T. C.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİDE AKCİĞERDE İZLENEN SOLİD DIŞI NODÜLLERİN BENİGN VE MALİGN AYRIMINDA DOKU ANALİZİNİN ROLÜ

Dr. Mehmet Akif KAMAR

TEZ DANIŞMANI: Prof. Dr. Erkan YILMAZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İZMİR 2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca mesleki bilgi ve deneyimlerinden her zaman faydalanma olanağı tanıyan, tez çalışmamın hazırlanmasıyla yakından ilgilenen değerli hocam Prof. Dr. Erkan YILMAZ'a,

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleri ile yetişmemde büyük katkıları bulunan başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Ali BALCI olmak üzere tüm hocalarıma teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemi sağlayan, koşulsuz sevgi ve desteklerini her zaman hissettiğim eşim Dr. Nurten Gözde KAMAR'a ve aileme çok teşekkür ederim.

Asistanlığım süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum sevgili asistan arkadaşlarıma ve uzmanlarımıza,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Mehmet Akif KAMAR

İÇİNDEKİLER TABLOSU

TABLOLAR IV

ŞEKİLLER VE GRAFİKLER VI

1.GİRİŞ VE AMAÇ 6

2. GENEL BİLGİLER 7

2.1 Soliter Pulmoner Nodül (SPN) Tanımı 7

2.2 Soliter Pulmoner Nodül (SPN) Etiyolojisi 7
2.2.1 Soliter Pulmoner Nodülün Başlıca Benign Nedenleri 8
2.2.2 Soliter Pulmoner Nodülün Malign Nedenleri 10

2.3 Soliter Pulmoner Nodüle Yaklaşım 16
2.3.1. Solid Pulmoner Nodüllere Yaklaşım 18
2.3.2 Subsolid Pulmoner Nodüllere Yaklaşım 19

2.4. Görüntüleme Yöntemleri 19
2.4.1 Direkt Radyografi 19
2.4.2 Bilgisayarlı Tomografi (BT) 20
2.4.3 18F-FDG PET / CT 21
2.4.4 Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) 21
2.4.5 Histopatolojik Tanı 22

2.5 Yapay Zeka- Radyomik 22
2.5.1 Radyomik İş Akışı 23
2.5.2 Nodül Segmentasyonu 24
2.5.3 Özellik Çıkartma İşlemi 25

3. GEREÇ VE YÖNTEM 33

3.1. Araştırmanın tipi 33

3.2. Araştırmanın yeri ve zamanı 33

3.3. Araştırmanın evreni ve örneklemi 33

3.4 Çalışma Materyali ve Veri Toplama Araçları 34
3.4.1. Lezyon Seçimi, Lezyonun Yerleşim ve Boyut Özelliklerinin Belirlenmesi 34
3.4.2 Doku Analizi 34

3.5 İstatistiksel Analiz 37

3.6 Gerekli İzinler ve Etik Kurul Onayı 37

4. BULGULAR 38

4.1 Genel Bulgular ve Doku Analizi Bulguları 38

4.2 Gözlemciler Arası Uyumun Değerlendirilmesi 56

5. OLGU ÖRNEKLERİ 59

6. TARTIŞMA 62

6. SONUÇ VE ÖNERİLER 69

7. KAYNAKÇA 70

TABLOLAR

Tablo 1: Soliter pulmoner nodül etiyolojisi....8

Tablo 2: Toraks kanserlerinin histolojik alt tiplerinin yüzde dağılımı (Türkiye Birleşik Veri Tabanı,2016) 13

Tablo 3: İnsidental saptanan pulmoner nodüllerin yönetimi ile ilgili Fleischner Society kılavuzunda yayınlanan öneriler [49]....17

Tablo 4: SPN'li hastalarda kanser riskinin değerlendirilmesi 18

Tablo 5: En sık kullanılan GLCM parametrelerinin tanımları 27

Tablo 6: En sık kullanılan GLRLM parametrelerinin tanımları 28

Tablo 7: En sık kullanılan GLSZM parametrelerinin tanımları....30

Tablo 8: En sık kullanılan NGTDM parametrelerinin tanımları 31

Tablo 9: En sık kullanılan şekil özelliklerinin tanımları....32

Tablo 10: Çalışmaya dahil edilme kriterleri....33

Tablo 11: Çalışmadan dışlanma kriterleri 33

Tablo 12: Çalışmaya alınan hastaların tanımlayıcı özellikleri....38

Tablo 13: Hastalardaki nodüllerin tanımlayıcı özellikleri 38

Tablo 14: Benign-malign-premalign nodül ayrımında radyolojik parametreler....39

Tablo 15: Nodüllerde benign-malign-premalign ayırımında istatistiksel anlamlı radyomik parametreler....39

Tablo 16: Malign ve premalign nodüllerin benign nodüllerden ayrımında istatistiksel anlamlı parametreler 42

Tablo 17: Malign ve premalign nodüllerin benign nodüllerden ayrımında radyomik parametrelerin eğri altında kalan alan değerleri....43

Tablo 18: Malign ve premalign subsolid nodüllerin benign nodüllerden ayrımında radyomik parametrelerin duyarlılık, özgüllük, PPD ve NPD değerleri....45

Tablo 19: Semisolid nodüllerde benign, premalign ve malign nodül ayrımında radyolojik parametreler....46

Tablo 20: Semisolid nodüllerde benign, premalign ve malign nodül ayrımında anlamlı radyomik parametreler 47

Tablo 21: Semisolid nodüllerde premalign ve malign nodüllerin benign nodüllerden ayrımında radyolojik parametreler....49

Tablo 22: Semisolid nodüllerde premalign ve malign nodüllerin benign nodüllerden ayrımında anlamlı radyomik parametreler 49

Tablo 23: Semisolid nodüllerde malign ve premalign nodüllerin benign nodüllerden ayrımı için ölçüm parametrelerinin eğri altında kalan alan (EAA) değerleri.....52
Tablo 24: Semisolid nodüllerde, malign ve premalign nodüllerin benign nodüllerden ayrımında radyomik parametrelerin duyarlılık, özgüllük, PPD ve NPD değerleri.....53
Tablo 25: Bazı doku analizi parametrelerine ait sınıf içi korelasyon katsayıları.....57

ŞEKİLLER VE GRAFİKLER

Şekil 1: Sol akciğer alt lobda düzgün konturlu, keskin sınırlı solid nodül örneği (granülom) 9

Şekil 2: Sağ akciğer orta lobda patlamış mısır tarzında kalsifikasyon gösteren düzgün konturlu lezyon (pulmoner hamartom)....9

Şekil 3: Uluslararası Kanser Araştırma Birimi tarafından yayınlanan malignite mortalite oranı grafiği 12

Şekil 4: Preinvaziv lezyonlardan invaziv lezyonlara pulmoner adenokarsinom spektrumu 14

Şekil 5: Radyomik iş akışı şeması 24

Şekil 6: Doku analizinde birinci derece istatistiksel parametreler 25

Şekil 7: Birinci derece istatistik parametrelerine ait matematiksel formüller 26

Şekil 8: Gray Level Co-occurance Matrix (GLCM) 27

Şekil 9: Gri seviye tekrar uzunluğu matrisi (gray level run length matrix, GLRLM) 28

Şekil 10: Gri seviye bölge boyutu matrikisi (grey level size zone matrix, GLSZM) 29

Şekil 11: NGTDM matriks şeması....31

Şekil 12: LIFEX programı giriş ekranı 35

Şekil 13: LIFEX programı standardizasyon ayarları ekranı....35

Şekil 14: LIFEX programında lezyonun belirlenmesi 36

Şekil 15: LIFEX programında lezyon segmentasyonu 36

Şekil 16: Malign ve premalign subsolid nodüllerin benign nodüllerden ayrımında kullanılabilecek eşik değerlerin tespit edilmesi için uygulanan ROC analizine ait grafikler .44

Şekil 17: Semisolid nodüllerde malign ve premalign nodüllerin benign nodüllerden ayrımında kullanılabilecek eşik değerlerin tespit edilmesi için uygulanan ROC analizlerine ait grafikler....54

Şekil 18: Olgu 1'e ait BT inceleme ve segmentasyon örneği 59

Şekil 19: Olgu 2'ye ait BT inceleme ve segmentasyon örneği....59

Şekil 20: Olgu 3'e ait BT inceleme ve segmentasyon örneği....60

Şekil 21: Olgu 4'e ait BT inceleme ve segmentasyon örneği....60

Şekil 22: Olgu 5'e ait BT inceleme ve segmentasyon örneği....61

Şekil 23: Olgu 6'ya ait BT inceleme ve segmentasyon örneği....61

DA MRG	: Difüzyon Ağırlıklı Manyetik Rezonans Görüntüleme
DTP	: Dual Time Point Imaging
USG	: Ultrasonografik görüntüleme
FDG	: 2-(fluorine-18) fluoro-2-deoxy-D-glucose
MTV	: Metabolic Tumor Volume
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
PET/BT	: Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi
ROI	: Region of Interest
SUV	: Standardized Uptake Value
SUVmax	: Standardized Uptake Value (maximum)
HU	: Hounsfield Unit
HP tanı	: HistoPatolojik tanı
NELSON	: Hollanda-Belçika Randomize Akciğer Kanseri Tarama Çalışması
NLST	: National Lung Screening Trial (Ulusal Akciğer Tarama Denemesi)
iELCAP	: Uluslararası Erken Akciğer Kanseri Eylem Programı
PanCan	: Pan-Kanada Akciğer Kanseri Erken Saptama Çalışması
Skewness	: Çarpıklık
Kurtosis	: Basıklık
Shape	: Şekil
Doku	: Texture
SD	: Standart Sapma
Sphericity	: Küresellik
Compasity	: Kompaktlık
Volume	: Hacim
GLCM	: Gray Level Coocurrence Matrix- (gri düzey eşzamanlılık veya birlikte oluşma matrisi)
GLI	: (Gray-Level Intensity) -Gri düzey yoğunluğu

COM : (Cooccurrence matrix)

RLM : (Run-Length Matrix): çalışma uzunluğu matrisi

NIDM : (Neighborhood intensity difference matrix)- komşuluk yoğunluk farkı matrisi

Gaussian Laplacian : LOG

NGLDM : (Neighborhood Grey-Level Different Matrix) -Komşu gri düzey farkı matrisi

GLRLM : Grey-Level Run Rength Matrix - (Gri seviye çalışma uzunluğu matrisi)

GLRLM_SRE, GLRLM_LRE : Short-Run Emphasis or Long-Run Emphasis- Kısa ve Uzun dönemli Vurgu

GLRLM_LGRE, GLRLM_HGRE : Low Gray-level Run Emphasis or High Gray-level Run Emphasis- (Düşük ve Yüksek Gri düzeyli Çalışma Vurgusu)

GLRLM_SRLGE, GLRLM_SRHGE : Short-Run Low Gray-level Emphasis or Short-Run High Gray-level Emphasis- (Kısa Dönem Düşük Gri Düzey Vurgusu veya Kısa Dönem Yüksek Gri Düzey Vurgusu)

GLRLM_LRLGE, GLRLM_LRHGE : Long-Run Low Gray-level Emphasis or Long-Run High Gray-level Emphasis- (Uzun Dönem Düşük Gri Düzey Vurgusu veya Uzun Dönem Yüksek Gri Düzey Vurgusu)

GLRLM_GLNUr, GLRLM_RLNU : Gray-Level Non-Uniformity for run or Run Length Non-Uniformity

GLRLM_RP : Run Percentage

GLZLM : Grey-Level Zone Length Matrix- (Gri seviye bölge uzunluğu matrisi)

GLZLM_SZE, GLZLM_LZE : Short-Zone Emphasis or Long-Zone Emphasis- (Kısa ve Uzun alan vurgusu)

GLZLM_LGZE, GLZLM_HGZE : Low Gray-level Zone Emphasis or High Gray-level Zone Emphasis- (Düşük Gri Düzeyli Bölge Vurgusu veya Yüksek Gri Düzeyli Bölge Vurgusu)

GLZLM_SZLGE, GLZLM_SZHGE : (Short-Zone Low Gray-level Emphasis or Short-Zone High Gray-level Emphasis)- Kısa Bölge Düşük Gri Düzey Vurgusu veya Kısa Bölge Yüksek Gri Düzey Vurgusu)

GLZLM_LZLGE, GLZLM_LZHGE : (Long-Zone Low Gray-level Emphasis or Long-Zone High Gray-level Emphasis)- Uzun Bölge Düşük Gri Düzey Vurgusu veya Uzun Bölge Yüksek Gri Düzey Vurgusu

GLZLM_GLNUz, GLZLM_ZLNU : (Gray-Level Non-Uniformity for zone or Zone Length Non-Uniformity)

GLZLM_ZP : (Zone Percentage-Bölge Yüzdesi)

ÖZET

BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİDE AKCİĞERDE İZLENEN SOLİD DIŞI NODÜLLERİN BENİGN VE MALİGN AYRIMINDA DOKU ANALİZİNİN ROLÜ

Giriş-Amaç: Akciğer kanserlerinin büyük bir kısmı pulmoner nodül olarak ortaya çıkmaktadır. Ayrıca yapılan incelemelerde akciğer nodülü saptanma oranı artmıştır. Benzer görünüm özellikleri benign ve malign nodüllerin ayrımını zorlaştırır. Radyomik, lezyonları noninvaziv bir dizi gelişmiş görüntüleme özelliği kullanarak tanımlamayı amaçlayan kantitatif görüntüleme alanıdır. Çalışmamızın amacı kontrastlı BT görüntülerinde, subsolid pulmoner nodüllere doku analizi yaparak benign ve malign nodül ayrımını yapmaya yardımcı olabilecek radyomik parametreleri belirlemektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda Ocak 2015-Haziran 2022 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi'nde tedavi almış subsolid nodülü bulunan hastalar retrospektif olarak taranmıştır. Çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan 64 hastanın görüntülemelerinde bulunan 99 pulmoner nodül değerlendirmeye alınmıştır. Kontrastlı toraks BT incelemeleri LifeX yazılım programına entegre edilmiş ve nodüller segmente ve ekstrakte edilerek radyomik kantitatif parametre ölçümleri yapılmıştır. Subsolid nodüllerin tamamında, semisolid nodüllerde ve buzlu cam nodüllerinde malign, premalign ve benign gruplar arasında radyomik parametreler açısından karşılaştırmalar yapılmıştır. Sonrasında premalign ve malign gruplar birleştirilmiştir. Bu aşamada benign nodüller ve premalign-malign nodüller arasında elde edilen veriler istatistiksel olarak analiz edilmiştir.

Bulgular: Araştırmaya 64 hasta katılmıştır. Bu hastaların 39 (%60,9)'u erkek ve 25 (%39,1)'i kadındı. Bu nodüllerden 16 tanesi premalign, 36'sı malign ve 47 tanesi benign olarak tanı almıştır. Subsolid nodüllerde premalign, benign ve malign nodül ayrımında nodül kısa ve uzun aks boyutu ; morfolojik parametrelerden "SurfaceArea", "SurfaceToVolumeRatio", "Compacity", "IntegratedIntensity" ;yoğunluk bazlı parametrelerden "Entropy Log 2 ve 10HU", "UniformityHU" ; GLCM matriksinde "JointEntropyLog 2 ve 10HU", "DifferenceEntropy", "SumEntropy" ; GLRLM matriksinde "RunLengthNonUniformity" ; NGTDM matriksinde "Coarseness", GLSZM matriksinde "ZoneSizeNonUniformity", "ZoneSizeEntropy" değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0.05$). Benign subsolid nodüllerin premalign-malign nodüller ile karşılaştırılması sonucunda ise nodül kısa aks boyutu, uzun aks boyutu,

kontur özellikleri morfolojik parametrelerden “SurfaceArea”, “SurfaceToVolumeRatio”, “Compacity”, “IntegratedIntensity” ;yoğunluk bazlı parametrelerden “Entropy Log 2 ve 10HU”, “UniformityHU” ; GLCM matriksinde “JointEntropyLog 2 ve 10HU”, “DifferenceEntropy”, “SumEntropy” ; GLRLM matriksinde “RunLengthNonUniformity” ; NGTDM matriksinde “Coarseness”, GLSZM matriksinde “NormalizedGrayLevelNonUniformity” değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır($p<0.05$)(EAA:0.64-0.71).

Semisolid nodüllerde premalign, benign ve malign nodül ayrımında nodül kısa ve uzun aks boyutu, solid komponent uzun aks boyutu ; morfolojik parametrelerden, “SurfaceToVolumeRatio”, “Compacity”, “IntegratedIntensity” ;yoğunluk bazlı parametrelerden “Entropy Log 2 ve 10HU”, “UniformityHU”, “10thPercentileHU” ; GLCM matriksinde “JointEntropyLog 2 ve 10HU”, “DifferenceEntropy”, “SumEntropy”, “InverseVariance; GLRLM matriksinde “RunLengthNonUniformity”, “GrayLevelNonUniformity” ; NGTDM matriksinde “Coarseness”, GLSZM matriksinde “GrayLevelNonUniformity”, “ZoneSizeNonUniformity”, “ZoneSizeEntropy” değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0.05$). Semisolid nodüllerde benign nodüllerin premalign-malign nodüllerden ayrımında nodül kısa ve uzun aks boyutu, solid komponent uzun aks boyutu ; morfolojik parametrelerden, “SurfaceArea” ,“SurfaceToVolumeRatio”, “Compacity”, “IntegratedIntensity” ;yoğunluk bazlı parametrelerden “Entropy Log 2 ve 10HU”, “UniformityHU”, “RangeHU” ; GLCM matriksinde “JointEntropyLog 2 ve 10HU”, “DifferenceEntropy”, “SumEntropy”, “InverseVariance”, ”, “Correlation”, ”AngularSecondMoment” ; GLRLM matriksinde “RunLengthNonUniformity”, “GrayLevelNonUniformity” ; NGTDM matriksinde “Coarseness”, “Complexity”, GLSZM matriksinde “GrayLevelNonUniformity”, “ZoneSizeNonUniformity”, “ZoneSizeEntropy” değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0.05$) (EAA:0.65-0.86).

Sonuç: Subsolid nodüllerin benign, premalign ve malign ayrımında bazı radyomik özelliklerin destekleyici olarak kullanılabileceği düşünülmüştür. Bu parametreler buzlu cam nodüllerine kıyasla semisolid nodüllerde daha anlamlıdır.

ABSTRACT

THE ROLE OF TEXTURE ANALYSIS IN THE DISCRIMINATION OF BENIGN AND MALIGN SUBSOLID NODULES IN COMPUTERIZED TOMOGRAPHY

Introduction-Aim: Most of the lung cancers occur as pulmonary nodules. In addition, the detection rate of lung nodules increased in the examinations. Similar appearance features make it difficult to distinguish between benign and malignant nodules. Radiomics is a field of quantitative imaging that aims to identify lesions using a noninvasive set of advanced imaging features. The aim of our study is to determine radiomic parameters that can help to differentiate benign and malignant nodules by performing texture analysis on subsolid pulmonary nodules on contrast-enhanced CT images.

Materials and Methods: In our study, patients with subsolid nodules who received treatment at Dokuz Eylul University Hospital between January 2015 and June 2022 were retrospectively screened. 99 pulmonary nodules found in the imaging of 64 patients who met the inclusion criteria were included in the evaluation. Contrast-enhanced chest CT examinations were integrated into the LifeX software program and radiomic quantitative parameter measurements were made by segmenting and extracting the nodules. Comparisons were made between malignant, premalignant and benign groups in terms of radiomic parameters in all subsolid nodules, semisolid nodules and ground glass nodules. Afterwards, premalignant and malignant groups were combined. At this stage, the data obtained between benign nodules and premalignant-malignant nodules were analyzed statistically.

Results: 64 patients participated in the study. Of these patients, 39 (60.9%) were male and 25 (39.1%) were female. Of these nodules, 16 were diagnosed as premalignant, 36 as malignant, and 47 as benign. Nodule short and long axis size in the differentiation of premalignant, benign and malignant nodules in subsolid nodules; “SurfaceArea”, “SurfaceToVolumeRatio”, “Compacity”, “IntegratedIntensity” from morphological parameters; “Entropy Log 2 and 10HU”, “UniformityHU” from density-based parameters; “JointEntropyLog 2 and 10HU”, “DifferenceEntropy”, “SumEntropy” in GLCM matrix; “RunLengthNonUniformity” in the GLRLM matrix; A statistically significant difference was found in the values of “Coarseness” in the NGTDM matrix, “ZoneSizeNonUniformity” and

"ZoneSizeEntropy" in the GLSZM matrix ($p<0.05$). As a result of the comparison of benign subsolid nodules with premalignant-malignant nodules, the short axis size, long axis size, contour features of the nodule were determined by the morphological parameters "SurfaceArea", "SurfaceToVolumeRatio", "Compacity", "IntegratedIntensity"; density-based parameters "Entropy Log 2 and 10HU". , "UniformityHU" ; "JointEntropyLog 2 and 10HU", "DifferenceEntropy", "SumEntropy" in GLCM matrix; "RunLengthNonUniformity" in the GLRLM matrix; A statistically significant difference was found in the values of "Coarseness" in the NGTDM matrix and "NormalizedGrayLevelNonUniformity" in the GLSZM matrix ($p<0.05$) (AUC: 0.64-0.71).

In semisolid nodules, in the differentiation of premalignant, benign and malignant nodules, nodule short and long axis size, solid component long axis size; "SurfaceToVolumeRatio", "Compacity", "IntegratedIntensity" from morphological parameters; "Entropy Log 2 and 10HU", "UniformityHU", "10thPercentileHU" from density-based parameters; In GLCM matrix "JointEntropyLog 2 and 10HU", "DifferenceEntropy", "SumEntropy", "InverseVariance; "RunLengthNonUniformity", "GrayLevelNonUniformity" in GLRLM matrix; A statistically significant difference was found in the values of "Coarseness" in the NGTDM matrix, "GrayLevelNonUniformity", "ZoneSizeNonUniformity", "ZoneSizeEntropy" in the GLSZM matrix ($p<0.05$). In semisolid nodules, in distinguishing benign from premalignant and malignant nodules, nodule short and long axis size, solid component long axis size; "SurfaceArea" , "SurfaceToVolumeRatio", "Compacity", "IntegratedIntensity" from morphological parameters; "Entropy Log 2 and 10HU", "UniformityHU", "RangeHU" from density-based parameters; "JointEntropyLog 2 and 10HU", "DifferenceEntropy", "SumEntropy", "InverseVariance", ", "Correlation", "AngularSecondMoment" in GLCM matrix; "RunLengthNonUniformity", "GrayLevelNonUniformity" in GLRLM matrix; A statistically significant difference was found in the values of "Coarseness", "Complexity" in the NGTDM matrix, "GrayLevelNonUniformity", "ZoneSizeNonUniformity", "ZoneSizeEntropy" in the GLSZM matrix ($p<0.05$)(AUC:0.65-0.86).

Conclusion: It was thought that some radiomic features could be used as supportive in the differentiation of benign, premalignant and malignant subsolid nodules. These

parameters are more significant in semisolid nodules compared to ground glass nodules.

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Günlük pratikte sık olarak karşımıza çıkan akciğer lezyonlarının başında pulmoner nodüller gelmektedir. Ayrıca akciğer kanserlerinin büyük kısmı radyolojik olarak pulmoner nodül şeklinde saptanmaktadır. Dünyada en çok görülen malignite akciğer kanseridir [1,2]. Akciğer kanserinin mortalite ve morbidite riski yüksektir. Bu nedenle akciğer kanserinin erken tanısı önem taşımaktadır. Bu nedenle günlük pratikte karşılaşılan tüm pulmoner nodüllere sıklıkla takip önerilmektedir. Pulmoner nodüllerin aşırı teşhisi morbiditeye ve toplum için artmış radyasyon yüküne neden olur. Bu nedenle toraks bilgisayarlı tomografi (BT) incelemelerinde saptanan pulmoner nodüllerin karakterizasyonu çok önemlidir.

Son zamanlarda tıbbi görüntü analizinin gelişimi ile akciğer kanser radyolojisini araştırmada giderek artan sayıda çalışmalar yapılmaktadır. Yapılan çalışmalarda Yapay Zeka-Radyomikin pulmoner nodüller için uygun maliyetli ve noninvaziv tanı yöntemi olduğu gösterilmiştir [3]. Akciğer parankiminde görülen solid dışı nodüller daha fazla malignite olasılığı göstermektedir. Solid dışı nodüllerin üçte birinden fazlası preinvaziv lezyonlar olup invaziv preinvaziv lezyon ayrımında da doku analizi yöntemlerinin yararını araştıran çalışmalar yapılmaktadır [4]. Benzer görüntüleme özellikleri görsel olarak benign ve malign pulmoner nodül ayrımını zorlaştırmaktadır. Bu zorluk radyolojide radyomikin gelişmesine olanak sağlamıştır.

Radyomik, lezyonları noninvaziv bir dizi gelişmiş görüntüleme özelliği kullanarak tanımlamayı amaçlayan kantitatif görüntüleme alanıdır [5]. Doku (texture) analizi, görüntü içindeki gri seviyelerin, görüntü uzayında dağılımının, olasılıklı veya rastgele özelliklerinin istatiksel yöntemler ile ortaya konmasıdır. Bu şekilde insan gözünün ayırt edemediği piksel farklılıklarından yararlanarak lezyon karakterizasyonu yapılmasında önemli katkılar sağlayabilir [6].

Çalışmamızın amacı kontrastlı BT görüntülerde, solid dışı pulmoner nodüllere doku (texture) analizi yaparak benign ve malign nodül ayrımını yapmaya yardımcı olabilecek radyomik parametreleri belirlemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Soliter Pulmoner Nodül (SPN) Tanımı

Soliter pulmoner nodül, akciğerde 3 cm'den küçük, tek, hilus veya mediasten ile komşuluğu olmayan lezyon olarak tarif edilmektedir. Fleischner Derneği sınıflamasında 3 cm'nin üzerindeki lezyonlar kitle, altındaki lezyonlar nodül olarak tarif edilir. 3 cm'den küçük lezyonların mediastinal lenf nodu metastazı yapma oranlarının daha düşük olması ve prognozlarının daha iyi olması nedeniyle 3 cm sınır olarak kabul edilmiştir [7].

Akciğer nodülü Fleischner Komitesi tarafından yuvarlak bir opasite olarak tanımlanmış olup konvansiyonel radyografide saptanan çapı 3 cm'ye kadar olan radyoopasite, BT taramasında ise yuvarlak veya düzensiz sınırlı, çapı 3 cm'ye kadar olan benign veya malign natürde lezyon olarak görülmektedir [7].

Soliter pulmoner nodüllerin direkt grafide %0.09-0.2'si tesadüfen saptanmaktadır. BT kullanımının artmasıyla tesadüfen saptanan nodül sıklığı artmıştır. BT'de SPN saptama insidansı %8-51 oranında değişmektedir [8].

Soliter pulmoner nodüllü olgular genellikle asemptomatiktir. SPN saptanmasından sonraki adım etiyolojiyi belirlemek ve tanıya yol gösterici radyolojik özellikleri tanımlamaktır. Malignite olasılığını belirlemede boyut, yapısal özellikler ve takipte büyüme hızı gibi kriterler kullanılmaktadır. Benign nodüllerin en sık nedeni enfeksiyöz granülomlar ve hamartomlardır. En sık malign nedenler ise primer adenokarsinom, karsinoid tümör ve metastazlardır [9,10].

Akciğer kanseri düşük sağ kalımın önde gelen nedenlerinden biridir. Bu nedenle erken tanı, benign-malign nodül ayrımının yapılması sağ kalım açısından önem taşımaktadır [11].

2.2 Soliter Pulmoner Nodül (SPN) Etiyolojisi

Akciğerde saptanan nodüllerin etiyolojisi çeşitlilik göstermektedir **(Tablo 1)** [12].

Tablo 1: Soliter pulmoner nodül etiyolojisi

BENİGN	MALİGN
1. Granülomatöz enfeksiyonlar	1.Primer akciğer kanseri
2. Diğer enfeksiyonlar	2. Metastazlar
3. Benign tümörler ve tümör benzeri durumlar	
4. Vasküler	
5. Konjenital lezyonlar ve varyasyonlar	
6. Enflamatuar	
7. Hava yolu ile ilgili hastalıklar	

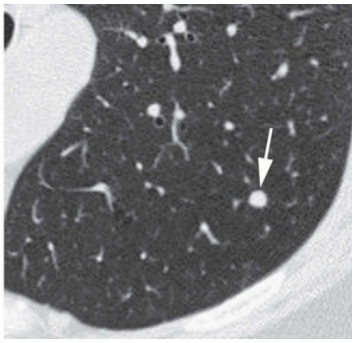
Soliter pulmoner nodüller malign ve benign lezyonlar olarak iki alt gruba ayrılabilirler. SPN'lerin büyük çoğunluğu benign lezyonlardır. Benign lezyonların %70-80'ini enfeksiyöz granülomlar oluşturmaktadır [13]. SPN'ler içerisinde primer maligniteler %35 oranında saptanmaktadır. Pulmoner metastazların ise yaklaşık %23'ü soliter pulmoner nodül olarak görülebilmektedir[14–16]. Genel olarak SPN'ler ilk planda malign olarak kabul edilmeli ve yaklaşım buna göre planlanmalıdır [17]. Erken evrede opere olan akciğer kanserli olgularda sağ kalım oranlarının yüksek olduğu bilinmektedir [18].

2.2.1 Soliter Pulmoner Nodülün Başlıca Benign Nedenleri

2.2.1.1 İnfeksiyöz Granülomlar

Granülom enflamatuar hücrelerin kompakt koleksiyonu olarak tanımlanabilir ve genellikle düzgün sınırlı yuvarlak yapılar olarak karşımıza çıkar [19]. Genellikle 2 cm'den küçük olup kalsifikasyon içerebilirler [20].

Şekil 1: Sol akciğer alt lobda düzgün konturlu, keskin sınırlı solid nodül örneği (granülom)

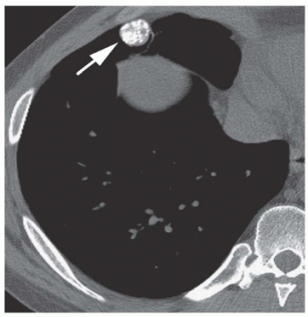


Granülomatöz nodüller enfeksiyöz ve enfeksiyon dışı birçok nedene bağlı olabilir. Enfeksiyöz nedenler arasında mikobakteriyel enfeksiyonlar, mantarlar ve parazitler vardır. Enfeksiyon dışı nedenler ise sarkoidoz, vaskülitler ve romatoid nodüllerdir [20,21].

2.2.1.2 Pulmoner Hamartom

Soliter pulmoner nodüllerin diğer en sık benign nedeni hamartomlardır. Kıkırdak, kemik, kas, yağ ve bağ dokudan oluşurlar [22]. Hamartomlar çoğunlukla periferal yerleşimli olup pulmoner tip hamartom olarak adlandırılırlar (>%90). Endobronşiyal tip hamartomlar lezyonların %5'ini oluşturmaktadır [23]. Radyolojik olarak hamartomların tipik görünümü düzgün veya lobüle konturlu nodül veya kitlelerdir. Lezyon içerisinde yağ dansitesinin saptanması tanısal olup yaklaşık yarısında görülmektedir. Patlamış mısır tarzında kalsifikasyon ise olguların %20-30'unda izlenmektedir [24].

Şekil 2: Sağ akciğer orta lobda patlamış mısır tarzında kalsifikasyon gösteren düzgün konturlu lezyon (pulmoner hamartom)



2.2.1.3 Diğer Nadir Benign Tümörler

Pulmoner kondromlar akciğerde görülen ikinci en sık mezenkimal tümörlerdir. Sporadik formu erkeklerde, Carney triadı ile ilişkili formu ise genç kadınlarda ortaya çıkmaktadır.

Pulmoner teratomlar birden fazla embriyonik germ yaprağından köken alan tümörlerdir. Genellikle 3 cm'den büyük lezyonlar olup kistik-multiloküle özellik gösterirler. Kalsifikasyon ve kavitasyon bulunabilir. %30 malign transformasyon riski vardır.

Pulmoner lipomlar radyolojik olarak iyi sınırlı, yağ dansitesinde lezyonlardır [25].

İnflamatuar psödotümör genellikle genç hastalarda görülen maligniteyi taklit eden kitle veya nodül olarak saptanmaktadır. Genellikle keskin sınırlı, lobüle konturlu olup %15-50'sinde kalsifikasyon izlenmektedir. Kontrastlı BT'de heterojen kontrastlanırlar [26].

2.2.1.4 Pulmoner Arteriyovenöz Malformasyon (PAVM)

PAVM genellikle pulmoner arter ve venler arasında yüksek akımlı fistülöz bağlantıdır. Kadınlarda daha sık görülür. Genellikle alt loblarda izlenir [27].

2.2.1.5 Bronşiyal Atrezi

Distal akciğerde hiperinflasyon ve proksimal segment bronşunda obliterasyon ile seyreden gelişimsel anomalidir. BT'de eldiven içi parmak görünümü veren mukus tıkacı içeren oblitere bronş ile karakterizedir [28].

2.2.2 Soliter Pulmoner Nodülün Malign Nedenleri

SPN'lerin malign nedenleri arasında en sık primer AK, metastaz ve karsinoid tümörler yer almaktadır. SPN olarak ortaya çıkan akciğer kanserleri en sık adenokarsinom ve skuamoz hücreli karsinomdur. 1298 pulmoner nodüllü hastanın dahil edildiği bir çalışmada 1041 olguda malignite saptanmış ve bunlardan 940'ı (%90) bronkojenik karsinom (çoğunlukla adenokarsinom ve skuamoz hücreli

karsinom) tanısı almıştır. Küçük hücreli ve büyük hücreli akciğer kanseri, periferik yerleşimli karsinoid tümörler, lenfoma, sarkom ve hemanjiyoendotelyoma daha nadir olarak görülmektedir [29].

2.2.2.1 Akciğer Karsinomu

2.2.2.1.1 Epidemiyoloji ve Etiyoloji

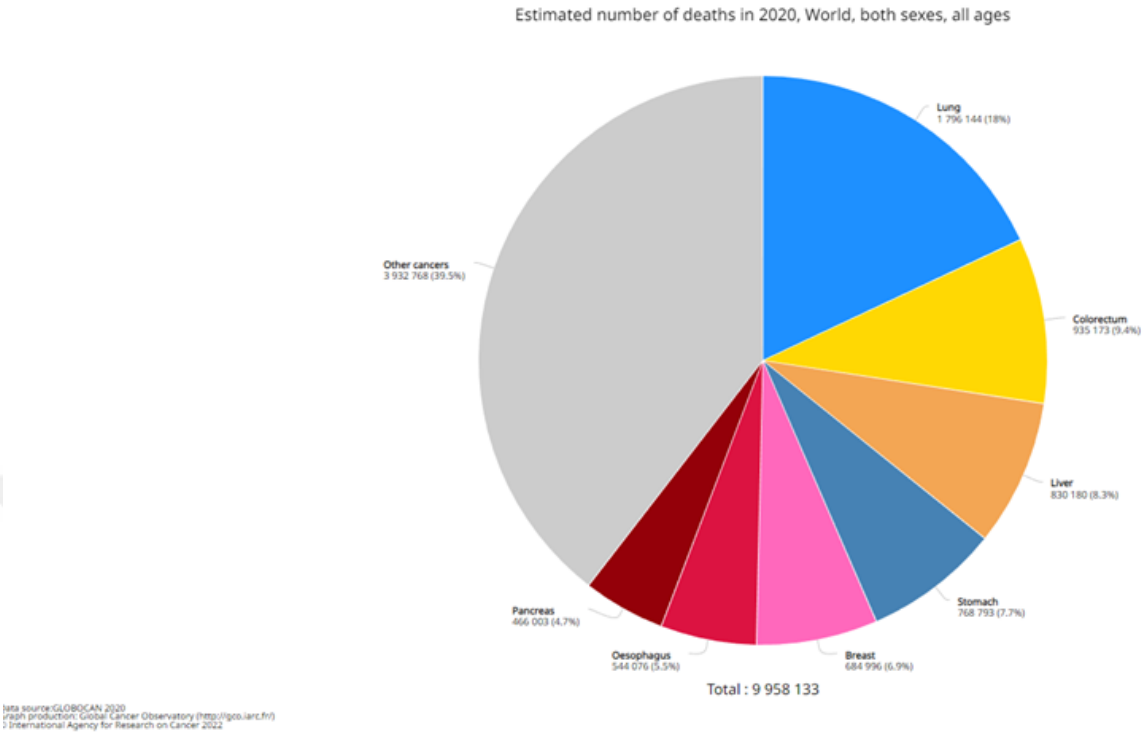
Tüm dünyada erkek ve kadınlarda kanser ile ilişkili ölüm nedenlerinin ilk sırasında akciğer kanseri karşımıza çıkar [30]. Akciğer kanseri ölümcüllüğünde erkekler için fark etmemekle birlikte kadınlarda sanayileşmiş ülkelerde en sık ölüm nedeni akciğer kanseri olup gelişmekte olan ülkelerde meme kanseri ilk sıradadır [31].

Akciğer kanseri insidansı ve ölüm oranı, sigara içme alışkanlığı ile ilişkilidir. Dünya genelinde sigara kullanımının yaygınlığı ile akciğer kanseri görülme oranının ilişkili olduğu görülmüştür [32]. Sigara kullanımındaki sıklık ile malignite gelişme oranında lineer bir ilişki vardır. Örneğin 40 paket yılı sigara kullanımı olan bir kişide hiç kullanmayan kişilere karşın 60 kat artmış risk bulunmaktadır. Sigaranın bırakılması hiçbir zaman bazal risk düzeyine döndürmemektedir. Pasif sigara dumanı maruziyeti riski 2 kat arttırmaktadır [33].

Akciğer kanseri gelişiminde diğer risk faktörleri arasında maden işçiliği, asbest maruziyeti, arsenik, nikel, vinil klorid maruziyeti bulunmaktadır. Asbest maruziyeti riski 5 kat arttırmaktadır. Özellikle asbest maruziyetine sigara kullanım eşlik ediyorsa risk 55 kat artmaktadır [33].

Dünya Sağlık Örgütü'nün Uluslararası Kanser Araştırma Birimi tarafından 2020 yılında yayınlanan istatistiki verilere bakıldığında her iki cinsiyette, tüm yaş gruplarında en sık görülen kanserler meme, prostat ve akciğer kanseridir. En sık ölüme neden olan kanser ise akciğer kanseri olarak bulunmuştur (Şekil 3) [34].

Şekil 3: Uluslararası Kanser Araştırma Birimi tarafından yayınlanan malignite mortalite oranı grafiği



2.2.2.1.2 Histopatoloji

Akciğerde metastazlar sık görülmekle birlikte primer kanserleri de sık görülmektedir. Akciğer kanserlerinin %95'i karsinomdur. Bronkojenik karsinom bronş epitelinden kaynaklanan tümörler olarak değerlendirilmektedir. 4 alt tipi vardır. Bunlar; skuamoz hücreli karsinom, adenokarsinom, küçük hücreli akciğer kanseri ve büyük hücreli akciğer kanserdir. Temel sınıflama küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) olarak yapılmaktadır. Bu fark tedavi farklılıklarından kaynaklanmaktadır. Güncel gelişmeler ile birlikte daha detaylı alt gruplar, preinvaziv lezyonlar tanımlanmaktadır. Bu gruplamalar ile uygun tedavi protokolleri belirlenmektedir [35].

KHAK nöroendokrin hücrelerden oluşan kötü prognozlu tip olup tanı anında sıklıkla metastatiktir. Akciğer kanser vakalarının %15'ini oluşturmaktadır. KHDAK ise akciğer kanserinin büyük çoğunluğunu oluşturan gruptur. Son yıllarda KHDAK subtiplerinden adenokarsinom en sık görülen subtip olmaktadır (**Tablo 2**) [36].

Tablo 2: Toraks kanserlerinin histolojik alt tiplerinin yüzde dağılımı (Türkiye Birleşik Veri Tabanı,2016)

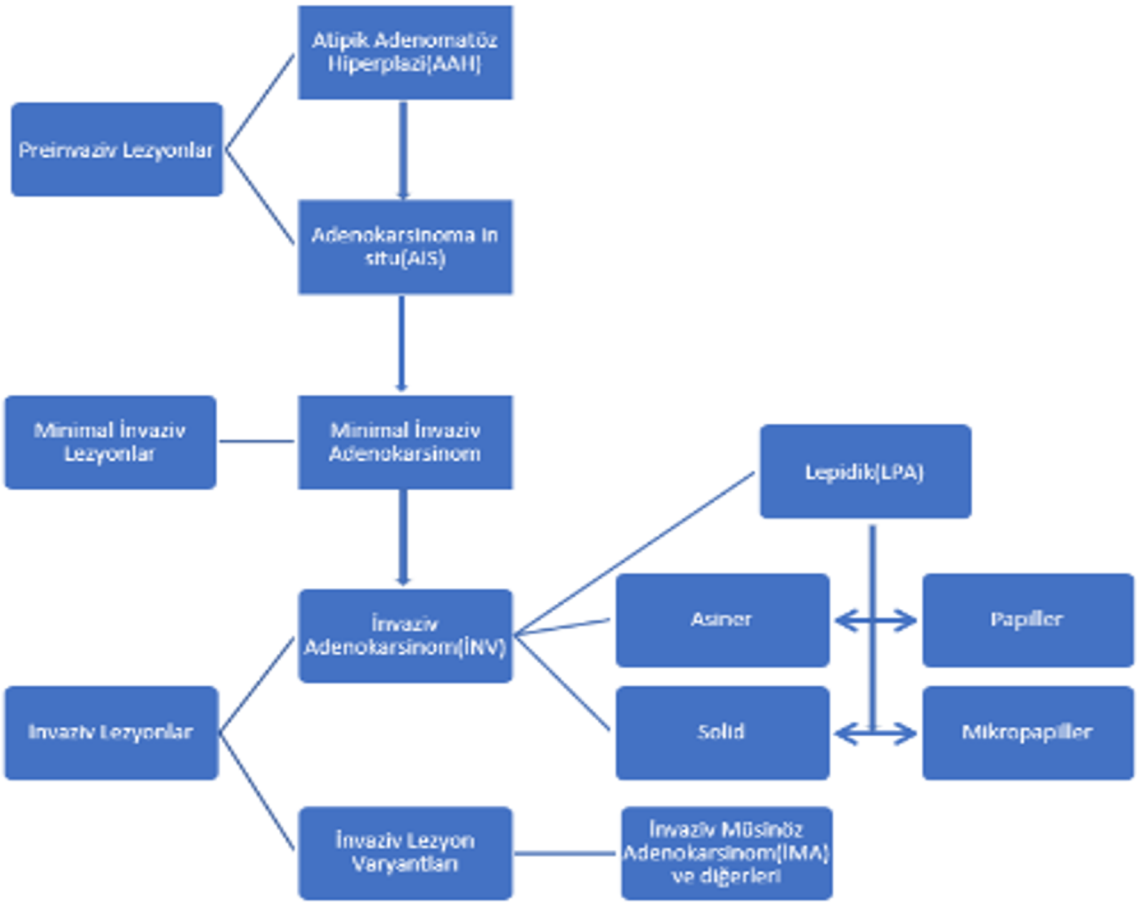
Histolojik Tip (n=11922)		Yüzde		
AKCİĞER (C34-C35)		**97,5**		
	Küçük Hücreli Dışı		**79,3**	
	Yassı Hücreli			37,7
	Adenokarsinom			47,1
	Büyük Hücreli			1,6
	NOS			13,6
	Küçük Hücreli		**16,3**	
	Diğer*		**4,3**	
MEZOTELYOMA (C45)		**2,6**		
Toplam		100,0	100,0	100,0

*Bazal hücreli karsinom, sarkomatoid karsinom, iğsi hücreli karsinom, Melanom, Mukoepidermoid karsinom, sarkom, periferik nöroektodermal tümör

2.2.2.1.2.1 Adenokarsinom (Ak)

Akciğer kanserlerinin yaklaşık %40-50'si adenokarsinomlardır. Genellikle periferik yerleşim göstermektedirler. Noguchi ve ark. yaptığı bir çalışmada küçük periferik yerleşimli akciğer adenokarsinomlarının progresyonunun 6 evresi ve bunların prognoz ile ilişkisini tanımlamıştır [37]. İlk üç evre lepidik büyüme yani alveol duvarını kaplayan tip 2 pnömosit ve Clara hücrelerinin neoplastik hücrelere dediferansiasyonunu kapsamaktadır. İlerleyen evrelerde daha solid bir büyüme, fibrozis ve alveolar kollaps görülmektedir. Rezeke edilen örneklerde lepidik büyüme paterni fibröz paternden daha iyi prognoz göstermektedir [37]. Uluslararası Akciğer Kanser Araştırmaları Derneği (IASLC), American Thoracic Society (ATS) ve European Respiratory Society(ERS) tarafından bu çalışmayı temel alan yeni bir primer akciğer adenokarsinom sınıflandırması yapılmıştır [38]. Bu sınıflama daha sonra Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından kabul edilmiştir [39]. Bu sistem, adenokarsinomun moleküler özelliklerine ve tümörogenezinin preinvaziv, minimal invaziv ve lepidik baskın invaziv adenokarsinoma ilerleme paternine dayanmaktadır [38,40] (**Şekil 4**).

Şekil 4: Preinvaziv lezyonlardan invaziv lezyonlara pulmoner adenokarsinom spektrumu



Akciğer adenokarsinomları mikroskobik olarak 5 ana tipe ayrılmaktadır. Bunlar lepidik baskın, asiner baskın, papiller baskın, mikropapiller baskın ve solid adenokarsinomadır. Adenokarsinoma in situ (AİS)'da alveol duvarı patenttir. Eğer mikroskopik olarak invazyon alanı <5 mm ve çapı ≤ 3 cm ise minimal invaziv adenokarsinom (MİA) olarak tanımlanmaktadır. 5 mm'den daha invaziv tümörler ise lepidik baskın adenokarsinom olarak isimlendirilmektedir. Adenokarsinomlarda lepidik baskın tip ve düşük boyut iyi prognoz ile ilişkilidir[41].

2.2.2.1.2.2 Skuamoz Hüceli Karsinom (SHK)

Akciğer kanserlerinin yaklaşık %30'u skuamoz hücreli karsinomdur. Sigara kullanımı ile yakından ilişkili olup erkeklerde daha sık görülür. Kavitasyon oranı %82'dir. Santral yerleşme eğilimi göstermektedir. Segmenter veya lobar kollapsa neden olabilir. Diffüz ve belirgin keratinizasyon gösteren tipler iyi prognozludur [42].

2.2.2.1.2.3 Adenoskuamoz Karsinom

Akciğer kanserlerinin %2'sini oluşturur. Sıklıkla sigara ilişkili olup periferik nodül olarak izlenir. Olguların yaklaşık yarısında parankimal skar görülmektedir [43].

2.2.2.1.2.4 Küçük Hücreli Karsinom

Akciğer kanserlerinin yaklaşık %13'ünü oluşturmaktadır. Tanı anında büyük boyutlu kitle ve ileri evre olarak ortaya çıkmaktadır. Genellikle santral yerleşimlidirler. Mediastinal veya hiler lenfadenopati olarak kendini gösterebilir. Primer akciğer tümörüne oranla mediastinal lenfadenopatiler daha büyük boyutlu olabilir. Olguların %23'ünde intratümöral kalsifikasyon görülmektedir. Prognozu oldukça kötüdür [44].

2.2.2.1.2.5 Büyük Hücreli Nöroendokrin Karsinom

Sigara kullanımı ile ilişkilidir. Genellikle geniş nekroz alanları içeren kitle olarak ortaya çıkmaktadır [43].

2.2.2.1.2.6 Karsinoid Tümörler

Tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık %2'sini oluşturmaktadırlar. Pulmoner nöroendokrin tümörlerin yaklaşık %10'u atipik karsinoid tümörlerdir. Tipik karsinoid tümörlerin sigara ilişkisi gösterilememiştir. Atipik karsinoid tümörlerin ise yaklaşık yarısı sigara ile ilişkili bulunmuştur. Tipik karsinoid tümörler sıklıkla endobronşiyal büyüyen lezyonlardır. Atipik karsinoidler büyük boyutlu olma eğilimindedirler [43,44].

2.2.2.1.2.7 Büyük Hücreli Karsinom (BHK)

Tüm akciğer kanserlerinin %9'u büyük hücreli karsinomlardır. Sigara ile ilişkili olup sıklıkla periferik yerleşimlidirler. Mediasten ve beyne hızlı metastaz yapma eğilimi gösterirler [43].

2.2.2.1.3 Moleküler Biyoloji

Akciğer kanserinde en önemli mutasyonlar EGFR, KRAS ve ALK mutasyonlarıdır. Bu mutasyonlar genellikle adenokarsinom ile ilişkilidir. EGFR ve ALK mutasyonları ile ilişkili tümörler periferik yerleşim göstermektedir. Bu tümörler genellikle sigara öyküsü olmayan kişilerde izlenirler. KRAS mutasyonu gösteren tümörler ise santral yerleşimli kitle olarak ortaya çıkmaktadır [45,46].

2.3 Soliter Pulmoner Nodüle Yaklaşım

2005 yılında Fleischner Derneği BT incelemesinde tanımlanan pulmoner nodüllerin tedavisi için kılavuzlar yayınlamıştır [47,48]. O dönemden beri bu kılavuzlar yaygın olarak benimsenmiştir. 2013 yılında subsolid nodüller için ayrı bir kılavuz yayınlanmıştır. Sonrasında elde edilen güncel bilgiler ışığında son olarak 2017 yılında kılavuzda güncelleme yapılmış solid ve subsolid nodüller için kılavuzlar tek bir dosyada birleştirilmiştir [49]. Bu kılavuz metastaz riski taşıyan hastalarda ve immunsuprese hastalarda kullanılmamaktadır. Ayrıca 35 yaşından küçük hastalarda da bu kılavuzların kullanımı uygun değildir. Bu hasta gruplarında hekimler malignite dışı nedenlerin daha sık görülebildiğini göz önünde bulundurmalı ve buna göre karar vermelidir [49].

Akciğer parankiminde tesadüfi olarak saptanan pulmoner nodüllerin yönetimi için 2017 yılında Fleischner Society kılavuzunda yayınlanan öneriler **Tablo 3**'te gösterilmiştir.

Tablo 3: İnsidental saptanan pulmoner nodüllerin yönetimi ile ilgili Fleischner Society kılavuzunda yayınlanan öneriler [49]

Solid Nodüller						
	Tek		<6 mm	6-8 mm	>8 mm	Yorumlar
		Düşük risk	Rutin takip yok	6-12. ayda BT ardından 18-24 ayda gerekirse BT ile takip	3. ayda BT sonrasında PET/BT veya histopatolojik tanı	6 mm'den büyük nodüller düşük riskli hastalarda rutin takip gerektirmez.
		Yüksek risk	12 ayda isteğe bağlı BT ile takip	6-12. ayda BT, 18-24.ayda BT ile takip	3. ayda BT sonrasında PET/BT veya histopatolojik tanı	Şüpheli nodül morfolojisi, yüksek riskli bazı hastalarda 12 aylık takip gerekebilir.
	Çoklu					
		Düşük risk	Rutin takip yok	3-6 ayda BT ardından 18-24 ayda gerekirse BT ile takip	3-6 ayda BT ardından 18-24 ayda gerekirse BT ile takip	En şüpheli nodül kılavuz olarak kullanılmalıdır.
		Yüksek risk	12 ayda isteğe bağlı BT ile takip	3-6 ayda BT, 18-24.ayda BT ile takip	3-6 ayda BT, 18-24.ayda BT ile takip	En şüpheli nodül kılavuz olarak kullanılmalıdır.
Subsolid Nodüller						
	Tek		<6 mm	>6 mm		Yorumlar
		Buzlu cam nodülü	Rutin takip yok	6-12. ayda BT ardında 5 yıla kadar 2 yılda 1 BT ile takip		İzlemde solid bileşen gelişirse rezeksiyon düşünülmelidir.
		Semisolid nodül	Rutin takip yok	3-6. ayda BT sonucunda stabil ve solid bileşeni <6 mm olan nodüller 5 yıl boyunca yıllık takip edilmelidir.		Semisolid nodüllerde solid komponenti >6 mm olan nodüller şüpheli kabul edilmelidir.
	Çoklu					
			3-6. ayda BT, stabilse 2-4. Yılda BT ile takip	3-6. ayda BT sonrası en şüpheli nodüllere göre karar verilmelidir.		Çoklu buzlu cam nodülleri genellikle benigndir.

Klinik değerlendirmede hastaya ait risk faktörleri saptanmaktadır. Sigara kullanım öyküsü olan hastalarda ve bilinen kanser hastalarında malignite oranı artmaktadır [17]. Yine malignite oranı yaşa göre değişkenlik göstermektedir. 35-39 yaş aralığında malignite oranı %3, 60 yaş üstünde ise %50 bulunmuştur [18]. **Tablo 4**'te SPN'li hastalarda kanser riskinin değerlendirilmesi anlatılmıştır [17].

Tablo 4: SPN'li hastalarda kanser riskinin değerlendirilmesi

Kanser Riski	**Düşük**	**Orta**	**Yüksek**
Nodül çapı	<1.5 cm	1.5-2.2 cm	>2.3 cm
Yaş	<45 yaş	45-60 yaş arası	>60 yaş
Sigara	Hiç sigara içmemiş	<20 tane/gün	>20 tane/gün
Sigarayı bırakma zamanı	>7 yıl	0-7 yıl	-
Nodül konturları	Düzgün	Lobüle	Spiküle

Nodül boyutu arttıkça malignite oranı artmaktadır. 3 cm'den büyük lezyonlarda malignite oranı %80-99, 2 cm'den küçük nodüllerde ise %20-66 olarak tespit edilmiştir. Yapılan bir metaanalizde <5 mm, 5-10 mm ve >2 cm olan SPN'lerde malignite oranları sırasıyla <%1, %6-8 ve %64-82 olarak saptanmıştır [50].

Primer akciğer maligniteleri üst lob ve periferal yerleşme eğilimindedir. Akciğer metastazları da sıklıkla periferal yerleşme eğilimindedir [51].

National Lung Screening Trial (NLST) BT'de amfizem varlığını akciğer kanseri için risk faktörü olarak kabul etmektedir. Yapılan çalışmalarda şiddetli amfizemi bulunan hastalarda insidental saptanan nodüllerin daha yüksek malignite oranı gösterdiği saptanmıştır [52].

2.3.1. Solid Pulmoner Nodüllere Yaklaşım

6 mm'den küçük solid nodüllerde hem yüksek hem de düşük riskli hastalarda rutin takip gerekmemektedir. Yapılan çalışmalarda yüksek riskli hastalarda bile 6 mm'den küçük nodüllerde malignite oranının %1'in altında olduğu gösterilmiştir. Ancak şüpheli morfolojide olan bazı nodüllerde, üst lob yerleşimli nodüllerde bu oran %1-5 oranında artabilir. Bu hastalarda hasta tercihi de göz önünde bulundurularak 12 aylık takip düşünülebilir.

Düşük riskli hastalarda 6-8 mm boyutlarında soliter solid pulmoner nodüllerin morfolojik özellikleri ve hasta tercihleri doğrultusunda 6-12. ayda takip BT incelemesi yapılabilir. Bu kategoride malignite riski düşük olduğu için tüm solid nodüller 2 yıllık takip gerektirmemektedir. Yüksek riskli hastalarda ise 6-12. ve 18-24. ayda takip görüntüleme önerilmektedir. 8 mm'den büyük SPN'lerde ise malignite riski %3 olsa da bazı hastalarda daha yüksek risk bulunmaktadır. Bu nodüllerde 3 aylık takip, PET/BT, doku örneklemesi veya bunların kombinasyonu kullanılabilir. Solid nodüllerde yağ veya kalsifikasyon varlığını belirlemede atenuasyon ölçümü kullanılmaktadır. Atenuasyon ölçümü ince kesit kalınlığında ve yumuşak doku penceresinde yapılmalıdır [49].

2.3.2 Subsolid Pulmoner Nodüllere Yaklaşım

Çapı 6 mm'den küçük buzlu cam nodüllerinde rutin takip önerilmemektedir. Şüpheli morfolojideki nodüllerde yüksek riskli hastalara 2-4 yıllık takip seçeneği sunulabilir. Bu nodüllerin yapılan çalışmalarda %10'unun büyüyebileceği ve yaklaşık %1'inin uzun yıllar sonunda adenokarsinoma ilerleyebileceği gösterilmiştir [53]. 6 mm'den büyük buzlu cam nodüllerinde 6-12. ayda takip ve sonrasında 5 yıla kadar 2 yılda bir takip görüntüleme önerilmektedir.

Çapı 6 mm'den küçük semisolid nodüllere rutin takip önerilmemektedir. 6 mm'den büyük semisolid nodüllerde ise 3-6. ayda takip görüntüleme ve sonrasında 5 yıl süresince yıllık görüntüleme önerilir. 6 mm'den daha büyük solid komponenti bulunan semisolid nodüllerde invaziv adenokarsinom saptanma oranı artmaktadır. Bu nodüllerde 3-6. ayda kısa süreli takip görüntüleme sonrası takipte gerilemeyen nodüller için PET/BT veya rezeksiyon seçenekleri düşünülebilir [54].

2.4. Görüntüleme Yöntemleri

2.4.1 Direkt Radyografi

Günümüzde BT'nin yaygın kullanımı nedeniyle akciğer nodülleri çoğunlukla BT ile insidental olarak saptanır. Direkt radyografinin bu alanda kullanımı kısıtlıdır. Soliter bir pulmoner nodülün spesifik morfolojik özelliklerinin (boyut, kenarlar, kontur, iç özellikler) klasik görüntüleme teknikleriyle değerlendirilmesi, benign nodüllerin malign nodüllerden ayrımında yardımcı olur ve daha maliyetli bir

değerlendirme yapılmasını önler. Ancak ilk değerlendirme sıklıkla, spesifik olmayan bulgularla sonuçlanır ve maligniteyi dışlamak için daha ileri değerlendirme gerektirir [55].

Göğüs radyografisinde nodül karakterizasyonu çok önemlidir. Spiküle kenar varlığı malignite olasılığını arttırır. Ancak round atelektazi ve skar dokusu gibi benign süreçler de benzer görüntüyü oluşturabilir [56]. Nodüller kavitasyon içerebilir. Malign lezyonlarda kavitasyon tipik olarak kalın duvarlı ve düzensizdir. Pulmoner lezyonda kalsifikasyonun saptanması özellikle önemlidir, çünkü bazı kalsifikasyon şekilleri nodülün çok yüksek olasılıkla benign olduğunu göstermektedir. Lameller kalsiyum halkaları, merkezi kalsifikasyon, homojen yoğun kalsifikasyon ve patlamış mısır tipi (genellikle hamartomlarda görülen) gibi kalsifikasyon kalıplarının malignite olasılığı düşüktür. Ancak kalsifikasyon içeren nodüllerin hepsi benign değildir. Bazı kalsifikasyon paternleri radyolojik olarak “belirsiz" olarak kabul edilir, yani kalsifiye olmayan bir nodüle kıyasla malignite olasılığını arttırmaz veya azaltmazlar. Bu belirsiz paterne noktasal ince kalsifikasyon ve eksantrik kalsifikasyonlar örnektir [57].

2.4.2 Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Bilgisayarlı tomografi (BT) akciğer tümörünü değerlendirmek için tercih edilen görüntüleme yöntemidir. Ulusal Akciğer Tarama Çalışması, yüksek riskli kişilerde düşük doz toraks BT kullanımı ile akciğer kanseri mortalitesinde %20 ve tüm nedenlere bağlı mortalitede % 6.7 azalma tespit etmiştir. Bilgisayarlı tomografinin ince kesit, volümetrik ve düşük doz tekniği ile yapılması önerilir [29].

BT’de akciğer kanserinin histolojik alt tipleri arasında morfolojik bulgularda farklılıklar vardır.

Adenokanserler (AK) genellikle periferik yerleşimli tümörlerdir. Genellikle iyi sınırlıdırlar, ancak lobule, spiküle veya kötü sınırlı da olabilirler. En önemlisi BT görüntülerde lezyonlarda izlenen buzlu cam dansitesinin histolojik olarak lepidik bileşen ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [58]. Skuamöz hücreli kanser (SHK), diğer akciğer kanseri tiplerine kıyasla daha yavaş büyüme paternine sahiptir ve esas olarak lokal invazyonla yayılmaktadır. Kavitasyon oluşturma eğilimi gösterirler ve kavite duvarı genellikle kalın ve düzensiz olma eğilimindedir. Santral yerleşimli skuamoz

hücreli karsinomlar tanı aldıkları evrede genelde hiler ve mediastinal yapılara invaze görünümde olurlar. Genellikle, santral yerleşimli skuamoz en erken radyolojik bulguları bronşiyal obliterasyona sekonder atelektazi ve pnömonidir [59]. Küçük hücreli kanserler tanı anında büyük boyutlu kitle ve ileri evre olarak ortaya çıkmaktadır. Genellikle santral yerleşimlidirler. Mediastinal veya hiler lenfadenopati olarak kendini gösterebilir. Primer akciğer tümörüne oranla mediastinal lenfadenopatiler daha büyük boyutlu olabilir. Olguların %23'ünde intratümöral kalsifikasyon görülmektedir [44].

Nodülün boyut artışının değerlendirilmesinde BT kullanılmaktadır. Takipte hacmin iki katına çıkması (doubling time) malignite riskini arttırır ve sıklıkla doku tanısını gerektirir. Malign nodüllerin büyük çoğunluğunda bu süre 20 gün ile 400 gün arasındadır. Tipik karsinoid tümörlerde, prekanseröz ya da düşük dereceli adenokarsinomlarda daha uzun süreler izlenir [13].

2.4.3 18F-FDG PET / CT

Kanser hücreleri artmış metabolik aktiviteleri nedeniyle yüksek glikoz tüketimi göstermektedir. Artmış glikoz tüketimi tespitinde F-18 Deoksi-2-Floro-D-Glikoz (FDG) analoğu kullanılarak yapılan 18F-FDG PET/CT inceleme kullanılmaktadır. Malignitelerde PET BT'de kantitatif parametre olarak SUVmax değeri kullanılmaktadır. SUVmax değeri KHDAK'li olgularda da prognoz ile korelasyon göstermektedir. Ancak 18F-FDG PET BT'nin yanlış pozitif ve yanlış negatif olduğu durumlar bulunmaktadır. Talk plöredezi, radyasyon pnömonisi, sarkoidoz, enfeksiyöz süreçler gibi durumlarda yanlış pozitiflik olabilir. Lepidik baskın adenokarsinomlarda ve karsinoid tümörlerde ise yanlış negatiflik olabilir [4,60].

2.4.4 Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Akciğerin manyetik rezonans görüntülemesi araştırma ve özel klinik uygulamalar için gelişen, güçlü bir radyolojik modalitedir. BT kanser hastalarında altın standart olarak kalsa da bir dizi uygulama MRG kullanımını gerektirir. MRG'nin BT'ye göre en önemli avantajı iyonizan radyasyon gerektirmemesi ve yüksek yumuşak doku kontrastıdır. MRG'nin akciğer nodülleri için direkt radyografi ile karşılaştırıldığında daha yüksek sensitivite sağladığı kanıtlanmıştır, ancak henüz

BT'ye üstünlük sağlamamıştır. MRG, sinyal yoğunluğu ve kontrast alım dinamikleri değerlendirilerek lezyon karakterizasyonuna katkıda bulunabilir [61,62].

Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme (DAG) kontrast madde kullanmada hücre zarlarının bütünlüğü ve doku yoğunluğu hakkında nicel ve nitel bilgi sağlayabilir. Difüzyon, Brownian hareketi adı verilen biyolojik dokulardaki su moleküllerinin rastgele, termal olarak indüklenmiş hareketidir. Malign tümörlerde artmış hücresellik, daha büyük nükleositoplazmik oran nedeniyle su moleküllerinin difüzyonu kısıtlanır ve daha düşük ADC değerleri elde edilir [63].

2.4.5 Histopatolojik Tanı

Histolojik tanı balgam sitolojisi, torasentez, erişilebilir lenf nodu biyopsisi, bronkoskopi, transtorasik iğne aspirasyonu, video yardımlı torakoskopi veya torakotomi ile konabilir [64].

2.5 Yapay Zeka- Radyomik

Pulmoner nodüller günümüzde sıklıkla BT ile saptanmakta ve morfolojik özellikleri kalitatif olarak tanımlanmaktadır. Kalitatif olarak yapılan değerlendirmeler sonucunda kuşkulu nodüllerde invaziv yöntemlere başvurulmaktadır. Histopatolojik örnekleme sonucunda benign lezyon saptanma oranı düşük değildir. Günümüzde nodüllerde malign olanların saptanmasında yapay zeka çalışmaları önem kazanmaktadır [65].

Radyomik, medikal görüntülerin analiz ve yorumlanması için faydalanılan, dokuya ait birçok görüntüleme özelliğinin elde edildiği bir alandır [66,67]. Radyolojik görüntüden elde edilen ve gözle ayırt edilemeyen niceliksel verilerin, dokunun patolojisini ayırt edebileceği görüşüne dayanmaktadır. Bu yöntemler ile görsel olarak ayrımı kalitatif olarak yapılan şekil, hacim, doku, atenuasyon gibi özelliklerden çok daha fazlası kantitatif olarak değerlendirilmektedir [68]. Doku analizi (DA) yöntemi ise; radyolojik görüntü verilerinden doku çeşitlerini karakterize etmek amacıyla ilgili bilgileri elde etme işlemidir. DA gelişen bilgisayar teknolojileri sayesinde piksellerin sahip oldukları yoğunluğun dağılımına dayanarak lezyon heterojenitesini ölçen, son zamanlarda tanısal radyolojide oldukça öne çıkan bir yöntemdir [69]. DA ile insan gözünün ayırt edemediği, her pikselin sahip olduğu bilgi çeşitli yöntemler ile kantitatif

olarak değerlendirilmektedir [70]. Radyogenomik ise, bir hastalığın radyolojik görüntüleme özellikleri ile genetik veya moleküler özellikleri arasındaki bağlantıyı belirtmek için kullanılan terimdir [71].

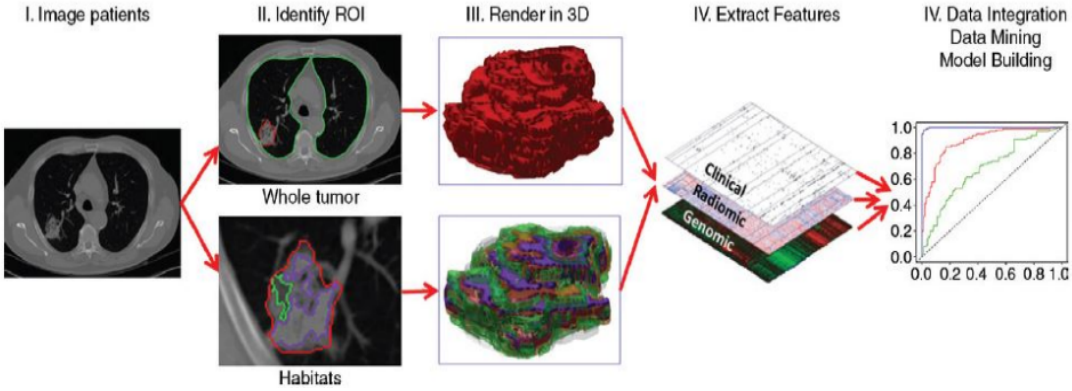
Doku analizi ile elde edilen parametrelerin biyolojik anlamı henüz net şekilde anlaşılamamıştır. Konvansiyonel sistemler ile karşılaştırıldığında doku analizi yönteminin tanıya katkısındaki kanıtlar yetersizdir [72]. Ayrıca PACS (Picture Archiving and Communication System) arşivi ile kolay bağlantı kurabilen ve kullanıcı dostu olan yazılımlar henüz yaygın olarak mevcut değildir. Yaygın şekilde onaylanmış radyomik modellerinin henüz geliştirilmiş olmaması, klinik pratikte radyomik kullanımını engelleyen bir başka sebeptir. Mevcut radyolojik görüntüleme cihaz ve protokollerindeki değişkenlik sebebiyle güçlü radyomik modellerinin oluşturulması güçleşmektedir [73,74]. Bu sorunu aşabilmek için yakın zamanda harmonizasyon yöntemleri tanımlanmıştır [75].

Pulmoner görüntülemede benign ve malign süreçlerin benzer prezentasyonu hem radyologlar hem de radyomik için benzersiz zorluklar sunar. Akciğerde radyomik çalışmaları malign lezyonların saptanması, tedavi sonrası takibi ve evrelemeye odaklanmaktadır. Torakstaki radyomik için mevcut zorluk iki yönlüdür: İlk olarak, görüntülerden fenotipik özellikleri doğru bir şekilde çıkarmak için sistemler geliştirilmelidir. İkincisi ise potansiyel olarak binlerce fenotipik özellik arasından hangisinin altta yatan genotip ve hastalık davranışı ile ilişkili olduğunu belirlemeli ve böylece hastalığın prognozuna ve klinik yönetimine yardımcı olmalıdır [76].

2.5.1 Radyomik İş Akışı

BT görüntülerinde radyomik analiz 4 temel basamaktan oluşmaktadır. Bunlar; görüntünün elde edilmesi, ROI(region of interest) segmentasyonu, özellik çıkarma ve istatistiksel analizdir (**Şekil 5**). Görüntü eldesinde teknik parametreler arasında kVp (kilovolt pik), mAS (miliamper saniye), pitch faktörü, gantri dönüş süresi, tarayıcı (marka, model) ve rekonstrüksiyon algoritması gibi parametreler bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda teknik parametrelerdeki farklılığın doku analizi parametrelerini etkilediği ortaya koyulmuştur [77].

Şekil 5: Radyomik iş akışı şeması



ROI segmentasyonu otomatik, yarı otomatik, manuel ve 2D, 3D olarak yapılabilmektedir. 2D, tek bir kesit görüntüsünden radyomik metriklerin analizini ifade ederken, 3D, bir tümörün tüm hacmi boyunca aynı işlemi ifade eder. Bu nedenle, 3D radyomik tüm tümör hacminin analiz edilmesini gerektirir. 2D analiz daha hızlıdır ancak 3D analizde lezyonun tüm hacminden bilgi sahibi olunabilmekte ve bu nedenle lezyon içi heterojenite daha iyi ortaya konabilmektedir [78].

2.5.2 Nodül Segmentasyonu

Segmentasyon ilgilenilen bir lezyonun çevre dokudan ekstraksiyonu veya izole edilmesidir. Radyomik özellikler çıkartılmış dokudan veya doğrudan segmentasyon yapılmış lezyondan analiz edilir. Lezyon segmentasyonu manuel veya otomatik olarak yapılabilir. Manuel segmentasyon zaman alıcıdır. Manuel segmentasyon yarı otomatik ve tam otomatik segmentasyona göre gözlemciler arası değişkenliğe daha yatkındır. Yarı otomatik segmentasyon veya tam otomatik segmentasyon, doğruluk ve tekrarlanabilirlik nedeniyle daha caziptir. Halen yarı otomatik sistemler, tam otomatik muadillerine göre daha fazla doğruluk göstermektedir [79]. Subsolid ve subplevral nodüllerin otomatize sistemlerle segmentlere ayrılması daha zordur. Son olarak lezyon segmentasyonu yapıldıktan sonra elde edilen görüntülerden ilgilenilen ROI'ler tanımlanır. Bu ROI'lerden elde edilen nicel özellikler, o hastaya ait klinik, laboratuvar ve genomik bilgiler ve diğer hastaların bilgileri ile birlikte ortak bir veri tabanına yerleştirilerek bir rapor oluşturulur. Daha sonra, bu veriler teşhis, tahmin veya prognostik modeller geliştirmek üzere kullanılır [80].

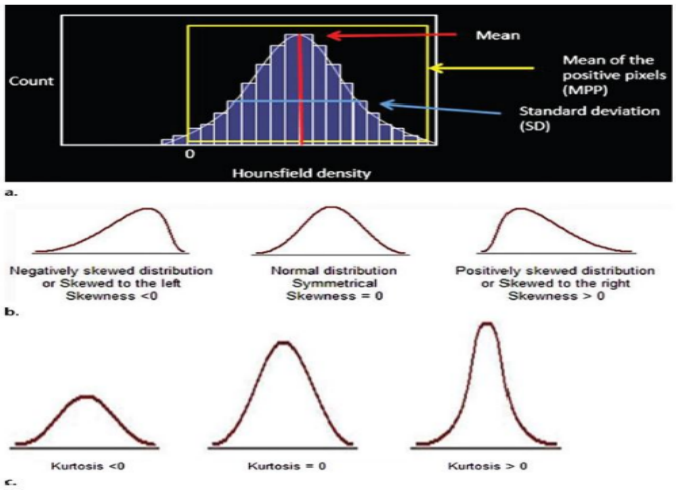
2.5.3 Özellik Çıkartma İşlemi

Özellik çıkartma işlemi incelenecek olan lezyonun veya ilgili ROI'nin segmentasyonu ve çıkartılmasından sonra çeşitli yoğunluk dağılımının tanımlayıcılarını, çeşitli yoğunluk seviyeleri arasındaki uzamsal ilişkileri, doku heterojenlik paternlerini, şekil tanımlayıcılarını ve tümörün çevre dokularla olan ilişkilerini içeren özellikleri içermektedir [66].

Doku analizi ile elde edilen kantitatif veriler; birinci, ikinci ve üst derece istatistikler gruplarına ayrılır.

Birinci derece istatistiksel parametreler, görüntünün uzaysal konumunu hesaba katmadan ilgi alanını (ROI) oluşturan piksellerin histogram üzerinden gri seviye sıklığındaki dağılımını değerlendirmektedir. Birinci derece istatistikler; ortalama, ortanca, minimum ve maksimum gri seviye, entropi (düzensizlik), kurtosis (basıklık), skewness (çarpıklık) ve enerji özelliklerini içermektedir (**Şekil 6 ve 7**) [81,82].

Şekil 6: Doku analizinde birinci derece istatistiksel parametreler



(a) X ekseninin gri seviye değerlerini veya atenüasyonu, y ekseninin oluşma sıklığını temsil ettiği piksel histogramının grafiği. Birinci dereceden parametreler, histogramın ortalama (dikey kırmızı çizgi), histogramın standart sapması (yatay mavi çizgi) ve pozitif piksellerin ortalaması (sıfır eşiğinin üzerinde ortalama gri seviye değerleri) (sarı kutu).

(b) Çarpıklığı gösteren örnek histogramlar. Değerler sıfırdan düşük (sol) olduğunda negatif, değerler sıfırdan büyük (sağ) olduğunda pozitif olan çarpıklığı gösterir.

(c) Basıklığı gösteren örnek histogramlar. Pozitif basıklık değerleri ile sivri uçlu veya daha pikli bir histogram görülür (sağda).

Skewness (Çarpıklık): Ortalama değer ile ilgili dağılımların asimetrisini ölçer. Kuyruğun uzandığı ve dağılımın kütlesinin nerede yoğunlaştığına bağlı olarak, bu değer pozitif veya negatif olabilir.

Kurtosis (Basıklık): Görüntü ROI alanındaki değerlerin dağılımının "zirve noktası"nın bir ölçüsüdür. Daha yüksek basıklık; dağılımın kütlenin ortalamasına değil kuyruk kesimine yoğunlaştığını göstermektedir. Daha düşük basıklık bunun tersini ifade eder. Yanı dağılımın kütlesi, ortalama değerine yakın bir artışa doğru yoğunlaşır.

Entropi (Rastlantısallık): Görüntü değerlerindeki rastgeleliği belirtir. Görüntü değerlerini kodlamak için gereken ortalama bilgi miktarını ölçer. Enerji; görüntüdeki voksel değerlerinin büyüklüğünün bir ölçüsüdür.

Şekil 7: Birinci derece istatistik parametrelerine ait matematiksel formüller

$$\text{Ortalama } (\mu): \frac{1}{M\times N}\sum_{x=1}^{M}\sum_{y=1}^{N} I(x,y)$$

$$\text{Standart Sapma } (\sigma): \sqrt{\frac{1}{M\times N}\sum_{x=1}^{M}\sum_{y=1}^{N}(I(x,y)-\mu)^2}$$

$$\text{Enerji } (e): \frac{1}{M\times N}\sum_{x=1}^{M}\sum_{y=1}^{N} I^2(x,y)$$

$$\text{Çarpıklık: } \frac{1}{M\times N\times \sigma^2}\sum_{x=1}^{M}\sum_{y=1}^{N}(I(x,y)-\mu)^3$$

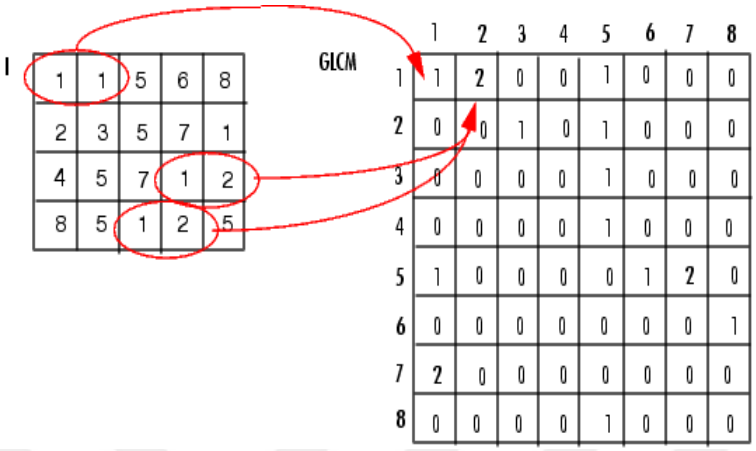
$$\text{Basıklık } (k): \frac{1}{M\times N\times \sigma^2}\sum_{x=1}^{M}\sum_{y=1}^{N}(I(x,y)-\mu)^4 - 3$$

İkinci derece istatiksel parametreler bir tüm lezyon boyunca bitişik piksellerin ilişkisi değerlendirilerek elde edilen özellikleri kapsar. Voksel yoğunluğunun uzaysal düzenlemesinin ve dolayısıyla lezyon içi heterojenliğin bir ölçüsünü sağlarlar [83].

Gray Level Co-occurance Matrix (GLCM): Görüntüdeki piksel/voksel çiftlerinin dağılımının belirli mesafe ve yönlerde tekrarını analiz eden gri seviye eş dizilim matriksidir (Şekil 8). GLCM doku özellikleri sıklıkla dört diyagonal görüntü yönelimleri (0 derece, 45 derece, 90 derece, 135 derece) düzleminde ölçülmektedir. GLCM komşu vokseller arasındaki uzaysal 13 farklı yön ilişkisi analiz edilerek

hesaplanır. Endeks değeri, uzayda 13 (X, Y, Z ekseninde) yön bilgisi endekslerinin ortalamasıdır. Bu matristen yedi dokusal endeks hesaplanmaktadır (**Tablo 5**) [84].

Şekil 8: Gray Level Co-occurance Matrix (GLCM)

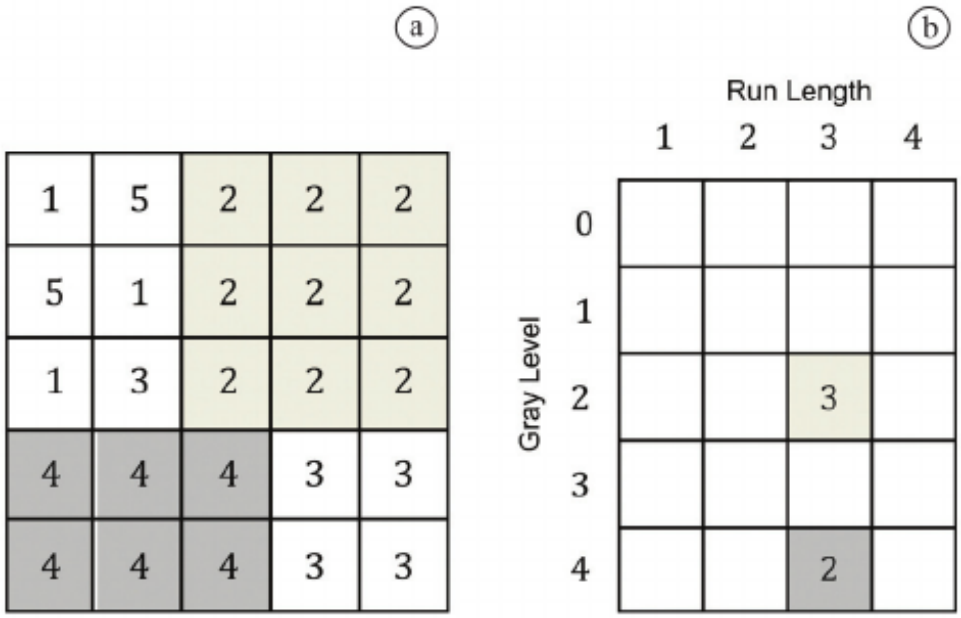


Tablo 5: En sık kullanılan GLCM parametrelerinin tanımları

GLCM_Homogenity (Homojenlik)	Gri seviyeli voksel çiftlerinin homojenliğidir.
GLCM_Energy (Enerji)	Tekdüzelik veya İkinci Açısal Moment olarak da adlandırılır, gri düzey voksel çiftlerinin tekdüzeliğidir.
GLCM_Contrast (Kontrast)	GLCM deki lokal varyasyonlardır.
GLCM_Correlation (Korelasyon)	GLCM'deki gri düzeylerin doğrusal bağlılığını gösterir
GLCM_Entropy_log10	Gri seviye voksel çiftlerinin rastgeleliğidir.
GLCM_Entropy_log2	Gri seviye voksel çiftlerinin rastgeleliğidir.
GLCM_Dissimilarity (Farklılık)	Gri seviyeli voksel çiftlerinin varyasyonudur.

Gray level run length matrix (GLRLM): Her gri seviyesi için homojen çalışmaların boyutunu verir. GLRLM'de bir özelliğin değeri her bir açı için ayrı ayrı hesaplanır. Bundan sonra değerlerin ortalaması oluşturulmaktadır (**Şekil 8**). Özellikler daha sonra elde edilen matrikste hesaplanır. Bu matris, 3 boyuttaki 13 farklı yön için hesaplanır **(Tablo 6)** [84, 85] .

Şekil 9: Gri seviye tekrar uzunluğu matrisi (gray level run length matrix, GLRLM)



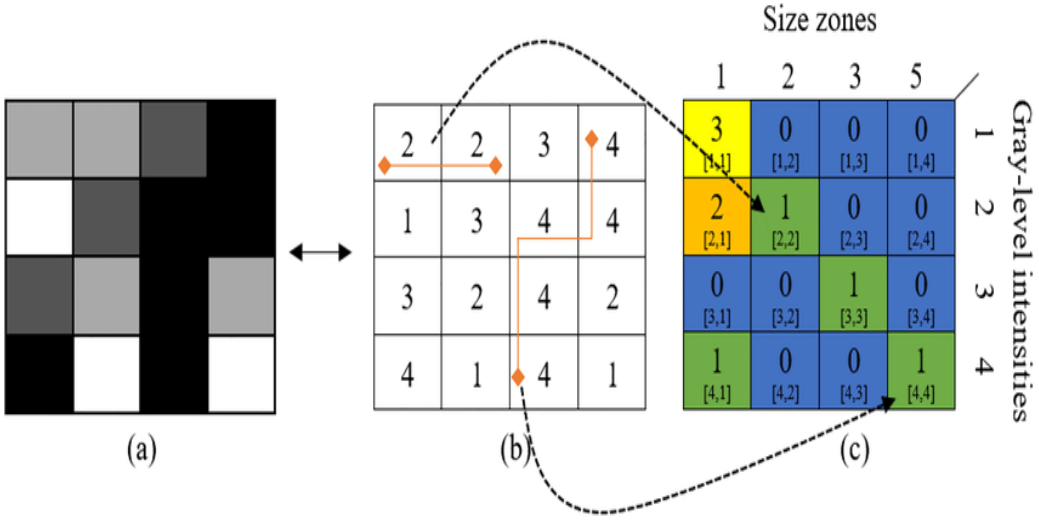
Tablo 6: En sık kullanılan GLRLM parametrelerinin tanımları

GLRLM_SRE, GLRLM_LRE (Short-Run Emphasis or Long-Run Emphasis)- Kısa ve Uzun dönemli Vurgu	Bir görüntüdeki kısa veya uzun homojen çalışmaların dağılımıdır.
GLRLM_LGRE, GLRLM_HGRE (Low Gray-level Run Emphasis or High Gray level Run Emphasis)- Düşük ve Yüksek Gri düzeyli Çalışma Vurgusu	Düşük veya yüksek gri seviye çalışmaların dağılımıdır.
GLRLM_SRLGE, GLRLM_SRHGE (Short-Run Low Gray-level Emphasis or Short-Run High Gray-level Emphasis)- Kısa Dönem Düşük Gri Düzey Vurgusu veya Kısa Dönem Yüksek Gri Düzey Vurgusu	Düşük veya yüksek gri düzeyli kısa homojen işlemlerin dağılımıdır.
GLRLM_LRLGE, GLRLM_LRHGE (Long-Run Low Gray-level Emphasis or Long-Run High Gray-level Emphasis)- Uzun Dönem	Düşük veya yüksek gri düzeyli uzun homojen işlemlerin dağılımıdır.

Düşük Gri Düzey Vurgusu veya Uzun Dönem Yüksek Gri Düzey Vurgu:	
GLRLM_GLNUr, GLRLM_RLNU (Gray-Level Non-Uniformity for run or Run Length Non-Uniformity)	Gri seviyelerde eşi olmayan ya da homojen çalışmaların uzunluğuyla ilişkilidir. GLN, görüntüdeki gri seviye yoğunluk değerlerinin benzerliğini ölçer; daha düşük bir GLN değeri, yoğunluk değerinde daha büyük bir benzerlik ile ilişkilidir. RLN ise görüntü boyunca çalışma uzunluğunun benzerliğini ölçer, bu değerin düşük olması çalışma uzunluklarının daha homojen olduğunu göstermektedir.
GLRLM_RP (Run Percentage)- Çalışma Yüzdesi	Çalışma Yüzdesi, homojen çalışmaların homojenliğini ölçer.

Gray level size zone matrix(GLSZM): Her bir gri seviye için 3 boyutta (veya 2D) homojen bölgelerin boyutu hakkında bilgi sağlar. Görüntüdeki gri seviye zonlarını ölçer **(Şekil 10)**. Gri seviye zonu, aynı gri seviye yoğunluğunu paylaşan birbirine bağlı voksel sayısı olarak tanımlanır. Bu matriksten 11 doku indeksi hesaplanabilir **(Tablo 7)** [4, 67, 84].

Şekil 10: Gri seviye bölge boyutu matrikisi (grey level size zone matrix, GLSZM)

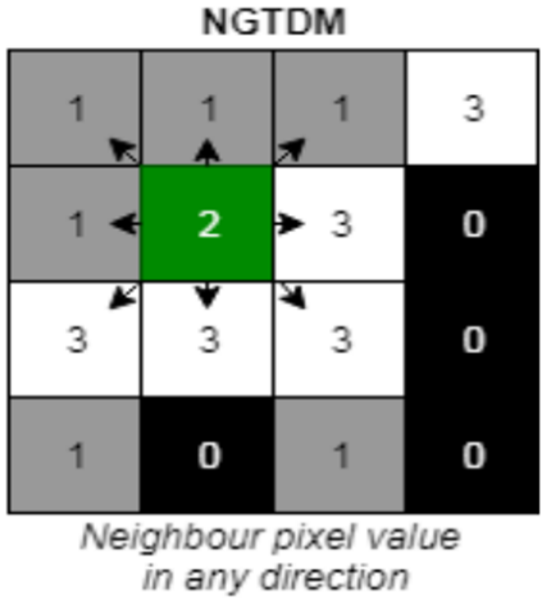


Tablo 7: En sık kullanılan GLSZM parametrelerinin tanımları

GLSZM_SZE, GLSZM_LZE (Small-zone Emphasis or Large-zone Emphasis)	Bir görüntüdeki kısa veya uzun homojen bölgelerin dağılımıdır.
GLSZM_LGZE, GLSZM_HGZE (Low Gray-level Zone Emphasis or High Gray-level Zone Emphasis)	Düşük ya da yüksek gri seviyelerin dağılımı ile ilişkilidir.
GLSZM_SZLGE, GLSZM_SZHGE (Small-Zone Low Gray-level Run Emphasis or Small-Zone High Gray-level Run Emphasis)	Düşük ya da yüksek gri seviyelerde, küçük homojen zonların dağılımı ile ilişkilidir.
GLSZM_LZLGE, GLSZM_LZHGE (Large-Zone Low Gray-level Run Emphasis or Large-Zone High Gray-level Run Emphasis)	Düşük ya da yüksek gri seviyelerde, büyük homojen zonların dağılımı ile ilişkilidir.
GLSZM_GLNUz, GLSZM_ZLNU (Gray level Non-Uniformity for zone, Zone Length Non-Uniformity)	Gri seviyelerde eşi bulunmayan (nonuniform) ya da homojen zonların uzunluğu ile ilişkilidir. GLNUz, görüntülerdeki gri seviye yoğunluk değerlerinin değişkenliğini ölçer, düşük bir değer yoğunluk değerlerinin homojenliğini gösterir. ZLNU ise görüntüdeki boyut bölgesi hacimlerinin değişkenliğini ölçer, düşük değerler boyut bölgesi hacimlerindeki homojenliği gösterir.
GLSZM_ZP(ZonePercentage)	Homojen zonların homojenitesini ölçer.

Neighbourhood gray-tone difference matrix (NGTDM): NGTDM matriksi birbirine komşu iki piksel/voksel arasındaki gri tonu farklılığı hakkında bilgi sağlar **(Şekil 11**). En çok kullanılan NGTDM parametrelerinin tanımları **Tablo 8**'de tanımlanmıştır [84].

Şekil 11: NGTDM matriks şeması



Tablo 8: En sık kullanılan NGTDM parametrelerinin tanımları

NGTDM_Busyness	Bir pikselin komşusuna olan değişiminin ölçüsüdür. Yüksek değerde olması komşu pikseller arasında hızlı değişimler olduğunu gösterir.
NGTDM_Coarseness	Merkez piksel değerinin komşuluğundaki vokseller ile farkının ortalamasıdır. Yüksek değer, lokal olarak daha uniform bir dokuyu gösterir.
NGTDM_Complexity	Non-uniform ve komşu pikseller arasında hızlı gri seviye intensite değişimi olan dokular ile ilişkilidir.
NGTDM_Contrast	Uzaysal intensite değişikliğinin ölçüsüdür, gri seviye dinamik aralığı ile ilişkilidir.
NGTDM_Strength	Komşu piksellere ait gri seviye intensitelerinde yavaş değişimlere sahip olan, ancak daha geniş alanlarda kaba farklılıklara sahip dokular ile ilişkilidir.

Şekil özellikler ROI'nin sınır geometrik kompozisyonunu tarif eder. Tümör sınır çerçevesinden elde edilen özelliklerden en önemlileri şunlardır: kompaktlık ölçüsü, dışbükey, dışbükey gövde hacmi, maksimum 3D çap, ortalama genişlik, voksel sayısı, yuvarlaklık, küresellik, yüzey alanı, hacim, yüzey alanı yoğunluğu ve voksel boyutu (**Tablo 9**) [84,86].

Tablo 9: En sık kullanılan şekil özelliklerinin tanımları

MORPHOLOGICAL_Sphericity (Sferiklik)	Bir ROI'nin ne kadar küresel olduğunu gösterir. İlgilenilen alanın (vokselin) hacmine ve yüzeyine göre hesaplanır.
MORPHOLOGICAL_Compacity (Kompaktlık)	İlgilenilen hacmin ne kadar kompakt olduğunu yansıtır.
MORPHOLOGICAL_Volume(mL ve voksel)	mL cinsinden ve voksel cinsinden ilgilenilen alan hacmini gösterir.
MORPHOLOGICAL Surface to Volume Ratio	Yüzey alanının hacime oranını gösterir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın tipi

Çalışma retrospektif olarak yapılmıştır. Araştırmanın tipi kesitsel araştırmadır.

3.2. Araştırmanın yeri ve zamanı

Çalışma; Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda, Mayıs 2022-Ocak 2023 tarihleri arasında yapılmıştır.

3.3. Araştırmanın evreni ve örneklemi

Çalışmamızda Ocak 2015-Haziran 2022 tarihleri arasında PACS arşivinde BT görüntülemesi olan, hastanemizde tedavi almış solid dışı nodülü bulunan hastalar retrospektif olarak taranmıştır. Çalışmaya dahil edilme **(Tablo 10**) ve çalışmadan dışlama kriterleri (**Tablo 11**) aşağıda belirtilmiştir.

Tablo 10: Çalışmaya dahil edilme kriterleri

- 18 yaşından büyük olmak
- Hastanın akciğerde solid dışı nodülü bulunuyor olması
- Malign ve premalign nodül gruplarında bulunan hastalar için hastanemizde opere edilmiş olması ve histopatolojik tanısının bulunması
- Benign nodül grubunda bulunan hastaların malignite tanısının dışlanmış olması
- Benign nodül grubunda olan hastaların kemoterapi, immünoterapi, hormonoterapi öyküsünün olmaması
- Benign nodül grubunda olan hastaların 6 ay içerisinde PACS arşivinde kontrol BT incelemesi bulunması
- Benign nodül grubunda bulunan nodüllerin kontrol incelesinde tanımlanan nodüllerin tedavi ile veya izlemde gerilemiş olması
- Arşivimizde kontrastlı toraks BT incelemeleri bulunan hastalar

Tablo 11: Çalışmadan dışlanma kriterleri

- BT görüntülerinin LIFEX programında nodül segmentasyonu ve özellik çıkartma aşamalarını zorlaştıracak şekilde artefaktlı olması
- Sınırların net olarak belirlenemediği ve uygun segmentasyonun yapılamadığı hastalar
- Arşivimizde kontrastlı toraks BT incelemesi bulunmayan hastalar
- Malignite tanısı bulunan hastalarda benign nodül özelliklerini karşılayan hastalar

Çalışmamızda dahil edime kriterlerini karşılayan 64 hastanın görüntülemelerinde bulunan 36 malign, 16 premalign ve 47 benign olmak üzere toplam 99 pulmoner nodül değerlendirmeye alınmıştır. Çalışmaya 6-30 mm boyutları arasındaki subsolid nodüller dahil edilmiştir. Bu hastalara ait klinik veriler Probel® arşivi üzerinden kaydedilmiştir.

3.4 Çalışma Materyali ve Veri Toplama Araçları

Çalışmada, uygun kriterleri taşıyan solid dışı pulmoner nodülü olan hastaların arşivimizde bulunan kontrastlı toraks BT inceleme görüntüleri değerlendirilmiştir. Hastaların BT görüntüleri Toshiba Aquiilion Prime 160 kanallı, Philips Brillance 16 kanallı ve Philips Brillanca 64 kanallı cihazlarda elde olunmuştur. Çalışmamızda ince kesitli (1,5-2 mm) kontrastlı multidedektör BT görüntüleri kullanılmıştır.

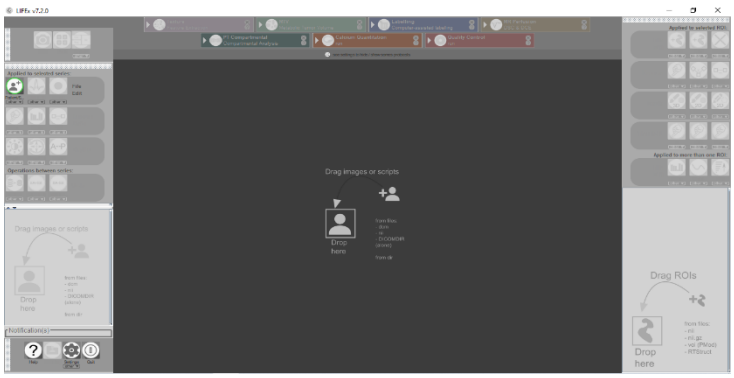
3.4.1. Lezyon Seçimi, Lezyonun Yerleşim ve Boyut Özelliklerinin Belirlenmesi

Hastalara ait toraks BT görüntüleri taranarak buzlu cam nodülleri ve semisolid nodüllerin kısa ve uzun eksen boyutları ölçülmüştür. Tüm nodüllerin bulunduğu akciğer segmenti, kontur özellikleri, semisolid nodüllerin ise solid kısım oranı ve yerleşimi değerlendirilmiştir. Pulmoner nodüllerin uzun segment boyutu aksiyal, koronal ve sagital planda en geniş olduğu kesitten, kısa segment boyutu ise aksiyal, koronal ve sagital planda en dar olduğu kesitten ölçülmüştür.

3.4.2 Doku Analizi

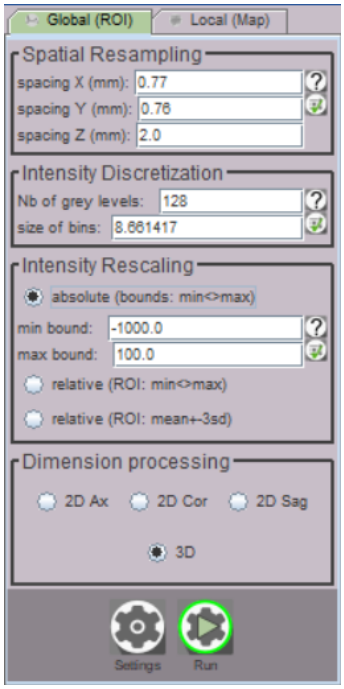
Çalışmaya dahil edilen hastaların BT görüntüleri anonimize edilmiştir. PACS arşivine kayıtlı DICOM formatında dosyalar yerel diske kaydedilmiştir. Bu görüntüler LIFEX programının 7.2.1 sürümüne yüklenmiştir.

Şekil 12: LIFEX programı giriş ekranı



LIFEX programında tüm görüntülerdeki voksel değerlerinin median değerleri belirlenmiş ve spasyal yeniden örnekleme yoluyla voksel boyutları optimize edilmiştir. Görüntülemelerdeki farklı teknik parametrelere bağlı olarak gelişebilecek doku analizi farklılıklarının giderilmesi amacıyla BT görüntüleri için önerilen "absolute rescaling" yöntemi uygulanmıştır. Ölçümlere minimum -1000 ve maksimum +100 Hounsfield unit değerleri dahil edilmiştir. Gri seviye sayısı tüm görüntüler için 128 olarak belirlenmiştir (**Şekil 13**).

Şekil 13: LIFEX programı standardizasyon ayarları ekranı

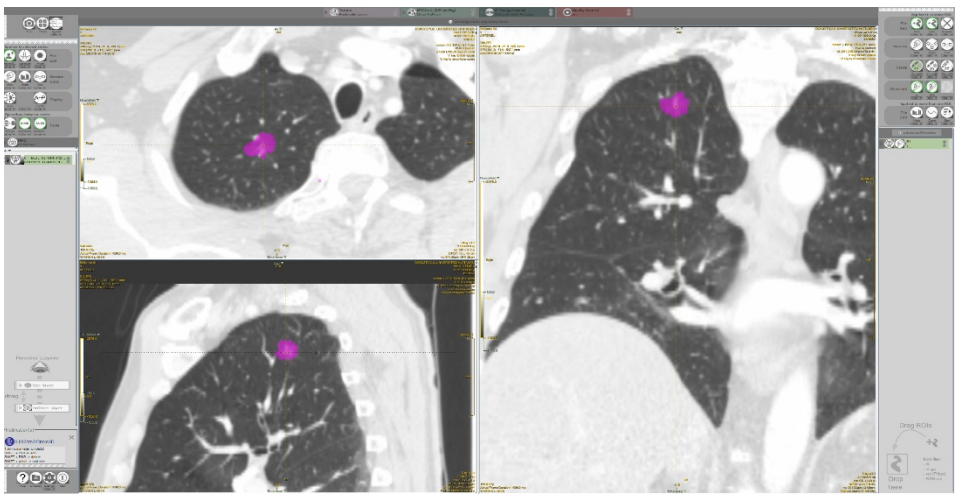


Bu teknik ayarlamaların gerçekleştirilmesi sonrasında pulmoner nodüllerin tamamını kapsayacak ve çevre dokuya taşma olmayacak şekilde, 3 boyutlu (3D) manuel segmentasyon işlemi gerçekleştirilmiştir (**Şekil 14 ve Şekil 15**). Programın çalıştırılmasıyla, çizilen ROI alanlarına ait histogram, GLCM, GLRLM, NGTDM, GLSZM matrisleri oluşturularak; birinci, ikinci ve üst dereceden istatistiksel parametreler kantitatif olarak elde olunmuştur. Tüm ölçümler biri 4,5 diğeri 2,5 yıllık radyoloji tecrübesine sahip iki gözlemci tarafından gerçekleştirilmiştir.

Şekil 14: LIFEX programında lezyonun belirlenmesi



Şekil 15: LIFEX programında lezyon segmentasyonu



3.5 İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS 24.0 paket programı aracılığıyla yapılmıştır. Sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testleriyle değerlendirilmiştir. Sayısal verilerin tanımlayıcı istatistikleri ortalama, standart sapma ve ortanca (%25-%75); kategorik değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Üç grup arasında sayısal değişkenlerin karşılaştırılmasında normal dağılıma uyuyorsa ANOVA, uymuyorsa Kruskal Wallis testi, iki grup arasında sayısal değişkenlerin karşılaştırılmasında normal dağılıma uyuyorsa t testi, uymuyorsa Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanılmıştır. Sayısal değişkenlerin korelasyonu normal dağılım kriterlerine uyanlar için Pearson korelasyon testi, uymayanlar için Spearman korelasyon testi ile incelenmiştir. Sınıf içi korelasyon katsayısı (SKK) 0,50'den küçük ise zayıf, 0,50 – 0,75 arasında ise orta, 0,75 – 0,90 arasında ise iyi, 0,90'dan büyük ise mükemmel uyum olarak değerlendirilmiştir. Nodüllerin radyomik yöntemiyle değerlendirme parametreleri için ROC analizi yapılmış değerleri tablolar olarak sunulmuştur. Sonuçlar %95 güven aralığında değerlendirilmiştir ve $p<0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir**.**

3.6 Gerekli İzinler ve Etik Kurul Onayı

Girişimsel Olmayan Çalışmalar Etik Kurul Başkanlığı'na başvurularak çalışma için gerekli izinler alınmıştır. Hastalara ait bilgisayarlı tomografi görüntülerinin kullanılabilmesi için Radyoloji Anabilim Dalı'ndan, klinik ve laboratuvar verilerinin kullanılabilmesi için Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı ve Patoloji Anabilim Dalı'ndan, hastalara ait Probel verilerinin kullanımı için başhekimlikten izin alınmıştır.

4. BULGULAR

4.1 Genel Bulgular ve Doku Analizi Bulguları

Çalışmamızda 64 hastaya ait 99 solid dışı pulmoner nodül değerlendirilmiştir. Çalışmaya hastalara ait tanımlayıcı özellikler **Tablo 12**'de ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

Tablo 12: Çalışmaya alınan hastaların tanımlayıcı özellikleri

		n (%)	N
Yaş (Ortalama±SS[1])		60.44±12.13	64
Cinsiyet	**Kadın**	25 (%39.1)	64
	Erkek	39 (%60.9)	
Sigara	**İçmiyor**	34 (%53.1)	64
	İçiyor	30 (%46.9)	

SS: Standart Sapma

Çalışmamızda değerlendirilen 64 hastanın BT değerlendirmelerinde 24 (%37.5) hastada amfizematöz değişiklikler izlenmiş olup 40 (%62.5) hastada ise amfizem bulgusu izlenmemiştir.

Çalışmada kullanılan pulmoner nodüllere ait tanımlayıcı özellikler **Tablo 13**'te ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

Tablo 13: Hastalardaki nodüllerin tanımlayıcı özellikleri

		n (%)	N
Nodül Lokalizasyonu	**Sağ akciğer üst lob**	34 (%34.3)	99
	Sağ akciğer orta lob	2 (%2)	
	Sağ akciğer alt lob	27 (%27.3)	
	Sol akciğer üst lob	23 (%23.3)	
	Sol akciğer alt lob	13 (%13.1)	
Nodül Tipi	**Semisolid**	43(%43.4)	99
	Buzlu cam	56(%56.6)	
Nodül Histopatolojisi	**Lepidik baskı adenokarsinom**	21 (%21.2)	99
	Solid tip adenokarsinom	2 (%2)	
	Papiller tip adenokarsinom	1 (%1)	
	Minimal invaziv adenokanser	2 (%2)	
	Adenokarsinoma in situ	8 (%8.1)	
	Atipik adenomatöz hiperplazi	8 (%8.1)	
	Benign	47 (%47.5)	
	Metastaz	10 (%10.1)	

Nodüllerde benign, premalign ve malign nodül ayrımında radyolojik parametrelere ait bulgular **Tablo 14**'te gösterilmiştir.

Tablo 14: Benign-malign-premalign nodül ayrımında radyolojik parametreler

	Malign	**Premalign**	**Benign**	**p.overall**	**N**
	N=36	***N=16***	***N=47***		
Nodül kısa aks[a] (ÇAA)[2]	10.5 [7.00;12.2]	10.0 [8.00;15.0]	7.00 [6.00;9.50]	0.001	99
Nodül uzun aks	13.0 [8.00;16.2]	12.0 [8.75;17.5]	9.00 [7.00;11.0]	0.006	99
Kontür[b]				0.096	99
düzgün	17 (27.4%)	10 (16.1%)	35 (56.5%)		
lobule	8 (47.1%)	2 (11.8%)	7 (41.2%)		
spiküle	11 (55.0%)	4 (20.0%)	5 (25.0%)		

[a] Kruskal Wallis testi [1]Standart sapma
[b]Ki kare testi [2]Çeyrekler arası aralık

Nodüllerde benign-premalign-malign nodül ayrımında radyomik parametrelere ait istatistiksel anlamlı parametreler **Tablo 15**'te gösterilmiştir.

Tablo 15: Nodüllerde benign-malign-premalign ayırımında istatistiksel anlamlı radyomik parametreler

	Malign	**Premalign**	**Benign**	**p.overall**	**N**
MORPHOLOGICAL_SurfaceArea	603 [276;956]	713 [445;1037]	325 [228;588]	0.004	99
MORPHOLOGICAL_SurfaceToVolumeRatio	0.80 [0.63;0.97]	0.76 [0.62;0.83]	0.99 [0.79;1.15]	0.001	99
MORPHOLOGICAL_Compacity	1.25 [1.03;1.58]	1.33 [1.21;1.61]	1.01 [0.87;1.27]	0.001	99
MORPHOLOGICAL_IntegratedIntensity	193139 [34207;385412]	394175 [107976;663405]	69708 [27762;185074]	0.003	99
INTENSITYBASED_MinimumGreyLevelHU	-896.21 ±58.6	-898.08 ±43.8	-847.78 ±48.9	<0.001	99

Tablo 15: Nodüllerde benign-malign-premalign ayırımında istatistiksel anlamlı radyomik parametreler (devamı)

	malign	**premalign**	**benign**	**p.overall**	**N**
INTENSITYBASED_10thPercentileHU	-778.82 ±52.7	-779.82 ±65.7	-748.94 ±58.9	0.039	99
INTENSITYHISTOGRAM_IntensityHistogramEntropyLog10HU	2.10 ±0.27	2.14 ±0.24	1.98 ±0.24	0.034	99
INTENSITYHISTOGRAM_IntensityHistogramEntropyLog2HU	6.99 ±0.90	7.11 ±0.80	6.58 ±0.80	0.034	99
INTENSITYHISTOGRAM_UniformityHU	0.01 [0.01;0.02]	0.01 [0.01;0.01]	0.01 [0.01;0.02]	0.032	99
INTENSITYHISTOGRAM_RootMeanSquareHU	0.00 [0.00;0.01]	0.00 [0.00;0.00]	0.01 [0.00;0.01]	0.021	99
GLCM_JointEntropyLog2	12.6±1.80	12.7±1.22	11.6±1.29	0.007	99
GLCM_JointEntropyLog10	3.79±0.54	3.82±0.37	3.51±0.39	0.007	99
GLCM_DifferenceEntropy	12.6±1.80	12.7±1.22	11.6±1.29	0.007	99
GLCM_SumEntropy	12.5 [10.3;13.3]	12.3 [11.6;13.5]	10.9 [9.10;12.1]	0.009	99
GLCM_AngularSecondMoment	0.00 [0.00;0.00]	0.00 [0.00;0.00]	0.00 [0.00;0.00]	0.013	99

Tablo 15: Nodüllerde benign-malign-premalign ayırımında istatistiksel anlamlı radyomik parametreler (devamı)

	Malign	**Premalign**	**Benign**	**p.overall**	**N**
GLRLM_RunLengthNonUniformity	811 [323;1671]	730 [539;2032]	475 [227;1061]	0.037	99
NGTDM_Coarseness	0.01 [0.01;0.02]	0.01 [0.00;0.01]	0.01 [0.01;0.02]	0.024	99
GLSZM_NormalisedGreyLevelNonUniformity	0.01 [0.01;0.01]	0.01 [0.01;0.01]	0.01 [0.01;0.02]	0.046	99
GLSZM_ZoneSizeNonUniformity	605 [198;1135]	605 [364;1518]	277 [171;609]	0.020	99
GLSZM_ZoneSizeEntropy	7.40 ±0.88	7.62 ±0.67	7.06 ±0.67	0.021	99

[a] Kruskal Wallis testi
[b] Ki kare testi
[c] ANOVA testi
[1] Standart sapma
[2] Çeyrekler arası aralık

Nodüllerin malign ve premalign ayrımında radyomik parametrelerin ROC eğrisi yapıldı. Her parametrede eğri %50 referans çizgisini kestiği için anlamlı ROC eğrisi elde edilememiştir. Malign ve premalign nodüllerin benign nodüllerden ayrımı için ölçüm yapılan parametrelerin ROC eğrisi, sensitivite ve spesifite değerleri hesaplanmıştır **(Şekil 16)**.

Malign ve premalign nodüllerin benign nodüllerden ayrımında istatistiksel anlamlı parametreler **Tablo 16**'da gösterilmiştir.

Tablo 16: Malign ve premalign nodüllerin benign nodüllerden ayrımında istatistiksel anlamlı parametreler

	Benign	**Malign-premalign**	**p.overall**	**N**
	N=47	***N=52***		
Nodül kısa aks[a]	7.00 [6.00;9.50]	10.0 [7.00;14.2]	<0.001	99
Nodül uzun aks	9.00 [7.00;11.0]	12.5 [8.00;17.0]	0.001	99
Kontür[b]			0.042	99
düzgün	35 (56.5%)	27 (43.5%)		
lobule	7 (41.2%)	10 (58.8%)		
spiküle	5 (25.0%)	15 (75.0%)		
MORPHOLOGICAL_SurfaceArea	325 [228;588]	619 [335;1037]	0.002	99
MORPHOLOGICAL_SurfaceToVolumeRatio	0.99 [0.79;1.15]	0.79 [0.62;0.91]	<0.001	99
MORPHOLOGICAL_Compacity	1.01 [0.87;1.27]	1.26 [1.10;1.61]	<0.001	99
MORPHOLOGICAL_IntegratedIntensity	69708 [27762;185074]	214712 [71448;584562]	0.001	99
INTENSITYBASED_MinimumGreyLevelHU	-847.78 ±48.9	-896.78 ±54.0	<0.001	99
INTENSITYBASED_10thPercentileHU	-748.94 ±58.9	-779.12 ±56.3	0.011	99
INTENSITYHISTOGRAM_IntensityHistogramEntropyLog10HU	1.98 ±0.24	2.11 ±0.26	0.010	99
INTENSITYHISTOGRAM_IntensityHistogramEntropyLog2HU	6.58 ±0.80	7.02 ±0.86	0.010	99
INTENSITYHISTOGRAM_UniformityHU	0.01 [0.01;0.02]	0.01 [0.01;0.01]	0.010	99
GLCM_JointEntropyLog2	11.6 ±1.29	12.6 ±1.63	0.001	99
GLCM_JointEntropyLog10	3.51 ±0.39	3.80 ±0.49	0.001	99
GLCM_DifferenceEntropy	11.6 ±1.29	12.6 ±1.63	0.001	99
GLCM_SumEntropy	10.9 [9.10;12.1]	12.4 [10.7;13.5]	0.003	99

	Benign	Malign-premalign	p.overall	N
	N=47	*N=52*		
GLCM_AngularSecondMoment	0.00 [0.00;0.00]	0.00 [0.00;0.00]	0.004	99
GLRLM_RunLengthNonUniformity	475 [227;1061]	803 [363;1875]	0.013	99
NGTDM_Complexity	174374 [38379;405696]	276358 [87765;681232]	0.044	99
GLSZM_NormalisedGreyLevelNonUniformity	0.01 [0.01;0.02]	0.01 [0.01;0.01]	0.016	99

[a]Mann Whitney U testi, [b]Ki kare testi, [c]t testi

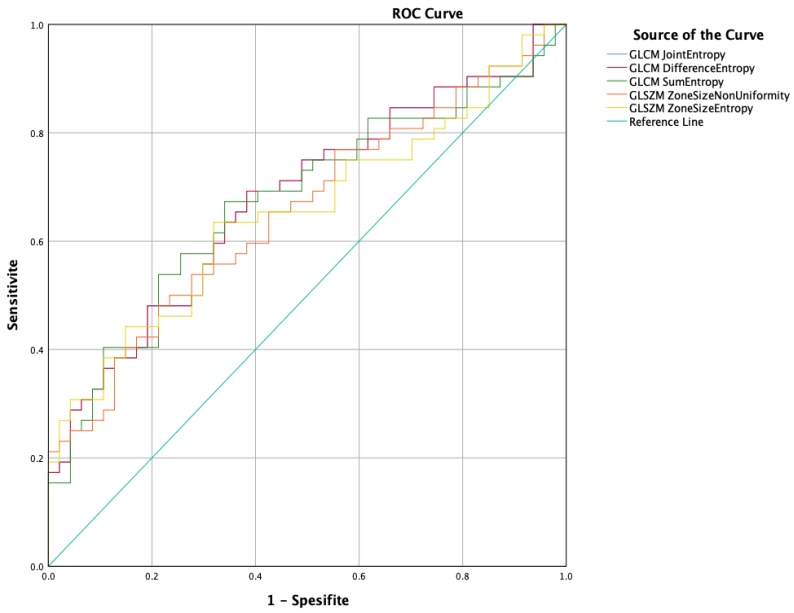
Malign ve premalign nodüllerin benign nodüllerden ayrımında radyomik parametrelerin eğri altında kalan alan değerleri **Tablo 17'de** gösterilmiştir.

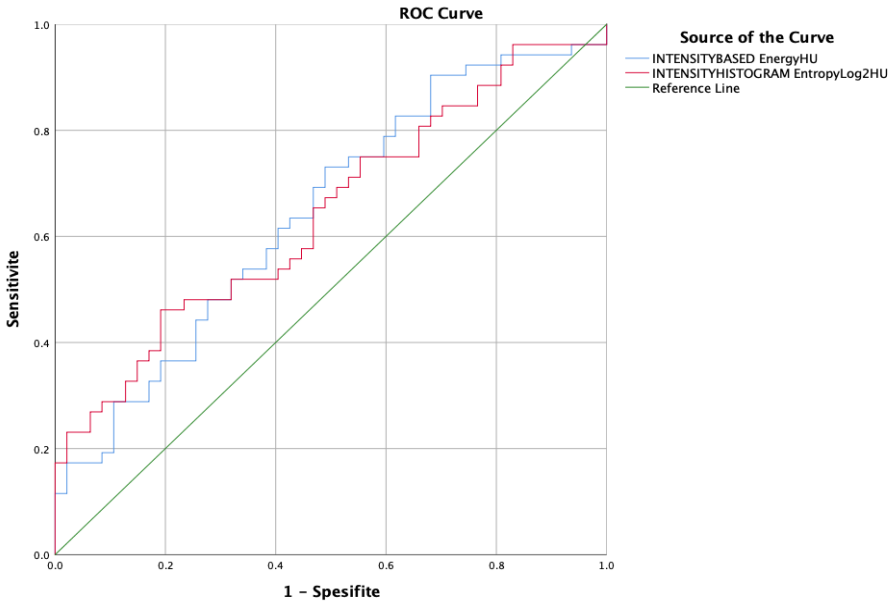
Tablo 17: Malign ve premalign nodüllerin benign nodüllerden ayrımında radyomik parametrelerin eğri altında kalan alan değerleri

	EAA	p	%95 Cl	
			Lower Bound	Upper Bound
MORPHOLOGICAL_SurfaceArea	0.685	0.002	0.579	0.792
MORPHOLOGICAL_Compacity	0.714	<0.001	0.609	0.819
MORPHOLOGICAL_IntegratedIntensity	0.686	0.001	0.581	0.791
INTENSITYHISTOGRAM_IntensityHistogramEntropyLog10HU	0.642	0.015	0.534	0.750
GLCM_JointEntropyLog2 ve Log 10	0.677	0.002	0.571	0.782
GLCM_DifferenceEntropy	0.677	0.002	0.571	0.782
GLCM_SumEntropy	0.673	0.003	0.566	0.780
GLRLM_RunLengthNonUniformity	0.645	0.013	0.537	0.754
NGTDM_Complexity	0.618	0.044	0.508	0.728
GLSZM_ZoneSizeNonUniformity	0.655	0.008	0.548	0.762
GLSZM_ZoneSizeEntropy	0.653	0.009	0.545	0.761

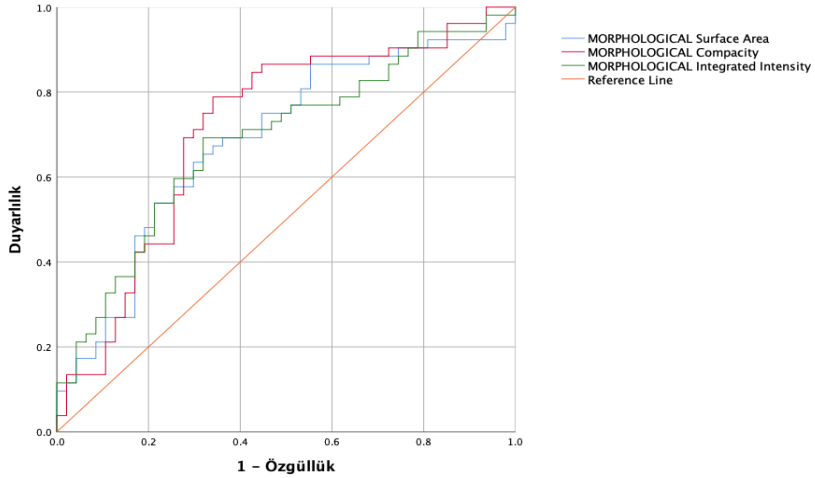
Malign ve premalign nodüllerin benign nodüllerden ayrımında kullanılabilecek eşik değerlerin tespit edilmesi için uygulanan ROC analizine ait grafikler **Şekil 16**'da gösterilmiştir.

Şekil 16: Malign ve premalign subsolid nodüllerin benign nodüllerden ayrımında kullanılabilecek eşik değerlerin tespit edilmesi için uygulanan ROC analizine ait grafikler





Şekil 16 (Devamı): Malign ve premalign subsolid nodüllerin benign nodüllerden ayrımında kullanılabilecek eşik değerlerin tespit edilmesi için uygulanan ROC analizine ait grafikler



Malign ve premalign subsolid nodüllerin benign nodüllerden ayrımında radyomik parametrelerin ROC analizi sonucuna göre belirlenen kesme noktasındaki duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif değer (PPD) ve negatif prediktif değerleri (NPD) **Tablo 18**'de gösterilmiştir.

Tablo 18: Malign ve premalign subsolid nodüllerin benign nodüllerden ayrımında radyomik parametrelerin duyarlılık, özgüllük, PPD ve NPD değerleri

	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	PPD (%)	NPD (%)
MORPHOLOGICAL_SurfaceArea	63	70	70	64
MORPHOLOGICAL_Compacity	78	65	70	64
MORPHOLOGICAL_IntegratedIntensity	68	69	82	75
INTENSITYHISTOGRAM_IntensityHistogramEntropyLog10HU	46	81	72	68
INTENSITYHISTOGRAM_IntensityHistogramEntropyLog2HU	46	81	72	68
GLCM_JointEntropyLog2	69	62	66	65
GLCM_JointEntropyLog10	69	62	66	65
GLCM_DifferenceEntropy	69	62	66	65
GLCM_SumEntropy	67	65	68	84
GLSZM_ZoneSizeNonUniformity	48	79	72	58
GLSZM_ZoneSizeEntropy	63	68	68	63

Semisolid nodüllerde benign, premalign ve malign nodül ayrımında radyolojik parametrelere ait bulgular **Tablo 19**'da gösterilmiştir.

Tablo 19: Semisolid nodüllerde benign, premalign ve malign nodül ayrımında radyolojik parametreler

	Malign	**Premalign**	**Benign**	**p.overall**	**N**
	N=16	***N=8***	***N=19***		
Nodül uzun aks[a]	14.0 [11.5;20.0]	14.0 [11.2;18.0]	8.00 [6.00;10.0]	0.006	43
Nodül kısa aks	11.0 [9.00;19.5]	12.5 [8.75;15.0]	7.00 [5.50;10.0]	0.011	43
Solid uzun aks	7.00 [4.50;9.00]	4.00 [2.75;8.00]	3.00 [3.00;4.75]	0.031	43
Solid kısa aks	4.50 [2.75;6.25]	3.00 [2.00;5.25]	3.00 [2.00;4.00]	0.100	43
Solid kısım oranı	0.40 [0.30;0.55]	0.30 [0.25;0.35]	0.40 [0.30;0.50]	0.225	43
Kontür[b]				0.217	43
düzgün	17 (27.4%)	10 (16.1%)	35 (56.5%)		
lobule	8 (47.1%)	2 (11.8%)	7 (41.2%)		
spiküle	11 (55.0%)	4 (20.0%)	5 (25.0%)		

[a]Mann Whitney U testi
[b]Ki kare test

Semisolid nodüllerde benign, premalign ve malign nodül ayrımında anlamlı radyomik parametrelere ait bulgular **Tablo 20**'de gösterilmiştir.

Tablo 20: Semisolid nodüllerde benign, premalign ve malign nodül ayrımında anlamlı radyomik parametreler

	Malign	**Premalign**	**Benign**	**p.overall**	**N**
	N=16	***N=8***	***N=19***		
MORPHOLOGICAL _Compacity	1.42 [1.12;2.27]	1.45 [1.36;1.64]	1.01 [0.83;1.14]	0.004	43
MORPHOLOGICAL _IntegratedIntensity	343515 [199928;1552706]	500530 [407450;684337]	74566 [-56270.12;183807]	0.005	43
INTENSITYHISTOGRAM_IntensityHistogramRangeHU	317 [261;358]	336 [300;363]	260 [175;319]	0.032	43
INTENSITYHISTOGRAM_IntensityHistogramEntropyLog10HU	2.24 ±0.24	2.27 ±0.16	2.02 ±0.26	0.012	43
INTENSITYHISTOGRAM_IntensityHistogramEntropyLog2HU	7.44 ±0.80	7.54 ±0.55	6.71 ±0.86	0.012	43
INTENSITYHISTOGRAM_UniformityHU	0.01 [0.00;0.01]	0.01 [0.01;0.01]	0.01 [0.01;0.02]	0.015	43
INTENSITYHISTOGRAM_MaximumHistogramGradientHU	6.25 [4.38;10.6]	5.00 [4.50;7.25]	3.00 [2.00;5.25]	0.027	43
INTENSITYHISTOGRAM_MinimumHistogramGradientHU	-5.75 [-9.00;-4.00]	-5.25 [-7.25;-4.88]	-2.50 [-4.75;-2.00]	0.027	43
GLCM_JointEntropyLog2	13.5 ±1.63	13.3 ±0.80	11.6 ±1.34	<0.001	43
GLCM_JointEntropyLog10	4.06 ±0.49	4.01 ±0.24	3.49 ±0.40	<0.001	43
GLCM_DifferenceEntropy	13.5 ±1.63	13.3 ±0.80	11.6 ±1.34	<0.001	43
GLCM_SumEntropy	13.1 [11.8;14.1]	13.1 [12.3;13.5]	10.4 [9.50;12.2]	0.001	43
GLCM_AngularSecondMoment	0.00 [0.00;0.00]	0.00 [0.00;0.00]	0.00 [0.00;0.00]	0.002	43

	Malign	**Premalign**	**Benign**	**p.overall**	**N**
	N=16	***N=8***	***N=19***		
GLCM_InverseVariance	0.00 [0.00;0.00]	0.00 [0.00;0.00]	0.00 [0.00;0.00]	0.047	43
GLRLM_GreyLevelNonUniformity	10.9 [5.17;17.0]	6.10 [4.75;16.1]	3.07 [1.84;6.65]	0.029	43
GLRLM_RunLengthNonUniformity	1449 [765;3843]	1205 [757;2719]	273 [200;916]	0.005	43
NGTDM_Coarseness	0.01 [0.00;0.01]	0.01 [0.00;0.01]	0.01 [0.01;0.02]	0.014	43
GLSZM_GreyLevelNonUniformity	8.93 [4.54;14.9]	5.22 [4.44;13.6]	2.82 [1.73;5.94]	0.026	43
GLSZM_NormalisedGreyLevelNonUniformity	0.01 [0.00;0.01]	0.01 [0.00;0.01]	0.01 [0.01;0.02]	0.016	43
GLSZM_ZoneSizeNonUniformity	1053 [565;2834]	991 [633;1916]	222 [162;724]	0.004	43
GLSZM_ZoneSizeEntropy	8.05 [7.55;8.32]	8.08 [7.92;8.23]	7.20 [6.71;7.71]	0.001	43

Semisolid nodüllerin malign ve premalign ayrımında radyomik parametrelerin ROC eğrisi yapılmış olup her parametrede eğri %50 referans çizgisini kestiği için anlamlı ROC eğrisi elde edilememiştir.

Semisolid nodüllerde premalign ve malign nodüllerin benign nodüllerden ayrımında radyolojik parametreler **Tablo 21**'de gösterilmiştir.

Tablo 21: Semisolid nodüllerde premalign ve malign nodüllerin benign nodüllerden ayrımında radyolojik parametreler

	benign	**Malign-premalign**	**p.overall**	**N**
	N=19	***N=24***		
Nodül uzun aks[a]	8.00 [6.00;10.0]	14.0 [11.5;20.0]	0.001	43
Nodül kısa aks	7.00 [5.50;10.0]	11.0 [9.00;16.8]	0.003	43
Solid uzun aks	3.00 [3.00;4.75]	5.50 [3.00;8.25]	0.023	43
Solid kısa aks	3.00 [2.00;4.00]	4.00 [2.00;6.00]	0.071	43
Solid kısım oranı	0.40 [0.30;0.50]	0.30 [0.30;0.48]	0.396	43
Kontür[b]			0.070	43
düzgün	13 (61.9%)	8 (38.1%)		
lobule	3 (33.3%)	6 (66.7%)		
spiküle	3 (23.1%)	10 (76.9%)		

[a]Mann Whitney U testi [b]Ki kare testi

Semisolid nodüllerde premalign ve malign nodüllerin benign nodüllerden ayrımında anlamlı radyomik parametreler **Tablo 22**'de gösterilmiştir.

Tablo 22: Semisolid nodüllerde premalign ve malign nodüllerin benign nodüllerden ayrımında anlamlı radyomik parametreler

	Benign	**Malign-premalign**	**p.overall**	**N**
	N=19	***N=24***		
MORPHOLOGICAL_SurfaceArea	328 [207;516]	820 [588;1506]	0.001	43
MORPHOLOGICAL_SurfaceToVolumeRatio	1.02 ±0.34	0.70 ±0.24	0.002	43
MORPHOLOGICAL_Compacity	1.01 [0.83;1.14]	1.42 [1.18;1.74]	0.001	43
MORPHOLOGICAL_Integrated Intensity	74566 [-56270.12;183807]	430674 [217583;789855]	0.001	43

	Benign	Malign-premalign	p.overall	N
	N=19	*N=24*		
INTENSITYBASED_MinimumGreyLevelHU	-850.55 ±37.4	-909.44 ±52.8	<0.001	43
INTENSITYBASED_10thPercentileHU	-732.78 ±45.6	-768.68 ±56.4	0.026	43
INTENSITYBASED_RangeHU	747 ±149	902 ±285	0.028	43
INTENSITYBASED_EnergyHU	112543746 [50677299;292345806]	454555959 [251701561;1086109303]	0.001	43
INTENSITYBASED_TotalLesionGlycolysisHU	-156.90 [-314.76;-103.78]	-652.60 [-2086.17;-415.92]	0.001	43
INTENSITYHISTOGRAM_IntensityHistogramMinimumGreyLevelHU	45.3 ±18.9	33.6 ±18.3	0.048	43
INTENSITYHISTOGRAM_IntensityHistogramMaximumGreyLevelHU	328 [220;368]	374 [330;400]	0.036	43
INTENSITYHISTOGRAM_IntensityHistogramRangeHU	260 [175;319]	320 [292;360]	0.010	43
INTENSITYHISTOGRAM_IntensityHistogramCoefficientOfVariaHU	0.35 ±0.05	0.40 ±0.07	0.017	43
INTENSITYHISTOGRAM_IntensityHistogramEntropyLog10HU	2.02 ±0.26	2.25 ±0.22	0.004	43
INTENSITYHISTOGRAM_IntensityHistogramEntropyLog2HU	6.71 ±0.86	7.47 ±0.72	0.004	43
INTENSITYHISTOGRAM_UniformityHU	0.01 [0.01;0.02]	0.01 [0.00;0.01]	0.004	43
INTENSITYHISTOGRAM_RootMeanSquareHU	0.01 [0.00;0.01]	0.00 [0.00;0.00]	<0.001	43
GLCM_JointEntropyLog2	11.6 ±1.34	13.4 ±1.39	<0.001	43
GLCM_JointEntropyLog10	3.49 ±0.40	4.04 ±0.42	<0.001	43
GLCM_DifferenceEntropy	11.6 ±1.34	13.4 ±1.39	<0.001	43
GLCM_SumVariance	7791 [3100;12448]	10730 [6208;19336]	0.048	43

	Benign	**Malign-premalign**	**p.overall**	**N**
	N=19	***N=24***		
GLCM_SumEntropy	10.4 [9.50;12.2]	13.1 [12.1;13.8]	<0.001	43
GLCM_AngularSecondMoment	0.00 [0.00;0.00]	0.00 [0.00;0.00]	<0.001	43
GLCM_NormalisedInverseDifference	0.88 ±0.03	0.90 ±0.03	0.044	43
GLCM_NormalisedInverseDifferenceMoment	0.96 ±0.02	0.97 ±0.01	0.037	43
GLCM_InverseVariance	0.00 [0.00;0.00]	0.00 [0.00;0.00]	0.014	43
GLCM_Correlation	0.55 [0.49;0.67]	0.67 [0.60;0.73]	0.035	43
GLCM_ClusterTendency	7791 [3100;12448]	10730 [6208;19336]	0.048	43
GLRLM_RunLengthNonUniformity	273 [200;916]	1279 [757;3843]	0.001	43
NGTDM_Coarseness	0.01 [0.01;0.02]	0.01 [0.00;0.01]	0.004	43
NGTDM_Complexity	309912 [112044;630981]	729789 [282743;1021199]	0.023	43
GLSZM_NormalisedGreyLevelNonUniformity	0.01 [0.01;0.02]	0.01 [0.00;0.01]	0.004	43
GLSZM_ZoneSizeNonUniformity	222 [162;724]	997 [610;2820]	0.001	43
GLSZM_ZoneSizeEntropy	7.20 [6.71;7.71]	8.08 [7.78;8.24]	<0.001	43

Semisolid nodüllerde malign ve premalign nodüllerin benign nodüllerden ayrımı için elde edilen radyomik parametrelerin eğri altında kalan alan (EAA) değerleri **Tablo 23**'te gösterilmiştir.

Tablo 23: Semisolid nodüllerde malign ve premalign nodüllerin benign nodüllerden ayrımı için ölçüm parametrelerinin eğri altında kalan alan (EAA) değerleri

	EAA	p	Cl %95	
			Lower Bound	Upper Bound
MORPHOLOGICAL_SurfaceArea	0.785	<0.001	0.726	0.989
MORPHOLOGICAL_Compacity	0.795	<0.001	0.744	0.995
MORPHOLOGICAL_IntegratedIntensity	0.791	<0.001	0.761	0.990
INTENSITYHISTOGRAM_IntensityHistogramRangeHU	0.703	0.026	0.555	0.882
INTENSITYHISTOGRAM_IntensityHistogramCoefficientOfVariaHU	0.71	0.035	0.540	0.872
INTENSITYHISTOGRAM_IntensityHistogramEntropyLog10HU	0.758	0.007	0.609	0.918
INTENSITYHISTOGRAM_IntensityHistogramEntropyLog2HU	0.758	0.007	0.609	0.918
INTENSITYHISTOGRAM_MaximumHistogramGradientHU	0.740	0.001	0.674	0.981
GLCM_JointEntropyLog2	0.839	<0.001	0.735	0.974
GLCM_JointEntropyLog10	0.839	<0.001	0.735	0.974
GLCM_DifferenceEntropy	0.834	<0.001	0.735	0.974
GLCM_SumEntropy	0.824	<0.001	0.741	0.980
GLCM_NormalisedInverseDifference	0.662	0.013	0.571	0.914
GLCM_NormalisedInverseDifferenceMoment	0.662	0.013	0.571	0.914
GLRLM_GreyLevelNonUniformity	0.789	0.001	0.660	0.964
GLRLM_RunLengthNonUniformity	0.858	<0.001	0.732	0.983
NGTDM_Complexity	0.704	0.041	0.532	0.868

	EAA	p	Cl %95	
			Lower Bound	Upper Bound
GLSZM_GreyLevelNonUniformity	0.815	0.001	0.665	0.966
GLSZM_ZoneSizeNonUniformity	0.820	<0.001	0.730	0.980
GLSZM_ZoneSizeVariance	0.658	0.016	0.556	0.917
GLSZM_ZoneSizeEntropy	0.827	0.001	0.697	0.958

Semisolid nodüllerde malign ve premalign nodüllerin benign nodüllerden ayrımında radyomik parametrelerin ROC analizi sonucuna göre belirlenen kesme noktasındaki duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif değer (PPD) ve negatif prediktif değerleri (NPD) **Tablo 24**'te gösterilmiştir.

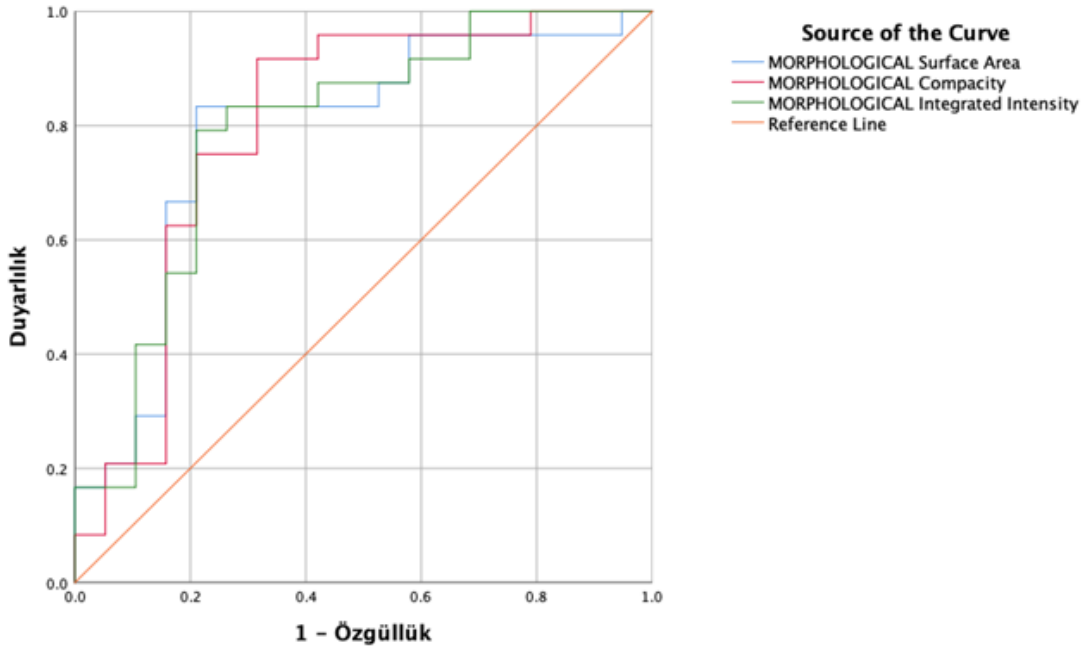
Tablo 24: Semisolid nodüllerde, malign ve premalign nodüllerin benign nodüllerden ayrımında radyomik parametrelerin duyarlılık, özgüllük, PPD ve NPD değerleri

	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	PPD (%)	NPD (%)
MORPHOLOGICAL_SurfaceArea	84	79	83	78
MORPHOLOGICAL_Compacity	90	57	78	86
MORPHOLOGICAL_IntegratedIntensity	79	79	82	75
INTENSITYHISTOGRAM_IntensityHistogramRangeHU	45	90	90	59
INTENSITYHISTOGRAM_IntensityHistogramCoefficientOfVariaHU	46	90	90	59
INTENSITYHISTOGRAM_IntensityHistogramEntropyLog10HU	70	74	80	69
INTENSITYHISTOGRAM_IntensityHistogramEntropyLog2HU	70	74	80	69
GLCM_JointEntropyLog2	87	68	77	81
GLCM_JointEntropyLog10	87	68	77	81
GLCM_DifferenceEntropy	87	69	78	82
GLCM_SumEntropy	92	69	79	87

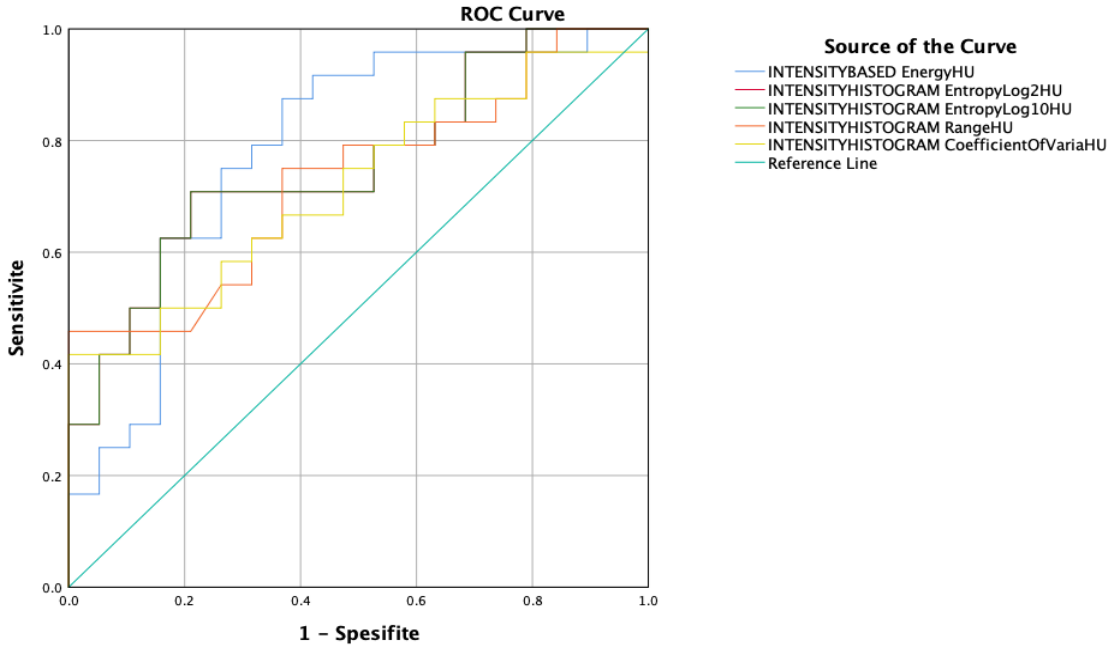
GLCM_NormalisedInverseDifference	95	42	67	88
GLCM_NormalisedInverseDifferenceMoment	88	50	66	80
GLRLM_GreyLevelNonUniformity	96	58	74	81
GLRLM_RunLengthNonUniformity	84	65	75	91
NGTDM_Complexity	50	89	85	59
GLSZM_ZoneSizeVariance	70	63	70	64
GLSZM_ZoneSizeEntropy	55	91	88	61

Semisolid nodüllerde malign ve premalign nodüllerin benign nodüllerden ayrımında kullanılabilecek eşik değerlerin tespit edilmesi için uygulanan ROC analizine ait grafikler **Şekil 17**'de gösterilmiştir.

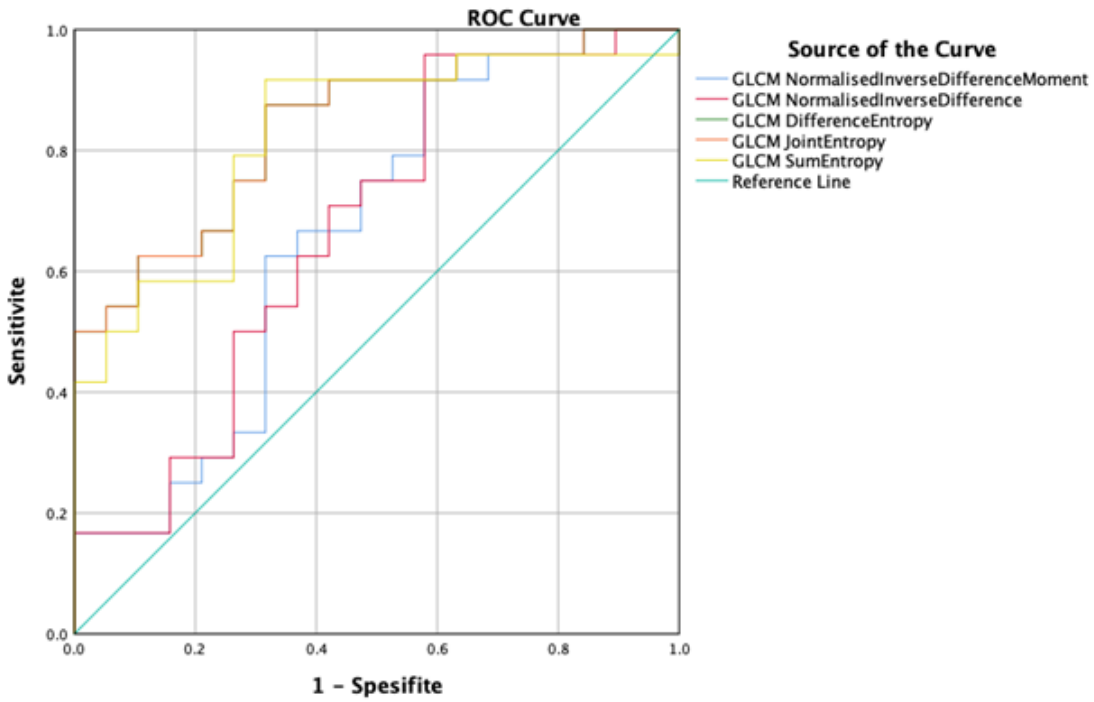
Şekil 17: Semisolid nodüllerde malign ve premalign nodüllerin benign nodüllerden ayrımında kullanılabilecek eşik değerlerin tespit edilmesi için uygulanan ROC analizlerine ait grafikler



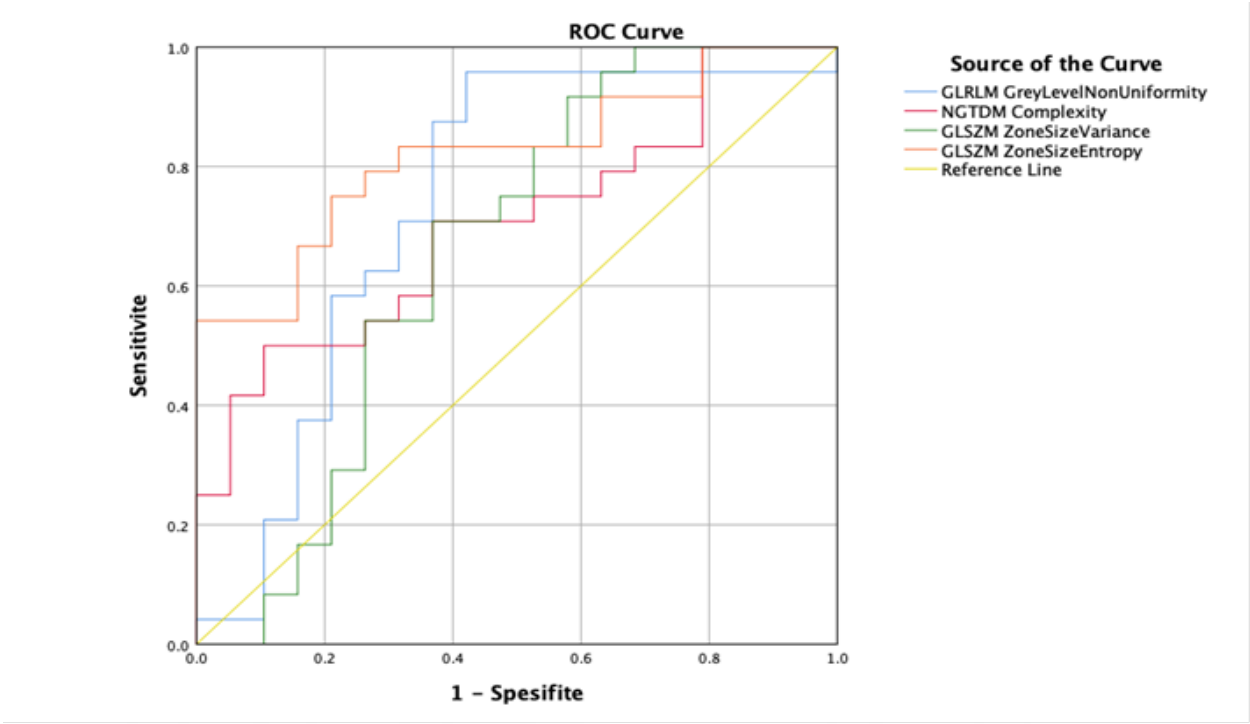
Şekil 17: Semisolid nodüllerde malign ve premalign nodüllerin benign nodüllerden ayrımında kullanılabilecek eşik değerlerin tespit edilmesi için uygulanan ROC analizlerine ait grafikler (Devamı)



Diagonal segments are produced by ties.



Şekil 17: Semisolid nodüllerde malign ve premalign nodüllerin benign nodüllerden ayrımında kullanılabilecek eşik değerlerin tespit edilmesi için uygulanan ROC analizlerine ait grafikler (Devamı)



Buzlu cam nodüllerinde malign, premalign ve benign nodül ayrımında anlamlı istatistiksel parametre saptanmamıştır.

4.2 Gözlemciler Arası Uyumun Değerlendirilmesi

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara ait görüntüler iki gözlemci tarafından değerlendirilmiştir. Lezyonların boyut, kontur özellikleri ve doku analizi özellikleri ölçülmüştür.

Sayısal değişkenlerin korelasyonu normal dağılım kriterlerine uyanlar için Pearson korelasyon testi, uymayanlar için Spearman korelasyon testi ile incelenmiştir. Sınıf içi korelasyon katsayısı (SKK) 0,50'den küçük ise zayıf, 0,50 – 0,75 arasında ise orta, 0,75 – 0,90 arasında ise iyi, 0,90'dan büyük ise mükemmel uyum olarak

değerlendirilmiştir. ROC analizi sonucuna göre malign,benign ve premalign nodül ayrımında kullanılabilecek parametrelere ait SKK değerleri **Tablo 25**'te gösterilmiştir.

Tablo 25: Bazı doku analizi parametrelerine ait sınıf içi korelasyon katsayıları

Doku Analizi Özelliği	**Sınıf içi korelasyon katsayısı**	**Uyum**
MORPHOLOGICAL_SurfaceArea	0.92	Mükemmel
MORPHOLOGICAL_SurfaceToVolumeRatio	0.89	İyi
MORPHOLOGICAL_Compacity	0.88	İyi
MORPHOLOGICAL_IntegratedIntensity	0.92	Mükemmel
INTENSITYBASED_MinimumGreyLevelHU	0.9	Mükemmel
INTENSITYBASED_10thPercentileHU	0.8	İyi
INTENSITYBASED_MaximumGreyLevelHU	0.94	İyi
INTENSITYBASED_RangeHU	0.88	İyi
INTENSITYBASED_EnergyHU	0.87	İyi
INTENSITYHISTOGRAM_IntensityHistogramMinimumGreyLevelHU	0.79	İyi
INTENSITYHISTOGRAM_IntensityHistogramMaximumGreyLevelHU	0.92	Mükemmel
INTENSITYHISTOGRAM_IntensityHistogramRangeHU	0.94	Mükemmel
INTENSITYHISTOGRAM_IntensityHistogramCoefficientOfVariaHU	0.82	İyi
INTENSITYHISTOGRAM_IntensityHistogramEntropyLog10HU	0.92	Mükemmel
INTENSITYHISTOGRAM_UniformityHU	0.94	Mükemmel
INTENSITYHISTOGRAM_RootMeanSquareHU	0.89	İyi
GLCM_JointEntropyLog2	0.91	Mükemmel
GLCM_JointEntropyLog10	0.91	Mükemmel
GLCM_DifferenceEntropy	0.85	İyi
GLCM_SumVariance	0.79	İyi
GLCM_SumEntropy	0.78	İyi
GLCM_AngularSecondMoment	0.8	İyi
GLCM_NormalisedInverseDifference	0.81	İyi
GLCM_NormalisedInverseDifferenceMoment	0.82	İyi
GLCM_InverseVariance	0.55	Orta

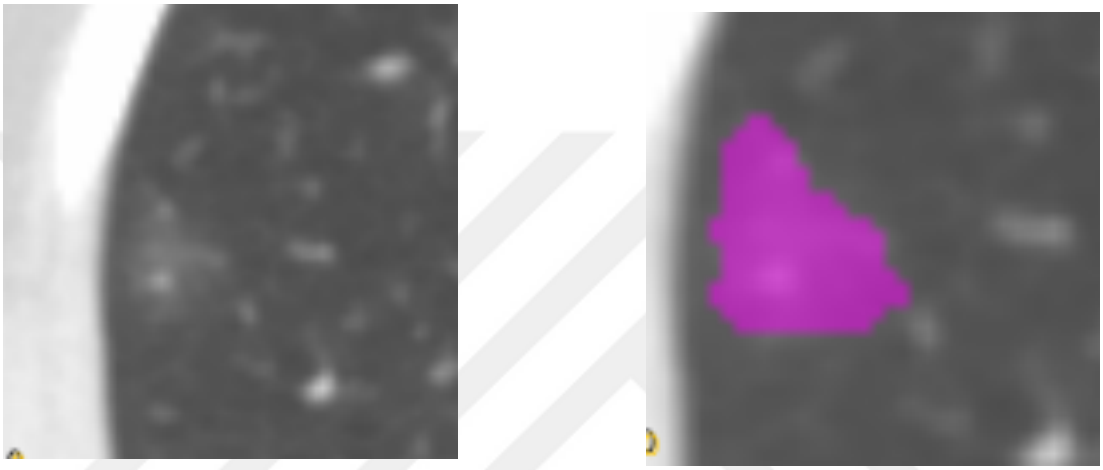
GLCM_Correlation	0.85	İyi
GLCM_ClusterTendency	0.88	İyi
GLRLM_RunLengthNonUniformity	0.86	İyi
NGTDM_Coarseness	0.91	Mükemmel
NGTDM_Complexity	0.89	İyi
GLSZM_NormalisedGreyLevelNonUniformity	0.91	Mükemmel
GLSZM_ZoneSizeEntropy	0.85	İyi

5. OLGU ÖRNEKLERİ

OLGU 1

46 yaşında kadın hasta öksürük şikayeti ile Göğüs Hastalıkları polikliniğine başvurusu esnasında elde olunan BT incelemesinde sağ akciğer üst lobda semisolid nodül saptanmıştır. Antibiyoterapi sonrasında kontrol toraks BT incelemesinde tanımlanan bu nodül gerilemiştir.

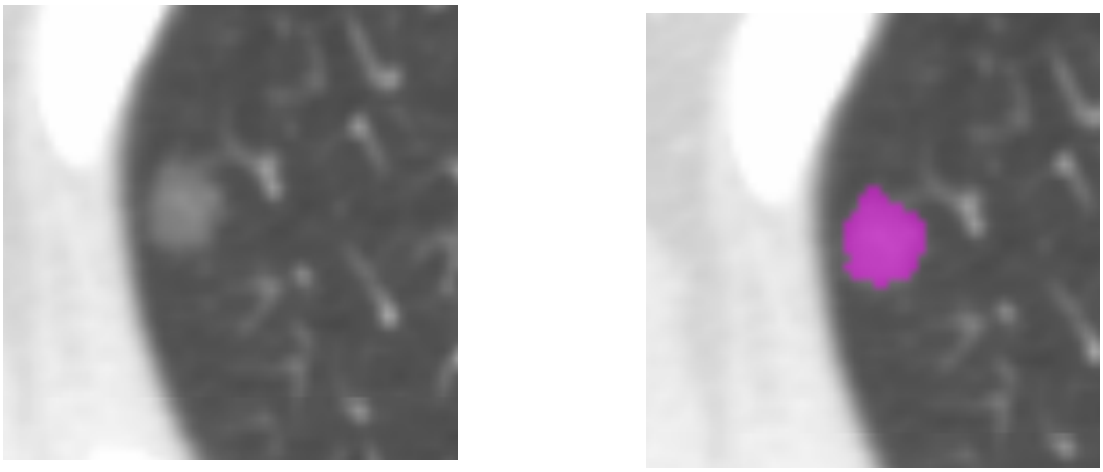
Şekil 18: Olgu 1'e ait BT inceleme ve segmentasyon örneği



OLGU 2

61 yaşında kadın hasta meme kanseri öyküsü nedeniyle takip edilmekteymiş. Takip toraks BT incelemesinde yeni gelişen buzlu cam nodülü saptanmış. Wedge rezeksiyon uygulanmış. Histopatolojik tanısı atipik adenomatöz hiperplazi olarak tanımlanmıştır.

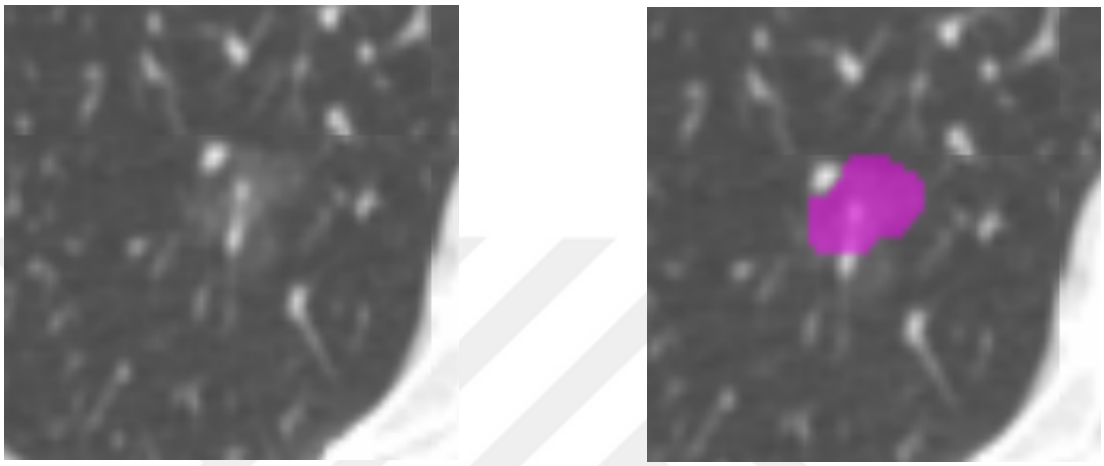
Şekil 19: Olgu 2'ye ait BT inceleme ve segmentasyon örneği



OLGU 3

50 yaşında erkek hasta rektum kanseri öyküsü nedeniyle elde olunan takip toraks BT incelemesinde sol akciğer üst lobda semisolid nodül saptanmıştır. Histopatolojik olarak gastrointestinal sistem adenokarsinom metastazı tanısı almıştır.

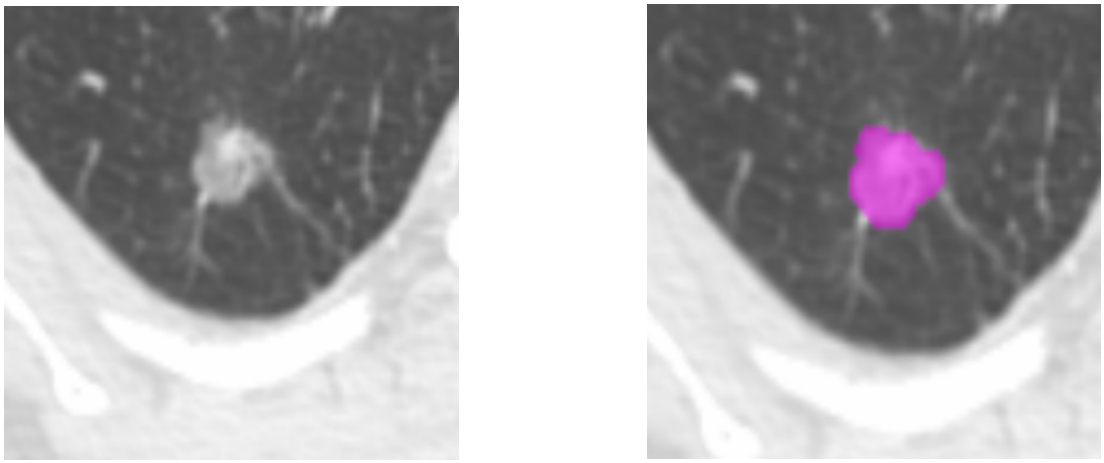
Şekil 20: Olgu 3'e ait BT inceleme ve segmentasyon örneği



OLGU 4

69 yaşında erkek hasta malignite taraması nedeniyle elde olunan toraks BT incelemesinde semisolid nodül saptanmıştır. Tanımlanan bu nodüle yönelik wedge rezeksiyon uygulanan hasta histopatolojik olarak adenokarsinoma in situ tanısı almıştır.

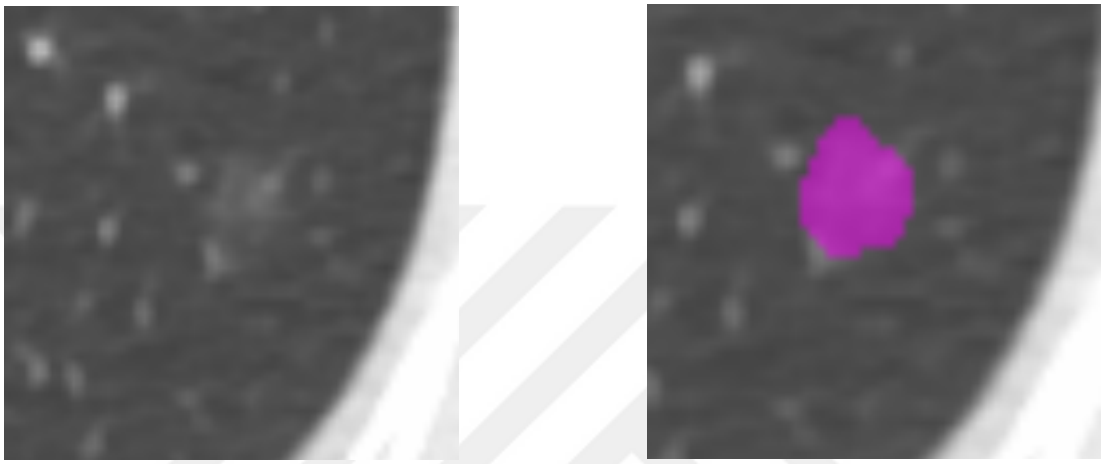
Şekil 21: Olgu 4'e ait BT inceleme ve segmentasyon örneği



OLGU 5

50 yaşında kadın hastanın toraks BT incelemesinde sol akciğer alt lobda izlenen buzlu cam nodülü saptanmıştır. Histopatolojik tanısı lepidik baskın adenokarsinom olarak sonuçlanmıştır.

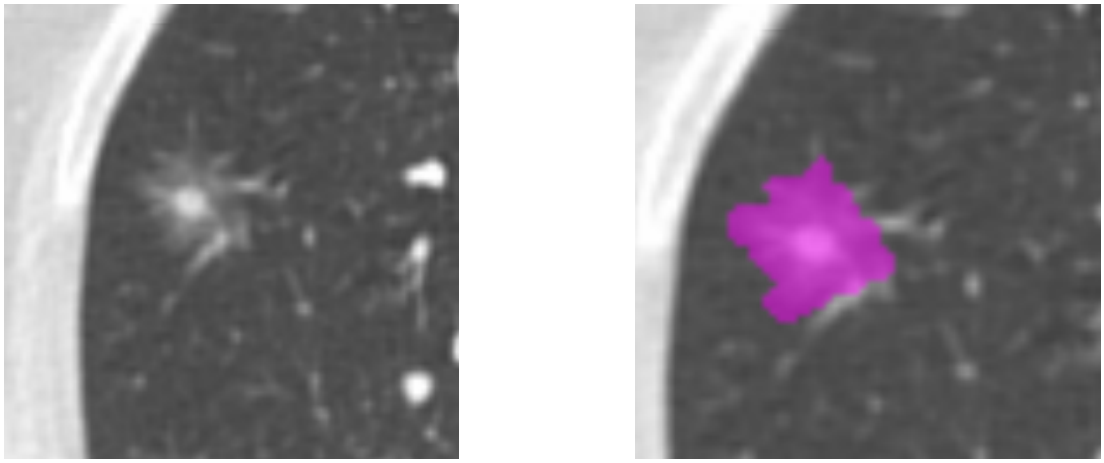
Şekil 22: Olgu 5'e ait BT inceleme ve segmentasyon örneği



OLGU 6

64 yaşında kadın hastanın toraks BT'sinde sağ akciğer üst lobda saptanan semisolid nodüle wedge rezeksiyon yapılmış ve histopatolojik olarak lepidik baskın adenokarsinom tanısı almıştır.

Şekil 23: Olgu 6'ya ait BT inceleme ve segmentasyon örneği



6. TARTIŞMA

Akciğer kanserlerinin büyük kısmı radyolojik olarak pulmoner nodül şeklinde ortaya çıkmaktadır. Dünyada en çok görülen malignite akciğer kanseridir [1,2]. Bu nedenle akciğer kanserinin erken tanısı önem taşımaktadır. Bu nedenle günlük pratikte karşılaşılan tüm pulmoner nodüllere sıklıkla takip önerilmektedir. Pulmoner nodüllerin aşırı teşhisi morbiditeye ve toplum için artmış radyasyon yüküne neden olur. Bu nedenle toraks bilgisayarlı tomografi (BT) incelemelerinde saptanan pulmoner nodüllerin karakterizasyonu çok önemlidir. Yapılan çalışmalarda Yapay Zeka -Radyomik'in pulmoner nodüller için uygun maliyetli ve noninvaziv tanı yöntemi olduğu gösterilmiştir [3]. Akciğer parankiminde görülen solid dışı nodüller daha fazla malignite olasılığı göstermektedir. Solid dışı nodüllerin üçte birinden fazlası preinvaziv lezyonlar olup invaziv preinvaziv lezyon ayrımında da doku analizi yöntemlerinin yararını araştıran çalışmalar yapılmaktadır [4]. Nodüllerin takibinde boyut artışını gözlemlemek için radyolojik takip pratik bir yöntem olarak tercih edilmektedir[87,88]. Benzer görüntüleme özellikleri görsel olarak benign ve malign pulmoner nodül ayrımını zorlaştırmaktadır. Bu zorluk radyolojide radyomikin gelişmesine olanak sağlamıştır. Radyomik yöntemler pulmoner nodüllerde malignitenin saptanmasında ve pulmoner nodüllerin takip şemasının belirlenmesinde uygun maliyetli ve noninvaziv yöntemler olmaları nedeniyle son dönemde çalışmaların ilgi odağı olmuştur.

Ma ve ark. (2016) 127 pulmoner nodülü değerlendirdikleri bir çalışmada dansite, şekil özellikleri ve heterojenliği gösteren 583 radyomik parametreyi analiz etmişlerdir. Bu çalışmada malign ve benign nodüllerin sınıflandırılmasında %82,7 doğruluk elde etmişlerdir. Bu radyomik özelliklerden dansite (HUmin, HUmax), şekil ve heterojenitenin malign ve benign nodüllerin ayrımında anlamlı olduğunu saptamışlardır [89]. Hawkins ve ark. (2016) 104 ve 92 akciğer kanserinden oluşan iki kohortu 208 ve 196 benign nodülden oluşan iki hasta grubuyla eşleştirmişler ve sonrasında radyomik özellikleri kullanarak bir tahmin modeli ortaya çıkartmışlardır. 23 radyomik özellikte oluşan modelde malign nodüllerin saptanmasında doğruluk oranı %80 olarak saptanmıştır [90].

Nodül boyutu ve morfolojik özelliklerinin malignite riski ile net bir ilişkisi vardır. Fleishner Society'nin pulmoner nodüller ile ilgili hazırlamış olduğu kılavuzda pulmoner nodüllerin takip ve tedavi yaklaşımında boyut ve volüm özellikleri baskın faktördür [49]. McWilliams ve ark. (2013) tarafından pulmoner nodüllerin malignite risklerini belirlemek üzerine yapılan bir çalışmada nodül boyutu arttıkça malignite riskinin arttığı gösterilmiştir [91]. Tammemagi ve ark. (2019) yaptıkları çalışmada malignite riskinin nodül volümü veya nodül çapı ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir [92]. Çalışmamızda değerlendirdiğimiz subsolid nodüllerde de literatür verileri ile uyumlu olarak nodül kısa ve uzun aks çapındaki artış ile malignite riski arasında anlamlı ilişki bulunmuştur ($p<0.001$). Malign ve premalign nodüller arasında ise anlamlı fark saptanmamıştır. Çalışmamızda LIFEX programı elde ettiğimiz radyomik verilerde volüm ile ilişkili MORPHOLOGICAL_SurfaceArea ($p<0.004$) parametresinde malignite riski ile anlamlı ilişki saptanmıştır.

Han ve ark. (2018) buzlu cam nodüllerinde volüm ile malignite riski arasında ilişki saptamışlardır [93]. Ancak bizim çalışmamızda buzlu cam nodüllerinde boyut ve volüm ile malignite riski arasında korelasyon saptanmamıştır. Bunun çalışmaya dahil edilen nodül sayısının az olması ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Çalışmamızda semisolid nodüllerde nodül kısa aks ve uzun aks çapı arasında malignite riski arasında korelasyon saptanmıştır ($p<0.001$). Ayrıca boyutsal özellikler ile ilişkili MORPHOLOGICAL_ SurfaceArea ($p<0.002$), parametrelerinde malignite riski ile anlamlı ilişki saptanmıştır.

Tamura ve ark. (2014) subsolid nodüllerde yaptıkları çalışmada yüksek ortalama atenuasyon değerlerinin izlemde boyut artışı ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir [94].

Çalışmamızda subsolid nodüllerde malign ve premalign nodüllerin benign nodüllerden ayrımında birinci derece istatistiksel parametrelerden dansite histogram eğrilerine ait INTENSITYHISTOGRAM_IntensityHistogramEntropyLog2 ve Log 10HU($p<0.01$), INTENSITYHISTOGRAM_UniformityHU($p<0.01$), INTENSITY BASE_MinimumGreyLevelHU($p<0.001$), INTENSITYBASED_10thPercentileHU ($p<0.011$) anlamlı saptanmıştır. İkinci ve üçüncü derece istatistiksel parametrelerden GLCM matriksine ait "Joint Entropy Log2 ve Log10" (duyarlılığı %69, özgüllüğü

%62), “Difference Entropy” (duyarlılığı %69, özgüllüğü %62), “Sum Entropy” (%67, özgüllüğü %65) parametreleri en yararlı parametrelerdir. GLSZM matriksine ait parametreler değerlendirildiğinde ise “Zone Size Entropy” (duyarlılığı %63, özgüllüğü %68) en anlamlı parametredir.

Xu Y ve ark. (2019) yaptıkları çalışmada; toplam 373 SPN’li (192’si benign, 181’i malign olmak özere) olgunun BT görüntülerini retrospektif olarak incelemiş ve nodül çapları <2 cm olan nodüllerde şekil özelliklerini (Shape) 2 ile 3 cm arasındaki nodüllerde ise çapı daha önemli parametre olarak değerlendirilmiştir. Bu çalışmada maligniteyi tahmin etmek için en iyi radyomik özellikler olarak; Log-X-Uniformity İntensity-Minimum ve Shape_SI 19 bulunmuştur [95].

Chen CH ve ark. ise 75 hasta ile yaptıkları çalışmada benign ve malign ayrımında Laws_SLL_energy, Laws_SLL_skewness ve Laws_EEL_uniformity parametrelerini en iyi radyomik özellikler olarak tanımlamışlardır. Ayrıca bu çalışmada benign ve malign nodüllerin ayrımında radyomik parametrelerinin %84 doğruluk, %92,8 duyarlılık ve %72,3 özgüllüğe sahip olduğu gösterilmiştir.

Yang W. ve ark. (2018) 1934 subsolid nodül ile yaptıkları çalışmada büyük boyut, keskin sınır ve spiküle kontur özelliklerinin malignite riskini arttırdığını göstermişlerdir [96].

Subba ve ark. (2019) 36 hasta ve 108 subsolid nodül ile yaptıkları çalışmada takip incelemelerde radyomik özelliklerini değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada ilk görüntülemede “Surface:volume ratio”, skewness ve GLCM matriksinde uniformite değerleri orta derecede anlamlı bulunmuştur (EAA: 0.505-0.743) [97]. Çalışmamızda semisolid nodüllerde MORPHOLOGICAL_SurfaceToVolumeRatio değeri anlamlı bulunmuştur (p:0.002). Bu değer kontur özellikleri ile ilişkili olup spiküle konturlu nodüllerde yüksek saptanmaktadır. Bu veri spiküle konturlu nodüllerde malignite oranı ile ilişkiyi göstermektedir [97]. Çalışmamızda semisolid nodüllerde GLRLM matriksine ait parametreler değerlendirildiğinde “Grey Level NonUniformity” (duyarlılığı %96, özgüllüğü %58, PPD:%74 ,NPD:%81), “Run Length NonUniformity” (duyarlılığı %84, özgüllüğü %65, PPD:%75, NPD:%91) değerleri malign ve premalign nodüllerde daha yüksek saptanmıştır. Subba ve ark. yaptıkları çalışmada takip görüntülerde çok sayıda radyomik parametre anlamlı olarak

saptanmıştır. Q Sun ve ark. (2019) subsolid nodüllerde takip incelemelerde boyutsal artış gösteren nodüllerde enerjiyi anlamlı olarak düşük saptamışlardır. Bu çalışmada uniformite ve hacim ikilenme zamanında korelasyon saptanmıştır [98]. Bizim çalışmamızda GLCM matriksinde entropi ile ilgili parametreler semisolid nodüllerde anlamlı olarak bulunmuştur (EAA:0.66-0.84). Yine subsolid nodüllerin tamamı değerlendirildiğine GLCM matriksinde entropi ile ilgili veriler anlamlı bulunmuştur (EAA:0.677-.0.678).

Li ve ark. (2022) 86 semisolid nodülü değerlendirdikleri bir çalışmada, lezyon boyutu ortalama atenuasyon (HU), skewness ve solid kısım oranı parametrelerini malign lezyonların saptanmasında ön gördürücü olarak saptamışlardır. Ayrıca bu çalışmada doku analizi yöntemi izlemde sebat eden nodüllerin saptanmasında yüksek ayırt etme performansı göstermiştir (EAA= %79) [99]. Çalışmamızda semisolid nodüllerde malign ve premalign nodüllerin benign nodüllerden ayrımında birinci derece istatistik parametrelerden dansite histogram eğrileri değerlendirildiğinde, INTENSITY-HISTOGRAM_IntensityHistogram EntropyLog2HU) ve INTENSITYHISTOGRAM_IntensityHistogramEntropy Log10HU (duyarlılığı %70, özgüllüğü %74, PPD:%77, NPD:%81) parametreleri en yararlı parametreler olarak saptanmıştır. Yine bu grupta malign ve premalign nodüllerin benign nodüllerden ayrımında ikinci ve üçüncü basamak doku analizi verilerinin karşılaştırılmasında GLCM matriksine ait "Joint Entropy Log2 ve Log10" (duyarlılığı %87, özgüllüğü %68.4), "Difference Entropy" (duyarlılığı %87, özgüllüğü %68.4, PPD: %78, NPD: %82), "Sum Entropy"(duyarlılığı %92, özgüllüğü %68, PPD: %79,NPD: %87) parametreleri en yararlı parametrelerdir. Bu veriler premalign ve malign nodüllerin doku özelliklerinde heterojenitenin daha yüksek olduğunu göstermektedir. GLRLM matriksine ait parametreler değerlendirildiğinde "Grey Level NonUniformity" (duyarlılığı %96, özgüllüğü %58, PPD: %74, NPD: %81), "Run Length NonUniformity" (duyarlılığı %83,3, özgüllüğü %63.2, PPD: %75, NPD: %91) değerleri benign nodüllerde daha düşük olup gri seviyelerin benign nodüllerde daha uniform dağıldığını işaret etmektedir.

Wu ve ark. (2020) çok merkezli bir çalışmada invaziv adenokarsinomların ayrımında 297 semisolid nodülün semantik, volümetrik ve radyomik özelliklerini değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada semisolid nodüllerin gros total volümünün (solid

ve buzlu cam komponenti birlikte) semantik değerlendirmesinde EAA:0.9, volümetrik değerlendirmesinde EAA:0.88, radyomik değerlendirmede ise EAA:0,89 saptanmıştır. Bu çalışmada gros total volüme perinodüler özelliklerin eklenmesi tanısal performansı değiştirmemiştir. Yine bu çalışmada semisolid nodüllerin solid komponentleri ayrıca değerlendirilmiş olup buzlu cam komponentinin dahil edilmesi ile daha iyi sonuçlar elde edilmiştir [100].

Wang ve ark. (2018) perinodüler alanın radyomik özelliklerini değerIendirmiş ve elde ettikleri verilerin lenf nodu metastazını predikte edebileceğini göstermişlerdir [101]. Dou ve ark. ise peritümöral alanın radyomik özelliklerini uzak metastaz ile ilişkili bulmuşlardır [102].

Chae ve ark. (2014) 58 invaziv ve 28 preinvaziv nodülün doku analizi özelliklerini karşılaştırdıkları bir çalışmada histogram analizinde kütle, kurtosis ve entropi parametrelerini preinvaziv lezyonlar invaziv lezyonlardan ayrımda en önemli parametreler olarak saptamışlardır [60]. Bizim çalışmamızda ise semisolid nodüllerde premalign ve malign lezyon ayrımında anlamlı radyomik parametre saptanmamıştır.

Liang ve ark. (2022) 156 malign ve 118 benign buzlu cam nodülü ile yaptıkları çalışmada kompaktlık, GLSZM_SZLGE, nodül çapı ile oluşturdukları radyomik modelde EAA:0.662, duyarlılık %57, özgüllük %50 saptanmıştır. Bu çalışmada radyomik parametreler tek başına anlamlı farklılık oluşturmamıştır. Yaş, sigara öyküsü gibi klinik parametrelerin eklenmesi ile oluşturdukları modelde ise EAA:0.695, duyarlılık: %69, özgüllük: %82 bulunmuştur [103].

Eguchi ve ark. (2014) ise yaptıkları çalışmada nodül boyutu, nodül dansitesinin invazivliği saptamada anlamlı olduğunu göstermişlerdir [104]. Zhao ve ark. (2019) 626 buzlu cam nodülünü değerlendirdikleri çalışmada dansite değerlerinde benign ve malign nodüller arasında anlamlı farklılık saptamışlardır [105]. Çalışmamızda ise buzlu cam nodüllerinde anlamlı parametre saptanmamıştır. Çalışmamızda ise buzlu cam nodüllerinde anlamlı parametre saptanmamıştır. Bunun nedeninin çalışmamıza dahil edilen buzlu cam nodülü sayısının az olması ile ilgili olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca literatürdeki çalışmalarda histopatolojik olarak benign tanı almış nodüller değerlendirilmiştir. Ancak bizim çalışmamızda benign nodül olarak değerlendirdiğimiz grup sadece izlemde gerileyen nodüllerden oluşmaktadır. Bu

durum farklı histolojik subtiplerde nodüllerin değerlendirilmesine neden olmuş olabilir. Bu durum çalışmamız ile literatür arasındaki farkı açıklayabilir.

Yan J. ve ark. (2022) 153 subsolid nodül olarak saptanan akciğer adenokarsinom olgusunda Ki-67 proliferasyon indeksini tahmin etmede radyomik parametreleri değerlendirmişlerdir. Yaptıkları çalışmada radyomik parametrelerin Ki-67 proliferasyon indeksi tahmininde anlamlı olduğunu göstermişlerdir (EAA: %86) [106].

Prognostik indikatör ve tedavi yanıtı tahmininde radyomik parametrelerin rolünü araştıran çalışmalar son zamanlarda giderek artmaktadır. Coroller ve ark. (2016) 127 KHDAK tanılı hasta grubunda tedavi öncesi görüntüleri değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada 7 radyomik özellik gross rezidü ile, 1 radyomik özellik ise patolojik tam yanıt ile ilişkili bulunmuştur. Bu bulguların aksine konvansiyonel radyolojik parametrelerde anlamlı parametre saptanmamıştır. Bu çalışmada yuvarlak şekilli ve heterojen tekstüre sahip tümörlerin neoadjuvan tedaviye yanıtının daha kötü olduğu gösterilmiştir [5].

Mattonen ve ark. (2016) stereotaktik ablatif radyoterapi uygulanan 45 erken evre KHDAK olgusunda lokal rekürrens tahmininde tedavi öncesi ve sonrasında 2-5. aydaki görüntüleri değerlendirmişler ve bu çalışmada beş radyomik parametrenin kombinasyonu anlamlı olarak saptamışlardır (EAA:0.85). Bu hasta grubunda görüntüleri değerlendiren üç radyolog lokal nüks olan hastaların %34-37'sinde izlenen değişiklikleri benign olarak değerlendirmişlerdir. Bu sonuçlar radyomik parametrelerin lokal nüks ile ilişkili erken değişiklikleri tespit edebileceğini düşündürmektedir [107].

Çalışmamız bazı kısıtlılıklara sahiptir. İnceleme retrospektif olarak küçük bir hasta grubunda gerçekleştirilmiştir. Geniş hasta serilerine sahip, prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmamızda üç farklı cihazda farklı çekim parametreleri ile elde olunmuş BT görüntüleri kullanılmıştır. Bu durumdaki kısıtlılık, doku analizi öncesinde görüntü optimizasyonu yapılarak giderilmeye çalışılmıştır. Segmentasyon işlemi BT görüntülerinde doğrulanmış olmasına rağmen, akciğer tümörlerinin segmentasyonunda benzer gri seviye yoğunlukları nedeniyle zorluklar ortaya çıkmaktadır. Birçok radyomik özellik değerleri voksel boyutuna bağlıdır. Bu tip

çalışmalarda BT görüntü çözünürlüğünün merkezler arasında farklı olması muhtemeldir. Birden çok merkezden alınan görüntü verileri analiz edildiğinde, görüntü verilerinin tutarlı bir çözünürlüğe yeniden örneklenmesi, özelliklerin voksel boyutu bağımlılığı sorununu önlemenin yolu olabilir. Bununla birlikte, gelecekte çok merkezli iş birliği ve daha fazla vakayla yapılan bir analiz, radyomik yaklaşımını, akciğer kanseri tanı ve tedavisine karar vermede yardımcı olacak bir araç olarak haklı çıkaracaktır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Dünyada en çok görülen kanser akciğer kanseridir. Akciğer kanserlerinin büyük kısmı radyolojik olarak pulmoner nodül şeklinde ortaya çıkmaktadır. Akciğer kanserlerinin erken saptanması mortalite ve morbiditenin azalmasında çok önemlidir. Öte yandan günümüzde tomografi kullanım sıklığının artması ile insidental olarak saptanan nodüllerin sayısı artmakta bu durumda takip incelemeler yapılması gerekmekte ve bu durum maliyet yükü oluşturmaktadır. Günümüzde, saptanan nodüllerin malignite riskini göstermede, takip gerekliliğinin belirlenmesinde radyomik ve yapay zeka çalışmaları giderek önem kazanmaktadır. Gelecekte malignite ön görmede, invazivliğin belirlenmesinde radyomik modellerin ve yapay zekanın faydalı veriler sağlaması beklenmektedir. Bizim çalışmamızda subsolid nodüllerin tamamının birlikte ve semisolid nodüllerin kendi arasında değerlendirilmesinde faydalı olabilecek bazı parametreler ortaya konmuştur. Ancak doku analizi yöntemi ile elde edilen verilerin geçerliliğinin doğrulanabilmesi ve referans değerler elde edilebilmesi amacıyla; standardize ölçüm metotlarına sahip ve daha büyük hasta grupları ile yapılacak, tekrarlanabilir çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKÇA

[1] R. Wilson and A. Devaraj, "Radiomics of pulmonary nodules and lung cancer.," *Transl Lung Cancer Res*, vol. 6, no. 1, pp. 86–91, Feb. 2017, doi: 10.21037/tlcr.2017.01.04.

[2] *Webb RW. Lung Cancer And Bronchopulmonary Neoplasms. Webb RW, Higgins CB (eds). Thoracic Imaging. Pulmonary and Cardiovascular Radiology.1st ed. Philadelphia: Lippincott, Williams&Wilkins; 2005: 66-70.*

[3] Q. Liu, Y. Huang, H. Chen, Y. Liu, R. Liang, and Q. Zeng, "Computed Tomography-Based Radiomic Features for Diagnosis of Indeterminate Small Pulmonary Nodules.," *J Comput Assist Tomogr*, vol. 44, no. 1, pp. 90–94, doi: 10.1097/RCT.0000000000000976.

[4] Y. Yang *et al.*, "Computerized texture analysis predicts histological invasiveness within lung adenocarcinoma manifesting as pure ground-glass nodules," *Acta radiol*, vol. 60, no. 10, pp. 1258–1264, Oct. 2019, doi: 10.1177/0284185119826536.

[5] T. P. Coroller *et al.*, "Radiomic phenotype features predict pathological response in non-small cell lung cancer.," *Radiother Oncol*, vol. 119, no. 3, pp. 480–6, 2016, doi: 10.1016/j.radonc.2016.04.004.

[6] R. J. Gillies, P. E. Kinahan, and H. Hricak, "Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data.," *Radiology*, vol. 278, no. 2, pp. 563–77, Feb. 2016, doi: 10.1148/radiol.2015151169.

[7] D. M. Hansell, A. A. Bankier, H. MacMahon, T. C. McLoud, N. L. Müller, and J. Remy, "Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging.," *Radiology*, vol. 246, no. 3, pp. 697–722, Mar. 2008, doi: 10.1148/radiol.2462070712.

[8] S. J. Swensen *et al.*, "Lung cancer screening with CT: Mayo Clinic experience.," *Radiology*, vol. 226, no. 3, pp. 756–61, Mar. 2003, doi: 10.1148/radiol.2263020036.

[9] J. F. Ray *et al.*, "The coin lesion story: update 1976. Twenty years' experience with thoracotomy for 179 suspected malignant coin lesions.," *Chest*, vol. 70, no. 03, pp. 332–6, Sep. 1976, doi: 10.1378/chest.70.3.332.

[10] G. A. Higgins, T. W. Shields, and R. J. Keehn, “The solitary pulmonary nodule. Ten-year follow-up of veterans administration-armed forces cooperative study.,” *Arch Surg*, vol. 110, no. 5, pp. 570–5, May 1975, doi: 10.1001/archsurg.1975.01360110116019.

[11] H. J. W. L. Aerts *et al.*, “Decoding tumour phenotype by noninvasive imaging using a quantitative radiomics approach.,” *Nat Commun*, vol. 5, p. 4006, Jun. 2014, doi: 10.1038/ncomms5006.

[12] K. S. Hanley and J. B. Rubins, “Classifying solitary pulmonary nodules. New imaging methods to distinguish malignant, benign lesions.,” *Postgrad Med*, vol. 114, no. 2, pp. 29–35; quiz 16, Aug. 2003, doi: 10.3810/pgm.2003.08.1472.

[13] D. Ost, A. M. Fein, and S. H. Feinsilver, “Clinical practice. The solitary pulmonary nodule.,” *N Engl J Med*, vol. 348, no. 25, pp. 2535–42, Jun. 2003, doi: 10.1056/NEJMcp012290.

[14] A. Jemal, A. Thomas, T. Murray, and M. Thun, “Cancer Statistics, 2002,” *CA Cancer J Clin*, vol. 52, no. 1, pp. 23–47, Jan. 2002, doi: 10.3322/canjclin.52.1.23.

[15] E. J. Choi, G. Y. Jin, Y. M. Han, Y. S. Lee, and K. S. Kweon, “Solitary Pulmonary Nodule on Helical Dynamic CT Scans: Analysis of the Enhancement Patterns Using a Computer-Aided Diagnosis (CAD) System,” *Korean J Radiol*, vol. 9, no. 5, p. 401, 2008, doi: 10.3348/kjr.2008.9.5.401.

[16] B. B. Tan, K. R. Flaherty, E. A. Kazerooni, M. D. Iannettoni, and American College of Chest Physicians, “The solitary pulmonary nodule.,” *Chest*, vol. 123, no. 1 Suppl, pp. 89S-96S, Jan. 2003, doi: 10.1378/chest.123.1_suppl.89s.

[17] G. A. Lillington, “Management of solitary pulmonary nodules. How to decide when resection is required.,” *Postgrad Med*, vol. 101, no. 3, pp. 145–50, Mar. 1997, doi: 10.3810/pgm.1997.03.177.

[18] “Z. Kartaloğlu, ‘Soliter pulmoner nodüle yaklaşım,’ Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Derg., vol. 16, pp. 274–283, 2008”.

[19] D. G. James, “A clinicopathological classification of granulomatous disorders.,” *Postgrad Med J*, vol. 76, no. 898, pp. 457–65, Aug. 2000, doi: 10.1136/pmj.76.898.457.

[20] “W. R. Webb, ‘Solitary and multiple nodules, masses, cavities, and cysts,’ Thorac. imaging. LWW, Philadelphia, pp. 271–305, 2005.”.

[21] O. A. El-Zammar and A.-L. A. Katzenstein, “Pathological diagnosis of granulomatous lung disease: a review,” *Histopathology*, vol. 50, no. 3, pp. 289–310, Feb. 2007, doi: 10.1111/j.1365-2559.2006.02546.x.

[22] Y. Zou, M. Zhang, Q. Wang, D. Shang, L. Wang, and G. Yu, “Quantitative investigation of solitary pulmonary nodules: dynamic contrast-enhanced MRI and histopathologic analysis.,” *AJR Am J Roentgenol*, vol. 191, no. 1, pp. 252–9, Jul. 2008, doi: 10.2214/AJR.07.2284.

[23] B. G. Cosío *et al.*, “Endobronchial hamartoma.,” *Chest*, vol. 122, no. 1, pp. 202–5, Jul. 2002, doi: 10.1378/chest.122.1.202.

[24] J. L. Chai and E. F. Patz, “CT of the lung: patterns of calcification and other high-attenuation abnormalities.,” *American Journal of Roentgenology*, vol. 162, no. 5, pp. 1063–1066, May 1994, doi: 10.2214/ajr.162.5.8165982.

[25] J. S. Allan, “Rare solitary benign tumors of the lung.,” *Semin Thorac Cardiovasc Surg*, vol. 15, no. 3, pp. 315–22, Jul. 2003, doi: 10.1016/s1043-0679(03)70013-6.

[26] Z. Zhang *et al.*, “[Comparison of enhanced thin CT sections with pathologic findings in pulmonary carcinoma, inflammatory, pseudo-tumor and pulmonary tuberculoma].,” *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*, vol. 24, no. 2, pp. 173–7, Mar. 2002.

[27] H. N. Lee and D. Hyun, “Pulmonary Arteriovenous Malformation and Its Vascular Mimickers.,” *Korean J Radiol*, vol. 23, no. 2, pp. 202–217, 2022, doi: 10.3348/kjr.2021.0417.

[28] E. Y. Lee, P. M. Boiselle, and R. H. Cleveland, “Multidetector CT evaluation of congenital lung anomalies.,” *Radiology*, vol. 247, no. 3, pp. 632–48, Jun. 2008, doi: 10.1148/radiol.2473062124.

[29] M. K. Gould *et al.*, “Evaluation of individuals with pulmonary nodules: when is it lung cancer? Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines.,” *Chest*, vol. 143, no. 5 Suppl, pp. e93S-e120S, May 2013, doi: 10.1378/chest.12-2351.

[30] Global Burden of Disease Cancer Collaboration *et al.*, "The Global Burden of Cancer 2013.," *JAMA Oncol*, vol. 1, no. 4, pp. 505–27, Jul. 2015, doi: 10.1001/jamaoncol.2015.0735.

[31] L. A. Torre, F. Bray, R. L. Siegel, J. Ferlay, J. Lortet-Tieulent, and A. Jemal, "Global cancer statistics, 2012.," *CA Cancer J Clin*, vol. 65, no. 2, pp. 87–108, Mar. 2015, doi: 10.3322/caac.21262.

[32] D. R. Youlden, S. M. Cramb, and P. D. Baade, "The International Epidemiology of Lung Cancer: geographical distribution and secular trends.," *J Thorac Oncol*, vol. 3, no. 8, pp. 819–31, Aug. 2008, doi: 10.1097/JTO.0b013e31818020eb.

[33] *V. Kumar, A. K. Abbas, N. Fausto, and J. C. Aster, Robbins and Cotran pathologic basis of disease, professional edition e-book. Elsevier health sciences, 2014*.

[34] H. Sung *et al.*, "Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries," *CA Cancer J Clin*, vol. 71, no. 3, pp. 209–249, May 2021, doi: 10.3322/caac.21660.

[35] J. A. Barta, C. A. Powell, and J. P. Wisnivesky, "Global Epidemiology of Lung Cancer.," *Ann Glob Health*, vol. 85, no. 1, 2019, doi: 10.5334/aogh.2419.

[36] "T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü 2019. Türkiye kanser istatistikleri.".

[37] M. Noguchi *et al.*, "Small adenocarcinoma of the lung. Histologic characteristics and prognosis.," *Cancer*, vol. 75, no. 12, pp. 2844–52, Jun. 1995, doi: 10.1002/1097-0142(19950615)75:12<2844::aid-cncr2820751209>3.0.co;2-#.

[38] W. D. Travis *et al.*, "International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma.," *J Thorac Oncol*, vol. 6, no. 2, pp. 244–85, Feb. 2011, doi: 10.1097/JTO.0b013e318206a221.

[39] "Travis WD, Cancer IAfRo. WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. International Agency for Research on Cancer".

[40] K. Inamura, “Clinicopathological Characteristics and Mutations Driving Development of Early Lung Adenocarcinoma: Tumor Initiation and Progression.,” *Int J Mol Sci*, vol. 19, no. 4, Apr. 2018, doi: 10.3390/ijms19041259.

[41] A. C. Borczuk, “Assessment of invasion in lung adenocarcinoma classification, including adenocarcinoma in situ and minimally invasive adenocarcinoma.,” *Mod Pathol*, vol. 25 Suppl 1, pp. S1-10, Jan. 2012, doi: 10.1038/modpathol.2011.151.

[42] W. D. Travis, E. Brambilla, A. P. Burke, A. Marx, and A. G. Nicholson, “Introduction to The 2015 World Health Organization Classification of Tumors of the Lung, Pleura, Thymus, and Heart.,” *J Thorac Oncol*, vol. 10, no. 9, pp. 1240–1242, Sep. 2015, doi: 10.1097/JTO.0000000000000663.

[43] *Mills Stacey E, Sternberg’s Diagnostic Surgical Pathology, (6th edition) Philadelphia, 2015;26;1160-1207.*

[44] S. Chong, K. S. Lee, M. J. Chung, J. Han, O. J. Kwon, and T. S. Kim, “Neuroendocrine tumors of the lung: clinical, pathologic, and imaging findings.,” *Radiographics*, vol. 26, no. 1, pp. 41–57; discussion 57-8, doi: 10.1148/rg.261055057.

[45] A. T. Shaw *et al.*, “Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer.,” *N Engl J Med*, vol. 368, no. 25, pp. 2385–94, Jun. 2013, doi: 10.1056/NEJMoa1214886.

[46] R. H. Palmer, E. Vernersson, C. Grabbe, and B. Hallberg, “Anaplastic lymphoma kinase: signalling in development and disease.,” *Biochem J*, vol. 420, no. 3, pp. 345–61, May 2009, doi: 10.1042/BJ20090387.

[47] H. MacMahon *et al.*, “Guidelines for management of small pulmonary nodules detected on CT scans: a statement from the Fleischner Society.,” *Radiology*, vol. 237, no. 2, pp. 395–400, Nov. 2005, doi: 10.1148/radiol.2372041887.

[48] H. MacMahon *et al.*, “Guidelines for management of small pulmonary nodules detected on CT scans: a statement from the Fleischner Society.,” *Radiology*, vol. 237, no. 2, pp. 395–400, Nov. 2005, doi: 10.1148/radiol.2372041887.

[49] H. MacMahon *et al.*, “Guidelines for Management of Incidental Pulmonary Nodules Detected on CT Images: From the Fleischner Society 2017,” *Radiology*, vol. 284, no. 1, pp. 228–243, Jul. 2017, doi: 10.1148/radiol.2017161659.

[50] M. M. Wahidi, J. A. Govert, R. K. Goudar, M. K. Gould, D. C. McCrory, and American College of Chest Physicians, “Evidence for the treatment of patients with pulmonary nodules: when is it lung cancer?: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition).,” *Chest*, vol. 132, no. 3 Suppl, pp. 94S-107S, Sep. 2007, doi: 10.1378/chest.07-1352.

[51] “S. VERIM, K. KARA, and S. SARI, ‘SOLİTER PULMONER NODÜL.,’ Anatol. J. Clin. Investig., vol. 6, no. 3, 2012.”.

[52] National Lung Screening Trial Research Team *et al.*, “Baseline characteristics of participants in the randomized national lung screening trial.,” *J Natl Cancer Inst*, vol. 102, no. 23, pp. 1771–9, Dec. 2010, doi: 10.1093/jnci/djq434.

[53] R. Kakinuma *et al.*, “Solitary Pure Ground-Glass Nodules 5 mm or Smaller: Frequency of Growth,” *Radiology*, vol. 276, no. 3, pp. 873–882, Sep. 2015, doi: 10.1148/radiol.2015141071.

[54] N. Horeweg *et al.*, “Lung cancer probability in patients with CT-detected pulmonary nodules: a prespecified analysis of data from the NELSON trial of low-dose CT screening.,” *Lancet Oncol*, vol. 15, no. 12, pp. 1332–41, Nov. 2014, doi: 10.1016/S1470-2045(14)70389-4.

[55] J. J. Erasmus, J. E. Connolly, H. P. McAdams, and V. L. Roggli, “Solitary pulmonary nodules: Part I. Morphologic evaluation for differentiation of benign and malignant lesions.,” *Radiographics*, vol. 20, no. 1, pp. 43–58, doi: 10.1148/radiographics.20.1.g00ja0343.

[56] L. A. Torre, R. L. Siegel, and A. Jemal, “Lung Cancer Statistics.,” *Adv Exp Med Biol*, vol. 893, pp. 1–19, 2016, doi: 10.1007/978-3-319-24223-1_1.

[57] R. J. McKenna, H. I. Libshitz, C. E. Mountain, and M. J. McMurtrey, “Roentgenographic evaluation of mediastinal nodes for preoperative assessment in lung cancer.,” *Chest*, vol. 88, no. 2, pp. 206–10, Aug. 1985, doi: 10.1378/chest.88.2.206.

[58] Y. Kunihiro *et al.*, “High-resolution CT findings of primary lung cancer with cavitation: a comparison between adenocarcinoma and squamous cell carcinoma.,” *Clin Radiol*, vol. 71, no. 11, pp. 1126–31, Nov. 2016, doi: 10.1016/j.crad.2016.06.110.

[59] S. S. Patil, M. C. B. Godoy, J. I. L. Sorensen, and E. M. Marom, “Lung cancer imaging.,” *Semin Diagn Pathol*, vol. 31, no. 4, pp. 293–305, Jul. 2014, doi: 10.1053/j.semdp.2014.06.007.

[60] H.-D. Chae, C. M. Park, S. J. Park, S. M. Lee, K. G. Kim, and J. M. Goo, “Computerized texture analysis of persistent part-solid ground-glass nodules: differentiation of preinvasive lesions from invasive pulmonary adenocarcinomas.,” *Radiology*, vol. 273, no. 1, pp. 285–93, Oct. 2014, doi: 10.1148/radiol.14132187.

[61] J. F. Schaefer *et al.*, “Solitary pulmonary nodules: association between signal characteristics in dynamic contrast enhanced MRI and tumor angiogenesis.,” *Lung Cancer*, vol. 53, no. 1, pp. 39–49, Jul. 2006, doi: 10.1016/j.lungcan.2006.03.010.

[62] K. Matsuyama, Y. Chiba, M. Sasaki, H. Tanaka, R. Muraoka, and N. Tanigawa, “Tumor angiogenesis as a prognostic marker in operable non-small cell lung cancer.,” *Ann Thorac Surg*, vol. 65, no. 5, pp. 1405–9, May 1998, doi: 10.1016/s0003-4975(97)01416-1.

[63] S. Pauls *et al.*, “Diffusion-weighted MR imaging in comparison to integrated [^{18}F]-FDG PET/CT for N-staging in patients with lung cancer.,” *Eur J Radiol*, vol. 81, no. 1, pp. 178–82, Jan. 2012, doi: 10.1016/j.ejrad.2010.09.001.

[64] L. G. Collins, C. Haines, R. Perkel, and R. E. Enck, “Lung cancer: diagnosis and management.,” *Am Fam Physician*, vol. 75, no. 1, pp. 56–63, Jan. 2007.

[65] H. Kim, C. M. Park, J. M. Goo, J. E. Wildberger, and H.-U. Kauczor, “Quantitative Computed Tomography Imaging Biomarkers in the Diagnosis and Management of Lung Cancer.,” *Invest Radiol*, vol. 50, no. 9, pp. 571–83, Sep. 2015, doi: 10.1097/RLI.0000000000000152.

[66] P. Lambin *et al.*, “Radiomics: extracting more information from medical images using advanced feature analysis.,” *Eur J Cancer*, vol. 48, no. 4, pp. 441–6, Mar. 2012, doi: 10.1016/j.ejca.2011.11.036.

[67] M. Avanzo, J. Stancanello, and I. el Naqa, “Beyond imaging: The promise of radiomics.,” *Phys Med*, vol. 38, pp. 122–139, Jun. 2017, doi: 10.1016/j.ejmp.2017.05.071.

[68] B. Ganeshan, E. Panayiotou, K. Burnand, S. Dizdarevic, and K. Miles, “Tumour heterogeneity in non-small cell lung carcinoma assessed by CT texture analysis: a potential marker of survival.,” *Eur Radiol*, vol. 22, no. 4, pp. 796–802, Apr. 2012, doi: 10.1007/s00330-011-2319-8.

[69] B. A. Varghese, S. Y. Cen, D. H. Hwang, and V. A. Duddalwar, “Texture Analysis of Imaging: What Radiologists Need to Know.,” *AJR Am J Roentgenol*, vol. 212, no. 3, pp. 520–528, 2019, doi: 10.2214/AJR.18.20624.

[70] C. Davatzikos *et al.*, “Cancer imaging phenomics toolkit: quantitative imaging analytics for precision diagnostics and predictive modeling of clinical outcome.,” *J Med Imaging (Bellingham)*, vol. 5, no. 1, p. 011018, Jan. 2018, doi: 10.1117/1.JMI.5.1.011018.

[71] L. Alic, W. J. Niessen, and J. F. Veenland, “Quantification of heterogeneity as a biomarker in tumor imaging: a systematic review.,” *PLoS One*, vol. 9, no. 10, p. e110300, 2014, doi: 10.1371/journal.pone.0110300.

[72] A. Chalkidou, M. J. O’Doherty, and P. K. Marsden, “False Discovery Rates in PET and CT Studies with Texture Features: A Systematic Review.,” *PLoS One*, vol. 10, no. 5, p. e0124165, 2015, doi: 10.1371/journal.pone.0124165.

[73] S. Reuzé *et al.*, “Prediction of cervical cancer recurrence using textural features extracted from 18F-FDG PET images acquired with different scanners.,” *Oncotarget*, vol. 8, no. 26, pp. 43169–43179, Jun. 2017, doi: 10.18632/oncotarget.17856.

[74] M. J. Nyflot, F. Yang, D. Byrd, S. R. Bowen, G. A. Sandison, and P. E. Kinahan, “Quantitative radiomics: impact of stochastic effects on textural feature analysis implies the need for standards.,” *J Med Imaging (Bellingham)*, vol. 2, no. 4, p. 041002, Oct. 2015, doi: 10.1117/1.JMI.2.4.041002.

[75] F. Orlhac *et al.*, “A Postreconstruction Harmonization Method for Multicenter Radiomic Studies in PET.,” *J Nucl Med*, vol. 59, no. 8, pp. 1321–1328, 2018, doi: 10.2967/jnumed.117.199935.

[76] T. P. Coroller *et al.*, “CT-based radiomic signature predicts distant metastasis in lung adenocarcinoma.,” *Radiother Oncol*, vol. 114, no. 3, pp. 345–50, Mar. 2015, doi: 10.1016/j.radonc.2015.02.015.

[77] A. Midya, J. Chakraborty, M. Gönen, R. K. G. Do, and A. L. Simpson, “Influence of CT acquisition and reconstruction parameters on radiomic feature reproducibility.,” *J Med Imaging (Bellingham)*, vol. 5, no. 1, p. 011020, Jan. 2018, doi: 10.1117/1.JMI.5.1.011020.

[78] C. Parmar *et al.*, “Robust Radiomics feature quantification using semiautomatic volumetric segmentation.,” *PLoS One*, vol. 9, no. 7, p. e102107, 2014, doi: 10.1371/journal.pone.0102107.

[79] Y. Gu *et al.*, “Automated Delineation of Lung Tumors from CT Images Using a Single Click Ensemble Segmentation Approach.,” *Pattern Recognit*, vol. 46, no. 3, pp. 692–702, Mar. 2013, doi: 10.1016/j.patcog.2012.10.005.

[80] R. J. Gillies, P. E. Kinahan, and H. Hricak, “Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data.,” *Radiology*, vol. 278, no. 2, pp. 563–77, Feb. 2016, doi: 10.1148/radiol.2015151169.

[81] M. G. Lubner, A. D. Smith, K. Sandrasegaran, D. v Sahani, and P. J. Pickhardt, “CT Texture Analysis: Definitions, Applications, Biologic Correlates, and Challenges.,” *Radiographics*, vol. 37, no. 5, pp. 1483–1503, doi: 10.1148/rg.2017170056.

[82] W. Macdonald, P. Campbell, J. Fisher, and A. Wennerberg, “Variation in surface texture measurements.,” *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, vol. 70, no. 2, pp. 262–9, Aug. 2004, doi: 10.1002/jbm.b.30036.

[83] U. Bashir, M. M. Siddique, E. Mclean, V. Goh, and G. J. Cook, “Imaging Heterogeneity in Lung Cancer: Techniques, Applications, and Challenges.,” *AJR Am J Roentgenol*, vol. 207, no. 3, pp. 534–43, Sep. 2016, doi: 10.2214/AJR.15.15864.

[84] C. Nioche *et al.*, “LIFEx: A Freeware for Radiomic Feature Calculation in Multimodality Imaging to Accelerate Advances in the Characterization of Tumor Heterogeneity.,” *Cancer Res*, vol. 78, no. 16, pp. 4786–4789, 2018, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-18-0125.

[85] Z. Shi *et al.*, “Quantitative features can predict further growth of persistent pure ground-glass nodule.,” *Quant Imaging Med Surg*, vol. 9, no. 2, pp. 283–291, Feb. 2019, doi: 10.21037/qims.2019.01.04.

[86] M. Shafiq-Ul-Hassan *et al.*, “Intrinsic dependencies of CT radiomic features on voxel size and number of gray levels.,” *Med Phys*, vol. 44, no. 3, pp. 1050–1062, Mar. 2017, doi: 10.1002/mp.12123.

[87] J. Wu *et al.*, “Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer: Quantitative Imaging Characteristics of (18)F Fluorodeoxyglucose PET/CT Allow Prediction of Distant Metastasis.,” *Radiology*, vol. 281, no. 1, pp. 270–8, Oct. 2016, doi: 10.1148/radiol.2016151829.

[88] F. Orlhac, B. Thézé, M. Soussan, R. Boisgard, and I. Buvat, “Multiscale Texture Analysis: From ^{18} F-FDG PET Images to Histologic Images,” *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 57, no. 11, pp. 1823–1828, Nov. 2016, doi: 10.2967/jnumed.116.173708.

[89] J. Ma, Q. Wang, Y. Ren, H. Hu, and J. Zhao, “Automatic lung nodule classification with radiomics approach,” Apr. 2016, p. 978906. doi: 10.1117/12.2220768.

[90] S. Hawkins *et al.*, “Predicting Malignant Nodules from Screening CT Scans,” *Journal of Thoracic Oncology*, vol. 11, no. 12, pp. 2120–2128, Dec. 2016, doi: 10.1016/j.jtho.2016.07.002.

[91] A. McWilliams *et al.*, “Probability of Cancer in Pulmonary Nodules Detected on First Screening CT,” *New England Journal of Medicine*, vol. 369, no. 10, pp. 910–919, Sep. 2013, doi: 10.1056/NEJMoa1214726.

[92] M. Tammemagi *et al.*, “Predicting Malignancy Risk of Screen-Detected Lung Nodules–Mean Diameter or Volume,” *Journal of Thoracic Oncology*, vol. 14, no. 2, pp. 203–211, Feb. 2019, doi: 10.1016/j.jtho.2018.10.006.

[93] L. Han *et al.*, “CT quantitative parameters to predict the invasiveness of lung pure ground-glass nodules (pGGNs),” *Clin Radiol*, vol. 73, no. 5, pp. 504.e1-504.e7, May 2018, doi: 10.1016/j.crad.2017.12.021.

[94] M. Tamura, Y. Shimizu, T. Yamamoto, J. Yoshikawa, and Y. Hashizume, “Predictive Value of One-Dimensional Mean Computed Tomography Value of Ground-Glass Opacity on High-Resolution Images for the Possibility of Future Change,” *Journal of Thoracic Oncology*, vol. 9, no. 4, pp. 469–472, Apr. 2014, doi: 10.1097/JTO.0000000000000117.

[95] Y. Xu *et al.*, “Application of Radiomics in Predicting the Malignancy of Pulmonary Nodules in Different Sizes,” *American Journal of Roentgenology*, vol. 213, no. 6, pp. 1213–1220, Dec. 2019, doi: 10.2214/AJR.19.21490.

[96] W. Yang *et al.*, “High-resolution Computed Tomography Features Distinguishing Benign and Malignant Lesions Manifesting as Persistent Solitary Subsolid Nodules.,” *Clin Lung Cancer*, vol. 19, no. 1, pp. e75–e83, Jan. 2018, doi: 10.1016/j.cllc.2017.05.023.

[97] S. R. Digumarthy *et al.*, “Predicting malignant potential of subsolid nodules: can radiomics preempt longitudinal follow up CT?,” *Cancer Imaging*, vol. 19, no. 1, p. 36, Jun. 2019, doi: 10.1186/s40644-019-0223-7.

[98] Q. Sun *et al.*, “Applying CT texture analysis to determine the prognostic value of subsolid nodules detected during low-dose CT screening.,” *Clin Radiol*, vol. 74, no. 1, pp. 59–66, Jan. 2019, doi: 10.1016/j.crad.2018.07.103.

[99] Wang-Jia Li, “Benign and malignant pulmonary part-solid nodules: differentiation via thin-section computed tomography,” *Quant Imaging Med Surg*, pp. 690–710, Jan. 2022.

[100] G. Wu *et al.*, “Diagnosis of Invasive Lung Adenocarcinoma Based on Chest CT Radiomic Features of Part-Solid Pulmonary Nodules: A Multicenter Study,” *Radiology*, vol. 297, no. 2, pp. 451–458, Nov. 2020, doi: 10.1148/radiol.2020192431.

[101] X. Wang *et al.*, “Can peritumoral radiomics increase the efficiency of the prediction for lymph node metastasis in clinical stage T1 lung adenocarcinoma on CT?,” *Eur Radiol*, vol. 29, no. 11, pp. 6049–6058, Nov. 2019, doi: 10.1007/s00330-019-06084-0.

[102] T. H. Dou, T. P. Coroller, J. J. M. van Griethuysen, R. H. Mak, and H. J. W. L. Aerts, “Peritumoral radiomics features predict distant metastasis in locally advanced NSCLC.,” *PLoS One*, vol. 13, no. 11, p. e0206108, 2018, doi: 10.1371/journal.pone.0206108.

[103] L. Liang, H. Zhang, H. Lei, H. Zhou, Y. Wu, and J. Shen, “Diagnosis of Benign and Malignant Pulmonary Ground-Glass Nodules Using Computed Tomography

Radiomics Parameters.," *Technol Cancer Res Treat*, vol. 21, p. 15330338221119748, 2022, doi: 10.1177/15330338221119748.

[104] T. Eguchi *et al.*, "Tumor size and computed tomography attenuation of pulmonary pure ground-glass nodules are useful for predicting pathological invasiveness.," *PLoS One*, vol. 9, no. 5, p. e97867, 2014, doi: 10.1371/journal.pone.0097867.

[105] W. Zhao *et al.*, "Development and validation of a radiomics nomogram for identifying invasiveness of pulmonary adenocarcinomas appearing as subcentimeter ground-glass opacity nodules.," *Eur J Radiol*, vol. 112, pp. 161–168, Mar. 2019, doi: 10.1016/j.ejrad.2019.01.021.

[106] J. Yan *et al.*, "Predicting the Ki-67 proliferation index in pulmonary adenocarcinoma patients presenting with subsolid nodules: construction of a nomogram based on CT images," *Quant Imaging Med Surg*, vol. 12, no. 1, pp. 642–652, Jan. 2022, doi: 10.21037/qims-20-1385.

[107] S. A. Mattonen *et al.*, "Detection of Local Cancer Recurrence After Stereotactic Ablative Radiation Therapy for Lung Cancer: Physician Performance Versus Radiomic Assessment," *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*, vol. 94, no. 5, pp. 1121–1128, Apr. 2016, doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.12.369.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

Sayın Prof.Dr. Erkan Yılmaz

Araştırmanıza ilişkin Kurulumuz kararı aşağıda sunulmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederiz.

ETİK KOMİSYONUN ADI	**DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**
AÇIK ADRES	**Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2. Kat İnciraltı-İZMİR**
TELEFON	**0 232 412 22 54-0 232 412 22 58**
FAKS	**0 232 412 22 43**
E-POSTA	**goaek@deu.edu.tr**

BAŞVURU BİLGİLERİ	DOSYA NO:	7299-GOA	
	ARAŞTIRMA	UZMANLIK TEZİ ☒ MÜNFERİT ARAŞTIRMA ☐ ÖÇM ☐ YÜKSEKLİSANS ☐ DOKTORA ☐	
	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	**Bilgisayarlı Tomografide Akciğerde İzlenen Solid Dışı Nodüllerin Benign ve Malign Ayrımında Doku Analizinin Rolü**	
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU		
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI ve UZMANLIK ALANI	Prof.Dr. Erkan Yılmaz Radyoloji A.D.	
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ☐

	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA İLE İLGİLİ LİTERATÜR	Mevcut		Türkçe ☐ İngilizce ☒ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐

KARAR BİLGİLERİ	**Karar No:2022/22-38**	**Tarih:29.06.2022**
	Prof.Dr. Erkan Yılmaz'ın sorumlusu olduğu **"Bilgisayarlı Tomografide Akciğerde İzlenen Solid Dışı Nodüllerin Benign ve Malign Ayrımında Doku Analizinin Rolü"** isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, araştırmanın mevcut haliyle etik yönden uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.	

ETİK KURUL BİLGİLERİ

ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu

ETİK KURUL ÜYELERİ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile İlişkili mi?		İmza
Prof.Dr.Mehmet Birhan Yılmaz (Başkan)	Kardiyoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr. Emel Çalıkoğlu (Başkan Yardımcısı)	Prevantif Onkoloji	Onkoloji Enstitüsü	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr. Ahmet Okay Çağlayan	Moleküler Tıp	Sağlık Bilimleri Enstitüsü	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr. Suna Asilsoy	Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları	DEÜ Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Seher Özyürek	Muskuloskeletal Fizyoterapi	DEÜ Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Fakültesi	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Nil Hocaoğlu Aksay	Tıbbi Farmakoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr. Meryem Öztürk Haney	Halk Sağlığı Hemşireliği	Hemşirelik Fakültesi Halk Sağlığı Hemşireliği	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr. Aylin Özgen Alpaydın	Göğüs Hastalıkları	DEÜ Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr. Aliye Akcalı	Periodontoloji	Diş Hekimliği Fakültesi	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr. Şule Özbilgin	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	DEÜ Tıp Fakültesi Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü	Kadın	E ☐	H ☒	
Dr.Öğr.Üyesi Özlenen Şimşek Papur	Tıbbi Biyoloji ve Genetik	Sağlık Bilimleri Enstitüsü	Kadın	E ☐	H ☒	
Dr.Öğr.Üyesi Tolga Şahin	Spor Yönetim Bilimleri	Necat Hepkon Spor Bilimleri Fakültesi	Erkek	E ☐	H ☒	
Öğr.Gör.Dr.Kıvanç Yüksel	Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Bilişim A.D	Erkek	E ☐	H ☒	