



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BİYOİSTATİSTİK VE TIP BİLİŞİMİ ANABİLİM DALI

**MİDE KANSERİNDE YAPAY ZEKÂ
YAKLAŞIMI İLE SAĞKALIM ANALİZİ**

Ali GÜNER

DOKTORA TEZİ

Dr. Öğr. Üyesi Burçin KURT

TRABZON-2023

BEYAN

Bu tez çalışmasının Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü tez yazım kılavuzu standartlarına uygun olarak yazıldığını, tezin akademik ve etik kurallara bağlı kalınarak gerçekleştirilmiş özgün bir bilimsel araştırma eserim olduğunu, tezde yer alan ve bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen tüm bilgi ve yorumlara kaynak gösterildiğini ve kaynakların kaynaklar listesinde yer aldığını, tezin çalışılması ve yazımı aşamalarında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

19.09.2023

Ali GÜNER

İÇİNDEKİLER

Sayfa

İÇ KAPAK SAYFASI

ONAY

BEYAN

İthaf

TEŞEKKÜR

İÇİNDEKİLER

vi

TABLolar DİZİNİ

ix

ŞEKİLLER DİZİNİ

x

KISALTMALAR, SİMGELER VE FORMÜLLER DİZİNİ

xi

ÖZET

xiii

ABSTRACT

xiv

1. GİRİŞ ve AMAÇ

1

2. GENEL BİLGİLER

3

2.1. Mide Kanseri

3

2.1.1. Mide Kanserinde Tedavi Seçenekleri

4

2.1.2. Mide Kanserinde Prognostik Faktörler

6

2.2. Sağkalım Analizi

11

2.2.1. Sağkalım Analizi Yöntemleri

15

2.3. Literatürde Mide Kanseri için Sağkalım Çalışmaları

21

3. GEREÇ ve YÖNTEM

24

3.1. Veri Setleri

25

3.1.1. KTÜ Veri Seti

25

3.1.2. Yonsei Veri Seti

26

3.2. Değişkenler

26

3.2.1. Eksik (Missing) Veri

26

3.2.2. Çoklu Bağıntılık (Multicollinearity)

27

3.3. Veri Setinin Eğitim/Test Setlerine Bölünmesi

27

3.3.1. Senaryo 1

27

3.3.2. Senaryo 2 (Yeniden Örneklenmiş)

27

3.3.3. Senaryo 3 (Çapraz Doğrulama)

28

3.4. Veri Önışleme

28

3.4.1. Transformasyon	28
3.4.2. Normalizasyon	28
3.4.3. Eksik Veri Tamamlama (Imputasyon)	28
3.5. Özellik Seçimi (Feature Selection)	28
3.6. Performans Metrikleri	29
3.6.1. C-indeks	29
3.6.2. Entegre Brier Skoru (iBS; Integrated-Brier Score):	30
3.7. Modeller	32
3.7.1. Nedensel (Causal) Modelleme	32
3.7.2. Yapay Zekâ Yaklaşımı ile Tahminsel (Prediktif) Modelleme	32
3.8. İstatistiksel Analiz	37
4. BULGULAR	39
4.1. Hastalar	39
4.2. Değişkenler	42
4.2.1. Eksik Veri	42
4.2.2. Çoklu Bağlıntılık	43
4.3. Nedensel Modelleme	44
4.3.1. Kaplan-Meier Sağkalım Analizi	44
4.3.2. Cox Regresyon Analizi	46
4.4. Yapay Zekâ Yaklaşımı ile Tahminsel Modelleme	50
4.4.1. Önişleme	50
4.4.2. Tidymodels ile Makine Öğrenmesi	53
4.4.3. Cox PH ile Makine Öğrenmesi	55
4.4.4. Random Forest ile Makine Öğrenmesi	55
4.4.5. CoxTime ile Derin Öğrenme	56
4.4.6. DeepHit ile Derin Öğrenme	57
4.4.7. DeepSurv ile Derin Öğrenme	58
4.4.8. Yapay Zekâ Yaklaşımı ile Tahminsel Modellemenin Sonuçlarına Genel Bakış	59
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	62
6. KAYNAKLAR	69
EKLER	83
Ek 1. Etik Kurul İzni	84
Ek 2. Tidymodels ile Geliştirilen Modellerin Performans Skorları (C-indeks)	85

Ek 3. Tidymodels ile Geliştirilen Modellerin Performans Skorları (iBS)	86
Ek 4. Cox PH ile Geliştirilen Modellerin Performans Skorları (C-indeks)	87
Ek 5. Cox PH ile Geliştirilen Modellerin Performans Skorları (iBS)	88
Ek 6. Geliştirilen RF Modellerine Ait Parametre Değerleri ve C-indeks Skorlarının Bir Örneği	89
Ek 7. Random Forest Algoritmasında Oluşturulan Ağaç Yapılarına Bir Örnek	90
Ek 8. Random Forest ile Geliştirilen Modellerin Performans Skorları (C-indeks)	91
Ek 9. Random Forest ile Geliştirilen Modellerin Performans Skorları (iBS)	92
Ek 10. Derin Öğrenme ile Geliştirilen Modellerin Performans Skorları (C-indeks)	93
Ek 11. Derin Öğrenme ile Geliştirilen Modellerin Performans Skorları (iBS)	94
Ek 12. Tahminsel Modelleme için Geliştirilen Tüm Algoritmaların Performans Skorları (Tüm Değişkenler, C-indeks)	95
Ek 13. Tahminsel Modelleme için Geliştirilen Tüm Algoritmaların Performans Skorları (Tüm Değişkenler, iBS)	96
Ek 14. Tahminsel Modelleme için Geliştirilen Tüm Algoritmaların Performans Skorları (Seçilmiş Değişkenler, C-indeks)	97
Ek 15. Tahminsel Modelleme için Geliştirilen Tüm Algoritmaların Performans Skorları (Seçilmiş Değişkenler, iBS)	98
ÖZGEÇMİŞ	99

TABLÖLER DİZİNİ

Tablo No	Sayfa
Tablo 1. Tümör-Nod-Metastaz (TNM) Sınıflaması.....	9
Tablo 2. TNM sınıflamasına göre patolojik evrelendirme sistemi	10
Tablo 3. Tidymodels algoritmaları için kullanılan fonksiyonlar, parametreler ve parametre optimizasyonu için kullanılan değerler.....	33
Tablo 4. Random forest algoritması için kullanılan parametreler ve parametre optimizasyonu için kullanılan değerler	35
Tablo 5. Derin öğrenme yöntemlerinde hiper parametre optimizasyonu için kullanılan değerler	36
Tablo 6. Hastaların merkezlere göre demografik ve laboratuvar bulguları	40
Tablo 7. Hastaların merkezlere göre operatif, patolojik ve postoperatif bulguları	41
Tablo 8. KTÜ veri setinde Cox regresyon ile tek değişkenli ve çok değişkenli nedensellik analizi	47
Tablo 9. Yonsei veri setinin tek değişkenli ve KTÜ veri setinden elde edilen değişkenler ile çok değişkenli Cox regresyon nedensellik analizi	49
Tablo 10. Tidymodels algoritmaları için optimum parametre değerleri.....	53
Tablo 11. Tidymodels algoritmalarının performans skorları (C-indeks).....	54
Tablo 12. Tidymodels algoritmalarının performans skorları (iBS)	55
Tablo 13. Cox PH tahminsel modellerinin performans skorları (C-indeks ve iBS)	55
Tablo 14. Random Forest algoritması için optimum parametre değerleri	56
Tablo 15. Random Forest tahminsel modellerinin performans skorları (C-indeks ve iBS).....	56
Tablo 16. CoxTime modellerine ait optimum parametre değerleri	57
Tablo 17. CoxTime modelinin performans skorları (C-indeks ve iBS).....	57
Tablo 18. DeepHit modellerine ait optimum parametre değerleri.....	58
Tablo 19. DeepHit modelinin performans skorları (C-indeks ve iBS)	58
Tablo 20. DeepSurv modellerine ait optimum parametre değerleri	59
Tablo 21. DeepSurv modelinin performans skorları (C-indeks ve iBS).....	59
Tablo 22. Tüm değişkenlerin kullanıldığı modellerin skorları (Veri setine göre)	60
Tablo 23. Seçilmiş değişkenlerin kullanıldığı modellerin skorları (Veri setine göre)	61

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No	Sayfa
Şekil 1. Midenin anatomik bölümleri	3
Şekil 2. Kanseri türlerinin yaş-standardize insidans ve mortalite oranları	4
Şekil 3. Sağkalım grafiği	13
Şekil 4. Farklı sağkalım dağılımlarını temsilen hazard fonksiyonu örnekleri	14
Şekil 5. Çalışmanın akış şeması.....	24
Şekil 6. KTÜ ve Yonsei veri setindeki eksik veri oranları.....	43
Şekil 7. Tüm hastaların merkezlere göre sağkalım grafikleri.....	44
Şekil 8. Hastaların evrelere göre sağkalım grafikleri	45
Şekil 9. Sayısal değişkenlerin orijinal ve logaritmik versiyonlarının yoğunluk grafikleri	51
Şekil 10. LASSO regresyon ile değişken seçimine örnek	52
Şekil 11. Değişkenlerin 1 000-bootstrap eğitim veri setinde değişken havuzunda bulunma oranları ve güven aralıkları.....	53

KISALTMALAR, SİMGELER VE FORMÜLLER DİZİNİ

Kısaltmalar

AFT	Hızlandırılmış başarısızlık süresi
ALT	Alanin aminotransferaz
ANN	Yapay sinir ağları
ASA	Amerikan Anesteziyologlar Derneği
AST	Aspartat aminotransferaz
AUC	Eğri altındaki alan
BS	Brier skoru
C-indeks	Uyum indeksi
CA	Kanser antijeni
CDF	Kümülatif dağılım fonksiyonu
CEA	Karsinoembriyonik antijen
CI	Güven aralığı
CNN	Konvolüsyonel sinir ağları
CRP	C-reaktif protein
CV	Çapraz doğrulama
DL	Derin öğrenme
DNA	Deoksiribonükleik asit
DT	Karar ağacı
ECOG	Doğu Ortaklık Onkoloji Grubu
GBM	Gradyan artırma makineleri
GRU	Geçitli yinelemeli ünite
GVIF	Genelleştirilmiş varyans enflasyon faktörü
HBYS	Hastane bilgi yönetim sistemi
HR	Hazard oranı
iBS	Entegre Brier skoru
IPCW	Sansürleme ağırlıklarının ters olasılığı
KM	Komorbidite
KNN	k-en yakın komşular
KT	Kemoterapi
KTÜ	Karadeniz Teknik Üniversitesi
LASSO	En küçük mutlak küçülme ve seçim operatörü

LN_s	Lenf nodları
LSTM	Uzun kısa dönem bellek
MAR	Rastgele eksiklik
MCAR	Tamamen rastgele eksiklik
Mİ	Minimal invaziv
ML	Makine öğrenmesi
MLP	Çok katmanlı algılayıcı
NN	Sinir ağları
OOB	Çanta dışı
PD-1/PD-L1	Programlı ölüm-1/ Programlı ölüm-ligand 1
PCA	Temel bileşen analizi
PDF	Olasılık yoğunluk fonksiyonu
PH	Orantılı hazard
ReLU	Düzeltilmiş doğrusal ünite
RF	Random forest
RMSprop	Karelerin ortalamasının karekökü yayılımı
RNN	Tekrarlayan sinir ağları
RSF	Random sağkalım ormanı
SARSA	Durum, eylem, ödül, durum, eylem
SEER	Gözlem, Epidemiyoloji ve Sonuçların Takibi
SeLU	Ölçeklendirilmiş üstsel doğrusal ünite
SRN	Tekrarlayan sağkalım ağı
STROBE	Gözlemsel çalışmalarda raporlanmanın güçlendirilmesi
SVM	Destek vektör makineleri
TM	Tidymodels
TNM	Tümör-Nod-Metastaz
VIF	Varyans enflasyon faktörü
VKİ	Vücut kitle indeksi
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

ÖZET

Mide Kanserinde Yapay Zekâ Yaklaşımı ile Sağkalım Analizi

Mide kanseri dünya genelinde yüksek insidans ve mortalite oranlarına sahip kötü prognozlu bir kanser türüdür. Hastaların tedavi ve takip programı planlamaları, hastalığın prognoz öngörüsü üzerine kuruludur. Bu öngörü uzun yıllardır Cox regresyon analizinin kullanıldığı nedensel modelleme ile sağlanmaktadır. Sunulan tez çalışmasında, bag tree, boost tree, parametrik model, Cox proportional hazard (PH) modeli ve random forest gibi geleneksel makine öğrenmesi algoritmaları ile CoxTime, DeepHit ve DeepSurv gibi derin öğrenme algoritmaları kullanılarak tahminsel modeller geliştirilmiştir. Modellerin geliştirilmesinde Karadeniz Teknik Üniversitesi'nde (KTÜ) mide kanseri nedeniyle ameliyat edilmiş hastaların verileri kullanılmıştır. Modellerin değerlendirilmesinde ise KTÜ ve Güney Kore Yonsei Üniversitesi'nden elde edilmiş farklı veri setleri kullanılmıştır. Elde edilen modellerin performansı C-indeks ve entegre Brier skoru (iBS) ile değerlendirilmiştir. Yapılan analizlere göre KTÜ test veri setinde, tidymodels'in PH modeli en iyi performansı gösterirken, parametrik modeller ve DeepHit modeli de başarılı sonuçlar göstermiştir (en yüksek C-indeks: 0.732, en düşük iBS: 0.151). Yonsei test veri setinde ise parametrik ve PH modelleri en iyi sonuçları sunarken, derin öğrenme yöntemleri diğer makine öğrenmesi yöntemlerine kıyasla daha düşük kalibrasyon göstermiştir (en yüksek C-indeks: 0.840, en düşük iBS: 0.040). Bununla birlikte, özellik seçimi ile elde edilen dört değişkenle yapılan analizlerde, KTÜ test setinde parametrik modelin diğer modellere kıyasla daha iyi sonuçlar verdiği (en yüksek C-indeks: 0.711, en düşük iBS: 0.180), Yonsei test setinde ise parametrik modele ilave olarak CoxTime ve DeepSurv modellerinin iyi bir performans sergilediği (en yüksek C-indeks: 0.838, en düşük iBS: 0.043) görülmüştür. Çalışmanın sonucunda, yapay zekâ yaklaşımı ile geliştirilen modellerin mide kanseri sağkalım süresi ve ihtimalinin tahmini için klinik kullanıma uygun ayırt edici güce ve kalibrasyon performansına sahip olduğu görülmüş, farklı hasta gruplarına ait dış geçerlilik veri setlerinde de geçerliliği doğrulanmıştır.

Anahtar Sözcükler: Derin öğrenme, Makine öğrenmesi, Mide kanseri, Sağkalım, Yapay zekâ

ABSTRACT

Survival Analysis with Artificial Intelligence Approach in Gastric Cancer

Gastric cancer, characterized by high global incidence and mortality rates, represents a malignancy with unfavorable prognosis. Treatment planning and follow-up strategies for patients are predicated on prognostic forecasting. Historically, such forecasting has relied on causal modeling analyses utilizing Cox regression. In the presented dissertation, predictive modeling was conducted using traditional machine learning algorithms such as bag tree, boost tree, parametric models, Cox proportional hazard (PH) modeling, random forest and deep learning algorithms such as CoxTime, DeepHit, and DeepSurv. Data from surgically treated gastric cancer patients at Karadeniz Technical University (KTU) were utilized in developing these models. For model evaluation, different datasets from KTU and South Korea's Yonsei University were employed. The performance of the models were evaluated using the C-index and integrated Brier score (iBS). According to the conducted analyses, in the KTU test dataset, tidymodels' PH model demonstrated the best performance, while parametric models and the DeepHit model also yielded successful outcomes (highest C-index: 0.732, lowest iBS: 0.151). In the Yonsei test dataset, parametric and PH models presented the best results, whereas deep learning algorithms exhibited lower calibration compared to other machine learning approaches (highest C-index: 0.840, lowest iBS: 0.040). In analyses using the four selected variables, the parametric model outperformed other models in the KTU test set (highest C-index: 0.711, lowest iBS: 0.180), while in the Yonsei test set, in addition to the parametric model, the CoxTime and DeepSurv models showed strong performance (highest C-index: 0.838, lowest iBS: 0.043). The study concludes that models developed using artificial intelligence approach demonstrate clinical utility with discriminative power and calibration performance for predicting gastric cancer survival time and probability, and their validity has been confirmed across external validation datasets from distinct patient populations.

Keywords: Artificial intelligence, Deep learning, Gastric cancer, Machine learning, Survival

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Mide kanseri, dünya çapında yüksek mortalite oranlarına sahip yaygın kanser türlerinden biridir (1). Cerrahi girişimin mide kanseri tedavisinde küratif tedavinin temeli olmasına rağmen, tıpta yaşanan gelişmeler paralelinde, ameliyat öncesi ve sonrasında kemoterapi, radyoterapi ve immünoterapi gibi tedavi yaklaşımları uygulanarak sağkalım süreleri uzatılmaya çalışılmaktadır (2).

Hastaların tedavi planlaması yapılırken birçok klinik ve patolojik parametre değerlendirilir, prognoz öngörüsü oluşturulur ve bu öngörüye pozitif yönde etki edebilecek bir tedavi yöntemi tercih edilir. Bu öngörü için sıklıkla kullanılan yöntem kanserin patolojik evresi olmasına rağmen birçok farklı değişkenin de sonuçları etkilediği bilinmektedir (3). Bu değişkenlerin sağkalım ile olan ilişkisi uzun yıllardır Cox regresyon ve Kaplan-Meier analizi gibi standart istatistiksel yöntemler ile belirlenmektedir.

Son yıllarda bilgisayar teknolojilerinde ve makine öğrenmesi (ML; machine learning) ile makine öğrenmesinin bir alt dalı olan derin öğrenme (DL; deep learning) gibi yapay zekâ uygulamalarında gelişmeler yaşanmıştır. Bununla birlikte klinik ve patolojik değişkenler ile prognoz arasındaki ilişkiyi çok boyutlu (doğrusal olmayan ilişkiler, değişkenler arası etkileşimler) değerlendirme imkânı doğmuştur. Bunlar içinde Cox regresyon ile prediktif modelleme, karar ağacı (DT; Decision tree) ve random forest (RF) gibi ağaç temelli makine öğrenmesi algoritmaları, konvolüsyonel ve tekrarlayan sinir ağları gibi derin öğrenme uygulamaları sağkalım modellemesinde kullanılmıştır (4-6).

Bu tez çalışması, mide kanseri hastalarının sağkalım analizlerinde yapay zekâ uygulamalarının etkinliği üzerine odaklanmaktadır. Bu çalışma ile bilgi teknolojileri ve yapay zekâ uygulamalarındaki gelişmelerin sağlık hizmetlerindeki etkinliğinin artırılma potansiyeli değerlendirilecektir. Ayrıca mide kanserine yönelik prognoz tahminlerini belirlerken klinik ve patolojik değişkenler arasındaki kompleks ilişkiyi daha detaylı bir şekilde değerlendirme fırsatı sunması amaçlanmıştır.

Bu çalışmada, Karadeniz Teknik Üniversitesi (KTÜ) Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Kliniğinde mide kanseri nedeniyle ameliyat edilmiş hastaların verileri kullanılarak, yapay zekâ temelli sağkalım tahmin modelleri geliştirilmiştir. Çalışmada öncelikle klasik Cox-regresyon ile nedensel modelleme uygulanmış, tahminsel modelleme için tidymodels ile

tanımlanan farklı makine öğrenmesi algoritmalarına ilave olarak Cox-modelleme, RF modelleme, CoxTime, DeepHit ve DeepSurv uygulamaları kullanılmıştır.

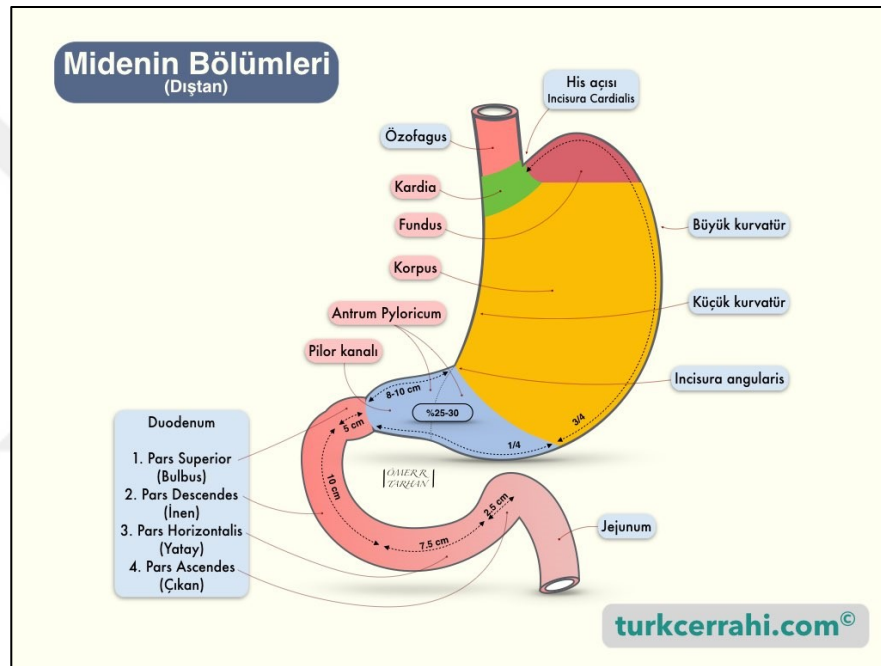
Geliştirilen modellerin genelleştirilebilirlik kapasitesini ve uygulanabilirliğini ölçmek için tüm modeller hem KTÜ'den elde edilmiş bağımsız veri setinde hem de Güney Kore Yonsei Üniversitesi Mide Kanseri Kliniği veri setinde test edilmiştir. Modellerin performansını değerlendirmek için, Harrell'ın Uyum İndeksi (C-indeks; Concordance index) ve entegre Brier skoru (iBS; integrated-Brier score) kullanılmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Mide Kanseri

Mide; insan vücudunda özofagus (yemek borusu) ile duodenum (onikiparmak bağırsağı) arasında yer alan, hormon ve enzim salgısı ile yiyeceklerin sindirimi ve depolanmasında görevli bir gastrointestinal sistem organıdır. Histolojik olarak içten dışa doğru mukoza, submukoza, muskularis propria ve seroza olmak üzere dört tabakadan oluşmaktadır. Midenin anatomik bölümleri Şekil 1’de verilmiştir (7).

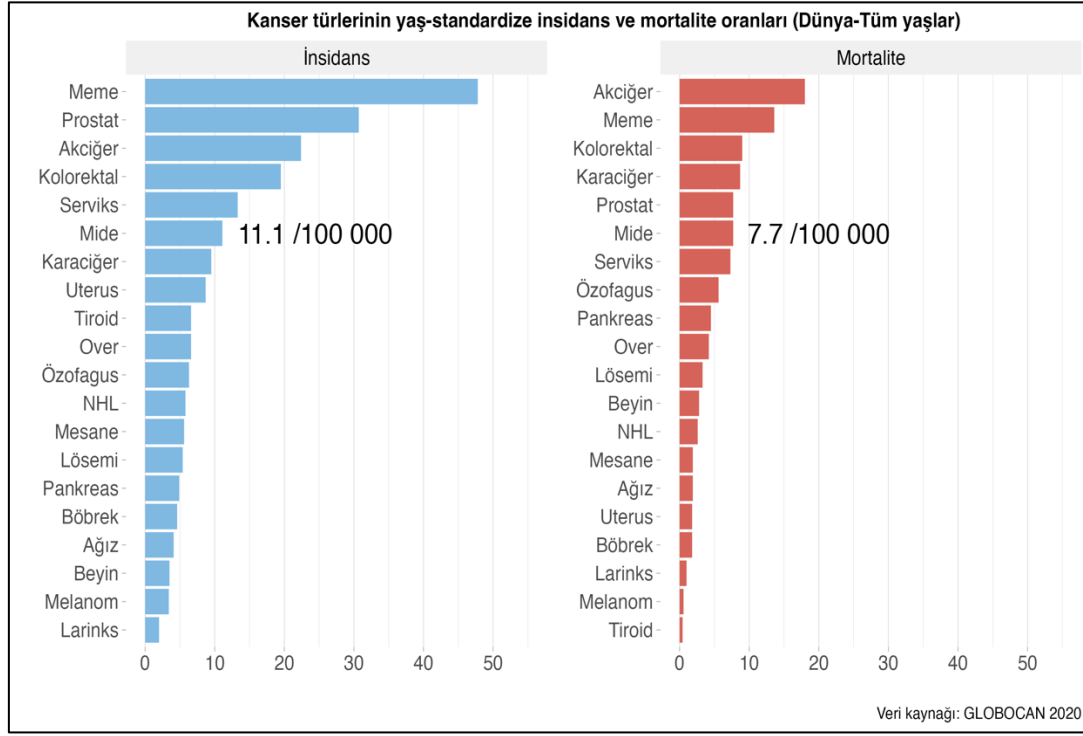


Şekil 1. Midenin anatomik bölümleri (Tarhan’dan, 7)

Mide dokusu içinde hem benign hem de malign tümörler gelişebilmektedir. Benign tümörleri arasında polip, leiomyom, heterotopik pankreas, lipom ve schwannoma yer alırken malign tümörleri olarak adenokanser (en sık görülen tip), nöroendokrin karsinom, gastrointestinal stomal tümör ve mide lenfoması görülebilmektedir (8, 9).

Güncel Dünya Sağlık Örgütü (WHO; World Health Organization) verilerine göre mide kanseri dünyada tüm yaş grupları içinde en sık görülen altıncı kanser (11.1/100 000) ve en sık beşinci ölüm nedeni (7.7/100 000) olarak gösterilmektedir (Şekil 2) (1). Amerika Birleşik Devletleri merkezli Gözlem, Epidemiyoloji ve Sonuçların Takibi (SEER; Surveillance, Epidemiology, and End Results) veritabanında mide kanseri için 5-yıl

sağkalım oranı %35.7 olarak bildirilmiştir (10). Bu oran lokalize hastalıkta %74.7 iken, rejyonel hastalıkta %34.6, metastatik hastalıkta ise %6.6 olarak bildirilmiştir. Birleşik Krallıkta bildirilen 5-yıl sağkalım oranları ise evre-I için %65, evre-II için %35, evre-III için %25 ve evre-IV için %0 idi (11).



Şekil 2. Kanser türlerinin yaş-standardize insidans ve mortalite oranları

Kötü prognozu ile bilinen mide kanseri için son yıllarda hem cerrahi tekniklerdeki gelişmeler hem de perioperatif dönemdeki yenilikler (yeni kemoterapi ajanları, immunoterapi, vb.) ile birlikte sağkalım avantajları sağlanmıştır (12, 13). Buna rağmen, mide kanserinin sağkalımı ile ilişkili çok sayıda prognostik faktör var olduğundan her hasta için kişiye-ölgü yaklaşımlar giderek daha fazla önem kazanmaktadır. Prognostik faktörler, sağkalım tahminlerini belirlemeye yardımcı olurken, tedavi kararlarına da rehberlik etmektedirler.

2.1.1. Mide Kanseri Tedavi Seçenekleri

Cerrahi Tedavi: Mide kanseri tedavisinin temel taşı cerrahidir (14, 15). Hedef, genellikle kanserli bölgeyi ve kanserin muhtemel lenfatik akışı ile birlikte bölgesel lenf nodlarının çıkarılmasıdır. Seçilecek işlem, kanserin yerleşim yerine, patolojik evresine, hastanın sağlık durumuna ve diğer kişisel faktörlere bağlıdır. Midenin tamamının

çıkarılmasına total gastrektomi, yaklaşık 2/3'lük bölümünün çıkarılmasına subtotal gastrektomi adı verilir. Cerrahi işlem genellikle diğer tedavi seçenekleri ile birlikte kullanılır.

Kemoterapi: Kemoterapi, hızla büyüyen ve çoğalan kanser hücrelerini hedef alan ilaçlarla bu hücreleri öldürme veya büyümelerini durdurma işlemidir. Bu tedavi yöntemi, kanser hücrelerinin vücudun diğer bölgelerine yayılmasını önlemeye veya büyümesinin yavaşlamasına yardımcı olabilir. Kemoterapinin potansiyel yan etkileri bulunmaktadır ve bu yan etkiler kullanılan ilaçların türüne ve dozuna, tedavinin süresine ve hastanın genel sağlık durumuna bağlı olarak değişir (16).

Neoadjuvan Kemoterapi: Ameliyattan önce verilen kemoterapi tedavisidir. Bu tedavi yaklaşımının amacı tanı koyulamamış potansiyel sistemik metastazları tedavi etmek, tümörün boyutunu küçültmek ve cerrahiye daha kolay ve etkili hale getirmektir (16, 17).

Adjuvan Kemoterapi: Ameliyattan sonra verilen kemoterapi tedavisidir. Adjuvan kemoterapi, cerrahi ile çıkarılamayan veya görülmemeyen herhangi bir kanser hücrelerini yok ederek kanserin rekürrens riskini azaltmayı amaçlar (16, 17).

Palyatif Kemoterapi: Kanser, çıkarılamayacak kadar ilerlemişse, uzak organ metastazı yapmışsa veya hastanın ameliyat olmasına engel bir durum var ise kullanılır. Amaç semptomları hafifletmek, tümörün büyümesini yavaşlatmak ve hastanın yaşam kalitesini ve yaşam süresini uzatmaktır (16, 17).

Radyoterapi: Yüksek enerjili ışınların kullanıldığı bir tedavi yöntemidir. Bu ışınlar, kanser hücrelerinin DNA'sını hasara uğratarak onların büyümesini ve çoğalmasını durdurur. Mide kanserinin tedavisinde radyoterapi kullanımı önceki yıllara göre belirgin azalmasına rağmen halen cerrahi veya kemoterapi ile birlikte kullanılır (16, 17).

Hedefe Yönelik Tedavi: Kanser hücrelerinin büyümesi ve çoğalması için gerekli olan belirli genlere, proteinlere veya hücresel süreçlere odaklanan bir tedavi yöntemidir (18).

İmmünoterapi: İmmünoterapi, vücudun bağışıklık sistemini kullanarak kanser hücrelerini hedef alan bir tedavi yöntemidir. Programlı ölüm-1 (PD-1; programmed death-1) reseptörü veya programlı ölüm-ligand 1 (PD-L1; programmed death-ligand 1) inhibitörleri olarak adlandırılan pembrolizumab ve nivolumab gibi immünoterapi ilaçları mide kanseri tedavisinde kullanılan ajanlardır (18). Bunlar kanser hücrelerinin bağışıklık

sisteminden saklanması önler ve bu şekilde bağışıklık sisteminin kanser hücrelerini tanımasını ve yok etmesini sağlar.

Palyatif Bakım: Palyatif bakım, tedavinin bir parçası olarak veya tedaviye yanıt vermeyen hastaların yaşam kalitesini artırmak için ayrı bir yaklaşım olarak kullanılır. Mide kanseri, genellikle tanı anında ilerlemiş olan ve bu yüzden küratif tedaviye uygun olmayan bir hastalıktır. Palyatif bakımın hedefi, hastaların yaşam kalitesini artırmaktır. Bu, hastanın fiziksel belirtilerini yönetme, psikolojik ve duygusal destek sağlama ve hastaların yaşam hedeflerine ve değerlerine uygun bakım sağlama gibi çeşitli yollarla gerçekleştirilebilir (16, 17).

Her tedavi seçeneği belirli yan etkilere sahiptir ve bu etkiler hastanın yaşam kalitesini etkiler. Bu nedenle, tedavi hastalarla birlikte planlanır. Mide kanseri olan hastalar genellikle cerrahlar, onkologlar, radyasyon onkologları, gastroenterologlar, patologlar ve diyetisyenler gibi uzmanlardan oluşan bir multidisipliner ekip tarafından tedavi edilir (16, 17).

2.1.2. Mide Kanseri Prognostik Faktörler

Hastanın Genel Sağlık Durumu: Hastanın yaşı, genel sağlık durumu ve komorbid hastalıkların varlığı, mide kanserinin prognozunu etkileyebilir. Yaşlı ve kronik hastalıkları olan hastalar, genellikle tedaviye daha kötü yanıt verirler ve daha düşük sağkalım oranlarına sahiptirler. Sağlık durumunu değerlendirmenin birkaç standardize yolu vardır, bunlar arasında Amerikan Anesteziyologlar Derneği (ASA; American Society of Anesthesiologists) fiziksel durum sınıflaması ve Doğu Ortaklık Onkoloji Grubu (ECOG; Eastern Cooperative Oncology Group) performans durumu bulunmaktadır (19, 20).

ASA Fiziksel Durum Sınıflaması: ASA sınıflaması, beş kategoriden oluşur. Bu kategoriler hastanın genel sağlık durumunu, anestezi ve cerrahiye olan toleransını ve potansiyel risklerini belirler (19).

- ASA I (Sağlıklı birey): Hastaların genel olarak sağlıklı olduğu, vücut fonksiyonlarında ciddi anormalliklerin olmadığı durumu temsil eder. Bu bireylerin cerrahiye ve anesteziye olan toleransları yüksektir.
- ASA II (Hafif sistemik hastalık): Hastaların hafif derecede sistemik bir hastalığı olduğu durumu ifade eder. Bu sistemik hastalıklar kontrol altında olabilir.

Ancak bu hastaların cerrahiye ve anesteziye olan toleransları genellikle ASA-I bireylerden daha düşüktür.

- ASA III (Ciddi sistemik hastalık): Hastaların vücut fonksiyonlarını sınırlayan ciddi bir sistemik hastalığı olduğunu belirtir. Bu hastaların cerrahiye ve anesteziye olan toleransları önemli ölçüde azalmıştır.
- ASA IV (Hayati tehlike arz eden sistemik hastalık): Hastaların hayati tehlike oluşturan ciddi bir kronik sistemik hastalığı olduğunu gösterir. Bu hastaların cerrahiye ve anesteziye olan toleransları son derece düşüktür.
- ASA V (Ameliyat olmazsa 24 saat içinde ölecek olan hastalar): Bu hastalar genellikle ciddi bir travma ya da hastalığın son aşamasında olan ve cerrahi müdahale olmaksızın hayatta kalma şansları olmayan hastalardır.

ECOG Performans Durumu: ECOG performans durumu, bir hastanın genel sağlık durumunu ve günlük yaşam aktivitelerini ne kadar iyi gerçekleştirebildiğini belirlemek için kullanılır (20).

- ECOG 0 (Tamamen Aktif): Hastaların günlük yaşamlarını etkileyen hiçbir semptomları yoktur. Hastalar tamamen aktiftir ve normal günlük aktivitelerini sınırlama olmaksızın gerçekleştirebilirler.
- ECOG 1 (Hafif Sınırlılık): Hastalar hafif bir hastalık semptomu yaşarlar, ancak yatakta veya sandalyede zaman geçirme süresi %50'den azdır. Hastalar çoğu fiziksel aktiviteyi gerçekleştirebilir, ancak ağır fiziksel aktiviteleri gerçekleştiremezler.
- ECOG 2 (Orta Derecede Sınırlılık): Hastaların günlük aktiviteleri ve çalışmaları orta derecede sınırlıdır. Hastalar günün yaklaşık yarısını yatakta veya sandalyede geçirir, ancak kişisel bakım konusunda bağımsızdırlar.
- ECOG 3 (Ciddi Sınırlılık): Hastaların günlük aktiviteleri ciddi anlamda sınırlıdır. Hastalar yatakta veya sandalyede gündüzün çoğunu geçirir ve kişisel bakım konusunda yardıma ihtiyaç duyarlar.
- ECOG 4 (Tamamen Yatağa Bağlı): Hastalar gününü tamamen yatakta veya sandalyede geçirir ve kişisel bakım konusunda tamamen yardıma ihtiyaç duyarlar.
- ECOG 5 (Ölü): Hastanın ölümünü ifade eder.

Kanserin Evresi: Kanserin evresi, hastanın prognozunu belirlemedeki en önemli faktörlerden birisidir. Evre, hastalığın ne kadar ilerlediğini ve vücudun ne kadarına yayıldığını belirler. Mide kanserinin evrelemesi genellikle Tümör-Nod-Metastaz (TNM) sınıflamasına göre yapılır (21). Hastalığın evresi, hastaların sağkalım oranları üzerinde belirleyici bir etkiye sahiptir. Erken evre mide kanseri olan hastalar genellikle daha iyi bir sağkalım oranına sahip iken ileri evre mide kanseri olan hastaların sağkalım oranları düşüktür. Bu nedenle, hastaların prognozunu belirlemek ve en uygun tedavi stratejisini seçmek için TNM sınıflaması kullanılır.

TNM Sınıflaması: Amerika Birleşik Kanser Komitesi (American Joint Committee on Cancer) tarafından geliştirilmiş ve evrensel olarak kabul görmüş bir sistemdir (Tablo 1). Üç farklı bileşenin ayrı ayrı değerlendirilmesini içerir.

- T (Tümör): T evresi, primer tümörün mide duvarındaki dört katmanda ne kadar derine ilerlediğini gösterir. T1'den T4'e kadar değişen bir skala üzerinden ölçülür, T1 evresi tümörün mukozal tabakada olduğunu ve T4 evresi tümörün mide duvarını tamamen geçtiğini gösterir.
- N (Lenf Nodları): N evresi, kanserin lenf nodlarına yayılma durumunu belirler. N0'dan N3'e kadar değişen bir skala üzerinde ölçülür, N0 evresi kanserin lenf nodlarına yayılmadığını ve N3 evresi kanserin yedi adetten daha fazla lenf noduna yayıldığını gösterir.
- M (Metastaz): M evresi, kanserin vücudun başka bir bölgesine (karaciğer, akciğer, periton, kemik) yayılma durumunu gösterir. M0 evresi kanserin yayılmadığını, M1 evresi ise kanserin başka bir organa yayıldığını gösterir.

Bu sınıflamaların birleştirilmesiyle, mide kanseri evresi evre-0'dan evre-IV'e kadar olan genel bir evreleme sistemine dahil edilir ve hastalığın “patolojik evresi” olarak adlandırılır (Tablo 2). TNM sınıflama sistemi, on yıllar boyunca birçok kez güncellendi. En son versiyon olan sekizinci versiyon 2017'de yayınlandı ve mide kanserinin evrelemesinde hâlâ altın standart olarak kabul edilmektedir [National Comprehensive Cancer Network kılavuzu son güncelleme: 01.2023].

Tablo 1. Tümör-Nod-Metastaz (TNM) Sınıflaması

Tümör (T)	
TX	Primer tümör değerlendirilemez
T0	Primer tümörün bulgusu yok
Tis	Karsinoma in situ: mukozanın içinde tümör veya yüksek dereceli displazi
T1	Tümör lamina propriayı, muskularis mukozayı veya submukozayı etkiler
T1a	Tümör lamina propriayı veya muskularis mukozayı etkiler
T1b	Tümör submukozayı etkiler
T2	Tümör muskularis propriayı etkiler
T3	Tümör subserozal bağ dokusuna nüfuz eder fakat viseral periton veya komşu yapıları işgal etmez
T4	Tümör serozayı (viseral periton) veya komşu yapıları işgal eder
T4a	Tümör serozayı (viseral periton) işgal eder
T4b	Tümör komşu yapıları/organları işgal eder
Lenf Nodları (N)	
NX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemez
N0	Bölgesel lenf nodlarında metastaz yok
N1	1-2 bölgesel lenf nodunda metastaz
N2	3-6 bölgesel lenf nodunda metastaz
N3	7 veya daha fazla bölgesel lenf nodunda metastaz
N3a	7-15 bölgesel lenf nodunda metastaz
N3b	16 veya daha fazla bölgesel lenf nodunda metastaz
Metastaz (M)	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

Tablo 2. TNM sınıflamasına göre patolojik evrelendirme sistemi

Evre	T sınıfı	N sınıfı	M sınıfı
Evre 0	Tis	N0	M0
Evre IA	T1	N0	M0
Evre IB	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Evre IIA	T1	N2	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Evre IIB	T1	N3a	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4a	N0	M0
Evre IIIA	T2	N3a	M0
	T3	N2	M0
	T4a	N1 veya N2	M0
	T4b	N0	M0
Evre IIIB	T1	N3b	M0
	T2	N3b	M0
	T3	N3a	M0
	T4a	N3a	M0
	T4b	N1 veya N2	M0
Evre IIIC	T3	N3b	M0
	T4a	N3b	M0
	T4b	N3a veya N3b	M0
Evre IV	Herhangi T	Herhangi N	M1

Kanserin Yerleşim Yeri ve Büyüklüğü: Mide kanserinin mide içindeki konumu tedavi seçeneklerini ve hastanın genel sağkalımını etkileyebilir. Mide kanseri midenin alt kısmında (antrum ve pilorik bölge), üst kısmında (kardiya, fundus), orta kısmında (corpus) ya da tüm mideyi kaplayacak kadar birden fazla bölgede bulunabilir. Distal mide kanserleri genellikle daha iyi bir prognoza sahipken, proksimal mide kanserleri daha kötü bir prognoza sahip olabilir. Ayrıca, midenin hangi bölgesinde kanserin oluştuğuna bağlı olarak cerrahi prosedürler ve tedavi seçenekleri de değişmektedir. Tümörün boyutu arttıkça, kanserin lenf nodlarına ve diğer organlara yayılma olasılığı da artar. Bu nedenle, büyük

tümörler genellikle daha kötü bir prognoza sahipken, küçük tümörler genellikle daha iyi bir prognoza sahip olabilir (14, 15).

Histolojik Tür: Histolojik olarak heterojen bir hastalık olan mide kanseri birçok farklı histolojik ögenin bir arada bulunmasıyla karakterizedir. Mide kanserinin histolojik sınıflandırılması büyük ölçüde Lauren kriterlerine dayanmaktadır ve bu sınıflandırmada intestinal tip ile difüz tip adenokarsinom ana histolojik alt tiplerdir. Mide adenokanserinin farklı histolojik alt tipleri WHO tarafından tübüler, papiller, parietal hücreli, musinöz, zayıf koheziv, medüller ve taşlı yüzük hücreli olarak tanımlanmıştır. Difüz tip, zayıf koheziv ya da taşlı yüzük hücreli karsinom alt tipleri kötü prognozlu tiplerdir (22-25).

Tedaviye Yanıt: Hastanın tedaviye yanıtı, özellikle kemoterapi veya radyoterapi uygulanan hastalar için önemli bir prognostik faktördür. Tedaviye iyi yanıt veren hastalar genellikle daha iyi bir prognoza sahiptirler. Hastaların tedaviye yanıtı, genellikle tümörün genetik ve moleküler özellikleri, tümörün evresi ve konumu, hastanın genel sağlık durumu ve tedavi seçeneklerine erişimi gibi birçok faktöre bağlıdır.

Moleküler ve Genetik Faktörler: Son yıllarda, mide kanserindeki moleküler ve genetik faktörlerin prognostik değeri giderek daha fazla anlaşılmaya başlanmıştır. Genomik instabilite, epigenetik değişiklikler (genlerin hipermetilasyonu, histon deasetilasyonu), gen mutasyonları ve anormallikler, gen ekspresyon düzeylerindeki değişiklikler, mikroRNA düzeylerindeki değişiklikler ve protein seviyelerindeki değişiklikler bu faktörler arasında yer alır. Bunlar, kanser gelişiminde ve ilerlemesinde rol oynarlar ve aynı zamanda hastaların prognostik ve prediktif belirteçleri olarak hizmet edebilirler (18).

2.2. Sağkalım Analizi

Sağkalım analizi, biyolojik ya da mekanik sistemlerde ölüm ya da başarısızlık gibi olayları ve bu olaya kadar geçen sürenin modellenmesini sağlayan bir istatistik yaklaşımıdır (26, 27). Sağkalım analizi, zamana bağlı bir olayın gerçekleşme olasılığını ve süresini tahmin etme kapasitesi ile diğer istatistiksel analiz tekniklerinden ayrılır. Bu analiz yönteminin, kategorik çıktıları olan klasik bir analizden en temel farkı, zaman ve sansür verisinin de modele eklenmesidir. Bu sebeple sağkalım analizinde kullanılan zaman verisi “olaya kadara geçen süre (time-to-event)” formatındadır.

Sağkalım analizi ile ilişkili bazı temel tanımlamalar bulunmaktadır.

Olay (event): Analizin konusu olan bağımlı değişkenin (ölüm, rekürrens, iyileşme, tedaviye yanıt, tedavi başarısızlığı, işe dönüş) gözlenmesi

Zaman (time): Takip süresinin başlangıcından olay gerçekleşene kadar geçen süre

Sansürlü (censored): Bireyin sağkalım süresi ile ilgili bilginiz var iken olayın gerçekleştiği zamanı kesin olarak bilememek (çalışmanın olay gerçekleşmeden önce sonlandırılması, hastanın çalışmadan ayrılması, hastanın takip verilerine ulaşamamak gibi nedenlerle)

- Sağdan Sansürlü: Bu durum, bir bireyin çalışmanın son takip tarihinde hâlâ olayı yaşamamış olması durumunda ortaya çıkar. Yani, bireyin çalışma süresi boyunca olayı yaşamadığı ancak olayın daha sonraki bir zaman noktasında gerçekleşebileceğinin bilindiği durumlar için kullanılır. Bu durum, sağkalım analizlerinde en sık karşılaşılan sansürleme türüdür.
- Soldan Sansürlü: Bu durum, olayın çalışma başlamadan önce meydana geldiği durumlarda kullanılır. Yani, olayın gerçekleşme zamanı tam olarak bilinmemektedir, ancak çalışmanın başladığı andan önce olduğu bilinmektedir. Bu tür bir sansürleme, genellikle deneyin başlangıcından önce bilgi eksikliği nedeniyle ortaya çıkar.
- Aralıklı (interval) Sansür: Aralıklı sansür, olayın gerçekleşme zamanının belirli bir zaman aralığında olduğunu, ancak kesin zamanın bilinmediği durumları ifade eder. Örneğin, bir hasta hastanede kaldığı süre boyunca birkaç kez kontrol edilir. Kontroller arasındaki bir zamanda hastanın belirli bir durumu yaşadığını bildiğimiz, ancak tam olarak ne zaman olduğunu bilmediğimiz durumlarda oluşur.

Sağkalım verisi bulunan bir veri setinde n hastaya ait klinik bilgilere ve “olaya kadar geçen süre” olan T bilgisine ihtiyaç vardır. Veri sansürlü olduğundan T bilgisi her zaman iki ihtimalden birisi olur.

1. “Olay” yaşanmış ise gerçek bir “olaya kadar geçen süre”
2. Hastanın son takip tarihinde olay yaşanmamışsa olayın yaşanmadığının bilindiği son zaman şeklindedir.

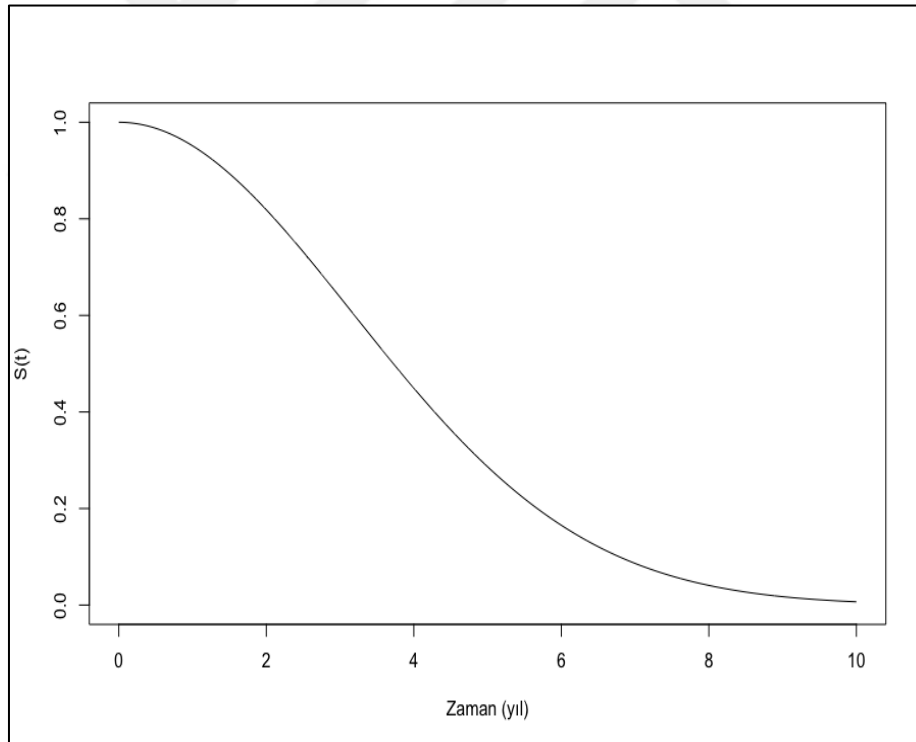
Hangi durumun geçerli olduğunu belirtmek için “olay” adında bir yardımcı d değişkeni kullanılır. Olay gözlemediğinde $d = 1$, gözlenmediğinde $d = 0$ olarak tanımlanır. Olay değeri 0 olan hastaların olaya kadar geçen süresi, sansürlü olarak adlandırılır (28, 29).

Sağkalım Fonksiyonu $[S(t)]$: Bir bireyin belirli bir t zamanından daha uzun süre yaşama olasılığını temsil eder. Bir bireyin yaşam süresini T ile gösterirsek, sağkalım fonksiyonu şu şekilde ifade edilir:

$$S(t) = \Pr(T > t) = 1 - F(t) \quad (\text{Eşitlik 1})$$

- $S(t)$: t zamanının sonrasında hayatta kalma olasılığı
- $F(t)$: Kümülatif dağılım fonksiyonu (CDF; Cumulative Distribution Function)

Teorik sağkalım fonksiyonu örneği Şekil 3’de gösterilmiştir. X-ekseni zamanı temsil ederken, Y-ekseni hayatta kalan bireylerin oranını gösterir.



Şekil 3. Sağkalım grafiği

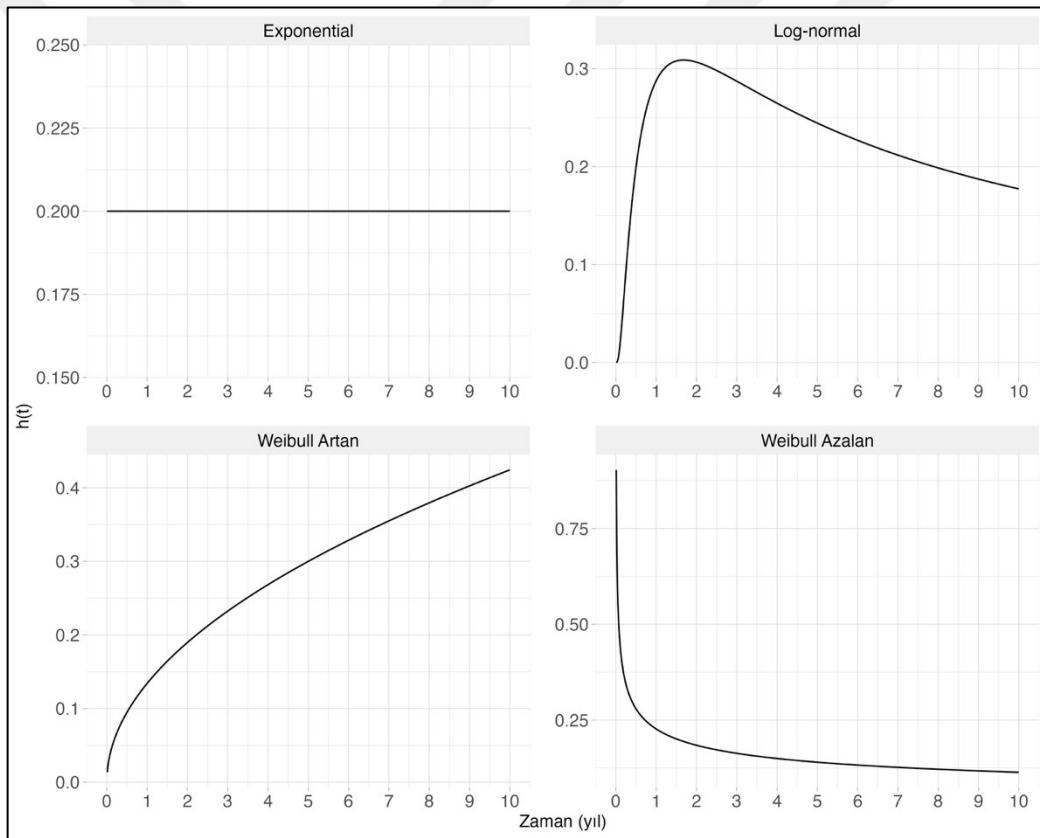
Hazard Fonksiyonu $[h(t)]$: Bir bireyin belirli bir t zamanına kadar hayatta kaldığı varsayılarak, birey için t zamanında olayın meydana gelme olasılığını ifade eder. Bu

olasılık "anlık risk" veya "anlık oran" olarak da tanımlanabilir. Matematiksel olarak, $h(t)$ fonksiyonu şu şekilde ifade edilir:

$$h(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \left(\frac{\Pr\{t \leq T < t + \Delta t | T \geq t\}}{\Delta t} \right) = \frac{f(t)}{S(t)} \quad (\text{Eşitlik 2})$$

- $h(t)$: t zamanındaki hazard
- $f(t)$: Olasılık yoğunluk fonksiyonu (PDF; Probability Density Function)

Farklı sağkalım dağılımlarını temsilen zaman içindeki anlık başarısızlık/ölüm riski grafikleri Şekil 4’de gösterilmiştir.



Şekil 4. Farklı sağkalım dağılımlarını temsilen hazard fonksiyonu örnekleri

Kümülatif Hazard Fonksiyonu $[H(t)]$: Bu fonksiyon, belirli bir zaman noktasına kadar yaşanan olayın toplam riskini veya tehlikesini ölçer. Matematiksel olarak, hazard fonksiyonunun zamanın başlangıcından belirli bir zaman noktasına kadar integrali olarak tanımlanır. Yani, belirli bir zaman noktasına kadar ki her bir zaman dilimindeki hazard oranının toplamıdır. Kümülatif hazard formülü şöyle ifade edilir:

$$H(t) = \int_0^t h(u)du \quad (\text{Eşitlik 3})$$

- $H(t)$: 0'dan t zamanına kadar olan kümülatif hazard
- $h(u)$: u zamanındaki hazard

Sağkalım, hazard ya da kümülatif hazard fonksiyonunun herhangi birisini biliyorsak diğer ikisi de hesaplanabilir. Bu dönüşümlerin formülleri:

- Sağkalımdan hazard fonksiyonuna dönüşüm:

$$h(t) = - (\partial \log(S(t))) / \partial t \quad (\text{Eşitlik 4})$$

- Sağkalımdan kümülatif hazard fonksiyonuna dönüşüm:

$$H(t) = -\log(S(t)) \quad (\text{Eşitlik 5})$$

- Kümülatif hazard fonksiyonundan sağkalıma dönüşüm:

$$S(t) = \exp(-H(t)) \quad (\text{Eşitlik 6})$$

2.2.1. Sağkalım Analizi Yöntemleri

Tıbbi literatürde sağkalım analizi kullanımının üç temel amacı vardır. Bunlar sağkalım verisini kullanarak yaşam/ölüm fonksiyonlarını tahmin etmek ve yorumlamak, farklı hasta gruplarının yaşam/ölüm fonksiyonlarını karşılaştırmak, farklı risk faktörlerinin yaşam/ölüm süresi üzerine etkisini değerlendirmektir.

Bu analiz için standart yöntemlerin yanısıra makine öğrenmesi ve derin öğrenme gibi yapay zekâ yöntemleri de kullanılmaktadır.

Standart Yöntemler

Sağkalım analizinde kullanılan standart yöntemler üç ana grupta toplanabilir (26, 30, 31).

1. Parametrik yöntemler: Sağkalım zamanı dağılımının spesifik bir olasılık dağılımına (Weibull, log-normal, exponential, vb.) karşılık geldiği varsayımına dayanır.
2. Parametrik olmayan yöntemler: Altta yatan sağkalım dağılımından bağımsız olarak kullanılan yöntemlerdir. Yaşam tablosu, Kaplan-Meier, Nelson-Aalen gibi yöntemler kullanılabilir.

3. Semi-parametrik yöntemler: Hem parametrik hem de non-parametrik yöntemlerin özelliklerini barındıran Cox regresyon ve farklı Cox uygulamalarının dahil olduğu yöntemlerdir.

Sağkalım analizinin amaçlarına uygun olarak en sık kullanılan yöntemler:

- Sağkalım fonksiyonlarını tahmin etmek ve yorumlamak: Kaplan-Meier yöntemi
- Hasta gruplarının sağkalım fonksiyonlarını karşılaştırmak: Log-rank testi
- Farklı risk faktörlerinin sağkalım üzerine etkisini değerlendirmek: Cox regresyon yöntemi

Standart yöntemler genellikle orantılı hazard (PH; proportional hazard) varsayımı yaparlar, yani bir bireyin olay riskinin zamanla sabit olduğunu ya da bir bireyin olay riskinin diğer bireyin riskine orantılı olduğunu varsayarlar. Ancak bu varsayım, bireylerin olay riskinin zaman içinde değiştiği durumlarda geçerli olmayabilir. Örneğin, bir hastalığın ilerlemesi veya hastanın tedaviye verdiği yanıt, bireyin olay riskini zamanla değiştirecektir. Ayrıca, standart yöntemler genellikle sabit hazard oranlarını varsayarlar. Bir olayın meydana gelme hızının, bir bireyin belirli özelliklerine veya durumuna bağlı olmadığı ve sabit olduğu varsayılır. Ancak bu varsayım birçok gerçek dünya senaryosunda geçerli değildir ve bu varsayımların karşılanmadığı durumlarda standart yöntemler yanıltıcı sonuçlar verebilirler.

Her ne kadar standart yöntemler tıbbi literatürde en sık kullanılan yöntemler olsa da genellikle değişkenler arasındaki karmaşık etkileşimleri ve doğrusal olmayan ilişkileri değerlendirmek konusunda etkinlikleri yetersiz kalabilmektedir. Dolayısıyla, bu kısıtlılıkların üstesinden gelmek ve daha karmaşık ama gerçekçi sağkalım modelleri oluşturmak için, yapay zekâ yöntemleri gibi daha gelişmiş ve güncel yöntemlere başvurmak gerekebilir.

Yapay Zekâ Yöntemleri

Makine Öğrenmesi

Makine öğrenmesi, bilgisayarlara insan gözlemlerinin bilgi ve veri formunda verilmesiyle, ileri düzeyde programlanmaya gerek duymadan insanlar gibi davranıp öğrenmesi olarak tanımlanabilir (32-35).

1. Denetimli Öğrenme (Supervised Learning): Her bir girdiye karşılık gelen bir çıktıya ve bir etikete sahip olduğu durumlarda kullanılır. Bu yöntem, eğitim veri

setindeki verileri kullanarak bir model oluşturur ve ardından bu eğitilmiş modeli kullanarak test veri setindeki verileri tahmin etmeye çalışır. Bu yaklaşım genellikle sınıflandırma (classification) ve regresyon (regression) problemlerinde kullanılır. Denetimli öğrenme algoritmalarından bazıları şunlardır: Lineer regresyon, lojistik regresyon, k-en yakın komşular (KNN; k-Nearest Neighbors), Destek vektör makineleri (SVM; Support Vector Machines), DT, RF, Gradient Boosting algoritmaları (36-38).

2. Denetimsiz Öğrenme (Unsupervised Learning): Girdilerin çıktılarıyla ilişkilendirilmediği ve etiketlenmediği durumlarda kullanılır. Bu yöntem, girdiler arasındaki yapıyı veya ilişkileri bulmaya çalışır ve genellikle kümeleme (clustering), boyut indirgeme (dimensionality reduction) veya yoğunluk tahmini (density estimation) gibi problemlerde kullanılır. Denetimsiz öğrenme algoritmalarından bazıları şunlardır: K-ortalama kümeleme (k-means clustering), hiyerarşik kümeleme, gürültülü uygulamaların yoğunluk tabanlı uzamsal kümelenmesi (DBSCAN; Density-based Spatial Clustering of Applications with Noise), temel bileşen analizi (PCA; Principal Component Analysis), t-dağılımlı stokastik komşu yerleştirme (t-distributed Stochastic Neighbor Embedding), otoenkoderler (36-38).
3. Pekiştirmeli Öğrenme (Reinforcement Learning): Bir öğrenen ve karar veren varlığın bir ortamda hangi eylemleri gerçekleştirmesi gerektiğini öğrenerek maksimum ödülü nasıl alacağını keşfetmesi mantığına dayalı bir makine öğrenmesi türüdür. Pekiştirmeli öğrenme algoritmalarından bazıları şunlardır: Q-Learning, durum-eylem-ödül-durum-eylem (SARSA; State-Action-Reward-State-Action), Monte Carlo metodu (36-39).

Makine Öğrenmesi ile Sağkalım Analizi

Makine öğrenmesi yöntemlerinin tüm istatistik çalışmalarında kullanımına paralel olarak birçok yenilikçi yöntem sağkalım çalışmalarında da kullanılmıştır (40).

Cox PH Modeli: Sağkalım analizi için en yaygın kullanılan istatistiksel yöntemlerden birisidir. Model, gözlemlenen özellikler kümesi verildiğinde, olayın belirli bir zaman noktasında gerçekleşme riskini tahmin eder. Burada, herhangi iki bireyin risklerinin oranının zamanla sabit olduğu varsayılır. Model yarı parametrikdir çünkü başlangıç hazard fonksiyonunun formu hakkında varsayımında bulunmaz ancak belirleyici

faktörlerin etkisinin parametrik formunu varsaymaktadır. Cox modelinin PH varsayımı konusunda esneklik sağlayan versiyonları bulunmaktadır (41).

Sağkalım Ağaçları: Sağkalım analizi için kullanılan bir DT modelidir. Bu ağaç, bireylerin belirli bir süre zarfında bir olaya maruz kalma olasılığını tahmin etmek amacıyla kullanılır. Sağkalım ağacı, veri setini homojen alt gruplara ayırarak hazard oranlarını ve sağkalım olasılıklarını belirler. Her bir dal, farklı bir risk grubunu veya farklı bir sağkalım süresini temsil eder. Sağkalım ağaçları, verinin içerisindeki kompleks etkileşimleri ve kategorik değişkenleri otomatik olarak ele alabilme avantajına sahiptir (42).

Random Sağkalım Ormanı (RSF; Random Survival Forest): Random sağkalım ormanları, sansürlü sağkalım verilerini ele almak için geliştirilmiş RF'nin bir uzantısıdır. Çok sayıda karar ağacı oluşturulup tahminler birleştirilir. Her ağaç ayrımında yalnızca özelliklerin rastgele bir alt kümesi dikkate alınır. Bu süreç, içsel bir özellik seçim formu sağlar ve aşırı öğrenmeyi azaltır. Yeni bir hastanın tahmini, ormandaki tüm ağaçlar arasında sağkalım fonksiyonlarının ortalaması alınarak yapılır (43, 44).

Destek Vektör Makineleri ile Sağkalım Analizi (Survival-SVM): Destek vektör makinelerinin sağkalım verilerini ele alacak şekilde uyarlanmış versiyonudur. Survival-SVM yöntemleri, verileri farklı risk gruplarına ayıran ve gruplar arasındaki farkı maksimize eden bir hiper düzlem bulmak için çalışır. Model, eğitim verilerindeki tüm olası örnek çiftlerini dikkate alarak daha kısa hayatta kalma sürelerine sahip örnekleri daha alt bir sıraya atadığı sıralama problemlerinde, doğrudan sağkalım süresini tahmin eden regresyon problemlerinde ya da her ikisinde kombine olarak kullanılabilir (45, 46).

Gradient Boosting ile Sağkalım Analizi: Gradient boosting, güçlü bir makine öğrenmesi tekniği olup, genellikle karar ağaçları gibi zayıf öğrenicileri sıralı bir şekilde eğiterek karmaşık bir model oluşturma yaklaşımıdır. Sağkalım analizi için, Cox PH modeli ile birlikte (CoxBoost) veya hızlandırılmış başarısızlık süresi Boost modeli (AFTBoost; Accelerated Failure Time Boost) ile birlikte kullanılabilir. Her iki durumda da gradient boosting algoritması, mevcut topluluk modelinden en iyi düzeltmeyi sağlayan karar ağaçlarını tekrarlayarak ekler ve tahmin performansını iyileştirmeye çalışır (47, 48).

Derin Öğrenme

Derin öğrenme, makine öğrenmesinin çok katmanlı bir alt alanıdır. İnsan beyninin işlevselliğini taklit etmeye çalışan bu algoritmalar yapay sinir ağları adı verilir. Her ağ,

genellikle bir giriş katmanı, bir veya daha fazla gizli katman ve bir çıkış katmanından oluşur. Derin öğrenme, yapay sinir ağlarının bu katmanlı yapısını derinleştirerek ve genişleterek, karmaşık problemlerin çözümünde ideal sonuçlar elde edebilir (49-51).

Makine öğrenmesi ve derin öğrenme arasındaki en önemli farklardan biri, derin öğrenme algoritmalarının kendi kendine öğrenme ve gerekli parametreleri kendisinin belirleme yeteneğidir. Bu, derin öğrenme modelinin, eğitim verileri üzerinde karmaşık ve hiyerarşik ilişkileri öğrenme yeteneği anlamına gelir. Bu yetenek, gelişmiş sınıflandırma ve tahmin problemlerinin çözülmesinde önemli bir avantaj sağlar.

Derin öğrenme, çeşitli teknikler ve algoritmalar kullanır. Bunlar arasında:

Klasik Yapay Sinir Ağları (ANN; Artificial Neural Networks): Bu ağlar, verilerin bir dizi gizli katman aracılığıyla ilerlediği ve sonunda bir çıkış katmanına ulaştığı en basit türdeki yapay sinir ağlarıdır (52).

Konvolüsyonel Sinir Ağları (CNN; Convolutional Neural Network): CNN'ler, özellikle görüntü tanıma ve sınıflandırma gibi görsel veriler üzerinde çalışmak için tasarlanmıştır. Bu ağlar, görüntülerin yerel özelliklerini yakalamak için konvolüsyon katmanları kullanır ve otomatik olarak özellik mühendisliği yapabilme kabiliyetine sahiptir (53, 54).

Tekrarlayan Sinir Ağları (RNN; Recurrent Neural Network): Önceki adımlarda elde edilen bilgileri hafızalarında saklayarak anlık girdiye bağlı olarak çıktı üretebilen yapay sinir ağlarıdır. Dil modellemesi, metin üretimi, zaman serisi analizi gibi zamanla değişen verilerin işlenmesi gereken uygulamalarda faydalıdır. RNN'lerin önemli bir varyasyonu olan Uzun Kısa Süreli Bellek (LSTM; Long Short-Term Memory), geleneksel RNN'lerin karşılaştığı sıkıntıları azaltmak için tasarlanmıştır. LSTM, uzun vadeli bağımlılıkları daha etkili bir şekilde takip edebilir ve daha uzun süreli hafıza oluşturabilir. (55-57).

Boltzmann Makineleri: Bu tür ağlar, olasılıkla belirlenmiş gizli özelliklerin bir dizi katmanı aracılığıyla giriş verilerini yeniden yapılandırmak için tasarlanmıştır (58, 59).

Derin Pekiştirmeli Öğrenme (Deep Reinforcement Learning): Bu algoritma hem derin öğrenme hem de pekiştirmeli öğrenme tekniklerini birleştiren ve bir ajanın belirli bir görevi yerine getirirken en yüksek ödülü almak için hangi eylemleri seçmesi gerektiğini belirlemek için kullanılan bir algoritmadır. Genellikle oyun oynama, robot kontrolü, otomatik sürüş, doğal dil işleme ve finansal algoritmalar gibi alanlarda kullanılır (60, 61).

Otokodlayıcı (Autoencoders): Giriş verilerini daha düşük bir boyuta sıkıştırmak ve daha sonra sıkıştırılmış verileri orijinal boyuta geri çevirmek için kullanılan bir tür sinir ağıdır. Bu işlem genellikle gürültünün azaltılması veya verinin boyutunun azaltılması gibi uygulamalarda kullanılır. (51, 62)

Derin Öğrenme ile Sağkalım Analizi

Derin öğrenme teknolojilerinin ve bilgisayar hesaplama kapasitelerinin geliştirilmesiyle birlikte sağlık ile ilgili analizlerde daha etkin sonuçlar elde etmek mümkün hale gelmiştir. Sağkalım analizinde kullanılan derin öğrenme yöntemleri şöyle sınıflandırılabilirler (63, 64).

Sürekli-Zaman Modelleri

CoxTime: Rölatif risk fonksiyonunu parametrize etmek için sinir ağlarını kullanan bir Cox PH uzantısıdır. Aynı zamanda büyük veri kümelerine ölçeklenebilirlik sağlayan hesaplanabilir bir kayıp fonksiyonuna sahiptir. Bu model, diğer girdi özellikleriyle etkileşimlerini yakalamak için zamanı ek bir girdi özelliği olarak dahil eder. Bu sayede, olay zamanları ve özellikler arasındaki karmaşık ilişkilerin yanı sıra etkileşimlerinin de PH varsayımına sınırlı kalmadan modellenmesine olanak tanır (63, 65, 66).

Cox-PH: DeepSurv olarak da bilinen model Cox PH modeli ile sinir ağlarını entegre eder. Sağkalım ihtimalini değerlendirmek için tek bir çıktı düğümüne sahip ileri beslemeli sinir ağlarından oluşan çekirdek bir hiyerarşik yapıya sahiptir. Ağın eğitim sürecinin optimize edilmesi için modern derin öğrenme teknikleri kullanılır. Özellikle, girdi verilerini standardize etme, düzeltilmiş doğrusal birim (Rectified Linear Unit, ReLU) ya da ölçeklendirilmiş üstsel doğrusal birim (Scaled Exponential Linear Unit, SeLU) aktivasyon fonksiyonu kullanımı, Adam gradyan azalma (gradient descent) algoritması ve öğrenme-oranı gibi yöntemlerin eklenmesi modelin başarısını artırmaktadır. Rastgele hiper parametre optimizasyon araması da ağın hiper parametrelerinin ayarlanması (hiperparameter tuning) için kritik bir adımdır. Çok katmanlı algılayıcı (MLP; Multilayer Perceptron) mimarisine dayalı bu tekniğin vaka-kontrol yaklaştırması versiyonu da bulunmaktadır (Cox-CC) (63, 67-69).

Ayrık-Zaman Modelleri

Nnet-Survival (Lojistik Hazard): Ayrık-zaman modelini kullanan tam parametrik bir sağkalım modelidir. Cox modelindeki bilgisayar hesaplama hızını ve PH varsayımının

ihlali olan durumları düzeltmekte etkilidir. Cox temelli modeller kayıp fonksiyonu olarak kısmi-olasılık fonksiyonunu kullandığından sadece incelenen bireyi değil, o zaman noktasındaki tüm bireyleri analize ekler ve bu da işlem hızını yavaşlatır. Nnet-Survival ise zamanı ayırık hale dönüştürerek modeli tam parametrik hale çevirir ve kısmi-olasılık fonksiyonunun kullanılmasını engeller. Esnek versiyonu ve PH versiyonu olmak üzere iki versiyonu vardır. Esnek versiyonu, çıktı katmanını interval sayısı kadar nöron içerir ve her nöron, bireyin belirli bir zaman aralığının başında hayatta olması durumunda o zaman aralığındaki hayatta kalma olasılığını temsil ederken PH versiyonu tek bir nöron içerir (70, 71).

DeepHit: Sağkalım sürelerinin dağılımını doğrudan öğrenmek için derin sinir ağı kullanan ve bu sürecin altında yatan stokastik süreç hakkında varsayımda bulunmayan bir yöntemdir. Model hem sağkalım sürelerini hem de rölatif riskleri kayıp fonksiyonuna dahil ederek, risk faktörleri arasındaki ilişkinin zaman içinde değişebileceği ihtimaline izin veren parametrik bir yaklaşım sunar. DeepHit ayrıca tek bir olay yanında birden fazla olayın olabileceği durumlarda da kullanılabilir (72).

CNN ile Sağkalım Analizi

Görsel veri işleme konusunda başarılı oldukları için sağkalım verisi üzerinde de derin öğrenme yaklaşımlarının avantajlarından faydalanılabileceği düşünülmüş ve özellikle tıbbi görüntüleme verileri gibi yüksek boyutlu veri kümelerinde, hastaların sağkalım öngörü modelleri için kullanılmıştır (73-75).

RNN ya da SRN ile Sağkalım Analizi

Temel olarak, LSTM veya Geçitli Tekrarlayan Ünite (Gated Recurrent Unit, GRU) hücreleriyle gerçekleştirilen tekrarlayan katmanlardan oluşurlar. Model, bir hastanın riskinin zaman içinde nasıl evrildiğini öğrenmek için her bir yeni olay, yeni bir değişken, yeni bir bilgi ile güncellenir. Modelin çıktısı, her zaman noktasında bir risk skoru olarak yorumlanır. SRN'ler, sağkalım zamanlarının doğru sıralamasını teşvik eden bir kayıp fonksiyonunu optimize ederek eğitilir. Zaman-serisi verisini ve zaman-bağımlı olayları modelleme konusunda başarılıdır (76-79).

2.3. Literatürde Mide Kanseri için Sağkalım Çalışmaları

Sağkalım çalışmalarının üç temel amacı, mide kanseri çalışmaları için de uygulanmıştır. Bu çalışmaların çoğunluğunda hastalık ve hastalık ile ilişkili faktörler başta

Cox regresyon olmak üzere standart sağkalım analizleri ile belirlenmiş olup bu çalışmalar tahminsel olmaktan ziyade nedensellik arayışındaki çalışmalardı (80-82).

Mide kanserinde tahminsel analiz için bazı makine öğrenmesi yöntemleri denenmiştir. Sağkalım oranları için 2013 yılında yapılan ilk çalışmalardan birinde ANN ve Cox modeli karşılaştırılmıştır (83). ANN grubunda doğru tahmin oranı %85.3 iken Cox modelinde bu oran %81.9 olarak belirlenmiş ve ANN modelinin Cox modelinden daha iyi bir tahminsel araç olduğu sonucuna varılmıştır. Yine, 2018 yılındaki bir başka çalışmada ANN ile Bayesian sinir ağları teknikleri karşılaştırılmıştı (84). Hastanın yaşı, tümör derecesi, cinsiyet, sigara öyküsü, kemoterapi/radyoterapi kullanımı, metastaz varlığı gibi faktörlerin sağkalım ile ilişkili faktörler olarak belirlenen çalışmada ANN için doğruluk oranı %89.1, Bayesian sinir ağları için %94.4 olarak belirlenmiştir. Çalışmada sonuç olarak Bayesian sinir ağlarının tercih edilebilecek bir yöntem olduğu belirtilmiştir. Patolojik veriler olmadan sadece ameliyat öncesi klinik verileri kullanarak yapılan bir ANN modeli ise patolojik TNM ile benzer bir öngörü performansı gösterirken, klinik TNM sınıflamasından daha iyi bir performans göstermişti (85). Dokuz giriş katmanlı, dokuz gizli katman ve iki çıkış katmanlı kullanan bir ANN modelinde de tahmin değerlerinin gerçek sağkalım değerleri ile yüksek uyumluluğu bulunmuştur (86). Tüm bu makine öğrenmesi yöntemlerinde her ne kadar sinir ağları kullanılmış olsa dahi parametreler kullanıcılar tarafından tanımlanmıştır. Geniş bir ulusal veri seti kullanılarak bir prognoz modeli üretmeyi ve geçerliliğini test etmeyi amaçlayan güncel ve kapsamlı bir makine öğrenmesi araştırmasında, 2 931 hastanın klinik ve patolojik değişkenleri üzerinde RSF metodolojisi kullanılarak analiz yapılmıştır (87). Sağkalım üzerinde en önemli etkiye sahip olan değişkenler lenf nodu pozitifliği, T evresi ve R0 rezeksiyon elde etme olarak belirlenmiştir. Sadece patolojik evrenin kullanıldığı tahmin modeline kıyasla daha yüksek zaman bağımlı-eğri altındaki alan (AUC; Area Under Curve) değeri göstermiştir. Model, mükemmel ayırım gücü ve tahminlerin iyi kalibrasyonunu sergileyerek, mide adenokarsinomu için güçlü bir prognoz aracı olabileceğini göstermiştir. Aynı ekip benzer çalışmayı özofagus kanseri için tekrarladığında da benzer başarılı sonuçlar elde etmiştir (88).

Derin öğrenme ile mide kanseri hakkında yapılan çalışmaların çoğunluğu endoskopik, patolojik ya da radyolojik görüntülere görüntü işleme yöntemleri uygulanarak evre belirlemesi ile ilişkili olarak yapılmıştır (89-92). Sağkalım ile ilgili sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmaların ilki Güney Kore’de yapılan ve SRN modelinin

kullanıldığı çalışmadır. Mide kanseri nedeniyle opere edilen hastaların ameliyat sürecinde elde edilen klinik ve patolojik özelliklerinin modellendiği bu çalışmada beşinci yıl sonunda SRN'nin gerçek sağkalım verisine yakın bir öngörü gösterdiği ve TNM sınıflamasından daha üstün olduğu gösterilmiştir (76). Aynı merkezin farklı bir veri setini kullandıkları ve klinik bulgulara moleküler bulguların da dahil edildiği bir başka çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmişti (5). Mide kanserinde sağkalım ile ilgili diğer bir çalışma klinik model, radyomik model ve CNN temelli derin öğrenme modelinin karşılaştırıldığı bir çalışma idi (93). Hastaları düşük risk ve yüksek risk olarak sınıflandıran bu CNN modeli ile diğer iki modelden daha etkili sonuçlar elde edilmiştir.

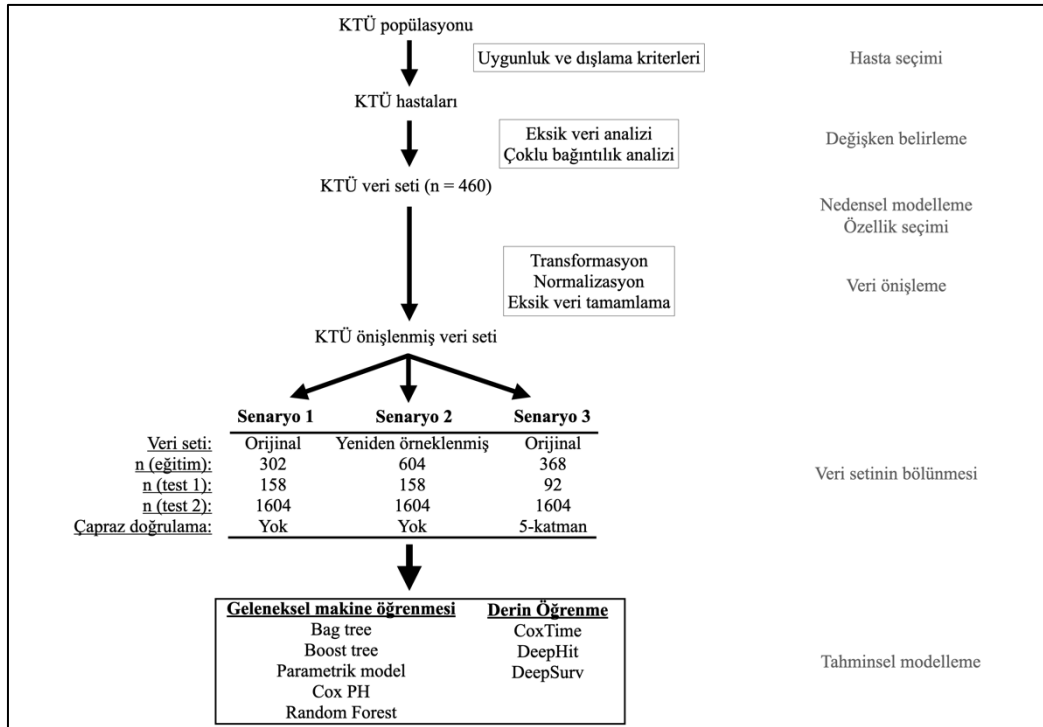
Mide kanserinde klinik veriler ile prognoz tahmini modeli geliştirilmesi için derin öğrenmenin kullanıldığı en güncel ve mevcut bilgilerimize göre tek çalışma 2023 yılında SEER veri tabanı bilgilerini kullanan çalışmadır (94). Toplam 14 177 hasta verisi kullanılarak Cox regresyon, RSF ve DeepSurv modellerinin değerlendirildiği çalışmada en iyi performansı DeepSurv'ün gösterdiği saptandı. Sonuç olarak DeepSurv modelinin Cox regresyon ve RSF modellerine göre avantajları olduğunu, ayırt edici performans ve kalibrasyon konusunda daha iyi sonuçlar verdiği belirtilmiştir.

Bu tez çalışmasında KTÜ Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Kliniğinde mide kanseri nedeniyle küratif olarak ameliyat edilmiş hastaların verilerini kullanarak, yapay zekâ temelli sağkalım tahmin modelleri geliştirilecek ve farklı algoritmaların tahmin performansları birbiri ile kıyaslanacaktır. Öncelikle klasik Cox regresyon ile nedensel modelleme uygulanacaktır. Tahminsel modelleme için tidymodels çerçevesini kullanan farklı makine öğrenmesi algoritmaları, Cox-modelleme, RF modelleme, CoxTime, DeepHit ve DeepSurv uygulamaları kullanılacaktır. Elde edilen modellerin genelleştirilebilirlik kapasitesini ve uygulanabilirliğini ölçmek için tüm modeller hem KTÜ'den elde edilmiş ikinci bir bağımsız veri setinde hem de Güney Kore Yonsei Üniversitesi Mide Kanseri Kliniği veri setinde test edilecektir. Modellerin performansını değerlendirmek için, Harrell C-indeks ve iBS kullanılacaktır. Tez çalışmasında ayrıca sadece başlangıç verileri değil altıncı ve onikinci ay takiplerindeki verilerin de analize dahil edilip güncellenmiş sağkalım tahmini sağlayan bir RNN modeli geliştirilmesi de hedeflenmiştir.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Gereç ve yöntem bölümü, kohort çalışmalar için gözlemsel çalışmaların raporlanmasının standardizasyonu (STROBE; Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) kılavuzu ve klinik araştırmalarda makine öğrenmesi analizinin raporlanması için öneriler kılavuz temel alınarak alt başlıklar halinde tanımlanmıştır (95, 96).

Sunulan tez çalışması KTÜ Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi Ana Bilim Dalında yürütülmüştür. Çalışma için öncelikle KTÜ Farabi Hastanesi Başhekimliğinden hasta verilerinin kullanılması için izin alınmıştır (E48814514-299-26328 sayı ve 11.10.2021 tarih). Sonrasında KTÜ Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığından 24237859.904 sayı, 09.12.2021 tarih ve 2021/383 protokol numaralı yazı ile etik kurul onayı alınmıştır (Ek 1). Çalışmada tanımlayıcı analizler, temel istatistikler, standart yöntemler, makine öğrenmesi yöntemleri ve veri görselleştirme için açık kaynaklı R yazılımı (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, v4.2.2) kullanılmıştır (97). Derin öğrenme yöntemleri için açık kaynaklı Python entegre geliştirme ortamı (IDE) (v3.10.8) kullanılmıştır (98). Çalışmanın akış şeması Şekil 5’de gösterilmiştir.



Şekil 5. Çalışmanın akış şeması (Cox PH ve Random Forest modelleri hem tidymodels çerçevesi ile hem de klasik fonksiyonlar ile uygulanmıştır.)

3.1. Veri Setleri

Çalışma için hasta popülasyonu; mide kanseri nedeniyle cerrahi tedavi uygulanmış hastalardan oluşmaktadır. Analiz için retrospektif olarak elde edilen iki farklı veri seti kullanılmıştır.

3.1.1. KTÜ Veri Seti

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi Genel Cerrahi Bölümünde mide tümörü nedeniyle cerrahi tedavi uygulanan hastalar değerlendirilmiştir. Bunun için Hastane Bilgi Yönetim Sisteminden (HBYS) 2010-2021 yılları arasında gastrektomi ile ilgili girişimsel işlem ve ameliyat kodlarını içeren hastaların listesi elde edilmiştir. Bunlar arasından mide tümörü nedeniyle ameliyat edilen hastalar uygunluk açısından değerlendirilmiştir.

Uygunluk kriterleri:

- ≥ 18 yaş
- Patolojik olarak mide kanseri tanısı almak
- Cerrahi tedavi uygulanmış olmak

Uygunluk kriterlerini sağlayan hastalar için çalışmadan dışlama kriterleri:

- Genel cerrahi kliniği dışında operasyon
- Segmenter/wedge rezeksiyon
- Rezeksiyonsuz operasyon
- Non-küratif (R1/R2) rezeksiyon
- Torasik yaklaşım ile özofagus rezeksiyonu
- Klinik olarak metastatik hastalık varlığı
- Postoperative mortalite
- ASA-IV
- Acil cerrahi

Bu kriterlerin uygulanmasından sonra KTÜ veri setindeki 460 hasta analizde kullanılmıştır. Bu hastaların yaş, cinsiyet, ameliyat tarihi, ASA skoru, komorbidite varlığı, detaylı komorbidite değerlendirmesi, vücut kitle indeksi, ameliyatın aciliyeti, gastrektomi tipi, ilave rezeksiyon, lenfadenektomi tipi, histolojik tip, lenfovasküler invazyon, nöral invazyon, cerrahi sınır, tümör boyutu, tümörün tubuler yerleşim yeri, T evresi, N evresi, M evresi, patolojik evre, çıkarılan toplam ve pozitif lenf nodu sayısı, taburcu tarihi, taburcu

hali, neoadjuvan tedavi, adjuvan kemoterapi, adjuvan radyoterapi, tedavi zamanındaki laboratuvar verileri [C-reaktif protein (CRP), nötrofil, hemoglobin, lenfosit, platelet, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), albumin, karsinoembriyonik antijen (CEA), kanser antijeni 19-9 (CA 19-9)], aynı laboratuvar verilerinin 6. ay ve 12. ay takip sürecindeki değerleri, sağkalım durumu, son takip tarihi, ölüm gerçekleşmişse ölüm nedeni ve ölüm tarihi verileri kullanılmıştır.

Veri kaynağı olarak HBYS sisteminde yer alan epikrizler, anamnez ve konsultasyon notları, Patoloji, Biyokimya, Mikrobiyoloji, Medikal Onkoloji ve Radyasyon Onkolojisi bölümü verileri, KTÜ Genel Cerrahi Üst Gastrointestinal Sistem Cerrahisi Bölümü veri tabanı, e-nabız genel sağlık sistemi verileri kullanılmıştır. Sağkalım verisi için Sağlık Bakanlığı Ölüm Bildirim Sistemi kullanılmıştır (Son kontrol: 5 Kasım 2022).

3.1.2. Yonsei Veri Seti

Güney Kore, Yonsei Üniversitesi, Mide Kanseri Kliniğinde Prof. Kim Hyoung-Il tarafından mide kanseri nedeniyle cerrahi tedavi uygulanan hastaların yer aldığı veri setidir. Prospektif olarak elde edilmiş veri seti 2009-2018 yılları arasında tedavi uygulanmış 2 110 hastaya ait 509 değişkenli klinik parametreler sağkalım verilerinden oluşmaktadır (82, 99, 100).

Verilerin kullanımı için onay alındıktan sonra Yonsei veri setine de, KTÜ veri setine uygulanmış olan uygunluk ve dışlama kriterleri uygulanmıştır. Bu kriterlerin uygulanmasından sonra Yonsei veri setindeki 1 604 hasta analize dahil edilmiştir.

3.2. Değişkenler

Elde edilen her iki veri setindeki değişken isimleri standardize edilmiştir. Çalışmanın primer çıktısı, genel sağkalım olarak belirlenmiştir. Sağkalım analizi için, genel sağkalım süresi ameliyat tarihinden herhangi bir nedenle ölüm tarihine kadar olan zaman olarak belirlendi ve onuncu yılda kesildi. Takip süresi on yıldan daha kısa olan ve hala hayatta olan hastalar, son takip tarihinde sansürlü olarak tanımlandı.

3.2.1. Eksik (Missing) Veri

Öncelikle eksik veri miktarı, dağılımı ve karakteri değerlendirilmiştir. Eğitim seti olarak KTÜ veri seti kullanılacağından KTÜ veri setinde eksik veri miktarı %25 den fazla olan değişkenler analiz dışında bırakılmıştır. KTÜ veri setinde önemli ölçüde eksik

olmayan ancak Yonsei veri setinde önemli miktarda eksik olan değişken analizden çıkarılmıştır.

3.2.2. Çoklu Bağlılık (Multicollinearity)

Sağkalım analizi için birbiri ile doğrudan ilişkili değişkenler hem klinik bilgi temelli hem de varyans enflasyon faktörü (VIF; Variance Inflation Factor) testi ile kalitatif analiz uygulanarak değerlendirilmiştir. Birden fazla değişken aynı anda değerlendirildiğinden Genelleştirilmiş VIF (GVIF) kullanılmıştır. Çoklu bağıntılık analizinde GVIF değeri 5 üzerinde ise ve klinik olarak çoklu bağıntı ilişkisi var ise değişken analizden çıkarılmıştır.

3.3. Veri Setinin Eğitim/Test Setlerine Bölünmesi

Farklı eğitim modellerinin performanslarının değerlendirilebilmesi için üç farklı senaryo tanımlanmıştır ve tüm modeller bu üç senaryo üzerinde değerlendirilmiştir. Tüm eğitim modelleri KTÜ veri setini kullanmış, Yonsei veri seti sadece test (dış geçerlilik) amaçlı kullanılmıştır.

3.3.1. Senaryo 1

KTÜ veri setinden, azınlık sınıfındaki (yaşayan hastalar, sansürlü) hasta sayısının ($n = 189$) %80'i kadar azınlık sınıfı hastası ($n = 151$) ve aynı sayıda çoğunluk sınıfı (ölen hastalar, olay) hastasından bir eğitim seti ($n = 302$) oluşturulmuştur. KTÜ veri setinde eğitim seti dışında kalan hastalar test-1 seti ($n = 158$) olarak ayrılmış, Yonsei veri setinin tamamı ise test-2 seti ($n = 1\ 604$) olarak kullanılmıştır.

3.3.2. Senaryo 2 (Yeniden Örneklenmiş)

Model eğitimi için daha fazla veri sağlamak amacıyla ilk senaryoda eğitim setinde yer alan toplamda 302 hastadan oluşan veri setine bootstrap yöntemiyle yeniden örnekleme uygulanmıştır. Bootstrap örnekleme, orijinal veri kümesiyle aynı büyüklükte örnekler oluşturarak, bazı veri noktalarının tekrar edilmesini sağlamaktadır. Bu çalışmada, her bir bootstrap örneğinde orijinal veri kümesinden rastgele seçilen satırların yerine konmasıyla iki katı büyüklükte bir yeniden örneklenmiş veri kümesi eğitim seti olarak ($n = 604$) oluşturulmuştur. Yeniden örnekleme sadece eğitim setine uygulanmış olup test setleri değişmeden ilk senaryodaki gibi test-1 seti ($n = 158$) ve test-2 seti ($n = 1\ 604$) olarak kullanılmıştır.

3.3.3. Senaryo 3 (Çapraz Doğrulama)

Veri setinde uygulanacak modellemenin genellenebilirlik özelliğini değerlendirmek için 5-katman çapraz doğrulama (CV; Cross validation) yöntemi ile toplamda 302 vakalık veri kümesi beş parçaya bölünmüştür. Dört parça eğitim kümesi olarak kullanılırken, geriye kalan bir parça test-1 seti, Yonsei veri seti de test-2 seti olarak kullanılmıştır. Bu işlem beş kere, her defasında farklı setler ve farklı modeller oluşturacak şekilde tekrarlanmış, performansının değerlendirilmesinde beş analizin ortalaması alınmıştır.

3.4. Veri Önileme

3.4.1. Transformasyon

Sayısal verilerin dağılımları incelenip aşırı non-parametrik dağılım gösteren değişkenlere logaritmik transformasyon uygulanmıştır.

3.4.2. Normalizasyon

Tüm sayısal değişkenler farklı skalalarda yer aldığından tamamına normalizasyon işlemi uygulanmıştır.

3.4.3. Eksik Veri Tamamlama (Imputasyon)

Eksik verilerin nedenlerinin analizinde tamamen rastgele eksiklik (MCAR; Missing Completely at Random) ya da rastgele olup diğer değişkenlerce tahmin edilebilen rastgele eksiklik (MAR; Missing at Random) olarak değerlendirilen değişkenler KNN algoritması kullanılarak tamamlanmıştır. Bir veri noktasının eksik değerlerini doldurmak için veri kümesindeki diğer noktalara bakarak çalışan bu algoritmada eksik değeri olan bir gözlem için, bu gözlemin eksik olmayan özelliklerine en yakın olan k adet gözlem seçilip, bu gözlemlerin eksik olmayan değerlerinin ortalaması ya da medyanı, hedeflenen eksik değerin yerine konulur.

3.5. Özellik Seçimi (Feature Selection)

Tahminsel modelleme için bahsedilen senaryolar için iki farklı değişken grubu kullanılmıştır. Bunlardan ilkinde tüm değişkenler, ikincisinde ise sadece önemi yüksek seçilmiş değişkenler yer almıştır. Veri setindeki özelliklerin önemini belirlemek için en küçük mutlak küçülme ve seçim operatörü (LASSO; Least Absolute Shrinkage and Selection Operator) regresyonu yöntemi kullanılmıştır. Bu yöntem regresyon modelindeki değişkenlerin katsayılarını sıfıra yaklaştırarak düşük katkı sağlayan değişkenleri model

dışında bırakmayı amaçlar. İlk olarak, KTÜ veri seti dummy değişkenlere dönüştürülerek bu veri seti üzerinde 1 000 defa bootstrap örnekleme yapıldı. Bu bootstrap yöntemi ile oluşturulan her bir veri setine LASSO regresyonu uygulandı. Bin farklı veri setinden elde edilen 1 000 farklı seçilmiş değişken seti üzerinde analiz yapıp bu setlerde %95 veya daha yüksek bir oranda yer alan özellikler belirlenerek “seçilmiş değişkenler” olarak tanımlandı.

3.6. Performans Metrikleri

3.6.1. C-indeks

Uyum indeksi (Concordance Index) ya da Harrell’in C indeksi (Harrell’s C-index) isimleri ile de bilinen C-indeksi, bir veri kümesindeki bireylerin hayatta kalma sürelerini ne kadar iyi sıralayabildiğini (tahmin edilen olay sıralaması ile gerçek olay sıralamasının uyumunu) değerlendirerek sağkalım modelinin performansını ölçer (28, 101). C-indeksi, modelin ayırım gücünün (discrimination) bir ölçüsüdür. Ayırım gücü, modelin belirli bir takip süresi içerisinde olay ile karşılaşan ve karşılaşmayan kişileri ayırt etme performansını temsil eder (102). C-indeksindeki ana mantık, iyi bir risk modelinin, olayı daha erken yaşayan hastalara daha yüksek risk skorları atmasıdır. Bu skorun hesaplanmasında hasta çiftleri olarak $i \neq j$ koşulu ile her bir n_i ve n_j değerlendirilir.

- Hem n_i hem de n_j için T olayı sansürlü ise ($d = 0$), çift değerlendirilmeye alınmaz [geçersiz (non-permissible) çift].
- Hem n_i hem de n_j için T olayı gözlemlendiğinde ($d = 1$) ve sansürlenmediğinde ($d \neq 0$),
 - Eğer $n_i > n_j$ ve $T_i < T_j$ ise çift uyumludur.
 - Eğer $n_i > n_j$ ve $T_i > T_j$ ise çift uyumsuzdur.
- Eğer n_i için olay gözlemlendiğinde ve n_j sansürlendiğinde,
 - Eğer $T_i > T_j$ ise çift değerlendirilmeye alınmaz (geçersiz çift).
 - Eğer $T_i < T_j$ ise ve $n_i > n_j$ ise çift uyumludur.
 - Eğer $T_i < T_j$ ise ve $n_i < n_j$ ise çift uyumsuzdur.
- Eğer n_i sansürlendiğinde ve n_j için olay gözlemlendiğinde,
 - Eğer $T_i < T_j$ ise çift değerlendirilmeye alınmaz (geçersiz çift).
 - Eğer $T_i > T_j$ ise ve $n_i < n_j$ ise çift uyumludur.
 - Eğer $T_i > T_j$ ise ve $n_i > n_j$ ise çift uyumsuzdur.

Bu şekilde değerlendirmeye alınan çiftler [geçerli (permisible) çift] uyumlu ve uyumsuz olarak sınıflandırıldıktan sonra, C-indeks matematiksel olarak şu şekilde tanımlanır:

$$C - indeks = \frac{\text{uyumlu çiftlerin sayısı}}{\text{uyumlu çiftlerin sayısı} + \text{uyumsuz çiftlerin sayısı}} \quad (\text{Eşitlik 7})$$

C-indeksi'nin yorumlanması AUC değerinin yorumu ile benzerdir. Değerleri 0 ile 1 arasında değişen C-indeksi, bireyleri düşük riskten yüksek riske doğru sıralama kabiliyetini yansıtır. C-indeksi 0.5 değeri tamamen rastgele bir tahminin göstergesi iken, 1 değeri ise mükemmel tahminin göstergesidir. C-indeksinin yorumlanmasında 0.7'nin üzerindeki değerler pratik uygulaması olabilen, iyi bir model olarak kabul edilir (103-105). C-indeksinin avantajları hesaplama ve yorumlama kolaylığı, sağdan sansürlü veride rahat kullanılabilirliği iken tahmin hatasının büyüklüğünü değil sadece sıralamasını değerlendirmesi, sansürlü verinin dağılımından etkilenmesi gibi kısıtlılıkları vardır.

C-indeksinin hesaplanması için R yazılımında `survival::concordance` ve `pec::cindex`, Python yazılımında `pycox::concordance_td` fonksiyonları kullanılmıştır.

3.6.2. Entegre Brier Skoru (iBS; Integrated-Brier Score):

Bir sağkalım modelinin belli bir zaman noktasındaki tahmin hatası Brier skoru (BS; Brier score) olarak adlandırılır. Gözlenmiş olan sağkalım durumu (0 ya da 1) ile tahmin edilen sağkalım olasılığı arasındaki farkların karelerinin ortalaması olarak hesaplanır. İkili bir veri için t zamanındaki Brier skorunun formülü:

$$BS(t) = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \left(1_{T_i > t} - \hat{S}(t|X_i) \right)^2 \quad (\text{Eşitlik 8})$$

- N : Toplam hasta sayısı
- $1(T_i > t)$: Bu gösterge fonksiyonu i bireyinin t zamanında sansürlenip sansürlenmediğini belirler. T_i zamanı t den büyükse 1, değilse 0 değerini alır.
- $\hat{S}(t|X_i)$: X_i değişkenlerine göre t zamanında i bireyinin tahmin edilen sağkalım olasılığı

Eğer veri ikili değil de sağdan sansürlü ise, Brier skoru hesaplamasındaki farkların karelerinin ağırlıklarına göre ayarlanması gerekir (106, 107). Bu ağırlık, sansürlenmemiş

olaylar için 1 iken, sansürlü veri olduğunda 0 ile 1 arasında bir değer alır. Sağdan sansürlü bir veri için t zamanındaki Brier skorunun formülü:

$$BS(t) = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \left(\frac{(0 - \hat{S}(t|X_i))^2 \cdot 1_{T_i \leq t, \delta_i=1}}{\hat{G}(T_i^-)} + \frac{(1 - \hat{S}(t|X_i))^2 \cdot 1_{T_i > t}}{\hat{G}(t)} \right) \quad (\text{Eşitlik 9})$$

- N : Toplam hasta sayısı
- δ_i : i bireyinin durumunu belirten olay göstergesi
- $\hat{S}(t|X_i)$: X_i değişkenlerine göre t zamanında i bireyinin tahmin edilen sağkalım olasılığı
- T_i : i bireyinin olay veya sansürleme zamanıdır.
- $1(T_i \leq t, \delta_i = 1)$: Bu gösterge fonksiyonunda T_i zamanı t den küçük ya da eşit ise, i bireyi olayı yaşadığında 1 değerini alır.
- $1(T_i > t)$: Bu gösterge fonksiyonunda T_i zamanı t den büyükse 1 değerini alır.
- $\hat{G}(T_i^-)$: T_i zamanından hemen önceki sansürlenme olasılığının tahmini
- $\hat{G}(t)$: t zamanındaki sansürlenme olasılığının tahmini.

Formülün ilk bileşeni, bireylerin olayı yaşadığı ve gözlem zamanlarının t zamanından daha küçük veya eşit olduğu durumları ele alır. Bu bireyler için gerçek olay göstergesi 0'dır. İkinci bileşen ise, bireylerin olayı yaşamadığı veya gözlem zamanlarının t zamanından daha büyük olduğu durumları ele alır. Bu bireyler için gerçek olay göstergesi 1'dir. Her iki bileşen de sansür dağılımının tahmin edilmiş kümülatif dağılım fonksiyonuyla bölünerek ağırlıklandırılır. Bunun için sansürleme ağırlıklarının ters olasılığı (IPCW; Inverse Probability of Censoring Weights) yöntemi kullanılır.

Brier skoru her bir zaman noktası için ayrı ayrı hesaplanır. Bu skorların integrali, model performansını tüm zaman noktalarını kapsayacak şekilde tek bir skor olarak verir (Eşitlik 10). Modelin hem ayırım gücünü (discrimination) hem de kalibrasyon (calibration) performansını yansıtır. Kalibrasyon; gözlenen sağkalım ile tahmin edilen sağkalım değerleri arasındaki fark üzerinden modelin doğruluğunu değerlendirir (102). Sıfıra yakın değerler daha iyi bir prediktif performans gösterirken, iBS değerleri arttıkça modelin performansı zayıflar. Genellikle 0.25 in altındaki değerler pratik uygulama için kullanışlı modellerdir ve formülü şu şekildedir (94, 103):

$$iBS(t_{max}) = \frac{1}{t_{max}} \int_0^{t_{max}} BS(t) dt \quad (\text{Eşitlik 10})$$

Modellerin iBS skorunun hesaplanması için R yazılımında `pec::crps`, `yardstick::brier_survival_integrated`, `parsnip::censoring_weights_graf`, Python yazılımında `pycox::integrated_brier_score` fonksiyonları kullanılmıştır.

3.7. Modeller

3.7.1. Nedensel (Causal) Modelleme

Nedensel modelleme, gözlemlenen verilerdeki değişkenler arasındaki sebep-sonuç ilişkilerini ortaya çıkarmak için kullanılan bir yöntemdir. Tıbbi literatürde en çok kullanılan modellemedir. Bu modelleme yaklaşımı, sadece değişkenler arasındaki ilişkiyi değil, aynı zamanda bir değişkenin diğer bir değişken üzerindeki doğrudan etkisinin var olup olmadığını anlamamıza yardımcı olur.

Kaplan-Meier Sağkalım Eğrisi

Kaplan-Meier yöntemi, farklı zaman noktalarında sağkalım olasılığını tahmin eden ve görsel olarak karşılaştırma imkânı tanıyan bir yöntemdir. Bu yöntem, veri setindeki her bireyin sağkalım süresini dikkate alarak, bireylerin belirli bir zaman noktasına kadar yaşama olasılığını tahmin eder. Çalışmada tüm hastaların sağkalım grafikleri, patolojik evre temelli ve tedavi edildiği merkez temelli olarak incelenmiş, log-rank testi ile sağkalım eğrileri arasındaki farklar analiz edilmiştir. Kaplan-Meier grafikleri için `survival::survfit` ve `survminer::ggsurvplot` fonksiyonları kullanılmıştır (108, 109).

Cox Regresyon Analizi

Bir veya daha fazla değişkenin sağkalım süresi üzerindeki etkisini değerlendirmek için Cox regresyonu kullanılmıştır. Tek değişkenli regresyon analizinde her bir bağımsız değişkenin etkisi KTÜ veri setinde tek başına değerlendirilip p değeri 0.25 in altında olan değişkenler çok değişkenli analize dahil edilmiştir. Çok değişkenli analizde p değeri 0.05'in altında olan değişkenler sağkalım ile ilişkili değişkenler olarak belirlenmiştir. Buradan elde edilen değişkenler bağımsız risk faktörü olarak tanımlanmış, aynı değişkenler modelin genelleştirilebilirliğini değerlendirmek için Yonsei veri seti için de değerlendirilmiştir.

3.7.2. Yapay Zekâ Yaklaşımı ile Tahminsel (Prediktif) Modelleme

Makine öğrenmesi ya da derin öğrenme algoritmalarının kullanıldığı, genellikle hastanın belirli bir zaman diliminde ölüm olasılığını ya da tahmini sağkalım süresini

öngörmeye yönelik bir yaklaşımdır (110). Algoritma, model eğitiminde kullanılır. Elde edilen eğitilmiş modelin performansı hem eğitim setinde hem de test setlerinde değerlendirilir.

Makine Öğrenmesi

Tidymodels Uygulamaları

Tidymodels paketi, R dilinde veri analizi sürecinin farklı aşamalarını kolaylaştırmak ve veri bilimi için etkili ve okunabilir bir kod dizimi oluşturmak amacıyla tasarlanmıştır (111). Tidymodels mantığı veri manipülasyonu, görselleştirme, modelleme ve veriyi düzenli (tidy) bir formatta tutma konsepti üzerine kuruludur.

Tidymodels paketi ise R dilinde tidymodels prensiplerini kullanarak modelleme ve makine öğrenimi yapılmasını sağlayan paketlerin bir koleksiyonudur (112). Veri bilimi projelerindeki modelleme süreçlerini standartlaştırmak, basitleştirmek ve optimize etmek amacıyla tasarlanmıştır. Bu çalışmada, tidymodels'in sağkalım analizleri için özel olarak tasarlanmış bileşeni olan “censored” paketi kullanılmıştır (113). Bu paket sansürlü veride regresyon uygulaması ve sağkalım analizi için çeşitli modeller için motorlar sağlayan bir “parsnip” uzantı paketidir (114). Analizde kullanılan fonksiyonlar, parametreler ve parametre optimizasyonu değer kümeleri Tablo 3'te verilmiştir. En son model için en iyi C-indeks performansını gösteren optimum parametre değeri kullanılmıştır.

Tablo 3. Tidymodels algoritmaları için kullanılan fonksiyonlar, parametreler ve parametre optimizasyonu için kullanılan değerler

Model	Paket	Fonksiyon	Parametre	Parametre optimizasyonu değer kümesi
Bag tree	rpart	bag_tree()	cost_complexity	0.00, 0.05, 0.10, 0.15, 0.20, 0.25, 0.30
Boost tree	mboost	boost_tree()	trees	100, 200, 300, 400, 500
Random forest	partykit	rand_forest()	trees	100, 300, 500
Parametrik model	survival	survival_reg()	dist	extreme, logistic, gaussian, weibull, exponential, rayleigh, loggaussian, lognormal, loglogistic
Proportional hazard	survival	proportional_hazards()	penalty	seq (0, 0.5, 0.01)

Cox PH Modeli

Cox modeli survival::coxph fonksiyonu ile oluşturulmuştur (109). Üç farklı senaryo için eğitim setinde oluşturulan modellerin performansı test setlerinde değerlendirilmiştir.

Random Forest Modeli

Bu model için “randomForestSRC” paketi kullanılmıştır (115). Random Forest algoritması, temel olarak aşağıdaki adımlardan oluşur:

1. Ağaç sayısı (ntree) belirlenir ve karar ormanını oluşturan her bir karar ağacı, orijinal veri setinden rastgele ve yerine koyarak seçilen bootstrap örnekleme (bootstrap örnekleme katsayısı: 0.632) ile oluşturulur.
2. Her bir örneklem için bir ağaç büyütülür. Bölme işlemi için her ağacın her düğümünde “mtry” kadar rastgele değişken seçilir. Seçilmiş bölme kriterini optimize eden en uygun değişken üzerinden bölme yapılır.
3. Bir terminal düğümünün en az “nodesize” benzersiz durumu içerecek şekilde ağacın tam boyutuna kadar büyütülmesi gerçekleştirilir. Ağaç tahmincisi hesaplanır.
4. Ağaç tahmincilerinin ortalamasını alarak çanta içi (in-bag) ve çanta dışı (OOB; out-of-bag) topluluk tahmincileri hesaplanır.
5. Dış örneklem tahminini belirlemek için OOB tahmincisi kullanılır.
6. Değişken önemini hesaplamak için OOB tahmini kullanılır.

Ormanın büyütülmesi için temel yaklaşım, aşağıda belirtilen özyinelemeli (recursive) algoritma ile sağlanır:

İşlem, büyütülecek olan “ntree” ağaç sayısı üzerinde yinelemelerle gerçekleşir. Özyinelemeli algoritmanın doğası, bir düğümün terminal olup olmadığını belirleyene kadar düğümün bölünmesi çağrılarındaki tekrarlarla yansıtılır. Algoritmanın bir başka önemli yönü, model oluşturma sırasında rastgeleliğin sağlanmasıdır. Bu rastgelelik varyasyonu azaltır. Özellik seçimi de “mtry” parametresi kullanılarak rastgeleleştirilir. Özyinelemeli algoritma'da N , veri setindeki kayıt sayısını, P ise veri setindeki X değişkenlerinin sayısını ifade eder. “mtry” parametresi $1 \leq mtry \leq P$ olacak şekildedir.

Ağaçların derinliği “nodesize” ve “nodedepth” parametreleri ile kontrol edilebilir. “nodesize” parametresi, ormandaki ortalama düğüm boyutunun en az “nodesize” olmasını sağlar. “nodedepth” parametresi, bir düğümün derinliği belirtilen değere ulaştığında bölünmeyi sonlandırır. “mtry”, “nsplit”, “nodesize” ve “nodedepth” ayarları dikkatli

seçilerek, tükenmiş bölünme olmadan makul modeller oluşturulabilir. Random forest algoritması için kullanılan ayar parametreleri Tablo 4’de verilmiştir. En son model için, en iyi C-indeks performansını gösteren ayar parametreleri kullanılmıştır.

Tablo 4. Random forest algoritması için kullanılan parametreler ve parametre optimizasyonu için kullanılan değerler

Parametre	Parametre optimizasyonu değer kümesi
mtry	2, 4, 6, 8, 10, 12
nodesize	1, 3, 5, 7, 9, 10, 30, 50, 70, 90
ntree	100, 200, 500, 1 000
splitrule	logrank, logrankscore, bs.gradient
importance	permute
samptype	swor

Derin Öğrenme

Derin öğrenme algoritmaları için temel python kütüphanelerine ek olarak optuna, torch, sklearn paketleri kullanılmıştır (116, 117). Sağkalım modelleri için pycox kütüphanesi kullanılmıştır (118). Derin öğrenmede kullanılan yöntemlerde veri hazırlık aşamaları algoritma aşamasına kadar benzerdir. Bu aşamalarda önceki makine öğrenmesi algoritmalarında kullanılan eğitim ve test setlerinin aynıları kullanılmıştır. Kullanılan fonksiyon gereği eğitim setinin %10 luk kısmı validasyon için ayrılmıştır. Tüm veri setleri DataFrameMapper yardımıyla giriş matrislerine çevrilmiştir. Hiper parametre optimizasyonu uygulanmıştır (Tablo 5). Optimizasyon sürecinde hedef performans metriği olarak C-indeks değerini maksimize eden algoritma kullanılmıştır. Optimizasyondan elde edilen en iyi hiper parametrelerle model yeniden eğitilmiştir. Eğitim sürecinde erken durdurma (early stopping) mekanizması kullanılmıştır. Modelin performansı, eğitim ve test veri setlerinde ayrı ayrı değerlendirilmiştir.

Tablo 5. Derin öğrenme yöntemlerinde hiper parametre optimizasyonu için kullanılan değerler

Hiper parametre	CoxTime	DeepHit	DeepSurv
num_nodes	[16, 16], [32, 32], [64, 64], [128, 128]	[16, 16], [32, 32], [64, 64], [128, 128]	[16, 16], [32, 32], [64, 64], [128, 128]
dropout	Uni[0, 0.5]	Uni[0, 0.5]	Uni[0, 0.5]
lr	logUni[1e-5, 1e-1]	logUni[1e-5, 1e-1]	logUni[1e-5, 1e-1]
batch_size	[32, 64, 128, 256, 512]	[32, 64, 128, 256, 512]	[32, 64, 128, 256, 512]
num_layers	Int(1, 4)	Int(1, 4)	Int(1, 4)
epochs	512	512	512
alpha	-	Uni[0, 0.5]	-
sigma	-	logUni[1e-5, 1e-1]	-

CoxTime

İki katmanlı bir MLP mimarisi (MLPVanillaCoxTime ve CoxTime) kullanılmıştır. Giriş katmanındaki nöron sayısı veri kümesindeki özellik sayısına eşit olan bu mimaride, gizli katmanlarda her biri 32 nod içeren (optimizasyonda farklı nod sayıları kullanılmıştır) iki gizli katman yer almaktadır. Çıkış katmanı olarak Cox PH modelinde kullanılan risk puanını üretecek olan tek bir nöron mevcuttur.

Aktivasyon fonksiyonu olarak ReLU kullanılmıştır. ReLU aktivasyon fonksiyonu, $f(x) = \max(0, x)$ şeklinde tanımlanır. Bu, girdi pozitif ise doğrudan girdiyi çıktı olarak verirken, negatif ise sıfır çıktısı üretir.

Optimize edici algoritma olarak Adam (Adaptive Moment Estimation) algoritması kullanılmıştır. Adam, stokastik gradyan azalma yöntemini temel alıp onun bazı dezavantajlarını gidermek için geliştirilmiştir. Adam, momentum ve karelerin ortalamasının karekökü yayılımı (RMSprop; Root Mean Square Propagation) algoritmalarını birleştirerek adaptif bir öğrenme oranı ve gradyan momentlerini kullanır.

Epoch sayısı olarak 512 kullanılmıştır. Epoch, bir derin öğrenme algoritmasında tüm eğitim veri kümesinin model tarafından kaç kez değerlendirileceğini belirten bir terimdir. Bu epoch değeri ile eğitim veri kümesinin model tarafından 512 kez değerlendirilmesi sağlanmış, bu sayede modelin verileri daha iyi genelleştirebilmesi ve eğitim sürecinde kaybı azaltabilmesi amaçlanmıştır. Aşırı öğrenmeden kaçınmak için daha yüksek Epoch değerleri test edilmemiş, ayrıca erken sonlandırma uygulanarak belirli bir

sayıda epoch boyunca modelin performansı iyileşmezse eğitimin otomatik olarak durdurulması sağlanmıştır.

Ayrıca öğrenme sürecinin normalizasyonu için küme normalleştirme (batch normalization) ve dropout oranı kullanılmıştır. Aktivasyonların dağılımının katmanlar arasında değişmemesi için uygulanan küme normalleştirme; bir önceki katmandan gelen çıktıların ortalamasını sıfır ve varyansını bir olacak şekilde normalleştirmektir. Modelin belirli nöronlara veya aktivasyonlara aşırı bağımlı hale gelmesini engellemek için kullanılan dropout, eğitim sırasında her tekrarda belirli bir yüzde kadar rastgele nöronun devre dışı bırakılmasıdır.

Optuna kütüphanesi kullanılarak hiper parametre optimizasyonu gerçekleştirilmiştir. Ağ mimarisi, dropout oranı, öğrenme oranı, toplu boyut ve katman sayısı gibi hiper parametreler bu optimizasyon sürecinde algoritma tarafından seçilmiştir.

DeepHit

Torchtuples tarafından sağlanan MLPVanilla mimarisi ve DeepHitSingle fonksiyonu kullanılmıştır. CoxTime mimarisine benzeyen yapıya ilave olarak alfa ve sigma ayar parametreleri kullanılmıştır.

Alfa parametresi, negatif log-olasılık ile sıralama kaybı arasındaki dengeyi ayarlar. Alfa değeri 1 olduğunda sadece negatif log-olasılığını, alfa değeri 0 olduğunda ise sadece sıralama kaybını dikkate alır. Sigma ise sıralama kaybında kullanılır. Düşük değerleri ayırım hassasiyetini artırır ancak aşırı öğrenme riski taşır, yüksek değerleri ise modelin genelleştirilme yeteneğini artırır.

DeepSurv

Torchtuples paketi aracılığıyla MLPVanilla ile gerçekleştirilen ileri-beslemeli yapay sinir ağı kullanılmıştır. Ağ yapılandırmasında tt.practical.MLPVanilla ve CoxPH fonksiyonlarını kullanılmıştır. Diğer mimarilerden farklı olarak bir başlangıç hazard hesaplaması gerektirir (compute_baseline_hazards fonksiyonu ile).

3.8. İstatistiksel Analiz

Sürekli değişkenlerin normal dağılımı Shapiro-Wilk testi ve normal Q-Q grafiklerinin görsel incelemesi ile değerlendirilmiştir. Veriler, sürekli değişkenler için medyan (1. çeyreklik - 3. çeyreklik) ya da ortalama $\pm$ standart sapma olarak; kategorik

değişkenler için ise frekans ve yüzde olarak sunulmuştur. Gruplar arasındaki karşılaştırmalar için sürekli değişkenlerde t-testi veya Mann-Whitney testi, kategorik değişkenlerde ise ki-kare testi veya Fisher testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık, iki taraflı p değeri <0.05 olarak tanımlandı. İstatistiksel analizde kullanılan yöntemlerin spesifik detayları ilgili alt başlıklarda sunulmuştur.



4. BULGULAR

4.1. Hastalar

Veri setlerindeki sansürlü veri oranı KTÜ için %41.1 (189/460), Yonsei veri seti için %91 (1 459/1 604) idi ($p < 0.001$).

Analize dahil edilen hastaların merkezlere göre demografik ve preoperatif laboratuvar bulgularının karşılaştırması Tablo 6’da sunulmuştur. KTÜ ve Yonsei hastaları arasında yaş, ASA, komorbidite, KM: hipertansiyon, KM: kardiyolojik, KM: karaciğer, KM: diğer, ağırlık, vücut kitle indeksi (VKİ), CRP (preop), nötrofil (preop), hemoglobin (preop), lenfosit (preop), ALT (preop), albumin (preop) ve neoadjuvan kemoterapi değişkenleri açısından istatistiksel anlamlı fark mevcuttu.

Hastaların operatif, patolojik ve postoperatif bulguları arasında da gastrektomi tipi, lenfadenektomi, tümör boyutu, T evresi, N evresi, patolojik evre, LNs (pozitif), LNs (total), adjuvan KT, adjuvan RT, yaklaşım, komplikasyon, komplikasyon ($\geq$ g-II) ve hastanede kalış değişkenleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı (Tablo 7).

Tablo 6. Hastaların merkezlere göre demografik ve laboratuvar bulguları

Değişken		Tüm hastalar (n = 2 064)	KTÜ (n = 460)	Yonsei (n = 1 604)	P
Yaş		61 (52 - 70)	65 (56 - 73)	60 (52 - 69)	<0.001
Cinsiyet	Erkek	1 331 (64.5)	313 (68)	1 018 (63.5)	0.080
	Kadın	733 (35.5)	147 (32)	586 (36.5)	
ASA	ASA-I	605 (29.3)	96 (20.9)	509 (31.7)	<0.001
	ASA-II	1 054 (51.1)	250 (54.3)	804 (50.1)	
	ASA-III	405 (19.6)	114 (24.8)	291 (18.1)	
Komorbiditye		1 167 (56.5)	292 (63.5)	875 (54.6)	0.001
	KM: Hipertansiyon	721 (34.9)	184 (40)	537 (33.5)	0.011
	KM: Diabet	327 (15.8)	79 (17.2)	248 (15.5)	0.415
	KM: Pulmoner	182 (8.8)	49 (10.7)	133 (8.3)	0.139
	KM: Kardiyolojik	141 (6.8)	65 (14.1)	76 (4.7)	<0.001
	KM: Renal	23 (1.1)	8 (1.7)	15 (0.9)	0.232
	KM: Karaciğer	74 (3.6)	5 (1.1)	69 (4.3)	0.002
	KM: Nörolojik	53 (2.6)	15 (3.3)	38 (2.4)	0.369
	KM: Diğer	278 (13.5)	100 (21.7)	178 (11.1)	<0.001
Ağırlık		63 (56 - 72)	69.9 (60 - 78.5)	63 (55 - 71)	<0.001
VKİ		23.6 (21.5 - 25.9)	25.1 (22.6 - 28.5)	23.5 (21.4 - 25.7)	<0.001
CRP (preop)		1.2 (0.6 - 4.2)	5.8 (2.1 - 9.7)	1 (0.5 - 2.2)	<0.001
Nötrofil (preop)		3.7 (2.9 - 4.8)	4.2 (3.3 - 5.4)	3.5 (2.8 - 4.5)	<0.001
Hemoglobin (preop)		13.5 (12 - 14.8)	12.1 (10.7 - 13.6)	13.8 (12.6 - 14.9)	<0.001
Lenfosit (preop)		1.9 (1.6 - 2.4)	1.8 (1.4 - 2.2)	2 (1.6 - 2.4)	<0.001
Platelet (preop)		249 (207 - 296)	254 (206 - 312.2)	247 (207 - 293)	0.241
ALT (preop)		16 (12 - 23)	13 (9 - 21)	16 (12 - 23)	<0.001
AST (preop)		19 (16 - 23)	19 (16 - 24)	19 (16 - 23)	0.342
Albumin (preop)		4.3 (4 - 4.6)	3.9 (3.6 - 4.2)	4.4 (4.1 - 4.7)	<0.001
Neoadjuvan		66 (3.2)	49 (10.7)	17 (1.1)	<0.001

KTÜ: Karadeniz Teknik Üniversitesi, ASA: American Society of Anesthesiologists, KM: Komorbiditye, VKİ: Vücut kitle indeksi, ALT: Alanin Aminotransferaz, AST: Aspartat Aminotransferaz
 Sayısal veri medyan (1. çeyreklik - 3. çeyreklik) ya da ortalama $\pm$ standart sapma, kategorik veri n(%) olarak sunulmuştur

Tablo 7. Hastaların merkezlere göre operatif, patolojik ve postoperatif bulguları

Değişken		Tüm hastalar (n = 2 064)	KTÜ (n = 460)	Yonsei (n = 1 604)	P
Gastrektomi tipi	Subtotal	1 554 (75.3)	259 (56.3)	1 295 (80.7)	<0.001
	Total	510 (24.7)	201 (43.7)	309 (19.3)	
Kombine rezeksiyon		205 (9.9)	22 (4.8)	183 (11.4)	0.306
	Eksik veri	309 (15)	309 (67.2)	0 (0)	
Lenfadenektomi	D1+/D2	1 789 (86.7)	185 (40.2)	1 604 (100)	<0.001
	Raporlanmadı	275 (13.3)	275 (59.8)	0 (0)	
Tümör boyutu		15 (6 - 32)	4.5 (3 - 7)	25 (16 - 44)	<0.001
T evresi	T1	1 139 (55.2)	75 (16.3)	1 064 (66.3)	<0.001
	T2	218 (10.6)	58 (12.6)	160 (10)	
	T3	384 (18.6)	206 (44.8)	178 (11.1)	
	T4	323 (15.6)	121 (26.3)	202 (12.6)	
N evresi	N0	1 325 (64.2)	171 (37.2)	1 154 (71.9)	<0.001
	N1	254 (12.3)	75 (16.3)	179 (11.2)	
	N2	209 (10.1)	98 (21.3)	111 (6.9)	
	N3	276 (13.4)	116 (25.2)	160 (10)	
Patolojik evre	Evre-I	1 245 (60.3)	109 (23.7)	1 136 (70.8)	<0.001
	Evre-II	340 (16.5)	136 (29.6)	204 (12.7)	
	Evre-III	479 (23.2)	215 (46.7)	264 (16.5)	
LNs (pozitif)		0 (0 - 2)	2 (0 - 7)	0 (0 - 1)	<0.001
LNs (total)		38 (26 - 51)	21.5 (13 - 36)	42 (31 - 54)	<0.001
Adjuvan KT		681 (33)	273 (59.3)	408 (25.4)	<0.001
Adjuvan RT		97 (4.7)	90 (19.6)	7 (0.4)	<0.001
	Eksik veri	55 (2.7)	55 (12)	0 (0)	
Yaklaşım	Açık	763 (37)	457 (99.3)	306 (19.1)	<0.001
	Mİ	1 301 (63)	3 (0.7)	1 298 (80.9)	
Komplikasyon		781 (37.8)	154 (33.5)	627 (39.1)	0.033
Komplikasyon (major)		79 (3.8)	17 (3.7)	62 (3.9)	0.977
Komplikasyon (≥ g-II)		412 (20)	126 (27.4)	286 (17.8)	<0.001
Hastanede kalış		6 (5 - 8)	9 (7 - 10)	6 (5 - 7)	<0.001
Mortalite (30-gün)		2 (0.1)	2 (0.4)	0 (0)	0.050

KTÜ: Karadeniz Teknik Üniversitesi, LNs: Lenf Nodu Sayısı, KT: Kemoterapi, RT: Radyoterapi, Mİ: Minimal İnvaziv

Sayısal veri medyan (1. çeyreklik - 3. çeyreklik) ya da ortalama ± standart sapma, kategorik veri n(%) olarak sunulmuştur.

4.2. Değişkenler

Değişkenlerin yeniden isimlendirilmesi, analiz için gerekli yeni değişkenlerin üretilmesi, tarih içeren sütunların (operasyon tarihi ve ölüm tarihi) çıkarılması gibi veri temizliği işlemleri yapıldıktan sonra veri setlerinde 67 değişken kalmıştır. Bu veri setlerine ön işleme işlemleri uygulanmıştır.

4.2.1. Eksik Veri

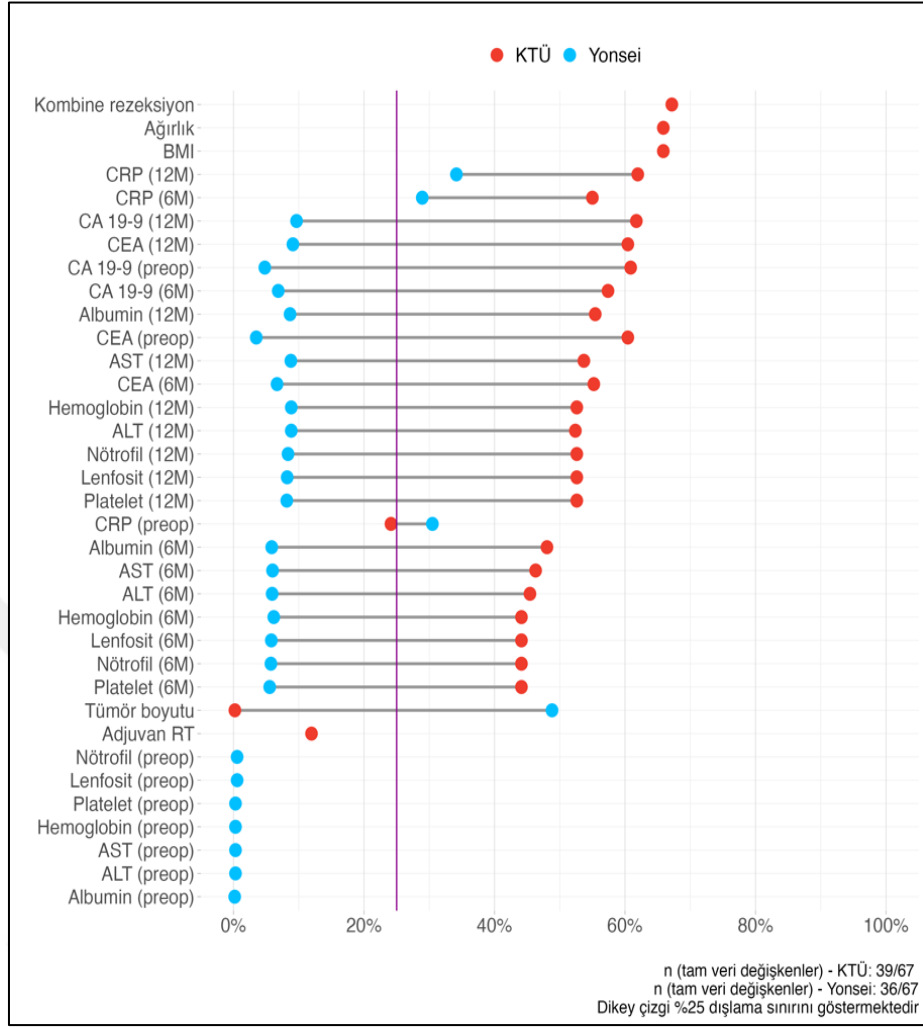
KTÜ verisindeki değişkenlerde eksik veri oranı %0.2 ile %67.2 arasında idi. Toplam 39 veri noktasında tüm veriler tam iken, 28 veri noktasında farklı oranlarda eksik veri mevcuttu. En az eksik veri “tümör boyutu” (1/460 hastada) değişkeninde gözlenirken, en çok eksik veri “kombine rezeksiyon” (309/460 hastada) değişkeninde gözlemlendi.

Yonsei verisindeki değişkenlerde ise eksik veri oranı %0.2 ile %48.8 arasında idi. Toplam 36 veri noktasında tüm veriler tam iken, 31 veri noktasında farklı oranlarda eksik veri mevcuttu. En az eksik veri “albumin (preop)” (3/1 604 hastada) değişkeninde, en çok eksik veri “tümör boyutu” (783/1 604 hastada) değişkeninde gözlemlendi.

Eğitim seti olarak KTÜ veri seti kullanılacağından KTÜ veri setinde %25 den fazla eksik veri bulunan değişkenler (25/28) analiz dışı bırakıldı. Bu değişkenler: Ağırlık, VKİ, kombine rezeksiyon, CEA (preop), CA 19-9 (preop), CRP (6M), nötrofil (6M), hemoglobin (6M), lenfosit (6M), platelet (6M), ALT (6M), AST (6M), albumin (6M), CEA (6M), CA 19-9 (6M), CRP (12M), nötrofil (12M), hemoglobin (12M), lenfosit (12M), platelet (12M), ALT (12M), AST (12M), albumin (12M), CEA (12M) ve CA 19-9 (12M) şeklindedir.

Eksik veri bulunan değişkenler çıkarıldıktan sonra toplam üç değişkende eksik veri kaldı. Bu değişkenler ve eksik veri oranları, CRP (preop): %24.1, adjuvan RT: %12 ve tümör boyutu: %0.2 idi. Ayrıca KTÜ veri setindeki eksik veri oranı düşük olmasına rağmen, Yonsei veri setindeki tümör boyutu değişkeninde %48.8 oranında eksik veri olduğundan bu değişken de analiz dışı bırakıldı.

Eksik verilerin KTÜ ve Yonsei veri setindeki oranları Şekil 6’da gösterilmiştir.



Şekil 6. KTÜ ve Yonsei veri setindeki eksik veri oranları

Geriye kalan değişkenler içinde varyansı olmayan değişkenler (lenfadenektomi ve yaklaşım) ile kullanılmayacak, tekrar eden, sağkalım ile doğrudan ilişkili veya başka değişkenin oluşumunda kullanılan değişkenler [komorbidite, KM: diğer, LNs (pozitif), sağkalım (faktör versiyonu), son takip, komplikasyon (maksimum), komplikasyon, komplikasyon (major), hastanede kalış ve mortalite (30-gün)] çıkarıldı.

4.2.2. Çoklu Bağlılık

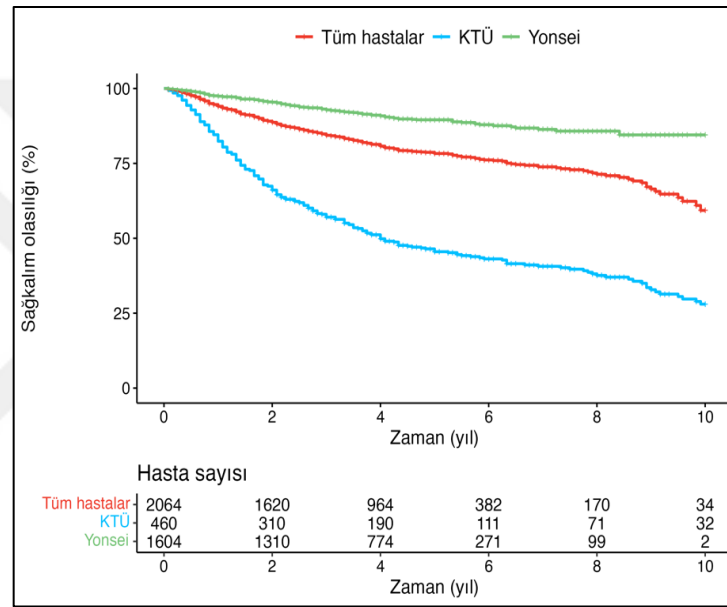
Değişkenler arasındaki çoklu bağımlılık değerlendirilmesi için GVIF testi uygulandı. Belirlenen kesim değeri üzerindeki değişkenler ve bunların GVIF değerleri sırasıyla patolojik evre (32.09), N evresi (13.65) ve T evresi (13.24) olarak elde edildi. Klinik olarak bu üç değişkenin birbiri ile tanımsal ilişkisi bilindiğinden patolojik evre

değişkeni veri setinden çıkarılarak yeniden GVIF testi uygulandı. Diğer iki değişkenin yeni GVIF değerleri N evresi için 3.32 ve T evresi için 2.73 olarak elde edildi.

4.3. Nedensel Modelleme

4.3.1. Kaplan-Meier Sağkalım Analizi

Tüm hastaların 5y-sağkalım oranı %78.3 (76.3-80.4) iken, KTÜ hastalarında bu oran %45.5 (41-50.6) ve Yonsei hastalarında %89.5 (87.8-91.3) idi. Hastaların Kaplan-Meier sağkalım grafikleri Şekil 7’de gösterilmiştir.

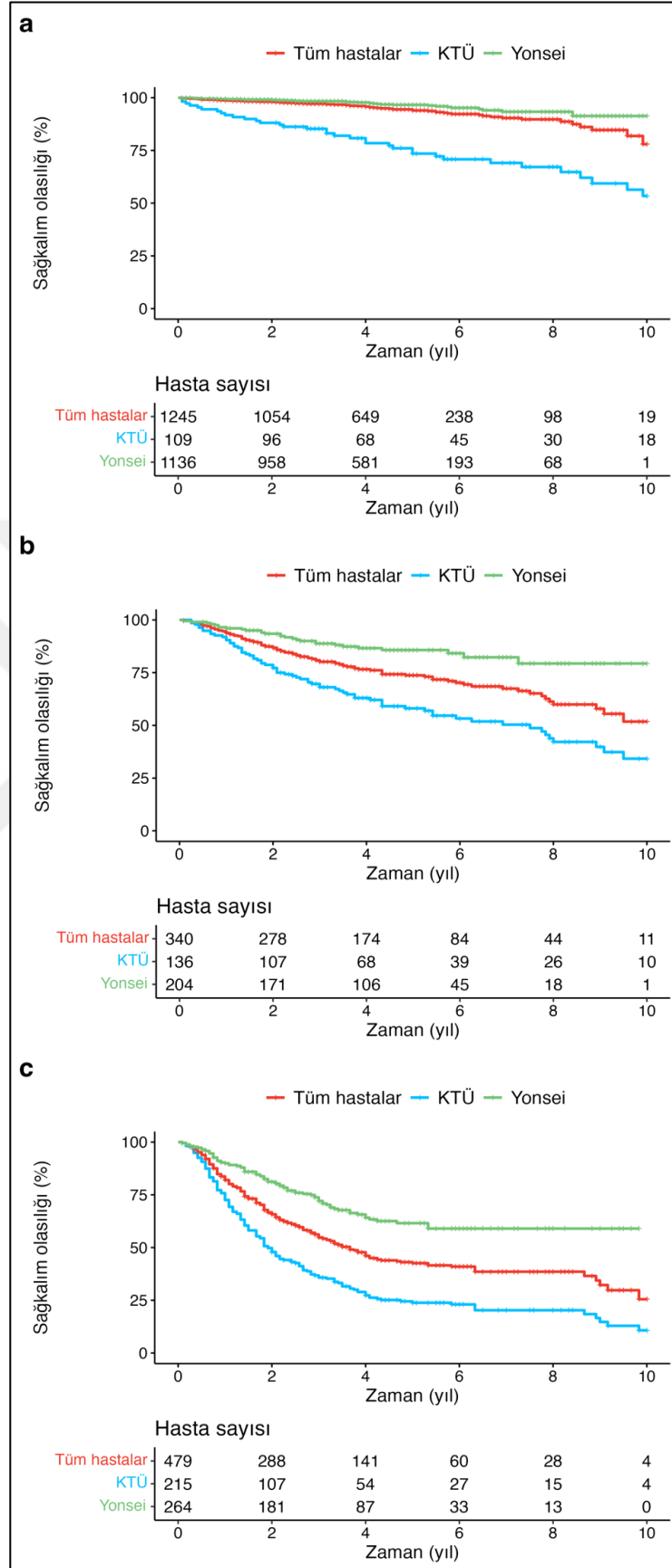


Şekil 7. Tüm hastaların merkezlere göre sağkalım grafikleri

Evre-I hastalar değerlendirildiğinde 5y-sağkalım oranı tüm hastalarda %94 (92.3-95.7), KTÜ hastalarında %73.5 (65.1-83), Yonsei hastalarında %96.6 (95.3-97.9) olarak elde edildi (Şekil 8a).

Evre-II hastalar değerlendirildiğinde 5y-sağkalım oranı tüm hastalarda %73.7 (68.8-79), KTÜ hastalarında %58.1 (50-67.4), Yonsei hastalarında %85.7 (80.6-91.2) olarak elde edildi (Şekil 8b).

Evre-III hastalar değerlendirildiğinde 5y-sağkalım oranı tüm hastalarda %42.6 (37.8-48), KTÜ hastalarında %23.8 (18.6-30.6), Yonsei hastalarında %61.6 (54.9-69.1) olarak elde edildi (Şekil 8c).



Şekil 8. Hastaların evrelere göre sağkalım grafikleri. **(a)** Evre-I. **(b)** Evre-II. **(c)** Evre-III.

4.3.2. Cox Regresyon Analizi

Cox analizi öncelikle KTÜ veri setinde yapıldı. Toplam 26 değişken tek değişkenli analiz ile değerlendirildi ve p değeri 0.25'in altında olan 19 değişken çok değişkenli analize dahil edildi. Çok değişkenli analizde sekiz değişken [yaş, KM: diabet, KM: renal, gastrektomi tipi, T evresi, N evresi, LNs (total) ve komplikasyon ($\geq$ g-II)] bağımsız risk faktörü olarak değerlendirildi. Cox regresyon analizi sonuçları Tablo 8'de sunulmuştur.

KTÜ veri setindeki analiz sonucu bağımsız risk faktörü olarak belirlenen değişkenler, modelin genelleştirilebilirliğini değerlendirmek için Yonsei veri setine de uygulandı. Toplam sekiz değişkenden sadece beşi [yaş, gastrektomi tipi, T evresi, N evresi ve LNs (total)] bağımsız risk faktörü olarak saptanırken; KM: diabet, KM: renal ve komplikasyon ($\geq$ g-II) değişkenleri bağımsız risk faktörü olarak saptanmadı (Tablo 9).

Tablo 8. KTÜ veri setinde Cox regresyon ile tek değişkenli ve çok değişkenli nedensellik analizi

Değişken	Kategori	HR (tek değişkenli)	HR (çok değişkenli)*
Yaş		1.03 (1.02-1.04, p<0.001)	1.03 (1.01-1.04, p=0.002)
Cinsiyet	Erkek	-	-
	Kadın	0.79 (0.60-1.02, p=0.075)	0.98 (0.70-1.36, p=0.889)
ASA	ASA-I	-	-
	ASA-II	1.46 (1.05-2.03, p=0.026)	0.92 (0.61-1.39, p=0.698)
	ASA-III	1.80 (1.24-2.60, p=0.002)	0.79 (0.47-1.32, p=0.359)
KM: Hipertansiyon	Yok	-	-
	Var	1.29 (1.01-1.64, p=0.038)	0.99 (0.71-1.38, p=0.943)
KM: Diabet	Yok	-	-
	Var	1.22 (0.90-1.65, p=0.193)	1.81 (1.23-2.66, p=0.003)
KM: Pulmoner	Yok	-	-
	Var	1.38 (0.97-1.96, p=0.072)	1.52 (0.97-2.40, p=0.069)
KM: Kardiyolojik	Yok	-	-
	Var	1.12 (0.80-1.57, p=0.503)	-
KM: Renal	Yok	-	-
	Var	3.74 (1.83-7.63, p<0.001)	3.07 (1.33-7.07, p=0.008)
KM: Karaciğer	Yok	-	-
	Var	1.03 (0.33-3.22, p=0.958)	-
KM: Nörolojik	Yok	-	-
	Var	1.50 (0.82-2.75, p=0.187)	1.35 (0.70-2.63, p=0.370)
Gastrektomi tipi	Subtotal	-	-
	Total	1.88 (1.48-2.38, p<0.001)	1.96 (1.49-2.60, p<0.001)
T evresi	T1	-	-
	T2	1.53 (0.86-2.72, p=0.145)	1.09 (0.55-2.16, p=0.798)
	T3	2.77 (1.74-4.41, p<0.001)	1.14 (0.65-2.02, p=0.640)
	T4	5.73 (3.57-9.20, p<0.001)	1.82 (1.01-3.30, p=0.047)
N evresi	N0	-	-
	N1	1.41 (0.95-2.09, p=0.090)	1.83 (1.11-3.03, p=0.019)
	N2	2.39 (1.70-3.36, p<0.001)	2.90 (1.76-4.78, p<0.001)
	N3	4.70 (3.42-6.46, p<0.001)	7.61 (4.62-12.55, p<0.001)
LNs (total)		0.99 (0.98-1.00, p=0.016)	0.98 (0.97-0.99, p<0.001)
Neoadjuvan KT	Yok	-	-
	Var	1.10 (0.73-1.67, p=0.638)	-
Adjuvan KT	Yok	-	-
	Var	1.33 (1.04-1.70, p=0.024)	0.89 (0.59-1.32, p=0.555)

Tablo 8. (Devam)

Adjuvan RT	Yok	-	-
	Var	1.25 (0.93-1.68, p=0.145)	0.97 (0.68-1.38, p=0.863)
CRP (preop)		1.00 (0.99-1.01, p=0.604)	-
Nötrofil (preop)		1.01 (0.95-1.08, p=0.668)	-
Hemoglobin (preop)		0.92 (0.87-0.98, p=0.006)	1.03 (0.95-1.12, p=0.465)
Lenfosit (preop)		0.68 (0.56-0.83, p<0.001)	0.83 (0.65-1.06, p=0.144)
Platelet (preop)		1.00 (1.00-1.00, p=0.551)	-
ALT (preop)		0.99 (0.98-1.00, p=0.018)	1.00 (0.99-1.00, p=0.330)
AST (preop)		0.99 (0.98-1.01, p=0.346)	-
Albumin (preop)		0.54 (0.42-0.70, p<0.001)	0.69 (0.47-1.01, p=0.054)
Komplikasyon ($\geq$ g-II)	Yok	-	-
	Var	1.32 (1.02-1.70, p=0.035)	1.49 (1.09-2.04, p=0.013)

HR: Hazard ratio, CI: Güven Aralığı, ASA: American Society of Anesthesiologists, KM: Komorbidite, LNs: Lenf Nodları, KT: Kemoterapi, RT: Radyoterapi, ALT: Alanin Aminotransferaz, AST: Aspartat Aminotransferaz,

Veri; HR (%95 CI, p değeri) olarak sunulmuştur.

* P değeri 0.25 in altında olan değişkenler çok değişkenli analize dahil edilmiştir.

Tablo 9. Yonsei veri setinin tek değişkenli ve KTÜ veri setinden elde edilen değişkenler ile çok değişkenli Cox regresyon nedensellik analizi

Değişken	Kategori	HR (tek değişkenli)	HR (çok değişkenli)*
Yaş		1.04 (1.02-1.05, p<0.001)	1.03 (1.01-1.04, p<0.001)
Cinsiyet	Erkek	-	-
	Kadın	0.66 (0.46-0.94, p=0.023)	-
ASA	ASA-I	-	-
	ASA-II	1.10 (0.75-1.59, p=0.633)	-
	ASA-III	1.62 (1.02-2.58, p=0.041)	-
KM: Hipertansiyon	Yok	-	-
	Var	1.47 (1.05-2.04, p=0.023)	-
KM: Diabet	Yok	-	-
	Var	1.64 (1.11-2.43, p=0.013)	1.41 (0.94-2.11, p=0.097)
KM: Pulmoner	Yok	-	-
	Var	0.84 (0.44-1.60, p=0.593)	-
KM: Kardiyolojik	Yok	-	-
	Var	1.04 (0.49-2.23, p=0.912)	-
KM: Renal	Yok	-	-
	Var	1.66 (0.41-6.69, p=0.478)	1.26 (0.30-5.19, p=0.751)
KM: Karaciğer	Yok	-	-
	Var	0.94 (0.41-2.13, p=0.880)	-
KM: Nörolojik	Yok	-	-
	Var	1.58 (0.65-3.85, p=0.318)	-
Gastrektomi tipi	Subtotal	-	-
	Total	3.13 (2.25-4.36, p<0.001)	1.60 (1.12-2.28, p=0.010)
T evresi	T1	-	-
	T2	2.43 (1.28-4.60, p=0.007)	1.80 (0.91-3.53, p=0.089)
	T3	5.42 (3.30-8.89, p<0.001)	2.32 (1.26-4.25, p=0.007)
	T4	12.99 (8.61-19.59, p<0.001)	4.77 (2.68-8.49, p<0.001)
N evresi	N0	-	-
	N1	2.77 (1.61-4.75, p<0.001)	1.65 (0.91-2.97, p=0.099)
	N2	5.48 (3.22-9.31, p<0.001)	2.77 (1.49-5.15, p=0.001)
	N3	14.63 (9.91-21.60, p<0.001)	5.12 (2.95-8.89, p<0.001)
LN's (total)		1.00 (0.99-1.01, p=0.614)	0.98 (0.97-0.99, p=0.003)
Neoadjuvan KT	Yok	-	-
	Var	5.98 (2.80-12.79, p<0.001)	-
Adjuvan KT	Yok	-	-
	Var	4.70 (3.37-6.56, p<0.001)	-

Tablo 9. (Devam)

Adjuvan RT	Yok	-	-
	Var	15.57 (6.85-35.41, p<0.001)	-
CRP (preop)		1.01 (1.00-1.02, p=0.044)	-
Nötrofil (preop)		1.16 (1.09-1.23, p<0.001)	-
Hemoglobin (preop)		0.77 (0.71-0.83, p<0.001)	-
Lenfosit (preop)		0.68 (0.51-0.89, p=0.005)	-
Platelet (preop)		1.00 (1.00-1.00, p=0.058)	-
ALT (preop)		0.98 (0.97-1.00, p=0.056)	-
AST (preop)		0.99 (0.96-1.01, p=0.228)	-
Albumin (preop)		0.24 (0.18-0.33, p<0.001)	-
Komplikasyon ($\geq$ g-II)	Yok	-	-
	Var	1.82 (1.25-2.66, p=0.002)	1.11 (0.75-1.66, p=0.594)

HR: Hazard ratio, CI: Güven Aralığı, ASA: American Society of Anesthesiologists, KM: Komorbidite, LNs: Lenf Nodları, KT: Kemoterapi, RT: Radyoterapi, ALT: Alanin Aminotransferaz, AST: Aspartat Aminotransferaz,

Veri; HR (%95 CI, p değeri) olarak sunulmuştur.

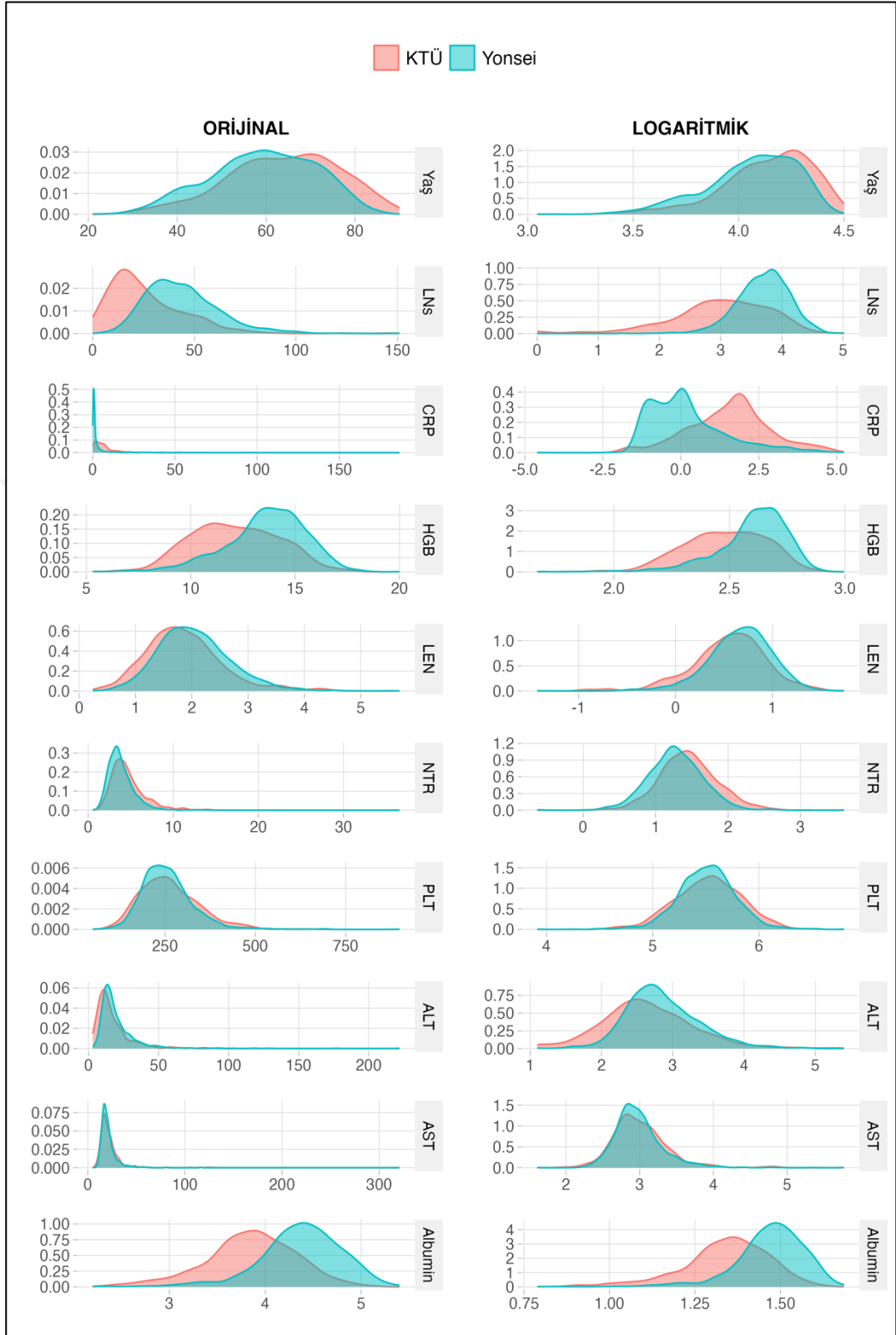
* KTÜ veri setinde bağımsız risk faktörü olan değişkenler çok değişkenli analize dahil edilmiştir.

4.4. Yapay Zekâ Yaklaşımı ile Tahminsel Modelleme

4.4.1. Önişleme

Transformasyon

Analizde kullanılacak sayısal değişkenlerin [yaş, LNs (total), CRP (preop), nötrofil (preop), hemoglobin (preop), lenfosit (preop), platelet (preop), ALT (preop), AST (preop) ve albumin (preop)] hem orijinal versiyonlarının hem de logaritmik dönüştürülmüş versiyonlarının dağılımları görsel olarak incelendi (Şekil 9). Orijinal versiyonu ileri derecede sağa çarpık olan ve dönüştürme ile dağılımı normale yaklaşan CRP (preop) değişkeni logaritmik versiyonu ile kullanıldı (recipes::step_log fonksiyonu ile).



Şekil 9. Sayısal değişkenlerin orijinal ve logaritmik versiyonlarının yoğunluk grafikleri

Normalizasyon

Tüm sayısal değişkenler ortalaması 1, standart sapması 0 olacak şekilde normalize edildi (recipes::step_normalize fonksiyonu ile).

Veri Setinin Eğitim/Test Setlerine Bölünmesi

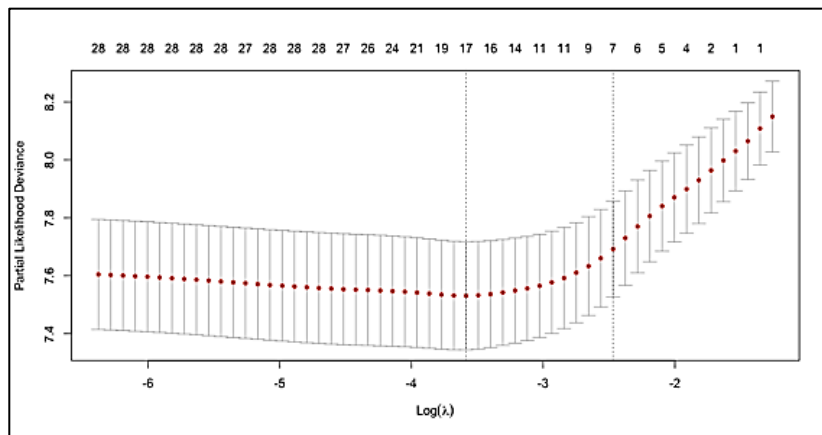
Gereç ve yöntem kısmında belirtilen yaklaşım ile üç farklı senaryo oluşturacak şekilde eğitim ve test setleri oluşturulmuştur. Bootstrapping işlemi için rsample::bootstraps, çapraz doğrulama işlemi için rsample::vfold_cv fonksiyonları kullanılmıştır.

Eksik Veri Tamamlama

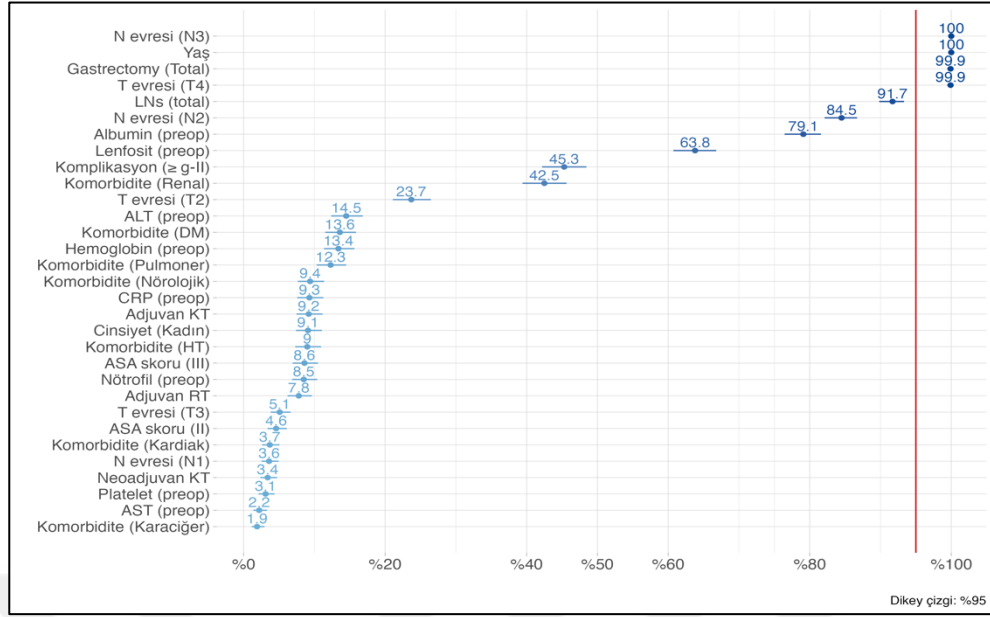
Eksik veri tamamlama işlemi veri setinin eğitim ve test setlerin bölünmesinden sonra tamamlanmıştır. Bunun için recipes::step_impute_knn fonksiyonu kullanılmıştır.

Özellik Seçimi

Seçilmiş değişkenlerin belirlenmesi için 1 000 bootstraps ile oluşturulan veri setlerine LASSO regresyonu uygulanmıştır. Lasso regresyon analizinin örnek bir sonucu (1 000. bootstrap) Şekil 10'da gösterilmiştir. Sonuçta elde edilen 1 000 farklı seçilmiş değişken havuzundan dört değişken “seçilmiş değişken” olarak tanımlandı. Bu değişkenler ve havuzda yer alma oranları, N evresi: %100, Yaş: %100, Gastrektomi tipi: %99.9, T evresi: %99.9 olarak elde edildi. Tüm değişkenlerin havuzda yer alma oranları Şekil 11’de gösterilmiştir.



Şekil 10. LASSO regresyon ile değişken seçimine örnek [Bootstrap sayısı: 1 000, lambda (min): -3.585485, lambda (1se): -2.46908, Seçilmiş değişkenler: Yaş, LNs (total), Albumin (preop), Gastrektomi tipi (Total), T evresi (T4), N evresi (N2), N evresi (N3)]



Şekil 11. Değişkenlerin 1 000-bootstrap eğitim veri setinde değişken havuzunda bulunma oranları ve güven aralıkları

4.4.2. Tidymodels ile Makine Öğrenmesi

Tidymodels ile bag tree, boost tree, RF, parametrik regresyon ve PH modelleri önce tüm değişkenler ile sonrasında seçilmiş değişkenler kullanılarak geliştirilmiştir. Geliştirilen tüm modellere ait optimum parametre değerleri Tablo 10'da verilmiştir.

Tablo 10. Tidymodels algoritmaları için optimum parametre değerleri

Model (parametre)	Değişken	Sen-1	Sen-2	Sen-3				
				1	2	3	4	5
Bag tree (cost_complexity)	Tüm	0	0	0	0	0	0	0
	Seçilmiş	0	0	0	0	0	0	0
Boost tree (trees)	Tüm	500	500	500	500	500	500	500
	Seçilmiş	500	500	400	500	500	500	500
RF (trees)	Tüm	100	100	500	100	100	500	300
	Seçilmiş	100	300	100	300	100	500	300
Parametric (dist)	Tüm	L-L	L-L	L-L	L-L	L-L	L-G	L-L
	Seçilmiş	L-L	L-L	L-L	L-L	L-G	rayleigh	L-L
PH (Penalty)	Tüm	0.01	0.02	0.01	0	0.01	0.01	0.01
	Seçilmiş	0.01	0.03	0.01	0	0.02	0.03	0.01

Sen: Senaryo, RF: Random Forest, PH: Proportional Hazard, L-L: log-logistic, L-G: log-gaussian

Tüm değişkenlerin kullanıldığı tidymodels uygulamalarının C-indeks değerleri arasında farklı senaryolardaki test setlerinde sırasıyla PH, parametrik ve PH algoritmaları en iyi performansı gösterdi. Seçilmiş değişkenlerin kullanıldığı test setlerinde ise her üç senaryoda da parametrik algoritması en iyi performansı gösterdi. Test setlerinde en yüksek skor 3. senaryoda PH algoritması ile tüm değişkenlerin olduğu sette elde edildi (C-indeks: 0.840). Geliştirilen tüm modellerin C-indeks skorları Tablo 11’de ve Ek 2’de sunulmuştur.

Tablo 11. Tidymodels algoritmalarının performans skorları (C-indeks)

Değişken	Model	Senaryo-1			Senaryo-2			Senaryo-3		
		Eğitim	Test-1	Test-2	Eğitim	Test-1	Test-2	Eğitim	Test-1	Test-2
Tüm	Bag tree	0.771	0.625	0.708	0.787	0.616	0.721	0.753	0.683	0.742
Tüm	Boost tree	0.885	0.664	0.819	0.893	0.671	0.828	0.853	0.719	0.831
Tüm	RF	0.845	0.676	0.822	0.910	0.678	0.824	0.825	0.730	0.825
Tüm	Parametrik	0.799	0.678	0.822	0.803	0.679	0.839	0.770	0.724	0.835
Tüm	PH	0.797	0.682	0.832	0.798	0.676	0.837	0.766	0.732	0.840
Seçilmiş	Bag tree	0.721	0.615	0.726	0.737	0.610	0.750	0.714	0.584	0.760
Seçilmiş	Boost tree	0.810	0.673	0.822	0.825	0.668	0.831	0.774	0.681	0.825
Seçilmiş	RF	0.795	0.663	0.802	0.829	0.653	0.795	0.766	0.664	0.806
Seçilmiş	Parametrik	0.776	0.680	0.824	0.777	0.677	0.836	0.740	0.711	0.829
Seçilmiş	PH	0.773	0.679	0.823	0.776	0.676	0.827	0.738	0.708	0.826

RF: Random Forest, PH: Proportional Hazard

Bir diğer performans metriği olan iBS’nin değerlendirmesinde, tüm değişkenlerin kullanıldığı senaryolarda KTÜ test setinde PH ve Yonsei test setinde sırasıyla bag tree, parametrik ve parametrik algoritmaları en iyi performansı gösterdi. Seçilmiş değişkenlerin kullanıldığı farklı senaryolarda KTÜ test setinde sırasıyla PH, PH ve RF algoritmaları ve Yonsei test setinde bag tree, parametrik ve parametrik algoritmaları en iyi performansı gösterdi. En düşük iBS değeri 1. senaryoda Bag tree ile tüm değişkenlerin olduğu Yonsei test setinde elde edildi (iBS: 0.040). Tüm modellerin iBS skorları Tablo 12’de verilmiş ve ayrıca Ek 3’te sunulmuştur.

Tablo 12. Tidymodels algoritmalarının performans skorları (iBS)

Değişken	Model	Senaryo-1			Senaryo-2			Senaryo-3		
		Eğitim	Test-1	Test-2	Eğitim	Test-1	Test-2	Eğitim	Test-1	Test-2
Tüm	Bag tree	0.094	0.188	0.040	0.080	0.186	0.043	0.110	0.161	0.042
Tüm	Boost tree	0.086	0.188	0.045	0.079	0.193	0.046	0.094	0.165	0.043
Tüm	RF	0.116	0.182	0.042	0.083	0.184	0.041	0.119	0.155	0.046
Tüm	Parametrik	0.127	0.185	0.040	0.128	0.187	0.040	0.136	0.156	0.041
Tüm	PH	0.126	0.177	0.042	0.129	0.180	0.044	0.136	0.151	0.042
Seçilmiş	Bag tree	0.122	0.196	0.043	0.114	0.200	0.046	0.135	0.186	0.050
Seçilmiş	Boost tree	0.114	0.188	0.048	0.113	0.193	0.048	0.126	0.245	0.051
Seçilmiş	RF	0.120	0.187	0.045	0.101	0.199	0.047	0.128	0.184	0.050
Seçilmiş	Parametrik	0.131	0.185	0.043	0.134	0.187	0.044	0.145	0.329	0.046
Seçilmiş	PH	0.131	0.180	0.046	0.135	0.182	0.049	0.143	0.311	0.052

RF: Random Forest, PH: Proportional Hazard

4.4.3. Cox PH ile Makine Öğrenmesi

Tüm değişkenlerin kullanıldığı Cox PH ile tahminsel modellemede test setlerindeki en yüksek C-indeks 0.735 (Senaryo 3, Yonsei test seti) ve en düşük iBS 0.088 (Senaryo 2, Yonsei test seti) olarak elde edildi. Seçilmiş değişkenler kullanıldığında test setlerindeki en yüksek C-indeks 0.709 (Senaryo 2, Yonsei test seti) ve en düşük iBS 0.103 (Senaryo 2, Yonsei test seti) olarak elde edildi. Cox PH ile tahminsel modellemenin sonuçları Tablo 13'te sunulmuştur. Tüm modellerin sonuçları ayrıca Ek 4 ve Ek 5'de verilmiştir.

Tablo 13. Cox PH tahminsel modellerinin performans skorları (C-indeks ve iBS)

Değişken	Metrik	Senaryo-1			Senaryo-2			Senaryo-3		
		Eğitim	Test-1	Test-2	Eğitim	Test-1	Test-2	Eğitim	Test-1	Test-2
Tüm	C-indeks	0.780	0.680	0.730	0.780	0.672	0.727	0.759	0.714	0.735
	iBS	0.140	0.195	0.090	0.143	0.196	0.088	0.148	0.172	0.094
Seçilmiş	C-indeks	0.765	0.680	0.705	0.767	0.677	0.709	0.734	0.694	0.708
	iBS	0.142	0.192	0.104	0.145	0.193	0.103	0.153	0.377	0.119

4.4.4. Random Forest ile Makine Öğrenmesi

Her bir RF algoritması eğitimi için veri setine özgü optimum parametreler kullanılmıştır (Tablo 14). Parametre değerleri ile değişkenlik gösteren performans skorlarının örneği Ek 6'da ve RF ile oluşturulan çok sayıda ağaç yapılarının bir örneği Ek 7'de gösterilmiştir.

Tablo 14. Random Forest algoritması için optimum parametre değerleri

Değişken	Parametre	Sen-1	Sen-2	Sen-3				
				1	2	3	4	5
Tüm	mtry	2	4	2	2	2	4	2
	nodesize	7	1	3	9	7	7	1
	ntree	200	1000	500	100	500	500	500
	splitrule	logrank	logrank	logrank	logrank	logrank	logrank	logrank
	<i>Performans</i>	<i>0.758</i>	<i>0.933</i>	<i>0.735</i>	<i>0.715</i>	<i>0.735</i>	<i>0.731</i>	<i>0.739</i>
Seçilmiş	mtry	2	4	2	2	2	2	2
	nodesize	10	1	10	30	10	10	30
	ntree	200	500	100	200	200	100	200
	splitrule	logrank	lrs	lrs	lrs	lrs	logrank	bs.gradient
	<i>Performans</i>	<i>0.747</i>	<i>0.88</i>	<i>0.721</i>	<i>0.709</i>	<i>0.725</i>	<i>0.718</i>	<i>0.722</i>

Sen: Senaryo, lrs: logrankscore

Tüm değişkenler kullanıldığında test setlerindeki en yüksek C-indeks 0.746 (Senaryo 2, Yonsei test seti) ve en düşük iBS 0.098 (Senaryo 2, Yonsei test seti) olarak elde edildi. Seçilmiş değişkenler kullanıldığında test setlerindeki en yüksek C-indeks 0.736 (Senaryo 3, Yonsei test seti) ve en düşük iBS 0.112 (Senaryo 1, Yonsei test seti) olarak elde edildi. Random Forest ile elde edilen performans sonuçları Tablo 15’te sunulmuştur. Tüm modellerin sonuçları ayrıca Ek 8 ve Ek 9’da verilmiştir.

Tablo 15. Random Forest tahminsel modellerinin performans skorları (C-indeks ve iBS)

Değişken	Metrik	Senaryo-1			Senaryo-2			Senaryo-3		
		Eğitim	Test-1	Test-2	Eğitim	Test-1	Test-2	Eğitim	Test-1	Test-2
Tüm	C-indeks	0.863	0.660	0.742	0.860	0.672	0.746	0.838	0.703	0.742
	iBS	0.109	0.194	0.109	0.006	0.193	0.098	0.090	0.177	0.124
Seçilmiş	C-indeks	0.795	0.650	0.735	0.859	0.626	0.702	0.735	0.664	0.736
	iBS	0.122	0.198	0.112	0.028	0.270	0.121	0.147	0.233	0.130

4.4.5. CoxTime ile Derin Öğrenme

CoxTime ile oluşturulan eğitim modellerinin için kullanılan optimum parametre değerleri Tablo 16’da sunulmuştur.

Tablo 16. CoxTime modellerine ait optimum parametre değerleri

Değişken	Parametre	Sen-1	Sen-2	Sen-3				
				1	2	3	4	5
Tüm	num_nodes	[128, 128]	[128, 128]	[128, 128]	[128, 128]	[128, 128]	[128, 128]	[128, 128]
	dropout	0.188	0.092	0.108	0.23	0.187	0.068	0.063
	learning_rate	0.00792	0.00451	0.00093	0.00566	0.00213	0.00521	0.00208
	batch_size	512	512	128	128	32	256	128
	num_layers	2	3	3	1	2	1	1
Seçilmiş	num_nodes	[64, 64]	[128, 128]	[128, 128]	[128, 128]	[128, 128]	[128, 128]	[128, 128]
	dropout	0.107	0.437	0.272	0.012	0.018	0.186	0.361
	learning_rate	0.00548	0.00659	0.00629	0.00313	0.004	0.00206	0.00711
	batch_size	32	32	128	128	128	128	32
	num_layers	1	3	1	3	3	2	1

Sen: Senaryo

Eğitim setlerinde elde edilen C-indeks değerleri farklı senaryolar için tüm değişkenlerin kullanıldığı modellerde sırasıyla 0.800, 0.880 ve 0.798 iken seçilmiş değişkenlerin kullanıldığı modellerde sırasıyla 0.750, 0.793 ve 0.746 olarak elde edildi. Tüm değişkenler kullanıldığında test setlerindeki en yüksek C-indeks 0.834 (Senaryo 3, Yonsei test seti) ve en düşük iBS 0.084 (Senaryo 1, Yonsei test seti) olarak elde edildi. Seçilmiş değişkenler kullanıldığında test setlerindeki en yüksek C-indeks 0.836 ve en düşük iBS 0.092 (Senaryo 1, Yonsei test seti) olarak elde edildi. CoxTime ile tahminsel modellemenin performans sonuçları Tablo 17, Ek 10 ve Ek 11’de sunulmuştur.

Tablo 17. CoxTime modelinin performans skorları (C-indeks ve iBS)

Değişken	Metrik	Senaryo-1			Senaryo-2			Senaryo-3		
		Eğitim	Test-1	Test-2	Eğitim	Test-1	Test-2	Eğitim	Test-1	Test-2
Tüm	C-indeks	0.800	0.675	0.829	0.880	0.645	0.824	0.798	0.718	0.834
	iBS	0.139	0.214	0.084	0.091	0.210	0.097	0.131	0.182	0.095
Seçilmiş	C-indeks	0.750	0.649	0.836	0.793	0.668	0.819	0.746	0.709	0.828
	iBS	0.159	0.232	0.092	0.136	0.202	0.096	0.152	0.429	0.123

4.4.6. DeepHit ile Derin Öğrenme

DeepHit ile oluşturulan eğitim modellerine ait optimum parametre değerleri Tablo 18’de sunulmuştur.

Tablo 18. DeepHit modellerine ait optimum parametre değerleri

Değişken	Parametre	Sen-1	Sen-2	Sen-3				
				1	2	3	4	5
Tüm	num_nodes	[128, 128]	[64, 64]	[128, 128]	[128, 128]	[128, 128]	[64, 64]	[128, 128]
	dropout	0.221	0.094	0.157	0.385	0.134	0.002	0.167
	learning_rate	0.00542	0.00459	1e-05	0.02063	0.00382	0.00087	0.03435
	batch_size	32	64	256	128	32	32	128
	num_layers	4	1	4	4	3	1	2
	alpha	0.402	0.356	0.119	0.407	0.421	0.32	0.097
	sigma	0.635	0.337	0.007	0.67	0.512	0.638	0.804
Seçilmiş	num_nodes	[128, 128]	[64, 64]	[128, 128]	[128, 128]	[32, 32]	[64, 64]	[128, 128]
	dropout	0.099	0.014	0.122	0.415	0.199	0.011	0.278
	learning_rate	0.00083	0.00347	0.01598	0.01859	0.00537	0.00491	0.02843
	batch_size	32	32	256	512	128	128	128
	num_layers	1	2	3	3	2	2	1
	alpha	0.472	0.273	0.473	0.242	0.301	0.015	0.271
	sigma	0.283	0.662	0.568	0.326	0.253	0.652	0.259

Sen: Senaryo

Tüm değişkenler kullanıldığında test setlerindeki en yüksek C-indeks 0.827 (Senaryo 1, Yonsei test seti) ve en düşük iBS 0.152 (Senaryo 2, Yonsei test seti) olarak elde edildi. Seçilmiş değişkenler kullanıldığında test setlerindeki en yüksek C-indeks 0.817 (Senaryo 1, Yonsei test seti) ve en düşük iBS 0.137 (Senaryo 1, Yonsei test seti) olarak elde edildi. DeepHit ile tahminsel modellemenin performans sonuçları Tablo 19’da sunulmuştur. Performans skorları ayrıca görsel olarak Ek 10 ve Ek 11’de sunulmuştur.

Tablo 19. DeepHit modelinin performans skorları (C-indeks ve iBS)

Değişken	Metrik	Senaryo-1			Senaryo-2			Senaryo-3		
		Eğitim	Test-1	Test-2	Eğitim	Test-1	Test-2	Eğitim	Test-1	Test-2
Tüm	C-indeks	0.862	0.654	0.827	0.949	0.668	0.767	0.787	0.667	0.755
	iBS	0.140	0.166	0.172	0.020	0.183	0.152	0.137	0.205	0.204
Seçilmiş	C-indeks	0.834	0.640	0.817	0.876	0.645	0.784	0.766	0.600	0.804
	iBS	0.121	0.183	0.137	0.080	0.231	0.144	0.161	0.417	0.188

4.4.7. DeepSurv ile Derin Öğrenme

DeepSurv ile oluşturulan eğitim modellerinin ayarları için kullanılan optimum parametre değerleri Tablo 20’de sunulmuştur.

Tablo 20. DeepSurv modellerine ait optimum parametre değerleri

Değişken	Parametre	Sen-1	Sen-2	Sen-3				
				1	2	3	4	5
Tüm	num_nodes	[128, 128]	[128, 128]	[128, 128]	[128, 128]	[128, 128]	[64, 64]	[128, 128]
	dropout	0.301	0.151	0.185	0.174	0.068	0.155	0.062
	learning_rate	0.00591	0.00394	0.00375	0.004	0.00117	0.00731	0.00024
	batch_size	64	64	32	32	32	32	512
	num_layers	4	1	3	4	4	3	2
Seçilmiş	num_nodes	[128, 128]	[64, 64]	[128, 128]	[128, 128]	[128, 128]	[128, 128]	[64, 64]
	dropout	0.058	0.029	0.073	0.249	0.237	0.102	0.107
	learning_rate	0.00247	0.00576	0.01672	0.00433	0.00504	0.00477	0.01953
	batch_size	32	128	256	128	128	32	128
	num_layers	4	3	4	2	4	2	2

Sen: Senaryo

Tüm değişkenler kullanıldığında test setlerindeki en yüksek C-indeks 0.824 (Senaryo 3, Yonsei test seti) ve en düşük iBS 0.097 (Senaryo 1, Yonsei test seti) olarak elde edildi. Seçilmiş değişkenler kullanıldığında ise test setlerindeki en yüksek C-indeks 0.838 (Senaryo 2, Yonsei test seti) ve en düşük iBS 0.101 (Senaryo 1, Yonsei test seti) olarak elde edildi. DeepSurv ile tahminsel modellemenin sonuçları Tablo 21’de sunulmuştur. Ayrıca C-indeks ve iBS sonuçları görsel olarak Ek 10 ve Ek 11’de sunulmuştur.

Tablo 21. DeepSurv modelinin performans skorları (C-indeks ve iBS)

Değişken	Metrik	Senaryo-1			Senaryo-2			Senaryo-3		
		Eğitim	Test-1	Test-2	Eğitim	Test-1	Test-2	Eğitim	Test-1	Test-2
Tüm	C-indeks	0.857	0.675	0.821	0.931	0.675	0.788	0.809	0.691	0.824
	iBS	0.101	0.182	0.097	0.056	0.189	0.099	0.121	0.195	0.107
Seçilmiş	C-indeks	0.807	0.656	0.799	0.782	0.661	0.838	0.743	0.704	0.826
	iBS	0.126	0.222	0.101	0.141	0.204	0.113	0.150	0.460	0.114

4.4.8. Yapay Zekâ Yaklaşımı ile Tahminsel Modellemenin Sonuçlarına Genel Bakış

Makine öğrenmesi ve derin öğrenme modelleri tüm değişkenler ile kullanıldığında elde edilen performans skorları Tablo 22, Ek 12 ve Ek 13’te, seçilmiş değişkenler ile kullanıldığında elde edilen performans skorları Tablo 23, Ek 14 ve Ek 15’de sunulmuştur.

Tablo 22. Tüm değişkenlerin kullanıldığı modellerin skorları (Veri setine göre)

Model	Metrik	Eğitim			Test-1			Test-2		
		Sen-1	Sen-2	Sen-3	Sen-1	Sen-2	Sen-3	Sen-1	Sen-2	Sen-3
TM: Bag tree	C-indeks	0.771	0.787	0.753	0.625	0.616	0.683	0.708	0.721	0.742
TM: Bag tree	iBS	0.094	0.080	0.110	0.188	0.186	0.161	0.040	0.043	0.042
TM: Boost tree	C-indeks	0.885	0.893	0.853	0.664	0.671	0.719	0.819	0.828	0.831
TM: Boost tree	iBS	0.086	0.079	0.094	0.188	0.193	0.165	0.045	0.046	0.043
TM: RF	C-indeks	0.845	0.910	0.825	0.676	0.678	0.730	0.822	0.824	0.825
TM: RF	iBS	0.116	0.083	0.119	0.182	0.184	0.155	0.042	0.041	0.046
TM: Parametrik	C-indeks	0.799	0.803	0.770	0.678	0.679	0.724	0.822	0.839	0.835
TM: Parametrik	iBS	0.127	0.128	0.136	0.185	0.187	0.156	0.040	0.040	0.041
TM: PH	C-indeks	0.797	0.798	0.766	0.682	0.676	0.732	0.832	0.837	0.840
TM: PH	iBS	0.126	0.129	0.136	0.177	0.180	0.151	0.042	0.044	0.042
Cox	C-indeks	0.780	0.780	0.759	0.680	0.672	0.714	0.730	0.728	0.735
Cox	iBS	0.140	0.143	0.148	0.195	0.196	0.172	0.090	0.088	0.094
Random Forest	C-indeks	0.863	0.860	0.838	0.660	0.672	0.703	0.742	0.746	0.742
Random Forest	iBS	0.109	0.006	0.090	0.194	0.193	0.177	0.109	0.098	0.124
CoxTime	C-indeks	0.800	0.880	0.798	0.675	0.645	0.718	0.829	0.824	0.834
CoxTime	iBS	0.139	0.091	0.131	0.214	0.210	0.182	0.084	0.097	0.095
DeepHit	C-indeks	0.862	0.949	0.787	0.654	0.668	0.667	0.827	0.767	0.755
DeepHit	iBS	0.140	0.020	0.137	0.166	0.183	0.205	0.172	0.152	0.204
DeepSurv	C-indeks	0.857	0.931	0.809	0.675	0.675	0.691	0.821	0.788	0.824
DeepSurv	iBS	0.101	0.056	0.121	0.182	0.189	0.195	0.097	0.099	0.107

Sen: Senaryo, TM: TidyModels, RF: Random Forest, PH: Proportional Hazard

Tablo 23. Seçilmiş değişkenlerin kullanıldığı modellerin skorları (Veri setine göre)

Model	Metrik	Eğitim			Test-1			Test-2		
		Sen-1	Sen-2	Sen-3	Sen-1	Sen-2	Sen-3	Sen-1	Sen-2	Sen-3
TM: Bag tree	C-indeks	0.721	0.737	0.714	0.615	0.610	0.584	0.726	0.750	0.760
TM: Bag tree	iBS	0.122	0.114	0.135	0.196	0.200	0.186	0.043	0.046	0.050
TM: Boost tree	C-indeks	0.810	0.825	0.774	0.673	0.668	0.681	0.822	0.831	0.825
TM: Boost tree	iBS	0.114	0.113	0.126	0.188	0.193	0.245	0.048	0.048	0.051
TM: RF	C-indeks	0.795	0.829	0.766	0.663	0.653	0.664	0.802	0.795	0.806
TM: RF	iBS	0.120	0.101	0.128	0.187	0.199	0.184	0.045	0.047	0.050
TM: Parametrik	C-indeks	0.776	0.777	0.740	0.680	0.677	0.711	0.824	0.836	0.829
TM: Parametrik	iBS	0.131	0.134	0.145	0.185	0.187	0.329	0.043	0.044	0.046
TM: PH	C-indeks	0.773	0.776	0.738	0.679	0.676	0.708	0.823	0.827	0.826
TM: PH	iBS	0.131	0.135	0.143	0.180	0.182	0.311	0.046	0.049	0.052
Cox	C-indeks	0.765	0.767	0.734	0.680	0.677	0.694	0.705	0.709	0.708
Cox	iBS	0.142	0.145	0.153	0.192	0.193	0.377	0.104	0.103	0.119
Random Forest	C-indeks	0.795	0.859	0.735	0.650	0.626	0.664	0.735	0.702	0.736
Random Forest	iBS	0.122	0.028	0.147	0.198	0.270	0.233	0.112	0.121	0.130
CoxTime	C-indeks	0.750	0.793	0.746	0.649	0.668	0.709	0.836	0.819	0.828
CoxTime	iBS	0.159	0.136	0.152	0.232	0.202	0.429	0.092	0.096	0.123
DeepHit	C-indeks	0.834	0.876	0.766	0.640	0.645	0.600	0.817	0.784	0.804
DeepHit	iBS	0.121	0.080	0.161	0.183	0.231	0.417	0.137	0.144	0.188
DeepSurv	C-indeks	0.807	0.782	0.743	0.656	0.661	0.704	0.799	0.838	0.826
DeepSurv	iBS	0.126	0.141	0.150	0.222	0.204	0.460	0.101	0.113	0.114

Sen: Senaryo, TM: TidyModels, RF: Random Forest, PH: Proportional Hazard

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Sunulan çalışmada mide kanseri nedeniyle küratif cerrahi tedavi geçiren hastalarda farklı makine öğrenmesi ve derin öğrenme yöntemlerinin sağkalım tahmini üzerine olan etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla eğitilen modeller, farklı karakterdeki hastaları içeren test gruplarında değerlendirilmiştir. Bu değerlendirme için üç farklı senaryo ile eğitim ve test setleri oluşturularak sonuçlar arasındaki potansiyel değişkenlik de değerlendirilmek istenmiştir. Tahmin üzerindeki etkinlik, hem C-indeks gibi ayırım gücünü ölçen bir metrik, hem de iBS gibi ayırım gücünü ve kalibrasyonu birlikte ölçen bir metrik ile değerlendirilmiştir. Sonuç olarak farklı senaryolarda ve farklı veri setlerinde küçük farklılıklar gösteren, ancak hemen tamamı kabul edilebilir düzeyde ayırım gücü ve kalibrasyon gösteren sonuçlar gözlemlendi.

Tüm değişkenlerin kullanıldığı modellerde, eğitim setinde Boost tree modelinin ve RF modelinin en iyi ayırım gücü ve kalibrasyon gösteren modeller olduğu ayrıca yeniden örnekleme uygulanan senaryoda ise DeepHit ve DeepSurv derin öğrenme modellerinin mükemmel yakın ayırım gücü gösterdiği saptanmıştır. Eğitim setine benzer klinik özelliklerden oluşan KTÜ test veri setinde, farklı senaryolara rağmen tidymodels'in PH modeli en iyi skorları gösterirken bunu parametrik modeller ve DeepHit takip etti. Özellikle DeepHit modelinin ilk senaryoda en iyi, ikinci senaryoda ise ikinci en iyi iBS skorunu gösterdiği saptanmıştır. Eğitim setinden çok farklı klinik özellikteki hastalardan oluşan Yonsei test veri setinde ise tidymodels'in parametrik ve PH modellerinin en iyi skorları gösterdiği, derin öğrenme uygulamalarının kabul edilebilir ayırım gücü yanında makine öğrenmesi yöntemlerine kıyasla daha düşük kalibrasyon gücü gösterdiği saptanmıştır. Sadece seçilmiş dört değişken ile yapılan değerlendirmede ise, eğitim setinde Boost tree ve DeepHit modellerinin diğer modellere kıyasla daha iyi ayırım gücü ve kalibrasyon gösterdiği, KTÜ test setinde başta parametrik model olmak üzere farklı tidymodels uygulamalarının daha iyi performans gösterdiği, Yonsei test veri setinde ise parametrik modele ilave olarak CoxTime ve DeepSurv modellerinin de iyi performans gösterdiği gözlemlenmiştir.

Kanser araştırmalarındaki sağkalım tahmini, hastalığın seyrini öngörmek, tedavi kararlarını yönlendirmek ve tedavi etkinliğini değerlendirmek için büyük önem taşır. Ayrıca sağkalım sonuçlarının doğru tahmin edilmesi, bireysel risk profillerine dayalı kişiselleştirilmiş hasta bakımına katkı sağlar. Kanser heterojen yapısı ve dinamik doğası

bu tahminin geçerliliğini zorlaştırır. Bu sebeple gelişmiş istatistiksel ve yapay zekâ teknikleri çeşitli klinik, patolojik ve moleküler verilerin entegrasyonunu sağlayarak daha doğru sağkalım tahminlerinin oluşturulmasına imkân sağlamaktadır. Bu tahmin modelleri sadece olası hasta sonuçlarına ışık tutmakla kalmaz, aynı zamanda klinik çalışma tasarımlarını optimize etmek için bir yol sağlayarak yeni tedavilerin geliştirilmesini hızlandırma potansiyeli taşımaktadır.

Birçok farklı kanser tipi için yapılan çalışmalarda makine öğrenmesi ya da derin öğrenme gibi modelleme yöntemlerinin klasik modellerden daha etkili olabildiği gösterilmiştir (119). Sinoviyal sarkom, ağız içi kanserler, nöroendokrin tümör, larinks kanseri, meme kanseri gibi birçok kanserde güncel yöntemlerin daha etkili olabildiği bilinmektedir (4, 120-123). Sun ve arkadaşlarının 2023 yılında yayınlanan çalışmasında, SEER veri tabanı kullanılarak larinks skuamöz hücreli kanser hastalarında sağkalım tahmini için RF ve Cox regresyonu karşılaştırılmıştır (103). Random Forest modelinin C-indeksi, AUC, Brier skoru ve kalibrasyon grafiği açısından Cox regresyondan daha iyi tahmin performansına sahip olduğu bulunmuştur. Örneğin, 5-yıl sağkalım tahmini için, eğitim setinde RF'nin C-indeksi 0.80 iken Cox'un C-indeksi 0.75 olarak hesaplanmıştır. Test setindeki sonuçlar da sırasıyla 0.79 ve 0.72 olarak bulunmuştur. Zhang ve arkadaşlarının çalışmasında ise özofagus skuamöz hücreli kanser hastalarında altı farklı makine öğrenmesi modeli (Rpart, ElasticNet, GBM, RF, GLMboost ve genişletilmiş CoxPH) geliştirilmiş, en iyi sonuç genişletilmiş CoxPH modeli ile sağlanmıştır. Farklı modellerde 0.692-0.731 arasında C-indeksi skorları elde edilmiştir (124).

Benzer çalışmalar gen ekspresyonu, radyomik ve histopatoloji gibi farklı veri kaynaklarına dayalı olarak kolorektal kanser, pankreas kanseri gibi birçok gastrointestinal kanser alanında da yapılmaya devam etmektedir (125-128). Farklı veri türlerinde 0.65-0.85 arasında uyum indeksleri belirtilen çalışmalarda sadece sağkalım öngörüsü değil aynı zamanda sağkalım ile ilişkili olabilen yeni prognostik faktörler ve biyobelirteçler tanımlanmıştır. Hueman ve arkadaşları makine öğrenmesini kullanarak tümörün derinliği, lenf nodu durumu, metastaz, yaş, CEA düzeyi ve tümörün yerleşim yeri gibi farklı faktörlere dayalı olarak kolon ve rektum kanserleri için prognostik bir sistem oluşturup bunu TNM evrelendirme sistemi ile karşılaştırmışlardır (127). Bu çalışmada prognostik modelin TNM sistemine göre daha yüksek doğruluk oranına sahip olduğunu, ayrıca, modele daha fazla faktör eklemenin performansını artırdığını gösterilmiştir. C-indeksi

prognostik model için 0.780, TNM sistemi için ise 0.770 olarak saptanmış ve modele farklı değişkenlerin ilavesi ile modelin uyum indeksinin 0.791'e kadar yükseldiğini görülmüştür. Genomik ve transkriptomik veri gibi doğrusal verilerde derin öğrenmenin makine öğrenmesinden daha etkili olabileceği hipotezi öne sürülmüş, Huang ve arkadaşlarının TGCA verisetindeki 12 farklı kanser tipi için yaptıkları çalışmada Cox-nnet, DeepSurv ve Cox network-AutoEncoder yöntemlerinin daha üstün bir performans gösterdiği saptanmıştır (129). Aynı çalışmada modellerin performans skorlarının kanserden kansere çok fark ettiğini, ancak aynı kanser içinde farklı modellerin performans skorlarının yakın olduğu gösterilmiştir.

Kullanım alanlı gittikçe genişleyen yapay zekâ uygulamaları mide kanserinde de kullanılmaya başlamıştır. Yapay zekânın mide kanserindeki kullanım amaçları tanısai, evreleme, risk faktörü belirleme ve prognoz tahmini olarak dört farklı kategoride değerlendirilmektedir. Sunulan çalışma prognoz tahmini üzerine odaklansa da diğer üç kategoride yaşanan gelişmeler farklı algoritmaların sağkalım modellerinde kullanılmasına imkân tanımıştır. Tanısai ve evreleme amacıyla kullanılan modeller çoğunlukla CNN mimarisine dayanıyordu. Mide endoskopik görüntülerini sınıflayarak mide kanserini diğer benign mide lezyonlarından ayıran çalışmalar %84-96 doğruluk oranları bildirmişlerdir (89, 90, 130, 131). Evreleme amaçlı çalışmalar da tedavi öncesi bilgisayarlı tomografi görüntülerine dayalı olarak ResNet, DenseNet gibi CNN algoritmaları ile lenf nodu metastazı, submukozal invazyon, karaciğer/periton metastazı ve T evresi öngörülerinde klinikte kullanılabilecek başarılı sonuçlar bildirmişlerdir (91, 132-135). Prognostik risk faktörü belirleme çalışmaları da ANN mimarisini ya da RF algoritmasını kullanarak farklı laboratuvar ve klinik verilerin sağkalım ile olan ilişkisini değerlendirmeyi amaçlamışlardır (83, 85, 136).

Sağkalım süresini ya da belli bir zamandaki sağkalım ihtimalini tahmin etmeye yönelik çalışmalar 2008 yılına kadar uzanmaktadır. Hiyerarşik ANN modellerinin kullanıldığı çalışmalar sinir ağı mimarisinin klasik Cox modellemenin varsayımsal kısıtlılıklarını ortadan kaldırdığını ve sağkalım analizlerinde kullanılabilecek yöntemler olduğunu ortaya sürmüşlerdir (137-139).

Özellikle son beş yılda yapay zekâ uygulamaları mide kanserinde prognoz tahmini için daha çok kullanılmaya başlanmıştır. Zhang ve arkadaşları 2020 yılında klinik veri kullanmadan sadece bilgisayarlı tomografi görüntüleri üzerinden CNN modeli geliştirdiler

(93). Bunu, 24 özelliğin kullanıldığı radyomik model ve üç klinik değişken ile oluşturulan Cox modeli ile karşılaştırdılar. On sekiz katmanlı CNN modeli, eğitim veri setinde 0.82, dış geçerlilik veri setinde 0.78 C-indeks skoruna ulaşırken, bu skorlar radyomik modelde 0.66 ve 0.72, klinik modelde 0.73 ve 0.71 idi. Derin öğrenmenin etkinliğini gösteren bu çalışmanın önemli bir diğer bulgusu da sadece üç değişkenin (adjuvan kemoterapi kullanımı, T evresi ve N evresi) kullanıldığı klinik modelin etkinliği idi. Sunulan çalışmada da seçilmiş dört değişken (yaş, T evresi, N evresi, gastrektomi tipi) ile yapılan analiz 26 değişken ile yapılan analiz ile benzer etkinliği gösteriyordu. Tidymodels'in PH modelinde KTÜ dış geçerlilik veri seti için tüm değişkenler kullanıldığında 0.682, 0.676, 0.732 olan C-indeks skorları dört değişkenli modelde 0.679, 0.676, 0.708 olarak elde edildi. Modelin kalibrasyonunu yansıtan iBS skorları da tüm değişkenlerde 0.177, 0.180, 0.151 iken, seçilmiş değişkenlerde 0.180, 0.182, 0.311 olarak elde edildi. Bu tutarlılık Yonsei test setinde ve farklı modellerde de gözlenmişti. Çok sayıda değişken barındıran modeller ile tahmin yapabilme, klinik çalışma içinde başarılı olsa da genelleştirilebilirliği zor bir model ortaya çıkarmaktadır. Az sayıda ve kolay ulaşılabilir değişkenler ile oluşturulacak modellerin başka merkezler tarafından kullanılabilmesi ve test edilebilmesi açısından kritik öneme sahip olduğu belirtilebilir.

Çin, Japonya ve Amerikadaki farklı merkezlerin verilerini içeren üç farklı veri setini eğitim ve dış geçerlilik amaçlı kullanan ve 5-yıl sağkalım tahminine odaklanan bir başka ANN modeli çalışmasında, dokuz farklı değişken (hastane volümü, yaş, ırk, gastrektomi tipi, tümör boyutu, T evresi, metastatik lenf nodu sayısı, çıkarılan total lenf nodu sayısı, metastatik lenf nodu oranı) kullanılmıştır (86). Farklı veri setlerinden elde edilen AUC değerleri literatürdeki modellerin AUC değerlerinden daha iyi idi. Her ne kadar bu dokuz değişken bir çok veri setinde bulunabilecek değişkenler olsa da, veri yapısındaki farklılıklar yazarlar tarafından kısıtlılık olarak belirtilmiştir. Ancak modelin hem doğu hem de batı toplumunda dış geçerliliğinin çalışılması önemli bir avantaj olarak vurgulanmıştır. Mide kanseri gibi coğrafi ve ırksal farklılıklar olan bir hastalıkta bu önemli bir bulgu idi (140). Sunulan tez çalışmasında tümör boyutu değişkeninin eksik veri sebebiyle analiz dışı bırakılması ve her iki veri setinde de ırk bilgisinin olmaması, değişken sayısındaki artışın ve farklılıkların getirdiği problemlere örnek olarak gösterilebilir. Ayrıca gösterildiği üzere Türkiye ve Güney Kore'den iki yüksek volümlü merkezin hem hasta profilleri hem de sağkalım olasılıkları ciddi farklılıklar göstermekte idi. Bu farklılığa

rağmen çalışılan modellerin Yonsei veri setinde de ayırım gücü ve kalibrasyon gücünü koruması modellerin genelleştirilebilirliği için önem arz etmektedir.

Bir diğer çalışmada İngiltere ve Galler'in ulusal veri tabanında ki veriler ile oluşturulan RF sağkalım modeli on farklı değişkenden oluşmaktadır (87). Yaş, klinik T evresi, patolojik T evresi, klinik N evresi, performans durumu, ASA skoru, metastatik lenf nodu sayısı, diferansiyasyon derecesi, rezeksiyonun tamlığı ve neoadjuvan tedavi önemli değişkenler olarak belirtilmiştir. Tüm veri setlerinde bulunması mümkün olmayan bu değişkenler Boruta metodu ile belirlenmiştir (141). Çalışmada iç geçerlilik setinde elde edilen C-indeks skoru 0.76, iBS skoru 0.137 idi ve bu değerler TNM sınıflamasından çok daha başarılı sonuçlar göstermiştir. Random Forest'ın kullanıldığı mide kanseri yanında özofagus kanserini de içeren bir başka çalışmada 20 değişken kullanılmış, Cox modelinin yanında parametrik Gompertz modeli ve farklı ağaç yapılı modeller test edilmiştir (142). En yüksek C-indeks 0.736 ve en düşük iBS 0.166 ile RF modelinde elde edilmiştir.

Sunulan tez çalışmasında iki farklı RF modeli geliştirildi. Tidymodels'in RF algoritmasında özellikle dış geçerlilik setinde tüm değişkenlerin olduğu modelde 0.822, 0.824, 0.825 C-indeks ve 0.042, 0.041, 0.046 iBS skorları, dört değişkenli modelde 0.802, 0.795, 0.806 C-indeks ve 0.045, 0.047, 0.050 iBS skorları elde edilmiştir. Daha fazla ayar parametresi ile optimizasyonuna rağmen klasik RF sağkalım modelinin performansı ise daha düşük idi. Sunulan çalışmada literatürdeki RF sağkalım modellerinde elde edilen sonuçlara benzer sonuçlar elde edilmesi modelin kullanılmasını mümkün kılmaktadır.

Random Forest modeli ile elde edilen iyi sonuçlara rağmen çalışmada test edilen farklı modeller ile daha başarılı sonuçlar da gösterilmiştir. Özellikle tidymodels'in PH ve parametrik modelleri daha yüksek ayırım gücü ve kalibrasyon göstermiştir. Görece olarak daha yeni bir yaklaşım olan tidymodels ile literatürde bildirilmiş herhangi bir sağkalım çalışması bulunmamaktadır. Bu sebeple sunulan tez çalışmasının tidymodels ile ilgili bulgularının literatüre önemli bir katkı sağlaması mümkündür. Parametre sayısının azlığı ve tidy yaklaşımın getirdiği kullanım kolaylığı, çok geniş bir fonksiyon havuzu olması gibi avantajları tidymodels'in ileride sağkalım çalışmalarında daha sık kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Geleneksel makine öğrenmesi algoritmalarının yanında derin öğrenme modelleri de sunulan çalışmada test edilmiştir. Literatürde sınırlı sayıda çalışması bulunan sağ kalım tahmin modellerinden DeepSurv, Cox ve RF modelleri SEER veri setinde mide kanseri

hastalarında karşılaştırılmıştır (94). Çalışmada en iyi performansı DeepSurv göstermiştir ve eğitim setindeki C-indeks skoru 0.773 ve iBS skoru 0.142 elde edilmiştir. Dış geçerlilik setinde C-indeks skoru tek değişken kullanıldığında 0.750, beş değişken kullanıldığında 0.770 iken değişken sayısı arttıkça artış trendi gösteriyordu. Sunulan çalışmada ise DeepSurv ile tüm değişkenlerde 0.824 C-indeks değeri, 0.097 iBS değeri, seçilmiş değişkenler ile 0.838 C-indeks değeri, 0.101 iBS değeri elde edilmişti. Veri setinin kalitesi, uygulanan tedavilerin standardize olması gibi faktörler, gözlenen bu iyi performansın nedenleri olabilir. DeepSurv'e ilave olarak CoxTime ve DeepHit modelleri de test edildi ve her ikisi de kullanılabilecek modeller olarak gözlemlendi. Daha önce ağız içi kanserlerde test edilen DeepHit'in hastalıksız-sağkalım öngörüsü için C-indeks skoru 0.82 idi (122). Genel sağkalımda ise C-indeks skoru 0.69 idi ve düşük bir performans göstermiştir.

Bir diğer derin öğrenme algoritması olan RNN de sağkalım analizinde kullanılmıştır. Üç farklı veri setini kullanarak oluşturulan SRN modeli, belli bir zaman noktasında elde edilen yeni sağkalım bilgisinin de kullanılmasını sağlayarak güncellenmiş bir tahmin modeli sunmakta idi (5). Beşinci yıldaki AUC değeri 0.920, C-indeksi 0.951 olarak bildirilen ilk rapor sonrası aynı model başka bir çalışmada test edilmişti (76). Model, bir yıl önceki sağkalım ihtimalini ve 25 farklı değişkeni kullanarak güncel tahmin modeli oluşturmaktadır. Bu çalışmada beşinci yıldaki AUC 0.81 olarak bildirilmiş ve SRN modelinin iyi bir tahmin aracı olduğu belirtilmiştir. Sağkalım ihtimalinin hastanın takip sürecindeki gerçek zamanlı tahmini önemli bir ilerleme olarak kullanılabilir. Hastanın beslenme durumu, nüks durumu, adjuvan tedaviye uyum durumu gibi değişkenlerin de sağkalıma etkisi düşünülürse bu verilerin de modele eklenmesi modelin etkinliğini artıracaktır. Bu tez çalışması planlanırken hastanın altıncı ay ve birinci yıl takiplerindeki laboratuvar verilerinin de modele eklenmesi ile güncellenmiş bir sağkalım öngörüsü oluşturulabileceği düşünülüp SRN modelinin de karşılaştırılan modellere dahil edilmesi planlanmıştı. Ancak tüm çabaya rağmen bu değişkenlerdeki çok yüksek orandaki eksik verileri tamamlamak mümkün olmadı ve SRN analiz dışında bırakılıp diğer derin öğrenme algoritmaları kullanıldı. Yüksek etkinliği gösterilmiş olmasına rağmen SRN modelinin çok sayıda değişken barındırması ve çalışmanın çok yüksek volümlü tek bir özelleşmiş merkezin verileri ile yapılmış olması modelin genelleştirilebilirliğini kısıtlamakta idi. Yine de gelecekte yapılacak çalışmalar ile gerçek zamanlı sağkalım öngörüsü sağlanabilmesi güzel bir umut olmaya devam etmektedir.

Mide kanserinde sağkalım öngörüsü ile ilgili gelecek çalışmalarda oluşturulacak iyi bir modelin gereklilikleri şöyle özetlenebilir. Her merkez tarafından elde edilebilecek, tanımları standardize edilmiş az sayıda değişkenin kullanılması, mümkün olan genetik veri ile tedavi öncesi ve sonrasında elde edilen radyolojik görüntülerin modele dahil edilmesi, modelin bir çevrim içi uygulama olarak kullanılabilmesi, ileriye dönük elde edilen eksik veri oranı çok düşük olan veri setlerinde modelin geçerliliğinin test edilmesi.

Sunulan tez çalışmasında model geliştirilirken farklı senaryoların kullanılması, hem iç hem de dış geçerlilik analizlerinin yapılması, dış geçerlilik için kullanılan ikinci veri setindeki hastaların çok farklı demografik ve patolojik özelliklerinin olması, tüm bu farklı modellemelere rağmen bir çok modelin tutarlı olup kabul edilebilir performans skorları göstermesi, tez çalışmasının önemli güçlü yanlarından. Bunun yanında çalışmanın bazı kısıtlılıkları da bulunmaktadır. Kullanılan veri setlerinin retrospektif oluşu, kalibrasyon grafiği ve karar eğrisi grafiği gibi farklı performans metriklerinin analize dahil edilmemesi bu kısıtlılıklardan bazılarıdır. Bir çok algoritma kullanılmasına rağmen bu modellerin tamamının farklı veri setlerindeki dış geçerliliklerinin test edilmesi modellerin genelleştirilebilirliği adına halen kritik bir önem taşımaktadır.

Sonuç olarak, Cox modelinin kısıtlılıkları ve doğrusal olmayan ilişkileri değerlendirmedeki düşük başarısı, bu modele dayalı sağkalım analizlerini genel veri setlerine uygulamayı kısıtlamaktadır. Ancak, makine öğrenmesi ve derin öğrenme gibi daha modern yöntemler, bu kısıtlamaları aşarak daha kompleks ilişkileri değerlendirmeyi mümkün kılmaktadır. Bu çalışmada, tidymodels yaklaşımıyla gerçekleştirilen makine öğrenmesi, klasik RF modeli ve farklı derin öğrenme yöntemlerinin, sağkalım süresi ve sağkalım ihtimali tahmini için klinik kullanıma uygun ayırt edici güce ve kalibrasyon performansına sahip olduğu gösterildi. Bu performans sonuçları, farklı hasta gruplarına ait dış geçerlilik veri setlerinde de tutarlı şekilde doğrulandı. Gelecekte, daha geniş veri setleri üzerinde kullanılan ve sadece dört değişkeni içeren modellerin performansının test edilmesi önemli bir adım olacaktır.

6. KAYNAKLAR

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 71(3): 209-249.
2. Zhang C, Xiang Y, Wang J, Yan D (2023). Comparison of the efficacy and safety of third-line treatments for advanced gastric cancer: A systematic review and network meta-analysis. *Front Oncol* 13: 1118820.
3. Tsuburaya A, Guan J, Yoshida K, Kobayashi M, Yoshino S, Tanabe K, Yoshikawa T, Oshima T, Miyashita Y, Sakamoto J, Tanaka S (2021). Clinical biomarkers in adjuvant chemotherapy for gastric cancer after D2 dissection by a pooled analysis of individual patient data from large randomized controlled trials. *Gastric Cancer* 24(6): 1184-1193.
4. Kim DW, Lee S, Kwon S, Nam W, Cha IH, Kim HJ (2019). Deep learning-based survival prediction of oral cancer patients. *Sci Rep* 9(1): 6994.
5. Lee J, An JY, Choi MG, Park SH, Kim ST, Lee JH, Sohn TS, Bae JM, Kim S, Lee H, Min BH, Kim JJ, Jeong WK, Choi DI, Kim KM, Kang WK, Kim M, Seo SW (2018). Deep Learning-Based Survival Analysis Identified Associations Between Molecular Subtype and Optimal Adjuvant Treatment of Patients With Gastric Cancer. *JCO Clin Cancer Inform* 2: 1-14.
6. Zadeh Shirazi A, Fornaciari E, Bagherian NS, Ebert LM, Koszyca B, Gomez GA (2020). DeepSurvNet: deep survival convolutional network for brain cancer survival rate classification based on histopathological images. *Med Biol Eng Comput* 58(5): 1031-1045.
7. Tarhan ÖR (2023). Mide Anatomisi [online]. Available from: <https://www.turkcerrahi.com/makaleler/mide/mide-anatomisi/>. [Accessed 23 August 2023].
8. Kang HC, Menias CO, Gaballah AH, Shroff S, Taggart MW, Garg N, Elsayes KM (2013). Beyond the GIST: mesenchymal tumors of the stomach. *Radiographics* 33(6): 1673-1690.
9. Rustgi SD, McKinley M, McBay B, Zylberberg HM, Gomez SL, Hur C, Kastrinos F, Gupta S, Kim MK, Itzkowitz SH, Shah SC. (2023). Epidemiology of Gastric Malignancies 2000-2018 According to Histology: A Population-Based Analysis of Incidence and Temporal Trends. *Clin Gastroenterol Hepatol*. [Epub ahead of print].

10. National Cancer Institute Surveillance Epidemiology and End Results Program (2021). Cancer Stat Facts: Stomach Cancer [online]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/stomach.html>. [Accessed 1 August 2023].
11. Cancer Research UK (2019). Cancer survival in England: adult, stage at diagnosis and childhood - patients followed up to 2018 [online]. Available from: <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/bulletins/cancersurvivalinengland/latest>. [Accessed 1 August 2023].
12. Guner A, Yildirim R (2019). Surgical management of metastatic gastric cancer: moving beyond the guidelines. *Transl Gastroenterol Hepatol* 4: 58.
13. Lagergren J, Mattsson F (2012). Diverging trends in recent population-based survival rates in oesophageal and gastric cancer. *PLoS One* 7: e41352.
14. Roses RE, Dempsey DT (2019). Stomach. (Eds: Brunicki FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Kao LS, et al.). *Schwartz's Principles of Surgery*. 11th ed. McGraw-Hill, New York, 1099-1165.
15. Al-Refaie WB, Hon YK, Tseng JF (2019). Gastric Adenocarcinoma and Other Neoplasms. (Eds: Zinner M, Ashley S, Hines OJ). *Maingot's Abdominal Operations*. 13th ed. McGraw Hill, United States.
16. Mamon H, Enzinger PC (2022). Adjuvant and neoadjuvant treatment of gastric cancer [online]. Available from: <http://www.uptodate.com>. [Accessed 23 August 2023].
17. Gibson MK, Keane FK, Berry MF (2023). Multimodality approaches to potentially resectable esophagogastric junction and gastric cardia adenocarcinomas [online]. Available from: <http://www.uptodate.com>. [Accessed 23 August 2023].
18. Lauwers G, Kumarasinghe P, Dip.Cytopath (2022). Gastric cancer: Pathology and molecular pathogenesis [online]. Available from: <http://www.uptodate.com>. [Accessed 23 August 2023].
19. American Society of Anaesthesiologists (2023). ASA Physical Status Classification System [online]. Available from: <https://www.asahq.org/standards-and-practice-parameters/statement-on-asa-physical-status-classification-system>. [Accessed 2 August 2023].
20. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) (2023). ECOG Performance Status Scale [online]. Available from: <https://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status/>. [Accessed 2 August 2023].

21. Ajani JA, In H, Sano T, Gaspar LE, Erasmus JJ, Tang LH, Washington MK, Gerdes H, Wittekind CW, Mansfield PF, Rimmer C, Hofstetter WL, Kelsen D (2017). Stomach. (Eds: Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al.). AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. Springer International Publishing, 203-220.
22. Hu B, El Hajj N, Sittler S, Lammert N, Barnes R, Meloni-Ehrig A (2012). Gastric cancer: Classification, histology and application of molecular pathology. *J Gastrointest Oncol* 3(3): 251-261.
23. Schauer M, Peiper M, Theisen J, Knoefel W (2011). Prognostic factors in patients with diffuse type gastric cancer (linitis plastica) after operative treatment. *Eur J Med Res* 16(1): 29-33.
24. Zhu Z, Sun X, Wang J, Sun Z, Wang Z, Zheng X, Xu H (2014). Histopathology-based prognostic score is independent prognostic factor of gastric carcinoma. *BMC Cancer* 14: 663.
25. Rugge FM (2019). Tumours of the stomach. (Ed: WHO Classification of Tumours Editorial Board). Digestive System Tumours, WHO Classification of Tumours. World Health Organization.
26. Schober P, Vetter TR (2018). Survival Analysis and Interpretation of Time-to-Event Data: The Tortoise and the Hare. *Anesth Analg* 127(3): 792-798.
27. Hancock MJ, Maher CG, Costa Lda C, Williams CM (2014). A guide to survival analysis for manual therapy clinicians and researchers. *Man Ther* 19(6): 511-516.
28. Harrell FE, Jr., Califf RM, Pryor DB, Lee KL, Rosati RA (1982). Evaluating the yield of medical tests. *JAMA* 247(18): 2543-2546.
29. Tay K (2019). What is Harrell's C-index? [online]. Available from: <https://statisticaloddsandends.wordpress.com/2019/10/26/what-is-harrells-c-index/>. [Accessed 14.08.2023].
30. Ishak KJ, Kreif N, Benedict A, Muszbek N (2013). Overview of parametric survival analysis for health-economic applications. *Pharmacoeconomics* 31(8): 663-675.
31. George B, Seals S, Aban I (2014). Survival analysis and regression models. *J Nucl Cardiol* 21(4): 686-694.
32. Allan S, Olaiya R, Burhan R (2021). Reviewing the use and quality of machine learning in developing clinical prediction models for cardiovascular disease. *Postgrad Med J*.

33. Maadi M, Akbarzadeh Khorshidi H, Aickelin U (2021). A Review on Human-AI Interaction in Machine Learning and Insights for Medical Applications. *Int J Environ Res Public Health* 18(4).
34. Shivakumar N, Chandrashekar A, Handa AI, Lee R (2022). Use of deep learning for detection, characterisation and prediction of metastatic disease from computerised tomography: a systematic review. *Postgrad Med J* 98(1161): e20.
35. Tataru OS, Vartolomei MD, Rassweiler JJ, Virgil O, Lucarelli G, Porpiglia F, Amparore D, Manfredi M, Carrieri G, Falagario U, Terracciano D, de Cobelli O, Busetto GM, Del Giudice F, Ferro M (2021). Artificial Intelligence and Machine Learning in Prostate Cancer Patient Management-Current Trends and Future Perspectives. *Diagnostics (Basel)* 11(2).
36. Hong N, Liu C, Gao J, Han L, Chang F, Gong M, Su L (2022). State of the Art of Machine Learning-Enabled Clinical Decision Support in Intensive Care Units: Literature Review. *JMIR Med Inform* 10(3): e28781.
37. Jahandideh S, Ozavci G, Sahle BW, Kouzani AZ, Magrabi F, Bucknall T (2023). Evaluation of machine learning-based models for prediction of clinical deterioration: A systematic literature review. *Int J Med Inform* 175: 105084.
38. Stevens CA, Lyons AR, Dharmayat KI, Mahani A, Ray KK, Vallejo-Vaz AJ, Sharabiani MT (2023). Ensemble machine learning methods in screening electronic health records: A scoping review. *Digit Health* 9: 20552076231173225.
39. Hu M, Zhang J, Matkovic L, Liu T, Yang X (2023). Reinforcement learning in medical image analysis: Concepts, applications, challenges, and future directions. *J Appl Clin Med Phys* 24(2): e13898.
40. Fryan LHA, Alazzam MB (2022). Survival Analysis of Oncological Patients Using Machine Learning Method. *Healthcare (Basel)* 11(1): 80.
41. Matsuo K, Purushotham S, Jiang B, Mandelbaum RS, Takiuchi T, Liu Y, Roman LD (2019). Survival outcome prediction in cervical cancer: Cox models vs deep-learning model. *Am J Obstet Gynecol* 220(4): 381.e381-381.e314.
42. Williams GR, Dai C, Giri S, Al-Obaidi M, Harmon C, Kenzik KM, McDonald A, Gbolahan O, Outlaw D, Khushman M, Richman J, Bhatia S (2022). Geriatric Assessment Predictors of 1-Year Mortality in Older Adults With GI Malignancies: A Survival Tree Analysis. *JCO Clin Cancer Inform* 6: e2200065.

43. Dietrich S, Floegel A, Troll M, Kuhn T, Rathmann W, Peters A, Sookthai D, von Bergen M, Kaaks R, Adamski J, Prehn C, Boeing H, Schulze MB, Illig T, Pischon T, Knuppel S, Wang-Sattler R, Drogan D (2016). Random Survival Forest in practice: a method for modelling complex metabolomics data in time to event analysis. *Int J Epidemiol* 45(5): 1406-1420.
44. Zhang L, Huang T, Xu F, Li S, Zheng S, Lyu J, Yin H (2022). Prediction of prognosis in elderly patients with sepsis based on machine learning (random survival forest). *BMC Emerg Med* 22(1): 26.
45. Van Belle V, Pelckmans K, Van Huffel S, Suykens JA (2011). Support vector methods for survival analysis: a comparison between ranking and regression approaches. *Artif Intell Med* 53(2): 107-118.
46. Pölsterl S, Navab N, Katouzian A (2015). Fast Training of Support Vector Machines for Survival Analysis. (Eds: Appice A, Rodrigues P, Costa S, V. G, J., Jorge A, Soares C). *ECML PKDD 2015 Lecture Notes in Computer Science*. Springer, Cham, 243-259.
47. Li C, Du C, Wang Y, Liu M, Zhao F, Li J, Wang W, Wei X, Qu J, Zhou Z, Zhang Y, Zhang S (2023). Risk, molecular subtype and prognosis of second primary breast cancer: an analysis based on first primary cancers. *Am J Cancer Res* 13(7): 3203-3220.
48. Zhang Y, Yi X, Tang Z, Xie P, Yin N, Deng Q, Zhu L, Luo H, Peng K (2023). Using machine learning to predict lymph node metastasis in patients with renal cell carcinoma: A population-based study. *Front Public Health* 11: 1104931.
49. Albaradei S, Thafar M, Alsaedi A, Van Neste C, Gojobori T, Essack M, Gao X (2021). Machine learning and deep learning methods that use omics data for metastasis prediction. *Comput Struct Biotechnol J* 19: 5008-5018.
50. Jiang X, Hu Z, Wang S, Zhang Y (2023). Deep Learning for Medical Image-Based Cancer Diagnosis. *Cancers (Basel)* 15(14): 3608.
51. Munir K, Elahi H, Ayub A, Frezza F, Rizzi A (2019). Cancer Diagnosis Using Deep Learning: A Bibliographic Review. *Cancers (Basel)* 11(9): 1235.
52. Khan MA, Sharif M, Akram T, Yasmin M, Nayak RS (2019). Stomach Deformities Recognition Using Rank-Based Deep Features Selection. *J Med Syst* 43(12): 329.
53. Chen J, Xu L, Li X, Park S (2023). Deep learning models for cancer stem cell detection: a brief review. *Front Immunol* 14: 1214425.

54. Adam R, Dell'Aquila K, Hodges L, Maldjian T, Duong TQ (2023). Deep learning applications to breast cancer detection by magnetic resonance imaging: a literature review. *Breast Cancer Res* 25(1): 87.
55. Kessler S, Schroeder D, Korlakov S, Hettlich V, Kalkhoff S, Moazemi S, Lichtenberg A, Schmid F, Aubin H (2023). Predicting readmission to the cardiovascular intensive care unit using recurrent neural networks. *Digit Health* 9: 20552076221149529.
56. Mahapatra NC, Bhuyan P (2023). EEG-based classification of imagined digits using a recurrent neural network. *J Neural Eng* 20(2): 026040.
57. Gharehbaghi A, Partovi E, Babic A (2023). Recurrent vs Non-Recurrent Convolutional Neural Networks for Heart Sound Classification. *Stud Health Technol Inform* 305: 436-439.
58. Ezhei M, Plonka G, Rabbani H (2022). Retinal optical coherence tomography image analysis by a restricted Boltzmann machine. *Biomed Opt Express* 13(9): 4539-4558.
59. Wahid F, Azhar S, Ali S, Zia MS, Abdulaziz Almisned F, Gumaei A (2022). Pneumonia Detection in Chest X-Ray Images Using Enhanced Restricted Boltzmann Machine. *J Healthc Eng* 2022: 1678000.
60. Hui HYH, Ran AR, Dai JJ, Cheung CY (2023). Deep Reinforcement Learning-Based Retinal Imaging in Alzheimer's Disease: Potential and Perspectives. *J Alzheimers Dis* 94(1): 39-50.
61. Korecki M (2023). Deep Reinforcement Meta-Learning and Self-Organization in Complex Systems: Applications to Traffic Signal Control. *Entropy (Basel)* 25(7): 982.
62. Baur C, Denner S, Wiestler B, Navab N, Albarqouni S (2021). Autoencoders for unsupervised anomaly segmentation in brain MR images: A comparative study. *Med Image Anal* 69: 101952.
63. Kvamme H, Borgan O (2021). Continuous and discrete-time survival prediction with neural networks. *Lifetime Data Anal* 27(4): 710-736.
64. Kvamme H, Borgan Ø, Scheel I (2019). Time-to-Event Prediction with Neural Networks and Cox Regression. *JMLR* 20: 1-30.
65. Adeoye J, Koohi-Moghadam M, Lo AWI, Tsang RK, Chow VLY, Zheng LW, Choi SW, Thomson P, Su YX (2021). Deep Learning Predicts the Malignant-Transformation-Free Survival of Oral Potentially Malignant Disorders. *Cancers (Basel)* 13(23): 6054.

66. Zarean Shahraki S, Azizmohammad Loooha M, Mohammadi Kazaj P, Aria M, Akbari A, Emami H, Asadi F, Akbari ME (2023). Time-related survival prediction in molecular subtypes of breast cancer using time-to-event deep-learning-based models. *Front Oncol* 13: 1147604.
67. Jiang C, Wang K, Yan L, Yao H, Shi H, Lin R (2023). Predicting the survival of patients with pancreatic neuroendocrine neoplasms using deep learning: A study based on Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Cancer Med* 12(11): 12413-12424.
68. Wang F, Chen L, Liu L, Jia Y, Li W, Wang L, Zhi J, Liu W, Li W, Li Z. (2023). Deep learning model for predicting the survival of patients with primary gastrointestinal lymphoma based on the SEER database and a multicentre external validation cohort. *J Cancer Res Clin Oncol*. [Epub ahead of print]
69. Katzman JL, Shaham U, Cloninger A, Bates J, Jiang T, Kluger Y (2018). DeepSurv: personalized treatment recommender system using a Cox proportional hazards deep neural network. *BMC Med Res Methodol* 18(1): 24.
70. Gensheimer MF, Narasimhan B (2019). A scalable discrete-time survival model for neural networks. *PeerJ* 7: e6257.
71. Deng Y, Liu L, Jiang H, Peng Y, Wei Y, Zhou Z, Zhong Y, Zhao Y, Yang X, Yu J, Lu Z, Kho A, Ning H, Allen NB, Wilkins JT, Liu K, Lloyd-Jones DM, Zhao L (2023). Comparison of State-of-the-Art Neural Network Survival Models with the Pooled Cohort Equations for Cardiovascular Disease Risk Prediction. *BMC Med Res Methodol* 23(1): 22.
72. Lee C, Zame W, Yoon J, van der Schaar M (2018). DeepHit: A Deep Learning Approach to Survival Analysis With Competing Risks. Thirty-Second AAAI Conference on Artificial Intelligence, Louisiana. 2-7 Şubat 2018, 2314-2321.
73. Dammu H, Ren T, Duong TQ (2023). Deep learning prediction of pathological complete response, residual cancer burden, and progression-free survival in breast cancer patients. *PLoS One* 18(1): e0280148.
74. Kucukkaya AS, Zeevi T, Chai NX, Raju R, Haider SP, Elbanan M, Petukhova-Greenstein A, Lin M, Onofrey J, Nowak M, Cooper K, Thomas E, Santana J, Gebauer B, Mulligan D, Staib L, Batra R, Chapiro J (2023). Predicting tumor recurrence on baseline MR imaging in patients with early-stage hepatocellular carcinoma using deep machine learning. *Sci Rep* 13(1): 7579.

75. Salmanpour MR, Rezaeijoo SM, Hosseinzadeh M, Rahmim A (2023). Deep versus Handcrafted Tensor Radiomics Features: Prediction of Survival in Head and Neck Cancer Using Machine Learning and Fusion Techniques. *Diagnostics (Basel)* 13(10): 1696.
76. Oh SE, Seo SW, Choi MG, Sohn TS, Bae JM, Kim S (2018). Prediction of Overall Survival and Novel Classification of Patients with Gastric Cancer Using the Survival Recurrent Network. *Ann Surg Oncol* 25(5): 1153-1159.
77. Doppalapudi S, Qiu RG, Badr Y (2021). Lung cancer survival period prediction and understanding: Deep learning approaches. *Int J Med Inform* 148: 104371.
78. Liu Q, Jiang N, Hao Y, Hao C, Wang W, Bian T, Wang X, Li H, Zhang Y, Kang Y, Xie F, Li Y, Jiang X, Feng Y, Mao Z, Wang Q, Gao Q, Zhang W, Cui B, Dong T. (2023). Identification of lymph node metastasis in pre-operation cervical cancer patients by weakly supervised deep learning from histopathological whole-slide biopsy images. *Cancer Med.* [Epub ahead of print]
79. Saleh H, Abd-El Ghany SF, Alyami H, Alosaimi W (2022). Predicting Breast Cancer Based on Optimized Deep Learning Approach. *Comput Intell Neurosci* 2022: 1820777.
80. Liu F, Wu X, Wang W, Chang J (2023). A novel immunohistochemical score predicts the postoperative prognosis of gastric cancer patients. *World J Surg Oncol* 21(1): 220.
81. Li J, Cui T, Huang Z, Mu Y, Yao Y, Xu W, Chen K, Liu H, Wang W, Chen X (2023). Analysis of risk factors for lymph node metastasis and prognosis study in patients with early gastric cancer: A SEER data-based study. *Front Oncol* 13: 1062142.
82. Guner A, Kim SY, Yu JE, Min IK, Roh YH, Roh C, Seo WJ, Cho M, Choi S, Choi YY, Son T, Cheong JH, Hyung WJ, Noh SH, Kim HI (2018). Parameters for Predicting Surgical Outcomes for Gastric Cancer Patients: Simple Is Better Than Complex. *Ann Surg Oncol* 25(11): 3239-3247.
83. Zhu L, Luo W, Su M, Wei H, Wei J, Zhang X, Zou C (2013). Comparison between artificial neural network and Cox regression model in predicting the survival rate of gastric cancer patients. *Biomed Rep* 1(5): 757-760.
84. Korhani Kangi A, Bahrampour A (2018). Predicting the Survival of Gastric Cancer Patients Using Artificial and Bayesian Neural Networks. *Asian Pac J Cancer Prev* 19(2): 487-490.

85. Que SJ, Chen QY, Qing Z, Liu ZY, Wang JB, Lin JX, Lu J, Cao LL, Lin M, Tu RH, Huang ZN, Lin JL, Zheng HL, Li P, Zheng CH, Huang CM, Xie JW (2019). Application of preoperative artificial neural network based on blood biomarkers and clinicopathological parameters for predicting long-term survival of patients with gastric cancer. *World J Gastroenterol* 25(43): 6451-6464.
86. Li Z, Wu X, Gao X, Shan F, Ying X, Zhang Y, Ji J (2020). Development and validation of an artificial neural network prognostic model after gastrectomy for gastric carcinoma: An international multicenter cohort study. *Cancer Med* 9(17): 6205-6215.
87. Rahman SA, Maynard N, Trudgill N, Crosby T, Park M, Wahedally H, Underwood TJ, Cromwell DA (2021). Prediction of long-term survival after gastrectomy using random survival forests. *Br J Surg* 108(11): 1341-1350.
88. Rahman SA, Walker RC, Maynard N, Trudgill N, Crosby T, Cromwell DA, Underwood TJ (2023). The AUGIS Survival Predictor: Prediction of Long-Term and Conditional Survival After Esophagectomy Using Random Survival Forests. *Ann Surg* 277(2): 267-274.
89. Hirasawa T, Aoyama K, Tanimoto T, Ishihara S, Shichijo S, Ozawa T, Ohnishi T, Fujishiro M, Matsuo K, Fujisaki J, Tada T (2018). Application of artificial intelligence using a convolutional neural network for detecting gastric cancer in endoscopic images. *Gastric Cancer* 21(4): 653-660.
90. Horiuchi Y, Aoyama K, Tokai Y, Hirasawa T, Yoshimizu S, Ishiyama A, Yoshio T, Tsuchida T, Fujisaki J, Tada T (2020). Convolutional Neural Network for Differentiating Gastric Cancer from Gastritis Using Magnified Endoscopy with Narrow Band Imaging. *Dig Dis Sci* 65(5): 1355-1363.
91. Sun RJ, Fang MJ, Tang L, Li XT, Lu QY, Dong D, Tian J, Sun YS (2020). CT-based deep learning radiomics analysis for evaluation of serosa invasion in advanced gastric cancer. *Eur J Radiol* 132: 109277.
92. Yazdani Charati J, Janbabaie G, Alipour N, Mohammadi S, Ghorbani Gholiabad S, Fendereski A (2018). Survival prediction of gastric cancer patients by Artificial Neural Network model. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 11(2): 110-117.
93. Zhang L, Dong D, Zhang W, Hao X, Fang M, Wang S, Li W, Liu Z, Wang R, Zhou J, Tian J (2020). A deep learning risk prediction model for overall survival in patients with gastric cancer: A multicenter study. *Radiother Oncol* 150: 73-80.

94. Zeng J, Li K, Cao F, Zheng Y (2023). Development and validation of survival prediction model for gastric adenocarcinoma patients using deep learning: A SEER-based study. *Front Oncol* 13: 1131859.
95. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, Initiative S (2007). The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet* 370(9596): 1453-1457.
96. Stevens LM, Mortazavi BJ, Deo RC, Curtis L, Kao DP (2020). Recommendations for Reporting Machine Learning Analyses in Clinical Research. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 13(10): e006556.
97. R Core Team (2022). R: A Language and Environment for Statistical Computing [online]. Available from: <https://www.R-project.org/>. [Accessed 3 August 2023].
98. Van Rossum G, Drake FL (2009). Python 3 Reference Manual CreateSpace, Scotts Valley, California, 1-242.
99. Guner A, Cho M, Kim Y, JH. C, WJ. H, HI. K (2021). Prognostic value of postoperative neutrophil and albumin: Reassessment one month after gastric cancer surgery. *Front Oncol* 23(11): 633924.
100. Guner A, Kim KY, Park SH, Cho M, Kim YM, Hyung WJ, Kim HI (2022). Safe Discharge Criteria After Curative Gastrectomy for Gastric Cancer. *J Gastric Cancer* 22(4): 395-407.
101. Uno H, Cai T, Pencina MJ, D'Agostino RB, Wei LJ (2011). On the C-statistics for evaluating overall adequacy of risk prediction procedures with censored survival data. *Stat Med* 30(10): 1105-1117.
102. Başol Göksülük M (2021). Uzunlamasına veriler ile sağkalım verilerinin birlikte modellenmesinde model performansının bilgi içeriği ile değerlendirilmesi. Doktora Tezi. Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Biyoistatistik Programı, Ankara.
103. Sun H, Wu S, Li S, Jiang X (2023). Which model is better in predicting the survival of laryngeal squamous cell carcinoma?: Comparison of the random survival forest based on machine learning algorithms to Cox regression: analyses based on SEER database. *Medicine (Baltimore)* 102(10): e33144.

104. Hu JQ, Yu PC, Shi X, Liu WL, Zhang TT, Lei BW, Huang NS, Xu WB, Han LT, Ma B, Liao T, Wei WJ, Wang Y, Lu ZW, Wang YL, Ji QH (2019). Prognostic Nomograms for Predicting Overall Survival and Cancer-Specific Survival of Patients with Major Salivary Gland Mucoepidermoid Carcinoma. *J Cancer* 10(18): 4380-4388.
105. Rubio XM, Garcia MEO, Moyano MS, Aguado C, Núñez JA, Gomez MD, Peña AMS, Ariza IN, Gonzalez SC, Cabellos RA, Gutiérrez LC, Mendez CP, Cervera R, Blanco AC, Castro RL, Torres JMS, Martin AL, Ordonez AV, Fernández EP, Cruz P (2019). Predictive model for survival in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with frontline pembrolizumab. *Annals of Oncology* 30 (Supp 5): V514.
106. Fotso SP (2023). Brier Score and Integrated Brier Score [online]. Available from: https://square.github.io/pysurvival/metrics/brier_score.html. [Accessed 15.08.2023].
107. Kvamme H, Borgan Ø (2023). The Brier Score under Administrative Censoring: Problems and a Solution. *JMLR* 24: 1-26.
108. Kassambara A, Kosinski M, Biecek P (2021). survminer: Drawing Survival Curves using 'ggplot2' [online]. Available from: <https://CRAN.R-project.org/package=survminer>. [Accessed 14 August 2023].
109. Therneau TM (2022). A Package for Survival Analysis in R [online]. Available from: <https://CRAN.R-project.org/package=survival>. [Accessed 14 August 2023].
110. Baek E, Yang H, Kim S, Lee G, Oh I, Kang S, Min J (2021). Survival time prediction by integrating cox proportional hazards network and distribution function network. *BMC Bioinformatics* 22(1): 192.
111. Wickham H AM, Bryan J, Chang W, McGowan LD, François R, Golemund G, Hayes A, Henry L, Hester J, Kuhn M, Pedersen TL, Miller E, Bache SM, Müller K, Ooms J, Robinson D, Seidel DP, Spinu V, Takahashi K, Vaughan D, Wilke C, Woo K, Yutani H (2019). Welcome to the {tidyverse}. *Journal of Open Source Software* 4(43): 1686.
112. Kuhn M, Wickham H (2020). Tidymodels: a collection of packages for modeling and machine learning using tidyverse principles. [online]. Available from: <https://www.tidymodels.org>. [Accessed 14 August 2023].
113. Hvitfeldt E, Frick H (2023). censored: 'parsnip' Engines for Survival Models [online]. Available from: <https://censored.tidymodels.org/index.html>. [Accessed 14 August 2023].

114. Kuhn M, Vaughan D (2023). parsnip: A Common API to Modeling and Analysis Functions [online]. Available from: <https://parsnip.tidymodels.org/>. [Accessed 14 August 2023].
115. Ishwaran H, Kogalur UB (2023). Fast Unified Random Forests for Survival, Regression, and Classification (RF-SRC) [online]. Available from: <https://cran.r-project.org/package=randomForestSRC>. [Accessed 14 August 2023].
116. Pedregosa FaV, G. and Gramfort, A. and Michel, V., and Thirion BaG, O. and Blondel, M. and Prettenhofer, P., and Weiss RaD, V. and Vanderplas, J. and Passos, A. and, Cournapeau DaB, M. and Perrot, M. and Duchesnay, E. (2011). Scikit-learn: Machine Learning in Python. *Journal of Machine Learning Research* 12: 2825-2830.
117. Akiba T, Sano S, Yanase T, Ohta T, Koyama M (2019). Optuna: A Next-generation Hyperparameter Optimization Framework. 25th {ACM} {SIGKDD} International Conference on Knowledge Discovery and Data Mining, Alaska. 4-8 August 2019, 10.
118. Geck M (2012). PyCox: computing with (finite) Coxeter groups and Iwahori–Hecke algebras. *LMS J Comput Math* 15: 231-256.
119. Hu C, Steingrimsson JA (2018). Personalized Risk Prediction in Clinical Oncology Research: Applications and Practical Issues Using Survival Trees and Random Forests. *J Biopharm Stat* 28(2): 333-349.
120. Han I, Kim JH, Park H, Kim HS, Seo SW (2018). Deep learning approach for survival prediction for patients with synovial sarcoma. *Tumour Biol* 40(9): 1010428318799264.
121. Song Y, Gao S, Tan W, Qiu Z, Zhou H, Zhao Y (2018). Multiple Machine Learnings Revealed Similar Predictive Accuracy for Prognosis of PNETs from the Surveillance, Epidemiology, and End Result Database. *J Cancer* 9(21): 3971-3978.
122. Adeoye J, Hui L, Koohi-Moghadam M, Tan JY, Choi SW, Thomson P (2022). Comparison of time-to-event machine learning models in predicting oral cavity cancer prognosis. *Int J Med Inform* 157: 104635.
123. Montazeri M, Montazeri M, Montazeri M, Beigzadeh A (2016). Machine learning models in breast cancer survival prediction. *Technol Health Care* 24(1): 31-42.
124. Zhang K, Ye B, Wu L, Ni S, Li Y, Wang Q, Zhang P, Wang D (2023). Machine learning-based prediction of survival prognosis in esophageal squamous cell carcinoma. *Sci Rep* 13(1): 13532.

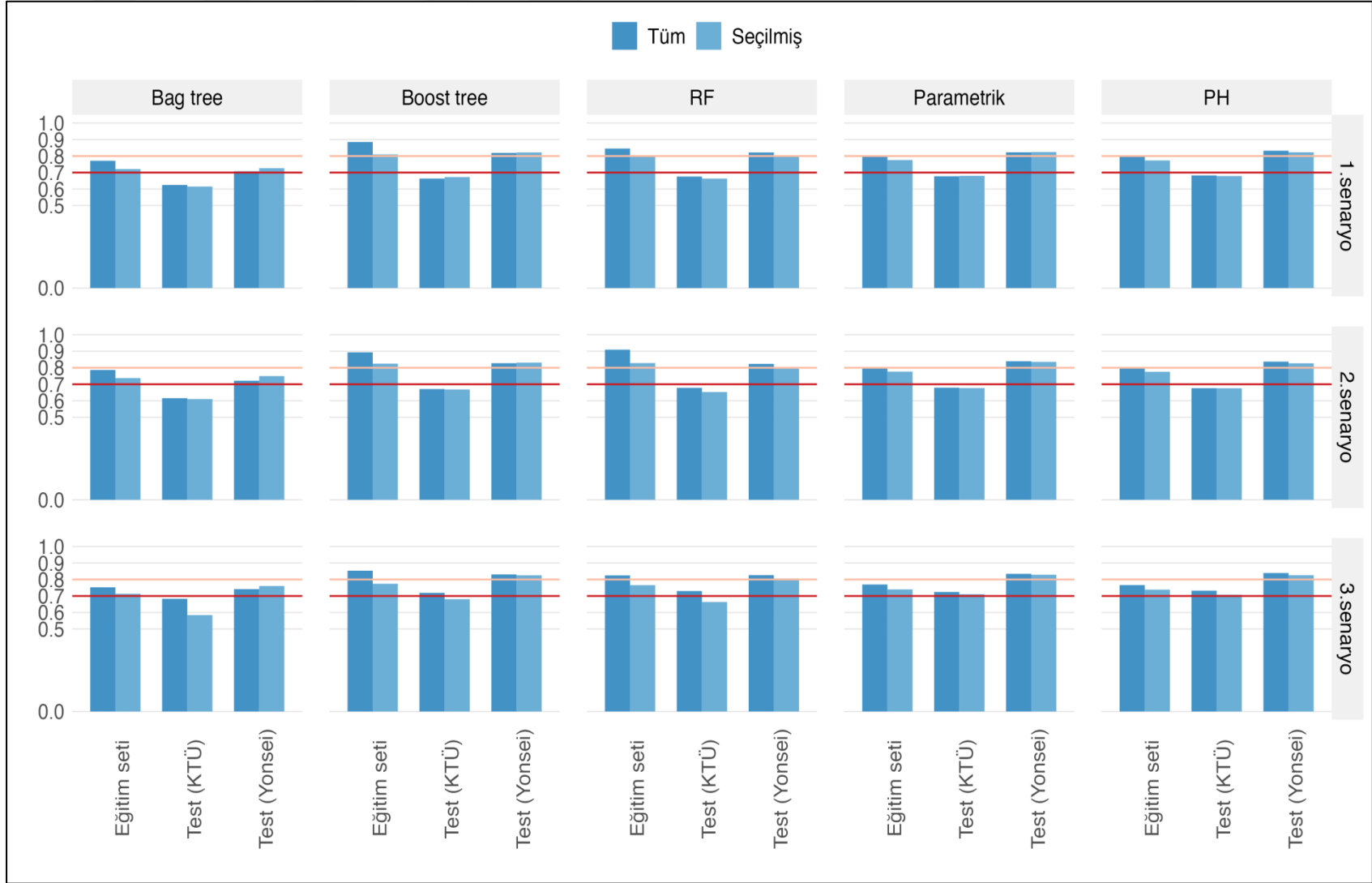
125. Buk Cardoso L, Cunha Parro V, Verzinhasse Peres S, Curado MP, Fernandes GA, Wunsch Filho V, Natasha Toporcov T (2023). Machine learning for predicting survival of colorectal cancer patients. *Sci Rep* 13(1): 8874.
126. Yokoyama S, Hamada T, Higashi M, Matsuo K, Maemura K, Kurahara H, Horinouchi M, Hiraki T, Sugimoto T, Akahane T, Yonezawa S, Kornmann M, Batra SK, Hollingsworth MA, Tanimoto A (2020). Predicted Prognosis of Patients with Pancreatic Cancer by Machine Learning. *Clin Cancer Res* 26(10): 2411-2421.
127. Hueman M, Wang H, Henson D, Chen D (2019). Expanding the TNM for cancers of the colon and rectum using machine learning: a demonstration. *ESMO Open* 4(3): e000518.
128. Lin J, Yin M, Liu L, Gao J, Yu C, Liu X, Xu C, Zhu J (2022). The Development of a Prediction Model Based on Random Survival Forest for the Postoperative Prognosis of Pancreatic Cancer: A SEER-Based Study. *Cancers (Basel)* 14(19): 4667.
129. Huang Z, Johnson TS, Han Z, Helm B, Cao S, Zhang C, Salama P, Rizkalla M, Yu CY, Cheng J, Xiang S, Zhan X, Zhang J, Huang K (2020). Deep learning-based cancer survival prognosis from RNA-seq data: approaches and evaluations. *BMC Med Genomics* 13(Suppl 5): 41.
130. Suzuki H, Yoshitaka T, Yoshio T, Tada T (2021). Artificial intelligence for cancer detection of the upper gastrointestinal tract. *Dig Endosc* 33(2): 254-262.
131. Ueyama H, Kato Y, Akazawa Y, Yatagai N, Komori H, Takeda T, Matsumoto K, Ueda K, Matsumoto K, Hojo M, Yao T, Nagahara A, Tada T (2021). Application of artificial intelligence using a convolutional neural network for diagnosis of early gastric cancer based on magnifying endoscopy with narrow-band imaging. *J Gastroenterol Hepatol* 36(2): 482-489.
132. Bollschweiler EH, Monig SP, Hensler K, Baldus SE, Maruyama K, Holscher AH (2004). Artificial neural network for prediction of lymph node metastases in gastric cancer: a phase II diagnostic study. *Ann Surg Oncol* 11(5): 506-511.
133. Jagric T, Potrc S, Jagric T (2010). Prediction of liver metastases after gastric cancer resection with the use of learning vector quantization neural networks. *Dig Dis Sci* 55(11): 3252-3261.

134. Nagao S, Tsuji Y, Sakaguchi Y, Takahashi Y, Minatsuki C, Niimi K, Yamashita H, Yamamichi N, Seto Y, Tada T, Koike K (2020). Highly accurate artificial intelligence systems to predict the invasion depth of gastric cancer: efficacy of conventional white-light imaging, nonmagnifying narrow-band imaging, and indigo-carmin dye contrast imaging. *Gastrointest Endosc* 92(4): 866-873 e861.
135. Jiang Y, Liang X, Wang W, Chen C, Yuan Q, Zhang X, Li N, Chen H, Yu J, Xie Y, Xu Y, Zhou Z, Li G, Li R (2021). Noninvasive Prediction of Occult Peritoneal Metastasis in Gastric Cancer Using Deep Learning. *JAMA Netw Open* 4(1): e2032269.
136. Zhang C, Xie M, Zhang Y, Zhang X, Feng C, Wu Z, Feng Y, Yang Y, Xu H, Ma T (2022). Determination of Survival of Gastric Cancer Patients With Distant Lymph Node Metastasis Using Prealbumin Level and Prothrombin Time: Contour Plots Based on Random Survival Forest Algorithm on High-Dimensionality Clinical and Laboratory Datasets. *J Gastric Cancer* 22(2): 120-134.
137. Amiri Z, Mohammad K, Mahmoudi M, Zeraati H, Fotouhi A (2008). Assessment of gastric cancer survival: using an artificial hierarchical neural network. *Pak J Biol Sci* 11(8): 1076-1084.
138. Biglarian A, Hajizadeh E, Kazemnejad A, Zali M (2011). Application of artificial neural network in predicting the survival rate of gastric cancer patients. *Iran J Public Health* 40(2): 80-86.
139. Amiri Z, Mohammad K, Mahmoudi M, Parsaeian M, Zeraati H (2013). Assessing the effect of quantitative and qualitative predictors on gastric cancer individuals survival using hierarchical artificial neural network models. *Iran Red Crescent Med J* 15(1): 42-48.
140. Merchant SJ, Li L, Kim J (2014). Racial and ethnic disparities in gastric cancer outcomes: more important than surgical technique? *World J Gastroenterol* 20(33): 11546-11551.
141. Kursa MB, Rudnicki WR (2010). Feature Selection with the Boruta Package. *Journal of Statistical Software* 36(11): 1-13.
142. Jung JO, Crnovrsanin N, Wirsik NM, Nienhuser H, Peters L, Popp F, Schulze A, Wagner M, Muller-Stich BP, Buchler MW, Schmidt T (2023). Machine learning for optimized individual survival prediction in resectable upper gastrointestinal cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 149(5): 1691-1702.

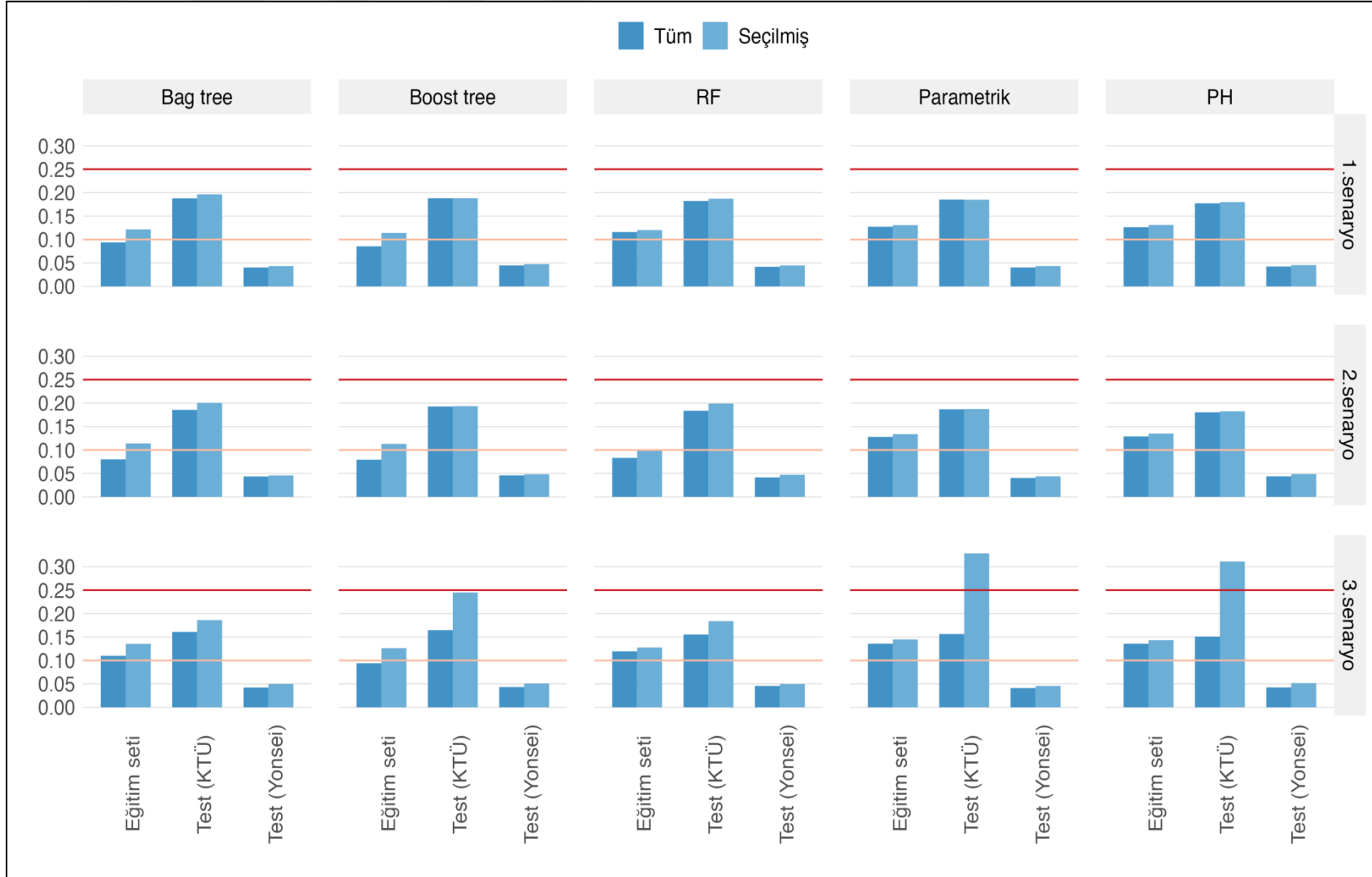


EKLER

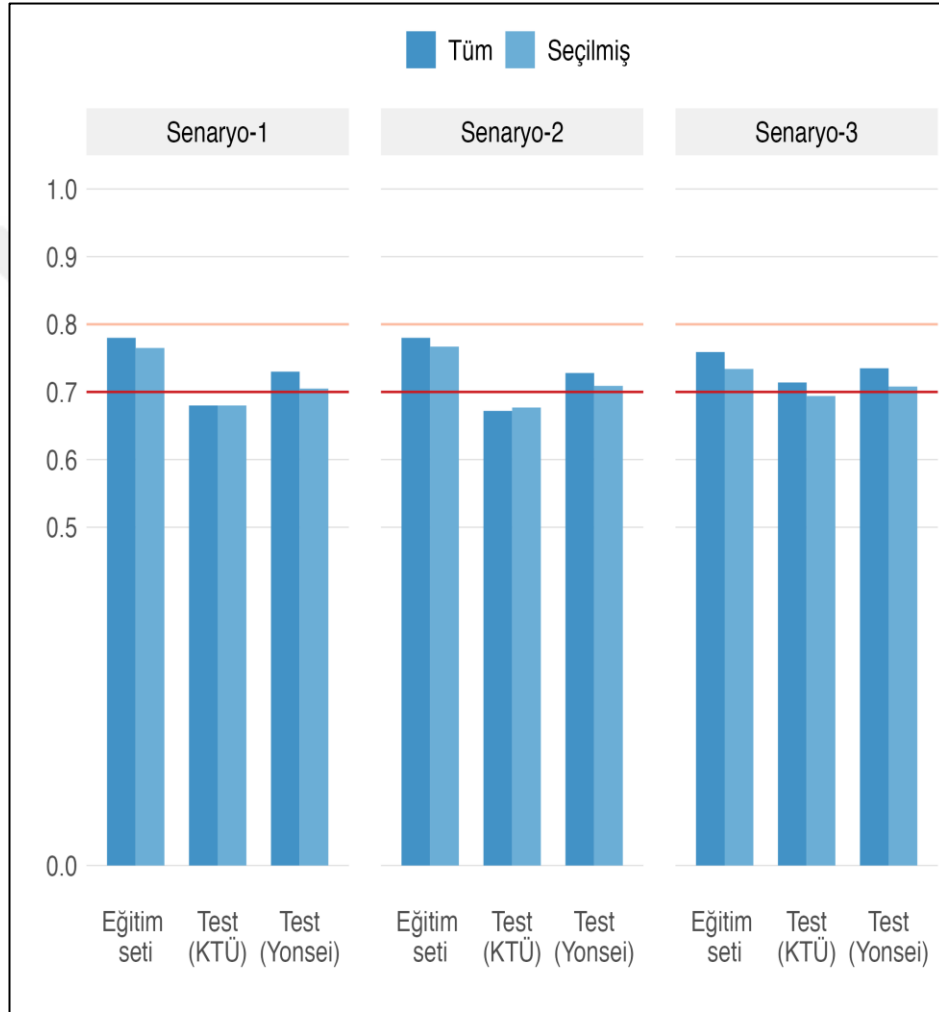
Ek 2. Tidymodels ile Geliştirilen Modellerin Performans Skorları (C-indeks)



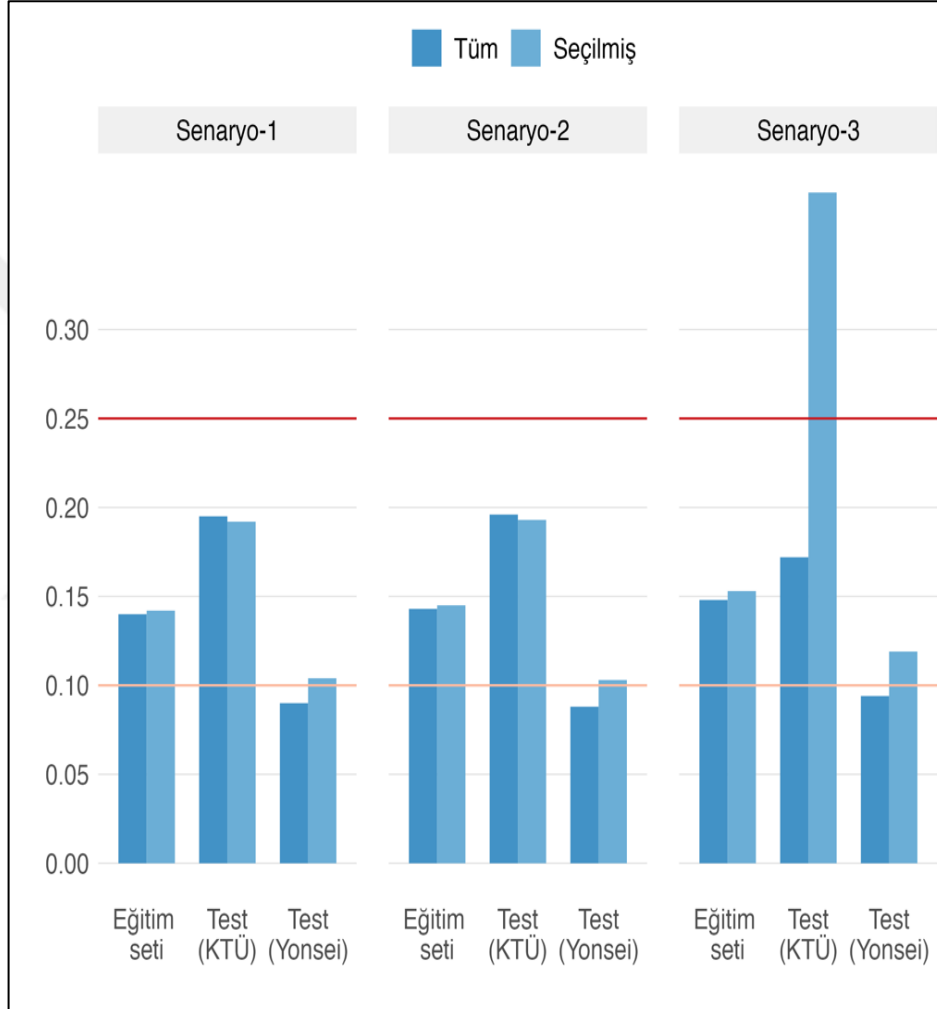
Ek 3. Tidymodels ile Geliştirilen Modellerin Performans Skorları (İBS)



Ek 4. Cox PH ile Geliştirilen Modellerin Performans Skorları (C-indeks)



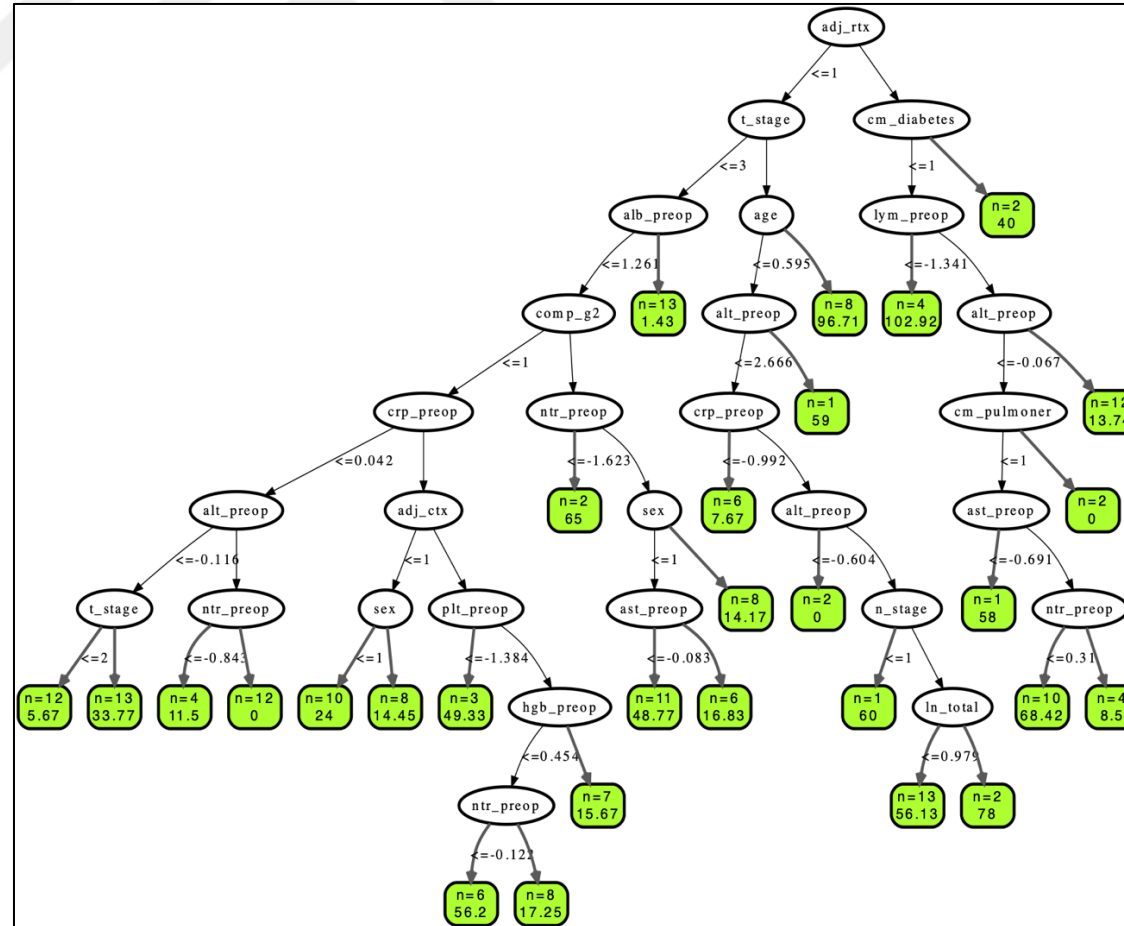
Ek 5. Cox PH ile Geliştirilen Modellerin Performans Skorları (İBS)



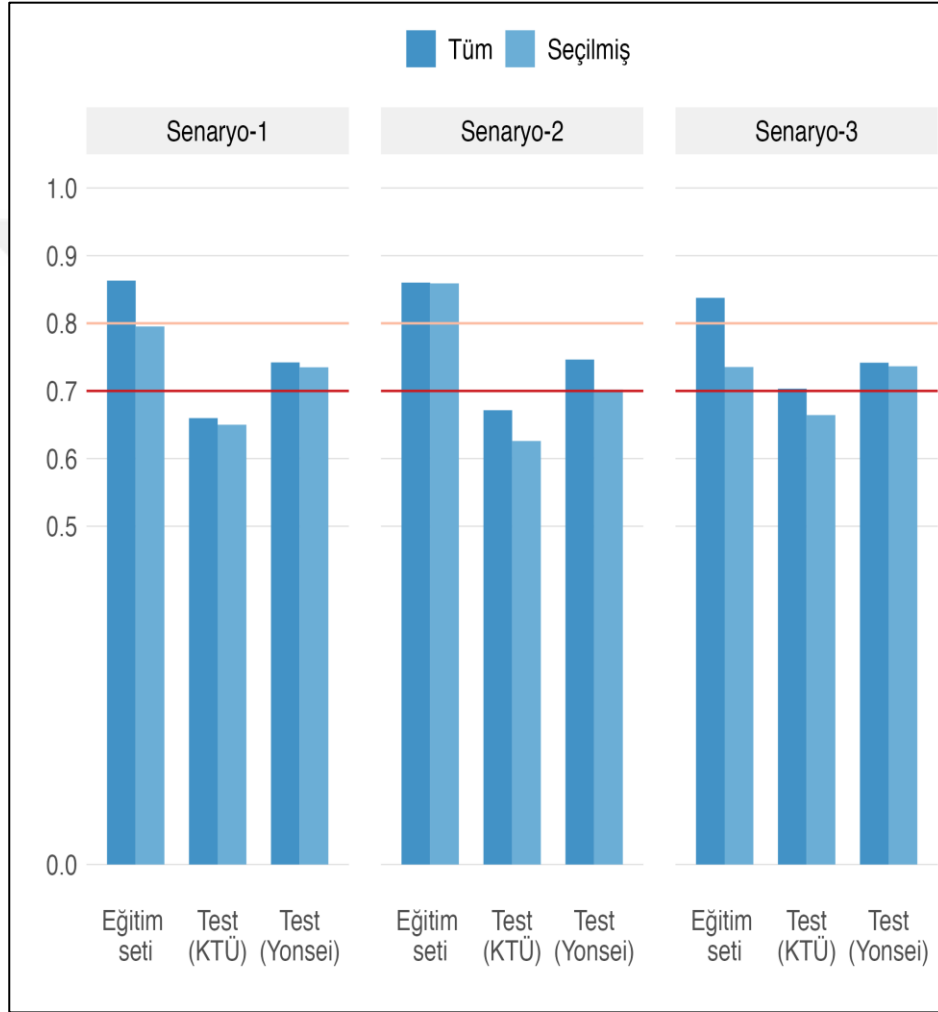
Ek 6. Geliştirilen RF Modellerine Ait Parametre Değerleri ve C-indeks Skorlarının Bir Örneği



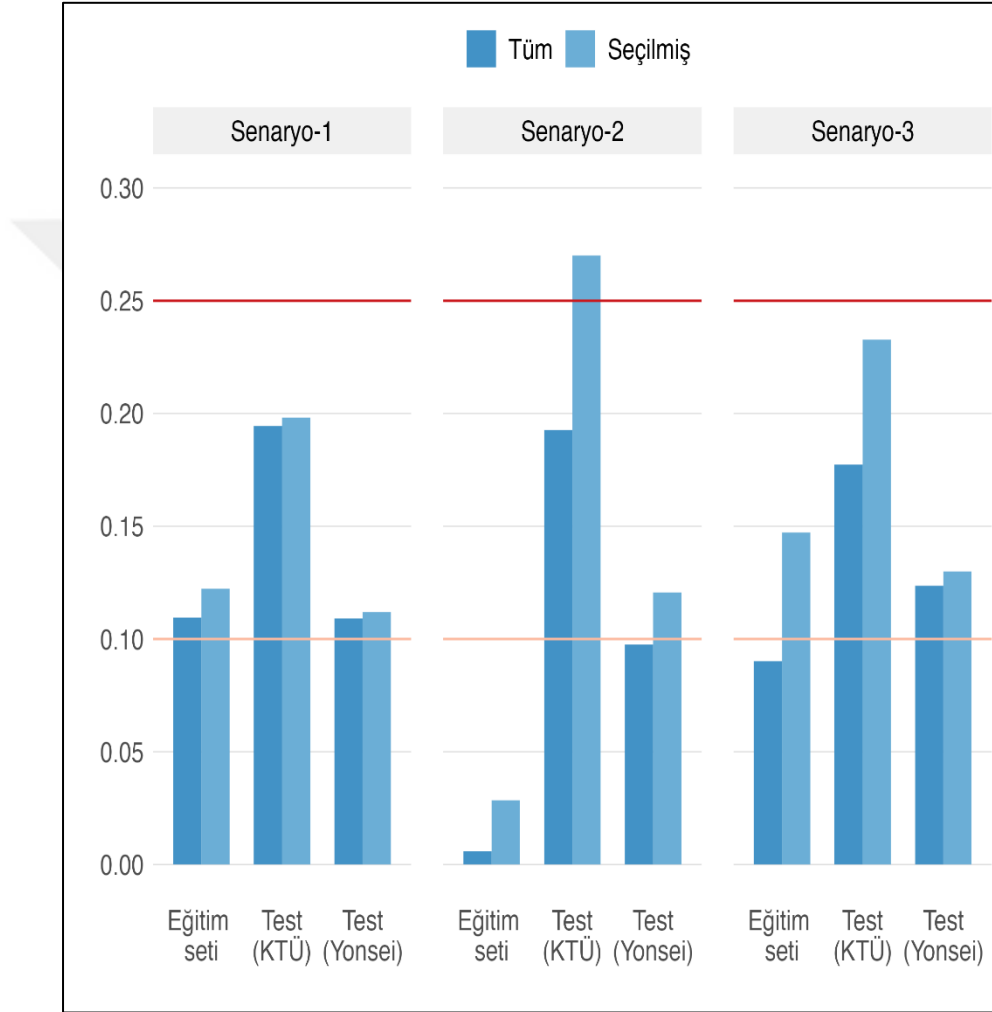
Ek 7. Random Forest Algoritmasında Oluşturulan Ağaç Yapılarına Bir Örnek



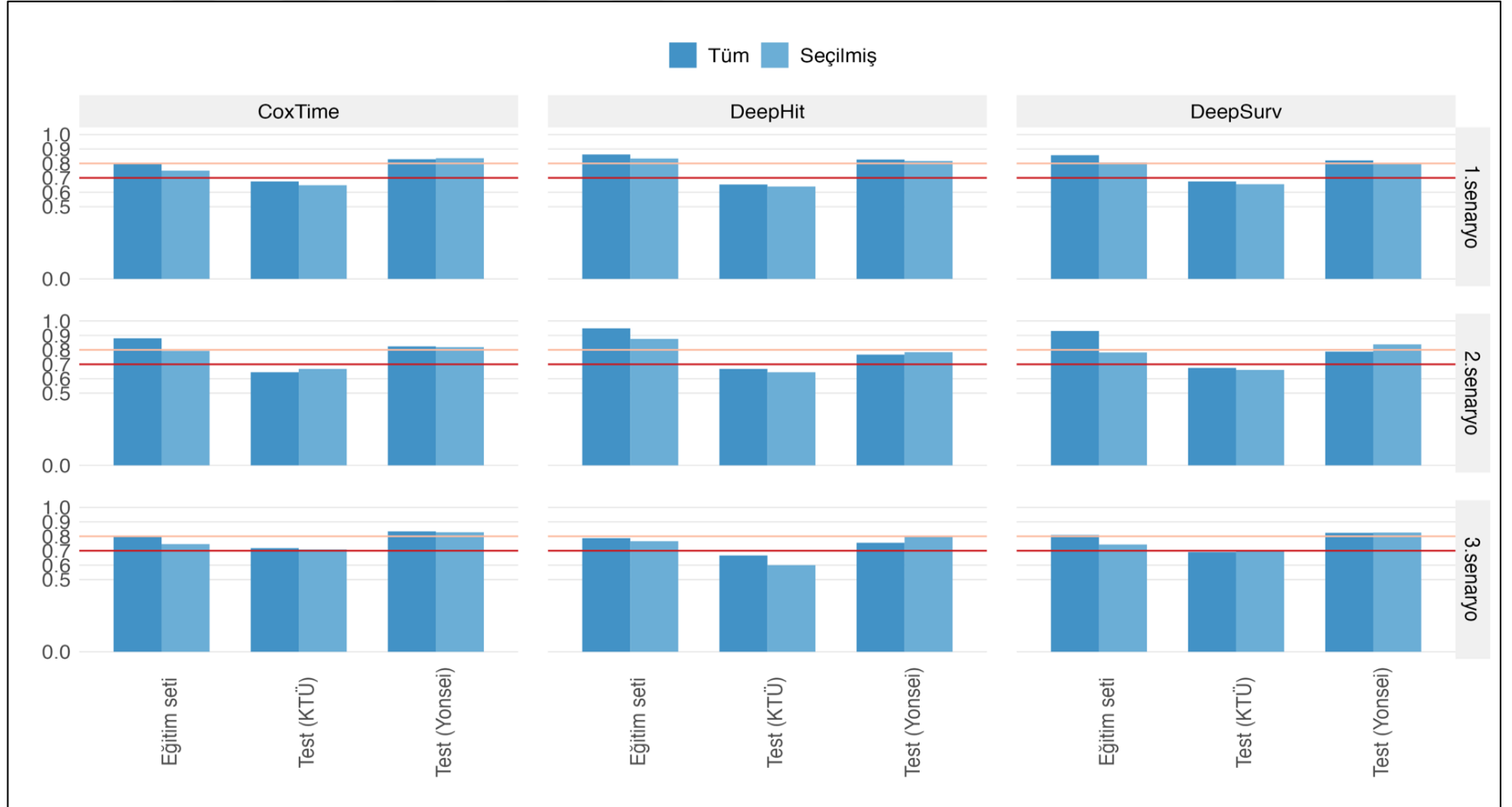
Ek 8. Random Forest ile Geliştirilen Modellerin Performans Skorları (C-indeks)



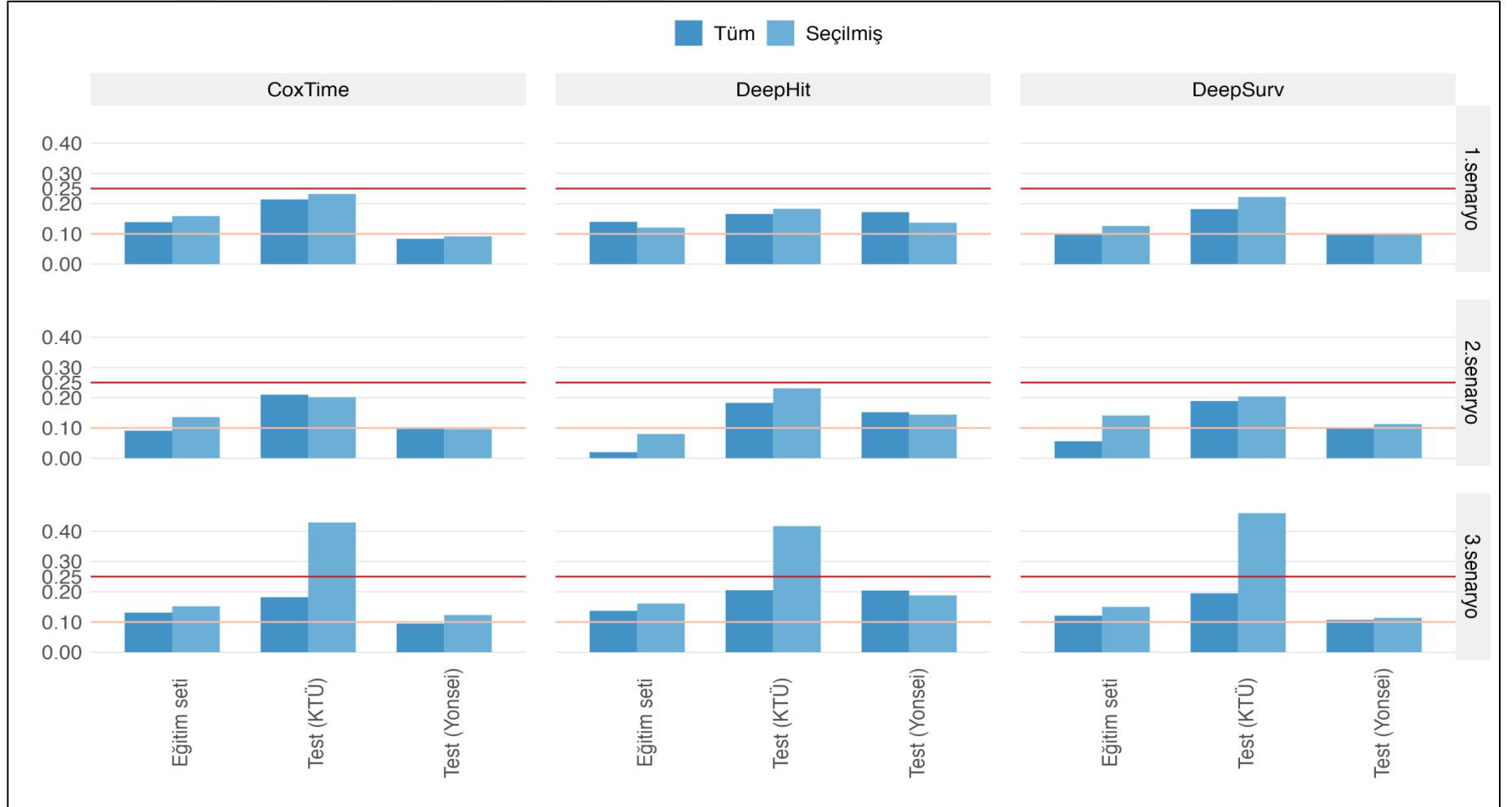
Ek 9. Random Forest ile Geliştirilen Modellerin Performans Skorları (iBS)



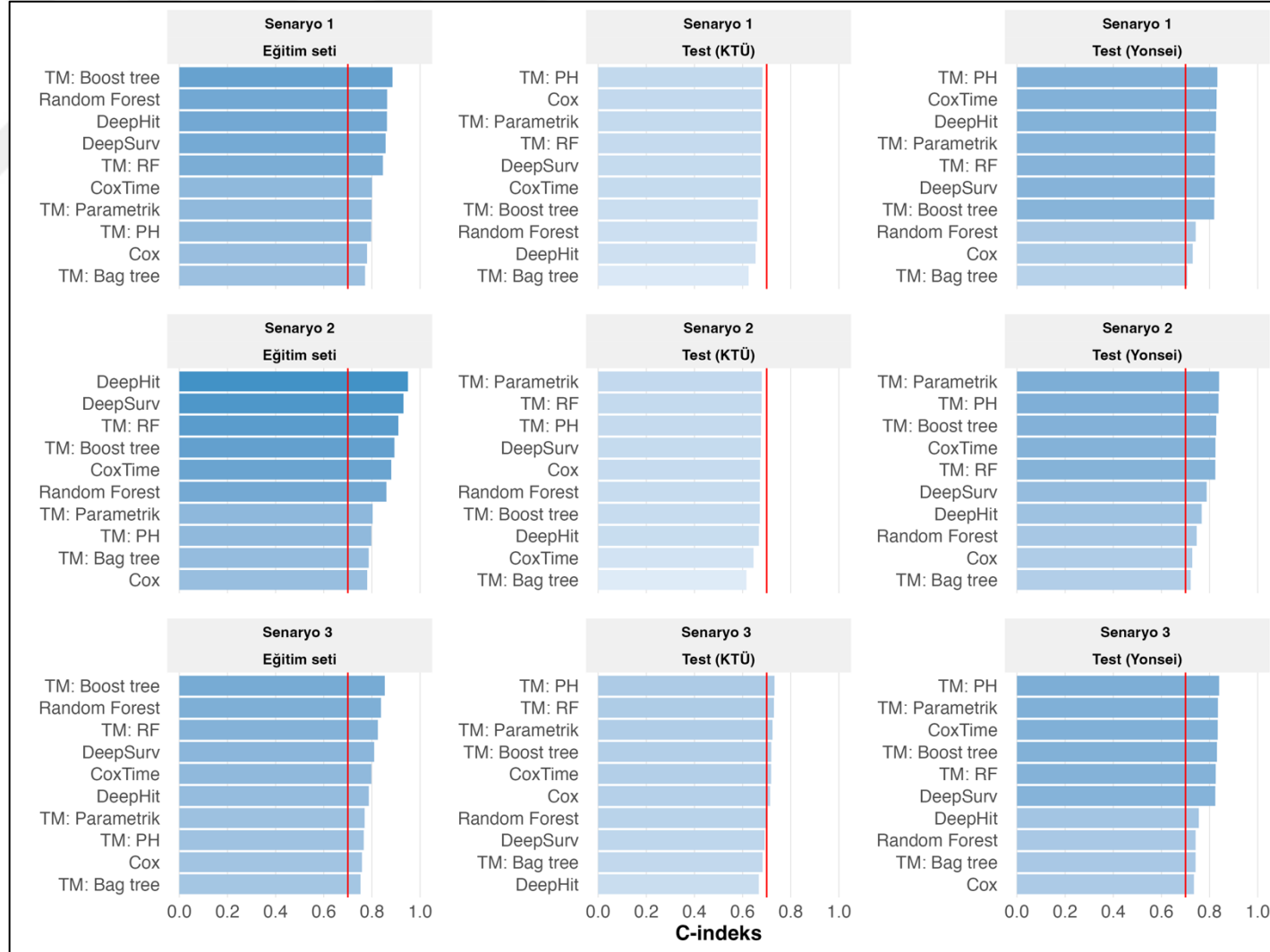
Ek 10. Derin Öğrenme ile Geliştirilen Modellerin Performans Skorları (C-indeks)



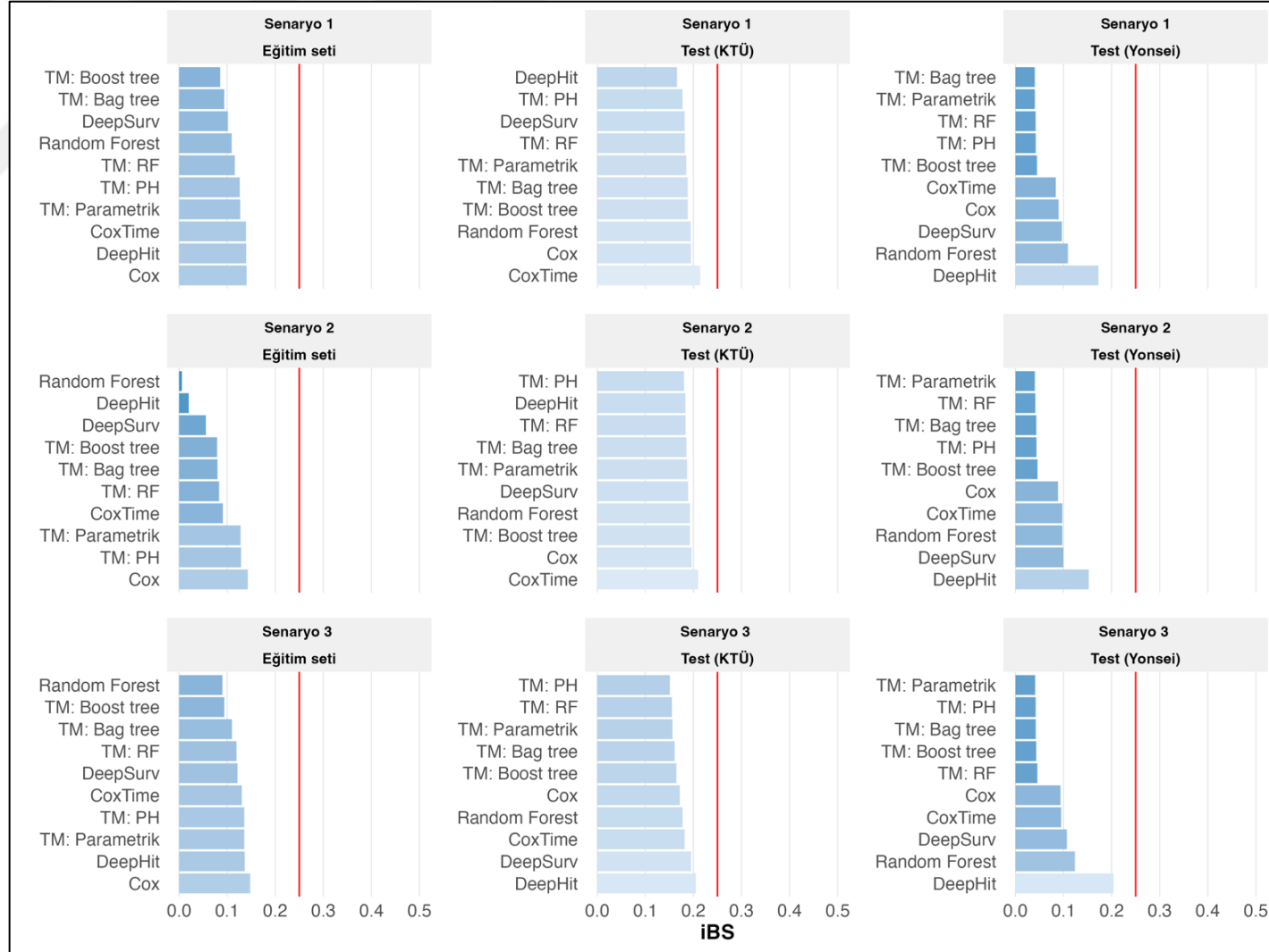
Ek 11. Derin Öğrenme ile Geliştirilen Modellerin Performans Skorları (İBS)



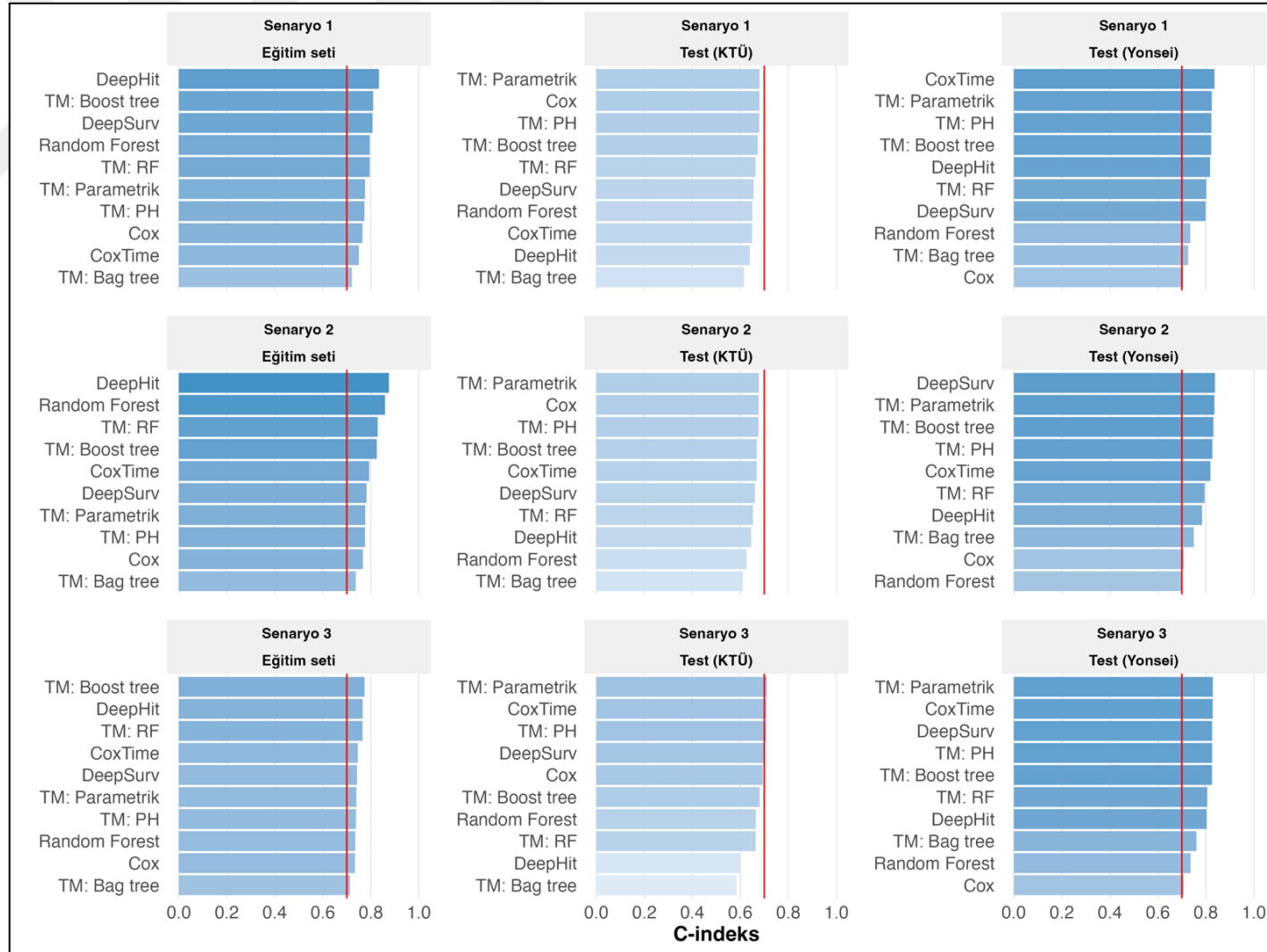
Ek 12. Tahminsel Modelleme için Geliştirilen Tüm Algoritmaların Performans Skorları (Tüm Değişkenler, C-indeks)



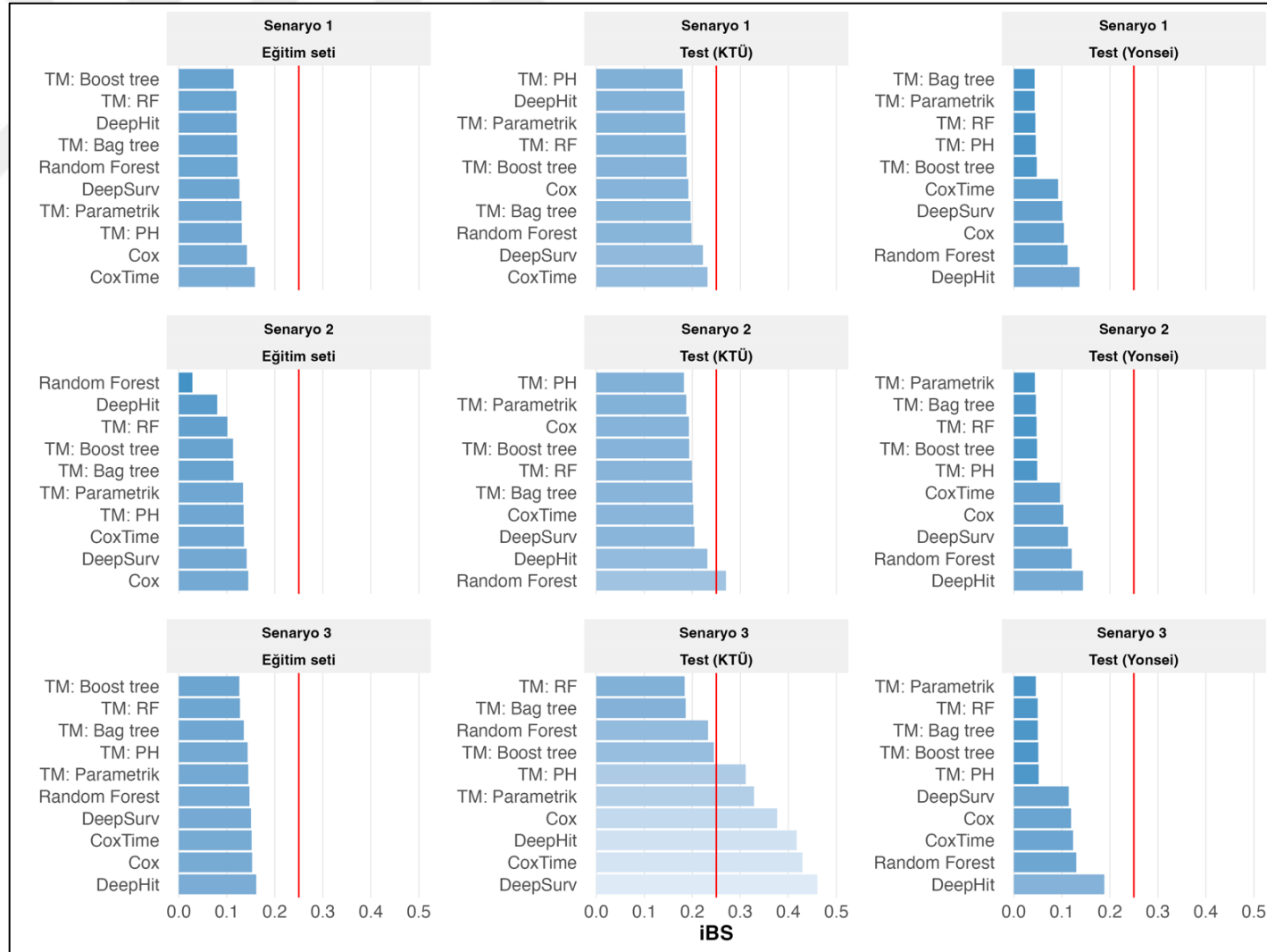
Ek 13. Tahminsel Modelleme için Geliştirilen Tüm Algoritmaların Performans Skorları (Tüm Değişkenler, iBS)



Ek 14. Tahminsel Modelleme için Geliştirilen Tüm Algoritmaların Performans Skorları (Seçilmiş Değişkenler, C-indeks)



Ek 15. Tahminsel Modelleme için Geliştirilen Tüm Algoritmaların Performans Skorları (Seçilmiş Değişkenler, iBS)



YABANCI DİL

İngilizce (YÖKDİL 2017: 96.25, YDS-2017: 83.75)

UZMANLIK ALANI

Mide kanseri, Biyoistatistik, R yazılımı, Veri görselleştirme

YAYINLAR

1. Yildirim R, Guner A, Cekic AB, Usta MA, Ulusahin M, Turkyilmaz S (2023). Outcomes of the use of hyaluronic acid-based wound dressings for the treatment of partial-thickness facial burns. *Journal of Burn Care & Research* 44(3): 551-554.
2. Kurt B, Kırkbir İB, Kurt T, Guner A, Uluşahin M (2023). A novel computer based risk prediction model for vocal cord palsy before thyroidectomy. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*: 107563.
3. Oesophago-Gastric Anastomotic Audit OGAA Collaborative (2023). Postoperative and Pathological Outcomes of CROSS and FLOT as Neoadjuvant Therapy for Esophageal and Junctional Adenocarcinoma: An International Cohort Study From the Oesophagogastric Anastomosis Audit (OGAA). *Annals of Surgery* 277(5): e1026-e1034.
4. GlobalSurg Collaborative, NIHR Global Health Unit on Global Surgery (2023). Impact of malnutrition on early outcomes after cancer surgery: an international, multicentre, prospective cohort study. *Lancet Glob Health* 11(3): 341-349.
5. GlobalSurg Collaborative (2023). Exploring the cost-effectiveness of high versus low perioperative fraction of inspired oxygen in the prevention of surgical site infections among abdominal surgery patients in three low-and middle-income countries. *BJA Open* 7: 100207.
6. Alemdar A, Erhan S, Guner A, Yılmaz İ (2023). Extensive Peritoneal Lavage (EIPL) with Saline After Curative D2 Gastric Resection For Treatment of Locally Advanced Gastric Cancer Patients. *İzmir Tepecik Eğitim Hastanesi Dergisi* 33(1): 85-93.
7. NIHR Global Health Unit on Global Surgery (2022). Elective surgery system strengthening: development, measurement, and validation of the surgical preparedness index across 1632 hospitals in 119 countries. *The Lancet* 400(10363): 1607-1617.

8. Kamarajah SK, Griffiths EA, Collaborative Oesophago-Gastric Anastomotic Audit OGAA (2022). Postoperative and Pathological Outcomes of CROSS and FLOT as Neoadjuvant Therapy for Esophageal and Junctional Adenocarcinoma: An International Cohort Study from the Oesophagogastric Anastomosis Audit (OGAA). *Annals of Surgery*.
9. Guner A, Kim KY, Park SH, Cho M, Kim YM, Hyung WJ, Kim H-I (2022). Safe discharge criteria after curative gastrectomy for gastric cancer. *Journal of Gastric Cancer* 22(4): 395.
10. Oesophago-Gastric Anastomosis Study Group (2022). Erratum to: Comparison of short-term outcomes from the International Oesophago-Gastric Anastomosis Audit (OGAA), the Esophagectomy Complications Consensus Group (ECCG), and the Dutch Upper Gastrointestinal Cancer Audit (DUCA). *BJS Open* 6(1): zrac027.
11. Erkul O, Cekic AB, Cansu A, Yildirim R, Guner A (2022). Effects of sarcopenia on postoperative outcomes in patients who underwent gastrectomy for gastric cancer. *Journal of Surgical Research* 274: 196-206.
12. STARSurg Collaborative, EuroSurg Collaborative (2022). Validation of the OAKS prognostic model for acute kidney injury after gastrointestinal surgery. *BJS Open* 6(1): zrab150.
13. Oesophago-Gastric Anastomosis Study Group on behalf of the West Midlands Research Collaborative (2022). Rates of anastomotic complications and their management following esophagectomy: results of the Oesophago-Gastric Anastomosis Audit (OGAA). *Annals of Surgery* 275(2): 382-391.
14. Oesophago-Gastric Anastomosis Audit study group on behalf of the West Midlands Research Collaborative (2022). The influence of anastomotic techniques on postoperative anastomotic complications: Results of the Oesophago-Gastric Anastomosis Audit. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 164(3): 674-684. e675.
15. Oesophago-Gastric Anastomotic Audit Collaborative (2022). Textbook outcome following oesophagectomy for cancer: international cohort study. *British Journal of Surgery* 109(5): 439-449.

16. GlobalSurg Collaborative, NIHR Global Health Research Unit on Global Surgery (2022). Effects of hospital facilities on patient outcomes after cancer surgery: an international, prospective, observational study. *The Lancet Global Health* 10(7): e1003-e1011.
17. GlobalSurg Collaborative (2022). Use of telemedicine for post-discharge assessment of the surgical wound: international cohort study, and systematic review with meta-analysis. *Annals of Surgery* 277: e1331-e1347.
18. EuroSurg Collaborative (2022). Intraperitoneal drain placement and outcomes after elective colorectal surgery: international matched, prospective, cohort study. *British Journal of Surgery* 109(6): 520-529.
19. COVIDSurg Collaborative, GlobalSurg Collaborative (2022). SARS-CoV-2 infection and venous thromboembolism after surgery: an international prospective cohort study. *Anaesthesia* 77(1): 28-39.
20. COVIDSurg Collaborative (2022). The impact of surgical delay on resectability of colorectal cancer: An international prospective cohort study. *Colorectal Disease* 24(6): 708-726.
21. Usta MA, Ulusahin M, Tayar S, Cekic AB, Kazaz IO, Guner A, Turkyilmaz S (2021). Scoring Systems for the Prediction of Mortality in Patient with Fournier's Gangrene: an Analysis of 60 Patients. *Indian Journal of Surgery* 83(3): 696-702.
22. Oesophago-Gastric Anastomosis Study Group on behalf of the West Midlands Research Collaborative (2021). Postoperative outcomes in oesophagectomy with trainee involvement. *BJS Open* 5(6).
23. Guner A, Cho M, Kim Y-M, Cheong J-H, Hyung WJ, Kim H-I (2021). Prognostic value of postoperative neutrophil and albumin: reassessment one month after gastric cancer surgery. *Frontiers in Oncology* 11: 633924.
24. Erkul O, Cekic AB, Cansu A, Yildirim R, Guner A (2021). A prospective evaluation of the effects of sarcopenia on postoperative outcomes in patients undergoing gastrectomy for gastric cancer. *Clinical Nutrition ESPEN* 46(PD-15): S567-S568.
25. COVIDSurg Collaborative, GlobalSurg Collaborative (2021). SARS-CoV-2 vaccination modelling for safe surgery to save lives: data from an international prospective cohort study. *British Journal of Surgery* 108(9): 1056-1063.

26. Oesophago-Gastric Anastomosis Study Group on behalf of the West Midlands Research Collaborative (2021). Comparison of short-term outcomes from the international oesophago-gastric anastomosis audit (OGAA), the esophagectomy complications consensus group (ECCG), and the Dutch upper gastrointestinal cancer audit (DUCA). *BJS Open* 5(3): zrab010.
27. Oesophago-Gastric Anastomosis Study Group on the West Midlands Research Collaborative (2021). Anastomotic leak following oesophagectomy: research priorities from an international Delphi consensus study. *British Journal of Surgery* 108(1): 66-73.
28. Oesophago-Gastric Anastomotic Audit Collaborative (2021). Mortality from esophagectomy for esophageal cancer across low, middle, and high-income countries: an international cohort study. *European Journal of Surgical Oncology* 47(6): 1481-1488.
29. GlobalSurg Collaborative, National Institute for Health Research Global Health Research Unit on Global Surgery (2021). Global variation in postoperative mortality and complications after cancer surgery: a multicentre, prospective cohort study in 82 countries. *The Lancet* 397(10272): 387-397.
30. COVIDSurg Collaborative, GlobalSurg Collaborative (2021). Effects of pre-operative isolation on postoperative pulmonary complications after elective surgery: an international prospective cohort study. *Anaesthesia* 76(11): 1454-1464.
31. COVIDSurg Collaborative, GlobalSurg Collaborative (2021). Timing of surgery following SARS-CoV-2 infection: an international prospective cohort study. *Anaesthesia* 76(6): 748-758.
32. CovidSURG Collaborative (2021). Effect of COVID-19 pandemic lockdowns on planned cancer surgery for 15 tumour types in 61 countries: an international, prospective, cohort study. *The Lancet Oncology* 22(11): 1507-1517.
33. Coccolini F, Kluger Y, Moore EE, Maier RV, Coimbra R, Ordoñez C, Ivatury R, Kirkpatrick AW, Biffl W, Sartelli M (2021). Trauma quality indicators: internationally approved core factors for trauma management quality evaluation. *World Journal of Emergency Surgery* 16: 1-10.

34. Alkhaffaf B, Metryka A, Blazeby JM, Glennly A-M, Williamson PR, Bruce IA, GASTROS International Working Group (2021). How are trial outcomes prioritised by stakeholders from different regions? Analysis of an international Delphi survey to develop a core outcome set in gastric cancer surgery. *PLoS One* 16(12): e0261937.
35. Alkhaffaf B, Metryka A, Blazeby JM, Glennly A-M, Adeyeye A, Costa PM, Diez Del Val I, Gisbertz SS, Guner A, Law S (2021). Core outcome set for surgical trials in gastric cancer (GASTROS study): international patient and healthcare professional consensus. *British Journal of Surgery* 108(10): 1216-1224.
36. Alkhaffaf B, Blazeby JM, Metryka A, Glennly A-M, Adeyeye A, Costa PM, Del Val ID, Gisbertz SS, Guner A, Law S (2021). Methods for conducting international Delphi surveys to optimise global participation in core outcome set development: a case study in gastric cancer informed by a comprehensive literature review. *Trials* 22(1): 410.
37. Yıldırım R, Candaş B, Usta MA, Türkyılmaz S, Çalık A, Güner A (2020). Efficacy of stomach-partitioning on gastric emptying in patients undergoing palliative gastrojejunostomy for malign gastric outlet obstruction. *Turkish Journal of Trauma & Emergency Surgery/Ulusal Travma ve Acil Cerrahi Dergisi* 26(5).
38. Yıldırım R, Candaş Altınbaş B, Usta M, Erkul O, Türkyılmaz S, Güner A (2020). Comparison of nutritional screening tools in patients undergoing surgery for gastric cancer. *Medical Bulletin of Haseki* 2020;58:153-161
39. Guner A, Hyung WJ (2020). Advantages of splenic hilar lymph node dissection in proximal gastric cancer surgery. *Journal of Gastric Cancer* 20(1): 19.
40. Guner A (2020). The efficacy of clinical pathway in gastric cancer surgery. *Turkish Journal of Surgery* 36(1): 39.
41. Delisle M PJ, Panda N, Koritsanszky L, Sonnay Y, Lipsitz S, Pearse R, Harrison EM, Biccard B, Weiser TG, Haynes AB, GlobalSurg Collaborative (2020). Variation in global uptake of the surgical safety checklist. *British Journal of Surgery* 107(2): e151-e160.
42. De Simone B, Ansaloni L, Sartelli M, Kluger Y, Abu-Zidan FM, Biffi WL, Heyer A, Coccolini F, Baiocchi GL, OBA Trial supporters (2020). The Operative management in Bariatric Acute abdomen (OBA) Survey: long-term complications of bariatric surgery and the emergency surgeon's point of view. *World Journal of Emergency Surgery* 15(1): 1-9.

43. GlobalSurg Collaborative (2020). Surgical site infection after gastrointestinal surgery in children: an international, multicentre, prospective cohort study. *BMJ Global Health* 5(12): e003429.
44. EuroSurg Collaborative (2020). Safety and efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs to reduce ileus after colorectal surgery. *British Journal of Surgery* 107(2): e161-e169.
45. EuroSurg Collaborative (2020). Timing of nasogastric tube insertion and the risk of postoperative pneumonia: an international, prospective cohort study. *Colorectal Disease* 22(12): 2288-2297.
46. EuroSurg Collaborative (2020). Safety of hospital discharge before return of bowel function after elective colorectal surgery. *British Journal of Surgery* 107(5): 552-559.
47. Aktas A, Ulusahin M, Cekic AB, Ates M, Reis ME, Tayar S, Usta MA, Guner A, Turkyilmaz S, Agaoglu N (2020). Risk factors affecting the success of percutaneous cholecystostomy treatment in high-risk patients with acute cholecystitis. *Annals of Medical Research*, 27(10): 2695–2700.
48. Aktas A, Cekic AB, Ates M, Reis ME, Ulusahin M, Guner A, Turkyilmaz S (2020). Perioperative or intraoperative blood transfusion increases the risk of postoperative pancreatic fistula following pancreaticoduodenectomy *Annals of Medical Research*, 27(10): 2585–2591.
49. Tayar S, Uluşahin M, Çekiç AB, Guner A, Türkyılmaz S (2019). A Rare Cause of Small Bowel Obstruction: Incarcerated Obturator Hernia. *Medical Bulletin of Haseki* 57(3): 332 - 335.
50. Sartelli M, Abu-Zidan FM, Labricciosa FM, Kluger Y, Coccolini F, Ansaloni L, Leppäniemi A, Kirkpatrick AW, Tolonen M, Tranà C (2019). Physiological parameters for Prognosis in Abdominal Sepsis (PIPAS) Study: a WSES observational study. *World Journal of Emergency Surgery* 14(1): 1-11.
51. Küpeli A, Bulut E, Cansu A, Güner A, Soytürk M, DANIŞAN G (2019). Contribution of DECT in detecting serosal invasion of gastric cancer. *Turkish Journal of Medical Sciences* 49(3): 782-788.
52. Kucuktulu E, Yurekli A, Topbas M, Kece C, Guner A, Kucuktulu U (2019). Comparisons between the dosimetric and clinical outcomes of tomotherapy and 3D conformal radiotherapy in gastric cancer treatment. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP* 20(2): 595.

53. Guner A, Yildirim R (2019). Surgical management of metastatic gastric cancer: moving beyond the guidelines. *Translational Gastroenterology and Hepatology* 4: 58.
54. Guner A, Kim H-I (2019). Biomarkers for evaluating the inflammation status in patients with cancer. *Journal of Gastric Cancer* 19(3): 254-277.
55. Oesophago-Gastric Anastomosis Study Group on behalf of the West Midlands Research Collaborative (2019). International variation in surgical practices in units performing oesophagectomy for oesophageal cancer: a unit survey from the Oesophago-Gastric Anastomosis Audit (OGAA). *World Journal of Surgery* 43: 2874-2884.
56. GlobalSurg Collaborative (2019). Global variation in anastomosis and end colostomy formation following left-sided colorectal resection. *BJS Open* 3(3): 403-414.
57. GlobalSurg Collaborative (2019). Pooled analysis of WHO Surgical Safety Checklist use and mortality after emergency laparotomy. *British Journal of Surgery* 106(2): e103-e112.
58. Wysocki AP, Andersson RE, Gips M, Girgin M, Guner A, Immerman S, Kanat BH, Kayaalp C, Milone M, Petersen S (2018). Towards a classification for sacrococcygeal pilonidal disease—Berlin 2017. *Pilonidal Sinus Journal* 4(1): 5-12.
59. Uluşahin M, Yıldırım R, Tomas K, Bodur MS, Tayar S, Türkyılmaz S, Güner A (2018). Intra-gastric Migration of Gastric Band Diagnosed During Surgery: A Case Report and Literature. *Medical Bulletin of Haseki* 56(4): 341-345.
60. Sartelli M, Baiocchi GL, Di Saverio S, Ferrara F, Labricciosa FM, Ansaloni L, Coccolini F, Vijayan D, Abbas A, Abongwa HK (2018). Prospective observational study on acute appendicitis worldwide (POSAW). *World Journal of Emergency Surgery* 13(1): 1-10.
61. Guner A, Kim SY, Yu JE, Min IK, Roh YH, Roh C, Seo WJ, Cho M, Choi S, Choi YY (2018). Parameters for predicting surgical outcomes for gastric cancer patients: simple is better than complex. *Annals of Surgical Oncology* 25: 3239-3247.
62. Guner A, Kim H-I (2018). ASO author reflections: parameters for predicting surgical outcomes for gastric cancer patients: simple is better than complex. *Annals of Surgical Oncology* 25: 699-700.
63. GlobalSurg Collaborative (2018). Surgical site infection after gastrointestinal surgery in high-income, middle-income, and low-income countries: a prospective, international, multicentre cohort study. *The Lancet Infectious Diseases* 18(5): 516-525.

64. Collaborative E (2018). Body mass index and complications following major gastrointestinal surgery: a prospective, international cohort study and meta-analysis. *Colorectal Disease* 20(8): O215-O225.
65. Bodur M, Yildirim R, Turkyilmaz S, Guner A (2018). Laparoscopic repair of left paraduodenal hernia-a video vignette. *Colorectal Disease* 20(8): 735-735.
66. Turkyilmaz S, Ulusahin M, Celebi B, Cekic A, Mungan S, Kucuktulu U, Tasdelen A, Guner A, Cinel A (2017). Thyroid nodules classified as atypia or follicular lesions of undetermined significance deserve further research: analysis of 305 surgically confirmed nodules. *Cytopathology* 28(5): 391-399.
67. Lee JH, Tanaka E, Woo Y, Güner A, Son T, Kim HI, Hyung WJ (2017). Advanced real-time multi-display educational system (ARMES): An innovative real-time audiovisual mentoring tool for complex robotic surgery. *Journal of Surgical Oncology* 116(7): 894-897.
68. Kandaz M, Çekiç A, Güler O, Usta M, Güner A, Türkyılmaz S, Yöney A (2017). Long-Term Effect of Chemoradiotherapy At Gastric Cancer on Pancreas. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences (IOSR-JDMS)* 16(11).
69. Guner A, Cho M, Son T, Kim H-I, Noh SH, Hyung WJ (2017). Improved glycemic control with proximal intestinal bypass and weight loss following gastrectomy in non-obese diabetic gastric cancer patients. *Oncotarget* 8(61): 104605.
70. Guner A (2017). Recent trends of gastric cancer treatment in Turkey. *Translational Gastroenterology and Hepatology* 2: 31.
71. Cho I, Kwon IG, Guner A, Son T, Kim H-I, Kang DR, Noh SH, Lim JS, Hyung WJ (2017). Consideration of clinicopathologic features improves patient stratification for multimodal treatment of gastric cancer. *Oncotarget* 8(45): 79594.
72. Guner A, Son T, Cho I, Kwon IG, An JY, Kim H-I, Cheong J-H, Noh SH, Hyung WJ (2016). Liver-directed treatments for liver metastasis from gastric adenocarcinoma: comparison between liver resection and radiofrequency ablation. *Gastric Cancer* 19: 951-960.
73. Guner A, Cekic AB, Boz A, Turkyilmaz S, Kucuktulu U (2016). A proposed staging system for chronic symptomatic pilonidal sinus disease and results in patients treated with stage-based approach. *BMC Surgery* 16: 1-7.

74. Choi YY, An JY, Guner A, Kang DR, Cho I, Kwon IG, Shin HB, Hyung WJ, Noh SH (2016). Skip lymph node metastasis in gastric cancer: is it skipping or skipped? *Gastric Cancer* 19: 206-215.
75. Sartelli M, Abu-Zidan FM, Catena F, Griffiths EA, Di Saverio S, Coimbra R, Ordoñez CA, Leppaniemi A, Fraga GP, Coccolini F (2015). Global validation of the WSES Sepsis Severity Score for patients with complicated intra-abdominal infections: a prospective multicentre study (WISS Study). *World Journal of Emergency Surgery* 10(1): 1-8.
76. Kwon IG, Cho I, Guner A, Kim H-i, Noh SH, Hyung WJ (2015). Minimally invasive surgery as a treatment option for gastric cancer in the elderly: comparison with open surgery for patients 80 years and older. *Surgical Endoscopy* 29: 2321-2330.
77. Kim Y-N, Yoo Y-C, Guner A, Cho I, Kwon IG, Kim YN, Kim H-I (2015). Comparison of perioperative surgical outcomes between a bipolar device and an ultrasonic device during laparoscopic gastrectomy for gastric cancer. *Surgical Endoscopy* 29: 589-595.
78. Kim DG, Kim H-I, Guner A, Cho I, Kwon IG, Choi YY, Shin HB, Hyung WJ (2015). Liver retraction by double-sling suture for laparoscopic gastrectomy. *Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques* 25(2): 112-116.
79. Karyağar S, Kesici U, Karyağar S, Kece C, Güner A, Duman G, Küçütulu U (2015). Subcutaneous and muscular metastasis of the colorectal cancer on F-18 FDG PET/CT. *Turk J Gastroenterol* 26: 195-196.
80. Guner A, Cekic AB (2015). Pilonidal sinus—challenges and solutions. *Open Access Surgery*: 67-71.
81. Ozkan OF, Ozkul F, Guner A, Cekic AB, Çağılıcı A (2014). Isolated left sided Diaphragmatic injury due to blunt trauma. *Eur J Gen Med* 11(3): 197-199.
82. Ozkan O, Guner A, Kaya U, Kece C, Reis E, Kesici S (2014). Evaluation of CR-POSSUM, original ACPGBI and new ACPGBI scoring systems for colorectal cancer surgery. *Chirurgia (Bucur)* 109(6): 800-805.
83. Kwon IG, Cho I, Guner A, Choi YY, Shin HB, Kim H-I, An JY, Cheong J-H, Noh SH, Hyung WJ (2014). Minimally invasive surgery for remnant gastric cancer: a comparison with open surgery. *Surgical endoscopy* 28: 2452-2458.
84. Guner A, Hyung WJ (2014). Minimally invasive surgery for gastric cancer. *Turkish Journal of Surgery* 30(1): 1-9.

85. Ozkan OF, Ozkul F, Caymaz I, Güner A, Kant A, Reis E (2013). A case of intestinal obstruction due to ileocecal tuberculosis. *The Turkish Journal of Gastroenterology* 24(2): 190-192.
86. Kucuktulu E, Kucuktulu U, Guner A, Cobanoglu HB, Mungan S, Mirik AO (2013). Pancreatic tumor metastasis of the tongue. *Journal of Case Reports* 3(2): 385-389.
87. Kucuktulu E, Guner A, Kahraman I, Topbas M, Kucuktulu U (2013). The protective effects of glutamine on radiation-induced diarrhea. *Supportive Care in Cancer* 21: 1071-1075.
88. Guner A, Ozkan O, Kece C, Kesici S, Kucuktulu U (2013). Modification of the Bascom cleft lift procedure for chronic pilonidal sinus: results in 141 patients. *Colorectal Disease* 15(7): e402-e406.
89. Guner A, Mentese U, Kece C, Kucuktulu U (2013). A rare and forgotten diagnosis of gastrointestinal bleeding: primary aortoduodenal fistula. *BMJ Case Reports* 2013: bcr2013008712.
90. Guner A, Kaya U, Kece C, Kucuktulu U (2013). Is non-operative management feasible for splenic injury due to colonoscopy? *BMJ Case Reports* 2013: bcr2013009286.
91. Guner A, Boz A, Ozkan OF, Ileli O, Kece C, Reis E (2013). Limberg flap versus Bascom cleft lift techniques for sacrococcygeal pilonidal sinus: prospective, randomized trial. *World Journal of Surgery* 37: 2074-2080.
92. Bozkurt S, Güner A, Kadioğlu H, Kece C, Reis E, Coşkun H (2013). The effects of different mechanisms on the development of post-ERCP pancreatitis in an ERCP model in rats. *The Turkish Journal of Gastroenterology* 24(6): 469-475.
93. Özkan ÖF, Ümit K, Ali G, Cevizci S, Özkul F, Sezer C, Erhan R (2012). Bir eğitim ve araştırma hastanesinde kolorektal kanser hastalarının demografik dağılımı ve hastalık özellikleri. *Pamukkale Medical Journal* 5(3): 132.
94. Ozkan OF, Guner A, Cekic AB, Turan T, Kaya U, Reis E (2012). Iliopsoas haematoma: a rare complication of warfarin therapy. *J Coll Physicians Surg Pak* 22(10): 673-674.
95. Guner A, Ozkan OF, Bekar Y, Kece C, Kaya U, Reis E (2012). Management of delayed presentation of a right-side traumatic diaphragmatic rupture. *World Journal of Surgery* 36: 260-265.

96. Guner A, Keçe C, Boz A, Kahraman İ, Reis E (2012). A rare cause of small bowel obstruction in adults: persistent omphalomesenteric duct. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 18(5): 446-448.
97. Guner A, Karyagar S, Livaoglu A, Kece C, Kucuktulu U (2012). Small bowel intussusception due to metastasized sarcomatoid carcinoma of the lung: a rare cause of intestinal obstruction in adults. *Case Reports in Surgery* 2012.
98. Guner A, Kahraman I, Ozkan OF, Aktas A, Kece C (2012). Transstomal small bowel evisceration after colonic perforation secondary to ischemic colitis. *Case Reports in Surgery* 2012.
99. Guner A, Kahraman I, Aktas A, Kece C, Reis E (2012). Gastric outlet obstruction due to duodenal bezoar: a case report. *International Journal of Surgery Case Reports* 3(11): 523-525.
100. Guner A, Hos G, Kahraman I, Kece C (2012). Transabdominal migration of retained surgical sponge. *Case Reports in Medicine* 2012.
101. Guner A, Karyagar S, Ozkan O, Kece C, Reis E (2011). Parathyroid cyst: the forgotten diagnosis of a neck mass. *Journal of Surgical Case Reports* 2011(8): 4-4.
102. Guner A, Bekar Y, Kece C, Kahraman I, Sezer C, Reis E (2011). Delayed enterothorax and hepatothorax due to missed right-sided traumatic diaphragmatic rupture. *The American Journal of Emergency Medicine* 30(1): 263. e267-210.
103. Güner A, Güler K, Bozkurt S, Kaya MA, Leblebici İM (2009). Anterior Lichtenstein Repair versus Posterior Preperitoneal Repair Techniques for Recurrent Inguinal Hernia. *Erciyes Medical Journal* 31(1): 37-43.
104. Kaynak B, Celik F, Guner A, Guler K, Kaya MA, Celik M (2007). Moloney darn repair versus Lichtenstein mesh hernioplasty for open inguinal hernia repair. *Surgery today* 37: 958-960.
105. Güner A, Kaya MA, Aydın A, Bozkurt S, Kılıç YE, Güler K, Çelik F (2007). Multinodüler guatr nedeniyle ameliyat edilen hastalarda insidental tiroid karsinomu. *Turkish Journal of Surgery* 23(3): 087-091.
106. Güner A, Barlas D, Çelik F (2007). Pilomatriksoma'nın çok nadir bir prezentasyonu: Pilonoidal sinus. *Erciyes Tıp Dergisi* 29(6): 467-469.
107. Bozkurt S, Karakan İ, Güner A, Kaya MA, Çelik F (2007). Perforated sigmoid colon carcinoma presenting as a thigh abscess. *Göztepe Tıp Dergisi* 22(2): 74-76.

108. Aydın A, Kaya MA, Belen H, Güner A, Güler K, Çelik F (2007). Sürrenal Kitlelerin Boyutlarının Değerlendirilmesinde ve Cerrahi Tedavisinde Bilgisayarlı Tomografinin Güvenilirliği. Cerrahpaşa Tıp Dergisi 38(1): 6-10.
109. Guner A, Kaya M, Barlas D, Leblebici M, Celik F (2006). Politravmaya Ugramış Hastanın Nakli: Hastane Öncesi Travma Organizasyonunda 112 Acil ve Özel Sektör Ambulansları arasındaki farklılıkların değerlendirilmesi. Ulusal Afet Dergisi 1(2): 86-90.
110. Guner A, Aydın A, Çelik F (2006). Cystic hygromas in adults: Report of two cases. Bakirkoy Med J 2(3): 101-103.

İNTERNET SİTESİ

1. aliguner.com
2. datavizmed.com