T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA ETLİK ŞEHİR HASTANESİ

RADYOLOJİ KLİNİĞİ

LOKAL İLERİ MİDE KANSERLİ HASTALARDA BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ TABANLI RADİOMİCS ÖZELLİKLERİN ÇIKARIMI VE MAKİNE ÖĞRENMESİ YÖNTEMLERİYLE NEOADJUVAN KEMOTERAPİ YANITININ ÖNGÖRÜLMESİ

Dr. Aybüke Uçgun

Tez Danışmanı Doç. Dr. Şehnaz EVRİMLER

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2025

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA ETLİK ŞEHİR HASTANESİ

RADYOLOJİ KLİNİĞİ

LOKAL İLERİ MİDE KANSERLİ HASTALARDA BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ TABANLI RADİOMİCS ÖZELLİKLERİN ÇIKARIMI VE MAKİNE ÖĞRENMESİ YÖNTEMLERİYLE NEOADJUVAN KEMOTERAPİ YANITININ ÖNGÖRÜLMESİ

Dr. Aybüke Uçgun

Tez Danışmanı Doç. Dr. Şehnaz EVRİMLER

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2025

TEŞEKKÜR

Asistanlık sürecinde bilgi ve tecrübeleriyle bana her zaman yol gösteren, iyi birer hekim ve akademisyen olarak yetişmemiz için rehberlik eden, tez sürecimin her aşamasında bilgi ve birikimlerini sunan, desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, gelecekte mesleki yaşantımda da her zaman örnek alacağım tez danışmanım sayın Doç. Dr. Şehnaz EVRİMLER'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgilerini aktaran ve deneyimleriyle mesleki gelişimime her yönden katkıda bulunan, beraber çalışma fırsatı yakaladığım için kendimi şanslı hissettiğim sayın Prof. Dr. Aynur TURAN, Prof. Dr. Selma Uysal RAMADAN ve Ankara Etlik Şehir Hastanesi Radyoloji Kliniğindeki değerli hocalarıma,

Tez çalışmamın istatistik kısmına katkı ve emeklerinden dolayı Ahmet Enes KILIÇ ve Ataberk URFALI'ya,

Tez sürecinde yardımlarını esirgemeyerek katkıda bulunan Onkoloji Klinik İdari Soumlusu Prof. Dr. Ömür Berna ÇAKMAK ÖKSÜZOĞLU, Dr. Öğr. Üyesi Osman SÜTÇÜOĞLU ve Uzm. Dr. Enes YEŞİLBAŞ'a,

Beraber pek çok şey paylaştığımız, asistanlık sürecimi güzel ve anlamlı kılan Dr. Elif ÇİĞDEM KARATAYLI, Dr. Ekin Ezgi DENİZCİGİL ÖZKAN ve Dr. Ersin YAVUZ'a,

Hayatımın her aşamasında benden sevgi ve desteklerini esirgemeyen, eğitimimin tüm aşamalarında bana her türlü destek gösteren canım annem Bircan UÇGUN ve babam Ekrem UÇGUN'a,

Her daim ilgi, sabır ve şefkatiyle yanımda olan; varlığıyla hayatımın her anını güzelleştiren Emre VURALOĞLU'ya,

Sonsuz teşekkür ederim.

Dr.Aybüke UÇGUN

2025

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR iii
İÇİNDEKİLER iv
KISALTMALAR DİZİNİ viii
TABLOLAR DİZİNİ xiii
ŞEKİLLER DİZİNİ xiv
ÖZET xv
ABSTRACT xvii
GİRİŞ VE AMAÇ 1
1. GENEL BİLGİLER 3
2. 1. Mide 3
2.1.1 Midenin Anatomisi 3
2.1.2. Midenin Embriyolojisi 3
2.1.3. Midenin Histolojisi 4
2.1.4. Midenin Fizyolojisi 5
2.2. Mide Kanseri 5
2.2.1 Epidemiyoloji 5
2.2.2 Etyoloji ve Patogenez 7
2.2.3 Patoloji 11
2.2.4 Mide Kanserinde Sınıflama 12
2.2.5. Mide Kanseri Gelişiminin Genomik Özellikleri 15
2.2.6. Mide Kanserinde Klinik 15
2.3. Tedavi Öncesi Evreleme 17
2.3.1. Mide Kanserine Ait Olası Biyobelirteçler 17
2.3.2. UICC/AJCC 8. Edisyon Mide Kanseri TNM Evreleme Sistemi 18

2.4. Görüntüleme 20
2.5. Mide Kanserinde Tedavi Protokolleri 22
2.5.1. Lokalize Hastalık Tedavisi 22
2.5.1.1. Endoskopik Rezeksiyon 22
2.5.2. Mide Kanserinde Cerrahi Tedavi Yöntemleri 23
2.5.2.1. Preoperatif Hazırlık Süreci 23
2.5.2.2. Cerrahi Rezeksiyon 23
2.5.2.2.1. Cerrahi Rezeksiyon Yönteminin Belirlenmesi 24
2.5.2.2.2. Lenfadenektomi ve Seviyeler 25
2.5.3. Perioperatif ve Neoadjuvan Kemoterapi 27
2.5.4. Perioperatif Radyoterapi 28
2.5.5. İleri Evre/Metastatik Hastalıkta Tedavi, Hedefe Yönelik Tedavi ve İmmunoterapi 29
2.6. Radiomics 30
2.6.1. Görüntünün Elde Edilmesi 31
2.6.2. Preprocessing (Ön İşleme) 32
2.6.3. Segmentasyon 32
2.6.4. Radiomics Özelliklerin Çıkarımı (Feature Extraction) 33
2.6.4.1. Histogram Tabanlı Özellikler 34
2.6.4.2. Şekil Tabanlı Özellikler 34
2.6.4.3. Tekstür Tabanlı Özellikler 35
2.6.4.4. Model Tabanlı Özellikler 38
2.6.4.5. Dönüşüm Tabanlı Özellikler 38
2.7. Özellik Seçimi 39
2.8. Sınıflandırma 39
2.8.1. Makine Öğrenmesi (MÖ) Yöntemleri 39

2.8.1.1. Denetimli Öğrenme Algoritmaları....40
2.8.1.2. Denetimsiz Öğrenme....40
2.9. Model Validasyonu....40
2.10. Model Performansını Değerlendirme....41
3. GEREÇ VE YÖNTEM....44
3.1. Hasta Seçimi ve Veri Toplama Süreci....44
3.2. BT Çekim Protokolü....46
3.3. Segmentasyon İşlemi ve Radiomics Özelliklerinin Çıkarımı....46
3.4. Radiomics Özellik Çıkarımı ve Kategorik Analiz....48
3.5. Filtrelenmiş Görüntü Özellikleri....48
3.6. Veri Ön İşleme ve Kalite Kontrol Yöntemleri....49
3.7. Korelasyon Analizi ve Özellik Filtreleme....49
3.8. Özellik Seçimi Algoritmaları....49
3.9. Makine Öğrenmesi Modelleme Stratejisi....50
3.10. Makine Öğrenmesi Algoritmaları....50
3.11. Hiperparametre Optimizasyonu ve Model Eğitimi....51
3.12. Çapraz Doğrulama ve Model Doğrulama Stratejileri....52
3.13. Performans Değerlendirme Metrikleri....52
3.14. Klinik Fayda ve Karar Eğrisi Analizi....**Error! Bookmark not defined.**
3.15. Çalışma Kalitesinin Metodolojik Değerlendirmesi (METRICS Score)....53
3.15. Özellik Önem Analizi....**Error! Bookmark not defined.**
3.16. İstatistiksel Analiz....55
4.BULGULAR....56
4.1. Hastaların Demografik ve Klinikopatolojik Özellikleri....56
4.2. Modellerin Oluşturulması....59
4.3. Modellerin Yanıt Değerlendirmesi ve Performans Karşılaştırılması....62

4.5. Sağkalım Analizi 67
5. TARTIŞMA 69
6. SONUÇ 78
7. KAYNAKLAR 79
8. EKLER 87
EK-1. Etik Kurul Onayı 87
EK-2 Benzerlik Oranı 89

KISALTMALAR DİZİNİ

AUC	Eğri Altında Kalan Alan (Area Under the Curve)
AFP	Alfa-fetoprotein
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CA 19-9	Karbonhidrat Antijen 19-9
CEA	Karsinoembriyonik Antijen
DCA	Karar Eğrisi Analizi (Decision Curve Analysis)
DICOM	Tıpta Dijital Görüntüleme ve İletişim (Digital Imaging and Communications in Medicine)
DPO	Doğru Pozitif Oranı
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EBMK	Erken Başlangıçlı Mide Kanseri
EBV	Epstein–Barr Virüsü
ECF	Epirubisin, Sisplatin ve 5-Fluorourasil
ECX	Epirubisin, 5-Fluorourasil ve Kapesitabin
EMR	Endoskopik Mukozal Rezeksiyon
ESD	Endoskopik Submukozal Diseksiyon
EuSoMII	Avrupa Tıbbi Görüntüleme Bilişimi Derneği
EUS	Endoskopik Ultrasonografi
FLOT	5-Fluorourasil, Lökovorin, Oksaliplatin ve Dosetaksel
FN	Yanlış Negatif (False Negative)

FP	Yanlış Pozitif (False Positive)
GLCM	Gri Seviye Eş Oluşum Matrisi (Gray Level Co-occurrence Matrix)
GLDM	Gri Seviye Bağımlılık Matrisi (Grey Level Dependence Matrix)
GLN	Gri Seviye Homojensizlik (Gray Level Non-Uniformity)
GLRLM	Gri Seviye Çalışma Uzunluğu Matrisi (Gray Level Run Length Matrix)
GLSZM	Gri Seviye Alan Boyutu Matrisi (Gray Level Size Zone Matrix)
GLUT-1	Glukoz Taşıyıcı-1
GRP	Gastrin Salıverici Peptid
GS	Genomik Stabil
GSK	Gastrik Stump Kanseri
HBYS	Hastane Bilgi Yönetim Sistemi
HCl	Hidroklorik Asit
HDMK	Herediter Diffüz Mide Kanseri
HR	Risk Oranı (Hazard Ratio)
HPV	İnsan Papilloma Virüsü (Human Papilloma Virus)
H. pylori	Helicobacter pylori
ICC	Sınıf İçi Korelasyon Katsayısı (Intraclass Correlation Coefficient)
KPS	Kombine Pozitif Skor

KA	Karar Ağaçları
kNN / KNN	k-En Yakın Komşu
KRT	Kemoradyoterapi
LAMK	Lokal İleri Mide Kanseri
LASSO	En Az Mutlak Küçülme ve Seçim Operatörü (Least Absolute Shrinkage and Selecton Operator)
LoG	Gauss'un Laplasyeni (Laplacian of Gaussian)
LR	Lojistik Regresyon
LRE	Uzun Dizi Vurgusu (Long Run Emphasis)
LZE	Büyük Bölge Vurgusu (Large Zone Emphasis)
MALT	Mukoza ile İlişkili Lenfoid Doku
MCAR	Verilerin Tamamen Rastgele Kaybolması (Missing Completely At Random)
MDBT	Multidetektör Bilgisayarlı Tomografi
METRICS	METhodological RadiomICs Score
MÖ	Makine Öğrenmesi
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MSI	Mikrosatellit İnstabilite
MSS	Mikrosatellit Stabil
NAK	Neoadjuvan Kemoterapi
NCCN	Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı
NPD	Negatif Prediktif Değer

NGTDM	Komşuluk Gri Seviye Farkı Matrisi (Neighborhood Gray Tone Difference Matrix)
OS	Genel Sağkalım (Overall Survival)
PACS	Picture Archiving and Communication Systems
PET	Pozitron Emisyon Tomografi
PFS	Progresyonsuz Sağkalım
PPD	Pozitif Prediktif Değer
RF	Rastgele Orman (Random Forest)
RFE	Yinelemeli Özellik Eleme (Recursive Feature Elimination)
RLN	Çalışma Uzunluğu Homojensizlik Ölçütü (Run Length Non-Uniformity)
ROC	Alıcı İşlem Karakteristiği (Receiver Operating Characteristic)
ROI	İlgi Alanı (Region of Interest)
RP	Çalışma Yüzdesi (Run Percentage)
SRE	Kısa Dizi Vurgusu (Short Run Emphasis)
SVM	Destek Vektör Makinesi (Support Vector Machine)
SZE	Küçük Bölge Vurgusu (Small Zone Emphasis)
Tis	Tümör in situ

TN	Doğru Negatif (True Negative)
TNM	Tümör-Nod-Metastaz
TP	Doğru Pozitif (True Positive)
TRG	Tümör Regresyon Derecelendirmesi (Tumor Regression Grade)
UICC/AJCC	Uluslararası Kanser Kontrol Birliği / Amerikan Kanser Komitesi (Union for International Cancer Control/ American Joint Committee on Cancer)
WCRF/AICR	Dünya Kanser Araştırmaları Fonu/ Amerikan Kanser Araştırma Enstitüsü (World Cancer Research Fund/ American Institute for Cancer Research)
XGBoost	eXtreme Gradient Boosting
ANN	Yapay Sinir Ağları (Aritificial Neural Network)
YPO	Yanlış Pozitif Oranı
ZP	Bölge Yüzdesi (Zone Percentage)
ZSN	Bölge Boyutu Düzensizliği (Zone Size Non-Uniformity)

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Mide Kanseri Risk Faktörleri 8
Tablo 2. TNM Evrelemesi UICC/ AJCC 8.Edisyon 19
Tablo 3. Mide Kanseri Klinik Prognostik Evreleme Sistemi AJCC 8.Edisyon 20
Tablo 4. Histogram Tabanlı Özellikler (130) 34
Tablo 5. Şekil Tabanlı Özellikler (129) 34
Tablo 6. GLCM Tabanlı Tekstür Özellikleri (132) 36
Tablo 7. NGTDM Tabanlı Tekstür Özellikleri (133) 37
Tablo 8. 1688 Radiomics Özelliğe Ait Özet Tablo 47
Tablo 9. Demografik Veriler 56
Tablo 10. Eğitim, Test ve Validasyon Gruplarının Klinikopatolojik Özelliklerinin Karşılaştırılması 57
Tablo 11. Neoadjuvan KT'ye Yanıt Veren ve Vermeyen Gruplar Arasında Klinikopatolojik Değişkenlerin Karşılaştırılması 58
Tablo 12. Seçilmiş Radiomics Özelliklerin Dağılımı 59
Tablo 13. Beş Farklı Model Kapsamında Makine Öğrenmesi Algoritmalarının Performans Ölçütleri 60
Tablo 14. 5 Modelin En İyi Performans Gösterdiği Algoritma Sonuçlarının Karşılaştırılması 63
Tablo 15. En İyi Performans Gösteren Modellerin İkili Karşılaştırma (DeLong Testi) 64
Tablo 16. Hastalıksız Sağkalımı Öngörmede Radskor ve Klinikopatolojik Özelliklerin Tek Değişkenli Cox Regresyon Analizi 67
Tablo 17. Hastalıksız Sağkalımı Öngörmede Geriye Doğru Eleme Yöntemi İle Yapılan Çok Değişkenli Cox Regresyon Analizi 69

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Total Gastrektomide Lenf Nodu Diseksiyonu.....26
Şekil 2. Proksimal gastrektomi sırasında lenf nodu diseksiyonu. 26
Şekil 3. Mide Kanserinde Tedavi Algoritması.....29
Şekil 4. Radiomics İş Akış Şeması.....31
Şekil 5. GLCM'nin Şematik Örneği. 35
Şekil 6. NGTDM'nin Şematik Örneği.....36
Şekil 7. GLRLM Şematik Örneği.....37
Şekil 8. GLSZM Şematik Örneği. 38
Şekil 9. Çalışma Grubuna Ait Hasta Seçim Akış Şeması.....46
Şekil 10. 3D Slicer Programından Yapılan Segmentasyonun İşlemi. 48
Şekil 11. Çalışmanın METRICS Metodolojik Kalite Değerlendirmesi 54
Şekil 12. Beş Farklı Modelde En İyi Performans Gösteren Makine Öğrenmesi Modellerinin ROC Eğrilerinin Karşılaştırılması 63
Şekil 13. Klinik, Radiomis, Birleşik, Seçilmiş Radiomics ve Klinik + Seçilmiş Radiomics Modellere Ait Karışıklık Matrisleri. 66
Şekil 14. Neoadjuvan Kemoterapi Yanıtını Öngören Modellerin Karar Eğrisi Analizi 67
Şekil 15. Seçilmiş Radiomcs Özelliklerden Lineer Regresyon İle Oluşturulan Radskorların Kaplan–Meier Sağkalım Analizi. .....**Error! Bookmark not defined.**
Şekil 16. Özellik Önem Analizinden Elde Edilen 10 Özellikten Lineer Regresyon İle Oluşturulan Radskorların Kaplan–Meier Sağkalım Analizi.**Error! Bookmark not defined.**

ÖZET

Amaç: Lokal ileri mide kanseri (LAMK) hastalarında neoadjuvan kemoterapi (NAK) yanıtının öngörülmesi, tedavi sürecinin bireyselleştirilmesi ve gereksiz toksisitenin önlenmesi açısından büyük öneme sahiptir. Bu çalışmanın amacı, kontrastlı bilgisayarlı tomografi (BT) görüntülerinden elde edilen radiomics özellikler ve klinik değişkenler kullanılarak NAK yanıtını öngörecek prognostik modeller geliştirmek ve bu modellerin sağkalım ile ilişkisini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya, histopatolojik olarak doğrulanmış ve NAK olarak FLOT (5-fluorourasil, lökovorin, oksaliplatin ve dosetaksel) rejimi almış lokal ileri mide kanserli hastalar dahil edildi. BT görüntülerinden manuel üç boyutlu (3D) segmentasyon ile tümör ve tümör çevresindeki radyolojik açıdan patolojik görünümlü lenf nodları işaretlendi. Toplam 400'ün üzerinde radiomics özellik çıkarıldı ve korelasyon filtresi ile boyut indirgeme uygulandı. Sonrasında univariate F-test ile seçilen 20 özellik kullanılarak lineer regresyon tabanlı radiomics modeli oluşturuldu. Klinik değişkenlerle birlikte farklı kombinasyonlarda toplam beş model geliştirildi (klinik, radiomics, birleşik, seçilmiş radiomics, klinik+seçilmiş radiomics model). Modellerin performansı ROC analizi, AUC, doğruluk, duyarlılık, özgüllük, kesinlik ve F_1 skorları ile değerlendirildi. Ayrıca klinik fayda için karar eğrisi analizi (Decision Curve Analysis, DCA) yapıldı. Sağkalım öngörüsü Kaplan–Meier analizi ile test edildi.

Bulgular: ROC analizinde klinik modele dayalı KNN algoritması en yüksek AUC değerine ulaşırken, doğruluk açısından en iyi performans birleşik model ve klinik+ seçilmiş radiomics modelde gözlendi. Klinik+seçilmiş radiomics model özgüllük ve kesinlikte en yüksek değerleri sağlarken, radiomics model duyarlılıkta öne çıktı. F_1 skoru açısından en dengeli performans birleşik model tarafından gösterildi. Karışıklık matrisleri, birleşik modelde yanlış sınıflandırmaların azaldığını ve doğru sınıflandırmaların arttığını ortaya koydu. DCA sonuçları da klinik+ seçilmiş radiomics modelin en geniş eşik olasılık aralıklarında en yüksek net faydayı sunduğunu gösterdi. Radiomics, seçilmiş radiomics, klinik ve kombine modellerde elde edilen Kaplan–Meier analizinde yüksek risk grubunda sağkalım anlamlı derecede daha düşük bulundu *($p<0,01$).*

Sonuç: Bu çalışma FLOT rejimiyle tedavi edilen lokal ileri mide kanserinde neoadjuvan kemoterapi yanıtını öngörmek amacıyla radiomics temelli modeller geliştiren öncü bir çalışmadır. Klinik değişkenler ve BT tabanlı seçilmiş radiomics özelliklerin birlikte kullanıldığı kombine modeller, tek başına klinik veya radiomics modellere kıyasla daha güçlü prediktif performans, daha yüksek klinik fayda ve daha dengeli sınıflandırma sağlamaktadır. Preoperatif BT görüntülerinden elde edilen radiomics modellerin, yüksek riskli hasta gruplarının belirlenmesinde ve uygun adayların neoadjuvan tedaviye yönlendirilmesinde potansiyel biyobelirteç olarak kullanılabileceği gösterilmiştir. Ayrıca seçilmiş radiomics, klinik ve kombine modellerde Kaplan–Meier sağkalım analizleri, yüksek risk grubunda yer alan hastaların düşük risk grubuna kıyasla anlamlı derecede daha düşük sağkalım olasılığına sahip olduğunu göstermiştir. Bulgularımız, radiomics ve klinik verilerin entegrasyonunun hasta yönetiminde karar desteği sunarak tedavi stratejilerinin kişiselleştirilmesine katkı sağlayabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Lokal ileri mide kanseri, makine öğrenmesi, radiomics, neoadjuvan kemoterapi

ABSTRACT

Objective: Predicting the response to neoadjuvant chemotherapy (NAC) in patients with locally advanced gastric cancer (LAGC) is of great importance for individualizing treatment strategies and avoiding unnecessary toxicity. The aim of this study was to develop prognostic models to predict NAC response using radiomics features derived from contrast-enhanced computed tomography (CT) images and clinical variables, and to evaluate the association of these models with survival outcomes.

Materials and Methods: Patients with histopathologically confirmed locally advanced gastric cancer who received neoadjuvant FLOT (5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel) chemotherapy were included in the study. Manual three-dimensional (3D) segmentation was performed on CT images to delineate the primary tumor and radiologically pathological-appearing peritumoral lymph nodes. More than 400 radiomics features were extracted, followed by dimensionality reduction using a correlation filter. Subsequently, 20 features selected by univariate F-test were used to construct a linear regression–based radiomics model. In combination with clinical variables, a total of five models were developed (clinical, radiomics, combined, selected radiomics, and clinical + selected radiomics models). Model performance was evaluated using ROC analysis, AUC, accuracy, sensitivity, specificity, precision, and F_1 score. Clinical utility was assessed using decision curve analysis (DCA). Survival prediction was evaluated using Kaplan–Meier analysis.

Results: In ROC analysis, the KNN algorithm based on the clinical model achieved the highest AUC, while the best accuracy was observed in the combined model and the clinical + selected radiomics model. The clinical + selected radiomics model demonstrated the highest specificity and precision, whereas the radiomics model showed superior sensitivity. The most balanced performance in terms of F_1 score was observed in the combined model. Confusion matrices revealed fewer misclassifications and increased correct classifications in the combined model. DCA results indicated that the clinical + selected radiomics model provided the highest net benefit across the widest range of threshold probabilities. Kaplan–Meier analyses

based on radiomics, selected radiomics, clinical, and combined models demonstrated significantly lower survival in the high-risk group ($p < 0.01$).

Conclusion: This study represents a pioneering effort to develop radiomics-based models for predicting response to neoadjuvant chemotherapy in locally advanced gastric cancer treated with the FLOT regimen. Combined models integrating clinical variables and CT-based selected radiomics features demonstrated superior predictive performance, higher clinical utility, and more balanced classification compared with clinical- or radiomics-only models. Radiomics models derived from preoperative CT images may serve as potential biomarkers for identifying high-risk patient groups and guiding appropriate candidates toward neoadjuvant therapy. Additionally, Kaplan–Meier survival analyses of the selected radiomics, clinical, and combined models demonstrated that patients in the high-risk group had significantly lower survival probabilities compared with those in the low-risk group. These findings suggest that the integration of radiomics and clinical data may support clinical decision-making and contribute to the personalization of treatment strategies in patient management.

Keywords: Locally advanced gastric cancer, machine learning, radiomics, neoadjuvant chemotherapy

GİRİŞ VE AMAÇ

Dünya'da görülen en sık dördüncü malignite mide kanseridir. Kansere bağlı ölümlerde ise mide kanseri üçüncü sırada yer almaktadır (1). Dünya'da her yıl yaklaşık 968.700 yeni mide kanseri vakası bildirilmektedir ve bu olguların yaklaşık 660.175'i hastalığa bağlı mortalite ile sonuçlanmaktadır. Mide kanseri, bu yönüyle tüm kansere bağlı ölüm vakalarının yaklaşık %6.8'ini oluşturmaktadır (2).1980'li yılların ortalarından itibaren, yeni tanı alan proksimal gastrik ve özofagogastrik bileşke adenokarsinomu olgularında yaklaşık altı katlık bir artış bildirilmiş olup, bu eğilim söz konusu tümör lokalizasyonlarında insidansın anlamlı düzeyde yükseldiğini göstermektedir (3). Lokal ileri mide kanseri (LAMK), tümörün mide serozasını aşarak çevre yapılara invazyon gösterdiği ve/veya bölgesel lenf nodlarına metastaz yaptığı, ancak henüz uzak organ tutulumu saptanmayan hastalık evresidir. Bu evre genellikle T3–T4 primer tümörler ile birlikte N+ durumunu kapsamakta olup, tedavi stratejisinde cerrahi rezeksiyon ile sistemik kemoterapi ve/veya radyoterapi yaklaşımlarının multidisipliner şekilde birleştirilmesi önerilmektedir (4). LAMK olgularında, Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (NCCN) kılavuzları cerrahi rezeksiyon öncesinde neoadjuvan kemoterapiyi (NAK) önermektedir (5).Mevcut literatürde bu olgularda, NAK uygulanan hastalarda R0 rezeksiyon oranlarının yükseldiği ve 5 yıllık sağkalım oranlarında anlamlı bir artış sağlandığı gösterilmiştir (6). Ancak, her hasta neoadjuvan kemoterapiden benzer şekilde fayda görmemekte; düşük yanıt veren hastalar, kemoterapiye bağlı toksisitelerden olumsuz etkilenebilmektedir (7). Bu nedenle, tedavi öncesinde NAK yanıtının güvenilir bir şekilde tahmin edilmesi, halen çözülmesi gereken önemli bir klinik sorundur (8). Cerrahi öncesi tanı ve evrelemede kontrastlı Bilgisayarlı Tomografi (BT) yaygın olarak kullanılmaktadır (9). NAK yanıtının değerlendirilmesinde, RECIST kriterleri ve BT hacim hesaplamaları kullanılsa da tümörlerin çoğu zaman düzensiz ve kompleks yapılar sergilemesi nedeniyle, bu yöntemler çoğu zaman tümörün biyolojik davranışlarını yeterince yansıtamamaktadır (10). Son yıllarda BT perfüzyon, dual enerjili BT, difüzyon kurtosis görüntüleme (DKI) gibi ileri düzey fonksiyonel görüntüleme modaliteleri kullanılarak tümör dokusunun kanlanma özellikleri ve yapısal karmaşıklığı hakkında daha ayrıntılı bilgiler elde edilmeye başlanmıştır (11-13). Ancak bu tekniklerin sunduğu verilerin

çoğu ortalama değerlere dayandığı için, tümör içi mikroskobik heterojenliği tam olarak ortaya koymakta yetersiz kalabilmektedir.

Radiomics, tıbbi görüntülerden elde edilen doku heterojenliği gibi mikroskobik düzeydeki bilgileri yüksek boyutlu sayısal verilere dönüştürerek analiz etmeyi amaçlayan bilgisayar destekli bir yaklaşımdır (14, 15).Bu yöntem, görüntüleme verilerinden çıkarılan kantitatif özelliklerin, prognoz tayini ve tedaviye yanıtın öngörülmesinde kullanılmasına olanak tanır. Radiomics analizlerin farklı kanser türlerinde tedavi yanıtı öngörüsünde başarılı sonuçlar verdiği pek çok çalışmayla gösterilmiştir. Mide kanseri özelinde yapılan çalışmalar da, BT temelli radiomics doku analizlerinin potansiyel prognostik biyobelirteçler olarak değerlendirilebileceğini göstermektedir (16, 17).Dolayısıyla, BT görüntülerinden elde edilen radiomics verilerin makine öğrenmesi (MÖ) algoritmaları ile işlenmesi sayesinde, lokal ileri mide kanseri hastalarında neoadjuvan kemoterapiye verilen yanıtın tedavi öncesi dönemde tahmin edilmesi mümkün olabilir. Bu tür bir yaklaşım, tedavi süreçlerinin bireyselleştirilmesi ve klinik etkinliğin artırılması açısından kritik bir potansiyel sunmaktadır.

Bu çalışmanın temel amacı, lokal ileri mide kanseri tanısı alan hastalarda, kontrastlı BT görüntülerinden elde edilen radiomics özellikler kullanılarak, neoadjuvan kemoterapiye yanıtı öngörebilecek prognostik bir model geliştirmek ve bu modeli doğrulamaktır. Geliştirilecek bu radiomics tabanlı modelin, tedaviye verilecek yanıtı önceden tahmin etme gücü değerlendirilerek, klinik uygulamalarda karar destek aracı olarak kullanılabilirliği araştırılacaktır.

1. GENEL BİLGİLER

2. 1. Mide

2.1.1 Midenin Anatomisi

Sindirim sisteminin en hacimli organı olan mide, karın boşluğunun sol üst kadranında yer alır ve özofagus ile duodenum arasında yer almaktadır. Kardia, fundus, korpus ve pilor olmak üzere mide dört ana bölümden oluşur. Mide, küçük ve büyük kurvatur adı verilen iki kavisli kenara sahiptir. Peritonla çevrili olan mide; ön yüzeyinde diyafragma, karaciğerin sol lobu ve abdominal ön duvar ile, arka yüzeyinde ise sol diyafragma krusu, dalak, sol böbrek ve adrenal bez, pankreas ile transvers kolon gibi yapılarla komşuluk gösterir. Mideyi çevreleyen bağlar arasında hepatogastrik, hepatoduodenal, gastrosplenik, gastrofrenik ve gastrokolik ligamentler bulunur.

Parasempatik sinirsel uyarılar, N. vagus aracılığıyla iletilirken, visceral ağrı iletimi dorsal spinal kolon aracılığıyla gerçekleşir. Midenin arteriyel kanlanması, truncus coeliacus'tan köken alan dallar tarafından sağlanır. Küçük kurvatur boyunca A. gastrica dextra ve sinistra, büyük kurvatur boyunca ise A. gastroepiploica dextra ve sinistra uzanır. Ayrıca, proksimal arka yüzeyde A. gastrica posterior ve kısa gastrik arterler (aa. gastricae breves) yer alır. Bu arterlere paralel seyreden mide venleri, portal venöz sisteme drene olur. Lenfatik drenaj ise mukozal tabakadan başlayıp, submukoza ve subserozadaki ağ yapılarını geçerek, arteriyel yapılar boyunca ilerleyip ilgili lenf nodlarına boşalır (18).

2.1.2. Midenin Embriyolojisi

Embriyonik yaşamın 4. haftasında, yaklaşık 7 mm uzunluğunda olan embriyo içinde ön bağırsaktan kaynaklanan fusiform genişleme, primitif mide yapısını oluşturur (19).Takip eden haftalarda, mide hem morfolojik olarak hem de konum açısından önemli değişikliklere uğrar. Bu değişiklikler, midenin duvarındaki bölgeler arası farklı büyüme hızları ve çevresel anatomik yapıların gelişimine bağlıdır.

Mide, longitudinal ekseni etrafında saat yönünde yaklaşık 90 derecelik bir rotasyon gerçekleştirir. Bu rotasyon sonucunda midenin sol yüzeyi öne, sağ yüzeyi ise arkaya bakar hale gelir. Aynı zamanda, orijinal arka duvarın ön duvara göre daha hızlı büyümesi, büyük ve küçük kurvatur oluşumunu sağlar. Bu rotasyon sürecinde, özofagus etrafında yerleşmiş olan sol ve sağ nervus vagus dalları da yön değiştirir; sol vagus ön yüze, sağ vagus ise arka yüze geçer.

Rotasyonun etkisiyle dorsal mezogastrium aşağıya doğru genişleyerek omentum majus'un öncüsü haline gelir. Histolojik düzeyde, mide mukozası endodermal kökenlidir ve glandüler farklılaşmanın erken belirtileri embriyo yaklaşık 80 mm boya ulaştığında görülmeye başlanır (20).Asit ve enzim üretimi ise ilk defa gebeliğin yaklaşık 16. haftasında ortaya çıkar. Doğum anında mide yapısal olarak tamamlanmış olup erişkin mide yapısına benzerlik gösterir.

2.1.3. Midenin Histolojisi

Kardia, fundus-korpus ve pilor olmak üzere mide histolojik olarak üç anatomik bölgeye ayrılır. Dört temel histolojik katmandan oluşmaktadır. Bu katmanlar mukoza, submukoza, muskularis propria ve serozadır (20).

Mukozal tabaka ise yüzey epiteli, lamina propria ve lamina muscularis mucosae olmak üzere üç alt yapıdan oluşur. Özofagustan mideye geçiş noktasında yer alan Z çizgisi'nde çok katlı yassı epitel, basit kolumnar epitele dönüşür. Kardia bölgesinden itibaren mide epiteli tek katlı silindirik hücrelerden oluşur ve bu yapı duodenuma kadar devam eder. Duodenumda ise mikrovillus içeren enterositler ve goblet hücreleri ile karakterize farklı bir mukoza yapısı başlar (21).

Mide mukozasında bölgesel farklılıklar gösteren gastrik bezler bulunur. Bu bezler; rejeneratif (kök) hücreler, yüzeyel mukus salgılayan hücreler, enteroendokrin hücreler ve pariyetal (oksintik) hücreler içermektedir. Korpus ve fundus bölgelerine özgü olarak, bu hücre tiplerine ek olarak boyun mukus hücreleri ve esas (zimojen) hücreler de yer alır. Esas hücreler, pepsinojen sentezinden sorumluyken, pariyetal hücreler hidroklorik asit ve intrinsik faktör üretiminden sorumludur .

Submukoza, gevşek bağ dokusundan oluşur ve içerisinde kan damarları, lenfatikler ve Meissner pleksusu olarak bilinen otonomik sinir ağı yer alır. Bu sinir ağı, mukozal sekresyonların düzenlenmesinde rol oynar.

Muskularis propria, üç katmanlı düz kas liflerinden oluşurmaktadır. En içte oblik, ortada sirküler ve en dışta ise longitudinal kas tabakası bulunur. Özellikle sirküler tabaka, pilor bölgesinde kalınlaşarak pilor sfinkterini oluşturur. Sirküler ve longitudinal isimli kas liflerinin arasında ise Auerbach (miyenterik) pleksusu yer alıp bu pleksus mide motilitesinin koordinasyonunda görev alır.

Seroza tabakası, karın boşluğunu örten peritonun visseral yaprağından oluşan bir mezotelyal katmandır. Mideyi çevreleyerek sürtünmeye karşı koruma sağlar ve karın içi organlarla bağlantısını düzenler (21).

2.1.4. Midenin Fizyolojisi

Mide, salgı ve motor fonksiyonlarıyla sindirim sürecini kolaylaştıran temel bir organ olarak görev yapar. Midenin muköz hücrelerinden müsin salgılanırken, pariyetal hücrelerden hidroklorik asit (HCl) ve intrinsik faktör, esas hücrelerinden ise pepsinojen, enteroendokrin hücrelerden ise gastrin, somatostatin, gastrin salıverici peptid (GRP) ve ghrelin gibi birçok hormon ve peptid salgılanır. Günlük yaklaşık 2,5 litre mide salgısı üretilmektedir. Motor işlevleri arasında besinlerin geçici depolanması, mekanik olarak öğütülmesi ve kimyasal sindirim sonrası içeriklerin kontrollü şekilde ince bağırsaklara aktarılması bulunur. Açlık döneminde, midenin distal bölgesinde yer alan hareketler migratuvar motor kompleksi tarafından koordine edilir. Bu kompleks, sindirilmemiş gıda kalıntılarının, dökülen hücrelerin ve mukusun duodenuma taşınmasını sağlar. Pilor, mide boşalmasını düzenleyerek duodenogastrik reflünün önlenmesinde bariyer görevi üstlenir. Migratuvar motor kompleksinin aktifleşmesiyle pilor sfinkteri açılır ve mide içeriği duodenuma geçiş yapar. Duodenumun besinle dolması durumunda ise retrograd peristaltik hareketlerle sınırlı miktarda duodenogastrik reflü gelişebilir. Pilorun cerrahi rezeksiyonu veya by-pass edilmesi durumunda sekonder duodenogastrik reflü ortaya çıkabilir (21).

2.2. Mide Kanseri

2.2.1 Epidemiyoloji

Mide kanseri insidansı ve mortalite oranları dünya genelinde bölgesel farklılıklar göstermektedir. Her yıl dünya genelinde yaklaşık 968.700 insana mide kanseri tanısı konulmakta ve bu hastaların yaklaşık 660.175'i yaşamını yitirmektedir (2). Dünya genelinde mide kanseri en sık görülen dördüncü kanser türü olup, kansere bağlı ölümler arasında ise üçüncü sırada yer almaktadır (1).Hastalığın insidansı cinsiyet ve coğrafi dağılım açısından önemli farklılıklar göstermektedir. Erkeklerde mide kanseri kadınlara kıyasla iki ila üç kat daha yüksek oranda görülmektedir (2).Coğrafi dağılım açısından değerlendirildiğinde, yeni vakaların yarısından fazlası gelişmekte olan ülkelerde ortaya çıkmaktadır. Mide kanseri görülme sıklığının en yüksek olduğu bölgeler arasında Orta ve Güney Amerika, Doğu Avrupa ve Doğu Asya (özellikle Çin

ve Japonya) öne çıkmaktadır. Buna karşın, Avustralya ve Yeni Zelanda, Güney Asya, Kuzey ve Doğu Afrika ile Kuzey Amerika gibi bölgelerde insidans daha düşüktür (22). Japonya'da uygulanan erken tanı ve tarama programları sayesinde mide kanserine bağlı ölüm oranlarında sürekli bir düşüş gözlenmektedir (23). Avrupa'da ise %10–30 arasında bu oran değişmektedir (24). Beş yıllık sağkalım oranındaki artış muhtemelen, kanserin erken evrede saptanmasını ve rezeksiyonunu mümkün kılan endoskopik inceleme yöntemi sayesinde erken tanı konulabilmesine bağlıdır. Göçmenlerin zamanla yerleştikleri ülkenin mide kanseri insidansına benzer oranlar göstermeye başlaması, çevresel faktörlerin hastalığın etiyolojisinde belirleyici bir rol oynadığını ortaya koymaktadır (25). Örneğin, Japon göçmenlerde mide kanseri sıklığı, hem Japonya'daki hem de göç edilen ülkedeki oranlar arasında bir düzeyde seyretmektedir (26).İkinci kuşak Japon göçmenlerde ise geleneksel Japon beslenme alışkanlıklarını sürdürenlerde mide kanseri insidansı yüksek kalmaya devam ederken, Batı tipi diyete uyum sağlayanlarda bu riskin azaldığı gözlemlenmiştir (27).Bu bulgular, mide kanseri gelişiminde yalnızca erken yaşlardaki çevresel etkenlerin değil, aynı zamanda bireylerin kültürel yapıları ve yaşam tarzı tercihlerinin de önemli bir etkisi olduğunu göstermektedir. ABD'de geçmiş dönemlerde kansere bağlı ölümlerin başlıca nedeni olan mide kanseri, günümüzde altıncı sıraya gerilemiştir. Son 20 yıl içerisinde ABD'de beş yıllık sağkalım oranlarında dikkate değer bir artış gözlenmiş; 1975 yılında %15 olan oran, 2009 yılına gelindiğinde %29'a ulaşmıştır (28).Ancak bu olumlu gelişmenin etiyolojisi henüz tam olarak açıklanamamıştır.

Mide kanserinde insidans oranı, dünyanın birçok bölgesinde son birkaç on yılda azalma göstermiştir (29). Bu azalma, spesifik olarak sporadik intestinal tip mide kanserlerinde belirgindir; buna karşılık diffüz tip mide kanseri görülme sıklığında artış gözlemlenmektedir (30). Proksimal mide kanseri oranı, distal yerleşimli olana kıyasla daha yüksektir. Bu eğilim; hijyen standartlarındaki iyileşme, gıdaların daha iyi korunması, taze meyve ve sebzenin diyette tüketiminin artması ve *Helicobacter pylori* eradikasyonu ile açıklanabilir. Epidemiyolojik olarak dikkat çeken bir diğer bulgu ise, proksimal mide ile distal özofagus bölgesinde gelişen adenokarsinom vakalarının artış göstermesidir (31). Bu bulgular, distal mide kanserlerinin diğer mide tümörlerinden farklı etyolojik mekanizmalara sahip olabileceğini düşündürmektedir. Wu ve arkadaşlarının SEER veri tabanını kullanarak gerçekleştirdikleri çalışmada, 1978–

2005 yılları arasında mide kanseri insidansında %34'lük bir azalma olduğu bildirilmiştir (32).

Güncel verilere göre, mide kanserinin Türkiye'de insidansı erkeklerde 100.000'de 9,6; kadınlarda ise 100.000'de 5,7 olarak rapor edilmiştir. Mide kanseri, ülkemiz Türkiye'de halen son derece önemli bir halk sağlığı sorunu ve problemi olarak karşımıza çıkmaktadır. Mortalite oranları erkeklerde 5,84/100.000 olup, kadınlarda ise bu oran 3,7/100.000 düzeyindedir. Tanı konulan hastaların ortalama yaşı 56'dır. Bu istatistikler, Türkiye'nin mide kanseri açısından Doğu ve Batı ülkeleri arasında epidemiyolojik geçiş özelliği taşıyan bir konumda yer aldığını göstermektedir (33).

2.2.2 Etyoloji ve Patogenez

Mide kanseri gelişiminde artmış riskle ilişkili birçok faktör tanımlanmıştır. Bunlar arasında aile öyküsü, beslenme şekli, alkol kullanımı ve sigara tüketimi yer almaktadır. Ayrıca bazı enfeskiyonlar da mide kanserinde rol oynamaktadır. *Helicobacter pylori* ve *Epstein–Barr virüsü (EBV)* bu enfeksiyonlar arasında yer almaktadır (Tablo 1). Mide kanseri açısından aile öyküsü, şüphesiz ki en önemli risk faktörlerinden biri olarak kabul edilmektedir (34). Ancak mide kanserlerinin büyük çoğunluğu sporadik olarak gelişmekte olup, yalnızca yaklaşık %10'u ailesel olarak izlenmektedir (35). Mendel kalıtım paternine sahip kalıtsal mide kanserleri ise tüm mide adenokarsinomlarının %3'ünden azını oluşturmaktadır (36). Bu grupta en iyi tanımlanmış olanı, CDH1 genindeki mutasyonlara bağlı olarak gelişen herediter diffüz mide kanseri (HDMK) dir. Mide kanseri riski aile öyküsü olan bireylerde, olmayanlara kıyasla yaklaşık üç kat daha fazladır (37).

Tablo 1. Mide Kanseri Risk Faktörleri

Nedenler	Risk Faktörü	Alt Kategoriler
1	Beslenme	- Tuz ve tuzlu gıdalar - Baharatlı yiyecekler - Et (kırmızı, tütsülenmiş, işlenmiş, tuzlanmış) - Süt ürünleri - Tuzla fermente edilmiş balık - Sıcak çay ve aşırı sıcak yiyecekler - Küflenmiş veya bayat ekmek ve yiyecekler - Diyette C vitamini eksikliği - Taze meyve ve sebzenin diyette tüketiminin yetersizliği - Yağlı yiyecekler - Rafine tahıllar - Turşu ve salamura ürünler - Kızartılmış yiyecekler - Düzensiz beslenme alışkanlıkları - Güvenli içme suyuna erişim eksikliği - N-nitroso bileşikleri - Yağ ve yağ ürünleri - Fermente gıdalar
2	Yaşam tarzı	- Alkol, sigara ve nargile kullanımı - Fiziksel hareketsizlik - Hızlı ve aşırı yemek yeme - Afyon kullanımı - Anksiyete - Aşırı kalori alımı - Depresyon
3	Genetik Yatkınlık	-A kan grubu varlığı -Pernisiyöz anemi varlığı -Mide kanseri öyküsünün birinci derece akrabalarında olması -Ailesel gastrik kanserler -Herediter non polipozis kolon kanserleri -Familyal adenomatöz polipozis (FAP) sendromu -Li-Fraumeni sendromu -BRCA1 ve BRCA 2 mutasyonları varlığı
4	Tıbbi Durumlar ve Tedavi Öyküsü	- Mide ameliyatı/gastrektomi öyküsü - Özofagus kanseri öyküsü - Kan grubu - Mide polip veya ülser öyküsü - Menstrüel ve üreme faktörleri - Kronik atrofik gastrit - İntestinal metaplazi - Reflü
5	Enfeksiyonlar	- Helicobacter pylori enfeksiyonu - İnsan Papilloma Virüsü (HPV)
6	Demografik Özellikler	- Yaş - Eğitim düzeyi - Irk/etnik köken - Ekonomik durum ve gelir düzeyi - Cinsiyet - Yaşanılan yer (kırsal/kentsel)
7	Mesleki Maruziyet	- Çimento tozu - Mineral tozlar ve krom
8	İyonize Radyasyon	- Gama ışını kaynaklı kromatid hasarı

Literatürde mide kanserinin insidansı ile aile öyküsü ilişkisini irdeleyen çalışma sayısı sınırlı olmakla birlikte, check-up taramasından geçen bireylerde aile öyküsü oranı yaklaşık %11 olarak bildirilmiştir (38). Aile öyküsüne sahip mide kanseri oranı, Asya ülkelerinde, Avrupa ve Kuzey Amerika'ya kıyasla daha yüksektir. Ancak KDMK'nin sıklığı, Asya'daki ailesel mide kanserlerinin insidansına oranla oldukça düşüktür (39).Bu nedenle, yüksek insidansa sahip ülkelerde çevresel etkenlerin, genetik faktörlerden daha belirleyici rol oynadığı düşünülmektedir.

Beslenme ile mide kanseri gelişme riski arasındaki ilişki geniş çapta araştırılmıştır. Dünya Kanser Araştırmaları Fonu/Amerikan Kanser Araştırma Enstitüsü (WCRF/AICR) sonuç raporlarına göre; diyet ile alınan meyve ve sebzeler mide kanserine karşı koruyucu, buna karşın ızgarada ya da tütsülenerek pişirilen kırmızı etler, tuzla saklanmış gıdalar ve isli yiyecekler mide kanseri gelişimini artırıcı etki göstermektedir (40). Bu tür besinlerle ilişkili kanserojen maddelerin, mide epitel hücreleriyle etkileşerek gen düzeyinde değişikliklere ve ekspresyon bozukluklarına neden olduğu bildirilmektedir.

Yüksek tuz tüketimi, deneysel hayvan çalışmalarında mide mukozasında doku hasarına yol açmakta, hücre ölümünü tetiklemekte ve bunun sonucunda rejeneratif hücre çoğalmasını artırmaktadır (41).N-nitroso bileşikleri, hem diyetle alınan hem de endojen olarak oluşan yapılarıyla özellikle kardiya dışı mide kanseri riskini anlamlı şekilde yükseltmektedir (42).

Mide kanserine katkıda bulunan diğer alışkanlıklar arasında sigara tüketimi ve alkol içimi de bulunmaktadır. Araştırmalara göre, sigara içen bireylerde mide kanseri gelişme riski, içmeyenlere kıyasla yaklaşık %80 oranında artış göstermektedir. Alkol tüketimi de benzer şekilde riski artırmakta; özellikle alkol ve sigaranın birlikte kullanımı durumunda ise bu risk daha belirgin hale gelmektedir (43). İntestinal tip kardiya dışı kanser türleri ile yoğun alkol tüketimi arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır.

ALDH2 genotipine sahip bireyleri kapsayan bir Kore çalışmasında, ALDH2*1/2 genotipi* taşıyan bireylerde, geçmişte veya hâlen alkol tüketenlerin, hiç alkol almayanlara kıyasla daha yüksek mide kanseri riski taşıdığı gösterilmiştir (44).Bu çalışma, alkol kullanımı ile mide kanseri gelişimi arasındaki bağlantının genetik yatkınlığı olan bireylerde daha da yüksek olduğunu göstermiştir.

Mide kanseri etiyolojisinde en önemli enfeksiyöz ajanlardan biri olan Helicobacter pylori, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından mide kanseri açısından Grup I karsinojen olarak sınıflandırılmıştır (45). *H. pylori*'nin tümör gelişimine katkısı; mide mukozasında yarattığı kronik enflamasyon ve epitel hücreleri üzerindeki epigenetik değişiklikler olmak üzere iki ana mekanizmayla açıklanmaktadır (46). Bakterinin virülans faktörleri olan CagA ve VacA, mide kanseri riskini artırmakta; bu suşlarla enfekte bireylerde yoğun inflamasyonun yanı sıra prekanseröz ve malign lezyonlar da daha sık görülmektedir (47). *H. pylori* enfeksiyonu, gastrik mikroçevreyi bozarak epitelyal-mezenkimal transferi desteklemekte ve böylece tümör prrogresyonunu kolaylaştırmaktadır (48).

Bunun dışında, mide kanseriyle ilişkili bir diğer enfeksiyöz ajan olan *EBV,* yaygın görülen bir virüstür. EBV genomu, tümör hücrelerinde tespit edilmiş olup, bu hücrelerde dönüştürücü EBV proteinleri eksprese edilir (49).Tüm mide kanserlerinin yaklaşık olarak %10'u EBV ile ilişkilidir; ancak bu ilişkinin nedensel etiyolojik rolü hâlen tam olarak ortaya konulamamıştır. EBV pozitif mide kanserleri; cinsiyet, yaş ve tümör lokalizasyonu gibi hasta özellikleri açısından farklılık göstermektedir. Özellikle erkek bireylerde yaş ilerledikçe EBV ile ilişkili mide kanseri sıklığında azalma olduğu bildirilmektedir (50).

Lauren, 1965 yılında mide adenokarsinomlarını iki temel histolojik alt tipe ayırarak literatüre önemli bir katkı sunmuştur: intestinal tip ve diffüz tip. Bu ayrım sayesinde, mide kanserinin hem epidemiyolojik dağılımı hem de gelişimsel mekanizmaları daha iyi anlaşılabilmiştir. İntestinal tip, daha yaygın görülen form olup genellikle mide korpusu bölgesinde ortaya çıkar. Bu alt tipin gelişimi, sıklıkla gastrik atrofi veya intestinal metaplazi gibi öncü lezyonlarla başlar. İleri yaş grubundaki erkeklerde daha sık görülmesi ve endemik bölgelerde yüksek oranlara ulaşması, bu tipin etiyolojisinde çevresel faktörlerin şüphesiz ki etkili olduğuna işaret etmektedir. Buna karşılık, diffüz tip adenokarsinom, belirgin bir prekanseröz evre göstermeden gelişme eğilimindedir. Kadınlarda ve daha genç yaşlardaki bireylerde daha sık rastlanır. Ayrıca ailevi geçiş ile olan güçlü bağlantısı, bu alt tipte genetik yatkınlığın belirleyici rol oynayabileceğini düşündürmektedir (51). Dünya genelinde, intestinal tipin görülme sıklığı bölgesel farklılıklar göstermekte ve zamanla azalma eğilimi göstermektedir (52).

2.2.3 Patoloji

Mide kanserlerinin yaklaşık %95'ini adenokarsinom tipi tümörler oluşturmaktadır. Adenokarsinom dışındaki mide maligniteleri oldukça nadir görülmektedir. Adenoskuamöz karsinom, skuamöz hücreli karsinom, hepatoid adenokarsinom, lenfoid stromalı karsinom, koriokarsinom, paryetal hücreli karsinom, malign rabdoid tümör, mukoepidermoid karsinom, Paneth hücreli karsinom, diferansiye olmamış karsinom, miks adeno-nöroendokrin karsinom, endodermal sinüs tümörü, embriyonal karsinom ve saf gastrik vitellin kese tümörü adenokarsinom harici kanser türü olarak yer almaktadır (53).

Bunun dışında, gastrointestinal sistemin en sık lenfomatoz tutulumu mide düzeyinde gözlenmektedir. Ekstranodal lenfomalar, özellikle mukoza ile ilişkili lenfoid doku lenfoması (MALT lenfoma), gastrik mukozada lenfoid doku proliferasyonu ile karakterizedir. MALT lenfoma oluşumu çoğunlukla H. pylori enfeksiyonu ile ilişkili bulunmuştur. H. pylori eradikasyonu, bu tip lenfomaların sıklığını ve nüks oranlarını azaltabilmektedir (54).

Son dönemde, gastrik karsinogenez mekanizmalarını açıklamak için iki önemli kavram öne çıkmıştır:

1) Mide kanserinde kanser kök hücrelerinin varlığı
2) Gastrik karsinogenezde kemik iliği kökenli hücrelerin rolü

Bazı çalışmalar, gastrik epiteldeki anormal hücrelerin, midedeki rejeneratif bölgelerde yerleşimli gastrik kök hücrelerden türediğini ileri sürmektedir (55).Kanser kök hücresi hipotezi günümüzde çeşitli solid tümörlerde olduğu gibi mide kanserinde de önem kazanmıştır. Bu teoriye göre, mide kanserini oluşturan küçük bir hücre popülasyonu, tümörün başlatılmasından, sürdürülmesinden ve özellikle kemoterapi/radyoterapiye direnç gelişiminden sorumludur. Bu hücrelerin hedeflenmesi, tedaviye dirençli tümörlerin kontrolünde yeni terapötik yaklaşımlar geliştirilmesini olanaklı kılabilir. Ancak, hayvan modellerinde yapılan araştırmalarda H. pylori enfeksiyonunun kemik iliğinden kaynaklanan hücrelerle ilişkili mide tümörlerini indükleyebildiği gösterilmiştir (56).Houghton ve arkadaşları, Helicobacter pylori ile enfekte hayvan modellerinde mide tümörlerinin kemik iliğinden türeyen hücrelerden gelişebildiğini göstermiştir. Bu sonuç, kronik inflamasyonun**,** hematopoetik kökenli hücrelerin mide

mukozasına göç ederek tümöral dönüşüme katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir (57).

2.2.4 Mide Kanserinde Sınıflama

Gastrik kanserlerin morfolojik özelliklerine dayalı olarak farklı evreleme sistemleri geliştirilmiştir. 1926 yılında Borrmann tarafından tanımlanan sınıflamada, mide tümörleri makroskobik görünümlerine göre beş ana tipe ayrılmıştır (58);

Tip I: Ülserasyon içermeyen, polipoid veya fungoid özellikteki tümörler

Tip II: Ülserasyon içeren, belirgin sınırlarla çevrelenmiş lezyonlar

Tip III: Mide duvarına derin invazyon gösteren ülsere tümörler

Tip IV: Diffüz şekilde mide duvarını saran infiltratif kanserler (linitis plastika)

Tip V: Yukarıdaki gruplardan herhangi birine dahil edilemeyen, sınıflandırılamayan tümörler.

Günümüzde en sık kullanılan histolojik sınıflandırmalardan biri Lauren sınıflamasıdır (51). Bu sistemde mide adenokarsinomları, belirgin histopatolojik ve epidemiyolojik farklılıklar gösteren üç ana tipe ayrılır:

İntestinal tip: Genellikle kolon benzeri glandüler yapılar oluşturan, iyi diferansiye glandüler hücrelerle karakterizedir. Bu alt tipte, gland yapılarının belirgin olduğu ve tümör hücreleri arasında kohezyonun gözlendiği bir histolojik patern mevcuttur. Bu tipte tümör, genellikle H. pylori ile ilişkili kademeli genetik değişiklikler sonucu gelişir ve çevresel faktörlerin etkisi baskındır.

Diffüz tip: Belirgin glandüler formasyon göstermeyen, submukozal alana yayılım eğiliminde olan, genç yaşta ve daha çok kadınlarda gözlenen tümör tipidir. Bu form, daha kötü klinik seyirle ilişkilidir ve E-cadherin kaybı ile karakterizedir. E-cadherin'in kaybı hücre-hücre bağlantılarının bozulmasına ve infiltratif büyüme paternine yol açar. Bu alt tipte hücreler zayıf bağlanma gösterir, gland formasyonu minimaldir veya hiç yoktur ve tümör genellikle mide duvarı boyunca yaygın infiltrasyon gösterir. Bu hücreler çoğunlukla küçük, yuvarlak şekillidir ve sıklıkla taşlı yüzük hücre görünümü sergiler. Taşlı yüzük hücreli karsinom, diffüz tipe dahil kabul edilmektedir (59).

Mikst Tip (Karma Tip): İntestinal ve diffüz tip özelliklerini birlikte taşır.

Lauren sınıflaması, mide kanserinin patogenezindeki farklı moleküler yolları ayırt etmede önemli bir çerçeve sunmaktadır. Daha sonra nadiren görülen tümör yapıları için belirsiz tip (indeterminate) de sınıflamaya eklenmiştir. Yapılan çok sayıda çalışmada, en sık görülen formun intestinal tip olduğu, bunu diffüz tipin takip ettiği, belirsiz tipin ise en nadir görüldüğü bildirilmiştir.

2019 yılında DSÖ tarafından yayımlanan sınıflama sistemi ise şimdiye kadarki en ayrıntılı sınıflama olarak kabul edilmektedir. DSÖ sınıflaması yalnızca adenokarsinomları değil, mide tümörlerinin daha nadir görülen diğer tiplerini de kapsamaktadır. DSÖ sınıflamasında adenokarsinomlar; tübüler, müsinöz, papiller ve miks tipler olarak alt gruplara ayrılır (60).Bu gruplar, Lauren sınıflamasında yer alan belirsiz tipe karşılık gelmektedir. Kohezyon göstermeyen karsinom tipi içinde ise taşlı yüzük hücreli karsinom yer alır. DSÖ sınıflamasına göre, en sık rastlanan alt tip tübüler adenokarsinomdur; bunu papiller ve müsinöz tipler takip eder. Taşlı yüzük hücreli karsinom ise mide kanserlerinin yaklaşık %10'unu oluşturur ve tümörün %50'sinden fazlasında taşlı yüzük hücre varlığı ile tanımlanır (53). DSÖ sınıflaması ayrıca, sıklık açısından nadir olan ancak tanımlı histolojik formları da içerir. Bunlar arasında: adenoskuamöz, hepatoid, mükoepidermoid, endodermal sinüs (vitellin kesesi), embriyonal karsinom ve onkositik adenokarsinom gibi farklı tipler yer alır.

Mide Kanseri Subtipleri

1) Konvansiyonel Mide Kanseri: Konvansiyonel mide kanserleri genellikle 45 yaş üzeri bireylerde, ileri yaş grubunda ortaya çıkar. Bu grupta genetik etkenlerin etkisi sınırlı olup, çevresel faktörler ön plandadır (61).Hastalık en sık 60–80 yaş aralığında tanı alır ve erkeklerde kadınlara kıyasla yaklaşık iki kat daha fazla görülmektedir.
2) Erken Başlangıçlı Mide Kanseri (EBMK): EBMK, 45 yaş ve altı bireylerde görülen gastrik karsinomları tanımlamak için kullanılan bir terimdir. Tüm mide kanserlerinin yaklaşık %10'unu oluşturur, ancak kohort çalışmalarına göre bu oran %2,7 ile %15 arasında değişmektedir (59).Genç yaş grubunda genellikle "normal" histolojik görünümlü mide mukozası zemininde gelişen diffüz tip lezyonlar daha yaygındır. Bu yaş grubunun çevresel karsinojenlere daha az maruz kalması nedeniyle, gastrik karsinogenez sürecindeki genetik değişimler incelenmektedir (62).H. pylori enfeksiyonu EBMK gelişiminde önemli bir

faktör olarak rol oynamakla birlikte, IL-1 gen polimorfizminin genç ve yaşlı bireyler arasında anlamlı bir farklılık göstermediği bildirilmiştir (63).Ayrıca bu alt grupta EBV enfeksiyon oranı oldukça düşüktür. Hastaların yaklaşık olarak %10'unda aile öyküsü varlığı pozitif bulunmuştur. Klinikopatolojik özelliklerin farklılığı, bu tipin konvansiyonel mide kanserinden ayrıştığını düşündürmekte ve bu farklılığı moleküler düzeyde de destekleyen bulgular mevcuttur (64).

3) Gastrik Stump Kanseri (GSK): GSK genellikle peptik ülser hastalığı nedeniyle uygulanan parsiyel mide rezeksiyonu sonrası kalan mide bölümünde gelişen adenokarsinomları tanımlar. GSK insidansı %1 ile %8 arasında değişmektedir. GSC patogenezinde ana etken, safra ve pankreas enzimlerinin reflüsüyle gelişen kronik mukozal inflamasyondur. Bu süreç, atrofik gastrit, intestinal metaplazi ve displazi ile devam eder. Diğer etkenler arasında aklorhidri, bakteriyel aşırı çoğalma ve H. pylori enfeksiyonu da yer almaktadır (65). Bu hastaların endoskopi ve biyopsi ile izlenmesi erken tanıya olanak sağlayabilir; ancak bunun maliyet-etkinliği halen tartışmalıdır.
4) Herediter Diffüz Mide Kanseri (HDMK): HDMK, otozomal dominant geçiş gösteren ve diffüz tip adenokarsinom gelişimine yatkınlık oluşturan bir sendromdur. Bu tip kanser, mide duvarında kitlesel bir lezyon oluşturmadan diffüz kalınlaşmaya yol açar ve genellikle düşük diferansiyasyon gösterir. Ortalama tanı yaşı 38 olmakla birlikte, 14 ile 69 yaş arasında değişiklik gösterebilir (66).HDMK taramasında dikkate alınması gereken başlıca kriterler; birinci veya ikinci derece akrabalarda 50 yaşından önce tanı almış en az iki diffüz mide kanseri öyküsü ya da yaşa bakılmaksızın en az üç diffüz mide kanseri vakası varlığıdır (67). Klinik özellikler ve aile öyküsünün yetersiz kaldığı durumlarda, heterozigot CDH1 gen mutasyonunun genetik testler ile saptanması tanıyı netleştirir ve aile taraması için yol gösterici olur. CDH1 mutasyonu taşımayan HDMK hastalarında, BRCA2, STK11, ATM, SDHB, PRSS1, MSR1, CTNNA1 ve PALB2 gibi yüksek ya da orta penetransa sahip genlerde mutasyonlar tanımlanmıştır (68).CDH1 mutasyonu saptanmayan bireylerde, tümör baskılayıcı genlerden biri olan ve hücreler arası yapışmada rol oynayan CTNNA1 geni potansiyel bir aday olarak dikkate alınmalıdır.

2.2.5. Mide Kanseri Gelişiminin Genomik Özellikleri

Kanser Genom Atlası tarafından 2014 yılında yapılan kapsamlı bir genomik analizde; DNA kopya sayısı değişimleri, mutasyonlar, mRNA, miRNA ve protein ekspresyon paternleri temel alınarak mide kanserini dört ana moleküler alt tipe ayıran bir sınıflama önerilmiştir: EBV+, mikrosatellit instabilitesi gösteren (MSI), genomik olarak stabil (GS) ve kromozomal instabil tümörler (69). Bu alt tiplerin üçü (EBV+, MSI, kromozomal instabil), önceden tanımlanmış olmasına rağmen ilk kez bu derecede moleküler düzeyde karakterize edilmiştir.

Kanser Genom Atlası ile benzerlik gösteren başka bir moleküler sınıflama sistemi, Asya Kanser Araştırma Grubu tarafından mRNA ekspresyon profilleri temel alınarak geliştirilmiştir. Bu sistemde mide kanserleri; MSI, mikrosatellit stabil (MSS) ancak epitelyal-mezenkimal geçiş gösteren, MSS TP53 bütünlüğü korunan ve MSS TP53 kaybı olan dört gruba ayrılmıştır (70). Bazı çalışmalar, TP53 mutasyonu veya immunhistokimyasal aşırı ekspresyonunun, CIN alt tipini tanımlamada yeterli olabileceğini ileri sürmektedir.

Moleküler analizler, mide kanseri biyolojisine dair bilgimizi genişletmiş olsa da, bu alt tiplerin klinik yansımaları (özellikle prognoz ve tedavi yanıtı açısından) henüz tam olarak netleşmemiştir. Şu an için sadece MSI ve EBV+ tümörler klinik açıdan anlamlı alt tipler olarak kabul edilmektedir (71). Klinik uygulamada bu moleküler sınıflama testleri henüz rutin kullanımda değildir ve tedavi kararları moleküler alt tiplere göre şekillenmemektedir. Bununla birlikte, tedaviye yönelik güçlü öngörücü biyobelirteçler olan DNA onarım defekti ve HER2 durumu artık rutin olarak değerlendirilmeye başlanmıştır.

2.2.6. Mide Kanserinde Klinik

Mide kanseri genellikle özgül olmayan semptomlarla seyrettiğinden, hastaların çoğuna tanı konulduğunda hastalık ileri evrededir. Yaygın görülen klinik belirtiler arasında kilo kaybı, iştahsızlık ve halsizlik görülür. Ayrıca epigastrik bölgede hassasiyet ve ağrı varlığı, yemek sonrası oluşan dolgunluk hissi, mide yanması, hazımsızlık, bulantı ve kusma gibi şikâyetler klinik belirtiler arasında yer alır. Ancak bu bulgular spesifik değildir ve birçok gastrointestinal hastalıkta da görülebilir. Ayrıca hastaların %4–17'si tamamen asemptomatik olabilir (72).En

sık bildirilen şikâyetler kilo kaybı ve karın ağrısıdır (73).Kilo kaybı özellikle önemlidir ve ihmal edilmemelidir.

Hastaların yaklaşık dörtte biri daha önce peptik ülser öyküsü veya benzer semptomlarla başvurmaktadır. Proksimal mideyi ve gastroözefageal bileşkeyi tutan olgularda disfaji ya da regürjitasyon gibi semptomlar ortaya çıkabilirken, gastrointestinal sistemden kaynaklanan kanamalar anemiye neden olabilir. Ciddi gastrointestinal kanamalar nadir olmakla birlikte, hematemez %10–15 ve anemi %1–12 oranında bildirilmiştir. Pilor bölgesini tutan tümörlerde erken doyma hissi ve kusma gibi semptomlar gelişebilir. Genellikle, semptomların şiddeti tümörün yayılım derecesiyle ilişkilidir. Örneğin assit, sarılık veya elle hissedilebilen abdominal kitle varlığı genellikle hastalığın küratif cerrahi sınırlarını aştığını gösterir.

Mide kanserinde kolona uzanım sonucu fistül gelişimi ya da tıkanıklık oluşabilir. Ayrıca peritoneal yayılım, intestinal obstrüksiyona neden olabilir. Krukenberg tümörü (over metastazı) veya Blummer shelf bulgusu (rektal veya pelvik sertlik) rektal muayenede saptanabilir (74, 75).Göbek çevresinde yer alan yumuşak dokuda izlenen nodüler metastaz (Sister Mary Joseph nodülü) ile supraklaviküler bölgedeki lenf nodu tutulumu (Virchow nodu), invaziv olmayan yöntemlerle tanı konulabilecek, düşük morbiditeye sahip doku bölgeleri olarak değerlendirilebilir (76).Erken evre mide kanserini gösterecek ölçülebilir, özgül bir semptom henüz tanımlanmamıştır. Bununla birlikte, disfaji, kilo kaybı, palpe edilebilen abdominal kitle gibi alarm semptomlarının, bağımsız şekilde kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir (77).

Tanısal değerlendirme sürecinde endoskopik inceleme, tümörün mide içindeki lokalizasyonunu, makroskopik görünümünü saptamak ve histopatolojik doğrulama için biyopsi örneği almak amacıyla uygulanır. Hastalığın evresine göre tedavi planı belirlenir ve bu planın küratif mi yoksa palyatif mi olacağı klinik evrelemeye göre şekillenir.

Tüm hastalar, tedaviye başlanmadan önce UICC/AJCC (Uluslararası Kanser Kontrol Birliği / Amerikan Kanser Komitesi) tarafından belirlenen en güncel TNM (Tümör-Nod-Metastaz) sınıflandırma sistemi doğrultusunda, deneyimli multidisipliner tümör konseyleri tarafından evrelendirilmelidir.

2.3. Tedavi Öncesi Evreleme

2.3.1. Mide Kanserine Ait Olası Biyobelirteçler

Mide kanseri vakalarının büyük bölümünde en az bir tümör belirteci düzeyinde artış gözlenmektedir. Bununla birlikte, bazı benign patolojilerde de bu belirteçlerin düzeylerinde yükseklik meydana gelebilir. Tümör belirteçlerinin mide kanserinin tanısında sınırlı bir değeri olmakla birlikte, esas kullanım alanları hastalığın tedavi sonrası izleminde ve olası nükslerin saptanmasında önemli katkı sağlamalarıdır.

Karbonhidrat antijen 19-9 (CA 19-9), diğer adıyla sialyl-Lewis, çoğunlukla pankreas kanserinin tanısı ve tedavi sürecinin izlenmesinde kullanılan bir serum tümör belirtecidir. Fizyolojik koşullarda serum düzeyi genellikle düşüktür (<37 U/mL), ancak pankreatit gibi inflamatuvar durumlar ya da özofagus, mide ve safra yolu kanserleri gibi gastrointestinal hastalıklarda artış gösterebilir (78). CA 19-9'un mide kanserinde tanı amacıyla kullanımına ilişkin bulgular çelişkili olup, literatürde bu konuda net bir görüş birliği bulunmamaktadır. CA 19-9 düzeylerinin artmasının kadın cinsiyet ve lenf nodu metastazı ile ilişkili olduğunu bildirmiştir. Ayrıca bu belirtecin, mide kanserli hastalarda tümör derinliği, evresi ve lenf nodu tutulumu ile bağlantılı olabileceği öne sürülmüştür (79).CA 19-9 düzeylerinin, tümör boyutunun tahmininde karsinoembriyonik antijene (CEA) göre daha değerli olabileceği de belirtilmiştir (80).Mide kanseri olan bireylerde, benign mide hastalıklarına kıyasla serum CA 19-9 düzeyleri daha yüksek bulunmuştur. Bununla birlikte, küratif gastrektomi sonrası erken nüks ya da peritoneal yayılım riskinin bir göstergesi olarak da kullanılabileceği düşünülmektedir (81).Yükselmiş CA 19-9 ve CA 72-4 düzeyleri, mide kanserli hastalarda artmış mortalite oranlarıyla ilişkilendirilmiştir. Sung ve ark.nın çalışmasında, CA 19-9 düzeylerindeki artışın, daha çok evre III/IV mide kanseri vakalarında gözlemlendiği bildirilmiştir (82).Ayrıca nadir görülen ve agresif seyirli olan alfa-fetoprotein (AFP) üreten mide kanseri hastalarında, AFP düzeyleri tümör yükünü göstermekte ve tedavi yanıtında kullanılmaktadır (83).

Genellikle tek başına bir tümör belirteci tanı koymak için yeterli duyarlılık ve özgüllüğe sahip değildir. Bu nedenle, birden fazla belirtecin birlikte değerlendirilmesi daha anlamlı olabilir. Mide kanseri vakalarında özellikle CA 19-

9, CEA, CA 72-4 ve CA 15-3 gibi serum biyobelirteçleri erken tanıda ve tedavi sürecinin takibinde önemli rol oynamaktadır (80).

2.3.2. UICC/AJCC 8. Edisyon Mide Kanseri TNM Evreleme Sistemi

Mide kanserinde prognostik değerlendirme açısından en temel sistemlerden biri olan TNM evreleme modeli, AJCC (American Joint Committee on Cancer) ve UICC (Union for International Cancer Control) tarafından geliştirilmiş ve zaman içinde birçok kez revize edilmiştir. 2002 yılında yayımlanan 6. edisyon, birçok çalışma tarafından prognoz açısından etkili bulunsa da bazı yetersizlikleri barındırmaktaydı. Bu nedenle örneğin, pT2 evresi kas tabakasına (muscularis propria) veya subserozaya invazyon durumuna göre pT2a ve pT2b olarak alt gruplara ayrılma ihtiyacı doğmuştur. Ayrıca çıkarılan lenf nodu sayısına göre de daha ayrıntılı sınıflamalara ihtiyaç duyulmuştur.

Bu eksiklikleri gidermek amacıyla TNM sisteminin 7. versiyonu Ocak 2010'da yayımlanmış, ardından 2018'de en güncel hali olan 8. edisyon yürürlüğe girmiştir (Tablo 2). Bu yeni düzenlemelerle birlikte mide kanseri sınıflamasında önemli değişiklikler yapılmıştır:

- **Evreleme Güncellemeleri:** 8. edisyonda pT4aN2 ve pT4bN0 kombinasyonları Evre IIIA olarak tanımlanmıştır (önceki edisyonda IIIB idi).
- **T Kategorileri:** T2 ve T3 tanımları özofagus ve bağırsak tümörleriyle uyumlu hâle getirilmiştir. T4 tümörler ise serozaya (viseral periton) veya komşu organlara invazyon gösteren tümörler olarak tanımlanmıştır. T1 kategorisi kendi içinde T1a (lamina propria veya muscularis mukozaya invazyon) ve T1b (submukozaya invazyon) olarak ayrılmıştır. Böylelikle lamina propria veya muskularis mukoza invazyonu tümör in situ (Tis) yerine T1a olarak kategorize edilmiştir. Bunun nedeni, mide mukozasında yaygın lenfatik damar ağı bulunması nedeniyle lamina propriaya sınırlı tümörlerin bile lenf nodu metastazı yapabilmesidir.
- **N Kategorileri:** Lenf nodu tutulumu yeniden sınıflandırılmıştır;
  N1: 1–2 pozitif nod
  N2: 3–6 pozitif nod
  N3: ≥7 pozitif nod olarak belirlenmiştir.

- **M Kategorisi:** Pozitif peritoneal sitoloji artık metastatik hastalık (M1) olarak değerlendirilmektedir.
- **Yeni Evreleme Sistemleri:** Neoadjuvan tedavi sonrası evreleme ve klinik prognostik evreleme sistemleri (Tablo 3) ayrı olarak tanımlanmış ve uygulanmaya başlanmıştır.

Bu yeniliklerin, hastaların prognozunu daha doğru yansıttığı ve klinik yönetimi iyileştirdiği birçok bilimsel çalışmayla desteklenmiştir (84).

Tablo 2. TNM Evrelemesi UICC/ AJCC 8.Edisyon

Primer Tümör (T)	
Tx	Gösterilemiyen primer tümör.
Tis	Tümör in situ (intraepitelyal tümör, lamina propriaya invazyon yok)
T1a	Tümörün lamina propria veya tümörün muskularis mukozaya invazyon göstermiş olması
T1b	Tümör submukozaya invazyon göstermiş
T2	Tümör muskularis propriyaya invazyon göstermiş
T3	Tümör subserozaya invazyon göstermiş
T4a	Tümör serozaya (viseral periton) invazyon göstermiş
T4b	Tümör komşu yapılara invazyon göstermiş
Bölgesel Lenf Nodu (N)	
Nx	Değerlendirilemeyen bölgesel lenf nodu tutulumu
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı olmaması
N1	Sayıca 1-2 adet pozitif bölgesel lenf nodu
N2	Sayıca 3-6 adet pozitif bölgesel lenf nodu
N3a	Sayıca 7-15 adet pozitif bölgesel lenf nodu
N3b	Sayıca 15'ten daha fazla pozitif bölgesel lenf nodu
Uzak Metastaz (M)	
M0	Uzak metastaz olmaması
M1	Uzak metastaz varlığı (örn. pozitif peritoneal sitoloji dahil)

Tablo 3. Mide Kanseri Klinik Prognostik Evreleme Sistemi AJCC 8.Edisyon

Evre	T	N	M
Evre 0	Tis	N0	M0
Evre I	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
Evre IIA	T1	N1,N2,N3	M0
	T2	N1,N2,N3	M0
Evre IIB	T4a	N0	M0
	T3	N0	M0
Evre III	T4a	N1,N2,N3	M0
	T3	N1,N2,N3	M0
Evre IVA	T4b	Herhangi N	M0
Evre IVB	Herhangi T	Herhangi N	M1

Klinik açıdan pratik bir evreleme sisteminin, mide kanserinin biyolojik çeşitliliğine rağmen, hem proksimal hem de distal yerleşimli tümörleri kapsayıcı nitelikte olması beklenir. Güncellenmiş TNM evreleme kriterlerinin kullanımı, gelecekte sistemin işlevselliğini artıracak şekilde daha sistematik veri toplanmasına katkı sağlayacaktır. Her ne kadar nomogram gibi ileri düzey prognostik modeller, hastalığın seyrine ilişkin tahminlerde gelişmeler sunsa da, tümörün anatomik yayılımını tam olarak yansıtmakta yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle, klinik karar süreçlerinde kapsamlı bir değerlendirme yapılmasının gerekliliği devam etmektedir.

2.4. Görüntüleme

Mide kanserinde başlangıç evrelemesi ve risk sınıflaması; ayrıntılı fizik muayene, tam kan sayımı, biyokimyasal analizler, endoskopik inceleme (tanı ve biyopsi alma, histolojik alt tipin belirlenmesi ve HER2 gibi biyobelirteçlerin değerlendirilmesi) ile gerçekleştirilmelidir. Ayrıca, torako-abdominal kontrastlı trifazik BT ile akciğer, karaciğer, peritoneum ve lenf nodlarına yönelik metastaz taraması yapılması önerilmektedir.

Endoskopi, mide mukozasının doğrudan görüntülenmesini sağlayarak mide kanseri tanısında en etkili yöntemlerden biridir. Aynı zamanda, histopatolojik değerlendirme amacıyla biyopsi alınmasına olanak tanır. Kromoendoskopi, mukozal yüzeydeki lokalize anomalilerin tespit edilmesini kolaylaştırırken; magnifikasyon endoskopisi ile görüntülenen alan 1,5 ila 150 kat arasında büyütülebilir. Lazer endomikroskopisi yüksek tanısal doğruluğa sahiptir; doğruluk oranı %97, sensitivitesi %90, spesifitesi ise %99,5 olarak bildirilmiştir (85).

Endoskopik ultrasonografi (EUS), tümör boyutu ve lenf nodu durumunun değerlendirilmesinde özellikle neoadjuvan tedavi planlaması öncesi evreleme amacıyla kullanılmaktadır. EUS, özellikle mide duvarının submukoza (T1) ve muskularis propria (T2) katmanlarına kadar olan yüzeyel invazyonları saptamada, ileri evre (T3-T4) tümörlere kıyasla daha başarılı bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda EUS'un T1 tümörleri ayırt etmedeki duyarlılığı %85 (CI: %95, 0.78–0.91), T2 için ise %90 (CI: %95, 0.85–0.93) olarak bildirilmiştir (86). Ayrıca, lenf nodu metastazlarının tespitinde BT'ye kıyasla daha yüksek doğruluk göstermektedir. EUS ile malign lenf nodlarının tipik özellikleri; hipoekoik görünüm, yuvarlak şekil ve çapının 1 cm'nin üzerinde olmasıdır. Tümör boyutu, invazyon derinliği ve ülserasyon varlığı gibi parametreler, hastaların endoskopik rezeksiyona uygunluklarını değerlendirmede dikkate alınmaktadır.

BT görüntülemesinde malign lenf nodlarının tanımlanmasında; kısa aks çapının 8 mm üzerinde olması, nodların yuvarlak şekilli görünmesi, santral nekroz varlığı ve heterojen yapı ya da çok sayıda lenf nodunun saptanması önemli kriterlerdir. Ancak BT ile lenf nodu evrelemesinin duyarlılığı değişkenlik göstermekte olup (62,5%–91,9%), uluslararası düzeyde kabul edilmiş kesin tanı ölçütleri hâlen bulunmamaktadır (87).Mide kanseri olan hastalarda cerrahi öncesi multidetektör BT (MDBT)'nin T ve N evrelemesindeki değerinin incelendiği kapsamlı bir çalışmada; T evresi için genel doğruluk oranı %74 olarak saptanmıştır. Alt gruplarda bu oranlar T1 için %46, T2 için %53, T3 ve T4 için ise %86 olarak belirlenmiştir. Nodal evrelemede doğruluk oranı %75 olup; N0'da %76, N1'de %69 ve N2'de %80 düzeyinde bulunmuştur. Lenf nodu metastazlarını belirlemede BT'nin sensitivitesi %86, spesifitesi %76 ve genel doğruluğu %82 olarak hesaplanmıştır (88).

Pozitron emisyon tomografi (PET)**,** lenf nodu tutulumu ve uzak metastazların saptanmasında evrelemeye katkı sağlayan bir görüntüleme yöntemidir. Ancak mide kanserlerinin yaklaşık yarısında FDG tutulumu görülmez. Özellikle müsinöz ve diffüz tip mide tümörlerinin tespitinde duyarlılığı düşüktür (89). Buna diffüz tip mide kanserinde, glukoz taşıyıcı-1 (GLUT-1) ekspresyonunun azalması ve buna bağlı olarak tümörün FDG tutmaması neden olmaktadır.

Tanısal laparoskopi ve peritoneal yıkama sitolojisi**,** cerrahi olarak çıkarılabilir kabul edilen evre IB–III mide kanserlerinde, görüntüleme ile saptanamayan gizli

metastazların dışlanması amacıyla önerilmektedir (90). Konvansiyonel görüntüleme yöntemlerinin küçük peritoneal yayılımları saptamada duyarlılığı sınırlıdır. Laparoskopi ise periton yüzeylerinin doğrudan incelenmesini sağlar ve aynı anda peritoneal lavaj ve laparoskopik ultrasonografi de uygulanabilir. Peritoneal lavajda pozitif sitoloji saptanan olgularda cerrahi sonrası nüks oranı artarken, kemoterapi sonrası sitolojisi negatifleşen hastalarda sağkalım sürelerinin daha uzun olduğu gösterilmiştir (91).

2.5. Mide Kanserinde Tedavi Protokolleri

2.5.1. Lokalize Hastalık Tedavisi

Seçilmiş erken evre mide tümörlerinde endoskopik rezeksiyon yöntemleri uygulanabilmektedir. Evre IB ile III arasında yer alan mide kanserlerinde ise, perioperatif kemoterapiye ek olarak radikal gastrektomi ve D2 düzeyinde lenfadenektomi standart öneri olarak sunulmaktadır.

Erken evre mide kanserlerinde cerrahi rezeksiyon genellikle küratif potansiyele sahiptir. Bununla birlikte, rezeksiyon sonrası nüks oranları hâlâ anlamlı düzeyde olduğundan, Evre IB ve üzeri vakalarda kombine tedavi stratejileri (cerrahi ve kemoterapi) standart tedavi yaklaşımı olarak benimsenmiştir. Cerrahi rezeksiyonun kapsamı ise, preoperatif evreleme bulgularına göre belirlenmektedir.

2.5.1.1. Endoskopik Rezeksiyon

Endoskopik rezeksiyon, erken evre mide kanserlerinde (T1a), belirli kriterler sağlandığında küratif tedavi yöntemi olarak uygulanabilir. Bu kriterler arasında lezyonun lenf nodu metastazı açısından şüpheli olmaması, mukozada sınırlı yerleşim göstermesi, iyi diferansiye histolojik özellik taşıması, çapının 2 cm veya daha küçük olması ve ülserasyonun bulunmaması yer almaktadır (92).Lenf nodu metastazı gelişiminde en önemli belirleyici faktör lenfovasküler invazyondur. Ek olarak, submukozaya invazyon (T1b), kötü diferansiasyon, ülserasyon varlığı ve büyük tümör boyutu da riski artıran diğer etkenlerdendir (93).

Standart yaklaşımlar, ülseratif bulgular göstermeyen, diferansiye tip mide adenokarsinomlarında endoskopik mukozal rezeksiyon (EMR) veya tercihen endoskopik submukozal diseksiyon (ESD) gibi yöntemleri içermektedir (94).Hem mukozal rezeksiyon hem de ESD uzun dönemli sonuçlar açısından olumlu etkiler sunmaktadır. EMR, daha kısa öğrenme eğrisinin olması nedeniyle avantajlıdır ve 10–

15 mm'den küçük, ileri evre histolojik özellik taşımayan yüzeyel lezyonlarda tercih edilmektedir. Bununla birlikte, EMR ile tedavi edilen vakalarda lokal nüks oranları yüksek bildirilmiştir (bazı çalışmalarda %30'a kadar) ve bu nüksler genellikle ek endoskopik girişim ya da ek cerrahi rezeksiyon gerektirmektedir (95). ESD tekniği, teknik zorluk seviyesi açısından daha karmaşık olup, öğrenme süreci daha uzundur. Ancak bu yöntemin, lezyonun tek parça (en-blok) çıkarılmasını sağlamada ve tam rezeksiyon elde etmede üstünlük gösterdiği; ayrıca lokal nüks oranlarının daha az olduğu bildirilmektedir (94). Avrupa gastrointestinal endoskopi kılavuzları, yüzeyel mide kanserlerinde ESD'yi etkin bir tedavi seçeneği olarak önermektedir (93).Tanabe ve ark.nın erken evre mide kanseri tedavisinde ESD ile EMR yöntemlerinin uzun dönem sonuçlarının karşılaştırıldığı retrospektif çalışmada; ESD'nin hem en-blok rezeksiyon oranı hem de komplet rezeksiyon başarısı EMR'ye göre belirgin derecede yüksek bulunmuş; ayrıca lokal rekürrens oranları ESD grubunda belirgin şekilde daha düşük saptanmıştır (96).

2.5.2. Mide Kanserinde Cerrahi Tedavi Yöntemleri

2.5.2.1. Preoperatif Hazırlık Süreci

Mide kanseri hastalarında, tümör yayılımı hakkında yeterli bilgi sağlandıktan sonra, cerrahiye uygun koşullarda yönlendirme büyük önem taşır. Hastalığın genellikle ileri evrede tanı alması ve sıklıkla yaşlı bireylerde görülmesi nedeniyle, cerrahiye bağlı mortalite ve morbidite riskleri yüksektir. Yaygın bir semptom olan kilo kayb ve malnütrisyon sık görülmektedir. Preoperatif beslenme desteği önemli olmakla birlikte, uygulanıp uygulanmaması hâlen tartışmalıdır. Ayrıca, gelişmiş ülkelerde artan obezite oranı nedeniyle, obez hastalarda cerrahi sırasında daha fazla komplikasyon, artmış kan kaybı ve uzamış hastanede yatış süreleri bildirilmektedir (97). Cerrahi alanda enfeksiyon riskini azaltmak amacıyla cerrahi öncesi profilaktik antibiyotik uygulaması önerilmekte, ancak bu uygulamanın 24 saatten fazla sürdürülmesinin ek bir fayda sağlamadığı gösterilmiştir (98).

2.5.2.2. Cerrahi Rezeksiyon

Mide kanserinde uzun dönem sağ kalım çoğunlukla ancak küratif cerrahi rezeksiyon ile mümkündür. Peritoneal ya da uzak metastazı bulunmayan hastalarda, tümörle birlikte mikroskobik olarak temiz cerrahi sınırlar (R0 rezeksiyon) ve patolojik olarak pozitif lenf nodlarının çıkarılması gereklidir. T1 N(+) M0 ve T2–T4a N(x) M0

evresindeki olgular için önerilen tedavi yaklaşımı, total veya distal gastrektomi ile D2 lenfadenektomi uygulanması ve buna perioperatif ya da yalnızca adjuvan kemoterapinin eklenmesidir. Cerrahi olarak, ya midenin alt 2/3'lük kısmı rezeke edilerek jejunuma anastomoz yapılır (distal gastrektomi) ya da mide tamamen çıkarılır ve özofagus jejunuma bağlanır (total gastrektomi). Bu girişimler sonucunda pilor çıkarıldığından, gıdaların ince bağırsağa hızla geçişi ile dumping sendromu ve kilo kaybı gibi postoperatif komplikasyonlar gelişebilir (99). Mide koruyucu cerrahi yaklaşımlar (pilor koruyucu gastrektomi, proksimal gastrektomi ve lokal rezeksiyon gibi) mide rezeksiyon alanını ve lenf nodu diseksiyon kapsamını anlamlı ölçüde azaltmaktadır. Subtotal gastrektomi sonrasında ise Billroth I gastroduodenostomi, Billroth II gastrojejunostomi, klasik veya uncut Roux-en-Y gastrojejunostomi ve jejunal interpozisyon gibi çeşitli rekonstrüksiyon teknikleri yaygın olarak kullanılmaktadır (100).

Cerrahi sınır belirlenirken, ekspansil büyüme gösteren T2 ve üzeri tümörlerde 3 cm, infiltratif tümörlerde ise 5 cm'lik proksimal sınır önerilir. Bu mesafeler sağlanamıyorsa, sınırdan intraoperatif frozen kesit alınarak R0 rezeksiyon sağlandığından emin olunmalıdır. Özofagus invazyonu olan olgularda 5 cm kuralı geçerli değildir; burada da temiz sınırın frozen ile teyidi gerekir. T1 tümörler için ise 2 cm'lik güvenli sınır yeterlidir. Eğer rezeksiyon sınırının net belirlenemeyeceği düşünülüyorsa, preoperatif endoskopi ile tümör yeri işaretlenip cerrahi yapılabilir (101).

2.5.2.2.1. Cerrahi Rezeksiyon Yönteminin Belirlenmesi

Standart cerrahi yaklaşım, cN+ veya T2–T4a mide tümörlerinde distal ya da total gastrektomidir. Eğer proksimal cerrahi sınır yeterince sağlanabiliyorsa, distal gastrektomi tercih edilir; aksi durumda total gastrektomi uygulanır. Erken evre (cT1N0) olgularda tümörün midedeki yerleşimine göre piloru koruyan cerrahi ya da proksimal gastrektomi düşünülebilir. Pilor koruyucu cerrahi, tümörün pilordan en az 4 cm uzaklıkta olduğu orta mide yerleşimli vakalarda tercih edilirken; proksimal gastrektomi, midenin yaklaşık yarısının korunabileceği üst mide yerleşimli tümörlerde uygulanabilir. Segmental veya lokal rezeksiyonlar (kardiya ve pilorun korunarak yapılan sınırlı rezeksiyonlar) ise halen araştırma aşamasındadır (102).

Endoskopik rezeksiyonun uygun olmadığı durumlarda T1 evreli tümörlerde uygulanan pilor koruyucu cerrahi seçeneklerinin, daha düşük oranda dumping sendromu ve kilo kaybı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (103).Bu prosedürlerde infrapilorik arter ile vagus sinirinin hepatik ve pilorik dallarının korunması; ayrıca safra taşı oluşumu ve diyarenin önlenmesi açısından önemlidir. Dumping sendromunun, gastrointestinal sistemden salınan glukagon benzeri peptid aracılığıyla oluştuğu ve bu peptidin blokajı ile cerrahi sonrası semptomların ve kilo kaybının azaltılabileceği öne sürülmektedir (104).

2.5.2.2.2. Lenfadenektomi ve Seviyeler

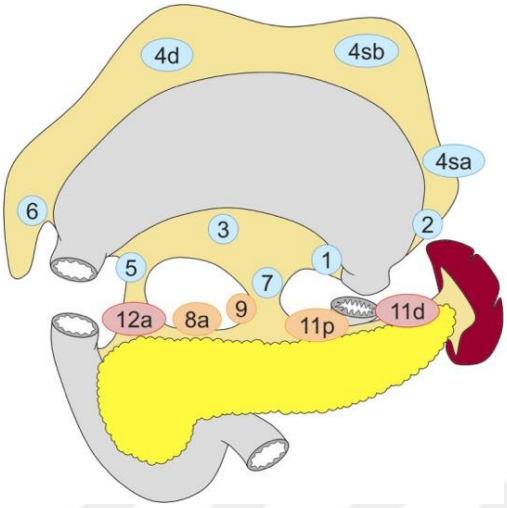
Lenfadenektomi işlemi ve sınıflandırılması, uygulanan gastrektomi türüne göre şekillendirilmelidir (Şekil 1 ve 2). Eğer cerrahi müdahale tanımlanmış D seviyelerinin gerekliliklerini tamamen karşılamıyorsa, çıkarılan veya eksik bırakılan lenf nodu istasyonları ayrıca belirtilmelidir.

D1 ve D2 diseksiyonlarının patolojik karşılaştırmalarında ise D2 uygulanan hastaların daha yüksek sağkalım oranlarına sahip olduğu görülmüştür (105). Bir başka Japonya'dan bildirilen çalışmada ise D3 lenf nodu diseksiyonunun, D2'ye kıyasla sağkalım açısından ek fayda sağlamadığı sonucuna ulaşılmıştır (106). Bu doğrultuda, cerrahiye uygun lokal ileri evrede mide kanseri hastalarda, yüksek vaka sayısına sahip, bu alanda deneyimli merkezlerde D2 düzeyinde lenfadenektomi yapılması gerektiği konusunda uluslararası bir uzlaşı sağlanmıştır (102).

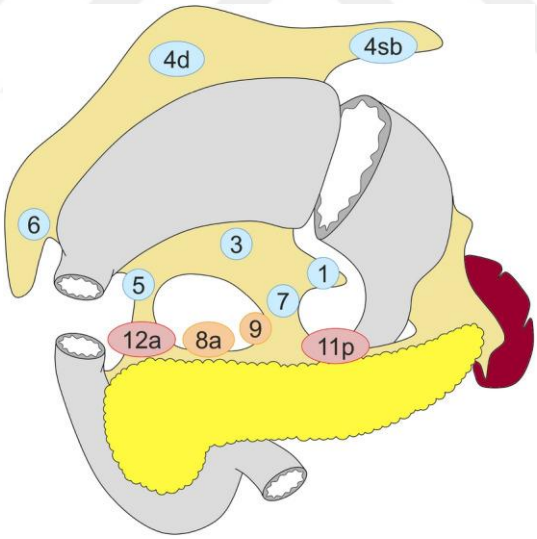
Genel yaklaşım olarak, cN+ veya ≥cT2 mide tümörlerinde D2 lenfadenektomi; cT1N0 olgularda ise D1 veya D1+ diseksiyon önerilmektedir. Ancak, tümör derinliği ve lenf nodu tutulumunun ameliyat öncesi ve sırasındaki tahmininin zorluğu nedeniyle, pratikte D2 lenfadenektomi sıklıkla tercih edilen standart uygulamadır. Son güncellemeye göre splenik hiler lenf nodu, artık total gastrektomi yapılan hastalarda D2 diseksiyon kapsamı dışında tutulmaktadır.

T1 ve T2 evredeki lezyonlarda omentum, gastroepiploik damarların arka tarafında 3 cm'lik bir mesafe korunarak bırakılabilir (102).Tümörün mide arka duvarının serozasına yayılım gösterdiği durumlarda, omental boşluktaki mikroskobik tümör odaklarının temizlenmesi amacıyla bursektomi uygulanmakla birlikte geniş çaplı randomize bir çalışmada bursektominin sağkalım üzerine anlamlı bir katkı

sağlamadığı bildirilmiştir (107). T3 ve üzeri mide tümörlerinde ise omentum majus'un rezeksiyonu standart bir işlemdir.



Şekil 1. Total Gastrektomide Lenf Nodu Diseksiyonu: Mavi renkle gösterilen lenf nodu istasyonları D1 diseksiyonu kapsamında çıkarılmalıdır. Buna ek olarak, turuncu renkle belirtilen istasyonlar D1+ diseksiyon için ve kırmızı renkle gösterilenler ise D2 diseksiyon kapsamında rezeksiyona dahil edilmelidir.



Şekil 2. Proksimal gastrektomi sırasında lenf nodu diseksiyonu: Mavi ile gösterilen lenf nodu istasyonları D1 diseksiyon kapsamında çıkarılmalıdır. Turuncu ile işaretlenen istasyonlar D1+ diseksiyon için eklenirken, kırmızıyla gösterilenler ise D2 diseksiyonun bir parçası olarak değerlendirilir.

2.5.3. Perioperatif ve Neoadjuvan Kemoterapi

Cerrahi öncesi uygulanan kemoterapi, küratif rezeksiyon şansını artırmakta ve mikroskobik yayılımın erken dönemde kontrol altına alınmasını sağlamaktadır. "MAGIC", "FFCD" ve "FLOT4-AIO" gibi çalışmaların umut verici sonuçları sonrasında, neoadjuvan kemoterapi; potansiyel olarak rezektabl ya da sınırlı metastatik mide kanseri hastaları için umut vadeden bir tedavi seçeneği hâline gelmiştir ve bu yaklaşım, 5 yıllık sağkalım oranlarını %35'in üzerine çıkararak önemli bir iyileşme sağlamıştır (108-110). Evre IB ve üzeri rezektabl mide kanserlerinde preoperatif ve postoperatif dönemi kapsayan kemoterapi önerilmektedir (Şekil 3).

MAGIC çalışmasında; rezektabl evre II–III mide kanserli hastalara uygulanan toplam altı kürlük ECF (epirubisin, sisplatin ve 5-fluorourasil) kemoterapisi, yalnızca cerrahi uygulanan grupla karşılaştırıldığında, 5 yıllık sağkalım oranını %23'ten %36'ya yükseltmiştir (110).Son dönemlerde FLOT rejimi (5-fluorourasil, folinik asit, oksaliplatin ve dosetaksel), ECF veya ECX (epirubisin, 5-FU ve kapesitabin) protokolleri ile karşılaştırılmış; bu çalışmalarda FLOT rejimiyle daha yüksek patolojik yanıt oranları ve R0 rezeksiyon oranları elde edilmiştir. Ayrıca, genel sağkalım FLOT rejimi ile anlamlı derecede uzamıştır (HR: 0.77; %95 CI: 0.63–0.94; medyan sağkalım 50 ay vs. 35 ay (109).

Bu nedenle günümüzde lokal ileri mide kanserli ve perioperatif üçlü ilaç tedavisini tolere edebilen hastalar için, opereasyon öncesi ve sonrası olmak üzere toplam sekiz kür FLOT tedavisi tercih edilen tedavi yaklaşımıdır. Bu tedaviyi tolere edemeyecek hastalar için ise floropirimidin ile sisplatin veya oksaliplatin kombinasyonu önerilmektedir.

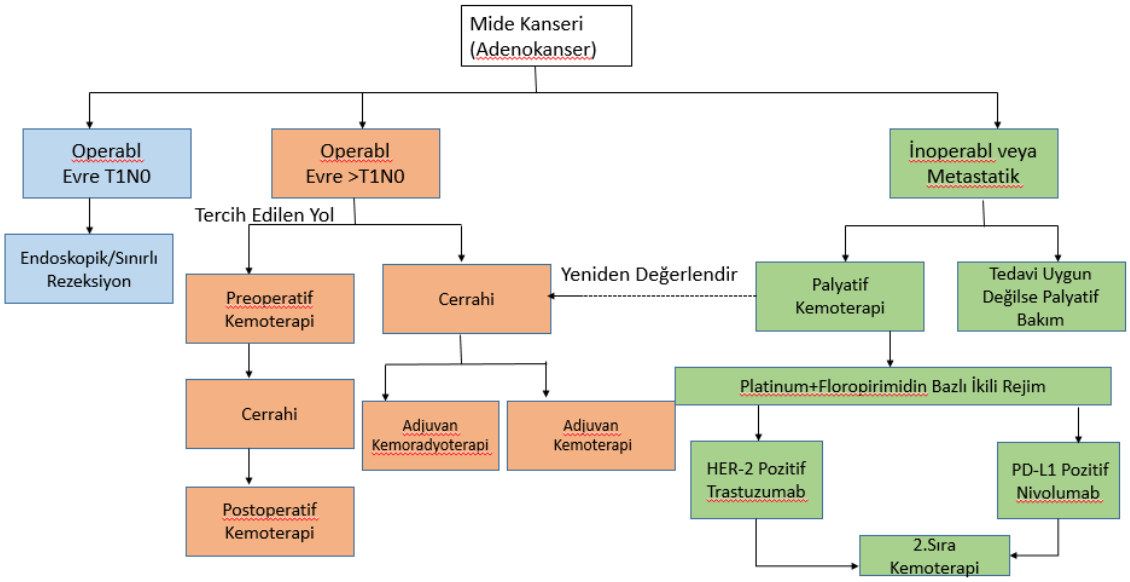
Mevcut çalışmalarda, ameliyat sonrası verilen kemoterapi rejimi, ameliyat öncesinde uygulananla aynı olmuştur. Neoadjuvan kemoterapiye yetersiz yanıt veren hastalarda postoperatif olarak farklı bir rejim uygulanmasının gerekip gerekmediği halen bilinmemektedir. Son birkaç on yılda, adjuvan kemoterapinin cerrahiye ek olarak etkinliğini değerlendirmek amacıyla birçok faz III klinik çalışma yürütülmüş olsa da, bu çalışmalar tutarlı sonuçlar ortaya koymamıştır (111). Bu tutarsızlığın, çalışma gruplarındaki heterojenite, düşük hasta sayısı, cerrahi uygulamalardaki farklılıklar ve kemoterapi protokollerindeki çeşitlilik gibi çeşitli faktörlerden kaynaklanabileceği düşünülmektedir. 2010 yılında GASTRIC çalışma grubu

tarafından yürütülen bir meta-analiz, 5-fluorourasil temelli adjuvan kemoterapinin, sadece cerrahi uygulanan hastalara kıyasla mortalite oranını anlamlı şekilde azalttığını göstermiştir (112). Bu analizde adjuvan kemoterapi, genel sağkalım (overall survival, OS) ve hastalıksız sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fayda sağlamıştır. Benzer şekilde, CLASSIC faz III randomize çalışmasında D2 lenfadenektomi sonrası uygulanan adjuvan kemoterapinin etkin bir tedavi yaklaşımı olduğunu ortaya koymuştur (113). Günümüzde, küratif rezeksiyon uygulanmış T2 veya N(+) evresindeki hastalarda adjuvan kemoterapinin sağkalım avantajı sağladığı artık genel kabul görmektedir (114).

2.5.4. Perioperatif Radyoterapi

Radyoterapi, yüksek enerjili ışınlar veya parçacıklar kullanılarak kanser hücrelerini yok etmeyi amaçlar ve bazı mide kanseri vakalarında da uygulanmaktadır. Çoğunlukla kemoterapiyle birlikte (kemoradyoterapi) uygulanır. Yakın zamanda tamamlanan randomize faz III CRITICS çalışması, küratif amaçla cerrahi uygulanan hastalarda, cerrahi öncesi kemoterapi sonrası uygulanan tedavinin ister kemoterapi ister kemoradyoterapi (KRT) şeklinde olsun, OS ve progresyonsuz sağkalım (PFS) açısından benzer sonuçlar verdiğini göstermiştir (115). Ayrıca, Kore kaynaklı ARTIST ve ARTIST II çalışmaları da, D2 lenfadenektomiyle gastrektomi yapılan hastalarda adjuvan kemoterapi tedavisine radyoterapi eklenmesinin sağkalım üzerinde ek bir fayda sağlamadığını ortaya koymuştur (116, 117).

Bu nedenle, uygun cerrahi geçirmiş ve nüks riski yüksek (örneğin pozitif lenf nodu) olan hastalarda sadece adjuvan kemoterapi verilmesi önerilmektedir. R0 rezeksiyon sonrası, postoperatif KRT uygulaması önerilmez. Ancak, cerrahi öncesi kemoterapi almamış ve yeterli düzeyde D2 lenf nodu diseksiyonu geçirmemiş hastalarda adjuvan KRT düşünülmelidir (118). Günümüzde kullanılan postoperatif KRT protokollerinde radyoterapi tercihen, floropirimidin temelli kemoterapi ile birlikte, haftada beş gün olmak üzere 25 fraksiyonda toplam 45 Gy dozunda, yoğunluk ayarlı radyoterapi teknikleriyle verilmelidir.



Şekil 3. Mide Kanserinde Tedavi Algoritması (CF: Cisplatin+ Fluorouracil, CX: Cisplatin+ Capecitabine)

2.5.5. İleri Evre/Metastatik Hastalıkta Tedavi, Hedefe Yönelik Tedavi ve İmmunoterapi

Rezektabl olmayan lokal ileri evre veya metastatik mide kanseri genellikle kötü bir prognoza sahiptir. Kemoterapi, yalnızca destekleyici bakıma kıyasla sağkalımı uzatmaktadır; ayrıca, kombinasyon kemoterapisi tek ajan 5-FU'ya göre sağkalım açısından üstünlük göstermektedir (119).Son dönemlerde, nivolumab ile kemoterapi kombinasyonu ileri/metastatik mide kanserli hastalarda sağkalımı artırmıştır (120). Benzer şekilde, HER2 pozitif ileri/metastatik hastalarda trastuzumab ile kemoterapi kombinasyonu sağkalımda anlamlı iyileşme sağlamıştır (121).

İleri evre/metastatik mide kanserinde standart birinci basamak kemoterapi platin ve fluoropirimidin kombinasyonlarından oluşur. En yaygın kullanılan platin ajanları oksaliplatin ve sisplatin iken; fluoropirimidinler intravenöz (5-FU) veya oral (kapesitabin ya da tegafur-gimerasil-oterasil [S-1]) olarak verilebilir. Platin bazlı rejimlere taksan eklenmesi yanıt oranını ve sağkalımı artırsa da toksisite de belirgin artmaktadır. JCOG1013 çalışmasında doksetaksel eklenen üçlü rejim ile iki rejim arasında sağkalım farkı gösterilememiştir (122).Bu nedenle taksan içeren üçlü kombinasyonlar standart olarak önerilmez.

HER2 eksprese eden hastalarda trastuzumab eklenmesi önerilir. Faz III ToGA çalışmasında trastuzumab ile kombine tedavi, yalnız kemoterapiye göre daha iyi yanıt oranları ve sağkalım sunmuştur (121).İlave toksisite düşük ve yönetilebilir düzeydedir. Faz III CheckMate 649 çalışmasında, PD-L1 kombine pozitif skoru (KPS) ≥5 olan hastalarda nivolumab eklenmesi ile OS ve PFS anlamlı düzeyde artmıştır (120).PD-L1, KPS ≥10 olan hastalarda, özofagus veya gastroözofageal bileşke adenokarsinomlarında pembrolizumab onay almıştır (123). MSI-H olan hastalarda anti-PD-1 monoterapisi yüksek yanıt oranı ve uzun dönem sağkalım ile ilişkilidir.

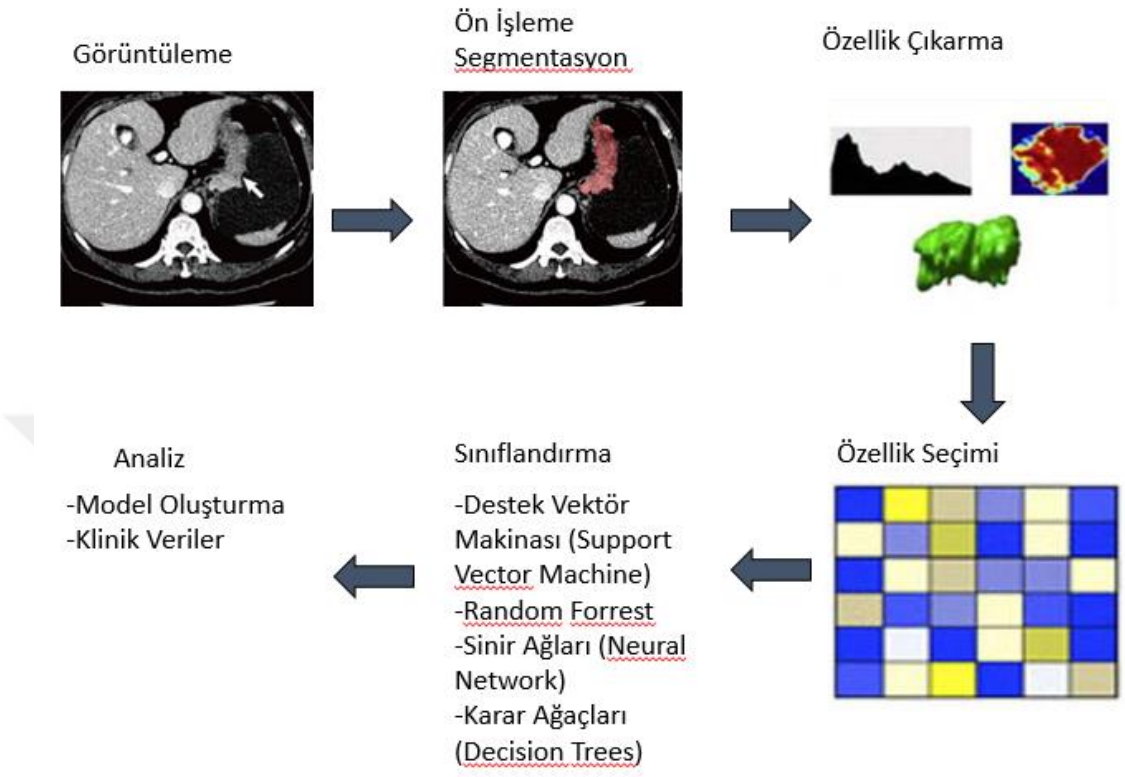
2.6. Radiomics

"Radiomics" kavramı, "Radyoloji" terimine, biyolojik sistemlerin kapsamlı analizini ifade eden "-omics" ekinin eklenmesiyle türetilmiştir. Bu alanın temel amacı, radyolojik görüntülerde insan gözünün fark edemeyeceği düzeyde bulunan detaylı bilgileri, sayısal ve tekrarlanabilir parametreler hâline dönüştürmektir (124). Radiomics, tıbbi görüntüleme verilerinden ancak analizle ortaya konulabilen çok sayıda sayısal özelliğin çıkarılması süreci olarak tanımlanabilir. Bu yaklaşım, incelenen biyolojik dokunun genetik ve protein düzeyindeki yapısal özelliklerinin, görüntüleme tabanlı makroskobik parametrelerle temsil edilebileceği hipotezine dayanmaktadır ve görüntüleme eşliğinde gerçekleştirilen biyopsiler sonucu elde edilen tümör örneklerinde yapılan protein ekspresyon analizleri ile desteklenmiştir (125).

BT, MRG (Manyetik Rezonans Görüntüleme), PET ve ultrasonografi gibi yöntemlerden elde edilen nicel veriler, yüksek boyutlu veri kümelerine çevrilerek klinik bilgilerle bütünleştirilebilir. Radiomics aracılığıyla elde edilen bu verilerin makine öğrenimi algoritmalarıyla analiz edilmesi, klinik karar destek sistemlerinin geliştirilmesine önemli katkı sağlar. Tanısal veriler, hastalık seyri, tedavi yanıtı, genetik profiller ve demografik bilgiler, çıkarılan görüntü öznitelikleriyle entegre edilerek yeni nesil görüntüleme biyobelirteçleri oluşturulabilir. Bu süreç sayesinde, daha önce tanımlanmamış olan hastalık belirteçleri, tedaviye yanıt kalıpları ve prognoz modelleri ortaya konulabilir (14).

Radiomics iş akış şeması; görüntü elde edilmesinden başlayarak ön işleme (preprocessing), segmentasyon, özelliklerin çıkarılması ve seçilmesi ile devam eden ve sınıflandırma adımıyla tamamlanan çok aşamalı bir süreci içerir (Şekil 4). Sürecin son aşaması olan sınıflandırmada, seçilen özellikler kullanılarak makine öğrenimi

algoritmaları aracılığıyla modeller oluşturulur ve bu modellerin tanı açısından ne derece etkili olduğu değerlendirilir (126).



Şekil 4. Radiomics İş Akış Şeması (128)

2.6.1. Görüntünün Elde Edilmesi

Radiomics sürecinin başlangıç noktası, BT, MRG veya PET/BT gibi görüntüleme yöntemleriyle veri elde edilmesidir. Bu görüntüleme modaliteleri sırasında kullanılan rekonstrüksiyon teknikleri cihazdan cihaza ve klinik gereksinimlere göre de değişiklik gösterebilmektedir. Bu çeşitlilik, radiomics analizleri açısından önemli bir zorluk oluşturmaktadır (126).Görsel değerlendirme için bu farklar genellikle ihmal edilebilir olsa da, radiomics analizi piksel ve voksel düzeyinde çalıştığı için, görüntü elde etme ve işleme süreçlerindeki küçük farklılıklar bile görüntüdeki gürültüyü etkileyebilir; bu da dokuya ait tekstürünün değişmesine ve elde edilen radiomics parametrelerinin bozulmasına yol açabilir (127). Bu durum, görüntüleme verilerinin analitik güvenilirliğini azaltabilir. Son yıllarda, bu tür teknik değişkenlikleri en aza indirmek ve radiomics analizlerinde karşılaştırılabilirliği

artırmak adına görüntüleme protokollerinin standardizasyonuna yönelik çeşitli girişimler geliştirilmiştir (14).

2.6.2. Preprocessing (Ön İşleme)

Radiomics çalışmalarında özellik çıkarımı ve analiz süreçlerini yürütmek amacıyla çeşitli yazılımlar kullanılmaktadır. LIFEx, 3DSlicer, MATLAB ve MaZda gibi araçlar, kullanıcı dostu arayüzleri ile araştırmacılar tarafından genellikle tercih edilmektedir. Bu yazılımlar, farklı görüntüleme protokolleriyle elde edilen veriler üzerinde ön işleme adımları uygulayarak standardizasyonla ilgili olası sorunları minimize eder. Standardizasyonda en belirleyici parametreler; piksel ya da voksel boyutları, gri seviye sayısı ve bu seviyelerin dağılım aralığıdır (14). Bu parametrelerin etkisini azaltmak amacıyla çeşitli düzeltme ve standardizasyon teknikleri geliştirilmiştir. Gri seviye aralıklarının normalize edilmesinde en yaygın uygulanan yöntemlerden biri ±3 sigma normalizasyonudur. Piksel boyutlarının yeniden örneklenmesi ise doğrusal interpolasyon ya da kübik B-spline interpolasyonu gibi farklı algoritmalarla gerçekleştirilebilir. Sinyal yoğunluğu dengesizliklerini düzeltmek için geliştirilen N3 ve N4 bias field correction algoritmaları da bu bağlamda öne çıkmaktadır. Pek çok radiomics yazılımında bu ön işleme adımlarının bir kısmı mevcut olarak sunulmaktadır.

2.6.3. Segmentasyon

Radiomics analizinde özellik çıkarımı, doğrudan segmente edilmiş alanlar veya hacimler üzerinden gerçekleştirildiği için, segmentasyon süreci önemli adımlardan biridir. Özellikle bazı tümörlerde sınırların net olarak ayırt edilememesi bu işlemi oldukça güçleştirmektedir. Her ne kadar manuel segmentasyon halen referans yöntem olarak kabul edilse de, işlem süresinin uzunluğu ve operatörler arası ya da aynı operatördeki tekrarlar sırasında oluşabilecek farklılıklar, bu yöntemin tekrarlanabilirliği konusunda önemli kısıtlamalar doğurmaktadır. Bu sorunları azaltmak amacıyla çeşitli otomatik ve yarı otomatik segmentasyon teknikleri geliştirilmiştir. Bunlar arasında aktif kontur (snake) algoritmaları, seviye kümesi (level set) yöntemleri, bölge tabanlı yaklaşımlar, grafik temelli segmentasyon ve derin öğrenme tabanlı modeller sayılabilir. Otomatik segmentasyon yöntemleri subjektifliği azaltarak daha nesnel sonuçlar sunabilse de, özellikle görüntüdeki artefaktların varlığı,

yüksek gürültü düzeyi veya lezyonun yapısal heterojenliği gibi durumlarda hata yapma eğilimleri artabilmektedir (126).

2.6.4. Radiomics Özelliklerin Çıkarımı (Feature Extraction)

Segmentasyonun ardından, tanımlanan bölgeden kantitatif radiomics özelliklerinin elde edilmesi süreci gerçekleştirilir. Radiomics özellikleri genel olarak iki ana kategoriye ayrılır: semantik (klinik yorumlamaya açık) ve agnostik (veri odaklı ve yorumdan bağımsız) özellikler (14).

Semantik özellikler, radyologların lezyonları tanımlarken sıklıkla başvurduğu, klinik deneyime dayalı niteliklerdir. Bu özelliklerin prognostik değer taşıdığı bilgisiyle yola çıkılan erken dönem radiomics çalışmalarında, BI-RADS, PI-RADS ve Lung-RADS gibi sistemlerin amacına benzer şekilde yapılandırılmış radyolojik terim sözlükleri oluşturulmuştur (14). Günümüzde bu tür semantik verilerin otomatik sistemler aracılığıyla daha hızlı, standardize ve gözlemciden bağımsız bir şekilde elde edilebilmesi için çeşitli yöntemler geliştirilmeye devam etmekte; bu yaklaşımlar, hem araştırma hem de klinik uygulamalar açısından önemini korumaktadır. Semantik özelliklerin tanımlanmasında gözlemci uyumunu artırmak adına RAD-LEX gibi standart terim sözlüklerinden faydalanılabilir (128).

Agnostik özellikler, doğrudan görüntü verilerinden matematiksel yöntemlerle elde edilen sayısal parametrelerdir. Bu özellikler; histogram analizi, şekil özellikleri, doku (tekstür) analizi, matematiksel modellemeye dayalı yöntemler ve dönüşüm tabanlı teknikler olmak üzere beş ana kategoride elde edilir. Histogram, şekil ve tekstür temelli özellikler; değerlendirilen voksel yoğunluklarına ve gri seviye değerlerinin uzamsal etkileşimlerine bağlı olarak birinci, ikinci ve üçüncü (veya daha yüksek) sıra özellikler şeklinde sınıflandırılmaktadır (129).

Birinci sıra özellikler, voksel değerlerinin uzamsal ilişkileri dikkate alınmaksızın yalnızca gri seviye yoğunluklarının dağılımını tanımlayan histogram ve şekil tabanlı özellikleri kapsar. İkinci sıra özellikler, genellikle tekstür özellikleri olarak adlandırılır ve benzer ya da farklı gri seviye yoğunluklarına sahip piksel veya vokseller arasındaki istatistiksel ilişkiyi ortaya koyar. Üçüncü ya da yüksek sıra özellikler ise, görüntülere çeşitli filtreleme teknikleri veya matematiksel dönüşümler uygulandıktan sonra hesaplanan istatistiksel verilerden oluşur (129).

2.6.4.1. Histogram Tabanlı Özellikler

Histogram tabanlı özellikler, voksel yoğunluklarının dağılımına ilişkin nicel bilgiler sağlayan birinci sıra özelliklerdir. Bu özellikler arasında ortalama (mean), standart sapma, varyans, çarpıklık (skewness), basıklık (kurtosis), tekdüzelik (uniformity/energy) ve rastgelelik (entropi) gibi istatistiksel ölçütler yer alır (130). (Tablo 4). Yüksek entropi heterojen doku yapısını, düşük entropi homojen yapıyı gösterir.

Tablo 4. Histogram Tabanlı Özellikler (130)

Skewness (Çarpıklık)	Histogramdaki gri seviye yoğunluklarının ortalama değere göre gösterdiği asimetrinin nicel ifadesidir.
Kurtosis (Basıklık)	Gri seviye dağılımının sivriliğini ya da düzlüğünü tanımlayan bir ölçüttür.
Energy (Tekdüzelik/Uniformity)	İlgilenilen bölgedeki voksel yoğunluklarının ne kadar homojen olduğunu gösteren bir ölçüdür. Eğer tüm vokseller aynı gri değere sahipse enerji değeri maksimum olur.
Entropy (Rastgelelik)	Gri seviye değerlerinin ne derece düzensiz ve belirsiz olduğunu ifade eden logaritmik tabanlı bir metriktir. + Doku içindeki çeşitlilik arttıkça entropi değeri de yükselir.

2.6.4.2. Şekil Tabanlı Özellikler

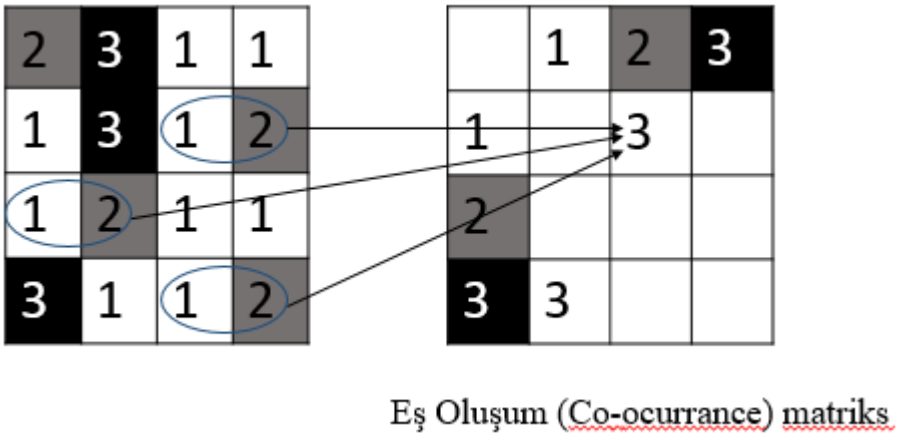
Şekil tabanlı özellikler, tanımlanan ilgi alanının morfolojisini tanımlayan 3D geometrik parametrelerdir. Lezyonun hacmi, farklı düzlemlerdeki maksimum çapları ve yüzey alanı, ayrıca yassılık, küresellik ve kompaktlık gibi biçimsel özellikleri bu grup içerisinde yer alır (129). (Tablo 5). Bu özellikler tümör invazyon paternini ve büyüme karakteristiklerini objektif olarak ölçmeyi amaçlar.

Tablo 5. Şekil Tabanlı Özellikler (129)

Sphericity (Küresellik)	İki/üç boyutlu ilgi alanının ne ölçüde dairesel bir yapıya sahip olduğunu gösteren geometrik bir parametredir. Değer 1'e yaklaştıkça yapı tam küre formuna yaklaşırken, 0'a yaklaştıkça daha düzensiz ve heterojen bir şekli ifade eder.
Compacity (Kompaktlık)	İlgi alanının ne derece kompakt bir yapıya sahip olduğunu ve lezyonun ideal bir küresel formdan ne kadar sapma gösterdiğini değerlendiren bir ölçüttür.

2.6.4.3. Tekstür Tabanlı Özellikler

Tıbbi görüntülerde tekstür analizi kavramı ilk kez 1973 yılında Haralick ve çalışma arkadaşları tarafından literatüre kazandırılmıştır (131).Bu analizlerde, istatistiksel ölçümler genellikle Gri Seviye Eş Oluşum Matrisi (Gray Level Co-occurrence Matrix, GLCM) aracılığıyla gerçekleştirilir (132). GLCM, belirli bir uzamsal mesafede ve yönde, belirli gri seviye değerlerine sahip piksel çiftlerinin bir görüntüde birlikte görülme sıklığını sayısal olarak ifade eden bir matristir. Bu matris, seçilen görüntüdeki ilgi alanı veya hacim içinde yer alan voksel çiftleri arasındaki intensiteleri analiz ederek oluşturulur (Şekil 5). İki boyutlu görüntülerde her yön için (0°, 45°, 90°, 135°) ve mesafe için ayrı matrisler hesaplanır (132). GLCM üzerinden hesaplanabilen temel özellikler Tablo 6'da özetlenmiştir. Bu özellikler, dokunun pürüzlülüğünü, düzenliliğini ve yönelimle ilişkili dokusal özelliklerini nicel olarak ölçmektedir.



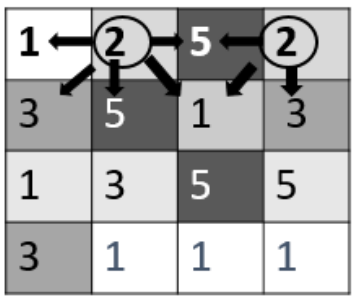
Şekil 5. GLCM'nin Şematik Örneği. Solda 4x4 boyutlarında gri seviye bir görüntü ve bu bu gri seviyelere karşılık gelen sayısal yoğunluk değerlerinin oluşturduğu matriks görülmektedir. Sağda ise bu değerlere dayalı olarak oluşturulmuş eş oluşum matriksi (co-occurrence matrix) gösterilmektedir. Sayısal matriste, soldan sağa doğru 1 değerinden 2 değerine olan geçişler belirlenmiş ve eş oluşum matriksinden bu geçişlerin toplamda 3 kez gerçekleştiği anlaşılmaktadır.

Tablo 6. GLCM Tabanlı Tekstür Özellikleri (132)

Homogeneity (Homojenite)	Görüntüdeki voksel çiftlerinin benzer gri seviye değerlerine sahip olma düzeyini gösterir.
Energy (Tekdüzelik / Uniformity)	Görüntüdeki gri seviye dağılımının düzenliliğini ifade eder.
Contrast (Kontrast)	Komşu piksel veya voksel çiftleri arasındaki gri seviye farkını yansıtır.
Correlation (Korelasyon)	Komşu piksellerin gri değerleri arasındaki doğrusal ilişkiyi ölçer. Kontrast arttıkça korelasyon değeri genellikle azalır.
Entropy (Rastgelelik)	Gri seviye değerlerinin görüntü içinde düzensizliğini gösteren logaritmik bir ölçüttür.
Dissimilarity (Benzeşmezlik)	Piksel /voksel çiftleri arasındaki gri seviye farklılıklarını sayısal olarak gösteren ölçüttür.

Gri Seviye Bağımlılık Matriksi (Grey Level Dependence Matrix, GLDM), GLCM'ye alternatif bir yöntem olup ikinci dereceden özelliklerin elde edilmesini sağlar. Temel olarak, merkezdeki bir pikselin belirli bir mesafe içinde kaç komşu pikselin aynı veya benzer gri seviyeye sahip olduğunu sayarak doku içi bağımlılık ilişkilerini ortaya koyar.

Komşuluk Gri Seviye Farkı Matriksi (Neighborhood Gray Tone Difference Matrix, NGTDM), belirli bir mesafede bulunan her voksel ile çevresindeki komşu voksel grubu arasındaki gri seviye farklarını hesaplayarak yüksek düzeyli tekstür özelliklerinin çıkarılmasına olanak tanıyan matriks yapılarından biridir (Şekil 6). Bu yöntemden türetilen temel özellikler arasında Kabalık (Coarseness), Zıtlık (Contrast) ve Hareketlilik (Busyness) yer almaktadır (133). (Tablo 7).



Yoğunluk	NGTDM
1	13.35
2	2.00
3	2.63
4	0
5	10.075

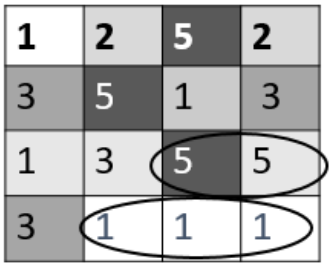
s2=|15/5-2|+|9/3-2|=2

Şekil 6. NGTDM'nin Şematik Örneği

Tablo 7. NGTDM Tabanlı Tekstür Özellikleri (133)

Coarseness (Kabalık)	Merkezdeki voksel ile çevresindeki komşu vokseller arasındaki gri seviye farklarının uzamsal değişim oranını gösterir.
Contrast (Zıtlık)	Komşu voksel çiftleri arasındaki yoğunluk farklarını değerlendiren bir metrikstir.
Busyness(Hareketlilik)	Merkez voksel ile çevresindeki komşular arasındaki gri seviye değişimlerinin ne kadar sık ve hızlı gerçekleştiğini ifade eder.

Gri Seviye Çalışma Uzunluğu Matriksi (Gray Level Run Length Matrix, GLRLM), yüksek dereceli analiz yöntemlerinden biri olup, bir görüntüde aynı gri seviyeye sahip voksellerin kaç kez tekrarlandığını gösteren bir matristir (Şekil 7). Bu matriste satırlar farklı gri seviye değerlerini, sütunlar ise aynı değerin kaç birim boyunca ardışık olarak tekrarlandığını ifade eder. Bu yapı, yönlere bağlı olarak (örneğin yatay, dikey, çapraz) değişiklik gösterebilir ve her yön için ayrı bir matris hesaplanabilir. GLRLM'den elde edilen başlıca özellikler arasında Kısa Dizi Vurgusu (Short Run Emphasis, SRE), Uzun Dizi Vurgusu (Long Run Emphasis, LRE), Gri Seviye Homojensizlik (Gray Level Non-Uniformity, GLN), Çalışma Uzunluğu Homojensizlik Ölçütü (Run Length Non-Uniformity, RLN) ve Çalışma Yüzdesi (Run Percentage, RP) gibi özellikler yer alır (134).



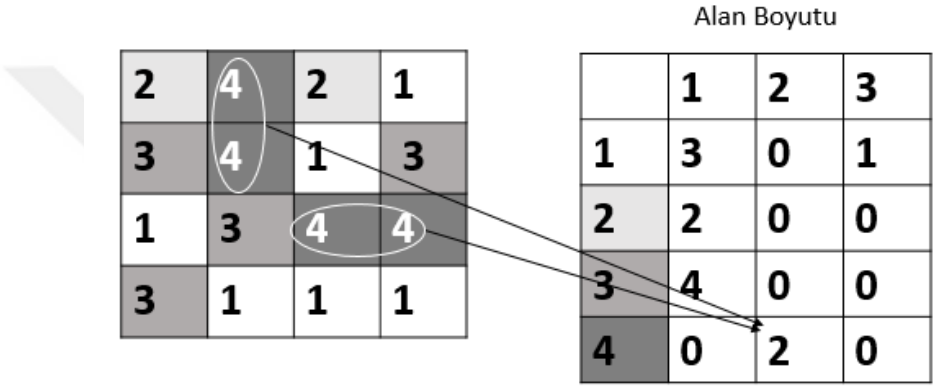
Seri Uzunluğu

Yoğunluk	2	3
1		1
2		
3		
4		
5	1	

Şekil 7. GLRLM Şematik Örneği. Solda 4x4 boyutlarında gri seviye bir görüntü ve bu gri seviyelere karşılık gelen sayısal yoğunluk değerlerinin matriksi bulunmaktadır. Sağ tarafta ise, bu değerlere göre oluşturulmuş "run length matriksi" yer almaktadır. Sayısal matriste yatay yönde, soldan sağa doğru incelendiğinde, gri seviye "5" için ikişer uzunlukta ardışık tekrar eden bir seri, gri seviye "1" için üçer uzunlukta yine bir seri bulunduğu görülmektedir.

Gri Seviye Alan Boyutu Matrisi (Gray Level Size Zone Matrix, GLSZM), aynı gri seviyeye sahip komşu voksel kümelerinin alan büyüklüklerini esas alarak

oluşturulan ve yüksek derece görüntü özelliklerinin çıkarımında kullanılan bir matriks yapısıdır (Şekil 8). GLRLM'ye alternatif olarak geliştirilmiştir. Aynı gri seviyeye sahip bağlantılı voksel gruplarının boyutu hesaplanır. GLSZM'den türetilen önemli tekstür parametreleri arasında Küçük Bölge Vurgusu (Small Zone Emphasis, SZE), Büyük Bölge Vurgusu (Large Zone Emphasis, LZE), Bölge Boyutu Düzensizliği (Zone Size Non-Uniformity, ZSN), Gri Düzey Düzensizliği (Gray Level Non-Uniformity, GLN) ve Bölge Yüzdesi (Zone Percentage, ZP) gibi ölçütler bulunur (135). Bu özellikler tümör internal heterojenliğini ve nekroz/kistik alanların varlığını değerlendirmede kullanılır.



Şekil 8. GLSZM Şematik Örneği. Solda 4x4 boyutunda, ortada gri seviyelere karşılık gelen sayısal değerlerin oluşturduğu matriks ve sağ tarafta ise ilgili görüntüden elde edilen GLSZM yer almaktadır.

2.6.4.4. Model Tabanlı Özellikler

Radiomics analizlerde yer alan model tabanlı özellikler, görüntü verisinden elde edilen karmaşık yapıları matematiksel yaklaşımlar aracılığıyla tanımlamayı amaçlar. Bu özellikler, yalnızca piksel yoğunluklarına dayalı değil; aynı zamanda geometrik, morfolojik ve fraktal temelli yapıları da içerir. Özellikle fraktal boyut gibi metrikler, yüzeyin düzensizlik derecesini ölçerek görsel karmaşıklığın sayısal olarak modellenmesine olanak sağlar (135).

2.6.4.5. Dönüşüm Tabanlı Özellikler

Radiomics dönüşüm tabanlı özellikler, görüntülerin farklı matematiksel dönüşümlerden geçirilerek yeni bilgi katmanlarının ortaya çıkarılmasıyla elde edilir. Bu yaklaşım, ham görüntü verisinden, dalgacık (wavelet), Fourier veya Laplace dönüşümleri sonucunda elde edilen işlenmiş verilerden de yararlanır. Dönüşüm sonrasında oluşan yeni görüntü bileşenleri üçüncü sıra özelliklerden olup bu bileşenler

üzerinden ham veriden tespit edilemeyen karmaşık özellikler sayısal olarak modellenebilir ve tanısal ya da prognostik doğruluk artırılabilir (135).

2.7. Özellik Seçimi

Radiomics analiz sonucunda çok büyük miktarda veri üretilir ve sınıflandırıcı MÖ modellerinin başarısını artırmak amacıyla bu yüksek boyutluluğun azaltılması sık kullanılan bir yaklaşımdır. Bu süreç, "boyut azaltma" ya da diğer adıyla "özellik seçimi" olarak bilinir. Burada hedef, çok sayıda değişken arasından yorumlanması kolay, tekrarlanabilirliği yüksek ve hedef sonucu öngörmede etkili az sayıda özelliğin belirlenmesidir (126). Özellik seçimi yapılırken farklı yöntemler kullanılabilir ya da bu yöntemler birlikte uygulanabilir. Korelasyon analizleri, algoritma bazlı yaklaşımlardan en az mutlak küçülme ve seçim operatörü (LASSO) (136), Gini indeksi (137), ReliefF (138) gibi farklı işlevlere sahip çeşitli yöntemler mevcuttur. Araştırmacılar, en iyi performansı sağlamak için bu algoritmaları karşılaştırarak uygun olanı seçmelidir. Her ne kadar standart bir kural bulunmasa da, mümkün olan en az sayıda özellik kullanmanın model performansına genellikle olumlu yansıdığı belirtilmektedir.

2.8. Sınıflandırma

Sınıflandırma aşamasında, seçilen özellikler kullanılarak araştırma sorusunu yanıtlamaya yönelik modeller oluşturulur. Bu süreçte yapay zekâ, MÖ veya istatistiksel yöntemler tercih edilebilir. Radiomics özelliklerinin kullanıldığı çalışmalarda MÖ modelleri sıkça tercih edilir. Yaygın olarak kullanılan modeller arasında support vector machine (SVM), lojistik regresyon (LR), karar ağaçları (KA), k- En Yakın Komşu (kNN), naive Bayes ve rastgele orman (random forest, RF) algoritmaları bulunur . MÖ modelleri oluşturulduktan sonra bu aşamayı, oluşturulan modellerin doğrulanması ve model performanslarının karşılaştırılarak en uygun modelin seçilmesi izler (126).

2.8.1. Makine Öğrenmesi (MÖ) Yöntemleri

Makine öğrenmesi (MÖ) kavramı, 1959 yılında Arthur Samuel'in geliştirdiği dama programı ile literatüre girmiştir. Samuel, bilgisayarlara öğrenme yeteneği kazandırılabileceğini ve geçmiş deneyimlerden yararlanarak yeni kararlar alabileceklerini göstermiştir. İnsan gözünün algılayamadığı ince dokusal farklılıklar, MÖ algoritmaları ile işlenerek hastalıkların tanı ve izleminde kullanılabilecek anlamlı

özelliklere dönüştürülebilir (139).MÖ algoritmaları, öğrenme sürecinde kullanılan yöntemlere göre temel olarak denetimli öğrenme ve denetimsiz öğrenme olarak iki grupta incelenir.

2.8.1.1. Denetimli Öğrenme Algoritmaları

Denetimli öğrenme, etiketlenmiş girdi (özellikler) ve çıktı (hedef) verilerini kullanarak modelin bu ikisi arasındaki ilişkiyi öğrenmesini sağlayan makine öğrenmesi yöntemidir (140). Eğitim aşamasında model, bu verilerden kalıpları öğrenir; test aşamasında ise daha önce görmediği girdiler üzerinden çıktıyı ne kadar doğru tahmin edebildiği ölçülür. Bunun için eğitim ve test veri setleri kullanılmaktadır. Girdi verileri, modelin tahmin yaparken kullandığı ölçümler veya özelliklerdir (örneğin; bir hastanın yaşı, radiomics parametreleri). Çıktı verileri ise modelin tahmin etmeye çalıştığı sonuçlardır; bunlar kategorik olabilir (örneğin; tümör iyi huylu/kötü huylu) ya da sürekli değişken şeklinde olabilir (örneğin; tümör hacmi). SVM, KA, Naive Bayes, RF, kNN, Yapay Sinir Ağları (Aritificial Neural Network-ANN) ve LR en sık kullanılan MÖ yöntemlerindendir. Algoritma seçimi çoğu zaman deneysel karşılaştırmalara dayandırılır. Ayrıca, karar ağaçlarının performansını artıran ve gradyan artırma mantığıyla çalışan XGBoost, CatBoost ve LightGBM gibi gelişmiş yöntemler de son yıllarda yaygın şekilde kullanılmaktadır. Bu algoritmalar, tek başına veya boosting, bagging ya da meta-sınıflandırıcı yaklaşımlarla birleştirilerek modelin genellenebilirliği artırılabilir.

2.8.1.2. Denetimsiz Öğrenme

Denetimsiz öğrenmede, sadece girdi verileri kullanılarak etiketlenmemiş şekilde algoritmaya sunulur. Bu yöntemde model, önceden belirlenmiş sonuçlar olmadan verileri analiz eder ve genellikle kümeleme veya boyut indirgeme teknikleriyle alt gruplar oluşturur (140). En önemli avantajı, verilerin önceden etiketlenmesine gerek duyulmamasıdır.

2.9. Model Validasyonu

Model validasyonu, geliştirilen bir makine öğrenmesi modelinin genellenebilirliğini ve doğruluğunu test etme olarak tanımlanır. Buradaki amaç, modelin yalnızca eğitim verisinde değil, daha önce görmediği yeni verilerde de benzer performans göstermesini sağlamaktır. Validasyon, oluşturulan modeli fazla uyumdan korur ve gerçek kullanım koşullarındaki başarısını ölçer. Modelin, tamamen bağımsız

ve farklı bir veri seti üzerinde denenmesi eksternal validasyon olarak adlandırılır ve daha güvenilir kabul edilmektedir. Modelin, eğitim veri seti içinde ayrılmış bir bölümde test edilmesi internal validasyon olarak adlandırılır. İnternal validasyonda hold-out, k-fold çapraz doğrulama (cross-validation), birini dışarda bırakma (leave-one-out), bootstrap gibi teknikler kullanılır (126).

2.10. Model Performansını Değerlendirme

Sınıflandırma modellerinin performansı sıklıkla Alıcı İşlem Karakteristiği (Receiver Operating Characteristic-ROC) eğrisi ve eğri altında kalan alan (Area Under Curve, AUC) değeri ile ölçülür. Ancak, veri setinde sınıf dengesizliği mevcutsa AUC tek başına güvenilir bir performans göstergesi olmayabilir. Bu nedenle, ek olarak doğruluk (accuracy), duyarlılık (sensitivity/recall), özgüllük (specificity), kesinlik (pozitif prediktif değer, precision), Precision-Recall Eğrisi Altında Kalan Alan (Area Under the Precision-Recall Curve) ve F_1 skoru gibi tamamlayıcı ölçütler de raporlanmalıdır. Böylece hangi modelin tanısal açıdan daha üstün olduğu değerlendirilebilir.

ROC eğrisi, x ekseninde yanlış pozitif oranı ve y ekseninde doğru pozitif oranı kullanılarak çizilir. Bu yöntem, tek bir testin performansını incelemek veya birden fazla testin başarısını karşılaştırmak için kullanılabilir. AUC değeri, modelin ilgili durumu ne kadar iyi ayırt edebildiğini gösterir. AUC ne kadar 1'e yakınsa modelin ayırt ediciliği o kadar iyidir. Doğruluk, modelin doğru sınıflandırdığı örneklerin toplam örnek sayısına oranıdır. Duyarlılık, pozitif örnekleri doğru tahmin etme oranını; özgüllük ise negatif örnekleri doğru tanıma oranını ifade eder. Kesinlik, pozitif olarak tahmin edilen örneklerin gerçekte ne kadarının pozitif olduğunu gösterir. F_1 skoru, kesinlik ve duyarlılığın harmonik ortalamasıdır ve her iki ölçüm birlikte değerlendirilir. Formülü şu şekildedir;

$$\text{F1 Skoru: } \frac{2}{\frac{1}{\text{precision}} + \frac{1}{\text{recall}}}$$

Karışıklık matriksi; modelin gerçek sınıflarla tahmin edilen sınıflar arasındaki ilişkiyi gösteren tablodur. Bu tablo, modelin ne kadar doğru tahmin yaptığını ve hangi sınıfları birbirine karıştırdığını görsel olarak değerlendirmemizi sağlar. Satırlar genellikle gerçek sınıfları, sütunlar ise modelin tahmin ettiği sınıfları temsil eder.
Her bir hücre, modelin belirli bir sınıfa ait örnekleri doğru ya da yanlış şekilde sınıflandırma sayısını gösterir. Böylece doğru pozitif (TP), yanlış pozitif (FP), doğru negatif (TN) ve yanlış negatif (FN) değerleri kolayca hesaplanabilir. Bu değerlerden hareketle doğruluk (accuracy), duyarlılık (sensitivity/recall), özgüllük (specificity) ve F1 skoru gibi performans ölçütleri elde edilir.

Karar Eğrisi Analizi (Decision Curve Analysis, DCA); bir modelin klinik karar verme sürecinde gerçekten fayda sağlayıp sağlamadığını değerlendiren bir yöntemdir. Grafikte x ekseninde "tedavi eşiği (threshold probability)", y ekseninde ise "net fayda (net benefit)" yer alır. Eğriler, farklı karar stratejilerinin klinik açıdan kazandırdığı ortalama net faydayı temsil eder. "Treat All" eğrisi, tüm hastalara neoadjuvan tedavi uygulandığında elde edilecek ortalama net faydayı; "Treat None" eğrisi ise hiçbir hastaya tedavi uygulanmadığında (net fayda = 0) oluşacak durumu gösterir.
Modelin eğrisi, bu iki stratejinin üzerinde yer alıyorsa modelin klinik olarak anlamlı bir fayda sağladığı kabul edilir. Tedavi eşiği genellikle %20–%50 (0.2–0.5) aralığındadır. Bu aralığın altındaki değerlerde neredeyse tüm hastalara tedavi verileceği için modelin katkısı azalır; %50'nin üzerindeki eşiklerde ise yalnızca çok yüksek olasılığa sahip hastalara tedavi önerileceğinden model birçok hastayı dışlar. Dolayısıyla modelin bu aralıkta "Treat All" ve "Treat None" stratejilerinden daha yüksek net fayda göstermesi, klinik karar desteği açısından anlamlı kabul edilir.

DeLong testi; iki modelin ROC eğrisi altındaki alan (AUC) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olup olmadığını değerlendiren parametrik olmayan bir yöntemdir. Bu test, iki modelin sınıflandırma performanslarını doğrudan karşılaştırmaya olanak tanır. Hesaplama sürecinde AUC'ler arasındaki fark (ΔAUC), bu farkın standart hatası (SE), Z-istatistiği ve p-değeri elde edilir. Eğer p-değeri < 0.05 ise modellerin AUC değerleri arasında anlamlı bir fark olduğu sonucuna varılır.

Bootstrap F_1 karşılaştırması ise modellerin F_1 skorlarının (duyarlılık ve özgüllüğün harmonik ortalaması) istatistiksel olarak farklı olup olmadığını test eder. Bu yöntemde veri setinden rastgele örneklem alınarak çok sayıda (örneğin 10.000

tekrar) yeniden örnekleme yapılır. Her bir tekrar için iki model arasındaki F_1 skoru farkı (ΔF_1) hesaplanır ve bu farkların standart sapması (Bootstrap SD) ile %95 güven aralığı (CI Lower–Upper) elde edilir. P-değerinin 0.05'in altında olması, iki modelin F_1 skorları arasında anlamlı bir performans farkı olduğunu gösterir.

Bu iki yöntem birlikte kullanıldığında, modellerin hem AUC bazlı ayırt edicilik gücü hem de sınıflandırma dengesi (F_1 skoru) açısından istatistiksel olarak karşılaştırılması sağlanır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, girişimsel olmayan klinik araştırma kapsamında yürütülmüş olup, "Lokal İleri Mide Kanserli Hastalarda Bilgisayarlı Tomografi Tabanlı Radiomics Özelliklerin Çıkarımı ve Makine Öğrenmesi Yöntemleriyle Neoadjuvan Kemoterapi Yanıtının Öngörülmesi' başlıklı araştırma için Etlik Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı'ndan 08/08/2025 tarihli ve AEŞH-BADEK1-2025-294 sayılı etik kurul onayı alınmıştır.

Bu araştırma, uzmanlık tezi kapsamında herhangi bir kurum veya kuruluş desteği alınmaksızın yürütülmüştür. Tez yazarı, tez danışmanı ve çalışmaya katkı sağlayan kişiler arasında maddi ya da manevi herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

3.1. Hasta Seçimi ve Veri Toplama Süreci

Ekim 2022-Ağustos 2025 tarihleri arasında Etlik Şehir Hastanesi Radyoloji kliniğinde lokal ileri mide kanseri tanısı alarak neoadjuvan kemoterapi uygulanmış 135 hastaya ait dijital medikal kayıtlar ve kontrastlı abdomen BT görüntüleri incelendi. Çalışmaya dâhil edilen tüm hastaların görüntüleme tarihindeki yaşı, cinsiyeti, histopatoloji sonuçları, uygulanan görüntüleme protokolüne ait ayrıntılar, BT bulguları ve görüntüleme sırasında hastalığına yönelik tedavi alıp almadığı bilgileri, hastane bilgi yönetim sistemi (HBYS) üzerinden kayıt altına alındı. Görüntü ve rapor erişimi için hastanemizde kullanılan PACS (Picture Archiving and Communication Systems) kullanıldı. Veri analizi ise IBM SPSS Statistics for Windows, v31 (IBM şirketi, Armonk – New York, USA) kullanılarak gerçekleştirildi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

Mide Adenokarsinomu:

-Biyopsi ile doğrulanmış, Evre IIA−IIIC: T3−T4 ve/veya N+ AJCC 8. baskısına göre).

-Operabl tümör olması: Cerrah, R0 rezeksiyonu düşünmeli.

-Neoadjuvam kemoterapi olarak 5-Fluorouracil, Leucovorin, Oxaliplatin and Docetaxel (FLOT) tedavisi alan hastalar

-18 yaş ve üzeri hastalar

-ECOG Performans Skoru: 0−1 (günlük aktiviteleri yapabilir düzeyde).

-Kemik İliği: Hemoglobin ≥90 g/L, Beyaz kan hücreleri ≥3×10⁹/L, Trombositler ≥100×10⁹/L

-Karaciğer: Bilirubin ≤1.5× normal üst sınır, AST/ALT ≤3× normal üst sınır

-Böbrek: Serum kreatinin ≤0.150 mmol/L, Kreatinin klerensi ≥50 mL/dakika

-Kalp Kontrolü: 60 yaş üstü veya kalp hastalığı geçmişi olanlar da sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu: ≥%50 olmalı.

Çalışmadan dışlama kriterleri;

- FLOT rejimi dışında başka KT protokolü alanlar

-Ameliyatı Reddedenler

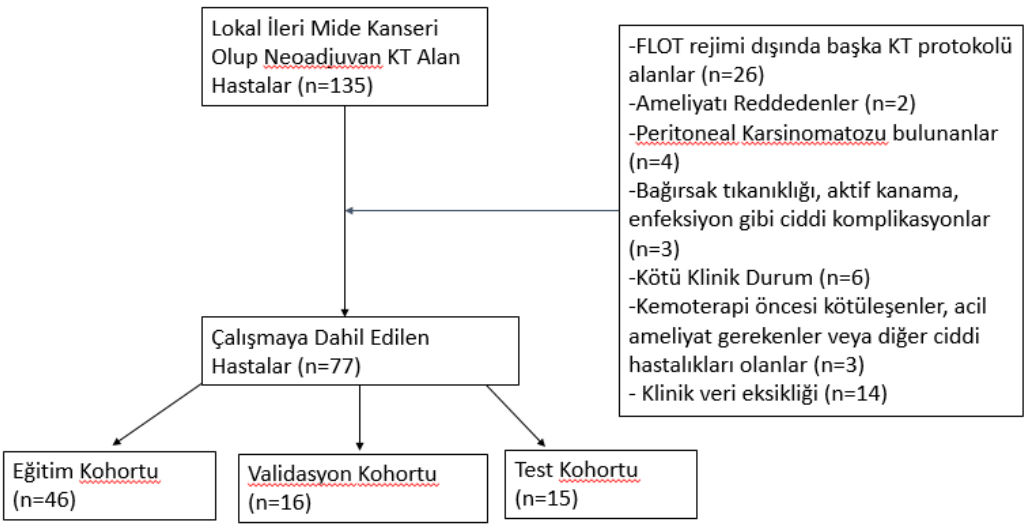
-Peritoneal Karsinomatozu bulunanlar

-Bağırsak tıkanıklığı, aktif kanama, enfeksiyon gibi ciddi komplikasyon geçirenler

-Kötü Klinik Durum

-Kemoterapi öncesi kötüleşenler, acil ameliyat gerekenler veya diğer ciddi hastalıkları olanlar

Bu çalışmada neoadjuvan kemoterapi alan 135 lokal ileri mide kanserli olgudan kriterleri karşılamayan 58 hasta çalışma dışı bırakılmıştır. Kriterleri karşılayan 77 hastanın kontrastlı abdomen BT görüntüleri analiz edilmiştir (Şekil 9). Bu olgular üzerinden radiomics analizleri gerçekleştirilmiştir. Veri seti, rastgele atama (randomizasyon) yöntemi ile eğitim, validasyon ve test gruplarına ayrılmıştır. Hastaların neoadjuvan tedaviye verdikleri yanıt durumu, uluslararası standartlara uygun olarak Mandard Tümör Regresyon Derecelendirme (Tumor Regression Grade, TRG) sistemi doğrultusunda değerlendirilmiştir. Buna göre; TRG 1, canlı tümör hücresi bulunmaksızın tam regresyon/fibrozis; TRG 2, fibrozis içinde seyrek tümör



hücreleri; TRG 3, fibrozis ve tümör hücreleri olmakla birlikte fibrozisin baskın olduğu durum; TRG 4, fibrozis bulunmakla birlikte tümör hücrelerinin baskın olduğu durum; TRG 5 ise regresyon bulgusu olmaksızın tümör varlığı olarak tanımlanmıştır. Mandard TRG skoru 1-2 olanlar "iyi yanıt", 3-5 arasında olanlar "kötü yanıt" olarak ikili sınıflandırmaya dönüştürüldü.

Şekil 9. Çalışma Grubuna Ait Hasta Seçim Akış Şeması

3.2. BT Çekim Protokolü

Neoadjuvan kemoterapi öncesinde hastalara ait kontrastlı abdomen BT görüntüleri, Etlik Şehir Hastanesi Radyoloji Kliniği'nde bulunan 128 dedektörlü General Electric Revolution EVO ve Revolution Frontier cihazları (GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA) ile elde edilmiştir. Hastalar supin pozisyonda, biplanar topogram görüntüleri referans alınarak diyafram kubbesinden simfizis pubis alt kenarına kadar görüntülendi. Çekim protokolünde kolimasyon 0,625 mm, rotasyon süresi 0,5–0,6 sn, pitch değeri 0,984–1,375, FOV yaklaşık 35–40 cm, tüp gerilimi 100–120 kV, tüp akımı otomatik modülasyonla 200–400 mA aralığında ayarlandı. Rekonstrüksiyon kesit kalınlığı 0,625–1,25 mm, matriks boyutu 512 × 512 olarak belirlendi. İntravenöz iyotlu kontrast madde, otomatik enjektörle 3 mL/sn hızında uygulanıp 65–70. saniye aralığında portal venöz faz kesitleri elde edildi.

3.3. Segmentasyon İşlemi ve Radiomics Özelliklerinin Çıkarımı

Hastaların kontrastlı abdomen BT görüntüleri, Tıpta Dijital Görüntüleme ve İletişim (Digital Imaging and Communications in Medicine, DICOM) formatında PACS sisteminden elde edildi. Görüntü verileri, açık kaynaklı 3D Slicer yazılımı (sürüm 5.2.2, www.slicer.org) ve Pyradiomics Python 3.8+ kütüphanesi kullanılarak işlendi. Çalışmamızda, portal venöz fazda mide duvarındaki tümör dokusu ile komşu normal dokular arasındaki ayrım, arteriyel faza kıyasla daha iyi yapılabilmesi nedeniyle radiomics özelliklerin çıkarılması için portal venöz faz kontrastlı abdomen BT görüntüleri kullanıldı. En geniş kesitsel alanı kapsayacak şekilde, hava alanı hariç tutulmak üzere tümör sınırları etrafında bir ilgi alanı (region of interest, ROI) çizilmiştir. Segmentasyon işlemi, eğitiminin 5.yılındaki radyoloji asistanı (A.U.) tarafından manuel olarak gerçekleştirildi (Şekil 10). İşlem, aksiyal kesitlerde midedeki tümoral alanı ve komşuluğunda perigastrik alanda patolojik görünümde olan lenf nodlarını da içerecek şekilde yapıldı. Segmentasyon kalitesi, ikinci bir deneyimli

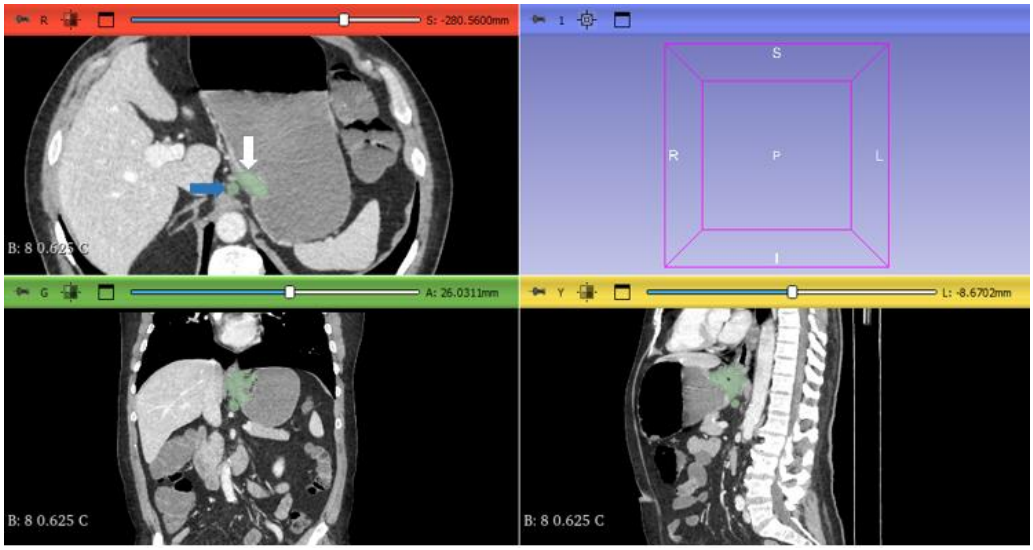
radyolog tarafından kontrol edildi ve gerekli düzeltmeler yapıldı. Elde edilen maske dosyaları NRRD formatında kaydedildi.

Ayrıca gözlemciler arası uyumu değerlendirmek için bağımsız bir üçüncü gözlemci tarafından aynı hastaların segmentasyonu tekrarlandı. Özelliklerin seçiminde gözlemciler arası güvenilirlik Sınıf İçi Korelasyon Katsayısı (Intraclass Correlation Coefficient, ICC) analizi ile değerlendirildi. ICC değeri 0.75'in üzerinde olan ve yüksek uyum gösteren değişkenler de analize dahil edildi. Görüntü standardizasyonu için, öncelikle DICOM meta verilerinin doğruluğu ve tutarlılığı kontrol edildi. Ardından tüm görüntülerde voksel boyutu 1 mm^3 izotropik olacak şekilde normalize edildi.

Her bir ROI için toplam 1688 görüntüleme özelliği çıkarıldı ve PyRadiomics yazılımı kullanılarak analiz edildi. Çıkarılan özellikler yedi kategoriye ayrıldı: 14 şekil parametresi, 324 ilk derece (first-order) parametresi, 432 gri seviye eş-oluşum matrisi (GLCM) parametresi, 288 gri seviye koşu uzunluğu matrisi (GLRLM) parametresi, 288 gri seviye alan zon matrisi (GLSZM) parametresi, 252 gri seviye bağımlılık matrisi (GLDM) parametresi ve 90 komşuluk gri seviye farkı matrisi (NGTDM) parametresi (Tablo 8).

Tablo 8. 1688 Radiomics Özelliğe Ait Özet Tablo

Özellik sınıfları	**İstatistikler**	**Sayı**
Histogram Parametreleri	Ortalama, varyans, medyan, min, max, persantil, kantil, beklenti, çarpıklık, basıklık, enerji, entropi, uniformite	324
Şekil Parametreleri	Sferisite, yüzey alanı, hacim	14
Gri seviye eş-oluşum matrisi (GLCM)	Olasılık, enerji, entropi, ortalama, beklenti, varyans	432
Gri seviye koşu uzunluğu matrisi (GLRLM)	Olasılık, enerji, entropi, ortalama, beklenti, varyans	288
Gri seviye alan zon matrisi (GLSZM)	Olasılık, enerji, entropi, ortalama, beklenti, varyans	288
Gri Seviye Bağımlılık Matrisi(GLDM)	Olasılık, enerji, entropi, ortalama, beklenti, varyans	252
Komşuluk Gri Seviye Farkı Matrisi (NGTDM)	Kabalık, Kontrast, Yoğunluk/Hareketlilik, Karmaşıklık, Güç	90
Toplam		1688



Şekil 10. 3D Slicer Programından Yapılan Segmentasyonun İşlemi. Midedeki tümöral kalınlaşma (beyaz ok), ve komşuluğundaki lenf nodu (mavi ok) segmentasyonu gösterilmiştir.

3.4. Radiomics Özellik Çıkarımı ve Kategorik Analiz

Radiomics özelliklerinin çıkarımı PyRadiomics kütüphanesi (versiyon 3.0.1) kullanılarak gerçekleştirildi. Görüntü ve maske dosyaları SimpleITK kullanılarak yüklendi ve voxel aralığı, başlangıç noktası (origin) ve yön bilgisi gibi geometrik meta verilerin uyumu sağlandı. Özellik çıkarımı öncesi görüntü normalizasyonu için bin genişliği 25 Hounsfield unit olarak ayarlandı. Orijinal görüntülere ek olarak Gauss'un Laplasyeni (Laplacian of Gaussian, LoG) ve Dalgacık (wavelet) filtreleri uygulanarak filtrelenmiş görüntülerden de özellikler elde edildi.

3.5. Filtrelenmiş Görüntü Özellikleri

Wavelet dönüşümü, görüntüyü farklı frekans bileşenlerine ayırarak çok ölçekli (multi-scale) analiz yapılmasına olanak tanır. Bu yöntemle görüntü, sekiz farklı kombinasyonda (LLL, LLH, LHL, LHH, HLL, HLH, HHL, HHH) alt bantlara ayrılır ve her alt bant için tekstür özellikleri çıkarılır. Böylece farklı uzamsal frekanslardaki doku özellikleri yakalanabilir.

LoG filtreleri, farklı sigma değerlerinde (0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5 mm) kenar belirginleştirme uygular. Bu filtreler, tümörün sınır özelliklerini ve iç yapısındaki kontrast farklılıklarını vurgulayarak, klasik görüntüleme yöntemlerinde görünmeyen ince yapısal ayrıntıları ortaya çıkarır.

Çıkarılan özellikler altı ana kategoride gruplandırıldı: şekil özellikleri, birinci derece istatistikleri, GLCM, GLRLM, GLSZM ve GLDM. Her hasta için toplamda yaklaşık 100-500 arasında radiomics özelliği elde edildi.

3.6. Veri Ön İşleme ve Kalite Kontrol Yöntemleri

Radiomics analizi öncesi görüntülerin standart hale getirilmesi büyük önem taşımaktadır. DICOM formatındaki görüntüler NIfTI formatına dönüştürülürken, uzamsal çözünürlük, piksel aralığı ve kesit kalınlığı gibi teknik bilgilerin korunmasına dikkat edildi. Ayrıca Hounsfield birimi değerlerinin tutarlılığı kontrol edilerek görüntülerin kontrast ayarları standardize edildi.

Eksik veriler için 'Verilerin Tamamen Rastgele Kaybolması' (MCAR) varsayımı test edildi. Radiomics özelliklerdeki eksik değerler (%5'in altında) basit tamamlama (Simple Imputer) yöntemi ile medyan kullanılarak dolduruldu. Kategorik klinik değişkenlerde ise en sık görülen değer (mod) ile tamamlama yapıldı. Bu yöntem, veri dağılımını değiştirmeden eksik değer sorununu gidermek amacıyla tercih edildi.

3.7. Korelasyon Analizi ve Özellik Filtreleme

Birbirleriyle yüksek düzeyde ilişkili özellikleri belirlemek için Pearson korelasyon katsayısı hesaplandı. Korelasyon değeri mutlak olarak 0.90'ın üzerinde olan özellik çiftlerinde, bilgi açısından daha az katkı sağlayan özellik veri setinden çıkarıldı. Bu eleme işlemi, çoklu doğrusal bağlantı (multicollinearity) sorununu önleyerek modelin daha kararlı çalışmasını sağlamak amacıyla yapıldı. Burda elde edilen yaklaşık 400 özellik radiomics model için kullanıldı.

Kategorik klinik değişkenler için Etiket Kodlama (Label Encoding) yöntemi kullanıldı. Bu yöntem, metin şeklindeki değerleri sayısal değerlere dönüştürerek makine öğrenmesi algoritmalarının bu değişkenleri kullanabilmesine imkân tanıdı. Sıralı bir anlam taşımayan kategorik değişkenlerde ikili kodlama yerine etiket kodlamanın tercih edilme nedeni ise, çalışma grubundaki hasta sayısının sınırlı olmasıydı.

3.8. Özellik Seçimi Algoritmaları

Yüksek boyutlu veri setlerinde görülen boyutlanma sorunu problemini azaltmak için tek değişkenli özellik seçimi yöntemi kullanıldı. Bu amaçla SelectKBest algoritması, her bir özelliği hedef değişkenle olan ilişkisine göre ayrı ayrı değerlendirerek F-testi istatistiğini kullandı. F-testi, bir özelliğin sınıflar arasındaki

varyansı ile sınıf içindeki varyansını karşılaştırarak ayırt edici gücünü ortaya koymaktadır.

Bu yöntemle en yüksek F-testi skoruna sahip 20 radiomics özellik seçildi. Özellik sayısı belirlenirken, sapma–varyans dengesi göz önünde bulunduruldu; çok az sayıda özellik kullanmak yetersiz öğrenmeye (underfitting), çok fazla özellik kullanmak ise aşırı uyum (overfitting) ve yorumlama güçlüğüne yol açabilmektedir. Alternatif olarak 'Yinelemeli Özellik Eleme (RFE)' yöntemi de denendi. RFE, Random Forest algoritması ile birlikte çalıştırılarak özellik önem derecelerine göre kademeli eleme yaptı. Ancak işlem maliyeti yüksek olduğu ve yorumlanması daha zor olduğu için, pratik ve anlaşılır olması nedeniyle tek değişkenli seçim yaklaşımı tercih edildi.

3.9. Makine Öğrenmesi Modelleme Stratejisi

Çalışmada beş farklı model tasarlandı: (1) sadece klinik özelliklere dayalı model, (2) radiomics özelliklere dayalı model, (3) klinik + radiomics özelliklerine dayalı birleşik model (4) seçilmiş radiomics özelliklere dayalı model, (5) klinik + seçilmiş radiomics özelliklerine dayalı modeller. Bu yaklaşım, radiomics özelliklerin klinik özelliklere eklenmesinin ve özellik seçiminin model performansına etkisini sistematik olarak değerlendirmeyi sağladı.

Veri seti, stratified sampling yöntemi ile %60 eğitim, %20 doğrulama ve %20 test gruplarına ayrıldı. Bu bölünme, yanıt veren ve vermeyenlerin dağılımını koruyacak şekilde yapıldı. Tüm senaryolarda aynı bölünme kullanılarak sonuçların karşılaştırılabilirliği sağlandı.

3.10. Makine Öğrenmesi Algoritmaları

Çalışmada farklı matematiksel yaklaşımları temsil eden altı temel makine öğrenmesi algoritması karşılaştırıldı. LR, doğrusal bir sınıflandırıcı olarak sigmoid fonksiyonu kullanarak özellikler ve hedef değişken arasında probabilistik bir ilişki kurmaktadır. Bu algoritma katsayıları yorumlanabilir olması nedeniyle klinik çalışmalarda sıklıkla tercih edilmektedir.

RF algoritması, yeniden örnekleme (bootstrap sampling) ile çoklu karar ağaçları oluşturarak topluluk öğrenme yaklaşımını benimser. Her ağaç farklı özellik alt kümelerinde eğitilir ve final tahmin tüm ağaçların oylaması ile belirlenir. Bu

yöntem aşırı uyuma (overfitting) karşı dirençli olması ve özellik önemlilik skorları sağlaması açısından avantajlıdır.

SVM, sınıfları birbirinden en iyi ayıran sınırı (hiperplan) bulmaya çalışır. Doğrusal olmayan karar sınırlarını oluşturabilmek için çekirdek (kernel) fonksiyonlarından yararlanır. Radyal Tabanlı Fonksiyon (Radial Basis Function, RBF) kernel kullanılarak doğrusal olmayan karar sınırları oluşturabilmektedir. Yüksek boyutlu veriler için etkili performans gösterebilmesine rağmen yorumlanabilirliği sınırlıdır.

KNN algoritması, yeni bir örneği ona en yakın komşuların sınıfına göre sınıflandırır. Parametrik olmayan yapısı sayesinde karmaşık karar sınırlarını yakalayabilir ancak hesaplama yükü fazladır.

Karar Ağacı algoritması, özellik değerlerini eşik değerler ile bölerek hiyerarşik karar kuralları oluşturur. Yorumlanabilir ve kolay anlaşılır olması klinik açıdan avantajlıdır; fakat aşırı uyum (overfitting) eğilimi dezavantajıdır.

Naive Bayes, Bayes teoremi temelinde özellikler arasında koşullu bağımsızlık varsayımı yaparak olasılıksal sınıflandırma gerçekleştirir. Özellik sayısının fazla olduğu veri setlerinde bile istikrarlı çalışabilmektedir.

XGBoost (eXtreme Gradient Boosting) algoritması da mevcut sistemlerde test edildi. Bu algoritma, zayıf öğrenicileri ardışık olarak bir araya getirerek güçlü bir model kurar. Yüksek doğruluk sağlaması ve esnek yapısı nedeniyle günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır.

3.11. Hiperparametre Optimizasyonu ve Model Eğitimi

Her algoritma için spesifik hiperparametre aralıkları tanımlandı. LR için düzenleme parametresi C (0.1, 1, 10), RF için ağaç sayısı (100, 200) ve maksimum derinlik (3, 5), SVM için C parametresi (0.1, 1, 10), KNN için komşu sayısı (3, 5, 7), KA için maksimum derinlik (3, 5, 10) aralıklarında test edildi.

Hiperparametre optimizasyonu 5 katlı tabakalı çapraz doğrulama (stratified cross-validation) kullanılarak ve ızgara tabanlı hiperparametre arama (Grid SearchCV) yöntemi kullanılarak gerçekleştirildi. Her katmanda veri bölünmesi, yanıt dağılımını koruyacak şekilde yapıldı. ROC-AUC değeri, optimizasyon için kriter olarak seçilmiştir. Bunun nedeni, bu ölçütün sınıf dağılımındaki dengesizliklerden daha az etkilenerek güvenilir bir performans değerlendirmesi yapabilmesidir.

Sınıf dengesizliği problemini çözmek için destekleyen algoritmalarda (Lojistik Regresyon, Rastgele Orman, SVM) dengelenmiş sınıf ağırlığı (balanced class weight) parametresi kullanıldı. Bu yaklaşım, azınlık sınıfına ait örneklere daha yüksek ağırlık vererek modelin dengeli öğrenmesini sağladı.

Veri ön işleme adımları (eksik değerlerin doldurulması ve normalizasyon) her çapraz doğrulama katında ayrı ayrı uygulanarak veri sızıntısı (data leakage) engellendi. Bu süreçte Scikit-learn Pipeline (işlem akışı) yapısı kullanılarak ön işleme ve model eğitimi entegre edildi, böylece eğitim verisinden elde edilen istatistiklerin test verisine sızması engellendi.

3.12. Çapraz Doğrulama ve Model Doğrulama Stratejileri

Model performansının güvenilir bir şekilde değerlendirilebilmesi için tabakalı 5 katlı çapraz doğrulama yöntemi uygulandı. Bu yöntem, veri setini beş eşit parçaya ayırırken her parçadaki yanıt değişkeninin orijinal dağılımını korumaktadır. Tabakalı örnekleme, özellikle dengesiz veri setlerinde model performansının hatalı değerlendirilmesini önleyen kritik bir tekniktir.

Her katmanda modelin eğitimi ve doğrulaması bağımsız olarak gerçekleştirildi. Eğitim verisi üzerinde hiperparametre ayarlamaları yapıldı ve doğrulama verisi üzerinde performans ölçüldü. Bu süreçte veri sızıntısı riski en aza indirildi: standartlaştırma ve eksik değerlerin doldurulması gibi ön işleme adımları her kat için ayrı ayrı uygulandı ve test verisi hiçbir şekilde modelin eğitim aşamasına dahil edilmedi.

Ayrıca iç içe çapraz doğrulama stratejisi kullanıldı: dış döngü model seçimi için, iç döngü ise hiperparametre optimizasyonu için uygulandı. Bu yaklaşım, model performansının olduğundan daha iyimser tahmin edilmesini önleyerek gerçek klinik uygulamaya daha yakın sonuçlar sağladı.

3.13. Performans Değerlendirme Metrikleri

Model performansı çok boyutlu metrik yaklaşımı ile değerlendirildi. ROC-AUC ana performans metriği olarak seçildi. AUC metriği, farklı sınıflandırma eşiklerinde Doğru Pozitif Oranı (DPO) ve Yanlış Pozitif Oranı (YPO) değerlerinin birleşiminden elde edilen bir metriktir ve modelin ayrım gücünü ortaya koyar. AUC=0.5 rastgele sınıflandırmayı, AUC=1.0 mükemmel sınıflandırmayı temsil eder.

Doğruluk (Accuracy), doğru sınıflandırılan örneklerin toplam örnek sayısına oranını vermekle birlikte, dengesiz veri setlerinde yanıltıcı olabilmektedir. Bu nedenle Kesinlik, Duyarlılık ve F_1 Skoru da hesaplanmıştır. F_1 Skoru, kesinlik ve duyarlılığın harmonik ortalaması olup, özellikle dengesiz veri setlerinde daha güvenilir bir performans ölçütü sağlamaktadır.

DeLong testi ile iki modelin AUC farkı (ΔAUC), standart hata (SE), Z-istatistiği ve p-değeri hesaplanarak değerlendirildi. Bootstrap F_1 karşılaştırması ile modellerin F_1 skorları arasındaki farkın anlamlılığını belirlemek için kullanıldı.

Karışıklık matriksi (Confusion Matrix) analizi ile doğru pozitif (True positive, TP), yanlış pozitif (False positive, FP), doğru negatif (True negative, TN) ve yanlış negatif (False negative, FN) değerleri ayrıntılı olarak incelenmiştir. Bu değerlerden ayrıca klinik açıdan önemli olan Özgüllük (Specificity/ True Negative Rate), Pozitif Prediktif Değer (PPD) ve Negatif Prediktif Değer (NPD) hesaplanmıştır.

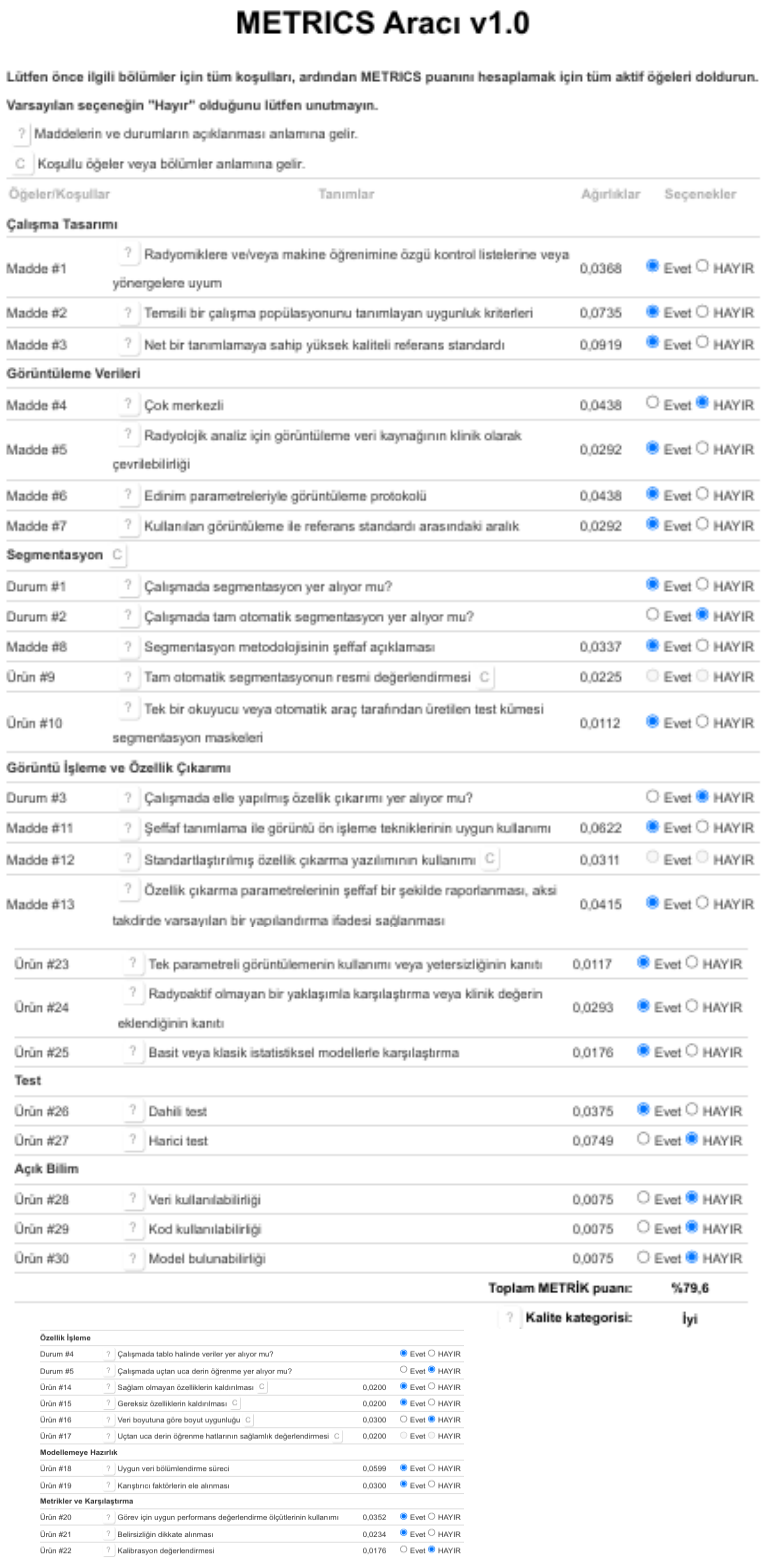
Model performansının klinik değerini ölçmek için Net Fayda (Net Benefit) analizi gerçekleştirildi. Net Fayda = $(TP/n) - (FP/n) \times (p/(1-p))$ formülü ile hesaplandı, burada p eşik olasılığı, n toplam hasta sayısını temsil eder. Bu metrik, farklı tedavi eşiklerinde modelin klinik fayda sağlayıp sağlamadığını değerlendirir.

DCA ile "herkesi tedavi et" ve "hiç kimseyi tedavi etme" stratejileri ile model bazlı karar verme karşılaştırıldı. Bu analiz, klinisyenlerin farklı risk eşiklerinde modeli kullanmanın faydalı olup olmadığını anlamalarına yardımcı olmaktadır.

3.15. Çalışma Kalitesinin Metodolojik Değerlendirmesi (METRICS Score)

Çalışmamızın metodolojik kalitesi METhodological RadiomICs Score (METRICS) aracı kullanılarak değerlendirildi. METRICS, radiomics araştırmalardaki metodolojik yeterliliği ve raporlama kalitesini ölçmeye yönelik, Avrupa Tıbbi Görüntüleme Bilişimi Derneği (EuSoMII) tarafından desteklenen bir kalite skorlama sistemidir (141) .Çalışmamızın METRICS skoru %79,6 olarak bulunmuş ve bu değer 'Good' (iyi) kategoriye karşılık gelmiştir (Şekil 11). METRICS toplam puanının anlaşılabilirliğini artırmak amacıyla, kaliteyi kademeli olarak temsil eden beş keyfi kategori önerilmektedir: 0 - < 20% puan aralığı "çok düşük", ≤ 20 - 40% puan aralığı "düşük", ≤ 40 - < 60% puan aralığı "orta", ≤ 60 - < 80% puan aralığı "iyi" ve ≤ 80 - ≤ 100% puan aralığı ise "mükemmel" kalite olarak tanımlanmıştır. Ancak bu kategoriler, METRICS kullanılarak yapılacak gelecekteki sistematik derlemelerle

doğrulanmalı ve METRICS'in nicel puanlamasının bir tamamlayıcısı olarak kullanılmalı, onun yerine geçmemelidir (141).



METRICS Aracı v1.0

Lütfen önce ilgili bölümler için tüm koşulları, ardından METRICS puanını hesaplamak için tüm aktif öğeleri doldurun.

Varsayılan seçeneğin "Hayır" olduğunu lütfen unutmayın.

? Maddelerin ve durumların açıklanması anlamına gelir.

C Koşullu öğeler veya bölümler anlamına gelir.

Öğeler/Koşullar	Tanımlar	Ağırlıklar	Seçenekler
Çalışma Tasarımı			
Madde #1	? Radyomiklere ve/veya makine öğrenimine özgü kontrol listelerine veya yönergelere uyum	0,0368	Evet HAYIR
Madde #2	? Temsili bir çalışma popülasyonunu tanımlayan uygunluk kriterleri	0,0735	Evet HAYIR
Madde #3	? Net bir tanımlamaya sahip yüksek kaliteli referans standardı	0,0919	Evet HAYIR
Görüntüleme Verileri			
Madde #4	? Çok merkezli	0,0438	Evet HAYIR
Madde #5	? Radyolojik analiz için görüntüleme veri kaynağının klinik olarak çevrilebilirliği	0,0292	Evet HAYIR
Madde #6	? Edinim parametreleriyle görüntüleme protokolü	0,0438	Evet HAYIR
Madde #7	? Kullanılan görüntüleme ile referans standardı arasındaki aralık	0,0292	Evet HAYIR
Segmentasyon C			
Durum #1	? Çalışmada segmentasyon yer alıyor mu?		Evet HAYIR
Durum #2	? Çalışmada tam otomatik segmentasyon yer alıyor mu?		Evet HAYIR
Madde #8	? Segmentasyon metodolojisinin şeffaf açıklaması	0,0337	Evet HAYIR
Ürün #9	? Tam otomatik segmentasyonun resmi değerlendirmesi C	0,0225	Evet HAYIR
Ürün #10	? Tek bir okuyucu veya otomatik araç tarafından üretilen test kümesi segmentasyon maskeleri	0,0112	Evet HAYIR
Görüntü İşleme ve Özellik Çıkarımı			
Durum #3	? Çalışmada elle yapılmış özellik çıkarımı yer alıyor mu?		Evet HAYIR
Madde #11	? Şeffaf tanımlama ile görüntü ön işleme tekniklerinin uygun kullanımı	0,0622	Evet HAYIR
Madde #12	? Standartlaştırılmış özellik çıkarma yazılımının kullanımı C	0,0311	Evet HAYIR
Madde #13	? Özellik çıkarma parametrelerinin şeffaf bir şekilde raporlanması, aksi takdirde varsayılan bir yapılandırma ifadesi sağlanması	0,0415	Evet HAYIR
Ürün #23	? Tek parametreli görüntülemenin kullanımı veya yetersizliğinin kanıtı	0,0117	Evet HAYIR
Ürün #24	? Radyoaktif olmayan bir yaklaşımla karşılaştırma veya klinik değerin eklendiğinin kanıtı	0,0293	Evet HAYIR
Ürün #25	? Basit veya klasik istatistiksel modellerle karşılaştırma	0,0176	Evet HAYIR
Test			
Ürün #26	? Dahili test	0,0375	Evet HAYIR
Ürün #27	? Harici test	0,0749	Evet HAYIR
Açık Bilim			
Ürün #28	? Veri kullanılabilirliği	0,0075	Evet HAYIR
Ürün #29	? Kod kullanılabilirliği	0,0075	Evet HAYIR
Ürün #30	? Model bulunabilirliği	0,0075	Evet HAYIR
		Toplam METRİK puanı:	**%79,6**
		? **Kalite kategorisi:**	**İyi**

Özellik İşleme				
Durum #4	?	Çalışmada tablo halinde veriler yer alıyor mu?		Evet HAYIR
Durum #5	?	Çalışmada uçtan uca derin öğrenme yer alıyor mu?		Evet HAYIR
Ürün #14	?	Sağlam olmayan özelliklerin kaldırılması C	0,0200	Evet HAYIR
Ürün #15	?	Gereksiz özelliklerin kaldırılması C	0,0200	Evet HAYIR
Ürün #16	?	Veri boyutuna göre boyut uygunluğu C	0,0300	Evet HAYIR
Ürün #17	?	Uçtan uca derin öğrenme hatlarının sağlamlık değerlendirmesi C	0,0200	Evet HAYIR
Modellemeye Hazırlık				
Ürün #18	?	Uygun veri bölümlendirme süreci	0,0599	Evet HAYIR
Ürün #19	?	Karıştırıcı faktörlerin ele alınması	0,0300	Evet HAYIR
Metrikler ve Karşılaştırma				
Ürün #20	?	Görev için uygun performans değerlendirme ölçütlerinin kullanımı	0,0352	Evet HAYIR
Ürün #21	?	Belirsizliğin dikkate alınması	0,0234	Evet HAYIR
Ürün #22	?	Kalibrasyon değerlendirmesi	0,0176	Evet HAYIR

Şekil 11. Çalışmanın METRICS Metodolojik Kalite Değerlendirmesi

Bu bulgu, çalışmamızın metodolojik açıdan güvenilir olduğunu ve literatürde önerilen kalite standartlarıyla uyumlu olduğunu göstermektedir.

3.16. İstatistiksel Analiz

Veri analizinde hem geleneksel istatistiksel yöntemlerden hem de makine öğrenmesi tabanlı sınıflandırma algoritmalarından yararlanıldı. Veri analizi SPSS v.25 (Armonk, NY, USA) ile yapıldı. Sürekli değişkenler (yaş) ortalama ± standart sapma şeklinde sunuldu ve gruplar arasındaki farklar bağımsız örneklem t-testi ile değerlendirildi. Diğer değişkenler hasta sayısı ve parantez içinde yüzdelik değerler olarak verildi; kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson Ki-Kare testi kullanıldı. $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Sağkalımı etkileyen faktörlerin belirlenmesi amacıyla öncelikle tek değişkenli Cox regresyon analizi yapıldı. Ayrıca, seçilmiş radiomics özellikler kullanılarak lineer regresyon yöntemiyle bir Radskor oluşturuldu ve Radskor da modele bağımsız bir değişken olarak eklendi. Tek değişkenli analizde $p<0.05$ bulunan değişkenler çok değişkenli modele dâhil edildi. Çok değişkenli Cox regresyon analizinde geriye dönük değişken eleme yöntemi kullanılarak bağımsız prognostik faktörler belirlendi ve sonuçlar risk oranı (hazard ratio-HR) ile %95 güven aralığı şeklinde raporlandı.

Sağkalım analizlerinde tek ve çok değişkenli Cox regresyon yöntemleri kullanılarak prognostik faktörler belirlendi. Çalışmada sağkalım analizleri Kaplan–Meier yöntemi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Hastalar, radiomics, klinik ve bu iki yaklaşımın kombinasyonundan elde edilen modeller temel alınarak yüksek risk ve düşük risk olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Risk gruplarının belirlenmesinde ilgili skorların medyan değerleri kesim noktası (cut-off) olarak kullanılmıştır.

Gruplar arasındaki sağkalım farkları log-rank testi ile karşılaştırılmıştır. Sağkalım süreleri ay (aylık takip süresi) cinsinden hesaplanmış ve sonuçlar sağkalım olasılığı olarak sunulmuştur.

4.BULGULAR

4.1. Hastaların Demografik ve Klinikopatolojik Özellikleri

Çalışmaya toplam 77 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 61.53 ± 10.04 yıl olarak hesaplandı. Hastaların 61'i (%79.2) erkek, 16'sı (%20.8) kadındı (Tablo 9).

Tablo 9. Demografik Veriler

Değişken		
Yaş (yıl)	Ort. ±SS	61.53 ± 10.04
Cinsiyet, n(%)	Erkek	61 (%79.2)
	Kadın	16 (%20.8)

Çalışmaya dahil edilen 77 hastanın, 46'sı eğitim grubu, 16'sı validasyon grubu ve 15'i test grubuna ayrıldı. Üç grubun başlangıç özellikleri birbirine benzer düzeydeydi (Tablo 10). Yaş, Beden Kitle İndeksi (BMI), Cinsiyet, AFP, CEA, CA 19-9, Tümör Lokalizasyonu, Lauren Tipi, Borrmann Tipi, Klinik Evre, Preoperatif T Evresi, Preoperatif N Evresi, Tümör Regresyon Gradı (TRG) bakılan parametrelerdir. 3 grupta yer alan hastaların yaş ortalamaları sırasıyla 62.57 ± 10.60, 59.81 ± 10.36 ve 60.20 ± 7.90 yıl olup, istatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı (p=0.549). BMI değerleri benzer şekilde üç grup arasında farklılık göstermedi (24.59 ± 4.02; 24.69 ± 2.75; 24.07 ± 3.90; p=0.878). Cinsiyet dağılımı eğitim grubunda %78.3 erkek, %21.7 kadın; test grubunda %81.2 erkek, %18.8 kadın; validasyon grubunda %80.0 erkek, %20.0 kadın olup, gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi (p=0.965). AFP, CEA ve CA19-9 düzeyleri açısından da gruplar arasında istatistiksel fark bulunmadı (sırasıyla p=0.494, p=0.243, p=0.654). Tümör lokalizasyonu kardiya, fundus, korpus ve antrum olarak değerlendirildiğinde, dağılımlar gruplar arasında benzerdi (p=0.901). Lauren tipleri (intestinal, diffüz, mixed) ve Bormann tipleri (1–4) açısından da anlamlı fark görülmedi (p=0.442 ve p=0.927). Klinik evre (II–III), preoperatif T, N ve M evreleri arasında da istatistiksel olarak farklılık anlamlı bulunmadı (sırası ile p=0.586, p=0.529, p=0.257). Son olarak, TRG dağılımları incelendiğinde, gruplar arasında anlamlı bir fark izlenmedi (p=0.587).

Tablo 10. Eğitim, Test ve Validasyon Gruplarının Klinikopatolojik Özelliklerinin Karşılaştırılması

	Eğitim	**Test**	**Validasyon**	***p-değeri***
Yaş	62.57 ± 10.60	59.81 ± 10.36	60.20 ± 7.90	0.549
BMI (kg/m2)	24.59 ± 4.02	24.69 ± 2.75	24.07 ± 3.90	0.877
Cinsiyet				
Erkek	36 (78.3%)	13 (81.2%)	12 (80.0%);	0.964
Kadın	10 (21.7%)	3 (18.8%)	3 (20.0%)	
AFP				
Yüksek	4 (8.7%)	1 (6.2%)	0 (0.0%)	0.493
Normal	42 (91.3%)	15 (93.8%)	15 (100.0%)	
CEA				
Yüksek	29 (63.0%)	13 (81.2%)	8 (53.3%)	0.242
Normal	17 (37.0%)	3 (18.8%)	7 (46.7%)	
CA 19-9				
Yüksek	39 (84.8%)	15 (93.8%)	13 (86.7%)	0.654
Normal	7 (15.2%)	1 (6.2%)	2 (13.3%)	
Tumor	21 (45.7%)	5 (31.2%)	6 (40.0%)	0.901
Lokalizasyonu	1 (2.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%);	
(kardiya, fundus,	13 (28.3%)	5 (31.2%)	5 (33.3%)	
korpus, antrum)	11 (23.9%)	6 (37.5%)	4 (26.7%)	
Lauren	36 (78.3%)	11 (68.8%)	12 (80.0%)	0.442
Tipi(intestinal,	4 (8.7%)	3 (18.8%)	3 (20.0%)	
diffüz, mixed)	6 (13.0%)	2 (12.5%)	0 (0.0%)	
Bormann Tipi	1 (2.2%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)	0.927
(1,2,3,4)	4 (8.7%)	1 (6.2%)	1 (6.7%)	
	33 (71.7%)	13 (81.2%)	11 (73.3%)	
	8 (17.4%)	2 (12.5%)	2 (13.3%)	
Klinik Evre (2,3)	18 (39.1%)	4 (25.0%)	5 (33.3%)	0.586
	28 (60.9%)	12 (75.0%)	10 (66.7%)	
Preop T (2,3,4)	15 (32.6%)	4 (25.0%)	4 (26.7%)	0.529
	24 (52.2%)	7 (43.8%)	6 (40.0%)	
	7 (15.2%)	5 (31.2%)	5 (33.3%)	
Preop N (1,2,3)	7 (15.2%)	3 (18.8%)	0 (0.0%)	0.257
	31 (67.4%)	9 (56.2%)	9 (60.0%)	
	8 (17.4%)	4 (25.0%)	6 (40.0%)	
TRG (Tumor	4 (8.7%)	3 (18.8%)	1 (6.7%)	0.587
Regresyon	15 (32.6%)	3 (18.8%)	5 (33.3%)	
Grade)	16 (34.8%)	6 (37.5%)	2 (13.3%)	
	9 (19.6%)	3 (18.8%)	6 (40.0%)	
	2 (4.3%)	1 (6.2%)	1 (6.7%)	

Sayısal değişkenler (yaş, BMI) ortalama ± standart sapma olarak verilmiş ve bağımsız örneklem t-testi ile karşılaştırılmıştır. Kategorik değişkenler yüzdelerle birlikte hasta sayısı olarak sunulmuş ve Pearson Ki-Kare testi kullanılmıştır. $p < 0.05$ anlamlı kabul edilmiştir.

Neoadjuvan kemoterapiye yanıt veren ve vermeyen gruplar arasında klinikopatolojik değişkenlerin karşılaştırılmasında (Tablo 11), yaş, BMI, cinsiyet, AFP, CEA, CA19-9 düzeyleri, tümör lokalizasyonu, klinik evre ve preoperatif T evresi açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Lauren tipinde ise yanıt veren

grupta intestinal tip %93.5 iken, yanıt vermeyen grupta intestinal %65.2, diffüz %17.4 ve mixed %17.4 oranında görüldü; bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.01). Bormann tiplerinde, yanıt veren grupta en sık tip 3 (%77.4), yanıt vermeyen grupta ise tip 3 (%71.7) ve tip 4 (%23.9) izlendi ve aradaki fark anlamlı bulundu (p=0.019). Preoperatif N evresinde ise yanıt veren grupta N2 oranı ile yanıt vermeyen grupta N2 oranı istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.002).

Tablo 11. Neoadjuvan KT'ye Yanıt Veren ve Vermeyen Gruplar Arasında Klinikopatolojik Değişkenlerin Karşılaştırılması

Değişken	**Yanıt veren**	**Yanıt vermeyen**	***p-değeri***
Yaş	63.55 ± 9.42	60.17 ± 10.32	0.142
BMI	24.87 ± 3.24	24.26 ± 4.04	0.466
Cinsiyet	E: 25 (80.6%) K: 6 (19.4%)	36 (78.3%) 10 (21.7%)	1.0
AFP Yüksek Normal	 1 (3.2%) 30 (96.8%)	 4 (8.7%) 42 (91.3%)	 0.628
CEA Yüksek Normal	 22 (71.0%) 9 (29.0%)	 28 (60.9%) 18 (39.1%)	 0.504
CA 19-9 Yüksek Normal	 26 (83.9%) 5 (16.1%)	 41 (89.1%) 5 (10.9%)	 0.743
Tumor Lokalizasyonu (kardiya, fundus, korpus, antrum)	10 (32.3%) 0 (0.0%) 16 (51.6%) 5 (16.1%)	11 (23.9%) 1 (2.2%) 16 (34.8%) 18 (39.1%)	0.127
Lauren Tipi (intestinal, diffüz,mixed)	29 (93.5%) 2 (6.5%) 0 (0.0%)	30 (65.2%) 8 (17.4%) 8 (17.4%)	**0.01**
Bormann Tipi (1,2,3,4)	2 (6.5%) 4 (12.9%) 24 (77.4%) 1 (3.2%)	0 (0.0%) 2 (4.3%) 33 (71.7%) 11 (23.9%)	**0.019**
Klinik Evre (2,3)	21 (67.7%) 10 (32.3%)	6 (13.0%) 40 (87.0%)	2.738
Preop T (2,3,4)	19 (61.3%) 11 (35.5%) 1 (3.2%)	4 (8.7%) 26 (56.5%) 16 (34.8%)	1.234
Preop N (1,2,3)	6 (19.4%) 24 (77.4%) 1 (3.2%)	4 (8.7%) 25 (54.3%) 17 (37.0%)	**0.002**

Sayısal değişkenler (yaş, BMI) ortalama ± standart sapma olarak verilmiş ve bağımsız örneklem t-testi ile karşılaştırılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki farklar Pearson Ki-Kare testi ile karşılaştırılmıştır. p<0.*05 anlamlı kabul edilmiştir.* **,**

4.2. Modellerin Oluşturulması

Çalışmada beş farklı senaryo tanımlanarak modeller geliştirildi: (1) yalnızca klinik değişkenlere dayalı model, (2) radiomics modeli, (3) seçilmiş radiomics modeli, (4) klinik + radiomics kombinasyon modeli ve (5) klinik + seçilmiş radiomics kombinasyon modeli. Radiomics modelinde, PyRadiomics kullanılarak çıkarılan ve shape, first-order, GLCM, GLRLM, GLSZM, GLDM, NGTDM gibi kategorilere ait olan, ayrıca wavelet dönüşümü, Laplacian of Gaussian (LoG), exponential, logarithm, gradient ve LBP filtrelerinden elde edilen toplam 1688 özellik incelendi. Yüksek korelasyonlu (>0.90) özellikler elendikten sonra yaklaşık 400 özellik modele dâhil edildi. Bu yaklaşım, tümörün morfolojik, histogram tabanlı, tekstür ve filtrelenmiş görüntü özelliklerini kapsayarak geniş bir bilgi spektrumu sağlamıştır.

Seçilmiş radiomics modelinde ise univariate F-test tabanlı özellik seçimi ile en yüksek belirleyici güce sahip 20 özellik belirlendi (Tablo 12). Seçilmiş 20 radiomics özelliğin dağılımı incelendiğinde, en fazla sayıda özelliğin GLSZM (n=9) ve GLCM (n=5) tabanlı parametrelerden oluştuğu görüldü. Bunun yanında, 2 şekil ve 3 birinci sıra özellikler ile 1 GLRLM parametre seçilmiştir. Bu seçim, yüksek boyutlu özellik uzayında tekrarlayan ve düşük bilgilendirici güce sahip parametreleri elimine ederek, en anlamlı doku örüntülerini ve tümör heterojenitesini yansıtan daha kompakt bir özellik seti oluşturdu. Sonraki aşamada, belirlenen beş model üzerinden farklı makine öğrenmesi algoritmaları eğitildi ve klinik değişkenlerin tek başına, radiomics özelliklerle birlikte ya da seçilmiş radiomics özelliklerle kombine edildiğinde sağladıkları katkılar sistematik olarak karşılaştırıldı.

Tablo 12. Seçilmiş Radiomics Özelliklerin Dağılımı

Özellik Grubu	Özellik Sayısı
GLCM	5
GLSZM	9
GLRLM	1
1.Sıra Özellikler	3
Shape	2

Beş farklı model kapsamında test edilen makine öğrenmesi algoritmaları arasında kapsamlı model sonuçları Tablo 13'te özetlenmiştir. Sonuçlara göre her model için 6 algoritmadan öncelikle AUC değerlerine göre en iyi modeller seçildi, AUC değerlerinde eşitlik olması durumunda F_1 skorlarına bakıldı

Klinik modelde KNN (AUC=0.954), radiomics modelde Karar Ağacı (AUC=0.880), birleşik modelde ise KNN (AUC=0.898) öne çıkmıştır. Seçilmiş radiomics senaryosunda KNN (AUC=0.806) anlamlı performans sergilerken, klinik + seçilmiş radiomics senaryosunda Lojistik Regresyon (AUC=0.944) en güçlü sonuçları vermiştir.

Tablo 13. Beş Farklı Model Kapsamında Makine Öğrenmesi Algoritmalarının Performans Ölçütleri

Model	Algoritma	AUC (%95 GA)	Doğruluk (%95 GA)	PPD (%95 GA)	Sensitivite (%95 GA)	F_1 Skoru (%95 GA)	Performans Sınıfı
Klinik	Lojistik Regresyon	0.926 (0.872–0.980)	0.867 (0.787–0.920)	1.000 (1.000–1.000)	0.667 (0.570–0.752)	0.800 (0.711–0.867)	Mükemmel
Klinik	Random Forest	0.870 (0.798–0.942)	0.667 (0.570–0.752)	0.600 (0.502–0.691)	0.500 (0.404–0.596)	0.545 (0.448–0.639)	Mükemmel
Klinik	SVM	0.056 (0.009–0.103)	0.600 (0.502–0.691)	0.000 (0.000–0.000)	0.000 (0.000–0.000)	0.000 (0.000–0.000)	Orta
Klinik	**KNN**	**0.954 (0.911–0.997)**	**0.800 (0.711–0.867)**	**0.800 (0.711–0.867)**	**0.667 (0.570–0.752)**	**0.727 (0.633–0.805)**	**Mükemmel**
Klinik	Karar Ağacı	0.778 (0.687–0.869)	0.800 (0.711–0.867)	0.800 (0.711–0.867)	0.667 (0.570–0.752)	0.727 (0.633–0.805)	İyi
Klinik	Naive Bayes	0.741 (0.644–0.838)	0.733 (0.639–0.810)	0.667 (0.570–0.752)	0.667 (0.570–0.752)	0.667 (0.570–0.752)	İyi
Radiomics	Lojistik Regresyon	0.722 (0.622–0.822)	0.733 (0.639–0.810)	0.625 (0.527–0.714)	0.833 (0.748–0.893)	0.714 (0.619–0.793)	İyi
Radiomics	Random Forest	0.593 (0.482–0.704)	0.667 (0.570–0.752)	0.600 (0.502–0.691)	0.500 (0.404–0.596)	0.545 (0.448–0.639)	Orta

Radiomics	SVM	0.815 (0.731–0.899)	0.800 (0.711–0.867)	0.800 (0.711–0.867)	0.667 (0.570–0.752)	0.727 (0.633–0.805)	Mükemmel
Radiomics	KNN	0.694 (0.591–0.797)	0.733 (0.639–0.810)	0.750 (0.657–0.825)	0.500 (0.404–0.596)	0.600 (0.502–0.691)	Orta
Radiomics	**Karar Ağacı**	**0.880 (0.811–0.949)**	**0.800 (0.711–0.867)**	**0.714 (0.619–0.793)**	**0.833 (0.748–0.893)**	**0.769 (0.677–0.841)**	**Mükemmel**
Radiomics	Naive Bayes	0.667 (0.561–0.773)	0.733 (0.639-0.810)	0.625 (0.527–0.714)	0.833 (0.748–0.893)	0.714 (0.619–0.793)	Orta
Birleşik	Lojistik Regresyon	0.741 (0.644–0.838)	0.667 (0.570–0.752)	0.571 (0.473–0.664)	0.667 (0.570–0.752)	0.615 (0.517–0.704)	İyi
Birleşik	Random Forest	0.593 (0.482–0.704)	0.667 (0.570–0.752)	0.667 (0.570–0.752)	0.333 (0.248–0.430)	0.444 (0.350–0.542)	Orta
Birleşik	SVM	0.833 (0.753–0.913)	0.733 (0.639–0.810)	0.750 (0.657–0.825)	0.500 (0.404–0.596)	0.600 (0.502–0.691)	Mükemmel
Birleşik	**KNN**	**0.898 (0.834–0.962)**	**0.867 (0.787–0.920)**	**0.833 (0.748–0.893)**	**0.833 (0.748–0.893)**	**0.833 (0.748–0.893)**	**Mükemmel**
Birleşik	Karar Ağacı	0.583 (0.471–0.695)	0.600 (0.502–0.691)	0.500 (0.404–0.596)	0.500 (0.404–0.596)	0.500 (0.404–0.596)	Orta
Birleşik	Naive Bayes	0.731 (0.633–0.829)	0.667 (0.570–0.752)	0.556 (0.458–0.650)	0.833 (0.748–0.893)	0.667 (0.570–0.752)	İyi
Seçilmiş Radiomics	Lojistik Regresyon	0.611 (0.501–0.721)	0.600 (0.502–0.691)	0.500 (0.404–0.596)	0.500 (0.404–0.596)	0.500 (0.404–0.596)	Orta
Seçilmiş Radiomics	Karar Ağacı	0.796 (0.708–0.884)	0.733 (0.639–0.810)	0.750 (0.657–0.825)	0.500 (0.404–0.596)	0.600 (0.502–0.691)	İyi

Seçilmiş Radiomics	SVM	0.759 (0.665–0.853)	0.800 (0.711–0.867)	0.800 (0.711–0.867)	0.667 (0.570–0.752)	0.727 (0.633–0.805)	İyi
Seçilmiş Radiomics	**KNN**	**0.806 (0.720–0.892)**	**0.733 (0.639–0.810)**	**0.750 (0.657–0.825)**	**0.500 (0.404–0.596)**	**0.600 (0.502–0.691)**	**Mükemmel**
Seçilmiş Radiomics	Naive Bayes	0.759 (0.665–0.853)	0.733 (0.639–0.810)	0.625 (0.527–0.714)	0.833 (0.748–0.893)	0.714 (0.619–0.793)	İyi
Klinik + Seçilmiş Radiomics	**Lojistik Regresyon**	**0.944 (0.897–0.991)**	**0.867 (0.787–0.920)**	**1.000 (1.000–1.000)**	**0.667 (0.570–0.752)**	**0.800 (0.711–0.867)**	**Mükemmel**
Klinik + Seçilmiş Radiomics	Random Forest	0.926 (0.872–0.980)	0.867 (0.787–0.920)	1.000 (1.000–1.000)	0.667 (0.570–0.752)	0.800 (0.711–0.867)	Mükemmel
Klinik + Seçilmiş Radiomics	SVM	0.944 (0.897–0.991)	0.733 (0.639–0.810)	0.750 (0.657–0.825)	0.500 (0.404–0.596)	0.600 (0.502–0.691)	Mükemmel
Klinik + Seçilmiş Radiomics	KNN	0.935 (0.884–0.986)	0.733 (0.639–0.810)	0.750 (0.657–0.825)	0.500 (0.404–0.596)	0.600 (0.502–0.691)	Mükemmel
Klinik + Seçilmiş Radiomics	Karar Ağacı	0.778 (0.687–0.869)	0.800 (0.711–0.867)	0.800 (0.711–0.867)	0.667 (0.570–0.752)	0.727 (0.633–0.805)	İyi
Klinik + Seçilmiş Radiomics	Naive Bayes	0.907 (0.846–0.968)	0.800 (0.711–0.867)	0.800 (0.711–0.867)	0.667 (0.570–0.752)	0.727 (0.633–0.805)	Mükemmel

AUC: Eğri altında kalan alan, KNN: k en yakın değer, LR: Lojistik Regresyon, SVM: Destek Vektör Makinesi

4.3. Modellerin Yanıt Değerlendirmesi ve Performans Karşılaştırılması

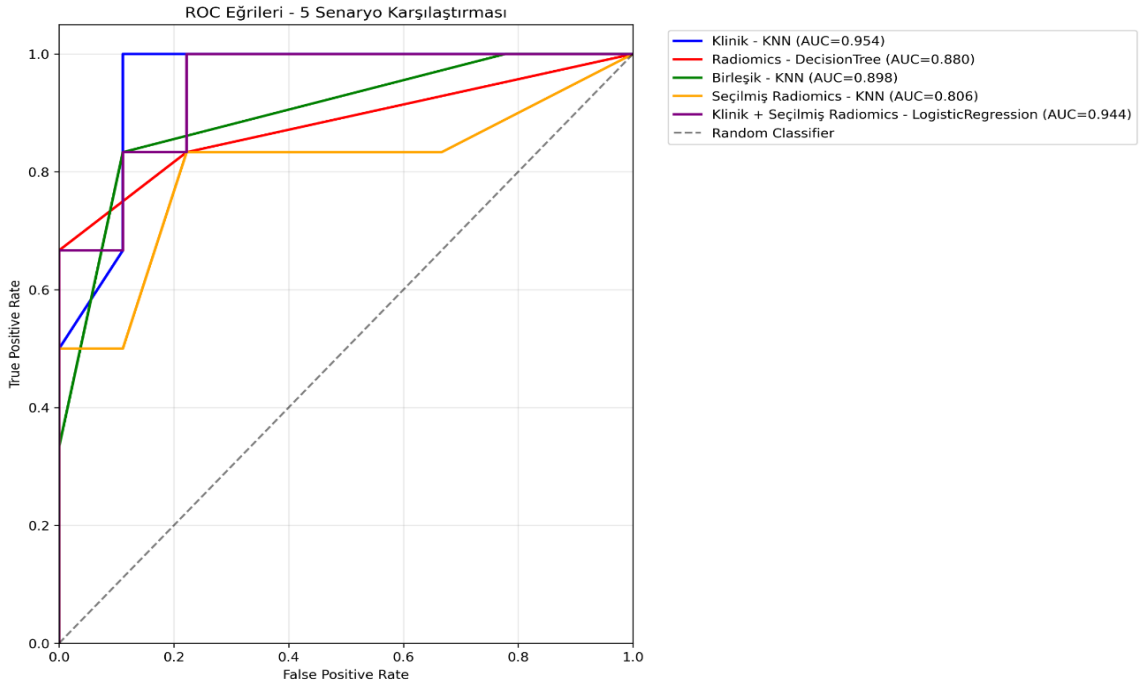
Beş modelin tamamı, neoadjuvan kemoterapiye yanıt verenler ve yanıt vermeyenleri sınıflandırmak için uygulanmış ve sonuçlar test kohortunda test edilmiştir. Bu skorların tanısal gücü, AUC, doğruluk, kesinlik, NPD, duyarlılık, özgüllük ve F_1 skorları ile değerlendirilmiştir (Tablo 14, Şekil 11). Klinik değişkenlere dayalı KNN modeli ve klinik+seçilmiş radiomics modellerin ayırt ediciliği yüksek (0.954 ve 0.944) saptanmıştır. Ancak doğruluk açısından en iyi sonuç birleşik model (KNN) ve klinik+seçilmiş radiomics model (lojistik regresyon) ile sağlanmıştır (her

ikisi %86.7). Sınıflandırma ölçütlerine bakıldığında, klinik+seçilmiş radiomics model %100 kesinlik ile en yüksek özgüllüğü göstermiştir. Birleşik model (KNN) ise hem kesinlik (%83.3) hem duyarlılık (%83.3) değerleriyle en dengeli performansı sunmuş ve F_1 skorunda en yüksek değere ulaşmıştır (F_1=0.833).

Tablo 14. 5 Modelin En İyi Performans Gösterdiği Algoritma Sonuçlarının Karşılaştırılması

Modeller	**Algoritma**	**AUC (%95 GA)**	**Doğruluk (%95 GA)**	**PPD (%95 GA)**	**NPD (%95 GA)**	**Duyarlılık (%95 GA)**	**Özgüllük (%95 GA)**	**F_1 skoru**
Klinik	KNN	0.954 (0.828–1.000)	0.800 (0.685–0.915)	0.800 (0.598–1.000)	0.800 (0.640–0.960)	0.667 (0.444–0.890)	0.889 (0.757–1.000)	0.727 (0.563–0.891)
Radiomics	Karar Ağacı	0.880 (0.666–1.000)	0.800 (0.685–0.915)	0.714 (0.511–0.917)	0.875 (0.738–1.000)	0.833 (0.648–1.000)	0.778 (0.620–0.936)	0.769 (0.612–0.926)
Birleşik	KNN	0.898 (0.666–1.000)	0.867 (0.769–0.965)	0.833 (0.648–1.000)	0.889 (0.757–1.000)	0.833 (0.648–1.000)	0.889 (0.757–1.000)	0.833 (0.693–0.973)
Seçilmiş Radiomics	KNN	0.806 (0.524–1.000)	0.733 (0.606–0.860)	0.500 (0.307–0.693)	0.667 (0.444–0.890)	0.750 (0.545–0.955)	0.500 (0.307–0.693)	0.600 (0.418–0.782)
Klinik+ Seçilmiş Radiomics	LR	0.944 (0.872–0.980)	0.867 (0.769–0.965)	1.000 (1.000–1.000)	0.818 (0.667–0.969)	0.667 (0.444–0.890)	1.000 (1.000–1.000)	0.800 (0.649–0.951)

AUC: Eğri Altında Kalan Alan, PPD: Pozitif Prediktif Değer, NPD: Negatif Prediktif Değer



Şekil 12. Beş Farklı Modelde En İyi Performans Gösteren Makine Öğrenmesi Modellerinin ROC Eğrilerinin Karşılaştırılması

DeLong testi sonuçlarına göre, en iyi performans gösteren iki model olan Klinik KNN (AUC = 0.954) **ve** Klinik + Seçilmiş Lojistik Regresyon (AUC = 0.944) modelleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p = 0.405). Bununla birlikte, her iki model de diğer radiomics tabanlı modellere kıyasla anlamlı derecede daha yüksek AUC değerleri sergilemiştir (p < 0.01).

Tablo 15. En İyi Performans Gösteren Modellerin İkili Karşılaştırma (DeLong Testi)

Model 1 (AUC)	**Model 2 (AUC)**	**ΔAUC**	**SE(diff)**	**Z-stat**	**p-değeri**
Klinik KNN (0.954)	Klinik+Seçilmiş LR (0.944)	0.010	0.012	0.833	0.405
Klinik KNN (0.954)	**Birleşik KNN (0.898)**	**0.056**	**0.018**	**3.111**	**0.002**
Klinik KNN (0.954)	**Radiomics KA (0.880)**	**0.074**	**0.022**	**3.364**	**<0.001**
Klinik KNN (0.954)	**Seçilmiş Radiomics KNN (0.806)**	**0.148**	**0.030**	**4.933**	**<0.001**

Birleşik KNN (0.898)	Radiomics KA (0.880)	0.018	0.024	0.750	0.453
Radiomics KA (0.880)	**Seçilmiş Radiomics KNN (0.806)**	**0.074**	**0.023**	**3.217**	**0.001**
Klinik+Seçilmiş LR (0.944)	**Birleşik KNN (0.898)**	**0.046**	**0.016**	**2.875**	**0.004**
Klinik+Seçilmiş LR (0.944)	**Radiomics KA (0.880)**	**0.064**	**0.020**	**3.200**	**0.001**
Klinik+Seçilmiş LR (0.944)	**Seçilmiş Radiomics KNN (0.806)**	**0.138**	**0.030**	**4.600**	**<0.001**

ΔAUC (Delta AUC): ROC eğrileri altındaki alanların farkı ($AUC_1 - AUC_2$), SE: Standard Error, $p<0.05$ anlamlı kabul edilmiştir.

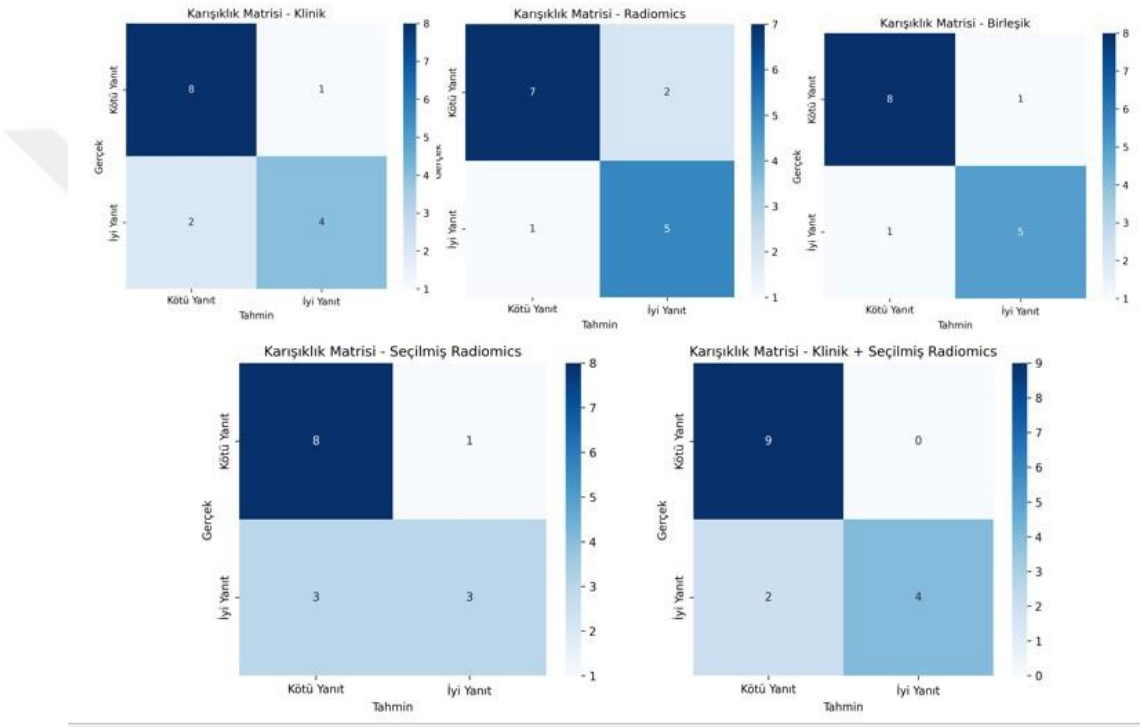
Modeller arası F_1 skoru karşılaştırması (Bootstrap analizi) sonuçlarına göre, Klinik ve Klinik + Seçilmiş Radiomics modellerinin AUC değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır; bu nedenle ek olarak F_1 skor karşılaştırması yapılmıştır. Analiz sonucunda, Klinik + Seçilmiş Lojistik Regresyon (LR) modelinin, Klinik KNN modeline kıyasla anlamlı derecede daha yüksek ortalama F_1 skoruna (0.800) ve daha dar güven aralıklarına sahip olduğu belirlenmiştir. Bu bulgu, Klinik + Seçilmiş LR modelinin sınıflandırma dengesini daha iyi koruduğunu ve genel performans açısından daha tutarlı sonuçlar verdiğini göstermektedir.

Tablo 16. Klinik ve Klinik + Seçilmiş Radiomics Modellerinin F_1 Skoru Karşılaştırması

Model 1 (F1)	**Model 2 (F1)**	**Bootstrap Mean ΔF1**	**GA Alt Sınır**	**GA Üst Sınır**	***p* değeri**
Klinik KNN	Klinik+Seçilmiş LR	**0,366**	0.012	0.833	<0.01

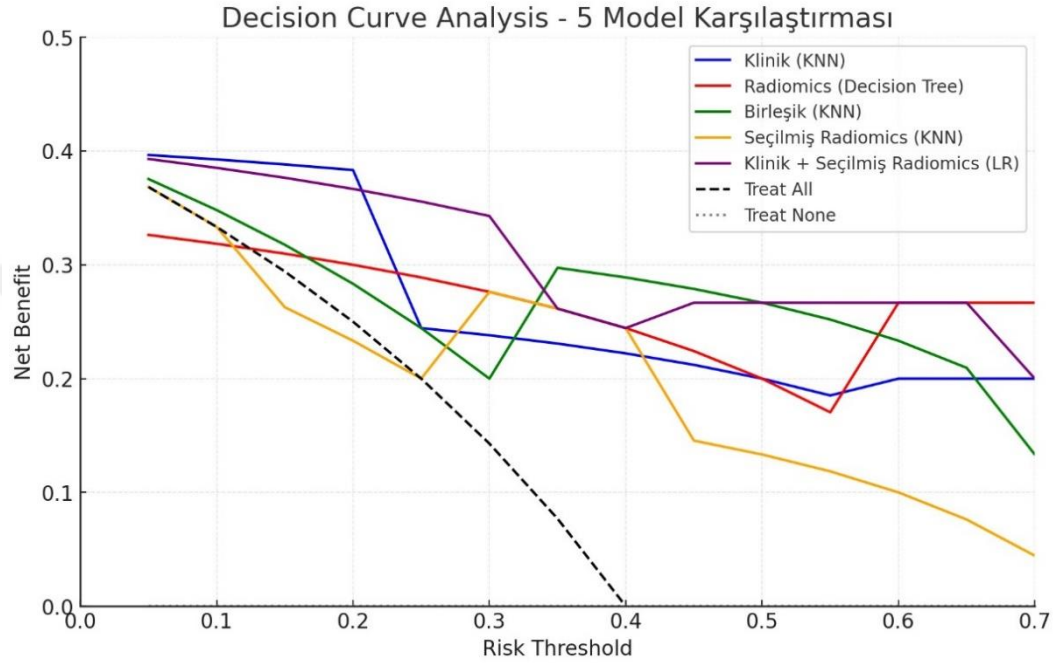
Beş farklı senaryoda elde edilen modellerin sınıflandırma performansı ayrıca karışıklık matrisleri ile görselleştirildi (Şekil 12). Matrikslerde diyagonal hücreler doğru sınıflandırmaları, diyagonal dışındaki hücreler ise yanlış sınıflandırmaları temsil etmektedir. Karışıklık matrisleri incelendiğinde, klinik modelde kötü yanıtı öngörmede başarılı sonuçlar elde edilmiş, ancak iyi yanıt veren hastaların bir kısmı yanlış sınıflandırılmıştır. Sadece korelasyon filtresi ile oluşturulan radiomics modelinde iyi yanıt grubunun tahmini nispeten daha başarılı görünmekle birlikte,

genel ayırt edici gücü sınırlı kalmıştır. Seçilmiş radiomics modelinde yanlış sınıflandırmaların artması nedeniyle F_1 skorunun düştüğü gözlenmiştir. Buna karşın klinik ve radiomics değişkenlerin birlikte değerlendirildiği birleşik modelde hem kötü hem de iyi yanıt gruplarının daha dengeli şekilde öngörüldüğü izlenmiştir. Özellikle klinik + seçilmiş radiomics modelinde yanlış sınıflandırmalar en aza inmiş, kötü yanıt grubunda %100 doğruluk sağlanırken, iyi yanıt grubunda da kabul edilebilir bir tahmin performansı elde edilmiştir.



Şekil 13. Klinik, Radiomis, Birleşik, Seçilmiş Radiomics ve Klinik + Seçilmiş Radiomics Modellere Ait Karışıklık Matrisleri. Satırlar gerçek sınıfları, sütunlar ise model tahminlerini göstermektedir.

Modellerin klinik faydasını göstermek amacıyla DCA yapıldı. DCA, özellikle Klinik + Seçilmiş Radiomics model geniş eşik olasılık aralıklarında en yüksek net faydayı sunarken, birleşik model ve klinik modele dayalı skorlar da benzer şekilde anlamlı katkılar sağlamıştır. Radiomics ve seçilmiş radiomics modeller ise daha sınırlı eşiklerde pozitif fayda göstermiştir. (Şekil 13).



KNN: k en yakın değer LR: Lojistik Regresyon

Şekil 14. Neoadjuvan Kemoterapi Yanıtını Öngören Modellerin Karar Eğrisi Analizi

4.5. Sağkalım Analizi

Klinik ve radiomics değişkenlerin tek değişkenli Cox regresyon analizinde, sağkalım üzerinde anlamlı etkiye sahip değişkenler arasında Lauren histolojik alt tipleri (diffüz ve mixed), klinik evre 3, Borrmann tip 4, preoperatif T4 evresi ve artmış Radskor (≥0.857) yer aldı ($p<0.05$). Özellikle Lauren diffüz tip (HR=3.06, %95 GA: 1.37–6.80, $p<0.01$) ve Lauren mixed tip (HR=3.91, %95 GA: 1.55–9.90, $p<0.01$) histopatolojik özellikler kötü prognoz ile anlamlı olarak ilişkiliydi. Ayrıca klinik evre 3 (HR=2.66, %95 GA: 1.25–5.62, p=0.01), Borrmann tip 4 (HR=3.00, %95 GA: 1.31–6.87, $p<0.01$), preoperatif T4 evresi (HR=2.32, %95 GA: 1.15–4.65, p=0.01) ve Radskor ≥0.857 (HR=5.55, %95 GA: 2.42–12.55, $p<0.01$) değişkenleri sağkalımı olumsuz yönde etkileyen anlamlı faktörler olarak bulundu (Tablo 17).

AIC (Akaike Information Criterion) geriye doğru eleme yöntemiyle yapılan çok değişkenli Cox regresyon analizinde, Lauren diffüz tip (HR=2.55, %95 GA: 1.00–6.48, p=0.04) ve Lauren mixed tip (HR=4.81, %95 GA: 1.78–13.03, p<0.01) histolojik alt tiplerinin yanı sıra, Radskor artışı (HR=3.86, %95 GA: 1.56–9.54, p<0.01) değişkeni de sağkalımı bağımsız olarak olumsuz etkileyen faktörler olarak belirlendi (Tablo 18).

Tablo 17. Hastalıksız Sağkalımı Öngörmede Radskor ve Klinikopatolojik Özelliklerin Tek Değişkenli Cox Regresyon Analizi

Değişken	HR (95% GA)	*p değeri*
Yaş ≥60 (ref: <60)	**2.77 (0.838–9.167)**	**0.11**
BMI 18.5-25 (ref: <18.5)	**1.61 (0.850–3.059)**	**0.14**
BMI ≥ 25 (ref: <18.5)	**0.68 (0.361–1.292)**	**0.24**
Kadın (ref: Erkek)	**1.18 (0.54-2.58)**	**0.67**
CEA artmış (ref: n)	**1.02 (0.51-1.96)**	**0.95**
CA 19-9 artmış (ref: n)	**1.74 (0.62-4.92)**	**0.29**
AFP artmış (ref: n)	**2.77 (0.84-9.17)**	**0.09**
Lokalizasyon: antrum (ref: kardiya)	**1.09 (0.55-2.17)**	**0.78**
Lokalizasyon: fundus (ref: kardiya)	**3.84 (0.51-28.8)**	**0.19**
Lokalizasyon: korpus (ref: kardiya)	**1.89 (0.97–3.69)**	**0.06**
Lauren: diffüz (ref: intestinal)	**3.06 (1.37-6.8)**	**<0.01**
Lauren: mixed (ref: intestinal)	**3.91 (1.550–9.904)**	**<0.01**
Klinik Evre 3 (ref: 2)	**2.66 (1.25-5.62)**	**0.01**
Bormann 4 (ref: 1-3)	**3.00 (1.31-6.87)**	**<0.01**
Preop T4 (ref: T2–T3)	**2.32 (1.15-4.65)**	**0.01**
Preop N2–N3 (ref: N0–N1)	**1.75 (0.62-4.94)**	**0.29**

HR: Risk Oranı, GA: Güven Aralığı, CEA: Karsinoembriyonik Antijen, CA 19-9: Karsinoantijen 19-9, AFP: Alfa-Fetoprotein.

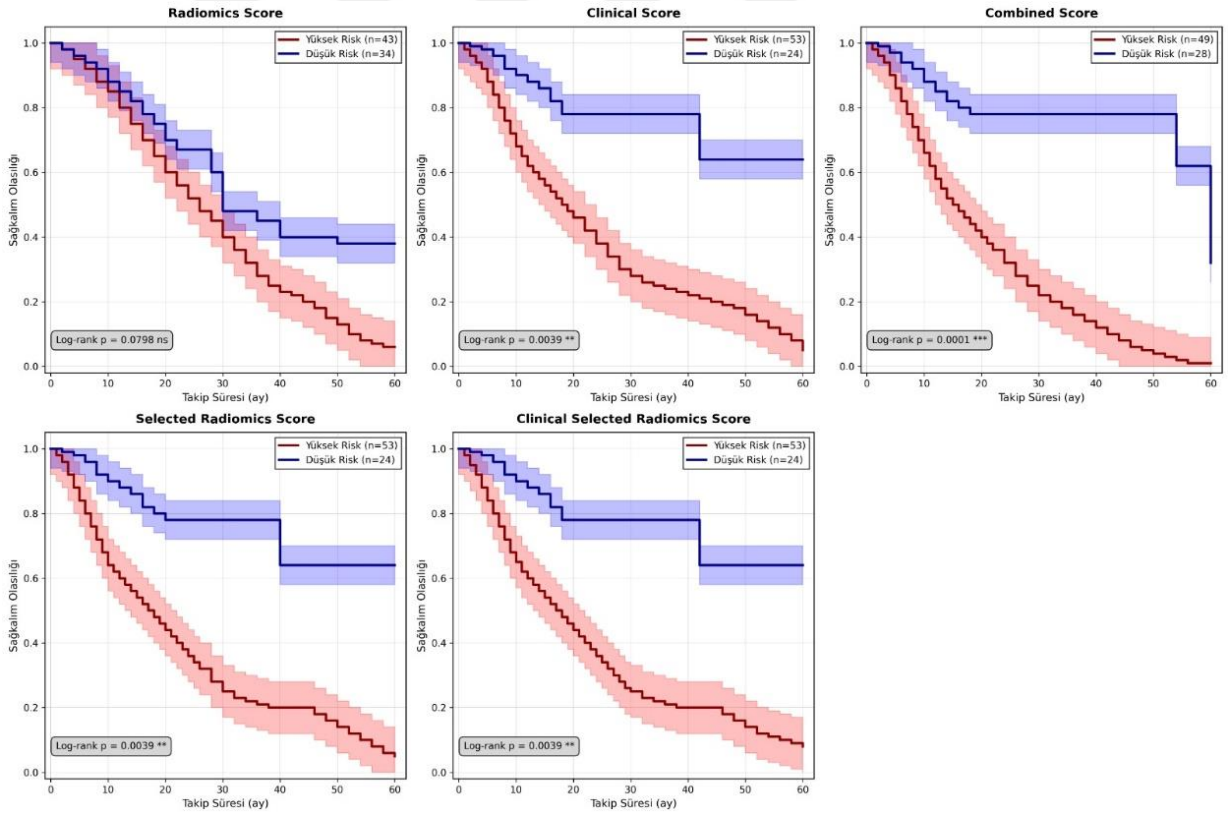
Tablo 18. Hastalıksız Sağkalımı Öngörmede Geriye Doğru Eleme Yöntemi İle Yapılan Çok Değişkenli Cox Regresyon Analizi

Değişken	HR (95% GA)	*p değeri*
Lauren diffüz (ref: intestinal)	**2.55 (1.0–6.48)**	***0.04***
Lauren mixed (ref: intestinal)	**4.81 (1.78–13.03)**	***<0.01***

HR: Risk Oranı, GA: Güven Aralığı

Çok değişkenli analizde sağkalımı etkileyen Lauren alt tipleri için yapılan Kaplan–Meier analizinde, diffüz ve mikst alt tiplerde, intestinal alt tipe göre sağkalım anlamlı olarak düşük bulundu (log rank p <0.01)

Kaplan–Meier sağkalım analizlerinde, radiomiks, klinik ve bu iki yaklaşımın kombinasyonuna dayalı risk sınıflamalarının prognostik performansı değerlendirilmiştir. Seçilmiş radiomics, klinik ve kombine modellerde düşük risk grubunda sağkalımın yüksek risk grubuna kıyasla anlamlı derecede daha uzun olduğu gösterilmiştir (log rank p <0.01) (Şekil 15).



Şekil 15. Radskor, Lauren alt tipleri ve Nomogram Skorların Kaplan–Meier sağkalım eğrileri

5. TARTIŞMA

Bu çalışma, yalnızca FLOT rejimi uygulanan hastalarda tedavi yanıtını öngörmeye yönelik radiomics tabanlı modeller geliştiren ve modellerde tümörle birlikte patolojik görünümlü lenf nodu segmentasyonunun yapıldığı ilk araştırma olma özelliğiyle literatüre özgün bir katkı sunmaktadır. Çalışmada klinik değişkenler, BT tabanlı korelasyon sonrası ve seçilmiş 20 radiomics özellik kullanılarak farklı kombinasyonlarla beş farklı model oluşturulmuş ve karşılaştırılmıştır. ROC analizinde, klinik modele dayalı KNN ve klinik+ seçilmiş modele dayalı LR algoritması en yüksek AUC değerine ulaşmıştır. F_1 skoru, klinik+seçilmiş modelin, klinik modelden kesinlik ve duyarlılık arasında daha dengeli performansa sahip olduğunu göstermiştir. DCA analizleri klinik+ seçilmiş radiomics modelin ve birleşik modelin neoadjuvan kemoterapiye yanıt açısından daha yüksek klinik fayda sunduğunu ortaya koymuştur. Sağkalım sonuçları, seçilmiş radiomics, klinik ve kombine modellerde yüksek risk grubunda anlamlı düşük sağkalım ile ilişkili olup, radiomics özelliklerin prognostik değerini desteklemiştir.

Çalışmaya dahil edilen lokal ileri mide kanser tanılı hastaların demografik özellikleri incelendiğinde; hastaların yaş ortalaması 61.53± 10.04 literatürle uyumlu bulunmuştur (142). Cinsiyet dağılımına bakıldığında hastaların 61'i erkek (%79.2) ve 16'sı kadın (%20.8) olup GLOBOCAN 2022 yılı verileri ile uyumluydu (2).

Çalışmamızda eğitim, test ve validasyon grupları arasında demografik ve klinikopatolojik özellikler açısından anlamlı bir farklılık saptanmamış olup model geliştirme sürecinde gruplar arasında benzer başlangıç özelliklerinin korunması, elde edilen sonuçların güvenilirliğini ve genellenebilirliğini güçlendirmektedir. Benzer şekilde, Sun ve ark.nın lokal ileri mide kanserinde BT temelli radiomics özellikler kullanılarak neoadjuvan kemoterapiye yanıtın değerlendirilmesini amaçladıkları çalışmalarında da eğitim ve validasyon grupları arasında anlamlı farklılık gözlenmemiş, bu durum modellerin bağımsız şekilde test edilmesini mümkün kılmıştır (143). Wu ve ark. nın lokal ileri mide kanserinde preoperatif BT radiomics özellikleri ve klinik değişkenleri kullanarak omental metastaz varlığını radiomics ve klinik özelliklerin birlikte kullanıldığı nomogram modeli ile tahminin değerlendirildiği çalışmada; hastalar eğitim, test ve dış merkezden validasyon gruplarına ayrılmış ve klinikopatolojik özellikler açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır

(144). Bu durum, demografik özelliklerin dengeli olduğunu ve modelin öngörü gücünü karıştırıcı değişkenlerden bağımsız olarak değerlendirme imkânı sağladığını göstermektedir. Ayrıca Ling ve ark. nın radiomics veriler ile klinik biyobelirteçleri birleştiren makine öğrenmesi tabanlı modellerinde de benzer şekilde eğitim ve validasyon grupları arasında başlangıç özelliklerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır (145). Bulgularımızın bu çalışmalarla uyumlu olması, radiomics tabanlı modellerin klinik uygulama için güvenilir biçimde yapılandırılabileceğini göstermektedir.

Çalışmamızda, neoadjuvan kemoterapiye yanıt ile Lauren tipi, Bormann tipi ve preoperatif N evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu. Tan ve ark. nın ileri evre mide kanserinde neoadjuvan kemoterapiye erken yanıtın, tedavi öncesi BT radiomics özellikleri ve klinikopatolojik değişkenleri birleştiren bir nomogram modeli ile öngörülmesini amaçladıkları çalışmalarında da bizim çalışmamızla benzer şekilde, tümörün Lauren tipiyle neodjuvan tedaviye yanıtı anlamlı bulunmuştur (146). Bulgularımız bu açıdan söz konusu çalışma benzer olup, ek olarak Bormann tipi ve preoperatif N evresinin de bağımsız belirleyiciler olarak ortaya konması, çalışmamızın literatüre özgün katkısını vurgulamaktadır. Xie ve ark.nın lokal ileri mide kanserli hastalarda preoperatif kontrastlı BT'den elde edilen radiomics özellikleri kullanarak, neoadjuvan kemoterapi sonrası patolojik tedavi yanıtını öngören modellerin değerlendirildiği çok merkezli çalışmasında, eğitim kohortunda iyi yanıt ile preoperatif T evresi, M evresi ve tümör diferansiyasyonu arasında anlamlı ilişki saptandı, test kohortunda ise preoperatif T evresi ile birlikte CA19-9 düzeyi anlamlı bulundu (147). Bununla birlikte, literatürde farklı sonuçlar da bildirilmiştir. Wang ve ark.nın çalışmasında klinikopatolojik değişkenlerin hiçbiri yanıtla anlamlı ilişki göstermemiştir (148). Bu durum, tümör içi heterojenite, hasta popülasyonlarındaki farklılıklar, örneklem büyüklüğü veya tedavi protokollerindeki çeşitlilikten kaynaklanabilir. Ayrıca, çalışmamızda yalnızca neoadjuvan tedavi olarak FLOT rejimi uygulanan hastalar değerlendirilmiş olup, bu homojen tedavi seçiminin de sonuçlarımızın literatürdeki bazı çalışmalardan farklılık göstermesinde etkili olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda geliştirilen modellerin performans değerlendirmesinde, klinik değişkenlere dayalı KNN modeli en yüksek AUC değerine ulaşarak güçlü bir ayırt edici güce sahip olduğunu göstermiştir. Buna karşın, Liu ve ark.'nın ileri evre mide

kanseri hastalarında intratumoral ve peritumoral alanlardan elde edilen radiomics özellikleri analiz ettikleri çalışmada, kombine model doğrulama setinde en yüksek ayırt edici güce ulaşmıştır (AUC ≈0.843) (149).Ancak söz konusu çalışmada farklı kemoterapi protokollerini içeren heterojen bir hasta grubunun incelenmiş olması, radiomics verilerin katkısının daha baskın hale gelmesine yol açmış olabilir. Bizim çalışmamızda ise klinik modelin ayırt edici özelliğinin tüm modellerin üzerinde bulunmasının, yalnızca FLOT rejimi ile tedavi edilen homojen bir hasta grubunun değerlendirilmiş olmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Öte yandan çalışmamızda, F_1 skoru açısından en dengeli sonuçlar birleşik modellerle elde edilmiştir. Özellikle klinik ve seçilmiş radiomics değişkenlerin bir arada değerlendirildiği modeller, kesinlik ve duyarlılık arasındaki dengeyi sağlayarak en güçlü ve klinik açıdan uygulanabilir performansın kombine modellerle sağlanabileceğini ortaya koymaktadır. Bu bulgular, tek başına klinik veya radiomics modellerin belirli ölçütlerde öne çıkabilmesine rağmen, AUC ve F_1 skorlarının birlikte ele alındığında en güçlü ve klinik açıdan uygulanabilir performansın kombine modellerle sağlanabileceğini ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda sadece korelasyon filtresi ile oluşturulan radiomics modelinin AUC değeri görece düşük bulunmuş, buna karşın klinik ve kombine modeller güçlü ayırt edici performans göstermiştir. Bu farklılığın, özellik seçimi ve modelleme yöntemlerindeki farklılıklardan kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Özellikle korelasyon filtresi ile oluşturulan modelde yaklaşık 400 özellik değerlendirmeye alınmış olup, bu durum modelin performansını sınırlamış olabilir. Univariate F-test ile yapılan seçim sonrası bu sayı 20 özelliğe düşürülmüş ve kombine modellerin performans gücünü belirgin artmıştır. Ayrıca, klinik değişkenlerin örneklemimizde daha belirleyici rol oynamış olması, kombine modellerin gücünü artırmıştır. Çalışmamızla benzer şekilde Agnes ve ark.'nın ileri evre mide ve gastroözofageal kanser hastalarında radiomics temelli modellerin özellikle klinikopatolojik değişkenlerle entegre edildiğinde patolojik yanıtı öngörmede etkili olduğunu ve öngörü gücünün daha da arttığını gösteren sonuçlarıyla paralellik göstermektedir (150). Tan ve ark. ileri evre mide kanserinde radiomics özellikleri ve klinik değişkenleri entegre ederek nomogram model geliştirmiş, bunun radiomics modelden daha yüksek belirleyici güce sahip olduğunu göstermiştir (146). Bizim çalışmamızda

klinik veriler ile 20 özellikle seçilmiş radiomics skorun birleşimi tek başına radiomics skordan daha güçlü prediktif değer sergilemiştir. Bu bulgu, klinik faktörlerin radiomics verilerle entegrasyonunun yanıt öngörüsünde modelin performansını anlamlı şekilde artırabileceğini göstermekte ve literatürdeki nomogram temelli yaklaşımlarla uyumludur. Ayrıca çalışmamızda yalnızca primer tümör değil, patolojik lenf nodları da segmentasyona dahil edilmiştir. Bu yönüyle çalışmamız, Chen ve ark. tarafından gerçekleştirilen ve primer tümör ile en büyük lenf nodu segmentasyonundan elde edilen delta-radiomics nomogram modeli geliştiren çalışma ile benzerlik göstermektedir. Chen ve ark.nın çalışmasında lenf nodu segmentasyonunun modele eklenmesi, tümör regresyon derecesinin daha doğru tahmin edilmesini sağlamış ve modelin klinik uygulanabilirliğini artırmıştır (151). Benzer şekilde, bizim çalışmamızda da lenf nodlarının segmentasyona dahil edilmesi, radiomics modellerinde ROC analizlerinde yüksek AUC değerleri elde edilmesine katkı sağlamıştır.

Preoperatif kemoterapi, lokal ileri mide ve gastroözofageal bileşke adenokarsinomlarında güncel kılavuzlarda standart yaklaşım olarak kabul edilmekte olup, 5-fluorourasil, lökovorin, oksaliplatin ve dosetaksel kombinasyonundan oluşan FLOT rejimi, özellikle rezektabl (≥T2 ve/veya N+) hastalarda sağkalımı uzatma ve küratif rezeksiyon oranlarını artırma açısından en güçlü kanıta sahip rejimdir. ESMO kılavuzları FLOT'u bu hasta grubunda birinci tercih olarak önermekte ve yüksek düzeyde klinik faydayı vurgulamaktadır (109). Benzer şekilde, NCCN kılavuzu da FLOT'u lokal ileri mide kanserinde perioperatif dönemde önerilen temel tedavi rejimleri arasında göstermektedir (4). Bu çalışma, yalnızca FLOT rejimi uygulanan hastalarda tedavi yanıtını öngörmeye yönelik radiomics tabanlı modeller geliştiren ve modellerde tümörle birlikte patolojik görünümlü lenf nodu segmentasyonunun yapıldığı ilk araştırma olma özelliğiyle literatüre özgün bir katkı sunmaktadır. Daha önce Garbarino ve ark. tarafından FLOT rejimi uygulanan lokal ileri mide kanserli hastalarda BT temelli radiomics parametreleri ile TRG arasındaki ilişki araştırılmış; ancak bu çalışmada herhangi bir prediktif model veya kombine skor geliştirilmemiş, yalnızca radiomics özelliklerin neoadjuvan kemoterapiye yanıtla korelasyonu değerlendirilmiştir (152). Agnes ve ark.nın çalışmasında, farklı neoadjuvan kemoterapi rejimlerine özgü radiomics modeller geliştirilmiş olup, FLOT rejimi alan

hastalara özel modelin en yüksek performansı gösterdiği rapor edilmiştir (150). Bu alt grupta modelin AUC değeri 0.907, özgüllük %94 ve pozitif prediktif değer %94 olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar, radiomics tabanlı modellerin özellikle FLOT rejiminde uygulandığında daha güçlü prediktif değer taşıyabileceğini göstermektedir.

Karışıklık matrisleri üzerinden yapılan değerlendirmelerde, çalışmamızda kullanılan beş farklı modelin performans özellikleri arasında belirgin farklılıklar gözlenmiştir. Klinik modelde özgüllük yüksek iken duyarlılık sınırlı kalmış, sadece korelasyon filtresiyle elde edilen radiomics modelinde görece daha düşük ayırt edicilik saptanmıştır. Seçilmiş radiomics modelinde yanlış sınıflandırmalar belirgin olup, F_1 skorunun düşmesine yol açmıştır. Buna karşın birleşik model ve özellikle klinik + seçilmiş radiomics modelde yanlış sınıflandırmaların azaldığı ve doğru sınıflandırma oranının arttığı görülmektedir. Bu sonuçlar, klinik ve radiomics değişkenlerin bir arada kullanılmasının, tek başına klinik veya radiomics modellerine kıyasla daha dengeli ve güvenilir bir öngörü sağladığını ortaya koymaktadır. Benzer şekilde Huang ve ark.nın lokal ileri mide kanserinde neoadjuvan immünoterapi yanıtını öngörmeye yönelik geliştirdiği makine öğrenimi tabanlı modellerde de, optimal algoritmanın karışıklık matrisinde tahmin edilen ve gerçek değerler arasında yüksek tutarlılık gösterdiği, dolayısıyla klinik uygulanabilirliği en güçlü yaklaşım olarak öne çıktığı bildirilmiştir (153). Ayrıca Ling ve ark.nın, radiomics veriler ile klinik biyobelirteçleri birleştiren makine öğrenmesi tabanlı modellerin performansını değerlendirmek için doğruluk, F_1 skoru, pozitif prediktif değer ve duyarlılık ölçütleriyle birlikte karışıklık matrisi kullanılmıştır (145). Çalışmada klinik ve radiomics değişkenlerin birlikte değerlendirildiği modellerin öne çıktığı, karışıklık matrisi sonuçlarının da bu kombinasyonun daha güçlü bir öngörü performansı sunduğunu desteklediği bildirilmiştir. Bu bulgular, hem bizim özgün çalışmamızda ayrıca hem de literatürde kombine veya optimize edilmiş modellerin klinik ya da sadece radiomics temelli modellerden daha güvenilir sonuçlar verdiğini desteklemektedir.

DCA, farklı eşik olasılıklarında modellerin sağladığı net klinik faydayı değerlendirmek amacıyla kullanılmıştır. Klinik model, belirli aralıklarda kısmi fayda sunarken; yalnızca korelasyon filtresi ile oluşturulan radiomics modelin net klinik faydası sınırlı kalmıştır. Buna karşılık, özellikle seçilmiş radiomics özellikler ile klinik değişkenlerin birlikte değerlendirildiği kombine model, 0.2-0.5 eşik olasılık

aralıklarında en geniş klinik faydayı sağlamış ve diğer modellerin üzerine çıkmıştır. Böylelikle çalışmamız, yalnızca modelin ayırt edici gücünü değil, aynı zamanda hasta yönetimi açısından sağlayabileceği potansiyel yararı da ortaya koymaktadır. Bununla birlikte literatürde de çalışmamıza benzer sonuçlar rapor edilmiştir. Huang ve ark.nın lokal ileri mide kanserinde neoadjuvan immünoterapi sonrası patolojik tam yanıtı öngörmeye yönelik radiomics ve klinik verilerin kombine edildiği modeller geliştirmiş ve DCA'da kombine modelin en yüksek net faydayı sunduğunu göstermiştir (153). Chen ve ark. lokal ileri mide kanseri hastalarında primer tümör ve en büyük lenf noduna ait delta-radiomics imzaları klinik değişkenlerle birleştirerek oluşturdukları nomogram modelin DCA'da güçlü klinik fayda sağladığını rapor etmiştir (151). Benzer şekilde Hu ve ark., lokal ileri mide kanserinde neoadjuvan kemoterapi yanıtını ve prognozu öngörmek amacıyla geliştirdikleri derin öğrenme tabanlı radio-klinik modelin klasik klinik modele kıyasla daha yüksek ayrım gücü sağladığını, ayrıca karar eğrisi analizinde en geniş net klinik faydayı sunduğunu göstermişlerdir (154). Ayrıca Wei ve ark. çok merkezli geniş kohortta tedavi öncesi ve tedavi sonrası T/N evre değişiklikleri ile radiomics özellikleri bütünleştirerek geliştirdikleri Final SCORE modelin, hem ROC analizlerinde hem de DCA sonuçlarında, yanıt öngörmede en başarılı model olmuş ve DCA ile klinik faydası doğrulanmış olup klinik faydayı artırdığını ortaya koymuştur (155). Bulgularımız, bu çalışmaların sonuçları ile örtüşmekte olup kombine modellerin klinik uygulamada en yüksek faydayı sağlayabileceğini desteklemektedir.

Çalışmamızda segmentasyon işlemleri üç boyutlu (3D) olarak gerçekleştirilmiş ve tüm tümör hacmi analize dahil edilmiştir. Bu yöntem, tümörün heterojenitesinin daha kapsamlı biçimde yansıtılmasına olanak tanımakta ve özellikle mide kanseri gibi morfolojik açıdan heterojen tümörlerin biyolojik çeşitliliğini daha kapsamlı olarak ortaya koymaktadır. Literatürde bazı çalışmalarda yalnızca en geniş kesitten elde edilen iki boyutlu segmentasyon yönteminin kullanıldığı ve kimi kanser türlerinde 3D segmentasyona benzer prognostik değer sunduğu rapor edilmiştir. Ancak bu konuda literatürde görüş birliği bulunmayıp konu tartışmaya açık olup, güncel eğilim ve metodolojik standartlar 3D segmentasyonun daha güvenilir, tekrarlanabilir ve klinik uygulanabilirliği yüksek sonuçlar verdiğini göstermektedir.

Çalışmamızda Lauren diffüz ile mikst alt tipleri, çok değişkenli Cox regresyon analizinde sağkalım üzerinde anlamlı prognostik faktör olarak saptanmıştır. Kaplan–Meier analizlerinde; seçilmiş radiomics modeli, klinik model ve kombine modellerde, yüksek risk grubunda yer alan hastaların sağkalım olasılıklarının düşük risk grubuna kıyasla anlamlı derecede daha düşük olduğu gösterilmiştir ($p<0.01$). Literatürde de benzer sonuçlar bildirilmiştir. Wei ve ark.nın çalışmasında, NAK öncesi ve sonrası evreleme bilgileri klinik ve radiomics verilerle birleştirilmiş ve geliştirilen modelin yüksek risk grubundaki hastalarda sağkalımın belirgin şekilde kötü olduğunu ortaya koymuştur (155). Cui ve ark.nın çalışmasında da derin öğrenme tabanlı radio-klinik modelin geliştirilmesiyle yüksek risk grubunda daha kısa sağkalımın olduğu izlenmiştir (156). Shin ve ark. BT tabanlı radiomics modelin prognozu öngörmede anlamlı olduğunu ve yüksek skor grubunda sağkalımın daha kötü olduğunu bildirmiştir (16). Sun ve ark.nın çalışmasında ise yüksek radiomics skor grubunda sağkalımın anlamlı derecede düşük bulunmuştur (143). Hu ve ark geliştirdikleri derin öğrenme tabanlı radio-klinik modelin, hem neoadjuvan kemoterapi yanıtını hem de sağkalımı öngörmede güçlü olduğunu ortaya koymuş; Kaplan–Meier analizlerinde yüksek risk grubunda sağkalımın anlamlı derecede daha kısa olduğu ve modelin bağımsız prognostik değer taşıdığı doğrulanmıştır (154). Bulgularımız bu çalışmalarla uyumlu olarak, yüksek radiomics skorun daha olumsuz prognozla ilişkili olduğunu ortaya koymakta ve radiomics tabanlı modellerin sağkalımın öngörülmesinde değerli araçlar olduğunu desteklemektedir.

Çalışmamızın ayrıca bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. İlk olarak, çalışma örneklemini oluşturan hasta sayısının görece az olması, çalışma sonunda elde edilen bulguların genellenebilirliğini sınırlamaktadır. Daha geniş örneklem büyüklükleriyle yapılacak çalışmalar, modelin sağlamlığını daha güçlü şekilde ortaya koyacaktır. Ayrıca çalışmamız tek merkezli olup, farklı merkezlerden bağımsız dış validasyon kohortları kullanılmamıştır. Bu nedenle modelimizin farklı hasta popülasyonları altında göstereceği performansın çok merkezli araştırmalarda geçerliliğinin değerlendirilmesi gerekmektedir. Segmentasyon işlemleri manuel olarak yapılmış olup, gözlemciler arası potansiyel değişkenlik çalışma bulgularını etkileyebilecek sınırlılıklardan biridir.

Çalışmamızda sağkalım analizleri yapılmış olmakla birlikte, görece kısa takip süresi ve sınırlı hasta sayısı, özellikle uzun dönem sonuçlar açısından çıkarımların gücünü azaltmaktadır. Bu nedenle, bulgularımızın daha geniş örneklem büyüklüğü olan hasta sayısı ve uzun süreli sağkalım analizleri ile doğrulanması gereklidir.

Çalışmamızda farklı cihazlardan elde edilen BT görüntüleri kullanılmış olup, bu durum teknik heterojeniteye yol açabilecek bir sınırlılıktır. Bu farklılığı olabildiğince en aza indirmek hedefi ile tüm görüntülerde uniform protokoller uygulanmıştır.

Çalışmamızın güçlü yönleri şu şekilde özetlenebilir: Bu araştırma, yalnızca FLOT rejimi uygulanan hastalarda hem tümör hem de patolojik lenf nodu segmentasyonunu birlikte kullanan ilk radiomics çalışması olarak literatüre özgün bir katkı sağlamıştır. Model performansı, yalnızca ROC-AUC değeriyle değil; doğruluk, duyarlılık, özgüllük, kesinlik ve F_1 skoru gibi çoklu metriklerle değerlendirilerek kapsamlı bir performans analizi yapılmıştır. Ayrıca, beş farklı modelin performanslarının DeLong testi ve bootstrap analizleriyle karşılaştırılması, istatistiksel açıdan güçlü ve güvenilir bir analiz çerçevesi sunmuştur. Çalışmamızda makine öğrenmesi modellerine ek olarak tek ve çok değişkenli Cox regresyon analizleri gerçekleştirilmiş; elde edilen Radskor ve nomogram skorları kullanılarak Kaplan–Meier sağkalım eğrileri oluşturulmuştur. Böylece geliştirilen modelin yalnızca tedavi yanıtını değil, aynı zamanda hastaların uzun dönem sağkalımını öngörebilme potansiyeli de değerlendirilmiştir.

6. SONUÇ

Sonuç olarak, bu çalışma, yalnızca FLOT rejimi uygulanan hastalarda hem tümör hem de patolojik lenf nodu segmentasyonunu birlikte kullanan ilk radiomics araştırması olarak literatüre özgün bir katkı sunmuştur. FLOT rejimi uygulanan lokal ileri mide kanseri hastalarında, klinik ve BT tabanlı radiomics verilerin farklı kombinasyonlarıyla çeşitli modeller geliştirilmiş; bu modeller arasında klinik verilerle birlikte seçilmiş radiomics özelliklerinin kullanıldığı modelin, daha yüksek ayırt edici performans ve daha dengeli sınıflandırma sağladığı gösterilmiştir. Analizler sonucunda, seçilmiş radiomics, klinik ve kombine modellerde yüksek risk grubunda yer alan hastalarda, daha düşük sağkalım ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu bulunmuştur. Sonuç olarak, preoperatif BT temelli klinik + seçilmiş radiomics modeli, neoadjuvan kemoterapiye yanıtı öngörmede değerli bir araç olup, yanıt verme olasılığı yüksek hastaların belirlenmesinde ve kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerinin planlanmasında klinisyenlere rehberlik edebilecek potansiyele sahiptir.

7. KAYNAKLAR

1. Li Z, Zhang D, Dai Y, Dong J, Wu L, Li Y, et al. Computed tomography-based radiomics for prediction of neoadjuvant chemotherapy outcomes in locally advanced gastric cancer: A pilot study. Chin J Cancer Res. 2018;30(4):406-14.
2. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2024;74(3):229-63.
3. Keeney S, Bauer TL. Epidemiology of adenocarcinoma of the esophagogastric junction. Surg Oncol Clin N Am. 2006;15(4):687-96.
4. Ajani JA, D'Amico TA, Bentrem DJ, Chao J, Cooke D, Corvera C, et al. Gastric Cancer, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2022;20(2):167-92.
5. Ajani JA, D'Amico TA, Almhanna K, Bentrem DJ, Chao J, Das P, et al. Gastric Cancer, Version 3.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2016;14(10):1286-312.
6. Biondi A, Lirosi MC, D'Ugo D, Fico V, Ricci R, Santullo F, et al. Neo-adjuvant chemo(radio)therapy in gastric cancer: Current status and future perspectives. World J Gastrointest Oncol. 2015;7(12):389-400.
7. Li Z, Shan F, Wang Y, Zhang Y, Zhang L, Li S, et al. Correlation of pathological complete response with survival after neoadjuvant chemotherapy in gastric or gastroesophageal junction cancer treated with radical surgery: A meta-analysis. PLoS One. 2018;13(1):e0189294.
8. Stark AP, Ikoma N, Chiang YJ, Estrella JS, Das P, Minsky BD, et al. Characteristics and Survival of Gastric Cancer Patients with Pathologic Complete Response to Preoperative Therapy. Ann Surg Oncol. 2019;26(11):3602-10.
9. Seevaratnam R, Cardoso R, McGregor C, Lourenco L, Mahar A, Sutradhar R, et al. How useful is preoperative imaging for tumor, node, metastasis (TNM) staging of gastric cancer? A meta-analysis. Gastric Cancer. 2012;15 Suppl 1:S3-18.
10. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer. 2009;45(2):228-47.
11. Sun Z, Li J, Wang T, Xie Z, Jin L, Hu S. Predicting perigastric lymph node metastasis in gastric cancer with CT perfusion imaging: A prospective analysis. Eur J Radiol. 2020;122:108753.
12. Wang L, Zhang Y, Chen Y, Tan J, Wang L, Zhang J, et al. The Performance of a Dual-Energy CT Derived Radiomics Model in Differentiating Serosal Invasion for Advanced Gastric Cancer Patients After Neoadjuvant Chemotherapy: Iodine Map Combined With 120-kV Equivalent Mixed Images. Front Oncol. 2020;10:562945.
13. Fu J, Tang L, Li ZY, Li XT, Zhu HF, Sun YS, et al. Diffusion kurtosis imaging in the prediction of poor responses of locally advanced gastric cancer to neoadjuvant chemotherapy. Eur J Radiol. 2020;128:108974.
14. Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data. Radiology. 2016;278(2):563-77.
15. Lambin P, Leijenaar RTH, Deist TM, Peerlings J, de Jong EEC, van Timmeren J, et al. Radiomics: the bridge between medical imaging and personalized medicine. Nat Rev Clin Oncol. 2017;14(12):749-62.
16. Shin J, Lim JS, Huh YM, Kim JH, Hyung WJ, Chung JJ, et al. A radiomics-based model for predicting prognosis of locally advanced gastric cancer in the preoperative setting. Sci Rep. 2021;11(1):1879.
17. Gao X, Ma T, Cui J, Zhang Y, Wang L, Li H, et al. A CT-based Radiomics Model for Prediction of Lymph Node Metastasis in Early Stage Gastric Cancer. Acad Radiol. 2021;28(6):e155-e64.
18. DESTEK S, BUĞRA D. MİDE KANSERİ GELİŞİMİNDE DUODENOGASTRİK REFLÜNÜN ROLÜ. SİKLOOKSİJENAZ–2 İNHİBİTÖRLERİNİN VE BALIN ÖNLEYİCİ ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI.
19. Sadler TW. Langman's medical embryology. Plastic and Reconstructive Surgery. 1988;81(1):131.
20. Kl M. The Developing Human Clinically oriented embryology. Urogenital system. 1988:279-80.

21. Liang MK, Andersson RE, Jaffe BM, Berger D, Brunicardi F, Andersen D, et al. Schwartz's principles of surgery. McGraw-Hill Education; 2014.
22. Ang TL, Fock KM. Clinical epidemiology of gastric cancer. Singapore Med J. 2014;55(12):621-8.
23. Graham DY, Asaka M. Eradication of gastric cancer and more efficient gastric cancer surveillance in Japan: two peas in a pod. J Gastroenterol. 2010;45(1):1-8.
24. Matsuda T, Saika K. The 5-year relative survival rate of stomach cancer in the USA, Europe and Japan. Jpn J Clin Oncol. 2013;43(11):1157-8.
25. McMichael AJ, McCall MG, Hartshorne JM, Woodings TL. Patterns of gastro-intestinal cancer in European migrants to Australia: the role of dietary change. Int J Cancer. 1980;25(4):431-7.
26. Kamineni A, Williams MA, Schwartz SM, Cook LS, Weiss NS. The incidence of gastric carcinoma in Asian migrants to the United States and their descendants. Cancer Causes Control. 1999;10(1):77-83.
27. Dunn JE. Cancer epidemiology in populations of the United States--with emphasis on Hawaii and California--and Japan. Cancer Res. 1975;35(11 Pt. 2):3240-5.
28. Balakrishnan M, George R, Sharma A, Graham DY. Changing Trends in Stomach Cancer Throughout the World. Curr Gastroenterol Rep. 2017;19(8):36.
29. Ferro A, Peleteiro B, Malvezzi M, Bosetti C, Bertuccio P, Levi F, et al. Worldwide trends in gastric cancer mortality (1980-2011), with predictions to 2015, and incidence by subtype. Eur J Cancer. 2014;50(7):1330-44.
30. Edwards BK, Noone AM, Mariotto AB, Simard EP, Boscoe FP, Henley SJ, et al. Annual Report to the Nation on the status of cancer, 1975-2010, featuring prevalence of comorbidity and impact on survival among persons with lung, colorectal, breast, or prostate cancer. Cancer. 2014;120(9):1290-314.
31. Wilkinson NW, Howe J, Gay G, Patel-Parekh L, Scott-Conner C, Donohue J. Differences in the pattern of presentation and treatment of proximal and distal gastric cancer: results of the 2001 gastric patient care evaluation. Ann Surg Oncol. 2008;15(6):1644-50.
32. Wu H, Rusiecki JA, Zhu K, Potter J, Devesa SS. Stomach carcinoma incidence patterns in the United States by histologic type and anatomic site. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2009;18(7):1945-52.
33. Yalcin S. Gastric cancer in Turkey—a bridge between west and east. Gastrointestinal cancer research: GCR. 2009;3(1):29.
34. Yaghoobi M, Bijarchi R, Narod SA. Family history and the risk of gastric cancer. Br J Cancer. 2010;102(2):237-42.
35. Lauwers GY, Mullen JT, Schreiber KEC, Chung DC. Familial gastric cancers: A review with focus on hereditary diffuse gastric cancer syndrome. AJSP: Reviews & Reports. 2014;19(2):66-73.
36. Boland CR, Yurgelun MB. Historical Perspective on Familial Gastric Cancer. Cell Mol Gastroenterol Hepatol. 2017;3(2):192-200.
37. Pinheiro H, Oliveira C, Seruca R, Carneiro F. Hereditary diffuse gastric cancer - pathophysiology and clinical management. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2014;28(6):1055-68.
38. Lim SH, Kwon JW, Kim N, Kim GH, Kang JM, Park MJ, et al. Prevalence and risk factors of Helicobacter pylori infection in Korea: nationwide multicenter study over 13 years. BMC Gastroenterol. 2013;13:104.
39. Corso G, Marrelli D. Frequency of familial gastric cancer. Spotlight on familial and hereditary gastric cancer: Springer; 2013. p. 11-8.
40. Kim J, Cho YA, Choi WJ, Jeong SH. Gene-diet interactions in gastric cancer risk: a systematic review. World J Gastroenterol. 2014;20(28):9600-10.
41. Zhang Z, Zhang X. Salt taste preference, sodium intake and gastric cancer in China. Asian Pac J Cancer Prev. 2011;12(5):1207-10.
42. Keszei AP, Goldbohm RA, Schouten LJ, Jakszyn P, van den Brandt PA. Dietary N-nitroso compounds, endogenous nitrosation, and the risk of esophageal and gastric cancer subtypes in the Netherlands Cohort Study. Am J Clin Nutr. 2013;97(1):135-46.
43. Moy KA, Fan Y, Wang R, Gao YT, Yu MC, Yuan JM. Alcohol and tobacco use in relation to gastric cancer: a prospective study of men in Shanghai, China. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2010;19(9):2287-97.
44. Shin CM, Kim N, Cho SI, Kim JS, Jung HC, Song IS. Association between alcohol intake and risk for gastric cancer with regard to ALDH2 genotype in the Korean population. Int J Epidemiol. 2011;40(4):1047-55.

45. Ishaq S, Nunn L. Helicobacter pylori and gastric cancer: a state of the art review. Gastroenterol Hepatol Bed Bench. 2015;8(Suppl 1):S6-s14.
46. Khatoon J, Rai RP, Prasad KN. Role of Helicobacter pylori in gastric cancer: Updates. World journal of gastrointestinal oncology. 2016;8(2):147.
47. Chang WL, Yeh YC, Sheu BS. The impacts of H. pylori virulence factors on the development of gastroduodenal diseases. J Biomed Sci. 2018;25(1):68.
48. Baj J, Brzozowska K, Forma A, Maani A, Sitarz E, Portincasa P. Immunological Aspects of the Tumor Microenvironment and Epithelial-Mesenchymal Transition in Gastric Carcinogenesis. Int J Mol Sci. 2020;21(7).
49. Iizasa H, Nanbo A, Nishikawa J, Jinushi M, Yoshiyama H. Epstein-Barr Virus (EBV)-associated gastric carcinoma. Viruses. 2012;4(12):3420-39.
50. Camargo MC, Murphy G, Koriyama C, Pfeiffer RM, Kim WH, Herrera-Goepfert R, et al. Determinants of Epstein-Barr virus-positive gastric cancer: an international pooled analysis. Br J Cancer. 2011;105(1):38-43.
51. Lauren P. THE TWO HISTOLOGICAL MAIN TYPES OF GASTRIC CARCINOMA: DIFFUSE AND SO-CALLED INTESTINAL-TYPE CARCINOMA. AN ATTEMPT AT A HISTO-CLINICAL CLASSIFICATION. Acta Pathol Microbiol Scand. 1965;64:31-49.
52. Crew KD, Neugut AI. Epidemiology of gastric cancer. World J Gastroenterol. 2006;12(3):354-62.
53. Hu B, El Hajj N, Sittler S, Lammert N, Barnes R, Meloni-Ehrig A. Gastric cancer: Classification, histology and application of molecular pathology. J Gastrointest Oncol. 2012;3(3):251-61.
54. Zullo A, Hassan C, Andriani A, Cristofari F, De Francesco V, Ierardi E, et al. Eradication therapy for Helicobacter pylori in patients with gastric MALT lymphoma: a pooled data analysis. Am J Gastroenterol. 2009;104(8):1932-7; quiz 8.
55. Saikawa Y, Fukuda K, Takahashi T, Nakamura R, Takeuchi H, Kitagawa Y. Gastric carcinogenesis and the cancer stem cell hypothesis. Gastric Cancer. 2010;13(1):11-24.
56. Stoicov C, Li H, Carlson J, Houghton J. Bone marrow cells as the origin of stomach cancer. Future Oncol. 2005;1(6):851-62.
57. Houghton J, Stoicov C, Nomura S, Rogers AB, Carlson J, Li H, et al. Gastric cancer originating from bone marrow-derived cells. Science. 2004;306(5701):1568-71.
58. Borrmann R. Geschwülse des Magens. Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und HistologieIV/I Berlin: J ulius Springer. 1928:68-87.
59. Milne AN, Offerhaus GJ. Early-onset gastric cancer: Learning lessons from the young. World J Gastrointest Oncol. 2010;2(2):59-64.
60. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, Paradis V, Rugge M, Schirmacher P, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. Histopathology. 2020;76(2):182-8.
61. Kikuchi S, Nakajima T, Nishi T, Kobayashi O, Konishi T, Inaba Y, et al. Association between family history and gastric carcinoma among young adults. Jpn J Cancer Res. 1996;87(4):332-6.
62. Skierucha M, Milne AN, Offerhaus GJ, Polkowski WP, Maciejewski R, Sitarz R. Molecular alterations in gastric cancer with special reference to the early-onset subtype. World J Gastroenterol. 2016;22(8):2460-74.
63. Milne AN, Sitarz R, Carvalho R, Carneiro F, Offerhaus GJ. Early onset gastric cancer: on the road to unraveling gastric carcinogenesis. Curr Mol Med. 2007;7(1):15-28.
64. Carvalho R, Milne AN, van Rees BP, Caspers E, Cirnes L, Figueiredo C, et al. Early-onset gastric carcinomas display molecular characteristics distinct from gastric carcinomas occurring at a later age. J Pathol. 2004;204(1):75-83.
65. Sinning C, Schaefer N, Standop J, Hirner A, Wolff M. Gastric stump carcinoma–epidemiology and current concepts in pathogenesis and treatment. European Journal of Surgical Oncology (EJSO). 2007;33(2):133-9.
66. Luo W, Fedda F, Lynch P, Tan D. CDH1 Gene and Hereditary Diffuse Gastric Cancer Syndrome: Molecular and Histological Alterations and Implications for Diagnosis And Treatment. Front Pharmacol. 2018;9:1421.
67. Guilford P, Blair V, More H, Humar B. A short guide to hereditary diffuse gastric cancer. Hered Cancer Clin Pract. 2007;5(4):183-94.
68. Hansford S, Kaurah P, Li-Chang H, Woo M, Senz J, Pinheiro H, et al. Hereditary Diffuse Gastric Cancer Syndrome: CDH1 Mutations and Beyond. JAMA Oncol. 2015;1(1):23-32.

69. Eso Y, Shimizu T, Takeda H, Takai A, Marusawa H. Microsatellite instability and immune checkpoint inhibitors: toward precision medicine against gastrointestinal and hepatobiliary cancers. J Gastroenterol. 2020;55(1):15-26.
70. Cristescu R, Lee J, Nebozhyn M, Kim KM, Ting JC, Wong SS, et al. Molecular analysis of gastric cancer identifies subtypes associated with distinct clinical outcomes. Nat Med. 2015;21(5):449-56.
71. Sohn BH, Hwang JE, Jang HJ, Lee HS, Oh SC, Shim JJ, et al. Clinical Significance of Four Molecular Subtypes of Gastric Cancer Identified by The Cancer Genome Atlas Project. Clin Cancer Res. 2017;23(15):4441-9.
72. Kong SH, Park DJ, Lee HJ, Jung HC, Lee KU, Choe KJ, et al. Clinicopathologic features of asymptomatic gastric adenocarcinoma patients in Korea. Jpn J Clin Oncol. 2004;34(1):1-7.
73. Axon A. Symptoms and diagnosis of gastric cancer at early curable stage. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2006;20(4):697-708.
74. Al-Agha OM, Nicastri AD. An in-depth look at Krukenberg tumor: an overview. Arch Pathol Lab Med. 2006;130(11):1725-30.
75. Manso M, Marques M, Viana CM, Rios HP, Luis D, Gomes A. Blumer's shelf, a rare cause of gastric carcinoma metastasis. European Journal of Surgical Oncology. 2024;50.
76. Abu-Hilal M, Newman JS. Sister Mary Joseph and her nodule: historical and clinical perspective. Am J Med Sci. 2009;337(4):271-3.
77. Maconi G, Manes G, Porro GB. Role of symptoms in diagnosis and outcome of gastric cancer. World J Gastroenterol. 2008;14(8):1149-55.
78. Watabe H, Mitsushima T, Yamaji Y, Okamoto M, Wada R, Kokubo T, et al. Predicting the development of gastric cancer from combining Helicobacter pylori antibodies and serum pepsinogen status: a prospective endoscopic cohort study. Gut. 2005;54(6):764-8.
79. Duffy MJ. CA 19-9 as a marker for gastrointestinal cancers: a review. Ann Clin Biochem. 1998;35 (Pt 3):364-70.
80. Marrelli D, Roviello F, De Stefano A, Farnetani M, Garosi L, Messano A, et al. Prognostic significance of CEA, CA 19-9 and CA 72-4 preoperative serum levels in gastric carcinoma. Oncology. 1999;57(1):55-62.
81. Kwee RM, Kwee TC. Imaging in local staging of gastric cancer: a systematic review. J Clin Oncol. 2007;25(15):2107-16.
82. Hwang SW, Lee DH, Lee SH, Park YS, Hwang JH, Kim JW, et al. Preoperative staging of gastric cancer by endoscopic ultrasonography and multidetector-row computed tomography. J Gastroenterol Hepatol. 2010;25(3):512-8.
83. Luo B, Wu Z, Hu C, Xie W, He J, Liu H, et al. Alpha fetoprotein (AFP)-producing gastric cancer: clinicopathological features and treatment strategies. Cell Biosci. 2025;15(1):82.
84. Liu JY, Peng CW, Yang XJ, Huang CQ, Li Y. The prognosis role of AJCC/UICC 8(th) edition staging system in gastric cancer, a retrospective analysis. Am J Transl Res. 2018;10(1):292-303.
85. Liu H, Li YQ, Yu T, Zhao YA, Zhang JP, Zhang JN, et al. Confocal endomicroscopy for in vivo detection of microvascular architecture in normal and malignant lesions of upper gastrointestinal tract. J Gastroenterol Hepatol. 2008;23(1):56-61.
86. Mocellin S, Pasquali S. Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasonography (EUS) for the preoperative locoregional staging of primary gastric cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2015;2015(2):Cd009944.
87. Kwee RM, Kwee TC. Imaging in assessing lymph node status in gastric cancer. Gastric Cancer. 2009;12(1):6-22.
88. Yan C, Zhu ZG, Yan M, Zhang H, Pan ZL, Chen J, et al. Value of multidetector-row computed tomography in the preoperative T and N staging of gastric carcinoma: a large-scale Chinese study. J Surg Oncol. 2009;100(3):205-14.
89. Smyth E, Schöder H, Strong VE, Capanu M, Kelsen DP, Coit DG, et al. A prospective evaluation of the utility of 2-deoxy-2-[18F] fluoro-D-glucose positron emission tomography and computed tomography in staging locally advanced gastric cancer. Cancer. 2012;118(22):5481-8.
90. Leake PA, Cardoso R, Seevaratnam R, Lourenco L, Helyer L, Mahar A, et al. A systematic review of the accuracy and indications for diagnostic laparoscopy prior to curative-intent resection of gastric cancer. Gastric Cancer. 2012;15 Suppl 1:S38-47.

91. Jamel S, Markar SR, Malietzis G, Acharya A, Athanasiou T, Hanna GB. Prognostic significance of peritoneal lavage cytology in staging gastric cancer: systematic review and meta-analysis. Gastric Cancer. 2018;21(1):10-8.
92. Hatta W, Gotoda T, Koike T, Masamune A. History and future perspectives in Japanese guidelines for endoscopic resection of early gastric cancer. Dig Endosc. 2020;32(2):180-90.
93. Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M, Ponchon T, Repici A, Vieth M, De Ceglie A, et al. Endoscopic submucosal dissection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. Endoscopy. 2015;47(9):829-54.
94. Facciorusso A, Antonino M, Di Maso M, Muscatiello N. Endoscopic submucosal dissection vs endoscopic mucosal resection for early gastric cancer: A meta-analysis. World J Gastrointest Endosc. 2014;6(11):555-63.
95. Nagano H, Ohyama S, Fukunaga T, Seto Y, Fujisaki J, Yamaguchi T, et al. Indications for gastrectomy after incomplete EMR for early gastric cancer. Gastric Cancer. 2005;8(3):149-54.
96. Tanabe S, Ishido K, Higuchi K, Sasaki T, Katada C, Azuma M, et al. Long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer: a retrospective comparison with conventional endoscopic resection in a single center. Gastric Cancer. 2014;17(1):130-6.
97. Oh SJ, Hyung WJ, Li C, Song J, Rha SY, Chung HC, et al. Effect of being overweight on postoperative morbidity and long-term surgical outcomes in proximal gastric carcinoma. J Gastroenterol Hepatol. 2009;24(3):475-9.
98. Suehiro T, Hirashita T, Araki S, Matsumata T, Tsutsumi S, Mochiki E, et al. Prolonged antibiotic prophylaxis longer than 24 hours does not decrease surgical site infection after elective gastric and colorectal surgery. Hepatogastroenterology. 2008;55(86-87):1636-9.
99. Davis JL, Ripley RT. Postgastrectomy Syndromes and Nutritional Considerations Following Gastric Surgery. Surg Clin North Am. 2017;97(2):277-93.
100. Kinami S, Nakamura N, Tomita Y, Miyata T, Fujita H, Ueda N, et al. Precision surgical approach with lymph-node dissection in early gastric cancer. World J Gastroenterol. 2019;25(14):1640-52.
101. Feng Y, Yang K, Sun HH, Liu YP, Zhang D, Zhao Y, et al. Value of preoperative gastroscopic carbon nanoparticles labeling in patients undergoing laparoscopic radical gastric cancer surgery. Surg Oncol. 2021;38:101628.
102. Japanese Gastric Cancer Treatment Guidelines 2021 (6th edition). Gastric Cancer. 2023;26(1):1-25.
103. Takiguchi N, Takahashi M, Ikeda M, Inagawa S, Ueda S, Nobuoka T, et al. Long-term quality-of-life comparison of total gastrectomy and proximal gastrectomy by postgastrectomy syndrome assessment scale (PGSAS-45): a nationwide multi-institutional study. Gastric Cancer. 2015;18(2):407-16.
104. Tack J, Raymenants K, Van de Bruaene C, Scarpellini E. Dumping syndrome: Update on pathophysiology, diagnosis, and management. Neurogastroenterol Motil. 2025;37(2):e14962.
105. de Steur WO, Hartgrink HH, Dikken JL, Putter H, van de Velde CJ. Quality control of lymph node dissection in the Dutch Gastric Cancer Trial. Br J Surg. 2015;102(11):1388-93.
106. Sasako M, Sano T, Yamamoto S, Kurokawa Y, Nashimoto A, Kurita A, et al. D2 lymphadenectomy alone or with para-aortic nodal dissection for gastric cancer. N Engl J Med. 2008;359(5):453-62.
107. Terashima M, Doki Y, Kurokawa Y, Mizusawa J, Katai H, Yoshikawa T, et al. Primary results of a phase III trial to evaluate bursectomy for patients with subserosal/serosal gastric cancer (JCOG1001). American Society of Clinical Oncology; 2017.
108. Ychou M, Boige V, Pignon JP, Conroy T, Bouché O, Lebreton G, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. J Clin Oncol. 2011;29(13):1715-21.
109. Al-Batran S-E, Homann N, Pauligk C, Goetze TO, Meiler J, Kasper S, et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. The Lancet. 2019;393(10184):1948-57.
110. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. N Engl J Med. 2006;355(1):11-20.

111. Nakajima T, Nashimoto A, Kitamura M, Kito T, Iwanaga T, Okabayashi K, et al. Adjuvant mitomycin and fluorouracil followed by oral uracil plus tegafur in serosa-negative gastric cancer: a randomised trial. Gastric Cancer Surgical Study Group. Lancet. 1999;354(9175):273-7.
112. Paoletti X, Oba K, Burzykowski T, Michiels S, Ohashi Y, Pignon JP, et al. Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a meta-analysis. Jama. 2010;303(17):1729-37.
113. Noh SH, Park SR, Yang HK, Chung HC, Chung IJ, Kim SW, et al. Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): 5-year follow-up of an open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2014;15(12):1389-96.
114. Okines A, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2010;21 Suppl 5:v50-4.
115. de Steur WO, van Amelsfoort RM, Hartgrink HH, Putter H, Meershoek-Klein Kranenbarg E, van Grieken NCT, et al. Adjuvant chemotherapy is superior to chemoradiation after D2 surgery for gastric cancer in the per-protocol analysis of the randomized CRITICS trial. Ann Oncol. 2021;32(3):360-7.
116. Lee J, Lim DH, Kim S, Park SH, Park JO, Park YS, et al. Phase III trial comparing capecitabine plus cisplatin versus capecitabine plus cisplatin with concurrent capecitabine radiotherapy in completely resected gastric cancer with D2 lymph node dissection: the ARTIST trial. J Clin Oncol. 2012;30(3):268-73.
117. Park SH, Lim DH, Sohn TS, Lee J, Zang DY, Kim ST, et al. A randomized phase III trial comparing adjuvant single-agent S1, S-1 with oxaliplatin, and postoperative chemoradiation with S-1 and oxaliplatin in patients with node-positive gastric cancer after D2 resection: the ARTIST 2 trial(☆). Ann Oncol. 2021;32(3):368-74.
118. Dikken JL, Jansen EP, Cats A, Bakker B, Hartgrink HH, Kranenbarg EM, et al. Impact of the extent of surgery and postoperative chemoradiotherapy on recurrence patterns in gastric cancer. J Clin Oncol. 2010;28(14):2430-6.
119. Wagner AD, Syn NL, Moehler M, Grothe W, Yong WP, Tai BC, et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2017;8(8):Cd004064.
120. Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, Garrido M, Salman P, Shen L, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2021;398(10294):27-40.
121. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. Lancet. 2010;376(9742):687-97.
122. Yamada Y, Boku N, Mizusawa J, Iwasa S, Kadowaki S, Nakayama N, et al. Docetaxel plus cisplatin and S-1 versus cisplatin and S-1 in patients with advanced gastric cancer (JCOG1013): an open-label, phase 3, randomised controlled trial. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2019;4(7):501-10.
123. Sun JM, Shen L, Shah MA, Enzinger P, Adenis A, Doi T, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet. 2021;398(10302):759-71.
124. Committee on the Review of Omics-Based Tests for Predicting Patient Outcomes in Clinical T, Board on Health Care S, Board on Health Sciences P, Institute of M. In: Micheel CM, Nass SJ, Omenn GS, editors. Evolution of Translational Omics: Lessons Learned and the Path Forward. Washington (DC): National Academies Press (US)

Copyright 2012 by the National Academy of Sciences. All rights reserved.; 2012.

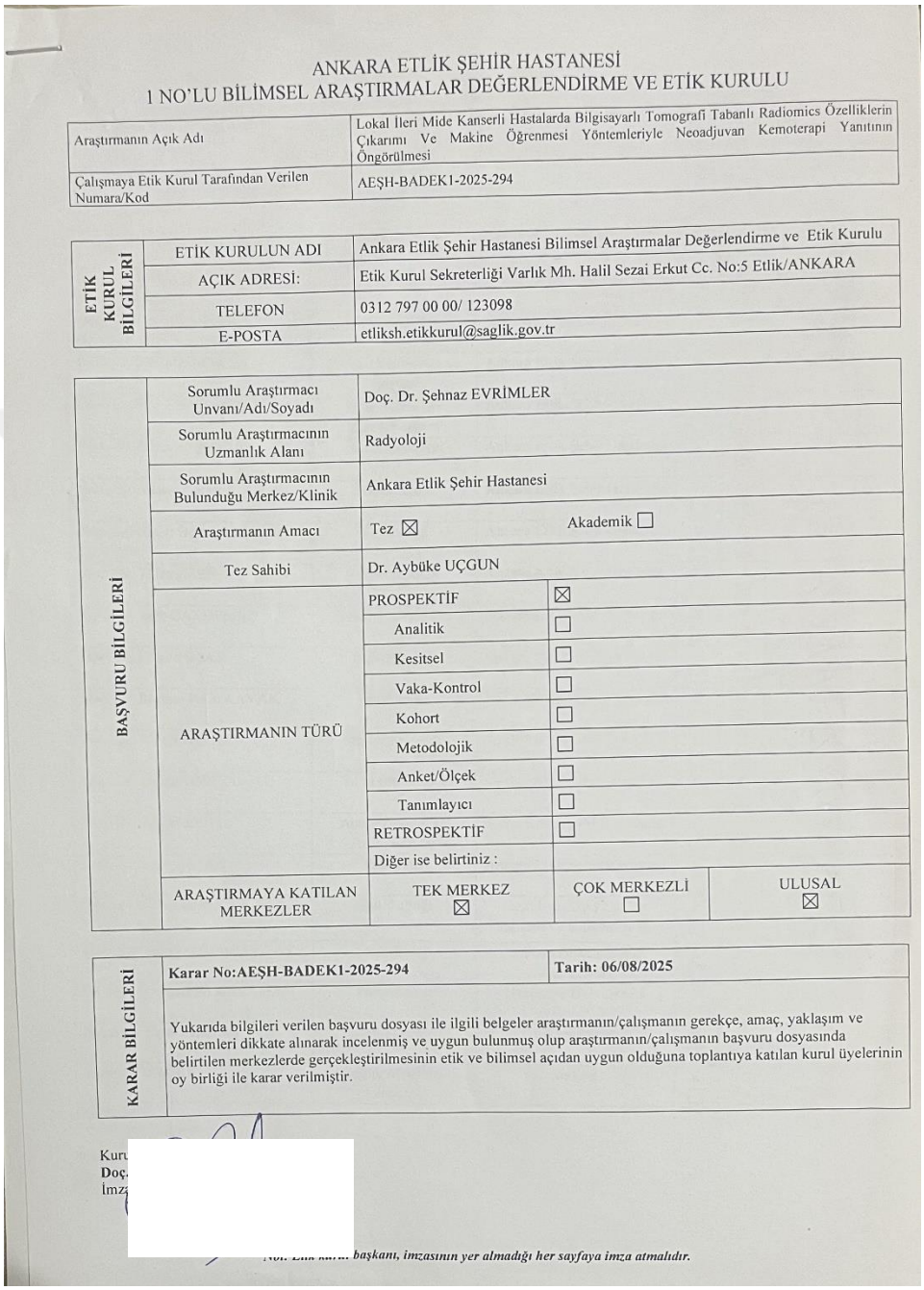
125. Lambin P, Rios-Velazquez E, Leijenaar R, Carvalho S, van Stiphout RG, Granton P, et al. Radiomics: extracting more information from medical images using advanced feature analysis. Eur J Cancer. 2012;48(4):441-6.
126. Koçak B, Durmaz EŞ, Ateş E, Kılıçkesmez Ö. Radiomics with artificial intelligence: a practical guide for beginners. Diagnostic and interventional radiology. 2019;25(6):485.
127. Varghese BA, Cen SY, Hwang DH, Duddalwar VA. Texture analysis of imaging: what radiologists need to know. American Journal of Roentgenology. 2019;212(3):520-8.
128. Li R, Xing L, Napel S, Rubin DL. Radiomics and radiogenomics: technical basis and clinical applications: CRC press; 2019.

129. Rizzo S, Botta F, Raimondi S, Origgi D, Fanciullo C, Morganti AG, et al. Radiomics: the facts and the challenges of image analysis. European radiology experimental. 2018;2(1):36.
130. Parekh V, Jacobs MA. Radiomics: a new application from established techniques. Expert Rev Precis Med Drug Dev. 2016;1(2):207-26.
131. Haralick RM, Shanmugam K, Dinstein IH. Textural features for image classification. IEEE Transactions on systems, man, and cybernetics. 2007(6):610-21.
132. Albregtsen F. Statistical texture measures computed from gray level coocurrence matrices. Image processing laboratory, department of informatics, university of oslo. 2008;5(5).
133. Scapicchio C, Gabelloni M, Barucci A, Cioni D, Saba L, Neri E. A deep look into radiomics. Radiol Med. 2021;126(10):1296-311.
134. Tustison NJ, Gee J. Run-length matrices for texture analysis. The Insight Journal. 2011.
135. Mayerhoefer ME, Materka A, Langs G, Häggström I, Szczypiński P, Gibbs P, et al. Introduction to Radiomics. J Nucl Med. 2020;61(4):488-95.
136. Tibshirani R. Regression shrinkage and selection via the lasso. Journal of the Royal Statistical Society Series B: Statistical Methodology. 1996;58(1):267-88.
137. Langs G, Menze BH, Lashkari D, Golland P. Detecting stable distributed patterns of brain activation using Gini contrast. NeuroImage. 2011;56(2):497-507.
138. Kononenko I, editor Estimating attributes: Analysis and extensions of RELIEF. European conference on machine learning; 1994: Springer.
139. Erickson BJ, Korfiatis P, Akkus Z, Kline TL. Machine learning for medical imaging. radiographics. 2017;37(2):505-15.
140. Portugal I, Alencar P, Cowan D. The use of machine learning algorithms in recommender systems: A systematic review. Expert Systems with Applications. 2018;97:205-27.
141. Kocak B, Akinci D'Antonoli T, Mercaldo N, Alberich-Bayarri A, Baessler B, Ambrosini I, et al. METhodological RadiomICs Score (METRICS): a quality scoring tool for radiomics research endorsed by EuSoMII. Insights Imaging. 2024;15(1):8.
142. Thrift AP, El-Serag HB. Burden of Gastric Cancer. Clin Gastroenterol Hepatol. 2020;18(3):534-42.
143. Sun KY, Hu HT, Chen SL, Ye JN, Li GH, Chen LD, et al. CT-based radiomics scores predict response to neoadjuvant chemotherapy and survival in patients with gastric cancer. BMC Cancer. 2020;20(1):468.
144. Wu A, Wu C, Zeng Q, Cao Y, Shu X, Luo L, et al. Development and validation of a CT radiomics and clinical feature model to predict omental metastases for locally advanced gastric cancer. Sci Rep. 2023;13(1):8442.
145. Ling T, Zuo Z, Wu L, Ma J, Wang T, Huang M. Predicting neoadjuvant chemotherapy response in locally advanced gastric cancer using a machine learning model combining radiomics and clinical biomarkers. Digit Health. 2025;11:20552076251341740.
146. Tan X, Yang X, Hu S, Ge Y, Wu Q, Wang J, et al. Prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in advanced gastric cancer: A radiomics nomogram analysis based on CT images and clinicopathological features. J Xray Sci Technol. 2023;31(1):49-61.
147. Xie K, Cui Y, Zhang D, He W, He Y, Gao D, et al. Pretreatment Contrast-Enhanced Computed Tomography Radiomics for Prediction of Pathological Regression Following Neoadjuvant Chemotherapy in Locally Advanced Gastric Cancer: A Preliminary Multicenter Study. Front Oncol. 2021;11:770758.
148. Wang W, Peng Y, Feng X, Zhao Y, Seeruttun SR, Zhang J, et al. Development and Validation of a Computed Tomography-Based Radiomics Signature to Predict Response to Neoadjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Gastric Cancer. JAMA Netw Open. 2021;4(8):e2121143.
149. Liu C, Li L, Chen X, Huang C, Wang R, Liu Y, et al. Intratumoral and peritumoral radiomics predict pathological response after neoadjuvant chemotherapy against advanced gastric cancer. Insights Imaging. 2024;15(1):23.
150. Agnes A, Boldrini L, Perillo F, Tran HE, Brizi MG, Ricci R, et al. Radiomic-based models are able to predict the pathologic response to different neoadjuvant chemotherapy regimens in patients with gastric and gastroesophageal cancer: a cohort study. World J Surg Oncol. 2025;23(1):183.
151. Chen S, Xiao Z, Jin J, Wang H, Miao S, Tang K, et al. CT-based delta-radiomics nomogram to assess tumor regression grade in locally advanced gastric cancer patients following neoadjuvant chemotherapy. Abdom Radiol (NY). 2025.

152. Garbarino GM, Zerunian M, Berardi E, Mainardi F, Pilozzi E, Polici M, et al. Perioperative Chemotherapy with FLOT Scheme in Resectable Gastric Adenocarcinoma: A Preliminary Correlation between TRG and Radiomics. Applied Sciences. 2021;11(19):9211.
153. Huang ZN, Zhang HX, Sun YQ, Zhang XQ, Lin YF, Weng CM, et al. Multi-cohort study in gastric cancer to develop CT-based radiomic models to predict pathological response to neoadjuvant immunotherapy. J Transl Med. 2025;23(1):362.
154. Hu C, Chen W, Li F, Zhang Y, Yu P, Yang L, et al. Deep learning radio-clinical signatures for predicting neoadjuvant chemotherapy response and prognosis from pretreatment CT images of locally advanced gastric cancer patients. Int J Surg. 2023;109(7):1980-92.
155. Wei Y, Pan S, Tong Y, Zheng G, Cao M, Zhang Y, et al. Clinical-radiomic prognostic model integrating staging before and after neoadjuvant chemotherapy in gastric cancer: a multicenter retrospective study. Gastric Cancer. 2025.
156. Cui Y, Zhang J, Li Z, Wei K, Lei Y, Ren J, et al. A CT-based deep learning radiomics nomogram for predicting the response to neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced gastric cancer: A multicenter cohort study. EClinicalMedicine. 2022;46:101348.

8. EKLER

EK-1. Etik Kurul Onayı



ANKARA ETLİK ŞEHİR HASTANESİ
1 NO'LU BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR DEĞERLENDİRME VE ETİK KURULU

Araştırmanın Açık Adı	Lokal İleri Mide Kanserli Hastalarda Bilgisayarlı Tomografi Tabanlı Radiomics Özelliklerin Çıkarımı Ve Makine Öğrenmesi Yöntemleriyle Neoadjuvan Kemoterapi Yanıtının Öngörülmesi
Çalışmaya Etik Kurul Tarafından Verilen Numara/Kod	AEŞH-BADEK1-2025-294

ETİK KURUL BİLGİLERİ	
ETİK KURULUN ADI	Ankara Etlik Şehir Hastanesi Bilimsel Araştırmalar Değerlendirme ve Etik Kurulu
AÇIK ADRESİ:	Etik Kurul Sekreterliği Varlık Mh. Halil Sezai Erkut Cc. No:5 Etlik/ANKARA
TELEFON	0312 797 00 00/ 123098
E-POSTA	etliksh.etikkurul@saglik.gov.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ				
Sorumlu Araştırmacı Unvanı/Adı/Soyadı	Doç. Dr. Şehnaz EVRİMLER			
Sorumlu Araştırmacının Uzmanlık Alanı	Radyoloji			
Sorumlu Araştırmacının Bulunduğu Merkez/Klinik	Ankara Etlik Şehir Hastanesi			
Araştırmanın Amacı	Tez ☒	Akademik ☐		
Tez Sahibi	Dr. Aybüke UÇGUN			
ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	PROSPEKTİF	☒		
	Analitik	☐		
	Kesitsel	☐		
	Vaka-Kontrol	☐		
	Kohort	☐		
	Metodolojik	☐		
	Anket/Ölçek	☐		
	Tanımlayıcı	☐		
	RETROSPEKTİF	☐		
	Diğer ise belirtiniz :			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	

KARAR BİLGİLERİ		
Karar No:AEŞH-BADEK1-2025-294	**Tarih: 06/08/2025**	
Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinin etik ve bilimsel açıdan uygun olduğuna toplantıya katılan kurul üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir.		

Kuru
Doç.
İmz

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

ANKARA ETLİK ŞEHİR HASTANESİ
1 NO'LU BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR DEĞERLENDİRME VE ETİK KURULU

Araştırmanın Açık Adı	Lokal İleri Mide Kanserli Hastalarda Bilgisayarlı Tomografi Tabanlı Radiomics Özelliklerin Çıkarımı Ve Makine Öğrenmesi Yöntemleriyle Neoadjuvan Kemoterapi Yanıtının Öngörülmesi
Çalışmaya Etik Kurul Tarafından Verilen Numara/Kod	AEŞH-BADEK1-2025-294

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Araştırma ile ilişki	
Doç. Dr. Ahmet Burak ERDEM (Kurul Başkanı)	Acil Tıp	Ankara Etlik Şehir Hastanesi	E ☐	H ☒
Doç. Dr. Emin GEMCİOĞLU (Kurul Başkan Yardımcısı)	İç Hastalıkları	Ankara Etlik Şehir Hastanesi	E ☐	H ☒
Prof. Dr. İnci KAHYAOĞLU	Kadın Hastalıkları ve Doğum	Ankara Etlik Şehir Hastanesi	E ☐	H ☒
Prof. Dr. Ece ÜNLÜ AKYÜZ	Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	Ankara Etlik Şehir Hastanesi	E ☐	H ☒
Prof. Dr. Mehmet ÇITIRIK	Göz Hastalıkları	Ankara Etlik Şehir Hastanesi	E ☐	H ☒
Prof. Dr. Ayşen Sumru KAVURT	Neonatoloji	Ankara Etlik Şehir Hastanesi	E ☐	H ☒
Doç. Dr. Hacer Berna AFACAN ÖZTÜRK	Hematoloji	Ankara Etlik Şehir Hastanesi	E ☐	H ☒
Doç. Dr. Tülay EREN	Tıbbi Onkoloji	Ankara Etlik Şehir Hastanesi	E ☐	H ☒
Prof. Dr. İpek CANDEMİR	Göğüs Hastalıkları	Ankara Etlik Şehir Hastanesi	E ☐	H ☒
Doç. Dr. Hanife SAAT	Tıbbi Genetik	Ankara Etlik Şehir Hastanesi	E ☐	H ☒
Doç. Dr. Rasime Pelin KAVAK	Radyoloji	Ankara Etlik Şehir Hastanesi	E ☐	H ☒
Doç. Dr. Ali GÜNGÖR	Pediatrik Acil	Ankara Etlik Şehir Hastanesi	E ☐	H ☒
Doç. Dr. Canan TOPÇUOĞLU	Tıbbi Biyokimya	Ankara Etlik Şehir Hastanesi	E ☐	H ☒
Doç. Dr. Emine ARIK	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	Ankara Etlik Şehir Hastanesi	E ☐	H ☒
Doç. Dr. Yasir ŞAFAK	Psikiyatri	Ankara Etlik Şehir Hastanesi	E ☐	H ☒
Dr. Öğr. Ü. Burcu KÜÇÜK BİÇER	Halk Sağlığı	Gazi Üni. Tıp Fak. Tıp Eğitimi ve Bilişimi A.D.	E ☐	H ☒
Uzm. Dr. Hürriyet Ekmel OLCAY	Farmakoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E ☐	H ☒
Dr. Öğr. Ü. Yasemin KARAMAN	Farmakoloji	Hacettepe Üniversitesi	E ☐	H ☒
Av. Ayşe Ekim PEKTAŞ	Hukukçu	Ankara Barosu	E ☐	H ☒
Rahime ÖZTÜRK	Sağlık Mensubu Olmayan	Serbest	E ☐	H ☒

06/08/2025
*:Toplantıda B

Kurul Başkan
Doç. Dr. Ah
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

EK-2 Benzerlik Oranı

