



PET/BT Görüntülerinden Doku Analizi Yöntemiyle Elde Edilen Parametrelerin Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Evrelemesinde Kullanılması

Use of Texture Analysis Parameters Extracted from PET/CT Images in Staging of Non-small Cell Lung Cancer

*Seyhan KARAÇAVUŞ¹, Ömer KAYAALTI², Bülent YILMAZ³, Semra İÇER⁴,
Eser KAYA⁵, Oğuzhan AYYILDIZ³*

¹Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp AD
Bozok Üniversitesi
seyhan.karacavus@bozok.edu.tr

²Develi Hüseyin Şahin MYO
Erciyes Üniversitesi
kayaalti@erciyes.edu.tr

³Elektrik-Elektronik Mühendisliği
Abdullah Gül Üniversitesi
bulent.yilmaz@agu.edu.tr

⁴Biyomedikal Mühendisliği
Erciyes Üniversitesi
ksemra@erciyes.edu.tr

⁵Nükleer Tıp Bölümü
Acıbadem Kayseri Hastanesi
kaya_eser@yahoo.com

Özetçe

Çalışmamızda küçük hücreli dışı akciğer kanseri (NSCLC) tanısı almış 37 hastanın 18F-FDG PET/BT görüntüleri kullanılmıştır. Hastalar ameliyat edilebilir (operable ya da inoperable) olup olmamaya göre gruplara ayrıldı. Alınan DICOM görüntüleri MATLAB programı aracılığıyla görüntü işleme yöntemleri kullanılarak analiz edildi. Doku analizi yöntemlerinden olan ve tümör heterojenitesini yansıtan gri seviye tekrar ediş matrisi (GLCM) kullanılarak elde edilen kontrast, enerji, korelasyon, homojenite ve birinci dereceden istatistikler (FOS) kullanılarak elde edilen ortalama, standart sapma, çarpıklık, basıklık ve entropi değerleri öznitelikler kümesi olarak elde edildi. Bu öznitelikler k en yakın komşuluk (k -NN) sınıflandırma yaklaşımına giriş olarak verildi. $k=3$ ve uzaklık ölçütü olarak Öklit uzaklığı seçilmiştir. Sınıflandırma başarıları 5 katlı çapraz doğrulama yöntemi kullanılarak ölçülmüştür. İleri seçme işlemi yardımıyla FOS'tan entropi ve sivrilik ve GLCM'den homojenite özelliği eklendiğinde ameliyat edilebilirlik durumunun doğru olarak hastaların %81'inde belirlenmesi mümkün olmuştur.

Abstract

In this study 18F-FDG PET/CT images from 37 non-small cell lung cancer (NSCLC) patients have been used. The patients were divided into two groups: operable and inoperable. The DICOM images were analyzed using image processing tools in MATLAB. The texture analysis approaches that reflect tumor heterogeneity such as gray level co-occurrence matrix (GLCM) and first order statistics (FOS) were employed. The selected features from GLCM were contrast, energy, correlation, homogeneity and the ones from FOS were mean, standard deviation, kurtosis, skewness, energy, and entropy. These features were used as the input to the k -nearest neighbors (k -NN) classification method where k was equal to 3 and the distance metric was Euclidean distance. The classification success was tested using 5-fold cross validation. The features entropy and skewness derived from FOS and homogeneity from GLCM were combined with the help of forward selection method and 81% success rate in distinguishing operable from inoperable cases was achieved.

1. Giriş

Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi (PET/BT), tek seansta fonksiyonel ve morfolojik bilgiler sağlamaya imkan tanıyan, çift modaliteli, onkolojik klinik pratikte etkinliği kanıtlanmış bir tanı yöntemidir [1, 2].

Biyomedikal Görüntü İşleme ve Yapay Zeka Uygulamaları

2. Gün 26 Eylül 2014 Cuma (14.45-16.15)

Maximum standardize tutulum değeri (maximum standardized uptake value, SUVmax), PET görüntülerinin analizinde en yaygın kullanılan semikantitatif bir parametredir ve kanserli hastaların evrelerinin ve tedaviye cevabının belirlenmesinde değerli olduğu gösterilmiştir [3, 4]. Bazı çalışmalarda tümör evresi ve prognozu ile SUVmax arasında pozitif korelasyon saptanmasına rağmen, tümör alt tiplerine göre yapılan çalışmalarda bu uyumun her zaman bulunmadığı gözlenmiştir [5, 6]. Son zamanlarda, tümör içi 18F-FDG'nin tutulumunun düzensizlik, pürüzlülük ve düzenliliğini tanımlamak için PET görüntüleri üzerinde görüntü işleme yaklaşımlarından olan doku analizi yöntemleri (texture analysis) kullanılarak tümördeki dokusal özneliklerin (entropi, heterojenite vb.) tespitine yönelik çalışmalar yapılmaktadır [7-9]. Elde edilen bu parametrelerin hem SUVmax hem de tümör evresi ile ilişkili olduğu, PET/BT görüntülerinin kantitatif olarak değerlendirilmesinde yardımcı ve tamamlayıcı rol oynadığı gösterilmiştir.

Bu çalışmanın amacı, PET/BT görüntülerinin doku analizi neticesinde elde edilen, tümör heterojenitesini yansıtan öznelikler ile hastaların ameliyat edilebilir (operable ya da inoperable) olup olmadığını belirlenmesine yönelik sınıflandırma yaklaşımlarının denenmesidir.

2. Yöntemler

Çalışmaya daha önceden küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) tanısı almış 37 hasta dahil edildi. Evreleme amacıyla PET/BT görüntülemesi yapılmış olan değişik evrelerdeki KHDAK'li hastaların görüntüleri analiz edildi.

2.1. PET/BT Çalışması

Görüntüler, Kayseri Acıbadem Hastanesi Nükleer Tıp Bölümünde bulunan, enerji rezolüsyonu $<15\%$, Lutetium oxyorthosilicate (LSO) detektörü olan, 98 mm³'lük hacimsel rezolüsyon ve 4,3 mm'lik uzaysal rezolüsyon sunan, HI-REZ özelliği ve 3D teknolojisi ile yüksek kalitede görüntüleme imkânı veren, 6 kesit multidedektörlü BT donanımına sahip Siemens, Biograph 6, HI-REZ, USA marka PET/BT cihazı ile elde edildi. Elde edilen görüntüler, 3D iteratif rekonstrüksiyon algoritması ile rekonstrükte edildikten sonra PET görüntüleme için geliştirilmiş olan Siemens e-Soft görüntüleme platformunda, üç boyutlu tüm vücut projeksiyonu ve üç farklı kesitte (koronal, sagittal, transvers) iki Nükleer Tıp Uzmanı tarafından hem görsel hem de semikantitatif olarak değerlendirildi ve lezyonların yeri ve evreleri belirlendi.

2.2. Doku Analizi

Elde edilen PET/BT görüntüleri ve çekim bilgilerini içeren hasta çalışma seti verisi DICOM formatında dosyalar halinde kaydedildi. Bu çalışma Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından onaylandı.

Tümöral lezyonun bulunduğu kesitlerdeki görüntüler PET/BT sisteminin kendi arayüz yazılımı kullanılarak ayrı ayrı ve birleştirilmiş olarak incelendi. Hedef lezyonlardaki ilgi alanında (ROI) SUVmax değerinin en büyük olduğu kesit belirlendi. Sistemin arayüzündeki ekran görüntüsü daha sonraki işlemlerde başvurulmak üzere JPEG olarak kaydedildi. Bundan sonraki görüntü işleme basamakları bu PET kesit görüntüsü üzerinde ve MATLAB (MathWorks MA, USA) programı kullanılarak gerçekleştirildi.

Görüntü işleme kısmı, i) tümör ayrıştırma (segmentasyon), ii) ölçekleme ve iii) doku analizi basamaklarından

oluşmaktadır (Şekil 1). Segmentasyon basamağında ilgili PET kesit görüntüsünde hedef lezyonu içine alacak şekilde bir dörtgenel alan çalışmamız için geliştirilen yazılımın ROI'si olarak seçildi. Ardından sadece bu alan içerisindeki tümöral bölge, arkaalardan literatürde sıklıkla kullanılan OTSU yöntemiyle ayrıştırıldı [10].

İkinci basamakta, ayrıştırılmış tümöral bölge üzerinde doku analizinin verimli yapılabilmesi adına ölçekleme yapıldı. PET görüntüsündeki yoğunluk değerleri oldukça geniş bir aralıkta değişmekteydi (0-22000 değerleri gibi). Ölçekleme; en büyük yoğunluk değerlerinin (yani en parlak piksellerin) 64, en düşük yoğunluk değerlerinin (yani en koyu piksellerin) 1 olarak atandığı ve ara değerlerin de bu ikisi arasının 64 eşit parçaya bölünmesinin gerçekleştirildiği basamaktır. Örneğin; en düşük yoğunluk değeri 600, en yüksek yoğunluk değerinin 13399 olduğu durumda 600 1'e eşitlendi, 13399 ise 64'e eşitlendi. Aradaki fark $13399-600+1 = 12800$ 'dür. En yüksek ve en düşük arasında 12800 seviye bulunmaktadır. Bunu 64'e böldüğümüzde her bir aralık 200 seviyede bir artış gösterecektir. Yani 600-799 arasındaki piksel değerleri 1'e ve 800-999 arası ise 2'ye eşitlendi. 13200-13399 arası da 64 olarak ölçeklendi. Böylelikle, 600-13399 arası değişen yoğunluk değerlerine sahip bir tümör görüntüsü yerine 1 ile 64 arası değişen ölçeklenmiş bir görüntü elde edildi.

Son basamakta, ölçeklenmiş tümöral bölgeler üzerinde iki doku analizi yaklaşımı uygulanarak 10 adet öznelik çıkarıldı. Bu yaklaşımlar, birinci dereceden istatistikler (first order statistics, FOS) ve gri seviye tekrar ediş matrisi (gray level co-occurrence matrix, GLCM) yöntemleridir [11]. Birinci Dereceden İstatistikler (FOS) yönteminde doku özellikleri orijinal görüntülerden hesaplandı. Bu yöntem komşuluk ilişkilerini hesaba katmamaktadır. Sadece tümöral bölgede bulunan piksellerdeki değerler üzerinden ortalama, standart sapma, entropi, ortalama mutlak sapma, yatıklık (skewness) ve sivrilik (kurtosis) parametreleri belirlendi. Standart sapma; gri seviye piksel değerlerindeki dağılımın (histogram) ortalamadan sapması olarak belirlenmektedir. Yatıklık; histogramdaki ortalama etrafındaki asimetri seviyesini, sivrilik histogramın dikliğini vermektedir. Gri Seviye Tekrar Ediş Matrisi (GLCM) yönteminde komşu pikseller arasındaki ilişkileri açıklayan GLCM, görüntüdeki parlaklık değerlerinin belirli bir mesafe ve yönde tekrarlama sıklığını gösterir. 45 derecelik komşuluklar (0, 45, 90 ve 135 derecelik) için GLCM hesaplandı. GLCM'ler oluşturulduktan sonra, GLCM'deki piksel komşuluklarının tekrar etme sayıları, ilgili GLCM'deki toplam tekrar etme sayısına bölünerek, her GLCM için piksel komşuluklarının tekrar etme olasılık matrisi çıkarıldı ve bu matrisler üzerinden de 4 adet öznelik çıkarıldı. Bu öznelikler kontrast, enerji, korelasyon ve homojenite olarak adlandırılmaktadır.



Şekil 1: Sol akciğerde bulunan tümörün segmentasyonu ve doku analizi yöntemiyle özneliklerin belirlenmesi.



Biyomedikal Görüntü İşleme ve Yapay Zeka Uygulamaları

2.3. Sınıflandırma

Sınıflandırıcı olarak k en yakın komşuluk (k -NN) sınıflandırıcısı kullanılmıştır. k -NN sınıflandırıcı tanınması istenen örneğe eğitim kümesindeki herhangi bir uzaklık ölçütüne göre en yakın k adet örneği seçerek, bu örneklerin çoğunluğunun sahip olduğu sınıfa, tanınması istenen örneği atar [12]. Tasarlanan k -NN sınıflandırıcıda $k=3$, uzaklık ölçütü olarak Öklit uzaklığı seçilmiştir. Sınıflandırma başarısı 5- katlı çapraz doğrulama yöntemi kullanılarak ölçülmüştür.

Sınıflandırmada kullanılacak özellikler belirlenirken uygulama kolaylığı açısından, ileri seçme yöntemi kullanılmıştır. Bu yöntemde her bir özelliğin amaç fonksiyonunda başarısı değerlendirildikten sonra en başarılı özellik seçilerek tekli küme oluşturulur. Sonrasında oluşturulan bu kümeye kalan diğer özellikler birer birer eklenerek oluşturulan ikili kümelerden en başarılı ikili küme seçilerek 2 özellikli küme oluşturulur. Bu işleme aynı şekilde devam edilerek 3, 4,..., N özellik içeren özellik kümeleri seçilmiş olur [13].

Tablo 1: Pet parametreleri ve doku özelliklerinin tek başına sınıflandırma başarıları (%).

TLG	SUVmax	Kontrast	Homojenite	Enerji	Korelasyon	Ortalama	Standart Sapma	Entropi	Ortalama Mutlak Sapma	Sivrilik	Yatıklık
48.65	56.76	48.65	40.54	54.05	56.76	37.84	45.95	72.97	48.65	51.35	43.24

4. Tartışma

Gelişen teknolojiye paralel olarak, moleküler düzeyde, *invivo*, fonksiyonel bilgi edinme imkânı veren PET/BT modalitesi, sadece morfolojik değil, fonksiyonel olarak da tümörün biyolojik davranışı hakkında noninvaziv değerlendirme fırsatı vermektedir. Yapılan tüm bu araştırmalar PET/BT görüntülerinin halen kullanılanlardan daha fazla bilgi taşıdığını ve klinik pratikte kişiye özel tedavi planlamalarının yapılması gibi imkanlar sunma potansiyelini desteklemektedir. Sunulan çalışmada da PET/BT görüntülerinden elde edilen doku analizi parametrelerinin tümörün evrelemesi ve histopatolojik özelliklerinin belirlenmesinde faydalı olduğu ortaya koyulmuştur.

Çalışmamızda en temel doku özellikleri kullanılmış olup, farklı doku özelliklerinin eklenmesi, ileri seçme yönteminin en başarılı özellik kombinasyonlarını seçmediğinden [14] farklı özellik seçme algoritmaları kullanılması, k -NN sınıflandırıcı yerine, farklı sınıflandırıcılar tasarlanması ile başarının artırabileceğini düşünmekteyiz.

Gelecekte diğer PET görüntüleme ajanları ile de yapılacak daha sistematik, otomatik yazılım programları aracılığıyla daha güvenilir ve tekrarlanabilir yöntemlerin geliştirilmesi, tümörün objektif, doğru ve noninvaziv bir şekilde değerlendirilmesini sağlayacaktır.

5. Kaynakça

[1] Vach W, Høilund-Carlsen PF, Gerke O, Weber WA., "Generating evidence for clinical benefit of PET/CT in diagnosing cancer patients", *J Nucl Med*. 2011;52(2):77-85. doi: 10.2967/jnumed.110.085704. Chierichetti F, Pizzolato G. 18F-FDG-PET/CT. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2012;56(2):138-50.

3. Sonuçlar

Çalışmada, 16'sı ameliyat edilebilir (operable), 21'i ameliyat edilemeyen (inoperable) grupta olmak üzere toplam 37 hastanın görüntüsü işlenmiştir. Görüntülerden elde edilen pet parametreleri ve doku özelliklerinin her biri için 5 katlı çapraz geçerlilik uygulanarak, k -NN ($k=3$) sınıflandırıcı başarıları Tablo 1'de verilmiştir. Tablo 1'de soldan sağa 1. ve 2. özellikler pet parametreleri, 3'ten 6'ya olan özellikler GLCM ve 7 ila 12. Özellikler FOS kullanılarak elde edilen özelliklerdir.

Tablo 1'de görüldüğü üzere tek bir özellik kullanılarak elde edilen başarı oranları %37.84-%72.97 arasında değişmekte olup, en başarılı özellik entropidir. İleri seçme yöntemiyle ve bu özelliğe sivrilik özelliğinin eklenmesiyle sınıflandırma başarısı %78.38 çıkmıştır. İleri seçme işlemine devam edildiğinde GLCM'den elde edilen homojenite özelliği eklendiğinde başarı %81.08'e çıkmıştır. Daha fazla özelliğın eklenmesiyle başarı oranı artmadığı için ileri seçme yöntemine devam edilmemiştir. Sonuçta entropi (FOS), sivrilik (FOS), homojenite (GLCM) özelliklerinin bir arada kullanılmasıyla sınıflandırma başarısı % 81.08 elde edilmiştir.

[2] Pugachev A, Ruan S, Carlin S, Larson SM, Campa J, Ling CC, et al., "Dependence of FDG uptake on tumor microenvironment", *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:545-53.

[3] Weber WA., "Use of PET for monitoring cancer therapy and for predicting outcome", *J Nucl Med*. 2005;46(6):983-95.

[4] Weber WA., "Schwaiger M, Avril N. Quantitative assessment of tumor metabolism using FDG-PET imaging", *Nucl Med Biol* 2000;27:683-87.

[5] van Baardwijk A, Bosmans G, van Suylen RJ, van Kroonenburgh M, Hochstenbag M, Geskes G, et al., "Correlation of intra-tumour heterogeneity on 18F-FDG PET with pathologic features in non-small cell lung cancer: a feasibility study", *Radiother Oncol*. 2008;87(1):55-8. doi: 10.1016/j.radonc.2008.02.002.

[6] Van VFH, Cheebsumon P, Yaqub M, Yaqub M, Egbert F, Otto S, et al., "Evaluation of a cumulative SUV-volume histogram method for parameterizing heterogeneous intratumoural FDG uptake in non-small cell lung cancer PET studies", *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38:1636-1647.

[7] Chicklore S, Goh V, Siddique M, Roy A, Marsden PK, Cook GJ., "Quantifying tumour heterogeneity in 18F-FDG PET/CT imaging by texture analysis", *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013;40(1):133-40.

[8] Bagci U, Yao J, Miller-Jaster K, Chen X, Mollura DJ., "Predicting Future Morphological Changes of Lesions from Radiotracer Uptake in 18F-FDG-PET Images", *PLOS One* 2013; 8(2):e57105.

[9] Dong X, Xing L, Wu P, Fu Z, Wan H, Li D, Yin Y, Sun X, Yu J., "Three-dimensional positron emission tomography image texture analysis of esophageal squamous cell carcinoma: Relationship between tumor



**Biyomedikal Görüntü İşleme ve Yapay
Zeka Uygulamaları**

2. Gün 26 Eylül 2014 Cuma (14.45-16.15)

- 18F-fluorodeoxyglucose uptake heterogeneity, maximum standardized uptake value, and tumor stage”, *Nucl Med Commun* 2013; 34(1): 40-6.
- [10] Otsu N., "A threshold selection method from gray-level histograms", *IEEE Trans. Sys., Man., Cyber.*, 1979, 9(1): 62–66.
- [11] Orlhac F., Soussan M., Maisnobe J.A., Garcia C.A., Vanderlinden B., Buvat I., “Tumor texture analysis in 18F-FDG PET: relationships between texture parameters, histogram indices, standardized uptake values, metabolic volumes, and total lesion glycolysis”, *J Nucl Med.*, 2014,55(3):414-22.
- [12] Yilmaz, B, Asyali MH, Arikan E, Yetkin S, ve Ozgen F., “Sleep stage and obstructive apneic epoch classification using single-lead ECG”, *BioMedical Engineering Online*, 2010, 9:39.
- [13] Whitney AW., “A direct method of nonparametric measurement selection”, *IEEE Transactions on Computers*, 1971, 20:1100-1103.
- [14] Pudil P, Novovicova J, and Kittler J., “Floating Search Methods in Feature Selection”, *Pattern Recognition Letters* 1994; 15(11):1119–1125.