



T.C.

BEZMÎÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

**ENDOMETRİAL KANSERİN MULTİPARAMETRİK
MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEMESİNDE RADYOMİK
ÖZELLİKLERİN OKUYUCULAR ARASI
TEKRARLANABİLİRLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Fazılhan Altıntaş

Tez Danışmanı:

Doç. Dr. Temel Fatih Yılmaz

Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Akçay

Mayıs 2025



T.C.

BEZMÎÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

**ENDOMETRİAL KANSERİN MULTİPARAMETRİK
MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEMESİNDE RADYOMİK
ÖZELLİKLERİN OKUYUCULAR ARASI
TEKRARLANABİLİRLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Fazılhan Altıntaş

Tez Danışmanı:

Doç. Dr. Temel Fatih Yılmaz

Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Akçay

Mayıs 2025

BEYAN

Uzmanlık tezi olarak sunduğum “Endometrial Kanserin Multiparametrik Manyetik Rezonans Görüntülemede Radyomik zelliklerin Okuyucular Arası Tekrarlanabilirliğinin Değerlendirilmesi” başlıklı bu çalışmayı baştan sona kadar danışmanlarım Doç. Dr. Temel Fatih Yılmaz ve Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Akçay sorumluluğunda tamamladığımı, tezin planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdaki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynakçada eksiksiz gösterdiğimi, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını ve aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal sonucu kabul ettiğimi beyan ederim.

Dr. Fazılhan ALTINTAŞ

ÖNSÖZ

Endometrial kanser, kadınlarda en sık görülen jinekolojik malignite olup, erken tanı ile hastalığın seyri önemli ölçüde değiştirilebilmektedir. Görüntüleme yöntemlerinin gelişimiyle birlikte, tanı ve evreleme süreçlerinde manyetik rezonans görüntüleme (MRG) önemli bir yer edinmiştir. Son yıllarda öne çıkan radyomik analizler ise, görüntülerden elde edilen sayısal veriler yoluyla tümör biyolojisine dair daha derin bilgiler sunma potansiyeline sahiptir.

Ancak radyomik verilerin klinik uygulamaya entegre edilebilmesi, bu özelliklerin güvenilir ve tekrarlanabilir olduğunun gösterilmesini zorunlu kılmaktadır. Özellikle gözlemciler arası farklılıkların ortaya konması, bu yöntemin standardizasyonu açısından kritik bir adımdır. Çalışmamızda, endometrial kanserli hastalarda elde edilen radyomik özelliklerin gözlemciler arası tekrarlanabilirliğini değerlendirerek bu alandaki bilgi birikimine katkı sağlamayı amaçladık. Bu doğrultuda elde ettiğimiz verilerin, gelecekte hasta bazlı kişiselleştirilmiş yaklaşımlara ve daha güçlü prognostik modellerin gelişimine zemin hazırlamasını umut ediyoruz.

Bu tezin vücut bulmasında öncelikle sayın tez hocalarım Doç. Dr. Temel Fatih Yılmaz ve Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Akçay başta olmak üzere, jinekolojik radyoloji literatüründeki engin bilgi ve tecrübeleriyle tezimin her alanında desteklerini esirgemeyen Doç. Dr. Mehmet Ali Gültekin, yoğun işlerinin arasında asistanların eğitimine en özverili katkıları sağlayan bölüm başkanımız Prof. Dr. Hüseyin Toprak olmak üzere ve bizlere destek çıkan kıymetli hocalarım Prof. Dr. Şeyma Yıldız, Prof. Dr. Alpay Alkan, Prof. Dr. Hüseyin Özdemir ve Prof. Dr. Mehmet Bilgin'e, asistanlık hayatım boyunca bana yol göstericilik yapmış olan Doç. Dr. Bahar Atasoy ve Uzm. Dr. Fatma Çelik Yabul'a, bu zor yolculukta desteklerini esirgemeyen tüm hocalarıma ve asistan arkadaşlarıma teşekkürü bir borç bilirim. Bu tezi bir doktor yetiştirmenin tüm zahmetlerine katlanan sevgili annem'e ve hayatta iken her zaman yanımda olan, kalbimde bana öğrettiği ilkelerin ışığını hiç kaybetmediğim sevgili rahmetli babama armağan ediyorum.

Dr. Fazılhan ALTINTAŞ

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
TABLolar DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
ÖZET.....	x
SUMMARY.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 Endometrial Kanser	2
2.1.1 Epidemiyoloji	2
2.1.2 Endometrial kanser patogenezi	2
2.1.3 Endometrial kanserde evreleme	3
2.1.4 FIGO 2023 endometrial kanser evrelemesi	4
2.1.4.1 Evre 1	5
2.1.4.2 Evre 2	5
2.1.4.3 Evre 3	5
2.1.4.4 Evre 4	5
2.1.5 FIGO evrelemesi ve moleküler sınıflandırma	6
2.1.6 Endometrial kanserin tedavisi.....	8
2.1.6.1 Erken evre hastalık (FIGO I ve II Evre)	8
2.1.6.2 İleri evre hastalık (FIGO III ve IVA Evre)	8
2.1.6.3 Metastatik hastalık (FIGO IVB Evre).....	8
2.1.7 Görüntüleme	8
2.1.7.1 Transvajinal ultrasonografi	8
2.1.7.2 Bilgisayarlı tomografi	9
2.1.7.3 Manyetik rezonans görüntüleme	9
2.2 Özellik Bazlı Radyomiks	12
2.2.1 Radyomik çalışmalarında aşamalar ve terimler	13
2.2.1.1 Görüntü toplama	13
2.2.1.2 Görüntü işleme (Image preprocessing)	14
2.2.1.3 Segmentasyon.....	14
2.2.1.4 Özellik elde edilmesi	15
2.2.1.5 Özelliklerin seçilimi.....	15
2.2.1.6 Modelleme	16
2.2.2 Radyomik özellik alt sınıfları	16
2.2.2.1 Histogram Özellikleri (Birinci Dereceden İstatistik Özellikleri)	17
2.2.2.2 Doku özellikleri (İkinci dereceden istatistik özellikleri).....	17
2.3 Radyomiks Çalışmalarında Tekrar Üretilbilirlik Problemi	19
3. MATERYAL VE METOD	21
3.1 Hasta Seçimi.....	21
3.2 İmajların Elde Edilmesi	22

3.3 Segmentasyonlar	22
3.4 Radyomiks	23
3.5 İstatistiksel Analiz	23
4. SONUÇLAR.....	24
4.1 Hasta Popülasyonu ve Segmentasyon Ölçütleri.....	24
4.2 Sekanslar	25
4.3 Radyomik Özellik Sınıfları.....	26
4.4 Tüm Sekanslarda Uyumlu ve Uyumsuz Olan Radyomik Özellikleri	27
5. TARTIŞMA.....	28
6. SONUÇ.....	32
7. KAYNAKLAR	34
8. EKLER.....	39
9. ÖZGEÇMİŞ	40



TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1: FIGO 2023 kılavuzuna göre endometrial kanserde evreleme.	4
Tablo 2.2: FIGO 2023 kılavuzuna göre erken evre endometrial kanserde moleküler bulgulara göre sınıflandırma.	6
Tablo 3.1: Çalışmaya katılan hastaların çekimlerinin yapıldığı merkez ve makinalar ile ilgili bilgiler.	22



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1: Endometrial kanserin ortaya çıkmasında rol oynayan lezyonlar ve ilgili mutasyonlar.	2
Şekil 2.2: Endometrial Kanserde mutasyonlara göre tedavi önerileri ve iyi prognozdan (yeşil) kötü prognoza doğru (kırmızı) sıralanması.	7
Şekil 2.3: T2 Ağırlıklı Sagital görüntüde endometrial kanser uterin kaviteyi genişleten normal endometriuma göre hipoekoik, heterojen bir kitle olarak görülmektedir	10
Şekil 2.4: Difüzyon Ağırlıklı Aksiyel görüntülerde (b800) endometrial kanser uterin kaviteyi genişleten, difüzyon kısıtlayan bir kitle olarak görülmektedir	10
Şekil 2.5: T1 Ağırlıklı Sagital Kontrastlı görüntülerde endometrial kanser, uterin kaviteyi genişleten, myometriuma göre az kontrastlanan bir kitle olarak görülmektedir	11
Şekil 2.6: Radyomik model üretiminin aşamaları ve bu aşamalarda ortaya çıkabilecek varyasyonu azaltma yöntemleri	13
Şekil 2.7: İlgili görüntüdeki voksellerin radyomik analiz için kantifikasyonu.....	16
Şekil 2.8: Kantifiye edilmiş voksellerin birinci dereceden istatistik özellikleri analizi için histograma dönüştürülmesi.....	17
Şekil 2.9: Kantifiye edilmiş voksellerin GLCM özelliklerinin nasıl çıkarıldığının temsili bir örneği.....	18
Şekil 2.10: Kantifiye edilmiş voksellerin GLRLM özelliklerinin nasıl çıkarıldığının temsili bir örneği.....	18
Şekil 2.11: Kantifiye edilmiş voksellerin GLSZM özelliklerinin nasıl çıkarıldığının temsili bir örneği.....	18
Şekil 3.1: Hasta Seçimi Şeması.....	21
Şekil 4.1: 3 ayrı okuyucu tarafından segmente edilen bir endometrial kanser vakasında farklı modaliteler	24
Şekil 4.2: Radyomik özelliklerin sekans bazında gözlemciler arası tekrarlanabilirliği; Sınıf İçi Korelasyon Katsayısı (SKK) ve %95 Güven Aralığı alt sınırı (LB 95%GA) ile gösterilmiştir	25
Şekil 4.3: Radyomik özelliklerin radyomik sınıfları bazında gözlemciler arası tekrarlanabilirliği	26
Şekil 4.4: Radyomik özelliklerin radyomik sınıf ve sekans bazında gözlemciler arası tekrarlanabilirliği	26
Şekil 4.5: Tüm sekanslarda uyumlu ($SKK \geq 0.9$, yeşil) ve tüm sekanslarda uyumsuz ($SKK < 0.9$, kırmızı) olan radyomik özellikler	27

SİMGELER VE KISALTMALAR

ADC	: Apparent Diffusion Coefficient
ARID1A	: AT-rich interactive domain-containing protein 1A (protein ismi)
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
DAG	: Difüzyon Ağırlıklı Görüntüler (DWI)
DBK	: Dice Benzerlik Katsayısı
DDR	: DNA Damage Response
EBRT	: External beam radiation therapy
EK	: Endometrial Kanser
FGFR2	: Fibroblast growth factor receptor 2 (protein ismi)
FIGO	: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
GLCM	: Gray-Level-Cooccurrence-Matrix (Gri Seviye Eş-Oluşum Matrisi)
GLDM	: Gray Level Dependence Matrix (Gri Seviye Bağımlılık Matrisi)
GLDZM	: Gray-Level Distance Zone Matrix (Gri Düzeyli Mesafe Bölgesi Matrisi)
GLRLM	: Gray-Level Run-length Matrix (Gri Seviye Koşu Uzunluğu Matrisi)
GLSZM	: Gray-Level Size Zone Matrix (Gri Seviye Bölge Boyutu Matrisi)
GSİS	: Görüntü Saklama ve İşleme Sistemi (PACS)
KBT	: Kontrastlı Bilgisayar Tomografi
KRAS	: Kirsten Rat Sarcoma Virus (Gen İsmi)
LVSI	: Lenfovasküler Space Invasion (Lenfovasküler Boşluk İnvazyonu)
MMRd	: DNA mismatch repair deficiency (altgrup ismi)
MpMRG	: Multiparametrik Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NGTDM	: Neighborhood Gray-Tone Difference Matrix (Komşu Gri Ton Farkı Matrisi)
NSMP	: No specific Molecular Profile (altgrup ismi)
p53abn	: Tumor Protein 53 abnormal (altgrup ismi)
PAX2	: Paired box gene 2 (Gen İsmi)
PIK3CA	: phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase, catalytic subunit alpha (protein ismi)

POLEmut	: DNA polymerase epsilon catalytic subunit mutation (altgrup ismi)
PTEN	: Phosphatase And Tensin Homolog (Gen İsmi)
ROI	: Region of Interest
SKK	: Sınıf İçi Korelasyon Katsayısı
SS	: Standart Sapma
T1ASK	: T1 Ağırlıklı Sagital Kontrastlı (T1CE)
T2AA	: T2 Ağırlıklı Aksiyel (T2WA)
T2AK	: T2 Ağırlıklı Koronal (T2WC)
T2AS	: T2 Ağırlıklı Sagital (T2WS)
TVUS	: Transvajinal Ultrasonografi
VOI	: Volumes of interest



ENDOMETRİAL KANSERİN MULTİPARAMETRİK MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEMESİNDE RADYOMİK ÖZELLİKLERİN OKUYUCULAR ARASI TEKRARLANABİLİRLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

ÖZET

Amaç: Araştırmamızda endometrial kanserin multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme ile elde edilen farklı sekanslardan radyomik özelliklerinin okuyucular arası uyumu değerlendirilerek tekrar üretilebilirliği daha yüksek radyomik modellerin oluşturulmasına katkıda bulunmak ve böylece kliniğe geçişini kolaylaştırmak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda 59 adet patolojik tanısı konmuş ve tedavi almamış endometrial kanser hastasıyla tek merkezli ve retrospektif olarak tasarlanmıştır. Hastaların MR görüntüleri kendi ve dış merkezlerin görüntü işleme ve saklama sistemi üzerinden elde edilip bunlar üzerinden segmentasyon ve analiz yapıldı.

Bulgular: Sekans bazında ortalama SKK değerleri T2AS için 0.91 (0.61-0.99), T2AK için 0.91 (0.60-0.99) T2AA için 0.87 (0.45-0.99) T1AKS 0.92 (0.65-0.99) DAG için 0.91 (0.33-0.99) ADC için 0.89 (0.28-0.99) olarak hesaplandı. SKK'sı 0.9 ve üzeri olan uyumlu özellik yüzdesi ise T2AS, T2AK, T2AA, T1AKS, DAG ve ADC için sırasıyla %58.9, %54.2, %44.9, %57.9, %54.2 ve %45.8 olarak hesaplanmıştır. T2A sekansların planları ve tüm sekanslar arasında farklı uyumluluk seviyeleri gözlenmiştir.

Sonuç: T2A planlar arasında en yüksek okuyucular arası uyum sagittal, en düşük uyum ise aksiyel planda gözlenmiştir. Sekanslar arasında ise en yüksek okuyucular arası uyum T2AS ve T1AKS, en düşük uyum ise T2AA ve ADC sekanslarında görülmüştür. Radyomik özellik alt sınıflarında ise en yüksek uyum şekil ve GLDM'de gözlenirken, en düşük uyum NGTDM ve GLCM'de görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Manyetik Rezonans Görüntüleme, Endometrium Kanseri, Radiomiks, Tekrar Üretilebilirlik, Manuel Segmentasyon

ASSESSMENT OF INTER-READER REPRODUCIBILITY OF RADIOMIC FEATURES IN MULTIPARAMETRIC MAGNETIC RESONANCE IMAGING OF ENDOMETRIAL CANCER

SUMMARY

Objective: The aim of our study is to evaluate the inter-reader agreement of radiomic features extracted from different sequences of multiparametric magnetic resonance imaging (mpMRI) in endometrial cancer, thereby contributing to the development of radiomic models with higher reproducibility and facilitating their integration into clinical practice.

Materials and Methods: This single-center, retrospective study included 59 patients with pathologically confirmed, untreated endometrial cancer. The MRI scans of the patients were obtained from both in-house and external PACS (Picture Archiving and Communication System) databases. Segmentations and radiomic analyses were performed on these images.

Results: The median ICC values per sequence were calculated as follows: T2WS: 0.91 (0.61–0.99), T2WC: 0.91 (0.60–0.99), T2WA: 0.87 (0.45–0.99), T1CES: 0.92 (0.65–0.99), DWI: 0.91 (0.33–0.99), and ADC: 0.89 (0.28–0.99). The percentage of radiomic features with excellent agreement ($ICC \geq 0.90$) was 58.9% for T2WS, 54.2% for T2WC, 44.9% for T2WA, 57.9% for T1CES, 54.2% for DWI, and 45.8% for ADC. Different levels of agreement were observed both among T2-weighted planes and between sequences.

Conclusion: Among T2-weighted planes, the highest inter-reader agreement was observed in the sagittal plane (T2WS), while the lowest was found in the axial plane (T2WA). Among all sequences, T2WS and T1CES showed the highest agreement, whereas T2WA and ADC demonstrated the lowest. In the subclasses of radiomic features, the highest agreement is observed in Shape and GLDM, while the lowest agreement is seen in NGTDM and GLCM.

Keywords: Magnetic Resonance Imaging, Endometrial Cancer, Radiomics, Reproducibility, Manual Segmentation

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Endometrial kanser, kadınlarda en sık görülen jinekolojik malignite olup dünya genelinde kadın kanserleri arasında altıncı sırada yer almaktadır. Hastalığın erken evrelerinde tanı konulması, prognozun iyileştirilmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Görüntüleme yöntemleri, endometrial kanserin teşhisinde ve evrelemede önemli bir rol oynamaktadır. Özellikle manyetik rezonans görüntüleme (MRG), yumuşak doku kontrastının üstün olması ve multiplanar görüntüleme yeteneği sayesinde hastalığın evrelemesi ve tedavi planlamasında sıkça tercih edilen bir yöntemdir.

Son yıllarda gelişen bir alan olan radyomik analiz, görüntülerden elde edilen çok sayıda kantitatif özelliği çıkararak bu verileri tanı, prognoz ve tedavi yanıtını öngörmek amacıyla kullanmayı amaçlamaktadır. Multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme (mpMRG) kullanılarak elde edilen radyomik özellikler, tümörün heterojenitesini non-invaziv bir şekilde değerlendirebilme potansiyeline sahiptir. Bununla birlikte, radyomik analizlerin klinik uygulamaya entegrasyonu için bu özelliklerin güvenilirliğinin ve tekrarlanabilirliğinin değerlendirilmesi gerekmektedir. Özellikle farklı gözlemciler arasında radyomik özelliklerin tekrarlanabilirliği, yöntemlerin standardizasyonu ve sonuçların tutarlılığı açısından kritik bir öneme sahiptir.

Bu çalışmanın amacı, endometrial kanserli hastalarda multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme (mpMRG) kullanılarak elde edilen radyomik özelliklerin gözlemciler arası tekrarlanabilirliğini değerlendirmektir. Farklı gözlemciler tarafından yapılan radyomik analizlerin sonuçları arasındaki uyumun incelenmesi, bu yöntemlerin klinik pratikte güvenilir bir şekilde kullanılabilirliğini test etmeye yönelik önemli bir adım olarak görülmektedir. Çalışmanın sonucunda elde edilecek bulgular, endometrial kanser tanı ve tedavisinde daha dayanıklı, genellenebilir radyomik modellerin tasarlanmasına destek olarak katkıda bulunacaktır.

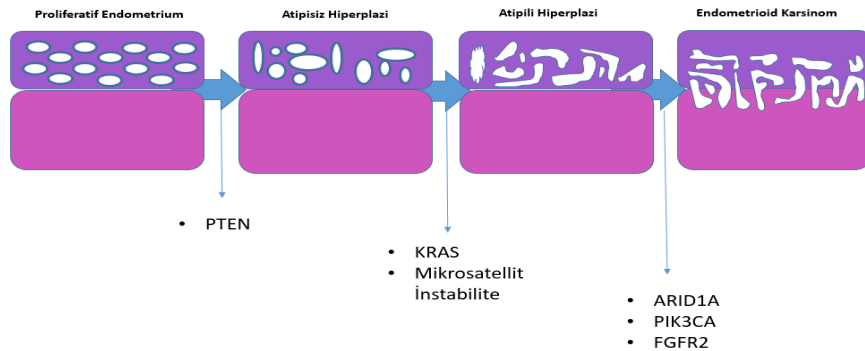
2. GENEL BİLGİLER

2.1 Endometrial Kanser

2.1.1 Epidemiyoloji

Endometrial kanser, kadınlarda rastlanan en sık altıncı ve kadın üreme sisteminin en yaygın görülen kanseridir. Dünya çapında sadece 2020 yılında 417 bin yeni vaka tanı almıştır [1]. Endometriumun iç zarını meydana getiren kontrolsüz çoğalmasından meydana gelen bu kanser tipi ağırlıklı olarak postmenopozal çağıdaki kadınları etkilemekte olup tanı anında ortanca yaş 61 olarak hesaplanmıştır [2]. Risk faktörleri arasında nulliparite, erken menarş, geç menapoz, tamoksifen kullanımı, hiperinsülinemi, polikistik over sendromu, obezite sayılabilir ve vakaların çoğu sporadiktir. Patogeneizde temel olarak karşılanmamış östrojen hipotezi, yani endometrial hücreleri progesteron ile dengelenmemiş östrojen maruziyetine bağlı genetik hataların ve dolayısıyla malin dönüşümün ihtimalinin artması öne sürülür [3,4]. Kalıtsal etyolojiye sahip endometrial kanserlerin ise çoğu Lynch sendromuna bağlı gelişir [5]

2.1.2 Endometrial kanser patogenezi



Şekil 2.1: Endometrial kanserin ortaya çıkmasında rol oynayan lezyonlar ve ilgili mutasyonlar. PTEN: Phosphatase And Tensin Homolog (Gen İsmi), KRAS: Kirsten Rat Sarcoma Virus (Gen İsmi), ARID1A: AT-rich interactive domain-containing protein 1A (protein ismi), PIK3CA: phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase, catalytic subunit alpha (protein ismi), FGFR2: Fibroblast growth factor receptor 2 (protein ismi)

Erişkin kadınlarda düzenli bir döngü içerisinde, östrojen ve progesteron etkisiyle endometriumun glandüler ve stromal bileşenleri proliferer olur ve implantasyon yokluğunda dökülmeye uğrarlar. Bu döngüye menstrüel siklus adı verilir [6]. Progesteron ile dengelenmeyen östrojen üretiminde, başta glandüler bileşenin stromaya kıyasla aşırı proliferasyonu ile karakterize bazı doku değişikliklerine neden olur ve bu duruma endometrial hiperplazi adı verilir [7]. Endometrial hiperplazi atipi içerip içermemesine göre ikiye ayrılır. Atipisiz endometrial hiperplazi düşük kanser riskine sahipken (~1-3%), atipik endometrial hiperplazili hastaların yaklaşık %19'unun bir sene içerisinde endometrial karsinomaya progresyonu görülmüştür [8]. Patolojik tanıda esas olan, stromal bezlerden sitolojik olarak ayrılan yeterli boyuta sahip glandüler çoğalmanın gösterilmesi ve diğer taklitçi benin veya malign patolojilerin dışlanmasıdır. PAX2, PTEN, PIK3CA gibi moleküler değişikliklerin gösterilmesi de endometrial hiperplazinin karsinoma dönüştüğü ile ilgili tanıyı destekler [9].

2.1.3 Endometrial kanserde evreleme

Endometrial kanser geleneksel olarak iki klinikopatolojik alt gruba ayrılmıştır: genç kadınlarda daha sık görülen düşük grade endometrioid endometrial kanser ve yaşlılarda daha sık görülen, daha kötü prognozlu, moleküler temeli daha az aydınlatılmış olan, östrojen bağımsız non-endometrioid endometrial kanser [10]. Günümüzde ise bu geleneksel sınıflandırma yerini en yenisi 2023 yılında yayınlanan uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonun (FIGO) sınıflandırması gibi daha kapsamlı sınıflandırma yöntemlerine bırakmıştır [11].

2.1.4 FIGO 2023 endometrial kanser evrelemesi

Tablo 2.1: FIGO 2023 kılavuzuna göre endometrial kanserde evreleme.

Evre		Açıklama
Evre I		Uterus korusu ve yumurtalıkla sınırlı
IA		Endometriuma sınırlı hastalık veya agresif olmayan histolojik tip - yani düşük dereceli endometrioid - myometriyumun yarısından azına invaze ve lenfovasküler boşluk invazyonu (LVSI) olmayan veya fokal LVSI bulunan iyi prognozlu hastalık
	IA1	Agresif olmayan histolojik tip sadece endometrial poliple sınırlı veya endometriuma sınırlı
	IA2	Agresif olmayan histolojik tipler, myometriyumun yarısından azına invazyon gösterir ve odak LVSI olabilir
	IA3	Uterus ve overlere sınırlı düşük dereceli endometrioid kanserler
IB		Myometriyumun yarısından fazlasına invazyon gösteren agresif olmayan histolojik tipler ve fokal LVSI yok
IC		Agresif histolojik tipler, endometriyal polip veya endometriuma sınırlı
Evre II		Servikal stromaya invazyon, eksternal yayılım olmadan veya agresif tiplerin myometrial invazyon içeren hali veya belirgin LVSI
IIA		Agresif olmayan histolojik tiplerin servikal stromaya invazyonu
IIB		Agresif olmayan histolojik tiplerde belirgin LVSI
IIC		Myometriyum invazyonu olan agresif histolojik tipler
Evre III		Tümörün lokal ve/veya bölgesel yayılımı
IIIA		Uterus serozası, adneksler veya her ikisine doğrudan yayılım veya metastaz
	IIIA1	Yumurtalık veya fallop tüpüne yayılım (Evre IA3 kriterleri hariç)
	IIIA2	Uterus serozasına veya serozadan dışa yayılım
IIIB		Vajina ve/veya parametriuma veya pelvik peritona metastaz veya doğrudan yayılım
	IIIB1	Vajina ve/veya parametriuma metastaz veya doğrudan yayılım
	IIIB2	Pelvik peritona metastaz
IIIC		Pelvik veya para-aortik lenf düğümlerine metastaz veya her ikisi
	IIIC1	Pelvik lenf düğümlerine metastaz
		IIIC1a Mikrometastaz
		IIIC1b Makrometastaz
	IIIC2	Para-aortik lenf düğümlerine metastaz, böbrek damarları seviyesine kadar uzanan, pelvik lenf düğümlerine metastaz ile birlikte veya değil
	IIIC2a Mikrometastaz	
	IIIC2b Makrometastaz	
Evre IV		Mesane mukozası ve/veya bağırsak mukozası invazyonu ve/veya uzak metastaz
IVA		Mesane mukozası ve/veya bağırsak mukozasına invazyon
IVB		Pelvisin ötesine yayılmış abdominal peritoneal metastaz
IVC		Abdominal metastazlar, böbrek damarlarının üzerindeki herhangi bir ekstra veya intra-abdominal lenf düğümüne, akciğerlere, karaciğere, beyne veya kemiğe yayılım

LVSI: Lymphovascular Space Invasion

2.1.4.1 Evre 1

Evre 1a1 tümörler endometrial polip veya endometriuma sınırlı non-agresif histolojik tipleri içerir. Evre 1a2 tümörler myometriyumun %50'sinden azını tutan non agresif histolojik tipli yaygın lenfovasküler invazyon içermeyen tümörleri tarif eder. Evre 1a3 non agresif histolojik tipli, myometriyumun %50'sini tutan ve yaygın LVSI içermeyen tümörleri ifade eder.

Evre 1b tümörler myometriyumun %50'sinden fazlasını tutmuştur fakat non-agresif bir histolojiye sahiptir.

Evre 1c ise myometrial invazyon içermeyen, endometrium veya endometrial polip ile sınırlı, yaygın LVSI'ya neden olmayan tümörleri içerir.

2.1.4.2 Evre 2

Evre 2a servikal stromaya invaze nonagresif histolojik tipli tümörleri inceler. Non-agresif histolojik tipli ve yaygın LVSI içeren tümörler ise yayılımından bağımsız olarak evre 2b olarak tanımlanır. Agresif histolojik tipli olup myometrial invazyon gösteren tümörler ise evre 1c olarak gruplanır.

2.1.4.3 Evre 3

Evre 3 başlığı altında histolojiden bağımsız tüm lokal yayılım yapmış tümörler incelenir. Evre 1a3 kriterlerine uymayan ovaryan yayılıma sahip tümörler evre 3a1 kategorisine girer. Uterus serozası boyunca yayılım gösteren tümörler ise evre 3a2 kategorisindedir. Vajina ve parametriuma yayılım gösteren tümörler evre 3b1'ye dahil edilirken, peritoneal metastaz yapan tümörler evre 3b2 kategorisinde incelenir. Pelvik lenf nodu metastazı yapan tümörler evre 3c1, paraaortik lenf metastazı yapan tümörler ise evre 3c2 kategorisindedir.

2.1.4.4 Evre 4

Evre 4 başlığı altında uzak yayılım yapmış olan tümörler incelenir. Mesane ve bağırsak mukozasına yayılım yapan tümörler evre 4a, pelvis dışı peritoneal metastaz yapmış olan tümörler evre 4b, abdomen içinde renal damarların superiorunda yerleşimli lenf nodları tutulumu, karaciğer metastazı ve abdomen dışı metastazlar ise evre 4c kategorisinde incelenir.

2.1.5 FIGO evrelemesi ve moleküler sınıflandırma

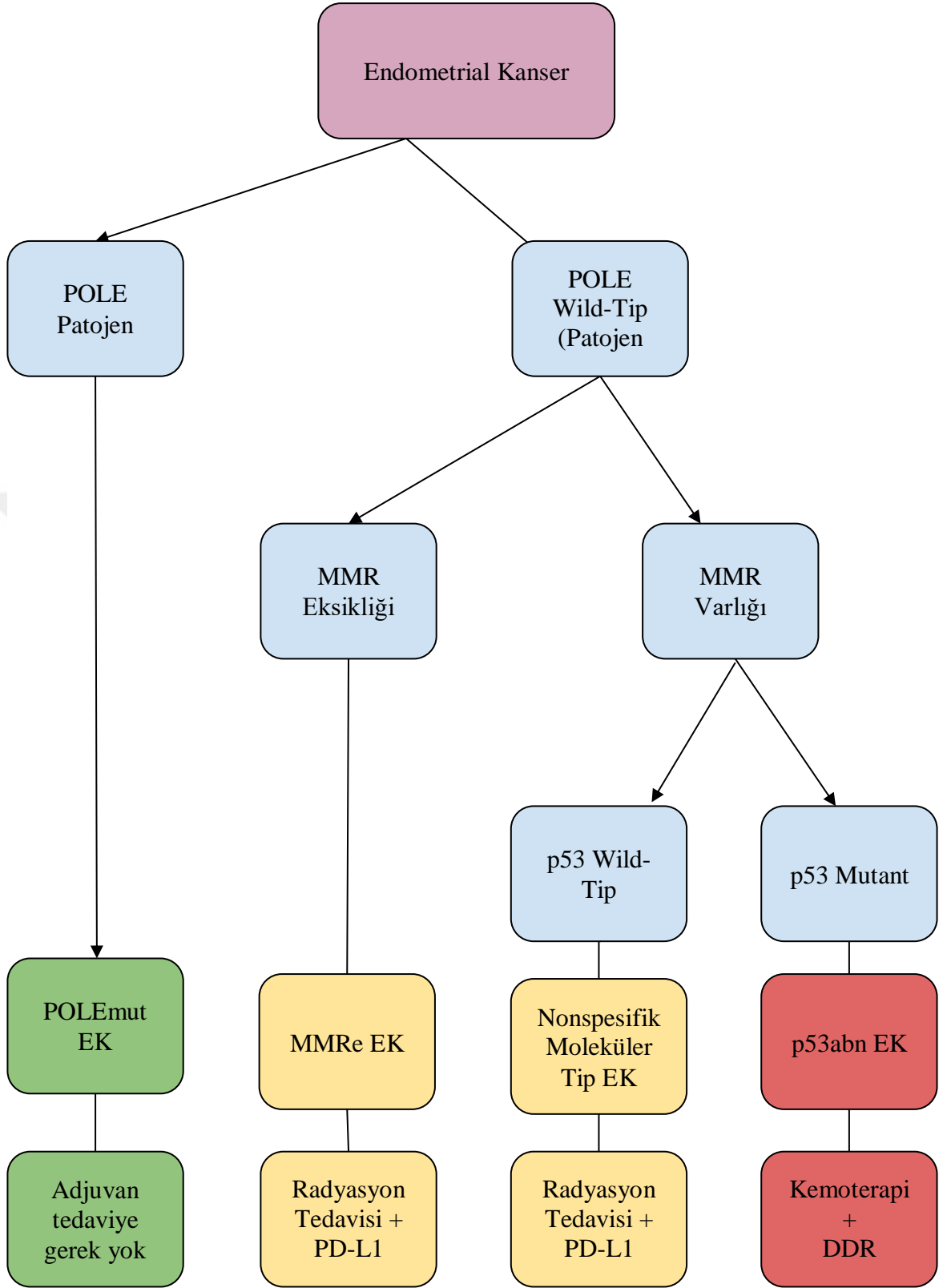
Tablo 2.2: FIGO 2023 kılavuzuna göre erken evre endometrial kanserde moleküler bulgulara göre sınıflandırma.

Evre Tanımı	Erken endometriyum kanserli hastalarda moleküler bulgular (Cerrahi evreleme sonrası Evre I ve II)
Evre IA_POLEmut	POLEmut endometrial karsinom, uterus korpusu ile sınırlı veya servikal uzanımı olan, LVSI derecesi veya histolojik tipten bağımsız olarak
Evre IIC_p53abn	p53abn endometrial karsinom, herhangi bir myometriyal invazyon ile birlikte uterus korpusu ile sınırlı, servikal invazyon olsun veya olmasın ve LVSI derecesi veya histolojik tipten bağımsız olarak

P53abn: Tumor Protein 53 abnormal (Alt grup ismi), **POLEmut:** DNA polymerase epsilon catalytic subunit mutation (Alt grup ismi)

Tüm endometrial kanser vakalarında daha iyi bir evreleme, prognoz tahmini ve tedavi planlamasındaki öneminden dolayı moleküler alttipin belirlenmesi önerilir. Endometrial kanserde moleküler alt tiplendirme şeması 4 moleküler alt grubu inceler: *POLEmut*, MMRd, NSMP, p53abn. Bunlardan *POLEmut* iyi prognozla ilişkilendirilirken, MMRd ve NSMP orta, p53abn ise kötü prognozla ilişkilendirilmiştir.

Erken endometrial kanserde Pole ve p53abn mutasyonları eğer tespit edildiyse evrelemeyi etkilemektedir. Evre 1 ve 2 endometrial kanserlerde eğer POLE mutasyonu tespit edildiyse evresine bakılmaksızın evre 1A (*POLEmut*) kabul edilmektedir. Benzer şekilde evre 1 ve 2 endometrial kanserlerde ise p53abn mutasyonu tespit edildiğinde hastalığın evresi 2c (p53abn) kabul edilir. POLE mutasyonu ve MMRd mutasyonu p53 ile birliktelik gösterdiğinde ise hastalık POLE veya MMRd gibi evrelenir.



Şekil 2.2: Endometrial Kanserde mutasyonlara göre tedavi önerileri ve iyi prognozdan (yeşil) kötü prognoza doğru (kırmızı) sıralanması. **EK:** Endometrial Kanser **POLE:** DNA polimerase epsilon catalytic subunit mutation (Alt grup ismi), **MMRd:** DNA mismatch repair deficiency (Alt grup ismi), **PD-L1:** Programmed Death Ligand (Protein ismi), **p53abn:** Tumor Protein 53 abnormal (Alt grup ismi) **DDR:** DNA Damage Response

2.1.6 Endometrial kanserin tedavisi

Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu'nun (FIGO) 2023 güncellemesi, endometrial kanseri evreleme sistemine histopatolojik ve moleküler özellikleri dahil ederek hastalığın karmaşıklığını daha iyi yansıtmaktadır. Bu revizyon, yeni evreleme kriterlerine uygun güncellenmiş tedavi algoritmalarının geliştirilmesine yol açmıştır [11]. Burada cerrahi, kemoterapi, ışın tedavisi veya immünoterapi gibi birçok tedavi biçimini arasından hastalığın yayılımı ve riskine göre en uygun olanlarının seçilmesi amaçlanır.

2.1.6.1 Erken evre hastalık (FIGO I ve II Evre)

Erken evre hastalıkta total histerektominin eşlik ettiği bilateral salpingo-oofektomi ve lenf nodu evrelemesi tedavinin ana kısmını oluşturur. Bu noktada eğer hasta düşük riskli ise adjuvan tedavi önerilmez, fakat yüksek riskli hastalarda - yüksek grade histolojisine sahip tümörler - harici ışın radyasyon tedavisi (EBRT) veya kemoterapi gibi adjuvan tedavilerin kullanılması önerilir.

2.1.6.2 İleri evre hastalık (FIGO III ve IVA Evre)

İleri evre hastalıkta, gereklilik halinde neoadjuvan tedavi sonrasında, olabilecek en fazla tümör dokusunun rezekte edildiği “debulking” cerrahisi ve bunların mümkün olmadığı durumlarda sistemik tedavi önerilir. Debulking cerrahisi sonrası EBRT veya tümör karakteristiğine göre kemoterapi kullanılabilir.

2.1.6.3 Metastatik hastalık (FIGO IVB Evre)

Metastatik hastalıkta kemoterapi veya immünoterapi gibi sistemik terapiler kullanılır. Bununla birlikte hastanın semptomlarının kontrolü için (örneğin kemik metastazına sekonder ağrı) gereklilik halinde palyatif radyoterapi gibi yöntemler de kullanılabilir.

2.1.7 Görüntüleme

Endometrial kanserin tanısında ve evrelemesinde radyolojik görüntülemelerin önemli bir rolü vardır. Tedavi yöntemi tümörün yayılımı, histoloji ve biyokimyasal özelliklerine göre belirlenmektedir.

2.1.7.1 Transvajinal ultrasonografi

Transvajinal ultrasonografi (TVUS) uterin kanama ile prezente olan hastaların endometriyumlarını değerlendirmede ilk basamak görüntüleme modalitesi olarak kullanılmaktadır. Uterin kanama endometrial kanserin en sık görülen semptomudur.

TVUS'ta postmenopozal kanama ile ilişkilendirilen endometrial heterojenite, fokal veya diffüz kalınlaşma (≥ 5 mm) endometrial kanser açısından şüpheli olarak değerlendirilmelidir [12].

2.1.7.2 Bilgisayarlı tomografi

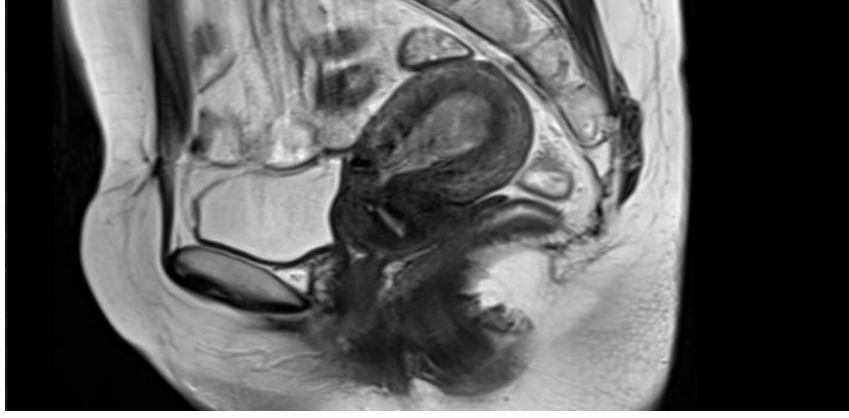
Bilgisayarlı Tomografinin (BT) endometrial kanserin lokal yayılımı değerlendirme kapasitesi sınırlıdır. Hastalığın evrenmesinde önemli rol oynayan myometrial invazyon ve servikal stromal invazyon gibi bulguları değerlendirmede BT'nin duyarlılığı (%83) ve özgüllüğü (%42) düşüktür [13]. Öte yandan torasik ve abdominal kontrastlı BT'nin (KBT) yüksek gradeli endometrial kanserin ilk değerlendirme aşamasında lenf nodu ve uzak metastazları değerlendirmede etkinliği yüksektir. Bununla birlikte torasik ve abdominal KBT'nin tedavi sonrası endometrial kanser nüksünü değerlendirmede uygun bir görüntüleme yöntemidir [14]

Bunun tespiti için uygulanan görüntüleme modaliteleri arasında ise manyetik rezonans görüntüleme tedavi yönlendiren tümörün hücresel kökeni, lokal yayılımı, varsa myometrial invazyonun derinliğini belirleme ve lenf nodu tutulumunu saptamadaki yüksek performansı sebebiyle optimal modalite olarak belirlenmiştir [11].

2.1.7.3 Manyetik rezonans görüntüleme

Kontrastlı pelvik MRG endometrial kanserin de dahil olduğu bir çok jinekolojik malignitede, sahip olduğu yüksek yumuşak doku rezolüsyonu ile altın standart olarak kabul edilmektedir [15]. Tümör yeri, yayılımı, kontürleri, derinliği ve lenf nodu tutulumu hakkında ayrıntılı bilgiler sağlayan konvansiyonel sekansların yanında alınacak kullanılan dinamik kontrastlı çekimler ve tümör içerisindeki su moleküllerin diffüsitelerini ölçen difüzyon ağırlıklı çekimler ile tümör dokusu hakkında daha kapsamlı çıkarımlar yapmak mümkün olmuştur. Uterus ve over kanser hastalığı odaklı abdominal radyoloji topluluğunun panelinde (Society of Abdominal Radiology Uterine and Ovarian Cancer Disease-Focused Panel) endometrial-myometrial arayüzü, serviks, adneksa, lokal lenf nodları ve diğer pelvik yapıları değerlendirmek için ayrıntılı bir MRG protokolü önerilmiştir [16].

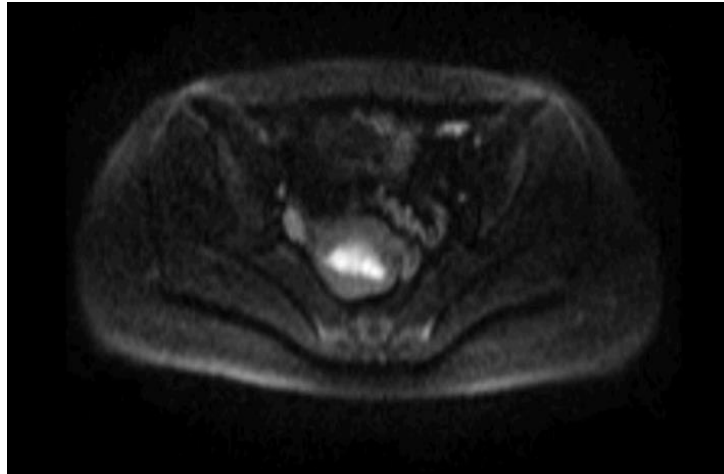
T2 ağırlıklı görüntüler



Şekil 2.3: T2 Ağırlıklı Sagittal görüntüde endometrial kanser uterin kaviteyi genişleten normal endometriuma göre hipoeoik, heterojen bir kitle olarak görülmektedir

T2 ağırlıklı görüntülerde endometrium dokusu hipointens junction zon ve bunun dışında da orta intensiteye sahip myometrium tarafından sarılan hiperintens bir doku olarak gözükür. Endometrial lezyonlar heterojen dahi olsa myometriuma göre daha hiperintens bir sinyale sahiptir. Bu sinyal farkı normal myometriumun invaze myometriumdan ayrılmasında yardımcıdır bir bulgudur. Myometrial invazyonun en iyi gösteren sekans endometrial kaviteye dik şekilde alınmış T2 ağırlıklı görüntülerdir [16]. T2 ağırlıklı görüntülerde belirgin sınır göstermeyen bir takım lezyonlarda ise myometrial invazyon araştırılması için kontrastlı görüntüler ve difüzyon ağırlıklı görüntülerden yardım alınabilir [17]. Alınan görüntünün renal hilustan pubik simfizise kadar geniş bir alanı içermesi, hidronefroz, paraaortik lenf nodları ve kemik metastazları değerlendirmek için faydalıdır [18].

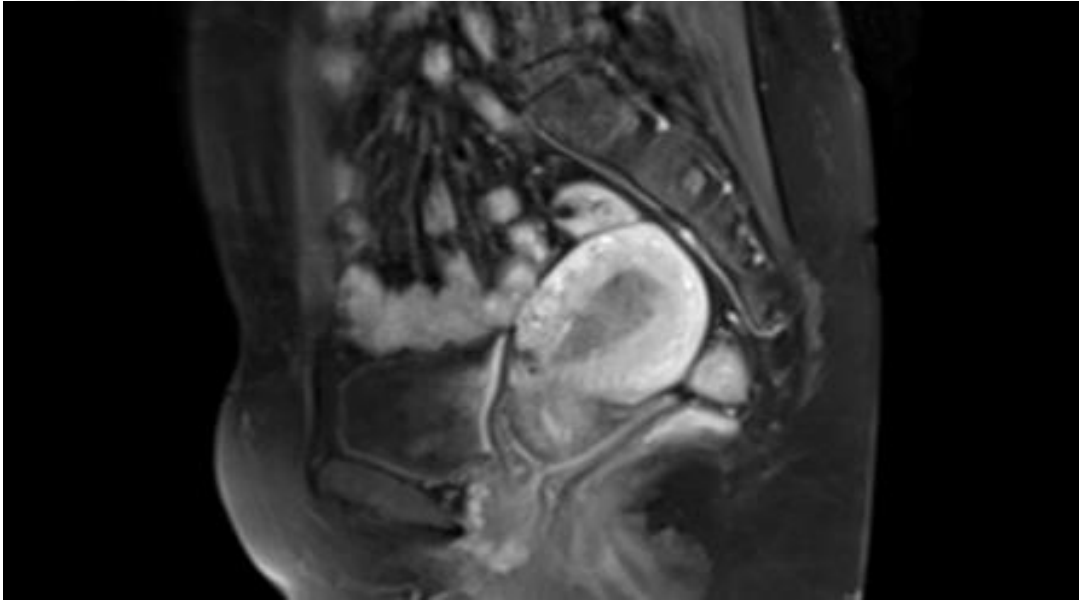
Difüzyon Ağırlıklı Görüntüler (DAG)



Şekil 2.4: Difüzyon Ağırlıklı Aksiyel görüntülerde (b800) endometrial kanser uterin kaviteyi genişleten, difüzyon kısıtlayan bir kitle olarak görülmektedir

DAG tümör sınırlarını, servikal tutulumu, myometrial invazyonu ve peritoneal implantları belirlemede T2 ağırlıklı görüntüler ile birlikte kullanıldığında tanısal isabetliliği arttıran bir görüntüleme sekansıdır. Gil ve arkadaşları myometrial invazyon araştırılırken DAG T2AG ile birlikte kullanıldığında, yalnız T2AG kullanılmasına göre daha yüksek tanısal isabetliliğe sahip olduğunu göstermiştir [19]. Guo ve arkadaşları ise T2AG ile DAG'dan oluşan füzyon görüntülerin myometrial invazyonu belirlemede tek T2AG'ye göre üstün olduğunu göstermiştir. DAG'da endometrial kanser b imajlarda hiperintens ve karşılığı gelen Apparent diffusion coefficient (ADC) görüntülerde hipointens izlenir. Rechichi ve arkadaşları 70 endometrial kanser hastası ve 36 kontrol grubuyla yaptığı bir çalışmada, normal endometrium dokusu ve polipler ile endometrial kanser dokusunun ADC değerlerinde herhangi bir örtüşme olmadığını belirterek cut off değer olarak $1.05 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{saniye}$ önermiştir [20].

Dinamik Kontrastlı Görüntüler (DKG)



Şekil 2.5: T1 Ağırlıklı Sagittal Kontrastlı görüntülerde endometrial kanser, uterin kaviteyi genişleten, myometriuma göre az kontrastlanan bir kitle olarak görülmektedir

DKG'de endometrial kanser genellikle geç fazlarda myometriuma göre daha az kontrastlanan bir yapı olarak gözükür. Kontrast enjeksiyonunun 35-40. saniyelerde alınan çekimlerde normalde yoğun kontrastlanan subendometrial zondaki kontrastlanmanın kesintilenmesiyle myometrial invazyon en iyi değerlendirilirken servikal stroma tutulumu 4-5. dakikalarda en iyi değerlendirilir [15]. Wu ve arkadaşlarının yaptığı bir meta analizde DKG nin T2AG 'y göre myometrial invazyonu belirlemede daha spesifik olduğu bulunmuştur. DAG ile DKG'nin

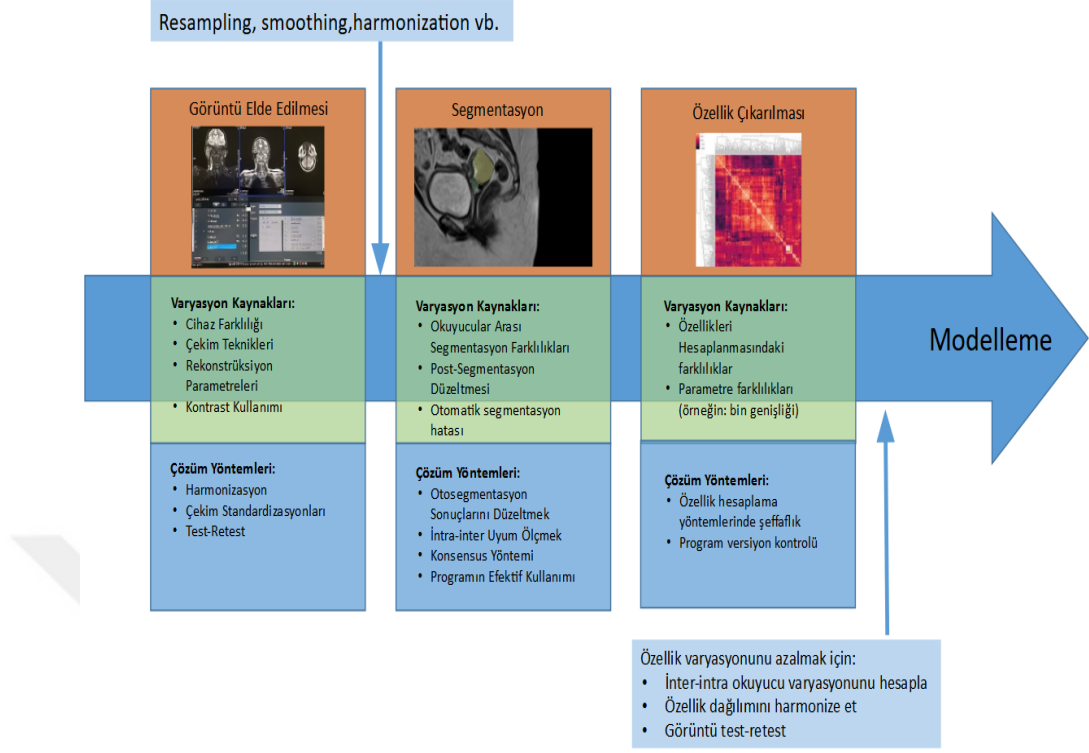
myometrial invazyonu belirlemedeki etkinliğini karşılaştırıldığı bir meta analizde DAG'ın daha yüksek spesifiteye sahip olduğu tespit edilmiştir [21].

2.2 Özellik Bazlı Radyomiks

Radyomiks, tıbbi görüntülemelerde elde olunan datanın bilgisayar ortamında yüksek verimle analiz edilerek kantitatif verilerin elde edildiği süreci tanımlar. Geleneksel radyolojik görüntülerin değerlendirilmesi sürecinin aksine, radyomiks analizinde nesnel, insan gözünün değerlendirebileceğinden daha derinlemesine bir data oluşturulur ve bu dataya "Radyomiks Özellikleri" adı verilir [22]. Buradaki temel hipotez histopatolojik ve genetik değişimlere neden olan hastalık süreçlerinin radyolojik imajlar tarafından tespit edilebilen karakteristik fenotipler ürettiği ve bu fenotipler kullanılarak çeşitli hastalıkların tanısı, prognostik ve prediktif analizi yapılabileceğidir [23]. Bu hipotezi test etmek amacıyla literatürde yapılan özelliklerle tümör biyolojisi hakkında çok sayıda çalışma radyomik analizinin potansiyel olarak, riskli ve maliyetli doku biyopsisinin yerine geçebileceğini göstermektedir [24].

Özellik bazlı radyomiks analizinde görüntülerin segmente edilen bir kısımdan daha önceden matematiksel olarak tanımlanmış özellikleri elde edilir. Bu özelliklerden genellenebilir ve dayanıklı modeller üretmek için, özellik seçim algoritmaları kullanılarak, varılmak istenen sonuç ile ilgili en alakalı özellikler seçilir ve bunlar kullanılarak modelleme yapılır. Hesaplanan özellikler veriden bağımsız bir biçimde tanımlandığından, özellik bazlı radyomik çalışmaları, derin öğrenme kullanılarak oluşturulan modellerin aksine, büyük miktarda veriye ve işlemci gücüne ihtiyaç duymaz. Aynı zamanda, derin öğrenme modellerinin aksine, hesaplanan özelliklerin matematiksel tanımları mevcut olduğundan biyolojik süreçlerle olan ilişkileri ile yorum yapılabilir. Fakat elde edilen özelliklerin kompleks oluşu bu ilişkilerin patofizyolojik bağlamda yorumlanmasını çok zor hatta insan anlayışıyla imkansız olduğu anlamına gelebilir [25].

2.2.1 Radyomik çalışmalarda aşamalar ve terimler



Şekil 2.6: Radyomik model üretiminin aşamaları ve bu aşamalarda ortaya çıkabilecek varyasyonu azaltma yöntemleri

2.2.1.1 Görüntü toplama

Bir radyomik çalışmada ilk aşama görüntülerin toplanmasıdır. Standardize, yüksek kaliteli görüntülerin elde edilmesi sonraki aşamalarda gerçekleştirilecek kantitatif datanın elde edilmesinde kritik bir önem taşır. Oluşturulacak radyomik modelin farklı protokoller ve cihazlarda çalışabilecek şekilde genellenebilir ve dayanıklı (robust) olması günlük klinik kullanım açısından önemlidir. Radyomik özellikleri medikal imaj pikselleri veya voksellerin yoğunluğu ve dağılımına göre hesaplandığından bu imajların eldesindeki parametrelerden önemli ölçüde etkilenir.

Tekrarlanabilirlik (Repeatability) ve Dayanıklılık (Robustness)

Tekrarlanabilirlik hastanın yer değişimi, nefes alışı, organların hareketi, makina kalibrasyonu, çekim parametreleri gibi faktörlerden ötürü radyomik özelliklerinde oluşan değişimler tanımlar ve radyomik çalışmalarda varyasyonun kaynaklarından biridir. Tüm şartların eşit olduğu durumlarda yapılan iki ardıl çekimdeki aynı ilgi alanının (ROI) radyomik özelliklerinin birbiriyle uyumu değerlendirilerek tekrarlanabilirlik değerlendirilir.

Dayanıklılık ise sadece bir parametrenin değiştirildiği ardıl çekimlerde, o parametrenin değişimine karşı radyomik özelliklerinin uyumunu tanımlar. Örneğin sadece kesit kalınlığı değiştirilerek art arda yapılan iki çekimde, aynı ROI'den elde edilen radyomik özelliklerinin uyumu hesaplanarak, o parametreye karşı radyomik özelliğinin dayanıklılığı hesaplanır.

MR görüntülemelerde farklı matrix boyutlarının, kesit kalınlıklarının, NEX değerlerinin, TE ve TR sürelerini gibi parametrelere karşı radyomik özelliklerin dayanıklılığı ve eşit ardıl çekimlerde radyomik özelliklerinin tekrarlanabilirliği önemli bir araştırma konusudur [26].

2.2.1.2 Görüntü işleme (Image preprocessing)

Klinik uygulamalarda görüntüler birçok farklı cihaz ve protokol ile elde edilmektedir. Elde edilen modelin genellenebilir ve tekrar elde edilebilir (reproducible) olması için bir takım görüntü işleme yöntemleri kullanılmaktadır. Sıklıkla kullanılan görüntü işleme yöntemlerinden bir kısmı şunlardır: intensite normalizasyonu, resampling, gürültü azaltması (noise reduction) ve MRG manyetik alanı inhomojenite düzeltilmesi [25,27].

2.2.1.3 Segmentasyon

Radyomik özelliklerini elde edileceği alanın, 3D Slicer, FreeSurfer, ITK-SNAP, ImageJ gibi yazılımlar kullanılarak, sınırlarının çizilmesi işlemine segmentasyon denir [28]. Bu alan ROI olarak isimlendirilir ve üç veya iki boyutlu olabilir. Segmentasyon işlemi manuel, yarı-otomatik ya da tam otomatik şekillerde yapılabilir. Birçok kaynak uzman okuyucular tarafından yapılan manuel segmentasyonu altın standart olarak kabul edilmektedir [29]. Fakat manual segmentasyon yoğun iş gücü gerekliliği ve geniş veri kümelerine uygulanmasındaki zorluğun yanı sıra okuyucular arası varyasyondan etkilenmektedir.

Tekrar üretilebilirlik (Reproducibility)

Aynı hastada iki veya daha fazla okuyucunun yaptığı ölçümlerin radyomik özelliklerinin uyumuna etkisi tekrar üretilebilirlik olarak tanımlanır ve önemli bir araştırma konusudur. Velasquez ve arkadaşları tarafından 2013 yılında yapılan bir çalışmada 20 adet skuamöz dışı hücreli akciğer kanseri tümörü 3D-Slicer programındaki alan büyütme algoritması kullanılarak semi-otomatik ve manuel olarak segmente edilmiştir [30]. Bu segmentasyonlar altın standart kabul edilen patolojik numune ölçümleriyle kıyaslandığında semi-otomatik segmentasyonların daha yüksek

uyumluluk (overlap fraksiyonları >0.9 , daha düşük volüm varyasyonu ($p=0.0003$), daha düşük belirsizlik alanları ($p=0.0002$) gösterdiği saptanmıştır.

Yukarıda tanımlanan yöntemleri ve veritabanını kullanan başka bir araştırmada ise Parmar ve arkadaşları sınıf içi korelasyon katsayısını tekrar üretilebilirliğin belirteci olarak ölçtüğü bir başka çalışmada, üç bağımsız gözlemci ikişer kez semi-otomatik, beş bağımsız hekim 20 adet skuamöz dışı hücreli akciğer kanseri tümörü manuel olarak segmente etmiştir [31]. Bu çalışmada da semi-otomatik segmentasyonların sınıf içi korelasyon katsayısı manuel segmentasyonlara göre daha yüksek hesaplanmıştır ($SKK = 0.8560.15$, $p = 0.0009$ vs $SKK = 0.7760.17$)

Tümörlerin çeşitliliği ve kompleks yapılarından ötürü tam-otomatik segmentasyonlar şimdilik sadece hedef kitlenin çok basit olduğu durumlarda, mesela akciğerde malign nodül ayırımında [32], sınırlı kalmıştır. Tam otomatik yöntemler okuyucular arası varyasyonlar maruz olmadığından ideal yöntemler olarak karşımıza çıksa da belirtilen nedenlerden ötürü şimdilik radyomik modellerinde yaygın kullanım alanı bulamamaktadır.

2.2.1.4 Özellik elde edilmesi

Segmente edilen medikal görüntülerden çok sayıda kantitatif radyomik özellik elde edilebilir. Bu özellikleri büyük bir kısmı tümör heterojenitesini yansıtır. Matematiksel hesaplanma yöntemi birbirine çok yakın olarak yüzlerce farklı radyomik özellik elde edilse de bu özellikler genelde dört ana alt grupta toplanır: Şekil Özellikleri, Birinci Dereceden İstatistiksel Özellikler (Histogram Bazlı Özellikler de denir), İkinci Dereceden İstatistiksel Özellikler ve Yüksek Dereceli İstatistiksel Özellikler. Radyomik özellik tipleri ve bunları eldesi hakkında gelecek bölümlerde ayrıntılı olarak bahsedilecektir.

2.2.1.5 Özelliklerin seçilimi

Elde edilen yüzlerce özellikten hepsi oluşturulmaya çalışılan prediktif model açısından aynı öneme sahip değildir. Bu özelliklerden birçoğu sabit, yinelenmiş, gereksiz, alakasız, yüksek korelasyonlu veya modelin aşırı öğrenmesine (overfitting) katkıda bulunmaktadır. Bu da oluşturulan modelin imaj gürültüsüne çok hassas olmasına yol açar. Aşırı öğrenmede model analiz edilen veriye çok iyi veya hatta tam olarak uyabilir. Öğrenme verisinde mükemmel isabetliliğe yol açan bu durum, modelin başka veri kümelerine uygulanabilirliğini düşürür. Bu riski azaltmak için elde edilen çok sayıda kantitatif özellik arasından denetimli ve denetimsiz yöntemler kullanılarak

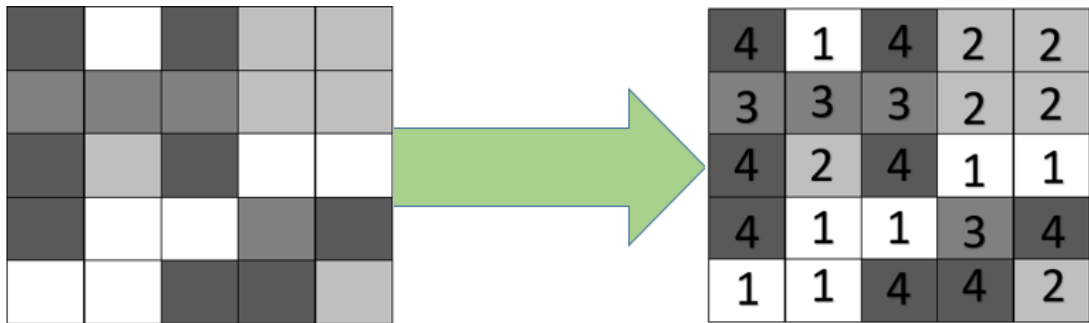
seçim yapılır [33,34]. Denetimsiz seçim tekniklerinde hedef etiket dikkate alınmaksızın gereksiz özelliklerin uzaklaştırılması sağlanır. Denetimsiz seçim tekniklerine örnek olarak: Principal Component Analysis ve Cluster Analysis verilebilir [33].

Denetimli seçim tekniklerinde ise hedef etiket dikkate alınarak seçilen özelliklerde problemin çözümüne katkısı dikkat alınarak seçim yapılır. Böylece sınıflandırmaya en çok katkısı olan özellikler diğerlerinden ayrıştırılır. En sık kullanılan denetimli seçim tekniklerine örnek olarak random forest classifier ve the least absolute shrinkage and selection operator verilebilir [33].

2.2.1.6 Modelleme

Hedef sınıflandırmayla en alakalı radyomik özellikleri seçildikten sonra matematiksel modellemeye geçilir. Bu aşamada çalışmanın amacına göre farklı makine öğrenmesi algoritmaları bu modellemede kullanılabilir. Lineer ve mantıksal regresyon, karar ağaçları (rastgele orman algoritması gibi), destek vektör makinesi en sık kullanılan algoritmalarından bir kaçını oluşturur. Önceden eğitim ve test alt kümelerine ayrılmış veri kümesinde, algoritma eğitim veri kümesinde eğitilir. Sonrasında elde edilen modelin sınıflandırma yeteneği test veri kümesinde deneyerek, eğitilen modelin klinik gerçek dünyada kullanılabilirliği incelenir. Test veri kümesinin gerçek hayattaki, makine, protokol, segmentasyon farklılıklarını yansıtabilecek büyüklükte ve heterojen olması beklenir.

2.2.2 Radyomik özellik alt sınıfları

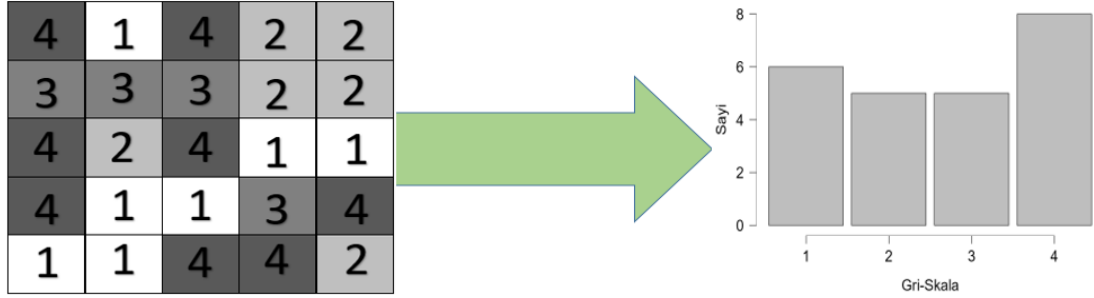


Şekil 2.7: İlgili görüntüdeki voksellerin radyomik analiz için kantifikasyonu

Radyomik konulu araştırmaları okumak için veya radyomik araştırması yapmak için radyomik özelliklerinin ayrıntılı bilgisine sahip olmak gerekli değildir. Matematiksel temelini bilmeden dahi radyomik özellikleri ve bunların alt sınıfları hakkında genel bir bilgiye sahip olmak, çalışma sonucu tanımlanan modelin daha kolay yorumlanmasına olanak sağlar. Aşağıda tanımladığımız radyomik özellikleri alt

sınıfları çalışmamızda kullanılanlar ile sınırlı olup daha bu özelliklerle alakalı daha kapsamlı bir okuma yapmak isteyenlere İmaj Biyobelirteçleri Standardizasyon İnişiyatifi raporu incelemelerini öneririz [35].

2.2.2.1 Histogram Özellikleri (Birinci Dereceden İstatistik Özellikleri)



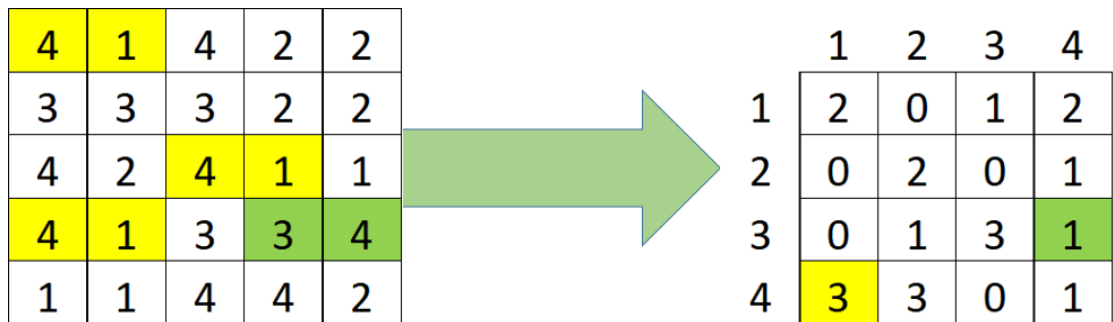
Şekil 2.8: Kantifiye edilmiş voksellerin birinci dereceden istatistik özellikleri analizi için histograma dönüştürülmesi

Medikal görüntü grinin farklı tonlarına sahip çok sayıda piksel veya voksel meydana gelir. Bu piksellerin tüm görüntüde oluşturduğu gri tonlarının oluşturduğu histogramın üzerinden tanımlanan özelliklere histogram özellikleri adı verilir. Bu özellikler aynı zamanda tek piksel veya tek voksel analizi üzerinden elde edildiğinden *Birinci Dereceden İstatistik Özellikleri* (First-order features) şeklinde de tanımlanır. Bu özelliklere örnek olarak maksimum, minimum, varyans, persentiller, intensite dağılımının şeklini tanımlayan kurtosis (yığılma) veya skewness (çarpıklık) verilebilir.

2.2.2.2 Doku özellikleri (İkinci dereceden istatistik özellikleri)

Medikal görüntüyü meydana getiren piksellerin komşu pikselleri ile olan ilişkisini değerlendiren ve bu yüzden ilgili alanın (ROI) doku özelliklerini değerlendirdiği için doku özellikler olarak da adlandırılan bu özellik sınıfında, radyomik özellikleri piksellerin oluşturduğu gri-skala matrislerinden hesaplanır. Bu özellikler hesaplanma biçimlerine göre farklı alt sınıflara ayrılır.

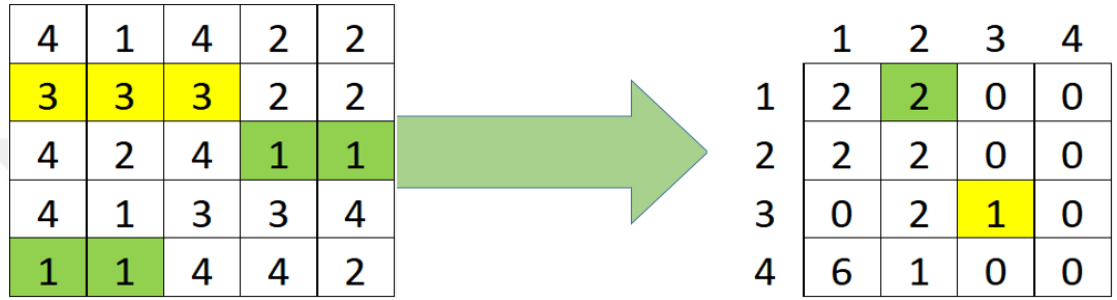
Gray-Level-Cooccurance-Matrix (GLCM)



Şekil 2.9: Kantifiye edilmiş voksellerin GLCM özelliklerinin nasıl çıkarıldığının temsili bir örneği

GLCM özellikleri ilk defa Haralick ve arkadaşları tarafından 1973 yılında tanımlanmış olup, ikinci dereceden bir gri-skala histogramıdır [36]. GLCM, piksel veya vokseller arasındaki mekansal gri skala birlikteliklerini farklı yönler bazında (örneğin iki boyutlu özelliklerde yatay, dikey veya diagonal olmak üzere üç, üç boyutlu özelliklerde 13 yönlü), önceden belirlenmiş uzaklıklar kullanılarak inceler.

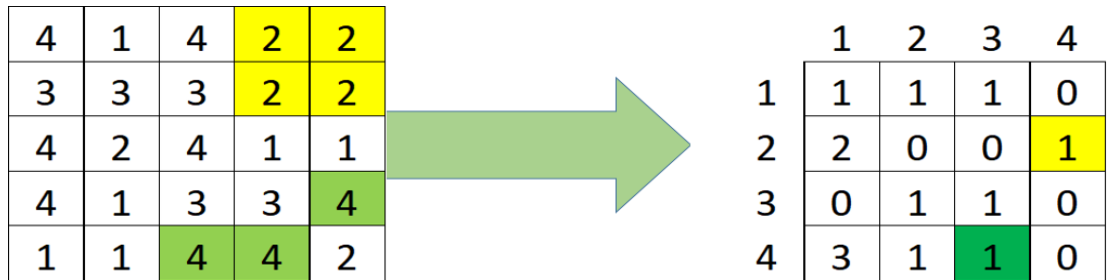
Gray-Level Run-length Matrix (GLRLM)



Şekil 2.10: Kantifiye edilmiş voksellerin GLRLM özelliklerinin nasıl çıkarıldığının temsili bir örneği

İlk defa Galloway ve arkadaşları tarafından 1975 yılında tanımlanan GLRLM özellikleri art arda yerleşen aynı gri skalasına sahip piksel veya voksellerin, bir veya birden fazla yönde, mekansal dağılımı hakkında bilgi verir [37].

Gray-Level Size Zone Matrix (GLSZM)



Şekil 2.11: Kantifiye edilmiş voksellerin GLSZM özelliklerinin nasıl çıkarıldığının temsili bir örneği

İlk defa Thibault ve arkadaşları tarafından 2014 yılında tanımlanan GLSZM özellikleri, pikseller arasındaki ilişkiyi GLRLM özelliklerine benzer şekilde değerlendirir [38]. Fakat burada yan yana gelen aynı gri skalasına sahip piksellerin oluşturduğu gruplar yani zonlar dikkate alınır. Bu zonlar oluşturulurken yön bilgisi dikkate alınmaz fakat zonların büyüklüğünü belirten uzaklıklar dikkate alınır. Pikseller ne kadar homojen dağılmışlar ise oluşacak matriks de o kadar geniş ve düz olacaktır.

Gray-Level Distance Zone Matrix (GLDZM)

Thibault ve arkadaşları tarafından GLSZM ile birlikte tanımlanan, prensip olarak GLSZM'ye benzeyen olan GLDZM özelliklerinde aynı gri skalasına sahip piksellerin oluşturduğu birleşik zonların aynı zamanda ROI uçlarına eşit uzaklıkta olması istenir [38]. Bu yüzden GLDZM özellikleri hem doku hem de şekil hakkında bilgi verir.

Neighborhood Gray-Tone Difference Matrix (NGTDM)

İlk defa Amadasun ve King tarafından 1989 yılında tanımlanan NGTDM, önceden tanımlanmış bir uzaklık sınırları içerisinde, bir pikselin, komşu piksellerin ortalama intensitelerinin arasındaki farkları toplamını inceler [39].

2.3 Radyomiks Çalışmalarında Tekrar Üretilirlik Problemi

Güncel literatürde radyomiks alanında on binden fazla makale yayınlanmış olsa da halen klinik anlamda sınırlı bir kullanım alanı bulabilmiştir [40]. Bunun temel nedeni ise radyomiks modelleme iş akışını meydana getiren basamakların neden olduğu varyasyonun ortaya çıkardığı reproducibility sorunudur [41]. Birçok radiomik özelliği haftalar hatta dakikalar aralıklarla yapılan çekimlerde varyasyon göstermektedir [42-46]. 2014 yılında yapılan bir çalışmada akciğer kanseri hastalarında 15 dakika arayla çekilen test ve tekrar test BT taramasından çıkarılan 219 radyomik özelliğin sınıf içi korelasyon katsayısı (ICC) değerlendirildi [44]. Bu 219 özellikten sadece 66 tanesinin test ve tekrar test çekimlerinde 0.9 ve üzeri SKK'ya ulaşması, önemli sayıda özelliğin güvenilir olmadığını göstermektedir. Reijd ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada manuel segmentasyon varyasyonunun MRG sekanslarından elde edilen radyomik özelliklerini nasıl etkilediği incelenmiştir [47] Bu çalışmanın sonuçlarında T1 ağırlıklı kontrastlı sekanslar en yüksek tekrar üretilebilirlik ve ADC sekanslar en düşük tekrar üretilebilirlik göstermiştir. Aynı zamanda özellik sınıflarının sekanslar arasında uyumunun değişmediği saptanmıştır. Bu ve benzeri çalışmalar daha genellenebilir ve tekrar edilebilir radyomik modellerin oluşturulabilmesi için sistemler, modaliteler, çekim varyasyonları bazında tekrar üretilebilirlik çalışmalarının yapılması gerektiğini ortaya koymaktadır.

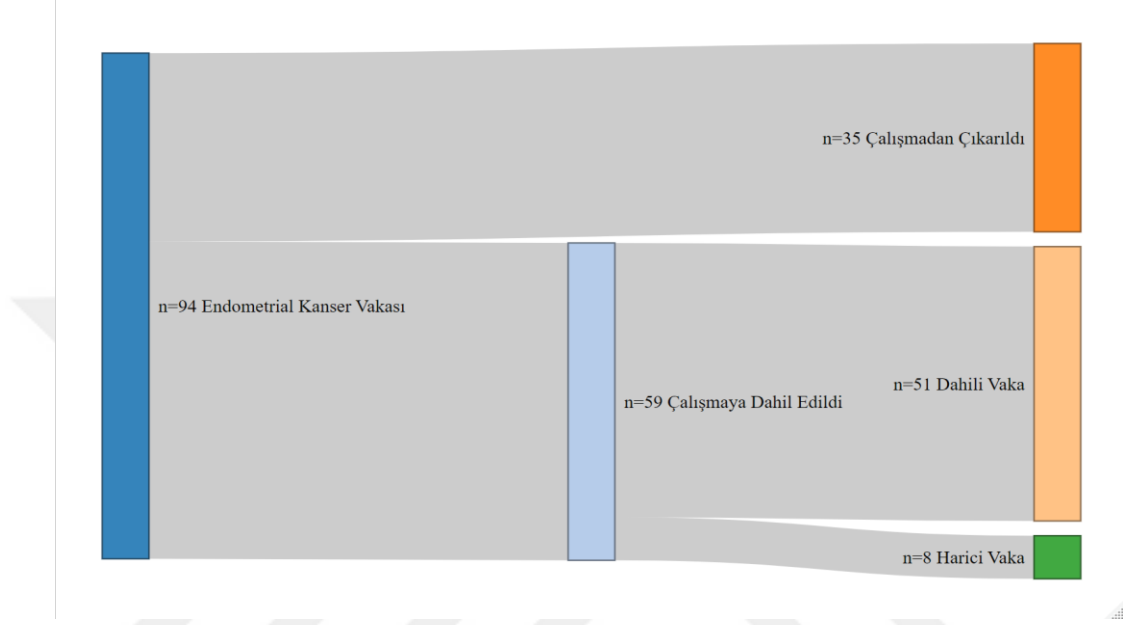
Radyomik modellerin kliniğe geçişini zorlaştıran diğer nedenler arasında özellikle prospektif çoklu-merkez çalışmalarının azlığı, dış merkezde algoritmaların test edilmemesi ve doğal olarak yayınlanan sonuçların tekrar üretilebilirliğinin düşük

olması sayılabilir. METRICS [48] ve RQS [49] gibi girişimler ile radyomik çalışmalarının kalite-standardizasyonu artırılarak bunun önüne geçilmeye çalışılmaktadır. Örneğin RQS bir radyomik çalışmasının kalitesini data seçimi, görüntüleme, özellik eldesi, özellik analizi ve modelleme gibi ayrı basamaklarındaki aşamaları ayrı ayrı kantitatif biçimde 31 puan üzerinden skorlayarak radyomik çalışmalarının kalitesini arttırmayı amaçlamaktadır. Bu skor aşamalarından birinin oluşturan “Dayanıklı Segmentasyon” basamağı farklı gözlemcilerin farklı anlardaki segmentasyonlarının varyasyonu ve buna bağlı gürültünün önüne geçmek için ya farklı okuyucular tarafından segmentasyon yapmayı ya da nefes almanın farklı zamanlarında ölçüm yapmayı önermektedir.

Bu çalışmalardan da görülebileceği gibi tekrar üretilebilirlik radyomik analizin kliniğe geçişinde önemli bir engel olup, bu yönde yapılacak araştırmalar, radyomik modellerinin laboratuvarlardan klinik kullanıma geçmesi sürecinde önemli bir rol oynayacaktır. Bugüne kadar endometrial kanserle alakalı 30’ dan fazla radyomik model çalışması yapılmıştır [50]. Bununla birlikte endometrial kanserin MRG modaliteleri bazında radyomik özelliklerin okuyucular arası uyumunu değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamız literatürdeki bu boşluğu doldurmayı hedeflemekte ve gelecek endometrial kanser bazlı radyomik çalışmalara yol göstermeyi amaçlamaktadır.

3. MATERYAL VE METOD

3.1 Hasta Seçimi



Şekil 3.1: Hasta Seçimi Şeması

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Etik Kurulu yapılan retrospektif araştırmaya (E-54022451-050.04-168547) onay vermiştir. 2018 Şubat ve 2025 Şubat Tarihleri arasında endometrial kanser tanısı almış ve preoperatif kontrastlı multiparametrik MRG ile değerlendirilen hastalar çalışmaya katılmıştır.

Çalışmaya dahil olmak için şu kriterler dikkate alınmıştır:

- Yapılan çekimlerde üç planlı T2AG, Sagittal T1 kontrastlı görüntüler ve difüzyon sekansları alınmış,
- Çekim yapıldığı andan önce hiç bir tedavi almamış olmak.

Aşağıdaki kriterlerden biri mevcutsa hastalar çalışma dışı bırakıldı:

- Artefaktlı görüntüler,
- Gözükmeyen veya çok küçük (<1cm) tümörler,
- İleri derecede hemorajinin tümör görünürlüğünü bozduğu hastalar,

Bu şekilde 8'i dış merkezlerden toplamda 59 adet hasta çalışmaya alındı.

(Tablo 3.1)

3.2 İmajların Elde Edilmesi

Tablo 3.1: Çalışmaya katılan hastaların çekimlerinin yapıldığı merkez ve makinalar ile ilgili bilgiler.

Marka	Model	Hasta Sayısı	Manyetik Alan Gücü (Tesla)	Merkez
Siemens	Avanto	53	1.5	Dahili
Siemens	Amira	1	1.5	Harici
Siemens	Aera	1	1.5	Harici
Siemens	Essenza	1	1.5	Harici
Siemens	Vida	1	3	Harici
General Electric	HDxt SIGNA	1	1.5	Harici
General Electric	HDe Signa	1	1.5	Harici

İlgili kriterlere uygun hastaların imajları hastanemiz görüntü saklama ve iletişim sistemleri (GSİS: Fujipacs) veritabanından elde edildi. Hastanemiz üçüncü basamak bir sağlık kuruluşu olduğundan bazı hastaların çekimleri sevk olundukları hastanede yapılmış ve sistemimize yüklenmiştir. Toplamda iki ayrı markanın 7 farklı MRG cihazı kullanıldı. Orijinal MRG çekiminden elde edilen ADC haritaları, yenileri oluşturulmadan, klinik uygulamayı taklit edecek şekilde kullanıldı. MR görüntülerinin elde edildiği cihazların özellikleri tablo 3.1’de belirtilmiştir.

3.3 Segmentasyonlar

İlgili volümler (VOI- Volumes of interest) 3DSlicer (V5.6.2) açık kaynaklı programı kullanılarak manuel olarak segmente edildi [51]. Abdominopelvik radyolojide tecrübeli iki adet (sırayla 7 ve 12 yıl) uzman radyolog (AA ve MAG) ile 4 yıllık tecrübesi olan bir radyoloji asistanı (FA) birbirlerinden bağımsız bir şekilde endometrial kanser alanlarını segmente ettiler. Radyoloji asistanı, gereken vakalarda 15 yıllık abdominal radyoloji tecrübesi olan başka bir uzmandan yardım almıştır (HT). Okuyucular dikkatli bir şekilde, lezyon çevresinde olabilecek diğer yapılardan (myom veya implant) kaçınarak endometrial kanser alanlarını T2A Sagittal (T2AS) T2A

Koronal (T2AK) T2A Aksiyel (T2AA) T1A Sagital Kontrastlı (T1ASK) ve Difüzyon Ağırlıklı sekanslarda çizmişlerdir. Difüzyon ölçümlerinde en yüksek b değeri kullanılmıştır. Difüzyon Ağırlıklı Görüntülerde (DAG) yapılan çizimler ADC haritalarında olduğu gibi aktarılmıştır. Segmentasyon örnekleri Şekil 4.1’de gösterilmiştir.

3.4 Radyomiks

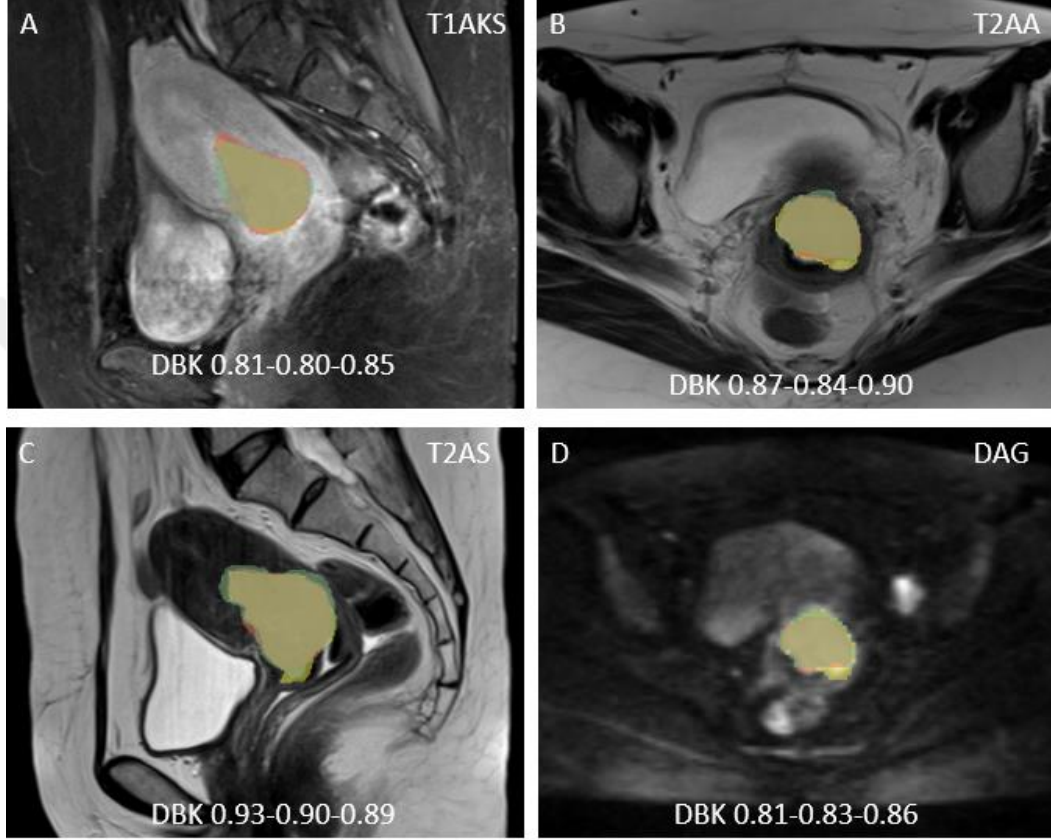
Her bir sekans için Pyradiomics (v3.0.1) kullanılarak 107 radyomik özellik çıkarılmış olup, toplamda 642 özellik elde edilmiştir [52]. Özellik çıkarımı, aşağıdaki 7 farklı sınıftan özellikleri içermektedir: İlk Derece (First Order) (n = 18), Gri Seviye Bağımlılık Matrisi (GLDM) (n = 14), Gri Seviye Eş-Oluşum Matrisi (GLCM) (n = 24), Gri Seviye Koşu Uzunluğu Matrisi (GLRLM) (n = 16), Gri Seviye Bölge Boyutu Matrisi (GLSZM) (n = 16), Komşu Gri Ton Farkı Matrisi (NGTDM) (n = 5) ve Şekil (Shape) (n = 14). Özellik çıkarımı sırasında bin genişliği 18 olarak ayarlanmıştır. Gözlemciler arası uyumu etkileyebilecek faktörleri önlemek amacıyla herhangi bir filtre veya standardizasyon uygulanmamıştır.

3.5 İstatistiksel Analiz

Segmentasyonların dahil ettiği piksellerin benzerliğinin karşılaştırılması için her okuyucu çiftinin her sekansta Dice Benzerlik Katsayısı (DBK) hesaplanmıştır. Sınıf içi Korelasyon Katsayısının (SKK) tek ölçümlere dayalı, mutlak uyum sağlayan, çift yönlü rastgele etkiler modeli kullanarak gözlemciler arası uyum değerlendirildi. Burada mutlak uyumu uygun tanım olarak seçmemizin sebebi, tutarlılık tanımının eşik analizlerinde kullanıldığında daha az tekrarlanabilir özelliklere neden olabilmesidir. Koo ve arkadaşlarına göre burada çıkan sonuçlar şu şekilde yorumlanmıştır: $SKK < 0.5$ için zayıf, $0.50 \leq SKK < 0.75$ için orta, $0.75 \leq SKK < 0.90$ için iyi ve $SKK \geq 0.9$ için mükemmel [53]. Hesaplanan radyomiks özelliklerinden SKK’sı 0.9 ve üzeri olanlar okuyucular arası değişikliklere dayanıklı kabul edildi. Her sekans ve plan bazında SKK hesaplandı. Alt gruplar arasındaki SKK farklılıklarını karşılaştırmak için betimleyici istatistikler kullanıldı. R Studio üzerinde (R Studio Team v4.3.3) R programlama dili (R Core Team v4.4.2) kullanılarak istatistikler hesaplandı ve ilgili grafikler oluşturuldu [54]. “Tidyverse” ve “irr” kütüphaneleri kullanıldı.

4. SONUÇLAR

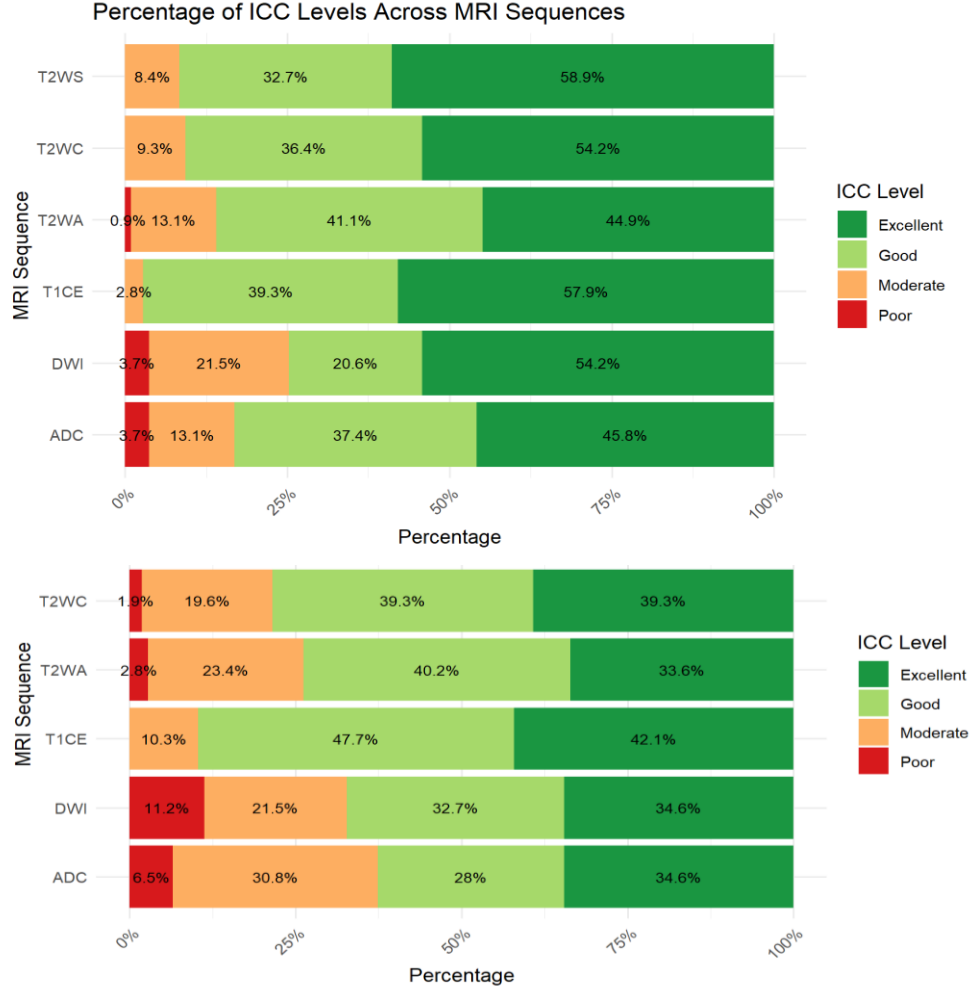
4.1 Hasta Popülasyonu ve Segmentasyon Ölçütleri



Şekil 4.1: 3 ayrı okuyucu tarafından segmente edilen bir endometrial kanser vakasında farklı modaliteler (**A:**T1A Kontrastlı Sagittal, **B:**T2A Aksiyel, **C:**T2A Sagittal, **D:**Difüzyon Ağırlıklı Görüntüler) ve ikili çiftlerin DBK ile ölçülen uyumu

Çalışmamızda 59 adet preoperatif endometrial kanseri olan hastanın görüntüleri kullanıldı. Ortalama yaş 62 (38-88) olarak hesaplandı. T2A Sagittal görüntüler baz alındığında mesh volume özelliğinin tüm okuyucular ortalaması alındığında ortalama lezyon volümü 23973mm^3 olarak hesaplandı. Aynı yöntemle lezyon kısa aksı ortalama yaklaşık 2 cm ve uzun aksı ortalama yaklaşık 4.5 cm olarak ölçüldü. Bütün segmentasyonların Dice Skoru ortalaması 0.77 olarak hesaplandı. Sekans bazında ise Dice Skoru ortalamaları T2A Sagittal için 0.79 (0.51-.0.92 SS:0.07), T2A Koronal için 0.77 (0.53-0.92 SS:0.09), T2A Aksiyel için 0.8 (0.59-0.91 SS:0.08), T1 Kontrastlı Sagittal için 0.77 (0.4-0.9 SS:0.07), DAG için 0.73 (0.42-0.9 SS:0.08) hesaplandı.

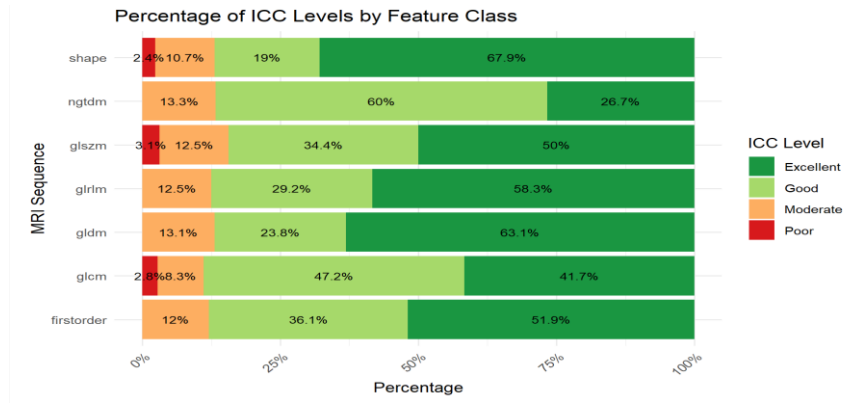
4.2 Sekanslar



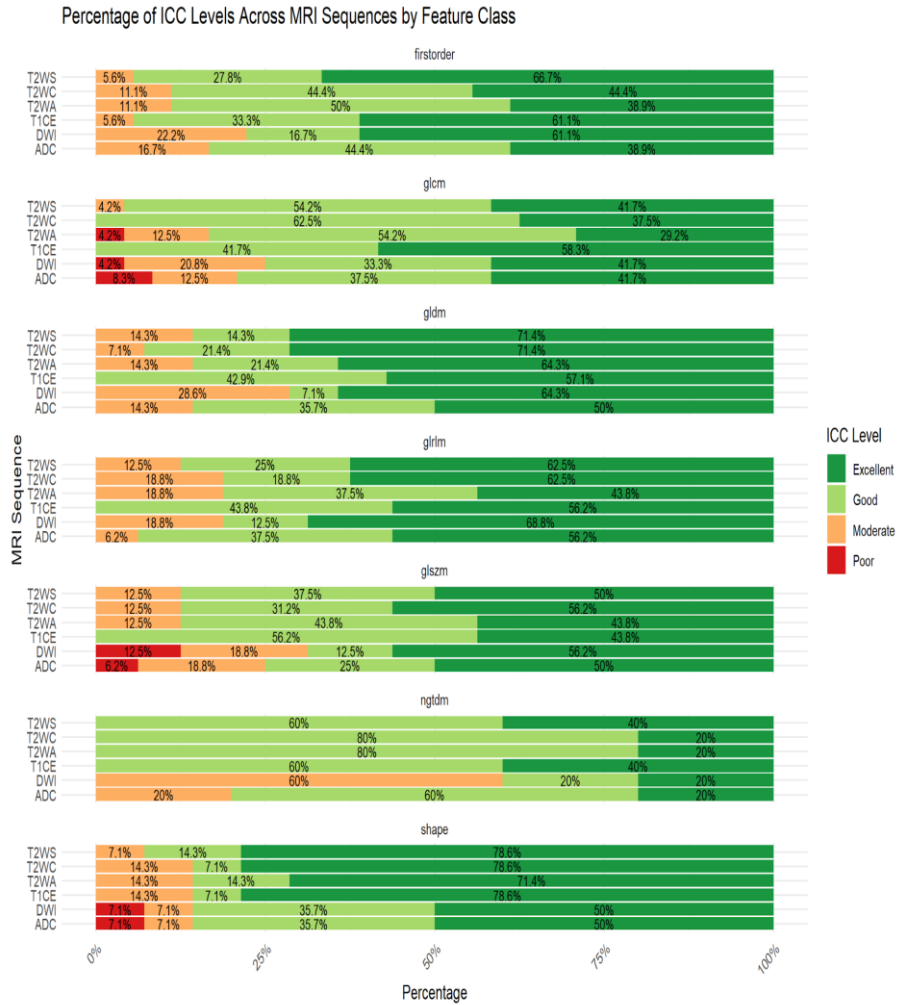
Şekil 4.2: Radyomik özelliklerin sekans bazında gözlemciler arası tekrarlanabilirliği; Sınıf İçi Korelasyon Katsayısı (SKK) ve %95 Güven Aralığı alt sınırı (LB 95%GA) ile gösterilmiştir

Toplamda 338/642 radyomik özelliği (%53) okuyucular arası segmentasyon değişikliklerine rağmen mükemmel (SKK>0.9) tekrarlanabilirlik gösterdi. %95'lik güven aralığının alt sınırı kullanıldığında ise bu oran 240/642 (%37) değerlendirildi. T2AS ve T1KS'den elde edilen radyomik özellikleri en iyi yeniden üretilebilirliği gösterirken (sırasıyla 58.9% ve 57.9%) T2AA ve ADC'den elde edilen radyomik özellikleri en düşük (sırasıyla 44.9% ve 45.8%) yeniden üretilebilirliği gösterdi. Sekans bazında ortalama SKK değerleri T2AS için 0.91 (0.61-0.99), T2AK için 0.91 (0.60-0.99) T2AA için 0.87 (0.45-0.99) T1KS 0.92 (0.65-0.99) DWI için 0.91 (0.33-0.99) ADC için 0.89 (0.28-0.99) olarak hesaplandı. Radyomik özelliklerinin uyumu SKK ve %95'lik güven aralığı (Şekil 4.2) için grafiksel olarak gösterildi.

4.3 Radyomik Özellik Sınıfları



Şekil 4.3: Radyomik özelliklerin radyomik sınıfları bazında gözlemciler arası tekrarlanabilirliği



Şekil 4.4: Radyomik özelliklerin radyomik sınıf ve sekans bazında gözlemciler arası tekrarlanabilirliği

Radyomik özelliklerinin sınıflarının uyumluluğu yönünden incelendiğinde şekil ve GLDM özellikleri (sırasıyla 67.9% ve 63.1%) en iyi yeniden üretilebilirliği gösterirken, NGTDM ve GLCM (sırasıyla 26.7% ve 41.7%), en düşük yeniden üretilebilirliği göstermiştir (Şekil 4.3 ve Şekil 4.4).

4.4 Tüm Sekanslarda Uyumlu ve Uyumsuz Olan Radyomik Özellikleri

Tüm Sekanslarda Uyumsuz (SKK<0.9)		Tüm Sekanslarda Uyumlu (SKK≥0.9)	
shape	Elongation	shape	LeastAxisLength
shape	Flatness	shape	MajorAxisLength
shape	Sphericity	shape	Maximum2DDiameterSlice
firstorder	Kurtosis	shape	Maximum3DDiameter
firstorder	Minimum	shape	MinorAxisLength
firstorder	Skewness	glcm	Id
firstorder	Variance	glcm	Idm
glcm	Correlation	gldm	DependenceEntropy
glcm	DifferenceVariance	gldm	LargeDependenceEmphasis
glcm	Idmn	gldm	SmallDependenceEmphasis
glcm	Idn	glrlm	GrayLevelNonUniformity
glcm	MCC	glrlm	LongRunEmphasis
gldm	GrayLevelVariance	glrlm	RunLengthNonUniformityNormalized
gldm	LowGrayLevelEmphasis	glrlm	RunPercentage
gldm	SmallDependenceLowGrayLevelEmphasis	glrlm	RunVariance
glrlm	GrayLevelVariance	glrlm	ShortRunEmphasis
glrlm	LongRunLowGrayLevelEmphasis	glszm	GrayLevelNonUniformity
glrlm	LowGrayLevelRunEmphasis	glszm	SizeZoneNonUniformity
glrlm	ShortRunLowGrayLevelEmphasis	glszm	ZonePercentage
glszm	GrayLevelVariance		
glszm	SmallAreaLowGrayLevelEmphasis		
ngtdm	Contrast		
ngtdm	Strength		

Şekil 4.5: Tüm sekanslarda uyumlu ($SKK \geq 0.9$, yeşil) ve tüm sekanslarda uyumsuz ($SKK < 0.9$, kırmızı) olan radyomik özellikler

Radyomik özelliklerinden 19'u tüm sekanslarda mükemmel uyum gösterirken 23 tanesi tüm sekanslarda uyumsuzdur. Sınıflar bazında değerlendirildiğinde NGTDM ve First Order sınıflarından hiç bir özellik tüm sekanslarda mükemmel uyumluluk göstermemiştir (Şekil 4.5).

5. TARTIŞMA

Okuyucu çiftlerinin sekans bazlarındaki DBK'ları ve şekil özelliklerinin uyumu dikkate alındığında, okuyucuların segmentasyon kontürleri arasında, T2AA'da en az (DBK:0.8) ve DAG'de en fazla (DBK:0.73) olmak üzere, bir fark olduğu görülmektedir. Bu segmentasyonların içerdiği ortak alanı tanımlayan DBK'nın ortalamaları arasında, DAG/ADC hariç, sekans bazında büyük farklar izlenmemiştir. Bu segmentasyon anlamındaki nispeten daha düşük DBK'yı veritabanımızdaki görüntülerin büyük bir kısmının 1.5 Tesla manyetik alan gücüne sahip makineler tarafından yapılması, difüzyon görüntülemelerin daha düşük sinyal-gürültü oranını sahip olmasına neden olarak segmentasyonu zorlaştırmasına bağladık. Bu difüzyon görüntülerdeki daha düşük ortalama DBK'yı açıklamaktadır. Araştırmamızda gerçek bir radyomik modelleme çalışmasını yansıtmayı amaçladığımızdan, sekans bazındaki düşük DBK gösteren vakaları da çalışmamızda tutmayı yeğledik.

Belirtilen segmentasyonlardan elde edilen radyomik özellikleri, sekanslar arasında karşılaştırıldığında T1KS ve T2AS görüntülerden elde edilen özelliklerin en yüksek tekrar üretilebilirliğe (Sırasıyla 57.9% ve 59.9%), T2AA ve ADC görüntülerden elde edilen özelliklerin en düşük tekrar üretilebilirliğe (Sırasıyla 44.9% ve 45.8%) sahip olduğu izlenmektedir.

Bulgularımız okuyucular arasındaki segmentasyon farklılıklarının radyomik özelliklerinde anlamlı bir etkiye sahip olduğu izlenimini uyandırmaktadır. Sekanslar bazında hesaplanan radyomik özelliklerin uyumu değerlendirildiğinde, DBK ortalaması veya SS'i ile açıklanamayacak farkların olduğu görülmektedir. Reijd ve arkadaşlarının 30 adet Kolorektal karaciğer metastazını, 3 farklı okuyucu ile segmente ederek, manuel segmentasyon kontür farklılıklarının radyomik özellik uyumunu MR sekanslarında değerlendirdikleri çalışmada, okuyucuların segmentasyondaki kontür farklılıklarının MR bazlı radyomik özelliklerinin uyumunu az miktarda etkilediği öne sürülmüştür [47]. Fakat segmentasyonun akciğer nodülü veya karaciğer metastazı gibi lezyonlara göre daha zor yapılan, çalışmamızda olduğu gibi, EK benzeri lezyonlarda kontür farklılıklarının radyomik özellik uyumunda çok daha etkili olduğu

görülmektedir. Özellikle myometrial invazyona sekonder gelişen bu kontürleme zorluğuna rağmen yine de yüksek tekrar üretilebilirliğe sahip radyomik özelliklerin olduğu görülmektedir. Xue ve arkadaşlarının 2021 yılında, farklı organlarda yapılmış 100'den fazla radyomik çalışmasını inceleyerek yaptığı analizde, okuyucular arası segmentasyon farklılıklarının radyomik özelliklerinin tekrar üretilebilirliğine etkisinin oldukça sınırlı olduğu öne sürülmüştür [55]. Yine bu analizde MRG modalitesi ile yapılan ve SKK'nın segmentasyon farklılıklarındaki uyumu değerlendirdiği çalışmaların, uyum analizinden sonra ortalama %80'inin (%20-%100) kullanılmaya uygun olduğu -Yeterli Özellik Oranı- değerlendirilmiştir. Ancak bu analizde yeterli özellik oranını modaliteler bazında değerlendirilmiş olsa da, lezyon bazında değerlendirilmemiştir. Aynı zamanda analizin bu kısmında sadece bir adet EK radyomik çalışması yer almaktadır. Dolayısıyla EK'de MRG bazlı radyomik model oluşturan çalışmalarda [56-58] segmentasyon farklılıklarının özellik uyumuna etkisi önemli bir araştırma konusudur. Özellikle uyum değerlendirmesinde SKK kullanan endometrial kanser radyomik modelleme çalışmalarında kullanılan radyomik özellikler tekrar üretilebilirliğin 0.75 [57] veya 0.8 [59] gibi farklı değerler seçilmesine göre filtreleneceğinden bu sınırın nereye konulduğu büyük önem arz etmektedir. Uyum için seçilen SKK'nın bir standardizasyonu olmadığından bu tip çalışmalarda bu belirsizliğin önüne geçmek için, farklı SKK değerlerinde uyumlu olan radyomik özelliklerinin oranı belirtmek, oluşturulan radyomik imzada kullanılan özelliklerin SKK'sını ayrıca belirtmek daha tekrar üretilebilir modeller oluşturmamıza imkan sağlayacaktır.

T2 ağırlıklı görüntüler üzerinde yapılan segmentasyonların şekil özelliklerinin uyumu ve DBK'ları incelendiğinde 3 radyoloğun, her plan için segmente edilen alanların benzerliğinde yakın sonuçlar elde edildiği görülmektedir. Çizilen alanın benzerliğine rağmen T2AA'dan elde edilen radiomik özelliklerinin uyumu tüm sınıflarda T2AS'nin gerisinde kalmaktadır. Bu EK'de MRG bazlı radyomik modelleri oluştururken sadece sekansın değil çekim planının da dikkate alınması gerektiği izlenimini uyandırmaktadır. Çalışmaların büyük bir kısmı T2A sekanslardan Sagittal planı segmentasyon için kullansa da bazı çalışmalarda aksiyel [60] veya aksiyel-oblik [61] gibi planların da segmentasyon için kullanıldığını göstermekte olup, bu yaklaşım elde edilen özelliklerin tekrar üretilebilirliğini etkileyebilir.

Çalışmamızda segmentasyon maskesi DAG üzerinden konularak ADC özellikleri paralel olarak çıkarılmıştır. Bununla birlikte ADC haritasından elde edilen

radyomik özelliklerinin uyumu bilhassa birinci dereceden özelliklerde DAG'den elde edilenlere göre düşük kalmıştır. Bu büyük ihtimalle kullanılan MRG makinalarının ve ADC görüntüleri elde etmekte kullanılan programların farklı oluşunun sonucudur [62-64]. Günlük klinik şartları taklit etmek adına orjinal ADC haritalarını, standardize bir metod ile rekonstrüksiyon yapmadan, olduğu şekilde kullandık. Özellik çıkarımı yapmadan önce farklı normalizasyon-nicemleme (quantization) yaklaşımları uygulaysaydık, iki okuyucudan elde edilecek radyomik özelliklerinin uyumunda bir artış sağlayabilirdik [66]. Biz çalışmamızda DAG üzerinden yapılan segmentasyonları kullandık. Fakat segmentasyonu ADC üzerinde yapmış olsaydık tekrar üretilebilirlikte bir artış görebilirdik.

Şekil özellikleri radyomik özellik grupları arasında en yüksek uyumu gösteren sınıf olmuştur. Hem MRG bazlı hem de BT bazlı çalışmalarda şekil özellikleri, hem test-retest hem de okuyucu farklılıklarına en dayanıklı özellik sınıfları arasında bulunmakta olup, bulgularımız literatür ile uyumludur [66-68]. Şekil özelliklerinden "Elongation" "Flatness" "Sphericity" tüm sekanslarda düşük tekrar üretilebilirlik göstermesine rağmen, "Least Axis Length" "Major Axis Length" "Maximum 2D Diameter Slice" "Maximum 3D Diameter Slice" "Minor Axis Length" özellikleri tüm sekanslarda yüksek tekrar üretilebilirlik göstermiştir. Yukarıda bahsedilen özelliklerden ilk üçü de lezyonun yuvarlaklığını ölçtüğünden, kesit kalınlığı, çözünürlük ve segmentasyon gibi faktörlerden belirgin biçimde etkilendiğini öne sürüyoruz. Bununla birlikte lezyonun en geniş ve en dar çaplarını ölçen özelliklerin uyumlu oluşu, lezyon sınırlarında belirsizlikler olsa da, okuyucuların lezyon büyüklüğü konusunda benzer anlayışlara sahip olduğunu göstermektedir.

Radyomik özellikleri alt sınıflarına göre karşılaştırıldığında tüm sekanslarda en düşük tekrar üretilebilirlik NGTDM sınıfında ait çıktı. NGTDM sınıfının düşük tekrarlanabilirliği [69] ve farklı okuyucuların segmentasyonlarına olan hassaslığı [47] farklı hastalıklar bazında gösterilmiş olup, bulgularımız literatür ile uyumludur.

Gelecekte okuyucular arası varyasyonların en aza indirilmesi adına tam otomatik segmentasyon teknikleri kullanılması hedeflenmektedir. MRG'de endometrial kanser segmentasyonu yapılması için eğitilen bir derin öğrenme modelinin segmentasyonlarından elde edilen radyomik özelliklerinin, deneyimli bir radyoloğun manuel segmentasyonundan elde edilen radyomik özellikleriyle uyumu karşılaştırıldığında birinci-dereceden ve şekil özellik sınıflarının doku özellik sınıflarına göre daha yüksek uyum gösterdiği saptanmıştır [70]. Aynı zamanda bu

segmentasyon modelinin altın standart kabul edilen ve modeli eğiten veriyi segmente eden radyolog ile segmentasyonları kıyaslandığında 0.806 ortalama DBK'ya ulaştığı görülmüştür. Bu DBK bizim çalışmamızdaki okuyucu çiftlerin tüm sekanslar bazında ortalama DBK'sına benzer bir veri sunmaktadır. Bu çalışmada her manuel segmentasyon ve otomatik segmentasyonların radyomik özelliği uyumlu olsa da, segmentasyon için eğitilen modelin altın standart kabul ettiği okuyucuya göre modelin de segmentasyon alanının değişeceği unutmamalıdır. Bu altın standartlar arasında bizim çalışmamızda elde edilen daha düşük uyumlar, eğer böyle bir otomatik segmentasyon modeli oluşturulacaksa birden fazla deneyimli radyologun, tercihen farklı zamanlarda yaptığı segmentasyonlarla eğitilmesi gerektiğini aksi takdirde otomatik segmentasyonla elde edilen radyomik özelliklerinin orjinal okuyucunun önyargılarını (bias) yansıtacağını düşünüyoruz.

Çalışmamıza 59 adet, 9 farklı MR cihazından elde edilmiş görüntülere sahip, tedavi öncesi EK hastaları dahil edildi. Bu heterojen popülasyonun sonuçlarımızı daha genellenebilir yaptığını inanıyoruz. Daha iyi radyomik modeller üretilmesi adına, farklı merkezlerden elde edilen görüntülerle eğitilmesi çekim farklılıklarını kompanse ederek daha genellenebilir hale getirecektir [71]. Bu çalışmayla EK için, ilk MRG bazlı tekrar üretilebilirlik çalışmasının ortaya koyarak diğer araştırmacıların da sonuçlarını bunlarla kıyaslamasını öneriyoruz. Sonuçlarımızın gelecekte yapılacak EK radyomik modellerinin genellenebilirliği ve tekrar üretilebilirliğine katkıda bulunmasını umuyoruz.

Çalışmamızın bir takım sınırlılıkları vardı. İlk olarak çalışma retrospektif tasarlanmıştı. İkinci olarak sadece 59 hasta çalışmaya dâhil edildi, ancak daha fazla hasta eklenerek sonuçlarımızın güvenilirliği artırılabilir. Üçüncüsü çalışmamızda sadece orjinal radyomik özellikleri kullanılmış olup wavelet özellikler dâhil edilmemiştir. Dördüncüsü 59 çekimden 58 tanesinde 1.5 Tesla manyetik alan gücüne sahip MR makinası kullanılmış olup, bu özellikle difüzyon görüntülerde, sinyal-gürültü oranını etkileyerek, segmentasyon kalitesini düşürmüş olabilir. Son olarak harici çekimler toplam çekimleri yaklaşık %14'ünü oluşturmakta ve bu çekimlerin büyük bir kısmı (57/59) Siemens markasının modelleri tarafından yapılmaktadır. Bu yönden daha farklı markaların modelleri kullanılarak daha heterojen bir veri kümesi oluşturulması daha genellenebilir sonuçlara ulaşmamızda faydalı olabilirdi.

6. SONUÇ

Bildiğimiz kadarıyla, bu çalışma, endometrial kanserin MRG bazlı radyomik analizlerinde segmentasyon farklılıklarının radyomik özelliklerin tekrar üretilebilirliği üzerindeki etkilerini sistematik biçimde değerlendiren ilk örnektir. Bulgularımız, özellikle T2 ağırlıklı Sagittal ve T1 ağırlıklı kontrastlı sagittal görüntülerde yüksek tekrar üretilebilirliğe sahip radyomik özelliklerin varlığını ortaya koyarken, T2 ağırlıklı aksiyel ve ADC görüntülerin radyomik özelliklerinde düşük tekrar üretilebilirliği göstermiştir. Bu da sekans ve çekim planı tercihinin model geliştirme sürecinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Şekil özelliklerinin, lezyon büyüklüğünü yansıtan metrikler açısından yüksek uyum göstermesi, segmentasyon farklılıklarına rağmen bazı temel ölçümlerde okuyucular arasında ortak bir algının bulunduğunu düşündürmektedir. Aynı zamanda özellik alt gruplarında şekil dışındaki alt gruplardan GLDM ve GLRLM en yüksek NGTDM ve GLCM en düşük uyumu göstermektedir. Bu da endometrial kanserde bütün özellik sınıflarının okuyucular arası varyasyondan aynı etkilenmediğini göstermektedir.

Segmentasyonun zorluk derecesinin, özellikle difüzyon görüntülemeler gibi düşük sinyal-gürültü oranına sahip sekanslarda daha belirgin hale gelmesi, radyomik özelliklerin güvenilirliğini etkileyebilecek önemli bir faktördür. Buna rağmen, çalışmamızda düşük DBK sahip vakaların da dahil edilmesi, gerçek yaşam uygulamalarını daha iyi yansıtan bir modellemeye olanak tanımıştır.

Farklı sekanslar ve radyomik özellik sınıfları arasında değişkenlik gösteren tekrar üretilebilirlik düzeyleri, çalışmalarda hangi özelliklerin kullanılacağına dair daha dikkatli ve standardize edilmiş yaklaşımların gerekliliğini ortaya koymaktadır. Özellikle SKK eşiklerinin çalışmadan çalışmaya değişmesi, karşılaştırılabilirlik sorunlarını gündeme getirmektedir. Bu bağlamda, kullanılan SKK eşiği ile birlikte, radyomik imzada yer alan her bir özelliğin bireysel SKK değerinin raporlanması, modelin güvenilirliğini artıracaktır.

Çalışmamızın sınırlılıklarına rağmen, farklı cihazlardan elde edilen heterojen görüntülerin kullanılması, sonuçların genellenebilirliğini artıran bir unsur olarak

değerlendirilebilir. Bulgularımızın, endometrial kanserde geliştirilecek gelecekteki MRG tabanlı radyomik modellerin hem güvenilirlik hem de tekrar üretilebilirlik açısından daha sağlam temellere oturmasına katkı sağlayacağını umuyoruz.



7. KAYNAKLAR

1. **Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A.** (2021) Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.*, 71(3):209-249.
2. **Gu B, Shang X, Yan M, Li X, Wang W, Wang Q.** (2021) Variations in incidence and mortality rates of endometrial cancer at the global, regional, and national levels, 1990-2019. *Gynecologic Oncology*, 161(2):573–580.
3. **Karageorgi S, Hankinson SE, Kraft P, De Vivo I.** (2010) Reproductive factors and postmenopausal hormone use in relation to endometrial cancer risk in the nurses' health study cohort 1976-2004. *Int J Cancer*, 126(1):208-216.
4. **Arthur RS, Kabat GC, Kim MY, Wild RA, Shadyab AH, Wactawski-Wende J.** (2019) Metabolic syndrome and risk of endometrial cancer in postmenopausal women: A prospective study. *Cancer Causes Control*, 30(4):355-363.
5. **Lynch HT, Snyder CL, Shaw TG, Heinen CD, Hitchins MP.** (2015) Milestones of Lynch syndrome: 1895-2015. *Nat Rev Cancer*, 15(3):181-194.
6. **Crum CP, Hornstein MD, Stewart EA.** (2006) Evaluation of cyclic endometrium and benign endometrial disorders. *Diagnostic Gynecologic and Obstetric Pathology*. Philadelphia, Elsevier Saunders s: 441–491.
7. **Lacey JV Jr, Chia VM, Rush BB, Carreon DJ, Richesson DA, Ioffe OB.** (2012) Incidence rates of endometrial hyperplasia, endometrial cancer and hysterectomy from 1980 to 2003 within a large prepaid health plan. *Int J Cancer*, 131(8):1921-1929.
8. **Ring KL, Mills AM, Modesitt SC.** (2022) Endometrial hyperplasia. *Obstet Gynecol*, 40(6):1061-1075.
9. **Terzic M, Aimagambetova G, Kunz J, Bapayeva G, Aitbayeva B, Terzic S.** (2021) Molecular basis of endometriosis and endometrial cancer: Current knowledge and future perspectives. *Int J Mol Sci.*, 22(17):9274.
10. **Bokhman JV.** (1983) Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*, 15(1):10-17.
11. **Berek JS, Matias-Guiu X, Creutzberg C, Fotopoulou C, Gaffney D, Kehoe S.** (2023) Endometrial cancer staging subcommittee, FIGO women's cancer committee. FIGO staging of endometrial cancer: 2023. *Int J Gynaecol Obstet*, 162(2):383-394.
12. **Lin MY, Dobrotwir A, McNally O, Abu-Rustum NR, Narayan K.** (2018) Role of imaging in the routine management of endometrial cancer. *Int J Gynaecol Obstet*, 2(Suppl 2):109-117.
13. **Rodolakis A, Scambia G, Planchamp F, Acien M, Di Spiezio Sardo AF.** (2023) ESGO/ESHRE/ESGE Guidelines for the fertility-sparing treatment of patients with endometrial carcinoma. *Hum Reprod Open*, 2023(1):hoac057.
14. **Reinhold C, Ueno Y, Akin EA, Bhosale PR, Dudiak KM, Jhingran A.** (2020) ACR Appropriateness Criteria® Pretreatment evaluation and follow-up of endometrial cancer. *J Am Coll Radiol*, 17(11S):S472-S486.

15. **Nougaret S, Horta M, Sala E, Lakhman Y, Thomassin-Naggara I, Kido A.** (2019) Endometrial cancer MRI staging: Updated guidelines of the european society of urogenital radiology. *Eur Radiol*, 29(2):792-805.
16. **Maheshwari E, Nougaret S, Stein EB, Rauch GM, Hwang KP, Stafford RJ.** (2022) Update on MRI in evaluation and treatment of endometrial cancer. *Radiographics*, 42(7):2112-2130.
17. **Neves TR, Correia MT, Serrado MA, Horta M, Caetano AP, Cunha TM.** (2022) Staging of endometrial cancer using fusion T2-weighted images with diffusion-weighted images: A way to avoid gadolinium? *Cancers (Basel)*, 14(2):384.
18. **Meissnitzer M, Forstner R.** (2016) MRI of endometrium cancer - how we do it. *Cancer Imaging*, 9(16):11.
19. **Gil RT, Cunha TM, Horta M, Alves I.** (2019) The added value of diffusion-weighted imaging in the preoperative assessment of endometrial cancer. *Radiol Bras.*, 52(4):229-236.
20. **Rechichi G, Galimberti S, Signorelli M, Franzesi CT, Perego P, Valsecchi MG.** (2011) Endometrial cancer: Correlation of apparent diffusion coefficient with tumor grade, depth of myometrial invasion, and presence of lymph node metastases. *AJR Am J Roentgenol*, 197(1):256-262.
21. **Deng L, Wang QP, Chen X, Duan XY, Wang W, Guo YM.** (2015) The combination of diffusion- and T2-weighted imaging in predicting deep myometrial invasion of endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Comput Assist Tomogr*, 39(5):661-673.
22. **Lambin P, Rios-Velazquez E, Leijenaar R, Carvalho S, van Stiphout RG.** (2012) Radiomics: Extracting more information from medical images using advanced feature analysis. *Eur J Cancer*, 48(4):441-447.
23. **Kumar V, Gu Y, Basu S, Berglund A, Eschrich SA, Schabath MB.** (2012) Radiomics: The process and the challenges. *Magn Reson Imaging*, 30(9):1234-1248.
24. **Song J, Yin Y, Wang H, Chang Z, Liu Z, Cui L.** (2020) A review of original articles published in the emerging field of radiomics. *Eur J Radiol*, 127:108991.
25. **Lohmann P, Galldiks N, Kocher M, Heinzl A, Filss CP, Stegmayer C.** (2021) Radiomics in neuro-oncology: Basics, workflow, and applications. *Methods*, 188:112-121.
26. **Prabhu V, Gillingham N, Babb JS, Mali RD, Rusinek H, Bruno MT.** (2022) Repeatability, robustness, and reproducibility of texture features on 3 Tesla liver MRI. *Clin Imaging*, 83:177-183.
27. **Kumar V, Gu Y, Basu S, Berglund A, Eschrich SA, Schabath MB.** (2012) Radiomics: The process and the challenges. *Magn Reson Imaging*, 30(9):1234-1248.
28. **Avery E, Sanelli PC, Aboian M, Payabvash S.** (2022) Radiomics: A primer on processing workflow and analysis. *Semin Ultrasound CT MR*, 43(2):142-146.
29. **Manganaro L, Nicolino GM, Dolciami M, Martorana F, Stathis A, Colombo I.** (2021) Radiomics in cervical and endometrial cancer. *Br J Radiol*, 94(1125):20201314.
30. **Velazquez ER, Parmar C, Jermoumi M, Mak RH, van Baardwijk A, Fennessy FM.** (2013) Volumetric CT-based segmentation of NSCLC using 3D-Slicer. *Sci Rep.*, 3:3529.

31. **Parmar C, Rios Velazquez E, Leijenaar R, Jermoumi M, Carvalho S, Mak RH.** (2014) Robust Radiomics feature quantification using semiautomatic volumetric segmentation. *PLoS One*, 9(7):e102107.
32. **Hawkins S, Wang H, Liu Y, Garcia A, Stringfield O, Krewer H.** (2016) Predicting malignant nodules from screening CT scans. *J Thorac Oncol*, 11(12):2120-2128.
33. **Rizzo S, Botta F, Raimondi S, Origgi D, Fanciullo C, Morganti AG.** (2018) Radiomics: The facts and the challenges of image analysis. *Eur Radiol Exp.*, 2(1):36.
34. **Zhang Y, Oikonomou A, Wong A, Haider MA, Khalvati F.** (2017) Radiomics-based prognosis analysis for non-small cell lung cancer. *Sci Rep.*, 7:46349.
35. **Zwanenburg A, Vallières M, Abdalah MA, Aerts HJWL, Andrearczyk V, Apte A.** (2020) The image biomarker standardization initiative: Standardized quantitative radiomics for high-throughput image-based phenotyping. *Radiology*, 295(2):328-338.
36. **Haralick RM, Shanmugam K, Dinstein I.** (1973) Textural features for image classification. *IEEE Transactions on Systems, Man, and Cybernetics*, SMC-3, 6:610-621.
37. **Galloway MM.** (1975) Texture classification using gray level run length. *Comput Graph Image Process*, 4:172-179.
38. **Thibault GFB, Navarro C, Pereira S.** (2009) Texture indexes and gray level size zone matrix: Application to cell nuclei classification. *Pattern Recognition Inf Process*, 140-145
39. **Amadasun M, King R.** (1989) Textural features corresponding to textural properties. (Sept.-Oct.). *IEEE Trans Syst Man Cybern*, 19(5):1264-1274.
40. **Steyerberg EW.** (2019) Clinical prediction models: A practical approach to development, validation, and updating; Statistics for biology and health. Cham, Switzerland, Springer. ISBN 978-3-030-16398-3.
41. **Yip SS, Aerts HJ.** (2016) Applications and limitations of radiomics. *Phys Med Biol.*, 61(13):R150-66.
42. **Tixier F, Hatt M, Le Rest CC, Le Pogam A, Corcos L, Visvikis D.** (2012) Reproducibility of tumor uptake heterogeneity characterization through textural feature analysis in 18F-FDG PET. *J Nucl Med.*, 53(5):693-700.
43. **Leijenaar RT, Carvalho S, Velazquez ER, van Elmp J, Parmar C, Hoekstra OS.** (2013) Stability of FDG-PET radiomics features: An integrated analysis of test-retest and inter-observer variability. *Acta Oncol*, 52(7):1391-1397.
44. **Balagurunathan Y, Gu Y, Wang H, Kumar V, Grove O, Hawkins S.** (2014) Reproducibility and prognosis of quantitative features extracted from CT images. *Transl Oncol*, 7(1):72-87.
45. **Balagurunathan Y, Kumar V, Gu Y, Kim J, Wang H, Liu Y.** (2014) Test-retest reproducibility analysis of lung CT image features. *J Digit Imaging*, 27(6):805-823.
46. **van Velden FH, Nissen IA, Jongsma F, Velasquez LM, Hayes W, Lammertsma AA.** (2014) Test-retest variability of various quantitative measures to characterize tracer uptake and/or tracer uptake heterogeneity in metastasized liver for patients with colorectal carcinoma. *Mol Imaging Biol.*, 16(1):13-18.
47. **van der Reijd DJ, Chupetlovska K, van Dijk E, Westerink B, Monraats MA, Van Griethuysen JJM, Lambregts DMJ, Tissier R, Beets-Tan RGH, Benson S, Maas M.** (2024) Multi-sequence MRI radiomics of colorectal liver metastases: Which features are reproducible across readers? *Eur J Radiol*, 172:111346.

48. **Kocak B, Akinci D'Antonoli T, Mercaldo N, Alberich-Bayarri A, Baessler B.** (2024) METHodological Radiomics Score (METRICS): A quality scoring tool for radiomics research endorsed by EuSoMII. *Insights Imaging*, 15(1):8.
49. **Lambin P, Leijenaar RTH, Deist TM, Peerlings J, de Jong EEC, van Timmeren J.** (2017) Radiomics: The bridge between medical imaging and personalized medicine. *Nat Rev Clin Oncol*, 14(12):749-762.
50. **He J, Liu Y, Li J, Liu S.** (2024) Accuracy of radiomics in the diagnosis and preoperative high-risk assessment of endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis. *Front Oncol*, 14:1334546.
51. **Fedorov A, Beichel R, Kalpathy-Cramer J, Finet J, Fillion-Robin JC, Pujol S.** (2012) 3D Slicer as an image computing platform for the quantitative imaging Network. *Magn Reson Imaging*, 30(9):1323-1341.
52. **van Griethuysen JJM, Fedorov A, Parmar C, Hosny A, Aucoin N, Narayan V.** (2017) Computational radiomics system to decode the radiographic phenotype. *Cancer Res.*, 77(21):e104-e107.
53. **Koo TK, Li MY.** (2016) A guideline of selecting and reporting intraclass correlation coefficients for reliability research. *J Chiropr Med.*, 15(2):155-63. doi: 10.1016/j.jcm.2016.02.012
54. **R Core Team** (2021) A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. Erişim 15 Ocak 2025 <https://www.R-project.org/>
55. **Xue C, Yuan J, Lo GG, Chang ATY, Poon DMC, Wong OL, Zhou Y, Chu WCW.** (2021) Radiomics feature reliability assessed by intraclass correlation coefficient: A systematic review. *Quant Imaging Med Surg.*, 11(10):4431-4460.
56. **Xu X, Li H, Wang S, Fang M, Zhong L, Fan W.** (2019) Multiplanar MRI-based predictive model for preoperative assessment of lymph node metastasis in endometrial cancer. *Front Oncol*, 9:1007.
57. **Yan BC, Ma XL, Li Y, Duan SF, Zhang GF, Qiang JW.** (2021) MRI-based radiomics nomogram for selecting ovarian preservation treatment in patients with early-stage endometrial cancer. *Front Oncol*, 11:730281.
58. **Liu XF, Yan BC, Li Y, Ma FH, Qiang JW.** (2022) Radiomics nomogram in assisting lymphadenectomy decisions by predicting lymph node metastasis in early-stage endometrial cancer. *Front Oncol*, 12:894918.
59. **Jia Y, Hou L, Zhao J, Ren J, Li D, Li H, Cui Y.** (2024) Radiomics analysis of multiparametric MRI for preoperative prediction of microsatellite instability status in endometrial cancer: A dual-center study. *Front Oncol*, 14:1333020.
60. **Yan R, Qin S, Xu J, Zhao W, Xin P, Xing X.** (2024) A comparison of 2D and 3D magnetic resonance imaging-based intratumoral and peritumoral radiomics models for the prognostic prediction of endometrial cancer: A pilot study. *Cancer Imaging*, 24(1):100.
61. **Liu D, Huang J, Zhang Y, Shen H, Wang X, Huang Z.** (2024) Multimodal MRI-based radiomics models for the preoperative prediction of lymphovascular space invasion of endometrial carcinoma. *BMC Med Imaging*, 24(1):252.
62. **Ghosh A, Singh T, Singla V, Bagga R, Khandelwal N.** (2017) Comparison of Absolute Apparent Diffusion Coefficient (ADC) values in ADC maps generated across different postprocessing software: Reproducibility in endometrial carcinoma. *AJR Am J Roentgenol*, 209(6):1312-1320.
63. **Traverso A, Kazmierski M, Shi Z, Kalendralis P, Welch M, Nissen HD.** (2019) Stability of radiomic features of Apparent Diffusion Coefficient (ADC) maps for

- locally advanced rectal cancer in response to image pre-processing. *Phys Med.*, 61:44-51.
64. **Michoux NF, Ceranka JW, Vandemeulebroucke J, Peeters F, Lu P, Absil J.** (2021) Repeatability and reproducibility of ADC measurements: A prospective multicenter whole-body-MRI study. *Eur Radiol*, 31(7):4514-4527.
 65. **Traverso A, Kazmierski M, Welch ML, Weiss J, Fiset S, Foltz WD.** (2020) Sensitivity of radiomic features to inter-observer variability and image pre-processing in Apparent Diffusion Coefficient (ADC) maps of cervix cancer patients. *Radiother Oncol*, 143:88-94.
 66. **Fiset S, Welch ML, Weiss J, Pintilie M, Conway JL, Milosevic M.** (2019) Repeatability and reproducibility of MRI-based radiomic features in cervical cancer. *Radiother Oncol*, 135:107-114.
 67. **Hu P, Wang J, Zhong H, Zhou Z, Shen L, Hu W.** (2016) Reproducibility with repeat CT in radiomics study for rectal cancer. *Oncotarget*, 7(44):71440-71446.
 68. **van Timmeren JE, Leijenaar RTH, van Elmpt W, Wang J, Zhang Z, Dekker A.** (2016) Test-retest data for radiomics feature stability analysis: Generalizable or study-specific? *Tomography*, 2(4):361-365.
 69. **Gourtsoyianni S, Doumou G, Prezzi D, Taylor B, Stirling JJ, Taylor NJ.** (2017) Primary rectal cancer: Repeatability of global and local-regional MR imaging texture features. *Radiology*, 284(2):552-561.
 70. **Kurata Y, Nishio M, Moribata Y, Kido A, Himoto Y, Otani S.** (2021) Automatic segmentation of uterine endometrial cancer on multi-sequence MRI using a convolutional neural network. *Sci Rep.*, 11(1):14440.
 71. **Shahzadi I, Zwanenburg A, Lattermann A, Linge A, Baldus C, Peeken JC.** (2022) Analysis of MRI and CT-based radiomics features for personalized treatment in locally advanced rectal cancer and external validation of published radiomics models. *Sci Rep.*, 12(1):10192.

