyoterapisi	11
2.1.4.1.3 Stereotaktik Radyocerrahi	11
2.1.4.2 Lazer	12
2.1.4.2.1 Transpupiller termoterapi (TTT)	12
2.1.4.2.2 Fotodinamik Terapi	12
2.1.4.2.3 Lazer Fotokoagülasyon	13
2.1.4.3 Cerrahi Yöntemler	13
2.1.4.3.1 Lokal rezeksiyon	13
2.1.4.3.2 Enükleasyon	13
2.1.4.3.3. Ekzantrasyon	14
2.1.5 Prognoz	14
2.2 RADYOMİKS	15
2.2.1 Görüntü elde edilmesi	17
2.2.2 Segmentasyon (Lezyon işaretleme)	18
2.2.3 Önişleme	19
2.2.3.1 Normalizasyon	19
2.2.3.2 Yeniden örnekleme	19
2.2.3.3 Uç intensitelerin ayıklanması	19

2.2.3.4 Ayrıştırma (Diskretizasyon)	20
2.2.3.5 Filtreleme	20
2.2.4 Öznitelik Parametrelerinin Çıkarılması	21
2.2.4.1 Morfolojik Öznitelikler	22
2.2.4.2. Birinci Derece İstatistik Öznitelikleri	22
2.2.4.3. Doku Analizi Öznitelikleri (İkinci Derece İstatistik)	23
2.2.5 Eğitim ve Doğrulama Gruplarının Ayrılması	25
2.2.6 Öznitelik Seçimi	26
2.2.7 Model Geliştirme	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM	30
3.1. Vakaların seçilmesi	30
3.2 Klinik verilerin toplanması	30
3.3 MRG protokolleri	31
3.4 Radyomiks Özniteliklerinin Çıkarılması	31
3.5 Özniteliklerin Seçilmesi ve Model Geliştirme	33
4. BULGULAR	35
4.1 Lokal Nüks Sınıflandırma Modeli	38
4.2 Metastaz Sınıflandırma Modeli	40
5. TARTIŞMA	42
6. SONUÇ	47
KAYNAKLAR	48
EKLER	
Ek- 1 Etik Kurul Onayı	

SİMGELER VE KISALTMALAR

AJCC	American Joint Commission on Cancer
AUC	Area under the curve (Eğri altında kalan alan)
BAP1	BRCA1 ilişkili protein-1 geni
COMS	'Collaborative Ocular Melanoma Study' grubu
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EIF1AX	Eukaryotic translation initiation factor 1A geni
FOV	Görüş Alanı
HER2	Human epidermal growth factor receptor 2
GLCM	Gri seviye birliktelik matrisi
GLRM	Gri seviye uzunluk matrisi
GLSZM	Gri seviye boyut bölgesi matrisi
GLDZM	Gri seviye uzaklık bölgesi matrisi
NGRDM	Komşu gri tonu farkı matrisi
NGLDM	Komşu gri seviye bağımlılığı matrisi
IBSI	Uluslararası Biyobelirteç Standardizasyon İnisiyatifi
ICC	Gözlemler arası korelasyon katsayısı
LASSO	En küçük mutlak küçültme ve seçim işlemcisi
LUMPO	Liverpool Uveal Melanoma Prognosticator Online
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
RECIST	Solid Tümörlerde Yanıt Değerlendirme Kriterleri
ROC	Receiver operating characteristic (Alıcı işletim karakteristiği)
ROI	İlgilenilen alan
SRS	Stereotaktik Radyocerahi
PACS	Picture Archiving and Communication System
T1AG	T1 Ağırlıklı Görüntüleme
UM	Uveal Melanom
US	Ultrasonografi
VOI	İlgilenilen Hacim
YB-T2AG	Yağ Baskılı T2 Ağırlıklı Görüntüleme

ŞEKİLLER

	Sayfa
Şekil 2.1. Uveal melanom tiplerinin şematik gösterimi.	4
Şekil 2.2. Koroidal melanom olgusunun T1AG (A) ve YB-T2AG(B) MRG görüntüsü.	5
Şekil 2.3. Radyomiks iş akış şeması	17
Şekil 2.4. Uveal melanom lezyonunun 3 boyutlu segmentasyon örneği	18
Şekil 2.5. Bin sayısı ve bin genişliğinin histogram eğrileri üzerindeki etkisi.	20
Şekil 2.6. Histogram eğrisi örnekleri	23
Şekil 2.7. I matrisinden GLCM matrisinin elde edilmesine ait örnek.	24
Şekil 2.8. GLSZM oluşturulmasına ait örnek.	25
Şekil 3.1. T1AG, YB-T2'AG ve kontrast sonrası YB-T1AG'de uveal melanom lezyonunun iki boyutlu segmentasyonu	32
Şekil 3.2. Önişleme basamağındaki kullanılan ayarlar	33
Şekil 4.1. Lokal nüksü öngörme modelinin ROC eğrisi	39
Şekil 4.2. Metastazı öngörme modelinin ROC eğrisi	41

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 2.1. Koroidal nevüsten melanom gelişmesi için risk faktörleri	4
Tablo 2.2. COMS Uveal Melanom Sınıflaması	6
Tablo 2.3. AJCC Posteriyor Uveal Melanom Sınıflaması - T Evresi	7
Tablo 2.4. AJCC Posteriyor Uveal Melanom Sınıflandırması – T Kategorisi Alt Grupları	7
Tablo 2.5. AJCC Posteriyor Uveal Melanom Sınıflaması – Lenf Nodu Kategorileri	8
Tablo 2.6. AJCC Posteriyor Uveal Melanom Sınıflaması – Uzak Metastaz Kategorileri	8
Tablo 2.7. AJCC Posteriyor Uveal Melanom Evrelemesi	8
Tablo 2.8. AJCC Histolojik Derece Kategorileri	8
Tablo 2.9. İris Melanomu AJCC Sınıflandırması	9
Tablo 2.10. IBSI rehberine göre öznitelik aileleri ve içerdikleri parametrelerin sayısı	21
Tablo 4.1. Eğitim ve Test gruplarının demografik ve klinik özellikler bakımından karşılaştırılması.	36
Tablo 4.2. Demografik ve klinik değişkenler ile lokal nüks ve metastaz arasındaki ilişki.	37
Tablo 4.3 Lokal nüksü öngörme modeli için elastik ağ yöntemi ile seçilen öznitelikler	38
Tablo 4.4 Lokal nüksü öngörme modelinin önsel olasılık, ortalama ve varyans değerleri.	38
Tablo 4.5. Lokal nüksü öngörme modelinin konfüzyon matrisi.	39
Tablo 4.6. Metastazı öngörme modeli için elastik ağ yöntemi ile seçilen öznitelikler.	40
Tablo 4.7 Metastazı öngörme modelinin önsel olasılık, ortalama ve varyans değerleri.	40
Tablo 4.8. Metastazı öngörme modelinin konfüzyon matrisi	41

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Uveal melanom Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'nde yıllık insidansı yaklaşık milyonda 6 olarak bildirilen görece nadir bir hastalık olmasına rağmen erişkin döneminde en sık görülen primer göz içi malign tümördür. Uveadaki pigmentli hücrelerden gelişen bu kanser en sık olarak (%90) koroid tabakasında görülür. Hastaların büyük kısmı görme ile ilgili şikayetlerle başvurduklarında, vakaların %30 kadarı ise insidental olarak tanı alır(1). Tedavide amaç göz bütünlüğünü ve görme yetisini korurken lokal hastalık kontrolü sağlamak ve uzak metastaz gelişmesini engellemektir. Tedavide radyoterapi, rezeksiyon ve fototerapi yöntemleri kullanılmaktadır ancak hastaların yarıya yakınında metastaz gelişmektedir ki bu durumda yaşam beklentisi bir yılın altına düşmektedir(2). Hipofraksiyone stereotaktik radyocerrahi son yıllarda uveal melanom tedavisinde alternatif radyoterapi tekniklerine benzer etkinliği, daha düşük maliyeti, cerrahi işlem gerektirmemesi ve kolay ulaşılabilir olması ile ön plana çıkmıştır. Ancak beş yıllık takipte vakaların yaklaşık dörtte birinde içerisinde lokal nüks ve beşte birinde uzak metastaz geliştiği bildirilmektedir(3). Uveal melanomda prognozu öngörmek için günümüzde AJCC TNM evrelemesinin yanı sıra doku tanısı gerektiren moleküler ve genetik analizler kullanılmaktadır(4). Radyomiks tıbbi görüntülerdeki çok boyutlu verilerin sayısallaştırılmasına dayanan bir disiplindir. Bu sayısal verilerin dokuların biyolojik davranışları, kromozomal ve sitogenetik farklılıklarla ilişkisini inceleyerek klinik pratikte kullanılabilecek biyobelirteçlere dönüştürülmesini amaçlayan radyomiks çalışmalarının sayısında son yıllarda veri bilimi alanındaki gelişmelere paralel olarak logaritmik bir artış olmuştur(5). Radyomiks verisi en sık uygulandığı onkoloji alanında sınıflama ve prognozu öngörme amacıyla kullanılmaktadır. Örnek vermek gerekirse radyomiks verisinin nazofarinks kanserinde radyoterapi sonrası lokal nüks ve metastaz gelişmesini öngörmeye; meme kanserinde ise hormon reseptör durumunu tespit ederek kişiselleştirilmiş tıbbi yaklaşıma katkıda bulunabileceğini gösteren çalışmalar yayınlanmıştır(6,7). Bu çalışmada stereotaktik radyocerrahi ile tedavi edilmiş uveal

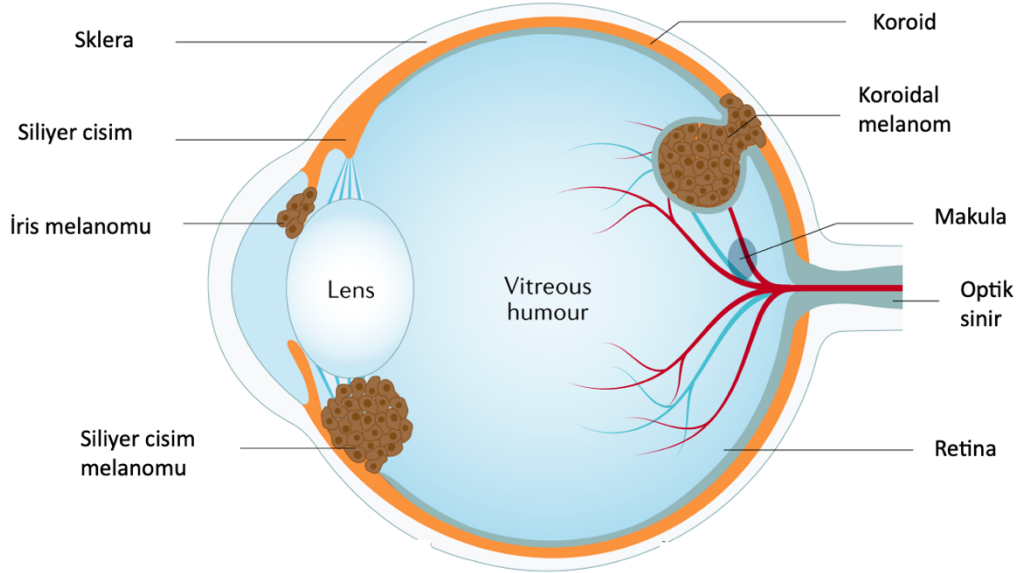
melanom olgularında tedavi öncesi MR görüntülerinden elde edilen radyomiks verilerinin takipte lokal nüks ve metastaz gelişmesini öngörmedeki başarısının araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Uveal Melanom

2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji

Uveal melanom yetişkinlerde en sık görülen primer orbita içi malign tümördür. Çok büyük kısmı (yaklaşık %90) koroid; diğerleri ise iris veya siliyer cisimdeki melanositlerden gelişir(8). Kuzey Avrupa ve Avustralya'da yıllık insidansı milyonda 10'a yakın bildirilen uveal melanom, Uzak Doğu ve Afrika ülkelerinde ise yılda milyonda 1'den daha az sıklıkta görülmektedir(1). Görece nadir bir hastalık olmasına rağmen 5 yıllık hastalığa bağlı ölüm oranının %30 olduğu ve en sık karaciğere olmak üzere hastaların yarıya yakınında metastaz geliştiği göz önüne alındığında önemli bir mortalite ve morbidite sebebi olduğu anlaşılmaktadır(9). Yaş, açık ten rengi, mavi göz rengi, BAP1, MLH1, PALB2 mutasyonlarına kalıtsal olarak sahip olmanın uveal melanom için risk faktörü olduğu gösterilmişse de cilt melanomlarının aksine UV radyasyona maruziyet ile uveal melanom gelişimi arasında bir ilişki tespit edilmemiştir(10).



Şekil 2.1. Uveal melanom tiplerinin şematik gösterimi (Jager ve arkadaşlarının makalesinden uyarlanmıştır(1)).

2.1.2 Tanı

Uveal melanom hastalarının en sık başvuru şikayetleri görme alanında kayıp, ışık çakmaları, bulanık görmedir. Hastaların yaklaşık üçte birinin ise herhangi bir semptomu olmaksızın rutin göz muayeneleri sırasında tanı aldıkları bildirilmiştir(11). Vitre içine kanama nedeniyle ani görme kaybı ve açılı kapanması glokomu ise daha nadir görülen diğer başvuru sebepleridir(12).

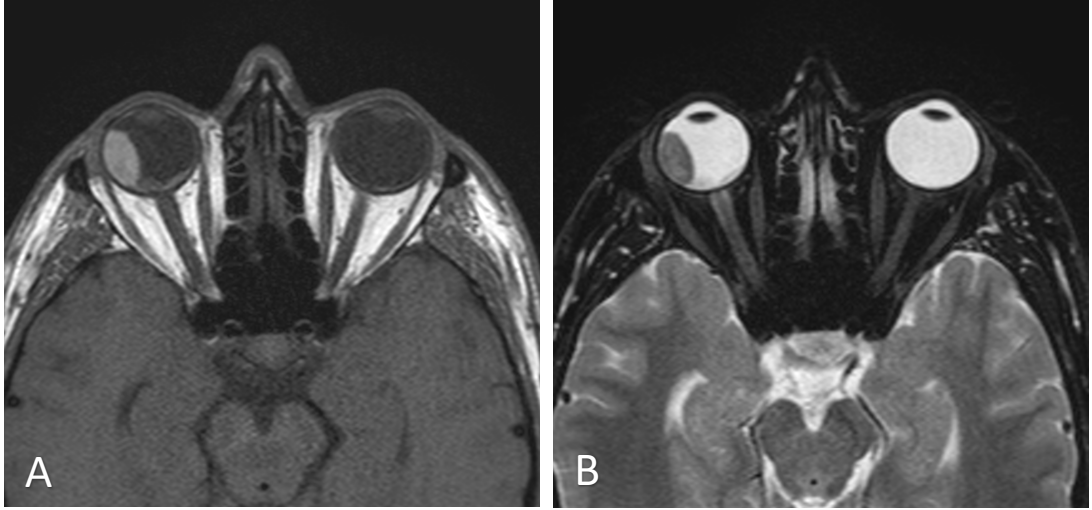
Uveal melanom tanısı fundoskopik muayeneyi takiben oküler ultrason, OKT ve floresan anjiyografi gibi invazif olmayan görüntüleme yöntemlerine dayanır. Ayırıcı tanıda en önemli çeldirici olan uveal nevüsten kesin bir ayırım yapmak her zaman mümkün olmamaktadır(13). Koroidal nevüslerin koroidal melanoma dönüşümünü öngörmek amacıyla Shields ve ark. farklı muayene yöntemleri ve görüntüleme tekniklerinde belirledikleri risk faktörleri ile bunların neden olduğu risk artışlarını (Tablo 2.1) bildirmişlerdir(14).

Tablo 2.1. Koroidal nevüsten melanom gelişmesi için risk faktörleri

Risk faktörü	Risk artış oranı
Kalınlık > 2 mm	3,80
Subretinal sıvı	3,56
Portakal rengi pigment	3,07
Görme keskinliği < 20/50	2,28
US'de kitle içinin boş olması	2,10
Taban çapı > 5 mm	1,84

Uveal melanom ayırıcı tanısındaki diğer bir çeldirici ise uvea metastazlarıdır. Özellikle akciğer, mide ve meme kanserinde uvea metastazı ile tanı almak mümkündür(15).

Orbita MRG hastaların bir kısmında tanıyı doğrulamak, bir kısmında ise sklera dışı yayılımı ve tümörün sinirler ile ilişkisini değerlendirmek amacıyla kullanılmaktadır. Ayrıca siliyer cisim melanomlarında tümörün taban boyutlarının ölçülmesi için de faydalıdır. MRG'de UM tipik olarak T1AG'de melanin içeriği nedeniyle parlak, T2AG'de ise vitreye göre düşük sinyalli olarak görülür ve kontrast madde verilmesini takiben parlaklaşma gösterir(16).



Şekil 2.2. Koroidal melanom olgusunun T1AG (A) ve YB-T2AG(B) MRG görüntüsü.

Muayene ve görüntüleme yöntemlerinin yetersiz kaldığı hastalarda hem tanıyı kesinleştirmek hem de prognoz açısından önemli bilgiler verebilen kromozomal ve moleküler analizleri gerçekleştirilebilmek için biyopsi alınabilir. Deneyimli cerrahların yaptığı indirek oftalmoskopi rehberliğinde ince iğne aspirasyon biyopsisi güvenli bir işlem olarak kabul görmüştür(17).

2.1.3 Evreleme

Uveal melanomların evrelemesi ile ilgili tarihsel olarak ilk büyük çalışma The Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) çalışma grubu tarafından 1998 yılında geliştirilmiştir. Bu sınıflamaya göre oküler melanomlar kalınlık ve en geniş taban çapı olmak üzere iki ölçüme göre küçük, orta ve büyük olmak üzere üç sınıfa (tablo 1.3) ayrılmıştır(18).

Tablo 2.2. COMS Uveal Melanom Sınıflaması

Sınıf	Kalınlık	Taban genişliği
Küçük	1-3 mm	5-16 mm
Orta	3-10 mm	< 16 mm
Büyük	≥ 10 mm	≥ 16 mm

Günümüzde klinik pratikte genel kabul görmüş ve yaygın olarak kullanılan American Joint Commission on Cancer (AJCC) grubunun TNM evreleme sisteminin en güncel hali olan 8. sürümünde uveal melanomlar koroid ve siliyer cisim melanomlarını kapsayan 'posterior uveal melanom' ve 'iris melanomu' olmak üzere iki ayrı başlıkta ele alınmıştır.

Posterior uveal melanomların AJCC evreleme sisteminde; prognostik açıdan en önemli belirteç olarak belirlenen tümör boyutlarının yanı sıra siliyer cisim tutulumu ve ekstraskleral uzanım varlığı ile lenf nodu ve uzak metastaz durumu esas alınmıştır. Ayrıca şu an için evrelemede kullanılmamasına rağmen histopatolojik hücre tipine dayalı derecelendirme de yapılmıştır ve bunun ileride evrelemeye dahil edileceği düşünülmektedir (19). Çok merkezli çalışmalar ile posterior uveal melanom hastalarında AJCC evresi arttıkça sağ kalımın azaldığı ve metastaz gelişme riskinin artan her bir evre için yaklaşık 2 katına çıktığının bildirilmesi ile AJCC evreleme sisteminin geçerliliği teyit edilmiştir (20).

2.1.3.1 Posterior Uveal Melanom Sınıflaması (Koroid ve Siliyer Cisim)

Koroidal melanom hastalarında tanı yaşı, tümör kalınlığı, tümör tabanının en geniş boyutu, siliyer cisim tutulumu, sklera dışına yayılım ve epitelioid hücre tipi gibi klinik ve histopatolojik parametrelerin kötü prognoz ile ilişkili oldukları gösterilmiştir Bunlar AJCC evrelemesine dahil edilmiştir(21).

Tablo 2.3. AJCC Posteriyör Uveal Melanom Sınıflaması - T Evresi

Kalınlık (mm)							
> 15 mm	4	4	4	4	4	4	4
12.1 – 15.0	3	3	3	3	3	4	4
9.1 – 12.0	3	3	3	3	3	3	4
6.1 – 9.0	2	2	2	2	3	3	4
3.1 – 6.0	1	1	1	2	2	3	4
≤ 3.0	1	1	1	1	2	2	4
	≤ 3.0	3.1 – 6.0	6.1-9.0	9.1-12.0	12.1-15	15.1-18	>18
En Geniş Taban Çapı (mm)							

Tablo 2.4. AJCC Posteriyör Uveal Melanom Sınıflandırması - T Kategorisi Alt Gruplar

T1	Tümör Boyutu Kategorisi 1
T1a	Siliyer cisim tutulumu ve ekstraoküler uzanım yok
T1b	Siliyer cisim tutulumu var
T1c	≤ 5 mm ekstraoküler uzanım var
T1d	Siliyer cisim tutulumu ve ≤ 5 mm ekstraoküler uzanım var
T2	Tümör Boyutu Kategorisi 2
T2a	Siliyer cisim tutulumu ve ekstraoküler uzanım yok
T2b	Siliyer cisim tutulumu var
T2c	≤ 5 mm ekstraoküler uzanım var
T2d	Siliyer cisim tutulumu ve ≤ 5 mm ekstraoküler uzanım var
T3	Tümör Boyutu Kategorisi 3
T3a	Siliyer cisim tutulumu ve ekstraoküler uzanım yok
T3b	Siliyer cisim tutulumu var
T3c	≤ 5 mm ekstraoküler uzanım var
T3d	Siliyer cisim tutulumu ve ≤ 5 mm ekstraoküler uzanım var
T4	Tümör Boyutu Kategorisi 4
T4a	Siliyer cisim tutulumu ve ekstraoküler uzanım yok
T4b	Siliyer cisim tutulumu var
T4c	≤ 5 mm ekstraoküler uzanım var
T4d	Siliyer cisim tutulumu ve ≤ 5 mm ekstraoküler uzanım var
T4e	Herhangi tümör boyutunda >5 mm ekstraoküler uzanım var

Tablo 2.5. AJCC Posteriyor Uveal Melanom Sınıflaması - Lenf Nodu Kategorileri

N Kategorisi	N Kriteri
Nx	Bölgesel lenf nodu değerlendirilemiyor
No	Bölgesel lenf nodu tutulumu yok
N1	Bölgesel lenf nodu metastazı veya orbitada tutulumu
N1a	Bir veya daha fazla bölgesel lenf nodu metastazı
N1b	Bölgesel lenf nodu metastazı yok fakat orbitada göz ile devamlılığı olmayan tümör mevcut

Tablo 2.6. AJCC Posteriyor Uveal Melanom Sınıflaması - Uzak Metastaz Kategorileri

M Kategorisi	M Kriteri
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var
M1a	En büyük metastaz boyutu ≤ 3.0 cm
M1b	En büyük metastaz boyutu 3.1-8.0 cm
M1c	En büyük metastaz boyutu ≥ 8.1 cm

Tablo 2.7. AJCC Posteriyor Uveal Melanom Evrelemesi

T Kategorisi	N Kategorisi	M Kategorisi	Evre Grubu
T1b-d	N0	M0	I
T2a	N0	M0	IIA
T2b	N0	M0	IIA
T3a	N0	M0	IIB
T2c-d	N0	M0	IIB
T3b-c	N0	M0	IIIA
T4a	N0	M0	IIIA
T3d	N0	M0	IIIA
T4b-c	N0	M0	IIIB
T4d-e	N0	M0	IIIB
Herhangi bir T kategorisi	N1	M0	IV
Herhangi bir T kategorisi	N1	M1a-c	IV

Tablo 2.8. AJCC Histolojik Derece Kategorileri

G kategorisi	G Kriteri
Gx	Değerlendirilemeyen derece
G1	İğsi hücreli melanom
G2	Karışık tip hücreli melanom
G3	Epiteloid melanom

2.1.3.2 İris Melanomu Sınıflaması

İris melanomları dışarıdan fark edilebilmeleri nedeniyle daha erken tanı alan ve daha iyi prognozlu olan; uveal melanomların en az sıklıkla görülen tipidir(22).İris melanomlarının sınıflandırılmasında T evresi için tümör boyutu, koroid ve/veya siliyer cisim tutulumu, sekonder glokom gelişimi ve ekstraskleral yayılımın derecesi (tablo 1.9 İris Melanomu AJCC Sınıflandırması) baz alınmaktadır(23). Lenf nodu ve uzak metastaz ile evrelemesi ise posteriyor uveal melanom ile aynı kategoriler (tablo 1.6-8) kullanılarak yapılmaktadır.

Tablo 2.9. İris Melanomu AJCC Sınıflandırması

T1	Tümör irise sınırlı
T1a	3 saat kadranını aşmayan tümör
T1b	3 saat kadranını aşmış tümör
T1c	Tümör irise sınırlı, ikincil glokom ile birlikte
T2	Tümör siliyer cisme, koroide veya her ikisine uzanmış
T2a	Tümör siliyer cisme, koroide veya her ikisine uzanmış, ikincil glokom ile birlikte
T3	Tümör siliyer cisme, koroide veya her ikisine uzanmış, skleral uzanım ile birlikte
T3a	Tümör siliyer cisme, koroide veya her ikisine uzanmış, skleral uzanım ve ikincil glokom ile birlikte
T4	Sklera dışına uzanmış tümör
T4a	≤ 5 mm sklera dışına uzanmış tümör
T4b	> 5 mm sklera dışına uzanmış tümör

2.1.4 Tedavi

Uveal melanom hastaları 20. yüzyılın son çeyreğine kadar çok yaygın olarak enükleasyon ile tedavi edilmekteydi (24). Ancak 2004 yılında Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) grubunun yayınladığı çalışma plak radyoterapi ve enükleasyon ile tedavi edilen UM hastalarının 12 yıllık takiplerinde gruplar arası mortalite oranlarında anlamlı bir fark olmadığını ortaya koyduktan sonra uveal melanom hastalarının tedavisinde radyoterapi yöntemleri en sık kullanılan yöntem olarak ön plana çıkmıştır (25). Günümüzde göz koruyucu tedavi yöntemleri ön planda olmak üzere hastalığın yönetimi; tümör boyutu, yeri, evresi, hastanın yaşı, genel

durumu, diğerk gözün durumu, tedavi edecek kurumun imkanları ve hasta tercihleri gibi pek çok değişkene bağlı olarak şekillenmektedir (1).

2.1.4.1 Radyoterapi

Uveal melanom tedavisinde kullanılan radyoterapi yöntemleri brakiterapi (radyoaktif plak tedavisi), yüklü partikül radyoterapisi ve stereotaktik radyocerrahi olmak üzere üç ana başlıkta toplanabilir. UM'un nadir görülmesi nedeniyle karşılaştırmalı çalışmalar yayınlanmamış olsa da lokal kontrol ve tedaviye bağlı komplikasyonlar açısından yöntemler arasında anlamlı bir fark olmadığı düşünülmektedir(26).

Radyoterapi ile tedavi edilen UM hastalarında kuru göz, katarakt, neovasküler glokom, vitröz içine kanama, radyasyon retinopatisi ve optik nöropati gibi komplikasyonlar nadir olmayarak görülmektedir. Radyasyona bağlı oküler hasarın derecesi toplam radyasyon dozu ve fraksiyon başına radyasyon dozu ile ilişkilidir. Bu hasarın hipertansiyon, diyabet veya kemoterapi alma öyküsü olan hastalarda daha sık geliştiği gösterilmiştir (27).

2.1.4.1.1 Brakiterapi

Brakiterapi radyasyon kaynağının tedavi edilecek alanın yakınına veya içine yerleştirilmesi şeklinde uygulanan radyoterapi yöntemidir. İyot-125, Palladyum-103, Kobalt-60 gibi radyoizotoplar içeren kavisli plaklar, tümörün üzerindeki skleraya hassas bir şekilde yerleştirilir ve dikilir. Kullanılan radyoizotopun özelliklerine bağlı olmakla beraber tipik olarak iki ile yedi günlük süre sonunda hedeflenen doza ulaşılır ve plak çıkarılır (28). İki ayrı cerrahi işlem gerektirmesine rağmen günümüzde UM tedavisinde en yaygın kullanılan yöntemlerden biridir. Uygun şekilde seçilmiş hastalarda brakiterapinin özellikle de operasyon sırasında plak yerinin ultrasonografi ile doğrulanması halinde 5 yıllık lokal tümör kontrolü sağlamada %95'e varan oranlarda başarılı olduğu gösterilmiştir (29,30).

2.1.4.1.2 Yüklü Partikül Radyoterapisi

Hidrojen veya helyum iyonları gibi yüklü parçacıkların hızlandırılarak hassas bir şekilde hedef dokuya yönlendirilmesi prensibi ile çalışan bu yöntemde tüm tümör dokusu eşit ve yüksek dozda ışınlanabilmektedir. Tümöre komşu dokuların çok az radyasyona maruz kalması nedeniyle özellikle disk ve papillaya yakın yerleşimli tümörlerin tedavisinde tercih edilir. Ancak alternatif radyoterapi yöntemlerine göre fazla zaman alması, yüksek maliyeti ve özel hızlandırıcılar barındıran tesis gerektirmesi yaygın kullanımını engellemektedir. Bu yöntemin kullanıldığı UM hastalarının takibinde lokal nüks oranları 5 yıl sonunda %5'in altında 10 yıl sonda ise %10 olarak bildirilmiştir (31,32).

2.1.4.1.3 Stereotaktik Radyocerrahi

Stereotaktik radyoterapi teknikleri, hesaplanan radyasyon dozununun bir veya birkaç fraksiyonda uygulandığı ve tipik olarak bir doğrusal hızlandırıcı veya kobalt-60 kaynağı tarafından üretilen fotonların kullanıldığı yöntemlerdir. Bu yöntemler; tümör sınırlarını net olarak çizilebilir ve ışınlanan alanın doğruluğunu teyit etmek amacıyla BT ve MRG gibi yüksek çözünürlüklü görüntüler kılavuzluğunda uygulanır. Ayrıca bu teknik hedeflenen alana yüksek dozda radyasyon verilirken tümör sahasının dışında radyasyon dozunun keskin bir şekilde düşmesi nedeniyle çevredeki risk altındaki normal dokulara en az zarar verilmesini temin eder. (33)

Gamma Knife (GK) (Elekta AB, Stockholm, Sweden) ve CyberKnife (CK) (Accuray Inc., Sunnyvale, CA) stereotaktik radyoterapi uygulamalarında en çok kullanılan radyocerrahi cihazlarıdır. GK'ta Kobalt-60 enerji kaynaklarında üretilen ışın hüzmeleri farklı açılardan gönderilerek hedeflenen bölgede buluşturulur. Bunun için hasta pozisyonunu sabitlemek üzere metal çerçeveler kullanılır (34).

CyberKnife'in insanlarda tedavi edici olarak kullanılmak üzere ilk defa 2001 yılında FDA tarafından ruhsatlandırılmıştır. Bu yöntemde doğrusal hızlandırıcıda üretilen foton hüzmeleri yüksek hareket kabiliyeti olan robotik kol sayesinde hedef alana hassas bir şekilde yönlendirilir. Hedef alanı zaman ve mekan içerisinde takip

etmeyi sağlayan yardımcı teknolojiler kullanılmaktadır (35). Uveal melanom tedavisinde bu teknik kullanıldığında gözün hareketsiz kalmasını sağlamak için retrobulber lokal anestezi uygulanmaktadır(36).

Uveal melanom tedavisinde lokal kontrol açısından brakiterapi ve yüklü partikül radyoterapisinin birbirlerine benzer başarı oranları gösterilmişse de yüksek maliyetleri, cerrahi işlem gerektirmeleri, brakiterapinin büyük veya optik sinire yakın tümörlerde uygulanamaması, yüklü parçacık radyoterapisinin kısıtlı sayıda merkezde bulunması ile son yıllarda stereotaktik radyocerrahi yöntemleri ön plana çıkmıştır (37). Stereotaktik radyocerrahi ile tedavi edilen uveal melanom hastalarında 5 yıllık takipte %90'a varan oranlarda lokal kontrol sağlandığı bildirilmiştir (38).

2.1.4.2 Lazer

Uveal melanom tedavisinde kullanılan lazer bazlı tedavi yöntemleri transpupiller termoterapi (TTT), lazer fotokoagülasyon ve fotodinamik terapidir. Bunların avantajı cerrahi müdahale ve genel anestezi gerektirmemeleri ile hastaların günlük hayata hızlı şekilde dönmeleridir.

2.1.4.2.1 Transpupiller termoterapi (TTT)

Transpupiller termoterapi, diğer adıyla diyot lazer hipertermi, 810 nanometre dalga boyuna sahip lazer ışığının tümör içerisine odaklanması prensibine dayanır. Bu sayede tümör 45-60 °C arasında bir sıcaklığa kadar ısıtılır ve nekroz tetkiklenir. Ancak penetrasyonun sınırlı olması nedeniyle kullanımı kalınlığı 3 mm'ye kadar olan tümörler ile sınırlıdır (39). Ayrıca retinal damar tıkanıklığı, vitre içine kanama ve retinal dekolman gibi komplikasyonların sık görülmesi ve 3 yıllık takipte %30'a varan nüks oranları nedeniyle UM tedavisinde birincil yöntem olarak nadiren kullanılmaktadır (40). Günümüzde daha çok radyoterapi sonrası lokal nüksü önlemek amacıyla seçilmiş hastalarda faydalı olduğu gösterilmiştir (41).

2.1.4.2.2 Fotodinamik Terapi

Fotodinamik terapide belirli dalga boyuna sahip lazer ışını ile aktiflenen ve reaktif oksijen radikallerinin salınmasını sağlayan vertoporfirin gibi ajanlar intravenöz yolla hastaya verilir. Daha sonra tümör üzerine uygun dalga boyundaki lazer ışınları yönlendirilir ve tümör dokusunda endotel hasarı, hücre ölümü ve nekroz ortaya çıkar. Pigmentli tümörlerde lazer ışınının penetrasyonu azaldığından etkinliği azalmaktadır. Ayrıca kalınlığı 4 mm'den fazla olan tümörlerde radyoterapi yöntemlerine göre daha yüksek lokal nüks oranları bildirildiğinden sınırlı bir hasta grubunda uygulanabilmektedir (42,43).

2.1.4.2.3 Lazer Fotokoagülasyon

Lazer fotokoagülasyon yönteminde tümöre ve damarlarına hasar vermek için yüksek sıcaklıklar oluşturan termal enerji kullanılır. Ancak ciddi göz komplikasyonları ve lokal kontrol sağlamada yetersiz olduğunun gösterilmesi nedeniyle günümüzde UM tedavisinde uygulanmamaktadır (1).

2.1.4.3 Cerrahi Yöntemler

2.1.4.3.1 Lokal rezeksiyon

Uveal melanomun lokal rezeksiyonu skleral yol ile tümörün blok halinde çıkarılması (ekzorezeksiyon) ve retinadan ilerletilen vitröz kesici yardımıyla (endorezeksiyon) olmak üzere iki temel yöntem ile yapılabilir (44). Lokal rezeksiyon papillaya yakın olması nedeniyle radyoterapiye uygun olmayan posteriyor kutup tümörlerinde tercih edilmektedir. Rezeksiyonun diğer bir faydası moleküler ve genetik çalışmalar ile hastalık prognozu hakkında bilgi sağlarken göz ve görme yetisinin korunabilmesidir(45). Ancak teknik olarak zor olması nedeniyle sınırlı sayıda merkezde uygulanabilmektedir.

2.1.4.3.2 Enükleasyon

Günümüzde enükleasyon taban çapı 20 mm'den, kalınlığı 12 mm'den fazla, optik sinir tutulumu, orbita invazyonu olan veya sekonder glokom gelişmiş uveal

melanom hastalarında önerilmektedir. Bu işlem sırasında bir orbita implantı yerleştirilir ve rektus kaslarına dikilerek protezin hareketliliği sağlanır (46).

2.1.4.3.3. Ekzantrasyon

Bulbus okuli, ekstraoküler kaslar, sinirler ve intraorbital yağ dokusunun çıkarıldığı ekzantrasyon işlemi ileri derece orbital yayılım gösteren uveal melanom hastalarında uygulanmaktadır (47).

2.1.5 Prognoz

Uveal melanom hastalarının takibinde önem atfedilen iki ana başlık lokal hastalık kontrolü ve uzak metastaz şeklinde sıralanabilir.

Uveal melanomun radyoterapi yöntemleri ile tedavisinin lokal kontrol ve uzak metastaz açısından enükleasyona benzer düzeyde başarılı olduğu birçok çalışma ile gösterilmiştir(36,48). Tümör boyutuna ve radyoterapi tekniğine bağlı olmak üzere 5 yıllık takiplerde lokal nüks oranı %10 ile %17 arasında bildirilmiştir. Lokal nüksün erken tanı ve uygun tedavisi için hastalar RT sonrası ilk 2 yıl 3-6 ayda bir ve daha sonra 6-12 ayda bir olmak üzere oküler onkoloji alanında uzmanlaşmış bir oftalmolog tarafından takip edilmelidir. Bu takipler nadir olmayarak görülen radyoterapiye ikincil komplikasyonların tespit ve erken tedavisi için de çok önemlidir (49). Hipofraksiyone stereotaktik radyocerrahi ile tedavi edilen hastaların yarıya yakınında neovasküler glokom, radyasyon retinopatisi ve optik nöropati gibi komplikasyonların geliştiği ve gün aşırı SRS uygulanması ile bu komplikasyonların görülme sıklığının azaltılabileceği gösterilmiştir (50).

Lokal kontroldeki yüksek başarıya rağmen uveal melanom hastalarında uzak metastaz gelişme riski halen yüksektir (2). Bunun sebebi olarak tanı anında saptanamayacak durumdaki mikrometastazların var olduğu ve ancak uzun süre sonra tespit edilebilecek boyuta geldikleri hipotezini öne süren çalışmalar vardır. Uzak metastaz %90'dan yüksek oran ile en sık karaciğere olmaktadır. Uzak metastaz gelişen hastaların bir yıllık sağ kalımı tüm çabalara rağmen %15'in altında bildirilmektedir (51).

Son yıllarda metastaz gelişme riski ile ilişkili sitogenetik anomaliler tespit edilmiştir. Kromozom analiz çalışmalarında monozomi 3 ve trizomi 8q yüksek metastaz riski ile ilişkili bulunmuştur (52). Onken ve arkadaşları ise gen ekspresyon profillemeye yöntemi ile hastaları metastaza bağlı ölüm riskleri açısından yüksek ve düşük riskli olmak üzere iki ayrı moleküler sınıfa ayırmışlardır (53). Ayrıca BAP1 mutasyonu ve PRAME ekspresyonu yüksek; EIF1AX mutasyonu ise düşük metastaz riski ile ilişkilendirilmiştir (54).

Hastalığın metastaz riskini belirlemede AJCC TNM evrelemesinin sitogenetik biyobelirteçler ile birlikte kullanılmasının daha başarılı olduğu gösterilmiştir (55). Bu doğrultuda, hastaların mortalite ve metastaz olasılıklarını öngörmeye tümörün morfolojik, patolojik ve genetik özelliklerinin yanı sıra yaş ve cinsiyetin de dahil edildiği "The Liverpool Uveal Melanoma Prognosticator Online" (LUMPO) adlı prognoz tahmin aracı geliştirilmiş ve eksternal validasyonu yapıldıktan sonra internet üzerinden ücretsiz kullanıma sunulmuştur (56).

2.2 RADYOMİKS

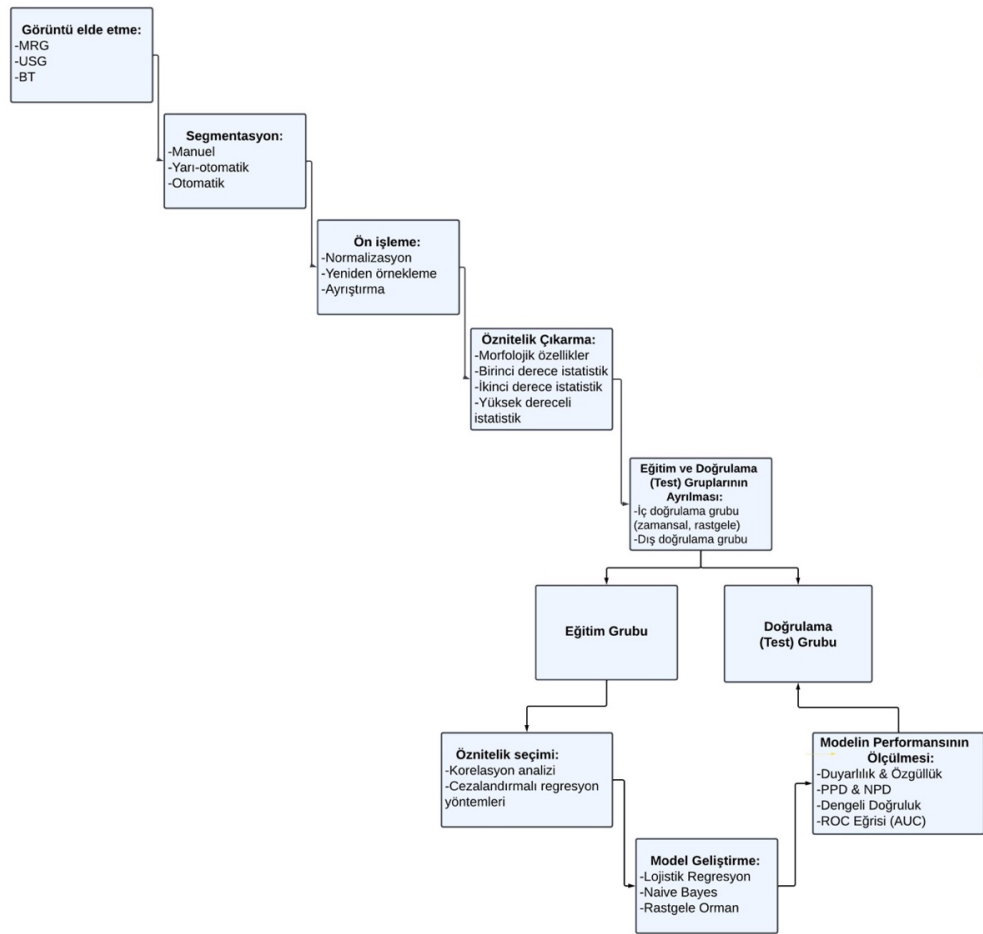
Radyomiks en genel tanımı ile tıbbi görüntülerdeki çok boyutlu verilerin matematiksel yöntemler ile sayısallaştırılmış verilere dönüştürülmesi işlemidir. Genomik, proteomik ve metabolomik gibi büyük veriyi elde etme ve analiz ederek klinikte kullanışlı hale getirmeyi amaçlayan -omiks ailesine üye bir disiplindir (57). Tıbbi görüntülerde, mevcut radyolojik değerlendirme yöntemleri ile insan gözünün ayırt edemediği ancak dokuların biyolojik davranışları ve hatta genetik, epigenetik yapılarına dair bilgiler bulunabileceği varsayımına dayanmaktadır (58). Bu kavramın temelini oluşturan doku özneliklerinin çıkarılmasına dair ilk çalışmalar 1970'lere dayanıyor olsa da özellikle son on yılda "radyomiks" terimini içeren yayınların sayısının katlanarak arttığı görülmektedir (59).

Günümüzde veri bilimi alanındaki gelişmelere paralel olarak görüntüyü oluşturan piksellerin gri seviyesi değerlerinin uzaydaki dağılımı ve birbirleri olan

ilişkilerinin analizi sonucu elde edilen doku öznelikleri ile klinik pratikte tıbbi görüntülerde lezyonları tanımlamakta kullanılan şekil, kenar özellikleri, heterojenite gibi öznel değerlendirmelere açık nitelikler; nesnel değerlendirmeye imkan veren sayısal verilere dönüştürülmektedir(4).

Radyomiks en sık kullanıldığı onkoloji alanında sınıflama ve klinik olarak anlamlı bir sonlanım noktasına kadar geçen zamanı (sağkalım) tahmin etme olmak üzere iki ana amaç için kullanılmaktadır. Sınıflama çalışmalarında bir lezyonun benign ya da malign olduğu, belirli sitogenetik bozuklukların varlığı, metastaz varlığı gibi iki veya daha fazla kategoriye ayrılabilen bağımsız değişkenler radyomiks parametreleri ile tahmin edilmeye çalışılır (60). Sağkalım çalışmalarında ise hastalısız sağkalım, metastaz gelişimine kadar geçen süre gibi sonlanım noktaları; risk derecelendirmesini yapmak ve prognostik biyobelirteçler elde etmek amacıyla incelenir. Radyomiks tümör dokusunun bir kısmının örneklendiği kalın veya ince iğne biyopsisi ile örnekleme işlemine kıyasla bütün tümör dokusunun örneklenmesi ile potansiyel olarak bir girişim yapmadan sanal biyopsi elde edilmesini sağlayabileceği düşünülmektedir(61). Radyomiks çalışmalarının tanı, prognoz tayin etme ve sitogenetik değişikliklerin saptanmasına yardım ederek nazofarinks, meme, prostat kanseri ve hepatoselüler kanser gibi birçok malign tümörün tedavisinde kişiselleştirilmiş tıbbi yaklaşıma katkıda bulunabileceğini gösteren çalışmalar yayınlanmıştır (62,63)

Radyomiks çalışmalarında iş akışı tıbbi görüntünün elde edilmesi ve standardizasyonu (ön işleme), ilgilenilen alanın seçilmesi (segmentasyon), öznelik parametrelerinin çıkarılması, eğitim ve test gruplarının ayrılması, eğitim setindeki veriler ile sonlanım noktası ile ilişkisi en yüksek olan parametrelerin seçilmesi, seçilen parametreler ile model geliştirilmesi ve modelin test grubu üzerinde doğrulanması (validasyon) adımlarından (şekil 2.3. Radyomiks iş akış şeması) oluşmaktadır(64).



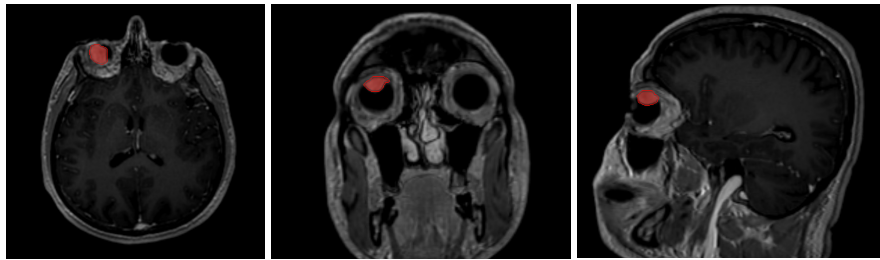
Şekil 2.3. Radyomiks iş akış şeması

2.2.1. Görüntü elde edilmesi

Günümüzde en sık BT olmak üzere PET, MRG ve US'den elde edilen tıbbi görüntüler radyomiks uygulamalarında kullanılmaktadır. BT ve PET'in avantajı sinyal intensitelerinin sayısal bir değer (HU, SUV) ile ifade edilebilmesidir. Görüntüleme protokollerinin optimize edilmesi, gerektiğinde gürültü ve artefakt azaltıcı algoritmalar kullanılmasının radyomiks uygulamalarının tekrarlanabilirliğini arttırdığı gösterilmiştir. Ayrıca farklı üreticilerin cihazları kullanılarak elde edilen MRG incelemelerinin bir arada kullanıldığı çalışmaların genellenebilirlik açısından daha değerli olacağı görüşü yaygın kabul görmüştür (65).

2.2.2 Segmentasyon (Lezyon işaretleme)

İlgilenilen alanın (ROI) veya hacmin (VOI) sınırlarının çizilmesi işlemidir. Karaciğerdeki kitlenin 3 boyutlu olarak manuel segmentasyonuna ait örnek şekil 2.3.'te gösterilmiştir. ROI veya VOI onkolojik uygulamalarda sıklıkla tümör dokusudur. Ancak tümör içerisindeki kontrast boyanması gösteren bileşen, nekroz alanı veya tümörü çevreleyen ödem de segmente edilebilir. Bununla birlikte araştırma konusuna bağlı olarak cerrahi rezeksiyon yapılmış bir beyin tümörü olgusunda rezeksiyon kavitesi ya da kemik mineral dansitesinin BT görüntülerinden radyomiks ile tespit edilmesinin amaçlandığı bir çalışmada vertebra gövdesinin segmentasyonu yapılabilir. Bu işlem için günümüzde altın standart olarak kabul edilen yöntem ROI'nin bir uzman tarafından elle çizilmesidir. Ancak zaman alıcı olması ve tekrarlanabilirlik konusundaki kaygılar nedeniyle son yıllarda yarı-otomatik ve otomatik segmentasyon yöntemleri giderek daha fazla kullanılmaktadır (66). Yarı-otomatik yöntemde örneğin belirli bir gri skala aralığı belirlenerek bu aralık dışında kalan piksellerin dışlanması sağlanabilir. Tekrarlanabilirliğin sağlanması açısından, manuel segmentasyon kullanıldığında gözlemci içi veya gözlemciler arası korelasyonu ölçmek üzere aynı görüntülere aynı uzman tarafından farklı bir zamanda veya farklı bir uzman tarafından segmentasyon yapılması ve elde edilecek parametreler için korelasyon katsayılarının hesaplanması önerilmektedir (67).



Şekil 2.4. Uveal melanom lezyonunun 3 boyutlu segmentasyon örneği

2.2.3. Önifleme

Özellikle sinyal intensite değerlerinin rastgele atandığı MR görüntülerinde intensite değerlerini ortak bir aralığa oturtmak ve ham veriyi izotropik hale getirmek için önifleme işlemleri uygulanır (68)

2.2.3.1. Normalizasyon

Sinyal intensitelerini ortak bir aralığa yerleştirme işlemdir. Bu işlemin yöntemi ile ilgili fikir birliği sağlanamamıştır. Ancak en sık kullanılan normalizasyon yöntemi olan z skoru hesaplamasında; her bir piksel için intensite değerinden, ROI'nin ortalama intensitesi çıkarılır ve bulunan değer ROI'nin ortalama intensitesine bölünür(68,69).

2.2.3.2. Yeniden örnekleme

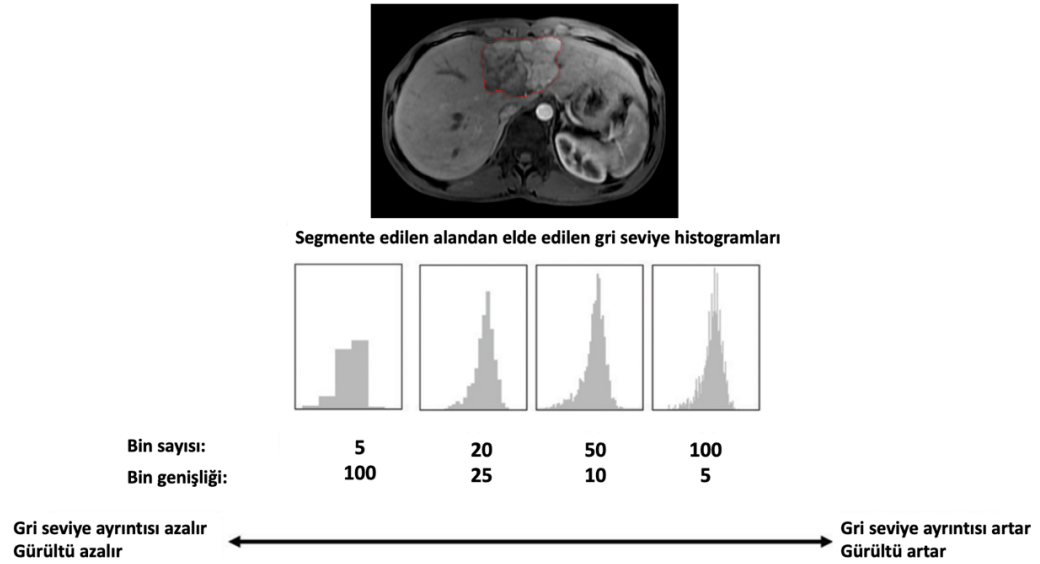
MRG vokselleri genellikle $1 \times 1 \times 3$ mm gibi izotropik olmayan boyutlara karşılık gelir. Ayrıca görüntülerde, çekim protokollerine bağlı olarak farklı piksel aralıkları ve kesit kalınlıkları kullanılabilir. Bazı radyomiks parametrelerinin voksel boyutlarına bağımlı olmaları nedeniyle görüntünün ortak bir uzaysal çözünürlüğe getirilmesi amacıyla yeniden örnekleme uygulanır. Örneğin $1 \times 1 \times 1$ mm veya $3 \times 3 \times 3$ mm gibi izotropik bir voksel boyutu belirlenir ve yeni oluşturulan matristeki boşluklar çevre voksellerin sinyal intensitelerine kullanılarak interpolasyon algortimaları ile doldurulur (70).

2.2.3.3. Uç intensitelerin ayıklanması

BT ve PET verilerinde belirlenen aralık dışında kalan gri seviyesi değerleri değerlendirme dışı bırakılır. MRG verisi için ise genellikle uygulanan yöntem ortalama intensite değerinin üç standart sapma üstü ve altı arası dışında kalan intensitelerin dışlanmasıdır (71).

2.2.3.4. Ayrıştırma (Diskretizasyon)

Ayrıştırma adımında piksellere, sahip oldukları intensite değerlerinin denk geldikleri önceden belirlenmiş aralıklara (bin) uygun şekilde yeni bir değer atanır. Bu işlem kavramsal olarak histogram oluşturmaya benzer. Bin aralıkları ya da bin sayısı kullanıcı tarafından önceden belirlenir (72). Bin sayısının yüksek tutulması doku özneliklerinin korunmasını sağlarken gürültü miktarı artar (şekil 2.5). MRG verisinin kullanıldığı çalışmalarda bin sayısının sabit tutulması elde edilecek öznelik parametrelerinin tekrarlanabilirliğini sağlayacağından mutlaka yapılmalıdır (73).



Şekil 2.5. Bin sayısı ve bin genişliğinin histogram eğrileri üzerindeki etkisi.

2.2.3.5 Filtreleme

Filtreleme, görüntüdeki belirli özelliklerin ön plana çıkarılması amacıyla gerçekleştirilen işlemleri kapsar. Kare, karekök, eksponansiyel gibi uzamsal olmayan filtreler elde edilecek radyomiks parametrelerinin yüksek ve düşük intensitelerden etkilenme derecesini değiştirirken; uzamsal bir filtre olan LoG filtresi ROI'nin kenar özelliklerini ön plana çıkarmayı sağlar (74) Bu filtrelerin kullanılmasının, sadece orijinal özneliklerin kullanılması ile geliştirilen radyomiks tabanlı sınıflama modellerine kıyasla daha başarılı sonuçlar doğurduğu gösterilmiştir (75).

2.2.4 Öznitelik Parametrelerinin Çıkarılması

Öznitelik parametrelerinin elde edilmesi model geliştirilmesinden önceki son adımdır. Sayıları giderek artan ve farklı formüller kullanılarak elde edilebilen öznitelik parametrelerinin Uluslararası Biyobelirteç Standardizasyon İnisyatifi'nin (IBSI) rehberine uygun şekilde kullanılması önerilmektedir. Güncel pratikte IBSI önerilerine uygun olarak geliştirilmiş yazılımlar sayesinde bu adım uygulayıcılar için sadece çalıştır tuşuna basmaktan ibarettir(76). IBSI rehberinde fantom çalışmaları da kullanılarak iç tutarlılığı yüksek olarak tanımlanmış olan öznitelik aileleri ve her bir aileye ait öznitelik parametrelerinin sayısı tablo 2.10'da verilmiştir. Öznitelikler diğer bir sınıflama yöntemine göre morfolojik öznitelikler, birinci derece istatistik (histogram öznitelikleri) ve doku analizi öznitelikleri (ikinci derece istatistik) ve yüksek dereceli istatistikler olmak üzere dört ana grupta incelenebilir(77).

Tablo 2.10. IBSI rehberine göre öznitelik aileleri ve içerdikleri parametrelerin sayısı

Morfoloji	29
Lokal intensite öznitelikleri	2
İntensite bazlı istatistikler	18
İntensite histogramı	23
İntensite-hacim histogramı	5
GLCM (Gri seviye birliktelik matrisi)	25
GLRM (Gri seviye uzunluk matrisi)	16
GLSZM (Gri seviye boyut bölgesi matrisi)	16
GLDZM (Gri seviye uzaklık bölgesi matrisi)	16
NGRDM (Komşu gri tonu farkı matrisi)	5
NGLDM (Komşu gri seviye bağımlılığı matrisi)	17

2.2.4.1 Morfolojik Öznitelikler

Morfolojik öznitelikler ROI'nin hacim, alan, en uzun boyut, küresellik, yüzey alanının hacme oranı gibi geometrik özelliklerin sayısal ifadelerini kapsar. IBSI rehberinde bu başlıkta 29 parametre tanımlanmıştır.

Bu başlık altındaki özniteliklere örnek vermek gerekirse “en büyük lezyon boyutu” Solid Tümörde Yanıt Değerlendirme Kriterleri (RECIST) gibi solid tümörlere yanıtın değerlendirilmesinde kullanılan yapılandırılmış kriterlerin esasını oluşturur. Yine bu aileye ait özniteliklerden biri olan “yüzey alanının hacme oranı” radyolojik değerlendirmede akciğer nodülleri için bir malignite kriteri olarak öznel değerlendirmede kullanılan spiküle kenarlı olma özelliği ile paralellik gösteren nesnel bir sayısal parametre şeklinde karşımıza çıkar (78).

2.2.4.2. Birinci Derece İstatistik Öznitelikleri

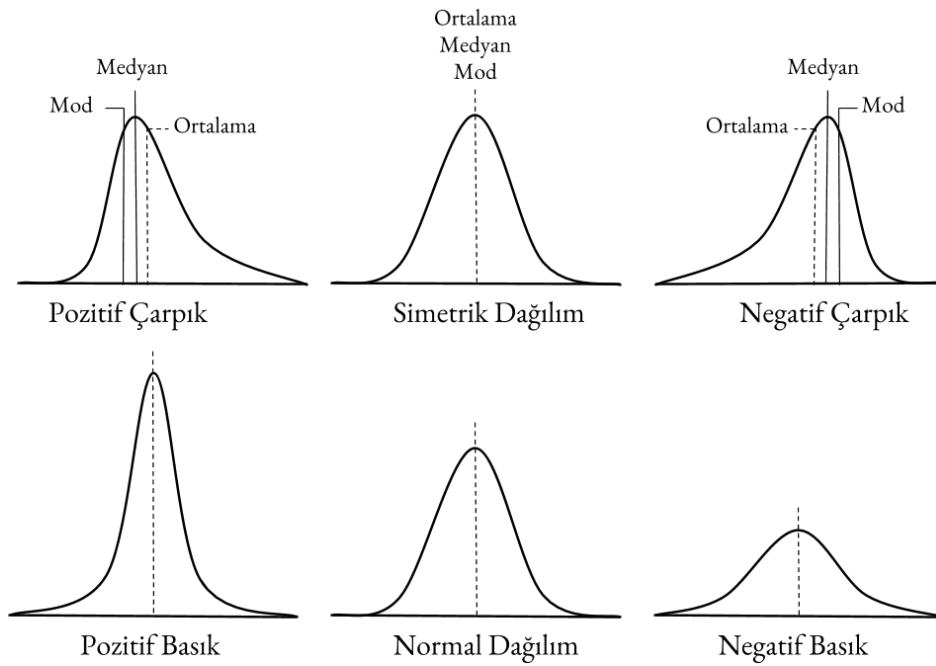
Birinci derece istatistik parametreleri; intensitelerin uzamsal özelliklerini göz ardı eder ve yalnızca frekansları ile ilgilenir. Bu gruptaki özniteliklerin elde edilmesi; piksellerin intensite değerlerinin nasıl dağılım gösterdiğinin analiz edilmesi amacıyla histogram eğrisi oluşturulması ile başlar. Histogram ROI içerisinde intensitelerin hangi sıklıkta bulunduğuun intensite-frekans eğrisi ile ifadesidir.

Görüntüyü oluşturan piksel intensitelerinin doğrudan kullanılması parlaklık birimi olarak kullanılan HU değerlerinin standardize olması nedeniyle BT görüntüleri için mümkündür ancak MRG gibi sinyal intensitelerinin rastgele atanmış olduğu veri setlerinde bu öznitelikler anlamsızdır. Bu nedenle MRG'den öznitelik çıkarılması öncesi ayrıştırma işlemi mutlaka gereklidir.

Ayrıştırma; ROI içerisindeki intensitelerin her biri için denk geldikleri belirlenmiş intensite aralıklarına (bin) göre yeni bir değer atanmasıdır. Bin genişliği ya da bin sayısı kullanıcı tarafından belirlenir. Örneğin 8 bit'lik bir tıbbi görüntü 256 gri seviyesi içerir. Bin genişliği 8 seçilerek ayrıştırma yapılacak olursa 32 adet bin ortaya çıkar. ROI içindeki her bir piksele, denk geldiği bin aralığına uygun yeni bir değer atanır. Daha sonra bu yeni atanmış bin değerlerinin dağılımı; x eksenine bin değerleri, y

eksenine ise bu bin değerlerindeki piksellerin frekansı işlenerek histogram eğrileri (şekil 2.6) oluşturulur.

Histogram eğrilerinden elde edilen dağılımın yerleşimini ifade eden ortalama, mod ve medyan; dağılımın genişliğini ifade eden varyans ve çeyrekler arası aralık; dağılımın şeklini ifade eden basıklık ve çarpıklık ile gri seviyelerinin heterojenliğinin göstergesi olan entropi ve enerji gibi öznitelik parametreleri birinci derece istatistik özniteliklerini oluşturur.



Şekil 2.6. Histogram eğrisi örnekleri

2.2.4.3. Doku Analizi Öznitelikleri (İkinci Derece İstatistik)

Birinci derece istatistiklerin aksine doku analizi öznitelikleri piksellerin uzamsal özelliklerini de değerlendirmeye katar. Bu amaç ile GLCM (Gri seviye birliktelik matrisi), GLRM (Gri seviye uzunluk matrisi), GLSZM (Gri seviye boyut bölgesi matrisi), GLDZM (Gri seviye uzaklık bölgesi matrisi), NGLDM (Komşu gri tonu farkı matrisi) ve NGLDM (Komşu gri seviye bağımlılığı matrisi) oluşturulur. Daha sonra her bir matristen sayısal öznitelikler çıkarılır. Bu matrislerin nasıl oluşturulduğu ve bunlardan çıkarılan

parametrelerin elde edilme şekli bu tez çalışmasının asıl odak noktası olmadığından fikir verici olması amacıyla aşağıda GLCM ve GLSZM matrislerinin elde edilme şekli özetlenmiştir. Daha ayrıntılı bilgi için Pyradiomics rehberine bakılabilir(79).

GLCM görüntüde birbirine belirli bir açı ve mesafede yerleşim gösteren intensite çiftlerinin kaç defa bulunduğu ifade edildiği matristir. İki boyutlu görüntüde her bir piksel için 1 birim mesafede, her 45 derecelik açıda yerleşmiş bir piksel olmak üzere toplam 8 piksel vardır. Üç boyutlu görüntüde ise bir piksel için yine bir birim mesafede ve 45 derece açı ile yerleşmiş 26 piksel vardır.

İki boyutlu bir örnek ile açıklamak için aşağıdaki 5x5 boyutlarındaki I matrisini (Şekil 2.7) ele alabiliriz. Bu matriste 8 ayrı intensite değeri bulunduğu için elde edilecek GLCM 8x8 boyutlarında olacaktır.

The diagram illustrates the conversion of an I matrix to a GLCM matrix. The I matrix is a 5x5 grid of integers. The GLCM matrix is an 8x8 grid of counts. Red circles and arrows indicate the mapping from I matrix elements to GLCM matrix elements.

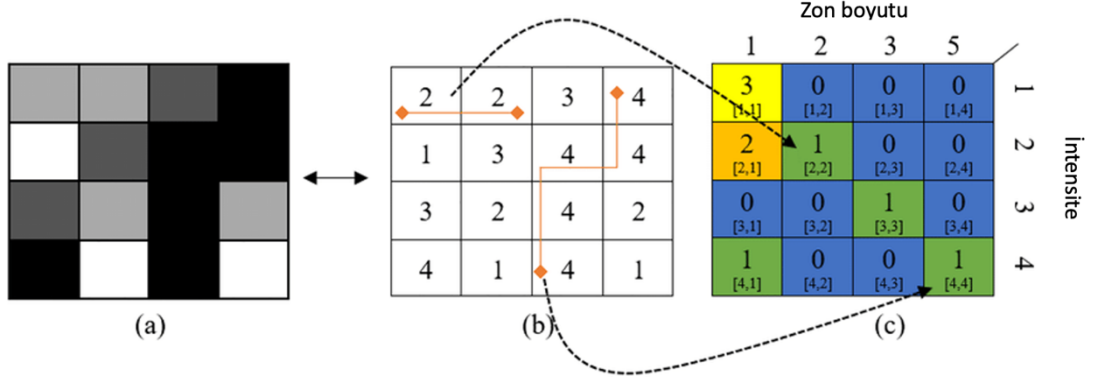
I	1	1	5	6	8
	2	3	5	7	1
	4	5	7	1	2
	8	5	1	2	5

GLCM	1	2	3	4	5	6	7	8
1	1	2	0	0	1	0	0	0
2	0	0	1	0	1	0	0	0
3	0	0	0	0	1	0	0	0
4	0	0	0	0	1	0	0	0
5	1	0	0	0	0	1	2	0
6	0	0	0	0	0	0	0	1
7	2	0	0	0	0	0	0	0
8	0	0	0	0	1	0	0	0

Şekil 2.7. I matrisinden GLCM matrisinin elde edilmesine ait örnek.

GLSZM ise görüntüde aynı intensiteye sahip birbirine bağlı piksellerin toplam boyutlarının ifade edildiği matristir. Birbirine komşu pikseller ve onların komşuları bağlı pikselleri oluşturur. GLSZM matrisi $P(i,j)$ olarak ifade edildiğinde i intensite değerini, j bu intensitedeki bağlı piksellerin boyutu gösterir. GLSZM yön ve

rotasyondan bağımsızdır. İki boyutlu bir matristen GLSZM oluşturulmasına ait örnek şekil 2.8'de gösterilmiştir.



Şekil 2.8. GLSZM oluşturulmasına ait örnek.

Doku analizi öznitelikleri, yukarıda ikisinin elde edilme yöntemi gösterilen matrislerden ilgili matematik formülleri ile çıkartılır. Bunlardan bazıları komşu intensite çiftlerinin rastgeleliğinin ölçüsü olan 'ortak entropi', homojenliğin ölçüsü olan 'ortak enerji', ortalamadan daha çok sapan intensite çiftlerinin daha çok ağırlıklandırılması ile elde edilen ve heterojenliğin bir ölçüsü olan 'farkların varyansı'dır (80).

2.2.5. Eğitim ve Doğrulama Gruplarının Ayrılması

Aşırı uyum (overfitting) geliştirilen modelin eğitim setinde başarılı olup bir başka grupta uygulandığında başarısız olması olarak tanımlanır(81). Bunu engellemek için model eğitime dahil edilmeyecek ayrı bir veri setine ihtiyaç duyulur. İdeal koşullarda, radyomiks çalışmalarında geliştirilecek modelin başarısının ölçülmesinde kullanılmak üzere tercihen de farklı bir merkezden alınmış bir doğrulama grubu kullanılır. Buna dış doğrulama grubu denir. Aynı merkezde farklı bir üreticinin görüntüleme cihazından elde edilen veri seti doğrulama grubu olarak ayrılırsa bu da dış doğrulama grubu olarak kabul edilir(82). Ancak çeşitli sebeplerle dış doğrulama grubu oluşturulamıyorsa mevcut veri seti %70 veya %80 eğitim seti; kalanı test seti olarak ayrılabilir ki buradaki test grubu iç doğrulama grubu olarak adlandırılır. Bu

ayırma işlemi rastgele ya da zamana göre yapılabilir. Yetersiz hasta sayısı ile yapılan çalışmalarda doğrulama grubu ayrılması eğitimde kullanılabilecek veriyi daha da azaltacağından geliştirilen modelin başarısızlığı ile sonuçlanabilir. Bu durumda bir doğrulama grubu ayrılmaksızın tüm veri seti model eğitiminde kullanılır ve doğrulama basamağında çapraz-doğrulama teknikleri kullanılabilir. Çapraz-doğrulamanın kullanılacağı çalışmalarda, öznitelik seçiminin çapraz-doğrulama aşamasından önce tüm veri setine uygulanmasının ciddi bir veri sızıntısına sebep olacağı ve geliştirilen modelin başarısının hatalı olarak yüksek çıkacağı mutlaka akılda bulundurulmalıdır(83).

2.2.6. Öznitelik Seçimi

Model geliştirme öncesi son basamak öznitelik seçimidir. Amaç elde edilen çok sayıda parametreden tekrarlanabilirliği ve sonlanım noktasını öngörme başarısı yüksek, anlamlandırılması kolay ve en az sayıda öznitelik seçmektedir. Nitekim model geliştirilirken ne kadar fazla sayıda öznitelik dahil edilirse aşırı uyum ihtimali o kadar artar (57).

Tekrarlanabilirliğin sağlanması için en sık kullanılan yöntem korelasyon çalışmasıdır. Bu yöntemde aynı gözlemci farklı bir zamanda ya da farklı bir gözlemci aynı hasta grubunda, aynı yöntem ve parametreleri kullanarak öznitelik çıkarma işlemi tekrarlar. Elde edilen öznitelik parametrelerinin sınıflar arası korelasyon analizi ile gözlemci içi ya da gözlemciler arası korelasyon katsayısı (ICC) tespit edilir. Belirlenen korelasyon katsayısının altında kalan parametreler elenir. ICC eşik değerinin yüksek seçilmesi tekrarlanabilirliği ve tutarlılığı artıracaktır ancak aynı zamanda çok sayıda özniteliğin elenmesine de sebep olabilir. Radyomiks çalışmalarında ICC eşiklerinin genellikle 0,75 ile 0,90 arasında seçilmesi önerilmektedir (84).

Öznitelik korelasyonu ile seçim diğer bir yöntemdir. Bu yöntemde özniteliklerin ikişerli korelasyon analizleri yapılır. Yüksek korelasyon gösteren özniteliklerden sonlanım noktası ile ilişkisi en yüksek olan tek bir değişken seçilir. Bu seçim yapılırken göz önünde bulundurulması gereken bir diğer kriter özniteliğin ait olduğu ailedir. Örneğin birbiri ile yüksek korelasyon gösteren biri morfoloji diğeri ise ikinci derece

istatistik ailesine ait iki öznitelikten morfoloji ailesine ait olan seçilip diğeri dışlanabilir. Bu çalışma sonunda elde edilecek modelin daha kolay anlamlandırılmasını mümkün kılacaktır (61).

Radyomiks çalışmalarında öznitelik seçimi için yaygın olarak kullanılan diğer yöntemler Ridge regresyon, LASSO (en küçük mutlak küçültme ve seçim işlemcisi) ve elastik net gibi cezalandırmalı regresyon yöntemleridir. Bu yöntemlerde lojistik regresyon analizi ile model geliştirilir ve modele katkısı görece az ve aşırı uyuma neden olması olası özniteliklerin cezalandırılması (katsayılarının sıfıra yaklaştırılmasına) prensibine dayanır (77). Ridge regresyon ve LASSO yöntemlerinin birleşimi olarak ifade edilebilecek olan elastik net regresyon yönteminin üstünlüğü bağımsız değişken sayısının gözlem sayısından çok daha fazla olduğu durumlarda da başarılı sonuçlar vermesi ve korelasyonu yüksek olan bağımsız değişkenleri birlikte seçebilmesidir(85).

3.4.1 Model Geliştirme

Birbirine hiç benzemeyen iki sınıfın ayrımı dışında bir özneliğin tek başına hedeflenen sınıflamayı yüksek başarı ile gerçekleştirebilme olasılığı son derece düşük olduğundan hemen her zaman çok değişkenli modeller geliştirilmesi gerekmektedir.

Sınıflandırma çalışmalarında genellikle veri setini iki gruba ayıracak doğrusal ya da kıvrıntılı bir 'karar hattı' oluşturulur. Bu amaçla doğrusal ayırım analizi (LDA), normal dağılımlı Naive Bayes veya lojistik regresyon analizi kullanılabilir. Ancak iki grubun ayrımı daha karmaşık nitelikte ise çok boyutlu sınıflama yapabilen destek vektör makinesi (SVM), sinir ağı (neural network), rastgele orman algoritması gibi makine öğrenmesi yöntemleri kullanılabilir. Bu yöntemler ince ayar ile modelin optimizasyonunu da olanaklı kılar (86).

Sağkalım (olaya kadar geçen zaman) analizi çalışmalarında ise en sık Cox regresyon analizi ve rastgele orman sağkalım yöntemi kullanılır. Her iki yöntem de veri sansürlemesini göz önünde bulundurur yani olayın gerçekleşmemesi halinde dahi o gözleme ait zaman verisini modeli geliştirmekte kullanabilir. Rastgele orman sağkalım algoritması doğrusal olmayan etkileri modelleyebilme üstünlüğüne sahiptir ancak Cox regresyonuna göre daha fazla veriye ihtiyaç duyar (87).

Naive Bayes sınıflandırıcısı veri madenciliği ve makine öğrenmesinde sıklıkla kullanılan bir denetimli öğrenme algoritmasıdır. Bayes teoremine dayanan bu yöntem önsel olasılıkları göz önünde bulundurur ve her bir değişken için belirli bir sınıfa ait olma olasılığını hesaplayarak karar verir(88). Bu yöntem değişkenlerin Gaussian dağılım gösterdiğini kabul eder. Önsel olasılıkları göz önünde bulundurur ve her bir değişken için sınıfların ortalama ve standart sapma değerlerini kullanarak bir gözlemin bir sınıfa ait olma olasılığını belirlemeye çalışır. Dolayısıyla her bir değişken için her bir sınıfa ait ortalama ve varyans değerleri eğitim setindeki veriler kullanılarak hesaplanmaktadır. Ayrıca sınıfların eğitim setindeki oranları belirlenir ki bu önsel olasılık olarak sınıflandırma aşamasında kullanılmaktadır.

C1 ve C2 olmak üzere iki sınıflı ve tek değişkenli bir veri seti varsayalım. Eğitim setinden C1 ve C2 sınıflarının oranları (önsel olasılık) hesaplanır.

$$P(C = 1) = N1/(N1 + N2) \text{ (C1'e ait olma olasılığı)}$$

$$P(C = 2) = N2/(N1 + N2) \text{ (C2'ye ait olma olasılığı)}$$

C1 ve C2 sınıfları içi yine eğitim setinden x değişkeni için ortalama(μ) ve varyans(σ^2) hesaplanır.

X0 değerine sahip yeni bir gözlemin C1 ve C2 sınıflarına ait olma olasılığı Naive Bayes teoremine göre değerlendirildiğinde $P(C=1 | X = x0)$ C1 sınıfına ait olma olasılığı; $P(C=2 | X = x0)$ C2 sınıfına ait olma olasılığı olmak üzere aşağıdaki şekilde hesaplanabilir.

$$P(C=1 | X = x0) = [P(X=x0 | C = 1) * P(C = 1)] / [(C = 1 | X =x0)+P(C = 2 | X =x0)]$$

$$P(C=2 | X = x0) = [P(X=x0 | C = 2) * P(C = 2)] / [(C = 1 | X =x0)+P(C = 2 | X =x0)]$$

$P(X = x0 | C = 1)$ ve $P(X = x0 | C = 2)$, x0 değerinin normal dağılım olasılık yoğunluk fonksiyonunda yerine koyularak hesaplanır.

$$f(x | \mu, \sigma^2) = (1 / \sqrt{2\pi\sigma^2}) * \exp(-(x - \mu)^2 / (2\sigma^2))$$

Bu formülde:

"f(x | μ, σ^2)" normal dağılımın olasılık yoğunluk fonksiyonunu,

"x" değişkenin değerini,

" μ " normal dağılımın ortalama değerini,

" σ^2 " normal dağılımın varyansını,

" π " (π), matematiksel sabit olarak 3,14 değerini

"exp()" fonksiyonu, üs alma işlemini (e tabanında üs alma) ifade eder.

Gaussian Naive Bayes sınıflama algoritması yukarıda açıklandığı şekilde X_0 değerine sahip gözlem için C1 ve C2 sınıflarına ait olma olasılıklarını hesaplayarak gözlemin daha yüksek olasılığa sahip sınıfa ait olduğu kestiriminde bulunan bir makine öğrenmesi yöntemidir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Vakaların seçilmesi

Çalışmanın örnekleme, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda uveal melanom tanısı ile stereotaktik radyocerrahi (SRS) uygulanmış hastalar içerisinde aşağıdaki dahil etme ve dışlama ölçütleri kullanılarak seçilmiştir.

Dahil etme ölçütleri:

- Oftalmolojik değerlendirme sonucu klinik olarak uveal melanom tanısı almış olmak.
- Uveal melanom tanısı nedeniyle SRS tedavisi almış olmak.
- SRS tedavisinden önce aksiyel T1A, aksiyel YB-T2A ve kontrast sonrası aksiyel YB-T1A sekanslarını içeren orbita MRG tetkikinin hastane PACS arşivinde bulunması.
- SRS tedavisi sonrası en az 48 aylık klinik takip yapılmış olması.

Dışlama ölçütleri:

- SRS tedavisinden önce ilgili göze enükleasyon yapılmış olması.
- Takipte metastaz durumunun tespit edilememesi
- Takipte lokal nüks durumunun tespit edilememesi
- SRS öncesi MRG tetkikindeki aksiyel T1A, aksiyel YB-T2A veya kontrast sonrası aksiyel YB-T1A sekanslarından herhangi biri veya birkaçının tanısal kalitede olmaması.

Yukarıdaki ölçütler ışığında hastane bilgi yönetim sistemi ve Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'ndaki hasta dosyalarının retrospektif olarak taranması sonucu çalışmaya dahil edilebilecek 88 hasta tespit edilmiştir.

3.2 Klinik verilerin toplanması

Hastaların yaş, cinsiyet, tanı anında görme kaybı durumu, retina dekolmanı ve subretinal kanama varlığı, uveal melanom COMS sınıfı, AJCC evreleme sistemine göre T kategorisi, SRS fraksiyon dozu, SRS toplam dozu, 48 aylık takipte metastaz gelişme

durumu ve 48 aylık takipte lokal progresyon durumu hastane bilgi yönetim sistemi ve fiziksel dosyalardan retrospektif olarak toplanıp kaydedilmiştir.

3.3 MRG protokolleri

88 hastadan 17'sinin SRS öncesi orbita MRG incelemesi 1.5T MRG (Magnetom Aera, Siemens, Erlangen, Almanya); 71'i ise 1.5T MRG (Achieva, Philips, Hollanda) ile gerçekleştirilmiştir.

Çalışmamızda kullanılan MRG sekanslarının çekim parametreleri 1.5 T Achieva MRG için;

- Aksiyel TSE T1AG: TR=550 ms; TE=15 ms; kesit kalınlığı 3 mm; matris=384x384; FOV= 150x150 mm; NEX=2
- Aksiyel YB TSE T2AG: TR=3000 ms; TE= 100 ms; kesit kalınlığı 3 mm; matris=320x320; FOV=150x150 mm; NEX=2
- Kontrast sonrası aksiyel YB AG: 0,2 ml/kg dozunda gadoterat megluminin intravenöz yoldan verilmesini takiben; TR=450 ms; TE=15 ms; kesit kalınlığı 3 mm; matris=384x384; FOV= 150x150 mm; NEX=1

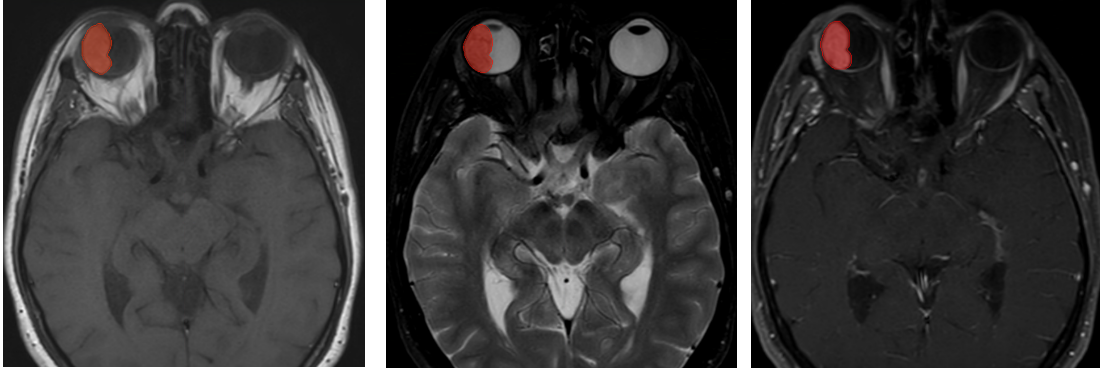
1.5T Magnetom Aera MRG için;

- Aksiyel TSE T1AG: TR=437 ms; TE=13 ms; kesit kalınlığı 3 mm; matris=256x256; FOV= 160x160 mm; NEX=3
- Aksiyel YB TSE T2AG: TR= 4030 ms; TE= 73 ms; kesit kalınlığı 3 mm; matris=512x512; FOV=160x160 mm; NEX=3
- Kontrast sonrası aksiyel YB AG: 0,2 ml/kg dozunda gadoterat megluminin intravenöz yoldan verilmesini takiben; TR=633 ms; TE=13 ms; kesit kalınlığı 3 mm; matris=256x256; FOV= 160x160 mm; NEX=3 şeklinde kullanılmıştır.

3.4 Radyomiks Özneliklerinin Çıkarılması

Olguların SRS öncesi çekilmiş MRG tetkiklerindeki aksiyel T1AG, aksiyel YB-T2AG ve kontrast sonrası aksiyel YB-T1AG olmak üzere üç sekandan uveal melanom lezyonlarının segmentasyonu, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda mevcut bulunan syngo.via VB60A (Siemens

Healthineers, Forchheim, Germany) iş istasyonundaki “Radiomics Frontier version 1.4.0” uygulaması kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Uveal melanom lezyonlarının önemli bir kısmının 5 mm’den küçük olması nedeniyle parsiyel volüm etkisinin önem arz edeceği, ayrıca gözün hareketli bir organ olması nedeniyle de hareket artefaktlarının katkısıyla üç boyutlu segmentasyon yapılması halinde elde edilecek radyomiks özniteliklerinin dokunun gerçek özelliklerini yansıtmayabileceği düşünülmüştür. Bu sebeplerle segmentasyon, uveal melanom lezyonlarının yukarıda belirtilen MRG sekanslarında en geniş görüldükleri tek bir kesitten iki boyutlu olarak gerçekleştirilmiştir.



Şekil 3.1. T1AG, YB-T2'AG ve kontrast sonrası YB-T1AG'de uveal melanom lezyonunun iki boyutlu segmentasyonu

Özniteliklerin çıkarılması aşamasında ön işleme basamağında görüntülerin eşit piksel boyutlarına getirilmesi amacıyla yeniden örnekleme çözünürlüğü $1 \times 1 \times 1$ mm seçilerek interpolasyon yapılmış; gri seviyesi ayrıştırması için “bin genişliği” 25; aşırı değerlerin dışlanması için sınır değerler ± 3 standart sapma olarak seçilmiştir.



Şekil 3.2. Ön işleme basamağındaki kullanılan ayarlar

Segmentasyon ve ön işleme ayarlarının yukarıdaki şekilde seçilmesi sonucu 110 orijinal radyomiks öz niteliği ve bunların kare, karekök, logaritma, eksponansiyel ve dalgalet(wavelet) filtrelerinden türetilmiş 744 üst seviye öz nitelik olmak üzere her bir sekans için 854 öz nitelik elde edilmiştir.

3.5 Öz niteliklerin Seçilmesi ve Model Geliştirme

Radyomiks çalışmalarının en önemli kısıtlılığı olan tekrarlanabilirlik sorununu ortadan kaldırmak amacıyla elde edilen öz niteliklerin gözlemciler arası korelasyonunu tespit etmek ve gözlemciye bağımlı değişkenlik gösteren öz niteliklerin dışlanması sağlamak üzere baş ve boyun radyolojisi alanında 10 yıllık tecrübesi bulunan araştırmacı (E.B), yine yukarıda tanımlanan yöntem ve ön işleme ayarları ile bağımsız olarak segmentasyon ve öz nitelik çıkarılması işlemini gerçekleştirdi. İki gözlemcinin çıkardığı öz nitelik parametreleri için korelasyon katsayıları (ICC) R 4.3.1 (R Development Core Team, 2023) programında "irr" ve "lpSolve" paketleri kullanılarak hesaplandı. ICC eşik değeri olarak 0.80 belirlendi ve bu eşik değerinin altında kalan öz nitelikler dışlandı. Bunun neticesinde T1 ağırlıklı görüntülerden 90, YB-T2 ağırlıklı

görüntülerden 164 ve kontrast sonrası YB-T1 ağırlıklı görüntülerden 91 olmak üzere gözlemciler arası uyumu olan yüksek toplam 345 öznitelik tespit edildi.

Klinik veriler ve yüksek korelasyon gösterdikleri tespit edilen öznitelik parametrelerinin tümü tek bir veri setinde birleştirildi. Veri seti, veri sızıntısını önlemek amacıyla öznitelik seçimi ve model geliştirme aşamasından önce eğitim seti ve test seti (iç doğrulama grubu) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Bu ayırım rastgele olarak ve eğitim setinde vakaların %70'i test setinde ise %30'u olacak şekilde yapıldı.

Eğitim ve test seti arasında değişkenler bakımından farklılık olup olmadığının tespit edilebilmesi için sayısal değişkenlerin normallik varsayımı Shapiro-Wilk uyum iyiliği testi ile incelendi. Normallik varsayımını sağlayan sayısal değişkenler bakımından eğitim ve test setleri arasında farklılık olup olmadığı Student's t testi ile, normallik varsayımını sağlamayan sayısal değişkenler için ise Mann-Whitney U testi ile incelendi. Kategorik değişkenler bakımından eğitim ve test setleri arasında farklılık olup olmadığı Ki-kare testi ile incelendi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak alındı.

Takipte metastaz ve lokal nüks gelişme durumu sonlanım noktaları olarak belirlendi. Klinik ve radyomiks verileri kullanılarak metastaz ve lokal nüksü öngörecekle model geliştirilmesi amaçlandı. R 4.3.1 (R Development Core Team, 2023) programında "tidyverse" ve "glmnet" paketleri kullanılarak elastik net regresyon algoritması ile öznitelik seçimi yapıldı.

Model geliştirme aşamasında R 4.3.1 (R Development Core Team, 2023) programında "caret" ve "e1071" paketleri kullanılarak Naive Bayes sınıflama algoritması tercih edildi.

Çalışmada geliştirilen radyomiks modelleri test seti üzerinde uygulandı ve modelin performansı doğruluk, dengeli doğruluk, duyarlılık, özgüllük, pozitif kestirim değeri ve negatif kestirim değeri ile ölçüldü. Ayrıca modelin alıcı işletim karakteristiği (ROC) eğrisi çizilmiş ve eğri altında kalan alanlar (AUC) hesaplandı.

4. BULGULAR

Çalışmaya katılma ölçütlerini sağlayan 88 hastanın yaş ortalaması 54.3 ± 14.3 olarak bulundu. Hastaların cinsiyet dağılımı 44'ü (%50) erkek; 44'ü (%50) kadın olmak üzere birbirine eşitti. 66 hasta (% 75) görme kaybı ile başvururken 22 hastada (%25) tanı anında görme kaybı yoktu. Hastaların 29'unda (%33) tanı anında eşlik eden retina dekolmanı; 38'inde (%43,2) ise subretinal kanama tespit edildi. Vakaların 61'i (%69,3) COMS grup 2 iken; COMS grup 1 ve COMS grup 3 hastaların sayıları sırasıyla 5 (%5,7) ve 22 (%25) olarak bulundu. AJCC T evrelerine göre hastaların 10'u (%11,4) T1; 37'si (%42) T2; 33'ü (%37,5) T3 ve 8'i (%9,1) T4 şeklindeydi. 4 yıllık takipte hastaların 16'sında (%18,2) metastaz ve yine 16'sında (%18,2) lokal nüks tespit edildi.

Öznitelik çıkarma aşamasında T1AG, YB-T2AG ve postkontrast T1AG sekanslarından her biri için 854 olmak üzere toplam 2562 radyomiks özniteliği elde edildi. Bunlardan gözlemciler arası korelasyonu (ICC) 0,80'in altında olanlar dışlandığında T1AG için 90; YB-T2AG için 164 ve postkontrast T1AG için 91 olmak üzere 345 öznitelik veri setine eklendi.

Yaş, cinsiyet, tanı anında görme kaybı, retina dekolmanı, subretinal kanama, COMS grubu, T evresi ve toplam SRS dozu ile takipte metastaz ve lokal nüks gelişmesi açısından karşılaştırıldığında eğitim ve test setlerinde gruplar arasında anlamlı fark olmadığı tespit edildi. Eğitim ve test setlerinin demografik ve klinik özellikleri tablo 4.1'de verilmiştir.

Tablo 4.1. Eğitim ve Test gruplarının demografik ve klinik özellikler bakımından karşılaştırması.

	Eğitim seti(n=61)	Test seti(n=27)	
Yaş	55,8(±14,3)	51,1(±14,3)	P=0,15
Cinsiyet			
Kadın	33 (%54,1)	11 (%40,7)	P=0,35
Erkek	28 (45,9)	16(59,3)	
Görme Kaybı			
Var	46(%75,4)	20 (%74,1)	P>0,05
Yok	15(%24,6)	7(%25,9)	
Retina Dekolmanı			
Var	22(%36,1)	7(%25,9)	P=0,49
Yok	39(%63,9)	20(%74,1)	
Subretinal Kanama			
Var	29(%47,5)	9(%33,3)	P=0,31
Yok	32(%52,5)	18(%66,7)	
COMS			
Grup 1	1 (%1,6)	4(%14,8)	
Grup 2	44(%72,1)	17(%63,0)	P=0,067
Grup 3	16(%26,2)	6(%22,2)	
T evresi			
T1	4(%6,6)	6(%22,2)	
T2	25(%41,0)	12(%44,4)	P=0,083
T3	27(%44,3)	6(%22,2)	
T4	5(%8,2)	3(%11,1)	
Toplam doz (mGy)			
≤4500	12 (%19,7)	6 (%22,2)	p> 0.05
4500-6000	49 (80,3)	21 (%77,8)	
Metastaz			
Var	13(%21,3)	3(%11,1)	P=0.37
Yok	48(%78,7)	24(%88,9)	
Lokal nüks			
Var	13(%21,3)	3(%11,1)	P=0.37
Yok	48(%78,7)	24(%88,9)	

Yaş, cinsiyet, görme kaybı, retina dekolmanı, subretinal kanama, COMS grubu, T evresi ve toplam SRS dozu olmak üzere sekiz bağımsız değişken ile metastaz ve lokal nüks gelişme durumu arasındaki ilişki incelendiğinde toplam radyoterapi dozunun 4500 mGy'den yüksek verildiği grupta 4500 mGy'den düşük verilmiş olanlara göre

istatistiksel anlamlı oranda daha az lokal nüks geliştiği tespit edildi. Diğer değişkenler ile metastaz ve lokal nüks durumu arasında ise istatistiksel anlamlı ilişki olmadığı bulundu (tablo 4.2).

Tablo 4.2. Demografik ve klinik değişkenler ile lokal nüks ve metastaz arasındaki ilişki (ort: ortalama, ss: standart sapma).

	Metastaz			Lokal Nüks		
	Var	Yok		Var	Yok	
Yaş (ort±ss)	54±14.5	55±14	p=0.67	54.8±9	42.2±16	p=0.073
Cinsiyet						
Kadın	6(%37,5)	38(%52.8)	p=0.40	7(%43.8)	37(%51.4)	p=0.78
Erkek	10(%62,5)	36(%47.2)		9(%56.2)	35(%48.6)	
Görme Kaybı						
Yok	4(%25)	18(%25)	p>0.05	3(%18.8)	19(%26.4)	p=0.75
Var	12(%75)	54(%75)		13(%81.2)	53(%73.6)	
Retina Dekolmanı						
Yok	8(%50)	51(%70.8)	p=0.19	8(%50)	51(%70.8)	p=0.19
Var	8(%50)	21(%29.2)		8(%50)	21(%29.2)	
Subretinal Kanama						
Yok	6 (%37.5)	44(%61.1)	p=0.14	7(%43.8)	43(%59.7)	P=0.37
Var	10(%62.5)	28(%38.9)		9(%56.2)	29(%40.3)	
COMS grubu						
Küçük	1 (%6.3)	4 (%5.6)	p=0.71	0(%0)	5(%6.9)	p=0.08
Orta	10 (%62.5)	51(%70.8)		9(%56.2)	52(%72.2)	
Büyük	5(%31.3)	17(%23.6)		7(%43.8)	15(%20.8)	
T Evresi						
1	1 (%6.3)	9(%12.5)	p=0.54	1(%6.7)	9(%12.5)	p=0.14
2	6(%37.5)	31(%43.1)		6(%37.5)	31(%43.1)	
3	6(%37.5)	27(%37.5)		5(%31.3)	28(%38.9)	
4	3(%18.8)	5(%6.9)		4(%25)	4(%5.6)	
Toplam Doz (mGy)						
≤4500	5(%31.3)	13(%18.1)	p=0.30	8(%50)	10(%13.9)	P=0.003
4500-6000	11(%68.8)	59(%81.9)		8(%50)	62(%86.1)	

4.1 Lokal Nüks Sınıflandırma Modeli

345 radyomiks parametresinden elastik net lojistik regresyon yöntemi ile lokal nüks gelişme durumunu öngörmek amacıyla öznelik seçimi yapıldığında tümü YB-T2AG'den elde edilen 4 ve T1AG'den elde edilen 3 öznelik seçilmiştir (tablo 4.3).

Tablo 4.3 Lokal nüks modeli için elastik ağ yöntemi ile seçilen öznelikler

YB-T2AG	logarithm_firstorder_TotalEnergy
	original_shape_MeshVolume
	logarithm_glszm_ZoneVariance
	original_shape_VoxelVolume
T1AG	logarithm_firstorder_TotalEnergy
	squareroot_firstorder_TotalEnergy
	squareroot_gldm_GrayLevelNonUniformity

Eğitim setinde lokal nüks var/yok şeklinde oluşturulmuş iki sınıf için Naive Bayes algoritması ile geliştirilmiş modelde kullanılan radyomiks özneliklerinin önsel olasılıkları, ortalama ve varyans değerleri tablo 4.4'te verilmiştir.

Tablo 4.4 Lokal nüks modelinin önsel olasılık, ortalama ve varyans değerleri.

	Lokal Nüks Yok	Lokal Nüks Var
Lokal Nüks Önsel Olasılıkları	0,787	0,213
T2_logarithm_firstorder_TotalEnergy	$\mu = 1424952$ $\sigma^2 = 1021512$	$\mu = 2148418$ $\sigma^2 = 1594092$
T2_original_shape_MeshVolume	$\mu = 194.5$ $\sigma^2 = 139.5$	$\mu = 283.2$ $\sigma^2 = 225.7$
T2_logarithm_glszm_ZoneVariance	$\mu = 43.2$ $\sigma^2 = 49.7$	$\mu = 93.9$ $\sigma^2 = 121.3$
T2_original_shape_VoxelVolume	$\mu = 218.6$ $\sigma^2 = 146.8$	$\mu = 314.6$ $\sigma^2 = 237.5$
T1_squareroot_firstorder_TotalEnergy	$\mu = 1447492$ $\sigma^2 = 859487$	$\mu = 1955028$ $\sigma^2 = 1458399$
T1_squareroot_gldm_GrayLevelNonUniformity	$\mu = 13.6$ $\sigma^2 = 6.6$	$\mu = 18.8$ $\sigma^2 = 13.3$
T1_logarithm_firstorder_TotalEnergy	$\mu = 1956133$ $\sigma^2 = 1151926$	$\mu = 2686830$ $\sigma^2 = 2127768$

Lokal nüks öngörme modeli; test grubuna uygulandığında lokal nüks saptanmamış olan 24 vakanın 22'sini doğru sınıflandırmış, 2 vaka için ise hatalı olarak

lokal nüks gelişeceği yönünde tahminde bulunmuştur. Gerçekte lokal nüks tespit edilen 3 hastanın ise 3'ünü de doğru sınıflandırmıştır. Modelin kestirim sonuçlarının konfüzyon matrisi tablo 4.5'te verilmiştir.

Tablo 4.5. Lokal nüks modelinin konfüzyon matrisi.

		Gerçek Lokal Nüks Durumu	
		Var	Yok
Lokal Nüks Modelinin Tahmini	Var	3	2
	Yok	0	22

Buna göre lokal nüks modelinin performans ölçütleri şu şekilde bulunmuştur:

Doğruluk: 0.92 (95% CI: 0.757, 0.990)

Duyarlılık: 1

Özgüllük: 0.916

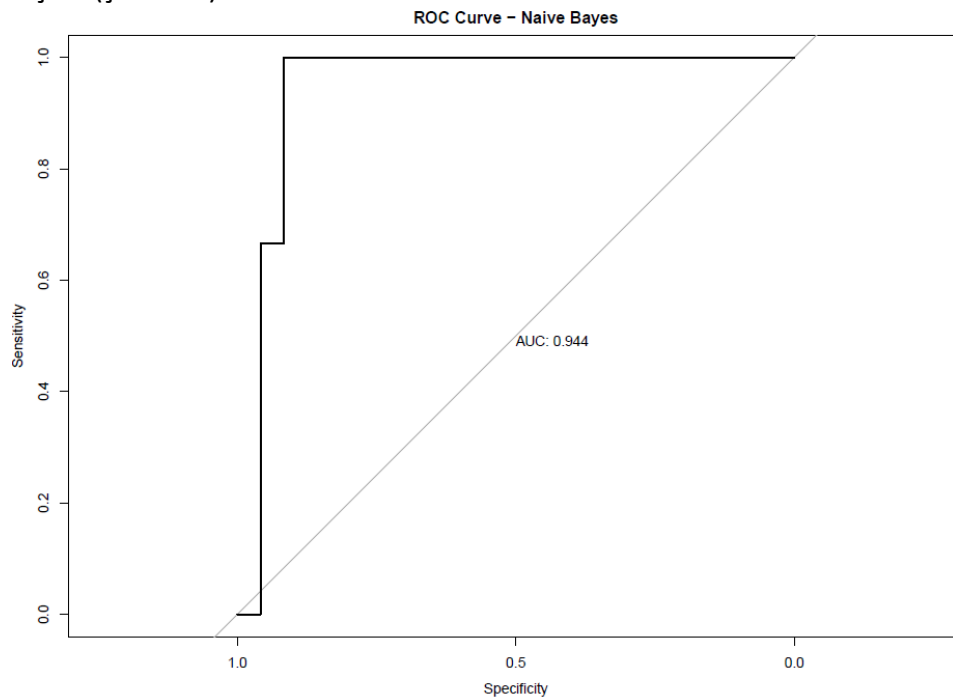
Pozitif kestirim değeri: 0.6

Negatif kestirim değeri: 1

F1: 0.75

Dengelenmiş Doğruluk: 0.958

Lokal nüks modeli için çizilen ROC eğrisinin altında kalan alan (AUC) 0.944 bulunmuştur (şekil 4.1).



Şekil 4.1. Lokal nüksü öngörme modelinin ROC eğrisi

4.2 Metastazı Öngörme Modeli

345 radyomiks parametresinden elastik net lojistik regresyon yöntemi ile metastaz gelişme durumunu öngörmek amacıyla öznelik seçimi yapıldığında tümü YB-T2AG'den elde edilen 5 öznelik seçilmiştir ve bunlar tablo 4.6'da verilmiştir.

Tablo 4.6. Metastazı öngörme modeli için elastik ağ yöntemi ile seçilen öznelikler.

YB-T2AG	waveletLL_firstorder_TotalEnergy
	exponential_glrIm_GrayLevelNonUniformity
	waveletLH_glszm_ZoneVariance
	waveletLL_firstorder_Energy
	waveletLH_glszm_LargeAreaEmphasis

Vakaların 4 yıllık takipte metastaz gelişme durumu açısından iki sınıflı etiketlenmesini takiben seçilmiş olan 5 öznelik değişkeni kullanılarak Naive Bayes algoritmasında model geliştirilmiştir. Her bir sınıf için radyomiks değişkenlerinin önsel olasılıkları, ortalama ve varyans değerleri tablo-4.7'de verilmiştir.

Tablo 4.7 Metastazı öngörme modelinin önsel olasılık, ortalama ve varyans değerleri.

	Metastaz Yok	Metastaz Var
Metastaz Önsel Olasılıkları	0,787	0,213
T2_ waveletLL_firstorder_TotalEnergy	$\mu = 1720641$ $\sigma^2 = 1383144$	$\mu = 3520634$ $\sigma^2 = 2520923$
T2_ exponential_glrIm_GrayLevelNonUniformity	$\mu = 9.08$ $\sigma^2 = 3.19$	$\mu = 12.19$ $\sigma^2 = 3.9$
T2_ waveletLH_glszm_ZoneVariance	$\mu = 28.55$ $\sigma^2 = 39.46$	$\mu = 80$ $\sigma^2 = 82.1$
T2_ waveletLL_firstorder_Energy	$\mu = 479241$ $\sigma^2 = 339883$	$\mu = 969223$ $\sigma^2 = 742777$
T2_ waveletLH_glszm_LargeAreaEmphasis	$\mu = 40.17$ $\sigma^2 = 47.6$	$\mu = 102.44$ $\sigma^2 = 95.8$

Geliştirilen metastaz öngörme modeli test grubuna uygulandığında elde edilen konfüzyon matrisi tablo 4.8'de verilmiştir. Model toplam 27 vakanın 22'sini doğru sınıflandırırken metastaz görülmeyen üç vakayı hatalı olarak pozitif; metastaz görülen iki vakayı ise hatalı olarak negatif olarak sınıflandırmıştır.

Tablo 4.8. Metastazı öngörme modelinin konfüzyon matrisi

Metastaz Modelinin Tahmini		Gerçek Metastaz Durumu	
		Var	Yok
Var		1	3
Yok		2	21

Buna göre metastaz modelinin performans ölçütleri şu şekilde bulunmuştur:

Doğruluk: 0.81 (95% CI: 0.62, 0.93)

Duyarlılık: 0.33

Özgüllük: 0.875

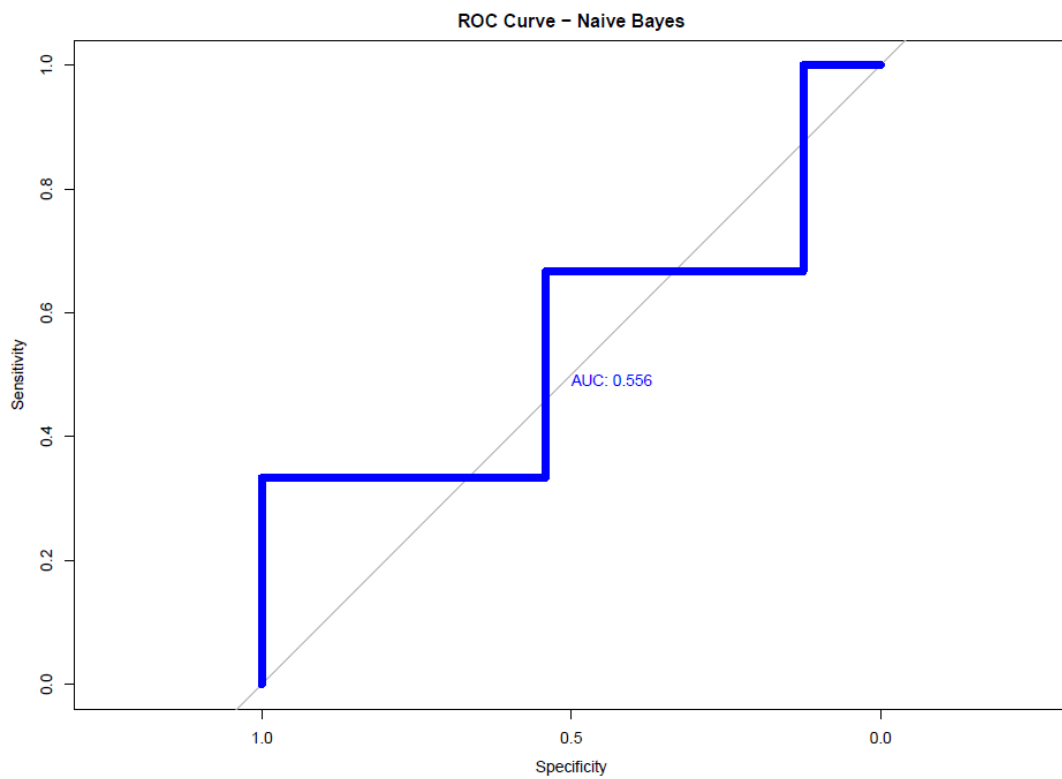
Pozitif kestirim değeri: 0.25

Negatif kestirim değeri: 0.91

F1: 0.28

Dengelenmiş Doğruluk: 0.60

Metastazı öngörme modelinin ROC eğrisi şekilde 4.2'de verilmiştir. Eğri altında kalan alan 0.556 bulunmuştur.



Şekil 4.2. Metastazı öngörme modelinin ROC eğrisi

5. TARTIŞMA

Stereotaktik radyocerrahi ile tedavi edilen uveal melanom hastalarında, radyomiks tabanlı lokal nüks modelimizin test grubundaki performansında negatif kestirim değeri %100 olarak bulunmuştur. Modelin lokal nüks gelişeceğini öngördüğü 5 vakanın 2'sinde gerçekte nüks görülmemiştir. Dolayısıyla pozitif kestirim değeri %60 olarak bulunmuştur. Duyarlılık (%100), özgüllük (%91) ve dengeli doğruluk (%95) değerleri de modelimizin lokal nüksü öngörmede yüksek oranda başarılı olduğuna işaret etmektedir. Bu sonuçlar ile geliştirdiğimiz radyomiks modelinin, SRS sonrası lokal nüks gelişme olasılığı yüksek hastaları saptayarak alternatif tedavi yöntemlerinin uygulanması açısından yol gösterici olacağına inanmaktayız.

Erişkin döneminde en sık görülen primer göz içi malign tümörü olan uveal melanom hastalarının tanı anında medyan yaşı 62 olarak bildirilmiştir ve erkeklerde daha sık görülmektedir(89). Çalışmamızda ise vakaların medyan yaşı 56 olarak bulundu. Cinsiyet açısından ise erkek ve kadın hasaların sayısı birbirine eşitti.

Yaş, cinsiyet, tanı anında görme kaybı, retina dekolmanı ve subretinal kanama durumunun takipte metastaz veya lokal nüks gelişmesi ile arasında ilişki bulunmaması şaşırtıcı değildir. Nitekim uveal melanomda bu klinik parametrelerin prognoz ile ilişkisi gösterilmemiştir(90). Öte yandan T evresi ile lokal nüks veya metastaz gelişme durumu arasında ilişki bulunamamış olması evre 1 ve 4 hastaların sayısının evre 2 ve 3'e oranla çok az olması veya takip süresinin 4 yıl ile sınırlı olmasından kaynaklanmış olabilir.

45 Gy'in üzerinde doz ile tedavi edilen hastalarda lokal nüks oranının anlamlı şekilde daha düşük bulunmuş olması Yazıcı ve arkadaşlarının çalışması ile paralellik göstermektedir(50). Harvard Üniversitesi'nde stereotaktik foton radyoterapisi ile tedavi edilmiş koroidal melanom hastalarının sonuçlarının araştırıldığı bir prospektif çalışmada 50 Gy doz alan hastalar ile 60 veya 70 Gy doz alan hastaların takiplerinde lokal nüks açısından fark olmadığı bildirilmiştir(91). Episkleral plak brakiterapi ile tedavi edilmiş uveal melanom hastalarının retrospektif olarak derlendiği bir çalışmada radyasyon dozundaki artışın lokal tümör kontrol açısından ek yarar sağlamadığı gösterilmiştir(92). Uveal melanom tedavisinde toplam radyasyon dozu ile onkolojik

sonuçlar arasındaki ilişki açısından literatürde süregelen tartıŐmalı sonuçlar randomize kontrollü çalıŐmalarla giderilebilir.

Uveal melanom tedavisinde günümüzde plak brakiterapi ve proton ışın radyoterapisi yaygın ve etkili olarak kullanılan yöntemler olmakla birlikte son yıllarda GammaKnife ve CyberKnife kullanılarak uygulanan hipofraksiyone stereotaktik radyocerrahi de lokal kontrol ve uzak metastaz açısından etkinliği kanıtlanmış bir yöntem olarak öne çıkmaktadır. Kirsten ve arkadaşları CyberKnife ile SRS uyguladıkları 107 uveal melanom hastasının takiplerinde 3 ve 5 yıllık lokal nüks oranlarını sırasıyla %13,3 ve %27 olarak bildirmişlerdir(93). Çalışmamızda ise 4 yıllık takipte lokal nüks oranı %18,1 bulunmuştur. GammaKnife ile SRS uygulanmış hastaların derlendiği bir çalışmada medyan 40 aylık takip sonucunda 50 vakanın 9'unda (%18) metastaz tespit edilmiştir(94). Çalışmamızda 88 vakanın 4 yıllık takiplerinde 16 (%18,1) hastada metastaz saptanmıştır.

Radyomiks özniteliklerinin çeşitli kanserlerde radyoterapi tedavisine yanıtı öngörebileceğine işaret eden birçok çalışma yayınlanmıştır. Fodor ve arkadaşları stereotaktik vücut radyoterapisi (SBRT) uygulanmış akciğer metastazı olan vakaları derledikleri çalışmalarında planlama için çekilmiş BT görüntülerinden elde edilen dört radyomiks özniteliğinin tedavi sonrası lokal nüks gelişmesi ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (95). Bir başka çalışmada ise MRG'den elde edilmiş radyomiks öznitelikleri ile geliştirilen modelin brakiterapi uygulanmış prostat kanseri vakalarında biyokimyasal nüksü öngörmeye başarılı olabileceği gösterilmiştir (96). Benzer şekilde cerrahi rezeksiyon yapılmış beyin metastazı olgularında GammaKnife ile radyocerrahi sonrası lokal hastalık kontrolünü öngörmek için geliştirilen radyomiks tabanlı modelin performansının klinik parametrelere kıyasla daha başarılı olduğu bildirilmiştir (97). ÇalıŐmamız diğer kanserlerde yapılan çalıŐmalara paralel şekilde uveal melanom hastalarında SRS sonrası lokal nüksü öngörmek için radyomiks tabanlı modelin prognostik bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini göstermiştir.

Günümüzde onkoloji alanında önemi giderek artan kişiselleştirilmiş tıp yaklaşımı çerçevesinde, geliştirdiğimiz radyomiks modeli ile SRS sonrası lokal nüks olasılığı yüksek olan hastalar önceden saptanarak alternatif tedavi yöntemleri ile tedavi

edilebilir. Kişiselleştirilmiş tıp yaklaşımı 21. yüzyılda moleküler analiz yöntemlerindeki gelişmelere paralel olarak tümör içi ve tümörler arası genetik değişiklikler ile mikroçevredeki immünolojik farklılıkların kanser dokusunun biyolojik davranışı ile ilişkili olduğunun gösterilmesi ile ön plana çıkmıştır (98). Özellikle meme kanserinde HER2 (human epidermal growth factor receptor 2) amplifikasyonu ve akciğer kanserinde EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) mutasyonunun tespit edilmesi bu moleküler değişiklikleri hedefleyen sırasıyla trastuzumab emtansine ve gefitinib gibi ajanlarının geliştirilmesini takiben bu kanserlerin hedefe yönelik tedavilerini mümkün kılmış ve prognozunu dramatik şekilde iyileştirmiştir (99,100). Glioblastome multiforme için IDH, kolorektal kanserde KRAS mutasyonu, meme kanserinde HER2 durumu gibi birçok kanserde prognoz ile ilişkili moleküler değişikliklerin radyomiks verileri ile saptanmasına yönelik yapılan çalışmalarda ümit verici sonuçlara ulaşılmıştır(101). Radyogenomik adı verilen bu araştırma alanında yürütülen çalışmaların sayısı giderek artmaktadır.

Uveal melanomda da agresif seyir ve kötü prognoz ile ilişkilendirilmiş monozomi 3, kromozom 8 amplifikasyonu, BAP1 mutasyonu gibi genetik değişiklikler tespit edilmiştir. Öte yandan SF3B1 (Splicing factor 3B subunit 1 geni) ve EIF1AX (Eukaryotic translation initiation factor 1A geni) mutasyonlarının ise daha iyi prognoz ile ilişkili oldukları gösterilmiştir (102). Bu moleküler değişikliklerin tespiti doku örneklemesini gerekli kılmaktadır ve tümör içi heterojenite nedeniyle iğne biyopsisi ile elde edilen örneklerden de tutarsız sonuçlar elde edilebilmektedir. Bu da uveal melanom tanılı hastalarda radyogenomik çalışmalar yapmayı güçleştirmektedir.

Uveal melanomda tümör dokusundaki baskın hücre tipine göre belirlenen histopatolojik alt tiplerin biyolojik davranış ve prognozu ile ilişkisi gösterilmiştir. Dokudaki iğsi hücre oranı arttıkça prognoz iyileşirken epiltelioid hücre tipinin baskın olduğu tümörlerin daha agresif seyrettiği ve kötü prognoz ile ilişkili oldukları bildirilmiştir (103). Lin ve arkadaşları Akciğer kanserinin histolojik alt tiplerinin BT görüntülerinden elde edilen 7 radyomiks özneteliği kullanılarak geliştirilen model ile başarılı şekilde sınıflandırılabilirdiğini göstermişlerdir (104). Benzer şekilde endometriyum kanseri, over kanseri ve parotis tümörleri için de histolojik alt tiplerin

MRG'den elde edilen radyomiks öznitelikleri yardımı ile yüksek doğruluk ile tespit edilebildiğini bildiren çalışmalar vardır (15,105,106). Radyomiks özniteliklerinin uveal melanom olgularında SRS sonrası lokal nüks açısından prognoz ile ilişkili olduğunu gösteren çalışma sonuçlarımız MR görüntülerinin uveal melanom hücre tiplerine bağlı olarak farklılık göstermesi ile açıklanabilir. Çalışmamızda hastalar klinik tanı aldıklarından ve iğne biyopsisi yapılmadığından histolojik alt tipleri hakkında veriye ulaşmamız mümkün olmamıştır.

İleride uveal melanom hastalarının radyomiks özniteliklerinin direkt olarak moleküler değişiklikler ve histolojik alt tipler ile ilişkisinin inceleneceği çalışmalar geliştirmiş olduğumuz modelin başarısını nedensellik bağlamında açıklamak için yararlı olabilir.

Metastaz gelişmesini öngörmeyi amaçlayan radyomiks tabanlı modelin test grubundaki performansına baktığımızda özgüllük (%87,5) ve negatif kestirim değeri (%91) yüksek olsa da duyarlılık (%33), doğruluk (%60) ve ROC eğrisi altında kalan alan (0.556) düşük bulunmuştur. Bu haliyle eğitim seti verisi ile geliştirilen modelin test setinde düşük başarı gösterdiği söylenebilir ki bu makine öğrenmesinde "aşırı uyum" olarak adlandırılır(107). Aşırı uyum, ayrımı kolay olmayan iki sınıflı makine öğrenmesi modelleme çalışmalarında az sayıda gözlem kullanmak ve sınıflar arası dengesizlik nedeniyle gelişmiş olabilir. Çalışmamızda metastaz görülen (n=16) ve görülmeyen(n=62) hastalar arasında dengesizlik mevcuttu. Bu sebeple SRS sonrası uveal melanom hastalarında metastaz gelişme durumu ile radyomiks öznitelikleri arasında bir ilişki olmadığını söyleyebilmek için bu hipotezin metastaz görülen ve görülmeyen vaka sayılarının birbirine yakın olduğu daha geniş kohort çalışmaları ile gösterilmesi gerekmektedir.

Radyomiks tabanlı modelin SRS ile tedavi edilen uveal melanom hastalarında gelişebilecek lokal nüks açısından bir biyobelirteç olarak kullanılabilmesine işaret eden bu sonuçlar değerlendirilirken çalışmanın tek merkezli oluşu, vaka sayısının (n=88) radyomiks özniteliklerinden elde edilen bağımsız değişken sayısından (n=345) düşük olması ve lokal nüks görülen (n=16) ve görülmeyen (n=72) vaka sayıları arasında fark olması (sınıflar arası dengesizlik) gibi kısıtlılıklar göz önünde bulundurulmalıdır.

Radyomiks özniteliklerinin günlük pratikte kişiselleştirilmiş tıp uygulamalarında yaygın kullanımının sağlanabilmesi için daha çok vakanın dahil edildiği, çok merkezli çalışmalar ile geliştirilecek modellerin farklı merkezlerden elde edilecek vaka grupları üzerinde doğrulanmaları gerekmektedir.

6. SONUÇ

- Uveal melanom hastalarında SRS sonrası lokal nüks gelişmesini öngörmek için tedavi öncesi MRG'den elde edilen radyomiks verisinin yararlı olabileceği görülmüştür.
- Tedavi öncesi MRG'den elde edilen radyomiks verisine dayanarak lokal nüksü öngören modelin klinik pratikte kullanılabilmesi için çok merkezli veri setlerinde doğrulanması gerekmektedir.
- Uveal melanom hastalarında SRS sonrası metastaz gelişmesini öngörmek için geliştirilen radyomiks modelinin test setinde düşük performans göstermesi çalışmamıza dahil edilen vaka sayısının kısıtlı olması ve sınıflar arası dengesizlik nedeniyle ortaya çıkmış 'aşırı uyum' sorunundan kaynaklanmış olabilir. Bunun üstesinden gelmek için sınıfların dengeli dağıldığı daha geniş ve tercihen çok merkezli kohortlar üzerinde yapılacak çalışmalar yararlı olabilir.

KAYNAKLAR

1. Jager MJ, Shields CL, Cebulla CM, Abdel-Rahman MH, Grossniklaus HE, Stern MH, et al. Uveal melanoma. *Nat Rev Dis Prim.* 2020;6(1):18–20.
2. Carvajal RD, Schwartz GK, Tezel T, Marr B, Francis JH, Nathan PD. Metastatic disease from uveal melanoma: treatment options and future prospects. *Br J Ophthalmol.* 2017 Jan;101(1):38–44.
3. Akbaba S, Foerster R, Nicolay NH, Arians N, Bostel T, Debus J, et al. Linear accelerator-based stereotactic fractionated photon radiotherapy as an eye-conserving treatment for uveal melanoma. *Radiat Oncol.* 2018;13(1):1–9.
4. Varghese BA, Cen SY, Hwang DH, Duddalwar VA. Radiologists Need to Know. *AJR.* 2019;(212):1–9.
5. Lohmann P, Franceschi E, Vollmuth P, Dhermain F, Weller M, Preusser M, et al. Radiomics in neuro-oncological clinical trials. *Lancet Digit Heal.* 2022;4(11):e841–9.
6. Zhu C, Huang H, Liu X, Chen H, Jiang H, Liao C, et al. A Clinical-Radiomics Nomogram Based on Computed Tomography for Predicting Risk of Local Recurrence After Radiotherapy in Nasopharyngeal Carcinoma. *Front Oncol.* 2021;11:637687.
7. Yue W-Y, Zhang H-T, Gao S, Li G, Sun Z-Y, Tang Z, et al. Predicting Breast Cancer Subtypes Using Magnetic Resonance Imaging Based Radiomics With Automatic Segmentation. *J Comput Assist Tomogr.* 2023;47(5):729–37.
8. Oyemade KA, Xu TT, Lopez Dominguez J, Dumbrava MG, Hodge DO, White LJ, et al. Population-based incidence of intraocular tumours in Olmsted County, Minnesota. *Br J Ophthalmol.* 2023 Sep;107(9):1369–76.
9. Gill VT, Sabazade S, Herrspiegel C, Ewens KG, Opalko A, Dan N, et al. A prognostic classification system for uveal melanoma based on a combination of patient age and sex, the American Joint Committee on Cancer and the Cancer Genome Atlas models. *Acta Ophthalmol.* 2023 Feb;101(1):34–48.
10. Schmidt-Pokrzywniak A, Jöckel K-H, Bornfeld N, Sauerwein W, Stang A.

- Positive interaction between light iris color and ultraviolet radiation in relation to the risk of uveal melanoma: a case-control study. *Ophthalmology*. 2009 Feb;116(2):340–8.
11. Damato B. Progress in the management of patients with uveal melanoma. The 2012 Ashton Lecture. Vol. 26, *Eye* (London, England). England; 2012. p. 1157–72.
 12. Papastefanou VP, Cohen VML. Uveal melanoma. *J Skin Cancer*. 2011;2011:573974.
 13. Augsburger JJ, Corrêa ZM, Trichopoulos N, Shaikh A. Size overlap between benign melanocytic choroidal nevi and choroidal malignant melanomas. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008 Jul;49(7):2823–8.
 14. Shields CL, Dalvin LA, Yu MD, Ancona-Lezama D, Di Nicola M, Williams BK, et al. CHOROIDAL NEVUS TRANSFORMATION INTO MELANOMA PER MILLIMETER INCREMENT IN THICKNESS USING MULTIMODAL IMAGING IN 2355 CASES: The 2019 Wendell L. Hughes Lecture. Vol. 39, *Retina* (Philadelphia, Pa.). United States; 2019. p. 1852–60.
 15. Huang Y-Y, Zhu L-Y, Li Z-D. Choroidal metastasis from gastric cancer: A case report and review of the literature. *J Int Med Res*. 2023 Aug;51(8):3000605231187943.
 16. Ferreira TA, Fonk LG, Jaarsma-Coes MG, van Haren GGR, Marinkovic M, Beenakker JWM. MRI of uveal melanoma. *Cancers (Basel)*. 2019;11(3):1–20.
 17. Sellam A, Desjardins L, Barnhill R, Plancher C, Asselain B, Savignoni A, et al. Fine Needle Aspiration Biopsy in Uveal Melanoma: Technique, Complications, and Outcomes. *Am J Ophthalmol* [Internet]. 2016;162:28-34.e1. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajo.2015.11.005>
 18. Group COMS. The Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) randomized trial of pre-enucleation radiation of large choroidal melanoma II: initial mortality findings. COMS report no. 10. *Am J Ophthalmol*. 1998 Jun;125(6):779–96.
 19. Baron ED, Di Nicola M, Shields CL. Updated AJCC Classification for Posterior

- Uveal Melanoma. *Ocul Oncol* [Internet]. 2018; Available from: <https://retinatoday.com/articles/2018-may-june/updated-ajcc-classification-for-posterior-uveal-melanoma>
20. AJCC Ophthalmic Oncology Task Force. International Validation of the American Joint Committee on Cancer's 7th Edition Classification of Uveal Melanoma. *JAMA Ophthalmol*. 2015 Apr;133(4):376–83.
 21. Kivelä TT, Piperno-Neumann S, Desjardins L, Schmittl A, Bechrakis N, Midena E, et al. Validation of a Prognostic Staging for Metastatic Uveal Melanoma: A Collaborative Study of the European Ophthalmic Oncology Group. *Am J Ophthalmol*. 2016 Aug;168:217–26.
 22. Krohn J, Sundal KV, Frøystein T. Topography and clinical features of iris melanoma. *BMC Ophthalmol* [Internet]. 2022;22(1):1–9. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12886-021-02236-3>
 23. Shields CL, Di Nicola M, Bekerman VP, Kaliki S, Alarcon C, Fulco E, et al. Iris Melanoma Outcomes Based on the American Joint Committee on Cancer Classification (Eighth Edition) in 432 Patients. *Ophthalmology*. 2018 Jun;125(6):913–23.
 24. Zimmerman LE, McLean IW, Foster WD. Does enucleation of the eye containing a malignant melanoma prevent or accelerate the dissemination of tumour cells. *Br J Ophthalmol*. 1978 Jun;62(6):420–5.
 25. Collaborative Ocular Melanoma Study Group. The Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) randomized trial of pre-enucleation radiation of large choroidal melanoma: IV. Ten-year mortality findings and prognostic factors. COMS report number 24. *Am J Ophthalmol*. 2004;138(6):936–51.
 26. Akbaba S, Foerster R, Nicolay NH, Arians N, Bostel T, Debus J, et al. Linear accelerator-based stereotactic fractionated photon radiotherapy as an eye-conserving treatment for uveal melanoma. *Radiat Oncol*. 2018 Aug;13(1):140.
 27. Conway RM, Poothullil AM, Daftari IK, Weinberg V, Chung JE, O'Brien JM. Estimates of ocular and visual retention following treatment of extra-large uveal melanomas by proton beam radiotherapy. *Arch Ophthalmol* (Chicago,

- Ill 1960). 2006 Jun;124(6):838–43.
28. Gündüz K, Shields CL, Shields JA, Cater J, Brady L. Plaque radiotherapy for management of ciliary body and choroidal melanoma with extraocular extension. *Am J Ophthalmol*. 2000 Jul;130(1):97–102.
 29. Badiyan SN, Rao RC, Apicelli AJ, Acharya S, Verma V, Garsa AA, et al. Outcomes of iodine-125 plaque brachytherapy for uveal melanoma with intraoperative ultrasonography and supplemental transpupillary thermotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014 Mar;88(4):801–5.
 30. Melia M, Moy CS, Reynolds SM, Hayman JA, Murray TG, Hovland KR, et al. Quality of life after iodine 125 brachytherapy vs enucleation for choroidal melanoma: 5-year results from the Collaborative Ocular Melanoma Study: COMS QOLS Report No. 3. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)*. 2006 Feb;124(2):226–38.
 31. Damato B, Kacperek A, Chopra M, Campbell IR, Errington RD. Proton beam radiotherapy of choroidal melanoma: The Liverpool-Clatterbridge experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;62(5):1405–11.
 32. Desjardins L, Lumbroso-Le Rouic L, Levy-Gabriel C, Cassoux N, Dendale R, Mazal A, et al. Treatment of uveal melanoma by accelerated proton beam. *Dev Ophthalmol*. 2012;49:41–57.
 33. Reichstein DA, Brock AL. Radiation therapy for uveal melanoma: a review of treatment methods available in 2021. *Curr Opin Ophthalmol*. 2021 May;32(3):183–90.
 34. Abel S, Lee S, Ludmir EB, Verma V. Principles and Applications of Stereotactic Radiosurgery and Stereotactic Body Radiation Therapy. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2019 Dec;33(6):977–87.
 35. Sio TT, Jang S, Lee S-W, Curran B, Pyakuryal AP, Sternick ES. Comparing gamma knife and cyberknife in patients with brain metastases. *J Appl Clin Med Phys*. 2014 Jan;15(1):4095.
 36. Yazici G, Kiratli H, Ozyigit G, Sari SY, Cengiz M, Tarlan B, et al. Stereotactic Radiosurgery and Fractionated Stereotactic Radiation Therapy for the

- Treatment of Uveal Melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2017;98(1):152–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2017.02.017>
37. Sikuade MJ, Salvi S, Rundle PA, Errington DG, Kacperek A, Rennie IG. Outcomes of treatment with stereotactic radiosurgery or proton beam therapy for choroidal melanoma. *Eye (Lond)*. 2015 Sep;29(9):1194–8.
 38. Kosydar S, Robertson JC, Woodfin M, Mayr NA, Sahgal A, Timmerman RD, et al. Systematic Review and Meta-Analysis on the Use of Photon-based Stereotactic Radiosurgery Versus Fractionated Stereotactic Radiotherapy for the Treatment of Uveal Melanoma. *Am J Clin Oncol*. 2021 Jan;44(1):32–42.
 39. Godfrey DG, Waldron RG, Capone AJ. Transpupillary thermotherapy for small choroidal melanoma. *Am J Ophthalmol*. 1999 Jul;128(1):88–93.
 40. Harbour JW, Meredith TA, Thompson PA, Gordon ME. Transpupillary thermotherapy versus plaque radiotherapy for suspected choroidal melanomas. *Ophthalmology*. 2003 Nov;110(11):2207–14; discussion 2215.
 41. Badiyan SN, Rao RC, Apicelli AJ, Acharya S, Verma V, Garsa AA, et al. Outcomes of iodine-125 plaque brachytherapy for uveal melanoma with intraoperative ultrasonography and supplemental transpupillary thermotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2014;88(4):801–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2013.12.014>
 42. Turkoglu EB, Pointdujour-Lim R, Mashayekhi A, Shields CL. Photodynamic therapy as primary treatment for small choroidal melanoma. *Retina*. 2019;39(7):1319–25.
 43. Campbell WG, Pejnovic TM. Treatment of amelanotic choroidal melanoma with photodynamic therapy. *Retina*. 2012;32(7):1356–62.
 44. Puusaari I, Damato B, Kivelä T. Transscleral local resection versus iodine brachytherapy for uveal melanomas that are large because of tumour height. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2007;245(4):522–33.
 45. Caminal JM, Padrón-Pérez N, Arias L, Masuet-Aumatell C, Gutiérrez C, Piulats JM, et al. Transscleral resection without hypotensive anaesthesia vs iodine-

- 125 plaque brachytherapy in the treatment of choroidal melanoma. *Eye*. 2016;30(6):833–42.
46. Ho VWM, Hussain RN, Czanner G, Sen J, Heimann H, Damato BE. Porous Versus Nonporous Orbital Implants After Enucleation for Uveal Melanoma: A Randomized Study. *Ophthalm Plast Reconstr Surg*. 2017;33(6):452–8.
 47. Justusová P, Štubňa M, Veselovský M, Lipková B. [Orbital Exenteration in Patient with Metastatic Choroidal Melanoma - a Case Report]. *Ces a Slov Oftalmol Cas Ces Oftalmol Spol a Slov Oftalmol Spol*. 2016;72(3):92–6.
 48. Furdova A, Babal P, Kobzova D, Zahorjanova P, Kapitanova K, Sramka M, et al. Uveal melanoma survival rates after single dose stereotactic radiosurgery. *Neoplasma*. 2018 Nov;65(6):965–71.
 49. Lane AM, Kim IK, Gragoudas ES. Long-term Risk of Melanoma-Related Mortality for Patients With Uveal Melanoma Treated With Proton Beam Therapy. *JAMA Ophthalmol*. 2015 Jul;133(7):792–6.
 50. Yazici G, Kiratli H, Ozyigit G, Sari SY, Elmali A, Yilmaz MT, et al. Every other day stereotactic radiation therapy for the treatment of uveal melanoma decreases toxicity. *Radiother Oncol* [Internet]. 2022;176:39–45. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2022.09.010>
 51. Singh M, Durairaj P, Yeung J. Uveal Melanoma: A Review of the Literature. *Oncol Ther* [Internet]. 2018;6(1):87–104. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40487-018-0056-8>
 52. Sisley K, Rennie IG, Parsons MA, Jacques R, Hammond DW, Bell SM, et al. Abnormalities of chromosomes 3 and 8 in posterior uveal melanoma correlate with prognosis. *Genes Chromosomes Cancer*. 1997 May;19(1):22–8.
 53. Onken MD, Worley LA, Tuscan MD, Harbour JW. An accurate, clinically feasible multi-gene expression assay for predicting metastasis in uveal melanoma. *J Mol Diagn*. 2010 Jul;12(4):461–8.
 54. Field MG, Decatur CL, Kurtenbach S, Gezgin G, van der Velden PA, Jager MJ, et al. PRAME as an Independent Biomarker for Metastasis in Uveal

- Melanoma. *Clin cancer Res an Off J Am Assoc Cancer Res.* 2016 Mar;22(5):1234–42.
55. Dogrusöz M, Jager MJ. Genetic prognostication in uveal melanoma. *Acta Ophthalmol.* 2018;96(4):331–47.
56. Rola AC, Taktak A, Eleuteri A, Kalirai H, Heimann H, Hussain R, et al. Multicenter External Validation of the Liverpool. 2020;(February).
57. van Timmeren JE, Cester D, Tanadini-Lang S, Alkadhi H, Baessler B. Radiomics in medical imaging—“how-to” guide and critical reflection. *Insights Imaging.* 2020;11(1).
58. Mannil M, Von Spiczak J, Manka R, Alkadhi H. Texture Analysis and Machine Learning for Detecting Myocardial Infarction in Noncontrast Low-Dose Computed Tomography: Unveiling the Invisible. *Invest Radiol.* 2018;53(6):338–43.
59. Jha AK, Mithun S, Purandare NC, Kumar R, Rangarajan V, Wee L, et al. Radiomics: a quantitative imaging biomarker in precision oncology. *Nucl Med Commun.* 2022 May;43(5):483–93.
60. Guiot J, Vaidyanathan A, Deprez L, Zerka F, Danthine D, Frix A-N, et al. A review in radiomics: Making personalized medicine a reality via routine imaging. *Med Res Rev.* 2022 Jan;42(1):426–40.
61. Shur JD, Doran SJ, Kumar S, Ap Dafydd D, Downey K, O’connor JPB, et al. Radiomics in oncology: A practical guide. *Radiographics.* 2021;41(6):1717–32.
62. Banerjee S, Wang DS, Kim HJ, Sirlin CB, Chan MG, Korn RL, et al. A computed tomography radiogenomic biomarker predicts microvascular invasion and clinical outcomes in hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2015 Sep;62(3):792–800.
63. Zhang Y, Luo Y, Kong X, Wan T, Long Y, Ma J. A Preoperative MRI-Based Radiomics-Clinicopathological Classifier to Predict the Recurrence of Pituitary Macroadenoma Within 5 Years. *Front Neurol.* 2022;12(January):1–10.
64. Ferro M, de Cobelli O, Musi G, Del Giudice F, Carrieri G, Busetto GM, et al.

- Radiomics in prostate cancer: an up-to-date review. *Ther Adv Urol*. 2022;14:17562872221109020.
65. Lohmann P, Galldiks N, Kocher M, Heinzl A, Filss CP, Stegmayr C, et al. Radiomics in neuro-oncology: Basics, workflow, and applications. *Methods*. 2021 Apr;188:112–21.
 66. Wagner MW, Bilbily A, Beheshti M, Shammam A, Vali R. Artificial intelligence and radiomics in pediatric molecular imaging. *Methods [Internet]*. 2021;188(April 2020):37–43. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ymeth.2020.06.008>
 67. Xue C, Yuan J, Lo GG, Chang ATY, Poon DMC, Wong OL, et al. Radiomics feature reliability assessed by intraclass correlation coefficient: a systematic review. *Quant Imaging Med Surg*. 2021 Oct;11(10):4431–60.
 68. Moradmand H, Aghamiri SMR, Ghaderi R. Impact of image preprocessing methods on reproducibility of radiomic features in multimodal magnetic resonance imaging in glioblastoma. *J Appl Clin Med Phys*. 2020 Jan;21(1):179–90.
 69. Isaksson LJ, Raimondi S, Botta F, Pepa M, Gugliandolo SG, De Angelis SP, et al. Effects of MRI image normalization techniques in prostate cancer radiomics. *Phys medica PM an Int J devoted to Appl Phys to Med Biol Off J Ital Assoc Biomed Phys*. 2020 Mar;71:7–13.
 70. Moummad I, Jaudet C, Lechervy A, Valable S, Raboutet C, Soilihi Z, et al. The Impact of Resampling and Denoising Deep Learning Algorithms on Radiomics in Brain Metastases MRI. *Cancers (Basel)*. 2021 Dec;14(1).
 71. Kessler DA, Graves MJ. Editorial for “The Effect of Image Resampling on the Performance of Radiomics-Based Artificial Intelligence in Multicenter Prostate MRI.” *J Magn Reson Imaging*. 2023;1–7.
 72. Duron L, Balvay D, Vande Perre S, Bouchouicha A, Savatovsky J, Sadik J-C, et al. Gray-level discretization impacts reproducible MRI radiomics texture features. *PLoS One*. 2019;14(3):e0213459.
 73. Vallières M, Freeman CR, Skamene SR, El Naqa I. A radiomics model from

- joint FDG-PET and MRI texture features for the prediction of lung metastases in soft-tissue sarcomas of the extremities. *Phys Med Biol*. 2015;60(14):5471–96.
74. Ganeshan B, Miles KA. Quantifying tumour heterogeneity with CT. *Cancer Imaging*. 2013;13(1):140–9.
75. Demircioğlu A. The effect of preprocessing filters on predictive performance in radiomics. *Eur Radiol Exp [Internet]*. 2022;6(1). Available from: <https://doi.org/10.1186/s41747-022-00294-w>
76. Paquier Z, Chao SL, Acquisto A, Fenton C, Guiot T, Dhont J, et al. Radiomics software comparison using digital phantom and patient data: IBSI-compliance does not guarantee concordance of feature values. *Biomed Phys Eng Express*. 2022;8(6).
77. Ge G, Zhang J. Feature selection methods and predictive models in CT lung cancer radiomics. *J Appl Clin Med Phys*. 2023 Jan;24(1):e13869.
78. Mayerhoefer ME, Materka A, Langs G, Häggström I, Szczypiński P, Gibbs P, et al. Introduction to Radiomics. *J Nucl Med*. 2020 Apr;61(4):488–95.
79. Zwanenburg A, Vallières M, Abdalah MA, Aerts HJWL, Andrearczyk V, Apte A, et al. The image biomarker standardization initiative: Standardized quantitative radiomics for high-throughput image-based phenotyping. *Radiology*. 2020;295(2):328–38.
80. Zwanenburg A, Leger S, Vallières M, Löck S. Image biomarker standardisation initiative. 2016; Available from: <http://arxiv.org/abs/1612.07003><http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2020191145>
81. Park JE, Park SY, Kim HJ, Kim HS. Reproducibility and Generalizability in Radiomics Modeling: Possible Strategies in Radiologic and Statistical Perspectives. *Korean J Radiol*. 2019 Jul;20(7):1124–37.
82. Kocak B, Durmaz ES, Erdim C, Ates E, Kaya OK, Kilickesmez O. Radiomics of renal masses: Systematic review of reproducibility and validation strategies. *Am J Roentgenol*. 2020;214(1):129–36.

83. Demircioğlu A. Measuring the bias of incorrect application of feature selection when using cross-validation in radiomics. *Insights Imaging* [Internet]. 2021;12(1):1–10. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13244-021-01115-1>
84. Zwanenburg A, Leger S, Agolli L, Pilz K, Troost EGC, Richter C, et al. Assessing robustness of radiomic features by image perturbation. *Sci Rep*. 2019;9(1):1–10.
85. Jahanjoo F, Asghari-Jafarabadi M, Sadeghi-Bazargani H. A hybrid of regularization method and generalized path analysis: modeling single-vehicle run-off-road crashes in a cross-sectional study. *BMC Med Res Methodol*. 2023 Oct;23(1):221.
86. Black JE, Kueper JK, Williamson TS. An introduction to machine learning for classification and prediction. *Fam Pract*. 2023;40(1):200–4.
87. Liu Y, Zhou S, Wei H, An S. A comparative study of forest methods for time-to-event data: variable selection and predictive performance. *BMC Med Res Methodol*. 2021;21(1):1–16.
88. Zhang Z. Naïve Bayes classification in R. *Ann Transl Med*. 2016 Jun;4(12):241.
89. Krantz BA, Dave N, Komatsubara KM, Marr BP, Carvajal RD. Uveal melanoma: Epidemiology, etiology, and treatment of primary disease. *Clin Ophthalmol* [Internet]. 2017;11:279–89. Available from: <https://doi.org/10.2147/OPHTH.S89591>
90. Carvajal RD, Sacco JJ, Jager MJ, Eschelmann DJ, Olofsson Bagge R, Harbour JW, et al. Advances in the clinical management of uveal melanoma. *Nat Rev Clin Oncol*. 2023;20(2):99–115.
91. Eibenberger K, Dunavoelgyi R, Gleiss A, Sedova A, Georg D, Poetter R, et al. Hypofractionated stereotactic photon radiotherapy of choroidal melanoma: 20-year experience. *Acta Oncol (Madr)* [Internet]. 2021;60(2):207–14. Available from: <https://doi.org/10.1080/0284186X.2020.1820572>
92. Perez BA, Mettu P, Vajzovic L, Rivera D, Alkaissi A, Steffey BA, et al. Uveal melanoma treated with iodine-125 episcleral plaque: an analysis of dose on

- disease control and visual outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014 May;89(1):127–36.
93. Tsui M-C, Chia-Hsien Cheng J, Lin C-P. Stereotactic radiosurgery for medium and large uveal melanoma with a non-invasive eye immobilization device, a single institutional case series. *J Formos Med Assoc [Internet]*. 2023;May:9–29. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2023.04.013>
94. Sarici AM, Pazarli H. Gamma-knife-based stereotactic radiosurgery for medium- and large-sized posterior uveal melanoma. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2013;251(1):285–94.
95. Fodor A, Mori M, Tummineri R, Broggi S, Deantoni CL, Mangili P, et al. CT radiomic predictors of local relapse after SBRT for lung oligometastases from colorectal cancer: a single institute pilot study. *Strahlentherapie und Onkol*. 2023;199(5):477–84.
96. Zhu X, Liu Z, He J, Li Z, Huang Y, Lu J. MRI-Derived Radiomics Model to Predict the Biochemical Recurrence of Prostate Cancer Following Seed Brachytherapy. *Arch Esp Urol*. 2023;76(4):264–9.
97. Mulford K, Chen C, Dusenbery K, Yuan J, Hunt MA, Chen CC, et al. A radiomics-based model for predicting local control of resected brain metastases receiving adjuvant SRS. *Clin Transl Radiat Oncol [Internet]*. 2021;29:27–32. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ctro.2021.05.001>
98. Hoeben A, Joosten EAJ, van den Beuken-Van Everdingen MHJ. Personalized medicine: Recent progress in cancer therapy. *Cancers (Basel)*. 2021;13(2):1–3.
99. Jg P, Pa J, Jc L, Kaye F, Lindeman N, Boggon T. Pages : EGFR Mutations in Lung Cancer : Correlation with Clinical Response to Gefitinib Therapy. 2009;304(June):1497–500.
100. Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, et al. Trastuzumab Emtansine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2012;367(19):1783–91.
101. Shui L, Ren H, Yang X, Li J, Chen Z, Yi C, et al. The Era of Radiogenomics in

- Precision Medicine: An Emerging Approach to Support Diagnosis, Treatment Decisions, and Prognostication in Oncology. *Front Oncol.* 2020;10:10–34.
102. Nichols EE, Richmond A, Daniels AB. Tumor Characteristics, Genetics, Management, and the Risk of Metastasis in Uveal Melanoma. *Semin Ophthalmol.* 2016;31(4):304–9.
 103. Singh AD, Shields CL, Shields JA. Prognostic factors in uveal melanoma. *Melanoma Res.* 2001;11(3):255–63.
 104. Lin J, Yu Y, Zhang X, Wang Z, Li S. Classification of Histological Types and Stages in Non-small Cell Lung Cancer Using Radiomic Features Based on CT Images. *J Digit Imaging.* 2023 Jun;36(3):1029–37.
 105. He Z, Mao Y, Lu S, Tan L, Xiao J, Tan P, et al. Machine learning–based radiomics for histological classification of parotid tumors using morphological MRI: a comparative study. *Eur Radiol.* 2022;32(12):8099–110.
 106. Qian L, Ren J, Liu A, Gao Y, Hao F, Zhao L, et al. MR imaging of epithelial ovarian cancer: a combined model to predict histologic subtypes. *Eur Radiol.* 2020 Nov;30(11):5815–25.
 107. Papanikolaou N, Matos C, Koh DM. How to develop a meaningful radiomic signature for clinical use in oncologic patients. *Cancer Imaging.* 2020;20(1):1–10.

EKLER

Ek-1 Etik Kurul Onayı

Tarih: 14/09/2023 10:55
Sayı: E-16969257-030.01.04.
00003069563



00003069563



HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ARAŞTIRMA ETİK KURULU

KURUL KARARI

<u>OTURUM TARİHİ</u>	<u>OTURUM SAYISI</u>	<u>KARAR SAYISI</u>
12.09.2023	2023/02	2023/02-08
Araştırma Numarası : SBA 23/061		Değerlendirme Tarihi : 12.09.2023

Üniversitemiz Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Doç. Dr. Elif Günay BULUT'un sorumlu araştırmacı olduğu, Prof. Dr. Gözde YAZICI ile birlikte çalışacakları ve Arş. Gör. Dr. Yusuf BAYTAR'ın uzmanlık tezi olan, SBA 23/061 kayıt numaralı **"Hipofraksiyone Stereotaktik Radyocerrahi ile Tedavi Edilmiş Üveal Melanom Hastalarında Tedavi Öncesi Manyetik Rezonans Görüntüleme'den Elde Edilen Radyomik Parametrelerinin Lokal Nüks ve Uzak Metastaz Gelişimini Öngörmedeki Başarısının Araştırılması"** başlıklı araştırma önerisi gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, 01 Ocak 2007 – 31 Aralık 2019 tarihleri arasındaki arşiv kayıtlarının 13 Eylül 2023 - 13 Ocak 2024 tarihleri arasında geçerli olmak üzere incelenmesi etik açıdan **uygun bulunmuştur**.

Çalışma tamamlandığında sonuçlarını içeren bir rapor örneğinin Etik Kurulumuza gönderilmesi gerekmektedir.

Prof. Dr. Nüket
PAKSOY ERBAYDAR
Kurul Başkanı

Prof. Dr. Güzide Burça
AYDIN
Kurul Üyesi

Prof. Dr. Mehmet Özgür
UYANIK
Kurul Üyesi

Prof. Dr. Ayşe KİN
İŞLER
Kurul Üyesi

İZİNLİ

Prof. Dr. Sibel
PEHLİVAN
Kurul Üyesi

Prof. Dr. Burcu Balam
DOĞU
Kurul Üyesi

Prof. Dr. Tolga
YILDIRIM
Kurul Üyesi

Prof. Dr. İpek GÜRBÜZ
Kurul Üyesi

İZİNLİ

Doç. Dr. Betül ÇELEBİ
SALTIK
Kurul Üyesi

Doç. Dr. Merve BATUK
Kurul Üyesi

Doç. Dr. Gülten İŞİK
KOÇ
Kurul Üyesi

İZİNLİ
Dr. Öğr. Üyesi Müge
DEMİR
Kurul Üyesi

Dr. Öğr. Üyesi Burcu
Ersöz ALAN
Kurul Üyesi

Ay. Buket CİNAR
Kurul Üyesi

Evrakın elektronik imza suretine <https://www.turkiye.gov.tr/hu-ebys> adresinden 0c03b513-5a33-45b2-bc83-ef15fe91425d k
Bu belge 3070 sayılı Elektronik İmza Kanunu'na uygun olarak Güvenli Elektronik İmza ile imzalanmıştır.