

KEMORADYOTERAPİ İLE TEDAVİ EDİLEN BAŞ VE BOYUN SKUAMÖZ HÜCRELİ KANSERİNDE BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ HİSTOGRAM ANALİZİNİN SAĞKALIM SÜRESİ VE LOKAL KONTROL SÜRESİ İLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

INVESTIGATION OF THE RELATIONSHIP OF COMPUTED TOMOGRAPHY HISTOGRAM ANALYSIS WITH SURVIVAL TIME AND LOCAL CONTROL TIME IN HEAD AND NECK SQUAMOUS CELL CARCINOMA TREATED WITH CHEMORADIOTHERAPY

Sevtap ARSLAN¹, Yasin SARIKAYA²

¹Şuhut Devlet Hastanesi Radyoloji Kliniği

²Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Ana Bilim Dalı

ÖZET

AMAÇ: Bu çalışmada kemoradyoterapi ile tedavi edilen baş ve boyun skuamöz hücreli kanserinde (BBSHK) bilgisayarlı tomografi (BT) histogram analizi ile sağkalım süresi ve lokal kontrol süresi arasındaki ilişkisinin değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmamızda 'Kanser Görüntüleme Arşivi' veri tabanında kayıtlı 'Baş ve Boyun Skuamöz Hücreli Kanseler-i' isimli çalışmaya ait veri seti ve bu çalışmaya kayıtlı olguların BT görüntüleri kullanılmıştır. Tümöre ait *Human papilloma virüs* (HPV) durumu bilinen, konkomitan kemoradyoterapi ile tedavi edilmiş ve tedavi öncesi 1.3 mm kesit kalınlığında kontrastlı boyun BT incelemesi bulunan olgular çalışmaya dahil edilmiştir. 112 tümör ve 98 lenfadenopatiden BT histogram analizi gerçekleştirilmiştir. Lezyonların en geniş boyuta ulaştığı aksiyel kesit belirlenerek bu kesitte lezyon sınırları nekrotik-kistik alanları da içerecek şekilde çizilmiş ve bu alan üzerinden histogram parametreleri [ortalama, varyans, çarpıklık, kurtosis, 1.persentil (P), 10.P, 50.P, 90.P ve 99.P] hesaplanmıştır. Histogram parametrelerinin sağkalım süresi ve lokal kontrol süresi ile ilişkisi Kaplan Meier yöntemi ve tek değişkenli ve çok değişkenli Cox regresyon analizleri ile değerlendirilmiştir.

BULGULAR: Çalışmaya 95 erkek, 17 kadın olgu dahil edilmiştir (ortalama yaş 59.12±9.54 yıl). Ortalama sağkalım süresi 69.3 ay, ortalama lokal kontrol süresi 68.4 ay ve 5 yıllık sağkalım oranı %84'tür. Yaş, cinsiyet, sigara öyküsü, kanser orijini, T (tümör) evresi, N (lenf nodu) evresi, TNM (tümör-lenf nodu-metastaz) evresi ve HPV durumuna göre düzeltme yapılarak çok değişkenli Cox regresyon analizi yapıldığında lenfadenopati histogram parametrelerinden ortalama değer, 50.P, 90.P ve 99.P değerlerinin sağkalım süresini; tümör histogram parametrelerinden ortalama değer, 1.P ve 10.P değerlerinin lokal kontrol süresini tahmin etmede bağımsız belirteçler olduğu bulunmuştur.

SONUÇ: Tedavi öncesi evreleme amaçlı sıklıkla kullanılan BT'den gerçekleştirilecek histogram analizi kemoradyoterapi ile tedavi edilen BBSHK'de sağkalım ve lokal kontrol sürelerinin öngörülmesinde klinik faktörlere ek katkı sağlayabilir.

ANAHTAR KELİMELER: Baş ve boyun skuamöz hücre karsinomu, Bilgisayarlı tomografi, Histogram analizi, Sağkalım, Lokal kontrol

ABSTRACT

OBJECTIVE: This study aimed to evaluate the association between computed tomography (CT) histogram analysis and overall survival and local control in head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) treated with chemoradiotherapy.

MATERIAL AND METHODS: Data archive and CT images from the 'HNSCC' study, which is publicly available on 'The Cancer Imaging Archive' website, were used in this study. Patients with known *Human papilloma virus* (HPV) status of the tumor who were treated with concurrent chemoradiotherapy and had pretreatment contrast-enhanced neck CT examination with a slice thickness of 1.3 mm were included. Histogram analysis was performed on 112 tumors and 98 lymphadenopathies. Tumor and lymphadenopathy boundaries, including cystic and necrotic areas, were manually drawn from a single axial CT slice where the lesion size was the largest. Then, histogram parameters [mean, variance, skewness, kurtosis, 1st percentile (P), 10th P, 50th P, 90th P, 99th P] were calculated from the corresponding areas. Kaplan Meier method and univariate and multivariate Cox proportional hazard models were used to examine the association between CT histogram parameters and overall survival and local control.

RESULTS: 95 males and 17 females were included in this study (mean age 59±9.54 years). Mean overall survival was 69.3 months, local control duration was 68.4 months, and the five-year survival rate was 84%. Multivariate Cox proportional hazard model adjusted for age, sex, smoking, HPV status, and primary tumor T (tumor), N (lymph node), and TNM (tumor-lymph node-metastasis) stages showed that mean, 50th P, 90th P, 99th P values of the lymphadenopathy were independent predictors of overall survival, and mean, 1st P, 10th P values of the tumor were independent predictors of local control.

CONCLUSIONS: CT histogram analysis could serve as a pretreatment noninvasive biomarker for predicting overall survival and local control in HNSCC treated with chemoradiotherapy.

KEYWORDS: Head and neck squamous cell carcinoma, Computed tomography, Histogram analysis, Overall survival, Local control

Geliş Tarihi / Received: 09.12.2021

Kabul Tarihi / Accepted: 04.03.2022

Yazışma Adresi / Correspondence: Uzm. Dr. Sevtap ARSLAN

Şuhut Devlet Hastanesi Radyoloji Kliniği

E-mail: sevtap.arslan@gmail.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0001-9880-3095, 0000-0003-4504-1335

Etik Kurul / Ethical Committee: Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etik Kurulu (03.12.2021/13).

GİRİŞ

Baş ve boyun skuamöz hücreli kanseri (BBSHK) sıklıkla lokal ileri evrede tanı almaktadır ve bu evrede 5 yıllık sağkalımın %50-80 olduğu bildirilmiştir. Lokal ileri evre BBSHK'de güncel tedavide kemoterapi, radyoterapi, cerrahi ve hedefe yönelik tedavileri (setüksimab) içeren multimodal yaklaşım tercih edilmektedir (1 - 3). Lokal ileri evre BBSHK'ye sahip hastaların %60'ında tedavi sonrası lokal rekürrens ve %30'unda uzak metastaz gelişmektedir (4). Prognozun ve tedavi başarısızlığının öngörülmesi tedavi stratejilerini optimize etmek için önem arz etmektedir. Güncel olarak prognozun öngörülmesinde en çok kullanılan AJCC (American Joint Committee on Cancer staging system) TNM (tümör-lenf nodu-metastaz) evreleme sistemi (5) esas olarak görüntüleme bulgularına ve cerrahi kriterlere dayanmakta olup kemoradyoterapi yanıtını öngörmekte sınırlıdır (6). Son yıllarda yapılan çalışmalarda *Human papilloma virüs* (HPV) pozitif BBSHK'nin kemoradyoterapiye daha iyi yanıt verdiği gösterilmekle beraber kemoradyoterapi yanıtını öngörmekte hangi ek faktörlerin kullanılabilirliği net olarak aydınlatılmamıştır (7).

BBSHK'de HPV durumu, epidermal büyüme faktörü reseptörü ekspresyonu gibi bazı biyobelirteçlerin prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir (7, 8). Bu biyobelirteçlerin değerlendirilmesi için tedavi öncesinde tümörden biyopsi alınması gerekmektedir. Ancak bu biyopsiler çoğunlukla tümörün küçük bir kısmını örneklemekte ve bu nedenle heterojen tümörlerde tüm tümörü doğru olarak temsil etmemektedir. Kolay ulaşılabilir noninvaziv yöntemlerle tümörü temsil etme gücü yüksek alanlardan örneklem yapılarak prognostik belirteçlerin saptanması heterojen tümörler için ek katkı sağlayabilir.

Bilgisayarlı tomografi (BT) diğer tümörlerde olduğu gibi BBSHK'de de tedavi öncesinde evreleme amaçlı sıklıkla kullanılan noninvaziv bir görüntüleme yöntemidir. BT görüntülerinden yapılan radyomiks/tekstür analizi görüntü içindeki gri tonların pikseller arasındaki uzaysal dağılımını matematiksel olarak saptamaya izin veren ve görüntüden vizüel bakı ile elde edilemeyecek çok sayıda kantitatif değer çıkarılmasını sağlayan görüntü işleme yöntemidir (9). Son yıllarda yapılan çalışmalar tümör ve lenfadenopati radyomiks/tekstür analizinin BBSHK'de

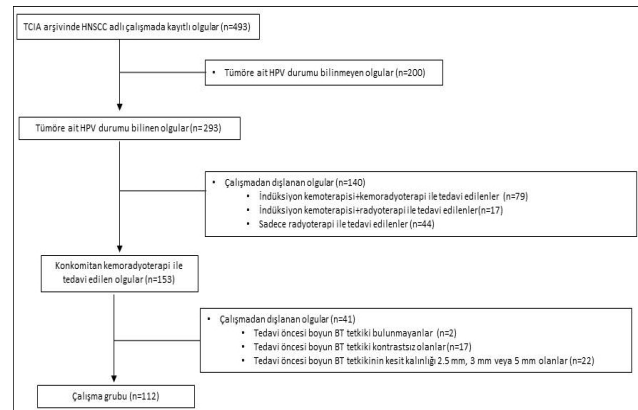
sağkalım, lokal kontrol ve metastazsız sağkalım sürelerini tahmin edebileceğini göstermiştir (6, 8, 10 - 26).

Tümör heterojenitesini gösteren BT radyomiks/tekstür analizi ile kemoradyoterapi başarısının düşük olacağı hastaların öngörülmesi bu hastalarda gereksiz ilaç toksisitelerinin önüne geçilmesini ve alternatif tedavi yöntemlerinin daha erken aşamada düşünülmesini sağlayabilir. Bu çalışmada kemoradyoterapi ile tedavi edilen BBSHK'de BT tekstür analizi ile hesaplanacak tümör ve lenfadenopati histogram parametrelerinin sağkalım süresi ve lokal kontrol süresi ile ilişkisinin değerlendirilmesi ve bu parametrelerin prognozla ilişkili olan HPV durumu, sigara öyküsü gibi önemli klinik faktörlere ek katkı sağlayıp sağlamayacağını araştırılması hedeflenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Grubu

Çalışmamızda 'Kanser Görüntüleme Arşivi (The Cancer Imaging Archive-TCIA-)' veri tabanında kayıtlı 'Baş ve Boyun Skuamöz Hücreli Kanser (Head and Neck Squamous Cell Carcinoma-HNSCC-)' isimli çalışmaya ait anonimize veri seti ve bu çalışmaya kayıtlı olguların anonimize BT görüntüleri kullanılmıştır (27, 28). Çalışmaya kayıtlı 493 olgu içerisinde tümöre ait HPV durumu bilinen (HPV DNA in situ hibridizasyonu veya p16 protein ekspresyonu değerlendirilmiş olgular) 293 olgudan konkmitan kemoradyoterapi ile tedavi edilmiş 153 olgunun tedavisi BT görüntüleri TCIA veri kullanım kurallarına uygun olarak indirilmiş (29) ve 'Radiant DICOM Viewer 2020.2.3' programı ile açılarak değerlendirilmiştir. Değerlendirilen BT görüntülerine göre 1.3 mm kesit kalınlığında kontrastlı boyun BT incelemesine sahip olan 112 olgu çalışmaya dahil edilmiştir (**Resim 1**).

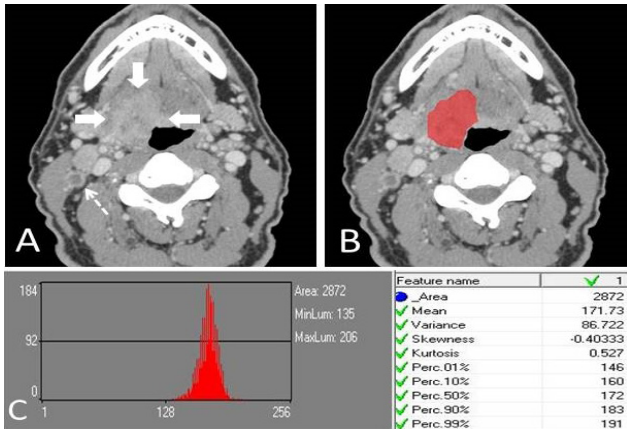


Resim 1: Çalışmaya dahil edilme kriterlerini gösteren akış şeması

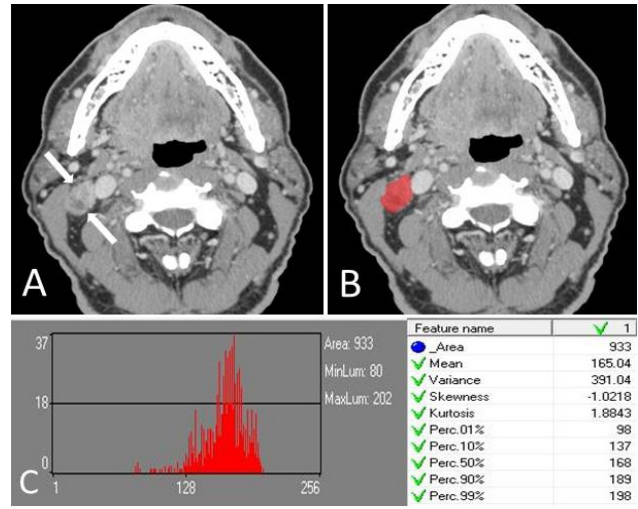
Çalışma grubunu oluşturan kontrastlı boyun BT incelemelerinde 120 mL kontrast madde intravenöz olarak 3 mL/sn hızında verilmiş ve gecikme zamanı 90 sn olarak ayarlanmıştır.

Görüntü Analizi

Her olgunun BT görüntüsü 5 yıllık radyoloji deneyimine sahip tek gözlemci S.A tarafından aynı pencere ayarlarında (pencere seviyesi 23 ve pencere genişliği 389) değerlendirilmiş ve tümörün en geniş boyuta ulaştığı aksiyel görüntü belirlenerek kaydedilmiştir. Lenfadenopatisi bulunan hastalarda aynı pencere ayarlarında en büyük lenfadenopatinin en geniş boyuta ulaştığı aksiyel görüntü belirlenip bu görüntü kaydedilmiştir. Kaydedilen görüntüler 'MaZda v4.6' programı ile açılarak tümör ve lenfadenopati sınırları nekrotik ve kistik alanları da içerecek şekilde manuel olarak çizilmiştir. Tümör veya lenfadenopati sınırları çizilirken lezyonların içerisine giren majör vasküler yapılar, kalsifikasyonlar ve nekrotik lezyonlar için hava değerleri ölçümün dışında bırakılmıştır. Belirlenen alanlar üzerinden lezyonlara ait histogram parametreleri[ortalama, varyans, çarpıklık, kurtosis, 1.percentil (P), 10.P, 50.P, 90.P ve 99.P] hesaplanmış ve her olgu için ayrı ayrı kaydedilmiştir (**Resim 2- 3**). 112 olgu içerisinde N0 evre tümörü bulunan 14 olguda lenfadenopati histogram analizi yapılmamış olup toplam 98 lenfadenopatiden histogram analizi gerçekleştirilmiştir.



Resim 2: HPV pozitif dil kökü skuamöz hücreli kanseri tanısı alan, T evresi evre 4, N evresi evre 2 ve TNM evresi evre 4 olarak saptanan, konkomitan kemoradyoterapi ile tedavi edilmiş 59 yaşında erkek hasta. (A) Tedavi öncesi kontrastlı boyun BT incelemesinde dil kökünün sağında heterojen kontrastlanan kitle izleniyor (oklar). Sağ seviye 2'de 1 cm boyutunda yuvarlak şekilli kistik özellikte lenf nodu görülüyor (kesintili ok). (B) Tümörün en geniş boyuta ulaştığı aksiyel kesitten MaZda v4.6 programı ile yapılan iki boyutlu segmentasyonu gösteren görüntü. (C) B görüntüsünde belirlenen alana ait histogram eğrisi ve histogram parametrelerinin kantitatif değerleri.



Resim 3: (A) Resim 2'deki ile aynı hastanın daha inferiordan geçen aksiyel BT görüntüsünde görüntüleme alanındaki en büyük lenfadenopati izleniyor (oklar). (B) Lenfadenopatinin en geniş boyuta ulaştığı aksiyel kesitten MaZda v4.6 programı ile yapılan iki boyutlu segmentasyonu gösteren görüntü. (C) B görüntüsünde belirlenen alana ait histogram eğrisi ve histogram parametrelerinin kantitatif değerleri.

Etik Kurul

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıbbi Etik Kurulu'nun 03.12.2021 tarih ve 2021/13 sayılı kararı ile bu çalışma için etik kurul onayı alınmasına gerek bulunmadığına karar verilmiştir.

İstatistiksel Analiz

Analizler SPSS v.22.0 (IBM Inc, Armonk, NY, USA) programında yapılmıştır. Sayısal verilerin normal dağılıma uyup uymadıklarına Kolmogrov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testlerinin genel değerlendirilmesi sonucunda karar verilmiştir. Çalışmanın tanımlayıcı analizleri normal dağılıma uyan sayısal veriler için ortalama±standart sapma, normal dağılıma uymayan sayısal veriler için ortanca ve minimum-maksimum değerler, kategorik veriler için ise sıklık ve yüzde şeklinde belirtilmiştir. Sağkalım durumu (sağ veya eksitus) ve lokal kontrol durumu (lokal kontrol başarılı veya başarısız) farklı olan olguların sayısal verileri normal dağılıma uyan veriler için bağımsız gruplarda t testi, normal dağılıma uymayan veriler için Mann-Whitney U testi veya Fisher'in kesin olasılık testi ile karşılaştırılmıştır. Bu gruplar arasındaki kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanılmıştır. Sağkalım analizleri Kaplan Meier yöntemi ve tek değişkenli ve çok değişkenli Cox regresyon analizleri ile yapılmış ve farklı parametreler için tehlike oranları (hazard ratio-HR-) ve %95 güven aralıkları (%95

GA) değerlendirilmiştir. P<0.05 değeri istatistiksel anlamlılık olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya 95 erkek, 17 kadın olgu dahil edilmiştir. Ortalama yaş 59.12±9.54 yıldır. Olguların 56'sında tümör orijini dil kökü, 48'inde tonsil, 2'sinde glossofaringeal sulkus, 2'sinde yumuşak damak, 4'ünde orijini ayırt edilemeyen tümörlerdir. 99 tümör (%88) HPV pozitif, 13 tümör (%12) HPV negatiftir. Tümörlerin 51'i (%45) T2 ve 30'u (%27) T3 evre tümörlerdir. En sık görülen N evresi 76 olgu ile (%68) N2'dir. Olguların 79'unda (%70) TNM evresi evre 4'tür (**Tablo 1**).

Tablo1: Demografik veriler ve tümör karakteristikleri

Veri	Tüm olgular (n:112)		Sağkalım durumu		Lokal kontrol durumu		
	Sağ (n:91)	Eksitus (n:21)	p	Lokal kontrol (n:101)	Lokal kontrol (n:11)	p	
Yaş (yıl)	59.12±9.54	58.82±9.01	61.42±11.58	0.262*	59.39±9.43	58.54±10.94	0.780*
Cinsiyet	95	77	18	0.899*	86	9	0.524*
Erkek	17	14	3		15	2	
Kadın							
Sigara öyküsü (paket/yıl)	1 (0-75)	1 (0-53)	14 (0-75)	0.124*	1 (0-75)	0 (0-44)	0.901*
Tümör orijini				0.759*			0.458*
Dil kökü	56	46	10		54	2	
Tonsil	48	39	9		42	6	
Glossofaringeal sulkus	2	2	0		2	0	
Yumuşak damak	4	3	1		3	1	
Orijini bilinmeyen							
HPV durumu				0.003*			0.374*
Pozitif	99	85	14		90	9	
Negatif	13	6	7		11	2	
T Evresi				0.028*			0.490*
T1	21	21	0		20	1	
T2	51	42	9		47	4	
T3	30	22	8		25	5	
T4	10	6	4		9	1	
N Evresi				0.319*			0.835*
N0	14	10	4		12	2	
N1	22	20	2		20	2	
N2	76	61	15		69	7	
TNM Evresi				0.696*			0.661*
Evre 2	3	3	0		3	0	
Evre 3	30	24	6		26	4	
Evre 4	79	64	15		72	7	
Tümör histogram parametreleri	176.04±11.32	175.34±10.9	178.86±12.76	0.204*	175.53±11.44	180.44±9.53	0.175*
Ortalama	146.9 (49.6-724.7)	143.2 (49.6-724.7)	166.5 (57.6-477.7)	0.126*	149.6 (49.6-724.7)	140.3 (82.3-408.2)	0.867*
Varyans	-0.219 (-3.55-0.624)	-0.204 (-3.55-0.549)	-0.311 (-1.60-0.624)	0.309*	-0.223 (-3.55-0.549)	-0.202 (-1.222-0.624)	0.490*
Çarpıklık	0.206 (-1.01-60.993)	0.237 (-1.01-60.993)	0.115 (-1.01-8.38)	0.932*	0.219 (-1.01-60.993)	0.115 (-0.738-4.198)	0.126*
Kurtosis	1.0 (1.0-1.0)	1.0 (1.0-1.0)	1.0 (1.0-1.0)	0.975*	1.0 (1.0-1.0)	1.0 (1.0-1.0)	0.279*
1.P	146 (23-184)	147 (23-184)	142 (120-176)	0.398*	144 (23-184)	155 (127-176)	0.178*
50.P	159.76±11.37	159.80±11.6	176	0.478*	159.18±11.44	176	0.263*
90.P	176.53±11.15	175.63±10.56	159.57±10.66		176.12±11.35	164.72±9.85	
99.P	192 (158-235)	191.5 (158-235)	192 (169-231)		191 (158-235)	194 (177-217)	
100.P	202 (174-256)	201.5 (174-256)	203 (179-249)		201 (174-256)	203 (187-242)	
Lenfadenopati histogram parametreleri	168.91±13.77	167.56±11.95	175.06±19.36	0.041*	168.97±14.24	168.42±8.54	0.910*
Ortalama	166.82 (40.8-94.782)	166 (40.8-94.782)	196.7 (56.5-475.05)	0.620*	161.14 (40.8-94.782)	225.24 (72.87-644.1)	0.250*
Varyans	-0.443 (-0.554-0.113)	-0.469 (-0.58-0.934)	-0.326 (-0.417-0.953)	0.085*	-0.441 (-0.568-0.953)	-0.464 (-0.529-0.623)	0.904*
Çarpıklık	0.113 (-0.953-5.508)	0.185 (-0.934-5.508)	0.029 (-0.953-2.669)	0.159*	0.095 (-0.953-5.508)	0.185 (-0.623-1.626)	0.190*
Kurtosis	1.0 (1.0-1.0)	1.0 (1.0-1.0)	1.0 (1.0-1.0)	0.982*	1.0 (1.0-1.0)	1.0 (1.0-1.0)	0.434*
1.P	132.5 (73-130)	132 (73-130)	133 (92-184)	0.246*	135 (73-130)	171 (138-176)	0.767*
50.P	150.65±16.43	170 (138-202)	171 (147-223)	0.081*	151.09±16.86	146.55±11.52	0.577*
90.P	170 (138-223)	184.22±11.95	191.35±20.65		170 (138-223)	170 (153-185)	
99.P	185.51±14.06	194.33±13.66	201.64±22.03		185.41±14.32	186.55±11.94	
100.P	195.62±15.62				195.36±15.88	198.44±13.36	

Normal dağılıma uyan sayısal veriler ortalamaya standart sapma, normal dağılıma uymayan sayısal veriler medyan (minimum-maksimum değer), kategorik veriler sayı şeklinde verilmiştir.

*Bağımsız gruplarda t testi

*Fisher'in kesin olasılık testi

*Mann Whitney-U testi

*Kı-kare testi

Olguların ortalama takip süresi 68.4 ay (minimum-maksimum: 2.4-143.2 ay), ortalama sağkalım süresi 69.3 ay (minimum-maksimum: 2.4-145 ay), ortalama lokal kontrol süresi 68.4±2.7 ay, 5 yıllık sağkalım oranı %84'tür. Olguların tümü platin bazlı kemoterapiyle eş zamanlı olarak radyoterapi almıştır. Total radyoterapi dozu ortalama 70 Gy'dir (minimum-maksimum: 60-72 Gy). Olguların 17'sinde kemoradyoterapi tamamlandıktan sonra boyun diseksiyonu yapılmıştır. Sağkalım durumu farklı olan olgularda demografik veriler, tümör karakteristikleri ve BT histogram parametreleri karşılaştırıldığında HPV durumu, T evresi ve lenfadenopati histogram parametrelerinden ortalama değerler grup-

lar arasında istatistiksel anlamlı farklı olduğu bulunmuştur (p değerleri sırasıyla 0.003, 0.028 ve 0.041). Yaşayan olguların %93'ünde, eksitus olan olguların %67'sinde tümör HPV pozitifdir. Yaşayan olguların %69'unda T evresi T1 veya T2 iken, eksitus olan olguların %57'sinde T3 veya T4'tür. Yaşayan olguların lenfadenopati ortalama değeri eksitus olan olguların lenfadenopati ortalama değerinden istatistiksel anlamlı düşüktür (167.56 vs 175.06, p:0.041). Lokal kontrol durumu başarılı ve başarısız olguların demografik verileri, tümör karakteristikleri ve BT histogram parametreleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (**Tablo 1**).

Tek değişkenli Cox regresyon analizinde tümör histogram parametrelerinden 90.P değeri (HR: 1.031, %95 GA: 1.001-1.062, p:0.041) ile lenfadenopati histogram parametrelerinden ortalama değer (HR: 1.035, %95 GA: 1.005-1.065, p:0.021), 10.P değeri (HR: 1.031, %95 GA: 1.001-1.062, p:0.046), 50.P değeri (HR: 1.034, %95 GA: 1.004-1.064, p:0.027) ve 90.P değeri (HR: 1.028, %95 GA: 1.001-1.056, p:0.039) sağkalım süresi ile istatistiksel anlamlı ilişki göstermiştir. Yaş, cinsiyet, sigara içme durumu (paket/yıl), kanser orijini, T evresi, N evresi, TNM evresi ve HPV durumuna göre düzeltme yapılarak çok değişkenli Cox regresyon analizi yapıldığında lenfadenopati histogram parametrelerinden ortalama değer, 50.P, 90.P ve 99.P değerlerinin sağkalım süresi ile istatistiksel anlamlı ilişki gösterdiği bulunmuştur (p değerleri sırasıyla 0.044, 0.048, 0.017 ve 0.032) (**Tablo 2**). Düzeltme faktörü olarak kullanılan parametrelerden HPV durumu (HR: 0.165, %95 GA: 0.065-0.418, p<0.001) ve sigara öyküsünün (paket/yıl) (HR: 1.030, %95 GA: 1.005-1.056, p:0.02) sağkalım süresiyle istatistiksel anlamlı ilişki gösterdiği saptanmıştır.

Tablo 2: Tümör ve lenfadenopati histogram parametrelerinin toplam yaşam süresi ile ilişkisinin araştırılması (Cox regresyon analizi)

Parametre	Tek Değişkenli Analiz			Çok Değişkenli Analiz*		
	HR	% 95 GA	p	HR	% 95 GA	p
Tümör						
Ortalama	1.028	0.991-1.067	0.137	1.019	0.972-1.067	0.440
Varyans	1.003	1.000-1.005	0.061	1.004	0.999-1.008	0.088
Çarpıklık	1.002	0.568-1.768	0.994	0.996	0.457-2.170	0.993
Kurtosis	0.920	0.753-1.124	0.414	0.976	0.798-1.194	0.815
1.P	1.006	0.986-1.026	0.550	1.004	0.978-1.031	0.747
10.P	1.002	0.964-1.040	0.937	0.994	0.950-1.041	0.812
50.P	1.036	0.998-1.076	0.065	1.025	0.978-1.075	0.304
90.P	1.031	1.001-1.062	0.041	1.024	0.984-1.065	0.245
99.P	1.019	0.995-1.043	0.119	1.016	0.985-1.048	0.319
Lenfadenopati						
Ortalama	1.035	1.005-1.065	0.021	1.054	1.001-1.110	0.044
Varyans	1.000	0.996-1.003	0.787	1.002	0.997-1.007	0.378
Çarpıklık	1.530	0.657-3.565	0.324	1.702	0.591-4.895	0.324
Kurtosis	0.636	0.355-1.141	0.636	0.576	0.297-1.117	0.102
1.P	1.000	0.995-1.002	0.852	1.000	0.999-1.000	0.898
10.P	1.031	1.001-1.062	0.046	1.036	0.988-1.087	0.142
50.P	1.034	1.004-1.064	0.027	1.052	1.001-1.107	0.048
90.P	1.028	1.001-1.056	0.039	1.066	1.012-1.124	0.017
99.P	1.026	0.999-1.054	0.058	1.059	1.005-1.116	0.032

*Yaş, cinsiyet, sigara içme durumu (paket/yıl), kanser orijini, T evresi, N evresi, TNM evresi ve HPV durumu için düzeltme yapılmıştır.

HR: Hazard ratio (Tehlike Oranı)

%95 GA: %95 güven aralığı

Tek değişkenli Cox regresyon analizinde tümör histogram parametrelerinden ortalama değer (HR: 1.056, %95 GA: 1.002-1.114, p:0.042), 1.P değeri (HR: 1.046, %95 GA: 1.002-1.091, p:0.041), 10.P değeri (HR: 1.059, %95 GA: 1.001-1.121, p:0.046) ve 90.P değeri (HR: 1.045, %95 GA: 1.001-1.091, p:0.043) lokal kontrol süresi ile istatistiksel anlamlı ilişki göstermiştir. Yaş, cinsiyet, sigara içme durumu (paket/yıl), kanser orijini, T evresi, N evresi, TNM evresi ve HPV durumuna göre düzeltme yapılarak çok değişkenli Cox regresyon analizi yapıldığında tümör histogram parametrelerinden ortalama değer, 1.P ve 10.P değerlerinin lokal kontrol süresi ile istatistiksel anlamlı ilişki gösterdiği bulunmuştur (p değerleri sırasıyla 0.044, 0.02 ve 0.048) (**Tablo 3**). Düzeltme faktörü olarak kullanılan parametreler ile lokal kontrol süresi arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Tablo 3: Tümör ve lenfadenopati histogram parametrelerinin lokal kontrol süresi ile ilişkisinin araştırılması (Cox regresyon analizi)

Parametre	Tek Değişkenli Analiz			Çok Değişkenli Analiz*		
	HR	% 95 GA	p	HR	% 95 GA	p
Tümör						
Ortalama	1.056	1.002-1.114	0.042	1.126	1.003-1.263	0.044
Varyans	0.999	0.993-1.005	0.739	0.998	0.989-1.007	0.599
Çarpıklık	3.359	0.826-13.507	0.091	9.590	0.517-177.854	0.129
Kurtosis	1.000	0.833-1.199	0.997	1.000	0.970-1.031	0.985
1.P	1.046	1.002-1.091	0.041	1.109	1.017-1.210	0.02
10.P	1.059	1.001-1.121	0.046	1.112	1.001-1.236	0.048
50.P	1.051	0.994-1.110	0.08	1.115	0.991-1.254	0.071
90.P	1.045	1.001-1.091	0.043	1.093	0.998-1.197	0.056
99.P	1.028	0.996-1.062	0.09	1.026	0.972-1.083	0.349
Lenfadenopati						
Ortalama	1.019	0.969-1.072	0.465	1.005	0.934-1.080	0.904
Varyans	1.000	0.996-1.031	0.865	1.000	0.991-1.007	0.978
Çarpıklık	1.141	0.326-3.994	0.837	1.340	0.227-7.920	0.747
Kurtosis	0.790	0.395-1.578	0.504	0.422	0.099-1.807	0.245
1.P	0.997	0.964-1.031	0.849	0.999	0.954-1.046	0.966
10.P	1.001	0.956-1.047	0.981	0.979	0.920-1.042	0.511
50.P	1.024	0.975-1.075	0.353	1.018	0.951-1.091	0.605
90.P	1.019	0.974-1.065	0.413	1.008	0.940-1.081	0.827
99.P	1.024	0.982-1.067	0.265	1.021	0.958-1.089	0.521

*Yaş, cinsiyet, sigara içme durumu (paket/yıl), kanser orijini, T evresi, N evresi, TNM evresi ve HPV durumu için düzeltme yapılmıştır.

HR: Hazard ratio (Tehlike Oranı)

%95 GA: %95 güven aralığı

TARTIŞMA

Çalışmamızda BBSHK'de BT histogram parametrelerinin sağkalım süresi ve lokal kontrol süresi ile ilişkisi araştırılmıştır. Yaş, cinsiyet, sigara öyküsü, kanser orijini, T evresi, N evresi, TNM evresi ve HPV durumuna göre düzeltme yapılarak çok değişkenli Cox regresyon analizi yapıldığında lenfadenopati histogram parametrelerinden ortalama değer, 50.P, 90.P ve 99.P değerlerinin sağkalım süresini; tümör histogram parametrelerinden ortalama değer, 1.P ve 10.P değerlerinin lokal kontrol süresini tahmin etmede bağımsız belirteçler olduğu bulunmuştur.

Tümör heterojenitesinin kantitatif olarak değerlendirilmesini sağlayan radyomiks/tekstür analizinin BBSHK'de sağkalım, metastazsız sağkalım, erken rekürrens ve lokal kontrolü öngörmede

kullanılabileceği ve heterojen tümörlerin lokal kontrol ve sağkalım sürelerinin daha düşük olduğu gösterilmiştir (10 - 26). İleri evre tümörlerde tümör vaskülaritesindeki heterojenite bazı alanlarda yüksek kan akımına bazı alanlarda ise hipoksiye yol açmaktadır. Hipoksik alanı fazla olan BBSHK'nin ilaç difüzyonunun sınırlanmasına bağlı olarak kemoterapiye dirençli olduğu gösterilmiştir (30, 31). Vaskülaritedeki farklılıklardan kaynaklanan heterojenitenin BT tekstür parametrelerini de etkilemesi beklendiğinden BT tekstür analizinin BBSHK'de tedavi yanıtını öngörebileceği düşünülmektedir. Kuno ve ark. kemoradyoterapi ile tedavi edilen BBSHK'nin tedavi öncesi BT'lerinde yaptıkları tekstür çalışmasında tümör tekstür özelliklerini volümetrik olarak değerlendirmiş ve tümörün geometrik ve harmonik ortalamasının lokal kontrol ile istatistiksel anlamlı ilişki gösterdiğini bulmuşlardır (6). Bizim çalışmamızda tekstür analizi tek kesit üzerinden yapılmıştır, ancak Kuno ve ark. çalışmasında olduğu gibi tümör ortalama değerinin lokal kontrol süresiyle istatistiksel anlamlı ilişki gösterdiği bulunmuştur. Çalışmamızda tümör ortalama değerine ek olarak 1.P ve 10.P değerleri de lokal kontrol süresiyle istatistiksel anlamlı ilişki göstermiştir.

Literatürde radyomiks/tekstür analizi parametrelerinin lokal kontrolle ilişkisini araştıran çalışmaların çoğu primer tümör analizi ile yapılmıştır. Şimdiye kadar lokal kontrol süresinin lenf nodu radyomiks/tekstür analizi ile ilişkisinin araştırıldığı sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır (10, 19, 20). Bogowicz ve ark. çalışmasında lenf nodu ve primer tümör radyomiks/tekstür özelliklerinin birlikte değerlendirildiği kombine modelin lokal kontrol süresini tahmin etmede tek başına primer tümör veya tek başına lenf nodunun değerlendirildiği modellerden daha iyi performans gösterdiği bulunmuştur. Bu çalışmada kombine modele dahil edilen lenf nodu tekstür özellikleri histogram kurtosis değeri ile birlikte iki adet şekil özelliğidir (uzun aks boyutu ve sferisite) (10). Zhang ve ark. lenf nodu radyomiks analizinin indüksiyon kemoterapisine nodal yanıtı öngörebileceğini bulmuşlardır (19). Zhang ve ark. radyomiks modeline ikinci sıra özelliklerin yanı sıra histogram parametrelerinden minimum değer ile çarpıklık değerini eklemiştirler. Bogowicz ve ark. (10) ile Zhang

ve ark. (19) çalışmalarında multipl lenfadenopatisi olan hastalarda birden fazla lenf nodundan analiz yapmışlardır. Benzer şekilde Zhai ve ark. BBSHK'de tüm patolojik lenf nodlarından radyomiks analizi gerçekleştirmiş ve radyomiks modelinin kemoterapiye nodal yanıtı öngörebileceğini bulmuşlardır (20). Bizim çalışmamızda lenf nodu histogram parametrelerinin hiçbiri lokal kontrol süresi ile istatistiksel anlamlı ilişki göstermemiştir. Lenfadenopatisi bulunan hastalarda tek lenf nodundan analiz yapmış olmamız lenf nodu histogram parametreleri ile lokal kontrol süresi arasındaki olası ilişkileri saptamamızı engellemiş olabilir. Ek olarak morfolojik çalışmalarda lokal kontrolle ilişkili olduğu gösterilen lenf nodu boyutu ve şekil özellikleri (32) çalışmamızda analize dahil edilmemiştir. Ancak lenf nodu boyutunu ve ekstranodal yayılımı göz önüne alan N evresinin çok değişkenli regresyon analizinde düzeltme faktörü olarak kullanılmış olmasının bu limitasyonu büyük oranda ortadan kaldırdığını düşünmekteyiz.

Zhang ve ark. indüksiyon kemoterapisi ile tedavi edilen lokal ileri evre BBSHK'de yaptıkları BT tekstür çalışmasında yaş, cinsiyet, ırk, vücut kitle indeksi, tümör boyutu ve N evresine göre düzeltme yaptıkları çok değişkenli Cox regresyon analizinde primer tümörün entropi ve çarpıklık değerlerinin sağkalım süresiyle istatistiksel anlamlı ilişki gösterdiğini bulmuşlardır (8). Ancak Cox regresyon analizinde T evresi ve HPV durumuna göre düzeltme yapmamışlardır. Bizim çalışmamızda tümör histogram parametrelerinden 90.P değeri tek değişkenli Cox regresyon analizinde sağkalım süresiyle istatistiksel anlamlı ilişki göstermekle birlikte çok değişkenli Cox regresyon analizinde istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamıştır. Artan T evreleriyle birlikte tümör daha heterojen hale geldiğinden tümör histogram parametrelerinin T evrelerine göre farklılık göstermesi beklenmektedir. Ayrıca HPV pozitif tümörlerin HPV negatif tümörlere göre daha homojen oldukları bilinmektedir (25). Bu nedenlerden dolayı çok değişkenli Cox regresyon analizinde T evresine ve HPV durumuna göre düzeltme yapmış olmamız tümör histogram parametrelerinin sağkalım süresine etkisini gizlemiş olabilir.

Çalışmamızda lenfadenopati histogram parametrelerinden ortalama değer, 50.P, 90.P ve

99.P değerlerinin çok değişkenli Cox regresyon analizinde sağkalımı tahmin etmede bağımsız belirteçler olduğu bulunmuştur. Literatürde BBSHK'de lenf nodlarından yapılan tekstür analizlerinin metastatik lenf nodlarının inflamatuvar ve normal lenf nodlarından ayrımını sağlayabileceği, ektrakapsüler yayılımı ve lokal kontrolü tahmin edebileceği gösterilmiştir (10, 19, 20, 33 - 36). Ancak lenf nodu radyomiks/tekstür analizinin sağkalımla ilişkisini araştıran çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızın sonuçları bu açıdan değerlidir.

Çalışmamızın bazı limitasyonları mevcuttur. Tümör ve lenfadenopatilerin histogram özelliklerinin tek gözlemci tarafından ölçülmüş olması nedeniyle ölçümlerin gözlemciler arası tekrar edilebilirliği değerlendirilememiştir. Çalışmada farklı orijine sahip tümörler değerlendirilmiştir ve bu durum heterojeniteye neden olmuştur. Sadece aynı orijine sahip tümörlerin değerlendirilmesi çalışmaların tekrar edilebilirliğini artırabilir. Çalışmamızda günlük rutin iş yoğunluğunda pratiklik sağlayabileceğini düşündüğümüz için BT histogram parametreleri tek kesitten ölçülmüş ve lenfadenopatisi bulunan olgularda sadece en büyük lenfadenopati değerlendirilmiştir. Analizin lezyonların tüm hacmini kapsayacak şekilde yapılması ve örneklenen lenfadenopati sayısının artırılması durumunda farklı sonuçlar ortaya çıkabilir. Bu çalışmada olguların sadece tedavi öncesi BT görüntülerinden analiz yapılmıştır. Tedavi sonrası BT'lerin de değerlendirilmesi ve parametrelerde tedavi ile gelişen değişikliklerin araştırılması ek bilgi sağlayabilir. Çalışmamızda BT histogram parametrelerinden sağkalım ve lokal kontrol süresi ile istatistiksel anlamlı ilişki gösterenler için hesaplanan HR değerleri bu ilişkilerin zayıf olduğunu ortaya koymuştur. Bu ilişkilerin daha iyi değerlendirilebilmesi için daha geniş ve homojen hasta popülasyonları ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmamızda eksitus olan ve lokal kontrol başarısızlığı bulunan hasta sayısı rölatif olarak azdır. Son olarak çalışmada anonimize veri setinin kullanılması nedeniyle bazı verilere erişmek mümkün olmamıştır ve histopatolojik bulgularla korelasyon yapılamamıştır.

Sonuç olarak, çalışmamızın sonuçları BBSHK'de prognozun öngörülmesinde BT histogram parametrelerinin klinik faktörlere ek katkı sağlaya-

bileceğini göstermiştir. BBSHK'de tedavi öncesi evreleme amaçlı sıklıkla kullanılan BT'den gerçekleştirilecek tekstür analizi tedavi başarısını ve sağkalımı erken öngörmede ve bu sayede tedavi stratejilerinin belirlenmesinde fayda sağlayabilir.

KAYNAKLAR

1. Machiels JP, René Leemans C, Golusinski W, et al. Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2020;31(11):1462-75.
2. Braakhuis BJ, Brakenhoff RH, Leemans CR. Treatment choice for locally advanced head and neck cancers on the basis of risk factors: biological risk factors. *Ann Oncol.* 2012;23(10):173-7.
3. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2015;65(2):87-108.
4. Sacco AG, Cohen EE. Current Treatment Options for Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *J Clin Oncol.* 2015;33(29):3305-13.
5. Zanoni DK, Patel SG, Shah JP. Changes in the 8th Edition of the American Joint Committee on Cancer (AJCC) Staging of Head and Neck Cancer: Rationale and Implications. *Curr Oncol Rep.* 2019;21(6):52.
6. Kuno H, Qureshi MM, Chapman MN, et al. CT Texture Analysis Potentially Predicts Local Failure in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Treated with Chemoradiotherapy. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2017;38(12):2334-40.
7. Lassen P, Primdahl H, Johansen J, et al. Impact of HPV-associated p16-expression on radiotherapy outcome in advanced oropharynx and non-oropharynx cancer. *Radiother Oncol.* 2014;113(3):310-6.
8. Zhang H, Graham CM, Elci O, et al. Locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: CT texture and histogram analysis allow independent prediction of overall survival in patients treated with induction chemotherapy. *Radiology.* 2013;269(3):801-9.
9. Lambin P, Rios-Velazquez E, Leijenaar R, et al. Radiomics: extracting more information from medical images using advanced feature analysis. *Eur J Cancer.* 2012;48(4):441-6.
10. Bogowicz M, Tanadini-Lang S, Guckenberger M, Riesterer O. Combined CT radiomics of primary tumor and metastatic lymph nodes improves prediction of loco-regional control in head and neck cancer. *Sci Rep* 2019;9(1):15198.
11. Cozzi L, Franzese C, Fogliata A, et al. Predicting survival and local control after radiochemotherapy in locally advanced head and neck cancer by means of computed tomography based radiomics. *Strahlenther Onkol.* 2019;195(9):805-18.
12. Keek SA, Wesseling FWR, Woodruff HC, et al. A Prospectively Validated Prognostic Model for Patients with Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck Based on Radiomics of Computed Tomography Images. *Cancers (Basel).* 2021;13(13):3271.
13. Ou D, Blanchard P, Rosellini S, et al. Predictive and prognostic value of CT based radiomics signature in locally advanced head and neck cancers patients treated with concurrent chemoradiotherapy or bioradiotherapy and its added value to Human Papillomavirus status. *Oral Oncol.* 2017;71:150-55.
14. Head MACC, Group NQIW. Investigation of radiomic signatures for local recurrence using primary tumor texture analysis in oropharyngeal head and neck cancer patients. *Scientific reports.* 2018;8(1):1524.
15. Li W, Wei D, Wushouer A, et al. Discovery and Validation of a CT-Based Radiomic Signature for Preoperative Prediction of Early Recurrence in Hypopharyngeal Carcinoma. *Biomed Res Int.* 2020;2020:4340521.
16. Zhai TT, Langendijk JA, van Dijk LV, et al. The prognostic value of CT-based image-biomarkers for head and neck cancer patients treated with definitive (chemo-)radiation. *Oral Oncol.* 2019;95:178-86.
17. Leger S, Zwanenburg A, Leger K, et al. Comprehensive Analysis of Tumour Sub-Volumes for Radiomic Risk Modelling in Locally Advanced HNSCC. *Cancers (Basel).* 2020;12(10):3047.
18. Wu W, Ye J, Wang Q, Luo J, Xu S. CT-Based Radiomics Signature for the Preoperative Discrimination Between Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Grades. *Front Oncol.* 2019;9:821.
19. Zhang MH, Cao D, Ginat DT. Radiomic Model Predicts Lymph Node Response to Induction Chemotherapy in Locally Advanced Head and Neck Cancer. *Diagnostics (Basel).* 2021;11(4):588.
20. Zhai TT, Wesseling F, Langendijk JA, et al. External validation of nodal failure prediction models including radiomics in head and neck cancer. *Oral Oncol.* 2021;112:105083.
21. Huang C, Cintra M, Brennan K, et al. Development and validation of radiomic signatures of head and neck squamous cell carcinoma molecular features and subtypes. *EBioMedicine.* 2019;45:70-80.
22. Zhu Y, Mohamed ASR, Lai SY, et al. Imaging-Genomic Study of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Associations Between Radiomic Phenotypes and Genomic Mechanisms via Integration of The Cancer Genome Atlas and The Cancer Imaging Archive. *JCO Clin Cancer Inform.* 2019;3:1-9.
23. Leijenaar RT, Carvalho S, Hoebbers FJ, et al. External validation of a prognostic CT-based radiomic signature in oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Acta Oncol.* 2015;54(9):1423-9.

- 24.** Vallières M, Kay-Rivest E, Perrin LJ, et al. Radiomics strategies for risk assessment of tumour failure in head-and-neck cancer. *Sci Rep.* 2017;7(1):10117.
- 25.** Bogowicz M, Riesterer O, Ikenberg K, et al. Computed Tomography Radiomics Predicts HPV Status and Local Tumor Control After Definitive Radiochemotherapy in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017;99(4):921-28.
- 26.** Parmar C, Leijenaar RT, Grossmann P, et al. Radiomic feature clusters and prognostic signatures specific for Lung and Head & Neck cancer. *Sci Rep.* 2015;5:11044.
- 27.** Grossberg A EH, Mohamed A, et al. M.D. Anderson Cancer Center Head and Neck Quantitative Imaging Working Group. HNSCC (Dataset). The Cancer Imaging Archive. 2020.
- 28.** Grossberg AJ, Mohamed ASR, Elhalawani H, et al. Imaging and clinical data archive for head and neck squamous cell carcinoma patients treated with radiotherapy. *Sci Data.* 2018;5:180173.
- 29.** Clark K, Vendt B, Smith K, et al. The Cancer Imaging Archive (TCIA): maintaining and operating a public information repository. *J Digit Imaging.* 2013;26(6):1045-57.
- 30.** Teicher BA. Hypoxia and drug resistance. *Cancer Metastasis Rev.* 1994;13(2):139-68.
- 31.** Janssen HL, Haustermans KM, Balm AJ, Begg AC. Hypoxia in head and neck cancer: how much, how important? *Head Neck.* 2005;27(7):622-38.
- 32.** Dua B, Chufal KS, Bhatnagar A, Thakwani A. Nodal volume as a prognostic factor in locally advanced head and neck cancer: Identifying candidates for elective neck dissection after chemoradiation with IGRT from a single institutional prospective series from the Indian subcontinent. *Oral Oncol.* 2018;87:179-85.
- 33.** Mukherjee P, Cintra M, Huang C, et al. CT-based Radiomic Signatures for Predicting Histopathologic Features in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Radiol Imaging Cancer.* 2020;2(3):e190039.
- 34.** Seidler M, Forghani B, Reinhold C, et al. Dual-Energy CT Texture Analysis With Machine Learning for the Evaluation and Characterization of Cervical Lymphadenopathy. *Comput Struct Biotechnol J.* 2019;17:1009-15.
- 35.** Kuno H, Garg N, Qureshi MM, et al. CT Texture Analysis of Cervical Lymph Nodes on Contrast-Enhanced [(18)F] FDG-PET/CT Images to Differentiate Nodal Metastases from Reactive Lymphadenopathy in HIV-Positive Patients with Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2019;40(3):543-50.
- 36.** Forghani R, Chatterjee A, Reinhold C, et al. Head and neck squamous cell carcinoma: prediction of cervical lymph node metastasis by dual-energy CT texture analysis with machine learning. *Eur Radiol.* 2019;29(11):6172-81.