T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

DR. ABDURRAHMAN YURTASLAN ONKOLOJİ SUAM

RADYOLOJİ KLİNİĞİ

RENAL HÜCRELİ KARSİNOMDA TÜMÖRAL VE PERİTÜMÖRAL BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ TEXTURE ANALİZİNİN PATOLOJİ VE PROGNOZ ÖNGÖRMEDEKİ ROLÜ

Dr. Ezgi Topdağı

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2023

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

DR. ABDURRAHMAN YURTASLAN ONKOLOJİ SUAM

RADYOLOJİ KLİNİĞİ

RENAL HÜCRELİ KARSİNOMDA TÜMÖRAL VE PERİTÜMÖRAL BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ TEXTURE ANALİZİNİN PATOLOJİ VE PROGNOZ ÖNGÖRMEDEKİ ROLÜ

Dr. Ezgi Topdağı

Tez Danışmanı

Doç.Dr.Burcu Savran

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2023

TEŞEKKÜR

SBÜ Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji SUAM Radyoloji Kliniği'ndeki eğitim sürecimde bilgi, tecrübe ve desteklerini esirgemeyen, bizlere nöroradyoloji konusunda bakış açısı kazandıran saygıdeğer idari ve eğitim sorumlumuz Sn. Prof. Dr. Özkan Ünal'a teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince klinik ve akademik anlamda bana çok şey öğreten, tez yazma sürecimde de bilgi ve deneyimleri ile ışık tutan, birlikte çalışmaktan her zaman mutlu olduğum kıymetli tez danışmanım Doç.Dr.Burcu Savran'a teşekkürlerimi sunarım.

Radyoloji eğitimim boyunca üzerimde büyük emekleri olan, klinik ve akademik bilgisinden her daim yararlandığım, tez sürecimde de önemli katkıları bulunan kıymetli hocam Prof. Dr. Nazan Çiledağ'a teşekkürlerimi sunarım.

Eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleri ile bizlere yol gösteren, desteklerini esirgemeyen Prof. Dr. Hasan Aydın, Başasistan Dr. Ezel Yaltırık Bilgin, Başasistan Dr. Zeynel Yoloğlu ve Başasistan Dr. Ahmet Bayrak'a teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık eğitimim boyunca çok fazla güzel anı paylaştığım, tez sürecimde desteklerini her zaman hissettiğim başta Onur Şimşek, A.Emre Kılıç ve M.Fatih Göç olmak üzere birlikte çalışma şansı bulduğum tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Kliniğimizde çalışan tekniker, hemşire, sekreter ve personelimize desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

Son olarak yetişmemde büyük özveri gösteren, yaşadığım her zorluk ve mutluluğu benimle paylaşan, hayattaki en büyük varlığım olan değerli annem, babam ile canım ablam ve kardeşime; hayatı paylaşmaktan mutluluk duyduğum, beni her daim destekleyen ve yanımda olan sevgili eşime teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER ii
KISALTMALAR DİZİNİ v
ŞEKİLLER DİZİNİ vii
TABLOLAR DİZİNİ x
RESİMLER DİZİNİ xv
ÖZET xvi
ABSTRACT xviii
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 4
2.1. RENAL HÜCRELİ KARSİNOM (RHK) 4
2.1.1. Epidemiyoloji 4
2.1.2. Etyoloji ve Risk Faktörleri 4
2.1.3. Klinik Özellikler 5
2.1.4. Renal Hücreli Karsinom Alt Tipleri 6
2.1.4.1. Berrak hücreli RHK 6
2.1.4.2. Papiller RHK 7
2.1.4.3. Kromofob RHK 8
2.2. RHK'LARIN NÜKLEER DERECELENDİRİLMESİ (GRADE) 9
2.2.1. Sarkomatoid ve Rabdoid Diferansiyasyon 10
2.3. RHK'LARIN EVRELEMESİ 11
2.4. PROGNOSTİK FAKTÖRLER 13
2.5. RHK'LARDA TEDAVİ 14
2.5.1. RHK'larda Cerrahi Tedaviler 14
2.5.2. RHK'larda Medikal Tedaviler 15

2.6. RHK'DA TEDAVİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ 15
2.6.1. The Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) 1.1 Kriterleri 15
2.7. RHK'LARDA GÖRÜNTÜLEME 16
2.7.1. Bilgisayarlı Tomografi (BT) 16
2.8. TEXTURE ANALİZİ 18
2.8.1. Görüntünün Elde Olunması 19
2.8.2. İlgili Alanın Segmentasyonu 20
2.8.3. Texture Özelliklerinin Çıkarılması 20
2.8.3.1. Birinci derece özellikler (histogram analizi) 20
2.8.3.2. Yüksek derece özellikler 21
3. GEREÇ VE YÖNTEM 22
3.1. HASTA SEÇİMİ 22
3.2. PATOLOJİK VE KLİNİK DEĞERLENDİRME 24
3.3. BT ÇEKİM PROTOKOLÜ 25
3.4. GÖRÜNTÜLERİN İŞLENMESİ 25
3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ 28
4. BULGULAR 29
4.1. HASTA ÖZELLİKLERİ 29
4.2. OLGULARIN SEGMENTASYONDAN BAĞIMSIZ ÖZELLİKLERİ VE SONUÇLARI 30
4.3. TEXTURE ANALİZ VERİLERİ 31
4.3.1. Tümör Alanı Texture Analiz Verilerinin Değerlendirilmesi 31
4.3.1.1. Tümör alanı texture analiz verileri ile alt tip ilişkisi 31
4.3.1.2. Tümör Alanı Texture Analiz Verileri ile Grade İlişkisi: 38
4.3.1.3. Tümör alanı texture analiz verileri ile progresyon ilişkisi 44
4.3.2. Prenal Alanın Texture Analiz Verilerinin Değerlendirilmesi 51

4.3.2.1. Prenal alanın texture analiz verileri ile alt tip ilişkisi 51
4.3.2.2. Prenal alanın texture analiz verileri ile grade ilişkisi 54
4.3.2.3. Prenal alanın texture analiz verileri ile progresyon ilişkisi 59
4.3.3. Pfat Alanın Texture Analiz Verilerinin Değerlendirilmesi 63
4.3.3.1. Pfat alanın texture analiz verileri ile alt tip ilişkisi 63
4.3.3.2. Pfat alanın texture analiz verileri ile grade ilişkisi 68
4.3.3.3. Pfat alanın texture analiz verileri ile progresyon ilişkisi 74
4.3.4. Bir Yıllık Progresyonsuz ve Genel Sağ Kalım Analizleri 82
4.4. HASTALAR 88
5. TARTIŞMA 90
5.1. SEGMENTASYONDAN BAĞIMSIZ BULGULAR 91
5.2. TÜMÖR ALANINDAN YAPILAN BT TEXTURE ANALİZİ İLE ALT TİP İLİŞKİSİ 92
5.3. TÜMÖR ALANINDAN YAPILAN BT TEXTURE ANALİZİ İLE GRADE İLİŞKİSİ 94
5.4. PRENAL ve PFAT ALANDAN YAPILAN BT TEXTURE ANALİZİNİN ALT TİP İLE İLİŞKİSİ 96
5.5. PRENAL VE PFAT ALANLARDAN YAPILAN BT TEXTURE ANALİZİNİN GRADE İLE İLİŞKİSİ 97
5.6. TÜMÖR, PRENAL VE PFAT ALANLARDAN YAPILAN TEXTURE ANALİZİ İLE PROGNOZ İLİŞKİSİ 99
6. SONUÇ 103
7. KAYNAKLAR 104
8. ÖZGEÇMİŞ 110
9. EKLER 112
EK-1. Etik Kurul Karar Formu 112

KISALTMALAR DİZİNİ

ADC : Apparent Diffusion Coefficient

AJCC : Amerikan Ortak Kanser Komitesi

AUC : Area Under Curve

BH-RHK : Berrak Hücreli Renal Hücreli Karsinom

BT : Bilgisayarlı Tomografi

GA : Güven Aralığı

GLCM : Gray Level Co-occurence Matrix

GLDZM : Gray Level Distance Zone Matrix

GLRLM : Gray Level Run Lenght Matrix

GLSZM : Gray Level Size Zone Matrix

HBYS : Hastane Bilgi Yönetim Sistemi

HU : Hounsfield Unit

ISUP : International Society of Urological Pathology

kg : Kilogram

mm : Milimetre

mm-Hg : Milimetre civa

MRG : Manyetik Rezonans Görüntüleme

m^2 : Metrekare

NGLDM : Neighborhood Gray Level Deperdence Matrix

NGTDM : Neighborhood Gray Tone Difference Matrix

Non BH-RHK : Berrak Hücreli Olmayan Renal Karsinom

PACS : Picture Archiving Communicating Systems

PET/BT : Pozitron Emisyon Tomografi/Bilgisayarlı Tomografi

Pfat : Komşu Perirenal Yağ doku Alanı

Prenal : Komşu Böbrek Parankim Alanı

RECIST : The Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

RHK : Renal Hücreli Karsinom

ROI : Region of Interest

sn : Saniye

TA : Texture Analizi

TNM : Tümör, Lenf nodu, Metastaz

USG : Ultrasonografi

VOI : Volume of Interest

WHO : World Health Organization

3D : 3 boyutlu

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Hasta Seçim Şeması 23

Şekil 2. RHK alt tipi ayırımında tümör alanı histogram özelliklerinin ROC eğrileri 33

Şekil 3. RHK alt tipi ayırımında tümör alanı GLCM grubu özelliklerin ROC eğrileri 34

Şekil 4. RHK alt tipi ayırımında tümör alanı GLRLM grubu özelliklerin ROC eğrileri 35

Şekil 5. RHK alt tipi ayırımında tümör alanı NGTDM-Contrast özelliğinin ROC eğrisi 37

Şekil 6. RHK alt tipi ayırımında tümör alanı GLSZM grubu özelliklerin ROC eğrileri 37

Şekil 7. RHK grade ayırımında tümör alanı morfolojik özelliklerin ROC eğrileri 39

Şekil 8. RHK grade ayırımında tümör alanı histogram özelliklerinin ROC eğrileri 40

Şekil 9. RHK grade ayırımında tümör alanı GLRLM grubu özelliklerin ROC eğrileri 42

Şekil 10. RHK grade ayırımında tümör alanı NGTDM grubu özelliklerin ROC eğrileri 43

Şekil 11. RHK grade ayırımında tümör alanı GLSZM grubu özelliklerin ROC eğrileri 44

Şekil 12. Progresyon ayırımında tümör alanı morfolojik özelliklerin ROC eğrileri . 45

Şekil 13. Progresyon ayırımında tümör alanı histogram-Minumum Gray Level özelliğinin ROC eğrisi 46

Şekil 14. Progresyon ayırımında tümör alanı GLRLM grubu özelliklerin ROC eğrileri 48

Şekil 15. Progresyon varlığı ayırımında tümör alanı NGTDM grubu özelliklerin ROC eğrileri 50

Şekil 16. Progresyon ayırımında tümör alanı GLSZM grubu özelliklerin ROC eğrileri 50

Şekil 17. RHK alt tipi ayırımında Prenal alan NGTDM-Contrast özelliğinin ROC eğrisi 54

Şekil 18. RHK grade ayırımında Prenal alan morfolojik-Maximum 3D Diameter özelliğinin ROC eğrisi 55

Şekil 19. RHK grade ayırımında Prenal alan histogram-Skewness özelliğinin ROC eğrisi 56

Şekil 20. RHK grade ayırımında Prenal alan GLSZM-Zone Size Non Uniformity özelliğinin ROC eğrisi 59

Şekil 21. Progresyon ayırımında Prenal alan morfolojik-Maximum 3D Diameter özelliğinin ROC eğrisi 60

Şekil 22. RHK alt tipi ayırımında Pfat alan histogram özelliklerinin ROC eğrileri 64

Şekil 23. RHK alt tipi ayırımında Pfat alan GLCM-Sum Average özelliğinin ROC eğrisi 65

Şekil 24. RHK alt tipi ayırımında Pfat alan GLRLM grubu özelliklerin ROC eğrileri 66

Şekil 25. RHK alt tipi ayırımında Pfat alan GLSZM-High Gray Level Zone Emphasis özelliğinin ROC eğrisi 68

Şekil 26. RHK grade ayırımında Pfat alan morfolojik özelliklerin ROC eğrileri 69

Şekil 27. RHK grade ayırımında Pfat alan histogram-Maximum Gray Level özelliğinin ROC eğrisi 70

Şekil 28. RHK grade ayırımında Pfat alan GLRLM grubu özelliklerin ROC eğrileri 72

Şekil 29. RHK grade ayırımında Pfat alan NGTDM grubu özelliklerin ROC eğrileri 73

Şekil 30. RHK grade ayırımında Pfat alan GLSZM grubu özelliklerin ROC eğrileri 74

Şekil 31. Progresyon ayırımında Pfat alan morfolojik özelliklerin ROC eğrileri..... 75

Şekil 32. Progresyon ayırımında Pfat alan histogram özelliklerinin ROC eğrileri 76

Şekil 33. Progresyon ayırımında Pfat alan GLCM-Cluster Shade özelliğinin ROC eğrisi 77

Şekil 34. Progresyon ayırımında Pfat alan GLRLM grubu özelliklerin ROC eğrileri 78

Şekil 35. Progresyon ayırımında Pfat alan NGTDM-Complexity özelliğinin ROC eğrisi 80

Şekil 36. Progresyon ayırımında Pfat alan GLSZM grubu özelliklerin ROC eğrileri 80

Şekil 37. Bir yıllık progresyonsuz sağ kalım grafiği 82

Şekil 38. Genel sağ kalım grafiği..... 84

Şekil 39. Tümör grade'ine göre genel sağ kalım grafiği 84

Şekil 40. Radyolojik tümör çapına göre genel sağ kalım grafiği..... 84

Şekil 41. Tedavi yanıtına göre genel sağ kalım grafiği 84

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. TNM evrelemesinin 8. baskısı 11
Tablo 2. Hasta özellikleri 29
Tablo 3. Tümörün patolojik alt tipine göre hasta özellikleri 30
Tablo 4. Tümör grade'ine göre hasta özellikleri 30
Tablo 5. RHK alt tipine göre tümör alanı morfolojik özeliklerin ortalamaları 32
Tablo 6. RHK alt tipine göre tümör alanı histogram özelliklerinin ortalamaları ... 32
Tablo 7. RHK alt tipi ayırımında tümör alanı histogram özelliklerinin ROC analizi 33
Tablo 8. RHK alt tipine göre tümör alanı GLCM grubu özelliklerin ortalamaları 34
Tablo 9. RHK alt tipi ayırımında tümör alanı GLCM grubu özelliklerin ROC analizi 34
Tablo 10. RHK alt tipine göre tümör alanı GLRLM grubu özelliklerin ortalamaları 35
Tablo 11. RHK alt tipi ayırımında tümör alanı GLRLM grubu özelliklerin ROC analizi 36
Tablo 12. RHK alt tipine göre tümör alanı NGTDM ve GLSZM grubu özelliklerin ortalamaları 36
Tablo 13. RHK alt tipi ayırımında tümör alanı NGTDM-Contrast özelliğinin ROC analizi 37
Tablo 14. RHK alt tipi ayırımında tümör alanı GLSZM grubu özelliklerin ROC analizi 37
Tablo 15. RHK alt tipi ayırımında tümör alanı özellikleri (çok değişkenli regresyon analizi) 38
Tablo 16. RHK alt tipi ayırımında tümör alanı özellikleri ile oluşturulan lojistik modelin sınıflama tablosu 38
Tablo 17. RHK grade'ine göre tümör alanı morfolojik özelliklerin ortalamaları 39
Tablo 18. RHK grade ayırımında tümör alanı morfolojik özelliklerin ROC analizi 39
Tablo 19. RHK grade'ine göre tümör alanı histogram özelliklerinin ortalamaları .. 40
Tablo 20. RHK grade ayırımında tümör alanı histogram özelliklerinin ROC analizi 40
Tablo 21. RHK grade'ine göre tümör alanı GLCM grubu özelliklerin ortalamaları 41

Tablo 22. RHK grade'ine göre tümör alanı GLRLM grubu özelliklerin ortalamaları 41
Tablo 23. RHK grade ayırımında tümör alanı GLRLM grubu özelliklerin ROC analizi 42
Tablo 24. RHK grade'ine göre tümör alanı NGTDM ve GLSZM grubu özelliklerin ortalamaları 43
Tablo 25. RHK grade ayırımında tümör alanı NGTDM grubu özelliklerin ROC analizi 44
Tablo 26. RHK grade ayırımında tümör alanı GLSZM grubu özelliklerin ROC analizi 44
Tablo 27. Progresyon varlığına göre tümör alanı morfolojik özelliklerin ortalamaları 45
Tablo 28. Progresyon ayırımında tümör alanı morfolojik özelliklerin ROC analizi 45
Tablo 29. Progresyon varlığına göre tümör alanı histogram özelliklerinin ortalamaları 46
Tablo 30. Progresyon ayırımında tümör alanı histogram-Minumum Gray Level özelliğinin ROC analizi 47
Tablo 31. Progresyon varlığına göre tümör alanı GLCM grubu özelliklerin ortalamaları 47
Tablo 32. Progresyon varlığına göre tümör alanı GLRLM grubu özelliklerin ortalamaları 48
Tablo 33. Progresyon ayırımında tümör alanı GLRLM grubu özelliklerin ROC analizi 48
Tablo 34. Progresyon varlığına göre tümör alanı NGTDM ve GLSZM grubu özelliklerin ortalamaları 49
Tablo 35. Progresyon ayırımında tümör alanı NGTDM grubu özelliklerin ROC analizi 50
Tablo 36. Progresyon ayırımında tümör alanı GLSZM grubu özelliklerin ROC analizi 50
Tablo 37. RHK alt tipine göre Prenal alan morfolojik özelliklerin ortalamaları 51
Tablo 38. RHK alt tipine göre Prenal alan histogram özelliklerinin ortalamaları 51
Tablo 39. RHK alt tipine göre Prenal alan GLCM grubu özelliklerin ortalamaları 52
Tablo 40. RHK alt tipine göre Prenal alan GLRLM grubu özelliklerin ortalamaları 53

Tablo 41. RHK alt tipine göre Prenal alan NGTDM ve GLSZM grubu özelliklerin ortalamaları 53
Tablo 42. RHK alt tipi ayırımında Prenal alan NGTDM-Contrast özelliğinin ROC analizi 54
Tablo 43. RHK grade'ine göre Prenal alan morfolojik özelliklerin ortalamaları 55
Tablo 44. RHK grade ayırımında Prenal alan morfolojik-Maximum 3D Diameter özelliğinin ROC analizi 55
Tablo 45. RHK grade'ine göre Prenal alan histogram parametrelerinin ortalamaları 56
Tablo 46. RHK grade ayırımında Prenal alan histogram-Skewness özelliğinin ROC analizi 57
Tablo 47. RHK grade'ine göre Prenal alan GLCM grubu özelliklerin ortalamaları 57
Tablo 48. RHK grade'ine göre Prenal alan GLRLM grubu özelliklerin ortalamaları 58
Tablo 49. RHK grade'ine göre Prenal alan NGTDM ve GLSZM grubu özelliklerin ortalamaları 58
Tablo 50. RHK grade ayırımında Prenal alan GLSZM-Zone Size Non Uniformity özelliğinin ROC analizi 59
Tablo 51. Progresyon varlığına göre Prenal alan morfolojik özelliklerin ortalamaları 60
Tablo 52. Progresyon ayırımında Prenal alan morfolojik-Maximum 3D Diameter özelliğinin ROC analizi 60
Tablo 53. Progresyon varlığına göre Prenal alan histogram özelliklerinin ortalamaları 61
Tablo 54. Progresyon varlığına göre Prenal alan GLCM grubu özelliklerin ortalamaları 61
Tablo 55. Progresyon varlığına göre Prenal alan GLRLM grubu özelliklerin ortalamaları 62
Tablo 56. Progresyon varlığına göre Prenal alan NGTDM ve GLSZM grubu özelliklerin ortalamaları 62
Tablo 57. Tümör alt tipine göre Pfat alan morfolojik özelliklerin ortalamaları 63
Tablo 58. Tümör alt tipine göre Pfat alan histogram özelliklerinin ortalamaları 64
Tablo 59. RHK alt tipi ayırımında Pfat alan histogram özelliklerinin ROC analizi 64
Tablo 60. RHK alt tipine göre Pfat alan GLCM grubu özelliklerin ortalamaları 65
Tablo 61. RHK alt tipi ayırımında Pfat alan GLCM-Sum Average özelliğinin ROC analizi 66

Tablo 62. RHK alt tipine göre Pfat alan GLRLM grubu özelliklerin ortalamaları 66
Tablo 63. RHK alt tipi ayırımında Pfat alanı GLRLM grubu özelliklerin ROC analizi 67
Tablo 64. RHK alt tipine göre Pfat alan NGTDM ve GLSZM grubu özelliklerin ortalamaları 67
Tablo 65. RHK alt tipi ayırımında Pfat alan GLSZM-High Gray Level Zone Emphasis özelliğinin ROC analizi 68
Tablo 66. RHK grade'ine göre Pfat alan morfolojik özelliklerin ortalamaları 68
Tablo 67. RHK grade ayırımında Pfat alan morfolojik özelliklerin ROC analizi 69
Tablo 68. RHK grade'ine göre Pfat alan histogram özelliklerinin ortalamaları 70
Tablo 69. RHK grade ayırımında Pfat alan histogram-Maximum Gray Level özelliğinin ROC analizi 70
Tablo 70. RHK grade'ine göre Pfat alan GLCM grubu özelliklerin ortalamaları 71
Tablo 71. RHK grade'ine göre Pfat alan GLRLM grubu özelliklerin ortalamaları 71
Tablo 72. RHK grade ayırımında Pfat alan GLRLM grubu özelliklerin ROC analizi 72
Tablo 73. RHK grade'ine göre Pfat alan NGTDM ve GLSZM grubu özelliklerin ortalamaları 72
Tablo 74. RHK grade ayırımında Pfat alan NGTDM grubu özelliklerin ROC analizi 73
Tablo 75. RHK grade ayırımında Pfat alan GLSZM grubu özelliklerin ROC analizi 74
Tablo 76. Progresyon varlığına göre Pfat alan morfolojik özelliklerin ortalamaları 74
Tablo 77. Progresyon ayırımında Pfat alan morfolojik özelliklerin ROC analizi 75
Tablo 78. Progresyon varlığına göre Pfat alan histogram özelliklerinin ortalamaları 76
Tablo 79. Progresyon ayırımında Pfat alan histogram özelliklerinin ROC analizi .. 76
Tablo 80. Progresyon varlığına göre Pfat alan GLCM grubu özelliklerin ortalamaları 77
Tablo 81. Progresyon ayırımında Pfat alan GLCM-Cluster Shade özelliğinin ROC analizi 78
Tablo 82. Progresyon varlığına göre Pfat alan GLRLM grubu özelliklerin ortalamaları 78

Tablo 83. Progresyon ayırımında Pfat alan GLRLM grubu özelliklerin ROC analizi 79
Tablo 84. Progresyon varlığına göre Pfat alan NGTDM ve GLSZM grubu özelliklerin ortalamaları 79
Tablo 85. Progresyon ayırımında Pfat alan NGTDM-Complexity özelliğinin ROC analizi 80
Tablo 86. Progresyon ayırımında Pfat alan GLSZM grubu özelliklerin ROC analizi 80
Tablo 87. Progresyon ayırımında Pfat alan özellikleri (çok değişkenli regresyon analizi sonuçları) 81
Tablo 88. Progresyon ayırımında Pfat alan özellikleri ile oluşturulan lojistik modelin sınıflama tablosu 81
Tablo 89. Demografik, klinik ve patolojik özelliklerine göre hastaların progresyonsuz sağ kalım analiz sonuçları 82
Tablo 90. Demografik, klinik ve patolojik özelliklerine göre hastaların genel sağ kalım analiz sonuçları 83
Tablo 91. Progresyonsuz sağ kalım ile ilişkili texture özellikleri (tek değişkenli analiz sonuçları) 85
Tablo 92. Genel sağ kalım ile ilişkili texture özellikleri (tek değişkenli analiz) 86
Tablo 93. Progresyonsuz sağ kalım ile ilişkili texture özellikleri (çok değişkenli analiz sonuçları) 87
Tablo 94. Genel sağ kalım ile ilişkili texture özellikleri (çok değişkenli analiz sonuçları) 87

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. Örnek hasta segmentasyonu.....27
Resim 2. Olgu 1.....88
Resim 3. Olgu 2.....89

ÖZET

Amaç: Çalışmanın amacı, Renal Hücreli Karsinomlarda (RHK) tümör alanı ile peritümöral alandan elde olunan BT texture verilerinin hastaların histopatolojik alt tip, nükleer grade ve prognozunu öngörmedeki tanısal öneminin saptanması ve tartışılmasıdır.

Gereç ve Yöntem: Retrospektif olarak yapılan bu çalışmaya, 2014-2021 yılları arasında hastanemizde nefrektomi operasyonu olan ve histopatolojik olarak RHK tanısı doğrulanan 67 hasta dahil edilmiştir. Çalışmada operasyon öncesi döneme ait 16 dedektörlü BT cihazı ile portal fazda elde edilen aksiyel görüntüler kullanılmıştır. Texture analizi LIFEx-7.2.0 programı aracılığı ile yapılmış olup segmentasyon işleminde her lezyona ait tümör alanı, tümöre komşu böbrek parankim alanı (Prenal) ve tümöre komşu perirenal yağ doku alanı (Pfat) olmak üzere üç farklı VOI (Volume of Interest) manuel olarak belirlenmiştir. Lezyonların histopatolojik alt tip ve nükleer grade sonuçları ile texture verileri arasındaki korelasyon Mann-Whitney U testleri ve ROC analizi kullanılarak değerlendirilmiştir. Bir yıllık izlem süresinde progresyonsuz sağ kalım ve genel sağ kalım incelemeleri yapılmış olup, istatistiksel anlamlılık düzeyinde tek değişkenli ve çok değişkenli Cox regresyon kullanılmıştır.

Bulgular: Çok değişkenli logistik regresyon analizi sonucu oluşturulan modele göre; tümör alanında GLCM-Joint Variance ve GLSZM-High Gray Level Zone Emphasis özelliklerinin %89.6 doğruluk oranı ile Berrak hücreli RHK varlığını tahmin edebildiği gösterildi. Nükleer grade'in öngörülmesinde tümör alanında birçok texture özelliğinin yüksek tanısal performans gösterdiği saptandı ($AUC \geq 0.80$, $p<0.001$). Tümör alanına ek olarak peritümöral alanın (Prenal ve Pfat) texture analizinde de tümöre ait alt tip ve grade bilgisi ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($AUC>0.60$, $p<0.05$). Pfat alanda Prenal alana kıyasla daha fazla sayıda texture özelliği ile istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlendi. Tümör alanında morfoloji-Volume ve Pfat alanda histogram-Maximum Gray Level özelliğinin 1 yıllık progresyonsuz sağ kalımı ve genel sağ kalımı öngören bağımsız prediktörler olduğu saptandı. Ayrıca üç farklı alandan elde edilen birçok texture özelliği progresyon ve sağ kalım öngörülmesinde istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar vermektedir.

Sonuç: Operasyon öncesi dönemde tümör alanı ve peritümöral alanlardan elde olunan BT texture verilerinin patoloji sonucunu ve sağ kalımı öngörmede tanısal performansının yüksek olduğu sonucuna varılmıştır. Ayrıca peritümöral alanlardan Pfat alanda Prenal alana kıyasla tümöre ait patoloji ve sağ kalım bilgisi ile daha fazla istatistiksel anlamlı ilişki elde edilmiştir. İnvaziv olmayan bir method olarak tedavi öncesi dönemde tümöral ve peritümöral alanların birlikte BT texture analizi ile değerlendirilmesi patoloji ve sağ kalım bilgilerinin öngörülmesinde anlamlı sonuçlar vermekte olup hastalara en uygun teröpatik yaklaşımın belirlenmesine ışık tutmaktadır.

Anahtar kelimeler: BT, Renal hücreli karsinom, Texture, Segmentasyon

ABSTRACT

Purpose: The aim of the study is to determine and discuss the diagnostic value of CT texture data extracted from tumor area and peritumoral area of Renal Cell Carcinomas (RCC) in predicting the histopathological subtype, nuclear grade and prognosis.

Material and Method: In this retrospective study, 67 patients who underwent nephrectomy in our hospital between 2014-2021 and whose histopathological diagnosis of RCC were confirmed, were included. Axial images obtained in portal phase with a 16-detector CT device in the preoperative period were used. Texture analysis was performed with the LİFEx-7.2.0 program, and three different VOIs (Volume of Interest) were manuelly delineated in the segmentation process: the tumor area, the kidney parenchyma area adjacent to the tumor (Prenal) and the perinephric adipose tissue area adjacent to the tumor (Pfat). The correlation between the histopathological subtype and nuclear grade results of the lesions and the texture features were evaluated using Mann-Whitney U tests and ROC analysis. Overall survival and progression-free survival for one year follow-up were evaluated with Cox regressions.

Results: According to multivariate logistic regression analysis modeling, GLCM-Joint Variance and GLSZM-High Gray Level Zone Emphasis features were able to predict the presence of clear cell RCC in the tumor area with an accuracy of 89.6%. It was found that many texture features obtained from the tumor area showed high diagnostic performance in the prediction of nuclear grade ($AUC \geq 0.80$, $p < 0.001$). In addition, the texture analysis of peritumoral area (Prenal and Pfat) showed statistically significant association with subtypes and grade of the tumor ($AUC > 0.60$, $p < 0.05$). Between texture features in Pfat and Prenal, statistically significant more differences were found in Pfat. It was found that Volume in the tumor area and Maximum Gray Level in the Pfat are independent predictors of 1-year progression-free survival and overall survival. Furthermore, many texture features obtained from three different areas show statistically significant results in predicting progression and survival.

Conclusion: Based on our findings, CT texture features of tumor area, Pfat and Prenal in the preoperative period have high predicting performance for survival and pathology outcomes. When texture analysis of Pfat and Prenal compared there were more statistically significant results, related with pathology and survival, obtained from Pfat. CT-based texture analysis of tumor and peritumoral area when combined together can be used as a non-invasive method for predicting prognosis and pathology outcomes preoperatively and can be used to guide therapeutic approaches.

Keywords: CT, Renal Cell Carcinoma, Texture, Segmentation

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Renal hücreli karsinom (RHK) tüm maligniteler arasında erkeklerde %5, kadınlarda %3 oranında görülen önemli bir kanser türüdür. Erkeklerde kadınlara göre görülme sıklığı daha fazladır (1). Renal hücreli karsinomların etyolojisi tam olarak bilinmemekle beraber bazı ailesel hastalıklar ve sigara, obezite, hipertansiyon gibi risk faktörleri ile arasında kuvvetli ilişki olduğu gösterilmiştir (2). Son yıllarda radyolojik görüntüleme yöntemlerinin kullanımının artmasıyla RHK'ların insidental olarak saptanma sıklığı artmıştır (2, 3). Görüntüleme yöntemlerinden tanıya olduğu kadar hastanın evrelemesine ve dolayısıyla tedavi yaklaşımına da imkan sağladığı için Bilgisayarlı tomografi (BT) ile Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) daha yaygın olarak kullanılır. Şüpheli hasta grubunda maliyet etkin ve daha kolay ulaşılabilen bir yöntem olduğu için BT ilk tercih olurken, MRG gerekli görülen hastalarda yapılmaktadır. Ultrason ise yapan kişinin deneyimine bağımlı olması ve kilolu hastalarda işlemin kısıtlılığı gibi nedenleri ile birincil görüntüleme yöntemi değildir (3).

Renal hücreli karsinomların büyük çoğunluğu lokalize hastalık şeklinde görülmekle birlikte üçte birinde tanı anında bölgesel veya uzak yayılım bulunur. Lokalize hastalık şeklinde olan hastaların üçte birinde ise uygun cerrahi yöntem ile tedavi edilmesine rağmen metastaz gelişmektedir. Metastaz gelişme riskini hastanın mevcut komorbid durumları ve prognostik faktörleri belirler (2, 4).

Son yıllarda RHK'ların 5 yıllık sağ kalım oranları %75' e yükselmiş olup bu durum lezyonların insidental olarak saptanma sıklığının artması nedeniyle erken evrede tespit edilmesinden kaynaklanmaktadır (4). Metastazı bulunan hastaların ise 5 yıllık sağ kalım oranları oldukça düşük olup %10 un altında saptanmıştır (2). RHK'ların sürrenal bez ve lenf nodlarına metastazları görece daha sık olmakla birlikte uzak metastazları sıklık sırasına göre akciğer, kemik, karaciğer ve beyinde izlenir (5).

Renal hücreli karsinomların histopatolojik ve moleküler olarak alt tiplere ayrılması ve nükleer özelliklerine göre derecelendirilmesi hastaların prognozu hakkında kritik bilgiler verdiği için önem taşımaktadır. Günlük pratikte moleküler analizlerin kullanımının artmasıyla farklı alt tiplere yönelik değişen tedavi

yaklaşımları benimsenebilir. RHK'ların alt tipleri arasında en sık görüleni berrak hücreli karsinom olup aynı zamanda en agresif seyirli olandır. Papiller ve kromofob hücreli renal karsinomlar ise daha iyi prognozludur (6). Berrak hücreli karsinomlar diğer alt tiplere kıyasla daha heterojen iç yapıda ve vaskülarizasyonu daha yüksek tümörlerdir (7).

Evreleme RHK'larda görüntülemenin en önemli hedeflerinden biridir. Başta lezyon boyutu olmak üzere perirenal yağ dokuda invazyon bulgusunun olup olmaması veya lezyonun renal fasialar ile ilişkisi evreleme açısından kritik önem arz eder. Hastanın evresi de uygulanacak tedavi yaklaşımından ortalama yaşam süresine kadar hastalığa ait çok fazla bilgi vermektedir (7).

Lezyonun nükleer derecelendirmesi (grade) 1982 yılında Furhman ve ark. tarafından nükleus boyutu, şekli ve nükleolar belirginliğe göre yapılmış olup bu sınıflama klinik pratikte benimsenip uzun yıllar kullanılmıştır. Ancak değerlendirmenin patologlar arasında farklılık göstermesi ve bu nedenle sınıflamanın tekrar edilebilirliğinin düşük olması gibi bazı kısıtlılıklar nedeniyle WHO/ISUP derecelendirmesine geçilmiştir. WHO/ISUP derecelendirilmesinde kriter olarak nükleol belirginliği kullanılmakta olup grade arttıkça belirginlik artmaktadır. Ayrıca sarkomatoid diferansiyasyonun görülmesi tümörün grade 4 olduğuna işaret eder. Nükleer derecelendirme ile hastanın sağ kalım süreleri ve hastalığın prognozu arasında güçlü korelasyon bulunmaktadır (8).

Böbrek malignitelerinde biyopsi, metastazı olup sistemik medikal tedavi başlanması planlanan veya ablatif tedavi yapılacak hastalarda histopatolojik olarak tümörün tiplendirilmesi için tercih edilir. Ancak biyopsi kanama riski veya iğne lokalizasyonu boyunca tümör ekilimi gibi bazı komplikasyonları barındırmaktadır (9).

Texture analizi BT, MRG veya PET/BT kullanılarak yapılabilen, medikal görüntülerden gözle görülenin ötesinde numerik değerlerin elde edilmesi işlemidir. Son yıllarda özellikle onkoloji vakalarında radiomiksin oldukça önem kazanmasıyla farklı kanser tiplerine yönelik güncel çalışmalar yapılmaktadır. Texture analizinde amaç görüntüleri oluşturan piksel veya voksellerdeki gri seviye dağılımlarının ve gri seviyelerin arasındaki ilişkilerin analiz edilmesidir. Bu sayede farklı texture özellikleri kullanılarak tümörün heterojenitesi rakamsal olarak hesaplanır. Elde edilen değerler

hastaların mevcut patoloji, histoloji, moleküler veya demografik bilgileri ile ilişkilendirilerek invaziv bir işlem uygulanmadan hastaların tanıları başta olmak üzere klinik bilgileri ön görülmeye çalışılır ve sağ kalım süreleri hakkında bilgi sahibi olunur. Texture analizi hastaya uygun cerrahi veya medikal tedavi yönteminin seçilmesine ve takiplerinde tedavi yanıtının değerlendirilmesine kritik katkılar sağlamaktadır (10, 11).

Son yıllarda yapılan radyolojik çalışmalarda tümörün yanı sıra peritümöral alana ait texture analizlerinin de çeşitli kanser türlerinde klinik amaçlı kullanıldığı gösterilmiştir. Özellikle akciğer ve meme kanserlerinde peritümöral alana yönelik texture çalışmaları mevcut olup bu çalışmalarda tümör yayılımı, prognoz tahmini veya tedavi yanıtı araştırılmıştır (12, 13). Böbrekte tümöre yönelik benign malign ayırımı, renal hücreli karsinomlarda alt tipleri veya nükleer dereceyi öngörme, sağ kalımın araştırılması alanlarında yapılmış texture çalışmaları bulunmaktadır (14-16). Ancak böbrekte peritümöral alana yönelik radiomiks çalışmaları son birkaç yılda ilgi konusu olmuştur (17, 18). Son yıllarda yapılan bir çalışmada peritümöral alan tümöre komşu böbrek parankimi ve tümöre komşu perirenal yağ doku alanları olarak ayrı ayrı değerlendirilerek yağdan fakir anjiyomiyolipom ile berrak hücreli renal karsinom ayırımını ön görme araştırılmıştır (17). Başka bir çalışma ise berrak hücreli karsinomlarda peritümöral alandan tümör derecesi ön görülmesi hedefi ile yapılmıştır (18). Özetle renal hücreli karsinomlarda intratümöral alana ek olarak peritümöral alanın radiomiks çalışmaları literatürde oldukça sınırlıdır.

Çalışmamız; RHK tanısı alan hastaların operasyon öncesi portal fazda elde olunan BT görüntüleriyle tümör alanı ve peritümöral alanı temsil eden tümöre komşu renal parankim alanı (Prenal) ile tümöre komşu yağ doku alanlarından (Pfat) yapılan texture analizlerinin patoloji sonuçları ve sağ kalım verileri ile ilişkisini öngörmede kullanılabilecek özelliklerin olduğunu göstermeyi hedeflemektedir. Renal hücreli karsinomlarda tümör alanına ek olarak peritümöral alandan patolojik alt tip, tümör derecesi ve sağ kalımın birlikte araştırıldığı herhangi bir çalışmaya ingilizce literatürde rastlanmamış olup bu doğrultuda ilişkili belirteçlerin bulunması halinde literatüre katkı sunulması amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. RENAL HÜCRELİ KARSİNOM (RHK)

2.1.1. Epidemiyoloji

2022 yılında Amerika Birleşik Devletlerinde yapılan araştırma sonuçlarına göre RHK tanısı alan toplam 79.000 yeni vaka tanımlanmış olup yaklaşık 14.000 ölüm tespit edilmiştir. Güncel bilgiler ışığında RHK'lar erkeklerde tüm malignitelerin %5' ini ve kadınlarda ise % 3'ünü oluşturarak erkeklerde en sık görülen altıncı kanser iken kadınlarda ise dokuzuncu kanserdir (1). RHK'lar ortalama 60 ila 65 yaş aralığında daha sık olarak görülüp, 40 yaş altı genç hastalarda görülme sıklığı oldukça düşüktür. Yapılan çalışmalarda RHK tanısı alan genç hastalarda kromofob tip ve semptomatik hastalık oranı daha fazla iken prognozun genç ve ileri yaş RHK hastalarında benzer olduğu ortaya konmuştur (19). RHK'lar erkeklerde kadınlara göre yaklaşık 2 kat daha yaygındır (1). Ayrıca yaklaşık %30-40 mortalite oranı ile ürogenital kanserler arasında en mortal olanıdır (6). WHO tarafından verilen bilgilere göre RHK'lar dünya genelinde kansere bağlı ölümlerin 13. en sık nedenidir (20).

Son yıllarda abdominal görüntüleme yöntemlerinin kullanımının artmasıyla semptom göstermeyen, küçük böbrek kitlelerinin insidental olarak saptanma oranları artmıştır. Bu nedenle RHK insidansında artış izlenirken, hastaların erken evre saptanmaları ve immunoterapi gibi gelişmiş tedavi yöntemleri sayesinde mortalite oranları düşmektedir (6). RHK'lar çoğunlukla lokalize hastalık şeklinde görülmekle birlikte hastaların yaklaşık %25'inde operasyon sonrası metastaz gelişir ve 5 yıllık sağ kalım oranı ise %75 olarak bildirilmiştir (4).

2.1.2. Etyoloji ve Risk Faktörleri

Renal hücreli karsinom vakalarının çoğunda etyoloji tam olarak anlaşılamamakla birlikte sigara ve alkol tüketimi, hipertansiyon, obezite, ilaç kullanımı gibi faktörlerin riski arttırdığı bilinmektedir (2).

Sigara en önemli risk faktörlerinden biridir. Sigara kullanımının yol açtığı hipoksinin RHK oluşum yolaklarını aktive ettiği düşünülmektedir (21). Sigaranın

RHK gelişimi üzerindeki etkisi cinsiyete, kullanım süresi ve miktarına göre değişmektedir. Erkek sigara içenlerde kadınlara göre RHK gelişme riski daha yüksektir (21).

Obezite, etyolojide altta yatan diğer bir faktör olup vücut kitle indeksinde her 5kg/m² artışa karşılık kadınlarda daha fazla olmak üzere RHK riskinde kümülatif olarak artış görülür. Obezite ile RHK arasındaki ilişkiden sorumlu biyolojik mekanizmalar insülin direnci, oksidatif stres, adipokin üretimi ve kronik inflamatuar yanıttır (21, 22).

Hipertansiyon bağımsız bir risk faktörü olup RHK ile arasında güçlü bir korelasyon mevcuttur. Mekanizması net olarak bilinmemekle birlikte hipertansiyonda rol oynayan bazı faktörlerin artışının renal karsinogenez sürecini aktive ettiği düşünülmektedir (22). Prospektif olarak yapılan çalışmalar sonucunda kan basıncındaki her 10 mm-Hg artışın RHK riskinde %10-22 artışa neden olduğu saptanmıştır (20, 22).

RHK'lar sıklıkla sporadik olarak görülmekle birlikte bazı genetik mutasyonların ve herediter hastalıkların risk faktörü oluşturduğu bilinmektedir. Von Hippel Lindau hastalığı RHK ile birlikteliği en iyi bilinen herediter hastalıktır (23). Bunun dışında Birt-Hogg-Dube sendromu, Herediter leiomyomatozis, Tüberoskleroz kompleksi gibi genellikle genetik mutasyonla ilişkili, RHK riskini artıran hastalıklar mevcuttur. Bu vakalarda böbrek lezyonlarının bilateral ve multifokal olabileceği akılda tutulmalı ve eşlik eden diğer organ patolojileri ile aile öyküleri sorgulanmalıdır (23).

2.1.3. Klinik Özellikler

Renal hücreli karsinom tanısı konan hastaların büyük bir kısmı semptom göstermemektedir. Sıklıkla başka bir sebeple yapılan abdominal görüntüleme esnasında insidental olarak saptanır. Semptomatik hastalarda tümörün lokal etkilerine bağlı yan ağrısı, hematüri veya ele gelen kitle görülebilir. Bunun dışında hastalarda gelişen metastazlara veya paraneoplastik sendromlara sekonder sistemik semptomlar bulunabilir (24). Hematüri, pıhtı oluşumuna bağlı obstrüksiyona neden olmadıkça ağrısız olup makroskopik veya mikroskopik düzeyde görülebilir. Sıklığı az olmakla

birlikte solda testiküler venin obstrüksiyonuna bağlı varikosel gelişebilir (25). Eritrositoz, hiperkalsemi, hipertansiyon, intrinsek karaciğer hastalığı (Stauffer sendromu), kaşeksi gibi paraneoplastik sendromlar semptomatik hastaların %30'unda saptanabilir (24). Mevcut paraneoplastik sendromlara sekonder laboratuvar değerlerinden serum kreatinin, kalsiyum, C-reaktif protein, hemoglobin, trombosit, lökosit, laktat dehidrogenaz düzeylerinde değişiklikler izlenebilir, bu nedenle hastalar dikkatli değerlendirilmelidir (9).

2.1.4. Renal Hücreli Karsinom Alt Tipleri

2022 yılında Dünya Sağlık Örgütü'nün (World Health Organization-WHO) yayınlanan son baskısı ile renal tümör sınıflandırılması güncellenmiştir. Yapılan revizyonda renal tümörlerin genomik özelliklerinin sınıflandırmadaki önemi vurgulanmakta olup kesin tanının konabilmesi için morfolojik kriterlerin yanı sıra immunohistokimya ve moleküler testlerin birlikte değerlendirilmesi gerektiğine dikkat çekilmektedir. Tüm bu bilgiler ışığında RHK'lar berrak hücreli RHK, papiller RHK, kromofob RHK, toplayıcı kanal karsinomları, moleküler olarak tanımlanmış renal karsinomlar ve diğer renal tümörler olarak alt tiplere ayrılır. (26).

2.1.4.1. Berrak hücreli RHK

Renal hücreli karsinomların yaklaşık %75 ini oluşturarak alt tipleri arasında en yaygın görülendir. Histolojik özelliğine göre isimlendiren bu tipte hücre içerisinde glikojen ve lipid birikimi olur ve sitoplazma berrak olarak görülür. Berrak hücreli RHK'lar papiller RHK gibi nefronun proksimal kıvrımlı tübüllerindeki epitel hücrelerinde gelişir. Çoğunlukla sporadik olarak soliter lezyon şeklinde görülmekle birlikte herediter bazı hastalıkların etyolojide rol oynamasına bağlı multifokal ve bilateral olarak izlenebilir. Etyolojide rol oynayan en önemli herediter hastalıklardan biri Von Hippel-Lindau hastalığıdır. Bu hastalığın berrak hücreli RHK'yi arttırma nedenine bakıldığında tümör baskılayıcı proteinin mutasyon sonucu işlevini yitirmesi ve hipoksi ile indüklenen faktörün seviyesinin artmasıdır. Von Hippel-Lindau hastalarının %75'inde ileri yaşlarda berrak hücreli RHK gelişmekte olup bu durum hastaların sağ kalımlarını oldukça düşürmektedir (27).

Berrak hücreli RHK'lar kesitsel görüntüleme yöntemleri ile heterojen yapıda ve hipervasküler olarak görülürler. BT'de izodens veya hipodens yapıda izlenir. MRG'de ise T1 ağırlıklı sekansta böbrek parankimi ile kıyaslandığında izointens veya hipointens olarak izlenmekle birlikte T2 ağırlıklı sekansta hiperintens olarak saptanırlar. Dinamik kontrastlı BT ve MRG'de erken fazda kontrastlanmasında belirgin artış izlenirken, geç fazda lezyonda yıkanma dikkati çeker. Bu özelliği ile diğer RHK'lardan ayrılır. Lezyonların içerisinde değişen oranda hemoraji alanı, nekroz, kistik dejenerasyon veya kalsifikasyon bulunabilir. Ayrıca tümörlerin bazılarının çevresinde psödokapsül yapısı izlenmektedir (28). Difüzyon ağırlıklı görüntülerde ADC değerlerinin diğer alt tiplere kıyasla berrak hücreli RHK'larda daha yüksek olduğu görülür. Berrak hücreli RHK'ların %40-60'ında intralezyonel yağ mevcut olup MRG'nin dış faz görüntülerinde baskılanma ile saptanır. Bu yönüyle diğer RHK tiplerinde ayrılırken, yağdan fakir anjiyomiyolipomlar ile benzerlik oluşturmaktadır. Fakat anjiyomiyolipomların T2 ağırlıklı sekansta hipointens olması ve dinamik incelemelerdeki farklı kontrastlanma paterni ile ayrımı yapılır (29).

Berrak hücreli RHK hastalarında tümör boyutu arttıkça renal ven, vena kava inferior invazyonu veya nekroz görülme sıklığı artar. Bu durum tümörün agresifliğine işaret eder. Tam tersi olarak kitlede kistik komponentin fazla olması ise düşük grade tümörü düşündürür (29). Berrak hücreli RHK'lar papiller ve kromofob tipe göre daha agresif seyirli olup metastaz saptanma oranı daha fazladır. Ancak her üç histolojik alt tip için de en sık metastaz yapılan lokalizasyonlar aynı olup bu alanlar lenf nodu, surrenal bez, akciğer, karaciğer ve kemiktir (30).

2.1.4.2. Papiller RHK

WHO'nun 2022 yılında yayınlanan ve böbrek kanserlerini de içeren revizyonuna göre papiller RHK sınıflaması değiştirildi. 2004 yılında WHO'nun tanımladığı sınıflamaya göre papiller RHK morfolojik olarak tip 1 ve tip 2 ye ayrılmaktaydı. Ancak güncel moleküler çalışmaların neticesinde tip 2 papiller RHK ayrı olarak tanımlanmamış ve spesifik moleküler zemini, klinik özellikleri göz önünde tutularak tübülokistik RHK, berrak hücreli papiller RHK gibi tanılar bağımsız birer RHK alt tipi olarak kabul edilmiştir. Tip 1 papiller RHK'lar ise klasik papiller RHK morfolojisi olarak kabul edilir. Ayrıca ters polariteli papiller RHK, bifazik hiyalinize

psammomatöz RHK, bifazik squamoid/alveolar RHK gibi varyantlar papiller RHK alt tipleri arasında yer almaktadır (26).

Papiller RHK tüm RHK'ların %15-20 sini oluşturarak 2. en sık görülen alt tiptir. Morfoloji ve genetik analizlerin birlikte değerlendirilmesi ile yapılan yeni sınıflama papiller RHK'larda hedefe yönelik tedavi seçeneklerinin gelişmesine imkan sağlamaktadır (31). Papiller RHK çoğunlukla sporadik olarak görülmekle birlikte herediter papiller RHK ve herediter leiomyomatozis gibi sendromlarla da görülebilir (32).

Papiller RHK'lar berrak hücreli RHK'ların tersine hipovasküler yapıda olup kalsifikasyon görülme ihtimali diğer alt tiplere göre daha fazladır. Lezyonların %25'inde kistik komponent bulunur. BT'de dansiteleri düşük olarak izlenir ve kontrastı normal parankimden daha az olarak tutarlar. Dinamik incelemede erken fazda lezyonda hafif kontrast tutulumu olup geç fazda kontrastlanmada artış izlenir. Kontrastlanma paterni ile berrak hücreli RHK'dan ayrımı kolaylıkla yapılır. MRG' de T2 ağırlıklı görüntülerde hipointens görülmesi önemli bir bulgudur. Papiller RHK'da psödokapsül görülme sıklığı berrak hücreli RHK'ya göre daha fazladır (33). Lezyonlar kalın duvarlı, duvarında kontrastlanan nodüler komponenti bulunan kitle şeklinde görülebilir (29).

Eğer hastalık lokalize durumda ise papiller RHK'lar berrak hücreli RHK'ya göre daha az metastaz yapar fakat hastada metastaz gelişir ise prognozu berrak hücreli tipten daha kötü seyreder (32). Papiller RHK'nın metastazı primer kitle ile benzer özellikte hipovasküler yapıdadır. Vasküler invazyon riski papiller tipte berrak hücreli RHK'ya kıyasla daha az oranla görülür. Ancak bölgesel lenf nodlarına yayılma riski berrak hücreli RHK'dan fazladır (34).

2.1.4.3. Kromofob RHK

Renal hücreli karsinomların %5'ini oluşturarak 3. en sık görülen tipidir. Kromofob RHK diğer tiplere göre genç yaşlarda ve kadınlarda daha sık görülmektedir. Genellikle erken evrede tanı konur ve daha az agresiftir. En sık karaciğer (%39) ve akciğere (%36) metastaz yapar. Diğer RHK tiplerine kıyasla prognozu daha iyi olup 5 yıllık sağ kalım oranı %90'dır. Genellikle sporadik ve insidental saptanmakla birlikte

otozomal dominant geçişli Birt-Hogg-Dube sendromu olan hastalarda gelişme sıklığı artar (35).

Kromofob RHK'lar toplayıcı duktusların interkale hücrelerinden gelişir. Histopatolojik olarak eozinofilik hücreler, granüler sitoplazma veya soluk hücrelerin bulunduğu berrak sitoplazma ile görülür. Hastaların yaklaşık %2-9'unda sarkomatoid diferansiyasyon gelişir ve bu durum kötü prognoz göstergesidir (36).

Kontrastsız BT'de sıklıkla böbrek parankimine göre izodens veya hiperdens, içerisinde nekrotik veya kistik komponentin eşlik edebildiği solid lezyonlar olarak izlenir. Kontrastlanması tüm fazlarda böbrek parankiminden düşüktür ve nefrogram fazında kontrast tutulumunda pik izlenir. Diğer RHK tipleriyle kıyaslanırsa berrak hücreli RHK'ya göre daha az kontraslanırken, papiller RHK'ya göre daha fazla kontrast tutar. Hastaların az bir kısmında araba tekerleği şeklinde kontrastlanma paterni görülür. Lezyon santralinde skar görünümü eşlik edebilir ve genellikle lezyonda hemosiderin veya yağ bulunmaz. MRG'de T1 ağırlıklı görüntüde düşük intensitede, T2 ağırlıklı görüntüde ise heterojen, değişken intensitede izlenir. Papiller RHK'da MRG'de lezyon etrafında hipointens yapıda kapsül izlenirken, kromofob RHK'da bulunmaz (37).

2.2. RHK'LARIN NÜKLEER DERECELENDİRİLMESİ (GRADE)

Hastalığın prognoz göstergelerinden biri olan nükleer pleomorfizmin derecesinin belirlenmesi için geliştirilmiştir. 1982 yılında Furhman ve ark. tarafından geliştirilen nükleer gradeleme sistemi ile nükleus şekli, boyutu ve nükleol görünürlüğüne göre kategorilere ayrılmıştır. Furhman nükleer derecelendirme sistemi tümörün prognozunu ve sağ kalımını ön görmede uzun yıllar kullanılmıştır (38). Ancak derecelendirme üç parametreye göre yapıldığı için tümör heterojenitesine bağlı bu parametreler arasında uyumsuzluk olduğunda tümör derecesi saptanamamaktadır. Aynı zamanda gözlemciler arasında derecelendirme sisteminin tekrarlanabilirliğinin düşük olması da bir diğer sorundur (8). Sonuç olarak berrak hücreli RHK ve papiller RHK derecelendirmesi için Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği (ISUP) ve Dünya Sağlık Örgütü tarafından (WHO) kabul edilen WHO/ISUP sınıflama sistemi belirlendi. WHO/ISUP derecelendirme sistemi Furhman sınıflamasına benzer ama daha kolay uygulanabilir ve tekrar edilebilir özelliktedir. WHO/ISUP sisteminde ilk

üç derece için nükleus boyutu, şekli ve nükleol görünürlüğünün birlikte değerlendirilmesi yerine nükleole bakılması önerildi. Nükleol belirginleştikçe derece artar. Bunun dışında kötü prognoz göstergesi olan sarkomatoid diferansiyasyonun görülmesi derecenin 4 olduğu anlamına gelir. Derecelendirme berrak hücreli ve papiller RHK'larda prognozun ön görülebilmesi ve klinik yaklaşım için önem arz etmektedir. Ancak kromofob RHK'da kullanılamaz (8, 39).

WHO/ISUP nükleer derecelendirme sistemine göre (8);

Derece 1: Nükleoller x400 büyütmede yok veya belirgin değildir.

Derece 2: Nükleoller x400 büyütmede belirgin olarak görülür, ancak x100 büyütmede belirsiz veya görülmez.

Derece 3: Nükleoller x100 büyütmede belirgindir.

Derece 4: Rabdoid veya sarkomatoid diferansiyasyon bulunur veya tümör dev hücreler içerir veya kromatin kümelenmesi ile belirgin nükleer pleomorfizm gösterir.

2.2.1. Sarkomatoid ve Rabdoid Diferansiyasyon

Tüm RHK tiplerinde %5 oranında görülebilmekle birlikte en sık berrak hücreli RHK'larda görülen histolojik varyantlardır. Sarkomatoid veya rabdoid diferansiyasyon gösteren lezyonlar WHO/ISUP derecelendirme sistemine göre grade 4 olarak kabul edilir ve grade 4 tümörlerin %15'inde bulunur. Lezyonlar genellikle ileri evre olup büyük tümör boyutu ve artmış nekroz sıklığı ile ilişkilidir. Prognozları kötü olup agresif seyirlidir ve sağ kalım süreleri oldukça kısadır. Aynı zamanda bu hastaların hedefe yönelik ajanlara tedavi yanıtı da daha düşüktür (40).

Sarkomatoid diferansiyasyon gösteren RHK'larda görüntüleme yöntemleri ile nekroz ve peritümöral alanda neovaskülarizasyon görülme sıklığı daha fazladır. MRG'de sarkomatoid diferansiyasyon gösteren RHK'lar berrak hücreli RHK'dan farklı olarak T2 ağırlıklı görüntülerde hipointens olarak izlenir ve difüzyon ağrılıklı görüntülerde ise ADC değerleri daha düşüktür (41).

2.3. RHK'LARIN EVRELEMESİ

Böbreklerde en önemli prognoz göstergesi olan ve en yaygın kullanılan evreleme sistemi TNM'dir. Amerikan Ortak Kanser Komitesi (AJCC) tarafından yapılan düzenlemeler sonucu sekizinci baskı yayınlanmış olup 2018 yılından itibaren kullanılmaktadır (39, 42). Evreleme hastalığın prognozunu, ortalama ve hastalıksız yaşam sürelerini, metastaz ve rekürren hastalığı ön görmede kullanılmaktadır. Bu sayede hastalığın gidişatı hakkında bilgi sahibi olunur ve hastaya en uygun tedavi seçilir (42).

Tümörün boyutu ve bölgesel olarak uzanımı T kategorisi ile ifade edilmektedir. Bölgesel retroperitoneal lenf nodlarına yayılım N ile ve uzak metastaz varlığı M ile kategorize edilir. Üç kategoriye bakarak evre belirlenir (42, 43). BT ve MRG böbrek lezyonlarının karekterizasyonunun ve evrelerinin belirlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Görüntüleme yöntemleri ile kitlenin iç yapısı, kontrastlanma özelliği, makroskopik yağ olup olmaması kitle karakterizasyonu için raporda belirtilmesi gerekli olan parametrelerdir. Evreleme için ise tümör boyutu, renal sinüs, toplayıcı sistem, renal ven veya perirenal yağ invazyonunun olup olmaması kritik önem taşımaktadır. Aynı zamanda kitlenin Gerato fasiası ile ilişkisi, lenf nodları ve uzak organlar dikkatle incelenmelidir (43).

Tablo 1. TNM evrelemesinin 8. baskısı (43)

	T-PRİMER TÜMÖR
TX	Tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümör varlığına ait bulgu yok
T1 **T1a** **T1b**	Tümör boyutu < 7 cm ve böbrek kapsülü içerisinde sınırlı ≤ 4 cm >4 cm ve ≤ 7 cm
T2 **T2a** **T2b**	Tümör boyutu > 7cm ve böbrek kapsülü içinde sınırlı > 7 cm ve ≤ 10 cm >10 cm

Tablo 1. (Devamı). TNM evrelemesinin 8. baskısı

	T-PRİMER TÜMÖR		
T3	Tümör pelvikaliksiyel sistem, renal sinüs, venöz yapılar ve perirenal yağ dokusuna yayılım gösterir ancak perirenal fasiayı aşmaz		
T3a	Tümör pelvikaliksiyel sistem, renal sinüs, perirenal yağ dokusu, ana renal ven veya segmental dallarına uzanır		
T3b	Tümör vena kava inferioru diyafram altında invaze eder		
T3c	Tümör vena kava inferioru diyafram üstünde invaze eder		
T4	Tümör perirenal fasianın ötesine geçer veya aynı taraf adrenal bez tutulumu görülür		
	N- BÖLGESEL LENF NODU		
NX	Lenf nodları değerlendirilemiyor		
N0	Lenf nodu metastazı yok		
N1	Lenf nodu metastazı var		
	M- UZAK METASTAZ		
M0	Uzak metastaz yok		
M1	Uzak metastaz var		
EVRE 1	T1	N0	M0
EVRE 2	T2	N0	M0
EVRE 3	T1-T2	N1	M0
EVRE 3	T3	Herhangi bir N	M0
EVRE 4	T4	Herhangi bir N	M0
EVRE 4	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

2.4. PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Prognostik faktörler hastalığın seyrinin, rekürrens veya nüks riskinin tahmin edilmesinde ve hastaya en uygun tedavinin seçilmesinde önem taşımaktadır. Prognostik faktörler klinik, anatomik, histolojik ve moleküler olarak dört ana başlık altında toplanır (44).

Klinik faktörlere bakıldığında; paraneoplastik sendromlar, semptomun varlığı, kalsiyum, albumin, hemoglobin, C reaktif protein gibi laboratuvar bulgularıdır (44). Hemoglobin düşüklüğü, nötrofil ve trombosit sayısının artması, serum kalsiyum seviyesinin artması, laktat dehidrogenazın ve C reaktif proteinin yükselmesi kötü prognoz göstergesidir. Semptomatik hastalarda prognoz insidental saptanan hastalara göre daha kötüdür (45).

Anatomik faktörler, metastatik olmayan RHK'larda prognozu etkileyen en önemli faktördür (46). TNM sınıflamasına uygun olarak tümörün böbrek kapsülü ile ilişkisi, renal sinüse ve venöz yapılara invazyon durumu gibi faktörlere bakılır. Aynı zamanda tümörün büyüklüğü, toplayıcı sisteme invazyon durumu, lenf nodu ve organ metastazı da prognoz için kritik önem taşımaktadır (44, 46, 47). RHK'ların 5 yıllık sağ kalım oranları alt tipe göre değişmekle birlikte yaklaşık olarak lokal hastalık şeklinde ise %92, bölgesel yayılım varsa %66 ve metastaz geliştiyse %11 dir (42).

Histolojik faktörler arasında tümörün derecelendirilmesi, alt tipi, nekroz, sarkomatoid diferansiyasyon veya mikrovasküler invazyon içerip içermemesi yer alır. Sarkomatoid diferansiyasyon gösteren tümörlerin prognozu kötüdür. RHK alt tipleri arasında en agresif seyirli olan toplayıcı kanal karsinomudur (44, 46). En sık görülen üç RHK alt tipine bakıcak olursak berrak hücreli RHK papiller ve kromofob RHK' ya kıyasla daha agresif seyirlidir. Ancak hastalığın seyrini göstermede evreleme ve derecelendirme alt tipten daha değerli bilgiler verir (47). Sarkomatoid diferansiyasyonu olan berrak hücre dışı RHK'larda prognoz berrak hücreli RHK'ya göre daha kötüdür. Ayrıca tümörde nekroz varlığı da hastalığın hızlı ilerleyeceğinin göstergesidir (44).

Moleküler faktörlerin tanımlanması özellikle son dönemlerde daha da önem kazanmıştır. Tümör ile ilişkili biyolojik belirteçlerin belirlenmesi hedefe yönelik ajan ile tedavi imkanı sunmaktadır. Vasküler endoteliyal büyüme faktörü ailesi başta olmak

üzere karbonik anhidraz 9, Ki-67, p27 gibi moleküler faktörler tümör ile ilişkili olup prognoz tahmininde yardımcıdır (47).

2.5. RHK'LARDA TEDAVİ

Renal hücreli karsinomların tedavileri hastalığın lokal veya metastatik olmasına göre farklılık göstermektedir.

2.5.1. RHK'larda Cerrahi Tedaviler

Evresi T1a olan boyutu 4 cm'den küçük, ileri yaş hastalarda hastalığın agresif seyir gösterme ve metastaz oranı düşüktür. Bu nedenle bu hasta grubunda aktif izlem tercih edilebilir. Ancak genç hastalarda (60 yaş altı) hızlı ilerleme potansiyeli daha yüksek olduğu için izlem önerilmez. İzlem yapılacak hastaların ise takipleri BT veya MRG ile dikkatli bir şekilde yapılmalı ve ilerleme saptanırsa müdahale edilmelidir (48).

Radikal nefrektomi klasik yöntem olup kitlenin bulunduğu böbreğin alınmasıdır. Açık veya laparoskopik olarak yapılabilir. Açık radikal nefrektomi venöz yapılara, böbrek üstü bezine, lenf nodlarına veya perirenal yağa invazyonu bulunan hastalarda tercih edilir. Laparoskopik yöntemde açık cerrahiye kıyasla operasyon sonrası komplikasyon riski daha düşüktür (48).

Parsiyel nefrektomi laparoskopik veya açık olarak yapılabilen nefron koruyucu cerrahidir. Kitle tamamen çıkarılırken normal böbrek parankimi korunur ve bu sayede hastanın böbrek fonksiyonları korunmuş olur. Ancak parsiyel nefrektomi sonrası tümörün tam olarak çıkarılmama ihtimaline veya multifokal olmasına bağlı nüks riski bulunur. Evresi T1a olan RHK'larda çoğunlukla parsiyel nefrektomi kullanılır. Evre T1b ve hatta tümör boyutu 7 cm' den büyük olan seçilmiş hastalarda dahi parsiyel nefrektomi ile başarılı sonuçların elde edildiği merkezler mevcuttur (48).

Kriyoterapi ve radyofrekans ablasyon gibi minimal invaziv teknikler özellikle T1 evre RHK'ların tedavisinde son yıllarda artan oranda kullanılmaktadır (6). Tek böbreği olan, her iki böbreğinde tümör bulunan veya kitlesi küçük olan yaşlı hastalar gibi cerrahi yapılamayan durumlarda tercih edilmektedir (48).

Dirençli metastazı olan hastalarda metastazektomi ve lenf nodlarına veya surrenal beze tümör invazyonu bulunan hastalarda cerrahi ile çıkarılma işlemi yapılabilir. (6).

2.5.2. RHK'larda Medikal Tedaviler

Özellikle metastatik hastaların tedavisinde antianjiojenik ajanlar, mTOR inhibitörleri ve immunoteröpatik ilaçlar önemli rol oynar. Sitokin bazlı immunoterapilerden interlökin 2 ve interferon alfa metastatik RHK tedavisinde etkili ajanlardır. Vasküler endotelyal büyüme faktörü ve tirozin kinaz enzimi de tümör mekanizmasında rol oynadıkları için inhibitör ajanları tedavi sürecinde kullanılmaktadır (49, 50).

2.6. RHK'DA TEDAVİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Renal hücreli karsinomda tedaviye olan yanıtın değerlendirilmesi hastanın takibinde önemli rol oynamaktadır.

2.6.1. The Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) 1.1 Kriterleri

Tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılan RECIST kriterleri ilk defa 2000 yılında yayınlanmıştır. Klinisyenler ve radyologlar tarafından yaygın olarak kulllanılan bu kriterler 2009 yılında RECIST 1.1 kriterlerine güncellenmiştir (50). Bu kriterler sayesinde hastalığın yayılımı veya kullanılan tedavinin yanıtı saptanırken standartizasyon sağlanır. Ayrıca bir diğer avantajı da tekrarlanabilir olmasıdır (50, 51).

Tümör yanıtının değerlendirilme zamanı, sıklığı kullanılan tedavi protokolü ve beklenen yanıt süresine göre değişir. Değerlendirme her defasında tercihen aynı görüntüleme tekniği ve aynı cihaz ile aynı kişi tarafından incelenerek yapılmalıdır. Eğer hastanın kliniğinde olası yeni metastaz şüphesi var ise o bölgelere yönelik görüntüleme de yapılmalıdır (52).

Hastanın bazal görüntüleri değerlendirilirken hedef ve hedef olmayan lezyonlar tarif edilir. Hedef lezyonlar bir organ için en fazla iki tane seçilebilir. Hedef lezyonların boyutunun en uzun aksında 10 mm veya daha büyük olması gerekir. Nodal

lezyonların ise patolojik kabul edilmesi için kısa aksının 15 mm'den daha büyük olması gerekir (50, 51).

Tedaviye olan cevap; tam cevap, kısmi cevap, stabil hastalık ve ilerleyici hastalık şeklinde dört kategoriye ayrılır. Tam yanıt için hastanın tüm hedef ve hedef olmayan lezyonlarının kaybolması, lenf nodunun kısa aksının 10 mm'nin altına düşmesi ve yeni lezyon gelişmemesi gerekir. Parsiyel yanıt, bazal görüntülemeye göre hedef lezyonların en uzun akslarının toplamında %30 ve daha fazla azalmanın görülmesidir. Stabil hastalık hastanın parsiyel yanıt veya ilerleyici hastalık ile uyumlu olmamasıdır. Progresif hastalık takipte yeni lezyonun ortaya çıkması veya hedef lezyonların en uzun akslarının toplamında %20 ve daha fazla artış veya hedef olmayan lezyonlarda progresyon olmasıdır (53).

2.7. RHK'LARDA GÖRÜNTÜLEME

Günümüzde böbrek kitleleri görüntüleme yöntemlerinin kullanım sıklığının artmasıyla çoğunlukla insidental olarak saptanır (3, 54-56). Lezyonun karakterizasyonu BT veya MRG ile optimal yapılır. BT'nin maliyet etkin ve daha kolay ulaşılabilir olması gibi nedenlerle renal kitlelerin ayırıcı tanı ve evrelemesinde MRG'ye kıyasla daha yaygın olarak kullanılır. Ultrason ise kistik ve solid ayırımınında başarılı olmakla beraber RHK tanısında yetersizdir (3).

2.7.1. Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Bilgisayarlı tomografi böbrek kitlelerinin tanısında altın standart yöntem olarak kabul edilmektedir. İnceleme yapılırken ilk önce kontrastsız görüntüler alınmakta olup devamında kontrast maddenin verilmesi ile sırasıyla kortikomedüller ve nefrogram fazları alınır. Klinisyen tarafından boşaltım fazı istenirse incelemeye dahil edilir (54). Nefrogram fazı RHK'ların tanısında ve diğer lezyonlardan ayırımında en güvenilir fazdır (3, 54, 55).

Kontrastsız inceleme özellikle lezyon içerisindeki yağ veya kalsifikasyonu göstermede başarılıdır. Lezyonda izlenen kalsifikasyonun kalın olması malign lehine iken, ince ve periferal olması benign lehinedir. RHK'ların dansiteleri kontrastsız görüntülerde genellikle 20-70 HU arasındadır (3). Dansitesi 70 HU'nun üzerinde

homojen hiperdens görülen lezyon hemorajik kisti veya proteinöz içerikli kistik lezyonu düşündürür (55). RHK'ların bir kısmının kistik ve nekrotik alanlar içermesine sekonder dansitesi -10 ile 20 HU arasında olup böbrek kistleri ile ayırımı zor olabilir (56). Bu durumda kontrastlı BT fayda sağlamaktadır. Kistik lezyonlar BT bulgularına göre 'Bosniak' sınıflaması ile kategorize edilir ve malignite açısından risk oranları belirlenir. Bosniak sınıflamasının 2019 versiyonuna göre kistik lezyonda kalın, kontrastlanan duvar yapısı, düzensiz çok sayıda septa veya kontrastlanan nodüler komponent var ise bu lezyonun malignite riski yüksektir (3, 55).

Arteriyel faz intravenöz kontrast madde verilmesini takiben 20-30 saniye sonra alınır. Arteryal yapılar kontrast madde ile dolduğu için renal arterde stenoz, trombüs gibi patolojileri optimal gösterir (57).

Kortikomedüller faz kontrast madde verilmesinin ardından yaklaşık 30-70 saniye sonra elde olunur. Bu fazda böbrek korteksi belirgin düzeyde kontrastlanır iken medulla kortekse kıyasla daha az kontrastlanır. Özellikle renal vasküler hastalıkların tanısında önemli bir fazdır (57).

Nefrogram fazı kontrast maddenin verilmesini takiben yaklaşık 120 saniye sonra kontrast maddenin henle kulbu ve toplayıcı kanallara ulaşmasıyla oluşan fazdır (56). Bu fazda kortikomedüller faza kıyasla böbrek kontrastlanması homojen olduğu için lezyonların tespiti daha kolaydır (3). Nefrogram ve kortikomedüller fazlar, RHK alt tiplerinin farklı kontrastlanma paternleri ile birbirlerinden ayırımında önemlidir. Ayrıca nefrogram fazında renal ven veya vena kava inferiorda olası tümör trombüsleri de saptanır (56, 57).

Boşaltım fazı intravenöz kontrast madde verildikten 5-10 dakika sonra alınan fazdır. Bu faz RHK'da primer tümörün değerlendirilmesine katkısı olmayıp tümörün toplayıcı sisteme invazyonu olup olmadığını gösterir (3). Renal pelvis, üreterler ve mesane incelenerek olası tıkanıklık, invazyon, dolum defekti gibi bulguların değerlendirilmesini sağlar (57).

Berrak hücreli RHK'nın diğer RHK'lardan ayırımında kortikomedüller ve nefrogram fazı çok önemlidir. Papiller RHK çoğunlukla hipovasküler lezyon olarak izlenirken, berrak hücreli RHK'lar kortikomedüller fazda yoğun kontrast tutar ve nefrogram fazında kontrast yıkanması izlenir (3, 55, 56). Berrak hücreli RHK'lar diğer

alt tiplere kıyasla daha heterojen iç yapıya sahip olup düzensiz kontürlüdür ve daha yaygın nekroz içerir. Kromofob RHK ise papiller RHK' dan daha fazla kontrast tutarak orta düzeyde kontrastlanır (54). Kromofob RHK ile onkositomların ikisinde de santral skar, araba tekerleği şeklinde kontrastlanma ve periferik yerleşim gibi ortak görüntüleme bulguları mevcut olduğu için ayırımları zordur. Ayrıca yağdan fakir anjiyomiyolipomlar ile RHK'ların BT ile ayırımı da güçtür. Görüntüleme ile ayrılamayan durumlarda tanı ancak patoloji ile konur (55). Papiller RHK'lar hipovasküler yapıda ve dansiteleri 20 HU'dan düşüktür ancak nefrogram fazında görülen kontrastlanma ile benign lezyonlardan ayırılır (56).

Operasyon öncesi dönemde elde olunan bazal BT ile evrelemede gerekli olan anatomik yapıların kitle ile ilişkisi, invazyon durumu, sürrenal bezler, lenf nodları ve olası uzak organ metastazları değerlendirilir. Sonuç olarak cerrahi veya medikal tedavi yaklaşımı belirlenir (54, 58). Özellikle renal kapsül ve perirenal yağ dokuya invazyon varlığı evrelemede önemli rol oynar. Ancak renal kapsül BT ile net olarak değerlendirilememektedir. Perirenal yağ planlarında invazyon düşündüren bulgular ise tümör ile perirenal yağın ara planının belirsizleşmesi, perirenal yağda düzensiz dansiteler ve perirenal fasiada kalınlaşmadır (58).

Boyutu 3 cm ve daha küçük olan lezyonlar kontrastlı BT'de gerçekte olduğundan daha yüksek dansiteli görünebilir. Artefakta bağlı bir görünüm olan bu duruma yalancı kontrastlanma denir ve genellikle basit böbrek kistlerinde görülür. BT görüntüleri ile şüphe duyulan hastalarda ayırım yapmak için kontrastlı USG veya MRG kullanılabilir (54, 56).

Bilgisayarlı tomografi tedavi sonrası takiplerde de sıkça kullanılır. Hastanın takip protokolü risk grubuna ve yapılan tedavi şekline göre değişmekle birlikte yüksek riskli hastalarda operasyon sonrası bazal torakal ve abdominal görüntüleme 3 ile 6 ay sonrası önerilir. İlerleyen dönem takipleri ise üç yıl boyunca altı ayda bir, sonrasında yılda bir olarak tavsiye edilir (55, 58).

2.8. TEXTURE ANALİZİ

Texture analizi (TA) radyolojik görüntülerden niceliksel verilerin sağlanmasıdır. Analiz sonucu elde edilen texture özellikleri ile lezyonun

histopatolojik, genomik ve sağ kalım verileri arasındaki ilişki araştırılarak hastaların klinik bilgisine ışık tutulması amaçlanır. Bu sayede invaziv bir yöntem kullanılmadan tümörlerin karakterizasyonu, prognoz tayini veya tedavi yanıtı hakkında bilgi sahibi olunur (10).

Tümörler vaskülarizasyon oranı ve nekroz varlığına bağlı heterojen yapıda olabilir. Bu durum radyolojik görüntülerden görsel olarak tanı konmasını güçleştirir. Tümörlerin heterojenite oranı arttıkça prognozu kötüleşmektedir. TA ile tümörlerin heterojenitesi numerik olarak hesaplanır ve bu sayede prognoz tahmini yapılır (11, 59, 60).

Texture analizinde seçilen alanı oluşturan piksel veya voksellerin gri seviye dağılımı ve ilişkisi değerlendirilir. Analizde kullanılan en yaygın yöntem istatistiksel temelli olmakla birlikte model, dönüşüm veya yapısal temelli gibi farklı yöntemler de kullanılabilir (11). TA'nın doğru bir şekilde uygulanabilmesi için bazı basamaklar mevcuttur. Bunlar aşamalı olarak; görüntünün elde olunması, segmentasyon işlemi, ardından texture özelliklerin elde olunması ve istatistiksel analizdir (10, 59, 60).

2.8.1. Görüntünün Elde Olunması

Texture analizi için ilk olarak görüntülerin elde olunması gerekir. Farklı radyolojik yöntemler kullanılabilmekle birlikte BT en sık kullanılan yöntemdir. Ancak analizin bu aşamasında bir takım kısıtlılıklar bulunmaktadır. Kısıtlılıklar; görüntülerin alındığı hastane veya cihazların aynı olmaması, cihazlardaki farklı teknik ayarlar ve çekim protokollerinin merkezden merkeze değişkenlik göstermesinden kaynaklanmaktadır. Bu durum elde olunan texture verilerinde tutarsızlıklara ve klinik bilgi ile korelasyonunda yanılgılara neden olur (60). Numerik değerlerin hesaplanması işlemi öncesinde elde olunan görüntüdeki teknik farklılıkları gidermek ve gürültüleri önlemek için filtreleme işlemi yapılabilir. Bu işlem sayesinde görüntünün standardizasyonu sağlanmış olup analizin daha doğru sonuçlar vermesine katkı sağlanır (11).

2.8.2. İlgili Alanın Segmentasyonu

Segmentasyon, elde edilen görüntüden tümör gibi ilgilenilen alanın kenarlarının çizilerek ayrıştırılmasıdır. Görüntünün ayrıştırılıp belirlenmesi işlemi ROI (region of interest), VOI (volume of interest) ile iki veya üç boyutlu imaj üzerinde gerçekleştirilebilir. Bu işlem manuel, yarı otomatik veya otomatik olarak yapılır. Manuel segmentasyon uygulayıcıya bağlı bir yöntem olup tümörün sınırlarını çizen kişinin deneyimi çok önemlidir. Yarı otomatik segmentasyonda lezyonun sınırları bilgisayar programı ile belirlenir ve devamında manuel olarak düzeltmeler yapılır. Bu sayede işlemin farklı zamanlarda tekrar edilebilirliği arttırılmış olur. Otomatik segmentasyon ise tamamen bilgisayar programı üzerinden lezyonun sınırlarının çizilmesidir. Otomatik segmentasyonun okuyucular arasında farklılık göstermemesi ve tekrar edilebilirliği yüksek olması önemli avantajlarıdır. Ancak tümörlerin çoğunlukla sınırlarının düzensiz olması ve olası artefaktlar doğruluk oranını düşürmektedir (10, 60).

2.8.3. Texture Özelliklerinin Çıkarılması

Segmente edilen alandan bir yazılım aracılığı ile numerik verilerin elde edilmesidir. İlgili alandan sağlanan özellikler şekil, birinci basamak, ikinci basamak ve ileri düzey özellikler olarak gruplara ayrılır. Şekil özelllerinde belirlenen ilgili alanın şekil parametrelerinin yanında volüm, maksimum yüzey alanı, maksimum çap, tümörün kompaktlığı gibi özellikler de numerik olarak hesaplanır (61).

2.8.3.1. Birinci derece özellikler (histogram analizi)

Belirli bir alandaki piksel veya voksel yoğunluğunun gri seviye dağılımına bakılarak hesaplanır. Ancak birinci derece histogram analizinde ROI'deki piksellerin uzaysal konumuna veya komşu pikseller ile ilişkisine bakılmaz. Histogram analizinde bakılan özellikler belirlenmiş alandaki voksel yoğunluğunun ortalama (mean), ortanca, maksimum, minimum değerleri, standart deviasyonu ve skewness, kurtosis, uniformity, entropidir (11, 61). Ortalama (mean); belirli bir alandaki piksellerin ortalama değeridir. Standart deviasyon ise belirli alandaki değerlerin ortalamadan ne kadar farklılık gösterdiğinin hesaplanmasıdır. Standart deviasyon yükseldikçe piksellerin daha geniş değer aralığında dağıldığı anlaşılır. Skewness; asimetri

göstergesi olup histogram eğrisinde solda yığılma göstermesi negatif, sağda yığılma göstermesi ise pozitif skewness değerleri anlamına gelmektedir. Sıfır değeri ise değerlerin ortalamanın her iki tarafında eşit olarak yığıldığını gösterir. Kurtosis; histogram eğrisinin basıklığının göstergesidir. Tepe noktasının normal dağılıma göre pik yapması pozitif, yayvan ve basık olması ise negatif kurtosis değerleri ile ifade edilir (11, 62). Entropi ise piksel yoğunluklarının dağılımını göstermekte olup entropi değerlerinin artması lezyonun düzensizliğine işaret etmektedir (11).

2.8.3.2. Yüksek derece özellikler

İlgili alandaki komşu piksel veya voksellerin birbiri ile ilişkilerini inceleyerek elde edilen özelliklerdir. Yüksek derece istatistiklerin başlıcaları Gray Level Co-occurrence Matrix (GLCM), Gray Level Run Lenght Matrix (GLRLM), Gray Level Size Zone Matrix (GLSZM), Gray Level Distance Zone Matrix (GLDZM), Neighborhood Gray Tone Difference Matrix (NGTDM) ve Neighborhood Gray Level Deperdence Matrix (NGLDM)'dir (60, 63).

Gray Level Co-occurrence Matrix (GLCM); ikinci derece istatistiksel özellik olup belirlenmiş yönlerde herhangi bir değere sahip piksel çiftlerinin görüntüde ne sıklıkla izlendiğinin ölçümüdür. GLCM grubu istatistiklerin içinde Contrast, Entropi, Enerji, Dissimilarity, Correlation gibi özellikler bulunmaktadır (11, 61, 63).

Gray Level Run Lenght Matrix (GLRLM); herhangi bir yönde aynı gri seviye düzeylerinin ardışık olarak bulunmasının ölçümüdür. GLRLM grubu istatistiklerden Long Run Emphasis, Short Run Emphasis, Run Lenght Non Uniformity ve Gray Level Non Uniformity gibi özellikler elde olunur (63).

Gray Level Size Zone Matrix (GLSZM); belirli bir alanda ölçüm yönünden bağımsız olarak aynı gri seviye yoğunluğuna sahip komşu piksellerin sayısını ifade eder. GLSZM grubu içerisinde Small Zone Emphasis, Large Zone Emphasis, Gray Level Non Uniformity gibi özellikler hesaplanır (64).

Neighborhood Gray Tone Difference Matrix (NGTDM); belirli bir alandaki pikselin gri seviyesi ile bu piksele komşuluğu olan çevre piksellerin ortalama gri seviye düzeyleri arasındaki farkın ölçümüdür. NGTDM grubu içerisinde Complexity, Coarseness, Busyness gibi özellikler hesaplanmaktadır (63).

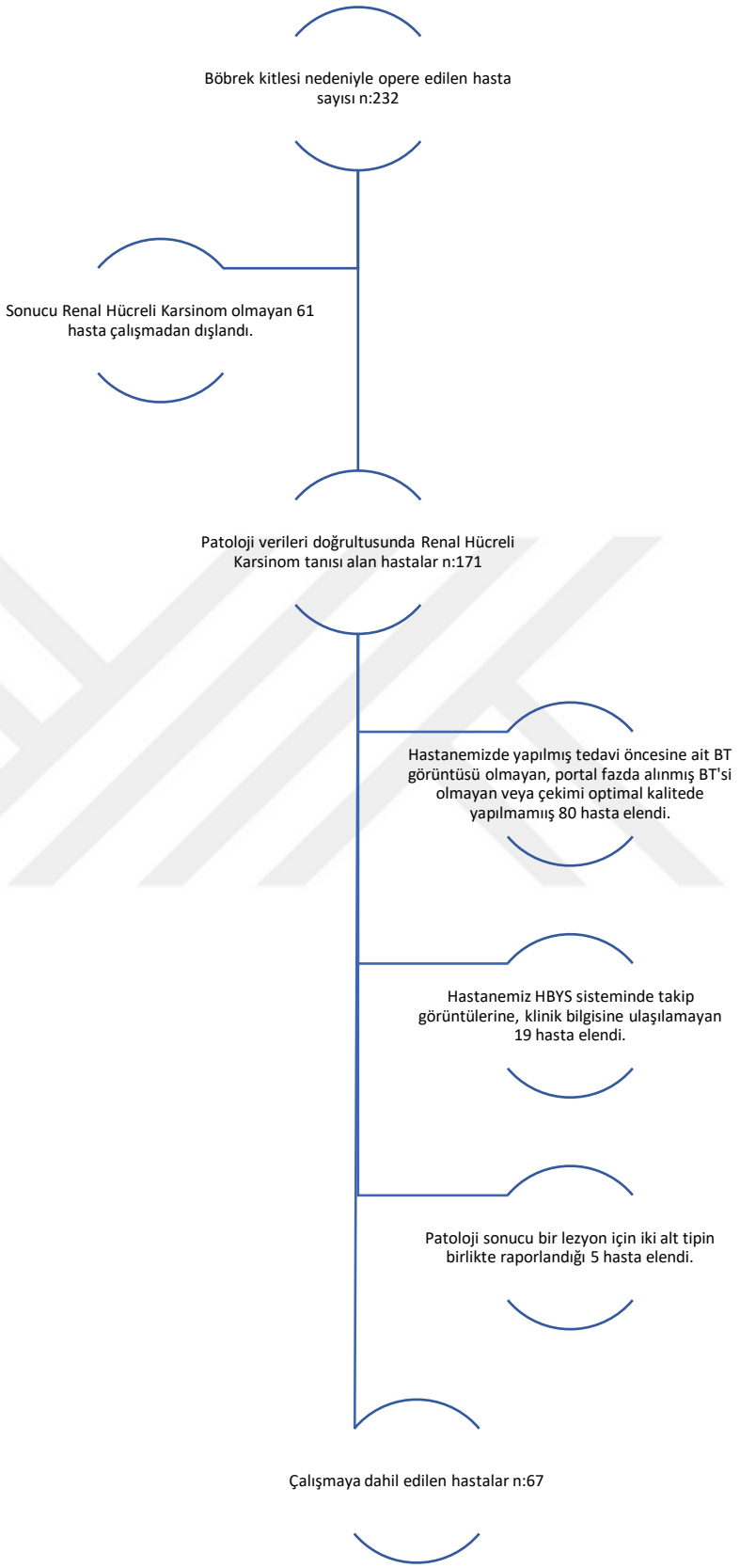
3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya başlamadan önce Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (23.06.2022 tarihinde onaylanan 2022-06/128 nolu araştırma).

3.1. HASTA SEÇİMİ

Retrospektif yapılan bu çalışma için hasta taramasına 01.01.2014 ile 31.12.2021 tarihleri arasında, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Üroloji kliniğinde böbrek kitlesi nedeniyle parsiyel veya radikal nefrektomi ameliyatı yapılmış 18 yaş üzeri 232 hasta ile başlanmıştır. Bu hastalar patoloji sonuçlarına bakılarak tek tek taranmış olup patoloji verilerinde renal hücreli karsinom olarak raporlanan 171 hasta ile devam edilmiştir. RHK tanısı konan hastalar arasından hastanemiz PACS sisteminde operasyon öncesine ait BT görüntüsü olmayıp MRG veya dış merkez görüntüleri ile operasyona alınan 57 hasta ekarte edilmiştir. Kalan hastalardan kontrast maddenin verilmediği, incelemenin uygun fazda (portal faz) yapılmadığı veya görüntü kalitesinin düşük olduğu 23 hasta çalışma dışında bırakılmıştır. Geriye kalan hastalardan Hastane Bilgi Yönetim Sistemi (HBYS)'nde kinik bilgisine ve takip görüntülerine ulaşılamayan 19 hasta çalışma grubundan çıkarılmıştır. Kalan hastaların 5'inde patoloji sonucu aynı lezyon için RHK'nın iki alt tipinin birlikte raporlanması nedeniyle çalışmamızın dışında bırakılmıştır. Çalışmamıza dahil olan hastaların tamamında bazal BT tetkiki ile patoloji sonuçları arasında 2 aydan kısa bir süre bulunmaktadır.

Çalışmaya portal fazda ve uygun kalitede elde olunan BT görüntülerinde soliter böbrek kitlesi nedeniyle operasyona alınmış, patoloji sonucu renal hücreli karsinom olarak raporlanan ve operasyon sonrası takip görüntüleri ile klinik bilgilerine ulaşılan 67 hasta dahil edilmiştir.



Şekil 1. Hasta Seçim Şeması

3.2. PATOLOJİK VE KLİNİK DEĞERLENDİRME

Hastane Bilgi Yönetim Sistemi (HBYS) üzerinden hastaların patoloji sonuçlarına ve klinik bilgilerine ulaşılmıştır. Hastanemizde RHK tanısı alan lezyonların patoloji raporlarına bakıldığında rutin pratikte patolojik alt tip ve grade değerlendirmesinin yapıldığı görülmüştür. Alt tip tayininde WHO sınıflaması ve grade'in belirlenmesinde ise önceleri Furhman sınıflaması kullanılırken son yıllarda WHO/ISUP sınıflama sisteminin kullanılmakta olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda hastaların alt tipleri Berrak hücreli ve Non-Berrak hücreli RHK olarak ikiye ayrılmıştır. Non-Berrak hücreli RHK grubu içerisinde Papiller ve Kromofob RHK bulunmaktadır. Nükleer derecelendirmede grade 1 ve 2 karsinomlar düşük grade, grade 3 ve 4 karsinomlar ise yüksek grade olarak kabul edilmiştir. Çalışmamızın örneklem kümesinde bulunan 6 adet Kromofob RHK hastasında grade tayini yapılamadığından grade değerlendirmesi geriye kalan 61 hasta üzerinden yapılmıştır.

Çalışmamızda patolojik alt tip, grade ve sağ kalımın değerlendirmesinde tümör alanına ek olarak peritümöral alanı temsil eden tümöre komşu 2 mm genişliğinde böbrek parankim alanı (Prenal) ve tümöre komşu 2 mm genişliğinde perirenal yağ doku alanı (Pfat) incelenmiştir. Ancak 1 hastada Prenal alan ve 2 hastada ise Pfat alan bulunmamakta olup bu hastalar ilgili örneklem gruplarından çıkarılmıştır.

Demografik verilerde hastaların cinsiyetleri ve tanı konduğu andaki yaşları kaydedilmiştir. Çalışmamıza dahil edilen hastaların hiçbirinde operasyon öncesi herhangi bir sistemik tedavi veya minimal invaziv işlem öyküsü bulunmamaktadır. Hastaların cerrahi sonrası takip görüntülerine PACS sistemi üzerinden ulaşılmış olup RECİST 1.1 kriterleri göz önüne alınarak progresyon tayini yapılmıştır. Hastaların operasyon öncesi ve sonrası görüntüleri kıyaslanarak progrese ve progrese olmayan (stabil/regresyon) şeklindeki değerlendirmenin doğruluğu için takip görüntülerin raporları kullanılmamış olup ölçümler görüntü üzerinden yapılarak değerlendirme kör gerçekleştirilmiştir. Operasyon sonrası takiplerde hayatta olmayan hastalar tespit edilmiş olup bu hastaların ölüm tarihlerine hastanemiz HBYS sistemi üzerinden ulaşılmıştır.

3.3. BT ÇEKİM PROTOKOLÜ

Tek merkezli, retrospektif olarak yapılan bu çalışmada hastanemizde bulunan 16 kesitli BT cihazı (GE Revolution, General Electric, Milwaukee, Wisconsin, ABD) ve 16 kesitli BT cihazı (Toshiba, Aquilion, Toshiba Medical Systems, Tokyo, Japan) kullanılmıştır. Yapılan çekimler kontrastlı olup BT çekim parametreleri; Voltaj 120 kVp, akım cihazın belirlediği 100-500 mAs aralığında, pitch değeri 1.5, kesit kalınlığı 3-5 mm, FOV: 470x470 mm, matriks değeri 512x512, pencere seviyesi 40 (30-60), pencere genişliği 400 (200-600) olarak uygulanmıştır.

İyotlu kontrast madde intravenöz yoldan otomatik enjektör pompası ile saniyede 3 cc olacak şekilde verilmiştir. Hasta çekiminin 65-70. saniye aralığında portal venöz faz elde edilmiştir. Lezyonların değerlendirilmesi portal venöz fazda ve yumuşak doku penceresi ayarında yapılmıştır.

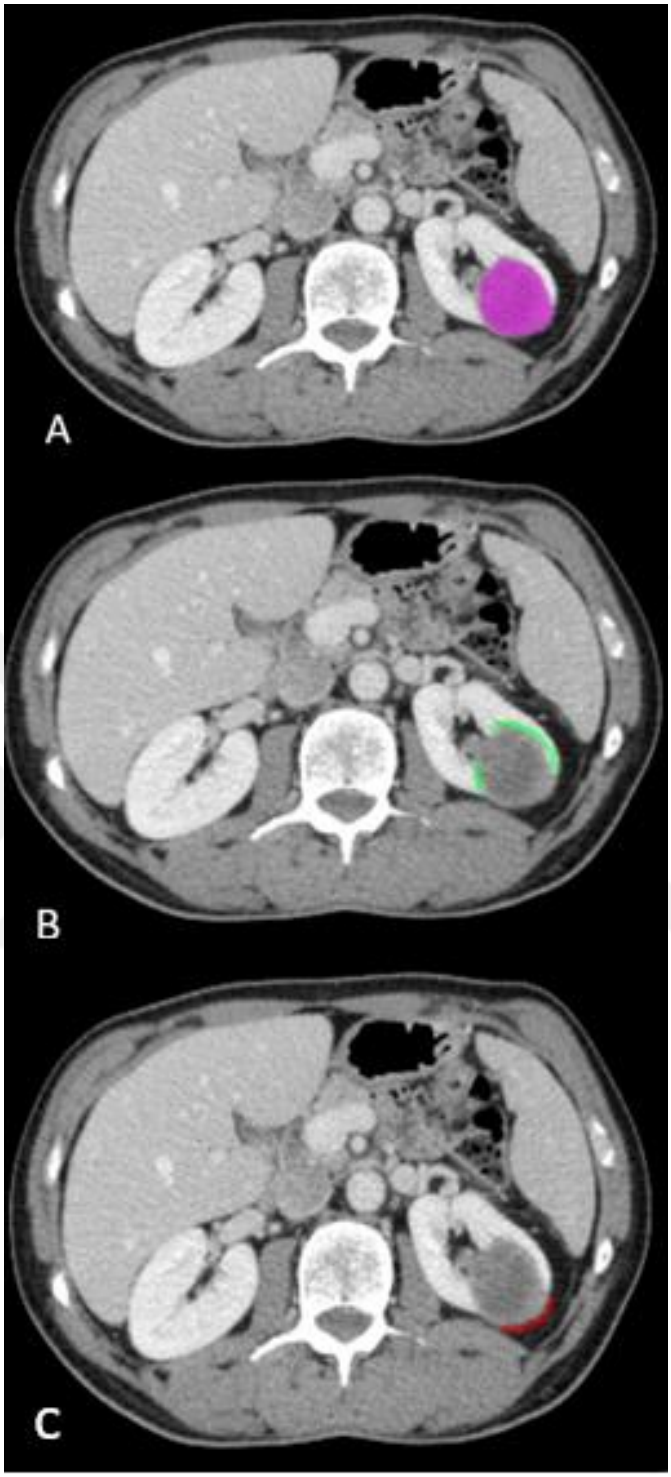
3.4. GÖRÜNTÜLERİN İŞLENMESİ

Hastanemiz PACS sisteminde elde olunan kontrastlı abdomen BT görüntülerinden literatür ile benzer olarak portal faz kullanıldı (14). Görüntülerin elde olunmasından sonra Local Image Features Extraction (LIFEx) 7.2.0 yazılımı (http://www.lifexsoft.org) kullanılarak segmentasyon işlemi ile analize başlandı. Segmentasyon işleminde primer tümör izlenen tüm kesitlerde manuel olarak 3D ROI (Region of Interest) ile işaretlenip 3D VOI'ler (Volume of Interest) oluşturuldu. Görüntülerin işlenmesi işlemi hastanın patolojik verilerine bakılmadan kör olarak yapıldı. Segmentasyon sonrasında texture verilerinin hesaplanması ile morfolojik özellikler başta olmak üzere birinci derece (histogram) ve yüksek derece (GLCM, GLRLM, NGTDM, GLSZM) özellikler listelendi.

Çalışmada tümörün kendisinin alındığı tümör alanı ve peritümöral alanı oluşturan tümöre komşu böbrek parankimi (Prenal) ile tümöre komşu yağ dokusu (Pfat) alanlarından ayrı ayrı segmentasyon yapıldı. Sonuç olarak bir hastaya ait toplam üç farklı ROI belirlendi. Tümör alanında ROI ile tümörün sınırları çizilirken heterojeniteyi yansıtması açısından nekrotik alanlar, kistik komponentler, hemoraji alanları ve kalsifikasyonlar dahil edildi. Ekzofitik büyüme gösteren lezyonlarda karaciğer, vasküler yapılar, kas dokusu gibi komşu anatomik yapıların tümör ile

ayırımı güç olabilir. Bu durumda lezyondan emin olunan yerler VOI içerisinde bırakılacak şekilde segmentasyon işlemi yapıldı.

Peritümöral alana bakıldığında, birbirlerinden farklı özellik göstermesi ön görüldüğü için Prenal ve Pfat alan iki farklı ROI oluşturularak ayrı ayrı değerlendirildi. Prenal alan tümöre komşu normal böbrek parankim alanını ifade etmekte olup ROI, tümörün dış kontüründen itibaren 2 mm'lik genişletme yapılarak manuel olarak oluşturuldu. Bu alana renal sinüse ait yağ dokusu alanları, renal vasküler yapılar ve renal pelvis dahil edilmedi. Pfat alan ise tümöre komşu perirenal yağ doku alanını ifade etmekte olup ROI, tümörün dış kontüründen itibaren 2 mm'lik genişletme yapılarak manuel olarak çizildi. Ancak Pfat alana vasküler yapılar, komşu organlar veya anatomik yapılar dahil edilmedi. Bu nedenle bazı lezyonlarda Pfat veya Prenal alanlar mevcut olmayıp bu hastalar bulgular bölümünde detaylı anlatılacağı üzere ilgili değerlendirme grubundan çıkarıldı.



Sol böbrek üst polde izlenen grade 3 papiller RHK tanısı alan lezyonun tümör alanı (A), Prenal alan (B) ve Pfat alan (C) segmentasyonu gösterilmiştir. Prenal alan tümöre komşu 2 mm genişliğindeki böbrek parankim alanını temsil etmekte olup renal pelvis, renal sinüs yağ dokusu ve vasküler yapılar ROI alanına dahil edilmemiştir. Pfat alan ise tümöre komşu 2 mm genişliğindeki yağ doku alanını temsil etmekte olup çevre anatomik yapılar (karaciğer, vasküler yapılar, periton, kas yapıları gibi) ROI içerisine dahil edilmemiştir.

Resim 1. Örnek hasta segmentasyonu

3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) sürüm 25.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) programı kullanıldı. Sürekli her bir değişkenden elde edilen puanların normal dağılıp dağılmadığı betimsel, grafiksel ve istatistiksel yöntemlerle incelendi. İstatistiksel yöntem ile sürekli bir değişkenden elde edilen puanların normalliğini test etmek amacıyla Shapiro–Wilk testinden yararlanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (sayı, yüzde, ortalama, ortanca, standart sapma vb.) yanı sıra gruplar arasındaki farklılığın test edilmesinde Mann-Whitney U testinden yararlanıldı. Sağ kalım hesapları Kaplan-Meier analiz yöntemi ile yapıldı. Log-rank testi ve tek değişkenli Cox regresyon analizi ile tümör ve hasta özellikleri ile ilgili çeşitli prognostik faktörlerin progresyonsuz ve genel sağ kalıma etkileri araştırıldı. Birden çok prognostik faktörün aynı anda progresyonsuz ve genel sağ kalıma etkileri çok değişkenli Cox regresyon testi ile araştırıldı. Çalışmada incelenen texture özelliklerinin histopatolojik alt tip, grade ve tedavi yanıtını öngörmesindeki tanısal performansları, ROC (receiver operating characteristic) eğrileri ve lojistik regresyon modellemesi ile değerlendirildi. ROC analizi ile belirlenen değişkenlerin sonuçları %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

4.1. HASTA ÖZELLİKLERİ

Çalışmaya RHK tanısı alan 67 hasta ve toplam 67 lezyon dahil edildi. Hastaların median yaşı 61 (aralık :33-78), %58'i 65 yaş altı, %61,2'si erkek ve %38,8'i kadındı. Hastaların %80,6'sının tümör tipi berrak hücreli karsinom (BH-RHK) %19,4'ünün ise papiller ile kromofob karsinom (Non BH-RHK)'dur. 6 hastanın tanısı kromofob hücreli RHK olduğu için bu hastalar grade değerlendirilmesinden çıkarılmış olup toplam 61 hasta üzerinden yapılan incelemede tümörlerin %44,3'ünün yüksek gradeli olduğu saptandı. Hastaların median tümör çapı 4,8 (aralık:1,7-11) cm, %50,7'si 5 cm'in altında olduğu saptandı. Uygulanan tedavi sonucu hastaların %86,6'sında regresyon veya stabil yanıt alınırken, %13,4'ünde progresyon görüldü. Hastaların median takip süresi 31(2-101) ay, 1 yıllık progresyonsuz sağ kalım süresi median 11.1(2-12) ay olarak hesaplandı. Takip süresi içerisinde 11 hasta (%16,4) kaybedildi (Tablo 2).

Tablo 2. Hasta özellikleri

Değişkenler (N=67)	Kategori	n(%)
Yaş, median(range)	**Bütün**	61(33-78)
Yaş grup	<65	39(58.2)
	≥65	28(41.8)
Cinsiyet	Erkek	41(61.2)
	Kadın	26(38.8)
Histolojik tip	BH-RHK	54(80.6)
	Non BH-RHK	13(19.4)
Tümör grade(n=61)	Low(1-2)	34(55.7)
	High(3-4)	27(44.3)
Tümör çapı(cm), median(range)	Bütün	4.8(1.7-11)
Tümör çapı grup	<5cm	34(50.7)
	≥5cm	33(49.3)
Tedavi cevabı	Progresyon	9(13.4)
	Regresyon/stabil	58(86.6)
Mortalite	Evet	11(16.4)
	Hayır	56(83.6)
Progresyonsuz sağ kalım süresi(ay), mean(SD)	Bütün	11.1(2-12)
Genel sağ kalım süresi(ay), median(range)	Bütün	31(2-101)

4.2. OLGULARIN SEGMENTASYONDAN BAĞIMSIZ ÖZELLİKLERİ VE SONUÇLARI

Tümör alt tipine göre hastaların demografik, klinik ve patolojik özelliklerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05) (Tablo 3).

Tablo 3. Tümörün patolojik alt tipine göre hasta özellikleri

	BH-RHK (n=54)	Non BH-RHK (n=13)	
Değişkenler (N=67)	**n(%)**	**n(%)**	***p***
Yaş grup			*0.533*[a]
<65	30(55.6)	9(69.4)	
≥65	24(44.4)	4(30.8)	
Cinsiyet			*0.225*[a]
Erkek	31(57.4)	10(76.9)	
Kadın	23(42.6)	3(23.1)	
Tümör grade			*0.224*[a]
Low(1-2)	32(59.3)	2(28.6)	
High(3-4)	22(40.7)	5(71.4)	
Tümör çapı grup			*0.217*[a]
<5cm	25(46.3)	9(59.2)	
≥5cm	29(53.7)	4(30.8)	
Tedavi cevabı			*0.063*[a]
Progresyon	5(9.3)	4(30.8)	
Regresyon/stabil	49(90.7)	9(69.2)	
Progresyon süresi(ay), median(aralık)	4.8(3.6-8.4)	8(3.9-12)	*0.327*[c]
Mortalite			*0.999*[a]
Evet	9(16.7)	2(15.4)	
Hayır	45(83.3)	11(84.6)	

p>0,05; a: Fisher's exact testi , b: Yates'in ki-kare sınaması testi, c:Mann-Whitney U testi

Yüksek grade tümörlerde 5 cm ve üzeri tümör oranı daha yüksekti (low:%35 vs high:%74; p=0,006). Yüksek grade tümörlerin tamamında progresyon vardı (low:%0 vs high:%33; p<0,001) ve mortalite oranı daha fazlaydı (low:%2,9 vs high:%37; p=0,001) (Tablo 4).

Tablo 4. Tümör grade'ine göre hasta özellikleri

		Low Grade (n=34)	High Grade (n=27)	
Değişkenler (N=61)	**Kategori**	**n(%)**	**n(%)**	***p***
Yaş grup	<65	22(64.7)	11(40.7)	*0.108*[b]
	≥65	12(35.3)	16(59.3)	
Cinsiyet	Erkek	20(58.8)	17(63.0)	*0.948*[b]
	Kadın	14(41.2)	10(37.0)	
Tümör çapı grup	<5cm	22(64.7)	7(25.9)	***0.006***[b]***
	≥5cm	12(35.3)	20(74.1)	

Tablo 4. (Devamı). Tümör grade'ine göre hasta özellikleri

		Low Grade (n=34)	High Grade (n=27)	
Histolojik tip	BH-RHK	32(94.1)	22(81.5)	*0.224*[c]
	Non BH-RHK	2(5.9)	5(18.5)	
Tedavi cevabı	Progresyon	0(0.0)	9(33.3)	***<0.001***[a]***
	Regresyon/stabil	34(100.0)	18(66.7)	
Mortalite	Evet	1(2.9)	10(37.0)	***0.001***[a]***
	Hayır	33(97.1)	17(63.0)	

***:**p<0,05; a: Fisher's exact testi , b: Yates'in ki-kare sınaması testi,

4.3. TEXTURE ANALİZ VERİLERİ

Çalışmaya dahil edilen 67 lezyon için tümör alanından segmentasyon yapıldı. Ayrıca 66 lezyonda tümöre komşu böbrek parankim alanı (Prenal) ve 65 lezyonda tümöre komşu yağ doku alanından (Pfat) da segmentasyon yapıldı. İki hastada lezyon tamamen böbrek parankimi ile çevrili olduğundan çevre yağ dokusu ile komşuluğu yoktu. Bir hastada ise ileri derece hidronefroz nedeniyle komşu böbrek parankim alanı mevcut değildi.

Her segmentasyonda 12 adet morfolojik özellik, 20 adet birinci derece özellik (histogram) ve gray level co-occurrence matrix (GLCM), gray level run lenght matrix (GLRLM), neighborhood gray tone difference matrix (NGTDM), gray level size zone matrix (GLSZM) grupları altında 41 adet ikinci ve yüksek derece özellik olmak üzere çalışmaya toplam 73 adet texture analiz özelliği dahil edildi.

Çalışmada her üç alandan yapılan texture analizinin alt tip (BH-RHK veya Non BH-RHK), nükleer derece ('high' ve 'low' grade), progresyon durumu, 1 yıllık progresyonsuz sağ kalım ve genel sağ kalım ilişkisi değerlendirildi.

4.3.1. Tümör Alanı Texture Analiz Verilerinin Değerlendirilmesi

4.3.1.1. Tümör alanı texture analiz verileri ile alt tip ilişkisi

Tümörün alt tipine göre morfolojik özelliklerin ortalamalarında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 5).

Tablo 5. RHK alt tipine göre tümör alanı morfolojik özeliklerin ortalamaları

			Tümör		
Morfolojik özellikler	**Tümör Tipi**	**n**	**Mean**	**SD**	***p***
Volume	BH-RHK	54	93949.06	111969.07	0.241
	Non BH-RHK	13	43776.00	41594.55	
Approximate Volume	BH-RHK	54	94320.44	111986.94	0.241
	Non BH-RHK	13	43906.86	41636.80	
Voxels Counting	BH-RHK	54	27432.96	29845.70	0.326
	Non BH-RHK	13	14183.08	13290.43	
Surface Area	BH-RHK	54	11819.60	10111.73	0.205
	Non BH-RHK	13	7176.80	4718.31	
Surface To Volume Ratio	BH-RHK	54	0.200	0.095	0.295
	Non BH-RHK	13	0.210	0.065	
Compacity	BH-RHK	54	6.018	2.427	0.295
	Non BH-RHK	13	5.191	1.607	
Compactness 1	BH-RHK	54	0.035	0.003	0.145
	Non BH-RHK	13	0.036	0.002	
Compactness 2	BH-RHK	54	0.439	0.070	0.145
	Non BH-RHK	13	0.470	0.059	
Sphericity	BH-RHK	54	0.758	0.041	0.145
	Non BH-RHK	13	0.776	0.033	
Asphericity	BH-RHK	54	0.323	0.073	0.145
	Non BH-RHK	13	0.290	0.055	
Maximum 3D Diameter	BH-RHK	54	64.969	29.152	0.247
	Non BH-RHK	13	52.794	16.687	
Integrated Intensity	BH-RHK	54	12347287.53	14200538.48	0.106
	Non BH-RHK	13	4772170.94	4496418.19	

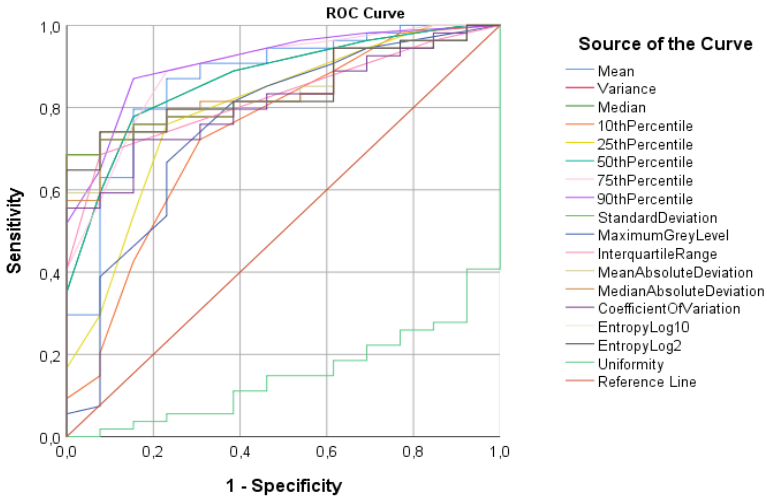
p>0.05; Mann-Whitney U testi; SD: Standart Sapma

Tümör alanından yapılan ölçümlerde, BH-RHK'larda histogram özelliklerinden skewness ve minimum gray level dışında (p>0,05) diğer bütün histogram özelliklerinde istatistiksel anlamlı farklılık saptandı (p<0,05). BH-RHK'larda Uniformity ve Kurtosis düzeyi daha düşük, diğer anlamlı farklılık görülen tüm özellik düzeylerinin ise daha yüksek olduğu belirlendi (Tablo 6).

Tablo 6. RHK alt tipine göre tümör alanı histogram özelliklerinin ortalamaları

	Tümör				
	BH-RHK (n=54)		**Non BH-RHK (n=13)**		
1.Derece Özellikler	**Mean**	**SD**	**Mean**	**SD**	***p***
Mean	108.88	2.25	105.84	1.73	**<0.001***
Variance	10.59	4.79	5.93	1.80	**<0.001***
Skewness	-0.29	0.53	-0.08	0.52	0.102
Kurtosis	0.66	3.16	1.03	1.35	**0.049***
Median	109.11	2.50	105.85	1.77	**<0.001***
Minimum Gray Level	96.00	2.92	95.08	2.90	0.315
10th Percentile	104.63	2.19	103.00	1.73	**0.006***
25th Percentile	106.85	2.33	104.46	1.81	**0.001***
50th Percentile	109.11	2.50	105.85	1.77	**<0.001***
75th Percentile	111.13	2.52	107.38	1.85	**<0.001***
90th Percentile	112.67	2.47	108.77	1.64	**<0.001***
Standard Deviation (SD)	3.18	0.70	2.41	0.38	**<0.001***
Maximum Gray Level	120.61	12.66	116.08	3.45	**0.004***
Interquartile Range (IQR)	4.28	1.28	2.92	0.49	**<0.001***
Mean Absolute Deviation	2.54	0.60	1.87	0.29	**<0.001***
Median Absolute Deviation	2.51	0.59	1.85	0.29	**<0.001***
Coefficient Of Variation	0.03	0.01	0.02	0.00	**0.001***
Entropy Log10	1.09	0.09	0.98	0.07	**<0.001***
EntropyLog2	3.62	0.30	3.25	0.22	**<0.001***
Uniformity	0.10	0.02	0.13	0.02	**<0.001***

*:p<0.05; Mann-Whitney U testi; SD: Standart Sapma



Şekil 2. RHK alt tipi ayırımında tümör alanı histogram özelliklerinin ROC eğrileri

Tablo 7. RHK alt tipi ayırımında tümör alanı histogram özelliklerinin ROC analizi

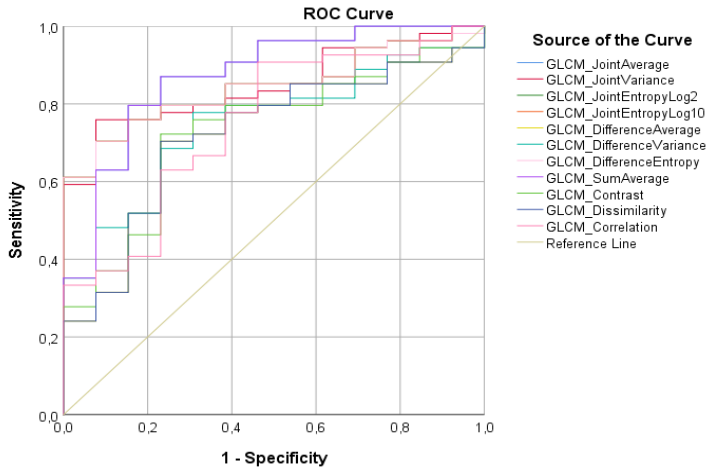
1.Derece özellikler	Alan	AUC	Alt-GA	Üst-GA	p	Cut-off	Sensitivity	Specificity
Mean	Tümör	0.87	0.75	0.98	**<0.001**	>107.38	0.80	0.85
Variance	Tümör	0.85	0.75	0.94	**<0.001**	>8.65	0.69	1.00
Median	Tümör	0.87	0.77	0.97	**<0.001**	>107.50	0.78	0.85
10th Percentile	Tümör	0.74	0.58	0.90	**0.007**	>103.50	0.72	0.69
25th Percentile	Tümör	0.80	0.66	0.93	**0.001**	>105.50	0.76	0.77
50th Percentile	Tümör	0.87	0.77	0.97	**<0.001**	>107.50	0.78	0.85
75th Percentile	Tümör	0.89	0.80	0.98	**<0.001**	>108.50	0.89	0.77
90th Percentile	Tümör	0.91	0.83	0.99	**<0.001**	>110.50	0.87	0.85
Standard Deviation (SD)	Tümör	0.85	0.75	0.94	**<0.001**	>2.94	0.69	1.00
Maximum Gray Level	Tümör	0.76	0.60	0.92	**0.004**	>117.50	0.67	0.77
Interquartile Range (IQR)	Tümör	0.83	0.73	0.93	**<0.001**	>3.50	0.69	0.92
Mean Absolute Deviation	Tümör	0.84	0.75	0.94	**<0.001**	>2.19	0.74	0.92
Median Absolute Deviation	Tümör	0.84	0.75	0.94	**<0.001**	>2.16	0.74	0.92
Coefficient Of Variation	Tümör	0.81	0.71	0.92	**0.001**	>0.03	0.72	0.85
Entropy Log10	Tümör	0.85	0.75	0.94	**<0.001**	>1.05	0.74	0.92
EntropyLog2	Tümör	0.85	0.75	0.94	**<0.001**	>3.48	0.74	0.92
Uniformity	Tümör	0.85	0.76	0.95	**<0.001**	<0.106	0.92	0.72

Tümör alanından yapılan ölçümlerde, RHK alt tipine göre GLCM grubu özelliklerin **tamamında** istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0,05$). BH-RHK'larda Cluster Shade ve Joint Maximum düzeyi daha düşük iken diğer anlamlı farklılık görülen tüm özellik düzeylerinin ise daha yüksek olduğu belirlendi (Tablo 8).

Tablo 8. RHK alt tipine göre tümör alanı GLCM grubu özelliklerin ortalamaları

		Tümör		
GLCM	**Tümör Tipi**	**Mean**	**SD**	***p***
Joint Maximum	BH-RHK	0.03	0.01	***0.001****
	Non BH-RHK	0.04	0.01	
Joint Average	BH-RHK	108.93	2.30	***<0.001****
	Non BH-RHK	105.88	1.73	
Joint Variance	BH-RHK	10.11	4.69	***<0.001****
	Non BH-RHK	5.41	1.60	
Joint Entropy Log2	BH-RHK	6.92	0.54	***<0.001****
	Non BH-RHK	6.27	0.40	
Joint Entropy Log10	BH-RHK	2.08	0.16	***<0.001****
	Non BH-RHK	1.89	0.12	
Difference Average	BH-RHK	2.29	0.43	***0.013****
	Non BH-RHK	1.99	0.31	
Difference Variance	BH-RHK	4.05	1.59	***0.006****
	Non BH-RHK	2.81	0.77	
Difference Entropy	BH-RHK	6.92	0.54	***<0.001****
	Non BH-RHK	6.27	0.40	
Sum Average	BH-RHK	217.87	4.59	***<0.001****
	Non BH-RHK	211.76	3.47	
Contrast	BH-RHK	9.47	3.55	***0.010****
	Non BH-RHK	6.86	2.04	
Dissimilarity	BH-RHK	2.29	0.43	***0.013****
	Non BH-RHK	1.99	0.31	
Correlation	BH-RHK	0.49	0.16	***0.006****
	Non BH-RHK	0.35	0.14	
Cluster Shade	BH-RHK	-33.33	215.80	***0.011****
	Non BH-RHK	4.16	45.00	

*:p<0.05; Mann-Whitney U testi; SD: Standart Sapma



Şekil 3. RHK alt tipi ayırımında tümör alanı GLCM grubu özelliklerin ROC eğrileri

Tablo 9. RHK alt tipi ayırımında tümör alanı GLCM grubu özelliklerin ROC analizi

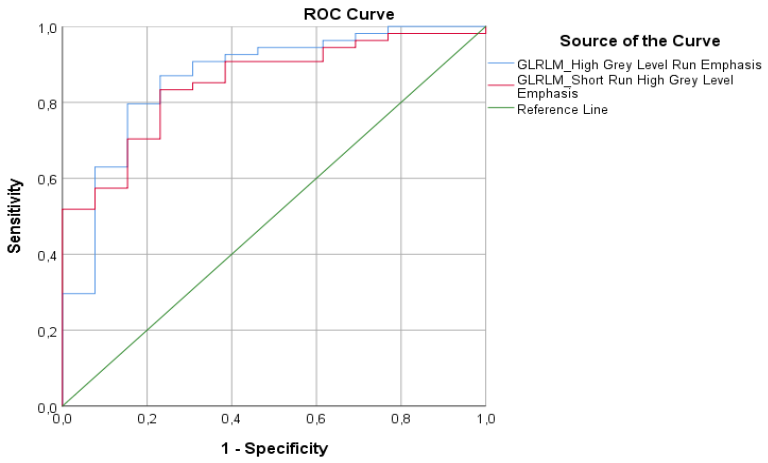
GLCM	Alan	AUC	Alt-GA	Üst-GA	p	Cut-off	Sensitivity	Specificity
Joint Average	Tümör	0.87	0.76	0.98	**<0.001**	>107.29	0.80	0.85
Joint Variance	Tümör	0.85	0.75	0.94	**<0.001**	>6.91	0.76	0.92
Joint Entropy Log2	Tümör	0.84	0.75	0.94	**<0.001**	>6.72	0.70	0.92
Joint Entropy Log10	Tümör	0.84	0.75	0.94	**<0.001**	>2.02	0.70	0.92
Difference Average	Tümör	0.72	0.58	0.87	**0.013**	>2.06	0.70	0.77
Difference Variance	Tümör	0.75	0.62	0.88	**0.006**	>2.91	0.78	0.69
Difference Entropy	Tümör	0.84	0.75	0.94	**<0.001**	>6.72	0.70	0.92
Sum Average	Tümör	0.87	0.76	0.98	**<0.001**	>214.58	0.80	0.85
Contrast	Tümör	0.73	0.59	0.87	**0.010**	>7.50	0.72	0.77
Dissimilarity	Tümör	0.72	0.58	0.87	**0.013**	>2.06	0.70	0.77
Correlation	Tümör	0.75	0.61	0.89	**0.006**	>0.31	0.91	0.54

Tümör alanından yapılan ölçümlerde, BH-RHK'larda GLRLM grubundan **Low Gray Level Run Emphasis**, **Short Run Low Gray Level Emphasis**, **Long Run Low Gray Level Emphasis** özelliklerinin daha düşük; **High Gray Level Run Emphasis**, **Short Run High Gray Level Emphasis** özelliklerinin ise daha yüksek olduğu belirlenmiş olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p<0,05) (Tablo 10).

Tablo 10. RHK alt tipine göre tümör alanı GLRLM grubu özelliklerin ortalamaları

		Tümör		
GLRLM	**Tümör Tipi**	**Mean**	**SD**	***p***
Short Runs Emphasis	BH-RHK	0.90	0.02	*0.093*
	Non BH-RHK	0.89	0.02	
Long Runs Emphasis	BH-RHK	1.54	0.16	*0.102*
	Non BH-RHK	1.59	0.13	
Low Gray Level Run Emphasis	BH-RHK	0.00008	0.00000	***<0.001****
	Non BH-RHK	0.00009	0.00000	
High Gray Level Run Emphasis	BH-RHK	11864.35	490.30	***<0.001****
	Non BH-RHK	11207.92	366.34	
Short Run Low Gray Level Emphasis	BH-RHK	0.000076	0.00000	***0.001****
	Non BH-RHK	0.000080	0.00000	
Short Run High Gray Level Emphasis	BH-RHK	10657.11	506.06	***<0.001****
	Non BH-RHK	9966.55	451.49	
Long Run Low Gray Level Emphasis	BH-RHK	0.00013	0.00002	***0.005****
	Non BH-RHK	0.00014	0.00001	
Long Run High Gray Level Emphasis	BH-RHK	18271.42	2019.26	*0.612*
	Non BH-RHK	17863.68	1255.62	
Gray Level Non Uniformity	BH-RHK	2135.65	2537.22	*0.669*
	Non BH-RHK	1501.66	1427.63	
Run Length Non Uniformity	BH-RHK	17776.42	18523.45	*0.241*
	Non BH-RHK	8819.95	8104.63	
Run Percentage	BH-RHK	0.87	0.03	*0.081*
	Non BH-RHK	0.85	0.02	

*:p<0.05; Mann-Whitney U testi; SD: Standart Sapma



Şekil 4. RHK alt tipi ayırımında tümör alanı GLRLM grubu özelliklerin ROC eğrileri

Tablo 11. RHK alt tipi ayırımında tümör alanı GLRLM grubu özelliklerin ROC analizi

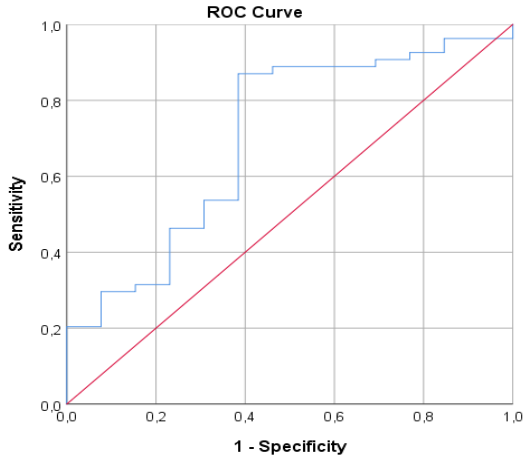
GLRLM	Alan	AUC	Alt-GA	Üst-GA	p	Cut-off	Sensitivity	Specificity
High Gray Level Run Emphasis	Tümör	0.87	0.75	0.98	**<0.001**	>11540.91	0.80	0.85
Short Run High Gray Level Emphasis	Tümör	0.85	0.75	0.95	**<0.001**	>10352.94	0.83	0.77

Tümör alanından yapılan ölçümlerde, BH-RHK'larda **GLSZM-Low Gray Level Zone Emphasis** ve **GLSZM-Small Zone Low Gray Level Emphasis** özelliklerinin daha düşük; **NGTDM-Contrast** ve **GLSZM-High Gray Level Zone Emphasis, GLSZM-Zone Size Entropy** özelliklerinin ise daha yüksek olduğu belirlenmiş olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p<0,05) (Tablo 12).

Tablo 12. RHK alt tipine göre tümör alanı NGTDM ve GLSZM grubu özelliklerin ortalamaları

		Tümör		
NGTDM	**Tümör Tipi**	**Mean**	**SD**	***p***
Coarseness	BH-RHK	0.00166	0.00270	*0.466*
	Non BH-RHK	0.00112	0.00095	
Contrast	BH-RHK	0.06371	0.02938	***0.025****
	Non BH-RHK	0.04385	0.02132	
Busyness	BH-RHK	0.94661	1.01248	*0.623*
	Non BH-RHK	0.63945	0.57018	
Complexity	BH-RHK	562.67	1043.85	*0.064*
	Non BH-RHK	301.01	138.41	
Strength	BH-RHK	0.28769	0.40871	*0.874*
	Non BH-RHK	0.18853	0.13907	
GLSZM	**Tümör Tipi**	**Mean**	**SD**	***p***
Small Zone Emphasis	BH-RHK	0.60352	0.03617	*0.051*
	Non BH-RHK	0.62377	0.03961	
Large Zone Emphasis	BH-RHK	12896.90	28581.92	*0.410*
	Non BH-RHK	12462.32	14237.16	
Low Gray Level Zone Emphasis	BH-RHK	0.000086	0.00000	***<0.001****
	Non BH-RHK	0.000090	0.00000	
High Gray Level Zone Emphasis	BH-RHK	11740.43	427.74	***<0.001****
	Non BH-RHK	11128.33	367.18	
Small Zone Low Gray Level Emphasis	BH-RHK	0.00005	0.00000	***<0.001****
	Non BH-RHK	0.00006	0.00000	
Small Zone High Gray Level Emphasis	BH-RHK	7059.71	463.31	*0.557*
	Non BH-RHK	6928.31	600.03	
Large Zone Low Gray Level Emphasis	BH-RHK	1.12806	2.60460	*0.318*
	Non BH-RHK	1.13795	1.31731	
Large Zone High Gray Level Emphasis	BH-RHK	147973075.9	314268590.6	*0.447*
	Non BH-RHK	136631388.3	154009153.4	
Gray Level Non Uniformity	BH-RHK	242.41	241.46	*0.447*
	Non BH-RHK	145.90	128.97	
Zone Size Non Uniformity	BH-RHK	1309.66	1404.53	*0.234*
	Non BH-RHK	623.44	541.25	
Zone Percentage	BH-RHK	0.16383	0.06353	*0.163*
	Non BH-RHK	0.13765	0.03931	
Zone Size Entropy	BH-RHK	6.20401	0.34263	***<0.001****
	Non BH-RHK	5.81650	0.25301	

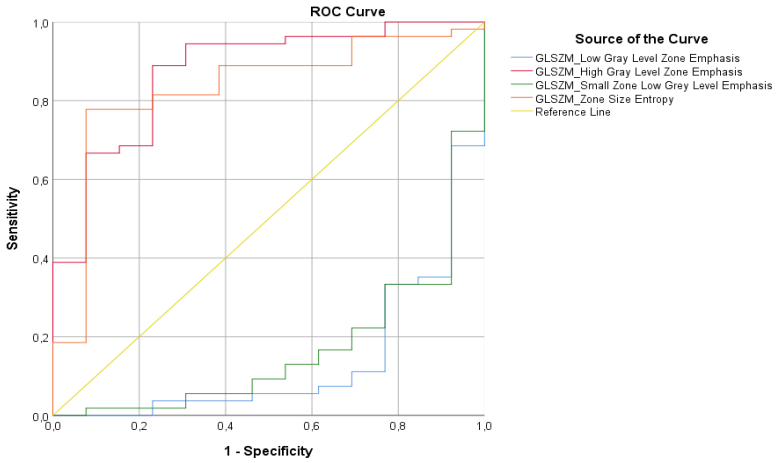
*:p<0.05; Mann-Whitney U testi; SD: Standart Sapma



Şekil 5. RHK alt tipi ayırımında tümör alanı NGTDM-Contrast özelliğinin ROC eğrisi

Tablo 13. RHK alt tipi ayırımında tümör alanı NGTDM-Contrast özelliğinin ROC analizi

Tanı Değerleri	Tümör- Contrast
AUC	0.70
Alt-GA	0.53
Üst-GA	0.87
p	0.025
Cut-off	>0.035
Sensitivity	0.87
Specificity	0.62



Şekil 6. RHK alt tipi ayırımında tümör alanı GLSZM grubu özelliklerin ROC eğrileri

Tablo 14. RHK alt tipi ayırımında tümör alanı GLSZM grubu özelliklerin ROC analizi

GLSZM	Alan	AUC	Alt-GA	Üst-GA	p	Cut-off	Sensitivity	Specificity
Low Gray Level Zone Emphasis	Tümör	0.86	0.75	0.98	**<0.001**	<0.000089	0.769	0.889
High Gray Level Zone Emphasis	Tümör	0.87	0.77	0.98	**<0.001**	>11329.1	0.89	0.77
Small Zone Low Gray Level Emphasis	Tümör	0.83	0.71	0.95	**<0.001**	<0.000053	0.923	0.667
Zone Size Entropy	Tümör	0.83	0.70	0.96	**<0.001**	>5.939	0.778	0.923

Yapılan ROC analizinde; RHK alt tipi ayırımında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişkili olan, AUC değeri yüksek ve çoklu regresyon varsayımlarını sağlayan tümör alanı texture özelliklerinin dahil edildiği, enter metoduyla kurulan çok değişkenli lojistik regresyon analizi uygulandı. Regresyon analizi sonuçlarına göre, model belirleme katsayısı R^2(Nagelkerke)=0.60'tır. Modelde (F=31.251, p<0.001) p değeri α değerinden küçük olduğu için %95 güven düzeyinde modelin anlamlı olduğu belirlenmiştir. Çoklu lojistik regresyon modeline göre; GLSZM grubu **High Gray Level Zone Emphasis** (OR:1.004; %95GA:1.001;1.006) ve GLCM grubu **Joint Variance** (OR:1.69; %95GA:1.10;2.59) özelliklerinin BH-RHK tanı olasılığını arttıran bağımsız değişkenler olduğu saptandı (Tablo 15).

Tablo 15. RHK alt tipi ayırımında tümör alanı özellikleri (çok değişkenli regresyon analizi)

Değişkenler	B	SH.	Wald	OR	%95 GA		p
GLSZM-High Gray Level Zone Emphasis	0.0040	0.00	8.10	1.004	1.001	1.006	**0.004***
GLCM-Joint Variance	0.5220	0.22	5.66	1.685	1.096	2.590	**0.017***
Sabit	-43.6240	14.53	9.01	0.000			0.003

=p<0.05, Multiple Logistic regression, **Method**=Enter, **OR:** Odds ratio, **SE**:Standard error, ***R^2(Nagelkerke)=0.60, ***Model χ^2***=31.251, *p<0.001*, **Dependent variable**: Tümör tipi (1=BH-RHK, 0=Non BH-RHK)

Modelin sınıflama tablosuna göre duyarlılık oranı %94.4; özgüllük oranı %69.2 olup model, GLSZM-**High Gray Level Zone Emphasis** ve GLCM-**Joint Variance** değişkenleri ile BH-RHK varlığını %89.6 oranında doğru tahmin etmiştir.

Tablo 16. RHK alt tipi ayırımında tümör alanı özellikleri ile oluşturulan lojistik modelin sınıflama tablosu

	Patolojik		
Radyolojik	BH-RHK	Non BH-RHK	**Toplam**
BH-RHK	51	4	55
Non BH-RHK	3	9	12
Toplam	54	13	67
Tanı testleri			
Sensitivity	*%94.4*		
Specificity	*%69.2*		
PPV	*%94.4*		
NPV	*%75*		
Accuracy	*%89.6*		

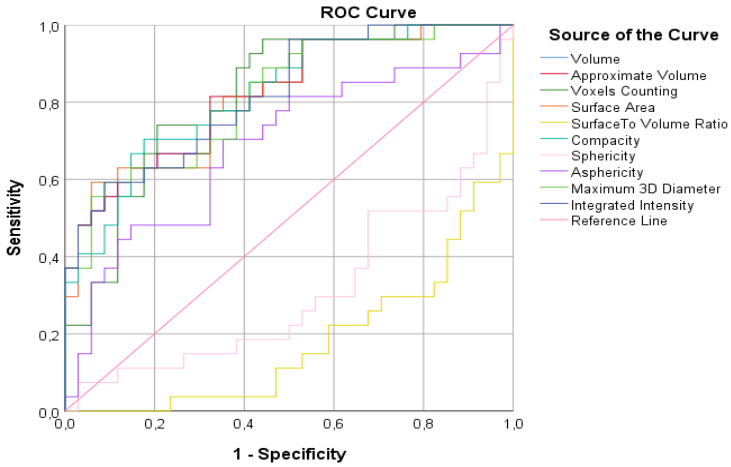
4.3.1.2. Tümör Alanı Texture Analiz Verileri ile Grade İlişkisi:

Tümör alanında, tümör derecesine göre morfolojik özelliklerin **tamamında** istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p<0,05). Yüksek grade tümörlerde Surface To Volume Ratio, Compactness 1-2 ve Sphericity daha düşük iken diğer anlamlı farklılık görülen tüm özelliklerin daha yüksek olduğu belirlendi (Tablo 17).

Tablo 17. RHK grade'ine göre tümör alanı morfolojik özelliklerin ortalamaları

			Tümör		
Morfolojik özellikler	**Grade**	**n**	**Mean**	**SD**	***p***
Volume	Low	34	40676.46	41236.33	***<0.001****
	High	27	151236.62	131093.44	
Approximate Volume	Low	34	40804.40	41282.50	***<0.001****
	High	27	151856.91	130884.24	
Voxels Counting	Low	34	13994.26	17152.59	***<0.001****
	High	27	41883.26	32591.06	
Surface Area	Low	34	6765.23	5112.08	***<0.001****
	High	27	17368.90	10922.81	
Surface To Volume Ratio	Low	34	0.240	0.098	***<0.001****
	High	27	0.147	0.049	
Compacity	Low	34	4.807	1.741	***<0.001****
	High	27	7.463	2.159	
Compactness 1	Low	34	0.036	0.002	***0.013****
	High	27	0.034	0.003	
Compactness 2	Low	34	0.463	0.062	***0.013****
	High	27	0.419	0.073	
Sphericity	Low	34	0.772	0.036	***0.013****
	High	27	0.746	0.043	
Asphericity	Low	34	0.298	0.062	***0.013****
	High	27	0.345	0.078	
Maximum 3D Diameter	Low	34	50.232	19.205	***<0.001****
	High	27	81.751	28.147	
Integrated Intensity	Low	34	5491120.99	5976228.51	***<0.001****
	High	27	19371176.60	16418476.19	

*:p<0.05; Mann-Whitney U testi; SD: Standart Sapma



Şekil 7. RHK grade ayırımında tümör alanı morfolojik özelliklerin ROC eğrileri

Tablo 18. RHK grade ayırımında tümör alanı morfolojik özelliklerin ROC analizi

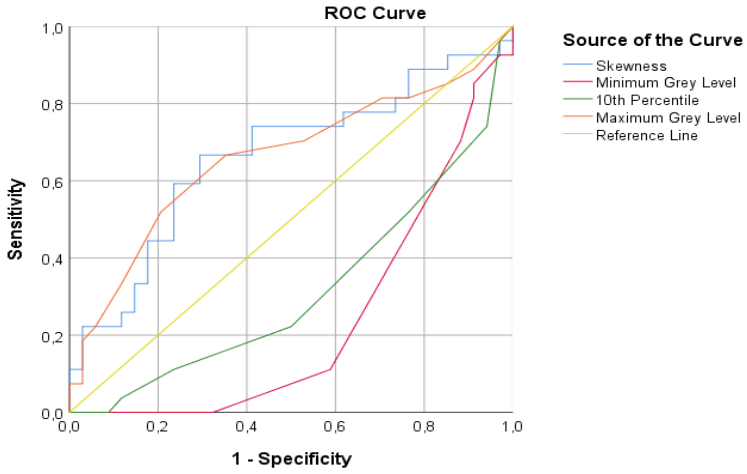
Morfolojik **özellikler**	Alan	AUC	Alt-GA	Üst-GA	p	Cut-off	Sensitivity	Specificity
Volume	Tümör	0.82	0.72	0.93	**<0.001**	>82588.59	0.63	0.85
Approximate Volume	Tümör	0.82	0.72	0.93	**<0.001**	>47689.15	0.81	0.68
Voxels Counting	Tümör	0.82	0.72	0.92	**<0.001**	>20993.50	0.74	0.79
Surface Area	Tümör	0.82	0.71	0.92	**<0.001**	>14628.70	0.59	0.94
Surface To Volume Ratio	Tümör	0.82	0.72	0.93	**<0.001**	<0.158	0.82	0.70
Compacity	Tümör	0.82	0.72	0.93	**<0.001**	>6.34	0.70	0.82
Sphericity	Tümör	0.69	0.55	0.83	**0.013**	<0.761	0.65	0.70
Asphericity	Tümör	0.69	0.55	0.83	**0.013**	>0.31	0.70	0.65
Maximum 3D Diameter	Tümör	0.81	0.71	0.92	**<0.001**	>76.64	0.59	0.91
Integrated Intensity	Tümör	0.82	0.72	0.92	**<0.001**	>14925701.63	0.59	0.91

Tümör alanından yapılan ölçümlerde, yüksek grade RHK'da histogram özelliklerinden **Minimum Gray Level** ve **10th Percentile**'in daha düşük; **Skewness** ve **Maximum Gray Level**'nin ise daha yüksek olduğu belirlenmiş olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p<0,05) (Tablo 19).

Tablo 19. RHK grade'ine göre tümör alanı histogram özelliklerinin ortalamaları

	Tümör				
	Low Grade (n=34)		**High Grade (n=27)**		
1.Derece Özellikler	**Mean**	**SD**	**Mean**	**SD**	***p***
Mean	108.92	2.47	107.88	2.30	*0.217*
Variance	9.17	3.16	11.01	6.30	*0.384*
Skewness	-0.40	0.36	-0.11	0.64	***0.029****
Kurtosis	0.29	0.70	1.24	4.43	*0.931*
Median	109.21	2.64	108.04	2.58	*0.139*
Minimum Gray Level	96.85	3.02	94.52	2.47	***<0.001****
10th Percentile	104.97	2.42	103.67	1.62	***0.013****
25th Percentile	107.06	2.46	105.85	2.14	*0.053*
50th Percentile	109.21	2.64	108.04	2.58	*0.139*
75th Percentile	111.00	2.61	110.15	2.97	*0.421*
90th Percentile	112.38	2.54	111.81	3.09	*0.731*
Standard Deviation (SD)	2.98	0.54	3.19	0.93	*0.384*
Maximum Gray Level	117.62	2.80	122.89	17.60	***0.032****
Interquartile Range (IQR)	3.94	1.10	4.30	1.54	*0.453*
Mean Absolute Deviation	2.37	0.46	2.55	0.78	*0.504*
Median Absolute Deviation	2.35	0.44	2.53	0.78	*0.459*
Coefficient Of Variation	0.03	0.00	0.03	0.01	*0.331*
Entropy Log10	1.07	0.08	1.09	0.12	*0.360*
EntropyLog2	3.54	0.25	3.60	0.41	*0.360*
Uniformity	0.10	0.02	0.10	0.03	*0.459*

*:p<0.05; Mann-Whitney U testi; SD: Standart Sapma



Şekil 8. RHK grade ayırımında tümör alanı histogram özelliklerinin ROC eğrileri

Tablo 20. RHK grade ayırımında tümör alanı histogram özelliklerinin ROC analizi

1.Derece Özellikler	Alan	AUC	Alt-GA	Üst-GA	p	Cut-off	Sensitivity	Specificity
Skewness	Tümör	0.66	0.52	0.81	**0.029**	>-0.24	0.67	0.71
Minimum Gray Level	Tümör	0.76	0.65	0.88	**<0.001**	<96.50	0.59	0.89
10th Percentile	Tümör	0.68	0.55	0.82	**0.014**	<104.50	0.50	0.78
Maximum Gray Level	Tümör	0.66	0.52	0.80	**0.033**	>118.50	0.67	0.65

Tümör alanından yapılan ölçümlerde, tümör derecesine göre GLCM grubu hiçbir özellikte istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05) (Tablo 21).

Tablo 21. RHK grade'ine göre tümör alanı GLCM grubu özelliklerin ortalamaları

		Tümör		
GLCM	**Grade**	**Mean**	**SD**	***P***
Joint Maximum	Low	0.03	0.01	*0.513*
	High	0.03	0.02	
Joint Average	Low	108.99	2.49	*0.217*
	High	107.92	2.37	
Joint Variance	Low	8.66	3.06	*0.408*
	High	10.54	6.19	
Joint Entropy Log2	Low	6.81	0.46	*0.674*
	High	6.85	0.72	
Joint Entropy Log10	Low	2.05	0.14	*0.674*
	High	2.06	0.22	
Difference Average	Low	2.28	0.41	*0.360*
	High	2.20	0.47	
Difference Variance	Low	3.87	1.31	*0.542*
	High	3.87	1.91	
Difference Entropy	Low	6.81	0.46	*0.674*
	High	6.85	0.72	
Sum Average	Low	217.98	4.97	*0.217*
	High	215.84	4.73	
Contrast	Low	9.22	3.17	*0.468*
	High	8.91	4.02	
Dissimilarity	Low	2.28	0.41	*0.360*
	High	2.20	0.47	
Correlation	Low	0.44	0.15	*0.087*
	High	0.51	0.16	
Cluster Shade	Low	-62.30	81.38	*0.110*
	High	9.15	289.67	

p>0.05; Mann-Whitney U testi; SD: Standart Sapma

Tümör alanından yapılan ölçümlerde; yüksek grade RHK'larda GLRLM grubu özelliklerden **Run Percentage** daha düşük; **Long Run Low Gray Level Emphasis**, **Gray Level Non Uniformity** ve **Run Length Non Uniformity**'nin ise daha yüksek olduğu belirlenmiş olup istatistiksel anlamlı farklılık izlendi (p<0,05) (Tablo 22).

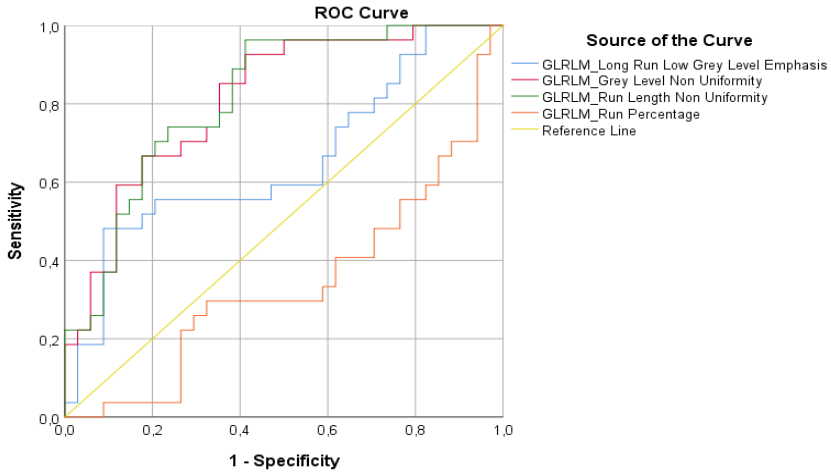
Tablo 22. RHK grade'ine göre tümör alanı GLRLM grubu özelliklerin ortalamaları

		Tümör		
GLRLM	**Grade**	**Mean**	**SD**	**p**
Short Runs Emphasis	Low	0.90	0.02	*0.061*
	High	0.89	0.02	
Long Runs Emphasis	Low	1.52	0.16	*0.061*
	High	1.59	0.16	
Low Gray Level Run Emphasis	Low	0.00008	0.00000	*0.206*
	High	0.00009	0.00000	
High Gray Level Run Emphasis	Low	11870.70	540.74	*0.240*
	High	11653.78	495.77	
Short Run Low Gray Level Emphasis	Low	0.00008	0.00000	*0.873*
	High	0.00008	0.00000	
Short Run High Gray Level Emphasis	Low	10700.35	483.01	*0.084*
	High	10374.50	609.92	
Long Run Low Gray Level Emphasis	Low	0.00013	0.00001	***0.041****
	High	0.00014	0.00002	
Long Run High Gray Level Emphasis	Low	18041.66	2209.23	*0.113*
	High	18541.59	1505.42	

Tablo 22. (Devamı). RHK grade'ine göre tümör alanı GLRLM grubu özelliklerin ortalamaları

		Tümör		
GLRLM	**Grade**	**Mean**	**SD**	**p**
Gray Level Non Uniformity	**Low**	**1125.97**	**1298.64**	***<0.001****
	High	3364.09	2944.55	
Run Length Non Uniformity	Low	9434.75	11879.63	***<0.001****
	High	26523.33	19514.55	
Run Percentage	Low	0.87	0.03	***0.034****
	High	0.86	0.03	

*:p<0.05; Mann-Whitney U testi; SD: Standart Sapma



Şekil 9. RHK grade ayırımında tümör alanı GLRLM grubu özelliklerin ROC eğrileri

Tablo 23. RHK grade ayırımında tümör alanı GLRLM grubu özelliklerin ROC analizi

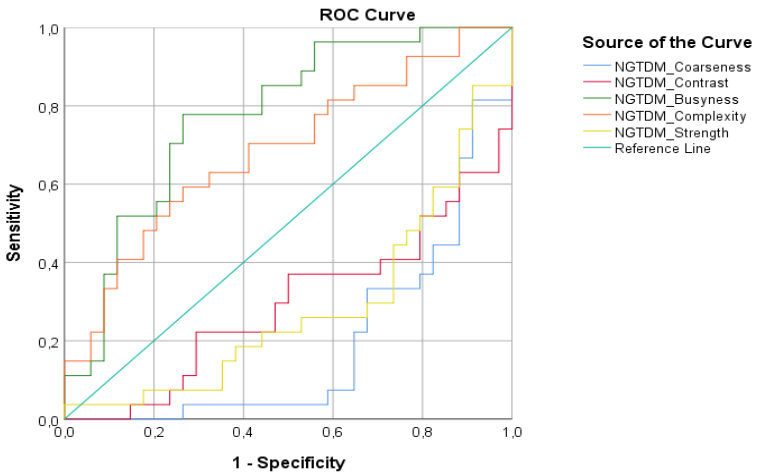
GLRLM	Alan	AUC	Alt-GA	Üst-GA	p	Cut-off	Sensitivity	Specificity
Long Run Low Gray Level Emphasis	Tümör	0.65	0.51	0.80	**0.041**	>0.000137	0.48	0.91
Gray Level Non Uniformity	Tümör	0.81	0.70	0.92	**<0.001**	>802.56	0.93	0.59
Run Length Non Uniformity	Tümör	0.82	0.71	0.92	**<0.001**	>5143.02	0.96	0.59
Run Percentage	Tümör	0.66	0.52	0.80	**0.034**	<0.864	0.71	0.59

Tümör alanından yapılan ölçümlerde, yüksek grade RHK'larda NGTDM grubundan **Coarseness**, **Contrast** ve **Strenght** daha düşük, **Busyness** ve **Complexity** ise daha yüksek bulunmuş olup istatistiksek olarak anlamlı farklılık saptandı (p<0.05). GLSZM grubunda ise **Small Zone Emphasis**, **Large Zone Emphasis**, **Large Zone Low Gray Level Emphasis**, **Large Zone High Gray Level Emphasis**, **Gray Level Non Uniformity, Zone Size Non Uniformity** özelliklerinin yüksek grade RHK'larda daha yüksek olduğu, **Small Zone Low Gray Level Emphasis** ve **Zone Percentage** özelliklerinin ise daha düşük olduğu bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p<0,05) (Tablo 24).

Tablo 24. RHK grade'ine göre tümör alanı NGTDM ve GLSZM grubu özelliklerin ortalamaları

		Tümör		
NGTDM	**Grade**	**Mean**	**SD**	***p***
Coarseness	Low	0.00248	0.00314	***<0,001****
	High	0.00044	0.00056	
Contrast	Low	0.07034	0.03033	***0,006****
	High	0.04887	0.02395	
Busyness	Low	0.56930	0.63287	***<0,001****
	High	1.39172	1.13707	
Complexity	Low	339.88	182.94	***0,013****
	High	769.41	1448.30	
Strength	Low	0.31813	0.29733	***0,004****
	High	0.21061	0.48035	
GLSZM	**Grade**	**Mean**	**SD**	***p***
Small Zone Emphasis	Low	0.59388	0.03793	***0,013****
	High	0.61807	0.02921	
Large Zone Emphasis	Low	4756.84	5278.18	***0,002****
	High	24262.08	38342.82	
Low Gray Level ZoneEmphasis	Low	0.00009	0.00000	*0,408*
	High	0.00009	0.00000	
High Gray Level Zone Emphasis	Low	11726.01	489.77	*0,504*
	High	11569.99	437.45	
Small Zone Low Gray Level Emphasis	Low	0.00005	0.00000	***0,004****
	High	0.00005	0.00000	
Small Zone High Gray Level Emphasis	Low	6941.94	531.38	*0,113*
	High	7125.31	373.05	
Large Zone Low Gray Level Emphasis	Low	0.39708	0.44531	***0,001****
	High	2.16223	3.50631	
Large Zone High Gray Level Emphasis	Low	57149702.5	62777937.1	***0,002****
	High	272950535.2	420000574.8	
Gray Level Non Uniformity	Low	142.11	178.38	***<0,001****
	High	352.05	243.11	
Zone Size Non Uniformity	Low	737.30	1054.54	***<0,001****
	High	1881.44	1422.83	
Zone Percentage	Low	0.17419	0.06718	***0,044****
	High	0.13986	0.04931	
Zone Size Entropy	Low	6.09094	0.31369	*0,063*
	High	6.24987	0.39734	

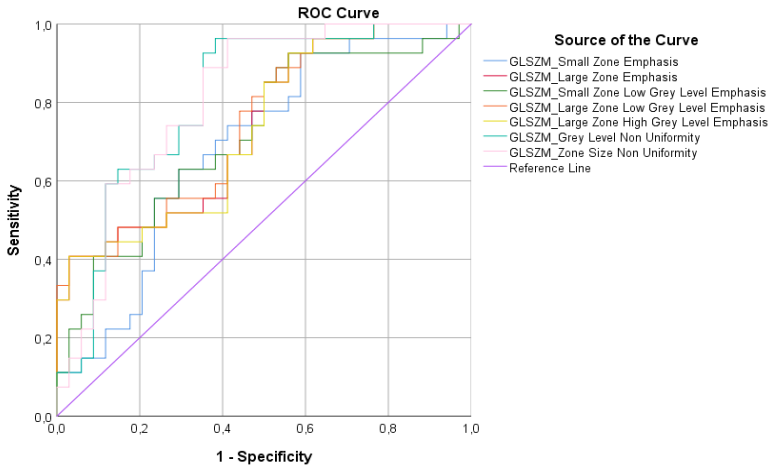
*:p<0.05; Mann-Whitney U testi; SD: Standart Sapma



Şekil 10. RHK grade ayırımında tümör alanı NGTDM grubu özelliklerin ROC eğrileri

Tablo 25. RHK grade ayırımında tümör alanı NGTDM grubu özelliklerin ROC analizi

NGTDM	Alan	AUC	Alt-GA	Üst-GA	p	Cut-off	Sensitivity	Specificity
Coarseness	Tümör	0.81	0.70	0.92	**<0.001**	<0.00082	0.65	0.93
Contrast	Tümör	0.71	0.57	0.84	**0.006**	<0.0492	0.79	0.59
Busyness	Tümör	0.78	0.66	0.89	**<0.001**	>0.54	0.78	0.74
Complexity	Tümör	0.69	0.55	0.82	**0.013**	>409.88	0.59	0.74
Strength	Tümör	0.72	0.58	0.85	**0.004**	<0.1212	0.74	0.70



Şekil 11. RHK grade ayırımında tümör alanı GLSZM grubu özelliklerin ROC eğrileri

Tablo 26. RHK grade ayırımında tümör alanı GLSZM grubu özelliklerin ROC analizi

GLSZM	Alan	AUC	Alt-GA	Üst-GA	p	Cut-off	Sensitivity	Specificity
Small Zone Emphasis	Tümör	0.69	0.55	0.82	**0.013**	>0.577	0.93	0.41
Large Zone Emphasis	Tümör	0.74	0.61	0.86	**0.002**	>14738.69	0.41	0.97
Small Zone Low Gray Level Emphasis	Tümör	0.72	0.58	0.85	**0.004**	>0.000051	0.93	0.44
Large Zone Low Gray Level Emphasis	Tümör	0.75	0.62	0.87	**0.001**	>1.248	0.41	0.97
Large Zone High Gray Level Emphasis	Tümör	0.73	0.61	0.86	**0.002**	>174313250.8	0.41	0.97
Gray Level Non Uniformity	Tümör	0.81	0.70	0.92	**<0.001**	>88.97	0.96	0.62
Zone Size Non Uniformity	Tümör	0.81	0.70	0.92	**<0.001**	>372.57	0.96	0.59

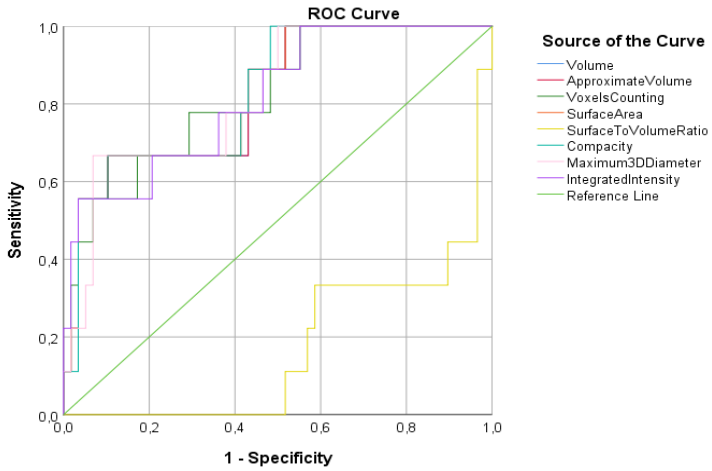
4.3.1.3. Tümör alanı texture analiz verileri ile progresyon ilişkisi

Tümör alanından yapılan ölçümlerde, progrese RHK'larda **Surface To Volume Ratio** düzeyi daha düşük iken **Volume**, **Approximate Volume**, **Voxels Counting**, **Surface Area**, **Compacity**, **Maximum 3D Diameter** ve **Integrated Intensity** özellikleri daha yüksek bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p<0,05) (Tablo 27).

Tablo 27. Progresyon varlığına göre tümör alanı morfolojik özelliklerin ortalamaları

			Tümör		
Morfolojik parametreler	**Progresyon**	**n**	**Mean**	**SD**	***p***
Volume	Evet	9	206298.21	163845.43	***0.002****
	Hayır	58	65269.88	77446.44	
Approximate Volume	Evet	9	206595.21	163989.69	***0.002****
	Hayır	58	65598.89	77469.06	
Voxels Counting	Evet	9	56533.89	38898.13	***0.002****
	Hayır	58	19947.50	22414.10	
Surface Area	Evet	9	21719.06	13041.40	***0.002****
	Hayır	58	9242.85	7653.41	
Surface To Volume Ratio	Evet	9	0.128	0.038	***0.002****
	Hayır	58	0.213	0.090	
Compacity	Evet	9	8.358	2.224	***0.002****
	Hayır	58	5.469	2.077	
Compactness 1	Evet	9	0.034	0.002	*0.098*
	Hayır	58	0.035	0.003	
Compactness 2	Evet	9	0.411	0.052	*0.098*
	Hayır	58	0.450	0.069	
Sphericity	Evet	9	0.742	0.032	*0.098*
	Hayır	58	0.764	0.040	
Asphericity	Evet	9	0.350	0.059	*0.098*
	Hayır	58	0.312	0.072	
Maximum 3D Diameter	Evet	9	91.222	28.175	***0.002****
	Hayır	58	58.167	24.806	
Integrated Intensity	Evet	9	27349937.31	22090574.87	***0.002****
	Hayır	58	8321419.19	9182945.42	

*:p<0.05; Mann-Whitney U testi; SD: Standart Sapma



Şekil 12. Progresyon ayırımında tümör alanı morfolojik özelliklerin ROC eğrileri

Tablo 28. Progresyon ayırımında tümör alanı morfolojik özelliklerin ROC analizi

Morfolojik özellikler	Alan	AUC	Alt-GA	Üst-GA	p	Cut-off	Sensitivity	Specificity
Volume	Tümör	0.82	0.68	0.97	**0.002**	>145826.04	0.67	0.90
Approximate Volume	Tümör	0.82	0.68	0.97	**0.002**	>146053.10	0.67	0.90
Voxels Counting	Tümör	0.82	0.68	0.96	**0.002**	>42188.00	0.67	0.83
Surface Area	Tümör	0.82	0.68	0.97	**0.002**	>18744.94	0.67	0.90
Surface To Volume Ratio	Tümör	0.83	0.69	0.96	**0.002**	<0.129	0.90	0.67

Tablo 28. (Devamı). Progresyon ayırımında tümör alanı morfolojik özelliklerin ROC analizi

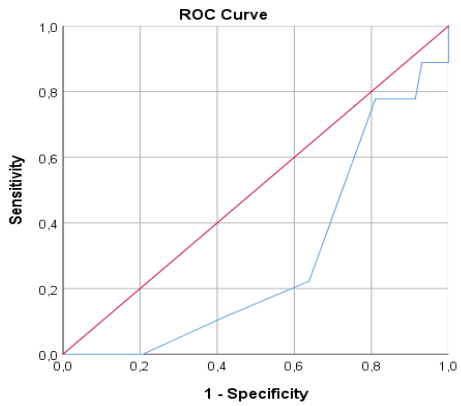
Morfolojik özellikler	Alan	AUC	Alt-GA	Üst-GA	p	Cut-off	Sensitivity	Specificity
Compacity	Tümör	0.83	0.69	0.96	**0.002**	>7.78	0.67	0.90
Maximum 3D Diameter	Tümör	0.82	0.68	0.96	**0.002**	>93.37	0.67	0.93
Integrated Intensity	Tümör	0.82	0.67	0.96	**0.002**	>26481720.94	0.56	0.97

Tümör alanından yapılan ölçümlerde; progrese RHK'larda histogram-**Minimum Gray Level** daha düşük bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p<0,05) (Tablo 29).

Tablo 29. Progresyon varlığına göre tümör alanı histogram özelliklerinin ortalamaları

	Tümör				
	Progresyon(+) (n=9)		**Progresyon(-) (n=58)**		
1.Derece Özellikler	**Mean**	**SD**	**Mean**	**SD**	***p***
Mean	107.12	2.16	108.47	2.48	*0.122*
Variance	9.64	4.70	9.69	4.79	*0.956*
Skewness	-0.16	0.27	-0.27	0.56	*0.180*
Kurtosis	0.36	1.38	0.79	3.06	*0.303*
Median	107.33	2.06	108.66	2.76	*0.126*
Minimum Gray Level	94.11	2.98	96.09	2.84	***0.042****
10th Percentile	103.11	1.27	104.50	2.26	*0.056*
25th Percentile	105.11	1.62	106.59	2.47	*0.064*
50th Percentile	107.33	2.06	108.66	2.76	*0.126*
75th Percentile	109.33	2.92	110.57	2.79	*0.259*
90th Percentile	110.89	2.98	112.07	2.76	*0.251*
Standard Deviation	3.02	0.76	3.03	0.72	*0.956*
Maximum Gray Level	121.22	8.33	119.50	12.04	*0.305*
Interquartile Range	4.22	1.48	3.98	1.26	*0.579*
Mean Absolute Deviation	2.42	0.66	2.41	0.61	*0.956*
Median Absolute Deviation	2.41	0.66	2.38	0.60	*0.883*
Coefficient Of Variation	0.03	0.01	0.03	0.01	*0.769*
Entropy Log10	1.07	0.11	1.07	0.10	*0.854*
EntropyLog2	3.56	0.37	3.55	0.32	*0.854*
Uniformity	0.10	0.03	0.10	0.02	*0.783*

*:p<0.05; Mann-Whitney U testi; SD: Standart Sapma



Şekil 13. Progresyon ayırımında tümör alanı histogram-Minumum Gray Level özelliğinin ROC eğrisi

Tablo 30. Progresyon ayırımında tümör alanı histogram-Minumum Gray Level özelliğinin ROC analizi

Tanı Değerleri	Tümör- Minimum Gray Level
AUC	0.71
Alt-GA	0.56
Üst-GA	0.86
p	0.045
Cut-off	>95.50
Sensitivity	0.64
Specificity	0.78

Tümör alanından yapılan ölçümlerde, progresyon varlığına göre GLCM grubu özelliklerden hiçbirinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05) (Tablo 31).

Tablo 31. Progresyon varlığına göre tümör alanı GLCM grubu özelliklerin ortalamaları

		Tümör		
GLCM	**Progresyon**	**Mean**	**SD**	***p***
Joint Maximum	Evet	0.03	0.01	*0.462*
	Hayır	0.03	0.01	
Joint Average	Evet	107.14	2.14	*0.118*
	Hayır	108.53	2.52	
Joint Variance	Evet	9.33	4.80	*0.941*
	Hayır	9.17	4.67	
Joint Entropy Log2	Evet	6.77	0.64	*0.825*
	Hayır	6.80	0.57	
Joint Entropy Log10	Evet	2.04	0.19	*0.825*
	Hayır	2.05	0.17	
Difference Average	Evet	2.12	0.54	*0.132*
	Hayır	2.25	0.41	
Difference Variance	Evet	3.32	1.63	*0.146*
	Hayır	3.88	1.53	
Difference Entropy	Evet	6.77	0.64	*0.825*
	Hayır	6.80	0.57	
Sum Average	Evet	214.27	4.27	*0.118*
	Hayır	217.06	5.04	
Contrast	Evet	8.08	4.44	*0.132*
	Hayır	9.10	3.31	
Dissimilarity	Evet	2.12	0.54	*0.132*
	Hayır	2.25	0.41	
Correlation	Evet	0.50	0.22	*0.544*
	Hayır	0.46	0.16	
Cluster Shade	Evet	-29.90	65.03	*0.387*
	Hayır	-25.46	208.30	

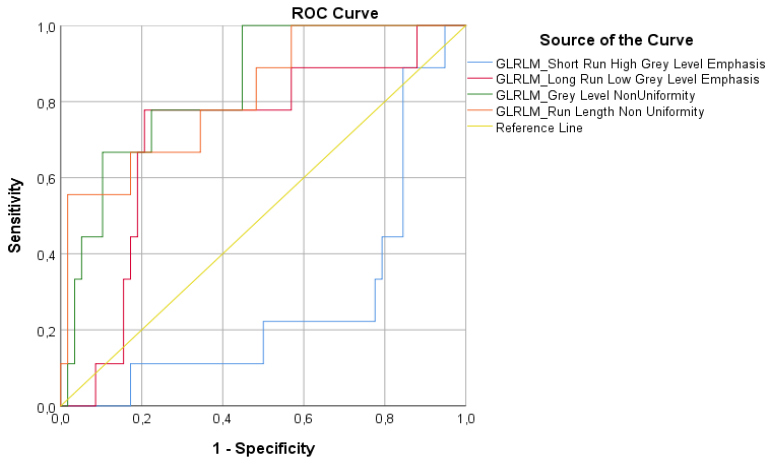
p>0.05; Mann-Whitney U testi; SD: Standart Sapma

Tümör alanından yapılan ölçümlerde, progrese RHK'larda GLRLM grubu **Short Run High Gray Level Emphasis** daha düşük, **Long Run Low Gray Level Emphasis**, **Gray Level Non Uniformity** ve **Run Length Non Uniformity** özellikleri ise daha yüksek bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p<0,05) (Tablo 32) .

Tablo 32. Progresyon varlığına göre tümör alanı GLRLM grubu özelliklerin ortalamaları

		Tümör		
GLRLM	**Progresyon**	**Mean**	**SD**	**p**
Short Runs Emphasis	Evet	0,89	0,02	*0,078*
	Hayır	0,90	0,02	
Long Runs Emphasis	Evet	1,61	0,14	*0,094*
	Hayır	1,54	0,16	
Low Gray Level Run Emphasis	Evet	0,00009	0,00000	*0,132*
	Hayır	0,00009	0,00000	
High Gray Level Run Emphasis	Evet	11487,68	470,44	*0,136*
	Hayır	11775,67	537,21	
Short Run Low Gray Level Emphasis	Evet	0,00008	0,00000	*0,607*
	Hayır	0,00008	0,00000	
Short Run High Gray Level Emphasis	Evet	10189,60	462,44	***0,027****
	Hayır	10574,87	564,26	
Long Run Low Gray Level Emphasis	Evet	0,00014	0,00001	***0,043****
	Hayır	0,00013	0,00002	
Long Run High Gray Level Emphasis	Evet	18495,01	1881,67	*0,429*
	Hayır	18145,34	1907,91	
Gray Level Non Uniformity	Evet	4200,41	2612,46	***0,001****
	Hayır	1673,15	2158,19	
Run Length Non Uniformity	Evet	35901,45	23926,51	***0,002****
	Hayır	12956,43	13975,15	
Run Percentage	Evet	0,85	0,03	*0,058*
	Hayır	0,87	0,03	

*:p<0.05; Mann-Whitney U testi; SD: Standart Sapma



Şekil 14. Progresyon ayırımında tümör alanı GLRLM grubu özelliklerin ROC eğrileri

Tablo 33. Progresyon ayırımında tümör alanı GLRLM grubu özelliklerin ROC analizi

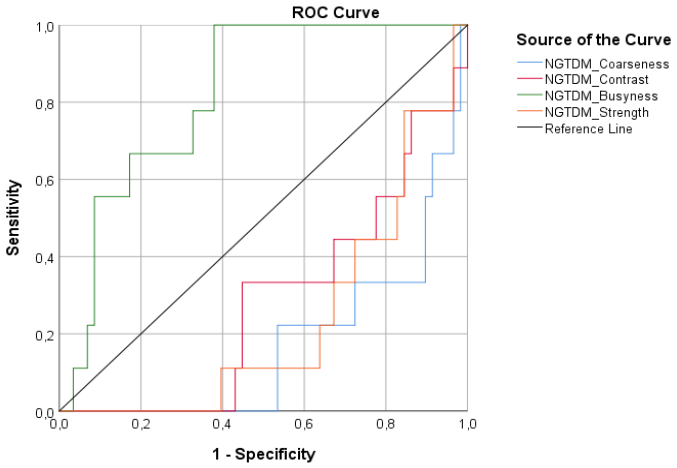
GLRLM	Alan	AUC	Alt-GA	Üst-GA	p	Cut-off	Sensitivity	Specificity
Short Run High Gray Level Emphasis	Tümör	0.73	0.56	0.90	0.027	<10381.13	0.78	0.78
Long Run Low Gray Level Emphasis	Tümör	0.71	0.53	0.89	0.043	>0.00014	0.78	0.79
Gray Level Non Uniformity	Tümör	0.84	0.71	0.96	0.001	>3835.62	0.67	0.90
Run Length Non Uniformity	Tümör	0.82	0.67	0.97	0.002	>42297.65	0.56	0.98

Tümör alanından yapılan ölçümlerde, progrese RHK'larda **Coarseness**, **Contrast**, **Strength** ve **Zone Percentage** özellikleri daha düşük, **Busyness**, **Large Zone Emphasis**, **Large Zone Low Gray Level Emphasis**, **Large Zone High Gray Level Emphasis**, **Gray Level Non Uniformity**, **Zone Size Non Uniformity** özellikleri ise daha yüksek olup istatistiksel anlamlı farklılık saptandı (p<0,05) (Tablo 34).

Tablo 34. Progresyon varlığına göre tümör alanı NGTDM ve GLSZM grubu özelliklerin ortalamaları

		Tümör		
NGTDM	**Progresyon**	**Mean**	**SD**	***p***
Coarseness	Evet	0.00028	0.00026	***0.002****
	Hayır	0.00175	0.00259	
Contrast	Evet	0.04163	0.01816	***0.038****
	Hayır	0.06269	0.02939	
Busyness	Evet	1.60815	0.81428	***0.002****
	Hayır	0.77511	0.92252	
Complexity	Evet	574.32	420.84	*0.278*
	Hayır	502.21	1002.10	
Strength	Evet	0.07739	0.05739	***0.011****
	Hayır	0.29810	0.39253	
GLSZM	**Progresyon**	**Mean**	**SD**	***p***
Small Zone Emphasis	Evet	0.61783	0.03888	*0.247*
	Hayır	0.60584	0.03729	
Large Zone Emphasis	Evet	25415.75	20950.11	***0.003****
	Hayır	10856.91	26678.33	
Low Gray Level Zone Emphasis	Evet	0.00009	0.00000	*0.225*
	Hayır	0.00009	0.00000	
High Gray Level Zone Emphasis	Evet	11427.56	522.23	*0.232*
	Hayır	11651.79	471.41	
Small Zone Low Gray Level Emphasis	Evet	0.00005	0.00000	*0.118*
	Hayır	0.00005	0.00000	
Small Zone High Gray Level Emphasis	Evet	7041.69	476.03	*0.971*
	Hayır	7033.05	496.74	
Large Zone Low Gray Level Emphasis	Evet	2.20234	1.79916	***0.003****
	Hayır	0.96358	2.45136	
Large Zone High Gray Level Emphasis	Evet	294123258.2	244850477.8	***0.004****
	Hayır	122752497.0	290555554.7	
Gray Level Non Uniformity	Evet	450.11	280.94	***0.003****
	Hayır	188.55	197.48	
Zone Size Non Uniformity	Evet	2498.87	1921.28	***0.006****
	Hayır	971.32	1070.27	
Zone Percentage	Evet	0.12896	0.05515	***0.034****
	Hayır	0.16337	0.06013	
Zone Size Entropy	Evet	6.20447	0.43490	*0.440*
	Hayır	6.11708	0.35021	

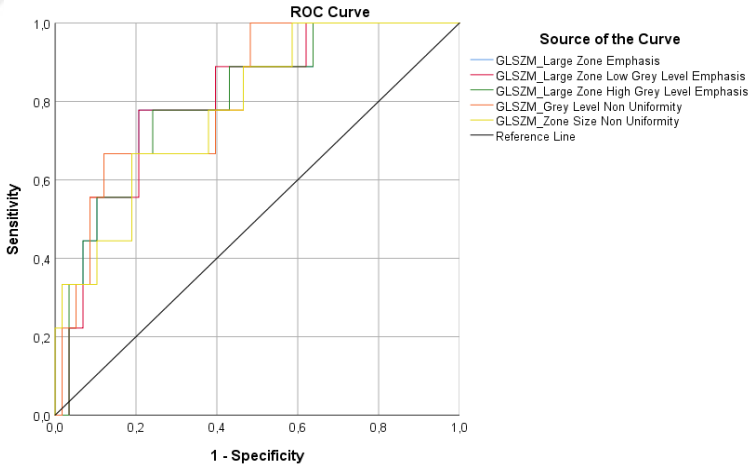
*:p<0.05; Mann-Whitney U testi; SD: Standart Sapma



Şekil 15. Progresyon varlığı ayırımında tümör alanı NGTDM grubu özelliklerin ROC eğrileri

Tablo 35. Progresyon ayırımında tümör alanı NGTDM grubu özelliklerin ROC analizi

NGTDM	Alan	AUC	Alt-GA	Üst-GA	p	Cut-off	Sensitivity	Specificity
Coarseness	Tümör	0.83	0.70	0.96	**0.002**	<0.00017	0.90	0.67
Contrast	Tümör	0.72	0.56	0.88	**0.038**	<0.064	0.43	1.00
Busyness	Tümör	0.82	0.71	0.93	**0.002**	>0.545	1.00	0.62
Strength	Tümör	0.76	0.63	0.90	**0.011**	<0.121	0.64	0.89



Şekil 16. Progresyon ayırımında tümör alanı GLSZM grubu özelliklerin ROC eğrileri

Tablo 36. Progresyon ayırımında tümör alanı GLSZM grubu özelliklerin ROC analizi

GLSZM	Alan	AUC	Alt-GA	Üst-GA	p	Cut-off	Sensitivity	Specificity
Large Zone Emphasis	Tümör	0.81	0.66	0.95	**0.003**	>9246.81	0.78	0.79
Large Zone Low Gray Level Emphasis	Tümör	0.81	0.67	0.95	**0.003**	>0.81	0.78	0.79
Large Zone High Gray Level Emphasis	Tümör	0.80	0.66	0.95	**0.004**	>100754174	0.78	0.76
Gray Level Non Uniformity	Tümör	0.81	0.67	0.95	**0.003**	>440.39	0.67	0.88
Zone Size Non Uniformity	Tümör	0.79	0.64	0.93	**0.006**	>1740.35	0.67	0.81

4.3.2. Prenal Alanın Texture Analiz Verilerinin Değerlendirilmesi

4.3.2.1. Prenal alanın texture analiz verileri ile alt tip ilişkisi

Tümör alt tipine göre Prenal alana ait morfolojik parametrelerin ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı(p>0,05) (Tablo 37).

Tablo 37. RHK alt tipine göre Prenal alan morfolojik özelliklerin ortalamaları

		Prenal Alan		
Morfolojik parametreler	**Tümör Tipi**	**Mean**	**SD**	***p***
Volume	BH-RHK	3598.10	2988.58	0.917
	Non BH-RHK	3248.84	1904.12	
Approximate Volume	BH-RHK	3908.99	3095.86	0.765
	Non BH-RHK	3438.88	2092.73	
Voxels Counting	BH-RHK	1144.68	867.96	0.968
	Non BH-RHK	1083.54	652.84	
Surface Area	BH-RHK	4023.81	3086.97	0.741
	Non BH-RHK	3564.66	2043.87	
Surface To Volume Ratio	BH-RHK	1.151	0.127	0.545
	Non BH-RHK	1.119	0.120	
Compacity	BH-RHK	0.879	0.093	0.545
	Non BH-RHK	0.903	0.098	
Compactness 1	BH-RHK	0.009	0.003	0.589
	Non BH-RHK	0.009	0.002	
Compactness 2	BH-RHK	0.035	0.027	0.589
	Non BH-RHK	0.034	0.017	
Sphericity	BH-RHK	0.310	0.075	0.589
	Non BH-RHK	0.315	0.056	
Asphericity	BH-RHK	2.411	0.800	0.589
	Non BH-RHK	2.281	0.645	
Maximum 3D Diameter	BH-RHK	52.253	19.139	0.337
	Non BH-RHK	46.993	12.847	
Integrated Intensity	BH-RHK	390018.71	292379.26	0.904
	Non BH-RHK	340987.70	190046.56	

p>0.05; Mann-Whitney U testi; SD: Standart Sapma

Prenal alandan yapılan ölçümlerde, BH-RHK'larda **Coefficient Of Variation** daha yüksek bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p<0,05) (Tablo 38).

Tablo 38. RHK alt tipine göre Prenal alan histogram özelliklerinin ortalamaları

	Prenal Alan				
	BH-RHK (n=54)		**Non BH-RHK (n=13)**		
1.Derece Özellikler	**Mean**	**SD**	**Mean**	**SD**	***p***
Mean	111.28	1.95	110.98	1.87	*0.891*
Variance	8.31	3.77	11.21	5.58	*0.065*
Skewness	-0.26	0.38	-0.18	0.31	*0.298*
Kurtosis	0.34	0.99	-0.16	0.45	*0.063*
Median	111.42	2.07	111.00	1.92	*0.707*
Minimum Gray Level	101.19	2.64	100.92	2.60	*0.864*
10th Percentile	107.55	1.95	106.69	1.80	*0.139*
25th Percentile	109.47	2.01	108.85	1.99	*0.405*
50th Percentile	111.42	2.07	111.00	1.92	*0.707*
75th Percentile	113.25	2.08	113.31	2.14	*0.562*
90th Percentile	114.85	2.13	115.23	2.42	*0.419*

Tablo 38. (Devamı). RHK alt tipine göre Prenal alan histogram özelliklerinin ortalamaları

	Prenal Alan				
	BH-RHK (n=54)		**Non BH-RHK (n=13)**		
1.Derece Özellikler	**Mean**	**SD**	**Mean**	**SD**	***p***
Standard Deviation	2.82	0.58	3.26	0.80	*0.065*
Maximum Gray Level	119.15	3.11	119.46	3.28	*0.402*
Interquartile Range	3.77	1.07	4.46	1.33	*0.097*
Mean Absolute Deviation	2.25	0.49	2.65	0.71	*0.056*
Median Absolute Deviation	2.23	0.49	2.63	0.70	*0.058*
Coefficient Of Variation	0.03	0.01	0.03	0.01	***0.048****
Entropy Log10	1.04	0.08	1.10	0.10	*0.063*
EntropyLog2	3.47	0.27	3.66	0.34	*0.063*
Uniformity	0.11	0.02	0.09	0.02	*0.063*

*:p<0.05; Mann-Whitney U testi; SD: Standart Sapma

Prenal alandan yapılan ölçümlerde, BH-RHK'larda **Joint Entropy Log2** ve **Log10** ile **Difference Entropy** özellikleri daha düşük olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p<0,05) (Tablo 39).

Tablo 39. RHK alt tipine göre Prenal alan GLCM grubu özelliklerin ortalamaları

		Prenal Alan		
GLCM	**Tümör Tipi**	**Mean**	**SD**	***p***
Joint Maximum	BH-RHK	0.03	0.01	*0.075*
	Non BH-RHK	0.03	0.01	
Joint Average	BH-RHK	111.33	2.00	*0.840*
	Non BH-RHK	111.22	1.88	
Joint Variance	BH-RHK	8.09	3.79	*0.070*
	Non BH-RHK	10.73	5.30	
Joint Entropy Log2	BH-RHK	6.66	0.50	***0.046****
	Non BH-RHK	6.99	0.58	
Joint Entropy Log10	BH-RHK	2.00	0.15	***0.046****
	Non BH-RHK	2.10	0.17	
Difference Average	BH-RHK	2.17	0.43	*0.072*
	Non BH-RHK	2.39	0.42	
Difference Variance	BH-RHK	3.44	1.46	*0.077*
	Non BH-RHK	3.99	1.30	
Difference Entropy	BH-RHK	6.66	0.50	***0.046****
	Non BH-RHK	6.99	0.58	
Sum Average	BH-RHK	222.67	4.01	*0.840*
	Non BH-RHK	222.44	3.76	
Contrast	BH-RHK	8.34	3.58	*0.075*
	Non BH-RHK	9.87	3.34	
Dissimilarity	BH-RHK	2.17	0.43	*0.072*
	Non BH-RHK	2.39	0.42	
Correlation	BH-RHK	0.46	0.14	*0.321*
	Non BH-RHK	0.50	0.13	
Cluster Shade	BH-RHK	-22.47	69.12	*0.634*
	Non BH-RHK	-18.10	39.84	

*:p<0.05; Mann-Whitney U testi; SD: Standart Sapma

Tümör alt tipine göre Prenal alan GLRLM grubu özelliklerin ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı(p>0,05) (Tablo 40).

Tablo 40. RHK alt tipine göre Prenal alan GLRLM grubu özelliklerin ortalamaları

		Prenal Alan		
GLRLM	**Tümör Tipi**	**Mean**	**SD**	***p***
Short Runs Emphasis	BH-RHK	0.95	0.01	*0.483*
	Non BH-RHK	0.95	0.01	
Long Runs Emphasis	BH-RHK	1.24	0.06	*0.473*
	Non BH-RHK	1.22	0.04	
Low Gray Level Run Emphasis	BH-RHK	0.00008	0.00000	*0.803*
	Non BH-RHK	0.00008	0.00000	
High Gray Level Run Emphasis	BH-RHK	12393.61	434.09	*0.929*
	Non BH-RHK	12327.91	413.83	
Short Run Low Gray Level Emphasis	BH-RHK	0.00008	0.00000	*0.657*
	Non BH-RHK	0.00008	0.00000	
Short Run High Gray Level Emphasis	BH-RHK	11758.58	429.32	*0.942*
	Non BH-RHK	11732.24	406.67	
Long Run Low Gray Level Emphasis	BH-RHK	0.00010	0.00001	*0.705*
	Non BH-RHK	0.00010	0.00000	
Long Run High Gray Level Emphasis	BH-RHK	15419.34	909.50	*0.600*
	Non BH-RHK	15105.30	697.36	
Gray Level Non Uniformity	BH-RHK	112.51	98.31	*0.612*
	Non BH-RHK	89.78	55.12	
Run Length Non Uniformity	BH-RHK	940.85	704.65	*0.981*
	Non BH-RHK	903.02	548.93	
Run Percentage	BH-RHK	0.93	0.01	*0.545*
	Non BH-RHK	0.94	0.01	

p>0.05; Mann-Whitney U testi; SD: Standart Sapma

Prenal alandan yapılan ölçümlerde, BH-RHK'larda **NGTDM-Contrast** özelliği daha düşük olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p<0,05). Tümör alt tipine göre Prenal alanda GLSZM grubu özelliklerin ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05) (Tablo 41).

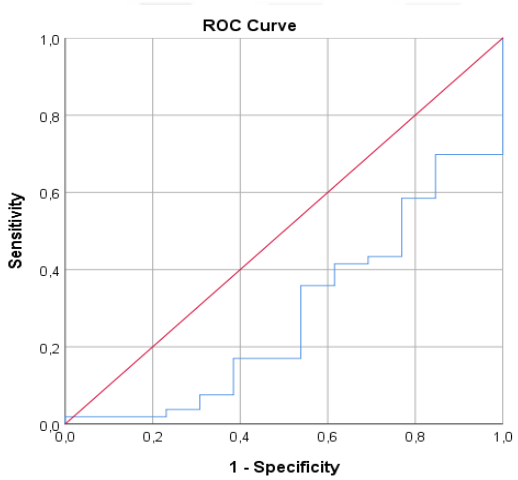
Tablo 41. RHK alt tipine göre Prenal alan NGTDM ve GLSZM grubu özelliklerin ortalamaları

		Prenal Alan		
NGTDM	**Tümör Tipi**	**Mean**	**SD**	***p***
Coarseness	BH-RHK	0.01113	0.00844	*0.866*
	Non BH-RHK	0.01028	0.00576	
Contrast	BH-RHK	0.08013	0.02567	***0.017****
	Non BH-RHK	0.10358	0.03186	
Busyness	BH-RHK	0.07075	0.05167	*0.693*
	Non BH-RHK	0.06858	0.03548	
Complexity	BH-RHK	231.42	185.69	*0.256*
	Non BH-RHK	263.02	137.16	
Strength	BH-RHK	1.29	0.99	*0.753*
	Non BH-RHK	1.20	0.71	
GLSZM	**Tümör Tipi**	**Mean**	**SD**	***p***
Small Zone Emphasis	BH-RHK	0.62	0.05	*0.681*
	Non BH-RHK	0.63	0.04	
Large Zone Emphasis	BH-RHK	17.80	14.53	*0.994*
	Non BH-RHK	14.22	5.45	
Low Gray Level ZoneEmphasis	BH-RHK	0.00008	0.00000	*0.657*
	Non BH-RHK	0.00008	0.00000	
High Gray Level Zone Emphasis	BH-RHK	12365.63	421.02	*0.705*
	Non BH-RHK	12276.62	417.24	
Small Zone Low Gray Level Emphasis	BH-RHK	0.00005	0.00000	*0.578*
	Non BH-RHK	0.00005	0.00000	

Tablo 41. (Devamı). RHK alt tipine göre Prenal alan NGTDM ve GLSZM grubu özelliklerin ortalamaları

		Prenal Alan		
GLSZM	**Tümör Tipi**	**Mean**	**SD**	***p***
Small Zone High Gray Level Emphasis	BH-RHK	7649.92	665.85	*0.968*
	Non BH-RHK	7697.42	596.61	
Large Zone Low Gray Level Emphasis	BH-RHK	0.00144	0.00117	*0.968*
	Non BH-RHK	0.00115	0.00044	
Large Zone High Gray Level Emphasis	BH-RHK	220789.5	182066.5	*0.891*
	Non BH-RHK	175691.1	68294.8	
Gray Level Non Uniformity	BH-RHK	42.24	33.16	*0.815*
	Non BH-RHK	37.51	24.34	
Zone Size Non Uniformity	BH-RHK	171.83	139.76	*0.612*
	Non BH-RHK	176.97	115.23	
Zone Percentage	BH-RHK	0.42037	0.07280	*0.803*
	Non BH-RHK	0.43662	0.06280	
Zone Size Entropy	BH-RHK	5.49140	0.27625	*0.406*
	Non BH-RHK	5.59368	0.33007	

*:p<0.05; Mann-Whitney U testi; SD: Standart Sapma



Şekil 17. RHK alt tipi ayırımında Prenal alan NGTDM-Contrast özelliğinin ROC eğrisi

Tablo 42. RHK alt tipi ayırımında Prenal alan NGTDM-Contrast özelliğinin ROC analizi

Tanı Değerleri	Prenal - Contrast
AUC	0.72
Alt-GA	0.56
Üst-GA	0.87
p	0.017
Cut-off	>0.103
Sensitivity	0.54
Specificity	0.83

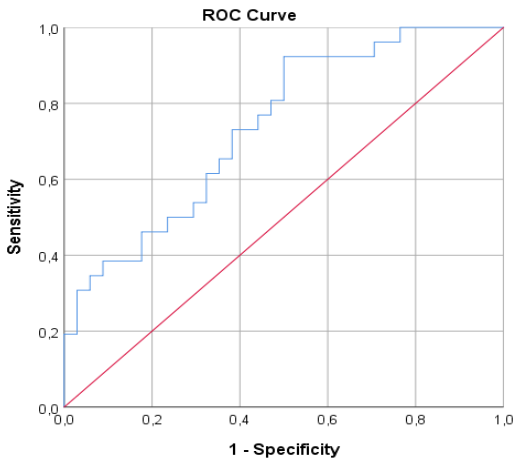
4.3.2.2. Prenal alanın texture analiz verileri ile grade ilişkisi

Prenal alandan yapılan ölçümlerde, yüksek grade RHK'larda **Maximum 3D Diameter** özelliğinin daha yüksek olduğu bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p<0,05) (Tablo 43).

Tablo 43. RHK grade'ine göre Prenal alan morfolojik özelliklerin ortalamaları

		Prenal Alan		
Morfolojik parametreler	**Grade**	**Mean**	**SD**	***p***
Volume	Low	2925.93	2000.68	0.058
	High	4462.96	3585.18	
Approximate Volume	Low	3178.53	2139.65	0.051
	High	4857.87	3670.31	
Voxels Counting	Low	976.24	690.11	0.064
	High	1365.96	961.53	
Surface Area	Low	3329.74	2139.95	0.069
	High	4934.84	3672.16	
Surface To Volume Ratio	Low	1.159	0.126	0.395
	High	1.140	0.123	
Compacity	Low	0.872	0.094	0.395
	High	0.887	0.090	
Compactness 1	Low	0.010	0.003	0.086
	High	0.008	0.003	
Compactness 2	Low	0.038	0.027	0.086
	High	0.029	0.023	
Sphericity	Low	0.321	0.072	0.086
	High	0.291	0.071	
Asphericity	Low	2.262	0.722	0.086
	High	2.629	0.829	
Maximum 3D Diameter	Low	45.286	14.014	**0.002***
	High	60.972	20.281	
Integrated Intensity	Low	333800.56	259079.42	0.071
	High	449470.47	297594.38	

*:p<0.05; Mann-Whitney U testi; SD: Standart Sapma



Şekil 18. RHK grade ayırımında Prenal alan morfolojik-Maximum 3D Diameter özelliğinin ROC eğrisi

Tablo 44. RHK grade ayırımında Prenal alan morfolojik-Maximum 3D Diameter özelliğinin ROC analizi

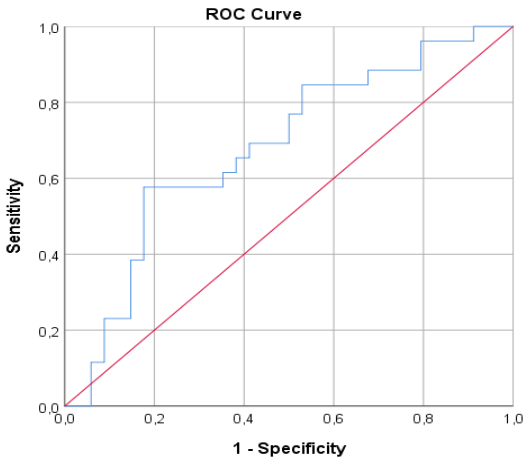
Tanı Değerleri	Prenal- Maximum 3D Diameter
AUC	0.74
Alt-GA	0.62
Üst-GA	0.86
p	0.002
Cut-off	>43.12
Sensitivity	0.92
Specificity	0.50

Prenal alandan yapılan ölçümlerde, yüksek grade RHK'larda **Skewness** özelliğinin daha yüksek olduğu bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p<0,05) (Tablo 45).

Tablo 45. RHK grade'ine göre Prenal alan histogram parametrelerinin ortalamaları

	Prenal Alan				
	Low Grade		**High Grade**		
	(n=34)		**(n=27)**		
1.Derece Paremetreler	**Mean**	**SD**	**Mean**	**SD**	***p***
Mean	111.33	1.87	110.93	2.12	*0.561*
Variance	7.96	2.77	9.58	4.92	*0.371*
Skewness	-0.33	0.40	-0.13	0.28	***0.017****
Kurtosis	0.46	1.17	-0.01	0.51	*0.086*
Median	111.44	1.96	111.08	2.30	*0.566*
Minimum Gray Level	101.44	2.60	100.62	2.58	*0.345*
10th Percentile	107.71	1.98	106.92	1.94	*0.158*
25th Percentile	109.50	2.02	109.00	2.12	*0.377*
50th Percentile	111.44	1.96	111.08	2.30	*0.566*
75th Percentile	113.18	1.80	113.15	2.53	*0.826*
90th Percentile	114.85	1.86	114.73	2.49	*0.898*
Standart Deviation	2.79	0.45	3.01	0.75	*0.371*
Maximum Gray Level	118.76	2.43	119.54	3.73	*0.415*
Interquartile Range	3.68	0.95	4.15	1.26	*0.144*
Mean Absolute Deviation	2.21	0.39	2.42	0.64	*0.332*
Median Absolute Deviation	2.19	0.38	2.40	0.63	*0.340*
Coefficient Of Variation	0.03	0.00	0.03	0.01	*0.355*
Entropy Log10	1.04	0.07	1.07	0.10	*0.257*
EntropyLog2	3.45	0.22	3.56	0.33	*0.257*
Uniformity	0.11	0.02	0.10	0.02	*0.200*

*:p<0.05; Mann-Whitney U testi; SD: Standart Sapma



Şekil 19. RHK grade ayırımında Prenal alan histogram-Skewness özelliğinin ROC eğrisi

Tablo 46. RHK grade ayırımında Prenal alan histogram-Skewness özelliğinin ROC analizi

Tanı Değerleri	Prenal- Skewness
AUC	0.68
Alt-GA	0.54
Üst-GA	0.82
p	0.017
Cut-off	>-0.118
Sensitivity	0.58
Specificity	0.82

Tümör derecesine göre Prenal alanın GLCM ve GLRLM grubu özelliklerin ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık saptanmadı(p>0,05) (Tablo 47, 48).

Tablo 47. RHK grade'ine göre Prenal alan GLCM grubu özelliklerin ortalamaları

		Prenal Alan		
GLCM	**Grade**	**Mean**	**SD**	***p***
Joint Maximum	Low	0.03	0.01	*0.318*
	High	0.03	0.01	
Joint Average	Low	111.38	1.93	*0.581*
	High	111.03	2.15	
Joint Variance	Low	7.70	3.01	*0.263*
	High	9.41	4.65	
Joint Entropy Log2	Low	6.63	0.44	*0.189*
	High	6.81	0.58	
Joint Entropy Log10	Low	1.99	0.13	*0.189*
	High	2.05	0.17	
Difference Average	Low	2.17	0.39	*0.709*
	High	2.22	0.46	
Difference Variance	Low	3.39	1.19	*0.687*
	High	3.64	1.67	
Difference Entropy	Low	6.63	0.44	*0.189*
	High	6.81	0.58	
Sum Average	Low	222.77	3.86	*0.581*
	High	222.06	4.31	
Contrast	Low	8.25	3.03	*0.720*
	High	8.78	4.00	
Dissimilarity	Low	2.17	0.39	*0.709*
	High	2.22	0.46	
Correlation	Low	0.44	0.15	*0.110*
	High	0.50	0.12	
Cluster Shade	Low	-24.15	44.29	*0.148*
	High	-17.96	86.56	

p>0.05; Mann-Whitney U testi; SD: Standart Sapma

Tablo 48. RHK grade'ine göre Prenal alan GLRLM grubu özelliklerin ortalamaları

		Prenal Alan		
GLRLM	**Grade**	**Mean**	**SD**	***p***
Short Runs Emphasis	Low	0.95	0.01	0.765
	High	0.95	0.01	
Long Runs Emphasis	Low	1.24	0.05	0.654
	High	1.24	0.06	
Low Gray Level Run Emphasis	Low	0.00008	0.00000	0.541
	High	0.00008	0.00000	
High Gray Level Run Emphasis	Low	12403.69	419.41	0.602
	High	12316.14	469.89	
Short Run Low Gray Level Emphasis	Low	0.00008	0.00000	0.502
	High	0.00008	0.00000	
Short Run High Gray Level Emphasis	Low	11770.88	393.93	0.551
	High	11683.33	476.81	
Long Run Low Gray Level Emphasis	Low	0.00010	0.00000	0.502
	High	0.00010	0.00001	
Long Run High Gray Level Emphasis	Low	15414.97	938.50	0.964
	High	15319.64	861.50	
Gray Level Non Uniformity	Low	93.93	63.46	0.128
	High	132.37	121.99	
Run Length Non Uniformity	Low	804.55	573.70	0.054
	High	1122.14	770.15	
Run Percentage	Low	0.93	0.01	0.732
	High	0.93	0.01	

p>0.05; Mann-Whitney U testi; SD: Standart Sapma

Tümör grade'ine göre Prenal alan NGTDM grubu özelliklerin ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı(p>0,05). GLSZM grubu özelliklerden ise **Zone Size Non Uniformity** yüksek grade RHK'larda daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p<0,05) (Tablo 49).

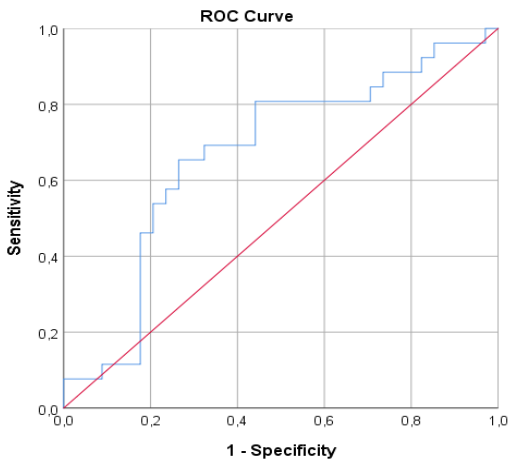
Tablo 49. RHK grade'ine göre Prenal alan NGTDM ve GLSZM grubu özelliklerin ortalamaları

		Prenal Alan		
NGTDM	**Grade**	**Mean**	**SD**	***p***
Coarseness	Low	0.01249	0.00924	*0.104*
	High	0.00874	0.00572	
Contrast	Low	0.08282	0.02514	*0.881*
	High	0.08297	0.02935	
Busyness	Low	0.06278	0.03943	*0.161*
	High	0.08291	0.06044	
Complexity	Low	203.93	93.38	*0.117*
	High	270.92	243.87	
Strength	Low	1.38042	1.02504	*0.387*
	High	1.13146	0.85108	
GLSZM	**Grade**	**Mean**	**SD**	***p***
Small Zone Emphasis	Low	0.61988	0.05308	*0.964*
	High	0.62208	0.04743	
Large Zone Emphasis	Low	16.93	13.91	*0.493*
	High	18.23	13.86	
Low Gray Level ZoneEmphasis	Low	0.00008	0.00000	*0.561*
	High	0.00008	0.00000	
High Gray Level Zone Emphasis	Low	12373.96	410.92	*0.644*
	High	12284.19	452.90	
Small Zone Low Gray Level Emphasis	Low	0.00005	0.00001	*0.698*
	High	0.00005	0.00000	
Small Zone High Gray Level Emphasis	Low	7645.77	613.31	*0.743*
	High	7624.40	673.09	

Tablo 49. (Devamı). RHK grade'ine göre Prenal alan NGTDM ve GLSZM grubu özelliklerin ortalamaları

		Prenal Alan		
GLSZM	**Grade**	**Mean**	**SD**	***p***
Large Zone Low Gray Level Emphasis	Low	0.00136	0.00111	*0.456*
	High	0.00149	0.00112	
Large Zone High Gray Level Emphasis	Low	210791.20	175617.98	*0.581*
	High	224515.20	172176.68	
Gray Level Non Uniformity	Low	35.90	24.93	*0.114*
	High	50.20	39.21	
Zone Size Non Uniformity	Low	145.14	109.82	***0.025****
	High	209.65	157.93	
Zone Percentage	Low	0.42110	0.06642	*0.676*
	High	0.42004	0.07443	
Zone Size Entropy	Low	5.45345	0.29518	*0.095*
	High	5.58265	0.23814	

***:**p<0.05; Mann-Whitney U testi; SD: Standart Sapma



Şekil 20. RHK grade ayırımında Prenal alan GLSZM-Zone Size Non Uniformity özelliğinin ROC eğrisi

Tablo 50. RHK grade ayırımında Prenal alan GLSZM-Zone Size Non Uniformity özelliğinin ROC analizi

Tanı Değerleri	Prenal- Zone Size Non Uniformity
AUC	0.67
Alt-GA	0.53
Üst-GA	0.81
p	0.025
Cut-off	>159.03
Sensitivity	0.65
Specificity	0.74

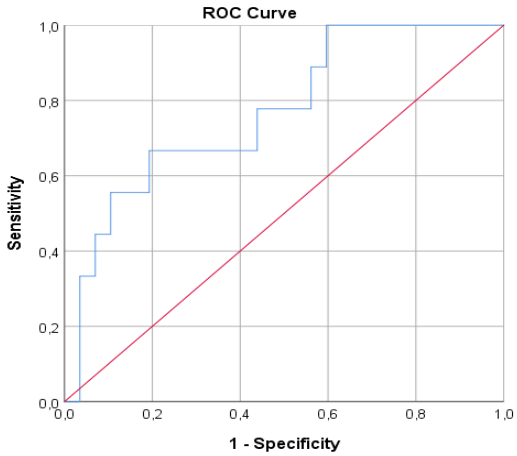
4.3.2.3. Prenal alanın texture analiz verileri ile progresyon ilişkisi

Prenal alandan yapılan ölçümlerde, progrese RHK'larda **Maximum 3D Diameter** özelliği daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p<0,05) (Tablo 51).

Tablo 51. Progresyon varlığına göre Prenal alan morfolojik özelliklerin ortalamaları

		Prenal Alan		
Morfolojik parametreler	**Progresyon**	**Mean**	**SD**	***p***
Volume	Evet	4582.09	2596.19	*0.123*
	Hayır	3363.08	2814.99	
Approximate Volume	Evet	5124.18	2964.44	*0.114*
	Hayır	3609.90	2881.97	
Voxels Counting	Evet	1361.44	698.36	*0.221*
	Hayır	1096.51	843.89	
Surface Area	Evet	5202.75	2887.88	*0.137*
	Hayır	3732.95	2879.57	
Surface To Volume Ratio	Evet	1.147	0.120	*0.859*
	Hayır	1.144	0.127	
Compacity	Evet	0.880	0.090	*0.859*
	Hayır	0.885	0.095	
Compactness 1	Evet	0.008	0.004	*0.158*
	Hayır	0.010	0.003	
Compactness 2	Evet	0.028	0.027	*0.158*
	Hayır	0.036	0.025	
Sphericity	Evet	0.283	0.080	*0.158*
	Hayır	0.315	0.070	
Asphericity	Evet	2.759	0.913	*0.158*
	Hayır	2.327	0.736	
Maximum 3D Diameter	Evet	63.572	15.368	***0.010****
	Hayır	49.266	17.848	
Integrated Intensity	Evet	478518.28	291391.44	*0.153*
	Hayır	364862.58	271374.97	

*:p<0.05; Mann-Whitney U testi; SD: Standart Sapma



Şekil 21. Progresyon ayırımında Prenal alan morfolojik-Maximum 3D Diameter özelliğinin ROC eğrisi

Tablo 52. Progresyon ayırımında Prenal alan morfolojik-Maximum 3D Diameter özelliğinin ROC analizi

Tanı Değerleri	Prenal- Maximum 3D Diameter
AUC	0.77
Alt-GA	0.61
Üst-GA	0.93
p	0.010
Cut-off	>61.84
Sensitivity	0.67
Specificity	0.81

Prenal alandan yapılan ölçümlerde, progrese RHK'larda **Kurtosis** parametresi daha düşük olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p<0,05) (Tablo 53).

Tablo 53. Progresyon varlığına göre Prenal alan histogram özelliklerinin ortalamaları

	Prenal Alan				
	Progresyon(+) (n=9)		**Progresyon(-) (n=58)**		
1.Derece Paremetreler	**Mean**	**SD**	**Mean**	**SD**	***p***
Mean	110.60	2.44	111.32	1.83	*0.228*
Variance	10.84	5.40	8.57	4.07	*0.327*
Skewness	-0.14	0.28	-0.26	0.37	*0.365*
Kurtosis	-0.14	0.59	0.31	0.96	***0.049****
Median	110.78	2.82	111.42	1.90	*0.198*
Minimum Gray Level	100.33	3.16	101.26	2.53	*0.180*
10th Percentile	106.33	1.87	107.54	1.91	*0.077*
25th Percentile	108.44	2.46	109.49	1.91	*0.128*
50th Percentile	110.78	2.82	111.42	1.90	*0.198*
75th Percentile	112.89	2.98	113.32	1.93	*0.410*
90th Percentile	114.56	2.79	114.98	2.08	*0.514*
Standard Deviation (SD)	3.19	0.85	2.87	0.60	*0.327*
Maximum Gray Level	120.00	5.68	119.09	2.57	*0.887*
Interquartile Range (IQR)	4.44	1.59	3.82	1.05	*0.260*
Mean Absolute Deviation	2.59	0.72	2.28	0.52	*0.243*
Median Absolute Deviation	2.57	0.71	2.26	0.52	*0.258*
Coefficient Of Variation	0.03	0.01	0.03	0.01	*0.251*
Entropy Log10	1.09	0.11	1.05	0.08	*0.258*
EntropyLog2	3.63	0.38	3.49	0.27	*0.258*
Uniformity	0.10	0.03	0.11	0.02	*0.194*

*:p<0.05; Mann-Whitney U testi; SD: Standart Sapma

Progresyon varlığına göre Prenal alan GLCM, GLRLM, NGTDM ve GLSZM grubu özelliklerin ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı(p>0,05) (Tablo 54, 55, 56).

Tablo 54. Progresyon varlığına göre Prenal alan GLCM grubu özelliklerin ortalamaları

		Prenal Alan		
GLCM	**Progresyon**	**Mean**	**SD**	***p***
Joint Maximum	Evet	0.03	0.01	0.309
	Hayır	0.03	0.01	
Joint Average	Evet	110.73	2.42	0.251
	Hayır	111.40	1.89	
Joint Variance	Evet	10.85	5.28	0.235
	Hayır	8.25	3.97	
Joint Entropy Log2	Evet	6.97	0.67	0.221
	Hayır	6.68	0.50	
Joint Entropy Log10	Evet	2.10	0.20	0.221
	Hayır	2.01	0.15	
Difference Average	Evet	2.36	0.61	0.607
	Hayır	2.19	0.40	
Difference Variance	Evet	4.07	2.28	0.716
	Hayır	3.47	1.26	
Difference Entropy	Evet	6.97	0.67	0.221
	Hayır	6.68	0.50	
Sum Average	Evet	221.46	4.84	0.251
	Hayır	222.81	3.79	

Tablo 54. (Devamı). Progresyon varlığına göre Prenal alan GLCM grubu özelliklerin ortalamaları

		Prenal Alan		
GLCM	**Progresyon**	**Mean**	**SD**	***p***
Contrast	Evet	9.96	5.67	0.661
	Hayır	8.43	3.13	
Dissimilarity	Evet	2.36	0.61	0.607
	Hayır	2.19	0.40	
Correlation	Evet	0.52	0.14	0.274
	Hayır	0.46	0.14	
Cluster Shade	Evet	-36.32	138.43	0.594
	Hayır	-19.29	44.75	

p>0.05; Mann-Whitney U testi; SD: Standart Sapma

Tablo 55. Progresyon varlığına göre Prenal alan GLRLM grubu özelliklerin ortalamaları

		Prenal Alan		
GLRLM	**Progresyon**	**Mean**	**SD**	***p***
Short Runs Emphasis	Evet	0.95	0.01	0.801
	Hayır	0.95	0.01	
Long Runs Emphasis	Evet	1.24	0.07	0.830
	Hayır	1.24	0.05	
Low Gray Level Run Emphasis	Evet	0.00008	0.00000	0.214
	Hayır	0.00008	0.00000	
High Gray Level Run Emphasis	Evet	12245.88	544.84	0.243
	Hayır	12401.95	408.27	
Short Run Low Gray Level Emphasis	Evet	0.00008	0.00000	0.375
	Hayır	0.00008	0.00000	
Short Run High Gray Level Emphasis	Evet	11625.51	542.10	0.133
	Hayır	11773.59	402.12	
Long Run Low Gray Level Emphasis	Evet	0.00010	0.00001	0.207
	Hayır	0.00010	0.00001	
Long Run High Gray Level Emphasis	Evet	15149.66	1036.45	0.758
	Hayır	15390.30	853.94	
Gray Level Non Uniformity	Evet	120.19	71.13	0.427
	Hayır	106.12	94.72	
Run Length Non Uniformity	Evet	1138.30	605.46	0.194
	Hayır	901.05	682.44	
Run Percentage	Evet	0.94	0.02	0.772
	Hayır	0.93	0.01	

p>0.05; Mann-Whitney U testi; SD: Standart Sapma

Tablo 56. Progresyon varlığına göre Prenal alan NGTDM ve GLSZM grubu özelliklerin ortalamaları

		Prenal Alan		
NGTDM	**Progresyon**	**Mean**	**SD**	***p***
Coarseness	Evet	0.00825	0.00610	*0.243*
	Hayır	0.01139	0.00817	
Contrast	Evet	0.09309	0.02807	*0.309*
	Hayır	0.08343	0.02840	
Busyness	Evet	0.08461	0.04329	*0.182*
	Hayır	0.06806	0.04944	
Complexity	Evet	352.72	393.21	*0.365*
	Hayır	219.47	108.09	
Strength	Evet	1.08272	0.73899	*0.519*
	Hayır	1.30676	0.97085	
GLSZM	**Progresyon**	**Mean**	**SD**	***p***
Small Zone Emphasis	Evet	0.62087	0.06962	*0.801*
	Hayır	0.62224	0.04851	

Tablo 56. (Devamı). Progresyon varlığına göre Prenal alan NGTDM ve GLSZM grubu özelliklerin ortalamaları

		Prenal Alan		
GLSZM	**Progresyon**	**Mean**	**SD**	***p***
Large Zone Emphasis	Evet	14.41	6.06	*0.993*
	Hayır	17.51	14.08	
Low Gray Level ZoneEmphasis	Evet	0.00008	0.00000	*0.148*
	Hayır	0.00008	0.00000	
High Gray Level Zone Emphasis	Evet	12205.34	538.05	*0.182*
	Hayır	12370.64	397.78	
Small Zone Low Gray Level Emphasis	Evet	0.00005	0.00001	*0.744*
	Hayır	0.00005	0.00000	
Small Zone High Gray Level Emphasis	Evet	7549.48	910.25	*0.266*
	Hayır	7676.61	606.44	
Large Zone Low Gray Level Emphasis	Evet	0.00118	0.00050	*0.918*
	Hayır	0.00141	0.00113	
Large Zone High Gray Level Emphasis	Evet	176117.3	74322.1	*0.874*
	Hayır	217557.4	176441.6	
Gray Level Non Uniformity	Evet	51.07	32.34	*0.283*
	Hayır	39.77	31.39	
Zone Size Non Uniformity	Evet	245.00	214.62	*0.153*
	Hayır	161.45	115.93	
Zone Percentage	Evet	0.43136	0.09302	*0.874*
	Hayır	0.42234	0.06759	
Zone Size Entropy	Evet	5.61780	0.26868	*0.251*
	Hayır	5.49477	0.28939	

p>0.05; Mann-Whitney U testi; SD: Standart Sapma

4.3.3. Pfat Alanın Texture Analiz Verilerinin Değerlendirilmesi

4.3.3.1. Pfat alanın texture analiz verileri ile alt tip ilişkisi

Tümör alt tipine göre Pfat alanı morfolojik özelliklerin ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05) (Tablo 57).

Tablo 57. Tümör alt tipine göre Pfat alan morfolojik özelliklerin ortalamaları

		Pfat Alan		
Morfolojik özellikler	**Tümör Tipi**	**Mean**	**SD**	***p***
Volume	BH-RHK	6527.09	7735.05	*0.961*
	Non BH-RHK	4849.20	3914.21	
Approximate Volume	BH-RHK	6941.74	8019.15	*0.974*
	Non BH-RHK	5162.11	4095.71	
Voxels Counting	BH-RHK	2015.29	2252.85	*0.987*
	Non BH-RHK	1672.54	1447.60	
Surface Area	BH-RHK	7037.44	7946.50	*0.974*
	Non BH-RHK	5272.70	4089.47	
Surface To Volume Ratio	BH-RHK	1.162	0.187	*0.974*
	Non BH-RHK	1.140	0.136	
Compacity	BH-RHK	0.879	0.122	*0.974*
	Non BH-RHK	0.888	0.103	
Compactness 1	BH-RHK	0.010	0.006	*0.857*
	Non BH-RHK	0.010	0.006	
Compactness 2	BH-RHK	0.046	0.060	*0.857*
	Non BH-RHK	0.048	0.072	
Sphericity	BH-RHK	0.309	0.126	*0.857*
	Non BH-RHK	0.313	0.128	
Asphericity	BH-RHK	2.745	1.396	*0.857*
	Non BH-RHK	2.568	1.077	
Maximum 3D Diameter	BH-RHK	60.603	29.056	*0.431*
	Non BH-RHK	52.634	20.172	
Integrated Intensity	BH-RHK	610149.41	905124.57	*0.670*
	Non BH-RHK	345409.12	442674.44	

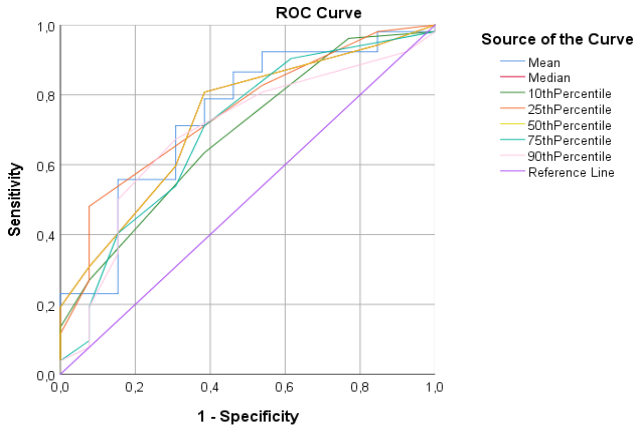
p>0.05; Mann-Whitney U testi; SD: Standart Sapma

Pfat alanından yapılan ölçümlerde, BH-RHK'larda **Mean**, **Median**, **10th Percentile**, **25th Percentile**, **50th Percentile**, **75th Percentile** ve **90th Percentile** özellikleri daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p<0,05) (Tablo 58).

Tablo 58. Tümör alt tipine göre Pfat alan histogram özelliklerinin ortalamaları

	Pfat Alan				
	BH-RHK (n=54)		**Non BH-RHK (n=13)**		
1.Derece Özellikler	**Mean**	**SD**	**Mean**	**SD**	***p***
Mean	95.57	1.83	94.19	1.33	***0.008****
Variance	14.35	6.07	12.86	6.78	*0.158*
Skewness	0.55	0.33	0.53	0.29	*0.896*
Kurtosis	0.14	0.79	-0.02	0.65	*0.588*
Median	95.08	1.91	93.62	1.26	***0.009****
Minimum Gray Level	86.92	2.42	86.00	1.83	*0.141*
10th Percentile	91.15	1.55	90.23	0.93	***0.031****
25th Percentile	92.85	1.67	91.54	1.05	***0.005****
50th Percentile	95.08	1.91	93.62	1.26	***0.009****
75th Percentile	98.04	2.27	96.69	2.10	***0.027****
90th Percentile	100.75	2.54	99.31	2.14	***0.031****
Standard Deviation (SD)	3.72	0.73	3.51	0.78	*0.158*
Maximum Gray Level	108.60	4.29	106.62	3.97	*0.174*
Interquartile Range (IQR)	5.19	1.36	5.15	1.63	*0.578*
Mean Absolute Deviation	2.99	0.63	2.87	0.75	*0.251*
Median Absolute Deviation	2.95	0.63	2.82	0.74	*0.258*
Coefficient Of Variation	0.04	0.01	0.04	0.01	*0.201*
Entropy Log10	1.15	0.09	1.12	0.08	*0.294*
EntropyLog2	3.81	0.30	3.72	0.25	*0.294*
Uniformity	0.09	0.02	0.09	0.02	*0.376*

*:p<0,05; ; Mann-Whitney U testi; SD: Standart sapma



Şekil 22. RHK alt tipi ayırımında Pfat alan histogram özelliklerinin ROC eğrileri

Tablo 59. RHK alt tipi ayırımında Pfat alan histogram özelliklerinin ROC analizi

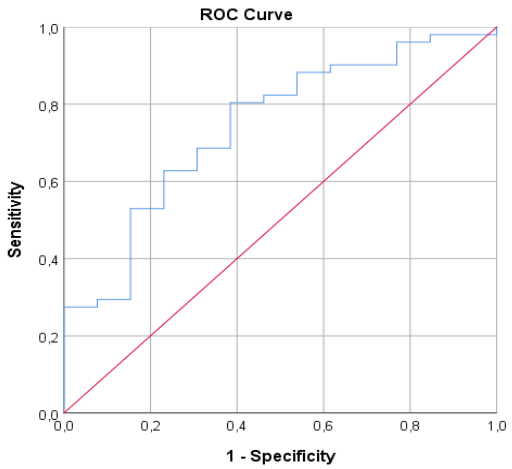
1.Derece Özellikler	Alan	AUC	Alt-GA	Üst-GA	p	Cut-off	Sensitivity	Specificity
Mean	Pfat	0.74	0.58	0.89	**0.008**	>94.575	0.71	0.69
Median	Pfat	0.73	0.58	0.88	**0.011**	>93.500	0.81	0.62
10th Percentile	Pfat	0.69	0.53	0.84	**0.040**	>92.500	0.13	1.00
25th Percentile	Pfat	0.75	0.61	0.89	**0.006**	>92.500	0.48	0.92
50th Percentile	Pfat	0.73	0.58	0.88	**0.011**	>93.500	0.81	0.62
75th Percentile	Pfat	0.70	0.53	0.87	**0.029**	>96.500	0.71	0.62
90th Percentile	Pfat	0.69	0.53	0.85	**0.033**	>99.500	0.67	0.69

Pfat alandan yapılan ölçümlerde, BH-RHK'larda **Joint Average** ve **Sum Average** özellikleri daha yüksek bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p<0,05) (Tablo 60).

Tablo 60. RHK alt tipine göre Pfat alan GLCM grubu özelliklerin ortalamaları

		Pfat Alan		
GLCM	**Tümör Tipi**	**Mean**	**SD**	***p***
Joint Maximum	BH-RHK	0.03	0.01	*0.428*
	Non BH-RHK	0.03	0.01	
Joint Average	BH-RHK	95.23	1.90	***0.007****
	Non BH-RHK	93.76	1.24	
Joint Variance	BH-RHK	13.55	5.95	*0.164*
	Non BH-RHK	11.91	6.94	
Joint Entropy Log2	BH-RHK	7.22	0.62	*0.363*
	Non BH-RHK	7.07	0.43	
Joint Entropy Log10	BH-RHK	2.17	0.19	*0.363*
	Non BH-RHK	2.13	0.13	
Difference Average	BH-RHK	2.71	0.57	*0.914*
	Non BH-RHK	2.70	0.35	
Difference Variance	BH-RHK	5.59	2.28	*0.967*
	Non BH-RHK	5.29	1.36	
Difference Entropy	BH-RHK	7.22	0.62	*0.363*
	Non BH-RHK	7.07	0.43	
Sum Average	BH-RHK	190.45	3.80	***0.007****
	Non BH-RHK	187.53	2.49	
Contrast	BH-RHK	13.23	5.40	*0.940*
	Non BH-RHK	12.72	3.21	
Dissimilarity	BH-RHK	2.71	0.57	*0.914*
	Non BH-RHK	2.70	0.35	
Correlation	BH-RHK	0.49	0.13	*0.056*
	Non BH-RHK	0.40	0.18	
Cluster Shade	BH-RHK	167.92	169.84	*0.321*
	Non BH-RHK	157.59	234.67	

*:p<0,05; ; Mann-Whitney U testi; SD: Standart sapma



Şekil 23. RHK alt tipi ayırımında Pfat alan GLCM-Sum Average özelliğinin ROC eğrisi

Tablo 61. RHK alt tipi ayırımında Pfat alan GLCM-Sum Average özelliğinin ROC analizi

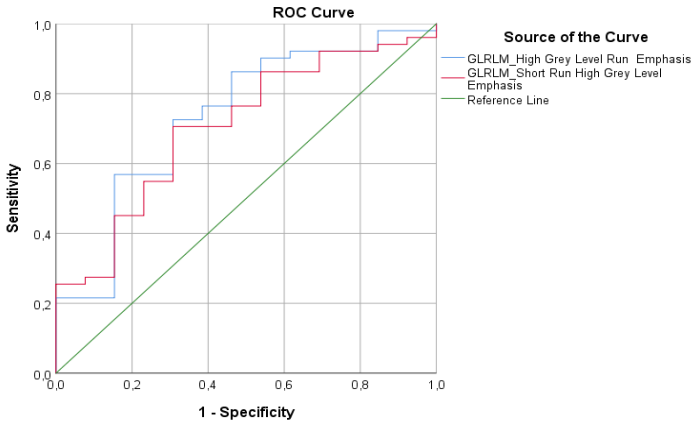
Tanı Değerleri	Pfat-Sum Average
AUC	0.74
Alt-GA	0.60
Üst-GA	0.89
p	0.007
Cut-off	>185.7
Sensitivity	0.80
Specificity	0.62

Pfat alandan yapılan ölçümlerde, BH-RHK'larda **Low Gray Level Run Emphasis** ve **Short Run Low Gray Level Emphasis** özellikleri daha düşük; **High Gray Level Run Emphasis** ve **Short Run High Gray Level Emphasis** ise daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p<0,05) (Tablo 62).

Tablo 62. RHK alt tipine göre Pfat alan GLRLM grubu özelliklerin ortalamaları

		Pfat Alan		
GLRLM	**Tümör Tipi**	**Mean**	**SD**	***p***
Short Runs Emphasis	BH-RHK	0.96	0.01	*0.354*
	Non BH-RHK	0.95	0.01	
Long Runs Emphasis	BH-RHK	1.21	0.07	*0.381*
	Non BH-RHK	1.21	0.06	
Low Gray Level Run Emphasis	BH-RHK	0.000110	0.00000	***0.009****
	Non BH-RHK	0.000113	0.00000	
High Gray Level Run Emphasis	BH-RHK	9165.15	356.10	***0.009****
	Non BH-RHK	8899.88	258.20	
Short Run Low Gray Level Emphasis	BH-RHK	0.000105	0.00000	***0.024****
	Non BH-RHK	0.000108	0.00000	
Short Run High Gray Level Emphasis	BH-RHK	8771.52	380.15	***0.023****
	Non BH-RHK	8502.84	262.91	
Long Run Low Gray Level Emphasis	BH-RHK	0.00013	0.00001	*0.073*
	Non BH-RHK	0.00014	0.00001	
Long Run High Gray Level Emphasis	BH-RHK	11033.47	720.98	*0.208*
	Non BH-RHK	10748.14	627.46	
Gray Level Non Uniformity	BH-RHK	144.10	157.87	*0.914*
	Non BH-RHK	128.18	105.23	
Run Length Non Uniformity	BH-RHK	1748.95	1937.29	*0.861*
	Non BH-RHK	1379.62	1186.87	
Run Percentage	BH-RHK	0.94	0.02	*0.363*
	Non BH-RHK	0.94	0.02	

*:p<0.05; ; Mann-Whitney U testi; SD: Standart sapma



Şekil 24. RHK alt tipi ayırımında Pfat alan GLRLM grubu özelliklerin ROC eğrileri

Tablo 63. RHK alt tipi ayırımında Pfat alanı GLRLM grubu özelliklerin ROC analizi

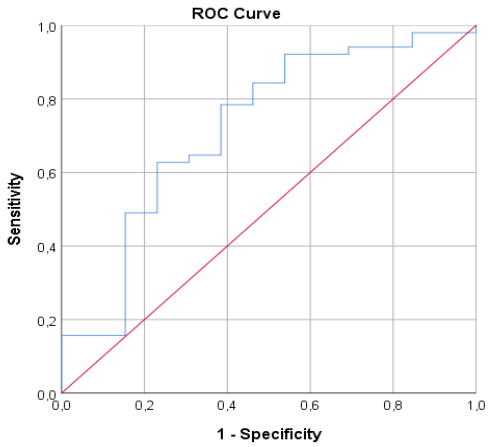
GLRLM	Alan	AUC	Alt-GA	Üst-GA	p	Cut-off	Sensitivity	Specificity
High Gray Level Run Emphasis	Pfat	0.74	0.58	0.89	**0.009**	>8967.10	0.73	0.69
Short Run High Gray Level Emphasis	Pfat	0.71	0.55	0.86	**0.023**	>8579.22	0.71	0.69

Pfat alanından yapılan ölçümlerde, BH-RHK'larda GLSZM grubundan **Low Gray Level Zone Emphasis** daha düşük; **High Gray Level Zone Emphasis** özelliği ise daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p<0,05). NGTDM grubu özelliklerde ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05) (Tablo 64).

Tablo 64. RHK alt tipine göre Pfat alan NGTDM ve GLSZM grubu özelliklerin ortalamaları

		Pfat Alan		
NGTDM	**Tümör Tipi**	**Mean**	**SD**	***p***
Coarseness	BH-RHK	0.01696	0.02633	0.861
	Non BH-RHK	0.01493	0.02331	
Contrast	BH-RHK	0.11368	0.03092	0.927
	Non BH-RHK	0.11824	0.04345	
Busyness	BH-RHK	0.10709	0.11063	0.683
	Non BH-RHK	0.10160	0.07909	
Complexity	BH-RHK	430.70	294.52	0.796
	Non BH-RHK	362.18	165.49	
Strength	BH-RHK	2.04	2.40	0.499
	Non BH-RHK	1.56	1.63	
GLSZM	**Tümör Tipi**	**Mean**	**SD**	***p***
Small Zone Emphasis	BH-RHK	0.67032	0.04069	0.783
	Non BH-RHK	0.67083	0.03797	
Large Zone Emphasis	BH-RHK	13.82	12.18	0.174
	Non BH-RHK	21.87	23.19	
Low Gray Level Zone Emphasis	BH-RHK	0.000110	0.00000	**0.017***
	Non BH-RHK	0.000113	0.00000	
High Gray Level Zone Emphasis	BH-RHK	9296.86	334.60	**0.014***
	Non BH-RHK	9063.50	279.27	
Small Zone Low Gray Level Emphasis	BH-RHK	0.00007	0.00001	0.390
	Non BH-RHK	0.00007	0.00001	
Small Zone High Gray Level Emphasis	BH-RHK	6278.39	419.10	0.274
	Non BH-RHK	6126.39	310.13	
Large Zone Low Gray Level Emphasis	BH-RHK	0.00158	0.00145	0.159
	Non BH-RHK	0.00256	0.00275	
Large Zone High Gray Level Emphasis	BH-RHK	121652.9	102930.9	0.190
	Non BH-RHK	187176.9	196060.8	
Gray Level Non Uniformity	BH-RHK	65.57	72.63	0.927
	Non BH-RHK	48.96	38.98	
Zone Size Non Uniformity	BH-RHK	438.91	512.77	0.646
	Non BH-RHK	283.69	229.44	
Zone Percentage	BH-RHK	0.48746	0.07390	0.233
	Non BH-RHK	0.46103	0.09420	
Zone Size Entropy	BH-RHK	5.54050	0.43825	0.745
	Non BH-RHK	5.53905	0.50530	

*:p<0.05; ; Mann-Whitney U testi; SD: Standart sapma



Şekil 25. RHK alt tipi ayırımında Pfat alan GLSZM-High Gray Level Zone Emphasis özelliğinin ROC eğrisi

Tablo 65. RHK alt tipi ayırımında Pfat alan GLSZM-High Gray Level Zone Emphasis özelliğinin ROC analizi

Tanı Değerleri	Pfat- High Gray Level Zone Emphasis
AUC	0.72
Alt-GA	0.56
Üst-GA	0.89
p	0.014
Cut-off	>9101.3
Sensitivity	0.78
Specificity	0.62

4.3.3.2. Pfat alanın texture analiz verileri ile grade ilişkisi

Pfat alandan yapılan ölçümlerde, grade'e göre morfolojik özelliklerden; surface to volume ratio ve compacity dışındaki bütün özelliklerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0,05$). Yüksek grade RHK'larda Compactness 1-2 ve Sphericity daha düşük; diğer anlamlı ilişki görülen özelliklerin ise daha yüksek olduğu saptandı (Tablo 66).

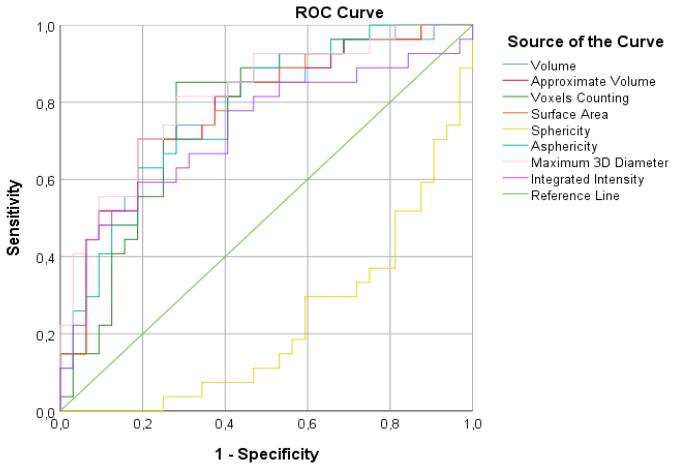
Tablo 66. RHK grade'ine göre Pfat alan morfolojik özelliklerin ortalamaları

		Pfat Alan		
Morfolojik parametreler	**Grade**	**Mean**	**SD**	***p***
Volume	Low	3636.73	4629.92	***<0.001****
	High	9611.08	8604.31	
Approximate Volume	Low	3878.78	4810.60	***<0.001****
	High	10225.37	8865.72	
Voxels Counting	Low	1287.59	1733.09	***<0.001****
	High	2810.52	2312.74	
Surface Area	Low	4008.46	4669.07	***<0.001****
	High	10318.66	8851.56	
Surface To Volume Ratio	Low	1.186	0.199	*0.280*
	High	1.124	0.151	
Compacity	Low	0.863	0.124	*0.280*
	High	0.904	0.110	

Tablo 66. (Devamı). RHK grade'ine göre Pfat alan morfolojik özelliklerin ortalamaları

		Pfat Alan		
Morfolojik parametreler	**Grade**	**Mean**	**SD**	***p***
Compactness 1	Low	0.012	0.006	***<0.001****
	High	0.007	0.003	
Compactness 2	Low	0.063	0.069	***<0.001****
	High	0.019	0.020	
Sphericity	Low	0.355	0.129	***<0.001****
	High	0.244	0.075	
Asphericity	Low	2.190	1.134	***<0.001****
	High	3.444	1.257	
Maximum 3D Diameter	Low	46.508	20.756	***<0.001****
	High	77.097	26.435	
Integrated Intensity	Low	299446.10	586268.49	***0.003****
	High	929327.16	1008813.27	

*:p<0.05; ; Mann-Whitney U testi; SD: Standart Sapma



Şekil 26. RHK grade ayırımında Pfat alan morfolojik özelliklerin ROC eğrileri

Tablo 67. RHK grade ayırımında Pfat alan morfolojik özelliklerin ROC analizi

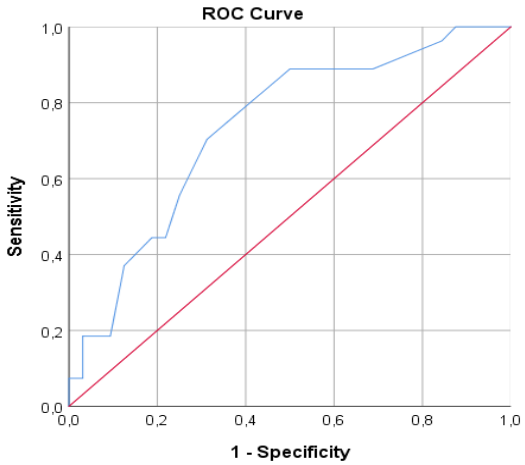
Morfolojik parametreler	Alan	AUC	Alt-GA	Üst-GA	p	Cut-off	Sensitivity	Specificity
Volume	Pfat	0.78	0.66	0.90	**<0.001**	>4449.69	0.70	0.81
Approximate Volume	Pfat	0.78	0.66	0.90	**<0.001**	>4840.65	0.70	0.81
Voxels Counting	Pfat	0.77	0.65	0.89	**<0.001**	>1266.00	0.85	0.72
Surface Area	Pfat	0.78	0.66	0.90	**<0.001**	>5026.56	0.70	0.81
Sphericity	Pfat	0.78	0.66	0.89	**<0.001**	<0.26	0.81	0.63
Asphericity	Pfat	0.78	0.66	0.89	**<0.001**	>2.85	0.63	0.81
Maximum 3D Diameter	Pfat	0.82	0.71	0.93	**<0.001**	>55.54	0.81	0.72
Integrated Intensity	Pfat	0.73	0.59	0.86	**0.003**	>455501.74	0.59	0.81

Pfat alanda yüksek grade RHK'larda, **Maximum Gray Level** özelliği daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p<0,05) (Tablo 68).

Tablo 68. RHK grade'ine göre Pfat alan histogram özelliklerinin ortalamaları

	Pfat Alan				
	Low Grade (n=34)		**High Grade (n=27)**		
1.Derece Paremetreler	**Mean**	**SD**	**Mean**	**SD**	***p***
Mean	95.16	1.62	95.93	1.87	*0.157*
Variance	13.00	4.03	16.27	7.95	*0.148*
Skewness	0.53	0.34	0.56	0.29	*0.594*
Kurtosis	0.14	0.90	0.06	0.56	*0.704*
Median	94.78	1.74	95.26	1.95	*0.451*
Minimum Gray Level	87.06	2.40	86.59	2.29	*0.335*
10th Percentile	90.94	1.41	91.30	1.59	*0.453*
25th Percentile	92.56	1.46	93.00	1.78	*0.416*
50th Percentile	94.78	1.74	95.26	1.95	*0.451*
75th Percentile	97.56	1.97	98.59	2.42	*0.125*
90th Percentile	100.16	2.23	101.41	2.65	*0.102*
Standard Deviation (SD)	3.57	0.54	3.93	0.90	*0.148*
Maximum Gray Level	107.13	3.76	110.30	4.05	***0.002****
Interquartile Range (IQR)	5.00	1.16	5.59	1.67	*0.231*
Mean Absolute Deviation	2.87	0.47	3.19	0.81	*0.241*
Median Absolute Deviation	2.83	0.47	3.15	0.81	*0.248*
Coefficient Of Variation	0.04	0.01	0.04	0.01	*0.128*
Entropy Log10	1.13	0.08	1.17	0.09	*0.110*
EntropyLog2	3.74	0.27	3.89	0.31	*0.110*
Uniformity	0.09	0.02	0.08	0.02	*0.124*

*:p<0.05; Mann-Whitney U testi; SD: Standart sapma



Şekil 27. RHK grade ayırımında Pfat alan histogram-Maximum Gray Level özelliğinin ROC eğrisi

Tablo 69. RHK grade ayırımında Pfat alan histogram-Maximum Gray Level özelliğinin ROC analizi

Tanı Değerleri	Pfat- Maximum Gray Level
AUC	0.73
Alt-GA	0.60
Üst-GA	0.86
p	0.002
Cut-off	>107.5
Sensitivity	0.70
Specificity	0.69

Pfat alanında tümör derecesine göre GLCM grubu özelliklerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05) (Tablo 70).

Tablo 70. RHK grade'ine göre Pfat alan GLCM grubu özelliklerin ortalamaları

		Pfat Alan		
GLCM	**Grade**	**Mean**	**SD**	**p**
Joint Maximum	Low	0.03	0.01	0.117
	High	0.02	0.01	
Joint Average	Low	94.85	1.74	0.293
	High	95.49	1.89	
Joint Variance	Low	12.35	4.15	0.330
	High	15.24	7.80	
Joint Entropy Log2	Low	7.12	0.57	0.141
	High	7.36	0.60	
Joint Entropy Log10	Low	2.14	0.17	0.141
	High	2.22	0.18	
Difference Average	Low	2.69	0.57	0.797
	High	2.73	0.52	
Difference Variance	Low	5.46	2.20	0.691
	High	5.78	2.19	
Difference Entropy	Low	7.12	0.57	0.141
	High	7.36	0.60	
Sum Average	Low	189.71	3.49	0.293
	High	190.97	3.78	
Contrast	Low	13.02	5.28	0.749
	High	13.51	5.15	
Dissimilarity	Low	2.69	0.57	0.797
	High	2.73	0.52	
Correlation	Low	0.47	0.14	0.258
	High	0.52	0.13	
Cluster Shade	Low	126.92	97.91	0.052
	High	233.48	245.96	

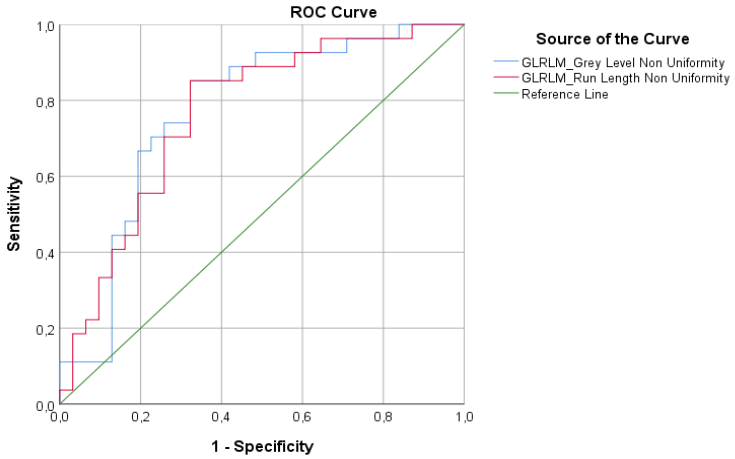
p>0.05; Mann-Whitney U testi; SD: Standart sapma

Pfat alanda yüksek grade RHK'larda; GLRLM grubundan **Gray Level Non Uniformity** ve **Run Length Non Uniformity** özellikleri daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p<0,05) (Tablo 71).

Tablo 71. RHK grade'ine göre Pfat alan GLRLM grubu özelliklerin ortalamaları

		Pfat Alan		
GLRLM	**Grade**	**Mean**	**SD**	***p***
Short Runs Emphasis	Low	0.96	0.01	*0.907*
	High	0.96	0.01	
Long Runs Emphasis	Low	1.21	0.08	*0.714*
	High	1.21	0.05	
Low Gray Level Run Emphasis	Low	0.00011	0.00000	*0.163*
	High	0.00011	0.00000	
High Gray Level Run Emphasis	Low	9082.39	314.73	*0.168*
	High	9235.69	362.55	
Short Run Low Gray Level Emphasis	Low	0.00011	0.00000	*0.074*
	High	0.00010	0.00000	
Short Run High Gray Level Emphasis	Low	8685.54	343.76	*0.094*
	High	8841.97	378.96	
Long Run Low Gray Level Emphasis	Low	0.00013	0.00001	*0.346*
	High	0.00013	0.00001	
Long Run High Gray Level Emphasis	Low	10960.82	783.69	*0.129*
	High	11109.98	582.87	
Gray Level Non Uniformity	Low	95.37	114.34	***<0.001****
	High	194.80	168.38	
Run Length Non Uniformity	Low	1123.89	1500.37	***0.001****
	High	2392.87	1981.93	
Run Percentage	Low	0.94	0.02	*0.773*
	High	0.94	0.01	

*:p<0,05; ; Mann-Whitney U testi; SD: Standart sapma



Şekil 28. RHK grade ayırımında Pfat alan GLRLM grubu özelliklerin ROC eğrileri

Tablo 72. RHK grade ayırımında Pfat alan GLRLM grubu özelliklerin ROC analizi

GLRLM	Alan	AUC	Alt-GA	Üst-GA	p	Cut-off	Sensitivity	Specificity
Gray Level Non Uniformity	Pfat	0.77	0.65	0.90	**<0.001**	>82.59	0.85	0.68
Run Length Non Uniformity	Pfat	0.77	0.64	0.89	**0.001**	>923.57	0.85	0.68

Pfat alanda yüksek grade RHK'larda NGTDM grubundan **Coarseness**, **Contrast** ve **Strength** özellikleri daha düşük; **Busyness** ve **Complexity** özellikleri ise daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p<0,05). GLSZM grubunda ise **Gray Level Non Uniformity**, **Zone Size Non Uniformity** ve **Zone Size Entropy** özellikleri yüksek grade RHK'larda daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p<0,05) (Tablo 73).

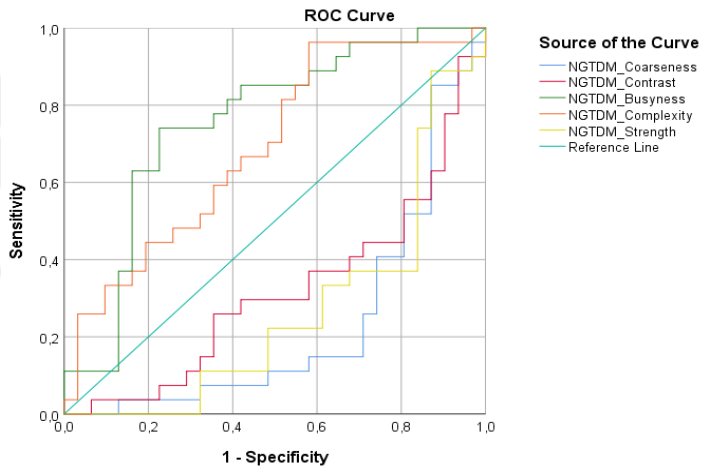
Tablo 73. RHK grade'ine göre Pfat alan NGTDM ve GLSZM grubu özelliklerin ortalamaları

		Pfat Alan		
NGTDM	**Grade**	**Mean**	**SD**	***p***
Coarseness	Low	0.02345	0.03091	***<0.001****
	High	0.00662	0.01028	
Contrast	Low	0.12184	0.03034	***0.017****
	High	0.10430	0.02678	
Busyness	Low	0.07668	0.08082	***0.001****
	High	0.13950	0.11875	
Complexity	Low	355.44	243.65	***0.012****
	High	516.59	301.19	
Strength	Low	2.66528	2.86532	***0.002****
	High	1.06893	0.68866	
GLSZM	**Grade**	**Mean**	**SD**	***p***
Small Zone Emphasis	Low	0.66800	0.04170	*0.969*
	High	0.67084	0.03637	
Large Zone Emphasis	Low	12.43	10.99	*0.188*
	High	16.50	12.91	
Low Gray Level Zone Emphasis	Low	0.00011	0.00000	*0.088*
	High	0.00011	0.00000	
High Gray Level Zone Emphasis	Low	9204.55	288.71	*0.077*
	High	9389.31	340.46	

Tablo 73. (Devamı). RHK grade'ine göre Pfat alan NGTDM ve GLSZM grubu özelliklerin ortalamaları

Small Zone Low Gray Level Emphasis	Low	0.00007	0.00001	*0.330*
	High	0.00007	0.00000	
Small Zone High Gray Level Emphasis	Low	6194.44	401.83	*0.173*
	High	6343.88	388.64	
Large Zone Low Gray Level Emphasis	Low	0.00143	0.00132	*0.215*
	High	0.00188	0.00152	
Large Zone High Gray Level Emphasis	Low	108681.67	91697.24	*0.137*
	High	145562.28	109908.52	
Gray Level Non Uniformity	Low	42.66	51.80	***0.001****
	High	88.32	78.28	
Zone Size Non Uniformity	Low	277.23	406.74	***0.001****
	High	591.78	520.71	
Zone Percentage	Low	0.48963	0.07212	*0.440*
	High	0.47527	0.07488	
Zone Size Entropy	Low	5.39646	0.45944	***0.002****
	High	5.75869	0.29452	

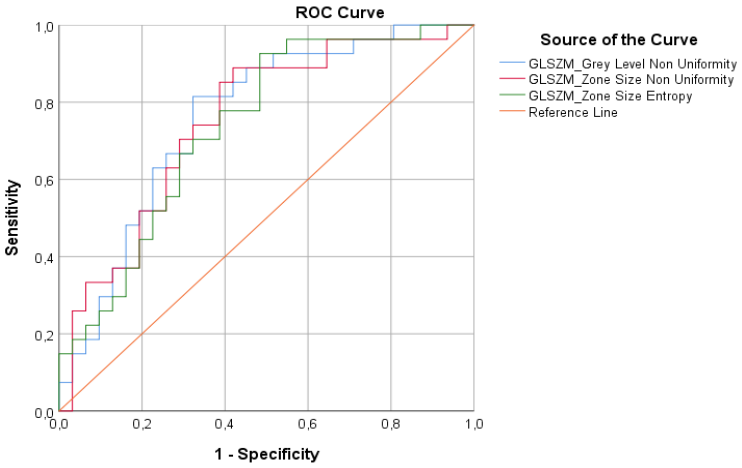
*:p<0,05; Mann-Whitney U testi; SD: Standart sapma



Şekil 29. RHK grade ayırımında Pfat alan NGTDM grubu özelliklerin ROC eğrileri

Tablo 74. RHK grade ayırımında Pfat alan NGTDM grubu özelliklerin ROC analizi

NGTDM	Alan	AUC	Alt-GA	Üst-GA	p	Cut-off	Sensitivity	Specificity
Coarseness	Pfat	0.77	0.64	0.89	**<0.001**	<0.0065	0.71	0.85
Contrast	Pfat	0.68	0.55	0.82	**0.017**	<0.099	0.81	0.56
Busyness	Pfat	0.76	0.63	0.88	**0.001**	>0.0902	0.74	0.77
Complexity	Pfat	0.69	0.56	0.83	**0.012**	>228.05	0.96	0.42
Strength	Pfat	0.73	0.60	0.86	**0.002**	<0.894	0.84	0.63



Şekil 30. RHK grade ayırımında Pfat alan GLSZM grubu özelliklerin ROC eğrileri

Tablo 75. RHK grade ayırımında Pfat alan GLSZM grubu özelliklerin ROC analizi

GLSZM	Alan	AUC	Alt-GA	Üst-GA	p	Cut-off	Sensitivity	Specificity
Gray Level Non Uniformity	Pfat	0.76	0.64	0.88	**0.001**	>35.03	0.81	0.68
Zone Size Non Uniformity	Pfat	0.75	0.62	0.88	**0.001**	>173.82	0.89	0.58
Zone Size Entropy	Pfat	0.74	0.61	0.87	**0.002**	>5.51	0.93	0.52

4.3.3.3. Pfat alanın texture analiz verileri ile progresyon ilişkisi

Pfat alanından yapılan ölçümlerde, progresyon varlığına göre morfolojik özelliklerden Surface To Volume Ratio ve Compacity dışında tamamında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p<0,05). Progrese RHK'larda Compactness 1-2 ve Sphericity daha düşük; anlamlı diğer özelliklerin ise daha yüksek olduğu belirlendi (Tablo 76).

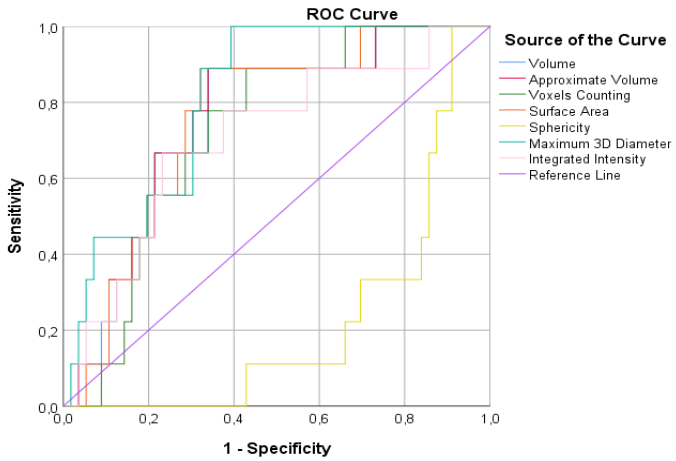
Tablo 76. Progresyon varlığına göre Pfat alan morfolojik özelliklerin ortalamaları

		Pfat Alan		
Morfolojik özellikler	**Progresyon**	**Mean**	**SD**	***p***
Volume	Evet	9545.51	6486.22	***0.017****
	Hayır	5652.48	7148.34	
Approximate Volume	Evet	10303.77	6859.43	***0.015****
	Hayır	5988.28	7376.95	
Voxels Counting	Evet	2706.44	1391.33	***0.032****
	Hayır	1824.64	2189.62	
Surface Area	Evet	10250.93	5915.80	***0.015****
	Hayır	6111.31	7435.44	
Surface To Volume Ratio	Evet	1.152	0.189	*0.955*
	Hayır	1.159	0.177	
Compacity	Evet	0.888	0.138	*0.955*
	Hayır	0.880	0.116	
Compactness 1	Evet	0.006	0.002	***0.007****
	Hayır	0.010	0.006	
Compactness 2	Evet	0.012	0.008	***0.007****
	Hayır	0.052	0.065	
Sphericity	Evet	0.221	0.046	***0.007****
	Hayır	0.325	0.129	

Tablo 76. (Devamı). Progresyon varlığına göre Pfat alan morfolojik özelliklerin ortalamaları

		Pfat Alan		
Morfolojik özellikler	**Progresyon**	**Mean**	**SD**	***p***
Asphericity	Evet	3.680	0.833	***0.007****
	Hayır	2.554	1.337	
Maximum 3D Diameter	Evet	83.777	22.134	***0.003****
	Hayır	55.028	26.380	
Integrated Intensity	Evet	1044251.80	1023567.68	***0.048****
	Hayır	478925.38	786275.50	

*:p<0.05; Mann-Whitney U testi; SD: Standart Sapma



Şekil 31. Progresyon ayırımında Pfat alan morfolojik özelliklerin ROC eğrileri

Tablo 77. Progresyon ayırımında Pfat alan morfolojik özelliklerin ROC analizi

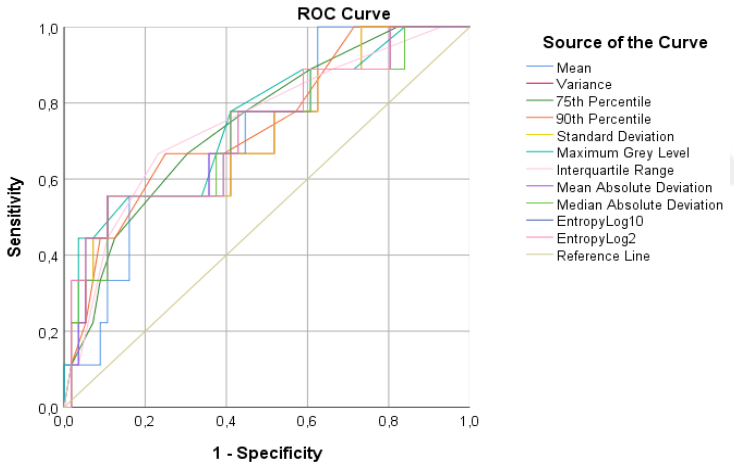
Morfolojik özellikler	Alan	AUC	Alt-GA	Üst-GA	p	Cut-off	Sensitivity	Specificity
Volume	Pfat	0.75	0.60	0.90	**0.017**	>4449.69	0.89	0.66
Approximate Volume	Pfat	0.75	0.60	0.91	**0.015**	>4840.65	0.89	0.66
Voxels Counting	Pfat	0.72	0.58	0.87	**0.032**	>1280.00	0.89	0.57
Surface Area	Pfat	0.75	0.61	0.90	**0.015**	>5026.56	0.89	0.68
Asphericity	Pfat	0.78	0.65	0.91	**0.007**	>2.72	0.89	0.66
Maximum 3D Diameter	Pfat	0.81	0.69	0.93	**0.003**	<58.86	1.00	0.61
Integrated Intensity	Pfat	0.71	0.53	0.89	**0.048**	>657852.44	0.67	0.77

Pfat alandan yapılan ölçümlerde, progrese RHK'larda **Uniformity** daha düşük iken **Mean**, **Variance**, **75th Percentile**, **90th Percentile**, **SD**, **Maximum Grey Level**, **IQR**, **Mean Absolute Deviation**, **Median Absolute Deviation**, **Entropy Log10** ve **Log2** özellikleri ise daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p<0,05) (Tablo 78).

Tablo 78. Progresyon varlığına göre Pfat alan histogram özelliklerinin ortalamaları

	Pfat Alan				
	Progresyon(+) (n=9)		**Progresyon(-) (n=58)**		
1.Derece Özellikler	**Mean**	**SD**	**Mean**	**SD**	***p***
Mean	96.46	1.91	95.11	1.75	***0.038****
Variance	18.79	7.88	13.29	5.59	***0.038****
Skewness	0.50	0.26	0.55	0.33	*0.662*
Kurtosis	-0.08	0.56	0.14	0.79	*0.459*
Median	95.89	1.97	94.61	1.83	*0.054*
Minimum Gray Level	86.11	2.42	86.84	2.33	*0.570*
10th Percentile	91.44	1.33	90.89	1.51	*0.174*
25th Percentile	93.22	1.79	92.48	1.62	*0.209*
50th Percentile	95.89	1.97	94.61	1.83	*0.054*
75th Percentile	99.56	2.51	97.48	2.13	***0.017****
90th Percentile	102.44	2.79	100.14	2.35	***0.020****
Standard Deviation (SD)	4.25	0.89	3.58	0.68	***0.038****
Maximum Gray Level	111.78	4.87	107.63	3.93	***0.016****
Interquartile Range (IQR)	6.33	1.73	5.00	1.27	***0.012****
Mean Absolute Deviation	3.49	0.83	2.88	0.59	***0.035****
Median Absolute Deviation	3.45	0.83	2.84	0.58	***0.035****
Coefficient Of Variation	0.04	0.01	0.04	0.01	*0.055*
Entropy Log10	1.21	0.09	1.13	0.08	***0.028****
EntropyLog2	4.01	0.30	3.75	0.28	***0.028****
Uniformity	0.07	0.02	0.09	0.02	***0.020****

*:p<0,05; ; Mann-Whitney U testi; SD: Standart sapma



Şekil 32. Progresyon ayırımında Pfat alan histogram özelliklerinin ROC eğrileri

Tablo 79. Progresyon ayırımında Pfat alan histogram özelliklerinin ROC analizi

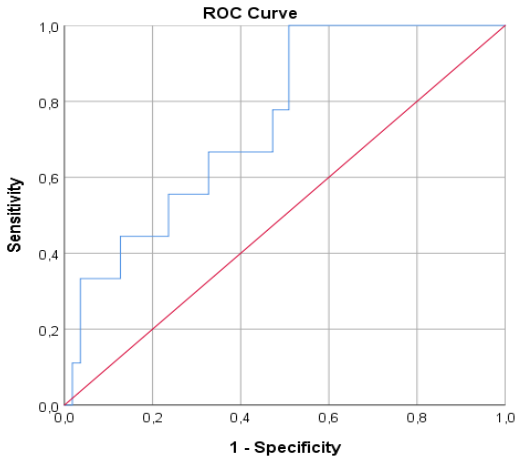
1.Derece Özellikler	Alan	AUC	Alt-GA	Üst-GA	p	Cut-off	Sensitivity	Specificity
Mean	Pfat	0.72	0.55	0.88	**0.038**	>96.56	0.56	0.84
Variance	Pfat	0.72	0.53	0.91	**0.038**	>19.99	0.56	0.89
75th Percentile	Pfat	0.75	0.58	0.91	**0.019**	>98.50	0.67	0.70
90th Percentile	Pfat	0.74	0.57	0.91	**0.022**	>101.50	0.67	0.75
Standard Deviation (SD)	Pfat	0.72	0.53	0.91	**0.038**	>4.47	0.56	0.89
Maximum Gray Level	Pfat	0.75	0.57	0.93	**0.017**	>114.50	0.44	0.96
Interquartile Range (IQR)	Pfat	0.75	0.57	0.93	**0.017**	>5.50	0.67	0.77
Mean Absolute Deviation	Pfat	0.72	0.53	0.91	**0.035**	>3.55	0.56	0.89
Median Absolute Deviation	Pfat	0.72	0.53	0.91	**0.035**	>3.52	0.56	0.89
Entropy Log10	Pfat	0.73	0.54	0.92	**0.028**	>1.24	0.56	0.89
EntropyLog2	Pfat	0.73	0.54	0.92	**0.028**	>4.11	0.56	0.89

Pfat alanından yapılan ölçümlerde, progrese RHK'larda GLCM grubu **Cluster Shade** özelliği daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p<0,05) (Tablo 80).

Tablo 80. Progresyon varlığına göre Pfat alan GLCM grubu özelliklerin ortalamaları

		Pfat Alan		
GLCM	**Progresyon**	**Mean**	**SD**	***p***
Joint Maximum	Evet	0.02	0.01	*0.060*
	Hayır	0.03	0.01	
Joint Average	Evet	95.94	1.89	*0.071*
	Hayır	94.76	1.83	
Joint Variance	Evet	18.00	8.44	*0.060*
	Hayır	12.43	5.39	
Joint Entropy Log2	Evet	7.53	0.58	*0.074*
	Hayır	7.14	0.57	
Joint Entropy Log10	Evet	2.27	0.18	*0.074*
	Hayır	2.15	0.17	
Difference Average	Evet	2.75	0.59	*0.854*
	Hayır	2.70	0.53	
Difference Variance	Evet	5.66	2.35	*0.946*
	Hayır	5.50	2.10	
Difference Entropy	Evet	7.53	0.58	*0.074*
	Hayır	7.14	0.57	
Sum Average	Evet	191.89	3.78	*0.071*
	Hayır	189.53	3.67	
Contrast	Evet	13.53	6.10	*0.931*
	Hayır	13.06	4.88	
Dissimilarity	Evet	2.75	0.59	*0.854*
	Hayır	2.70	0.53	
Correlation	Evet	0.58	0.16	*0.081*
	Hayır	0.45	0.14	
Cluster Shade	Evet	303.04	276.03	***0.018****
	Hayır	143.37	155.01	

*:p<0.05; ; Mann-Whitney U testi; SD: Standart sapma



Şekil 33. Progresyon ayırımında Pfat alan GLCM-Cluster Shade özelliğinin ROC eğrisi

Tablo 81. Progresyon ayırımında Pfat alan GLCM-Cluster Shade özelliğinin ROC analizi

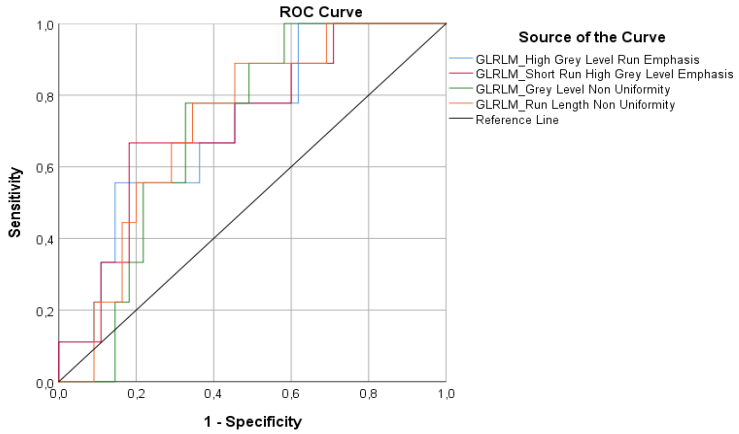
Tanı Değerleri	Pfat- Cluster Shade
AUC	0.75
Alt-GA	0.60
Üst-GA	0.90
p	0.018
Cut-off	>98.64
Sensitivity	1.00
Specificity	0.49

Pfat alanından yapılan ölçümlerde, progrese RHK'larda GLRLM grubu **High Gray Level Run Emphasis**, **Short Run High Gray Level Emphasis**, **Gray Level Non Uniformity** ve **Run Length Non Uniformity** özellikleri daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p<0,05) (Tablo 82).

Tablo 82. Progresyon varlığına göre Pfat alan GLRLM grubu özelliklerin ortalamaları

		Pfat Alan		
GLRLM	**Progresyon**	**Mean**	**SD**	***p***
Short Runs Emphasis	Evet	0.96	0.01	*0.779*
	Hayır	0.96	0.01	
Long Runs Emphasis	Evet	1.20	0.05	*0.961*
	Hayır	1.21	0.07	
Low Gray Level Run Emphasis	Evet	0.00011	0.00000	*0.158*
	Hayır	0.00011	0.00000	
High Gray Level Run Emphasis	Evet	9337.74	373.85	***0.038****
	Hayır	9074.20	339.23	
Short Run Low Gray Level Emphasis	Evet	0.00010	0.00000	*0.050*
	Hayır	0.00011	0.00000	
Short Run High Gray Level Emphasis	Evet	8952.80	387.90	***0.036****
	Hayır	8678.35	360.48	
Long Run Low Gray Level Emphasis	Evet	0.00013	0.00001	*0.199*
	Hayır	0.00013	0.00001	
Long Run High Gray Level Emphasis	Evet	11170.90	573.36	*0.150*
	Hayır	10943.54	726.84	
Gray Level Non Uniformity	Evet	168.55	68.42	***0.048****
	Hayır	136.34	157.30	
Run Length Non Uniformity	Evet	2325.64	1219.40	***0.033****
	Hayır	1567.29	1873.93	
Run Percentage	Evet	0.94	0.01	*0.854*
	Hayır	0.94	0.02	

*:p<0,05; ; Mann-Whitney U testi; SD: Standart sapma



Şekil 34. Progresyon ayırımında Pfat alan GLRLM grubu özelliklerin ROC eğrileri

Tablo 83. Progresyon ayırımında Pfat alan GLRLM grubu özelliklerin ROC analizi

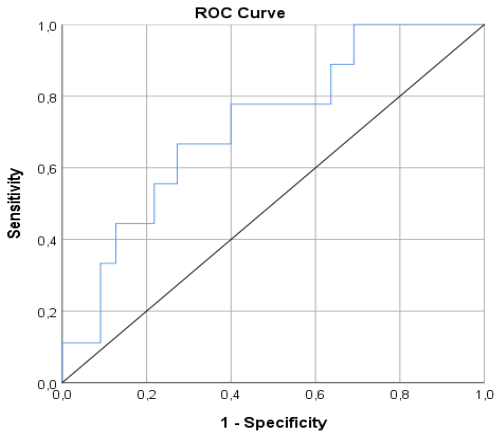
GLRLM	Alan	AUC	Alt-GA	Üst-GA	p	Cut-off	Sensitivity	Specificity
High Gray Level Run Emphasis	Pfat	0.72	0.55	0.88	**0.038**	>9360.74	0.56	0.85
Short Run High Gray Level Emphasis	Pfat	0.72	0.55	0.89	**0.036**	>8911.21	0.67	0.82
Gray Level Non Uniformity	Pfat	0.71	0.57	0.84	**0.048**	>124.44	0.78	0.67
Run Length Non Uniformity	Pfat	0.72	0.57	0.87	**0.033**	>1061.21	0.89	0.55

Pfat alanından yapılan ölçümlerde, progrese RHK'larda NGTDM-**Complexity** ile GLSZM grubu **High Gray Level Zone Emphasis**, **Gray Level Non Uniformity**, **Zone Size Non Uniformity** ve **Zone Size Entropy** özellikleri daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p<0,05) (Tablo 84).

Tablo 84. Progresyon varlığına göre Pfat alan NGTDM ve GLSZM grubu özelliklerin ortalamaları

		Pfat Alan		
NGTDM	**Progresyon**	**Mean**	**SD**	***p***
Coarseness	Evet	0.00445	0.00315	*0.050*
	Hayır	0.01852	0.02709	
Contrast	Evet	0.10264	0.01974	*0.227*
	Hayır	0.11657	0.03497	
Busyness	Evet	0.11568	0.03992	*0.081*
	Hayır	0.10438	0.11169	
Complexity	Evet	612.42	375.39	***0.036****
	Hayır	384.77	242.90	
Strength	Evet	1.02243	0.42064	*0.235*
	Hayır	2.09225	2.40511	
GLSZM	**Progresyon**	**Mean**	**SD**	***p***
Small Zone Emphasis	Evet	0.66628	0.04228	*0.469*
	Hayır	0.67110	0.03981	
Large Zone Emphasis	Evet	12.76	6.38	*0.809*
	Hayır	15.90	16.18	
Low Gray Level ZoneEmphasis	Evet	0.00011	0.00000	*0.050*
	Hayır	0.00011	0.00000	
High Gray Level Zone Emphasis	Evet	9473.77	360.70	***0.046****
	Hayır	9212.76	320.02	
Small Zone Low Gray Level Emphasis	Evet	0.00007	0.00001	*0.060*
	Hayır	0.00007	0.00001	
Small Zone High Gray Level Emphasis	Evet	6349.38	422.54	*0.434*
	Hayır	6230.85	399.98	
Large Zone Low Gray Level Emphasis	Evet	0.00143	0.00075	*0.885*
	Hayır	0.00183	0.00192	
Large Zone High Gray Level Emphasis	Evet	114266.5	54912.8	*0.664*
	Hayır	138349.1	136550.4	
Gray Level Non Uniformity	Evet	82.41	43.05	***0.030****
	Hayır	58.89	70.15	
Zone Size Non Uniformity	Evet	590.42	407.70	***0.040****
	Hayır	377.43	478.18	
Zone Percentage	Evet	0.48444	0.07872	*0.915*
	Hayır	0.48170	0.07902	
Zone Size Entropy	Evet	5.87607	0.27166	***0.014****
	Hayır	5.48524	0.44918	

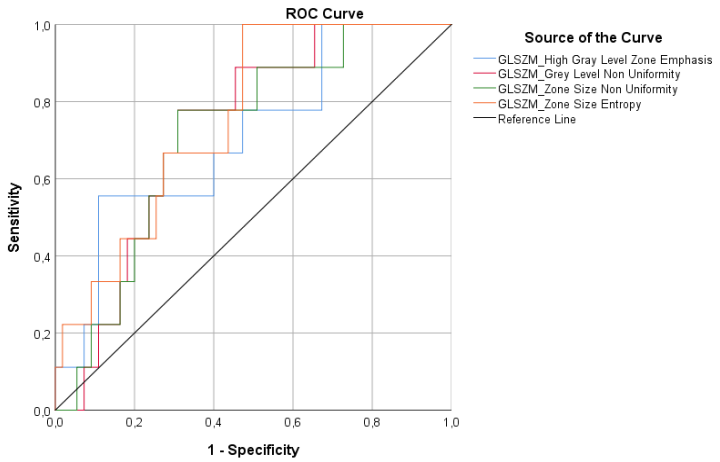
*:p<0.05; Mann-Whitney U testi; SD: Standart sa



Şekil 35. Progresyon ayırımında Pfat alan NGTDM-Complexity özelliğinin ROC eğrisi

Tablo 85. Progresyon ayırımında Pfat alan NGTDM-Complexity özelliğinin ROC analizi

Tanı Değerleri	Pfat- Complexity
AUC	0.72
Alt-GA	0.55
Üst-GA	0.89
p	0.036
Cut-off	>436.33
Sensitivity	0.67
Specificity	0.73



Şekil 36. Progresyon ayırımında Pfat alan GLSZM grubu özelliklerin ROC eğrileri

Tablo 86. Progresyon ayırımında Pfat alan GLSZM grubu özelliklerin ROC analizi

GLSZM	Alan	AUC	Alt-GA	Üst-GA	p	Cut-off	Sensitivity	Specificity
High Gray Level Zone Emphasis	Pfat	0.71	0.53	0.89	**0.046**	>9522.14	0.56	0.89
Gray Level Non Uniformity	Pfat	0.73	0.58	0.87	**0.030**	>51.82	0.78	0.69
Zone Size Non Uniformity	Pfat	0.72	0.56	0.87	**0.040**	>288.01	0.78	0.69
Zone Size Entropy	Pfat	0.76	0.62	0.90	**0.014**	>5.62	1.00	0.53

Yapılan ROC analizinde progresyon ayırımında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişkili olan, AUC değeri yüksek ve çoklu regresyon varsayımlarını sağlayan Pfat alanı texture özelliklerinin dahil edildiği, enter metoduyla kurulan çok değişkenli lojistik regresyon analizi uygulandı. Regresyon analizi sonuçlarına göre, model belirleme katsayısı R^2(Nagelkerke)=0.37'dir. Modelde (F=14.751, p<0.001) p değeri α değerinden küçük olduğu için %95 güven düzeyinde modelin anlamlı olduğu belirlenmiştir. Çoklu lojistik regresyon modeline göre; histogram-**Interquartile Range** (OR:1.75; %95GA:1.023;2.98), morfolojik-**Maximum 3D Diameter** (OR:1.072; %95GA:1.016;1.13) ve GLSZM-**Zone Size Non Uniformity** (OR:0.997; %95GA:0.994;1,000) özelliklerinin Pfat alanda progresyon olasılığını arttıran bağımsız değişkenler olduğu saptandı (Tablo 87).

Tablo 87. Progresyon ayırımında Pfat alan özellikleri (çok değişkenli regresyon analizi sonuçları)

Değişkenler	B	SH.	Wald	OR	%95 GA	p
Interquartile Range	0.557	0.27	4.17	1.745	(1.023;2.98)	**0.041***
Maximum 3D Diameter	0.070	0.03	6.51	1.072	(1.016;1.13)	**0.011***
GLSZM-Zone Size Non Uniformity	-0.003	0.00	2.78	0.997	(0.994;1.000)	0.095**
Sabit	-8.534	2.35	13.24	0.000		<0.001

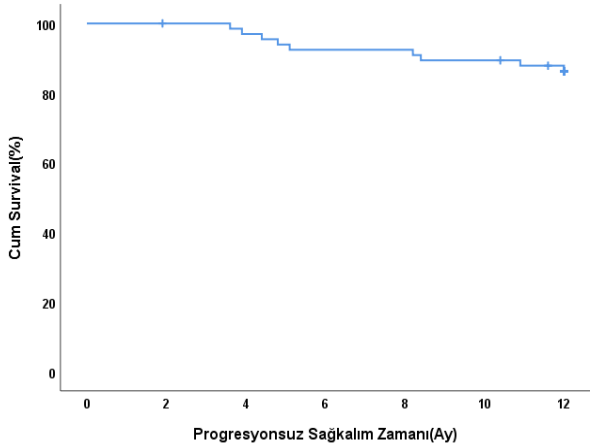
=**p<0.05,**:p<0.10, Multiple Logistic regression, **Method**=Enter, **OR:** Odds ratio, **SE**:Standard error, ***R^2(Nagelkerke)=0.37, ***Model $\chi 2$***=14.751, *p<0.001*, **Dependent variable**: Tümör tipi (1=BH-RHK, 0=Non BH-RHK)

Modelin sınıflama tablosuna göre duyarlılık oranı %22.2; özgüllük oranı ise %96.4 olarak bulunmuştur. Modelin doğru sınıflandırma olasılığı %85.9 olarak elde edilmiştir. Model, **Interquartile Range, Maximum 3D Diameter** ve **Zone Size Non Uniformity** özellikleri ile progresyon varlığını %85.9 oranında doğru tahmin etmiştir.

Tablo 88. Progresyon ayırımında Pfat alan özellikleri ile oluşturulan lojistik modelin sınıflama tablosu

	Patolojik		
Radyolojik	Progresyon(+)	Progresyon(-)	**Toplam**
Progresyon(+)	2	2	4
Progresyon(-)	7	53	60
Toplam	9	55	64
Tanı testleri			
Sensitivity	*%22.2*		
Specificity	*%96.4*		
PPV	*%50*		
NPV	*%88.3*		
Accuracy	*%85.9*		

4.3.4. Bir Yıllık Progresyonsuz ve Genel Sağ Kalım Analizleri



Şekil 37. Bir yıllık progresyonsuz sağ kalım grafiği

Kaplan-Meier sürvi analiz sonuçlarına göre hastaların 1 yıllık progresyonsuz sağ kalım oranı %86,3 olarak hesaplandı. Hastaların progresyonsuz sağ kalım ile ilişkili tek klinikopatolojik değişkenin tümör grade'i olduğu saptandı. Düşük grade RHK'larda 1 yıllık progresyonsuz sağ kalım %100 iken, yüksek grade RHK'larda ise %65 olduğu saptandı(p<0,001) (Tablo 89).

Tablo 89. Demografik, klinik ve patolojik özelliklerine göre hastaların progresyonsuz sağ kalım analiz sonuçları

Değişkenler	1 Yıl(%)	HR(%95 GA)	*p*
Bütün	**86.3**	UD	
Yaş grup			0.935[a]
<65	86.8	1[Ref.]	
≥65	85.7	1.06(0.28-3.93)	
Cinsiyet			0.648[a]
Erkek	87.7	1[Ref.]	
Kadın	84.0	1.36(0.37-5.06)	
Histolojik tip			0.066[a]
BH-RHK	90.6	0.29(0.08-1.08)	
Non BH-RHK	76.9	1[Ref.]	
Tümör grade			**<0.001*[b]**
Low(1-2)	100.0	1[Ref.]	
High(3-4)	65.0	UD	
Tümör çapı grup			0.074[a]
<5cm	93.8	1[Ref.]	
≥5cm	78.1	4.20(0.87-20.22)	

*:p<0.05, a:Tek Değişkenli Cox Regresyon Analizi , b: Log-rank Testi,1[Ref.]:Referans değer, GA:Güven Aralığı, HR:Hazard ratio, UD: Uygun Değil

Kaplan-Meier sürvi analiz sonuçlarına göre hastaların 1, 3 ve 5 yıllık genel sağ kalım olasılıkları sırasıyla, %91, %83,8 ve %79,6 olduğu belirlendi.

Genel sağ kalım ile ilişkili faktörlerin belirlenmesi amacıyla yapılan tek değişkenli analizler sonucunda;

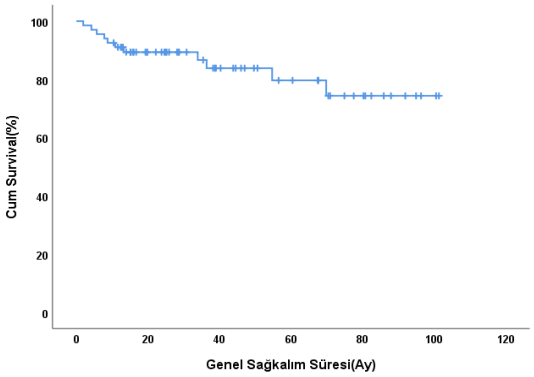
- Yaş, cinsiyet ve tümör alt tipine göre hastaların genel sağ kalımlarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi(p>0,05).
- Tümör grade'i yükseldikçe genel sağ kalımın kötüleştiği görüldü (HR: 16.91; %95 GA: 2.15-133.17; p=0,007).
- Progresyon görülen hastaların genel sağ kalım oranının daha düşük olduğu saptandı(HR:18.3; %95 GA:4.91-68.25; p<0,001).
- 5 cm ve üzeri tümörlerin genel sağ kalım oranının daha düşük olduğu saptandı(HR:5.88; %95 GA:1.26-27.35; p=0,024).

Yapılan çok değişkenli Cox regresyon analiz sonuçlarına göre genel sağ kalıma olumsuz etki eden bağımsız tek faktörün progresyon olma durumu (HR:10.23; %95 GA:2.06-50.79; p=0,004) olduğu saptandı. Buna göre regresyon veya stabil tedavi durumu referans kabul edildiğinde, progresyon varlığı genel sağ kalımı 10.23 kat daha fazla olumsuz yönde etkilemektedir (Tablo 90).

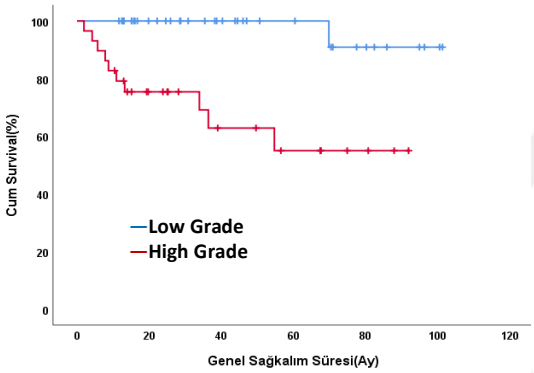
Tablo 90. Demografik, klinik ve patolojik özelliklerine göre hastaların genel sağ kalım analiz sonuçları

Değişkenler	1 Yıl (%)	3 Yıl (%)	5 Yıl (%)	Univariate HR(%95 GA)	*p*	Multivariate HR(%95 GA)	*p*
Bütün	**91,0**	**83,8**	**79,6**	UD		UD	
Yaş grup					0,904		
<65	87,1	82,5	82,5	1[Ref.]			
≥65	96,4	85,8	77,2	1.08(0.33-3.53)		UD	
Cinsiyet					0,172		
Erkek	97,6	90,7	84,7	1[Ref.]			
Kadın	80,8	72,7	72,7	2.29(0.70-7.55)		UD	
Histolojik tip					0,952		
BH-RHK	90,7	83,8	78,9	1.05(0,23-4,87)		UD	
Non BH-RHK	92,3	84,6	84,6	1[Ref.]			
Tümör grade					**0,007***		0.159
Low(1-2)	100,0	100,0	90,0	1[Ref.]		1[Ref.]	
High(3-4)	79,2	62,8	50,4	16.91(2.15-133,17)		5.11(0.53-49.44)	
Tümör çapı grup					**0,024***		0.107
<5cm	96,7	96,7	87,0	1[Ref.]		1[Ref.]	
≥5cm	81,8	68,7	61,0	5.88(1.26-27.35)		4.08(0.74-22,62)	
Tedavi cevabı					**<0.001***		**0.004***
Progresyon	44,4	33,3	33,3	18.30(4.91-68.25)		10.23(2.06-50.79)	
Regresyon/stabil	98,3	92,0	87,2	1[Ref.]		1[Ref.]	

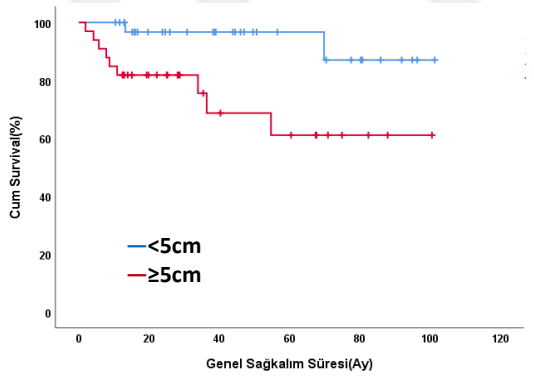
:p<0.05:p<0.05, Cox Regresyon Analizi, 1[Ref.]:Referans değer, UD: Uygun Değil, GA:Güven Aralığı, HR:Hazard ratio



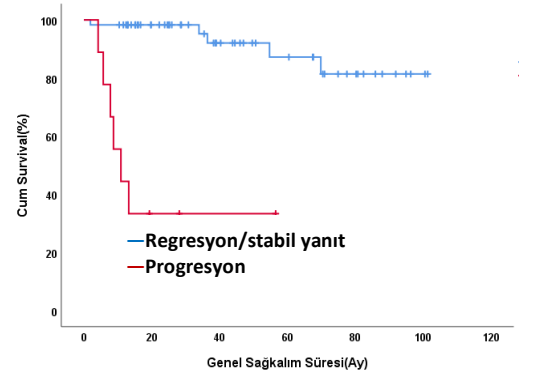
Şekil 38. Genel sağ kalım grafiği



Şekil 39. Tümör grade'ine göre genel sağ kalım grafiği



Şekil 40. Radyolojik tümör çapına göre genel sağ kalım grafiği



Şekil 41. Tedavi yanıtına göre genel sağ kalım grafiği

Yapılan tek değişkenli analiz sonuçlarına göre, hastaların progresyonsuz sağ kalımı ile ilişkili değişkenlerin, tümör alanı texture özelliklerinden **Volume** (HR:12.349; %95 GA:3.062;49.796), **Minimum Gray Level** (HR:5.446; %95 GA:1.130;26.242), GLSZM-**Large Zone Emphasis** (HR:9.720; %95 GA:2.016;46.852), GLRLM-**Gray Level Non Uniformity** (HR: 12.349; %95 GA: 3.062;49.796); Pfat alan texture özelliklerinden **Interquartile Range** (HR: 6.221;%95:1.553;24.917), **Maximum Gray Level** (HR: 12.857; %95:3.403;48.570), GLRLM-**High Gray Level Run Emphasis** (HR:5.646; %95:1.515;21.040), NGTDM-**Coarseness** (HR:8.359; %95:1.045;66.856) ve NGTDM-**Complexity** (HR:5.246; %95:1.310;20.999) olduğu saptandı (Tablo 91).

Tablo 91. Progresyonsuz sağ kalım ile ilişkili texture özellikleri (tek değişkenli analiz sonuçları)

Texture Özellikleri	Cut-off	HR(%95 GA)	p
Volume- $_{Tümör}$	>145826.04	12.349(3.062;49.796)	***<0.001****
Skewness-$_{Tümör}$	>-0.24	4.225(0.877;20.347)	*0.072*
Minimum Gray Level-$_{Tümör}$	<96.50	5.446(1.130;26.242)	***0.035****
Mean- $_{Tümör}$	>107.38	0.384(0.103;1.429)	*0.153*
Interquartile Range (IQR)- $_{Tümör}$	>3.50	1.019(0.274;3.795)	*0.978*
GLCM-Joint Average- $_{Tümör}$	>107.29	0.384(0.103;1.429)	*0.153*
GLCM-Joint Variance- $_{Tümör}$	>6.91	0.779(0.209;2.902)	*0.710*
GLSZM-High Gray Level Zone Emphasis- $_{Tümör}$	>11329.1	0.390(0.105;1.451)	*0.160*
GLSZM-Zone Size Entropy- $_{Tümör}$	>5.939	1.173(0.293;4.693)	*0.821*
GLSZM-Large Zone Emphasis- $_{Tümör}$	>9246.81	9.720(2.016;46.852)	***0.005****
GLSZM-Gray Level Non Uniformity- $_{Tümör}$	>88.97	49.092(0.207;11622.7)	*0.163*
GLRLM-Run Length Non Uniformity- $_{Tümör}$	>5143.02	46.678(0.188;11562.5)	*0.172*
GLRLM-Gray Level Non Uniformity- $_{Tümör}$	>3835.62	12.349(3.062;49.796)	***<0.001****
Mean-$_{Pfat}$	>94.575	2.316(0.481;11.150)	*0.295*
Interquartile Range (IQR)- $_{Pfat}$	>5.50	6.221(1.553;24.917)	***0.010****
Maximum 3D Diameter- $_{Pfat}$	>55.54	80.384(0.362;17856.7)	*0.112*
Maximum Gray Level- $_{Pfat}$	>114.50	12.857(3.403;48.570)	***<0.001****
GLCM-Sum Average- $_{Pfat}$	>187.5	38.663(0.118;12637.6)	*0.216*
GLCM-Cluster Shade- $_{Pfat}$	>98.64	62.622(0.292;13410.3)	*0.131*
GLRLM-Gray Level Non Uniformity- $_{Pfat}$	>82.59	7.336(0.917;58.673)	*0.060*
GLRLM-High Gray Level Run Emphasis- $_{Pfat}$	>9360.74	5.646(1.515;21.040)	***0.010****
GLSZM-High Gray Level Zone Emphasis- $_{Pfat}$	>9101.3	4.102(0.513;32.802)	*0.183*
NGTDM-Coarseness- $_{Pfat}$	<0.0065	8.359(1.045;66.856)	***0.045****
NGTDM-Complexity- $_{Pfat}$	>436.33	5.246(1.310;20.999)	***0.019****
Maximum 3D Diameter-$_{Prenal}$	>43.12	44.474(0.170;11621.526)	*0.181*
Skewness- $_{Prenal}$	>-0.118	1.146(0.308;4.269)	*0.839*
GLSZM-Zone Size Non Uniformity- $_{Prenal}$	>159.03	3.036(0.759;12.146)	*0.117*
NGTDM Contrast- $_{Prenal}$	>0.103	1.553(0.388;6.212)	*0.534*

*:p<0.05; Cox regresyon analizi

Genel sağ kalım ile ilişkili değişkenlerin, tümör alanı texture özelliklerinden **Volume** (HR: 17.006; %95 GA:4.272;67.697), GLSZM-**Large Zone Emphasis** (HR:5.946; %95GA:1.714;20.628), GLSZM-**Gray Level Non Uniformity** (HR:8.208; %95 GA:1.043;64.574), GLRLM-**Run Length Non Uniformity** (HR:7.915; %95 GA:1.004;62.371), GLRLM-**Gray Level Non Uniformity** (HR:11.801, %95 GA:3.193;43.619); Pfat alanda **Interquartile Range** (HR:6.937;

%95 GA:1.964;24.495), **Maximum 3D Diameter** (HR:5.772; %95 GA:1.239;26.883), **Maximum Gray Level** (HR:7.808; %95:2.264;26.921), GLRLM-**High Gray Level Run Emphasis** (HR:3.617;%95 GA:1.084;12.072), NGTDM-**Complexity** (HR:4.415; %95 GA:1.287;15.145); Prenal alanda **Maximum 3D Diameter** (HR:8.173; %95 GA:1.027;65.028) olduğu saptandı (Tablo 92).

Tablo 92. Genel sağ kalım ile ilişkili texture özellikleri (tek değişkenli analiz)

Texture Özellikleri	Cut-off	HR(%95 GA)	p
Volume- $_{Tümör}$	>145826.04	17.006(4.272;67.697)	***<0.001****
Skewness-$_{Tümör}$	>-0.24	1.178(0.357;3.884)	*0.788*
Minimum Gray Level-$_{Tümör}$	<96.50	2.022(0.613;6.669)	*0.247*
Mean- $_{Tümör}$	>107.38	0.619(0.189;2.028)	*0.428*
Interquartile Range (IQR)- $_{Tümör}$	>3.50	0.969(0.295;3.180)	*0.959*
GLCM-Joint Average- $_{Tümör}$	>107.29	0.619(0.189;2.028)	*0.428*
GLCM-Joint Variance- $_{Tümör}$	>6.91	0.786(0.240;2.578)	*0.691*
GLSZM-High Gray Level Zone Emphasis- $_{Tümör}$	>11329.1	0.522(0.152;1.794)	*0.302*
GLSZM-Zone Size Entropy- $_{Tümör}$	>5.939	1.743(0.461;6.584)	*0.413*
GLSZM-Large Zone Emphasis- $_{Tümör}$	>9246.81	5.946(1.714;20.628)	***0.005****
GLSZM-Gray Level Non Uniformity- $_{Tümör}$	>88.97	8.208(1.043;64.574)	***0.045****
GLRLM-Run Length Non Uniformity- $_{Tümör}$	>5143.02	7.915(1.004;62.371)	***0.049****
GLRLM-Gray Level Non Uniformity- $_{Tümör}$	>3835.62	11.801(3.193;43.619)	***<0.001****
Mean-$_{Pfat}$	>94.575	6.517(0.833;51.005)	*0.074*
Interquartile Range (IQR)- $_{Pfat}$	>5.50	6.937(1.964;24.495)	***0.003****
Maximum 3D Diameter- $_{Pfat}$	>55.54	5.772(1.239;26.883)	***0.026****
Maximum Gray Level- $_{Pfat}$	>114.50	7.808(2.264;26.921)	***0.001****
GLCM-Sum Average- $_{Pfat}$	>187.5	37.640(0.185;7639.29)	*0.181*
GLCM-Cluster Shade- $_{Pfat}$	>98.64	4.277(0.922;19.833)	*0.063*
GLRLM-Gray Level Non Uniformity- $_{Pfat}$	>82.59	2.997(0.784;11.457)	*0.109*
GLRLM-High Gray Level Run Emphasis- $_{Pfat}$	>9360.74	3.617(1.084;12.072)	***0.037****
GLSZM-High Gray Level Zone Emphasis- $_{Pfat}$	>9101.3	39.086(0.209;7304.595)	*0.170*
NGTDM-Coarseness- $_{Pfat}$	<0.0065	3.324(0.871;12.686)	*0.079*
NGTDM-Complexity- $_{Pfat}$	>436.33	4.415(1.287;15.145)	***0.018****
Maximum 3D Diameter-$_{Prenal}$	>43.12	8.173(1.027;65.028)	***0.047****
Skewness- $_{Prenal}$	>-0.118	0.426(0.112;1.625)	*0.212*
GLSZM-Zone Size Non Uniformity- $_{Prenal}$	>159.03	1.506(0.453;5.009)	*0.504*
NGTDM Contrast- $_{Prenal}$	>0.103	0.536(0.115;2.513)	*0.429*

*:p<0.05; Tek değişkenli Cox regresyon analizi

Tek değişkenli analizde anlamlı veya anlamlılığa yakın ilişki saptanan özellikler ile oluşturulan çok değişkenli Cox regresyon analizi sonuçlarına göre, progresyonsuz sağ kalıma etki eden bağımsız değişkenlerin tümör alanı morfolojik **Volume** özelliği (HR: 14.355;%95 GA:3.094;66.608; p=0,001) ve Pfat alanı

histogram **Maximum Gray Level** özelliği (HR: 15.793; %95 GA:3.252;76.689; p=0,001) olduğu saptandı.

Tablo 93. Progresyonsuz sağ kalım ile ilişkili texture özellikleri (çok değişkenli analiz sonuçları)

Model	Değişkenler	Cut-off	B	SH	Wald	HR(%95 GA)	p
Step 2	Volume-$_{Tümör}$	>145826.04	2.664	0.783	11.576	14.355(3.094;66.608)	***0.001****
	Maximum Gray Level-$_{Pfat}$	>114.50	2.760	0.806	11.715	15.793(3.252;76.689)	***0.001****

*:p<0.05; Çok değişkenli Cox regresyon analizi, Model: Forward Stepwise

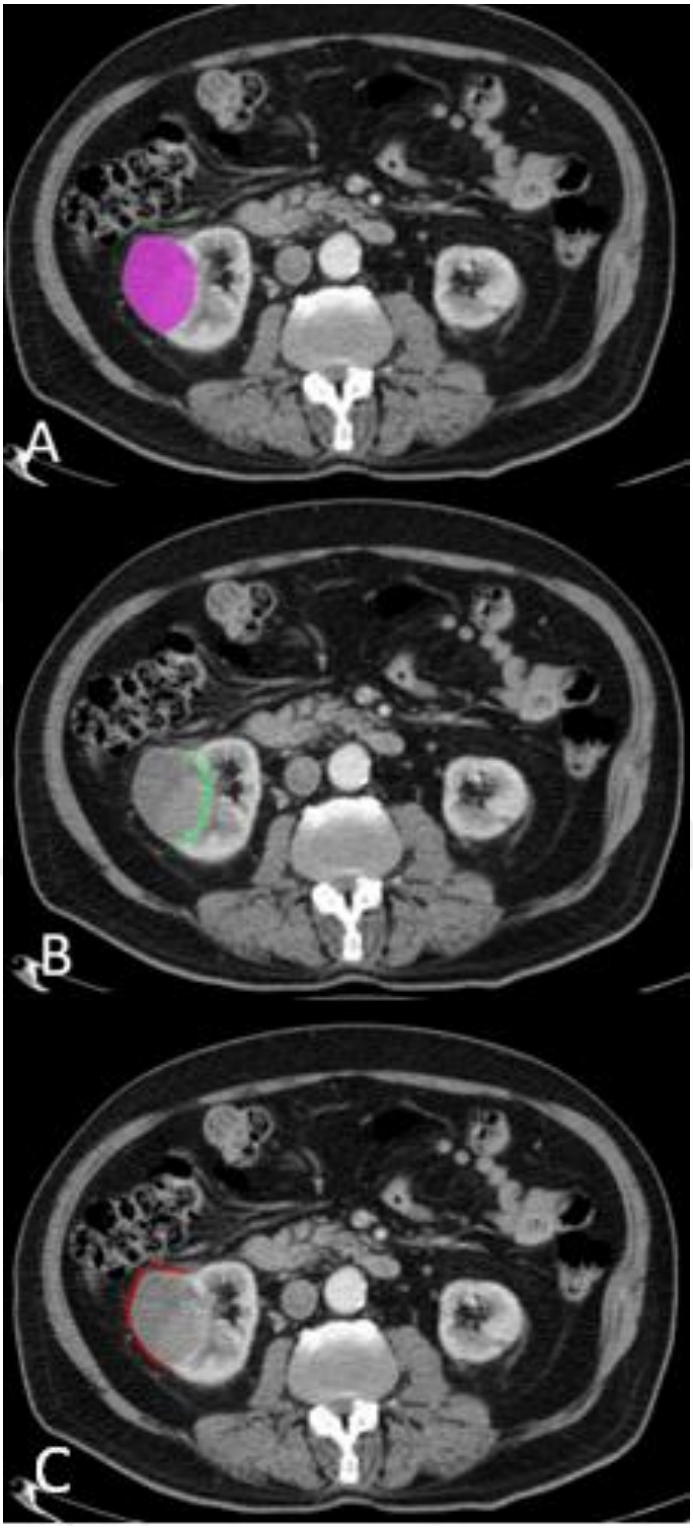
Tek değişkenli analizde anlamlı veya anlamlılığa yakın ilişki saptanan özellikler ile oluşturulan çok değişkenli Cox regresyon analizi sonuçlarına göre, genel sağ kalıma etki eden bağımsız değişkenlerin tümör alanı morfolojik **Volume** (HR: 20.114;%95 GA: 4.511;89.681; p<0,001) ve Pfat alanı histogram **Maximum Gray Level** özelliği (HR: 9.293; %95 GA:2.206;39.159; p=0,002) olduğu saptandı (Tablo 94).

Tablo 94. Genel sağ kalım ile ilişkili texture özellikleri (çok değişkenli analiz sonuçları)

Model	Değişkenler	Cut-off	B	SH	Wald	HR(%95 GA)	p
Step 2	Volume-$_{Tümör}$	>145826.04	3.001	0.763	15.486	20.114(4.511;89.681)	***<0.001****
	Maximum Gray Level-$_{Pfat}$	>114.50	2.229	0.734	9.228	9.293(2.206;39.159)	***0.002****

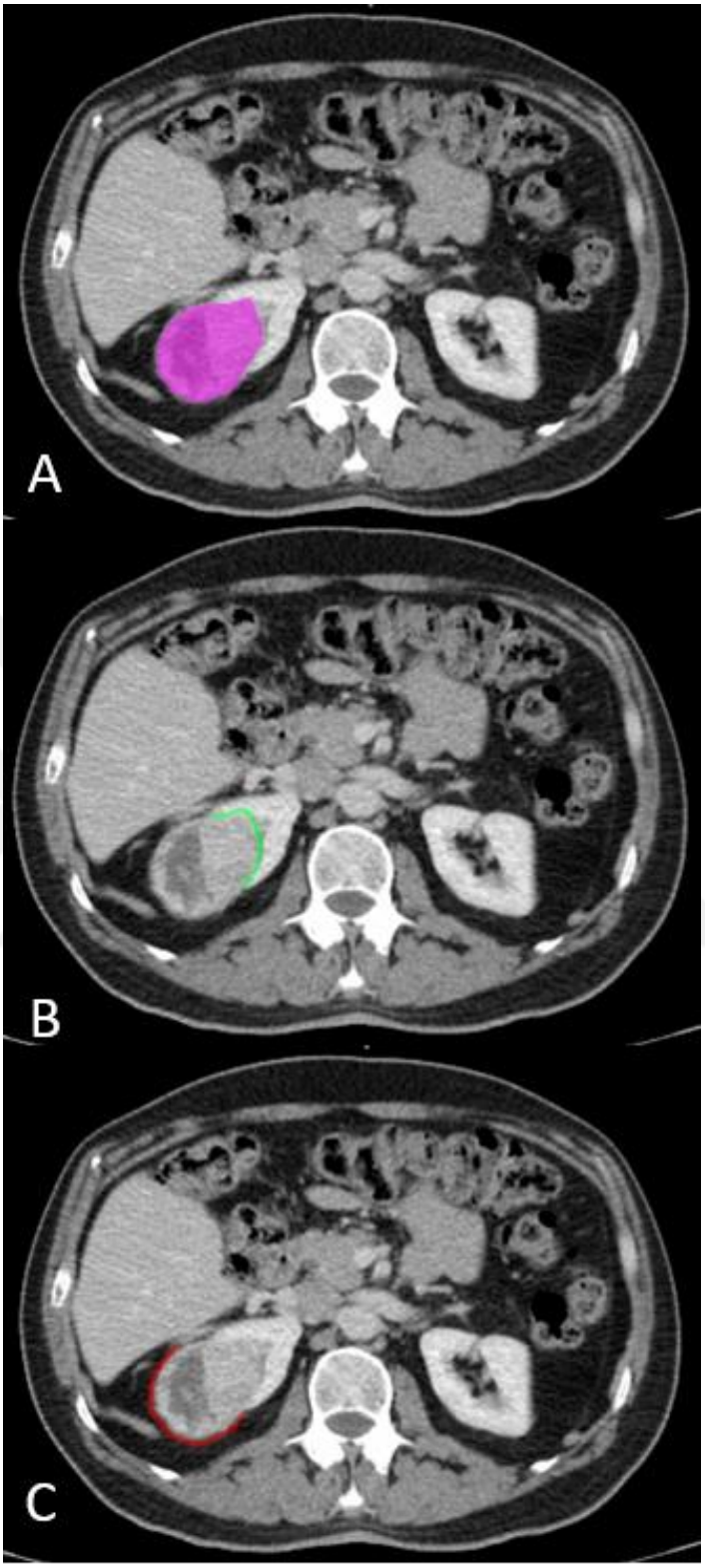
*:p<0.05; Çok değişkenli Cox regresyon analizi, Model: Forward Stepwise

4.4. HASTALAR



66 yaşında erkek hasta, Eylül 2020 tarihinde sağ böbrek alt polde izlenen kitleye yönelik yapılan radikal nefrektomi sonucu patoloji grade 4 papiller RHK olarak belirlendi. Olgunun tümör alanı (A), Prenal alan (B) ve Pfat alanın (C) segmente edildiği BT kesitleri izlenmektedir.

Resim 2. Olgu 1



50 yaşında erkek hasta, sağ böbrek alt polde ekzofitik yerleşimli, santralinde nekrotik komponenti bulunan lezyonun radikal nefrekromi operasyonu sonucunda patolojisi grade 3 berrak hücreli karsinom olarak belirlendi. Lezyonun tümör alanı (A), Prenal alanı (B) ve Pfat alanına (C) ait segmentasyonu gösterilmiştir.

Resim 3. Olgu 2

5. TARTIŞMA

Renal hücreli karsinom; son yıllarda görüntüleme yöntemlerinin kullanımının yaygınlaşması ile sıklığı artmış olan önemli bir kanser türüdür. Renal hücreli karsinomlar her biri farklı hücresel özellik gösteren alt tiplere sahiptir ve alt tipleri birbirlerinden farklı biyolojik davranış sergilemektedir (2, 3). WHO/ISUP gradeleme sistemi RHK'larda nükleer derecenin belirlenmesinde kullanılmakta olup hastalık seyrinin ve klinik davranışın önemli göstergelerindendir (8).

Operasyon öncesi dönemde alt tiplerin ve nükleer grade'in öngörülmesi hastaya en uygun tedavi yaklaşımının seçilmesi açısından önem taşımaktadır (65). Tümörün agresiflik düzeyine göre uygulanacak cerrahi şekilleri, konservatif tedaviler ve takip algoritması değişmektedir (66). Böbrekte primer kitlenin ayırıcı tanısında multifaz BT veya MRG incelemelerinin önemli rolü bulunmaktadır. Ancak görüntüleme yöntemleri özellikle küçük böbrek kitlelerinde tanıda yetersiz kalabilir ve biyopsi endikasyonu doğurabilir. Operasyon öncesi dönemde böbrek kitlelerine tanı amaçlı yapılan iğne biyopsilerinin kanama veya biyopsi trasesine tümör ekilimi gibi ciddi komplikasyon riskleri bulunmaktadır (67). Aynı zamanda RHK'ların heterojen olma özelliğinden dolayı böbrekte biyopsinin alındığı yer kritiktir. Tümörün nekroz alanı gibi komponentler içermesi ve her alanın aynı tümöral özelliği göstermemesi nedeniyle sonuçlar oldukça yanıltıcı olabilmektedir.

Son yıllarda yapılan BT texture çalışmalarıyla operasyon öncesi dönemde RHK alt tiplerinin ve nükleer grade'in öngörümünün mümkün olduğu gösterilmiştir. Ayrıca progresyon tahmini ve sağ kalım bilgisinin sağlanabileceğini öngören çalışmalar da bulunmaktadır. Böbrek kitlelerinin farklı morfolojisi ve heterojen iç yapısı texture analizinin temelini oluşturmaktadır. Lezyonların bulunduğu piksel veya voksellerdeki gri seviye farklılıklarına, uzaysal konumlarına bakılarak numerik değerler elde edilir. Yapılan çalışmalar göstermektedir ki texture analizi ile elde olunan bu veriler histopatolojik alt tip, nükleer grade ve sağkalım ön görmede biyobelirteç olarak kullanılabilir (68). Bu sayede hastalara invaziv bir işlem yapılmadan tedavi yaklaşımının belirlenmesi ve prognoz tahmininin yapılması mümkün olacaktır (65).

Çalışmamızda tümör alanından yapılan değerlendirmenin yanı sıra Prenal ve Pfat olarak adlandırılan tümöre komşu 2 mm'lik böbrek parankim ve tümöre komşu 2 mm'lik perirenal yağ dokusu alanı da ayrı ayrı değerlendirilmiş olup belirtilen üç farklı alanda alt tip, grade ve sağ kalım ilişkisinin bulunup bulunmadığı araştırılmıştır. Sonuç olarak çalışmamız verileri ile hastaya en uygun klinik yaklaşımın seçilmesi mümkün olacaktır.

5.1. SEGMENTASYONDAN BAĞIMSIZ BULGULAR

Çalışmanın bu kısmını hastaların klinik, demografik bilgileri ve konvansiyonel BT görüntüsü ile elde edilen tümörün en geniş çapının histopatolojik alt tip ve grade ile ilişkilendirilmesi oluşturmaktadır.

Çalışmamıza dahil olan hastalarda cinsiyet ve ilk tanı yaşı ile alt tip ve nükleer grade arasındaki ilişki literatür ile uyumlu olarak anlamlı düzeyde değildi ($p>0.05$) (69, 70). Çalışmamızda ileri yaş hastalarda yüksek grade tümör genç yaş grubuna göre daha fazla görülmekle birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

Konvansiyel BT görüntüsü üzerinden tümörün en geniş çapı ölçüldüğünde tümör alt tipinden bağımsız olarak çapı ≥5 cm olan lezyonların anlamlı düzeyde daha yüksek oranda yüksek gradeli olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). Bu sonucumuz literatür verileriyle uyumludur (71, 72). Ancak çalışmamızda tümör çapı ile alt tip arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$). Bu sonucumuz da literatür verisi ile uyumludur (71).

Bir yıllık takip süreleri boyunca progresyon saptanan hastalar ile grade ilişkisine bakıldığında; progrese olan tüm hastaların (9 hasta) yüksek gradeli olduğu görülmüştür ($p<0.001$). Zhang ve ark. yaptığı çalışmada evre 1-3 RHK'ların operasyon sonrası dönemde progresyonsuz sağ kalımı ile BT temelli radiomiks verilerinin ilişkisi araştırılmıştır. Bu çalışmada yüksek evreye sahip RHK'ların daha fazla progresyon gösterdiği saptanmıştır (73).

Ayrıca çalışmamızda takiplerinde ölüm saptanan hastalar ile grade ilişkisine bakıldığında; yüksek gradeli hastalarda anlamlı düzeyde daha fazla ölüm izlenmiştir ($p=0.01$). Bu sonucumuz da literatür verisi ile uyumludur (16).

Tümörün en geniş çapı, grade, progresyon ve mortalite durumu ile histopatolojik alt tip arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (p>0.05).

5.2. TÜMÖR ALANINDAN YAPILAN BT TEXTURE ANALİZİ İLE ALT TİP İLİŞKİSİ

Çalışmamızda tümör alanından yapılan ölçümlerle BH-RHK ve Non BH-RHK ayırımında çok sayıda texture özelliğinde anlamlı ilişki saptanmıştır. Anlamlılık ölçütü olarak ROC analizinde eğri altında kalan alan (AUC) 0.80 ve üzeri olarak seçildiğinde 14 histogram, 5 GLCM, 2 GLRLM, 4 GLSZM grubu özelliğin BH-RHK varlığını göstermede yüksek tanısal performansı olduğu saptanmıştır (p<0.001, AUC≥0.80). Bu durum tümör alanından yapılan ölçümlerin RHK alt tip ayırımında literatür ile uyumlu olarak oldukça faydalı olduğunu göstermektedir.

Tümör alanından elde edilen istatistiksel olarak anlamlı verilerle oluşturulan çoklu logistik regresyon modeline göre **GLSZM-High Gray Level Zone Emphasis** ve **GLCM-Joint Variance** özelliklerinin %89.6 doğruluk oranı ile BH-RHK varlığını öngördüğü sonucuna varılmıştır.

Literatürde çalışmamızın amaçlarından biri olan alt tip öngörme konusunda farklı metodolojik yöntemler ile kullanılarak yapılmış yayınlar mevcuttur. Zhang ve ark. 126 hasta üzerinde yaptığı çalışmada **Mean**, **Standart Deviasyon**, **Entropy** ve **Kurtosis** özelliklerinin BH-RHK ve Non BH-RHK ayırımı ile yüksek düzeyde ilişkili olduğu saptanmıştır. Çalışmada Non BH-RHK'larda Mean, Standart Deviasyon, Entropy değerlerinin anlamlı düzeyde düşük, Kurtosis değerinin ise yüksek olduğu gösterilmiştir (74). Bizim çalışmamızda da **Mean** (p<0.001, AUC=0.87) ve **Standart Deviasyon (SD)** (p<0.001, AUC=0.85) özelliklerinde bu çalışma ile uyumlu olarak anlamlı korelasyon izlenmiştir. Görüntüde izlenen piksel yoğunluklarının dağılımını gösteren **Entropy** (p<0.001, AUC=0.85) özelliği; bizim çalışmamızda da BH-RHK'larda anlamlı düzeyde yüksek izlenmiştir. Entropy'nin yüksek olması BH-RHK'larda tümör heterojenitesinin daha fazla olduğu bilgisini desteklemektedir. **Kurtosis** (p<0.05) ise histogram eğrisinin basıklığını göstermekte olup çalışmamızda literatür verisi ile uyumlu olarak Non BH-RHK'larda daha yüksektir.

Deng ve ark.'nın retrospektif olarak yaptığı çalışmada bizim çalışmamız ile uyumlu olarak **Entropy** özelliğinin RHK alt tip ayırımında anlamlı düzeyde ayırt edici olduğu belirtilmiştir. BH-RHK'ların yüksek Entropy düzeyi gösterdiği vurgulanmıştır (71).

Chen ve ark. yaptığı çalışmada kontrastsız, kortikomedüller, nefrogram ve ekskretuar fazlarda yapılan BT texture analizinin BH-RHK ve Non BH-RHK ayırımında yüksek tanısal performans gösterdiği saptanmıştır. Bu çalışmada **Long Run High Gray Level Emphasis** ve **Gray Level Non Uniformity Normalized** özelliklerinin BH-RHK'lar ile önemli düzeyde ilişkili olduğu vurgulanmıştır (75). Bizim çalışmamızda ise **Long Run High Gray Level Emphasis** ve **Gray Level Non-Uniformity** özellikleri BH-RHK'larda daha yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Bu durumun nedeni çalışmamızda yalnızca portal fazda alınan abdominal kesitlerin kullanılması olabilir. Ancak bizim çalışmamızda bu çalışmadan farklı olarak GLRLM grubu ve diğer grup texture özelliklerinden başka anlamlılıklar mevcuttu.

Koçak ve ark.'nın yaptığı çalışmada BT texture analizinin BH-RHK ve Non BH-RHK ayırımında modelleme yöntemleri kullanılarak tatmin edici sonuçlara ulaşıldığı gösterilmiştir. Kontrastsız ve kortikomedüller faz kontrastlı BT görüntüleri kullanılarak değerlendirilen analiz sonuçlarında kortikomedüller fazın alt tip ayırımında daha etkili olduğu vurgulanmıştır (76).

Lubner ve ark. yaptığı çalışmada **Entropy**, **Standart Deviasyon** ve **Mean of Pozitif Pixels** özelliklerinin tümörün histolojik ayırımı ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Bu çalışmada görüntüler portal fazda alınmıştır. Ancak bizim çalışmamızdan farklı olarak filtreleme yöntemi kullanılmıştır (77).

Yaşar ve ark. yaptığı çalışmada **İnterquartile Range** ve **Uniformity** özelliklerinin BH-RHK ve Non BH-RHK ayırımı ile ilişkili olduğu saptanmıştır (78). Bizim çalışmamızda da benzer olarak **İnterquartile Range** ($p<0.001$, AUC=0.83) BH-RHK'larda anlamlı ölçüde yüksek iken, **Uniformity** ($p<0.001$, AUC=0.85)'nin ise düşük olduğu belirlenmiştir.

5.3. TÜMÖR ALANINDAN YAPILAN BT TEXTURE ANALİZİ İLE GRADE İLİŞKİSİ

Nükleer grade önceleri Furhman sınıflamasına göre yapılmakta iken kullanılabilirliği ve tekrar edilebilirliğinin daha yüksek olması nedeniyle son yıllarda WHO/ISUP sınıflaması ile yapılmaktadır. Nükleer gradeleme sistemi Berrak hücreli ve Papiller RHK'larda yapılmakla birlikte Kromofob RHK'larda yapılamaz (8). Bu nedenle çalışmamızda bulunan 6 Kromofob RHK hastası grade değerlendirme örnekleminden çıkarılmıştır.

RHK'larda tedavi öncesi dönemde hastaların gradelerinin bilinmesi hastalık hakkında prognoz başta olmak üzere çok fazla bilgi vermekte olup hastalığın tedavi sürecinde yol göstericidir. Bu nedenle non-invaziv bir metod olan texture analizi ile grade öngörülmesi konusundaki çalışmalar önem kazanmıştır.

Çalışmamızda tümör alanından yapılan ölçümlerde RHK'larda düşük ve yüksek grade ayırımında çok sayıda texture özelliğinin anlamlı ilişki gösterdiği saptanmıştır. Anlamlılık ölçütü olarak ROC analizinde eğri altında kalan alan (AUC) 0.80 ve üzeri olarak alındığında 7 morfolojik, 2 GLRLM, 1 NGTDM, 2 GLSZM grubu özelliğin grade öngörümünden yüksek tanısal performans gösterdiği saptandı ($p<0.001$, $AUC\geq0.80$). Bu durum grade tahmininde tümöral ölçümlerin literatür ile uyumlu olarak oldukça yararlı olduğuna işaret etmektedir.

Literatüre bakıldığında; Deng ve ark. yaptığı çalışmada Berrak hücreli ve Papiller RHK'larda düşük ve yüksek grade tahmini için texture analizi kullanılmış olup heterojenitenin göstergesi olan **Entropy** değerinin yüksek olmasının yüksek Furhman grade ile ilişkili olduğu bulunmuştur (71). Bizim çalışmamızda ise Entropy özelliği ile grade arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$). Bu durumun nedeni örnek çalışmada filtrasyon yöntemlerinin kullanılması ve çalışmamızın hasta sayısının daha az olması olabilir.

Nazari ve ark. BH-RHK'larda Furhman grade ile BT texture analizi arasındaki korelasyonu saptamak için 71 hasta üzerinde çalışma yapmıştır. Bu çalışmada yapılan tek değişkenli analiz sonucunda **Long Run High Gray Level Emphasis**, **Cluster Tendency**, **Contrast** ve **Dependence Non-Uniformity** özellikleri yüksek ve düşük grade ayırımında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (79). Bizim çalışmamızda

NGTDM-Contrast (p=0.006, AUC=0.71) özelliği bu çalışma ile benzer şekilde grade ile anlamlı düzeyde ilişkili izlenmiştir.

Lin ve ark. yaptığı çalışmada BH-RHK'larda BT texture analizi ile Furhman grade tahmininin yapılabildiği gösterilmiştir. Bu çalışmada tümör alanı kontrast öncesi, kortikomedüller ve nefrogram fazlarda ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Makine öğrenme temelli model oluşturulduğunda nefrogram fazında yapılan değerlendirmenin tanısal performansının daha yüksek (AUC=0.84) olduğu gösterilmekle birlikte en yüksek tanısal performansa üç fazın birlikte değerlendirilmesi (AUC=0.87) ile varıldığı bulunmuştur (80).

Haji-Momenian ve ark. yaptığı çalışmada 4 cm'den küçük BH-RHK'larda texture analizi ile grade öngörümünün yapılabildiği gösterilmiştir. Bu çalışmada kontrastsız, kortikomedüller faz ve nefrogram fazındaki görüntülerden değerlendirme yapılmıştır. Kortikomedüller fazda yapılan makine öğrenme algoritmasının daha yüksek öngörme gücüne sahip olduğu saptanmıştır. Kortikomedüller fazda yapılan segmentasyon sonucunda **Skewness** ve **Short Run Emphasis** özelliklerinin grade saptamada yüksek tanısal performansa (AUC=0.82) sahip olduğu belirtilmiştir (81). Bizim çalışmamızda benzer olarak gri düzey dağılımının asimetrisini gösteren **Skewness** özelliği (p=0.029, AUC=0.66) ile grade arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır. **Short Run Emphasis** özelliğinde ise anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0.05). Bu durumun, çalışmamızdaki görüntülerin portal fazda, mevcut çalışmada ise kortikomedüller fazda alınmasından ve bu çalışmada sadece BH-RHK'ların değerlendirilmesinden kaynaklı olduğu düşünülmektedir.

Wang ve ark. yaptığı çalışmada lokalize BH-RHK'larda oluşturulan model aracılığı ile WHO/ISUP grade öngörüsünün yüksek doğruluk oranında yapılabildiği gösterilmiştir. Bu çalışmada **Median**, **Long Run Emphasis**, **Gray Level Non-Uniformity**, **Large Area Low Gray Level Emphasis** özellikleri ile grade arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (70). Bizim çalışmamızda ise **Median** ve **Long Run Emphasis** özelliklerinde anlamlı ilişki saptanmamakla birlikte (p>0.05), **Gray Level Non-Uniformity** (p<0.001, AUC=0.81), **Large Area Low Gray Level Emphasis** (p=0.001, AUC=0.75) özelliklerinde mevcut literatür ile uyumlu olarak anlamlı ilişki gösterilmiştir. Bu çalışma ile bizim çalışmamız arasında görülen farklılıkların sadece

BH-RHK'ların ve kontrastsız BT görüntülerinin kullanılması kaynaklı olabileceğini düşünmekteyiz.

Bektaş ve ark. yaptığı çalışmada ise BH-RHK'larda portal faz görüntüleri kullanarak yapılan makine temelli BT texture analizi ile Furhman grade arasında anlamlı ilişki olduğu gösterilmiştir (82).

5.4. PRENAL ve PFAT ALANDAN YAPILAN BT TEXTURE ANALİZİNİN ALT TİP İLE İLİŞKİSİ

Prenal ve Pfat alanın tedavi öncesi dönemde değerlendirilmesi olası tümör invazyonunun saptaması nedeniyle oldukça önem taşımaktadır. Yapılan bir çalışmada RHK'larda tümör boyutunun, düzensiz kontür özelliğinin, komşu yağ dokuda lineer veya nodüler tarzda dansitelerin bulunmasının perirenal yağ doku invazyonuna işaret ettiği gösterilmiştir (83). Tümöre komşu perirenal yağ dokuda dansite artımları ve kollateral vasküler yapılar da tümör invazyonuna göstergesi olabilir (84). Çalışmamızda Pfat alandan yapılan analizde Prenal alana kıyasla patolojik alt tip ayırımında daha fazla sayıda texture özelliği ile anlamlı ilişkiye ulaşılmıştır. Bu durum Pfat alanın tümörün özelliklerini ve heterojenitesini daha kapsamlı olarak yansıttığına işaret etmektedir.

Renal hücreli karsinomlarda peritümöral alanın ayrı ayrı değerlendirilerek alt tip, nükleer grade ve sağ kalım ilişkisinin araştırılması konusunda ingilizce literatürde çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızda Prenal alana bakıldığında **Contrast** (p=0.017, AUC=0.72) özelliği ile alt tip ayırımının yapılabildiği gösterilmiştir. Pfat alanda ise **Mean** (p=0.008, AUC=0.74), **Median** (p=0.011, AUC=0.73), **25.persentil** (p=0.006, AUC=0.75), **50. Persentil** (p=0.011, AUC=0.73), **Sum Average** (p=0.007, AUC=0.74), **High Gray Level Run Emphasis** (p=0.009, AUC=0.74), **Short Run High Gray Level Emphasis** (p=0.023, AUC=0.71) ve **High Gray Level Zone Emphasis** (p=0.014, AUC=0.72) özellikleri ile alt tip ayırımında anlamlı düzeyde korelasyon saptanmıştır. Bu durum tümör alanı dışındaki 2 mm'lik Prenal ve Pfat alanların da tümör alanı ile benzer şekilde alt tip öngörme konusunda yüksek tanısal performansa sahip olduğuna işaret etmektedir.

Literatürde böbrek kitlelerinde peritümöral alana yönelik yapılan sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Ma ve ark. yaptığı çalışmada tümöral ve 2 mm'lik peritümöral alandan yapılan BT texture analizi ile BH-RHK ve yağdan fakir anjiyomiyolipomun ayırt edilebildiği gösterilmektedir. Bu çalışmada peritümöral alan bizim çalışmamızda da olduğu gibi tümöre komşu böbrek parankimi ve perirenal yağ dokusu olarak iki farklı segmentasyon ile incelenmiştir. Sonuç olarak tümöre komşu böbrek parankim alanının komşu yağ dokusu alanına göre daha yüksek ayırt edici gücü olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada tümöre komşu böbrek parankim alanından elde edilen **High Gray Level Run Emphasis** özelliği ile BH-RHK ve anjiyomiyolipomun anlamlı düzeyde ayrılabildiği gösterilmiştir. (17). Bizim çalışmamızda ise Pfat alandan yapılan analizde **High Gray Level Run Emphasis** özelliği (p=0.009, AUC=0.74) BH-RHK'larda yüksek bulunmuş olup histopatolojik alt tipi ön gördüğü saptanmıştır.

Liu ve ark. yaptığı çalışmada RHK hastalarında patolojik olarak kanıtlanmış perirenal yağ dokusu invazyonunun peritümöral BT texture analizi ile ön görülebildiği gösterilmiştir. Çalışmada perirenal yağ dokunun segmentasyonunda en iyi doğruluk oranına (AUC=0.926) ROI'nin tümör dış kenarı boyunca 3 mm kalınlığında yarım halka şeklinde belirlendiği model ile ulaşılmış olup bu alanın tümöre komşu yağ doku invazyonunu öngörmede yüksek tanısal güce sahip olduğu gösterilmiştir (85). Bizim çalışmamızda da bu çalışmaya benzer nitelikte tümöre komşu yağ doku alanı yarım halka şeklinde 2 mm'lik alandan yapılmıştır.

5.5. PRENAL VE PFAT ALANLARDAN YAPILAN BT TEXTURE ANALİZİNİN GRADE İLE İLİŞKİSİ

Çalışmamızda renal hücreli karsinom tanısı alan hastaların Prenal ve Pfat alanlarından nükleer grade ayırımının yapılabildiği gösterilmiştir. Bu konuda ingilizce literatürde yalnızca birkaç çalışmaya rastlanmıştır.

Prenal alandan yapılan ROC analizleri sonucunda **Maksimum 3D Diameter** (p=0.002, AUC=0.74), **Skewness** (p=0.017, AUC=0.68) ve **Zone Size Non-Uniformity** (p=0.025, AUC=0.67) özellikleri ile yüksek ve düşük grade RHK arasında anlamlı düzeyde korelasyon saptanmıştır. Çalışmamızda bu üç özelliğin tümör alanından yapılan ölçümlerde de grade ile anlamlı korelasyon gösterdiği görülmüştür. Bu durum tümöre komşu 2 mm'lik böbrek parankim alanının tümör alanı ile benzerlik

gösterdiği şeklinde yorumlanabilir. İngilizce literatürde RHK'larda izole Prenal alandan grade ayırımı konusunda yapılmış BT texture çalışmasına rastlanmamıştır. Bu konuda daha fazla hasta sayısı ile yapılacak çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Pfat alana bakıldığında ise Prenal alana kıyasla daha fazla sayıda texture özelliğinin grade ayırımı ile anlamlı ilişki ($p<0.05$) gösterdiği saptanmıştır. Bu durum tümöre komşu 2 mm'lik perirenal yağ dokusu alanından operasyon öncesi dönemde grade ayırımının yapılabildiğini göstermekle birlikte Pfat alanın tümör heterojenitesini ve özelliklerini daha kapsamlı olarak yansıttığını ortaya çıkarmıştır.

Pfat alanda anlamlılık ölçütü olarak ROC analizinde eğri altında kalan alan (AUC) 0.75 ve üzeri alındığında **Volume** ($p<0.001$, AUC=0.78), **Maximum 3D Diameter** ($p<0.001$, AUC=0.82), **Surface Area** ($p<0.001$, AUC=0.78), **Sphericity** ($p<0.001$, AUC=0.78), **Gray Level Non Uniformity** ($p<0.001$, AUC=0.77), **Run Lenght Non-Uniformity** ($p=0.001$, AUC=0.77), **Zone Size Non Uniformity** ($p=0.001$, AUC=0.75), **Coarseness** ($p<0.001$, AUC=0.77), **Busyness** ($p=0.001$, AUC=0.76) özelliklerinde grade ayırımında tatmin edici düzeyde anlamlı farklılık saptanmıştır.

Zhou ve ark. yaptığı çalışmada BH-RHK'larda peritümöral alandan yapılan BT texture analizi ile tümör grade'inin öngörülebildiği gösterilmiştir. Bu çalışmada **Zone Entropy** ve **Busyness** özelliklerinin peritümöral alanda grade öngörümü ile yüksek korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Morfolojik özelliklerden **Major Axis Length** tümöral ve peritümöral alan birlikte değerlendirildiğinde grade ile ilişkili bulunmuştur. Aynı zamanda bu çalışma tümörün 3D boyutunun da malignite derecesi ile yüksek düzeyde ilişkili olduğunu saptamıştır (18). Bu çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak sadece BH-RHK'lar değerlendirilmiş olup ayrıca peritümöral alan tek bir ROI ile incelenmiştir. Çalışmamızda ise iki farklı ROI ile Prenal ve Pfat olarak ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Bizim çalışmamızda benzer şekilde Pfat alanında **Zone Size Entropy** ($p=0.002$, AUC=0.74) ve **Busyness** ($p=0.001$, AUC=0.76) özelliklerinde anlamlı farklılık saptanmıştır. Entropy; ilgili alandaki heterojeniteyi yansıtmakta olup tümöral alanda olduğu gibi peritümöral alanda da yüksekliği yüksek grade göstergesidir. İleri derece texture özelliklerinden olan Busyness; komşu pikseller arasındaki intensite değişikliklerinin sıklığını göstermekte olup yükselmesi yüksek

grade göstergesidir. Bizim çalışmamızda **Maksimum 3D Diameter** Prenal (p=0.002, AUC=0.74) ve Pfat (p<0.001, AUC=0.82) alanlarında literatür verisiyle uyumlu olarak yüksek grade ile önemli düzeyde anlamlı ilişki göstermektedir.

5.6. TÜMÖR, PRENAL VE PFAT ALANLARDAN YAPILAN TEXTURE ANALİZİ İLE PROGNOZ İLİŞKİSİ

Bu bölümde hastaların BT texture verileri ile progresyon, bir yıllık progresyonsuz sağ kalım ve genel sağ kalım arasındaki ilişki tartışılmaktadır. Bir yıllık sağ kalım analizinde hastaların operasyon sonrası bir yıllık takip periyodunda progresyon görülme durumuna bakılmıştır. Literatürde 'overall survive' olarak geçen genel sağ kalım ise hastaların operasyon sonrası takiplerinde 'eksitus' saptanma durumuna göre değerlendirilmiştir.

Çalışmamızın sonucuna göre alt tipten bağımsız olarak yüksek grade RHK'lar ile progresyon görülmesi arasında anlamlı ilişki mevcut olup yüksek grade RHK'larda bir yıllık progresyonsuz sağ kalım oranı %65 olarak bulunmuştur (p<0.001). Genel sağ kalıma bakıldığında ise progresyon varlığı genel sağ kalıma bağımsız olarak etki eden tek prediktör olmakla birlikte yüksek grade ve ≥5 cm tümör çapı da genel sağ kalımı olumsuz etkileyen faktörler arasındadır (p<0.05).

Anlamlı texture özellikleri ile oluşturulan çok değişkenli Cox regresyon modeline göre; tümör alanında **Volume** ve Pfat alanda **Maximum Gray Level** özelliklerinin 1 yıllık progresyonsuz sağ kalımı ve genel sağ kalımı öngören bağımsız prediktörler olduğu sonucuna varılmıştır. Bu durum tümör alanı ile Pfat alanın birlikte değerlendirilmesinin sağ kalımın öngörümünde daha değerli olduğunu açıkça ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda tümör alanından yapılan değerlendirme sonuçlarına göre progresyonun öngörülmesi ile ilişkili çok sayıda texture özelliği saptanmıştır. Anlamlılık ölçütü olarak ROC analizinde eğri altında kalan alan (AUC) 0.80 ve üzeri olarak alındığında 8 morfolojik, 2 GLRLM, 2 NGTDM, 4 GLSZM özelliğinin progresyon ile önemli düzeyde korele olduğu gösterilmiştir (AUC≥0.80). Bu durum prognozun öngörülmesinde tümöral ölçümlerin literatür verilerinde de gösterildiği üzere oldukça yararlı olduğuna işaret etmektedir.

Prenal alandan yapılan texture analizinin sonuçlarına göre sadece **Maksimum 3D Diameter** (p=0.010, AUC=0.77) özelliği progresyonu öngörmede anlamlı ilişkiye sahiptir.

Pfat alanda progresyonun öngörülmesi ile ilişkili çok sayıda texture özelliğinde anlamlı farklılık saptanmıştır. Pfat alanda yapılan çok değişkenli logistik regresyon modeline göre **Maksimum 3D Diamater, İnterquartile Range (IQR)** ve **Zone Size Non Uniformity** özelliklerinin %85.9 doğruluk oranıyla progresyon varlığını ön gördüğü belirlenmiştir. Bu sonuç tümör alanının yanı sıra Pfat alanın da progresyon varlığını yüksek tanısal performans ile önemli düzeyde tahmin edebildiğini göstermektedir.

Literatürde renal hücreli karsinomlarda BT texture analizi ile progresyon öngörülmesi konusunda yapılmış çalışma sayısı oldukça sınırlıdır. Ayrıca peritümöral alanı temsil eden Prenal ve Pfat alanlardan ayrı ayrı progresyon öngörmede ingilizce literatürde yapılmış çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızın sonuçlarına göre tümöral alana ek olarak peritümöral alandan yapılan analizin grade ve alt tip ayrımının yanı sıra progresyon öngörümünde de tatmin edici sonuçlar elde edilmiştir. Pfat alanın Prenal alana kıyasla prognozu öngörmede daha yüksek AUC değerlerine ve daha fazla sayıda anlamlı texture özelliğine sahip olduğu gösterilmiştir. Ancak bu konuda literatürde daha fazla hastayla yapılan çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Literatürde akciğer kanserinde tümöral ve peritümöral BT texture analizinin kemoterapiye cevap, prognoz ve patolojik cevabın öngörülmesi ile ilişkisini gösteren çalışmalar mevcuttur (86, 87).

Haider ve ark. 40 hasta üzerinde yaptığı çalışmada Sunitib tedavisi alan metastatik BH-RHK'ların metastazları BT texture analizi ile değerlendirilerek progresyonsuz ve genel sağ kalım ilişkisi araştırılmıştır. Bu çalışmaya göre tedavi öncesi ve sonrası bakılan **normalized SD (Standart Deviasyon)** değerinin genel sağ kalım ve progresyonsuz sağ kalım ile ilişkili önemli prediktör olduğu bulunmuştur. Ayrıca tedavi sonrası bakılan **Entropy** değerinin genel sağ kalımı öngören önemli prediktör olduğu ancak progresyonsuz sağ kalım ile anlamlı ilişkisinin olmadığı gösterilmiştir (88). Goh ve ark. 39 hasta üzerinde yaptığı çalışmada metastatik RHK'larda tirozin kinaz inhibitörlerine olan tedavi yanıtını değerlendirmede

metastazlardan yapılan BT texture analizinin anlamlı sonuçlar verdiği gösterilmiştir. Çalışmada filtreleme yöntemi kullanılarak elde edilen texture verilerinden **Entropy** ve **Uniformity** değerlerinin progresyon öngörmede anlamlı olduğu saptanmıştır (89). Park ve ark. yaptığı çalışmada 'immün checkpoint inhibitörü' kullanan metastatik RHK'larda metastatik lezyonlardan yapılan BT texture analizi ile progresyonsuz ve genel sağ kalımın öngörülebildiği gösterilmiştir (90).

Zhang ve ark. 175 hasta üzerinde yaptığı çalışmada Evre 1-3 RHK'larda operasyon sonrası dönemde progresyonsuz sağ kalım ile BT texture parametrelerinin ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada tümör alanı radyomiks özellikleri dört fazda ayrı ayrı değerlendirilmiş olup oluşturulan model sonucu kortikomedüller fazda **Size Zone Non-Uniformity**, **Complexity** ve **Least Axis Length**, ekskresyon fazında **Maximum 2D Diameter Row**, kontrastsız görüntülerde **Surface Volume Ratio** ve parankim fazında **Maximum 2D Diameter Slice** özelliklerinin progresyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (73). Bizim çalışmamızda da bu çalışma ile uyumlu olarak tümör alanında **Maximum 3D Diameter**, **Surface to Volume Ratio** ve **Zone Size Non Uniformity** özellikleri ile progresyon arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır. Ayrıca tümör alanı ve Pfat alanda tek değişkenli Cox regresyon analizine göre progresyonsuz sağ kalım ile ilişkisi saptanan başka özellikler de mevcuttur.

Khodabakhshi ve ark. yaptığı çalışmada ise RHK'larda tümöral BT texture analizi ile cerrahi sonrasında genel sağ kalımın öngörülebildiği gösterilmiştir. Bu çalışmada grade, tümör evre ve malignitesinin genel sağ kalımla ilişkisi saptanmıştır. Aynı zamanda **Flatness**, **Median** ve **Area Density** özelliklerinin de önemli prediktörler olduğu bulunmuştur (16). Bizim çalışmamızda ise bu çalışma ile uyumlu olarak tümör çapının yüksek olmasının (≥5 cm) ve yüksek grade'in genel sağ kalımı azalttığı gösterilmiş olup ($p<0.05$) bakılan üç alanda da (tümör alanı, Prenal ve Pfat) **Maximum 3D Diameter**'in artmasının genel sağ kalımı negatif etkilediği bulunmuştur. Çalışmamızda ayrıca tümör alanı ve Pfat alanlarda başka özelliklerinde genel sağ kalımın öngörülmesinde kullanılabileceği saptanmıştır.

Çalışmamızın güçlü yönlerine bakıldığında öncelikle tümör alanına ek olarak peritümöral alanı temsil eden tümöre komşu böbrek parankim alanı (Prenal) ve perirenal yağ dokusu alanından (Pfat) da değerlendirme yapılmıştır. Literatürde

RHK'larda peritümöral alana yönelik oldukça sınırlı sayıda çalışma olmakla birlikte bizim çalışmamız tümör alanı dışında özellikle Pfat alanda daha fazla olmak üzere peritümöral alanların tümörün patolojisi ve prognozu ile önemli düzeyde ilişkili olduğunu saptamıştır. Yakın peritümöral alanın olası invazyonunun non-invaziv yöntemle araştırılması ve tümör karakterizasyonunu yansıttığı gösterilmesi klinik olarak oldukça önemlidir. Çalışmamızda Pfat alanın Prenal alana kıyasla daha fazla sayıda anlamlı texture özelliğine sahip olması tümöre komşu perirenal yağ doku alanının tümör alanı ile daha yüksek oranda benzerlik gösterdiği ve tümör alanını yansıttığı şeklinde yorumlanabilir. Peritümöral alana ait elde ettiğimiz bu sonuçlar çalışmamızın özgün ve güçlü kısmını oluşturmaktadır. Ayrıca cerrahi öncesi dönemde peritümöral alana ait bilgi sahibi olunması operasyon planlanan hastalarda cerrahi sınır pozitifliğinin önüne geçilmesine yardımcı olacaktır. Çalışmamızda veri güvenilirliği primer öncelik olarak alınmış olup çalışmamıza biyopsi sonucu bulunan ve takiplerinde klinik bilgisi ile radyolojik görüntüsüne ulaşılan hastalar dahil edilmiştir. Çalışmada kanıta dayalı olmayan veya şüphe uyandıran patoloji sonuçları dışlanmıştır. İstatistik kısmında p değeri anlamlı olan her sonuca ROC analizi yapılması da çalışmamızın güçlü yönlerindendir.

Çalışmamızda bazı limitasyonlar mevcuttur. Öncelikle çalışmanın retrospektif olarak yapılması ve hasta örneklem kümesinin küçük olması limitasyonların başında gelmektedir. Özellikle sağ kalım değerlendirmesinde önemli sonuçlar elde olmasına rağmen progrese olan hasta kümesinin küçük olması kısıtlılık oluşturmaktadır. Çalışmamızın tek merkezli olması da limitasyonları arasındadır. Önemli sonuçlar elde edilen çalışmamız bu konuda çok merkezli ve daha fazla hasta üzerinde yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu açıkça göstermektedir. Literatürde dinamik fazlarda (kortikomedüller faz, nefrogram fazı vb.) tatmin edici doğruluk oranlarına sahip yayınlar mevcut olmasına rağmen bizim çalışmamızda hastaların çoğunluğunda portal fazda alınan standart görüntülere ulaşıldığından portal faz görüntüler kullanılmıştır. Çalışmamızda tümöral ve peritümöral alan manuel yöntem ile VOI oluşturularak segmente edilmiştir. Bu durum segmentasyon işleminin tekrar edilebilirlik değerini düşürmekte olup özellikle yarı otomatik segmentasyon yöntemi ile daha standart sonuçların eldesi mümkün olacaktır.

6. SONUÇ

Çalışmamızda; renal hücreli karsinom tanısı alan hastaların cerrahi öncesi dönemde tümör alanı ve peritümöral alanlardan yapılan texture analizi ile patoloji ve sağ kalım verilerini öngörebildiği sonucuna ulaşılmıştır. Texture analizi tümör heterojenitesinin numerik olarak ölçülmesi temeline dayanmakta olup invaziv bir işlem uygulanmadan tümöre ait tatmin edici bilgiler vermektedir. Tedavi öncesi dönemde yapılan BT texture analizinin segmente edilen üç farklı alanda da (tümör, Prenal ve Pfat) RHK'ların berrak hücreli olma ve olmama durumu, yüksek ile düşük grade ayırımı ve progresyonu öngörme konusunda anlamlı sonuçlar elde edilmiştir. Aynı zamanda çalışmamızın bir diğer hedefi olan bir yıllık progresyonsuz sağ kalım ve genel sağ kalımın öngörülmesinde de önemli anlamlılıklar saptanmıştır. Operasyon öncesi dönemde elde edilen tüm bu bilgiler ışığında klinik pratikte hastalara uygun kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının seçilmesine ve hastalığın yönetilmesine katkı sağlanması amaçlanmaktadır. Çalışmamızda özgün olarak tümöral alanın yanı sıra peritümöral alanlardan Pfat alanının Prenal alana göre berrak hücreli olup olmama durumu, yüksek ile düşük grade ayırımı ve progresyonu öngörme ile ilişkili daha fazla sayıda texture özelliğinde istatistiksel anlamlılığa ulaşılmıştır. Bu durum tümöre komşu perirenal yağ dokusu alanının tümöre ait özellikleri daha kapsamlı olarak taşıdığını işaret etmektedir.

Çalışmamızda tümöral alan ve peritümöral alandan yapılan BT texture analizinin renal hücreli karsinomların patolojik özelliklerinin ve sağ kalım bilgilerinin öngörülmesinde tanısal değerinin yüksek olduğu vurgulanmaktadır. RHK'larda özellikle peritümöral alanın değerlendirilmesine yönelik daha fazla hasta üzerinde yapılan çok merkezli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. CA Cancer J Clin. 2022;72(1):7-33.

2. Cairns P. Renal cell carcinoma. Cancer Biomark. 2010;9(1-6):461-73.

3. Sankineni S, Brown A, Cieciera M, Choyke PL, Turkbey B. Imaging of renal cell carcinoma. Urol Oncol. 2016;34(3):147-55.

4. Horsbøl TA, Dalton SO, Christensen J, Petersen AC, Azawi N, Donskov F, et al. Impact of comorbidity on renal cell carcinoma prognosis: a nationwide cohort study. Acta Oncol. 2022;61(1):58-63.

5. Li Y, Ji Z, Wang D, Xie Y. Bilateral adrenal metastasis of renal cell carcinoma 4years after radical nephrectomy: A case report and review of literature. Medicine (Baltimore). 2021;100(31):e26838.

6. Bahadoram S, Davoodi M, Hassanzadeh S, Bahadoram M, Barahman M, Mafakher L. Renal cell carcinoma: an overview of the epidemiology, diagnosis, and treatment. G Ital Nefrol. 2022;39(3).

7. Ng CS, Wood CG, Silverman PM, Tannir NM, Tamboli P, Sandler CM. Renal cell carcinoma: diagnosis, staging, and surveillance. AJR Am J Roentgenol. 2008;191(4):1220-32.

8. Delahunt B, Eble JN, Egevad L, Samaratunga H. Grading of renal cell carcinoma. Histopathology. 2019;74(1):4-17.

9. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Rioux-Leclercq N, Bex A, Khoo V, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. Ann Oncol. 2019;30(5):706-20.

10. Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data. Radiology. 2016;278(2):563-77.

11. Lubner MG, Smith AD, Sandrasegaran K, Sahani DV, Pickhardt PJ. CT Texture Analysis: Definitions, Applications, Biologic Correlates, and Challenges. Radiographics. 2017;37(5):1483-503.

12. Takehana K, Sakamoto R, Fujimoto K, Matsuo Y, Nakajima N, Yoshizawa A, et al. Peritumoral radiomics features on preoperative thin-slice CT images can predict the spread through air spaces of lung adenocarcinoma. Sci Rep. 2022;12(1):10323.

13. Qi TH, Hian OH, Kumaran AM, Tan TJ, Cong TRY, Su-Xin GL, et al. Multi-center evaluation of artificial intelligent imaging and clinical models for predicting neoadjuvant chemotherapy response in breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2022;193(1):121-38.

14. Bhandari A, Ibrahim M, Sharma C, Liong R, Gustafson S, Prior M. CT-based radiomics for differentiating renal tumours: a systematic review. Abdom Radiol (NY). 2021;46(5):2052-63.

15. Erdim C, Yardimci AH, Bektas CT, Kocak B, Koca SB, Demir H, et al. Prediction of Benign and Malignant Solid Renal Masses: Machine Learning-Based CT Texture Analysis. Acad Radiol. 2020;27(10):1422-9.

16. Khodabakhshi Z, Amini M, Mostafaei S, Haddadi Avval A, Nazari M, Oveisi M, et al. Overall Survival Prediction in Renal Cell Carcinoma Patients Using Computed Tomography Radiomic and Clinical Information. J Digit Imaging. 2021;34(5):1086-98.

17. Ma Y, Xu X, Pang P, Wen Y. A CT-Based Tumoral and Mini-Peritumoral Radiomics Approach: Differentiate Fat-Poor Angiomyolipoma from Clear Cell Renal Cell Carcinoma. Cancer Manag Res. 2021;13:1417-25.

18. Zhou Z, Qian X, Hu J, Ma X, Zhou S, Dai Y, et al. CT-based peritumoral radiomics signatures for malignancy grading of clear cell renal cell carcinoma. Abdominal Radiology. 2021;46(6):2690-8.

19. Thompson RH, Ordonez MA, Iasonos A, Secin FP, Guillonneau B, Russo P, et al. Renal cell carcinoma in young and old patients--is there a difference? J Urol. 2008;180(4):1262-6; discussion 6.

20. Capitanio U, Bensalah K, Bex A, Boorjian SA, Bray F, Coleman J, et al. Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. Eur Urol. 2019;75(1):74-84.

21. Navai N, Wood CG. Environmental and modifiable risk factors in renal cell carcinoma. Urol Oncol. 2012;30(2):220-4.

22. Huang J, Leung DK, Chan EO, Lok V, Leung S, Wong I, et al. A Global Trend Analysis of Kidney Cancer Incidence and Mortality and Their Associations with Smoking, Alcohol Consumption, and Metabolic Syndrome. Eur Urol Focus. 2022;8(1):200-9.

23. Makino T, Kadomoto S, Izumi K, Mizokami A. Epidemiology and Prevention of Renal Cell Carcinoma. Cancers (Basel). 2022;14(16):4059.

24. Ljungberg B, Hanbury DC, Kuczyk MA, Merseburger AS, Mulders PF, Patard JJ, et al. Renal cell carcinoma guideline. Eur Urol. 2007;51(6):1502-10.

25. Figlin RA. Renal cell carcinoma: management of advanced disease. J Urol. 1999;161(2):381-6; discussion 6-7.

26. Moch H, Amin MB, Berney DM, Compérat EM, Gill AJ, Hartmann A, et al. The 2022 World Health Organization Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. Eur Urol. 2022;82(5):458-68.

27. Choudhary S, Sudarshan S, Choyke PL, Prasad SR. Renal cell carcinoma: recent advances in genetics and imaging. Semin Ultrasound CT MR. 2009;30(4):315-25.

28. Wang X, Kong W, Wang Y, Wang Y, Chen Y, Shi Z, et al. Analysis of CT, MRI imaging features of renal cell carcinoma with different histopathological types. J buon. 2021;26(5):2053-8.

29. Ananthakrishnan L, Kapur P, Leyendecker JR. The spectrum of renal cell carcinoma in adults. Abdom Radiol (NY). 2016;41(6):1052-65.

30. Dudani S, de Velasco G, Wells JC, Gan CL, Donskov F, Porta C, et al. Evaluation of Clear Cell, Papillary, and Chromophobe Renal Cell Carcinoma Metastasis Sites and Association With Survival. JAMA Netw Open. 2021;4(1):e2021869.

31. Angori S, Lobo J, Moch H. Papillary renal cell carcinoma: current and controversial issues. Curr Opin Urol. 2022;32(4):344-51.

32. Cohen HT, McGovern FJ. Renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2005;353(23):2477-90.

33. Mendhiratta N, Muraki P, Sisk AE, Jr., Shuch B. Papillary renal cell carcinoma: Review. Urol Oncol. 2021;39(6):327-37.

34. Vikram R, Ng CS, Tamboli P, Tannir NM, Jonasch E, Matin SF, et al. Papillary renal cell carcinoma: radiologic-pathologic correlation and spectrum of disease. Radiographics. 2009;29(3):741-54; discussion 55-7.

35. Vera-Badillo FE, Conde E, Duran I. Chromophobe renal cell carcinoma: a review of an uncommon entity. Int J Urol. 2012;19(10):894-900.

36. Moch H, Ohashi R. Chromophobe renal cell carcinoma: current and controversial issues. Pathology. 2021;53(1):101-8.

37. Marko J, Craig R, Nguyen A, Udager AM, Wolfman DJ. Chromophobe Renal Cell Carcinoma with Radiologic-Pathologic Correlation. Radiographics. 2021;41(5):1408-19.

38. Hong SK, Jeong CW, Park JH, Kim HS, Kwak C, Choe G, et al. Application of simplified Fuhrman grading system in clear-cell renal cell carcinoma. BJU Int. 2011;107(3):409-15.

39. Warren AY, Harrison D. WHO/ISUP classification, grading and pathological staging of renal cell carcinoma: standards and controversies. World J Urol. 2018;36(12):1913-26.

40. Yang B, Xia H, Xu C, Lu M, Zhang S, Wang G, et al. Impact of sarcomatoid differentiation and rhabdoid differentiation on prognosis for renal cell carcinoma with vena caval tumour thrombus treated surgically. BMC Urol. 2020;20(1):14.

41. Jeong D, Raghunand N, Hernando D, Poch M, Jeong K, Eck B, et al. Quantification of sarcomatoid differentiation in renal cell carcinoma on magnetic resonance imaging. Quant Imaging Med Surg. 2018;8(4):373-82.

42. Taneja K, Williamson SR. Updates in Pathologic Staging and Histologic Grading of Renal Cell Carcinoma. Surg Pathol Clin. 2018;11(4):797-812.

43. Elkassem AA, Allen BC, Sharbidre KG, Rais-Bahrami S, Smith AD. Update on the Role of Imaging in Clinical Staging and Restaging of Renal Cell Carcinoma Based on the AJCC 8th Edition, From the AJR Special Series on Cancer Staging. AJR Am J Roentgenol. 2021;217(3):541-55.

44. Klatte T, Rossi SH, Stewart GD. Prognostic factors and prognostic models for renal cell carcinoma: a literature review. World J Urol. 2018;36(12):1943-52.

45. Furniss D, Harnden P, Ali N, Royston P, Eisen T, Oliver RT, et al. Prognostic factors for renal cell carcinoma. Cancer Treat Rev. 2008;34(5):407-26.

46. Suárez C, Campayo M, Bastús R, Castillo S, Etxanitz O, Guix M, et al. Prognostic and Predictive Factors for Renal Cell Carcinoma. Target Oncol. 2018;13(3):309-31.

47. Volpe A, Patard JJ. Prognostic factors in renal cell carcinoma. World J Urol. 2010;28(3):319-27.

48. Van Poppel H, Becker F, Cadeddu JA, Gill IS, Janetschek G, Jewett MA, et al. Treatment of localised renal cell carcinoma. Eur Urol. 2011;60(4):662-72.

49. Jonasch E, Gao J, Rathmell WK. Renal cell carcinoma. Bmj. 2014;349:g4797.

50. Grimaldi S, Terroir M, Caramella C. Advances in oncological treatment: limitations of RECIST 1.1 criteria. Q J Nucl Med Mol Imaging. 2018;62(2):129-39.

51. Iannessi A, Beaumont H, Liu Y, Bertrand AS. RECIST 1.1 and lesion selection: How to deal with ambiguity at baseline? Insights Imaging. 2021;12(1):36.

52. Schwartz LH, Litière S, de Vries E, Ford R, Gwyther S, Mandrekar S, et al. RECIST 1.1-Update and clarification: From the RECIST committee. Eur J Cancer. 2016;62:132-7.

53. Tazdait M, Mezquita L, Lahmar J, Ferrara R, Bidault F, Ammari S, et al. Patterns of responses in metastatic NSCLC during PD-1 or PDL-1 inhibitor therapy: Comparison of RECIST 1.1, irRECIST and iRECIST criteria. Eur J Cancer. 2018;88:38-47.

54. Leveridge MJ, Bostrom PJ, Koulouris G, Finelli A, Lawrentschuk N. Imaging renal cell carcinoma with ultrasonography, CT and MRI. Nat Rev Urol. 2010;7(6):311-25.

55. Tsili AC, Andriotis E, Gkeli MG, Krokidis M, Stasinopoulou M, Varkarakis IM, et al. The role of imaging in the management of renal masses. Eur J Radiol. 2021;141:109777.

56. Krishna S, Murray CA, McInnes MD, Chatelain R, Siddaiah M, Al-Dandan O, et al. CT imaging of solid renal masses: pitfalls and solutions. Clin Radiol. 2017;72(9):708-21.

57. Coppenrath EM, Mueller-Lisse UG. Multidetector CT of the kidney. Eur Radiol. 2006;16(11):2603-11.

58. Abou Elkassem AM, Lo SS, Gunn AJ, Shuch BM, Dewitt-Foy ME, Abouassaly R, et al. Role of Imaging in Renal Cell Carcinoma: A Multidisciplinary Perspective. Radiographics. 2021;41(5):1387-407.

59. Varghese BA, Cen SY, Hwang DH, Duddalwar VA. Texture Analysis of Imaging: What Radiologists Need to Know. AJR Am J Roentgenol. 2019;212(3):520-8.

60. Corrias G, Micheletti G, Barberini L, Suri JS, Saba L. Texture analysis imaging "what a clinical radiologist needs to know". Eur J Radiol. 2022;146:110055.

61. Rizzo S, Botta F, Raimondi S, Origgi D, Fanciullo C, Morganti AG, et al. Radiomics: the facts and the challenges of image analysis. Eur Radiol Exp. 2018;2(1):36.

62. Miles KA, Ganeshan B, Hayball MP. CT texture analysis using the filtration-histogram method: what do the measurements mean? Cancer Imaging. 2013;13(3):400-6.

63. Mayerhoefer ME, Materka A, Langs G, Haggstrom I, Szczypinski P, Gibbs P, et al. Introduction to Radiomics. J Nucl Med. 2020;61(4):488-95.

64. Ardakani AA, Bureau NJ, Ciaccio EJ, Acharya UR. Interpretation of radiomics features: a pictorial review. Computer Methods and Programs in Biomedicine. 2021:106609.

65. Coy H, Young JR, Pantuck AJ, Douek ML, Sisk A, Magyar C, et al. Association of tumor grade, enhancement on multiphasic CT and microvessel density in patients with clear cell renal cell carcinoma. Abdom Radiol (NY). 2020;45(10):3184-92.

66. Pierorazio PM, Johnson MH, Patel HD, Sozio SM, Sharma R, Iyoha E, et al. Management of Renal Masses and Localized Renal Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. J Urol. 2016;196(4):989-99.

67. Bandari J, Fuller TW, Turner Ii RM, D'Agostino LA. Renal biopsy for medical renal disease: indications and contraindications. Can J Urol. 2016;23(1):8121-6.

68. Kocak B, Durmaz ES, Kaya OK, Ates E, Kilickesmez O. Reliability of Single-Slice-Based 2D CT Texture Analysis of Renal Masses: Influence of Intra- and Interobserver Manual Segmentation Variability on Radiomic Feature Reproducibility. AJR Am J Roentgenol. 2019;213(2):377-83.

69. Wang P, Pei X, Yin XP, Ren JL, Wang Y, Ma LY, et al. Radiomics models based on enhanced computed tomography to distinguish clear cell from non-clear cell renal cell carcinomas. Sci Rep. 2021;11(1):13729.

70. Wang X, Song G, Jiang H, Zheng L, Pang P, Xu J. Can texture analysis based on single unenhanced CT accurately predict the WHO/ISUP grading of localized clear cell renal cell carcinoma? Abdominal Radiology. 2021;46(9):4289-300.

71. Deng Y, Soule E, Samuel A, Shah S, Cui E, Asare-Sawiri M, et al. CT texture analysis in the differentiation of major renal cell carcinoma subtypes and correlation with Fuhrman grade. Eur Radiol. 2019;29(12):6922-9.

72. Shu J, Wen D, Xi Y, Xia Y, Cai Z, Xu W, et al. Clear cell renal cell carcinoma: Machine learning-based computed tomography radiomics analysis for the prediction of WHO/ISUP grade. Eur J Radiol. 2019;121:108738.

73. Zhang H, Yin F, Chen M, Yang L, Qi A, Cui W, et al. Development and Validation of a CT-Based Radiomics Nomogram for Predicting Postoperative Progression-Free Survival in Stage I-III Renal Cell Carcinoma. Front Oncol. 2021;11:742547.

74. Zhang GM, Shi B, Xue HD, Ganeshan B, Sun H, Jin ZY. Can quantitative CT texture analysis be used to differentiate subtypes of renal cell carcinoma? Clin Radiol. 2019;74(4):287-94.

75. Chen M, Yin F, Yu Y, Zhang H, Wen G. CT-based multi-phase Radiomic models for differentiating clear cell renal cell carcinoma. Cancer Imaging. 2021;21(1):42.

76. Kocak B, Yardimci AH, Bektas CT, Turkcanoglu MH, Erdim C, Yucetas U, et al. Textural differences between renal cell carcinoma subtypes: Machine learning-based quantitative computed tomography texture analysis with independent external validation. Eur J Radiol. 2018;107:149-57.

77. Lubner MG, Stabo N, Abel EJ, Del Rio AM, Pickhardt PJ. CT Textural Analysis of Large Primary Renal Cell Carcinomas: Pretreatment Tumor Heterogeneity Correlates With Histologic Findings and Clinical Outcomes. AJR Am J Roentgenol. 2016;207(1):96-105.

78. Yaşar S, Voyvoda N, Voyvoda B, Özer T. Using texture analysis as a predictive factor of subtype, grade and stage of renal cell carcinoma. Abdom Radiol (NY). 2020;45(11):3821-30.

79. Nazari M, Shiri I, Hajianfar G, Oveisi N, Abdollahi H, Deevband MR, et al. Noninvasive Fuhrman grading of clear cell renal cell carcinoma using computed tomography radiomic features and machine learning. Radiol Med. 2020;125(8):754-62.

80. Lin F, Cui EM, Lei Y, Luo LP. CT-based machine learning model to predict the Fuhrman nuclear grade of clear cell renal cell carcinoma. Abdom Radiol (NY). 2019;44(7):2528-34.

81. Haji-Momenian S, Lin Z, Patel B, Law N, Michalak A, Nayak A, et al. Texture analysis and machine learning algorithms accurately predict histologic grade in small (< 4 cm) clear cell renal cell carcinomas: a pilot study. Abdom Radiol (NY). 2020;45(3):789-98.

82. Bektas CT, Kocak B, Yardimci AH, Turkcanoglu MH, Yucetas U, Koca SB, et al. Clear Cell Renal Cell Carcinoma: Machine Learning-Based Quantitative Computed Tomography Texture Analysis for Prediction of Fuhrman Nuclear Grade. Eur Radiol. 2019;29(3):1153-63.

83. Kim C, Choi HJ, Cho KS. Diagnostic performance of multidetector computed tomography in the evaluation of perinephric fat invasion in renal cell carcinoma patients. J Comput Assist Tomogr. 2014;38(2):268-73.

84. Sheth S, Scatarige JC, Horton KM, Corl FM, Fishman EK. Current concepts in the diagnosis and management of renal cell carcinoma: role of multidetector ct and three-dimensional CT. Radiographics. 2001;21 Spec No:S237-54.

85. Liu J, Lin Z, Wang K, Fang D, Zhang Y, Wang X, et al. A preliminary radiomics model for predicting perirenal fat invasion on renal cell carcinoma with contrast-enhanced CT images. Abdominal Radiology. 2022:1-10.

86. Khorrami M, Khunger M, Zagouras A, Patil P, Thawani R, Bera K, et al. Combination of peri-and intratumoral radiomic features on baseline CT scans predicts response to chemotherapy in lung adenocarcinoma. Radiology Artificial intelligence. 2019;1(2).

87. Khorrami M, Jain P, Bera K, Alilou M, Thawani R, Patil P, et al. Predicting pathologic response to neoadjuvant chemoradiation in resectable stage III non-small cell lung cancer patients using computed tomography radiomic features. Lung Cancer. 2019;135:1-9.

88. Haider MA, Vosough A, Khalvati F, Kiss A, Ganeshan B, Bjarnason GA. CT texture analysis: a potential tool for prediction of survival in patients with metastatic clear cell carcinoma treated with sunitinib. Cancer Imaging. 2017;17(1):4.

89. Goh V, Ganeshan B, Nathan P, Juttla JK, Vinayan A, Miles KA. Assessment of response to tyrosine kinase inhibitors in metastatic renal cell cancer: CT texture as a predictive biomarker. Radiology. 2011;261(1):165-71.

90. Park HJ, Qin L, Bakouny Z, Krajewski KM, Van Allen EM, Choueiri TK, et al. Computed Tomography Texture Analysis for Predicting Clinical Outcomes in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated With Immune Checkpoint Inhibitors. The oncologist. 2022;27(5):389-97.

8. ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı- Soyadı : Ezgi Topdağı

Doğum yeri ve tarihi :

Uyruğu : TC

Medeni durumu : Evli

İletişim adresi ve telefonu :

Yabancı dili : İngilizce

II- Eğitimi

SBÜ Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji SUAM 2018- Halen

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi 2011-2017

Kocaeli Anadolu Lisesi 2007-2011

III- Ünvanları

Tıp Doktoru-2017

IV- Mesleki Deneyimi

SBÜ Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji SUAM 2018- halen, asistan hekim olarak çalışmaktadır.

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

Türk Radyoloji Derneği

Türk Manyetik Rezonans Derneği

VI- Bilimsel İlgi Alanları

İlk Yazar Olunan Yazılı Bildiriler

- Ezgi Topdağı, Burcu Savran, Nazan Çiledağ. Olgu sunumu: Semptomatik Vertebral Hemanjioma Yönelik Radyoterapi Sonrası Gelişen MRG değişiklikleri. 43. Ulusal Radyoloji Kongresi (TÜRKRAD 2022)
- Ezgi Topdağı, Burcu Savran, Nazan Çiledağ. Üst Extremite yerleşimli Primer Kemik Lenfoması: Nadir bir olgu sunumu. Türk Manyetik Rezonans Derneği 26. Yıllık Bilimsel Toplantısı
- Ezgi Topdağı, Özkan Ünal. Perikallosal lipom, korpus kallosum disgenezisi ve koroid pleksus lipomları birlikteliği: Nadir iki olgu. Türk Manyetik Rezonans Derneği 26. Yıllık Bilimsel Toplantısı
- Ezgi Yalçınkaya, Nazan Çiledağ, Sümeyya Duran Kaymak, Burcu Savran, Muhammed Fatih Göç. Nadir bir olgu: Skafoid Yerleşimli Dev Hücreli Tümör. Türk Manyetik Rezonans Derneği 39. Ulusal Radyoloji Kongresi

VII- Bilimsel Etkinlikler

2018-2023 SBÜ Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji SUAM Radyoloji Kliniği Bölüm İçi Eğitimler

2017-2022 TRD Ankara Şubesi Eğitim Toplantıları

2019 Yılı TÜRKRAD Uluslararası Katılımlı Radyoloji Kongresi

2022 Yılı TMRD 26. Yıllık Uluslararası Katılımlı Bilimsel Toplantısı

9. EKLER

EK-1. Etik Kurul Karar Formu

T.C.

SBÜ Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji SUAM

Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar

Etik Kurulu

Sayın Doç. Dr. Burcu SAVRAN

Araştırmacı grubu Doç. Dr. Burcu Savran, Dr. Ezgi Topdağı, Prof. Dr. Nazan Çiledağ'dan oluşan **"Renal Hücreli Karsinomda Bilgisayarlı Tomografi Texture Analizinin Patoloji ve Prognoz Öngörmedeki Rolü"** başlıklı araştırma öneriniz kurulumuzun 23/06/2022 tarihli toplantısında görüşülmüş olup,

Çalışmanızın, yapılması planlanan yerlerden izin alınması koşuluyla yapılmasında etik açıdan bir sakınca bulunmadığına oybirliği ile karar verilmiş ve karara ilişkin imza listesi ekte gönderilmiştir.

Bilgilerinizi rica ederim.

Prof. Dr. Özkan ÜNAL

Araştırma Kod No: 2022-06/128

Ek:1 Liste

SBÜ Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji SUAM Girişimsel Olmayan Klinik AraştırmalarEtik Kurulu Katılım Listesi

TOPLANTI TARİHİ: 23.06.2022	DOSYA NUMARASI:2022-06/128
ADI-SOYADI	**İMZA**
Prof. Dr. Özkan ÜNAL	
Prof. Dr. Mehmet Derya ONUK	
Doç. Dr. Hayriye Dilek HAMURCU	
Doç. Dr. İsmail Burak ATALAY	
Doç. Dr. Taha BAHSİ	
Doç. Dr. Caner KILIÇ	
Uzm. Dr. Gülsüm ÖZTÜRK EMİRAL	
Uzm. Dr. Yasemin GÜZLE ADAŞ	
Uzm. Dr. Dicle İSKENDER	
Dr. Ercan KURNAZ	
Av. Mahmut DALOĞLU	
Nuray ÇALIKUŞU	

T.C.

SBÜ Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji SUAM

Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar

Etik Kurulu

Sayın Doç. Dr. Burcu SAVRAN

Araştırmacı grubu Doç. Dr. Burcu SAVRAN, Dr. Ezgi TOPDAĞI, Prof. Dr. Nazan ÇİLEDAĞ'dan oluşan **"Renal Hücreli Karsinomda Bilgisayarlı Tomografi Texture Analizinin Patoloji ve Prognoz Öngörmedeki Rolü"** başlıklı araştırmanın başlığının **"Renal Hücreli Karsinomda Tümöral ve Peritümöral Bilgisayarlı Tomografi Texture Analizinin Patoloji ve Prognoz Öngörmedeki Rolü"** olarak değiştirilmesi öneriniz kurulumuzun 09.03.2023 tarihli toplantısında görüşülmüş olup,

Çalışmanızın, yapılması planlanan yerlerden izin alınması koşuluyla yapılmasında etik açıdan bir sakınca bulunmadığına oybirliği ile karar verilmiş ve karara ilişkin imza listesi ekte gönderilmiştir.

Bilgilerinizi rica ederim.

Prof. Dr. Özkan ÜNAL

Araştırma Kod No: 2022-06/128

Ek:1 Liste

SBÜ Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji SUAM Girişimsel Olmayan Klinik AraştırmalarEtik Kurulu Katılım Listesi

TOPLANTI TARİHİ: 09.03.2023	DOSYA NUMARASI:2022-06/128
ADI-SOYADI	İMZA
Prof. Dr. Özkan ÜNAL	
Doç. Dr. Hayriye Dilek HAMURCU	
Doç. Dr. İsmail Burak ATALAY	
Doç. Dr. Taha BAHSİ	
Doç. Dr. Caner KILIÇ	
Uz. Dr. Gülsüm ÖZTÜRK EMİRAL	
Uz. Dr. Yasemin GÜZLE ADAŞ	
Doç. Dr. Dicle İSKENDER	
Dr. Ercan KURNAZ	
Av. Mahmut DALOĞLU	
Doç. Dr. Fatih YILDIZ	
Sağlık Fizikçisi Ferihan ERTAN	