

T.C.
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

CLEAR CELL VE NON-CLEAR CELL RENAL HÜCRELİ
KARSİNOMLARIN BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ
RADYOMİKS ÖZELLİKLER İLE MAKİNE ÖĞRENİMİ
YÖNTEMLERİ KULLANILARAK AYIRT EDİLMESİ

DR. MERT CAN ÖZMAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. BİLGİN KADRİ ARIBAŞ

ZONGULDAK
2025

T.C.
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

CLEAR CELL VE NON-CLEAR CELL RENAL HÜCRELİ
KARSİNOMLARIN BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ
RADYOMİKS ÖZELLİKLER İLE MAKİNE ÖĞRENİMİ
YÖNTEMLERİ KULLANILARAK AYIRT EDİLMESİ

Dr. Mert Can ÖZMAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Bilgin Kadri ARIBAŞ

ZONGULDAK
2025

ÖNSÖZ

Asistanlığım süresince bilgi tecrübe ve birikimlerini benimle paylaşan diagnostik ve girişimsel radyoloji disiplinine bakış açısı ve yorumlarıyla ufkumu genişleten, bu tez çalışmasıyla birlikte danışmanım ve her alanda yol göstericim olan Prof. Dr. Bilgin Kadri ARIBAŞ'a

Eğitim sürecimi sabırla yöneten kıymetli bilgi ve birikimleriyle bana yol gösteren, öğrencisi olmaktan onur duyduğum, mesleğim ve uzmanlık alanım açısından farkındalık kazandıran Radyoloji Anabilim Dalı başkanımız, Prof. Dr. Banu ALICIOĞLU'na

Bilgi ve deneyimleriyle bana farklı bir bakış açısı kazandıran, bana okumayı, araştırmayı ve çalışmayı sevdiren, meslek hayatım boyunca örnek alacağım kıymetli hocam Doç. Dr. Gökçe Kaan ATAÇ'a,

Kendisiyle kısa süreli çalışma şansı bulmama rağmen eğitimime katkısı büyük olan Uzm. Dr. Murat BAYAV'a,

Bu tez çalışmasında zamanını ve deneyimlerini esirgemedi destek veren hocam Bülent Ecevit Üniversitesi Elektrik Elektronik Mühendisliği Anabilim Dalı'ndan Doç. Dr. Ali NARİN'e,

Tez çalışmamda özellikle veri toplama aşamasında gayretlerini esirgemeyen çalışmamızda önemli katkısı olan Patoloji Anabilim Dalı Öğr. Üyesi hocam Dr. Ali Can ÖNAL'a,

Tüm eğitim hayatım boyunca benden maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen, bugünlere gelmemde eşsiz bir fedakârlık örneği ortaya koyan annem Münevver ÖZMAN'a ve babam Arif Rahmi ÖZMAN'a,

Eğitim sürecimde motivasyonumu her daim üst seviyelerde tutan, eğitim yolumu görüş ve tecrübeleriyle aydınlatan ablam Gözde ÖZMAN GÖKCE'ye, değerli eşi Zafer Emre GÖKCE'ye kızları yeğenim Ada GÖKCE'ye,

Tez çalışmam esnasında, desteğini bir an olsun esirgemeyip bu çalışmanın ortaya çıkması sürecinde değerli görüşlerini benimle paylaşan Dr. Aleyna ŞİVETOĞLU'na teşekkürü bir borç bilirim.

Zonguldak, 2025

Dr. Mert Can ÖZMAN

ÖZET

Mert Can ÖZMAN, Clear Cell ve Non-Clear Cell Renal Hücreli Karsinomların Bilgisayarlı Tomografi Radyomiks Özellikler ile Makine Öğrenimi Yöntemleri Kullanılarak Ayırt Edilmesi, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, Zonguldak 2025.

Amaç: Çalışmamızın amacı, renal hücreli karsinom tanısı almış hastalarda, tanı öncesi BT görüntülerinde tespit edilen lezyonların radyomiks analizini yaparak, özneliklerin elde edilmesi ve makine öğrenimi algoritmaları kullanılarak clear cell renal hücreli karsinom ve non-clear cell renal hücreli karsinomların ayırt edilmesini sağlayacak özellikleri incelemek olarak belirlenmiştir.

Gereç ve Yöntem: Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 2012-2023 yılları arasında, Renal Hücreli Karsinom tanısı alan ve tanı öncesi Bilgisayarlı Tomografi tetkiki bulunan hastalar, hastane bilgi sistemi kayıtlarından retrospektif olarak tarandı. Bilgisayarlı Tomografi görüntüleri radyomiks inceleme açısından uygun kalite ve parametrelerde olan 70 olgu çalışmaya dahil edildi. Olguların histopatolojik incelemeleri patoloji raporlarından alınarak kayıt edildi. Sonrasında, hastaların görüntüleri hastane PACS (Picture Archiving and Communication System) sisteminden alınarak kayıt edildi. Radyolojik bulguları değerlendirildi ve istatistiksel analiz amacıyla toplandı. Eş zamanlı olarak, radyomiks inceleme ve özneliklerin elde edilmesi amacıyla lezyonlara manuel olarak 3D volumetrik segmentasyon uygulandı. Ardından radyolojik bulgular, lezyonların histopatolojik alt tiplerine göre karşılaştırılarak değerlendirildi. Segmentasyon sonrası elde edilen öznelikler şekil, histogram ve tekstür özellikleri olarak kategorize edilerek listelendi. LASSO (Least Absolute Shrinkage and Selection Operator), PSO (Particle Swarm Optimizastion), WT (Wavelet Transformasyon) gibi yöntemlerle özneliklerin sayısı ve boyutu indirgendir. Ardından uygun özneliklere, 34 farklı makine öğrenimi algoritmasıyla modelleme işlemi gerçekleştirildi. Yüksek performans gösteren algoritmalar tespit edilerek, 10-fold cross validasyon yöntemi ile test edildi, performans metrikleri hesaplanıp konfüzyon matrisleri, ROC (Receiver Operating Characteristic) eğrileri ve AUC (Area Under the Curve) değerleri ile

görselleştirildi. Yüksek performans gösteren algoritmalar kendi aralarında karşılaştırıldı.

Bulgular: Elde edilen tıbbi görüntülere uygulanan segmentasyon ile, görüntü ön işleme basamaklarından sonra 863 adet öznitelik elde edildi. Öznitelik sayı ve boyut indirgeme işlemlerinden sonra, k-NN (k-Nearest Neighbors) %68,57 doğruluk ve 0,6498 AUC değeriyle, lineer SVM (Support Vector Machines) %74,29 doğruluk ve 0,7982 AUC değeriyle, LDA (Lineer Diskriminant Analiz) %82,86 doğruluk ve 0,8311 AUC değeriyle, LR (Lojistik Regresyon) %71,43 doğruluk ve 0,5796 AUC değeriyle, Bagged Trees %77,1 doğruluk ve 0,7378 AUC değeriyle performans gösterdi.

Sonuç: Çalışma sonucunda renal hücreli karsinomlarda clear cell ve non-clear cell alt tiplerini ayırt etmede radyomiks tabanlı makine öğrenimi yöntemlerinin değişen oranlarda yüksek performans gösterdiği tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: *Renal Hücreli Karsinom, Bilgisayarlı Tomografi, Radyomiks Analizi, Makine Öğrenimi*

ABSTRACT

Mert Can ÖZMAN, Discrimination of Clear Cell and Non-Clear Cell Renal Cell Carcinomas Using Computerized Tomography Radiomics Features and Machine Learning Methods, Zonguldak Bülent Ecevit University Faculty of Medicine, Department of Radiology, Department of Radiology, Zonguldak 2025.

Objective: This study aimed to perform radiomics analysis on lesions detected in pre-operative CT images of patients diagnosed with Renal Cell Carcinoma (RCC), to extract features, and to investigate characteristics that differentiate Clear Cell Renal Cell Carcinoma (ccRCC) from non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma (non-ccRCC) using machine learning algorithms.

Materials and Methods: Patients diagnosed with RCC between 2012 and 2023 at Zonguldak Bülent Ecevit University Faculty of Medicine Hospital, who had CT scans, were retrospectively reviewed through the Hospital Information System. A total of 70 cases with CT images of suitable quality and parameters for radiomics analysis were included. Histopathological findings were recorded from pathology reports, and CT images were retrieved from the hospital's PACS (Picture Archiving and Communication System). Radiological findings were assessed and collected for statistical analysis. Manual 3D volumetric segmentation was performed to extract features from the lesions. Radiological findings were compared based on histological subtypes. Extracted features were categorized into shape, histogram, and texture characteristics. Feature selection and dimensionality reduction were conducted using methods such as LASSO (Least Absolute Shrinkage and Selection Operator), PSO (Particle Swarm Optimization), and WT (Wavelet Transformation). Subsequently, 34 different machine learning algorithms were used for modeling. High-performing algorithms were identified, tested using 10-fold cross-validation, and evaluated with performance metrics, confusion matrices, ROC curves and AUC values. The results of the high-performing algorithms were compared and documented.

Results: Following segmentation and image preprocessing, 863 features were extracted. After feature selection and dimensionality reduction processes, it was observed that Support Vector Machines (SVM), Linear Discriminant Analysis (LDA), Bagged Trees, Logistic Regression (LR), and k-Nearest Neighbors (k-NN) algorithms

performed more successfully in classifying Clear Cell and Non-Clear Cell Renal Cell Carcinomas based on different performance parameters. The k-NN algorithm achieved an accuracy of 68.57% with an AUC of 0.6498, linear SVM achieved 74.29% accuracy with an AUC of 0.7982, LDA achieved 82.86% accuracy with an AUC of 0.8311, LR achieved 71.43% accuracy with an AUC of 0.5796, and Bagged Trees achieved 77.1% accuracy with an AUC of 0.7378.

Conclusion: The study results indicate that radiomics-based machine learning methods demonstrated varying degrees of high performance in distinguishing between clear cell and non-clear cell subtypes of renal cell carcinoma.

Keywords: *Renal Cell Carcinoma, Computed Tomography, Radiomics Analysis, Machine Learning*

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	Sayfa
ÖNSÖZ	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xiv
ŞEKİLLER DİZİNİ	xv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Renal Hücreli Karsinom (RCC)	4
2.1.1. Genel Bilgiler ve Epidemiyoloji	4
2.1.2. RCC Risk Faktörleri	5
2.1.3. RCC Histopatolojisi ve Histolojik Alt Tipler	5
2.1.4. RCC’de Histolojik Grade ve Genetik	7
2.1.4.1. ccRCC’de Genetik Özellikler	9
2.1.5. RCC’de Görüntüleme ve Tanı	10
2.1.6. RCC Evrelemesi	13
2.1.7. RCC’de Prognoz ve Tedavi	14
2.2. Yapay Zekâ, Makine Öğrenimi (ML) ve Radyomiks Genel Bilgiler	14
2.2.1. Yapay Zekâ (YZ) Kavramı ve Temel Bileşenleri	16
2.2.2. Yapay Zekâ’nin (YZ) Tarihçesi ve Gelişimi	16
2.2.3. Deep Learning (DL) ve Yapay Sinir Ağları (YSA)	18
2.2.4. Makine Öğrenimi (ML) ve Radyomiks Kavramı	18
2.2.5. RCC’de Radyomiks Kullanımı	19
2.2.6. Literatürde RCC Olgularında Radyomiks Uygulamaları	20
2.3. Radyomiks Tekniği ve İş Akışı	20
2.3.1. Tıbbi Görüntülerin Elde Edilmesi	21
2.3.2. Segmentasyon	21
2.3.3. Görüntü Ön İşleme (Pre-Processing)	22

2.3.4. Özniteliklerin Elde Edilmesi (Radiomics Features)	23
2.3.4.1. Şekil Özellikleri	23
2.3.4.2. Histogram Özellikleri (First Order)	23
2.3.4.3. Tekstür Özellikleri (Second Order) (Doku Özellikleri)	24
2.3.4.3.1. Gray Level Co-occurrence Matrix (GLCM)	24
2.3.4.3.2. Gray Level Run-Length Matrix (GLRLM)	25
2.3.4.3.3. Gray Level Size-Zone Matrix (GLSZM)	25
2.3.4.3.4. Gray Level Distance-Zone Matrix (GLDZM)	26
2.3.4.3.5. Neighborhood Gray-Tone Difference Matrix (NGTDM)	26
2.3.4.3.6. Neighborhood Gray-Level Dependence Matrix (NGLDM)	26
2.3.5. Özellik (Öznitelik) Seçimi	26
2.3.5.1. Least Absolute Shrinkage and Selection Operator (LASSO)	28
2.3.5.2. Particle Swarm Optimization (PSO)	28
2.3.5.3. Fourier Transformasyonu (FT)	28
2.3.5.4. Wavelet Transformasyon (WT) (Dalgacık Dönüşümü)	29
2.3.6. Modelleme	29
2.3.7. Validasyon (Doğrulama)	33
3. GEREÇ VE YÖNTEM	35
3.1. Çalışma İçin Gerekli İzinler	35
3.2. Çıkar Çatışması	35
3.3. Verilerin Toplanması	35
3.4. Verilerin Değerlendirilmesi	36
3.4.1. İstatistiksel Değerlendirme	36
3.4.2. Radyomiks Değerlendirme	37
4. BULGULAR	41
4.1. Demografik ve İstatistiksel Değerlendirme	41
4.2. Makine Öğrenimi Sınıflandırma Algoritmaları Sonuçları	44
4.2.1. 863 Öznitelik ile Yapılan Bagged Trees Algoritması Sonucu	45

4.2.2. Wavelet Transformasyon (WT) ile Öznitelik Çıkarılması Sonrasında 119 Öznitelik ile Yapılan k-NN (k-Nearest Neighbors) Algoritması Sonuçları	45
4.2.3. Wavelet Transformasyon (WT) Öznitelikleri Hariç Tutulup Diğer Özniteliklerin LASSO ile Seçilmesinin Ardından 53 öznitelik ile Yapılan Lineer SVM Algoritması Sonucu	46
4.2.4. PSO ile öznitelik seçimi sonrasında 424 öznitelik ile Yapılan LDA Algoritması Sonuçları	47
4.2.5. Wavelet Transformasyon (WT) ile Özniteliklerin Çıkartılması ve PSO ile 50 Öznitelik Seçimi ile LR Algoritması Sonuçları	47
4.2.6. LASSO ile 863 Öznitelikten En Belirgin 20 Özniteliğin Seçilmesinin Ardından Bagged Trees Algoritması Sonuçları	48
4.3. Kullanılan ML Yöntemlerinin Karşılaştırılması	49
5. TARTIŞMA	50
5.1. Çalışmanın Güçlü Yönleri	54
5.2. Çalışmanın Zayıf Yönleri	54
6. SONUÇ	56
7. KAYNAKLAR	57
8. EKLER	74
Ek 1: Etik Kurul Onayı	74

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Simge/Kısaltma	Açıklamalar
ACC	Doğruluk (Accuracy)
AML	Anjiyomiyolipom
ANOVA	Analysis of Variance
AUC	Area Under the Curve
BAP1	BRCA1 Associated Protein 1
BT	Bilgisayarlı Tomografi
ccRCC	Clear Cell Renal Hücreli Karsinom
chRCC	Kromofob Hücreli Renal Hücreli Karsinom
DICOM (.dcm)	Digital Imaging and Communications in Medicine
DL	Derin Öğrenme (Deep Learning)
DT	Karar Ağaçları (Decision Trees)
FH	Fumarat Hidrataz
FLCN	Folikulin
FN	Yalancı Negatif (False Negative)
FP	Yalancı Pozitif (False Positive)
fpAML	Yağdan fakir Anjiyomiyolipom
FT	Fourier Transformasyonu
HIF	Hipoksi ile İndüklenen Faktör
IBM	International Bussiness Machines
ICC	Intraclass Correlation Coefficient
ISUP	International Society of Urological Pathology
IV	İntravenöz
GLCM	Gray Level Co-occurrence Matrix
GLDZM	Gray Level Distance-Zone Matrix
GLRLM	Gray Level Run-Length Matrix
GLSZM	Gray Level Size-Zone Matrix
NGTDM	Neighborhood Gray-Tone Difference Matrix
NGLDM	Neighborhood Gray-Level Difference Matrix

KDM5C	Lizin Demetilaz 5C
k-NN	k-Nearest Neighbors
kVp	Peak kilovolt
LAP	Lenfadenopati
LASSO	Least Absolute Shrinkage and Selection Operator
LDA	Lineer Diskriminant Analiz
LN	Lenf Nodu
LR	Lojistik Regresyon
mAs	Miliamper-saniye
ML	Makine Öğrenimi (Machine Learning)
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MTİ	Müsinöz Tübüler Spindle (İğsi) Hücreli Karsinom
mRCC	Metastatik Renal Hücreli Karsinom
NLP	Natural Language Processing
non-ccRCC	Clear Cell Hücreli Dışı Renal Hücreli Karsinom
nrrd	Nearly Raw Raster Data Format
PACS	Picture Archiving and Communiaction System
PBRM1	Protein Polybromo-1
PCA	Principal Component Analysis
PPV	Positive Predictive Value
pRCC	Papiller Renal Hücreli Karsinom
PSO	Particle Swarm Optimization
PTEN	Protein Tirozin Fosfataz ve Tensin Homoloğu
RF	Random Forest
RCC	Renal Hücreli Karsinom
ROI	Region of Interest
ROC	Receiver Operating Characteristics
SETD2	SET Domain Containing
SDHB	Süksinat Dehidrogenaz Kompleksi Demir Sülfür Subunit B
SDHC	Süksinat Dehidrogenaz Kompleks Subunit C
SDHD	Suksinat Dehidrogenaz Kompleks Subunit D

sdRCC	Sarkomatoid differansiasyon gösteren Renal Hücreli Karsinom
Sİ	Sinyal İntensitesi
SVM	Destek Vektör Makineleri (Support Vector Machines)
T1AG	T1 Ağırlıklı Görüntüler
T2AG	T2 Ağırlıklı Görüntüler
TN	Gerçek Negatif (True Negative)
TP	Gerçek Pozitif (True Positive)
TSC1	Tuberoskleroz 1
TSC2	Tuberoskleroz 2
UICC	Uluslararası Kanserle Mücadele Örgütü (Union for International Cancer Control)
USG	Ultrasonografi
VHL	Von Hippel Lindau
VKİ	Vena Kava İnfior
VOI	Volume of Interest
WHO	Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization)
WT	Wavelet Tranformasyon
YSA	Yapay Sinir Ağları (Artificial Neural Network)
YZ	Yapay Zekâ

TABLolar DİZİNİ

Tablonun Numarası	Tablonun Başlığı	Sayfa No
1	RCC’de histolojik grade değerlendirmesinde Fuhrman ve WHO/ISUP Evrelemesi	8
2	RCC için TNM evrelemesi	13
3	Çalışmada kullanılan ML sınıflandırma algoritmalarının karşılaştırılması	30
4	Model Performans Değerlendirme Ölçütleri	32
5	Çalışmaya dahil edilen hastaların BT görüntülerinin kesit kalınlıklarına göre hasta sayısı	36
6	Çalışmada değerlendirilen hastaya ait demografik veriler ve lezyona ait radyolojik bulgular.	37
7	Çalışmada kullanılan ML sınıflandırma algoritmaları	40
8	70 hastadan ccRCC ve non-ccRCC alt tiplerine göre elde edilen demografik ve radyolojik bulguların istatistiksel dağılımı.	42
9	70 hastadan tüm patolojik alt tiplere göre elde edilen demografik ve radyolojik bulguların istatistiksel dağılımı.	43
10	Elde edilen bulguların univariable ve multivariable p değerleri.	44
11	Farklı öznitelik sayılarında gerçekleştirilen modellemeler sonrasında performans değerleri.	49

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil Numarası	Şekil Başlığı	Sayfa No
1	Yapay zekâ, Makine Öğrenimi, Derin Öğrenme arasındaki ilişki şeması	15
2	Radyomiks iş akışı	21
3	Radyomiks doku özelliklerinin hesaplanması. GLCM, piksel çiftlerini değerlendirilmesine dayanırken, GLRLM aynı gri değerine sahip piksellerin uzunluğuna, GLSZM aynı gri değerlerine sahip komşu piksellerin alanların incelenmesine dayanır	25
4	Sınıflama algoritmalarında zayıf öğrenme (Under-fitted), iyi öğrenme (Well-fitted) ve aşırı öğrenme (Over-fitted) görünümleri	27
5	Konfüzyon matrisi ile model değerlendirme ölçütleri.	32
6	Çalışmamızda da kullanılan k-cross validasyonun çalışma ve hesaplama algoritması.	34
7	3D Slicer programında gerçekleştirilen 3D Volümetrik Segmentasyon işlemi.	38
8	Elde edilen özniteliklerin bir kısmı.	39
9	863 öznitelik ile gerçekleştirilen Bagged Trees algoritması sonucu elde edilen konfüzyon matrisi ve ROC eğrisi. 1: ccRCC 2: non-ccRCC	45
10	WT ile öznitelik çıkarılması sonrasında 119 öznitelik ile gerçekleştirilen kNN algoritması sonucu elde edilen konfüzyon matrisi ve ROC eğrisi. 1: ccRCC 2:non-ccRCC	45
11	WT öznitelikleri hariç tutulup diğer özniteliklerin LASSO ile seçilmesinin ardından 53 öznitelik ile yapılan Lineer SVM algoritması sonucu elde edilen konfüzyon matrisi ve ROC eğrisi. 1: ccRCC 2: non-ccRCC	46

12	PSO ile öznitelik seçimi sonrası 424 öznitelik ile yapılan LDA algoritması sonucu elde edilen konfüzyon matrisi ve ROC eğrisi. 1: ccRCC 2: non-ccRCC	47
13	WT ile özniteliklerin çıkartılması ve PSO ile 50 öznitelik seçimi ile LR algoritması sonucu elde edilen konfüzyon matrisi ve ROC eğrisi. 1: ccRCC 2: non-ccRCC	47
14	LASSO ile en belirgin 20 öznitelik seçiminin ardından Bagged Trees algoritması sonucu elde edilen konfüzyon matrisi ve ROC eğrisi. 1: ccRCC 2:non-ccRCC	48
15	Bagged Trees algoritmasında seçilen özniteliklerin önem sırası.	48

1. GİRİŞ

Renal hücreli karsinom (RCC), malign böbrek tümörleri arasında en sık rastlanandır ve nefronların proksimal tübül epitel hücrelerinden köken alır [1]. Küresel olarak RCC insidansı artmakta olup, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde bu artışın çeşitli faktörlere bağlı olduğu gözlemlenmektedir [2,3]. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre, erkeklerde yaşam boyu RCC gelişme riski %1,3 ile %1,8 arasında değişirken, tanı yaşı ortalama 60 civarında seyretmektedir [4]. Bu artış, gelişmiş görüntüleme tekniklerinin yaygınlaşması ve rutin sağlık taramalarının artması ile kısmen açıklanabilir [5].

RCC başlangıç evrelerinde genellikle asemptomatik seyreder. Bu dönemde hastalık başka sebeplerle yapılan abdominal kesitsel görüntülemeler sırasında tesadüfen tespit edilir. Ancak hastalık ilerledikçe, tümörün lokal yayılımının yanı sıra uzak metastaz riski de artmaktadır. En sık akciğer, kemik, karaciğer ve beyin gibi organlara metastaz yapan RCC'nin klinik yönetiminde, tanı evrelemesi ve hastanın prognozunun belirlenmesi önemlidir [6].

Clear cell renal hücreli karsinom (ccRCC), RCC alt tipleri arasında en sık görülen biçimdir ve tüm RCC olgularının yaklaşık %70-80'ini oluşturmaktadır. ccRCC'nin temel moleküler belirleyicisi von Hippel Lindau (VHL) gen mutasyonlarıdır. VHL geninde meydana gelen mutasyonlar, hipoksi ile indüklenen faktörlerin (HIF) anormal şekilde aktivasyonuna yol açarak; anjiyogenez, hücre proliferasyonu ve metabolik değişiklikleri tetiklemektedir. Bu mekanizma, tümörün yüksek vaskülarizasyonunu ve agresif klinik seyrini açıklamaktadır [7].

Günümüzde RCC'nin patogenezinde rol oynayan moleküler ve genetik temeller de giderek daha fazla araştırılmaktadır. VHL, PBRM1, BAP1 gibi genetik mutasyonların yanı sıra, çeşitli moleküler yolların etkisi, hastalığın ortaya çıkışında ve ilerlemesinde belirleyici rol oynamaktadır. Bu genetik yapının detaylandırılması, sadece tanısal ve prognostik bilgilerin arttırılmasını sağlamakla kalmayıp, aynı zamanda hastaların tedaviye yanıtlarının öngörülmesi ve kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerinin geliştirilmesi açısından da kritik önem taşımaktadır [8].

Klinik tanı sürecinde, Bilgisayarlı Tomografi (BT), Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ve Ultrasonografi (USG) gibi görüntüleme yöntemlerinin yanı

sıra biyopsi ve patolojik değerlendirme önemli yer tutar. Görüntüleme teknikleri, tümörün boyutunu, lokalizasyonunu ve yayılım derecesini belirlemede etkili olurken; TNM evrelemesi, hastalığın klinik yönetiminde temel kriterlerden biri olarak kullanılmaktadır. Bu aşamada, doğru evreleme, tedavi planlamasında ve hastanın prognozunun belirlenmesinde önemlidir. Biyopsi, özellikle benign bir lezyon düşünüldüğünde gereksiz ameliyattan kaçınmak amacıyla veya metastatik RCC'de (mRCC) tedavi seçimi amacıyla görüntüleme eşliğinde kalın iğne kullanılarak gerçekleştirilir. Her geçen gün kullanımı artıyor olsa da invaziv bir işlemdir ve komplikasyonları mevcuttur [9].

Tedavi stratejileri açısından RCC, evreye bağlı olarak farklı yönetim yaklaşımları gerektirir. Erken evre RCC'de nefrektomi, temel tanı ve tedavi yöntemi olarak uygulanırken; ileri evre ve metastatik durumlarda hedefe yönelik tedaviler, immünoterapi ve ablasyon gibi minimal invaziv teknikler ön plana çıkmaktadır. Bu tedavi seçeneklerinin seçimi, tümörün biyolojik heterojenliği ve moleküler yapısına dayalı olarak, kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine olanak tanır [10].

Son yıllarda, radyomiks adı verilen ve görüntü verilerinden elde edilen yüksek boyutlu sayısal verilerin makine öğrenmesi (ML) ve derin öğrenme (DL) gibi yapay zekâ (YZ) algoritmaları kullanılarak analiz edilmesi, RCC tanı ve tedavisinde yeni bir ufuk açmıştır. Radyomiks, geleneksel görüntüleme yöntemlerinin ötesinde, tümör heterojenitesini ortaya koyan özellikleri ortaya çıkarır. Böylece hastalığın moleküler yapısı ile klinik parametreler arasındaki ilişki daha net bir şekilde ortaya konulabilir. Elde edilen bu veriler, tedavi yanıtının öngörülmesi, hastalık seyrinin modellenmesi ve kişiselleştirilmiş tedavi planlarının oluşturulmasında kullanılmaktadır [11,12].

Radyomiks çalışmalarında, görüntülerin elde edilmesi, görüntü ön işleme, segmentasyon, öznetelik çıkarılması ve boyut indirgeme gibi metodolojik adımlar önemli yer tutar. Aynı veya farklı merkezlerden elde edilen görüntü verilerinin standartlaştırılması, gürültü azaltımı ve verilerin harmonizasyonu, analiz sonuçlarının güvenilirliğini artırmak açısından kritik öneme sahiptir. Aynı zamanda, derin öğrenme algoritmaları ve yapay sinir ağları (YSA) sayesinde, görüntülerden daha önce gözlemlenemeyen kalıplar ve ilişkiler ortaya çıkarılmakta, bu da hastalığın tanı ve evrelemesinde devrim niteliğinde yeniliklere yol açmıştır [13,14].

Gelecek perspektifleri göz önüne alındığında, radyomiks ve yapay zekâ destekli analizlerin RCC yönetiminde çok büyük katkı yaratması beklenmektedir. Bu teknolojilerin, tanı doğruluğunu artırmanın yanı sıra, hastalığın evrelemesi ve tedavi planlamasında daha etkili olacağı ve kişiselleştirilmiş yaklaşımların geliştirilmesine olanak sağlayacağı öngörülmektedir. Büyük veri analizi, çok merkezli çalışmalar ve metodolojik yenilikler sayesinde, bu yaklaşımların klinik pratiğe entegrasyonu hız kazanacaktır.

Bu tez çalışması, RCC'nin klinik, genetik ve moleküler özelliklerini detaylandırarak, radyomiks ve yapay zekâ destekli yöntemlerin entegrasyonunun getirdiği yenilikçi yaklaşımları irdelemeyi ve tanı sırasında RCC alt tipleri ile ilgili özellikle ccRCC ve non-ccRCC ayrımı noktasında tahmin yürütebilecek bir radyomiks modellemesini amaçlamaktadır. Hem mevcut tedavi stratejilerinin hem de gelecek nesil kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesinde, radyomiks tabanlı analizlerin ve yapay zekâ uygulamalarının rolü ayrıntılı olarak incelenecektir. Böylece, hastaların yaşam kalitesi ve genel prognozu üzerinde olumlu etkiler yaratacak yeni stratejilerin temelleri atılacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Renal Hücreli Karsinom (RCC)

2.1.1. Genel Bilgiler ve Epidemiyoloji

Böbrek maligniteleri, dünya genelinde en sık görülen kanserler arasında yer alır ve RCC, tüm böbrek malignitelerinin %80-90'ını oluşturur. 2023 verilerine göre böbrek maligniteleri, erkeklerde görülen kanser vakalarının yaklaşık %5'ini, kadınlarda ise %3'ünü oluşturmaktadır. Tüm kanser olgularının yaklaşık %3'ünü kapsayan RCC, dünya çapında erkeklerde en sık görülen altıncı, kadınlarda ise onuncu kanser türüdür [4,10,15-19].

Avrupa ve Kuzey Amerika'da bir bireyin yaşam boyu RCC geliştirme riski %1,3 ile %1,8 arasında değişmektedir. Dünya Sağlık örgütü (WHO) güncel verilerine göre RCC'ye bağlı yıllık ölüm sayısı 140.000'i aşmaktadır. Küresel ölçekte RCC, kanser kaynaklı ölümler arasında 13. sırada yer almaktadır. RCC tanısı alan hastaların yaklaşık %20-30'unda tanı anında mRCC saptanmaktadır. Cerrahi tedavi olarak uygulanan nefrektomi, tümörün çıkarılmasını sağlasa da metastaz riskini tamamen ortadan kaldırmamaktadır. Nefrektomi sonrası hastaların yaklaşık %20'sinde tümör nüks edebilir veya uzak organ metastazı gelişebilir. Bu nedenle RCC ve mRCC, dünya genelinde önemli bir onkolojik sağlık sorunu olarak değerlendirilmektedir [3,4,20].

RCC dünya genelinde her yıl ortalama 400.000 kişiyi etkilemekte olup, ortalama tanı yaşı 60'tır. RCC sıklığı ve mortalitesi, ülkelerin gelişmişlik düzeyine bağlı olarak değişkenlik göstermekle birlikte, birçok ülkede artış eğilimindedir. Hastalık, özellikle erkeklerde daha yaygın görülmekte olup erkek/kadın oranı yaklaşık 2:1'dir [8].

Günümüzde, asemptomatik hastalarda veya farklı sistemlere ait şikayetler nedeniyle hastaneye başvuran bireylere yapılan abdominal görüntülemeler sırasında, insidental RCC tespit edilme oranı giderek artmaktadır. Abdominal bölgeye yönelik radyolojik kesitsel görüntüleme yöntemlerinin yaygınlaşması ve giderek daha fazla hastaya uygulanması, bu durumun başlıca nedenlerindendir. Ayrıca, görüntüleme

teknolojilerinin hızla gelişmesi, RCC ve diğer böbrek lezyonlarının daha erken ve daha sık tespit edilmesine katkıda bulunmaktadır [21-25].

2.1.2. RCC Risk Faktörleri

RCC'nin kesin nedeni tam olarak anlaşılamamış olsa da çeşitli risk faktörleri tanımlanmıştır. Bunlar arasında sigara kullanımı, hipertansiyon ve obezite öne çıkmaktadır. Ayrıca, kırmızı et tüketimi ve kanserojen maddelere mesleki maruziyet de RCC gelişiminde önemli risk faktörleri arasında yer almaktadır [26-28].

Sigara tüketiminin RCC riskini erkeklerde %50, kadınlarda ise %20 oranında artırdığı gösterilmiştir. RCC ile ilişkili mesleki risk faktörleri arasında en önemlisi, trikloroetilen adlı kimyasala maruziyettir. Öte yandan, özellikle turpgiller olmak üzere, meyve ve sebze tüketiminin RCC riskini azalttığı bildirilmektedir [29-32].

Aile öyküsü, tüm renal malignitelerde olduğu gibi RCC gelişiminde de önemli bir risk faktörüdür. RCC hastalarının birinci derece akrabalarında risk yaklaşık iki kat artmaktadır. Ayrıca, RCC vakalarının yaklaşık %2-3'ü familiyaldir. Familiyal RCC kapsamında, BAP1, FLCN, FH, MET, PTEN, SDHB, SDHC, SDHD, TSC1, TSC2, VHL gibi 11 ila 19 gende mutasyonlar tanımlanmış olup, bu mutasyonlardan bazıları sporadik RCC vakalarında da anlamlı bulunmuştur. Bu genler arasında en dikkat çekici olanı VHL (von Hippel Lindau) genidir; VHL gen mutasyonu, von Hippel-Lindau hastalığının temel patogenezi olarak kabul edilmektedir [33-36].

2.1.3. RCC Histopatolojisi ve Histolojik Alt Tipler

RCC, yaklaşık 40 alt tipte sınıflandırılmış olup, farklı histolojik yapıların yanı sıra çeşitli genetik ve moleküler değişikliklere sahip geniş bir malignite grubunu kapsamaktadır. Böbrekte en yaygın olarak gözlemlenen RCC alt tipleri; clear cell (ccRCC), papiller (tip 1 ve tip 2 şeklinde sınıflandırılan pRCC) ve kromofob hücreli (chRCC) formlardır. Bu alt tipler, tüm RCC vakalarının yaklaşık %90'ını oluşturmaktadır. Papiller adenom, multiloküler kistik şeffaf hücreli karsinom, sarkomatoid differansiyasyon gösteren RCC (sdRCC) ve müsinöz tübüler, iğsi hücreli karsinomlar (MTİ) ise daha nadir olarak izlenmektedir [7].

Histolojik alt tipler arasında, en sık ccRCC izlenmektedir. Yıllarca ccRCC patoloji raporlarında baskın olarak tanımlanmış olmakla birlikte 1980'lerin ortasında Kovacs ve arkadaşlarının pRCC'lerde %75'den fazla papiller özellik gözlemlendiğini ve karyotip analizinde karakteristik 3p delesyonunun bulunmadığını göstermesi, pRCC'nin tanımını netleştirmiştir. İlerleyen dönemlerde, papiller tümörlerin iki ayrı tipte sınıflandırıldığı belirlenmiştir. Üçüncü en sık rastlanan RCC alt tipi olan chRCC'ler ise ilk olarak 1985'te tanımlanmıştır. Theones ve arkadaşları, chRCC'lerin sitoplazmalarının Hale'in koloidal demir yöntemiyle daha güçlü, Alcian mavisiyle ise daha zayıf pozitif reaksiyon gösterdiğini ortaya koyarak, bu alt tipin ccRCC'den ayırt edilmesinde önemli bir rol oynadığını bildirmiştir [37-40].

Diğer nadir RCC alt tipleri daha çok 1990'lı yıllarda rapor edilmiştir. Heidelberg (1996) ve Rochester (1997) konferansları, modern sınıflama sisteminin gelişmesinde önemli kilometre taşları olarak kabul edilmektedir. Sonraki yıllarda, eklenen alt tiplerin sayısında artış gözlemlenirken, gelişmiş sitogenetik ve histolojik analiz yöntemlerinin etkisiyle, bazı tümör alt gruplarında yeniden sınıflandırmalar yapılmıştır. Bu bağlamda, müsinöz tübüler iğsi (spindle) hücreli karsinom (MTİ) adı verilen ayrı bir tümör alt grubunun tanımlanması önemli bir örnektir [41].

Önceki yıllarda “düşük dereceli toplayıcı kanal karsinomu” olarak adlandırılan MTİ, belirgin iğsi (spindle) hücre differansiyasyonu gösteren ve muhtemelen Henle kulpu ile ilişkili nadir bir RCC alt tipidir. MTİ, geniş bir yaş aralığında ortaya çıkmakta ve kadınlarda erkeklere oranla dört kat daha sık görülmektedir. Bu tümörün nefrolitiazis ile ilişkili olması da dikkat çekicidir. Tümör boyutu 1 cm ile 18 cm arasında değişmekle birlikte, çoğu tümör 2–4 cm arasındadır. Genellikle müsin açısından fakir, elonge, dallanmış ve stromal mukus içeren tübüler yapıların varlığı ayırıcı tanıda önemli ipuçları sunmaktadır [40-42].

MTİ'nin histopatogenezi tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, immünohistokimyasal olarak MTİ ile pRCC arasında önemli bir örtüşme kaydedilmiştir. Üç komponentli bir neoplazi özelliğinde olması, MTİ'nin tespitinde geniş bir ayırıcı tanıya neden olmakta ve diğer alt tiplerle benzerliklerin artmasına katkıda bulunmaktadır. Örneğin MTİ'nin atipik formu olarak son zamanlarda sarkomatoid differansiyasyon gösteren lezyonlar tanımlanmış olsa da sarkomatoid differansiyasyon gösteren RCC (sdRCC), MTİ'den ayrı bir alt grup olarak kabul

edilmektedir. Aslında, MTİ'lerdeki iğsi hücre komponentlerinin yumuşak, düşük dereceli görünümü ve tümörün görece daha zararsız seyri, MTİ'yi tipik sdRCC'den ayıran başlıca özelliklerdendir. MTİ'lerin büyük çoğunluğu düşük derecelidir. Ayrıca, MTİ'lerde iğsi hücrelerin baskınlığı, leiomyoma ve düşük dereceli leiomyosarkom gibi düz kas neoplazilerine benzerlik göstermektedir. Öte yandan, sdRCC, toplayıcı kanal karsinomları ile tarihsel bağlantıları bulunan diğer nadir renal hücreli tümör grubunu oluşturur. Nekroz, yüksek dereceli sarkomatoid mimari ve tümör içi ile peritümöral aktif inflamatuvar hücre infiltratı varlığı sdRCC'yi ayrı bir grup olarak tanımlamaktadır [41,43,44].

Tüm RCC vakalarının yaklaşık %70-80'i Clear Cell RCC (ccRCC) alt tipine aittir. Diğer tüm alt tipler non-Clear Cell RCC (non-ccRCC) olarak ayrı bir sınıfta değerlendirilebilir. ccRCC alt tip en agresif ve ölümcül form olarak nitelendirilir ve metastaz yapma potansiyeline sahiptir. Papiller RCC (pRCC) ve kromofob hücreli RCC (chRCC) ise daha nadir görülen alt tipler arasında yer alır ve genel olarak daha iyi prognosis gösterir [45,46].

2.1.4. RCC'de Histolojik Grade ve Genetik

1997 yılında oluşturulan Heidelberg sınıflaması, RCC tanısında moleküler genetik özellikleri içeren ilk sınıflama sistemi olmuştur. Daha sonra, 2004 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tümör sınıflaması, 2012 Vancouver ISUP (International Society of Urologic Pathology) konferansı ve 2016 WHO-UICC Rochester sınıflaması ile bu sistem daha da geliştirilmiştir (Tablo 1) [21,47-49].

Tablo 1: RCC’de histolojik grade değerlendirmesinde Fuhrman ve WHO/ISUP Evrelemesi [47-49]

Grade Sistemi	1	2	3	4
Fuhrman Grade	Nukleus yaklaşık 10 µm, yuvarlak uniform görünümde Nukleolus yok ya da çok küçük	Nukleus yaklaşık 15 µm, hafif düzensiz sınırlı 400X büyütmede nukleolus var	Nukleus yaklaşık 20 µm, belirgin düzensiz sınırlı 100x büyütmede nukleolus var	Nukleus grade 3’e benzer özellikte ancak çok nukleuslu, pleomorfik veya kromatin kabalaşması izlenebilir.
WHO/ISUP	400x büyütmede yok veya bazofilik, dikkati çekmeyen nukleolus	400x büyütmede nukleolus dikkati çekmektedir ve eozinofiliktir. 100x büyütmede izlenmez.	100x büyütmede nukleolus dikkati çekmektedir.	Rabdoid veya sarkomatoid differansiyasyon, nükleer pleomorfizm ve kromatin kabalaşma

En sık görülen alt tip olan ccRCC’yi klasik olarak şeffaf sitoplazmalı ve ince kapiller dolaşımdan zengin hücreler oluşturur. 3p delesyonu uzun süredir, ccRCC’nin ayırt edici özelliği olarak tanımlanmakta olup vakaların %90’ından fazlasında görülmekte ve artık tipik bir bulgu olarak kabul edilmektedir. Ek olarak VHL geni kromozom 3p’de yer alır ve ccRCC’de en sık mutasyona uğrayan genidir. Bu nedenle 3p delesyonu hem sporadik RCC hem de familial bir kanser sendromu olan VHL hastalığında önemli rol oynar. VHL gen disfonksiyonu ise hipoksi ile indüklenen faktörlerin (HIF) regulasyonu aracılığıyla ccRCC’deki neoanjiyogeneze sorumludur [21,50-52].

VHL geninin yanı sıra ccRCC’de daha nadir olarak PBRM1 ile birlikte SETD2, KDM5C ve BAP1 gibi diğer genler de ccRCC’de rapor edilmektedir. Yapılan bir çalışmada ccRCC’li hastaların yaklaşık %53 ünde VHL gen mutasyonunun olduğu gösterilmiştir. En sık saptanan ikinci gen ise, bir tümör süpresör gen olan ve kromozom 3p’de VHL genine yakın lokalizasyonda bulunan PBRM1 genidir. Aynı çalışmada PBRM1 gen mutasyonu %28,8 hastada izlenmiştir. Bu gen mutasyonları ileri evre, yüksek grade ve tümör invazyonuyla ilişkili bulunmuştur. BAP1 gen mutasyonu ise olguların yaklaşık %15’inde izlenir. BAP1 gen mutasyonu olan bireylerde, tümörler yüksek grade ile ilişkilendirilmiştir [52-57].

Papiller renal hücreli karsinom (pRCC) genel olarak %15 oranında görülen ikinci en sık RCC türüdür. Tip 1 ve tip 2 pRCC olmak üzere iki alt tipi vardır. Tip1 pRCC daha belirgin ve net bir tanımlanabilir özelliklere sahiptir. Tip 2 pRCC daha nadir görülen ve tartışmalı bir alt tip olarak papiller ve papiller-tübüler mimariyi içeren bir tümör grubunu temsil eder. Ayrıca son zamanlarda fumarat hidrataz eksikliği, onkositik RCC gibi farklı varyantlarında tanımlanmasıyla birlikte pRCC spektrumu genişlemiştir. Tip1 pRCC’de en sık 7. ve 17. kromozomun trizomi ve polizomileri bildirilmiş, bunun yanı sıra çeşitli kromozomal anomaliler de raporlanmıştır. Tip 1 pRCC formunda özellikle MET mutasyonları önemli bir genetik özellik olarak kabul edilmektedir [58-60].

Nöroendokrin özelliklere sahip chRCC’ler hariç chRCC’lerde rutin moleküler genetik test uygulamaları yapılması genel olarak tercih edilmemektedir. Alt tiplerin genetik testlerdeki dağılımı değişken olmakla birlikte biyolojik davranışları arasında belirgin farklılıklar gözlemlenmiştir. Nöroendokrin özellikler gösteren chRCC, diğer alt tiplere göre daha agresif seyirli olma eğilimindedir. Ayrıca tümör süpresör genlerden FLCN (Folikulin), kromofob ve onkositik tümörlerin birlikteliğine işaret etmesi nedeniyle Birt-Hogg-Dube Sendromunun tanısını desteklemek için kullanılabilmektedir [61].

Müsinöz tübüler içsi hücreli karsinomlar (MTİ) genellikle daha tipik morfolojiye sahip, özellikleri itibariyle pRCC’ye benzeyebilen daha az agresif seyirli nadir bir alt tümör tipidir [62,63].

2.1.4.1. ccRCC’de Genetik Özellikler

ccRCC’de en sık karşılaşılan gen mutasyonu VHL olmasına rağmen yakın zamanlı meta-analiz çalışmaları bu gen mutasyonunun ccRCC’li bireylerde prognostik öneminin düşünüldüğü kadar önemli olmadığını da bildirmiştir [53]. ccRCC’de en sık tanımlanan ikinci gen mutasyonu olan PBRM1 gen mutasyonunun ise ileri TNM evreleri ve yüksek Fuhrman grade skoruyla daha fazla ilişkili olduğunu vurgulamaktadır [36,52,53,64].

2.1.5. RCC’de Görüntüleme ve Tanı

Günümüzde RCC tanısında etkinliği kanıtlanmış bir görüntüleme yöntemi veya biyobelirteç olarak kullanılan bir tarama testi bulunmamaktadır. RCC yönetiminde temel prensip tümörü tespit etmek, tümörün lokalizasyonunu, yayılım derecesini ve uzak organ metastazı olup olmadığını saptamak, ardından histopatolojik incelemesini gerçekleştirmek ve tedavi sonrası tedavi yanıtını değerlendirmektir. [52,65,66].

Radyolojik inceleme olanaklarının artması asemptomatik hastalarda, küçük boyutlu renal kitlelerin de saptanmasını yaygınlaştırmıştır. Günümüzde tüm teşhis edilen renal lezyonların %5’e yakını 4 cm’den küçüktür ve “küçük boyutlu renal kitle” olarak adlandırılır [16, 67,68].

Olguların yalnızca %10’u klasik şikayetlerle başvurur. Bunlar hematüri, yan ağrısı şikayetler ve palpasyonda ele gelen kitle bulunmasıdır [21,69].

Radikal nefrektomi ile RCC tanısı alan olgularda karşı taraf böbrekte asenkron tümör gelişme olasılığı %2’dir. Hematojen yayılım, lenfatik yayılıma göre daha hızlı ve erken olur. En sık etkilenen organlar ise akciğer ve kemiktir. Bu nedenle hastanın fizik muayene bulguları varsa, beyin görüntülemesi ve diğer metastaz taramaları tanı esnasında önerilir [19].

Ultrasonografik inceleme solid-kistik ayrımında ve varsa kist içerisindeki septasyonların tespitinde önemlidir. BT’de hipovasküler olarak izlenen pRCC’nin kistten ayrımında da yardımcı olabilir. Ayrıca venöz tümör trombüsünün varlığı ve İnferior Vena Kava’ ya (VKİ) uzanımı açısından ek yarar da sağlayabilir. Özellikle VKİ’deki tümör trombüsü saptamada doğruluğu %100’e yakındır. İntraoperatif olarak kullanılabilmesi, iyonlaştırıcı radyasyon içermemesi, tetkik yapılırken bulguların gerçek zamanlı olarak değerlendirilmesi açısından da US’dan faydalanılabilir [70].

Renal tümör değerlendirmesinde temel görüntüleme yöntemi dinamik kontrastlı BT incelemesidir. Kontrastsız çekimin ardından dinamik seriler alınmalıdır. Buna göre intravenöz iyotlu kontrast madde enjeksiyonu ardından kortikomedüller fazda (20-40. sn), nefrogram fazında (100-150. sn) ve ekskretuar fazda (180-300.sn) görüntüler alınması tanısal doğruluğu arttırmaktadır. Kortikomedüller fazda genel olarak korteks ve arteriyel yapılar değerlendirilir. Nefrogram fazında korteks ve medullanın homojen kontrastlanması beklenir. Nefrogram fazı renal lezyonların büyük ölçüde en iyi

değerlendirildiği fazdır. Böbrek toplayıcı yapıları ve üreterleri değerlendirmek için en iyi faz ise, ekskretuar fazdır. Kesit kalınlığı 1-3 mm seçilerek 100-120 kVp voltajda, otomatik tüp akım modülasyon (50-300 mAs aralığında) kullanılarak kesitler alınır ve koronal, sagittal reformat görüntüler de elde edilmelidir [71-73].

Kontrastsız fazın kullanımının sebebi, tümör içindeki yağ, kalsifikasyon komponentlerinin tespiti ve kontrastlı serilerde kitlenin kontrastlanmasını değerlendirmektir. Kalsifikasyon diğer benign lezyonlarda da izlenebilir. Periferik kalsifikasyon daha çok benign lezyon ve kistlerde izlenirken RCC'de kalsifikasyonları daha çok santraldir RCC vakalarının yaklaşık %30'unda tümör içinde kalsifikasyon izlenebilir [74].

RCC'ler birçok görüntüleme bulguları içerir fakat bunlar arasında en tipik olanları, egzofitik olmaları, kistik-nekrotik veya hemorajik komponent barındırmaları, kontrast madde enjeksiyonundan sonra heterojenite ve yoğun kontrast madde tutmalarıdır. Bununla beraber RCC'nin histopatolojik alt tiplerine göre değişen kontrastlanma patternleri de mevcuttur. ccRCC'de diğer histolojik alt tiplere göre daha yoğun ve heterojen kontrastlanma izlenmektedir. Kim ve arkadaşlarının yaptığı araştırmaya göre kortikomedüller fazda elde edilen görüntüde 84 HU değerinden daha fazla kontrastlanma izlenmesi ccRCC'nin diğer RCC alt tiplerinden ayrımında %74 duyarlı %100 özgül olduğu iddia edilmiştir. Diğer bir araştırmada pRCC'nin daha homojen natürde olduğu ve 3 cm'den küçük lezyonların kontrastlanmasının daha az olduğu belirtilmiştir. chRCC ise genellikle ccRCC'ye göre daha az vasküler, kontrastlanması da periferik ağırlıklıdır [52,75-77].

BT inceleme aynı zamanda, komşu yağ doku invazyonu, adrenal glandlar gibi komşu organ tutulumu, vasküler invazyonun belirlenmesi, anatomik varyasyonların gösterilmesi konusunda faydalıdır. Aynı zamanda, opere edilecek hastalarda cerrahi yaklaşım yönü açısından da yol göstericidir [77].

Bölgesel lenf nodu tutulumu kötü prognoz göstergesi olduğundan raporlarda belirtilmesi önemlidir. BT incelemesinde lenf nodu kısa aksının 1 cm'den büyük olması sınır tanısal değer olarak kabul edilir. BT'nin lenf nodu yayılımı tanısında doğruluğu %83-89'olarak değerlendirilmiştir. Lenf nodunun kısa aksı 1 cm'nin altında olduğunda metastatik olabileceği gibi, 1 cm'den büyük olup reaktif olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır [78].

MRG, özellikle US ve BT ile tespit edilen fakat karakterize edilemeyen renal kitlelerde tanısız fayda sağlayabilir. Ayrıca vena kava inferiorındaki (VKİ) trombüsün gösterilmesinde de önemli rol oynayabilir. T2 ağırlıklı görüntüler (T2AG) tümörün solid-kistik ayırım için önemlidir. Bununla beraber, faz içi / faz dışı gradient eko T1 ağırlıklı görüntüler (T1AG), tümör içi yağ komponentini değerlendirmede etkili olup ek olarak yağ baskılı sekanslar, gadolinyum enjeksiyonu sonrası postkontrast seriler ve gereklilik halinde subtraksiyon görüntüler de tümörün karakterizasyonunda aktif rol oynar [79,80].

RCC'yi tespit etmede kullanılan görüntüleme yöntemleri RCC'yi, alt tiplerden ve bazen de benign lezyonlardan net olarak ayırt edememektedir. Benzer radyolojik bulgular izlenebilmesi nedeniyle görüntülemelerde RCC, onkositom ve yağdan fakir anjiyomiyolipomları (fpAML) birbirlerinden ayırt etmek zordur. Bu bağlamda böbrek lezyon biyopsisi RCC tanısında yüksek doğruluk değerlerine sahiptir. Ancak invaziv bir işlem olmakla beraber bazı lezyon lokalizasyonlarında ve küçük boyutlu lezyonlarda uygulaması zordur. Günümüzde RCC'de radyolojik görüntüleme yöntemlerinin iki önemli kısıtlılığı mevcuttur. Bunlar küçük böbrek tümörlerinin tespitinde yaşanan sınırlı doğruluk ve nefrektomiden sonra histopatolojik değerlendirmede benign lezyon tanısı elde edilmesidir. Yapılan bir çalışmaya göre küçük boyutlu solid renal kitlelerin nefrektomi sonrası %10-25'i patolojik incelemede benign olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca sistemik tedavi seçeneklerinin de mevcut olduğu mRCC olgularında psödoprogresyona sebep olabilen immünmodulator ilaçların varlığı, lezyon boyutuna dayanan tedavi takibindeki kısıtlılıkları da beraberinde getirmektedir [81-90].

Yapılan çalışmalarda insidental saptanan küçük boyutlu RCC'lerin büyüme hızının daha yavaş olduğu belirtilmiştir. Fakat çoğu küçük boyutlu böbrek kitlesi cerrahi olarak çıkarıldığından RCC'nin doğal seyrinin görüntüleme ile değerlendirilmesi kısıtlıdır [91,92].

RCC görüntülemesinin önemli bir kısıtlılığı da histolojik grade konusunda fikir vermesindeki yetersizliğidir. Fuhrman grade ve WHO/ISUP, tedavi takibinde nüks riskini tahmin etmeye yardımcı önemli histolojik grade sınıflama sistemleridir. (Tablo 1) Histolojik grade de lezyonun histopatolojik incelenmesiyle mümkündür. Bu açıklamaların ışığında, radyomiks görüntüleme yoluyla bir böbrek kitlesinin histopatolojik derecesini non-invaziv olarak öngörmek, hastayı en iyi tedaviye yönlendirmek için son derece önemli olabilir [93-95].

2.1.6. RCC Evrelemesi

RCC evrelemesi, tümör boyutu, ekstrarenal invazyon derecesi, lenf nodu tutulumu dikkate alınarak ve uzak organ metastazı olup olmadığına göre yapılır. Optimal evreleme için toraks, abdomen ve pelvisin kontrastlı BT görüntülemesi gerçekleştirilmelidir. Böylelikle primer tümörün boyutu, böbrekle sınırlı olup olmadığı, perirenal yağlı dokuya uzanımının varlığı ve uzak metastazların (akciğer, kemik, uzak lenf nodu vb.) olup olmadığı ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmiş olur [77].

Evre 1 ve 2 tümör tamamen böbrek içerisindeydir. Evre 3 tümörler Gerota fasyası içindeki vasküler yapılara ve adrenal glandlara uzanır veya bölgesel LN yayılımı olabilir. Evre 4 tümörlerde ise Gerota fasyasının ötesine yayılım ve/veya uzak organ metastazı izlenir (Tablo 2) [96,97].

Tablo 2: RCC için TNM evrelemesi

T1	T1a T1b	Tm <4 cm, böbrekte sınırlı Tm >4 cm, <7 cm, böbrekte sınırlı
T2	T2a T2b	Tm>7 cm, <10 cm, böbrekte sınırlı Tm>10 cm, böbrekte sınırlı
T3	T3a T3b T3c	Renal ven, kaslara veya perirenal alana yayılım VKİ'ye invazyon Diafragma seviyesine kadar VKİ invazyonu
T4		Gerota fasyasını aşan veya adrenal gland tutulum
N0		Bölgesel LN tutulumu yok
N1		Bölgesel LN tutulumu
M0		Uzak organ metastazı yok
M1		Uzak organ metastazı var
Evre 1		T1 N0 M0
Evre 2		T2 N0 M0
Evre 3		T3 N0 M0 / T1,2,3 N1 M0
Evre 4		T4 Nx Mx / Tx Nx M1

T=Tümör çapı, N=Nodal yayılım, M=Uzak organ metastazı Tm: Tümör çapı, VKİ: Vena Kava İnförör, LN:Lenf nodu

2.1.7. RCC’de Prognoz ve Tedavi

Şu anda RCC için en önemli prognostik faktör tümörün histolojik alt tipi ve patolojik evrelemesidir. Histolojik alt tipi ccRCC ve non-ccRCC olan tümörlerin prognozları farklıdır. Bunlar özellikle ileri metastatik durumlarda moleküler tedavilere farklı yanıtlar gösterebilir. non-ccRCC’lerin prognozları ccRCC’ye göre daha iyidir [46,98-101].

RCC tedavi seçenekleri temel olarak total nefrektomi, parsiyel nefrektomi, ablasyon ve sistemik tedavilerdir. Tedavi büyük ölçüde hastalığın evresi ile belirlenir. Total nefrektomi, lezyon olan böbreğin tamamen çıkartılmasıdır. Uygun olan evre 1 RCC’lerde parsiyel nefrektomi önerilir. Yaşlı hastalar ya da eşlik eden hastalıkları sebebiyle cerrahi yapılamayan hastalarda aktif gözlem veya ablasyon tedavileri düşünülebilir. Evre 3 RCC ve klinik olarak lenf nodu yayılımı mevcut olan hastalarda, lenf nodu diseksiyonu ile birlikte total nefrektomi önerilir [102,103].

Robson, ilk kez 1963’te tanımladığı günden bu yana tüm böbrek kitlesi hastalara total nefrektomi yıllarca tek tedavi yöntemi olarak uygulanmıştır. Ardından parsiyel nefrektomi, özellikle tek böbrekli ve bilateral renal tümörü olan hastalarda tedavi yönetimini değiştirmiştir. Zamanla parsiyel nefrektominin, total nefrektomi ile karşılaştırıldığında daha yüksek komplikasyonları olmasına rağmen benzer onkolojik sonuçlarının olduğu gösterilmesi cerrahların RCC’ye dair tedavi yaklaşımlarını değiştirmiştir. Düşük evreli ve erken dönemde insidental olarak RCC tanılarının artması ile birlikte parsiyel nefrektominin renal fonksiyonları koruması ve onkolojik başarısı itibarıyla tercih edilirliliği giderek artmaktadır. Bu da operasyon öncesi daha doğru radyolojik evrelemenin gereksinimini ortaya çıkarmıştır [104-109].

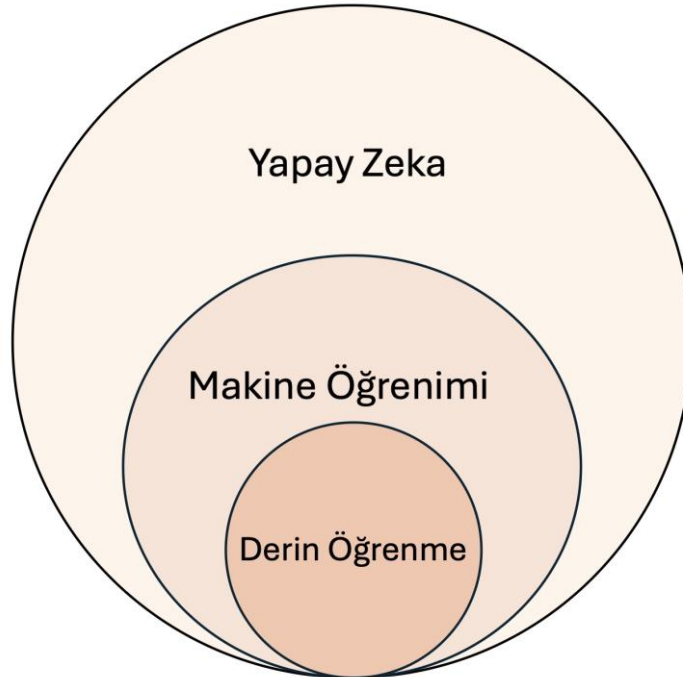
2.2. Yapay Zekâ, Makine Öğrenimi (ML) ve Radyomiks Genel Bilgiler

Yapay zekâ (YZ), tıp alanında giderek artan bir öneme sahip olup, hastalık tanısından tedavi planlamasına kadar geniş bir yelpazede kullanılmaktadır. Klinik verilerin derinlemesine analizi sayesinde, YZ destekli sistemler hekimlerin daha doğru, hızlı ve kişiselleştirilmiş kararlar almasına yardımcı olmaktadır. Özellikle radyoloji ve tıbbi görüntüleme verilerine dayalı disiplinlerde, yüksek sayıda ve yüksek

özünürlüklü veriler sayesinde, YZ'nin etkisi belirgin hale gelmekte ve hastalıkların erken evrede saptanmasında önemli başarılar elde edilmektedir. YZ algoritmalarının RCC tanı ve tedavi takibindeki kullanımı ise şu başlıklar altında özetlenebilir [12,110-113]:

- Otomatik RCC Tespiti: YZ algoritmaları ile BT ve MRG görüntülerini analiz ederek RCC'yi erken evrede tespit edebilir.
- Alt Tiplerin Tespiti: Farklı RCC alt tipleri görüntüleme verilerinin makine öğrenimi modellemeleriyle daha doğru şekilde belirlenebilir.
- Tümör Heterojenitesinin Değerlendirilmesi: Radyomiks tabanlı analizler, tümörün mikroyapısal özelliklerini değerlendirerek agresifliğini ve biyolojik davranışını tahmin edebilir.
- Tedavi Yanıtının Tahmini: YZ destekli sistemler, immunoterapi ve hedefe yönelik tedavilere verilen yanıtları tahmin ederek kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarına katkı sağlar.
- Prognostik Modellerin Geliştirilmesi: YZ, hastaların klinik verilerini analiz ederek sağkalım oranları ve hastalık seyrini öngörebilen modeller oluşturabilir.

YZ, DL ve ML arasındaki ilişki Şekil 1'de şematize edilmiştir.



Şekil 1: Yapay zekâ, Makine Öğrenimi, Derin Öğrenme arasındaki ilişki şeması.

2.2.1. Yapay Zekâ (YZ) Kavramı ve Temel Bileşenleri

Yapay zekâ (YZ) insan benzeri düşünme, öğrenme ve problem çözme yeteneklerine sahip bilgisayar sistemleri ve algoritmalar geliştiren bir bilim dalıdır. YZ, makinelerin veri analizi, karar verme ve özerk hareket etme gibi bilişsel işlevleri yerine getirebilmelerini sağlar. YZ'nin temel bileşenleri arasında makine öğrenimi (Machine Learning-ML), derin öğrenme (Deep Learning-DL), doğal dil işleme (Natural Language Processing-NLP), bilgisayarlı görme (Computer Vision) sayılabilir. Bir yapay zekâ alt dalı olan ML, sistemlerin, büyük veri setlerinden veri çıkartarak programlanmadan öğrenmesini sağlayan bir disiplindir [114].

Her alanda olduğu gibi radyolojide de teknoloji ve YZ imkanları hızla ilerlemektedir. Birçok radyoloji disiplininde YZ uygulamaları kullanılmakla beraber bazı çevrelerde bu düzeyde kültürel engel mevcuttur. Bu engelin sebebi YZ'nin ve ML'nin, önümüzdeki 5-10 yıl içerisinde insanın gücünü aşacağını ve özellikle radyolog ve patologların yerine makinelerin kullanılacağını öngören endişelerdir [115-117].

2.2.2. Yapay Zekâ'nın (YZ) Tarihçesi ve Gelişimi

Yapay zekânın tarihi, düşündüğümüzden çok daha eskilere dayanır. Antik çağlarda, insanların tanrı mitlerine olan inancı, nesnelere zekâ kazandırma arzusunu da beraberinde getirmiştir. Örneğin, İskenderiyeli Heron'un tamamen mekanik kuklalardan oluşan tiyatro oyunları sergilediği bilinmektedir. 1666 yılında Leibniz, insan düşüncesini bir alfabe gibi değerlendirerek, düşüncelerin basit kavramların birleşimiyle oluştuğunu öne sürmüştür. George Boole, mantıksal akıl yürütmenin, denklem çözmekle benzer sistematik bir mekanizma ile işlediğini ortaya koymuş ve Boolean Cebri adlı önemli bir eserin temelini atmıştır [118,119].

Turing testi, YZ tarihinin en önemli olaylarından biri olarak kabul edilir. Bu testin amacı, bir makinenin düşünüp düşünmediğini belirleyebilmek için mantıksal bir yöntem sunmaktır. Test sürecinde, makine ile gönüllü bir insan, sorgulayıcının görüş alanından saklanır. Sorgulayıcı, sorular sorarak hangi tarafın insan, hangisinin makine olduğunu ayırt etmeye çalışır. Eğer test, tekrarlanan soru dizileri sonucunda makineyi tutarlı bir şekilde insan olarak belirleyemiyorsa, makine testi geçmiş sayılır [120].

Alan Turing, yapay zekâ alanına öncülük etmesinin yanı sıra kriptolojinin de kurucularından biri olarak görülür; telsiz şifreleme çalışmaları sayesinde 2. Dünya Savaşı'nda önemli roller üstlenmiştir. Ayrıca, bilgisayar biliminin "Nobel'i" olarak anılan Turing Ödülleri, akademik ve bilişim dünyasında büyük ilgi görmektedir [120-123].

Turing'in 1950 yılında yayınladığı "Computing Machinery and Intelligence" makalesinden bu yana, özellikle son 20-25 yılda YZ alanında önemli gelişmeler yaşanmıştır. Her ne kadar Turing, YZ çağının başlangıcı olarak kabul edilse de, "yapay zeka" terimi ilk kez 1956 yılında Dartmouth Koleji'nde John McCarthy'nin düzenlediği bir çalıştayda kullanılmıştır [120-123]. Bu çalıştayda, araştırmacılar YZ'nin temellerini ortaya koyan bir öneri taslağı hazırlamışlardır. Bu etkinlikten sonra YZ alanında ivme kazanmış; birçok önemli YZ programı geliştirilmiştir [120-123].

Günümüzde YZ uygulamaları elektronik tüketimden sosyal medyaya kişisel ve devlet güvenlik sistemlerinden dijital içerik üretimine, finans sektöründen, toplu taşıma araçlarına kadar hemen hemen her alanda kullanılmaktadır [115].

1974-1980 yılları arası dönem "Yapay Zekâ Kışı (Artificial Intelligence Winter)" olarak isimlendirilir. Bu dönemde YZ çalışmaları olumsuz eleştirilere maruz kalmış ve bir kısım devlet ve kuruluşlar YZ çalışmalarına fon ayırmamıştır. 1980'li yıllarda tekrar hareketlenmiştir. 1997 yılında IBM tarafından geliştirilen "Deep Blue" programının dünya satranç efsanesi Garry Kasparov'u yenmesi basında ve teknoloji dünyasında çok ilgi çekmiş, bu olayla beraber bilgisayarların insanlardan üstün olabileceği görülmüştür [124,125].

2000'li yıllarda Facebook, Twitter, Netflix, Google gibi şirketler YZ yazılımlarını kullanmaya başlamış, teknoloji ve internet dünyasında gün geçtikçe kullanımı artmaktadır [121].

YZ'nin ilerleyen zamanda sağlık hizmetlerinde etkin rol oynayacağı kesindir. YZ'nin sağlık hizmetleri ile ilgili en yaygın kullanımı radyolojik görüntüleme teknolojileri, bilhassa ML ve DL üzerinedir. [116,117].

2.2.3. Deep Learning (DL) ve Yapay Sinir Ağları (YSA)

Yapay Sinir Ağları (YSA) insan beyninin bilgi işleme tekniğinden esinlenerek geliştirilmiş bir bilgi işleme teknolojisidir. Temel olarak nöronlar çeşitli şekillerde birbirlerine bağlanarak ağlar oluştururlar. Bu ağlar öğrenme, hafızaya alma ve veriler arasındaki ilişkiyi ortaya çıkarma kapasitesine sahiptirler. YSA'lar desen tanıma problemleri, özellik çıkartılması, sınıflandırma gibi uygulamalar için yaygın olarak kullanılmaktadır [126-128]. YSA birbirine paralel olarak çalışır ve biyolojik sinir ağlarına benzeyen bir desende bulunan birçok hesap elemanından meydana gelir. Makine öğreniminde kullanılan YSA formlarında genellikle 2-3 nöron katmanı mevcuttur. Her nöron belirli bir hesaplama yapsa da ağların birbirlerine bağlı yapısı karmaşık fonksiyonların ve hesaplamaların yapılmasına olanak sağlar. Her YSA, ML uygulamalarında kullanılabileceği gibi DL benzeri uygulamalarda daha yaygın olarak kullanılmaktadır [126-128].

2.2.4. Makine Öğrenimi (ML) ve Radyomiks Kavramı

Radyomiks tıbbi görüntülerden çıkarılan yüksek boyutlu ve niceliksel özelliklerin analiz edilmesini sağlayan bir yöntemdir. Bu özellikler tümör heterojenitesi, morfolojisi ve yoğunluk dağılımı gibi faktörleri de içerir. Geleneksel biyopsi yöntemleriyle bile elde edilmesi zor olan bu bilgiler non-invaziv bir şekilde hastalığın seyri ile ilgili değerli bilgiler sunar [129-131].

Radyomiks kavramı, radyolojik görüntüde insan gözüyle elde edilemeyecek bilgi ve bulguların varlığı varsayımına dayanmaktadır. Radyomiks ile bir dokudaki bilgiyi, dijital olarak oluşturulmuş görüntüsündeki sinyal intensitelerinin ve piksel ilişkilerinin uzaysal dağılımından matematiksel olarak elde ederiz. Son yıllarda, özellikle onkolojide, bir lezyonun tipini sınıflandırmak, hastalığın evresini veya prognozu tahmin etmek amacıyla radyomiks uygulamaları kullanan çalışma sayısı artmıştır [12,129-132].

Radyomiks kelime anlamı olarak radyo ve -omiks olarak ayrılabilir. Omiks ifadesi öncesinde gelen kelimenin daha ayrıntılı ve daha büyük boyutlarda veri çıkartılarak inceleneceği anlamına gelir. Radyogenomik ise bir hastalıkta mevcut olan

görüntüleme özellikleri ile o hastalığın altında yatan genetik ve moleküler mekanizmalar arasındaki ilişkileri inceleyen bir radyoloji disiplindir [13,133,134].

2.2.5. RCC’de Radyomiks Kullanımı

Son zamanlarda RCC ile alakalı radyomiks çalışmaların sayısı artmaktadır. Özellikle nefrektomi sonrasında patolojik değerlendirmede benign lezyonların sıklığının yüksek oranı ve tedavideki karmaşıklıklar, RCC’de radyomiks uygulamaların önemini arttırmıştır [12].

RCC’de radyomiksin önemi birkaç temel noktada ele alınabilir [12,14,134]:

- Erken Teşhis ve Sınıflandırma: RCC’nin alt tiplerinin ayırt edilmesi (ccRCC/ non-ccRCC veya ccRCC/ pRCC/ chRCC) veya erken dönemde malignitenin tespiti için biyopsi yerine alternatif bir yöntem olarak kullanılabilmesi.
- Prognostik Değerlendirme: Tümörün biyolojik davranışını ve agresiflik derecesini belirlemek veya tümörün metastaz eğilimini belirlemek.
- Tedavi Yanıtının Öngörülmesi: İmmunoterapi, hedefe yönelik tedaviler ve kemoterapi gibi tedavilere yanıtın değerlendirilmesi veya hastanın bireysel tedavi planlarının oluşturulmasına yardımcı olmak amacıyla kişiselleştirilmiş tıp yaklaşımına katkı sunmak.

Radyomiks, RCC teşhis ve yönetiminde büyük bir potansiyele sahip olsa da henüz tam anlamıyla klinik pratiğe entegre olmuş bir yöntem değildir. Çok merkezli çalışmalar ve büyük veri analizleri ile radyomiks modellerinin daha da geliştirilmesi, RCC yönetiminde önemli yenilikler getirebilir.

Günümüzde onkolojide tedavi başarısızlığının önemli bir nedeni de tümör heterojenitesidir. Her hastada bir tümöral yapı farklı genotipik ve fenotipik özellikler gösterebilmektedir. Bu farklı özellikler aynı hastada ve aynı lezyonda farklı lokalizasyonlarda bile mevcut olabilir. Bir tümörün içerisinde yer alan somatik mutasyonların lezyonun her yerinde yer almadığını veya farklı oranlarda yer aldığı, farklı lokalizasyonlarda farklı mutasyonların bulunduğu, tedavi sürecinde de farklı mutasyonların geliştiği bilinmektedir. Bu keşifler onkolojide güncel uygulamayı değiştirmiş, kişiselleştirilmiş tıp olarak adlandırılan, hastalara ve hastalıklara yönelik özellikli bir eğilim oluşturmuştur [129,134,135].

Sonuç olarak, RCC’de radyomiks çalışmaları esas olarak iki temel hedef doğrultusunda ilerlemektedir. Birincisi böbrek tümörlerinde non-invaziv olarak benign-malign ayrımının yapılması ve histolojik alt tiplerin belirlenmesidir. İkinci hedef ise kişiselleştirilmiş tedavi yöntemlerinin belirlenmesi ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde öngöründe bulunmaktadır.

2.2.6. Literatürde RCC Olgularında Radyomiks Uygulamaları

Böbrek lezyonları için radyomiks çalışmalar, insan değerlendirmesinde fark edilemeyebilecek ince özellikleri yakalayarak, geleneksel radyolojik tekniklerin tanısal ve prognostik öngörü gücünü arttırdığı gösterilmiştir. [84,136-138].

Ursprung ve arkadaşları tarafından 2020 yılında yapılan bir metaanaliz çalışmasına göre radyomiks çalışmaların; hem RCC’nin benign lezyonlardan ayrımında, hem de RCC’nin alt tiplerinin ayırt edilmesinde orta düzeyde başarılı olduğu gösterilmiştir [136].

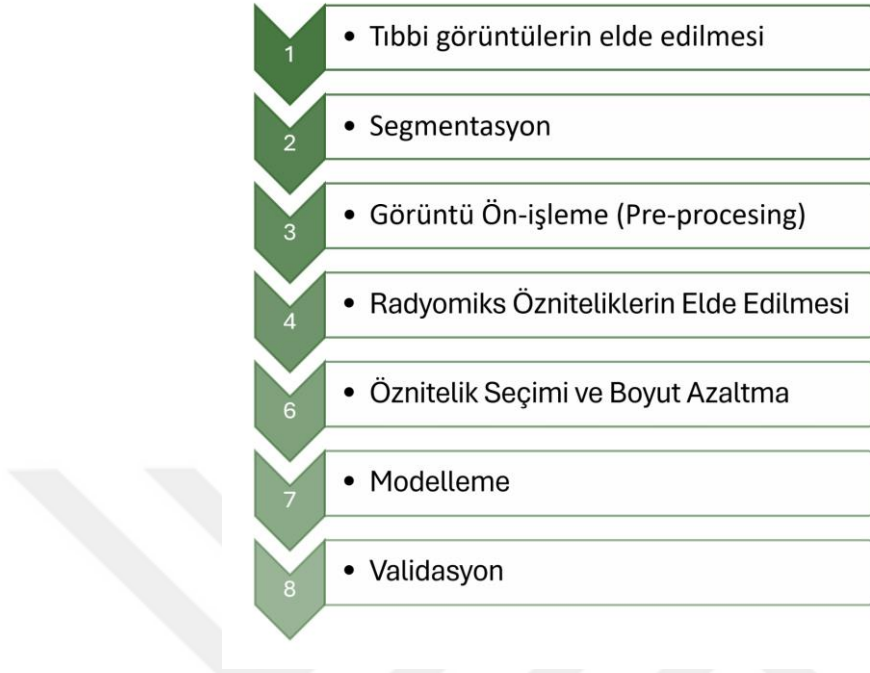
2019 yılında 115 hasta üzerinde yapılan radyomiks çalışmasında histogram ve doku tabanlı özelliklerin değerlendirilmesinin, fpAML’nin RCC’den ayrımında faydalı olduğunu ve radyomiks çalışmaların cerrahi öncesi biyobelirteç olarak değerlendirilebileceğini bildirmiştir. Aynı yıl 254 hasta üzerinde yapılan başka bir çalışmada, radyomiks tabanlı uygulamaların RCC alt tiplerini değerlendirmede radyoloji uzmanlarıyla beraber uyum ve performansı arttırdığı sonucu alınmıştır [139,140].

Radyogenomik alanında yapılan yakın tarihli bir çalışmada, farklı ML sınıflandırma algoritmaları kullanan tekstür analizi yöntemlerinin, ccRCC’de en sık izlenen ikinci gen mutasyonu olan PBRM1 geni olan ve olmayan ccRCC’leri ayırt etme potansiyelinin olduğunu göstermiştir [133].

2.3. Radyomiks Tekniği ve İş Akışı

Radyomiks, görüntülerden büyük boyutlu veri çıkarılması ve bu verilerin işlenmesi ve matematiksel analizi esasına dayanır.

Radyomiks çalışmalarda temel adımları ve iş akışı Şekil 2’de gösterilmiştir.



Şekil 2: Radyomiks iş akışı.

2.3.1. Tıbbi Görüntülerin Elde Edilmesi

Radyomiks çalışmaların temelini, farklı merkezler veya aynı merkezde farklı zamanlarda elde edilen tıbbi görüntülerin biraraya getirilmesi oluşturur. Radyomiks analizlerin verimli bir şekilde yapılabilmesi için elde edilen görüntülerin yüksek uzaysal ve kontrast rezolüsyona sahip olması önemlidir. Görüntüleme artefaktları, cihaz ve hasta kaynaklı görüntü kalitesini azaltan faktörler sebebiyle radyomiks incelemede teknik sorunlar yaşanabilir. Bu tür sorunların en aza indirilmesi amacıyla, görüntüleme esnasında hastaların pozisyonlaması doğru yapılmalı ve çekimler belirli standartlara uygun olmalıdır [14].

2.3.2. Segmentasyon

Segmentasyon, radyomiks çalışmaların en zahmetli ve zorlu adımı olarak değerlendirilir. Segmentasyonda ileri radyolojik yazılımlar olan 3DSlicer [141],

LifeX, ImageJ 7 [142], ITK-SNAP [132] gibi ticari veya açık kaynaklı programlar kullanılabilir [14,143].

İlgilenilen bölge belirlendikten sonra, analiz edilecek veriye uygun olarak ROI (Region of Interest) veya VOI (Volume of Interest) geometrisi dahilinde lezyon sınırları çizilerek, görüntüdeki diğer yapılardan izole edilir. Segmentasyon bir uzman tarafından manuel olarak yapılabileceği gibi otomatik yazılım programlarıyla da gerçekleştirilebilir. Otomatik segmentasyon daha hızlı ve tekrarlanabilir niteliktedir. Hasta sayısı manuel segmentasyon yapılamayacak kadar fazla olduğunda başvurulacak bir yöntemdir. Manuel segmentasyon ise lezyonun en geniş kesitinden, iki boyutlu / 2D (Kesit) veya lezyonu içeren tüm kesitler boyunca, üç boyutlu / 3D (Volümetrik) olarak gerçekleştirilebilir. Daha kapsamlı ve güvenilir radyomiks özellik çıkarması için, üç boyutlu / 3D segmentasyon önerilen segmentasyon yöntemidir. Fakat uzun zaman gerektirmesi sebebiyle kullanımı zordur. 2D segmentasyon daha hızlı ve pratik bir yöntem olmakla beraber segmentasyon yapan kişiye bağlı teknik değişiklikler gösterebilir. Öznitelik tekrarlanabilirliğini ölçmek amacıyla sınıf içi korelasyon katsayısı olarak adlandırılan ICC (Intraclass Correlation Coefficient) kullanılabilir [144-145].

Ayrıca peritümöral ödem gibi alanların da farklı farklı segmentasyonları da gerçekleştirilebilir. Peritümöral bölgelerdeki patolojik alanlar, lezyona bağlı konakçı yanıtıyla ilişkili radyomiks bilgiler içerebilir [144,146].

2.3.3. Görüntü Ön İşleme (Pre-Processing)

Elde edilen görüntü verilerinin iyileştirilmesini, çekime veya hastaya bağlı oluşan görüntüleme farklılıklarının standartize edilmesi amacıyla gerçekleştirilir. MRG görüntülerinde ise BT'den farklı olarak sinyal intensitesi (SI) kesitten kesite farklılık gösterebilir veya görüntülerdeki inhomojeniteye bağlı görüntülenen parametreler değişebilir. Dolayısıyla farklı parametrelili görüntülerin birbirleriyle değerlendirilebilmesi için görüntü düzeyinde çeşitli işlemler yapmak gerekir. Fakat yapılan ön işleme yöntemlerinin radyomik imzayı değiştirebileceği göz ardı edilmemeli, işlemler dikkatle gerçekleştirilmelidir [144].

- Görüntü Düzeyinde Harmonizasyon [14,147]
 - o Resampling (Ortak vokselle boyutuna interpolasyon): Görüntülerin ortak bir uzaysal çözünürlüğe göre yeniden örnekleme işlemidir.
 - o Normalizasyon (Gri değeri harmonizasyonu): Gri seviye değeri harmonizasyonu için ± 3 sigma normalizasyonu en sık kullanılan yöntemdir.
 - o Diskretizasyon (Gri değeri sayısını ayarlamak)
- Özellik Düzeyinde Harmonizasyon

2.3.4. Özniteliklerin Elde Edilmesi (Radiomics Features)

Yapılan segmentasyon ve görüntü ön işleme aşamalarından sonra radyomik özniteliklerinin elde edildiği basamaktır [14]:

- Şekil Özellikleri (Shape)
 - o ROI geometrisini matematiksel olarak ifade eder.
- Histogram Özellikleri (First Order)
 - o Piksel yoğunluklarının istatistiksel olarak hesaplanmasıdır.
- Doku (Tekstür) Özellikleri (Second Order)
 - o Piksel ve voksellerin birbirleriyle olan ilişkilerini ortaya koyar.
 - o Tümör heterojenitesinin değerlendirilmesini sağlar.

2.3.4.1. Şekil Özellikleri

ROI geometrisini matematiksel bir terminolojiyle ifade eder. Örnek olarak “Compactness” değeri azaldığında lezyonun sınırlarının düzensiz olmasını ve spiküle konturlu olarak değerlendirilmesini sağlar [14].

2.3.4.2. Histogram Özellikleri (First Order)

Piksel ve voksellerin ayrı ayrı değerlendirilerek, buna göre bir histogram oluşturulması sonucu elde edilir. Histogram dağılımından mean, medyan, çarpıklık (skewness), basıklık (kurtosis), entropi gibi değerler elde edilir [14].

2.3.4.3. Tekstür Özellikleri (Second Order) (Doku Özellikleri)

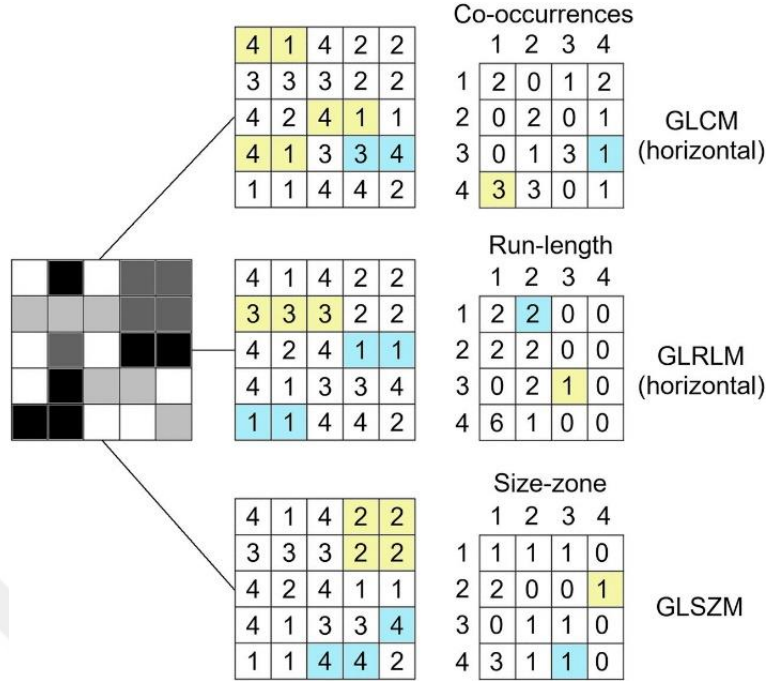
Veri kümelerini analiz ederek hem öğrenebilen hem de geliştirilebilen YZ geliştirme algoritmasının bir parçası olan ML'nin önemli parametrelerinden biri doku analizidir. Komşu piksel veya vokseller arası ilişkilerin istatistiksel olarak tanımlanması ile çalışır. Piksel ve voksellerin birbiriyle olan ilişkisini ve farklılıklarını değerlendirmesinden dolayı, heterojenite değerlendirmesinde kullanılır. Radyomiks çıktılarında tümör içi heterojenliği göstermesi bakımından özellikle önemlidir [11,14,148].

Sık kullanılan doku analiz yöntemleri şunlardır:

- Gray Level Co-occurrence Matrix (GLCM)
- Gray Level Run-Length Matrix (GLRLM)
- Gray Level Size-Zone Matrix (GLSZM)
- Gray Level Distance-Zone Matrix (GLDZM)
- Neighborhood Gray-Tone Difference Matrix (NGTDM)
- Neighborhood Gray-Level Dependence Matrix (NGLDM)

2.3.4.3.1. Gray Level Co-occurrence Matrix (GLCM)

İlk olarak Haralich tarafından tanımlanan GLCM, görüntü işleme ve desen tanıma alanlarında yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Buna göre GLCM belirli bir yöndeki pikseller arasında mekânsal ilişkiyi tanımlar. Bu yöntemde ekstraksiyon aşamasında enerji, kontrast, varyans, varyans farkı, açısal ikinci moment, invers fark moment, korelasyon, karelerin toplamı, ortalamaların toplamı, entropi, entropilerin toplamı, entropilerin farkı gibi parametreler kullanılarak 0, 45, 90 ve 135 derece özel açılar da dikkate alınır. Bu yönelim açılarının kullanılması analiz edilen objenin yapısı hakkında daha ayrıntılı bilgi sağlar. Kontrast özellikleri, komşu pikseller arasındaki renk ve yoğunluk farklılıklarını içerirken, enerji özellikleri nesnenin homojenitesini ölçer. GLCM'den elde edilen enerji özelliği görüntüdeki homojenliğin bir ölçüsüdür (Şekil 3) [114,135].



Şekil 3: Radyomiks doku özelliklerinin hesaplanması. GLCM, piksel çiftlerini değerlendirilmesine dayanırken, GLRLM aynı gri değerine sahip piksellerin uzunluğuna, GLSZM aynı gri değerlerine sahip komşu piksellerin alanların incelenmesine dayanır [149].

2.3.4.3.2. Gray Level Run-Length Matrix (GLRLM)

GLRLM, bir görüntüde belirli gri seviyesine sahip ardışık piksel veya voksellerin uzunluklarını analiz eden bir yöntemdir. Aynı gri renk seviyesine sahip piksellerin mekânsal dağılımı hakkında bilgi verir. Böylece dokunun düzenliliği, düzensizliği ve yönelimi hakkında fikir verir. İlk olarak Galloway tarafından tanımlanmıştır (Şekil 3) [149,150].

2.3.4.3.3. Gray Level Size-Zone Matrix (GLSZM)

Bir görüntüde aynı gri seviyesine sahip bağlantılı bölgeleri tespit ederek bu bölgelerin büyüklüklerini analiz eder. GLRLM ile benzer metoda sahiptir. Aynı gri seviyesine sahip olan komşu piksel ya da voksel gruplarının sayısı ile matris oluşturur (Şekil 3) [149].

2.3.4.3.4. Gray Level Distance-Zone Matrix (GLDZM)

GLDZM gri seviyeleri arasındaki farklara odaklanarak tekstürdeki kontrast değişikliklerini ve sınır bölgelerini analiz eder. GLSZM'nin bir varyasyonudur. GLSZM daha çok doku içi homojenliği ve bölgesel yapıları analiz ederken, GLDZM gri ton geçişlerini ve kontrast değişimlerini inceler [149].

2.3.4.3.5. Neighborhood Gray-Tone Difference Matrix (NGTDM)

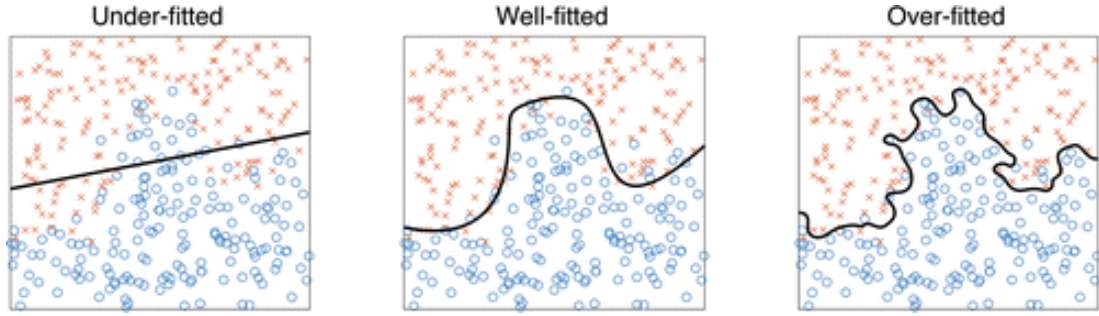
NGTDM, bir görüntü içerisindeki her pikselin, belirli komşuluk bölgelerindeki piksellerle olan farkını analiz eden bir yöntemdir. Bu gri tonlar arasındaki farklar değerlendirilerek dokunun pürüzlülük (Coarseness), karmaşıklık (Busyness), doku gücü (Strenght) gibi özelliklerini ortaya çıkartır [151].

2.3.4.3.6. Neighborhood Gray-Level Dependence Matrix (NGLDM)

NGLDM, bir görüntüdeki belirli bir gri seviyesindeki piksellerin komşu piksellerle olan bağımlılık ilişkisini analiz eden bir yöntemdir. NGTDM'den farklı olarak benzer gri seviyesindeki piksellerin birlikte bulunma eğilimlerini inceler. NGTDM daha heterojen doku analizlerinde kullanılırken, NGLDM daha homojen ve düzenli dokuların analizlerinde kullanılır [152].

2.3.5. Özellik (Öznitelik) Seçimi

Tüm bu yöntemler sonucunda çok sayıda büyük boyutlu öznitelik ortaya çıkar. Öznitelik sayısının hasta sayısından fazla olması overfitting riskini de beraberinde getirir. Overfitting'de kullanılan model eğitim setinde çok iyi performans gösterirken diğer setlerde performansı kötüdür ve hesaplama maliyetlerini de yükseltir. Dolayısıyla gereksiz ve daha az öneme sahip özniteliklerin sayısının azaltılması önemlidir (Şekil 4) [153].



Şekil 4: Sınıflama algoritmalarında zayıf öğrenme (Under-fitted), iyi öğrenme (Well-fitted) ve aşırı öğrenme (Over-fitted) görünüşleri [147].

Uygun özniteliklerin seçimi modelleme için en kritik basamağı oluşturur. Özniteliklerin sayısının azaltılmasında en sık olarak öznitelik seçimi ya da boyut indirgeme yöntemleri kullanılır [14].

Yaygın olarak kullanılan öznitelik seçimi yöntemleri şunlardır [147,154-156]:

- Filtre Yöntemleri: Özniteliklerin istatistiksel önemi değerlendirilerek gereksiz olanlar çıkarılır. T-testi, Mann Whitney U testi, Fisher puanı gibi yöntemlerle giriş ve hedef verileri değerlendirilerek ilgi düzeyine göre istatistiksel önemi az veya gereksiz öznitelikler çıkartılır.
 - o Korelasyon analizi, ANOVA vb.
- Sarma (Wrapper) Yöntemleri: ML algoritmaları kullanılarak belirli öznitelik kombinasyonlarının model performansı üzerindeki etkileri değerlendirilir.
 - o Genetik algoritmalar, PSO (Particle Swarm Optimization)
- Gömülü (Embedded) Yöntemler: ML modelleri, eğitim aşamasında en etkili öznitelikleri belirler.
 - o LASSO (Least Absolute Shrinkage and Selection Operator) Regresyonu
 - o Karar ağaçları (Decision trees-DT) tabanlı yöntemler
 - o PSO (Particle Swarm Optimization)

2.3.5.1. Least Absolute Shrinkage and Selection Operator (LASSO)

Temel çalışma prensibi regresyon katsayılarına uygulanan L1 düzenleme tekniği ile belirli özniteliklerin katsayılarını sıfıra çekerek gereksiz öznitelikleri ortadan kaldırmasıdır. Radyomiks analizlerinde büyük miktar ve boyuttaki özniteliklerin azaltılmasında ve önemli özniteliklerin belirlenmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Lineer ilişkileri temel aldığı için karmaşık olması ve nonlinear veri yapılarında performansının sınırlı olması dezavantajlarındandır [155].

2.3.5.2. Particle Swarm Optimization (PSO)

PSO, 1995 yılında Dr. Kennedy ve Dr. Eberhart tarafından tanımlanan bir optimizasyon algoritmasıdır. PSO, sezgisel bir optimizasyon algoritmasıdır. Doğada hayvanların sürü halinde hareket edip temel ihtiyaçlarını karşılayarak hedeflerine ulaşma eylemlerinden esinlenerek tasarlanmıştır. Pozisyon ve hız parametrelerine sahip her bir nesneye partikül, bunların oluşturduğu gruba ise sürü adı verilir. Fonksiyonlarının matematiksel fonksiyonlarıyla partiküllerin optimizasyonu kontrol edilir. Parçacıkların birbiriyle etkileşim halinde en uygun sonucu bulmaya çalıştığı bir algoritmadır. Özellikle nonlinear yapılarda etkili bir şekilde kullanılabilir [156].

LASSO'ya kıyasla daha esnek yapıda olup farklı veri tiplerine uygulanabilir. Klinik uygulamalarda LASSO daha hızlı ve sade modeller oluştururken, PSO geniş veri kümelerinde en uygun öznitelik kombinasyonlarını belirleyerek daha yüksek doğruluk sağlayabilir.

2.3.5.3. Fourier Transformasyonu (FT)

FT, bir sinyalin veya görüntünün frekans bileşenlerinin ayrılmasını sağlayan matematiksel yöntemdir. FT, radyomiks analizlerde görüntülerin frekans bileşenleri üzerinden dokusal özelliklerin çıkarılmasında yardımcı olur. Fakat zaman-frekans çözünürlüğü sağlamadığı için özellikle zamana bağlı değişimlerin incelenmesinde yetersiz kalabilmektedir [157].

2.3.5.4. Wavelet Transformasyon (WT) (Dalgacık Dönüşümü)

WT, boyut indirgeme ve öznitelik azaltma yöntemi olarak kullanılabileceği gibi görüntü işleme alanında da kullanılan güçlü bir matematiksel tekniktir. Bu yöntem farklı ölçek ve frekanslarda analiz yaparak, tıbbi görüntülerdeki dokusal ve yapısal bilgileri çıkarmada kullanılır. Veri kaybını en aza indirerek anlamlı bilgilerin korunmasında yardımcı olur. WT’de görüntü, düşük ve yüksek frekans bileşenlerine ayrılır. Düşük frekans bileşeni, görüntünün genel yapısını korurken yüksek frekans bileşeni detaylı kenar bilgilerini verir. FT’nin aksine zaman frekans çözünürlüğü sağlaması global ve lokal değişimleri inceleme olanağıda sunması nedeniyle FT’den daha fazla tercih edilmektedir [158].

2.3.6. Modelleme

Modelleme aşaması, uygun özniteliklerin seçiminden sonra, anlamlı ve etkili değişkenler kullanılarak tahmin ve sınıflandırma performansının optimizasyonunu amaçlar. Seçilen öznitelikler ile hedef / değişken korelasyonu yapılır. Hedef değere en kolay ulaşma yolu bulan yönteme “model” adı verilir.

Seçilen özniteliklerin klinik olarak anlamlı olması ve genelleme yeteneğine sahip olması için uygun modelleme teknikleri kullanılmalıdır. Modelleme yöntemleri denetimli ve denetimsiz olarak ikiye ayrılır [159,160]:

- Denetimli Öğrenme Yöntemleri: Etiketli veri kullanılarak eğitim sürecini gerçekleştirir. (Tablo 3)
 - Lojistik Regresyon (LR): İkili sınıflandırma problemleri için sıkça kullanılan, yorumlanabilir ve basit bir yöntemdir.
 - Destek Vektör Makineleri (Support Vector Machines-SVM): Verilerin lineer ve nonlineer sınırlarla ayrılmasını sağlar. Özellikle küçük veri setlerinde etkili çalışır.
 - Random Forest (RF): Karar ağaçlarını kullanarak değişken önemini belirler ve yüksek doğruluk sağlar.
 - Derin Öğrenme (DL): Konvolusyonel sinir ağları (CNN) gibi modeller doğrudan radyomiks verisini analiz eder.

- Denetimsiz Öğrenme Yöntemleri: Veri seti içindeki yapıları öğrenmek için etiketlere ihtiyaç duymaz.
 - o K-Ortalamlar Kümeleme (K-Means): Veri setini belirli sayıda kümeye ayırarak benzer grupların oluşmasını sağlar.
 - o Hiyerarşik Kümeleme: Veri setini hiyerarşik bir ağaç formunda oluşturarak örüntüleri belirlemeye yardımcı olur.
 - o PCA (Principal Component Analysis): Boyut indirgeme yöntemi olarak da kullanılarak radyomiks verisinin daha düşük boyutlu temsilini oluşturur.

Tablo 3: Çalışmada kullanılan ML sınıflandırma algoritmalarının karşılaştırılması [147]

Model	Avantajlar	Dezavantajlar
Lineer Diskriminant Analiz (LDA)	-Basit model -Model doğrudan veriye dayanarak oluşturulur. -Model performansı için ek parametre gerekli değildir. -Olasılıksal tahmin sunar.	-Karar sınırı, düz bir çizgiye kısıtlanmıştır. Esnek sınırlar oluşturamaz. -Sınıflar normal dağılım göstermiyorsa optimal sonuç vermez. -Uç değerler varsa modelin performansı düşer.
Gaussian Naïve Bayes	-Basit model -Model doğrudan veriye dayanarak oluşturulur. -Model performansı için ek parametre gerekli değildir. -Olasılıksal tahmin sunar.	-Özelliklerin bağımsız olduğunu kabul eder.
Logistic regression (LR)	-Olasılıksal tahmin sunar. -Uç değerlerden fazla etkilenmez -Gereksiz özellikleri filtreleyerek daha iyi yorumlanabilir hale getirir.	-Karar sınırı, düz bir çizgiye kısıtlanmıştır. Esnek sınırlar oluşturamaz. -Çok fazla veri mevcutsa model aşırı öğrenir. (Overfitting)
Destek Vektör Makineleri (SVM)	-Model karmaşık ve eğimli sınırları öğrenebilir. Nonlinear veri yapılarında başarılıdır. -Yüksek boyutlu veri girişlerinde iyi çalışır.	-Daha karmaşık algoritmalar genellikle daha yavaş çalışır. -İyi sonuç almak için parametreleri dikkatlice optimize etmek gereklidir.
Random forest (RF)	-Model eğimli sınırları öğrenebilir. Nonlinear veri yapılarında başarılıdır. -Overfitting'e dirençlidir.	-SVM'ye göre daha fazla veriye ihtiyaç duyabilir. -İyi sonuç almak için parametreleri dikkatlice optimize etmek gereklidir.

Yapılan modellemelerin etkinliği çeşitli performans metrikleri ile değerlendirilir:

- Konfúzyon matrisi: Radyomiks çalışmalarda yaygın olarak kullanılan bir yóntemdir. Sınıflandırma algoritmalarının başarı ve performansını değerlendirmek amacıyla kullanılan görsel tablodur. Konfúzyon matrisleri modelin performans parametrelerini değerlendirme hesaplamalarında kullanılır. (Tablo 4)
 - o Gerçek pozitif: Modelin gerçek anlamda pozitif olarak sınıfladığı örneklerdir. (TP)
 - o Yalancı pozitif: Modelin yanlışlıkla pozitif olarak sınıfladığı örneklerdir. (FP)
 - o Gerçek negatif: Modelin gerçek anlamda negatif olarak sınıfladığı örneklerdir. (TN)
 - o Yalancı negatif: Modelin yanlışlıkla negatif olarak sınıfladığı örneklerdir. (FN)
- Doğruluk (Accuracy, ACC): Modelin tüm tahminleri içinde kaç tanesinin doğru olduğunu gösteren metriktir. Genel başarı oranını gösterir.
- Sensitivite (Hassasiyet, Duyarlılık, TP Oranı): Modelin gerçek pozitifleri ne kadar iyi yakaladığını gösteren metriktir. Recall ile aynı anlamda kullanılır.
- Spesifite (Özgüllük, Seçicilik, TN Oranı): Modelin gerçek negatifleri ne kadar iyi yakaladığını gösteren metriktir.
- Pozitif Prediktif Değer (PPV): Modelin pozitif tahminlerinin ne kadarının gerçekten doğru olduğunu gösterir. Precision (Kesinlik) ile aynı anlamda kullanılır.
- F1 Skoru: Dengeleyici bir metriktir. Hem hassasiyeti hem de doğruluğu gösterir.
- ROC (Receiver Operating Characteristic) eğrisi ve AUC değer (Area Under the Curve): Modelin ayırıştırma başarısını görsel olarak değerlendirmeye yardımcı olur.

- ROC Eğrisi: TP ve FP oranlarının değişimini gösterir. ROC eğrisinin eğimi ne kadar dikse kullanılan modelin performansı o kadar yüksektir.
- AUC Değeri: ROC eğrisinin altında kalan alanı ifade eder. Modelin genel performansını gösterir. Değeri 0.5 ise model rastgele tahmin yapmaktadır. 1.0 ise mükemmel ayırım yapmaktadır.

Tablo 4: Model Performans Değerlendirme Ölçütleri

Performans Değeri	Hesaplama
Doğruluk (Accuracy-ACC)	$(TP+TN)/(TP+FP+TN+FN)$
Hassasiyet (Sensitivite, Recall, TP Oranı)	$TP/(TP+FN)$
Spesifite (Özgüllük, TN Oranı)	$TN/(TN+FP)$
PPV (Pozitif Prediktif Değer, Kesinlik, Precision)	$TP/(TP+FP)$
F1 Skoru	$2 \times (Precision \times Recall) / (Precision + Recall)$

(TP:Gerçek pozitif sayısı, TN: Gerçek negatif sayısı, FP: Yalancı pozitif sayısı, FN: Yalancı negatif sayısı)n

		TAHMİN EDİLEN DEĞERLER	
		Pozitif (1)	Negatif (2)
GERÇEK DEĞERLER	Pozitif (1)	TP	FN
	Negatif (2)	FP	TN

(TP: Gerçek pozitif sayı, FP: Yalancı pozitif sayı, FN: Yalancı negatif sayı, TN: Gerçek negatif sayı)

Şekil 5: Konfüzyon matrisi ile model değerlendirme ölçütleri.

Çözülmesi gereken problemin tipine göre kullanılması gereken modelleme yöntemi değişkenlik gösterir. Ayrıca kullanılan modelleme yöntemine göre de performansın değerlendirme metriği de değişkenlik gösterir.

ML pratiğinde çok sayıda modelleme yöntemi mevcuttur. Hangi modelleme yönteminin kullanılacağı önceden tahmin etmek mümkün değildir. Her modelin kendine özgü güçlü ve zayıf yönleri mevcuttur. Dolayısıyla mümkün olan tüm modeller denenerek en iyi performans bulunmaya çalışılır.

Sık kullanılan algoritmalarından k-Nearest Neighbors (KNN), yeni veriyi en yakın komşularına göre sınıflandıran bir yöntemdir. Destek vektör makineleri (Support Vector Machines-SVM), veriyi en iyi ayıran hiper düzlemi belirleyerek sınıflandıran bir yöntemdir. Özellikle yüksek boyutlu radyomiks modellemelerde etkili bir yöntemdir. Lineer diskriminant analiz (LDA) istatistiksel, çok sınıflı problemlerde sınıflar arasındaki ayrımı maksimize etmek amacıyla lineer bir yöntemdir. Lojistik regresyon (LR), özellikle ikili sınıflandırma problemlerinde etkili olan lineer bir sınıflandırma yöntemidir. Karar ağaçları (Decision Trees-DT), Random Forest (RF) ve Bagged Trees ise veri setini belirli kurallara göre bölerek sınıflandırma yapan yöntemlerdir. Yapay sinir ağları (YSA) ise insan sinir hücrelerini taklit ederek sınıflandırma oluşturan ve daha çok DL uygulamalarında kullanılan çok katmanlı bir modeldir [159-161].

2.3.7. Validasyon (Doğrulama)

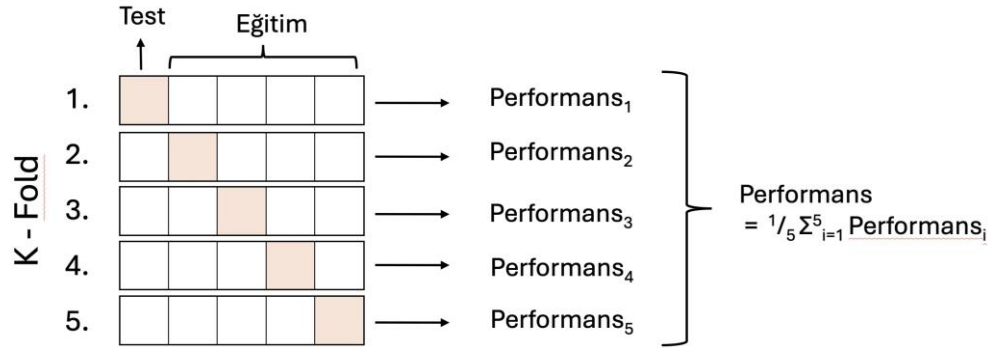
Validasyon yöntemleri modelin güvenilir olmasını sağlar ve çalışmanın daha iyi tahminler yapmasına yardımcı olur. Validasyon, modelin bağımsız veri setleri üzerinde test edilmesini sağlar ve overfitting riskini azaltır. Eksternal validasyonda mevcut veri seti başka bir veri seti ile test edilir. Bir veri setiyle modelleme yapılır. Ardından diğer veri setiyle test edilir. Eksternal validasyon yöntemi genellenebilirliği sebebiyle en güvenilir ve en çok önerilen yöntemdir. Fakat literatürde kullanım oranı düşüktür. İnternal validasyonda orijinal veri kümesi 1/3 oranında test/eğitim olacak şekilde ikiye bölünür. Eğitim seti üzerinden modelleme yapılır ardından test kümesi ile test edilir [154,162].

İnternal validasyon yöntemleri arasında bölünmüş validasyon, çapraz validasyon, bölünmüş çapraz validasyon ve Bootstrap validasyon sayılabilir [163]. Validasyonda eğitim/test oranı literatürde değişmekle beraber genellikle 3/1'dir [162].

- Çapraz (Cross) Validasyon: Veri setini belirli bölümlere ayırarak modelin her bölümde test edilmesini sağlar. En yaygın kullanılan yöntem k-fold cross

validasyondur. Bu yöntemde veri seti k eşit parçaya bölünerek model k kez eğitilir ve test edilir [154]. k-cross validasyonun çalışma ve hesaplama algoritması şekil 6’da gösterilmiştir.

- Bootstrap Yöntemi: Rastgele örnekleme ile veri setinden birçok yeni alt veri seti oluşturularak modelin farklı veri dağılımlarındaki performansı analiz edilir. Sınırlı bir veri setiyle çalışılıyorsa etkin bir yöntem olabilir [163].



Şekil 6: Çalışmamızda da kullanılan k-cross validasyonun çalışma ve hesaplama algoritması.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma İçin Gerekli İzinler

26.02.2025 tarih ve 2025/4 sayılı Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu kararıyla “Clear Cell ve Non-Clear Cell Renal Hücreli Karsinomların Bilgisayarlı Tomografi Radyomiks Özellikler ile Makine Öğrenimi Yöntemleri Kullanılarak Ayırt Edilmesi” konulu tez çalışması gerçekleştirilmiştir.

Çalışma retrospektif bir çalışma olup bilgilendirilmiş onamına gerek duyulmamıştır.

3.2. Çıkar Çatışması

Çalışma tıpta uzmanlık tezi kapsamında hiçbir kuruluştan destek alınmadan gerçekleştirilmiş olup, tezi yazan, tez danışmanı ve yazım sürecinde katkıda bulunan kişiler arasında maddi veya manevi hiçbir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

3.3. Verilerin Toplanması

Çalışmamız Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Hastanesi’nde 2012-2023 yılları arasında RCC tanısı alan, tanı öncesi, aynı hastanede yapılan görüntülemeler ile BT görüntüleri elde edilmiş ve görüntüleri radyomiks analize uygun kalite ve parametrelerde 70 olguyu kapsamaktadır.

Hastanemizde böbrek kitlesi sebebiyle opere edilen veya invaziv yöntemlerle ilgili lezyonlardan alınan biyopsi materyallerin incelenmesi sonucu Patoloji AD’de tanı alan hastalar HBS üzerinden retrospektif olarak tarandı. RCC tanısı alan hastalar araştırıldı ve kaydedildi. PACSdan elde edilen görüntüler değerlendirildi. Radyomiks incelemeye uygun kalitede olan BT görüntüleri çalışmaya dahil edildi. Radyomiks incelemeye uygun olmayan görüntüler değerlendirmeye alınmadı.

- **Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri**

- Hastanemizde gerçekleştirilen cerrahi veya biyopsi ile RCC tanısı olan hastalar
- Cerrahi veya biyopsi işlemi öncesi multifazik (dinamik) kontrastlı, IV kontrastlı, kontrastsız toraks veya abdomen BT tetkiki olan hastalar

3.4. Verilerin Değerlendirilmesi

3.4.1. İstatistiksel Değerlendirme

Bu kapsamda çalışmaya dahil edilebilecek 70 hasta olduğu belirlendi. 70 hastanın 52'si Toshiba Activon 16 BT cihazında, 14'ü GE Revolution Evo BT cihazında, 4'ü Siemens Sprit BT cihazında gerçekleştirilmişti.

Görüntüleri elde edilen 70 hastaya ait 1.25-7.0 mm arasında değişen kesit kalınlıklarında BT görüntüleri DICOM formatında “3D Slicer” programı 5.6.2 sürümüne aktarıldı (Tablo 5).

Tablo 5: Çalışmaya dahil edilen hastaların BT görüntülerinin kesit kalınlıklarına göre hasta sayısı

Kesit Kalınlığı	Hasta Sayısı
1.25 mm	16
2 mm	36
2.5 mm	1
3 mm	3
4 mm	1
5 mm	11
6 mm	1
7 mm	1
TOPLAM	70 hasta

Ayrıca çalışma kapsamındaki hastaya ait ve böbrekteki lezyonlarına ait radyolojik bulgular değerlendirilerek istatistiksel olarak ve öznitelik kullanılması amacıyla kaydedildi.

Tablo 6: Çalışmada değerlendirilen hastaya ait demografik veriler ve lezyona ait radyolojik bulgular.

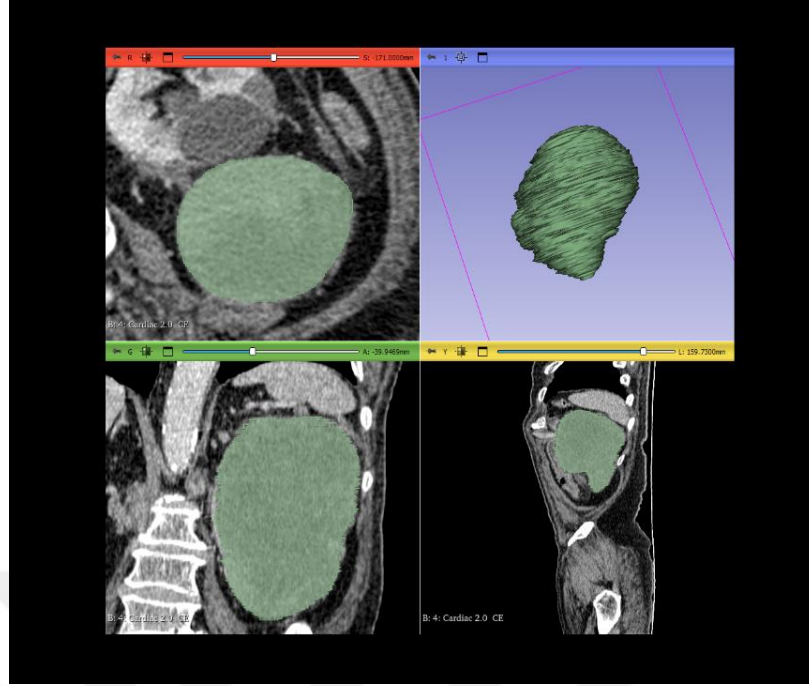
Hastaya ait bulgular	Lezyona ait radyolojik bulgular
Yaş	Taraf (Sağ/Sol)
Cinsiyet (Erkek/Kadın)	Yerleşim (Üst/Üst-Orta/Orta/Orta-Alt/Alt)
	Boyut
	Kistik Nekrotik Komponent (Var/Yok/Belirsiz)
	Kalsifikasyon (Var/Yok)
	Perirenal yağlı dokuda kirlenme (Yok/Hafif/Belirgin)
	Lezyon tipi (Ball/Bean)
	Kalikse uzanım (Var/Yok)
	Lezyon sınırları (Düzgün/Düzensiz)
	Histolojik Grade

İstatistiksel analiz amacıyla SPSS 18 versiyonu kullanıldı. Gruplar özelliklerine göre ccRCC ve nonccRCC olarak belirlendikten sonra istatistiksel değerlendirme için, nominal değerler Ki-kare testiyle, numerik değerler normal dağılıma uyuyorsa Student-T ve Anova testleri ile; normal dağılıma uymuyorsa Mann Whitney U ve Kruskal Wallis testleri ile analiz edildi ve tabloları oluşturuldu. P değerleri 0.05'in altında olanlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3.4.2. Radyomiks Değerlendirme

Radyomiks iş akışına göre görüntülerin elde edilmesi, segmentasyon, görüntü ön işleme ve özniteliklerin elde edilmesi basamaklarında 3D Slicer programı 5.6.2 sürümü kullanıldı.

DICOM (.dcm) formatında elde edilen görüntülere mümkün olan en ince kesit kalınlığında, lezyonun mevcut olduğu her kesitte VOI geometrisine uygun olarak 3D (volümetrik) manuel lezyon segmentasyonu yapıldı (Şekil 7).



Şekil 7: 3D Slicer programında gerçekleştirilen 3D Volümetrik Segmentasyon işlemi.

Segmentasyon sonrasında .nrrd uzantılı dosyalar elde edildi. Görüntüleme parametrelerinin eşzamanlamasının gerçekleştirilmesi için aynı zamanda otomatik olarak standartizasyon, normalizasyon ve harmonizasyon gerçekleştirildi. Ardından verilerin radyomiks özniteliklerin elde edilmesine geçildi.

original	shape	Elongation	0,973231595
original	shape	Flatness	0,72915613
original	shape	LeastAxisLength	21,41557139
original	shape	MajorAxisLength	29,37035089
original	shape	Maximum2DDiameterColumn	36,738286
original	shape	Maximum2DDiameterRow	34,74114164
original	shape	Maximum2DDiameterSlice	37,05494662
original	shape	Maximum3DDiameter	37,05494662
original	shape	MeshVolume	12387,5027
original	shape	MinorAxisLength	28,58415344
original	shape	Sphericity	0,649002967
original	shape	SurfaceArea	3989,268645
original	shape	SurfaceVolumeRatio	0,32203978
original	shape	VoxelVolume	12429,1259
original	firstorder	10Percentile	72
original	firstorder	90Percentile	173
original	firstorder	Energy	186306093
original	firstorder	Entropy	2,73739794
original	firstorder	InterquartileRange	45
original	firstorder	Kurtosis	4,937365706
original	firstorder	Maximum	254
original	firstorder	MeanAbsoluteDeviation	31,56863655
original	firstorder	Mean	125,3285392
original	firstorder	Median	132
original	firstorder	Minimum	-106
original	firstorder	Range	360
original	firstorder	RobustMeanAbsoluteDeviation	19,87864778
original	firstorder	RootMeanSquared	132,3376859
original	firstorder	Skewness	-0,892909925
original	firstorder	TotalEnergy	217674552,2
original	firstorder	Uniformity	0,1916863
original	firstorder	Variance	1806,020376
original	glcm	Autocorrelation	114,0544021
original	glcm	ClusterProminence	275,6934272
original	glcm	ClusterShade	-17,03864787
original	glcm	ClusterTendency	7,894979973
original	glcm	Contrast	1,954266449
original	glcm	Correlation	0,599108399
original	glcm	DifferenceAverage	1,019785494
original	glcm	DifferenceEntropy	1,8159137
original	glcm	DifferenceVariance	0,898785098

Şekil 8: Elde edilen özniteliklerin bir kısmı.

Özniteliklerin elde edilmesi sonrasında özniteliklerin azaltılması, modelleme ve validasyon aşamaları Google Colab üzerinden Phyton ve MathLab 2024a sürümü ile gerçekleştirildi. Şekil özellikleri, birinci ve ikinci sıra istatistiğe ait 863 öznitelik elde edildi. Özniteliklerin azaltılması ve seçilmesi amacıyla Wavelet Transformasyon (WT), LASSO Regresyon (Least Absolute Shrinkage and Selection Operator) ve PSO (Particle Swarm Optimization) yöntemleri kullanıldı. Ardından 34 adet ML sınıflandırma algoritması kullanılarak en yüksek performans gösteren ML algoritmaları modellemeye kullanıldı. Sonrasında 10-fold validasyon metoduyla

çapraz validasyon yapılarak veri seti test edildi. Seçilen özneliliklerle en yüksek performansı gösteren yöntemlerin ROC eğrisi çizilerek AUC değerleri saptandı. Çalışmada kullanılan ML algoritmaları Tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo 7: Çalışmada kullanılan ML sınıflandırma algoritmaları.

Linear SVM*	Efficient Logistic Regression*	Boosted Trees	Wide Neural Network
Quadratic SVM	Kernel Logistic Regression	BUSBoosted Trees	Medium Neural Network
Cubic SVM	Binary Logistic Regresyon	Bagged Trees*	Bilayered Neural Network
Coarse Gaussian SVM	Linear Diskriminant Analiz*	Coarse Tree	Trilayered Neural Network
Efficient Linear SVM	Quadratic Discriminant	Fine Trees	Narrow Neural Network
Kernel SVM	Subspace kNN	Kernel Naive Bayes	Medium kNN
Medium Gaussian SVM	Fine kNN	Efficient Naive Bayes	Cosine kNN*
Fine Gaussian SVM	Coarse kNN	Gaussian Naive Bayes	Weighted kNN
Subspace Discriminant	Cubic kNN		

(*Çalışmada yüksek performans elde ettiği tespit edilen ML algoritmaları)

SVM: Destek vektör Makineleri, kNN: k-Nearest Neighbors

4. BULGULAR

4.1. Demografik ve İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmada 28 ile 85 yaş aralığında, 70 hasta değerlendirildi. Yaş ortalaması 61 yıl olan hastaların 57'si erkek, 13'ü kadın idi. Hastaların yarısında RCC sağ böbrek yerleşimli, diğer yarısında sol böbrek yerleşimli olduğu görüldü. Lezyonların büyük bir kısmı böbrek konturunu bozarak egzofitik şekilde uzanan lezyonlardı (Ball type lezyonlar). Tespit edilen RCC'ler en sık üst lob lokalizasyonundaydı. Yapılan kontrastlı veya kontrastsız BT tetkiklerinde hastaların çoğunda lezyonlar düzgün sınırlı, kistik nekrotik komponent veya kalsifikasyon barındırmayan, kaliks yapılarına uzanımı izlenmeyen morfolojik yapıda izlendi. %65'lik bir kesimde perirenal yağlı dokular doğal görünümdeydi (Tablo 8).

Radyolojik inceleme sonrasında 46 hastaya total nefrektomi yapıldığı, diğer hastalara parsiyel nefrektomi veya perkütan biyopsi yöntemleri uygulandığı görüldü. Gerçekleştirilen histopatolojik incelemelerde 45 hasta ccRCC, 9 hasta pRCC, 9 hasta chRCC, 4 hasta sdRCC ve 3 hasta da MTİ tanısı aldı. 57 hastaya histolojik grade amacıyla Fuhrman Grade ve WHO/ISUP evrelemesi yapıldı. Buna göre 57 hastanın 41 tanesinde histolojik grade 1-2 olarak, 16 hastanın grade 3-4 olarak değerlendirildi (Tablo 8).

Tablo 8: 70 hastadan ccRCC ve non-ccRCC alt tiplerine göre elde edilen demografik ve radyolojik bulguların istatistiksel dağılımı.

Özellikler		Clear Cell RCC n(%)	Non-Clear Cell RCC	Total
Cinsiyet	Kadın	8 (11.4)	5 (7.1)	13 (18.5)
	Erkek	37 (52.9)	20 (28.6)	57 (81.5)
Yaş		81,80 (±13,764)	59.88 (±13,396)	61,11 (±13,567)
Kontrast	Kontrastlı	39 (55.7)	22 (31.4)	61 (87.1)
	Kontrastsız	6 (8.6)	3 (4.3)	9 (12.9)
Taraf	Sağ	24 (34.3)	11(15.7)	35 (50)
	Sol	21 (30)	14 (20)	35 (50)
Yerleşim	Üst	16 (22.9)	7 (10)	23 (32.9)
	Üst-Orta	1 (1.4)	7 (10)	8 (11.4)
	Orta	13 (18.6)	5 (7.1)	18 (25.7)
	Orta-Alt	2 (2.9)	1 (1.4)	3 (4.3)
	Alt	13 (18.6)	5 (7.1)	18 (25.7)
Uzun Boyut		4.,622 (± 2,1457)	6,480 (± 4,0632)	5,286 (± 3,0794)
Kısa Boyut		3,911 (± 1,7910)	5,220 (± 3,0723)	4,379 (± 2,3933)
Kistik Komponent	Var	18 (25.7)	9 (12.9)	27 (38.6)
	Yok	24 (34.3)	15 (21.4)	39 (55.7)
	Belirsiz	3 (4.3)	1 (1.4)	4 (5.7)
Kalsifikasyon	Var	1 (1.4)	9 (12.9)	10 (14.3)
	Yok	44 (62.9)	16 (22.9)	60 (85.7)
Perirenal Stranding	Yok	32 (45.7)	14 (20)	46 (65.7)
	Hafif	7 (10)	6 (8.6)	13 (18.6)
	Belirgin	6 (8.6)	5 (7.1)	11 (15.7)
Ball-Bean Tip	Ball tip	41 (58.6)	23 (32.9)	64 (91.4)
	Bean tip	4 (5.7)	2 (2.9)	6 (8.6)
Kalikse Uzunım	Yok	35 (50)	17 (24.3)	52 (74.3)
	Var	10 (14.3)	8 (11.4)	18 (25.7)
Lezyon Sınırları	Düzenli	37 (52.9)	16 (22.9)	53 (75.7)
	Düzensiz	8 (11.4)	9 (12.9)	15 (24.3)
Cerrahi Teknik	Total	27 (38.6)	19 (27.1)	46 (65.7)
	Nefrektomi			
	Parsiyel Nefrektomi	15 (21.4)	4 (5.7)	19 (17.1)
	Biyopsi	3 (4.3)	2 (2.9)	5 (7.1)
Histolojik Grade	1-2	34 (48.6)	7 (10)	41 (58.6)
	3-4	10 (14.3)	6 (8.6)	16 (22.9)
	Yok	1 (1.4)	12 (17.1)	13 (18.6)

Tablo 9: 70 hastadan tüm patolojik alt tiplere göre elde edilen demografik ve radyolojik bulguların istatistiksel dağılımı.

Patolojik tanı		cc-RCC	p-RCC	ch-RCC	MTİ	Srk. Dif	Total
Cinsiyet	Erkek	37(52.9)	7(10)	7(10)	2(2.9)	4 (5.7)	57(81.5)
	Kadın	8(11.4)	2(2.9)	2(2.9)	1(1.4)	0(0)	13(18.5)
Yaş		61.80 (±13,764)	62,89 (±12,975)	62,33 (±15,969)	48,33 (±8,737)	56,25 (±7,719)	61,11 (±13,567)
Kontrast	Kontrastlı	39(55.7)	8(11.4)	8(11.4)	3(4.3)	3(4.3)	61(87.1)
	Kontrastsız	6(8.6)	1(1.4)	1(1.4)	0(0)	1(1.4)	9(12.9)
Taraf	Sağ	24(34.3)	5(7.1)	3(4.3)	0(0)	3(4.3)	35(50)
	Sol	21(30)	4(5.7)	6(8.6)	3(4.3)	1(1.4)	35(50)
Yerleşim	Üst	16(22.9)	0(0)	6(8.6)	1(1.4)	0(0)	23(32.9)
	Üst-orta	1(1.4)	2(2.9)	2(2.9)	1(1.4)	2(2.9)	8(11.4)
	Orta	13(18.6)	4(5.7)	1(1.4)	0(0)	0(0)	18(25.7)
	Orta-alt	2(2.9)	0(0)	0(0)	0(0)	1(1.4)	3(4.3)
	Alt	13(18.6)	3(4.3)	0(0)	1(1.4)	1(1.4)	18(25.7)
Uzun Boyut		4,622 (±2,1457)	5,111 (±4,3573)	6,333 (±2,5249)	5,333 (±1,5275)	10,750 (±5,6199)	5,286 (±3,0794)
Kısa Boyut		3,911 (±1,7910)	4,222 (±3,0322)	5,167 (±1,0917)	4,667 (±1,2583)	8 (±4,966)	4,379 (±2,3933)
Kistik Komp.	Var	18(25.7)	2(2.9)	3(4.3)	1(1.4)	3(4.3)	27(38.6)
	Yok	24(34.3)	6(8.6)	6(8.6)	2(2.9)	1(1.4)	39(55.7)
	Belirsiz	3(4.3)	1(1.4)	0(0)	0(0)	0(0)	4(5.7)
Kalsifik.	Var	1(1.4)	4(5.7)	2(2.9)	0(0)	3(4.3)	10(14.3)
	Yok	44(62.9)	5(7.1)	7(10)	3(4.3)	1(1.4)	60(85.7)
Perirenal Str.	Yok	32(45.7)	6(8.6)	5(7.1)	3(4.3)	0(0)	46(65.7)
	Hafif	7(10)	1(1.4)	3(4.3)	0(0)	2(2.9)	13(18.6)
	Belirgin	6(8.6)	2(2.9)	1(1.4)	0(0)	2(2.9)	11(15.7)
Ball-Bean	Ball	41(58.6)	8(11.4)	8(11.4)	3(4.3)	4(5.7)	64(91.4)
	Bean	4(5.7)	1(1.4)	1(1.4)	0(0)	0(0)	6(8.6)
Kalikse uz.	Yok	35(50)	8(11.4)	5(7.1)	2(2.9)	2(2.9)	52(74.3)
	Var	10(14.3)	1(1.4)	4(5.7)	1(1.4)	2(2.9)	18(25.7)
Lezyon sınırları	Düzensiz	37(52.9)	7(10)	6(8.6)	3(4.3)	0(0)	53(75.7)
	Düzensiz	8(11.4)	2(2.9)	3(4.3)	0(0)	4(5.7)	17(24.3)
Cerrahi Tek.	Tot.	27(38.6)	5(7.1)	8(11.4)	2(2.9)	4(5.7)	46(65.7)
	Pars.	15(21.4)	3(4.3)	1(1.4)	0(0)	0(0)	19(27.1)
	Eksiz.	3(4.3)	1(1.4)	0(0)	1(1.4)	0(0)	5(7.1)
Histolojik Gr.	1-2	34(48.6)	5(5.7)	2(2.9)	1(1.4)	0(0)	41(58.6)
	3-4	10(14.3)	2(2.9)	0(0)	0(0)	4(5.7)	16(22.9)
	Yok	1(1.4)	3(4.3)	7(10)	2(2.9)	0(0)	13(18.6)

(MTİ: Müsinöz Tübüler İğsi Hücreli Karsinom, sdRCC: Sarkomatoid Differansiyasyon Gösteren RCC)

Tablo 10: Elde edilen bulguların univariable ve multivariable p değerleri.

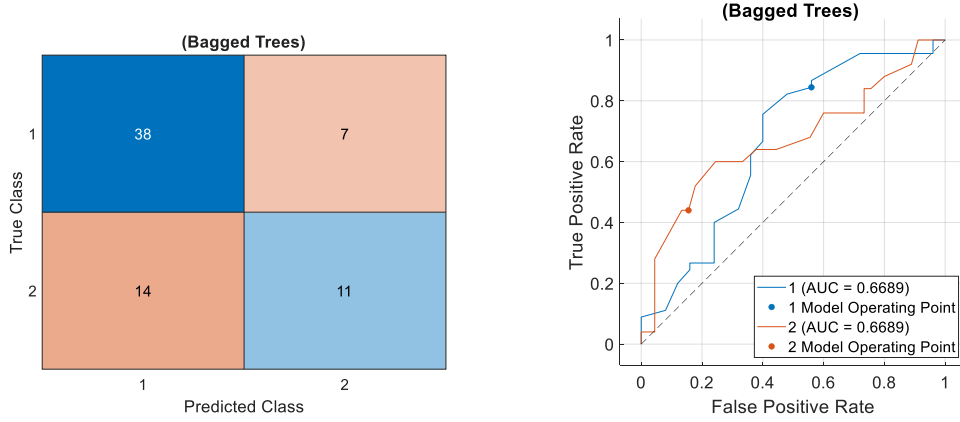
Özellikler Clear cell RCC-non-clear cell RCC	Univariable (p değeri)	Multivariable (p değeri)
Cinsiyet	0,823	0,125
Yaş	0,574	0,263
Sağ/Sol	0,454	0,022
Yerleşim	0,031	0,808
Uzun Boyut	0,041	0,871
Kısa Boyut	0,059	0,944
Kistik Komponent	0,821	0,205
Kalsifikasyon	<0,001	0,098
Perirenal Stranding	0,891	0,435
Ball-Bean Tip	0,899	0,937
Kalikse Uzanım	0,370	0,643
Lezyon Sınırları	0,088	0,625

Multivariable taraf (sağ/sol) parametresi $p<0,05$ anlamlı bulunmuşken univariable olarak anlamlı bulunmadı. Yerleşim, uzun boyut ve kalsifikasyon univariable $p<0,05$ olması itibariyle anlamlı bulunmuşken, multivariable anlamlı bulunmadı. Sonuç olarak, grupların radyolojik özelliklerinde, ccRCC ve non-ccRCC ayrımında anlamlı bir farklılık saptanmadı.

4.2. Makine Öğrenimi Sınıflandırma Algoritmaları Sonuçları

Yapılan radyomiks incelemelerde toplam 863 adet öznitelik elde edildi. Phyton Google Colab ve MatLab 2024a makine öğrenimi kütüphanesinde gerçekleştirilen öznitelik azaltma ve sınıflandırma algoritmaları ile modelleme sonrasında yapılan 10-fold cross validasyon ile makine öğrenimi tamamlanan algoritmaların konfüzyon matrisleri elde edilip kaydedildi.

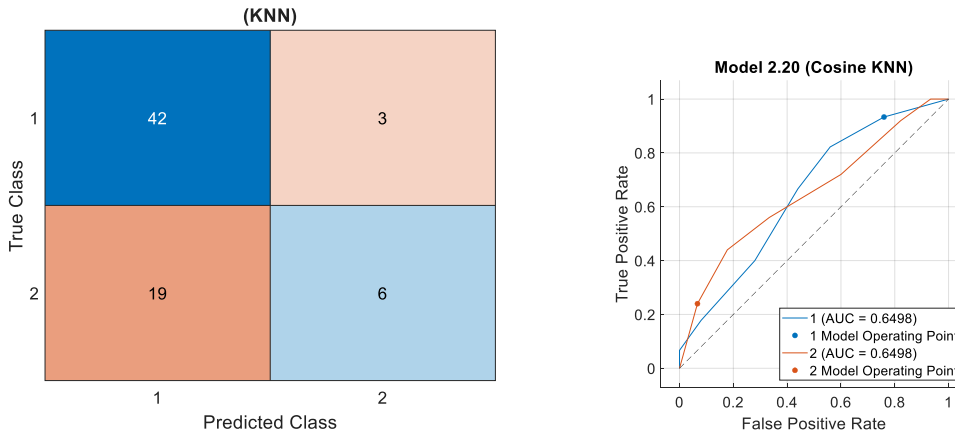
4.2.1. 863 Öznitelik ile Yapılan Bagged Trees Algoritması Sonucu



Şekil 9: 863 öznitelik ile gerçekleştirilen Bagged Trees algoritması sonucu elde edilen konfüzyon matrisi ve ROC eğrisi. 1: ccRCC 2: non-ccRCC

Buna göre bu algoritma 45 ccRCC lezyonunun 38'ini, 25 non-ccRCC lezyonunun 11'ini %70 doğruluk oranı ile doğru sınıflandırabilmiştir. AUC değeri 0,6689 olarak hesaplanmıştır.

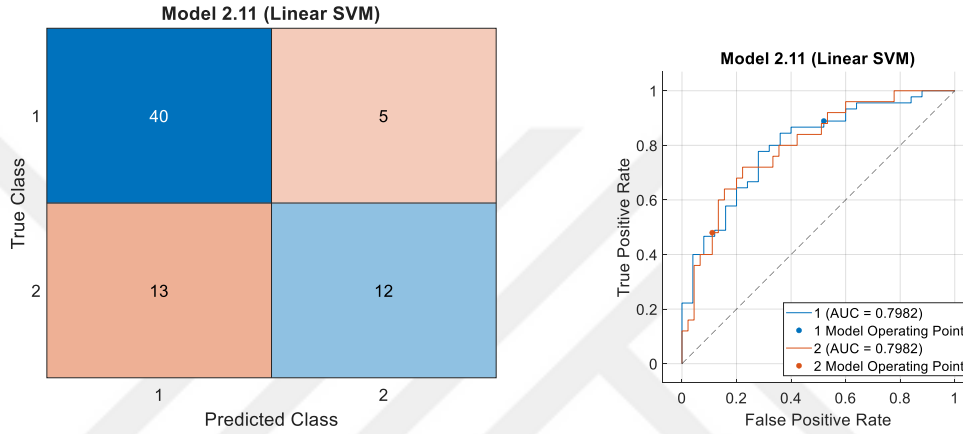
4.2.2. Wavelet Transformasyon (WT) ile Öznitelik Çıkarılması Sonrasında 119 Öznitelik ile Yapılan k-NN (k-Nearest Neighbors) Algoritması Sonuçları



Şekil 10: WT ile öznitelik çıkarılması sonrasında 119 öznitelik ile gerçekleştirilen kNN algoritması sonucu elde edilen konfüzyon matrisi ve ROC eğrisi. 1: ccRCC 2:non-ccRCC

Buna göre bu algoritma 45 ccRCC lezyonunun 42'sini, 25 non-ccRCC lezyonunun 6'sını %68,57 doğruluk oranı ile doğru sınıflandırabilmiştir. AUC değeri 0,6498 hesaplanmıştır.

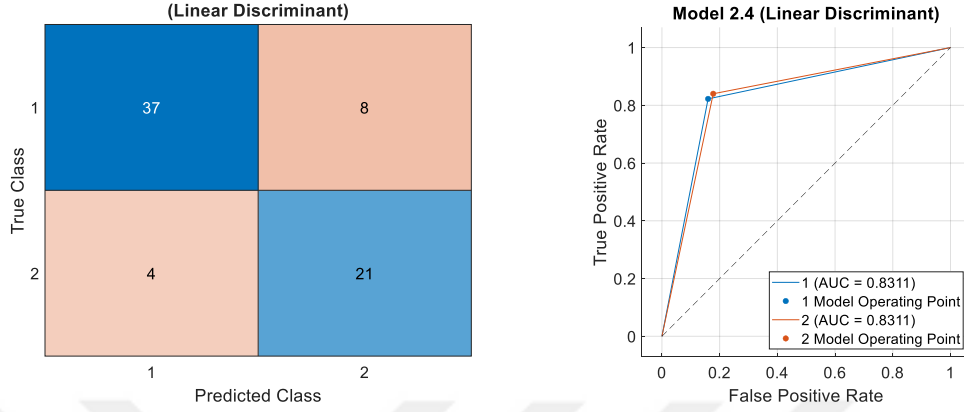
4.2.3. Wavelet Transformasyon (WT) Öznitelikleri Hariç Tutulup Diğer Özniteliklerin LASSO ile Seçilmesinin Ardından 53 öznitelik ile Yapılan Lineer SVM Algoritması Sonucu



Şekil 11: WT öznitelikleri hariç tutulup diğer özniteliklerin LASSO ile seçilmesinin ardından 53 öznitelik ile yapılan Lineer SVM algoritması sonucu elde edilen konfüzyon matrisi ve ROC eğrisi. 1: ccRCC 2: non-ccRCC

Buna göre bu algoritma 45 ccRCC lezyonunun 40'ını, 25 non-ccRCC lezyonunun 12'sini %74,29 doğruluk oranı ile doğru sınıflandırabilmiştir. AUC değeri 0,7982 hesaplanmıştır.

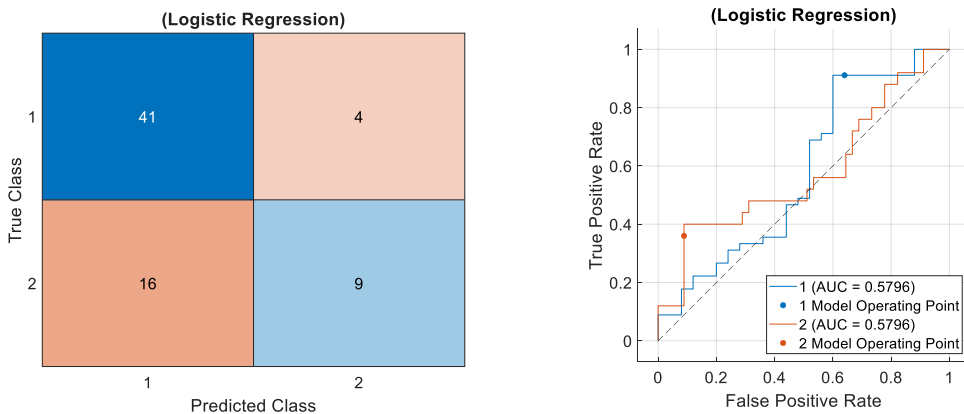
4.2.4. PSO ile öznitelik seçimi sonrasında 424 öznitelik ile Yapılan LDA Algoritması Sonuçları



Şekil 12: PSO ile öznitelik seçimi sonrası 424 öznitelik ile yapılan LDA algoritması sonucu elde edilen konfüzyon matrisi ve ROC eğrisi. 1: ccRCC 2: non-ccRCC

Buna göre bu algoritma 45 ccRCC lezyonunun 37'sini, 25 non-ccRCC lezyonunun 21'ini %82,86 doğruluk oranı ile doğru sınıflandırabilmiştir. AUC değeri 0,8311 hesaplanmıştır.

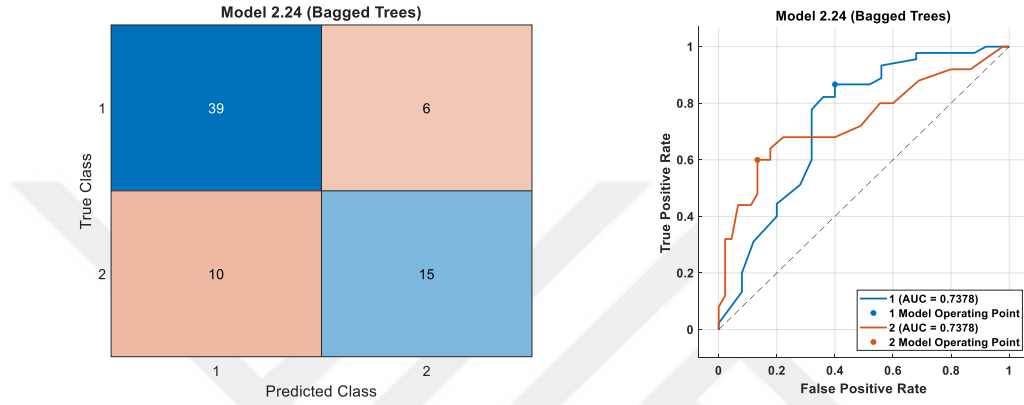
4.2.5. Wavelet Transformasyon (WT) ile Özniteliklerin Çıkartılması ve PSO ile 50 Öznitelik Seçimi ile LR Algoritması Sonuçları



Şekil 13: WT ile özniteliklerin çıkartılması ve PSO ile 50 öznitelik seçimi ile LR algoritması sonucu elde edilen konfüzyon matrisi ve ROC eğrisi. 1: ccRCC 2: non-ccRCC

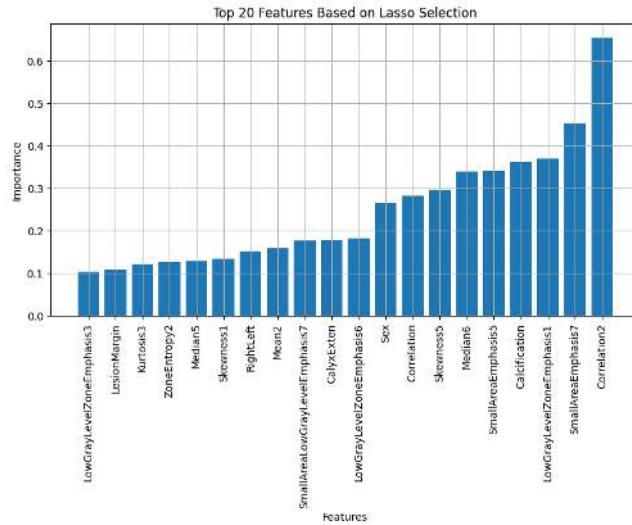
Buna göre bu algoritma 45 ccRCC lezyonunun 41'ini, 25 non-ccRCC lezyonunun 9'unu %71,43 doğruluk oranı ile doğru sınıflandırabilmiştir. AUC değeri 0,5796 hesaplanmıştır.

4.2.6. LASSO ile 863 Öznitelikten En Belirgin 20 Öznitelik Seçilmesinin Ardından Bagged Trees Algoritması Sonuçları



Şekil 14: LASSO ile en belirgin 20 öznitelik seçiminin ardından Bagged Trees algoritması sonucu elde edilen konfüzyon matrisi ve ROC eğrisi. 1: ccRCC 2:non-ccRCC

Buna göre bu algoritma 45 ccRCC lezyonunun 39'unu, 25 non-ccRCC lezyonunun 15'ini %77,1 doğruluk oranı ile doğru sınıflandırabilmiştir. AUC değeri 0,7378 hesaplanmıştır.



Şekil 15: Bagged Trees algoritmasında seçilen özniteliklerin önem sırası.

4.3. Kullanılan ML Yöntemlerinin Karşılaştırılması

Tablo 11: Farklı öznitelik sayılarında gerçekleştirilen modellemeler sonrasında performans değerleri.

Algoritma	Öznitelik	TP	TN	FP	FN	ACC	Recall	Precision	AUC	F1
Bagged Trees	863	38	11	14	7	70	84,44	73,08	0,6689	78,35
kNN***	119	42	6	19	3	68,57	93,33	68,85	0,6498	79,25
Lineer SVM*	53	40	12	13	5	74,29	88,89	75,47	0,7982	81,63
LDA**	424	37	21	4	8	82,86	82,22	90,24	0,8311	86,05
LR**	50	41	9	16	4	71,43	91,11	71,93	0,5796	80,39
Bagged Trees*	20	39	15	10	6	77,1	86,66	79,59	0,7378	82,97

(*Öznitelik seçiminde LASSO kullanılan modeller, **Öznitelik seçiminde PSO kullanılan modeller, ***Öznitelik seçiminde WT kullanılan modeller) kNN: k-Nearest Neighbors, SVM: Destek Vektör Makineleri, LDA: Lineer Diskriminant Analiz, LR: Lojistik Regresyon

5. TARTIŞMA

Radyomiks, radyologların lezyonlara yönelik değerlendirmelerini daha nesnel hale getirme potansiyeline sahip yenilikçi bir analiz yöntemidir. Günümüzde yapılan araştırmalar, radyomiksin klinik uygulamalara entegrasyonunu ve kullanım alanlarını daha iyi anlamayı amaçlamaktadır. Özellikle, böbrek tümörleri açısından radyomiksin rolü giderek daha fazla önem kazanmaktadır.

Parsiyel veya radikal nefrektomi uygulanan hastaların yaklaşık %30'unda histopatolojik inceleme sonucunda benign lezyonların saptanması, böbrek tümörleriyle ilgili önemli klinik sorunlardan biri olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu bağlamda, makine öğrenmesi (ML) teknikleri, radyomiks analizlerinde renal lezyonların değerlendirilmesinde giderek daha yaygın kullanılmaktadır. Ancak, radyomiksin hala gelişmekte olan bir alan olması, klinik uygulamalara entegrasyon sürecinde bazı zorlukları da beraberinde getirmektedir.

Mevcut çalışmalarda karşılaşılan temel sınırlılıklar arasında, hasta sayısının ve elde edilen optimal görüntülerin sınırlı olması, ROI ve VOI belirleme sürecinin genellikle manuel olarak gerçekleştirilmesi ve kullanılan yazılımların çeşitliliği yer almaktadır. Bu zorlukların aşılması, radyomiks incelemelerin klinik entegrasyonunu kolaylaştırabilir ve böbrek tümörlerinin daha doğru sınıflandırılmasına katkı sağlayabilir. Gelecekte yapılacak geniş ölçekli çalışmalar ve gelişmiş görüntü işleme teknikleri ile radyomiksin klinik değerinin daha iyi anlaşılması mümkün olacaktır [85,164,165].

ML algoritmalarının seçimi, verilerin özelliklerine ve çözülmeye çalışılan soruna bağlı olarak değişmektedir. ML algoritmalarını seçerken veri boyutu, veri türü, hedef değişkenin türü gibi ek faktörler mevcuttur. Çalışmamızda da buna göre 34 ML yöntemini performanslarını karşılaştırarak değerlendirdik.

Kocak ve ark. tarafından 68 hasta üzerinde ccRCC-nonccRCC ayrımı amacıyla BT görüntüleri üzerinden ML algoritmaları kullanılarak yapılan bir çalışmaya göre ccRCC'yi diğer alt tiplerden ayırt etmede performansı %84,6 ile en yüksek doğruluk oranıyla YSA sınıflandırma algoritması bulunmuştur. Aynı çalışmada SVM'nin ccRCC'yi, pRCC ve chRCC'den ayırmada %69,2 doğruluk oranıyla performansı en yüksek yöntem olduğu tespit edilmiştir Aynı zamanda bu çalışmada en başarılı sonuçların pRCC'nin diğer RCC alt tiplerinden ayrımı noktasında alındığı da dikkat çekicidir [166].

Çalışmamızda ise 70 hasta üzerinden ML algoritmaları kullanılarak YSA sınıflandırma algoritması kullanılmış fakat performansı yüksek düzeyde olmamıştır. Çalışmamızda SVM %74,29 ile daha yüksek doğrulukta izlenmiştir.

Çalışmamızda, öznitelik ve boyut azaltma işlemi gerçekleştirilmiştir. En son LASSO algoritmasıyla 863 öznitelik içerisinde en belirgin 20'si seçilmiş ve Bagged Trees algoritması ile analiz yapılmıştır. Bu analiz sonucunda da bu algoritma, 45 ccRCC lezyonunun 39'unu ve 25 non-ccRCC lezyonunun 15'ini %77,1 doğruluk oranı ve 0,7378 AUC değeriyle doğru sınıflandırabilmiştir. Bu sonuç öznitelik sayısının radikal şekilde azaltılmasına rağmen modelin dengeli bir performans gösterdiğini işaret etmektedir. Çalışmamızda Bagged Trees algoritması, daha düşük AUC değeri vermesine rağmen daha yüksek F1 skoru (%82,97) ile dengeli bir performans göstermiştir. Bu durum öznitelik sayısının optimize edilmesiyle daha kompakt ve klinikte uygulanabilir modellerin geliştirebileceğini göstermiştir.

Han ve ark. tarafından BT görüntüleri-ML algoritmaları kombinasyonları kullanılarak gerçekleştirilen biyopsi ile doğrulanmış 169 hastaya yönelik yapılan retrospektif bir çalışmaya göre DL-NN (Deep Learning - Neural Network) alt tiplerden bağımsız olarak %90 AUC değeri ile yüksek düzeyde bir performans göstermiştir. Histolojik alt tipler düzeyinde değerlendirildiğinde AUC değerleri ccRCC için 0.93 pRCC için 0.91 chRCC için ise 0,87 olarak bulunmuştur [167]. Bu çalışmalar DL tabanlı modellemelerin RCC alt tiplerinin sınıflandırmasında önemli bir yerde olduğunu göstermektedir. Han ve ark. tarafından yapılan derin öğrenme tabanlı modellerde %90 AUC'ye ulaşılması, geniş veri setleri ve otomatik segmentasyon tekniklerinin önemini vurgulamaktadır [167]. Bizim çalışmamızda manuel segmentasyon yapılması ve daha sınırlı bir hasta popülasyonu ile çalışılması, performansı kısıtlamış olabilir. Literatürde, daha büyük veri setleriyle eğitilen modellerin daha genelleştirilebilir sonuçlar verebildiği belirtilmiştir.

Öznitelik seçimi açısından bakıldığında, LASSO'nun en belirgin 20 özneliği seçmesi, modelin karmaşıklığını azaltarak daha hızlı çalışmasını sağlamıştır. Ancak, bu öznitelik seçiminin biyolojik anlamlılığı radyogenomik gibi yöntemlerle daha derinlemesine incelenmelidir. Örneğin, Li ve ark. tarafından yapılan çalışmada, radyogenomik analizlerle ccRCC'nin diğer alt tiplerden ayrılmasında %92,9 doğruluk oranı elde edilmiştir [168]. Li ve ark. ise ccRCC'yi diğer alt tiplerden ayırt etmek ve VHL

mutasyon geni ile görüntü özellikleri birleştirerek radyogenomik potansiyelleri değerlendirmek amacıyla 170 hastada yapılan bir çalışmada her tümör için 156 öznelik çıkartılmış, ardından en iyi performans gösteren sekiz öznelikle modelleme yapılmıştır. Geliştirilen model AUC değeri 0.95 ve %92,9 doğruluk oranı (ACC) ile yüksek bir performans göstermiştir. Dolayısıyla radyogenomik analizlerin ccRCC'nin diğer alt tiplerden ayırımında önemli olabileceği bildirilmiştir [168]. Çalışmamızda radyogenomik bir veri tabanı mevcut değildi. Fakat tümör heterojenitesi düşünüldüğünde bu yüksek ACC ve AUC değerleri dikkat çekicidir. Gelecekte yapılabilecek radyogenomik çalışmaların önemini vurgulamıştır.

Başka bir çalışmada Raman ve ark. tarafından 99 hastada BT görüntüleri ile tekstür analiz yöntemleri kullanılarak onkositom, ccRCC, kist ve pRCC'nin ayırt edilmesi amacıyla RF (Random Forest) yöntemi kullanılmış ve %91 doğruluk oranıyla belirgin yüksek bir performans göstermiştir [169]. Çalışmamızda da RF yöntemi kullanılmış fakat yüksek performans göstermemiştir.

Benzer şekilde Erdim ve ark. tarafından 2020 yılında gerçekleştirilen 21'i benign 63'ü malign olmak üzere toplam 84 solid böbrek kitlesinin BT tekstür özelliklerinin elde edilip 8 ML algoritmasının kullanıldığı çalışmada benign/malign ayırımında %90,5 doğruluk (ACC) ve 0,92 AUC değeriyle Random Forest (RF) algoritması yüksek performans göstermiştir [170]. Çalışmamızda ise Bagged Trees algoritması, önce öznelik azaltma işlemi gerçekleştirilmeden sonrasında da en anlamlı 20 özneliğin LASSO ile seçilmesinin ardından kullanılmış ve ilk testte 863 öznelikle %70 doğruluk (ACC) ve 0,6689 AUC değeriyle; ardından 20 öznelikle %77,1 doğruluk (ACC) ve 0,7378 AUC değeriyle yüksek performans gösterdiği izlenmiştir. Bu iki çalışma da göstermiştir ki karar ağaç yöntemleri radyomikte temel sınıflandırma algoritmalarından biridir.

Leng ve ark. tarafından 139 hastada yapılan çalışmada heterojenite skorunun gürültü azaltma yöntemiyle nasıl etkilendiği ve bu skorların AML ile farklı RCC alt tipleri arasındaki ayırt etme gücü araştırılmış. Çalışmada heterojenite skorlarının ayırımında etkili olduğu ve gürültü azaltmanın AUC değerini arttırdığı tespit edilmiştir. Bu çalışmada heterojenlik temelli analizlerin RCC alt tiplerini ayırt etmedeki önemi vurgulanmıştır [171]. Çalışmamızda ccRCC ve non-ccRCC ayırımında LASSO regresyonu sonucu en önemli tespit edilen 20 öznelik arasında heterojeniteyi gösteren tekstür özellikleri ile birlikte ZoneEntropy2 özneliği de mevcuttur. Dolayısıyla tümör heterojenitesi ve tümör

heterojenitesini göstermeyi hedefleyen öznitelikler, radyomiks incelemelerde sonuca ulaşmada önemli bir basamaktır.

Yan ve ark. tarafından yapılan başka bir çalışmaya 50 hasta dahil edilmiş. BT görüntülerinde doku analizinin ccRCC, pRCC ve minimal yağ içeren AML'nin ayrımındaki rolü değerlendirilmiştir. Buna göre ccRCC-pRCC ayrımında non-lineer diskriminant analizi kullanılarak yüksek performans elde edilmiştir [172]. Çalışmamızda ise Lineer Diskriminant Analiz (LDA), ccRCC-nonccRCC ayrımında 424 öznitelik arasında kullanılmış, sonuç olarak ACC değeri 82,86 AUC değeri 0,8311 hesaplanmış, yüksek performans göstermiştir. Non-lineer Diskriminant Analiz yüksek performans gösterememiştir.

Kullandığımız ML yöntemleriyle, literatürde renal lezyonlar üzerinde kullanılan yöntemler karşılaştırıldığında Bagged Trees algoritmasının özellikle recall değerlerinde (%79,59) daha başarılı olduğu, AUC değerleri göz önüne 1 da alındığında SVM (0,7982) ve LDA (0,8311) algoritmalarının daha yüksek performans gösterdiği görülmektedir [173]. Bu durum ensemble (gömülü) yöntemlerin özellikle küçük veri setlerinde stabil sonuçlar verebileceğini, ancak karmaşık karar sınırları gerektiren durumlarda DL gibi daha gelişmiş algoritmalara ihtiyaç duyulabileceğini göstermektedir. Ayrıca, kullanılan algoritmaların hiperparametre optimizasyonu daha derinlemesine ele alınmalıdır. Örneğin Random Forest ve Bagged Trees gibi algoritmalarda ağaç sayısı, derinlik limiti ve örnekleme stratejileri optimize edilerek daha yüksek doğruluk oranlarına ulaşılabilir. Aynı zamanda hibrit modeller (SVM + DL veya Bagged Trees + DL) denenerek farklı algoritmaların güçlü yönleri birleştirilebilir. Biz de çalışmamızda Bagged Trees algoritmasını bu amaçla kullanarak optimizasyonu sağladık.

Radyomiks incelemelerde öznitelik ve boyut azaltma işlemi kritik önem taşımaktadır. Öznitelik seçiminde de kullanılan yöntem özellikle önemlidir. Literatürde öznitelik azaltma ve seçimi aşamasında LASSO aktif rol oynamaktadır. PSO kullanılarak öznitelik seçimi gerçekleştirilen çalışma sayısı oldukça azdır. Bizim çalışmamızda öznitelik seçimi için LASSO ile birlikte PSO da kullanıldı. PSO ile öznitelik seçimi sonrası 424 öznitelik kullanılarak gerçekleştirilen LDA algoritması, ccRCC ve non-ccRCC ayrımında %82,86 doğruluk (ACC) ve 0,8311 AUC değeriyle yüksek performans göstermiştir. Yao ve ark. tarafından yapılan MRG ile ekstrahepatik kolanjiyosellüler karsinom differansiasyon derecesini ve lenf nodu metastazını PSO ve SVM algoritmasıyla

değerlendiren bir çalışmada differansiasyon derecesi için eğitim grubunda %82,6 test grubu %80,9 doğruluk (ACC) değerleriyle ve eğitim grubunda 89,1 test grubunda 84,6 AUC değerleriyle yüksek performans göstermiştir [174]. Çalışmamızda da öznelik seçiminde LASSO ile beraber PSO da kullanılmıştır. Dolayısıyla RCC radyomiks çalışmalarında öznelik seçimi aşamasında PSO'nun kullanılması gelecekte önemli bir potansiyele sahip olacaktır. Çalışmamız, literatürde RCC'de radyomiks incelemelerinde öznelik azaltmada PSO'nun ilk kullanıldığı çalışmadır.

5.1. Çalışmanın Güçlü Yönleri

Bu çalışmada 70 hasta üzerinden yapılan analizlerde segmentasyonun 3D volümetrik olarak gerçekleştirilmesi, elde edilen sonuçların doğruluğunu önemli ölçüde arttırmıştır. Öznelik seçimi için PSO ve LASSO regresyon yöntemlerinin kullanılması ve ardından 34 farklı makine öğrenme algoritmasıyla modelleme yapılması, çalışmanın metodolojik derinliğini güçlendirmiştir. Özellikle PSO ile seçilen 424 öznelik üzerinden yapılan LDA modeli, %82,86 doğruluk oranı ve 0,8311 AUC değeri ile yüksek performans göstermiştir. Benzer şekilde, LASSO ile en belirgin 20 öznelik seçilerek Bagged Trees algoritmasıyla %77,1 doğruluk oranı ve 0,7378 AUC değeri elde edilmiştir. Bu sonuçlar, küçük veri setlerine rağmen öznelik optimizasyonu ve doğru algoritma seçimiyle yüksek performans elde edilebileceğini göstermektedir. Literatürde bu denli kapsamlı öznelik azaltma ve çoklu modelleme yaklaşımını içeren benzer başka bir çalışma bulunmamaktadır, bu da çalışmamızın özgün katkısını vurgulamaktadır.

5.2. Çalışmanın Zayıf Yönleri

Bununla birlikte, çalışmamızın bazı sınırlılıkları bulunmaktadır. Çalışmamızdaki BT'lerde kontrastlı ve kontrastsız olması itibarıyla ve farklı kesit kalınlıklarında incelenmesi sebebiyle kısıtlılık oluşturabilirdi. Ancak görüntü ön işleme düzeyinde yapılan normalizasyon ve standartizasyon kısıtlılıkların ortadan kaldırılmış olduğunu düşünüyoruz. Fuhrman grade verilerinin bazı hastalarda eksik olması, histolojik grade üzerine daha derin analiz yapılmasını engellemiştir. Hasta sayısının 70 ile sınırlı olması, modelin genelleştirilebilirliğini kısıtlamış olup validasyon süreci yalnızca internal

validasyon (10-fold cross validation) ile sınırlı kalmıştır. Literatürde sıklıkla önerilen eksternal validasyon yapılamamış, bu da modelin klinik ortamda ne kadar dayanıklı olabileceği konusunda sınırlı bilgi sunmasına sebep olmuştur. Ayrıca, regresyon sayısının yüksek olması, makine öğrenimi süresini uzatarak daha karmaşık algoritmaların eğitim sürecini zorlaştırmıştır. Konvansiyonel multivariable lojistik regresyon analizlerinde anlamlı bulgu elde edilememesi, radyomiks imza ve pratikte kullanılabilecek klinik nomogramların oluşturulmasını engellemiştir. Genetik özellikler için radyogenomik özellikler çalışılamamıştır. Genetik mutasyon verileriyle zenginleştirilmiş öznitelik setlerinin daha karmaşık ama daha doğru modeller oluşturabileceği düşünülmektedir.



6. SONUÇ

Günümüzde tanı, prognoz değerlendirmesi ve tedavi takibi alanında görüntü kaynaklı biyobelirteçlerin önemi giderek artmaktadır. Radyomiks özelliklerin ML yöntemleriyle değerlendirilmesi, önümüzdeki zaman diliminde tümör heterojenitesinin değerlendirilmesinde ve kişiselleştirilmiş tıp uygulamalarının kapsamlı hale gelmesinde önemli rol oynayacaktır.

Bu tez çalışması RCC tanısında ccRCC ve non-RCC ayrımında radyomiks tabanlı ML yöntemlerinin rolünü incelemiştir. Çalışmamızda elde edilen sonuçlar, literatürdeki daha geniş kapsamlı çalışmalara kıyasla bazı kısıtlar taşısa da öznetelik azaltma sonrası basit modellerle anlamlı doğruluk seviyelerine ulaşılabilirliğini göstermektedir. Gelecekte, daha büyük veri setleri, otomatik segmentasyon teknikleri, radyogenomik veriler ve hiperparametre optimizasyonlarıyla desteklenen daha karmaşık modellerle doğruluk oranlarının ve AUC değerlerinin daha da iyileştirilmesi mümkündür. Bu doğrultuda, multi-modal yaklaşımlar ve yapay zekâ destekli tanı sistemleri, böbrek tümörlerinin non-invaziv sınıflandırılmasında devrim niteliğinde olabilir.

7. KAYNAKLAR

- [1] Miller KD, Goding Sauer A, Ortiz AP, et al. Cancer statistics for Hispanics/Latinos, 2018. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):425-45. doi:10.3322/caac.21494
- [2] Hsieh JJ, Purdue MP, Signoretti S, et al. Renal cell carcinoma. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3(1):1-19. doi:10.1038/nrdp.2017.9
- [3] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424. doi:10.3322/caac.21492
- [4] Ljungberg B, Campbell SC, Cho HY, et al. The epidemiology of renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2011;60(4):615-21. doi:10.1016/j.eururo.2011.06.049
- [5] Rossi SH, Klatte T, Usher-Smith J, Stewart GD. Epidemiology and screening for renal cancer. *World J Urol.* 2018;36(9):1341-53. doi:10.1007/s00345-018-2286-7
- [6] Flanigan RC, Campbell SC, Clark JI, Picken MM. Metastatic renal cell carcinoma. *Curr Treat Options Oncol.* 2003 Oct;4(5):385-90. doi:10.1007/s11864-003-0039-2. PMID: 12941198.
- [7] Shuch B, Amin A, Armstrong AJ, Eble JN, Ficarra V, Lopez-Beltran A, et al. Understanding pathologic variants of renal cell carcinoma: distilling therapeutic opportunities from biologic complexity. *Eur Urol.* 2015;67(1):85-97. doi:10.1016/j.eururo.2014.04.029.
- [8] Jonasch E, Walker CL, Rathmell WK. Clear cell renal cell carcinoma ontogeny and mechanisms of lethality. *Nat Rev Nephrol.* 2021;17(4):245-61.
- [9] Ljunberg B, Cowan N, Hanbury DC, Hora M, Kuczyk MA, Merseburger AS, et al. Guidelines on renal cell carcinoma. *European Association of Urology*; 2010. p. 8-17.
- [10] 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. doi:10.1093/annonc/mdz056.

- [11] Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: images are more than pictures, they are data. *Radiology*. 2016;278(2):563-77.
- [12] Mühlbauer J, Egen L, Kowalewski KF, Grilli M, Walach MT, Westhoff N, et al. Radiomics in renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Cancers (Basel)*. 2021 Mar 17;13(6):1348. doi:10.3390/cancers13061348. PMID: 33802699; PMCID: PMC8002585.
- [13] Micheel CM, Nass SJ, Omenn GS, editors; Committee on the Review of Omics-Based Tests for Predicting Patient Outcomes in Clinical Trials; Board on Health Care Services; Board on Health Sciences Policy; Institute of Medicine. Evolution of translational omics: lessons learned and the path forward. Washington (DC): National Academies Press (US); 2012. doi:10.17226/13297.
- [14] Dağoğlu Kartal MG, Azamat S. Radyomiks tanımı, tarihçesi, kullanım alanları ve iş akışı. In: Yıldırım S, editor. *Tıp Bilişimi*. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Yayınları; 2021. p. 219-28. doi:10.26650/B/ET07.2021.003.11.
- [15] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin*. 2019;69(1):7-34.
- [16] Hollingsworth JM, Miller DC, Daignault S, Hollenbeck BK. Rising incidence of small renal masses: a need to reassess treatment effect. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98(18):1331-4.
- [17] Kane CJ, Mallin K, Ritchey J, Cooperberg MR, Carroll PR. Renal cell cancer stage migration: analysis of the National Cancer Data Base. *Cancer*. 2008;113(1):78-83.
- [18] Nguyen MM, Gill IS, Ellison LM. The evolving presentation of renal carcinoma in the United States: trends from the Surveillance, Epidemiology, and End Results program. *J Urol*. 2006;176(6):2397-400.
- [19] Ng CS, Wood CG, Silverman PM, Tannir NM, Tamboli P, Jonasch E. Renal cell carcinoma: diagnosis, staging, and surveillance. *AJR Am J Roentgenol*. 2008;191(4):1220-32.
- [20] Gupta K, Miller JD, Li JZ, Russell MW, Charbonneau C. Epidemiologic and socioeconomic burden of metastatic renal cell carcinoma (mRCC): a literature review. *Cancer Treat Rev*. 2008;34(3):193-205. doi:10.1016/j.ctrv.2007.12.001.

- [21] Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, Reuter VE. WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs. 4th ed. Lyon (France): IARC Press; 2016.
- [22] Jonasch E, Gao J, Rathmell WK. Renal cell carcinoma. *BMJ*. 2014;349:g4797.
- [23] Capitanio U, Montorsi F. Renal cancer. *Lancet*. 2016;387(10021):894-906. doi:10.1016/S0140-6736(15)00046-X.
- [24] Luciani LG, Cestari R, Tallarigo C. Incidental renal cell carcinoma: age and stage characterization and clinical implications: study of 1092 patients (1982-1997). *Urology*. 2000;56(1):58-62.
- [25] Fergany A. Current status and advances in nephron-sparing surgery. *Clin Genitourin Cancer*. 2006;5(1):26-33.
- [26] International Agency for Research on Cancer (IARC). Tobacco smoking. In: A review of human carcinogens: personal habits and indoor combustions. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol. 100E. Lyon (France): IARC; 2012.
- [27] Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet*. 2008;371(9612):569-78.
- [28] Weikert S, Boeing H, Pischon T, et al. Blood pressure and risk of renal cell carcinoma in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Am J Epidemiol*. 2008;167(4):438-46.
- [29] Hunt JD, van der Hel OL, McMillan GP, Boffetta P, Brennan P. Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking: meta-analysis of 24 studies. *Int J Cancer*. 2005;114(1):101-8.
- [30] Guha N, Loomis D, Grosse Y, et al. Carcinogenicity of trichloroethylene, tetrachloroethylene, some other chlorinated solvents, and their metabolites. *Lancet Oncol*. 2012;13(12):1192-3.
- [31] Lee JE, Mannisto S, Spiegelman D, et al. Intakes of fruit, vegetables, and carotenoids and renal cell cancer risk: a pooled analysis of 13 prospective studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18:1730-9.
- [32] Hsu CC, Chow WH, Boffetta P, et al. Dietary risk factors for kidney cancer in Eastern and Central Europe. *Am J Epidemiol*. 2007;166:62-70.

- [33] Karami S, Schwartz K, Purdue MP, Davis FG, Ruterbusch JJ, Munuo SS, et al. Family history of cancer and renal cell cancer risk in Caucasians and African Americans. *Br J Cancer*. 2010 May 25;102(11):1676–80. doi:10.1038/sj.bjc.6605680.
- [34] Kaelin WG. Von Hippel-Lindau disease. *Annu Rev Pathol*. 2007;2:145–73. doi:10.1146/annurev.pathol.2.010506.092049.
- [35] Gnarr JR, Tory K, Weng Y, Schmidt L, Wei MH, Li H, et al. Mutations of the VHL tumour suppressor gene in renal carcinoma. *Nat Genet*. 1994 May;7(1):85–90. doi:10.1038/ng0594-85.
- [36] Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of clear cell renal cell carcinoma. *Nature*. 2013;499:43–9.
- [37] Jellinek EO. Grawitz tumor of kidney. *Cal State J Med*. 1904;2:54–6.
- [38] Kovacs G, Wilkens L, Papp T, de Riese W. Differentiation between papillary and nonpapillary renal cell carcinomas by DNA analysis. *J Natl Cancer Inst*. 1989;81(7):527–30. doi:10.1093/jnci/81.7.527.
- [39] Delahunt B, Eble JN, McCredie MR, Bethwaite PB, Stewart JH, Bilous AM. Morphologic typing of papillary renal cell carcinoma: comparison of growth kinetics and patient survival in 66 cases. *Hum Pathol*. 2001;32(6):590–5. doi:10.1053/hupa.2001.24984.
- [40] Thoenes W, Störkel S, Rumpelt HJ. Human chromophobe cell renal carcinoma. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol*. 1985;48(3):207–17. doi:10.1007/BF02890129.
- [41] Srigley JR, Delahunt B. Uncommon and recently described renal carcinomas. *Mod Pathol*. 2009;22(Suppl 2):S2–S23. doi:10.1038/modpathol.2009.26.
- [42] Hes O, Hora M, Perez-Montiel DM. Spindle and cuboidal renal cell carcinoma, a tumour having frequent association with nephrolithiasis: report of 11 cases including a case with hybrid conventional renal cell carcinoma/spindle and cuboidal renal cell carcinoma components. *Histopathology*. 2002;41(6):549–55. doi:10.1046/j.1365-2559.2002.01421.x.

- [43] Shen SS, Ro JY, Tamboli P. Mucinous tubular and spindle cell carcinoma of kidney is probably a variant of papillary renal cell carcinoma with spindle cell features. *Ann Diagn Pathol.* 2007;11(1):13–21. doi:10.1016/j.anndiagpath.2006.05.008.
- [44] Paner GP, Srigley JR, Radhakrishnan A. Immunohistochemical analysis of mucinous tubular and spindle cell carcinoma and papillary renal cell carcinoma of the kidney. *Am J Surg Pathol.* 2006;30(1):13–19. doi:10.1097/01.pas.0000181102.69423.1a.
- [45] Gaing B, Sigmund EE, Huang WC, Babb JS, Parikh NS, Stoffel D, et al. Subtype differentiation of renal tumors using voxel-based histogram analysis of intravoxel incoherent motion parameters. *Invest Radiol.* 2015;50(3):144–52.
- [46] Cheville JC, Lohse CM, Zincke H, Weaver AL, Blute ML. Comparisons of outcome and prognostic features among histologic subtypes of renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2003 May;27(5):612-624.
- [47] Kovacs G, Akhtar M, Beckwith BJ, Bugert P, Cooper CS, Delahunt B, et al. The Heidelberg classification of renal cell tumours. *J Pathol.* 1997 Oct;183(2):131-3.
- [48] Eble JN, Sauter G, Epstein J, Sesterhenn I. Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. WHO classification of tumours. 3rd ed. Lyon (France): IARC Press; 2004.
- [49] Delahunt B, Srigley JR, Montironi R, Egevad L. Advances in renal neoplasia: recommendations from the 2012 International Society of Urological Pathology Consensus Conference. *Urology.* 2014 May;83(5):969-74. doi: 10.1016/j.urology.2014.02.004.
- [50] Smits KM, Schouten LJ, van Dijk BA, Hulsbergen-van de Kaa CA, Wouters KA, Oosterwijk E, van Engeland M, van den Brandt PA. Genetic and epigenetic alterations in the von Hippel-Lindau gene: the influence on renal cancer prognosis. *Clin Cancer Res.* 2008 Feb 1;14(3):782-7. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-07-1753.
- [51] Banks RE, Tirukonda P, Taylor C, Hornigold N, Astuti D, Cohen D, et al. Genetic and epigenetic analysis of von Hippel-Lindau (VHL) gene alterations and relationship with clinical variables in sporadic renal cancer. *Cancer Res.* 2006 Feb 15;66(4):2000-11. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-05-3074.

- [52] Karlo CA, Di Paolo PL, Chaim J, Hakimi AA, Schöder H, Hricak H, et al. Radiogenomics of clear cell renal cell carcinoma: associations between CT imaging features and mutations. *Radiology*. 2014 Feb;270(2):464-71. doi: 10.1148/radiol.13130875.
- [53] Dalglish GL, Furge K, Greenman C, Chen L, Bignell G, Butler A, et al. Systematic sequencing of renal carcinoma reveals inactivation of histone modifying genes. *Nature*. 2010 Jan 21;463(7279):360-3. doi: 10.1038/nature08672.
- [54] Guo G, Gui Y, Gao S, Tang A, Hu X, Huang Y, et al. Frequent mutations of genes encoding ubiquitin-mediated proteolysis pathway components in clear cell renal cell carcinoma. *Nat Genet*. 2012 Jan;44(1):17-9. doi: 10.1038/ng.1014.
- [55] Hakimi AA, Chen YB, Wren J, Gonen M, Abdel-Wahab O, Heguy A, et al. Clinical and pathologic impact of select chromatin-modulating tumor suppressors in clear cell renal cell carcinoma. *Eur Urol*. 2013 May;63(5):848-54. doi: 10.1016/j.eururo.2012.09.005.
- [56] Kapur P, Peña-Llopis S, Christie A, Zhrebker L, Pavía-Jiménez A, Rathmell WK, et al. Effects on survival of BAP1 and PBRM1 mutations in sporadic clear-cell renal-cell carcinoma: a retrospective analysis with independent validation. *Lancet Oncol*. 2013 Feb;14(2):159-67. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70584-3.
- [57] Peña-Llopis S, Vega-Rubín-de-Celis S, Liao A, Leng N, Pavía-Jiménez A, Wang S, et al. BAP1 loss defines a new class of renal cell carcinoma. *Nat Genet*. 2012 Jul;44(7):751-9. doi: 10.1038/ng.2323.
- [58] Delahunt B, Algaba F, Eble J, Cheville J, Amin MB, Argani P, et al. Papillary renal cell carcinoma. In: Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, Reuter VE, editors. *WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs*. 4th ed. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2016. p. 23-5.
- [59] Cancer Genome Atlas Research Network, Linehan WM, Spellman PT, Ricketts CJ, Creighton CJ, Fei SS, et al. Comprehensive molecular characterization of papillary renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2016 Jan 14;374(2):135-45. doi: 10.1056/NEJMoa1505917.

- [60] Schmidt L, Duh FM, Chen F, Kishida T, Glenn G, Choyke P, et al. Germline and somatic mutations in the tyrosine kinase domain of the MET proto-oncogene in papillary renal carcinomas. *Nat Genet.* 1997 May;16(1):68-73. doi: 10.1038/ng0597-68.
- [61] Peckova K, Martinek P, Sperga M, Montiel DP, Daum O, Rotterova P, et al. Mucinous spindle and tubular renal cell carcinoma: Analysis of chromosomal aberration pattern of low-grade, high-grade, and overlapping morphologic variant with papillary renal cell carcinoma. *Ann Diagn Pathol.* 2015 Aug;19(4):226-31. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2015.04.004. Epub 2015 May 6.
- [62] Thway K, du Parc J, Larkin JM, Fisher C, Livni N. Metastatic renal mucinous tubular and spindle cell carcinoma: atypical behavior of a rare, morphologically bland tumor. *Ann Diagn Pathol.* 2012 Oct;16(5):407-10. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2011.04.001. Epub 2011 Jun 17.
- [63] Dhillon J, Amin MB, Selbs E, Turi GK, Paner GP, Reuter VE. Mucinous tubular and spindle cell carcinoma of the kidney with sarcomatoid change. *Am J Surg Pathol.* 2009 Jan;33(1):44-49. doi: 10.1097/PAS.0b013e3181829ed5.
- [64] Sato Y, Yoshizato T, Shiraishi Y, Maekawa S, Okuno Y, Kamura T, et al. Integrated molecular analysis of clear-cell renal cell carcinoma. *Nat Genet.* 2013;45(8):860-7. doi: 10.1038/ng.2699.
- [65] Rossi SH, Klatte T, Usher-Smith JA, Fife K, Welsh SJ, Dabestani S, et al. A decision analysis evaluating screening for kidney cancer using focused renal ultrasound. *Eur Urol Focus.* 2021;7(2):407-419. doi: 10.1016/j.euf.2019.09.002.
- [66] Powles T, Albers P. Management of favorable-risk patients with metastatic renal cell carcinoma: when to start and when to stop targeted therapy. *Clin Genitourin Cancer.* 2012;10(4):213-218. doi: 10.1016/j.clgc.2012.06.002.
- [67] Vartolomei L, Cotruș A, Stanciu C, Delcea C, Tozzi M, Lievore E, et al. Quality of life and psychological distress among patients with small renal masses. *J Clin Med.* 2022;11(14):3944. doi: 10.3390/jcm11143944.
- [68] Coy H, Hsieh K, Wu W, Nagarajan MB, Young JR, Douek ML, et al. Deep learning and radiomics: the utility of Google TensorFlow™ Inception in classifying clear cell renal cell carcinoma and oncocytoma on multiphasic CT. *Abdom Radiol (NY).* 2019;44(6):2009-20. doi: 10.1007/s00261-019-01929-0.

- [69] Petejova N, Martinek A. Renal cell carcinoma: review of etiology, pathophysiology and risk factors. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2016;160(2):183-94.
- [70] Gürel S, Narra V, Elsayes KM, Siegel CL, Chen ZE, Brown JJ. Subtypes of renal cell carcinoma: MRI and pathological features. *Diagn Interv Radiol.* 2013;19(4):304-11. doi: 10.5152/dir.2013.147.
- [71] Ekizalioğlu DD, Harman M. Renal solid tümörlerde görüntüleme: renal hücreli kanser ve diğerleri. *Trd Sem.* 2024;12(2):121-36. doi: 10.4274/trs.2024.24143.
- [72] Kay FU, Pedrosa I. Imaging of solid renal masses. *Urol Clin North Am.* 2018;45(3):311–30.
- [73] Galia M, Albano D, Bruno A, Agrusa A, Romano G, Di Buono G, et al. Imaging features of solid renal masses. *Br J Radiol.* 2017;90(1073):20170077. doi: 10.1259/bjr.20170077.
- [74] 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(1):237–54.
- [75] Kim JK, Kim TK, Ahn HJ, Lee HJ, Kim KW. Differentiation of subtypes of renal cell carcinoma on helical CT scans. *AJR Am J Roentgenol.* 2002;178(6):1499–506.
- [76] Herts BR, Coll DM, Novick AC, Obuchowski NA, Linnell G, Wirth SL. Enhancement characteristics of papillary renal neoplasms revealed on triphasic helical CT of the kidneys. *AJR Am J Roentgenol.* 2002;178(2):367–72.
- [77] Voyvoda N, Voyvoda B, Memik Ö. Renal hücreli karsinomda güncel radyolojik görüntüleme. *Üroonkoloji Bülteni.* 2015;14:188–92.
- [78] Johnson CD, Dunnick NR, Cohan RH, Illescas FF. Renal adenocarcinoma: CT staging of 100 tumors. *AJR Am J Roentgenol.* 1987;148(1):59–63.
- [79] Pedrosa I, Sun MR, Spencer M, Genega EM, Olumi AF, Dewolf WC, Rofsky NM. MR imaging of renal masses: correlation with findings at surgery and pathologic analysis. *Radiographics.* 2008;28(4):985–1003. doi:10.1148/rg.284065018.
- [80] Israel GM, Bosniak MA. How I do it: evaluating renal masses. *Radiology.* 2005;236(2):441–50. doi:10.1148/radiol.2362040218.

- [81] Hindman NM, Ngo L, Genega EM, Melamed J, Wei J, Braza JM, et al. Angiomyolipoma with minimal fat: can it be differentiated from clear cell renal cell carcinoma by using standard MR techniques? *Radiology*. 2012;265(2):468–77. doi:10.1148/radiol.12112087.
- [82] Kim JH, Li S, Khandwala Y, Chung KJ, Lee H, Park J, et al. National trends of preoperative imaging modalities before partial nephrectomy for renal masses in the U.S. from 2007–2015. *Can Urol Assoc J*. 2019;13(3):89–94. doi:10.5489/cuaj.5614. [83] Sevcenco S, Heinz-Peer G, Ponhold L, Klingler HC, Shariat SF, Remzi M, et al. Utility and limitations of 3-Tesla diffusion-weighted magnetic resonance imaging for differentiation of renal tumors. *Eur J Radiol*. 2014;83(5):909–913. doi:10.1016/j.ejrad.2014.02.001.
- [84] Roussel E, Capitanio U, Kutikov A, Oosterwijk E, Pedrosa I, Popert S, et al. Novel imaging methods for renal mass characterization: a collaborative review. *Eur Urol*. 2022;81(5):476–488. doi:10.1016/j.eururo.2021.12.009.
- [85] Suarez-Ibarrola R, Basulto-Martinez M, Heinze A, Gratzke C, Miernik A. Radiomics applications in renal tumor assessment: a comprehensive review of the literature. *Cancers (Basel)*. 2020;12(6):1387. doi:10.3390/cancers12061387.
- [86] Bauman TM, Potretzke AM, Wright AJ, Knight BA, Vetter JM, Figenshau RS. Partial nephrectomy for presumed renal-cell carcinoma: incidence, predictors, and perioperative outcomes of benign lesions. *J Endourol*. 2017;31(4):412–417. doi:10.1089/end.2016.0667.
- [87] Frank I, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Weaver AL, Zincke H. Solid renal tumors: an analysis of pathological features related to tumor size. *J Urol*. 2003;170(6):2217–20.
- [88] Patel HD, Johnson MH, Pierorazio PM, et al. Diagnostic accuracy and risks of biopsy in the diagnosis of a renal mass suspicious for localized renal cell carcinoma: systematic review of the literature. *J Urol*. 2016;195:1340–7.
- [89] Di Lascio G, Sciarra A, Del Giudice F, et al. Which factors can influence post-operative renal function preservation after nephron-sparing surgery for kidney cancer: a critical review. *Cent European J Urol*. 2022;75:14–27.

- [90] Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, Ford R, Schwartz LH, Mandrekar S, et al. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. *Lancet Oncol.* 2017;18(3):e143–e152. doi:10.1016/S1470-2045(17)30074-8.
- [91] Volpe A, Panzarella T, Rendon RA, Haider MA, Kondylis FI, Jewett MAS. The natural history of incidentally detected small renal masses. *Cancer.* 2004;100(4):738-745. doi:10.1002/cncr.20025.
- [92] Kato T, Kameoka S, Kimura T, Nishikawa J, Sugihara K. Relation between expression of vascular endothelial growth factor and tumor vascularity in angiogenesis of colorectal cancer. *Am J Surg.* 2001;182(5):476-481. doi:10.1016/S0002-9610(00)00755-2
- [93] Tabourin T, Pinar U, Parra J, Vaessen C, Bensalah CK, Audenet F, et al. Impact of renal cell carcinoma histological variants on recurrence after partial nephrectomy: a multi-institutional, prospective study (UROCCR Study 82). *Ann Surg Oncol.* 2022 Oct;29(11):7218-7228. doi:10.1245/s10434-022-12052-8.
- [94] Marconi L, Dabestani S, Lam TB, Hofmann F, Stewart F, Norrie J, et al. Systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy of percutaneous renal tumour biopsy. *Eur Urol.* 2016;69(4):660–73.
- [95] Volpe A, Mattar K, Finelli A, Kachura JR, Evans AJ, Geddie WR, et al. Contemporary results of percutaneous biopsy of 100 small renal masses: a single center experience. *J Urol.* 2008;180(6):2333–7.
- [96] Kim SP, Alt AL, Weight CJ, Costello BA, Cheville JC, Lohse C, Allmer C, Leibovich BC. Independent validation of the 2010 American Joint Committee on Cancer TNM classification for renal cell carcinoma: results from a large, single institution cohort. *J Urol.* 2011 Jun;185(6):2035-9. doi: 10.1016/j.juro.2011.02.059.
- [97] Novara G, Ficarra V, Antonelli A, Artibani W, Bertini R, Carini M, et al. Validation of the 2009 TNM version in a large multi-institutional cohort of patients treated for renal cell carcinoma: are further improvements needed? *Eur Urol.* 2010 Oct;58(4):588-95. doi: 10.1016/j.eururo.2010.07.006.

- [98] Thompson RH, Leibovich BC, Cheville JC, Lohse CM, Zincke H, Blute ML. Dynamic outcome prediction in patients with clear cell renal cell carcinoma treated with radical nephrectomy: the D-SSIGN score. *J Urol*. 2007;177(2):477-480. doi:10.1016/j.juro.2006.09.057.
- [99] Armstrong AJ, Halabi S, Eisen T, et al. Everolimus versus sunitinib for patients with metastatic non-clear cell renal cell carcinoma (ASPEN): a multicentre, open-label, randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(3):378-388. doi:10.1016/S1470-2045(15)00515-X.
- [100] Fernandez-Pello S, Hofmann F, Tahbaz R, et al. A systematic review and meta-analysis comparing the effectiveness and adverse effects of different systemic treatments for non-clear cell renal cell carcinoma. *Eur Urol*. 2017;71(3):426-436. doi:10.1016/j.eururo.2016.11.020.
- [101] Young JR, Margolis D, Sauk S, Pantuck AJ, Sayre J, Raman SS. Clear cell renal cell carcinoma: discrimination from other renal cell carcinoma subtypes and oncocytoma at multiphasic multidetector CT. *Radiology*. 2013;267(2):444-53. doi:10.1148/radiol.13112617.
- [102] Gray RE, Harris GT. Renal cell carcinoma: diagnosis and management. *Am Fam Physician*. 2019;99(3):179-84.
- [103] Motzer RJ, Jonasch E, Agarwal N, Beard C, Bhayani S, Bolger GB, et al. Kidney cancer, version 3.2015. *J Natl Compr Canc Netw*. 2015;13(2):151-9. doi:10.6004/jnccn.2015.0022.
- [104] Robson CJ. Radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *J Urol*. 1963;89:37-42.
- [105] Uzzo RG, Novick AC. Nephron-sparing surgery for renal tumors: indications, techniques, and outcomes. *J Urol*. 2001;166:6-18.
- [106] Butler BP, Novick AC, Miller DP, Campbell SA, Licht MR. Management of small unilateral renal cell carcinomas: radical versus nephron-sparing surgery. *Urology*. 1995;45:34-40.
- [107] Lerner SE, Hawkins CA, Blute ML, Grabner A, Wollan PC, Eickholt JT, et al. Disease outcome in patients with low stage renal cell carcinoma treated with nephron sparing or radical surgery. *J Urol*. 1996;155(6):1868-1873.
- [108] Ljungberg B. Nephron-sparing surgery strategy: the current standard for the treatment of localised renal cell carcinoma. *Eur Urol*. 2011;10:49-51.

- [109] Reznick RH. CT/MRI in staging renal cell carcinoma. *Cancer Imaging*. 2004;4(1):25-32.
- [110] Akalın B, Alp F. Onkoloji alanında yapay zekâ yöntemleri. *Gevher Nesibe J Med Health Sci*. 2022;7(18):81-92. doi:10.46648/gnj.387
- [111] Haug CJ, Drazen JM. Artificial intelligence and machine learning in clinical medicine, 2023. *N Engl J Med*. 2023 Mar 30;388(13):1201-1208. doi:10.1056/NEJMra2302038. PMID: 36988595.
- [112] Khan S. Artificial intelligence and machine learning in clinical medicine. *N Engl J Med*. 2023;388(25):2398. doi:10.1056/NEJMc2305287. PMID:37342937.
- [113] Zhang GJ, Zhou YB. Artificial intelligence and machine learning in clinical medicine. *N Engl J Med*. 2023;388(25):2397-2398. doi:10.1056/NEJMc2305287. PMID:37342935.
- [114] Saifullah S, Drezewski R. Non-destructive egg fertility detection in incubation using SVM classifier based on GLCM parameters. *Procedia Comput Sci*. 2022;207:3248-3257.
- [115] Thrall JH, Li X, Li Q, Cruz C, Do S, Dreyer K, Brink J. Artificial intelligence and machine learning in radiology: opportunities, challenges, pitfalls, and criteria for success. *J Am Coll Radiol*. 2018 Mar;15(3 Pt B):504-508. doi:10.1016/j.jacr.2017.12.026. PMID: 29402533.
- [116] Obermeyer Z, Emanuel EJ. Predicting the future—big data, machine learning, and clinical medicine. *N Engl J Med*. 2016;375:1216-9.
- [117] Chockley K, Emanuel E. The end of radiology? Three threats to the future practice of radiology. *J Am Coll Radiol*. 2016;13:14.
- [118] Leibniz GW. *De Arte Combinatoria*. 1666.
- [119] Boole G. *An Investigation of the Laws of Thought*. Walton & Maberly; 1854.
- [120] Turing AM. Computing machinery and intelligence. *Mind*. 1950;59(236):433-60.
- [121] Coşkun F, Gülleroğlu HD. Yapay zekanın tarih içindeki gelişimi ve eğitimde kullanılması. *Ankara Univ J Educ Sci*. 2021;54(3). doi: 10.30964/auebfd.916220.
- [122] McCarthy J. From here to human-level AI. *Artif Intell*. 2007;171(18):1174-82.
- [123] Kutlusoy Z. Felsefe açısından yapay zekâ. In: Telli G, editor. *Yapay zekâ ve gelecek*. İstanbul: Doğu Kitapevi; 2019. p. 25-43.

- [124] Öztürk K, Şahin ME. Yapay sinir ağları ve yapay zekaya genel bir bakış. *Takvim-i Vekayi*. 2018;6(2):25-36.
- [125] Campbell M, Hoane AJ Jr, Hsu F. Deep Blue. *Artif Intell*. 2002;134(1-2):57-83.
- [126] Mazurowski MA, Buda M, Saha A, Bashir MR. Deep learning in radiology: An overview of the concepts and a survey of the state of the art with focus on MRI. *J Magn Reson Imaging*. 2019 Apr;49(4):939-954. doi: 10.1002/jmri.26534. Epub 2018 Dec 21. PMID: 30575178; PMCID: PMC6483404.
- [127] Egmont-Petersen M, Ridder D, Handels H. Image processing with neural networks- a review. *Pattern Recognit*. 2002;35:2279-301.
- [128] Murino V, Vernazza G. Artificial neural networks for image analysis and computer vision. *Image Vis Comput*. 2001;19(9):583-4.
- [129] Lambin P, Leijenaar RTH, Deist TM, Peerlings J, de Jong EEC, van Timmeren J, et al. Radiomics: the bridge between medical imaging and personalized medicine. *Nat Rev Clin Oncol*. 2017;14(12):729-62. doi: 10.1038/nrclinonc.2017.141.
- [130] Mannil M, von Spiczak J, Manka R, Alkadhi H. Texture analysis and machine learning for detecting myocardial infarction in noncontrast low-dose computed tomography: unveiling the invisible. *Invest Radiol*. 2018;53(6):338–343. doi: 10.1097/RLI.0000000000000448.
- [131] Castellano G, Bonilha L, Li LM, Cendes F. Texture analysis of medical images. *Clin Radiol*. 2004;59:1061-69. doi: 10.1016/j.crad.2004.07.008.
- [132] Tourassi GD. Journey toward computer-aided diagnosis: Role of image texture analysis. *Radiology*. 1999;213:317–320. doi:10.1148/radiology.213.2.r99nv49317.
- [133] Kocak B, Durmaz ES, Ates E, Ulasan MB. Radiogenomics in clear cell renal cell carcinoma: machine learning-based high-dimensional quantitative CT texture analysis in predicting PBRM1 mutation status. *AJR Am J Roentgenol*. 2019;212(3):W55-W63. doi:10.2214/AJR.18.20443.
- [134] Zhang J, Späth SS, Marjani SL, Zhang W, Pan X. Characterization of cancer genomic heterogeneity by next-generation sequencing advances precision medicine in cancer treatment. *Precis Clin Med*. 2018;1(1):29-48. doi:10.1093/pcmedi/pby007.

- [135] Kurniati FT, Sembiring I, Setiawan A, Setyawan I, Huizen RR. GLCM-based feature combination for extraction model optimization in object detection using machine learning. *J Ilmiah Teknik Elektro Komputer dan Informatika (JITEKI)*. 2023;9(4):1196-205.
- [136] Ursprung S, Beer L, Bruining A, Woitek R, Stewart GD, Gallagher FA, et al. Radiomics of computed tomography and magnetic resonance imaging in renal cell carcinoma-a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol*. 2020;30(6):3558-3566. doi: 10.1007/s00330-020-06666-3.
- [137] Campi R, Stewart GD, Staehler M, Dabestani S, Kuczyk MA, Shuch BM, et al. Novel liquid biomarkers and innovative imaging for kidney cancer diagnosis: what can be implemented in our practice today? A systematic review of the literature. *Eur Urol Oncol*. 2021 Feb;4(1):22–41. doi:10.1016/j.euo. 2020.12.011.
- [138] Rallis KS, Kleeman SO, Grant M, Ordidge KL, Sahdev A, Powles T. Radiomics for renal cell carcinoma: predicting outcomes from immunotherapy and targeted therapies—a narrative review. *Eur Urol Focus*. 2021 Jul;7(4):717–721. doi: 10.1016/j.euf.2021.04.024.
- [139] Tang Z, Yu D, Ni T, Zhao T, Jin Y, Dong E. Quantitative analysis of multiphase contrast-enhanced CT images: a pilot study of preoperative prediction of fat-poor angiomyolipoma and renal cell carcinoma. *AJR Am J Roentgenol*. 2020 Feb;214(2):370-382. doi: 10.2214/AJR.19.21625.
- [140] Sun XY, Feng QX, Xu X, Zhang J, Zhu FP, Yang YH, Zhang YD. Radiologic-radiomic machine learning models for differentiation of benign and malignant solid renal masses: comparison with expert-level radiologists. *AJR Am J Roentgenol*. 2020;214(1): W44-W54. doi:10.2214/AJR.19.21617.
- [141] Fedorov A, Beichel R, Kalpathy-Cramer J, Crukley T, Finley R, et al. 3D Slicer as an image computing platform for the Quantitative Imaging Network. *Magn Reson Imaging*. 2012 Nov;30(9):1323-41. doi: 10.1016/j.mri.2012.05.001.
- [142] Abràmoff MD, Magalhães PJ, Ram SJ. Image processing with ImageJ. *Biophotonics Int*. 2004; 7:36–42.

- [143] I Kocak B, Ates E, Durmaz ES, Ulasan MB, Kilickesmez O. Influence of segmentation margin on machine learning–based high-dimensional quantitative CT texture analysis: a reproducibility study on renal clear cell carcinomas. *Eur Radiol*. 2019 Sep;29(9): 4765-75. doi: 10.1007/s00330-019-6003-8.
- [144] Lambin P, Valazquez ER, Leijenaar R, Carvalho S, van Stiphout RG, Granton P, et al. Radiomics: extracting more information from medical images using advanced feature analysis. *Eur J Cancer*. 2012 Mar;48(4):441-6. doi: 10.1016/j.ejca.2011.11.036.
- [145] Parmar C, Velazquez ER, Leijenaar R, Jemoumi M, Carvalho S, Mak RH, et al. Robust radiomics feature quantification using semiautomatic volumetric segmentation. *PLoS One*. 2014;9(7):e102107. doi:10.1371/journal.pone. 0102107.
- [146] Colleoni M, Rotmensz N, Maisonneuve P, Sonzogni A, Pruneri G, Casadio C, et al. Prognostic role of the extent of peritumoral vascular invasion in operable breast cancer. *Ann Oncol* 2007;18(10):1632–40
- [147] Shur JD, Doran SJ, Kumar S, Ap Dafydd D, Downey K, O'Connor JPB, et al. Radiomics in oncology: a practical guide. *Radiographics*. 2021;41(7):e210037. doi:10.1148/rg.2021210037.
- [148] 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: 754–62.
- [149] Mayerhoefer ME, Materka A, Langs G, Häggström I, Szczypiński P, Gibbs P, et al. Introduction to radiomics. *J Nucl Med*. 2020 Apr;61(4):488–95. doi:10.2967/jnumed.118.222893.
- [150] Galloway MM, Texture classification using gray level run length. *Comput Graph Image Process*.1975; 4:172–9.
- [151] Amadasun M, King R. Textural features corresponding to textural properties. *IEEE Trans Syst Man Cybern*. 1989; 19(5):1264-74.
- [152] Zwanenburg A, Vallieres M, Abdalah MA, Aerts HJ, Andrearczyk V, Apte A, et al. The image biomarker standardisation initiative: Standardized quantitative radiomics for high-throughput image-based phenotyping. *Radiology*. 2020;295(2):328-38.

- [153] van Timmeren JE, Cester D, Tanadini-Lang S, Alkadhi H, Baessler B. Radiomics in medical imaging-how-to guide and critical reflection. *Insights Imaging*. 2020;11:91. doi:10.1186/s13244-020-00887-2.
- [154] Papanikolaou N, Matos C, Koh DM. How to develop a meaningful radiomic signature for clinical use in oncologic patients. *Cancer Imaging* 2020; 20(1):33
- [155] Tibshirani R. Regression Shrinkage and Selection Via the Lasso. *J R Stat Soc Ser B Methodol* 1996; 58(1):267-88.
- [156] Narin A, Kaya C, Pamuk Z. Accurate detection of COVID-19 using deep features based on X-ray images and feature selection methods. *Chaos Solitons Fract*. 2021; 142:110465.
- [157] Gonzalez RC, Woods RE. *Digital Image Processing*. 3rd ed. Pearson; 2008.
- [158] Mallat S. *A wavelet tour of signal processing: the sparse way*. 3rd ed. San Diego: Academic Press; 2008.
- [159] Hastie T, Tibshirani R, Friedman J. *The Elements of Statistical Learning: Data Mining, Inference, and Prediction*. 2nd ed. New York: Springer; 2009.
- [160] Goodfellow I, Bengio Y, Courville A. *Deep Learning*. Cambridge, MA: MIT Press; 2016.
- [161] Breiman L. Bagging predictors. *Machine Learning*. 1996; 24:123–140.
- [162] McCague C, Ramlee S, Reinius M, Selby I, Hulse D, Piyatissa P, et al. Introduction to radiomics for a clinical audience. *Clin Radiol*. 2023;78:83–98. doi: 10.1016/j.crad.2022.08.149.
- [163] Kocak B, Durmaz ES, Ateş E, Kılıçkesmez O. Radiomics with artificial intelligence: a practical guide for beginners. *Diagn Interv Radiol*. 2019; 25:485-95. doi:10.5152/dir.2019.19321.
- [164] Wang J, Liu X, Zhang Z, Zhang Y, Chen W, Wang Z. Artificial intelligence and radiomics in evaluation of kidney lesions: a comprehensive literature review. *Front Oncol*. 2023;13:10126666. doi:10.3389/fonc.2023.10126666.
- [165] Sohlberg EM, Metzner TJ, Leppert JT. The harms of overdiagnosis and overtreatment in patients with small renal masses: a mini-review. *Eur Urol Focus* 2019; 5: 943-5.

- [166] Kocak B, Yardimci AH, Bektas CT, Cakiroglu M, Yalcin H, Ulasan MB. 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.
- [167] Han S, Hwang SI, Lee HJ. The classification of renal cancer in 3-phase CT images using a deep learning method. *J Digit Imaging* 2019; 32: 638–43.
- [168] Li ZC, Zhai G, Zhang J, Liu L, Zhao X, Zhang L, et al. Differentiation of clear cell and non-clear cell renal cell carcinomas by all-relevant radiomics features from multiphase CT: a VHL mutation perspective. *Eur Radiol.* 2019;29:3996-4007.
- [169] Raman SP, Chen Y, Schroeder JL, Zink F, Anderson LA, McCarthy CJ, et al. CT texture analysis of renal masses: pilot study using random forest classification for prediction of pathology. *Acad Radiol.* 2014;21:1587-1596.
- [170] 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; 2020:1–8. doi: 10.1016/j.acra.2019.12.015.
- [171] Leng S, Takahashi N, Cardona DG, Kitajima K, McCollough B, Li Z, et al. Subjective and objective heterogeneity scores for differentiating small renal masses using contrast-enhanced CT. *Abdom Radiol (NY).* 2017;42:1485-92.
- [172] Yan L, Liu Z, Wang G, Zhang L, Li H, Huang Y, et al. Angiomyolipoma with minimal fat: differentiation from clear cell renal cell carcinoma and papillary renal cell carcinoma by texture analysis on CT images. *Acad Radiol.* 2015;22:1115-21.
- [173] Ferro M, Crocetto F, Barone B, del Giudice F, Maggi M, Lucarelli G, et al. Artificial intelligence and radiomics in evaluation of kidney lesions: a comprehensive literature review. *Ther Adv Urol.* 2023; 15:1-26. doi:10.1177/17562872231164803.
- [174] Yao X, Huang X, Yang C, Hu A, Zhou G, Ju M, et al. A novel approach to assessing differentiation degree and lymph node metastasis of extrahepatic cholangiocarcinoma: prediction using a radiomics-based particle swarm optimization and support vector machine model. *JMIR Med Inform.* 2020 Oct 5;8(10):e23578. doi: 10.2196/23578.

8. EKLER

Ek 1: Etik Kurul Onayı



T.C.
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar
Etik Kurul Başkanlığı

TOPLANTI TARİHİ : 26/02/2025
TOPLANTI NO : 2025/04

KARARLAR :

16- 12/09/2023 tarih ve 2023/16 sayılı toplantıda uygun bulunan Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Bilgin Kadri ARIBAŞ'ın sorumluluğunda yürütülen "Renal Hücreli Karsinomda (RHK) Bilgisayarlı Tomografideki (BT) Radyomik Özelliklerin Tanısal Nomogram ile Değerlendirilmesi" konulu çalışma başlığının "Clear Cell ve Non-Clear Cell Renal Hücreli Karsinomların (RCC) Bilgisayarlı Tomografi (BT) Radyomiks Özellikleri ile Makine Öğrenimi (ML) Yöntemleri Kullanılarak Ayırt Edilmesi" olarak değiştirilmesinin uygunluğuna,

Oy birliği ile karar verilmiştir.

A S L I G İ B İ D İ R

Prof. Dr. Günnur ÖZRAKİŞ DENGİZ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı