

11. BÖLÜM / CHAPTER 11

RADYOMİKS TANIMI, TARİHÇESİ, KULLANIM ALANLARI VE İŞ AKIŞI

RADIOMICS DEFINITION, HISTORY, APPLICATIONS, AND WORKFLOW

Merve Gülbiz DAĞOĞLU KARTAL*, **Sena AZAMAT****

*Doç. Dr., İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Radyoloji, İstanbul, Türkiye
E-mail: drmgkartal@gmail.com

**Uzm. Dr., Bogaziçi Üniversitesi, Biomedikal Mühendisliği Enstitüsü, İstanbul, Türkiye
E-mail: sena.azamat@gmail.com

DOI: 10.26650/B/ET07.2021.003.11

ÖZ

Radyomiks, tıbbi görüntüleme hastalıkların tanı ve tedavisine yön veren en önemli faktörlerden biridir. Radyomiks, radyolojik görüntüyü oluşturan anatomik ve fonksiyonel verilerden elde olunacak gözle ayırt edilemeyen niceliksel verilerin bir dokunun patofizyolojisini oluşturduğu görüşüne dayanmaktadır. Radyomiksle ilgili çalışmalar ilk önce onkoloji alanında başlamıştır. Bunun temel nedeni bu alanda başarıyı engelleyen en önemli faktörlerden birinin tümör heterojenitesi olduğunun anlaşılmasıdır. Buna göre girişimsel biyopsiyle sınırlı sayıda örnek almak yerine tüm hacim içinde heterojeniteyi objektif verilerle girişim gerektirmeyecek bir şekilde değerlendirebilmek her hasta için o hastaya özel ve en etkin tedaviyi belirlemek ve prognozu öngörmek açısından önemli bir silahtır. Bu anlamda radyomiks, kişiselleştirilmiş tıp için ümit vaat etmektedir. Radyomiks görüntü özelliklerinden büyük miktarda verinin çıkarılmasını ve bunların klinik veriler ya da genetik profillerle korelasyonu esasına dayanır. İş akışında temel adımlar (a) Tıbbi görüntülerin elde edilmesi (b) İlgilenilen hacimleri (klinik olarak anlamlı değer içerebilecekleri) tanımlamak ve bölüklemek, (c) Bölüklenmiş hacimlerde özellikleri çıkarmak ve nitelemek, (d) Çıkarılan özellikleri veri tabanı doldurmak için kullanmak olarak sıralanabilir. Her bir basamakta hala sınırlılıklar ve uygulama zorlukları mevcuttur. Ancak her basamağı içine alan temel sorun standart veri girdisi olmamasıdır. Henüz yeterli olgunluğa ulaşmamış olan radyomiksin vaat ettiği potansiyel göz ardı edilmemeli çok merkezli ve geniş olgu sayıları içeren prospektif çalışmalarla günlük uygulamaya eklemenin yolları aranmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Radyomiks, yapay zeka, tıbbi görüntüleme, kişiselleştirilmiş tıp, veri madenciliği

ABSTRACT

Medical imaging is one of the crucial techniques that are used to reveal accurate diagnosis and tailor appropriate management. Radiomics depends on the hypothesis that quantitative information obtained from the anatomic and

functional data that make up the image reflects the underlying pathophysiology. Initial studies about radiomics were mostly conducted in the field of oncology since it has been discovered that tumor heterogeneity is the fundamental factor that hinders success in this field. Biopsy taken invasively to obtain a limited number of samples does not always reflect the features of an entire volume of the tumor. In contrast, the ability to assess the entire volume non-invasively with objective data is an important tool to determine an efficient treatment plan specific to every patient and to predict prognosis. In this context, radiomics is promising to be used in precision medicine. The radiomics process is based on the extraction of huge data from imaging features and correlating them with clinical or genetic data. Basic steps in workflow include: (a) obtaining the image, (b) determining the region of interest and segmentation, (c) extracting features, and (d) using extracted features to obtain a database. Each step has its own limitations and challenges. However, the fundamental problem regarding every step is the heterogeneity of the data input. The potential of radiomics, which is still not mature enough, should not be overlooked and multicentric prospective studies with a large series should be conducted to find solutions to implement radiomic data in routine practice.

Keywords: Radiomics, artificial intelligence, medical imaging, precision medicine, data mining

1. Tanımı, Kısa Tarihçesi, Kullanımı

Tıbbi görüntüleme hastalıkların tanı ve tedavisine yön veren en önemli faktörlerden biridir. Dokuya girişimsel olmayan şekilde tanı konulabilmesi tanı ve tedavide kullanılır (Kurland et al., 2012). Tıbbi görüntüleme yöntemleri geleneksel olarak anatomik, fonksiyonel ve metabolik bilgi vermektedir. Radyomiks radyolojik görüntülerden elde olunan kalitatif ve kantitatif verilerin klinik verilerle korelasyonunu araştırmaktadır. Görüntülerden elde olunan verilerin genetik sonuçlarla korele edildiği alan ise radyogenomiks adını alır (Gillies, Kinahan, & Hricak, 2016). Bu anlamda radyomiks kelime anlamıyla da önemli bir yenilik barındırmaktadır. “-omiks” eki moleküler biyoloji disiplinleri için kullanılır ve arkasına eklendiği molekülün detaylı çalışılması anlamına gelir (Micheel, Nass, & Omenn, 2012). Bu ekin ‘radyoloji’ kelimesinin sonuna gelmesi aslında anatomik ve fonksiyonel bilgi vermek üzere düzenlenmiş aracın moleküler bilgi de vereceğini gösterir ki bu çok önemli bir adımdır. Radyomiks patolojik dokuda da normal dokuda da uygulanabilir. Radyomiks, bir klinik görüntüyü oluşturan anatomik ve fonksiyonel verilerden elde olunacak gözle ayırt edilemeyen niceliksel verilerin bir dokunun patofizyolojisini oluşturduğu görüşüne dayanmaktadır (Lambin et al., 2017). Radyomiks görüntünün matematiksel modellerle yapılandırılmış veri haline gelmesini ve görüntüye ait belirtilen bir özelliklikle klinik bir sorunun (survî, morbidite, tedavi cevabı gibi) bağlantısı olup olmadığını göstermeye çalışır. Bunu yaparken tanısal görüntülemeye günlük pratikte kullanılmayan ve gözle değerlendirilmeyen pek çok özelliği de ortaya çıkarır.

Radyomiksın ilk uygulamalarının başladığı ve halen en yoğun çalışmalarının olduğu alan onkolojidir. Bunun temel nedeni onkoloji alanındaki çalışmaların başarısını engelleyen en önemli faktörlerden birinin tümör heterojenitesi olduğunun anlaşılmasıdır. Artık biliniyor ki

kanser heterojen bir hastalıktır. Her bir hastada ve hatta aynı hastada farklı lokalizasyonlarda bulunan her bir tümöral yapı genetik ve fenotipik olarak kendine has özellikler gösterebilmektedir (Zhang, Spath, Marjani, Zhang, & Pan, 2018). Hatta her bir tümörün tamamı incelendiğinde bazı somatik mutasyonların tümöre ait tüm odaklarda bazılarınsa belli odaklarda olduğu, bu tümörden kaynaklanan metastatik lezyonlar incelendiğinde ise her odakta aynı mutasyonların olmadığı, çeşitli farklılıklar olduğu gösterilmiştir. Tedavi süreci içerisinde de tümörlerde farklı mutasyonlar olduğu bildirilmiş ve bu konu dallanan evrim teorisiyle açıklanmaya çalışılmıştır (Gerlinger et al., 2012). Bu kavramın benimsenmesi günlük pratiğimizi değiştirmiş ve tedavinin hastanın ve hastalığın özelinde planlanmasına başlanmıştır. Bu yeni eğilim kişiselleştirilmiş tıp olarak tanımlanmaktadır (Lambin et al., 2013).

Günümüzde tıbbi görüntülemenin temel hedeflerinden biri 'kişiselleştirilmiş tıp'tır. Bu anlamda aslında halihazırda elimizde var olan en önemli silahlardan biridir. Çünkü herşeyden önce tıbbi görüntüleme tanı ve tedavi algoritmaları ve rehber kılavuzlar içerisinde yer almakta ve hemen her hasta için yapılmaktadır. Görüntüleme girişimsel bir müdahale gerektirmez. Hastadan biyopsi alındığında sadece örnekleme yapılmış dar bir alan incelenebilmektedir ve incelemenin tümörün tamamını temsil edemeyeceğini bahsettiğimiz tümör heterojenitesi nedeniyle artık biliyoruz. Bu nedenle radyolojik olarak tümörün tamamının görüntülenebilmesi önemli bir avantajdır. Ayrıca herbir hastanın tedaviye cevabının takibi de düzenli olarak görüntüleme yöntemleriyle yapılmaktadır. Güçlü bir silah olan görüntüleme yöntemlerinin en önemli dezavantajları, elde olunan görüntülerin mikroskopik değil makroskopik olması ve günlük pratikte radyolojide ölçümün yeri sınırlı olmasıdır. Çok yaygın olarak anatomik detay için boyut, hacim, dansite, fonksiyonel detay için difüzyon katsayısı ya da perfüzyon incelemede kan hacmi, kan akım hızı, transit süresi ve metabolik aktivitesini gösteren SUV-max değerleri kullanılmaktadır. Ancak bunlar dışında kantitatif veri sınırlıdır bu da daha elde edilen verinin objektif olma olasılığını kısıtlamaktadır.

Son yıllarda yapılan farklı çalışmalarda altta yatan moleküler biyolojinin görüntü özelliklerini etkileyebileceğini gösterilmesi (Hobbs et al., 2003; Segal et al., 2007; Tebbit et al., 2009; Van Meter et al., 2006; Zhao et al., 2005) radyolojinin aslında sadece makroskopik değil mikroskopik bilgi de verebileceği fikrinin ortaya atılmıştır. Bu fikri destekler ilk çalışmalardan biri 2003 yılında Hobbs ve arkadaşları tarafından yayınlanmış ve 4 glioblastoma multiforme hastasında kontrastlanan ve kontrastlanmayan alanlardan alınan örneklerde aynı histolojik özelliklere rağmen farklı protein ekspresyon profillerinin olduğu gösterilmiştir (Hobbs et al., 2003). Bunu takiben 2007 yılında Segal ve arkadaşlarının konunun önde gelen dergilerinden Nature Biotechnology'de yayınlanan makalelerinde hepatoselüler karsinom olgularında Man-

yetik Rezonans Görüntüleme (MRG)'de dinamik kontrastlanma paternlerini değerlendirmişler ve 28 görüntüleme özelliği kullanıldığında global gen ekspresyon profillerinin % 78'ini gösterebileceğini ve hücre proliferasyonu, karaciğer sentez fonksiyonları ve hasta prognozu hakkında bilgi vereceğini göstermişlerdir (Segal et al., 2007). Bu çalışmalar görüntülemenin tümör heterojenitesinin ve genetik özelliklerinin değerlendirilmesinde görüntüleme özelliklerinin faydasını göstermekle birlikte radyolojik olarak tanımlanan bu özelliklerin pek çoğunun görsel olarak tariflendiği ve niceliksel olmaması nedeniyle objektif verilerden uzak olduğu görülmüştür (Davnall et al., 2012; Tixier et al., 2014). Bu nedenle görüntüleme özelliklerini oluşturan altta yatan biyolojik özellikleri objektif ve tekrarlanabilir olarak değerlendirmek için niceliksel veri elde etmek şarttır. Bu gelişmeler ışığında radyomiks ve radyogenomik terimler ilk olarak 2010'da ortaya atılarak altta yatan bir moleküler gen ekspresyon paternini göstermek için tıbbi görüntülerin niceliksel analizlerinin çıkarılması olarak tanımlanmıştır (Gillies, Anderson, Gatenby, & Morse, 2010). Niceliksel özelliklerin çıkartılmasındaki amaç; tıbbi görüntülerden elde edilebilecek azami bilgiyi hastanın klinik bilgisiyle birlikte kullanarak karar destek mekanizmasının gücünü arttırmak ve radyomiks verilerinden veritabanı oluşturarak milyonlarca hastanın tanı, tedavi ve takibinde diğer bilgileride kullanarak öngörülebilirliği arttırmaktır. Radyomiks tıbbin çok çeşitli alanlarında çalışılmış olup umit verici sonuçlar elde edilmiştir. Örneğin; kanser araştırmalarında tanı koymakta, tedavi sonuçlarını öngörmede ve doku malignitesini belirlemede (Aerts et al., 2014; Bodalal, Trebeschi, Nguyen-Kim, Schats, & Beets-Tan, 2019; Lu et al., 2019; Sun et al., 2018); nöroloji alanında Alzheimer hastalığını tespit etmekte (Leandrou, Petroudi, Kyriacou, Reyes-Aldasoro, & Pattichis, 2018) ve psikiyatride otizm spektrum bozukluk tanısını koymakta sonuçları gelecek vaat etmektedir (Chaddad, Desrosiers, & Toews, 2017). Görüntü özellikleri, tümörlerin tamamından veya habitatlar olarak bilinen tümörler içinde tanımlanmış alt hacimler olabilen bölgelerden çıkarılır. Görüntü özellikleri piksel yoğunluğuna, tümörün şekline, boyutlarına, hacmine veya tümörün iç yapısı ile ilgili piksel dağılımlarının yansımaları olan dokusal özelliklerine dayanmaktadır. Tümör veya patolojik dokunun niceliksel verilerle görselleştirilmesi, hastanın biyopsi yapılmasına gerek kalmadan tümör agresifliğinin, prognozunu, tedavi cevabının ve aktif izlem değerlendirilmesinde kritik olabilir. Örneğin araştırmalar, radyomiks analiz kapasitesinin prostat kanserini benign prostat hiperplazisinden ayırt etmeye veya prostat kanseri agresifliği hakkında bilgi eklemeye yardımcı olduğunu göstermiştir (Wibmer et al., 2015). Ayrıca hastalığın altında yatan moleküler özelliklerin biyopsi yapmadan radyomiks analizlerinden çıkartılması kişiye özgü tanı, hedef tedavi ve takip için gelecek vaat ettiği düşünülmektedir (Gillies et al., 2016).

2. Radyomiks Verilerinin Elde Edilmesinde Takip Edilen İş Akışı

Radyomiks verilerinin elde edilmesinde ve doğru yorumlanmasında belki en önemli aşama hipotez testi ve hipotez üretilmesinin karıştırılmaması gerekliliğidir. Şöyle ki; geleneksel araştırma stratejisi içerisinde önce bir hipotez oluşturulur. Sonra bu hipotezi test etmeye yönelik veri toplanır. Toplanan veri üzerinden analiz ve yorum yapılır ve yeni bir biyobelirteç belirlenir. Bu biyobelirteç teknik olarak yeterlilik konusunda örneğin tekrarlanabilir bir yöntemle mi elde olunmuştur, sonuç tekrar elde edilebilir mi, güvenli midir, gerekli midir gibi sorulara cevap aranarak değerlendirilir. Sonrasında da bir de klinik olarak kullanılabilir mi, anlamlı mıdır, faydalı mıdır, klinik bir sonuçla örneğin hastalığın seyri ve prognozuyla ya da sağkalım ile ilgili bilgi verebilir mi sorularına cevap verilir ve bir sonuca varılır.

Radyomiks alanından çalışılırken bu sistem tamamen değişir. Radyomiks çalışmalarında öncelikle çok büyük boyutlarda veri elde olunur. Bu veri teknik olarak değerlendirilir. Yalnızca bu değerlendirmeyi geçen veriler üzerinden bir analiz ve yorum yapılır. Bu yorumlar sonucu bir hipotez elde olunur ve yeni bir biyobelirteç elde olunur. Bu biyobelirteç de klinik olarak değerlendirmeye tutulur. Bu yol haritasına uyacak şekilde radyomiks verilerinin elde edilmesinde temel bir iş akışı mevcuttur. Bu iş akışı da her biri kendi içinde zorluklar barındıran basamaklar içerir. Bu basamaklar sırasıyla aşağıdaki gibidir:

- (a) Tıbbi görüntülerin elde edilmesi,
- (b) İlgilenilen hacimleri (klinik olarak anlamlı değer içerebilecekleri) tanımlamak ve bölüklemek,
- (c) Bölüklenmiş hacimlerde özellikleri çıkarmak ve nitelenmek,
- (d) Çıkarılan özellikleri veri tabanı doldurmak için kullanmak

2.1. Tıbbi Görüntülerin Elde Edilmesi

Tıbbi görüntüleme ünitelerinde (Manyetik Rezonans Görüntüleme, Bilgisayarlı Tomografi, Pozitron Emisyon Tomografisi vb.) görüntülerin elde edilmesinde ve görüntülerin tekrar yapılandırılmasında seçilen parametreler varyasyonlar içerir. Zaten tıbbi görüntüleme merkezleri arasında bu protokoller standart değildir. Bunlar görüntü kalitesini etkilemekle birlikte görsel değerlendirmede yorumu değiştirmeyeceğinden günlük pratikte çok önemli bir sorun teşkil etmez. Bununla birlikte, görüntülerden anlamlı veriler elde etmek için sayısal olarak analiz edildiğinde, edinim ve görüntü rekonstrüksiyon parametrelerindeki farklılıklar, alta yatan biyolojik etkilere bağlı olmayan değişiklikler getirebilir. Herhangi bir görüntüleme yönteminde ele alınması gerekenlerin en önemlisi piksel veya voksellerin boyutu, gri seviye

sayısı ve gri seviye değerleri aralığıdır. Bu farklılıkların giderilmesi amacı ile veri elde edilme aşamasında rehberlerin önerdiği standart protokollerin kullanılması önerilmekte veya çeşitli yazılımlar kullanılarak görüntüler tekrar yapılandırılmakta ve standardizasyon sağlanmaya çalışılmaktadır. Ancak, bu her zaman mümkün olmamaktadır. Standart protokollerin uygulanmadığı tıbbi görüntüleme ünitelerinde veri işleme aşamasında görüntümeden kaynaklanacak farklılıkları giderebilmek amacı ile çeşitli yöntemler mevcuttur. Gri seviye değerlerinin normalleştirilmesi için ± 3 sigma normalizasyonu en yaygın kullanılan ve en basit yöntemdir. Farklı yazılım programları kullanılarak (MATLAB vb); iki farklı görüntüyü ortak düzleme getirebilmek amacı ile interpolasyon metodları kullanılarak piksellerin yeniden örneklendirilmesi, iki görüntüleme arasında farklı parametrelerin kullanılmasında kaynaklanan sinyal yoğunluğu eşitsizliğini önlemek amacı ile alan düzeltme algoritmaları uygulanabilir. Ancak bu önileme adımlarının yazılım programlarında görüntü işleme mühendisleri tarafından yazılabiliyor olsada, gelişmiş radyolojik görüntüleme verisi önilemeleri için birçok kullanıcı dostu açık kaynaklı (ImageJ, MIPAV, 3D Slicer), araç olduğu bilinmelidir.

2.2. İlgilenilen Hacimleri Tanımlamak

Bölükleme, radyolojinin en kritik, en zorlu ve tartışmalı bileşenidir. Veriler bölümlere ayrılmış birimlerden üretildiğinden önemlidir. Zorlayıcıdır çünkü birçok tümörün sınırları belirsizdir. Günümüzde üç çeşit bölükleme modeli mevcuttur. Bunlar; manuel, otomatik ve yarı-otomatik bölüklemedir. Manuel veya otomatik bölüklemeye ne kadar güvenileceği konusunda devam eden tartışmalar mevcuttur. Bununla birlikte, yarı-otomatik bölükleme dediğimiz bilgisayar destekli kenar tespiti ve ardından manuel iyileştirme yöntemi ile optimum tekrarlanabilir bölüklemenin sağlanabileceği konusunda bir fikir birliği ortaya çıkmaktadır. Manuel konturla tümörlerin sınırlarını çizen kişiye bağlı değişkenliğinin yüksek olduğu iyi bilinmektedir. İskelet elemanları ve organlar gibi normal yapıların ayrılması artık tam otomasyonla sağlanabilir. Bununla birlikte, herhangi bir hastalık, özellikle kanser, morfolojik ve kontrast heterojenliği nedeniyle operatör girişi gerektirir.

Bölümlendirmede dikkat edilecek hususlar tekrarlanabilirliği, zaman verimliliği, doğruluk ve asgari yorumcular arası değişkenliğidir. Yarı-otomatik ve otomatik bölümlendirmede algoritmalar geliştirilmiştir. En çok kullanılan algoritma bölge-genişleme yöntemi olup; operatörün bir başlangıç noktası seçmesini gerektiren ardından ilgili hacmin başlangıç noktasından büyüterek bölüklendirilmesidir. Bu yöntem özellikle homojen tümörlerde işe yararken heterojen görünümlü tümörlerde operatör müdahalesine ihtiyaç duymaktadır. Diğer bölüklendirme algoritmaları arasında aktif kontur, level-set, grafik tabanlı ve derin öğrenme tabanlı algoritmalarından bahsedilebilir.

2.3. Bölümlere Ayrılmış Hacimlerden Özellikleri Çıkarmak ve Nitelemek

Özellik çıkarımı sisteme giren tüm verilerin bir bütün olarak değil de bu bütünü oluşturan özelliklerin parça parça değerlendirilmesi, uygun görülen özelliklerin ön plana alınması ve sistemin bu özellikler üzerinden kurulmasıdır. Hedef, elde olunan değerlerin bilgilendirici ve işe yarar olması, öğrenme sürecini kolaylaştırması ve doğru yorumlanabilir olmasıdır.

Özellik çıkarımı her aşamada kompleks ve ileri düzey bir istatistiki analiz gerektirir. Uygulamada, radyomikte çıkarılan özellikler iki tür olup “semantik” ve “agnostik” özellikler olarak iki sınıfa ayrılır. Semantik özellikler görüntüleme raporlamasında da rutinde kullanılan şekil, boyut veya nekroz gibi özellikler iken agnostik özellikler ise bilgisayar yardımı ile çıkartılan gözle ayırt edilemeyen incelenen bölge içerisinde piksel dağılımlarına dayanan özelliklerdir. Günümüzde daha fazla agnostik özellik tanımlamak ve çıkarmak için sürekli bir çaba olmuştur (Tablo 1).

Semantik Özellikler	Agnostik Özellikler
Boyut	Birinci Dereceli İstatistiğe Dayanan
Şekil	İkinci Dereceli İstatistiğe Dayanan
Lokasyon	Yüksek Dereceli İstatistiğe Dayanan
Vaskularizasyon	
Spikulasyon	
Nekroz	

Bir görüntüdeki agnostik radyomiks özellikler, genellikle radyologların sözlüğünün bir parçası olmayan, matematiksel olarak çıkarılan nicel tanımlayıcılarıdır. Bunlar birinci, ikinci veya yüksek dereceli istatistiksel çıktılara bölünebilir (Tablo 2).

Agnostik Özellikler	Tanımı	Örnek
Birinci Dereceli İstatistiğe Dayanan	Mekansal ilişkileri dikkate almadan tek tek voksellerin değerlerinin dağılımı.	Ortalama, Ortanca, Asimetri, Çarpıklık
İkinci Derece İstatistiğe Dayanan	Benzer (veya farklı olmayan) kontrast değerlerine sahip vokseller arasındaki istatistiksel ilişkileri açıklar.	Haralick Tekstür Özellikleri
Yüksek Dereceli İstatistiğe Dayanan	Tekrarlayan veya tekrar etmeyen desenleri çıkarmak için görüntüye filtreler uygular.	Fraktal Analizi

Birinci derece istatistiğe dayanan agnostik özellikler voksellerin tek tek değerlendirilmesi ve buna göre bir histogram oluşturulmasına dayalıdır. Bu seviyede ortalama, ortanca değer, çarpıklık, entropi gibi radyologların pekçoğu için yeni bir terminoloji üzerinden ça-

lıdır. İkinci derece istatistiğe dayanan agnostik özellikler komşu vokseller arası istatistiki ilişkinin saptanması üzerinde çalışılır ve aynı zamanda doku özellikleri olarak tanımlanır. Radyomiks verisinde, doku özellikleri intratümöral heterojenliği yansıtır. Bu seviyeden sonra yüksek dereceli istatistiğe dayanan görüntü filtreleri ve matematiksel transformlar kullanılarak elde olunan agnostik özellikler çıkarılır. Bu seviye günümüzde bilinirliliği giderek artan derin öğrenme algoritmaları yardımı ile yapılacak olursa işlemin ismi konvüsyonel radyomiks adını alır.

Agnostik özellikler her bir ilgi hacmini tanımlamak için binlerce veri ögesi sağlar. Günümüzde bir bölgeden binden fazla agnostik özellik çıkarılabilmektedir. Bu veriye semantik özellikler de dahil edilirse bu büyük bir veri ve buna bağlı elde olunan binlerce değişken demektir. Bu kadar büyük boyutlu verilerin sınıflandırılmasında ve altta yatan patoloji ile ilişkisinin saptanması veri analiz metodları ile yapılmaktadır. Günümüzde bu kadar büyük bir verinin gruplandırılması (genetik, patolojik özelliklerine göre;) ve bir bütün olarak değerlendirilebilmesi basit istatistiksel yöntemler ile mümkün olmayıp; makine öğrenmesi, derin öğrenme algoritmaları veya bunların en genel ismi olan yapay zeka ile yapılabilmektedir. Bunların doğru şekilde kullanılması klinik veri ile de birleştirildiğinde klinik olarak anlamlı özellikler ortaya konabilir ve tanı, tedavi ve prognoz açısından bilgi verecek sonuçlar elde olunur. Ancak büyük boyutlu her veride karşılaşılan sınırlılıklar burada da gözlenmektedir. Örneğin; over-fitting yani özellik ile altta yatan genetik veya patofizyolojik süreç ile gerçekte olamayacak kadar yüksek uyumun izlenmesi en sık karşılaşılan sınırlılıklardan biridir. Bunu aşabilmek amacıyla, özelliklere öncelik verilerek boyutsallık azaltılmalıdır. Benzer şekilde her sınıfta sınıflandırmayı sağlayacak yeterli verinin olmaması diğer bir sınırlılık olup, dengesiz veri dağılımı denir ve bunu engellemek için örnekleme sayısı azaltılabilir veya arttırabilir. Verinin özelliklerine göre sınıflandırmada en yüksek doğruluğu verecek algoritmanın seçimi diğer bir sınırlılıktır ve günümüzde veri analistleri tarafından popüler araştırma alanıdır. Seçilen algoritmanın optimizasyonu ve düzenlenmesi sınıflandırma doğruluğunu etkileyebilecek önemli parametrelerdir. Sınırlılıklar aşılar, en uygun algoritma seçildikten sonra yani veri işleme aşamalarından sonra, altta yatan patolojiyi yansıtan veya genetik altyapıyı yansıtan sınıflandırıcı modeller daha sonra her sınıftaki en yüksek iki veya üç öncelikli özellik ile oluşturulabilir. Son analizde, özellik kümelerinin değeri, veri madenciliği yoluyla oluşturulan sınıflandırıcı modellerine katkıları ile belirlenir.

2.4. Çıkarılan Özellikleri Veri Tabanı Doldurmak için Kullanmak

Çıkarılan özelliğin patofizyolojiyi veya genetik altyapıyı öngörebilme gücü yeterli veri ile onaylanmasına bağlıdır. Bunu bir hastada yapmak yeterli değildir. Çıkarılan özellikler çeşitli veri setleri ile onaylanmasını sağlamak için veri tabanında saklanmalıdır.

İdeal olan bu devasa verinin yanında genomik profilleri, histoloji özellikleri, serum belirteçlerini ve hasta hikayesi ile muayenesini içerecek modeller yapmak, elde olunan verinin teknik kalitesinin tekrarlanabilir ve güvenilirlik açısından yüksek olmasını sağlamak ve son noktayı doğru koymaktır. Kanserden ölüm oranı yerine hastaliksız sağ-kalım oranlarını değerlendirmek buna iyi bir örnek olabilir.

Günümüzde radyomiks, hala klinik rutin radyoloji, nükleer tıp uygulamalarında kullanılmamaktadır; bunun nedenleri arasında teknik karmaşıklık, zayıf çalışma tasarımı (özellikle, hipotez üretiminin hipotez testi ile karıştırılması) ve sonuçların doğrulanması için standartların eksik olması, sonuçların eksik raporlanması en önemli nedenleridir. Bu nedenle, herhangi bir biyobelirteç çalışmasında olduğu gibi, retrospektif bir araştırma, tamamen bağımsız bir veri setine ihtiyaç duyar. Ayrıca, biyobelirtecin rutin uygulamaya geçirilebilmesi prospektif çok merkezli geniş hasta grubu olan çalışmalar gerektirir.

3. Sonuç

Günümüzde radyomiks, hala klinik rutin radyoloji, nükleer tıp uygulamalarında kullanılmamaktadır; bunun nedenleri arasında teknik karmaşıklık, zayıf çalışma tasarımı (özellikle, hipotez üretiminin hipotez testi ile karıştırılması) ve sonuçların doğrulanması için standartların eksik olması, sonuçların eksik raporlanması en önemli nedenleridir. Bu nedenle, herhangi bir biyobelirteç çalışmasında olduğu gibi, retrospektif bir araştırma, tamamen bağımsız bir veri setine ihtiyaç duyar. Ayrıca, biyobelirtecin rutin uygulamaya geçirilebilmesi prospektif çok merkezli geniş hasta grubu olan çalışmalar gerektirir.

Henüz yeterli olgunlaşma ulaşmamış olan radyomiksin vaad ettiği potansiyel göz ardı edilmemeli çok merkezli ve geniş olgu sayıları içeren prospektif çalışmalarla günlük uygulamaya eklemenin yolları aranmalıdır.

Kaynakça / References

- Aerts, H. J., Velazquez, E. R., Leijenaar, R. T., Parmar, C., Grossmann, P., Carvalho, S., . . . Lambin, P. (2014). Decoding tumour phenotype by noninvasive imaging using a quantitative radiomics approach. *Nat Commun*, 5, 4006. doi:10.1038/ncomms5006
- Bodalal, Z., Trebeschi, S., Nguyen-Kim, T. D. L., Schats, W., & Beets-Tan, R. (2019). Radiogenomics: bridging imaging and genomics. *Abdom Radiol (NY)*, 44(6), 1960-1984. doi:10.1007/s00261-019-02028-w

- Chaddad, A., Desrosiers, C., & Toews, M. (2017). Multi-scale radiomic analysis of sub-cortical regions in MRI related to autism, gender and age. *Sci Rep*, 7, 45639. doi:10.1038/srep45639
- Davnall, F., Yip, C. S., Ljungqvist, G., Selmi, M., Ng, F., Sanghera, B., . . . Goh, V. (2012). Assessment of tumor heterogeneity: an emerging imaging tool for clinical practice? *Insights Imaging*, 3(6), 573-589. doi:10.1007/s13244-012-0196-6
- Gerlinger, M., Rowan, A. J., Horswell, S., Math, M., Larkin, J., Endesfelder, D., . . . Swanton, C. (2012). Intra-tumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing. *N Engl J Med*, 366(10), 883-892. doi:10.1056/NEJMoa1113205
- Gillies, R. J., Anderson, A. R., Gatenby, R. A., & Morse, D. L. (2010). The biology underlying molecular imaging in oncology: from genome to anatome and back again. *Clin Radiol*, 65(7), 517-521. doi:10.1016/j.crad.2010.04.005
- Gillies, R. J., Kinahan, P. E., & Hricak, H. (2016). Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data. *Radiology*, 278(2), 563-577. doi:10.1148/radiol.2015151169
- Hobbs, S. K., Shi, G., Homer, R., Harsh, G., Atlas, S. W., & Bednarski, M. D. (2003). Magnetic resonance image-guided proteomics of human glioblastoma multiforme. *J Magn Reson Imaging*, 18(5), 530-536. doi:10.1002/jmri.10395
- Kurland, B. F., Gerstner, E. R., Mountz, J. M., Schwartz, L. H., Ryan, C. W., Graham, M. M., . . . Lieberman, F. S. (2012). Promise and pitfalls of quantitative imaging in oncology clinical trials. *Magn Reson Imaging*, 30(9), 1301-1312. doi:10.1016/j.mri.2012.06.009
- Lambin, P., Leijenaar, R. T. H., Deist, T. M., Peerlings, J., de Jong, E. E. C., van Timmeren, J., . . . Walsh, S. (2017). Radiomics: the bridge between medical imaging and personalized medicine. *Nat Rev Clin Oncol*, 14(12), 749-762. doi:10.1038/nrclinonc.2017.141
- Lambin, P., van Stiphout, R. G., Starmans, M. H., Rios-Velazquez, E., Nalbantov, G., Aerts, H. J., . . . Dekker, A. (2013). Predicting outcomes in radiation oncology--multifactorial decision support systems. *Nat Rev Clin Oncol*, 10(1), 27-40. doi:10.1038/nrclinonc.2012.196
- Leandrou, S., Petroudi, S., Kyriacou, P. A., Reyes-Aldasoro, C. C., & Pattichis, C. S. (2018). Quantitative MRI Brain Studies in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: A Methodological Review. *IEEE Rev Biomed Eng*, 11, 97-111. doi:10.1109/RBME.2018.2796598
- Lu, H., Arshad, M., Thornton, A., Avesani, G., Cunnea, P., Curry, E., . . . Aboagye, E. O. (2019). A mathematical-descriptor of tumor-mesoscopic-structure from computed-tomography images annotates prognostic-and molecular-phenotypes of epithelial ovarian cancer. *Nat Commun*, 10(1), 764. doi:10.1038/s41467-019-08718-9
- Micheel, C. M., Nass, S. J., Omenn, G. S., Committee on the Review of Omics-Based Tests for Predicting Patient Outcomes in Clinical Trials, Board on Health Care Services, Board on Health Sciences Policy, & Institute of Medicine (Eds.). (2012). *Evolution of Translational Omics: Lessons Learned and the Path Forward*. National Academies Press (US).
- Segal, E., Sirlin, C. B., Ooi, C., Adler, A. S., Gollub, J., Chen, X., . . . Kuo, M. D. (2007). Decoding global gene expression programs in liver cancer by noninvasive imaging. *Nat Biotechnol*, 25(6), 675-680. doi:10.1038/nbt1306
- Sun, R., Limkin, E. J., Vakalopoulou, M., Dercele, L., Champiat, S., Han, S. R., . . . Ferte, C. (2018). A radiomics approach to assess tumour-infiltrating CD8 cells and response to anti-PD-1 or anti-PD-L1 immunotherapy: an imaging biomarker, retrospective multicohort study. *Lancet Oncol*, 19(9), 1180-1191. doi:10.1016/S1470-2045(18)30413-3
- Tebbit, C. L., Zhai, J., Untch, B. R., Ellis, M. J., Dressman, H. K., Bentley, R. C., . . . Olson, J. A., Jr. (2009). Novel tumor sampling strategies to enable microarray gene expression signatures in breast cancer: a study to determine feasibility and reproducibility in the context of clinical care. *Breast Cancer Res Treat*, 118(3), 635-643. doi:10.1007/s10549-008-0301-1

- Tixier, F., Hatt, M., Valla, C., Fleury, V., Lamour, C., Ezzouhri, S., . . . Le Rest, C. C. (2014). Visual versus quantitative assessment of intratumor 18F-FDG PET uptake heterogeneity: prognostic value in non-small cell lung cancer. *J Nucl Med*, *55*(8), 1235-1241. doi:10.2967/jnumed.113.133389
- Van Meter, T., Dumur, C., Hafez, N., Garrett, C., Fillmore, H., & Broaddus, W. C. (2006). Microarray analysis of MRI-defined tissue samples in glioblastoma reveals differences in regional expression of therapeutic targets. *Diagn Mol Pathol*, *15*(4), 195-205. doi:10.1097/01.pdm.0000213464.06387.36
- Wibmer, A., Hricak, H., Gondo, T., Matsumoto, K., Veeraraghavan, H., Fehr, D., . . . Vargas, H. A. (2015). Haralick texture analysis of prostate MRI: utility for differentiating non-cancerous prostate from prostate cancer and differentiating prostate cancers with different Gleason scores. *Eur Radiol*, *25*(10), 2840-2850. doi:10.1007/s00330-015-3701-8
- Zhang, J., Spath, S. S., Marjani, S. L., Zhang, W., & Pan, X. (2018). Characterization of cancer genomic heterogeneity by next-generation sequencing advances precision medicine in cancer treatment. *Precis Clin Med*, *1*(1), 29-48. doi:10.1093/pcmedi/pby007
- Zhao, S., Kuge, Y., Mochizuki, T., Takahashi, T., Nakada, K., Sato, M., . . . Tamaki, N. (2005). Biologic correlates of intratumoral heterogeneity in 18F-FDG distribution with regional expression of glucose transporters and hexokinase-II in experimental tumor. *J Nucl Med*, *46*(4), 675-682. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15809491>

